

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 4 April

Review

[Safety biomarker applications in drug development](#)

Shelli Schomaker, Shashi Ramaiah, Nasir Khan, John Burkhardt

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 225-235

Original	Google translation
<p>Biomarkers are invaluable drug development tools to assess and monitor safety in early clinical trials especially when exposure margins are limiting for promising therapeutics. Although progress has been made towards identifying and implementing translational safety biomarkers for a number of organ toxicities such as kidney and liver, significant biomarker gaps still exist to monitor toxicities for testis, pancreas, etc. Several precompetitive consortia [e.g., Predictive Safety Testing Consortia (PSTC), Innovative Medicines Initiative (IMI)] are working with industry, academia, government, patient advocacy groups and foundations with a goal to qualify biomarkers such that they can be used in preclinical studies and clinical trials to accelerate drug development. This manuscript discusses the complexities of novel biomarker discovery, validation and international regulatory qualifications intended for clinical trial applications and shares</p>	<p>バイオマーカーは、特に有望な治療薬の暴露マージンが制限されている場合、初期の臨床試験で安全性を評価および監視するための貴重な医薬品開発ツールです。腎臓や肝臓などの多くの臓器毒性に対する翻訳安全性バイオマーカーの特定と実装に向けた進展がありましたが、精巣、膵臓などの毒性を監視するための重要なバイオマーカーのギャップが依然として存在します。いくつかの競争前のコンソーシアム（例：Predictive Safety Testing Consortia (PSTC)、Innovative Medicines Initiative (IMI)）は、医薬品開発を加速する前臨床試験や臨床試験で使用できるようにバイオマーカーを認定することを目標に、産業界、学界、政府、患者擁護団体、財団と協力しています。この原稿は、臨床試験への応用を目的とした新規バイオマーカーの発見、検証、および国際的な規制資格の複雑さを議論し、ファイザーの研究開発の具体例を共有しています。安全性バイオマーカーは、規制当局によって広く受け入れられ、認定されるようになるにつれて、初期の臨床試験でますます実装され、意思決定において重要な役割を果たし、前臨床から臨床開発までの有望な治療の進行を促進します。</p>

Google translation/AEIC trial

specific examples from Pfizer Research and Development. As safety biomarkers become widely accepted and qualified by the regulatory agencies, they will increasingly be implemented in early clinical trials, play a key role in decision making and facilitate the progression of promising therapeutics from preclinical through clinical development.

Original Article

[Di\(2-ethylhexyl\) phthalate promotes lung cancer cell line A549 progression via Wnt/ \$\beta\$ -catenin signaling](#)

Jin Hee Kim

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 237-244

Original	Google translation
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) is widely used in polyvinylchloride-based materials and remains intact in the environment. Lungs are one route of entry of DEHP into the body; however, there is limited information on the effects and mechanism of action of DEHP on non-small cell lung cancer (NSCLC). Here, we addressed this by examining the effect of DEHP on the proliferation of A549 human lung adenocarcinoma cells by MTS assay. The induction of inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), as well as activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Wnt/ β -catenin signaling	フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHP) は、ポリ塩化ビニルベースの材料で広く使用されており、環境中にそのまま残ります。肺は DEHP が体内に侵入する 1 つの経路です。ただし、非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する DEHP の作用と作用のメカニズムに関する情報は限られています。ここでは、MTS アッセイにより A549 ヒト肺腺癌細胞の増殖に対する DEHP の効果を調べることにより、これに対処しました。炎症および上皮間葉転換 (EMT) の誘導、ならびにマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) および Wnt / β -カテニンシグナル伝達経路の活性化は、ウエスタンブロットおよびリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応によって評価されました。濃度に矛盾はありましたが、DEHP 処理により、マトリックスメタ

Google translation/AEIC trial

pathways, were assessed by western blot and real-time polymerase chain reaction. Although there were discrepancies in the concentration, DEHP treatment enhanced A549 cell viability accompanied by increased mRNA and protein levels of inflammation-related factors, such as matrix metalloproteinase-9 and nuclear factor- κ B. Additionally, EMT was activated in cells according to decreased E-cadherin and increased vimentin expression. Furthermore, MAPK pathway components, including phosphorylated p38 and c-Jun N-terminal kinase, and Wnt/ β -catenin pathway components, including phosphorylated glycogen synthase kinase 3 β and β -catenin, as well as their downstream genes c-Myc and cyclin D1, were upregulated in the presence of DEHP. These results suggest that DEHP promotes NSCLC progression by promoting cell proliferation, inflammation, and EMT via activation of Wnt/ β -catenin signaling.

ロプロテインナーゼ-9や核因子- κ Bなどの炎症関連因子のmRNAおよびタンパク質レベルの増加を伴う A549 細胞の生存率が向上しました。さらに、E-カドヘリンの減少およびビメンチンの発現の増加に応じて、細胞内で EMT が活性化されました。さらに、リン酸化 p38 および c-Jun N 末端キナーゼを含む MAPK 経路成分、およびリン酸化グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 β および β -カテニンを含む Wnt/ β -カテニン経路成分、ならびにそれらの下流遺伝子 c-Myc およびサイクリン D1、DEHP の存在下で上方制御されました。これらの結果は、DEHP が Wnt/ β -カテニンシグナル伝達の活性化を介して細胞増殖、炎症、EMT を促進することにより NSCLC の進行を促進することを示唆しています。

Original Article

[Comparison of the developmental/reproductive toxicity and hepatotoxicity of phthalate esters in rats using an open toxicity data source](#)

Kaori Ambe, Yuko Sakakibara, Aya Sakabe, Hayato Makino, Tatsuya Ochibe ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 245-255

Original	Google translation
Phthalate esters (PEs) are widely used	フタル酸エステル (PE) は、さまざまな種

Google translation/AEIC trial

as plasticizers in various kinds of plastic products. Some PEs have been known to induce developmental and reproductive toxicity (DART) as well as hepatotoxicity in laboratory animals. In some cases of DART, the strength of toxicity of PEs depends on the side chain lengths, while the relationship between hepatotoxicity and side chain length is unknown. Therefore, in this study, we compared DART and hepatotoxicity in rats, focusing on 6 PEs with different side chains. We collected toxicity data of 6 PEs, namely, *n*-butyl benzyl phthalate (BBP), di-*n*-butyl phthalate (DBP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), diisodecyl phthalate (DIDP), di-isononyl phthalate (DINP), and di-*n*-octyl phthalate (DNOP), from open data source, then, we constructed the toxicity database to comprehensively and efficiently compare the toxicity effects. When we compared DART using the toxicity database, we found that BBP, DBP, and DEHP with short side chains showed strong toxicities against the reproductive organs of male offspring, and the No-Observed-Adverse-Effect Levels (NOAELs) of BBP, DBP, and DEHP were lower than DIDP, DINP, and DNOP with long side chains. Comparing hepatotoxicities, the lowest NOAEL was shown 14 mg/kg/day for DEHP, based on liver weight gain with histopathological changes. However, as BBP and DBP showed higher NOAEL

類のプラスチック製品の可塑剤として広く使用されています。いくつかの PE は、実験動物で発生毒性および生殖毒性 (DART) および肝毒性を誘発することが知られています。DART の場合には、PE の毒性の強さは側鎖の長さに依存しますが、肝毒性と側鎖の長さの関係は不明です。したがって、この研究では、ラットの DART と肝毒性を比較し、異なる側鎖を持つ 6 つの PE に注目しました。6 つの PE、すなわちフタル酸 *n*-ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジ-*n*-ブチル (DBP)、フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、イソノニルフタレート (DINP)、およびジ-*n*-オクチルフタレート (DNOP) は、オープンデータソースから、毒性データベースを構築し、毒性効果を包括的かつ効率的に比較しました。毒性データベースを使用して DART を比較すると、BBP、DBP、および短い側鎖を持つ DEHP は、男性の子孫の生殖器官に対して強い毒性を示し、BBP、DBP の観察されない有害作用レベル (NOAEL) を示した、および DEHP は、長い側鎖を持つ DIDP、DINP、および DNOP よりも低かった。肝毒性を比較すると、組織病理学的変化に伴う肝臓重量増加に基づいて、DEHP で最も低い NOAEL が 14 mg / kg / 日と示された。ただし、BBP および DBP は他の 3 つの PE (DIDP、DINP、および DNOP) よりも高い NOAEL を示したため、肝毒性は側鎖の長さに依存しないと結論付けました。PE の側鎖の長さに関して、構築したデータベースを効果的に活用し、ラットの DART と肝毒性が異なる毒性モードを示すことを発見しました。

Google translation/AEIC trial

than the other 3 PEs (DIDP, DINP, and DNOP), we conclude that hepatotoxicity does not depend on the length of side chain. Concerning side chain length of PEs, we effectively utilized our constructed database and found that DART and hepatotoxicity in rats showed different modes of toxicities.

Original Article

[Long-term dietary intake of excessive vitamin A impairs spermatogenesis in mice](#)

Satoshi Yokota, Takuya Shirahata, Junko Yusa, Yuko Sakurai, Hiroshi It ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 257-271

Original	Google translation
Vitamin A and its derivatives contribute to many physiological processes, including vision, neural differentiation, and reproduction. Vitamin A deficiency causes early cessation of spermatogenesis, characterized by a marked depletion of germ cells. However, there has been no clear understanding about the role of chronic intake of vitamin A excess (VAE) in spermatogenesis. The objective of this study was to investigate whether chronic intake of VAE diet causes arrest of spermatogenesis. To examine the effects of VAE on spermatogenesis, we used ICR male mice fed with control (AIN-93G purified diet: 4 IU/g) diet or VAE (modified AIN-93G diet with VAE: 1,000 IU/g) diet for 7 weeks (from 3 to	ビタミン A とその誘導体は、視覚、神経分化、生殖など、多くの生理学的プロセスに貢献しています。ビタミン A 欠乏は、生殖細胞の著しい枯渇を特徴とする精子形成の早期停止を引き起こします。ただし、精子形成におけるビタミン A 過剰摂取 (VAE) の役割については明確な理解がありません。この研究の目的は、VAE ダイエットの慢性摂取が精子形成の停止を引き起こすかどうかを調査することでした。精子形成に対する VAE の影響を調べるために、コントロール (AIN-93G 精製飼料 : 4 IU / g) 飼料または VAE (VAE を含む修正 AIN-93G 飼料 : 1,000 IU / g) 飼料を 7 週間与えた ICR オスマウスを使用しました (3~10 週齢)。10 週齢で、VAE マウスの精巣のレチノール濃度は対照マウスのそれよりも有意に高かった。対照マウスからの精巣断面には生殖細胞の正常な配列が含まれていたが、VAE

Google translation/AEIC trial

<p>10 weeks of age). At 10 weeks of age, the retinol concentration in the testes of VAE mice was significantly higher than that of control mice. Testicular cross sections from control mice contained a normal array of germ cells, while the seminiferous tubules from VAE mice exhibited varying degrees of testicular degeneration. Daily sperm production in VAE testes was dramatically decreased compared to that in control testes. Sperm viability, motility, and morphology were also impaired in VAE mice. Furthermore, we examined the effects of VAE on the expression of genes involved in retinoid signaling and spermatogenesis to determine the underlying molecular mechanisms. Therefore, we are the first to present results describing the long-term dietary intake of VAE impairs spermatogenesis using a mouse model.</p>	<p>マウスからの精細管はさまざまな程度の精巣変性を示した。VAE 精巣での毎日の精子生産は、対照精巣での精子生産と比較して劇的に減少しました。精子の生存率、運動性、および形態も VAE マウスで損なわれました。さらに、レチノイドシグナル伝達と精子形成に関与する遺伝子の発現に対する VAE の影響を調べて、基礎となる分子メカニズムを決定しました。したがって、VAE の長期の食事摂取がマウスモデルを使用して精子形成を損なうことを説明する最初の結果を提示します。</p>
--	---

Original Article

[Dosage time affects alkylating agents induced micronuclei in mouse peripheral blood reticulocytes through the function of erythropoietin](#)

Keiichi Itoh, Shoji Masumori, Daisuke Mukai, Hiroyuki Sakakibara, Mich ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 273-282

Original	Google translation
<p>Previously, we reported that the frequency of micronucleated reticulocytes (MNRETs) in the peripheral blood of male C3H/He mice intraperitoneally administered</p>	<p>以前、我々は、暗期 (zeitgeber 時間、ZT15) にエチルニトロソウレア (ENU) (25 mg / kg 体重) を腹腔内投与した雄 C3H / He マウスの末梢血中の小核網状赤血球 (MNRET) の頻度が高いことを報告しまし</p>

Google translation/AEIC trial

ethylnitrosourea (ENU) (25 mg/kg body weight) in the dark period (zeitgeber time, ZT15) was higher than in the light period (ZT3). In this study, to clarify the mechanism underlying this phenomenon, we investigated the differences in micronucleus (MN) induction observed between ZT3 and ZT15 using five chemicals, methylnitrosourea (MNU), ethylmethane sulfonate (EMS), mitomycin C, cyclophosphamide and vincristin. MNU and EMS, monofunctional alkylating agents, showed higher frequencies of MNRETs in the ZT15 than the ZT3 treatment similar to ENU. However, no differences were observed for the other chemicals. In the comet assay, more DNA damage was induced by ENU in the ZT15 than the ZT3 treatment. Furthermore, the plasma erythropoietin (EPO) level, a known effector of MN induction with anti-apoptotic activity mediated by *Bcl-xL* expression, was higher in the dark than in the light period. EPO did not increase the frequency of MNRETs. However, in the ENU treatment group at ZT3 following EPO injection a significant increase of MNRETs was observed similar to the ZT15 treatment. Higher expression of apoptosis-related genes such as *Bcl-xL* was induced in bone marrow cells from mice treated with ENU at ZT15 compared with ZT3. From these results, it was speculated that the differences in MN induction in the

た明期 (ZT3)。この研究では、この現象の根底にあるメカニズムを明らかにするために、5つの化学物質、メチルニトロソウレア (MNU)、エチルメタンスルホネート (EMS)、マイトマイシン C、シクロホスファミド、およびビンクリスチンを使用して、ZT3 と ZT15 の間で観察される小核 (MN) 誘導の違いを調査しました。単官能性アルキル化剤である MNU および EMS は、ENU と同様の ZT3 治療よりも、ZT15 でより高い頻度で MNRET を示しました。しかし、他の化学物質には違いは観察されませんでした。コメットアッセイでは、ZT3 処理よりも ZT15 の ENU により多くの DNA 損傷が誘発されました。さらに、*Bcl-xL* 発現によって媒介される抗アポトーシス活性を伴う MN 誘導の既知のエフェクターである血漿エリスロポエチン (EPO) レベルは、明期よりも暗所で高かった。EPO は MNRET の頻度を増加させませんでした。ただし、EPO 注射後の ZT3 の ENU 治療群では、ZT15 治療と同様に、MNRET の有意な増加が観察されました。*Bcl-xL* などのアポトーシス関連遺伝子のより高い発現は、ZT3 と比較して ZT15 で ENU で処理したマウスの骨髄細胞で誘導されました。これらの結果から、ENU などの単官能性アルキル化剤に曝露したマウスの末梢血における MN 誘導の違いは、骨髄における EPO の概日リズムに関連するアポトーシスまたは抗アポトーシス状態に依存すると推測されました。

Google translation/AEIC trial

peripheral blood of mice exposed to monofunctional alkylating agents such as ENU depend on apoptotic or anti-apoptotic conditions related to the circadian rhythms of EPO in bone marrow.

Original Article

[Eliminating the contribution of lipopolysaccharide to protein allergenicity in the human cell-line activation test \(h-CLAT\)](#)

Hanae Kobayashi-Tsukumo, Kanami Oiji, Dan Xie, Yuka Sawada, Kunihiko Y ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 283-297

Original	Google translation
<p>We previously developed a test for detecting naturally occurring protein-induced skin sensitization based on the markers and criteria of the human cell-line activation test (h-CLAT) and showed that the h-CLAT was useful for assessing the allergenic potency of proteins. However, test proteins were contaminated with varying amounts of lipopolysaccharide (LPS), which might have contributed to the stimulation of CD86 and CD54 expression. In this study, we developed a method to exclude the effects of LPS in the assessment of skin sensitization by naturally occurring proteins. We tested two inhibitors [the caspase-1 inhibitor acetyl-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethylketone (Ac-YVAD-cmk; hereafter referred to as YVAD), which can mitigate the LPS-induced</p>	<p>ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT) のマーカーと基準に基づいて、自然に発生するタンパク質による皮膚感作を検出するためのテストを開発し、h-CLAT がタンパク質のアレルギー誘発性の評価に有用であることを示しました。しかし、試験タンパク質はさまざまな量のリポ多糖 (LPS) で汚染されており、CD86 および CD54 発現の刺激に寄与した可能性があります。この研究では、天然に存在するタンパク質による皮膚感作の評価における LPS の影響を除外する方法を開発しました。LPS による CD54 発現の増加とポリミキシン B を軽減できる 2 つの阻害剤[カスパーゼ-1 阻害剤アセチル-Tyr-Val-Ala-Asp-クロロメチルケトン (Ac-YVAD-cmk;以下 YVAD) をテストしました。(PMB)、脂質部分 (LPS の毒性成分) に結合することにより LPS の効果を抑制します]。24 時間の暴露後、YVAD および PMB は LPS 誘発 CD86 および CD54 の発現を減</p>

Google translation/AEIC trial

increases in CD54 expression, and polymyxin B (PMB), which suppresses the effect of LPS by binding to its lipid moiety (i.e., the toxic component of LPS)]. After a 24 hr exposure, YVAD and PMB reduced LPS-induced CD86 and CD54 expression. In particular, the effect of PMB was dependent upon pre-incubation time and temperature, with the most potent effect observed following pre-incubation at 37° C for 24 hr. Moreover, only pre-incubation with cell-culture medium (CCM) at 37° C for 24 hr showed an inhibitory effect similar to that of PMB, with this result possibly caused by components of CCM binding to LPS. Similar effects were observed in the presence of ovalbumin (with 1070 EU/mg LPS) and ovomucoid, and lysozyme (with 2.82 and 0.234 EU/mg LPS, respectively) in CCM. These results indicated that PMB and CCM effectively eliminated the effects of LPS during assessment of protein allergenicity, thereby allowing a more accurate evaluation of the potential of proteins to induce skin sensitization.

少させました。特に、PMB の効果はプレインキュベーション時間と温度に依存し、37°Cで 24 時間のプレインキュベーション後に最も強力な効果が観察されました。さらに、細胞培養液 (CCM) と 37° C で 24 時間のプレインキュベーションのみが、PMB と同様の阻害効果を示しました。この結果は、CCM の成分が LPS に結合することによって引き起こされる可能性があります。CCM にオボアルブミン (1070 EU/mg LPS を含む) およびオボムコイド、およびリゾチーム (それぞれ 2.82 および 0.234 EU/mg LPS を含む) の存在下でも同様の効果が観察されました。これらの結果は、PMB と CCM がタンパク質アレルギー性の評価中に LPS の効果を効果的に排除し、それによりタンパク質が皮膚感作を誘発する可能性をより正確に評価できることを示した。

Original Article

[Effects of infection of MRSA on the expression and activity of renal cytochrome P450s in mice](#)

Nana Long, Huaqiao Tang, Lin Lin, Jianlong Li, Lijuan Guo, Fenghui Sun ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 299-307

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) leads to serious infections, but it is not known whether it changes the expression of kidney drug metabolizing enzymes during infection. The mice were infected with different doses of MRSA and the oxidative stress and inflammation levels in the kidney were examined. The mRNA expression and activity of cytochrome P450 enzyme was analysed. Mice infected with high levels of MRSA showed a decrease in renal antioxidant capability and an elevated level of oxidative metabolites, which was accompanied by the release of inflammatory cytokines. The levels of interleukin 1β, tumour necrosis factor alpha, and macrophage inflammatory protein-1α were significantly increased along with the levels of nitric oxide and malondialdehyde. On day 7, mRNA expression of Cyp1a2, 2d22, and 3a11 were decreased by the high level of MRSA, but the low level of MRSA increased their expressions. Cyp2e1 mRNA expression was increased by MRSA in the kidney of mice. High dose of MRSA infection increased the oxidative stress and inflammatory response in mouse kidney, leading to the decrease in the expression of renal drug-metabolizing enzymes and no recovery within 7 days.</p>	<p>メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は重篤な感染症を引き起こしますが、感染中に腎薬物代謝酵素の発現を変化させるかどうかは不明です。マウスに異なる用量の MRSA を感染させ、腎臓の酸化ストレスと炎症レベルを調べました。シトクロム P450 酵素の mRNA 発現と活性を分析しました。高レベルの MRSA に感染したマウスは、腎臓の抗酸化能力の低下と酸化的代謝産物のレベルの上昇を示し、炎症性サイトカインの放出を伴いました。インターロイキン 1β、腫瘍壊死因子アルファ、およびマクロファージ炎症性タンパク質-1α のレベルは、一酸化窒素およびマロンジアルデヒドのレベルとともに著しく増加しました。7 日目に、Cyp1a2、2d22、および 3a11 の mRNA 発現は、MRSA の高レベルによって減少しましたが、MRSA の低レベルはその発現を増加させました。Cyp2e1 mRNA 発現は、マウスの腎臓で MRSA によって増加しました。高用量の MRSA 感染は、マウス腎臓の酸化ストレスと炎症反応を増加させ、7 日以内に腎薬物代謝酵素の発現を減少させ、回復しませんでした。</p>

Google translation/AEIC trial

Original Article

[Long-term cadmium exposure enhances metallothionein-1 induction after subsequent exposure to high concentrations of cadmium in P1798 mouse lymphosarcoma cells](#)

Tomoki Kimura, Takuomi Hosaka, Tsuyoshi Nakanishi, Osamu Aozasa

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(4): 309-316

Original	Google translation
<p>Cadmium, a ubiquitous heavy metal, is a toxic industrial and environmental pollutant. The initial biological response to cadmium exposure is induction of metallothioneins (MTs), a family of cysteine-rich, low-molecular-weight proteins that bind primarily zinc, cadmium, or both. This MT induction protects against cadmium toxicity by quenching cadmium. However, the effects of long-term cadmium exposure on MT1 gene expression are largely unknown. To investigate these effects, we used P1798 mouse lymphosarcoma cells, in which the MT1 gene is suppressed. As previously reported, MT1 expression remained unchanged after cadmium treatment. However, MT1 induction was observed in cells treated with 0.1 μM cadmium for 7 days, then exposed to 10 μM cadmium for 3 hr. In cells treated with 0.1 μM cadmium for 7 days, the transfected MT1 promoter reporter gene transcription and the cadmium incorporation in response to 10 μM cadmium induction were similar to those in untreated P1798 cells. Bisulfite</p>	<p>ユビキタスな重金属であるウムは、有毒な産業および環境汚染物質です。カドミウム曝露に対する最初の生物学的反応は、主に亜鉛、カドミウム、またはその両方に結合するシステインに富む低分子量タンパク質のファミリーであるメタロチオネイン (MT) の誘導です。この MT 誘導は、カドミウムをクエンチすることにより、カドミウム毒性から保護します。ただし、MT1 遺伝子発現に対する長期カドミウム曝露の影響はほとんど知られていません。これらの効果を調べるために、MT1 遺伝子が抑制されている P1798 マウスリンパ肉腫細胞を使用しました。以前に報告されたように、MT1 発現はカドミウム処理後も変化しませんでした。ただし、MT1 の誘導は、0.1 μM カドミウムで 7 日間処理した後、10 μM カドミウムに 3 時間曝露した細胞で観察されました。0.1 μM カドミウムで 7 日間処理した細胞では、トランスフェクトした MT1 プロモーターレポーター遺伝子の転写と 10 μM カドミウム誘導に応答したカドミウムの取り込みは、未処理の P1798 細胞と同様でした。亜硫酸水素塩のゲノムシーケンスにより、0.1 μM カドミウムで 7 日間処理すると、MT1 遺伝子の 5' 隣接領域の CpG メチル化がわずかに減少したことが明らかにな</p>

Google translation/AEIC trial

<p>genomic sequencing revealed that 7 day treatment with 0.1 μM cadmium slightly decreased CpG methylation in the 5' flanking region of the MT1 gene. Our results together show that cadmium treatment results in MT1 induction and epigenetic modification of the MT1 gene.</p>	<p>りました。カドミウム治療が MT1 誘導と MT1 遺伝子のエピジェネティックな修飾をもたらすことを我々の結果は一緒に示しています。</p>
---	---