

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 7 July

Original Article

[Telemetered common marmosets is useful for the assessment of electrocardiogram parameters changes induced by multiple cardiac ion channel inhibitors](#)

Kenta Watanabe, Tadashi Tsubouchi, Toru Yamada, Eiichi Hinoi, Izuru Mi

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(7): 441-457

Original	Google translation
<p>The objective of this study is to assess the response of telemetered common marmosets to multiple cardiac ion channel inhibitors and to clarify the usefulness of this animal model in evaluating the effects of drug candidates on electrocardiogram (ECG). Six multiple cardiac ion channel inhibitors (sotalol, astemizole, flecainide, quinidine, verapamil and terfenadine) were orally administered to telemetered common marmosets and changes in QTc, PR interval and QRS duration were evaluated. Drugs plasma levels were determined to compare the sensitivity in common marmosets to that in humans. QTc prolongation was observed in the marmosets dosed with sotalol, astemizole, flecainide, quinidine, verapamil and terfenadine. PR prolongation was noted after flecainide and verapamil administration, and QRS widening occurred following treatment with flecainide and quinidine. Drugs plasma levels associated with ECG changes in marmosets were similar to</p>	<p>この研究の目的は、複数の心臓イオンチャンネル阻害剤に対するテレメータ付きコモンマーモセットの応答を評価し、心電図（ECG）に対する薬物候補の効果を評価する際のこの動物モデルの有用性を明らかにすることです。6つの複数の心臓イオンチャンネル阻害薬（ソタロール、アステミゾール、フレカイニド、キニジン、ベラパミル、テルフェナジン）をテレメータ付きの一般的なマーモセットに経口投与し、QTc、PR間隔、QRS持続時間の変化を評価しました。一般的なマーモセットの感度とヒトの感度を比較するために、薬物の血漿レベルが決定されました。QTc延長は、ソタロール、アステミゾール、フレカイニド、キニジン、ベラパミル、およびテルフェナジンを投与したマーモセットで観察されました。フレカイニドとベラパミルの投与後にPRの延長が認められ、フレカイニドとキニジンによる治療後にQRSの拡大が起こった。マーモセットのECG変化に関連する薬物血漿レベルは、ベラパミル誘発QTc延長を除いて、ヒトの薬物レベルと同様でした。体温の低下によるベラパミルによる変化が示唆されています。これらの結果は、テレメータ付きコモンマーモセットが複数の心</p>

Google translation/AEIC trial

those in humans, except for verapamil-induced QTc prolongation. Verapamil-induced change is suggested due to body temperature decrease. These results indicate that telemetered common marmoset is a useful animal for evaluation of the ECG effects of multiple cardiac ion channel inhibitors and the influence of body temperature change should be considered in the assessment.	臓イオンチャネル阻害剤の ECG 効果の評価に有用な動物であり、体温変化の影響を評価で考慮する必要があることを示しています。
--	--

Original Article

[The effects on the endocrine system under hepatotoxicity induction by phenobarbital and di\(2-ethylhexyl\)phthalate in intact juvenile male rats](#)

Takafumi Yamaguchi, Minoru Maeda, Keiko Ogata, Jun Abe, Toru Utsumi, K

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(7): 459-469

Original	Google translation
Phenobarbital (PB) and Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), an anti-epileptic drug and a plasticizer used in flexible polyvinylchloride formulations, respectively, are well-known typical hepatotoxicants. This study investigated the effects of PB (100 mg/kg/day) or DEHP (500 mg/kg/day) on the endocrine system in intact juvenile/peripubertal male rats exposed for 31 days beginning on postnatal day 23. Slight hormone level changes, histopathological changes in thyroid gland or induction of UDP-glucuronosyltransferase in liver were observed in both the PB and DEHP groups. One of the assumed mechanisms inducing thyroid effects is predictable to	フェノバルビタール (PB) およびフタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHP)、それぞれ抗てんかん薬および柔軟なポリ塩化ビニル製剤で使用される可塑剤は、よく知られた典型的な肝毒性物質です。この研究では、生後 23 日目から 31 日間暴露した無傷の若年/思春期前の雄ラットの内分泌系に対する PB (100 mg/kg/日) または DEHP (500 mg/kg/日) の影響を調査しました。、甲状腺の組織病理学的変化または肝臓での UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼの誘導が、PB および DEHP グループの両方で観察されました。甲状腺作用を誘発すると考えられるメカニズムの 1 つは、肝ミクロソーム酵素の誘発を介した甲状腺ホルモン代謝の増強に基づく二次変化であると予測できます。器官重量、組織病理学、およ

Google translation/AEIC trial

<p>be secondary changes based on the enhancement in thyroid hormone metabolism via the induction of hepatic microsomal enzymes. No reproductive system-related changes in organ weights, histopathology, and sexual maturation were observed in both groups. Lower testosterone level was observed in the PB group. CYP2B and CYP3A, which are involved in testosterone metabolism, were induced in liver of the PB group. There was no change of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in testis of both groups. Lower testosterone level in the PB-treated male rats was attributed to an indirect, hepatotoxicity-associated effect on the reproductive system and not to direct effects on testis such as the antiandrogenic activity and the inhibition of steroidogenesis. These results did not indicate that PB or DEHP exposure affects the endocrine system directly.</p>	<p>び性的成熟の生殖系関連の変化は、両方のグループで観察されませんでした。より低いテストステロンレベルが PB グループで観察されました。テストステロン代謝に関与する CYP2B および CYP3A は、PB グループの肝臓で誘導されました。両群の精巣で 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性の変化はなかった。PB 処理雄ラットのテストステロンレベルの低下は、生殖系に対する間接的な肝毒性関連の影響によるものであり、抗アンドロゲン活性やステロイド産生の抑制などの精巣への直接的な影響によるものではありません。これらの結果は、PB または DEHP 暴露が内分泌系に直接影響することを示していませんでした。</p>
--	--

Original Article

[Evaluation of M1-microglial activation by neurotoxic metals using optimized organotypic cerebral slice cultures](#)

Takayuki Hoshi, Takashi Toyama, Youichi Shinozaki, Schuichi Koizumi, J

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(7): 471-479

Original	Google translation
M1-microglia (neurotoxic microglia) regulate neuronal development and cell death and are involved in many	M1-ミクログリア (神経毒性ミクログリア) は、ニューロンの発達と細胞死を調節し、脳の多くの病理に関与しています。器官型

Google translation/AEIC trial

pathologies in the brain. Although organotypic brain slice cultures are widely used to study the crosstalk between neurons and microglia, little is known about the properties of microglia in the mouse cerebral cortex slices. Here, we aimed to optimize the mouse cerebral slice cultures that reflect microglial functions and evaluate the effects of neurotoxic metals on M1-microglial activation. Most microglia in the cerebral slices prepared from postnatal day (P) 7 mice were similar to mature microglia in adult mice brains, but those in the slices prepared from P2 mice were immature, which is a conventional preparation condition. The degree of expression of M1-microglial markers (CD16 and CD32) and inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β) by lipopolysaccharide, a representative microglia activator, in the cerebral slices of P7 mice were higher than that in the slices of P2 mice. These results indicate that M1-microglial activation can be evaluated more accurately in the cerebral slices of P7 mice than in those of P2 mice. Therefore, we next examined the effects of various neurotoxic metals on M1-microglial activation using the cerebral slices of P7 mice and found that methylmercury stimulated the activation to M1-microglia, but arsenite, lead, and tributyltin did not induce such activation. Altogether, the optimized mouse

脳スライス培養は、ニューロンとミクログリア間のクロストークの研究に広く使用されていますが、マウス大脳皮質スライスのミクログリアの特性についてはほとんど知られていません。ここでは、ミクログリアの機能を反映し、M1 ミクログリアの活性化に対する神経毒性金属の影響を評価するマウス脳スライス培養を最適化することを目指した。生後7日目 (P) のマウスから調製した大脳スライスの大部分のミクログリアは成体マウスの脳の成熟ミクログリアに類似していたが、P2 マウスから調製したスライスの小グリアは未熟であり、これは従来の準備条件である P7 マウスの脳スライスにおけるリポ多糖、代表的なミクログリア活性化因子による M1-ミクログリアマーカー (CD16 および CD32) および炎症性サイトカイン (腫瘍壊死因子- α およびインターロイキン-1 β) の発現の程度は、スライスよりも高かった P2 マウスの。これらの結果は、P2 マウスよりも P7 マウスの脳スライスで M1-ミクログリアの活性化をより正確に評価できることを示しています。したがって、次に、P7 マウスの脳スライスを使用して M1 ミクログリアの活性化に対するさまざまな神経毒性金属の影響を調べ、メチル水銀が M1 ミクログリアへの活性化を刺激したが、亜ヒ酸塩、鉛、およびトリブチルスズはそのような活性化を誘発しなかったことを発見しました。全体として、この研究で使用される最適化されたマウス脳スライス培養は、機能的に成熟したミクログリアの存在下で中枢神経系に対するさまざまな化学物質の影響を研究するための有用なツールとなります。

Google translation/AEIC trial

cerebral slice cultures used in this study can be a helpful tool to study the influence of various chemicals on the central nervous system in the presence of functionally mature microglia.	
--	--

Original Article

[Bisphenol A induces cholesterol biosynthesis in HepG2 cells via SREBP-2/HMGCR signaling pathway](#)

Qingrong Li, Hongmin Zhang, Jun Zou, Xiang Feng, Dan Feng

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(7): 481-491

Original	Google translation
Bisphenol A (BPA), an environmental chemical to which humans are commonly exposed, has been shown to increase cholesterol level but the molecular mechanism is not clear. Since cholesterol biosynthesis plays an important role in elevating cholesterol level, the aim of the present study is to explore the effects of BPA on cholesterol biosynthesis in HepG2 cells and its possible mechanisms. HepG2 cells were treated with different concentrations of BPA for 24 hr, the total cholesterol level and the activity of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) were measured using commercial enzymatic assay kits, and the mRNA and protein expression levels of sterol regulatory element binding protein-2(SREBP-2) and HMGCR were analyzed by qPCR, Western blotting and	人間がよくさらされる環境化学物質であるビスフェノール A (BPA) は、コレステロール値を増加させることが示されていますが、分子メカニズムは明らかではありません。コレステロール生合成はコレステロール値の上昇に重要な役割を果たしているため、本研究の目的は、HepG2 細胞のコレステロール生合成に対する BPA の影響とその可能なメカニズムを調査することです。HepG2 細胞を異なる濃度の BPA で 24 時間処理し、市販の酵素アッセイキットを使用して総コレステロールレベルと 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A レダクターゼ (HMGCR) の活性を測定し、mRNA およびタンパク質発現レベルをステロール調節エレメント結合タンパク質-2 (SREBP-2) および HMGCR は、それぞれ qPCR、ウエスタンブロット法および免疫蛍光法によって分析されました。HepG2 細胞を異なる濃度 (0.1 nM~10 μM) の BPA で 24 時間処理した後、環境に関連する濃度 1 nM および 10 nM の BPA は、HepG2 の総

Google translation/AEIC trial

immunofluorescence, respectively. After treating HepG2 cells with different concentrations (0.1 nM~10 μM) of BPA for 24 hr, we found that BPA at the environmentally relevant concentrations of 1 nM and 10 nM significantly increased the total cholesterol content, the activity and expression of HMGCR in HepG2 cells, but at 100 nM, 1 μM and 10 μM doses, BPA had no stimulatory effect on cholesterol biosynthesis. The whole dose-response relationship follows non-monotonic dose responses, such as an inverted U-shape. Using human SREBP-2 small interfering RNA, we further discovered that the stimulatory effects of BPA on cholesterol biosynthesis and HMGCR expression could be prevented by blockade of the SREBP-2 pathway. This study provides important implications for understanding the potential lipotoxicity of BPA exposure, and it also indicates that low-dose BPA induces hepatic cholesterol biosynthesis through upregulating the SREBP-2/HMGCR signaling pathway.

コレステロール含有量、HMGCR の活性および発現を有意に増加させることがわかりましたしかし、100 nM、1 μM、および10 μM の用量では、BPA にはコレステロール生合成に対する刺激効果はありませんでした。全体の用量反応関係は、逆U字型などの非単調な用量反応に従います。ヒトSREBP-2 低分子干渉RNA を使用して、コレステロール生合成およびHMGCR 発現に対するBPA の刺激効果がSREBP-2 経路の遮断によって防止できることをさらに発見しました。この研究は、BPA 暴露の潜在的な脂肪毒性を理解するための重要な意味を提供し、低用量BPA がSREBP-2/HMGCR シグナル伝達経路を上方制御することにより肝コレステロール生合成を誘導することも示しています。

Original Article

[Methamphetamine exposure upregulates the amyloid precursor protein and hyperphosphorylated tau expression: The roles of insulin signaling in SH-SY5Y cell line](#)

Lingling Chen, Li Zhou, Pengfei Yu, Fangfang Fang, Lei Jiang, Jian Fei

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(7): 493-503

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

Google translation/AEIC trial

Methamphetamine (METH) is a potent and highly addictive central nervous system stimulant. The association between METH exposure and Alzheimer's disease (AD) has gained more attention, but, the mechanisms behind METH-induced neuron-related adverse outcomes remain poorly understood. With the western blot assay, our results revealed that METH exposure significantly increased the expression of AD-associated pathological proteins, including the amyloid precursor protein (APP) and the phosphorylated tau protein (p-tau). Meanwhile, the insulin signaling was disturbed after the administration of METH, since the key insulin signaling proteins, such as p-AKT, p-GSK3 α , p-GSK3 β and p-ERK, were reduced. Additionally, the linking between the pathological proteins and the insulin signaling mediated by METH in the present work was verified by the treatment with the insulin signaling enhancer rosiglitazone, which was shown to improve the insulin signaling and decrease APP and p-tau expression. Thus, targeting insulin signaling may provide novel insights into potential therapeutic intervention for METH-mediated AD-like neurodegeneration.

メタンフェタミン (METH) は、強力で中毒性の高い中枢神経刺激薬です。METH 暴露とアルツハイマー病 (AD) の関連性はより注目されていますが、METH 誘発ニューロン関連の有害転帰のメカニズムはよくわかっていません。ウエスタンブロットアッセイでは、METH 暴露がアミロイド前駆体タンパク質 (APP) やリン酸化タウタンパク質 (p-tau) を含む AD 関連の病理学的タンパク質の発現を有意に増加させることが明らかになりました。その間、p-AKT、p-GSK3 α 、p-GSK3 β 、p-ERK などの重要なインスリンシグナル伝達タンパク質が減少したため、インスリンシグナル伝達は METH の投与後に乱された。さらに、本研究における病的タンパク質と METH によって媒介されるインスリンシグナル伝達との関連は、インスリンシグナル伝達エンハンサーであるロシグリタゾンでの治療によって検証されました。したがって、インスリンシグナル伝達をターゲットとすることは、METH を介した AD 様の神経変性の潜在的な治療的介入への新たな洞察を提供します。

Original Article

[Cardiotoxicity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure through](#)

Google translation/AEIC trial

[lactation in mice](#)

Nozomi Fujisawa, Chiharu Tohyama, Wataru Yoshioka

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(7): 505-513

Original	Google translation
<p>Dioxins are a group of structurally related chemicals that persist in the environment. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-<i>p</i>-dioxin (TCDD), the most toxic congener, is a suspected risk factor for cardiac diseases in humans. TCDD induces signs of cardiotoxicity in various animals. Mouse models of TCDD exposure suggest cardiotoxicity phenotypes develop differently depending on the timing and time-course of exposure. In order to clarify and characterize the TCDD-induced cardiotoxicity in the developing period, we utilized mouse pups exposed to TCDD. One day after delivery, groups of nursing C57BL/6J dams were orally administered TCDD at a dose of 0 (Control), 20 (TCDD-20), or 80 μg/kg (TCDD-80) body weight (BW). On postnatal days (PNDs) 7 and 21, pups' hearts were examined by histological and gene expression analyses. The TCDD-80 group was found to have a left ventricular remodeling on PND 7, and to develop heart hypertrophy on PND 21. It was accompanied by fibrosis and increased expression of associated genes, such as those for atrial natriuretic peptide (ANP), β-myosin heavy chain</p>	<p>ダイオキシンは、環境に残留する構造的に関連した化学物質のグループです。最も有毒な同族体である 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD) への曝露は、ヒトの心臓病の危険因子と疑われています。TCDD は、さまざまな動物に心毒性の兆候を引き起こします。TCDD 曝露のマウスモデルは、曝露のタイミングと時間経過に応じて、心毒性の表現型が異なって発生することを示唆しています。開発期間における TCDD 誘発心毒性を明確にし、特徴づけるために、TCDD に曝露したマウスの子犬を利用しました。出産の 1 日後、C57BL/6J の母乳母集団に、0 (対照)、20 (TCDD-20)、または 80 μg/kg (TCDD-80) 体重 (BW) の用量で TCDD を経口投与しました。生後 7 日目と 21 日目に、組織学的および遺伝子発現解析により、子犬の心臓を調べました。TCDD-80 グループは、PND 7 で左室リモデリングを行い、PND 21 で心臓肥大を発症することがわかりました。心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、β のような関連遺伝子の線維化と発現増加を伴いました-ミオシン重鎖 (β-MHC)、およびエンドセリン-1 (ET-1)。これらの結果は、TCNP が、ANP、β-MHC、および ET-1 が心肥大と心不全を媒介する可能性がある進行性肥大に代表される出生後の心毒性を直接誘導することを明らかにした。</p>

Google translation/AEIC trial

<p>(β-MHC), and endothelin-1 (ET-1). These results revealed that TCDD directly induces cardiotoxicity in the postnatal period represented by progressive hypertrophy in which ANP, β-MHC, and ET-1 have potentials to mediate the cardiac hypertrophy and heart failure.</p>	
--	--