

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 45 (2020) No. 2 February

Original Article

[Isoflurane-induced expression of miR-140-5p aggravates neurotoxicity in diabetic rats by targeting SNX12](#)

Dongyi Fan, Simin Yang, Yuxiang Han, Ru Zhang, Lukun Yang

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(2): 69-76

Original	Google translation
<p>MicroRNAs (miRNAs) are widely known as critical regulators in isoflurane-induced neurotoxicity during the development of brain. Moreover, isoflurane could aggravate cognitive impairment in diabetic rats. The present study was designed to investigate the role and mechanism of miR-140-5p on isoflurane-induced neurotoxicity in diabetic rats. Firstly, a diabetic rat model was established by injection of streptozotocin (STZ) and identified by Morris water maze test. The result indicated that isoflurane treatment exacerbated STZ-induced cognitive impairment, as demonstrated by increase of the latency to the platform and decrease of the proportion of time spent in the target quadrant. Secondly, miR-140-5p was up-regulated in diabetic rats treated with isoflurane. Functional assays revealed that knockdown of miR-140-5p attenuated neurotoxicity in diabetic rats, which was shown by a decrease of the latency to the platform and an increase of the</p>	<p>マイクロ RNA (miRNA) は、脳の発達中のイソフルラン誘発神経毒性の重要な調節因子として広く知られています。さらに、イソフルランは、糖尿病ラットの認知障害を悪化させる可能性があります。本研究は、糖尿病ラットのイソフルラン誘発神経毒性に対する miR-140-5p の役割とメカニズムを調査するために設計されました。まず、ストレプトゾトシン (STZ) の注入によって糖尿病ラットモデルが確立され、Morris 水迷路テストによって特定されました。その結果、プラットフォームへの潜時が長くなり、ターゲット象限で費やされる時間の割合が減少することからわかるように、イソフルラン治療により STZ 誘発性認知障害が悪化することが示されました。第二に、miR-140-5p は、イソフルランで治療した糖尿病ラットで上方制御されました。機能的アッセイにより、miR-140-5p のノックダウンは糖尿病ラットの神経毒性を減弱させることが明らかになりました。これは、プラットフォームまでの潜伏時間の減少と標的象限で費やされる時間の割合の増加によって示されました。機構的には、miR-140-5p が SNX12 に直接結合していることを示しました (ネキシン 12 を選別)。最後に、糖尿</p>

Google translation/AEIC trial

<p>proportion of time spent in the target quadrant. Mechanistically, we demonstrated that miR-140-5p directly bonded to SNX12 (sorting nexin 12). At last, the neuroprotective effect of miR-140-5p knockdown against isoflurane-aggravated neurotoxicity in diabetic rats was dependent on up-regulation of SNX12 and inhibition of cell apoptosis. In summary, these meaningful results demonstrated the mitigation of miR-140-5p knockdown against isoflurane-aggravated neurotoxicity in diabetic rats via SNX12, suggesting a novel target for neuroprotection in diabetes under isoflurane treatment.</p>	<p>病ラットのイソフルラン悪化神経毒性に対する miR-140-5p ノックダウンの神経保護効果は、SNX12 のアップレギュレーションと細胞アポトーシスの抑制に依存していました。要約すると、これらの意味のある結果は、糖尿病ラットの SNX12 を介したイソフルランによる神経毒性に対する miR-140-5p ノックダウンの緩和を示しており、イソフルラン治療下の糖尿病における神経保護の新しい標的を示唆しています。</p>
---	---

Original Article

[High expression of miR-483-5p aggravates sepsis-induced acute lung injury](#)

Chenghui Leng, Junli Sun, Keke Xin, Jianlin Ge, Ping Liu, Xiaojing Fen ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(2): 77-86

Original	Google translation
<p>Sepsis-induced acute lung injury (ALI) has high morbidity and mortality rates, and there remains a need for therapeutic methods to improve the outcome of ALI patients. miR-483-5p is an important regulator for the development of various diseases such as sepsis. Nevertheless, it is not known whether miR-483-5p has an effect on sepsis-induced ALI. To explore this issue, this study used cecal ligation and puncture (CLP)-treated mice and lipopolysaccharide (LPS)-</p>	<p>敗血症誘発性急性肺損傷 (ALI) の罹患率と死亡率は高く、ALI 患者の転帰を改善する治療法の必要性が残っています。miR-483-5p は、敗血症などのさまざまな疾患の発症に対する重要な調節因子です。それにもかかわらず、miR-483-5p が敗血症誘発性 ALI に効果があるかどうかは不明です。この問題を調査するために、この研究では、盲腸結紮穿刺 (CLP) 処理マウスおよびリポ多糖 (LPS) 処理肺微小血管内皮細胞 (PMVEC) 細胞を使用して、in vivo および in vitro で敗血症誘発 ALI のモデルをシミュレートしま</p>

Google translation/AEIC trial

treated pulmonary microvascular endothelial cells (PMVECs) cells to simulate the models of sepsis-induced ALI *in vivo* and *in vitro*. Pathological and histological changes of lungs from sepsis-induced ALI mice were detected by Hematoxylin-eosin staining. The detection levels of caspase-3, interleukin (IL)-6 and IL-1 β were used to reflect the effect of miR-483-5p on apoptosis and inflammation of sepsis-induced ALI. The detection level of lactate dehydrogenase (LDH) in PMVECs cells was used to reflect the severe extent of sepsis-induced injury. The expression of miR-483-5p in lung tissues of sepsis-induced ALI mice was determined by qRT-PCR. In addition, the interaction of miR-483-5p with PIAS1 was identified and validated by Targetscan website and luciferase reporter assay, respectively. The results showed that miR-483-5p was up-regulated in the lung tissues of sepsis-induced ALI mice. Knockdown of miR-483-5p effectively ameliorated lung injury in mice with sepsis-induced ALI and inhibited inflammation and apoptosis of LPS-treated PMVECs cells. Furthermore, *in vitro* experiment revealed that PIAS1 was a potential target of miR-483-5p. Moreover, miR-483-5p could suppress PIAS1 expression to aggravate inflammation and apoptosis of LPS-treated PMVECs cells. These findings suggest miR-483-

した。敗血症誘発 ALI マウスの肺の病理学のおよび組織学的変化は、ヘマトキシリン-エオシン染色により検出されました。カスパーゼ-3、インターロイキン (IL) -6 および IL-1 β の検出レベルは、敗血症誘発 ALI のアポトーシスおよび炎症に対する miR-483-5p の効果を反映するために使用されました。PMVECs 細胞の乳酸脱水素酵素 (LDH) の検出レベルは、敗血症による損傷の深刻な程度を反映するために使用されました。敗血症誘発 ALI マウスの肺組織における miR-483-5p の発現は、qRT-PCR によって決定されました。さらに、miR-483-5p と PIAS1 の相互作用は、それぞれ Targetscan Web サイトとルシフェラーゼ レポーターアッセイによって特定および検証されました。結果は、miR-483-5p が敗血症誘発 ALI マウスの肺組織で上方制御されたことを示した。miR-483-5p のノックダウンは、敗血症誘発 ALI のマウスの肺損傷を効果的に改善し、LPS 処理 PMVEC 細胞の炎症とアポトーシスを抑制しました。さらに、*in vitro* 実験により、PIAS1 が miR-483-5p の潜在的な標的であることが明らかになりました。さらに、miR-483-5p は PIAS1 発現を抑制して、LPS 処理 PMVECs 細胞の炎症とアポトーシスを悪化させる可能性があります。これらの知見は、miR-483-5p が敗血症誘発性 ALI の潜在的な治療および診断バイオマーカーであり、敗血症誘発性 ALI の分子メカニズムを理解するための新しい洞察を提供することを示唆しています。

Google translation/AEIC trial

5p is a potential therapeutic and diagnostic biomarker for sepsis-induced ALI and provide a new insight for understanding the molecular mechanism of sepsis-induced ALI.

Letter

[Taurine attenuates hepatic steatosis in a genetic model of fatty liver disease](#)

Masaaki Miyata, Akihiro Funaki, Chiaki Fukuhara, Yukino Sumiya, Yoshim ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(2): 87-94

Original	Google translation
<p>Mice lacking the farnesoid X receptor (FXR) are used as a genetic model for nonalcoholic fatty liver disease because their livers exhibit hepatic steatosis and inflammation. The influence of taurine drinking on disrupted hepatic function was investigated using female <i>Fxr</i>-null mice. Significant decreases in the levels of hepatic damage-associated diagnostic markers, hepatic triglycerides, non-esterified fatty acids, and total bile acids were found in <i>Fxr</i>-null mice that had drunk water containing 0.5% taurine for four weeks. Hepatic but not serum taurine concentrations were significantly increased in these mice. The expression levels of oxidative stress-related genes (<i>Hmox1</i> and <i>Gsta1</i>) and fatty acid synthetic genes (<i>Acc1</i> and <i>Scd1</i>) were significantly decreased in these mice. These results suggest that drinking taurine improves hepatic steatosis and dysfunction caused by a lack of FXR.</p>	<p>ファルネソイド X 受容体 (FXR) を欠くマウスは、肝臓が脂肪肝と炎症を示すため、非アルコール性脂肪性肝疾患の遺伝モデルとして使用されます。雌の <i>Fxr</i> 欠損マウスを使用して、タウリン飲用が肝機能障害に及ぼす影響を調査しました。肝障害に関連する診断マーカー、肝トリグリセリド、非エステル化脂肪酸、および総胆汁酸のレベルの有意な減少が、4週間にわたって0.5%タウリンを含む水を飲んだ <i>Fxr</i> 欠損マウスで見つかりました。これらのマウスでは、血清タウリン濃度ではなく肝臓が有意に増加しました。酸化ストレス関連遺伝子 (<i>Hmox1</i> および <i>Gsta1</i>) および脂肪酸合成遺伝子 (<i>Acc1</i> および <i>Scd1</i>) の発現レベルは、これらのマウスで大幅に減少しました。これらの結果は、タウリンを飲むことにより、FXR の不足によって引き起こされる脂肪肝と機能不全が改善されることを示唆しています。</p>

Google translation/AEIC trial

Original Article

[Integration of read-across and artificial neural network-based QSAR models for predicting systemic toxicity: A case study for valproic acid](#)

Tomoka Hisaki, Maki Aiba née Kaneko, Morihiko Hirota, Masato Matsuoka, ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(2): 95-108

Original	Google translation
<p>We present a systematic, comprehensive and reproducible weight-of-evidence approach for predicting the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for systemic toxicity by using read-across and quantitative structure-activity relationship (QSAR) models to fill gaps in rat repeated-dose and developmental toxicity data. As a case study, we chose valproic acid, a developmental toxicant in humans and animals. High-quality <i>in vivo</i> oral rat repeated-dose and developmental toxicity data were available for five and nine analogues, respectively, and showed qualitative consistency, especially for developmental toxicity. Similarity between the target and analogues is readily defined computationally, and data uncertainties associated with the similarities in structural, physico-chemical and toxicological properties, including toxicophores, were low. Uncertainty associated with metabolic similarity is low-to-moderate, largely because the approach was limited to <i>in silico</i> prediction to enable systematic</p>	<p>ギャップを埋めるためにリードアクロスおよび定量的構造活性相関 (QSAR) モデルを使用することにより、全身毒性の観察されない有害作用レベル (NOAEL) を予測するための体系的で包括的かつ再現可能な証拠の重みアプローチを提示しますラットの反復投与および発生毒性データ。ケーススタディとして、人間と動物の発生毒性物質であるバルプロ酸を選択しました。高品質の <i>in vivo</i> 経口ラット反復投与および発達毒性データは、それぞれ 5 および 9 種類の類似体について入手可能であり、特に発達毒性に関して定性的な一貫性を示しました。標的と類似体の類似性は計算により容易に定義され、構造、物理化学、および毒物を含む毒物学的特性の類似性に関連するデータの不確実性は低かった。代謝の類似性に関連する不確実性は、中程度から中程度です。これは、主に、体系的かつ客観的なデータ収集を可能にするインシリコ予測にアプローチが限定されていたためです。リード・アクロスの完全性に関連する不確実性は、<i>in vitro</i> および <i>in silico</i> の代謝データを含め、実験動物データベースを拡張することにより削減されました。「最悪の」アプローチをとると、類似体の中で最小の NOAEL 値 (すなわち、反復投与毒性および発生毒性</p>

Google translation/AEIC trial

<p>and objective data collection. Uncertainty associated with completeness of read-across was reduced by including <i>in vitro</i> and <i>in silico</i> metabolic data and expanding the experimental animal database. Taking the “worst-case” approach, the smallest NOAEL values among the analogs (i.e., 200 and 100 mg/kg/day for repeated-dose and developmental toxicity, respectively) were read-across to valproic acid. Our previous QSAR models predict repeated-dose NOAEL of 148 (males) and 228 (females) mg/kg/day, and developmental toxicity NOAEL of 390 mg/kg/day for valproic acid. Based on read-across and QSAR, the conservatively predicted NOAEL is 148 mg/kg/day for repeated-dose toxicity, and 100 mg/kg/day for developmental toxicity. Experimental values are 341 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, respectively. The present approach appears promising for quantitative and qualitative <i>in silico</i> systemic toxicity prediction of untested chemicals.</p>	<p>の場合はそれぞれ 200 および 100 mg / kg / 日) がバルプロ酸に読み替えられました。以前の QSAR モデルは、148 (男性) および 228 (女性) mg / kg / day の反復投与 NOAEL、およびバルプロ酸の 390 mg / kg / day の発生毒性 NOAEL を予測しています。リードアクロスと QSAR に基づくと、控えめに予測された NOAEL は、反復投与毒性では 148 mg / kg / 日、発生毒性では 100 mg / kg / 日です。実験値は、それぞれ 341 mg / kg / day および 100 mg / kg / day です。本アプローチは、未試験化学物質の定量的および定性的な <i>in silico</i> 全身毒性予測に有望であると思われる。</p>
---	--

Letter

[Cell density-dependent modulation of perlecan synthesis by dichloro\(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline\)zinc\(II\) in vascular endothelial cells](#)

Takato Hara, Sayaka Sakamaki, Atsuya Ikeda, Takehiro Nakamura, Chika Y ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(2): 109-115

Original	Google translation
Proteoglycans that are synthesized by	血管内皮細胞によって合成されるプロテオ

Google translation/AEIC trial

vascular endothelial cells contribute to the proliferation, migration, and blood coagulation–fibrinolytic system in vascular endothelial cells. Clarification of the molecular mechanisms for proteoglycan synthesis allows understanding of the regulation of endothelial functions. The research strategy of bioorganometallics analyzes biological systems using organic–inorganic hybrid molecules as tools. The present study found dichloro(2,9–dimethyl–1,10–phenanthroline)zinc(II) and its ligand–modulated perlecan expression in vascular endothelial cells, which depends on the cell density.

グリカンは、血管内皮細胞の増殖、移動、および血液凝固線溶系に寄与します。プロテオグリカン合成の分子メカニズムの解明により、内皮機能の調節を理解することができます。生体有機金属の研究戦略では、有機無機ハイブリッド分子をツールとして使用して生体系を分析します。本研究では、ジクロロ (2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリン) 亜鉛 (II) と、血管密度に依存する血管内皮細胞でのそのリガンド調節パーレカン発現を発見しました。