

Original Article

[Enhancement of acetaminophen-induced chronic hepatotoxicity in spontaneously diabetic torii \(SDT\) rats](#)

Kazuma Kondo, Naohito Yamada, Yusuke Suzuki, Tatsuji Hashimoto, Kaoru ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(5): 245-260

Original	Google translation
<p>Some patients encounter hepatotoxicity after repeated acetaminophen (APAP) dosing even at therapeutic doses. In the present study, we focused on the diabetic state as one of the suggested risk factors of drug-induced liver injury in humans and investigated the contribution of accelerated gluconeogenesis to the susceptibility to APAP-induced hepatotoxicity using an animal model of type 2 diabetes patients. <i>Sprague-Dawley</i> (SD) rats and <i>spontaneously diabetic torii</i> (SDT) rats were each given APAP at 0 mg/kg, 300 and 500 mg/kg for 35 days by oral gavage. Plasma and urinary glutathione-related metabolites, liver function parameters, and hepatic glutathione levels were compared between the non-APAP-treated SDT and SD rats and between the APAP-treated SDT and SD rats. Hepatic function parameters were not increased at either dose level in the APAP-treated SD rats, but were increased at both dose levels in the</p>	<p>一部の患者は、治療用量でもアセトアミノフェン (APAP) を繰り返し投与した後に肝毒性に遭遇します。本研究では、ヒトにおける薬物誘発性肝障害の推奨リスク要因の1つとして糖尿病状態に焦点を当て、2型糖尿病患者の動物モデルを使用して、APAP誘発肝毒性への感受性に対する加速された糖新生の寄与を調査した。Sprague-Dawley (SD) ラットおよび自然発症糖尿病性鳥類 (SDT) ラットに、APAP を 0 mg / kg、300 および 500 mg / kg で 35 日間強制経口投与した。血漿および尿中グルタチオン関連代謝物、肝機能パラメーター、および肝臓グルタチオンレベルを、非 APAP 処理 SDT と SD ラット間および APAP 処理 SDT と SD ラット間で比較しました。肝機能パラメーターは、APAP 処理した SD ラットのどちらの用量レベルでも増加しませんでした。APAP 処理した SDT ラットの両方の用量レベルで増加しました。APAP の治療に起因する肝グルタチオンレベルの増加は、APAP 治療を受けた SD ラットでのみ認められました。APAP 未処理の SD ラットと SDT ラットの血漿および尿中グルタチオン関連代謝産物のプロファイルに</p>

Google translation/ AETC trial

<p>APAP-treated SDT rats. Increases in hepatic glutathione levels attributable to the treatment of APAP were noted only in the APAP-treated SD rats. There were differences in the profiles of plasma and urinary glutathione-related metabolites between the non-APAP-treated SD and SDT rats and the plasma/urinary endogenous metabolite profile after treatment with APAP in the SDT rats indicated that hepatic glutathione synthesis was decreased due to accelerated gluconeogenesis. In conclusion, SDT rats were more sensitive to APAP-induced chronic hepatotoxicity than SD rats and the high susceptibility of SDT rats was considered to be attributable to lowered hepatic glutathione levels induced by accelerated gluconeogenesis.</p>	<p>違いがあり、SDT ラットで APAP を投与した後の血漿/尿内因性代謝産物プロファイルにより、肝臓のグルタチオン合成が減少したことが示されました糖新生を加速しました。結論として、SDT ラットは SD ラットよりも APAP 誘発性の慢性肝毒性に敏感であり、SDT ラットの高感受性は、加速された糖新生によって誘発された肝臓のグルタチオンレベルの低下に起因すると考えられました。</p>
--	---

Original Article

[Outer retinal involvement in *N*-methyl-*D*-aspartate-induced inner retinal injury in rabbits assessed by optical coherence tomography](#)

Junzo Kinoshita, Katsumi Fujita, Kyohei Yasuno, Takami Suzuki, Takuma ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(5): 261-269

Original	Google translation
<p>This study was aimed to investigate morphological alteration of the retina with <i>N</i>-methyl-<i>D</i>-aspartate (NMDA)-induced injury in rabbits by optical coherence tomography (OCT). The right and left eyes of a total of 12 rabbits received single-intravitreal injection of</p>	<p>この研究は、光コヒーレンストモグラフィ (OCT) によるウサギの <i>N</i>-メチル-<i>D</i>-アスパラギン酸 (NMDA) による網膜の網膜の形態変化を誘発することを目的としています。合計 12 匹のウサギの右目と左目に、それぞれビヒクルと NMDA の単一硝子体内注射を行いました。12 匹の動物のうち 4 匹</p>

Google translation/ AETC trial

vehicle and NMDA, respectively. Four out of the 12 animals underwent OCT and quantification of plasma microRNA repeatedly (4, 48, and 168 hr after dosing), followed by ocular histopathology at the end of the study. Ocular histopathology was also conducted in the eyes collected 4 or 48 hr after dosing from 4 animals at each time period. OCT revealed hyper-reflective ganglion cell complex and thickened inner retina in NMDA-treated eyes 4 hr after dosing; the inner retina shifted to thinning at later time points. The eyes given NMDA also exhibited greater thickness of the outer retina, which contains photoreceptors, after treatment, and thickened and obscured ellipsoid zone 168 hr after dosing. The plasma levels of miR-182 and miR-183, which are known to be highly expressed in photoreceptors, were higher 4 hr after dosing than pre-dosing values. Histopathologically, NMDA-induced inner retinal damage was confirmed: single-cell necrosis was observed in the ganglion cell layer and the inner nuclear layer 4 hr after dosing, the incidence of which decreased thereafter. At 168 hr after dosing, reduced number of ganglion cells was noted. No change was histopathologically observed in the outer retina. In conclusion, our results suggest involvement of photoreceptors in NMDA-induced inner retinal injury. Additionally, OCT revealed acute inner

は、OCT と血漿マイクロ RNA の定量化を繰り返し行い（投与後 4、48、168 時間）、その後、研究の終わりに眼の組織病理学を行いました。眼の組織病理学はまた、各期間で 4 匹の動物から投与の 4 または 48 時間後に収集された眼で行われた。OCT は、投与後 4 時間の NMDA 処理眼に、高反射性神経節細胞複合体と内部網膜の肥厚を明らかにした。内側の網膜は、後の時点で薄化に移行しました。NMDA を与えられた目はまた、治療後、視細胞を含む外側の網膜のより大きな厚さを示し、投与後 168 時間で、肥厚して不明瞭な楕円体領域を示しました。視細胞で高度に発現することが知られている miR-182 および miR-183 の血漿中濃度は、投与前の値より投与後 4 時間で高かった。組織病理学的に、NMDA によって誘発された網膜内損傷が確認されました。投与 4 時間後に神経節細胞層と核内層に単細胞壊死が観察され、その後発生率は減少しました。投与後 168 時間で、神経節細胞の数の減少が認められました。組織病理学的に外側の網膜に変化は観察されなかった。結論として、我々の結果は、NMDA によって誘発された網膜内損傷における視細胞の関与を示唆している。さらに、OCT は、一時的な浮腫を示唆する急性網膜内所見を明らかにしました。

Google translation/ AETC trial

retinal findings suggestive of temporary edema.	
---	--

Original Article

[Secretogranin III upregulation is involved in parkinsonian toxin-mediated astroglia activation](#)

Xiaoni Zhan, Gehua Wen, Enzhu Jiang, Fengrui Li, Xu Wu, Hao Pang

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(5): 271-280

Original	Google translation
Environmental neurotoxins such as paraquat (PQ), manganese, and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) are associated with a higher risk of Parkinson's disease (PD). These parkinsonian toxins exert certain common toxicological effects on astroglia; however, their role in the regulatory functions of astroglial secretory proteins remains unclear. In a previous study, we observed that secretogranin II (SCG2) and secretogranin III (SCG3), which are important components of the regulated secretory pathway, were elevated in PQ-activated U118 astroglia. In the current study, we used the parkinsonian toxins dopamine (DA), active metabolite of MPTP (MPP ⁺), MnCl ₂ , and lipopolysaccharide (LPS) as inducers, and studied the potential regulation of SCG2 and SCG3. Our results showed that all the parkinsonian toxins except LPS affected astroglial viability but did	パラコート (PQ)、マンガン、1-1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) などの環境性神経毒は、パーキンソン病 (PD) のリスクが高くなります。これらのパーキンソン病毒素は、アストログリアに特定の一般的な毒物学的影響を及ぼします。ただし、アストログリア分泌タンパク質の調節機能におけるそれらの役割は不明であります。以前の研究では、規制された分泌経路の重要なコンポーネントであるセクレトグラニン II (SCG2) とセクレトグラニン III (SCG3) が、PQ 活性化 U118 アストログリアで上昇していることを観察しました。現在の研究では、パーキンソン病毒素のドーパミン (DA)、MPTP (MPP ⁺)、MnCl ₂ 、およびリポ多糖 (LPS) の活性代謝物を誘導物質として使用し、SCG2 および SCG3 の潜在的な調節を研究しました。私たちの結果は、LPS を除くすべてのパーキンソン病毒素がアストログリアの生存率に影響を与えたが、アポトーシスを引き起こさなかったことを示した。DA、MPP ⁺ 、および MnCl ₂ への暴露は、星状細胞活性化のマーカーであるグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) を上方制御し、いくつかの星状

Google translation/ AETC trial

<p>not cause apoptosis. Exposure to DA, MPP⁺, and MnCl₂ upregulated <i>glial fibrillary acidic protein (GFAP)</i>, a marker for astrocyte activation, and stimulated the levels of several astrocytic-derived factors. Further, DA, MPP⁺, and MnCl₂ exposure impeded astroglial cell cycle progression. Moreover, the expression of SCG3 was elevated, while its exocytosis was inhibited in astroglia activated by parkinsonian toxins. The level of SCG2 remained unchanged. In combination with our previous findings, the results of this study indicate that SCG3 may act as a cofactor in astrocyte activation stimulated by various toxins, and the regulation of SCG3 could be involved in the toxicological mechanism by which parkinsonian toxins affect astroglia.</p>	<p>細胞由来因子のレベルを刺激しました。さらに、DA、MPP⁺、および MnCl₂ への曝露は、アストログリアの細胞周期の進行を妨げました。さらに、SCG3 の発現は上昇しましたが、パーキンソン病毒素によって活性化されるアストログリアでは、その分泌が抑制されました。SCG2 のレベルは変更されませんでした。以前の調査結果と組み合わせると、この研究の結果は、SCG3 がさまざまな毒素によって刺激される星状細胞活性化の補因子として作用する可能性があり、SCG3 の調節がパーキンソン病毒素がアストログリアに影響を与える毒性メカニズムに関与している可能性があることを示しています。</p>
---	--

Original Article

[Pyrethroid pesticide exposure during early pregnancy and birth outcomes in southwest China: a birth cohort study](#)

Qinghua Xu, Baosheng Zhu, Xudong Dong, Suyun Li, Xiaoxiao Song, Xia Xi ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(5): 281-291

Original	Google translation
<p>Despite the developmental toxicity reported in animals, few epidemiologic studies have investigated the potential effects of prenatal exposure to pyrethroid pesticides (PYRs) on fetal growth. A birth cohort study was conducted to examine the association</p>	<p>動物で報告された発生毒性にもかかわらず、ピレスロイド系農薬 (PYR) への出生前曝露が胎児の成長に及ぼす潜在的な影響を調査した疫学研究はほとんどありません。PYR への出生前曝露と出産転帰との関連を調べるために出生コホート研究が行われ、先天性欠損に対する PYR の影響を評</p>

Google translation/ AETC trial

between prenatal exposure to PYRs and birth outcomes, and a nested case-control study was conducted in this cohort to evaluate the effects of PYR on congenital defects. The assessment of PYR exposure was based on self-reported household pesticide use and urinary PYR metabolite levels. We found that pregnant women in this region were ubiquitously exposed to low-level PYRs, although few reported household pesticide use. Women who often ate bananas or cantaloupes had a higher level of urinary 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (DBCA), and the number of fruit types consumed by pregnant women was positively related to the concentrations of 3-phenoxybenzoic acid (3PBA) and total PYR metabolites ($P < 0.05$). Increased urinary 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid (4F3PBA), DBCA, and total PYR metabolites were associated with increased birth weight, length, and gestational age, and with decreased risk of small for gestational age (SGA) and/or premature birth. However, maternal household pesticides use was related to congenital anomalies. Thus, although prenatal exposure to low-dose PYRs promoted the fetal growth, the beneficial effects of fruit intake may outweigh the adverse effects of pesticide exposure. This study provided us an insight into the biological mechanisms for the effect of prenatal

価値するために、このコホートで入れ子になった症例対照研究が行われた。PYR 曝露の評価は、自己申告による家庭用農薬の使用と尿中 PYR 代謝産物レベルに基づいていました。この地域の妊娠中の女性がいたるところで低レベルの PYR に曝されていることを発見しましたが、家庭用農薬の使用はほとんど報告されていません。バナナやカンタロープをよく食べる女性は、尿中 3-(2,2-ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (DBCA) のレベルが高く、妊娠中の女性が摂取する果物の種類の数は正の関連がありました 3-フェノキシ安息香酸 (3PBA) と総 PYR 代謝物の濃度 ($P < 0.05$) 尿中 4-フルオロ-3-フェノキシ安息香酸 (4F3PBA)、DBCA、および総 PYR 代謝産物の増加は、出生時体重、長さ、在胎期間の増加と関連し、在胎期間 (SGA) および/または早産の小さいリスクの減少と関連していた。ただし、母性家庭用農薬の使用は先天性異常と関連していた。したがって、出生前の低用量 PYR への曝露は胎児の成長を促進したが、果物摂取の有益な効果は農薬曝露の悪影響を上回る可能性がある。この研究は、胎児の発達に対する出生前の PYR 曝露の生物学的メカニズムへの洞察を提供し、低線量の PYR 曝露を伴うより大きな研究集団におけるさらなる調査が必要であることを示唆した。

Google translation/ AETC trial

PYR exposure on fetal development, and suggested that further investigations in a larger study population with low-dose PYR exposure is needed.

Original Article

[Involvement of claudin-5 in H₂S-induced acute lung injury](#)

Ping Geng, Fen Yu, Dingyu Tan, Jiyang Xu, Yan Yang, Min Xu, Huihui Wan ...

J. Toxicol. Sci., 2020; 45(5): 293-304

Original	Google translation
<p>Acute exposure to hydrogen sulfide (H₂S) can cause fatal acute lung injury (ALI). However, the mechanisms of H₂S-induced ALI are still not fully understood. This study aims to investigate the role of the tight junction protein claudin-5 in H₂S-induced ALI. In our study, Sprague-Dawley (SD) rats were exposed to H₂S to establish the ALI model, and in parallel, human pulmonary microvascular endothelial cells (HPMECs) were incubated with NaHS (a H₂S donor) to establish a cell model. Lung immunohistochemistry and electron microscopy assays were used to identify H₂S-induced ALI, and the expression of claudin-5, p-AKT/t-AKT and p-FoxO1/t-FoxO1 was detected. Our results show that H₂S promoted the formation of ALI by morphological investigation and decreased claudin-5 expression. Dexamethasone (Dex) could partly attenuate NaHS-mediated claudin-5 downregulation, and the</p>	<p>硫化水素 (H₂S) への急性暴露は、致命的な急性肺損傷 (ALI) を引き起こす可能性があります。ただし、H₂S 誘発 ALI のメカニズムはまだ完全に理解されていません。この研究は、H₂S 誘発 ALI におけるタイトジャンクションタンパク質クローディン 5 の役割を調査することを目的としています。私たちの研究では、Sprague-Dawley (SD) ラットを H₂S に曝露して ALI モデルを確立し、並行して、ヒト肺微小血管内皮細胞 (HPMEC) を NaHS (H₂S ドナー) とインキュベートして細胞モデルを確立しました。肺の免疫組織化学および電子顕微鏡アッセイを使用して H₂S 誘発性 ALI を特定し、クローディン-5、p-AKT/t-AKT および p-FoxO1/t-FoxO1 の発現を検出しました。私たちの結果は、H₂S が形態学的調査によって ALI の形成を促進し、クローディン 5 の発現を減少させたことを示しています。デキサメタゾン (Dex) は、NaHS を介したクローディン 5 のダウンレギュレーションを部分的に弱める可能性があり、Dex の保護効果は、PI3K / AKT / FoxO1 経路拮抗薬である LY294002 によって部分的に遮断さ</p>

Google translation/ AEC trial

protective effects of Dex could be partially blocked by LY294002, a PI3K/AKT/FoxO1 pathway antagonist. Moreover, as a consequence of the altered phosphorylation of AKT and FoxO1, a change in claudin-5 with the same trend was observed. Therefore, the tight junction protein claudin-5 might be considered a therapeutic target for the treatment of ALI induced by H₂S and other hazardous gases.

れる可能性があります。さらに、AKT および FoxO1 のリン酸化が変化した結果として、同じ傾向のクローディン 5 の変化が観察されました。したがって、タイトジャンクションタンパク質のクローディン 5 は、H₂S やその他の有害ガスによって引き起こされる ALI の治療のための治療標的と考えられるかもしれません。