

# Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 6 June

## Review

### [Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs](#)

Zaher A. Radi, K. Nasir Khan

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(6): 373-391

| Original  | Google translation  |
|---|---|
| <p>Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used therapeutic class in clinical medicine. These are sub-divided based on their selectivity for inhibition of cyclooxygenase (COX) isoforms (COX-1 and COX-2) into: (1) non-selective (ns-NSAIDs), and (2) selective NSAIDs (s-NSAIDs) with preferential inhibition of COX-2 isozyme. The safety and pathophysiology of NSAIDs on the renal and cardiovascular systems have continued to evolve over the years following short- and long-term treatment in both preclinical models and humans. This review summarizes major learnings on cardiac and renal complications associated with pharmaceutical inhibition of COX-1 and COX-2 with focus on preclinical to clinical translatability of cardio-renal data.</p> | <p>非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、臨床医学で最も広く使用されている治療クラスです。これらは、シクロオキシゲナーゼ (COX) アイソフォーム (COX-1 および COX-2) の阻害に対する選択性に基づいて、(1) 非選択的 (ns-NSAID)、および (2) 選択的 NSAID (s-NSAID) に細分されます。) COX-2 アイソザイムの選択的阻害。腎および心血管系における NSAID の安全性と病態生理は、前臨床モデルとヒトの両方での短期および長期治療後、長年にわたって進化を続けています。このレビューは、心腎データの前臨床から臨床への翻訳可能性に焦点を当てた、COX-1 および COX-2 の薬剤による阻害に関連する心臓および腎臓の合併症に関する主要な学習をまとめたものです。</p> |

## Original Article

### [Predicting the results of a 24-hr human patch test for surfactants: utility of margin-setting in a reconstructed human epidermis model](#)

Mariko Sugiyama, Takuro Ueki, Shinichi Ogata, Hiroshi Itagaki

# Google translation/AEIC trial

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(6): 393-403

| Original   | Google translation  |
|--|---|
| <p>To predict the results of a 24-hr closed human patch test, we previously recommended the use of <i>in vitro</i> test with a reconstructed human epidermis (RhE) model adopted in OECD TG 439, and proposed the margin method, which includes evaluation of twice the concentration to avoid a false positive for surfactants. Therefore, in this study, we used LabCyte EPI-MODEL as a RhE model, and confirmed the reproducibility of this method using five surfactants, including benzalkonium chloride (BC), sodium lauryl sulfate (SLS), and lauryl betaine (LB), for which false negative results have previously been reported, and three different surfactants. For all surfactants, prediction of patch test results using a margin of two revealed that human tests could be performed safely, confirming the utility of the margin method. In addition, we examined the relationship with critical micellar concentration (CMC). The <math>IC_{50}</math> for cell viability in the RhE model for three types of surfactants (BC, SLS, and LB) was 2.7- to 49.7-times the CMC. Therefore, the range of concentrations in which tests were performed with the present method was within the range of concentrations with high cleansing. Furthermore, we examined the</p> | <p>24 時間の閉じたヒトパッチテストの結果を予測するために、以前に OECD TG 439 で採用された再構築されたヒト表皮 (RhE) モデルでの <i>in vitro</i> テストの使用を推奨し、2 倍の評価を含むマージン法を提案しました界面活性剤の偽陽性を避けるための濃度。したがって、この研究では、RhE モデルとして LabCyte EPI-MODEL を使用し、塩化ベンザルコニウム (BC)、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、ラウリルベタイン (LB) を含む 5 つの界面活性剤を使用して、このメソッドの再現性を確認しましたどの偽陰性結果が以前に報告されているか、および 3 つの異なる界面活性剤。すべての界面活性剤について、マージン 2 を使用したパッチテスト結果の予測により、マージンテストの有用性を確認して、人間のテストを安全に実行できることが明らかになりました。さらに、臨界ミセル濃度 (CMC) との関係を検討しました。3 種類の界面活性剤 (BC、SLS、および LB) の RhE モデルにおける細胞生存率の <math>IC_{50}</math> は、CMC の 2.7 ~49.7 倍でした。したがって、本方法を用いて試験が実施された濃度の範囲は、洗浄度の高い濃度の範囲内でした。さらに、細胞生存率と炎症性メディエーターであるインターロイキン-1<math>\alpha</math> (IL-1<math>\alpha</math>) の放出との関係を調べました。IL-1<math>\alpha</math> の放出は細胞生存率と関連しており、ヒトパッチテストの結果を裏付けています。</p> |

# Google translation/AEIC trial

relationship between cell viability and release of the inflammatory mediator interleukin-1  $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ ). IL-1  $\alpha$  release was associated with cell viability, supporting the results of the human patch test.

Original Article

[Ketoconazole pretreatment ameliorates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats by suppressing inflammation and oxidative stress](#)

Yunsong Zhou, Chong Peng, Zunming Zhou, Keer Huang

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(6): 405-414

| Original  | Google translation  |
|---|---|
| Several studies have demonstrated the chemopreventive role of ketoconazole in animal models of liver injury. However, the underlying molecular mechanisms of this hepatoprotective effect are poorly understood. The present study assessed the potential of ketoconazole to enhance resistance to carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity <i>in vivo</i> in a rat model. Ketoconazole pretreatment adult male rats were intraperitoneally injected with carbon tetrachloride for 24 hr and various hepatic parameters were analyzed. We observed decreased serum transaminases activity, reduced nuclear RelA/p65 expression, and suppressed production of pro-inflammatory cytokines in the liver tissue. Histopathological examination demonstrated ketoconazole pretreatment to extensively prevent | いくつかの研究により、肝障害の動物モデルにおけるケトコナゾールの化学予防的役割が実証されています。ただし、この肝保護効果の基になる分子メカニズムはよくわかっていません。本研究では、ラットモデルで <i>in vivo</i> での四塩化炭素誘発肝毒性に対する耐性を高めるケトコナゾールの可能性を評価しました。ケトコナゾール前処置の成体雄ラットに、四塩化炭素を 24 時間腹腔内注射し、さまざまな肝臓パラメーターを分析しました。肝組織における血清トランスアミナーゼ活性の低下、核 RelA / p65 発現の低下、炎症性サイトカインの産生の抑制が観察されました。病理組織学的検査により、ケトコナゾールの前処理により肝障害を広範囲に予防することが示されました。さらに、核因子赤血球 2 p45 関連因子 2 (Nrf2) タンパク質発現、グルタチオン (GSH) 酸化型グルタチオン (GSSG) 比、および抗酸化酵素遺伝子発現を大幅に増加しました。これらの結果は、ケトコナゾー |

# Google translation/AEIC trial

|  |  |
|--|--|
| <p>liver injury. In addition, it significantly increased nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) protein expression, glutathione (GSH) to oxidized glutathione (GSSG) ratio, and antioxidant enzymes gene expression. These results suggest that ketoconazole pretreatment ameliorates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats, signifying its anti-inflammatory and antioxidant functions.</p> | <p>ルの前処理がラットの四塩化炭素による急性肝障害を改善し、その抗炎症および抗酸化機能を意味することを示唆しています。</p> |
|--|--|

Original Article

[Polyhexamethylene guanidine phosphate-induced ROS-mediated DNA damage caused cell cycle arrest and apoptosis in lung epithelial cells](#)

Ji Soo Park, Yong Joo Park, Ha Ryong Kim, Kyu Hyuck Chung

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(6): 415-424

| Original   | Google translation  |
|--|---|
| <p>Polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG-p) is an active ingredient of humidifier disinfectants and causes severe lung injury resulting in pulmonary fibrosis. Current evidence indicates that pulmonary fibrosis is initiated as a result of epithelial damage, which can lead to an inflammatory response and fibrotic cell infiltration; however, the toxic mechanism of PHMG-p on the epithelium is still unknown. In this study, the toxic response of PHMG-p on human lung epithelial cells was evaluated, and its mechanisms associated with reactive oxygen species (ROS), DNA damage, and its relationship with p53 activation were</p> | <p>ポリヘキサメチレングアニジンリン酸 (PHMG-p) は、加湿器消毒剤の有効成分であり、肺線維症を引き起こす重度の肺損傷を引き起こします。現在のエビデンスは、肺線維症が上皮の損傷の結果として開始され、炎症反応と線維性細胞浸潤を引き起こす可能性があることを示しています。ただし、上皮上の PHMG-p の毒性メカニズムはまだ不明です。この研究では、ヒト肺上皮細胞に対する PHMG-p の毒性反応が評価され、その活性酸素種 (ROS)、DNA 損傷に関連するメカニズム、および p53 活性化との関係が調査されました。上皮細胞の毒性反応は、フローサイトメトリー分析およびウエスタンブロット分析によって評価されました。結果は、PHMG-p が A549 細胞で</p> |

# Google translation/AEIC trial

|  |   |
|--|---|
| <p>investigated. The toxic responses of epithelial cells were assessed by flow cytometry analysis and western blot analysis. The results revealed that PHMG-p induced G1/S arrest and apoptosis in A549 cells. Interestingly, p53 was activated by PHMG-p treatment and p53 knockdown suppressed PHMG-p-induced apoptosis and cell cycle arrest. PHMG-p promoted ROS generation and consequently increased the expression of DNA damage markers such as ATM and H2AX phosphorylation. The antioxidant N-acetylcysteine reduced the expression of phosphorylated ATM and H2AX, and the ATM inhibitor, caffeine, inhibited p53 activation. Taken together, our results demonstrate that PHMG-p triggered G1/S arrest and apoptosis through the ROS/ATM/p53 pathway in lung epithelial cells.</p> | <p>G1 / S 停止とアポトーシスを誘発したことを明らかにした。興味深いことに、p53 は PHMG-p 処理によって活性化され、p53 ノックダウンは PHMG-p によるアポトーシスと細胞周期停止を抑制しました。PHMG-p は ROS の生成を促進し、その結果、ATM や H2AX リン酸化などの DNA 損傷マーカーの発現を増加させました。抗酸化 N-アセチルシステインはリン酸化 ATM および H2AX の発現を低下させ、ATM 阻害剤であるカフェインは p53 の活性化を阻害しました。まとめると、我々の結果は、PHMG-p が肺上皮細胞の ROS / ATM / p53 経路を介して G1 / S 停止とアポトーシスを引き起こしたことを示しています。</p> |
|--|---|

Original Article

[Ellagic acid inhibits proliferation and migration of cardiac fibroblasts by down-regulating expression of HDAC1](#)

Cong Lin, Dazhen Wei, Dawei Xin, Jialin Pan, Mingyuan Huang

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(6): 425-433

| Original  | Google translation   |
|---|--|
| <p>Cardiac fibroblasts (CFs) could be activated after myocardial infarction (MI). Thus, it is necessary to explore effective drugs to suppress the activation of CFs following MI. This study</p> | <p>心筋線維芽細胞 (CF) は、心筋梗塞 (MI) 後に活性化される可能性があります。したがって、MI 後の CF の活性化を抑制する効果的な薬物を探求する必要があります。この研究は、エラグ酸が CF およびその基礎</p> |

# Google translation/AEIC trial

was designed to investigate the impacts of ellagic acid on CFs and the underlying mechanisms. The expression of histone deacetylases (HDACs) and fibrosis-related genes was detected by qRT-PCR and western blot. The Masson's Trichrome Staining assay was used to evaluate the area of cardiac fibrosis. The proliferation and migration of CFs were measured by CCK8 Kit and Transwell assay, respectively. Our results showed that ellagic acid significantly reduced protein expression of HDAC1, mRNA expression of *collagen I*, *collagen III*, *MMP-2* and *MMP-9* and the area of cardiac fibrosis in MI rats. In Ang II-stimulated CFs, ellagic acid (60  $\mu$  mol/L) decreased the protein expression of HDAC1, collagen I, collagen III, MMP-2 and MMP-9, and inhibited cell proliferation and migration. Further, HDAC1 over-expression reversed the inhibitor effects of ellagic acid on proteins expression (collagen I, collagen III, MMP-2 and MMP-9) and proliferation and migration of CFs. The present results suggested that ellagic acid suppressed proliferation and migration of CFs by down-regulating expression of HDAC1.

となるメカニズムに及ぼす影響を調査するために設計されました。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) および線維症関連遺伝子の発現は、qRT-PCR およびウェスタンブロットにより検出されました。Masson の Trichrome Staining アッセイを使用して、心臓線維症の領域を評価しました。CF の増殖と移動は、それぞれ CCK8 キットと Transwell アッセイで測定しました。私たちの結果は、エラグ酸が HDAC1 のタンパク質発現、コラーゲン I、コラーゲン III、MMP-2 および MMP-9 の mRNA 発現、および MI ラットの心臓線維症の領域を有意に減少させることを示しました。Ang II 刺激 CF では、エラグ酸 (60  $\mu$  mol/L) は HDAC1、コラーゲン I、コラーゲン III、MMP-2 および MMP-9 のタンパク質発現を減少させ、細胞の増殖と移動を抑制しました。さらに、HDAC1 の過剰発現は、タンパク質発現 (コラーゲン I、コラーゲン III、MMP-2 および MMP-9) および CF の増殖と移動に対するエラグ酸の阻害剤効果を逆転させました。本結果は、エラグ酸が HDAC1 の発現をダウンレギュレートすることにより CF の増殖と移動を抑制することを示唆した。

Letter

[The anti-cancer drug gefitinib accelerates Fas-mediated apoptosis by enhancing caspase-8 activation in cancer cells](#)

Yuto Sekiguchi, Mayuka Yamada, Takuya Noguchi, Chise Noomote, Mei Tsuc

# Google translation/AEIC trial

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(6): 435-440

| Original   | Google translation   |
|--|--|
| <p>Fas/CD95 plays a pivotal role in T cell-mediated cytotoxicity. Accumulating evidence has suggested that resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to the escape of cancer cells from immune destruction, and allows to undergo proliferation and outgrowth of cancer cells. In this study, we found that the anti-cancer drug gefitinib, a tyrosine kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR), has an ability to enhance Fas-mediated cytotoxicity. In the presence of nontoxic concentrations of gefitinib, Fas-induced activation of caspase-8 and subsequent apoptosis was dramatically promoted, suggesting that gefitinib increases the sensitivity to Fas-mediated apoptosis. Interestingly, the effects of gefitinib were observed in EGFR or p53 knockout (KO) cells. These observations indicate that both EGFR and p53 are dispensable for the enhancement. On the other hand, gefitinib clearly downregulated heat shock protein 70 (HSP70) as previously reported. Considering that HSP70 contributes to protection of cells against Fas-mediated apoptosis, gefitinib may increase the sensitivity to Fas-mediated apoptosis by downregulating HSP70. Thus, our findings reveal novel properties of gefitinib, which may provide insight into the alternative therapeutic</p> | <p>Fas / CD95 は、T 細胞を介した細胞毒性において極めて重要な役割を果たします。蓄積された証拠は、Fas を介したアポトーシスに対する抵抗性が癌細胞の免疫破壊からの脱出に寄与し、癌細胞の増殖と増殖を可能にすることを示唆しています。この研究では、上皮成長因子受容体 (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害剤である抗癌剤ゲフィチニブには、Fas を介した細胞毒性を高める能力があることがわかりました。ゲフィチニブの非毒性濃度の存在下で、カスパーゼ-8 の Fas 誘導性の活性化とその後のアポトーシスが劇的に促進され、ゲフィチニブが Fas 媒介アポトーシスに対する感受性を高めることが示唆されました。興味深いことに、ゲフィチニブの効果は EGFR または p53 ノックアウト (KO) 細胞で観察されました。これらの観察結果は、EGFR と p53 の両方が強化に不可欠であることを示しています。一方、以前に報告されたように、ゲフィチニブは明らかに熱ショックタンパク質 70 (HSP70) をダウンレギュレートしました。HSP70 が Fas 媒介アポトーシスに対する細胞の保護に寄与することを考慮すると、ゲフィチニブは HSP70 をダウンレギュレートすることにより Fas 媒介アポトーシスに対する感受性を高める可能性があります。したがって、我々の調査結果は、ゲフィチニブの新しい特性を明らかにし、これは、Fas 耐性腫瘍に対するゲフィチニブの代替治療アプローチへの洞察を提供する可能性があります。</p> |

# Google translation/AEIC trial

|   |  |
|---|--|
| approaches of gefitinib for Fas-resistant tumors. |  |
|---|--|