

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 5 May

Original Article

[Oxidative stress mediates renal endothelial cell damage in trichloroethylene-sensitized mice](#)

Bodong Li, Haibo Xie, Xian Wang, Xiaodong Yang, Ling Yang, Jiayang Zh

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(5): 317-326

Original	Google translation
<p>The purpose of this study was to explore whether renal endothelial cell injury is associated with oxidative stress in trichloroethylene (TCE)-induced immune kidney damage by detecting adhesion molecules and oxidative stress indexes. In this study, a mouse model of skin sensitization with the antioxidant Tempol was used to explore the mechanism. Blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cre), and histological examination were used for kidney function evaluation. Kidney homogenates were used for detecting renal nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA). Renal endothelial nitric oxide synthase (eNOS), E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1) protein levels were measured by immunohistochemical and Western blot. We found that BUN and Cre levels increased in the TCE sensitization positive group and the TCE+Tempol sensitization positive group. In the TCE</p>	<p>この研究の目的は、接着分子と酸化ストレスインデックスを検出することにより、腎内皮細胞損傷がトリクロロエチレン (TCE) による酸化ストレスと関連するかどうかを調べることでした。この研究では、抗酸化剤 Tempol による皮膚感作のマウスモデルを使用して、メカニズムを調べました。腎機能評価には、血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、および組織学的検査が使用されました。腎臓ホモジネートは、腎臓の一酸化窒素 (NO)、一酸化窒素シンターゼ (NOS)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) およびマロンジアルデヒド (MDA) の検出に使用されました。腎内皮一酸化窒素合成酵素 (eNOS)、E-セレクトイン、血管細胞接着分子 (VCAM-1) および細胞間接着分子 (ICAM-1) タンパク質レベルは、免疫組織化学的およびウエスタンブロットによって測定されました。TCE 感作陽性グループおよび TCE + Tempol 感作陽性グループでは、BUN および Cre レベルが増加することがわかりました。TCE 感作陽性グループでは、腎尿細管で液胞変性と溶解した上皮細胞の部分領域が観察されました。TCE + Tempol 感作陽性群では、小領域も液胞変性であることがわかり、腎尿細管は溶解した。</p>

Google translation/AEIC trial

<p>sensitization positive group, a partial area of vacuolar degeneration and lysed epithelial cells were observed in renal tubules. In TCE+Tempol sensitization positive group, small areas were also found to be vacuolar degenerated and renal tubules were dissolved. Renal NO, NOS, SOD and eNOS levels decreased and MDA levels increased, renal E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 protein levels increased in the TCE sensitization positive group and the TCE+Tempol sensitization positive group. Tempol attenuated TCE induced up-regulation of MDA, E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 and down-regulation of NO, NOS, SOD and eNOS. In conclusion, trichloroethylene-sensitized mice renal immune injury is associated with the renal endothelial cells' oxidative stress state.</p>	<p>TCE 感作陽性グループおよび TCE + Tempol 感作陽性グループでは、腎 NO、NOS、SOD および eNOS レベルが低下し、MDA レベルが増加し、腎 E-セレクトイン、VCAM-1 および ICAM-1 タンパク質レベルが増加しました。テンポールは、MDA、E-セレクトイン、VCAM-1、ICAM-1 の TCE 誘導性アップレギュレーション、および NO、NOS、SOD、eNOS のダウンレギュレーションを減衰させました。結論として、トリクロエチレン感作マウスの腎免疫傷害は、腎内皮細胞の酸化ストレス状態と関連しています。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Letter

[Possible mechanisms underlying transcriptional induction of metallothionein isoforms by tris\(pentafluorophenyl\)stibane, tris\(pentafluorophenyl\)arsane, and tris\(pentafluorophenyl\)phosphane in cultured bovine aortic endothelial cells](#)

Tomoya Fujie, Fukuta Takenaka, Eiko Yoshida, Shuji Yasuike, Yasuyuki F

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(5): 327-333

Original	Google translation
<p>Metallothionein (MT) is a low-molecular-weight, cysteine-rich, and metal-binding protein that protects cells from the cytotoxic effects of heavy metals and reactive oxygen species. Previously, we</p>	<p>メタロチオネイン (MT) は、重金属および活性酸素種の細胞毒性効果から細胞を保護する、低分子量でシステインに富む金属結合タンパク質です。以前は、内皮 MT-1A の転写誘導は、金属調節転写因子 1 (MTF-1)</p>

Google translation/AEIC trial

found that transcriptional induction of endothelial *MT-1A* was mediated by not only the metal-regulatory transcription factor 1 (MTF-1)-metal responsive element (MRE) pathway but also the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)-antioxidant response element/electrophile responsive element (ARE) pathway, whereas that of *MT-2A* was mediated only by the MTF-1-MRE pathway, using the organopnictogen compounds tris(pentafluorophenyl)stibane, tris(pentafluorophenyl)arsane, and tris(pentafluorophenyl)phosphane as molecular probes in vascular endothelial cells. In the present study, we investigated the binding sites of MTF-1 and Nrf2 in the promoter regions of *MTs* in cultured bovine aortic endothelial cells treated with these organopnictogen compounds. We propose potential mechanisms underlying transcriptional induction of endothelial MT isoforms. Specifically, both MRE activation by MTF-1 and that of ARE in the promoter region of the *MT-2A* gene by Nrf2 are involved in transcriptional induction of *MT-1A*, whereas only MRE activation by MTF-1 or other transcriptional factor(s) is required for transcriptional induction of *MT-2A* in vascular endothelial cells.

-金属応答性要素 (MRE) 経路だけでなく、核因子-赤血球 2 関連因子 2 (Nrf2) -抗酸化応答要素/求電子応答要素 (ARE) 経路、*MT-2A* の経路は、有機ニクトゲン化合物トリス (ペンタフルオロフェニル) スチバン、トリス (ペンタフルオロフェニル) アルサンを使用して、MTF-1-MRE 経路によるのみ媒介された血管内皮細胞の分子プローブとしてのトリス (ペンタフルオロフェニル) ホスファン。本研究では、これらのオルガノニクトゲン化合物で処理した培養ウシ大動脈内皮細胞の MT のプロモーター領域における MTF-1 と Nrf2 の結合部位を調べた。内皮 MT アイソフォームの転写誘導の潜在的なメカニズムを提案します。具体的には、MTF-1 による MRE 活性化と Nrf2 による *MT-2A* 遺伝子のプロモーター領域の ARE の活性化の両方が、*MT-1A* の転写誘導に関与しますが、MTF-1 または他の転写因子による MRE 活性化のみが関与します血管内皮細胞における *MT-2A* の転写誘導に必要です。

Original Article

[Titanium dioxide nanoparticles induce COX-2 expression through ROS generation in](#)

Google translation/AEIC trial

[human periodontal ligament cells](#)

Do-Hee Kim, Juthika Kundu, In Gyeong Chae, Jong Kwon Lee, Jung Sun Heo

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(5): 335-345

Original	Google translation
<p>Titanium dioxide nanoparticles (TiO₂-NPs) are used to improve the aesthetic of toothpaste. While TiO₂-NPs have been used safely in toothpaste products for a long time, there haven't been studies to determine whether absorption of TiO₂-NPs by the mucous membranes in the mouth induces pathogenic conditions. Here, we assessed whether TiO₂-NPs induce cyclooxygenase-2 (COX-2) and investigated the molecular mechanisms underlying the pro-inflammatory effect of TiO₂-NPs on human periodontal ligament (PDL) cells. Treatment of PDL cells with TiO₂-NPs led to induction of both COX-2 mRNA and protein expression. TiO₂-NPs stimulated the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB (NF-κB) as well as its DNA binding by inducing phosphorylation and subsequent degradation of the inhibitory protein IκBα in PDL cells. TiO₂-NPs treatment resulted in rapid activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2 and Akt, which could be upstream of NF-κB. Treatment of PDL cells with both the MEK1/2 inhibitor U0126 and the PI3K inhibitor LY294002 strongly attenuated TiO₂-NPs-induced activation of NF-κB, and also the</p>	<p>二酸化チタンナノ粒子 (TiO₂-NP) は、歯磨き粉の美観を向上させるために使用されます。TiO₂-NP は長い間歯磨き粉製品で安全に使用されてきましたが、口腔内の粘膜による TiO₂-NP の吸収が病原性状態を引き起こすかどうかを判断する研究はありませんでした。ここでは、TiO₂-NP がシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を誘発するかどうかを評価し、ヒト歯根膜 (PDL) 細胞に対する TiO₂-NP の炎症誘発効果の基礎となる分子メカニズムを調査しました。PDL 細胞を TiO₂-NP で処理すると、COX-2 mRNA とタンパク質発現の両方が誘導されました。TiO₂-NP は、PDL 細胞でリン酸化とそれに続く阻害タンパク質 IκBα の分解を誘導することにより、核因子カッパ B (NF-κB) の核移行とその DNA 結合を刺激しました。TiO₂-NPs 処理により、NF-κB の上流にある可能性のある細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 1/2 および Akt が急速に活性化されました。MEK1/2 阻害剤 U0126 と PI3K 阻害剤 LY294002 の両方で PDL 細胞を処理すると、TiO₂-NP による NF-κB の活性化と COX-2 の発現が大幅に減衰しました。TiO₂-NP で処理した PDL 細胞は、細胞内活性酸素種 (ROS) の蓄積の増加を示しました。ROS スカベンジャー-N-アセチルシステイン (NAC) による細胞の前処理は、p65、p50、および COX-2 発現に対する TiO₂-NP の刺激効果を無効にしました。結論として、</p>

Google translation/AEIC trial

<p>expression of COX-2. PDL cells treated with TiO₂-NPs exhibited increased accumulation of intracellular reactive oxygen species (ROS). Pretreatment of cells with ROS scavenger <i>N</i>-acetyl cysteine (NAC) abrogated the stimulatory effect of TiO₂-NPs on p65, p50, and COX-2 expression. In conclusion, ROS, concomitantly overproduced by TiO₂-NPs, induce COX-2 expression through activation of NF-κB signaling, which may contribute to the inflammatory effect of PDL cells</p>	<p>TiO₂-NP に付随して過剰生産される ROS は、NF-κB シグナル伝達の活性化を介して COX-2 発現を誘導し、これは PDL 細胞の炎症効果に寄与する可能性があります。</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Original Article

[Transcriptional profiling of cytochrome P450 genes in the liver of adult zebrafish, *Danio rerio*](#)

Akira Kubota, Yusuke K. Kawai, Natsumi Yamashita, Jae Seung Lee, Daisu

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(5): 347-356

Original	Google translation
<p>Increasing use of zebrafish in biomedical, toxicological and developmental studies requires explicit knowledge of cytochrome P450 (CYP), given the central role of CYP in oxidative biotransformation of xenobiotics and many regulatory molecules. A full complement of <i>CYP</i> genes in zebrafish and their transcript expression during early development have already been examined. Here we established a comprehensive picture of <i>CYP</i> gene expression in the adult zebrafish liver using a RNA-seq technique.</p>	<p>生体医学、毒物学および発生研究におけるゼブラフィッシュの使用の増加には、生体異物および多くの調節分子の酸化生体内変化における CYP の中心的役割を考えると、チトクローム P450 (CYP) の明確な知識が必要です。ゼブラフィッシュの CYP 遺伝子の完全な補体と、初期発生中の転写産物の発現はすでに調べられています。ここでは、RNA seq 手法を使用して、ゼブラフィッシュの成体肝臓における CYP 遺伝子発現の包括的な図を確立しました。CYP 遺伝子の完全な補体の転写プロファイリングにより、CYP2AD2、CYP3A65、CYP1A、CYP2P9、および CYP2Y3 が両性のゼブラ</p>

Google translation/AEIC trial

<p>Transcriptional profiling of a full complement of <i>CYP</i> genes revealed that <i>CYP2AD2</i>, <i>CYP3A65</i>, <i>CYP1A</i>, <i>CYP2P9</i> and <i>CYP2Y3</i> are major <i>CYP</i> genes expressed in the adult zebrafish liver in both sexes. Quantitative real-time RT-PCR analysis for selected <i>CYP</i> genes further supported our RNA-seq data. There were significant sex differences in the transcript levels for <i>CYP1A</i>, <i>CYP1B1</i>, <i>CYP1D1</i> and <i>CYP2N13</i>, with males having higher expression levels than those in females in all cases. A similar feature of gender-specific expression was observed for <i>CYP2AD2</i> and <i>CYP2P9</i>, suggesting sex-specific regulation of constitutive expression of some <i>CYP</i> genes in the adult zebrafish liver. The present study revealed several “orphan” <i>CYP</i> genes as dominant isozymes at transcript levels in the adult zebrafish liver, implying crucial roles of these <i>CYP</i> genes in liver physiology and drug metabolism. The current results establish a foundation for studies with zebrafish in drug discovery and toxicology.</p>	<p>フィッシュの成体肝臓で発現する主要な <i>CYP</i> 遺伝子であることが明らかになりました。選択された <i>CYP</i> 遺伝子の定量的リアルタイム RT-PCR 分析は、さらに RNA シーケンスデータをサポートしました。<i>CYP1A</i>、<i>CYP1B1</i>、<i>CYP1D1</i>、および <i>CYP2N13</i> の転写レベルには有意な性差があり、男性はすべての場合で女性よりも高い発現レベルを示しました。性別特異的発現の同様の特徴が <i>CYP2AD2</i> および <i>CYP2P9</i> で観察され、成人ゼブラフィッシュの肝臓におけるいくつかの <i>CYP</i> 遺伝子の構成的発現の性特異的調節を示唆しています。本研究は、成体のゼブラフィッシュの肝臓における転写レベルでの優勢なアイソザイムとしてのいくつかの「オーファン」<i>CYP</i> 遺伝子を明らかにし、肝臓生理学および薬物代謝におけるこれらの <i>CYP</i> 遺伝子の重要な役割を暗示している。現在の結果は、創薬および毒物学におけるゼブラフィッシュの研究の基礎を確立しています。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Original Article

[Ameliorating effect of postweaning exposure to antioxidant on disruption of hippocampal neurogenesis induced by developmental hypothyroidism in rats](#)

Takaharu Tanaka, Yasunori Masubuchi, Rena Okada, Kota Nakajima, Kazuki

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(5): 357-372

Original	Google translation
----------	--------------------

Google translation/AEIC trial

Developmental hypothyroidism as a model of autism spectrum disorders disrupts hippocampal neurogenesis through the adult stage. The present study investigated the ameliorating effect of postweaning exposure to antioxidant on the hypothyroidism-induced disruptive neurogenesis. Mated female Sprague-Dawley rats were treated with 0 or 10 ppm 6-propyl-2-thiouracil (PTU) as an anti-thyroid agent in drinking water from gestational day 6 to postnatal day (PND) 21 on weaning. PTU-exposed male offspring were fed either basal diet, diet containing α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) at 5,000 ppm or α -lipoic acid (ALA) at 1,000 ppm as an antioxidant from PND 21 to PND 77. PTU-exposure decreased DCX⁺ and NeuN⁺ granule cell lineage subpopulations, synaptic plasticity-related FOS⁺ granule cells, and hilar PVALB⁺ and GAD67⁺ GABAergic interneurons, increased hilar SST⁺ and CALB2⁺ interneurons, and upregulated *Gria3*, *Otx2*, and antioxidant enzyme genes in the dentate gyrus on PND 77. These results suggest disruption of neurogenesis remained in relation with increase of oxidative stress and compensatory responses to the disruption at the adult stage. AGIQ recovered expression of some antioxidant enzyme genes and was effective for restoration of NeuN⁺ postmitotic granule cells and PVALB⁺

自閉症スペクトラム障害のモデルとしての発達性甲状腺機能低下症は、成人期を通じて海馬の神経新生を混乱させます。本研究では、甲状腺機能低下症によって引き起こされる破壊的な神経発生に対する離乳後の抗酸化物質への曝露の改善効果を調査しました。交尾雌 Sprague-Dawley ラットは、離乳時に妊娠 6 日目から生後日 (PND) 21 日まで、飲料水中の抗甲状腺剤として 0 または 10 ppm 6-プロピル-2-チオウラシル (PTU) で処理されました。PTU 暴露雄の子孫には、基礎食、5,000 ppm の α -グリコシルイソクエルシトリン (AGIQ) または 1,000 ppm の α -リポ酸 (ALA) を酸化防止剤として PND 21 から PND 77 のいずれかを含む食餌を与えた。NeuN + 顆粒細胞系統亜集団、シナプス可塑性関連 FOS + 顆粒細胞、肺門 PVALB + および GAD67 + GABA 作動性介在ニューロン、肺門 SST + および CALB2 + 介在ニューロンの増加、および PND 77 の歯状回における上方制御された *Gria3*、*Otx2*、および抗酸化酵素遺伝子。神経発生の混乱は、酸化ストレスの増加と、大人の段階での混乱に対する代償反応との関係にとどまりました。AGIQ はいくつかの抗酸化酵素遺伝子の発現を回復し、NeuN + 有糸分裂後顆粒細胞および PVALB + および SST + 介在ニューロンの回復に効果的でした。対照的に、ALA はすべての介在ニューロンのサブポピュレーションと有糸分裂後の顆粒細胞の修復に有効であり、*Grin2a* の上方制御は修復に役割を果たす可能性があります。両方の抗酸化物質が *Otx2* の発現を回復し、AGIQ 単独で *Gria3* が回復しました。これは、代償応答による破壊的な神経発生の逆転を示唆しています。したがっ

Google translation/AEIC trial

and SST⁺ interneurons. In contrast, ALA was effective for restoration of all interneuron subpopulations, as well as postmitotic granule cells, and upregulated *Grin2a* that may play a role for the restoration. Both antioxidants recovered expression of *Otx2* and AGIQ-alone recovered *Gria3*, suggesting a reversal of disruptive neurogenesis by compensatory responses. Thus, postweaning antioxidant exposure may be effective for ameliorating developmental hypothyroidism-induced disruptive neurogenesis by restoring the function of regulatory system.

て、離乳後の抗酸化物質への暴露は、制御システムの機能を回復することにより、発達性甲状腺機能低下症によって引き起こされる破壊的な神経発生を改善するのに効果的かもしれません。