

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 45 (2020) No. 3 March

Original Article

[Silica nanoparticles enhance germ cell apoptosis by inducing reactive oxygen species \(ROS\) formation in *Caenorhabditis elegans*](#)

Fangfang Zhang, Xinyue You, Tengting Zhu, Sumeng Gao, Yu Wang, Ruoyang ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(3): 117-129

Original	Google translation
<p>Silica nanoparticles (SiO₂ NPs) are widely used in daily life and can enter organisms through several pathways, often causing unpredictable toxicity. Although SiO₂ NPs are known to cause damage to the respiratory system, little is known about their oral toxicity, and their potential harm to the reproductive system is unclear. In this study, we used a <i>Caenorhabditis elegans</i> model to clarify SiO₂ NPs oral toxicity <i>in vivo</i> and explore their effect on the reproductive system. We exposed <i>C. elegans</i> to 0.25, 0.5 and 1 mg /mL SiO₂ NPs for 24 hr. Our results showed that SiO₂ NPs exposure for 24 hr did not affect nematode survival rates, but did affect, to varying degrees, the reproduction, development, and movement of nematodes, with nematode fecundity being the most sensitive to SiO₂ NPs toxicity. The NPs exposed group showed enhanced germ cell apoptosis and increased oxidative stress as seen through an increase in ROS and malondialdehyde (MDA), and decrease in reduced glutathione (GSH). N-acetyl-L-</p>	<p>シリカナノ粒子 (SiO₂ NP) は日常生活で広く使用されており、いくつかの経路を通じて生物に侵入することがあり、予測できない毒性を引き起こすことがよくあります。SiO₂ NP は呼吸器系に損傷を引き起こすことが知られていますが、経口毒性についてはほとんど知られておらず、生殖器系への潜在的な害は不明です。この研究では、<i>Caenorhabditis elegans</i> モデルを使用して、<i>in vivo</i> での SiO₂ NP の経口毒性を明らかにし、生殖系への影響を調査しました。 <i>C. elegans</i> を 0.25、0.5、1 mg / mL の SiO₂ NP に 24 時間曝露しました。我々の結果は、SiO₂ NPs の 24 時間曝露は線虫の生存率に影響を及ぼさなかったが、線虫の繁殖、発達、運動にさまざまな程度で影響を及ぼし、線虫の繁殖力が SiO₂ NP の毒性に最も敏感であることを示した。 NPs 曝露群は、ROS およびマロンジアルデヒド (MDA) の増加、および還元型グルタチオン (GSH) の減少を通して見られるように、生殖細胞アポトーシスの強化と酸化ストレスの増加を示しました。抗酸化物質である N-アセチル-L-システイン (NAC) は、生殖細胞に対する SiO₂ NP の効果を無効にし、線虫の生殖能力を回復しました。また、SiO₂ NP が金属の解毒、</p>

Google translation/AEIC trial

<p>cysteine (NAC), an antioxidant, negated SiO₂ NPs effect on germ cells and restored nematodes reproductive ability. We also found that SiO₂ NPs could affect the expression of genes related to metal detoxification, oxidative stress, and apoptosis. The expression of metallothionein coding genes <i>mtl-1</i> and <i>mtl-2</i> changed most significantly among the tested genes. We demonstrated that SiO₂ NPs could enhance germ cell apoptosis by inducing oxidative stress, providing a new area for studies of the mechanism of SiO₂ NP toxicity.</p>	<p>酸化ストレス、アポトーシスに関連する遺伝子の発現に影響を与える可能性があることも発見しました。メタロチオネインをコードする遺伝子 <i>mtl-1</i> および <i>mtl-2</i> の発現は、テストされた遺伝子の中で最も大きく変化しました。SiO₂ NP が酸化ストレスを誘導することにより生殖細胞のアポトーシスを促進し、SiO₂ NP 毒性のメカニズムの研究に新しい領域を提供できることを実証しました。</p>
---	---

Letter

[Avian eggshell thinning caused by transovarian exposure to *o,p'*-DDT: changes in histology and calcium-binding protein production in the oviduct uterus](#)

Ryo Kamata, Fujio Shiraishi, Kazuichi Nakamura

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(3): 131-136

Original	Google translation
<p>Reproductive disorders in birds are the most characteristic effects of DDT contamination of wildlife. Experimental exposure of avian eggs to the estrogenic substance <i>o,p'</i>-DDT causes abnormal development of the reproductive tract (shortening of the left oviduct and aberrant development of the right oviduct) and eggshell thinning in mature birds, but it is still not known how eggshell thinning occurs in the abnormal oviduct. To fill this information gap, we examined the histology of the uterine</p>	<p>鳥類の生殖障害は、野生生物の DDT 汚染の最も特徴的な影響です。トリの卵をエストロゲン物質 <i>o, p'</i>-DDT に実験的に暴露すると、生殖管の異常な発達（左卵管の短縮と右卵管の異常な発達）と成熟した鳥の卵殻の薄化が引き起こされますが、その方法はまだわかっていません卵殻の duct 薄化は、異常な卵管で発生します。この情報のギャップを埋めるために、<i>o, p'</i>-DDT または合成エストロゲン、ジエチルスチルベストロール (DES) で ovo で処理したウズラの卵管の子宮部分の組織学を調べ、カルシウム結合の免疫組織化学染色を行いましたタン</p>

Google translation/AEIC trial

<p>part of the oviduct in Japanese quail treated <i>in ovo</i> with <i>o,p'</i>-DDT or a synthetic estrogen, diethylstilbestrol (DES), and we performed immunohistochemical staining for the calcium-binding proteins CALB1, SPP1, and TRPV6. Both <i>o,p'</i>-DDT-treated and DES-treated quail had few, and scattered, gland cells in the left uterus, unlike vehicle controls, in which gland cells tightly occupied the lamina propria. The aberrantly developed right uterus retained all the components of the normal left uterus, but in immature form. Immunostaining for CALB1, SPP1, and TRPV6 was greatly reduced by both <i>o,p'</i>-DDT and DES; SPP1 and TRPV6 immunostaining patterns, in particular, differed distinctly from those in the controls. These findings suggest that CALB1, SPP1, and TRPV6 are molecular factors, decreased production of which is responsible for eggshell thinning. Our findings also could contribute to understanding of the eggshell formation mechanism in birds.</p>	<p>パク質 CALB1、SPP1、および TRPV6。 <i>o</i>、<i>p'</i>-DDT 処理および DES 処理したウズラは、腺細胞が固有層をしっかりと占有するビビクル対照とは異なり、左子宮にほとんど腺細胞が散在していない。異常に発達した右子宮は、正常な左子宮のすべての構成要素を保持していましたが、未熟な形でした。CALB1、SPP1、および TRPV6 の免疫染色は、<i>o</i>、<i>p'</i>-DDT と DES の両方によって大幅に減少しました。特に、SPP1 および TRPV6 の免疫染色パターンは、コントロールのパターンとは明確に異なっていました。これらの発見は、CALB1、SPP1、および TRPV6 が分子因子であり、その産生の低下が卵殻の <i>thin</i> 薄化の原因であることを示唆しています。私たちの調査結果は、鳥の卵殻形成メカニズムの理解にも寄与する可能性があります。</p>
--	--

Original Article

[In silico systems for predicting chemical-induced side effects using known and potential chemical protein interactions, enabling mechanism estimation](#)

Yuto Amano, Hiroshi Honda, Ryusuke Sawada, Yuko Nukada, Masayuki Yaman ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(3): 137-149

Original	Google translation
<i>In silico</i> models for predicting chemical-	化学物質に起因する副作用を予測するため

Google translation/AEIC trial

induced side effects have become increasingly important for the development of pharmaceuticals and functional food products. However, existing predictive models have difficulty in estimating the mechanisms of side effects in terms of molecular targets or they do not cover the wide range of pharmacological targets. In the present study, we constructed novel *in silico* models to predict chemical-induced side effects and estimate the underlying mechanisms with high general versatility by integrating the comprehensive prediction of potential chemical-protein interactions (CPIs) with machine learning. First, the potential CPIs were comprehensively estimated by chemometrics based on the known CPI data (1,179,848 interactions involving 3,905 proteins and 824,143 chemicals). Second, the predictive models for 61 side effects in the cardiovascular system (CVS), gastrointestinal system (GIS), and central nervous system (CNS) were constructed by sparsity-induced classifiers based on the known and potential CPI data. The cross validation experiments showed that the proposed CPI-based models had a higher or comparable performance than the traditional chemical structure-based models. Moreover, our enrichment analysis indicated that the highly weighted proteins derived from predictive models could be involved in

のインシリコモデルは、医薬品および機能性食品の開発にとってますます重要になっています。しかし、既存の予測モデルは、分子標的の観点から副作用のメカニズムを推定するのが困難であるか、広範囲の薬理的標的をカバーしていません。本研究では、化学誘導副作用を予測し、潜在的な化学タンパク質相互作用 (CPI) の包括的な予測を機械学習と統合することにより、一般的な汎用性が高い根本的なメカニズムを推定するための新しい *in silico* モデルを構築しました。まず、既知の CPI データ (3,905 のタンパク質と 824,143 の化学物質を含む 1,179,848 の相互作用) に基づくケモメトリックスにより、潜在的な CPI が包括的に推定されました。第二に、心血管系 (CVS)、胃腸系 (GIS)、および中枢神経系 (CNS) の 61 の副作用の予測モデルは、既知の潜在的な CPI データに基づいたスパース性分類子によって構築されました。交差検証実験により、提案された CPI ベースのモデルは、従来の化学構造ベースのモデルよりも高いまたは同等のパフォーマンスを示した。さらに、我々の濃縮分析は、予測モデルに由来する非常に重みのあるタンパク質が副作用の対応する機能に関与する可能性があることを示しました。たとえば、CVS では、最近、心血管系の副作用に関与していることが報告されている発癌関連経路 (例、前立腺癌、PI3K-Akt シグナル経路) が強化されました。したがって、私たちの予測モデルは生物学的に有効であり、副作用と化学物質誘発性副作用の新たな潜在的メカニズムの予測に役立ちます。

Google translation/AEIC trial

the corresponding functions of the side effects. For example, in CVS, the carcinogenesis-related pathways (e.g., prostate cancer, PI3K-Akt signal pathway), which were recently reported to be involved in cardiovascular side effects, were enriched. Therefore, our predictive models are biologically valid and would be useful for predicting side effects and novel potential underlying mechanisms of chemical-induced side effects.

Original Article

[Preexisting diabetes mellitus had no effect on the no-observed-adverse-effect-level of acetaminophen in rats](#)

Sosuke Kishi, Keiko Yamakawa, Yuko Nakano-Narusawa, Shohei Kanie, Nozo ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(3): 151-162

Original	Google translation
Information on the safety of chemical substances in patients with various preexisting conditions remains limited. Acetaminophen was added to the basal diet at 0, 80, 253, 800, 2530, or 8000 ppm and administered to type 2 diabetes mellitus rats (GK/Jcl) and the control male rats (Wistar) for 13 weeks. Both strains treated with 8000 ppm acetaminophen (561.4 and 567.7 mg/kg body weight/day, GK/Jcl and Wistar rats, respectively) showed decreased levels of red blood cell counts, blood urea nitrogen, creatinine, and total bilirubin compared to those of non-	さまざまな既往症の患者の化学物質の安全性に関する情報は限られたままです。アセトアミノフェンを0、80、253、800、2530、または8000 ppmで基礎食に加え、13週間、2型糖尿病ラット (GK/Jcl) および対照の雄ラット (Wistar) に投与しました。8000 ppmのアセトアミノフェン (それぞれ561.4 および567.7 mg/kg 体重/日、それぞれGK/Jcl およびWistar ラット) で処理した両方の株は、赤血球数、血中尿素窒素、クレアチニン、および総ビリルビンのレベルの低下を示しました未処理ラット。8000 ppmのアセトアミノフェンで処理すると、GK/Jcl ラットの血糖値とヘモグロビンA1c レベルが低下しました。腎臓と肝臓の

Google translation/AEIC trial

<p>treated rats. Treatment with 8000 ppm of acetaminophen reduced the blood glucose and hemoglobin A1c levels of GK/Jcl rats. An increase in the relative weights of the kidneys and liver, and a decrease in the weight of the salivary glands were observed in both GK/Jcl and Wistar rats treated with 8000 ppm acetaminophen relative to those of non-treated control rats. Microscopically, both strains treated with 2530 (174.3 and 164.2 mg/kg body weight/day, GK/Jcl and Wistar rats, respectively) or 8000 ppm acetaminophen showed hepatocellular hypertrophy and degenerative lesions in the salivary glands, whereas similar lesions were not observed in non-treated rats. In conclusion, the no-observed-adverse-effect-level of acetaminophen was 800 ppm in both diabetic and control rats.</p>	<p>相対重量の増加、および唾液腺の重量の減少が、非処理対照ラットと比較して 8000 ppm アセトアミノフェンで処理された GK/Jcl および Wistar ラットの両方で観察されました。顕微鏡的には、2530（それぞれ 174.3 および 164.2 mg / kg 体重/日、GK / Jcl および Wistar ラット）または 8000 ppm アセトアミノフェンで処理された両方の系統は、唾液腺で肝細胞肥大および変性病変を示したが、同様の病変は未処理ラット。結論として、アセトアミノフェンの観察された有害作用レベルは、糖尿病ラットと対照ラットの両方で 800 ppm でした。</p>
---	--

Original Article

[Immunosuppressive drugs to reduce the mortality rate in patients with moderate to severe paraquat poisoning: A Meta-analysis](#)

Yan-Xia Gao, Yi-Bo Wang, You-Dong Wan, Tong-Wen Sun, Yi Li, Lin-Lin Ho ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(3): 163-175

Original	Google translation
<p>The benefits and adverse effects of immunosuppressive drugs (ISDs) in patients with paraquat (PQ) poisoning have not been thoroughly assessed. This meta-analysis study aims to evaluate the effect of ISDs in patients with</p>	<p>パラコート (PQ) 中毒患者における免疫抑制薬 (ISD) の利点と副作用は、完全には評価されていません。このメタ分析研究の目的は、中程度から重度の PQ 中毒患者の ISD の効果を評価することです。 PubMed、 Embase、 Cochrane Library、 Ovid Medline、</p>

Google translation/AEIC trial

moderate to severe PQ poisoning. We searched PubMed, Embase, Cochrane Library, Ovid Medline, CNKI and Wanfang Data from inception to January 2019. The Mantel-Haenszel method with a random-effects model was used to calculate the pooled relative risks (RRs) and 95% Confidence Intervals (CIs) as described by DerSimonian and Laird. An L'Abbé plot was drawn to explore the relationship between the degree of poisoning and mortality. Four randomized controlled trials, two prospective and seven retrospective studies were identified. ISDs were significantly associated with reduced mortality (RR 0.76; 95% CI, 0.58-0.99) and the incidence rate of multiple-organ dysfunction syndrome (MODS) (RR 0.63; 95% CI, 0.48-0.83) in patients with moderate to severe PQ poisoning. They were not associated with an increased incidence rate of hepatitis and reduced incidence rate of acute renal failure and hypoxia. The L'Abbé plot results showed a slight increase in mortality rate in the ISD group with increased mortality in the placebo group. This indicates a possible advantage of ISDs in most of the patients with severe PQ poisoning. These findings suggest that ISDs may reduce the mortality and incidence rate of MODS in moderate to severe PQ poisoning patients, and severe PQ poisoning patients might benefit more from ISDs.

CNKI、Wanfang Data を開始から 2019 年 1 月まで検索しました。プールされた相対リスク (RR) と 95% 信頼区間 (CI) DerSimonian と Laird によって記述されています。中毒の程度と死亡率の関係を調べるために、L'Abbé プロットが描かれました。4 件のランダム化比較試験、2 件の前向き研究および 7 件のレトロスペクティブ研究が特定されました。ISD は、中等度から重度の患者の死亡率低下 (RR 0.76; 95% CI, 0.58-0.99) および多臓器機能障害症候群 (MODS) の発生率 (RR 0.63; 95% CI, 0.48-0.83) と有意に関連していました PQ 中毒。それらは、肝炎の発生率の増加と、急性腎不全および低酸素症の発生率の低下とは関連していませんでした。L'Abbé プロットの結果は、ISD グループの死亡率のわずかな増加とプラセボグループの死亡率の増加を示しました。これは、重度の PQ 中毒の患者のほとんどで ISD の利点が考えられることを示しています。これらの発見は、ISD が中等度から重度の PQ 中毒患者の MODS の死亡率と発生率を低下させる可能性があり、重度の PQ 中毒患者は ISD の恩恵を受ける可能性が高いことを示唆しています。

Google translation/AEIC trial

Original Article

[Overexpression of MECP2 attenuates cigarette smoke extracts induced lung epithelial cell injury by promoting CYP1B1 methylation](#)

Junhong Lin, Junzheng Peng, Guosheng Liu, Li Deng

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(3): 177-186

Original	Google translation
<p>MECP2 (Methyl-CpG-binding protein 2) has been shown to have a critical role in regulating DNA methylation against smoke exposed lung injury. However, the biological function of MECP2 and the underlying molecular mechanism remains elusive. Human bronchial epithelial (16HBE) and alveolar type II epithelial cells (AECII) were exposed to increasing concentrations of cigarette smoke extracts (CSE) solution to establish CSE-induced lung epithelial cell injury models. Our findings revealed that MECP2 was down-regulated, while CYP1B1 was up-regulated in CSE-induced lung epithelial cell injury models by quantitative real time PCR, western blotting and immunofluorescence staining. Down-regulated CYP1B1 was ascribed to the demethylation of its promoter by methylation-specific PCR (MSP). The <i>in vitro</i> experiments further showed that MECP2 overexpression significantly attenuated CSE-triggered cell growth attenuation, cell cycle arrest, apoptosis and ROS generation in lung epithelial cells by CCK-8 and flow</p>	<p>MECP2 (メチル-CpG 結合タンパク質 2) は、肺の煙にさらされる煙に対する DNA メチル化の調節に重要な役割を持っていることが示されています。ただし、MECP2 の生物学的機能と基になる分子メカニズムはとらえどころのないままです。ヒト気管支上皮 (16HBE) および肺胞 II 型上皮細胞 (AECII) は、CSE 誘発肺上皮細胞損傷モデルを確立するために、増加する濃度のタバコ煙抽出物 (CSE) 溶液にさらされました。私たちの調査結果は、MECP2 がダウンレギュレートされ、CYP1B1 が CSE 誘発肺上皮細胞損傷モデルで定量的リアルタイム PCR、ウエスタンブロット法および免疫蛍光染色によってアップレギュレートされたことを明らかにしました。ダウンレギュレートされた CYP1B1 は、メチル化特異的 PCR (MSP) によるプロモーターの脱メチル化に起因していました。さらに、<i>in vitro</i> 実験では、MECP2 の過剰発現により、CCK-8 およびフローサイトメトリーアッセイにより、肺上皮細胞における CSE トリガー細胞成長減衰、細胞周期停止、アポトーシスおよび ROS 生成が大幅に減衰することが示されました。分子レベルでは、MECP2 の過剰発現が DNA メチル化の強化を通じて CYP1B1 の発現を明らかに抑制したことを</p>

Google translation/AEIC trial

cytometry assays. In molecular level, we further demonstrated that MECP2 overexpression obviously suppressed the expression of CYP1B1 through enhancing DNA methylation. Therefore, our data suggest that MECP2 protects against CSE-induced lung epithelial cell injury possibly through down-regulating CYP1B1 expression via elevating its methylation status.

さらに実証しました。したがって、我々のデータは、MECP2がメチル化状態の上昇を介してCYP1B1発現をダウンレギュレートすることにより、CSE誘発肺上皮細胞損傷から保護することを示唆しています。