

# Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 45 (2020) No. 1 January

Original Article

[Carcinogenicity of butyl 2,3-epoxypropyl ether in rats and mice by whole body inhalation for two years](#)

Michiharu Matsumoto, Tatsuya Kasai, Arata Saito, Kenji Takanobu, Hidek ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(1): 1-14

Original	Google translation
<p>Butyl 2,3-epoxypropyl ether (CAS No. 2426-08-6, synonym: n-butylglycidyl ether, BGE) was exposed by whole body inhalation to F344 rats and BDF1 mice of both sexes (50 animals per group) 6 hours per day, 5 days per week for 104 weeks at targeted concentrations of 0, 10, 30 or 90 ppm (v/v) for rats and 0, 5, 15 or 45 ppm for mice. In rats, 90 ppm of BGE increased the incidences of nasal squamous cell carcinomas in both sexes. Nasal adenomas and splenic mononuclear cell leukemia were increased in male rats exposed to 30 ppm. Splenic mononuclear cell leukemia was increased in female rats by trend test. Non-neoplastic nasal lesions, such as squamous cell hyperplasia with atypia, squamous cell metaplasia and the inflammation of the respiratory region and atrophy of the olfactory epithelium were increased in both sexes in a dose-dependent manner. In mice, the incidences of histiocytic sarcomas of the uterus in female mice were increased in a dose-dependent manner</p>	<p>ブチル 2,3-エポキシプロピルエーテル (CAS No. 2426-08-6、同義語: n-ブチルグリシジルエーテル、BGE) は、F344 ラットおよび両性の BDF1 マウス (グループあたり 50 動物) に 6 時間ごとに全身吸入により暴露されました。ラットの場合は 0、10、30、または 90 ppm (v/v)、マウスの場合は 0、5、15、または 45 ppm の目標濃度で、104 週間にわたって 1 週間に 5 日。ラットでは、90 ppm の BGE が両性の鼻扁平上皮癌の発生率を増加させました。鼻腺腫と脾単核細胞白血病は、30 ppm に暴露した雄ラットで増加した。脾臓単核細胞白血病は、傾向試験により雌ラットで増加した。異型を伴う扁平上皮細胞過形成、扁平上皮細胞化生、呼吸器領域の炎症、嗅上皮の萎縮などの非腫瘍性鼻病変は、用量依存的に両性で増加した。マウスでは、雌マウスの子宮の組織球性肉腫の発生率は用量依存的に増加し、両性の鼻血管腫の発生率は用量依存的に増加した。まれな腫瘍である鼻扁平上皮癌が、両性で統計的に有意ではないが観察された。移行上皮の結節性過形成や鼻腔内の呼吸上皮の立方体の変化などの非腫瘍性病変は、用量依存的に男性と女性の両方で増加した。本研究</p>

# Google translation/AEIC trial

<p>and the incidences of nasal hemangiomas in both sexes were increased in a dose-dependent manner. Nasal squamous cell carcinoma, a rare tumor, was observed, although not statistically significant, in both sexes. Non-neoplastic lesions such as nodular hyperplasia of the transitional epithelium and cuboidal changes of the respiratory epithelium in the nasal cavity, were increased both in males and females in a dose-dependent manner. The present study demonstrated clear evidence of carcinogenicity of BGE in both rats and mice by the 2-year whole body inhalation exposure.</p>	<p>は、2年の全身吸入暴露によるラットとマウスの両方における BGE の発がん性の明確な証拠を実証した。</p>
--	---

## Original Article

[Eupalinolide J induces apoptosis, cell cycle arrest, mitochondrial membrane potential disruption and DNA damage in human prostate cancer cells](#)

Zeqi Wu, Xintong Xu, Lingjie Dai, Yiqi Wang, Bo Yang, Huajun Zhao, Che ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(1): 15-23

Original	Google translation
<p>Eupalinolide J (EJ) is a new sesquiterpene lactone isolated from <i>Eupatorium lindleyanum</i> DC. In the present study, we investigated the anti-cancer activity of EJ on cell proliferation in human prostate cancer cells. The MTT results indicated that EJ showed marked anti-proliferative activity in PC-3 and DU-145 cells in a dose- and time-dependent manner.</p>	<p>Eupalinolide J (EJ) は、<i>Eupatorium lindleyanum</i> DC から分離された新しいセスキテルペンラクトンです。本研究では、ヒト前立腺癌細胞の細胞増殖に対する EJ の抗癌活性を調査しました。MTTの結果は、EJ が用量および時間依存的に PC-3 および DU-145 細胞において顕著な抗増殖活性を示したことを示した。DAPI 染色分析は、この効果が細胞アポトーシスの誘導によって媒介されることを実証しました。</p>

# Google translation/AEIC trial

<p>DAPI staining analysis demonstrated that this effect was mediated by induction of cell apoptosis. Flow cytometric analysis indicated a significant increase in apoptotic cells, cell cycle arrest at G0/G1 phase and disruption of mitochondrial membrane potential (MMP) after EJ treatment. Meanwhile, the activation of caspase-3 and caspase-9 was visibly observed. Furthermore, our results demonstrated that the expression levels of <math>\gamma</math> H2AX, p-Chk1 and p-Chk2 were significantly up-regulated, suggesting the induction of DNA damage responses in EJ-treated prostate cancer cells. The above results indicated that EJ exhibited effective anti-cancer activity <i>in vitro</i>. It could be a promising candidate agent for the clinical treatment of prostate cancer.</p>	<p>フローサイトメトリー分析は、アポトーシス細胞の有意な増加、G0/G1期での細胞周期停止、およびEJ治療後のミトコンドリア膜電位(MMP)の破壊を示しました。その間、カスパーゼ-3およびカスパーゼ-9の活性化が目に見えて観察されました。さらに、我々の結果は、<math>\gamma</math> H2AX、p-Chk1、およびp-Chk2の発現レベルが有意にアップレギュレートされていることを示しており、EJ処理前立腺癌細胞におけるDNA損傷応答の誘導を示唆しています。上記の結果は、EJが<i>in vitro</i>で有効な抗癌活性を示したことを示しています。前立腺癌の臨床治療のための有望な候補薬剤である可能性があります。</p>
---	---

Original Article

[Farnesoid X receptor and liver X receptors regulate Oct3/4 expression by multiple feedback regulating system in normal renal-derived cells and renal adenocarcinoma cells](#)

Tomofumi Fujino, Kouta Sugizaki, Rei Kato, Masaki Beppu, Satoshi Murak ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(1): 25-35

Original	Google translation
<p>In this study, we found that nuclear receptors FXR and LXR (originally characterized as regulatory factors involved in cholesterol/bile acid homeostasis) regulate the expression of</p>	<p>この研究では、核受容体 FXR および LXR (元々コレステロール/胆汁酸の恒常性に関与する調節因子として特徴付けられていた) が、正常な腎臓由来細胞株 HK-の両方で、細胞分化のマーカーである Oct3 / 4 の</p>

# Google translation/AEIC trial

<p>Oct3/4, a marker for cell differentiation, in both normal renal-derived cell line HK-2 and renal adenocarcinoma cell line ACHN. Down-regulation of Oct3/4 expression by activating FXR and LXR occurs only in normal renal cell-derived HK-2 cells. We also found that the RNA-binding protein, ELAVL2, oppositely regulates Oct3/4 expressions in HK-2 and ACHN cells. Moreover, we revealed that LXR-alpha and LXR-beta regulate each other's expression. Although an LXR-beta-specific agonist is assumed to be the basis for an anti-arteriosclerotic drug that only stimulates reverse cholesterol transport, our findings show that the development of such an anti-arteriosclerotic drug would require further elucidation of the complex mechanism of LXR-alpha and LXR-beta regulation.</p>	<p>発現を調節することがわかりました 2 および腎腺癌細胞株 ACHN。 FXR および LXR の活性化による Oct3 / 4 発現のダウンレギュレーションは、正常な腎細胞由来 HK-2 細胞でのみ発生します。 また、RNA 結合タンパク質である ELAVL2 が、HK-2 および ACHN 細胞で Oct3 / 4 発現を逆に調節することも発見しました。 さらに、LXR-alpha と LXR-beta が互いの発現を調節していることを明らかにしました。 LXR-β 特異的アゴニストは、コレステロール逆輸送を刺激するだけの抗動脈硬化薬の基礎であると想定されていますが、我々の発見は、そのような抗動脈硬化薬の開発には LXR の複雑なメカニズムのさらなる解明が必要であることを示しています - alpha および LXR-beta 規制。</p>
---	---

Original Article

[Aggregation of β-crystallin through covalent binding to 1,2-naphthoquinone is rescued by α-crystallin chaperone](#)

Yasuhiro Shinkai, Yunjie Ding, Takashi Miura, Yoshito Kumagai

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(1): 37-43

Original	Google translation
<p>Cataract induced by exposure to naphthalene is thought to mainly involve its metabolic activation, forming 1,2-naphthoquinone (1,2-NQ), which can modify proteins through chemical</p>	<p>ナフタレンへの暴露によって誘発される白内障は、主にその代謝活性化に関与し、1,2-ナフトキノン (1,2-NQ) を形成すると考えられています。本研究では、白内障に関連するクリスタリン (泣き声) の凝集に</p>

# Google translation/AEIC trial

modifications. In the present study, we examined the effect of 1,2-NQ on aggregation of crystallins (cry) associated with cataract. Incubation of bovine  $\beta$ -cry with 1,2-NQ caused covalent modification of  $\beta$ -cry at Cys117 and Lys125 accompanied by reduction in its thiol content, resulting in a concentration- and temperature-dependent aggregation of  $\beta$ -cry, whereas only little aggregation of  $\alpha$ -cry induced by 1,2-NQ was seen. Interestingly, addition of  $\alpha$ -cry to the reaction mixture of  $\beta$ -cry and 1,2-NQ markedly blocked  $\beta$ -cry aggregation induced by 1,2-NQ in a concentration-dependent manner. These results suggest that  $\beta$ -cry predominantly undergoes chemical modification by 1,2-NQ, causing its aggregation, which is suppressed by the chaperone-like protein,  $\alpha$ -cry. This  $\beta$ -cry aggregation may be, at least in part, involved in the induction of cataract caused by 1,2-NQ.

対する 1,2-NQ の効果を調べました。ウシ  $\beta$ -cry と 1,2-NQ のインキュベーションにより、Cys117 および Lys125 で  $\beta$ -cry の共有結合修飾が起こり、チオール含有量が減少し、濃度および温度依存性の  $\beta$ -cry の凝集が生じますが、凝集はほとんどありません 1,2-NQ によって誘発される  $\alpha$ -cry が見られました。興味深いことに、 $\beta$ -cry と 1,2-NQ の反応混合物への  $\alpha$ -cry の添加は、濃度依存的に 1,2-NQ によって誘導される  $\beta$ -cry 凝集を著しくブロックしました。これらの結果は、 $\beta$ -cry は主に 1,2-NQ による化学修飾を受け、その凝集を引き起こし、シャペロン様タンパク質である  $\alpha$ -cry によって抑制されることを示唆しています。この  $\beta$ -cry 凝集は、少なくとも部分的に、1,2-NQ によって引き起こされる白内障の誘導に関与している可能性があります。

Letter

[Long-term \*in vitro\* effects of exposing the human HK-2 proximal tubule cell line to 3-monochloropropane-1,2-diol](#)

Miriam E. Mossoba, Mapa S.T. Mapa, Magali Araujo, Yang Zhao, Brenna Fl ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(1): 45-56

Original	Google translation
3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) is a food processing contaminant in the U.S. food supply,	3-モノクロプロパン-1,2-ジオール (3-MCPD) は、米国の食品供給における食品加工汚染物質であり、乳児用調合乳で検出

# Google translation/AEIC trial

detected in infant formula. *In vivo* rodent model studies have identified a variety of possible adverse outcomes from 3-MCPD exposure including renal effects like increased kidney weights, tubular hyperplasia, kidney tubular necrosis, and chronic progressive nephropathy. Given the lack of available *in vivo* toxicological assessments of 3-MCPD in humans and the limited availability of *in vitro* human cell studies, the health effects of 3-MCPD remain unclear. We used *in vitro* human proximal tubule cells represented by the HK-2 cell line to compare short- and long-term consequences to continuous exposure to this compound. After periodic lengths of exposure (0-100 mM) ranging from 1 to 16 days, we evaluated cell viability, mitochondrial integrity, oxidative stress, and a specific biomarker of proximal tubule injury, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). Overall, we found that free 3-MCPD was generally more toxic at high concentrations or extended durations of exposure, but that its overall ability to induce cell injury was limited in this *in vitro* system. Further experiments will be needed to conduct a comprehensive safety assessment in infants who may be exposed to 3-MCPD through consumption of infant formula, as human renal physiology changes significantly during development.

されます。生体内のげっ歯類モデル研究により、腎重量の増加、尿細管過形成、腎尿細管壊死、慢性進行性腎症などの腎効果を含む、3-MCPD 暴露によるさまざまな有害転帰が特定されています。ヒトにおける 3-MCPD の利用可能な *in vivo* 毒性学的評価の欠如および *in vitro* ヒト細胞研究の限られた利用可能性を考えると、3-MCPD の健康への影響は不明のままです。HK-2 細胞株に代表される *in vitro* ヒト近位尿細管細胞を使用して、短期および長期の結果をこの化合物への継続的な曝露と比較しました。1~16 日の範囲の定期的な曝露 (0~100 mM) の後、細胞生存率、ミトコンドリアの完全性、酸化ストレス、近位尿細管損傷の特定のバイオマーカーである腎臓損傷分子-1 (KIM-1) を評価しました。全体的に、遊離 3-MCPD は一般に高濃度または長時間の曝露ではより毒性が高いが、この *in vitro* システムでは細胞傷害を誘発する全体的な能力が制限されることがわかりました。開発中にヒトの腎臓の生理機能が大幅に変化するため、乳児用調製粉乳の摂取により 3-MCPD に曝露される可能性のある乳児の包括的な安全性評価を行うには、さらなる実験が必要です。



# Google translation/AEIC trial

Original Article

[Adjustment of a no expected sensitization induction level derived from Bayesian network integrated testing strategy for skin sensitization risk assessment](#)

Yuki Otsubo, Taku Nishijo, Hideyuki Mizumachi, Kazutoshi Saito, Masaak ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(1): 57-67

Original	Google translation
<p>Skin sensitization is a key adverse effect to be addressed during hazard identification and risk assessment of chemicals, because it is the first step in the development of allergic contact dermatitis. Multiple non-animal testing strategies incorporating <i>in vitro</i> tests and <i>in silico</i> tools have achieved good predictivities when compared with murine local lymph node assay (LLNA). The binary test battery of KeratinoSens<sup>TM</sup> and h-CLAT could be used to classify non-sensitizers as the first part of bottom-up approach. However, the quantitative risk assessment for sensitizing chemicals requires a <i>No Expected Sensitization Induction Level</i> (NESIL), the dose not expected to induce skin sensitization in humans. We used Bayesian network integrated testing strategy (BN ITS-3) for chemical potency classification. BN ITS-3 predictions were performed without a pre-processing step (selecting data from their physico-chemical applicability domains) or post-processing step (Michael acceptor chemistry correction), neither of which</p>	<p>皮膚感作は、アレルギー性接触皮膚炎の発症の最初のステップであるため、化学物質の危険性の特定とリスク評価の際に対処する重要な悪影響です。 <i>in vitro</i> 試験および <i>in silico</i> ツールを組み込んだ複数の非動物試験戦略は、マウスの局所リンパ節アッセイ (LLNA) と比較した場合、良好な予測を達成しました。 KeratinoSens<sup>TM</sup> と h-CLAT のバイナリテストバッテリーを使用して、非増感剤をボトムアップアプローチの最初の部分として分類できます。しかし、化学物質を感作するための定量的リスク評価には、ヒトの皮膚感作を誘発するとは予想されない用量である予想外感作性誘発レベル (NESIL) が必要です。化学ポテンシャルの分類には、ベイジアンネットワーク統合テスト戦略 (BN ITS-3) を使用しました。 BN ITS-3 の予測は、前処理ステップ (物理化学的適用ドメインからのデータの選択) または後処理ステップ (Michael アクセプター化学補正) なしで実行されましたが、どちらも必ずしも予測精度を改善しません。新たに定義された適用領域内の化学物質については、LLNA の結果と比較すると、すべての過少予測が 1 つの効力クラス内に収まり、複数のクラスによって誤って分類された化学物質がないことを示しています。 1 つのクラスによ</p>

# Google translation/AEIC trial

necessarily improve prediction accuracy. For chemicals within newly defined applicability domain, all under-predictions fell within one potency class when compared with LLNA results, indicating no chemicals that were incorrectly classified by more than one class. Considering the potential under-prediction by one class, a worst case value to each class from BN ITS-3 was used to derive a NESIL. When *in vivo* and human data from suitable analogs cannot be used to estimate the uncertainty, adjusting the NESIL derived from BN ITS-3 may help perform skin sensitization risk assessment. The overall workflow for risk assessment was demonstrated by incorporating the binary test battery of KeratinoSens™ and h-CLAT.

る潜在的な過小予測を考慮して、BN ITS-3からの各クラスの最悪ケース値を使用して、NESILを導出しました。適切な類似体からの生体内およびヒトのデータを使用して不確実性を推定できない場合、BN ITS-3から派生したNESILを調整することで、皮膚感作性リスク評価を行うことができます。リスク評価の全体的なワークフローは、KeratinoSens™とh-CLATのバイナリテストバッテリーを組み込むことによって実証されました。