

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 2 February

Original Article

[4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate \(MTBITC\) induced apoptotic cell death and G2/M cell cycle arrest via ROS production in human esophageal epithelial cancer cells](#)

Tadashi Hirata, Young-Man Cho, Isamu Suzuki, Takeshi Toyoda, Jun-ichi ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(2): 73-81

Original	Google translation
<p>To investigate the chemopreventive mechanisms of 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC), we analyzed cell viability, cell cycle distribution, and expression levels for cell cycle and apoptosis-related proteins in MTBITC-treated malignant esophageal KYSE510 cells, with and without the reactive oxygen species (ROS) scavenger <i>N</i>-acetyl-L-Cysteine (NAC). MTBITC dose-dependently reduced cell viability and Bcl2 protein expression, while it induced cleavages of caspase-3, caspase-9, and PARP-1, suggesting that reduced cell viability occurred through the mitochondrial apoptotic pathway in KYSE510 cells. In cell cycle distribution analysis, MTBITC (20-40 μM) induced cell cycle arrest at G2/M phase. Furthermore, MTBITC induced Chk1 and Akt phosphorylations and decreased p27 protein expression. Both apoptotic- and cell cycle-related changes induced by MTBITC treatment were abolished by NAC. These results suggest that</p>	<p>4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) の化学予防メカニズムを調査するために、MTBITC 処理した悪性食道 KYSE510 細胞の細胞生存率、細胞周期分布、細胞周期およびアポトーシス関連タンパク質の発現レベルを分析しました。活性酸素種 (ROS) スカベンジャー <i>N</i>-アセチル-L-システイン (NAC)。MTBITC は用量依存的に細胞生存率と Bcl2 タンパク質発現を低下させたが、カスパーゼ-3、カスパーゼ-9、および PARP-1 の切断を誘発し、KYSE510 細胞のミトコンドリアアポトーシス経路を通じて細胞生存率の低下が起こったことを示唆した。細胞周期分布分析では、MTBITC (20~40 μM) は G2 / M 期で細胞周期停止を誘発しました。さらに、MTBITC は Chk1 および Akt のリン酸化を誘導し、p27 タンパク質の発現を減少させました。MTBITC 治療によって誘発されたアポトーシス関連および細胞周期関連の変化は、NAC によって廃止されました。これらの結果は、MTBITC がミトコンドリアのアポトーシス細胞死、G2 / M 細胞周期の停止、および ROS 産生の誘導を介した癌細胞の排除による食道発癌の化学予防の可能性</p>

Google translation/AEIC trial

MTBITC has chemopreventive potential for esophageal carcinogenesis by elimination of cancer cells via induction of mitochondrial apoptotic cell death, G2/M cell cycle arrest, and ROS production.	を持っていることを示唆しています。
--	-------------------

Original Article

[Arsenite suppresses NO production evoked by lipopolysaccharide and poly\(I:C\) via the suppression of interferon- \$\beta\$ expression in RAW264.7 cells](#)

Hiromasa Tsuyama, Hitomi Fujishiro, Seiichiro Himeno, Daigo Sumi

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(2): 83-92

Original	Google translation
Immunological functions are disturbed in humans who have been chronically exposed to arsenic via contaminated groundwater. Little is known about the specific mechanisms underlying the impairment of immunological defense system caused by arsenic. The activation of macrophage cells upon infection with bacteria and viruses plays important roles in the defense against these pathogens. Here we show that exposure to arsenite (As(III)) suppresses nitric oxide (NO) production in murine RAW264.7 macrophage cells stimulated with lipopolysaccharide (LPS) and poly(I:C), the compounds mimicking bacterial and viral infection, respectively. As(III) suppressed the LPS- or poly(I:C)-evoked induction of inducible NO synthase (iNOS) without affecting the	免疫学的機能は、汚染された地下水を介してヒ素に慢性的にさらされた人間では妨げられます。ヒ素による免疫防御システムの障害の根底にある特定のメカニズムについてはほとんど知られていない。細菌やウイルスの感染によるマクロファージ細胞の活性化は、これらの病原体に対する防御において重要な役割を果たします。ここでは、亜ヒ酸塩 (As (III)) への暴露が、リポポリサッカライド (LPS) とポリ (I : C) でそれぞれ刺激されたマウス RAW264.7 マクロファージ細胞における一酸化窒素 (NO) 産生を抑制することを示します。As (III) は、NF- κ B のトランス活性化に影響を与えることなく、LPS またはポリ (I : C) による誘導性 NO シンターゼ (iNOS) の誘発を抑制しました。インターフェロン (IFN) - β / STAT1 経路は NF- κ B に加えて iNOS の誘導にも関与しているため、IFN- β の発現と分泌、成分の発現に対する As (III)

Google translation/AEIC trial

<p>transactivation of NF-κB. As the interferon (IFN)-β/STAT1 pathway is also involved in the induction of iNOS in addition to NF-κB, we examined the effects of As(III) on the expression and secretion of IFN-β, the expression of the components of IFN-α/β receptor, the phosphorylation of STAT1, and the levels of cytokines involved in STAT1 activation. The results showed that the expression and secretion of IFN-β were specifically suppressed by As(III) treatment in RAW264.7 cells stimulated with LPS or poly(I:C). These results suggest that As(III) suppresses the expression and secretion of IFN-β, leading to the reduced STAT1 activation and consequently the reduced iNOS induction in macrophage cells. Our data suggest an important role of the arsenic-induced suppression of IFN-β on the disturbances in immunological defense against both bacteria and viruses.</p>	<p>の影響を調べました。IFN-α/β 受容体、STAT1 のリン酸化、および STAT1 活性化に関与するサイトカインのレベル。結果は、LPS またはポリ (I : C) で刺激された RAW264.7 細胞において、IFN-β の発現と分泌が As (III) 処理によって特異的に抑制されることを示しました。これらの結果は、As (III) が IFN-β の発現と分泌を抑制し、マクロファージ細胞での STAT1 活性化の減少、ひいては iNOS 誘導の減少をもたらすことを示唆しています。私たちのデータは、細菌とウイルスの両方に対する免疫学的防御の障害に対するヒ素誘発性の IFN-β 抑制の重要な役割を示唆しています。</p>
---	---

Original Article

[Aberrant epigenetic gene regulation in hippocampal neurogenesis of mouse offspring following maternal exposure to 3,3'-iminodipropionitrile](#)

Takeshi Tanaka, Kota Nakajima, Yasunori Masubuchi, Yuko Ito, Satomi Ki ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(2): 93-105

Original	Google translation
Maternal exposure to 3,3' - iminodipropionitrile (IDPN) affects hippocampal neurogenesis in mouse	3,3'-イミノジプロピオニトリル (IDPN) への母体曝露は、曝露中の神経発生を促進し、成人期の顆粒細胞系統集団の広範な範囲を

Google translation/AEIC trial

offspring, with biphasic disruption, which facilitates neurogenesis during exposure and reduces the broad range of the granule cell lineage population at the adult stage. The present study investigated the epigenetically hypermethylated and downregulated genes related to the IDPN-induced disrupted neurogenesis. Mated female mice were treated with IDPN at 0 or 1200 ppm in drinking water from gestational day 6 to postnatal day (PND) 21 on weaning. The hippocampal dentate gyrus of male offspring on PND 21 was subjected to methyl-capture sequencing and real-time reverse transcription-PCR analyses, followed by validation analyses on DNA methylation. Three genes, *Edc4*, *Kiss1* and *Mrpl38*, were identified as those showing promoter-region hypermethylation and transcript downregulation, with *Mrpl38* sustaining the changes through PND 77. Immunohistochemically, MRPL38, a mitochondrial ribosomal protein, revealed an irreversible decrease in the number of immunoreactive interneurons in the dentate gyrus hilar region, suggesting a causal relationship with the long-lasting effect on neurogenesis by the impaired migration due to mitochondrial dysfunction of interneurons, which regulate the differentiation and survival of granule cell lineages. Downregulation of *Edc4* may also be responsible for decreased

減少させる、二相性破壊により、マウス子孫の海馬神経発生に影響します。本研究では、IDPN によって誘発された神経発生の障害に関連する後成的に過剰メチル化およびダウンレギュレートされた遺伝子を調査しました。交尾雌マウスは、離乳時に妊娠 6 日目から生後日 (PND) 21 日まで、飲料水中 0 または 1200 ppm の IDPN で処理されました。PND 21 のオスの子孫の海馬歯状回は、メチルキャプチャシーケンスとリアルタイム逆転写 PCR 解析、DNA メチル化の検証分析に続いて行われました。3 つの遺伝子、*Edc4*、*Kiss1* および *Mrpl38* は、プロモーター領域の過剰メチル化および転写物のダウンレギュレーションを示すものとして同定され、*Mrpl38* は PND 77 を通じて変化を維持します。免疫組織化学的に、ミトコンドリアリボソームタンパク質である MRPL38 は、免疫反応性介在ニューロンの数の不可逆的な減少を明らかにしました歯状回肺門領域では、顆粒細胞系統の分化と生存を調節する介在ニューロンのミトコンドリア機能障害による遊走障害による神経新生への長続きする効果との因果関係を示唆している。*Edc4* のダウンレギュレーションは、身体機能障害の処理を介したインターロイキン 6 のダウンレギュレーションが関与するメカニズムにより、PND 77 での神経新生の減少の原因ともなります。*Kiss1* のダウンレギュレーションは、グルタミン酸作動性神経伝達の減少による IDPN 曝露中の神経新生の促進、および細胞分化の維持に重要な役割を果たす前初期遺伝子の発現の低下による PND 77 の神経新生の抑制に関与する可能性があります可塑性。

Google translation/AEIC trial

neurogenesis on PND 77 owing to a mechanism involving interleukin-6 downregulation via processing body dysfunction. Downregulation of <i>Kiss1</i> may be responsible for the facilitation of neurogenesis during IDPN-exposure due to decreased glutamatergic neurotransmission and also for suppressed neurogenesis on PND 77 due to decreased expression of immediate-early genes, which play a crucial role in the maintenance of cell differentiation or plasticity.	
---	--

Letter

[Hydrogen sulfide donor NaHS causes bronchitis with enhanced respiratory secretion in rats](#)

Kana Unuma, Toshihiko Aki, Ayaka Yamashita, Ayaka Yoshikawa, Koichi Ue ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(2): 107-112

Original	Google translation
Inhalation of toxic gases is dangerous to humans; experiments using toxic gases themselves are also hazardous to researchers. Gas-releasing molecules are widely used as alternatives to toxic gases, but their impacts on the whole body remain to be examined. To investigate responses during hydrogen sulfide (H ₂ S) poisoning, rats (Sprague-Dawley, male, 8-week-old) were intraperitoneally (i.p.) administered H ₂ S donor, NaHS, and sacrificed 24 hr after the administration. The main histopathological finding commonly	有毒ガスの吸入は人間にとって危険です。有毒ガス自体を使用した実験も研究者にとって危険です。ガス放出分子は有毒ガスの代替として広く使用されていますが、全身への影響はまだ検討されていません。硫化水素 (H ₂ S) 中毒時の反応を調べるため、ラット (Sprague-Dawley、8週齢) に H ₂ S ドナーNaHS を腹腔内 (i.p.) 投与し、投与の24時間後に屠殺しました。NaHS 投与ラットの心臓、肝臓、脳、肺で一般的に観察される主な組織病理学的所見は、うっ血でした。さらに、肺の細気管支に炎症とムコ多糖の蓄積が観察されました。免疫プロット分析は、NF-κB 活性化の増加傾向を示し、

Google translation/AEIC trial

<p>observed in NaHS-administered rat heart, liver, brain, and lung was congestion. In addition, inflammation and accumulation of mucopolysaccharides were observed in bronchioles of the lung. Immunoblot analysis indicated increasing trend of NF-κB activation, and real-time PCR analysis showed increasing tendency of TNF α and IL-1 β, as well as MUC1 and 5B, in NaHS-administered rat lung. Immunohistochemistry by use of anti-MUC1 and 5B antibodies confirmed enhanced mucosal secretion from bronchial epithelium. Moreover, administration of TNF α or IL-1 β to A549 lung epithelial cells resulted with enhanced expressions of MUC1 and 5B. This report shows bronchitis and respiratory mucosal secretion in animal model of H₂S intoxication, which is created by i.p. administration of a H₂S donor, through NF-κB-TNF α/IL-1 β-MUC1/5B pathway.</p>	<p>リアルタイム PCR 分析は、NaHS 投与ラット肺における TNF α および IL-1 β、ならびに MUC1 および 5B の増加傾向を示しました。抗 MUC1 および 5B 抗体の使用による免疫組織化学により、気管支上皮からの粘膜分泌の増強が確認されました。さらに、TNF α または IL-1 β を A549 肺上皮細胞に投与すると、MUC1 および 5B の発現が増強されました。このレポートは、i.p. によって作成された H₂S 中毒の動物モデルにおける気管支炎と呼吸器粘膜分泌物を示しています。NF-κB-TNF α/IL-1 β-MUC1/5B 経路を介した H₂S ドナーの投与。</p>
---	--

Original Article

[Bis\(1,4-dihydro-2-methyl-1-phenyl-4-thioxo-3-pyridiolato\)zinc\(II\) exhibits strong cytotoxicity and a high intracellular accumulation in cultured vascular endothelial cells](#)

Tomoya Fujie, Taro Yamamoto, Chika Yamamoto, Toshiyuki Kaji

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(2): 113-120

Original	Google translation
Although cytotoxicity of inorganic metals has been well investigated, little is known about the cytotoxicity of organic-	無機金属の細胞毒性はよく研究されているが、有機無機ハイブリッド分子の細胞毒性についてはほとんど知られていない。亜鉛

Google translation/AEIC trial

<p>inorganic hybrid molecules. The cytotoxicity of zinc complexes was evaluated using a culture system of vascular endothelial cells. We found that bis(1,4-dihydro-2-methyl-1-phenyl-4-thioxo-3-pyridiolato)zinc(II), termed Zn-06, exhibited strong cytotoxicity in vascular smooth muscle cells, epithelial cells, fibroblastic cells, and vascular endothelial cells. This study showed that the tetracoordinate structure of the Zn-06 molecule, which contains two sulfur and two oxygen atoms attached to the zinc atom, facilitated its accumulation within vascular endothelial cells whereas the whole structure of the zinc complex was involved in its cytotoxicity in the cells. The present data suggest that a part of the structure, especially the binding site of the metal atom, was responsible for accumulation of zinc complexes, and the entire structure is responsible for their cytotoxicity in vascular endothelial cells.</p>	<p>複合体の細胞毒性は、血管内皮細胞の培養システムを使用して評価されました。我々は、Zn-06 と呼ばれるビス(1,4-ジヒドロ-2-メチル-1-フェニル-4-チオキソ-3-ピリジオラート)亜鉛(II)が血管平滑筋細胞、上皮細胞、線維芽細胞に強い細胞毒性を示すことを発見しました細胞、および血管内皮細胞。この研究は、亜鉛原子に結合した2つの硫黄原子と2つの酸素原子を含む Zn-06 分子の四配位構造が血管内皮細胞内での蓄積を促進する一方で、亜鉛複合体の構造全体がその細胞毒性に関与することを示したセル。現在のデータは、構造の一部、特に金属原子の結合部位が亜鉛錯体の蓄積の原因であり、構造全体が血管内皮細胞の細胞毒性の原因であることを示唆しています。</p>
---	--

Original Article

[Benzo\[*a*\]pyrene induces pyroptotic and autophagic death through inhibiting PI3K/Akt signaling pathway in HL-7702 human normal liver cells](#)

Qingshu Li, Chunxia Gao, Hong Deng, Quancai Song, Li Yuan

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(2): 121-131

Original	Google translation
Benzo(α)pyrene (BaP) possesses a forceful hepatotoxicity, and is ubiquitous	ベンゾ (α) ピレン (BaP) は強力な肝毒性を有しており、食物や周囲の空気に遍在し

Google translation/AEIC trial

in foods and ambient air. Our previous study found that BaP induced pyroptotic and autophagic death in HL-7702 human liver cells; the relevant mechanisms, however, remain unknown. This work was therefore to unravel the effects of the PI3K/Akt signaling pathway on pyroptotic and autophagic death triggered by BaP. Cells were treated with or without LY294002 (PI3K/Akt inhibitor) and IGF-1 (PI3K/Akt activator) before BaP exposure, and the results showed that compared with the control, the protein expression of p-Akt was markedly decreased by BaP ($p < 0.05$). IGF-1 did not subvert this inhibitive effect of BaP, while LY294002 enhanced it. Furthermore, the protein expression of pyroptosis (Cleaved Caspase-1, NO, IL-1 β , IL-18), as well as LDH and the relative electrical conductivity were significantly augmented by BaP. The levels of these indices were increased by LY294002 pretreatment, and decreased by IGF-1. Similarly, LY294002 enhanced BaP-induced increase in the key protein expression of autophagy (Beclin-1 and LC3II), while IGF-1 weakened it. Finally, the phosphorylation of FOXO4 was clearly ($p < 0.01$) inhibited by BaP, and LY294002 suppressed this inhibitive effect of BaP, while IGF-1 strengthened it. In conclusion, BaP was able to induce pyroptotic and autophagic death via blocking the PI3K/Akt signaling pathway in HL-7702 liver cells.

ています。私たちの以前の研究は、BaP が HL-7702 ヒト肝細胞の消化性および自食作用による死を誘発することを発見しました。ただし、関連するメカニズムは不明のままです。したがって、この研究は、BaP によって引き起こされるピロプティックおよびオートファジー死に対する PI3K / Akt シグナル伝達経路の影響を解明することでした。細胞は、BaP 暴露前に LY294002 (PI3K / Akt 阻害剤) および IGF-1 (PI3K / Akt アクティベーター) の有無にかかわらず処理され、結果は、コントロールと比較して、p-Akt のタンパク質発現が BaP によって著しく減少したことを示しました ($p < 0.05$)。IGF-1 は BaP のこの抑制効果を破壊しませんでした。LY294002 はそれを強化しました。さらに、パイロトーシス (開裂カスパーゼ-1、NO、IL-1 β 、IL-18) のタンパク質発現、LDH および相対的な電気伝導度は、BaP によって大幅に増強されました。これらの指標のレベルは、LY294002 前処理により増加し、IGF-1 により減少しました。同様に、LY294002 はオートファジー (Beclin-1 および LC3II) の重要なタンパク質発現の BaP 誘導性の増加を増強しましたが、IGF-1 はそれを弱めました。最後に、FOXO4 のリン酸化は BaP によって明らかに抑制され ($p < 0.01$)、LY294002 は BaP のこの抑制効果を抑制しましたが、IGF-1 はそれを強化しました。結論として、BaP は HL-7702 肝細胞の PI3K / Akt シグナル伝達経路をブロックすることにより、発火性および自食性の死を誘導することができました。

Google translation/AEIC trial