

## LOOK INSIDE TOXSCI

### [From the Editor's Desk, Editor's Highlights](#)

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 1–2,

Original	Google translation
<p><b>Happy New Year:</b> I hope that our readers finished 2018 on a high note and are beginning 2019 with renewed energy and enthusiasm. As a community I believe we should resolve to improve the dissemination of our research and enhance our transparency. <i>ToxSci</i> provides readers tools to do this. Although there are thousands of subscribers worldwide, many are unable to do so. By selecting and paying for the open access feature for your article you guarantee that any potential reader has access to your research. In addition, by using the Dryad Digital Repository (at no cost to you) you can make it easier for readers...</p>	<p>明けましておめでとうございます：読者の皆さんが 2018 年を大いに祝福し、2019 年を新たなエネルギーと熱意で始められることを願っています。コミュニティとして、研究の普及を改善し、透明性を高めることを決心すべきだと思います。ToxSci は、これを行うためのリーダーツールを提供します。世界中には数千の加入者がいますが、多くの加入者はそうすることができません。記事のオープンアクセス機能を選択して料金を支払うことで、潜在的な読者が研究にアクセスできることを保証します。さらに、Dryad Digital Repository を（無料で）使用することにより、読者が簡単にできるようになります...</p>

## LETTERS TO THE EDITOR

### [Oy Vey! A Comment on “Machine Learning of Toxicological Big Data Enables Read-Across Structure Activity Relationships Outperforming Animal Test Reproducibility”](#)

Vinicius M Alves; Joyce Borba; Stephen J Capuzzi; Eugene Muratov; Carolina H Andrade ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 3–4,

Original	Google translation
<p>A study by (Luechtefeld <i>et al.</i>, 2018) described the development of a suite of <i>in silico</i> models, termed read-across structure activity relationships (RASAR), that have “<i>balanced accuracies in the 80%–95% range across 9 health hazards with no constraints on tested compounds.</i>” This work can be considered groundbreaking for apparently exceeding the most optimistic expectations for quantitative structure-activity relationship (QSAR) modeling accuracy, especially without restrictions on model applicability domains. Predictive <i>in silico</i> models have been facilitating replacement and reduction of animal testing in toxicology (Wold <i>et al.</i>, 1985); however, it is also recognized that “<i>these methods are not always reliable and...</i>”</p>	<p>(Luechtefeld <i>et al.</i>, 2018) による研究では、「9つの健康障害にわたって80%～95%の範囲のバランスのとれた精度」を持つ、<i>in-sico</i> モデルのスィートの開発について説明しました。試験化合物に制約はありません。」この作業は、特にモデルの適用領域に制限を加えることなく、定量的構造活性相関 (QSAR) のモデリング精度に対する最も楽観的な期待を明らかに上回る画期的なものを見出すことができます。予測インシリコモデルは、毒性学における動物実験の置き換えと削減を促進している (Wold <i>et al.</i>, 1985)。ただし、「これらの方法は常に信頼できるわけではなく、...</p>

## [Missing the Difference Between Big Data and Artificial Intelligence in RASAR Versus Traditional QSAR](#)

Thomas Luechtefeld; Dan Marsh; Thomas Hartung

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 4–5,

Original	Google translation
<p>The letter to the editor by Alves <i>et al.</i> (2018a) was a surprise to the authors of “<i>Machine Learning of Toxicological Big Data Enables Read-Across Structure Activity Relationships (RASAR) Outperforming Animal Test Reproducibility</i>” (Luechtefeld <i>et al.</i>,</p>	<p>アルベス等による編集者への手紙。 (2018a) は、「毒性学的ビッグデータの機械学習により、構造活性相関の読み取り (RASAR) 動物試験の再現性を可能にします」 (Luechtefeld <i>et al.</i>, 2018a) の著者にとって驚きでした。このレターは、ビッグデータと人工知能 (機械学習) の実装とし</p>

<p>2018a). The letter challenges the approach as one would challenge a traditional QSAR, by which it ignores many attributes and consequences of the RASARs construction and performance as an implementation of big data and artificial intelligence (machine learning) (Hartung, 2016; Luechtefeld and Hartung, 2017).</p> <p>To state it simply: the RASAR models are not traditional QSARs, wherein a highly curated, small training dataset is used to predict a single...</p>	<p>て RASAR の構築とパフォーマンスの多くの属性と結果を無視する従来の QSAR に挑戦するようにアプローチに挑戦しています (Hartung, 2016; Luechtefeld and Hartung, 2017 )。</p> <p>簡単に言うと、RASAR モデルは従来の QSAR ではなく、高度にキュレーションされた小さなトレーニングデータセットを使用して単一の...</p>
---	---

## NTP NEUROTOXICOLOGY SCREENING STRATEGIES INITIATIVE

### NTP NEUROTOX: OVERVIEW

#### [Screening for Developmental Neurotoxicity at the National Toxicology Program: The Future Is Here](#)

Mamta Behl; Kristen Ryan; Jui-Hua Hsieh; Frederick Parham; Andrew J Shapiro ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 6–14,

Original	Google translation
<p>The National Toxicology Program (NTP) receives requests to evaluate chemicals with potential to cause adverse health effects, including developmental neurotoxicity (DNT). Some recent requests have included classes of chemicals such as flame retardants, polycyclic aromatic compounds, perfluoroalkyl substances, and bisphenol A analogs with approximately 20–50 compounds per class, many of which include commercial mixtures. However, all the compounds within a class cannot</p>	<p>National Toxicology Program (NTP) は、発達神経毒性 (DNT) を含む健康への悪影響を引き起こす可能性のある化学物質を評価するリクエストを受け取ります。最近のいくつかの要求には、難燃剤、多環芳香族化合物、ペルフルオロアルキル物質、およびクラスあたり約 20～50 の化合物を含むビスフェノール A アナログなどの化学物質のクラスが含まれています。ただし、リソースと時間の制限により、クラス内のすべての化合物は、従来の DNT 動物試験ガイドライン研究を使用して試験することはできません。したがって、さらなる生体内試験</p>

be tested using traditional DNT animal testing guideline studies due to resource and time limitations. Hence, a rapid and biologically relevant screening approach is required to prioritize compounds for further in vivo testing. Because neurodevelopment is a complex process involving multiple distinct cellular processes, one assay will unlikely address the complexity. Hence, the NTP sought to characterize a battery of in vitro and alternative animal assays to quantify chemical effects on a variety of neurodevelopmental processes. A culmination of this effort resulted in a NTP-hosted collaborative project with approximately 40 participants spanning across domains of academia, industry, government, and regulatory agencies; collaborators presented data on cell-based assays and alternative animal models that was generated using a targeted set of compounds provided by the NTP. The NTP analyzed the assay results using benchmark concentration (BMC) modeling to be able to compare results across the divergent assays. The results were shared with the contributing researchers on a private web application during the workshop, and are now publicly available. This article highlights the overview and goals of the project, and describes the NTP's approach in creating the chemical library, development of NTP's data analysis strategy, and the structure of the web application. Finally,

のために化合物に優先順位を付けるには、迅速で生物学的に関連するスクリーニングアプローチが必要です。神経発達には複数の異なる細胞プロセスを含む複雑なプロセスであるため、1つのアッセイで複雑性に対処することはほとんどありません。したがって、**NTP** は、さまざまな神経発達プロセスに対する化学的影響を定量化するために、一連の *in vitro* および代替動物アッセイを特徴付けようとしていました。この取り組みの成果により、**NTP** がホストする共同プロジェクトが行われ、約 **40** 人の参加者が学界、業界、政府、規制当局のドメインにまたがりました。共同研究者は、細胞ベースのアッセイに関するデータと、**NTP** が提供する化合物のターゲットセットを使用して生成された代替動物モデルに関するデータを発表しました。**NTP** は、ベンチマーク濃度 (**BMC**) モデリングを使用してアッセイ結果を分析し、異なるアッセイ間で結果を比較できるようにしました。結果は、ワークショップ中にプライベート **Web** アプリケーションで寄稿した研究者と共有され、現在公開されています。この記事では、プロジェクトの概要と目標に焦点を当て、化学ライブラリーの作成、**NTP** データ分析戦略の開発、**Web** アプリケーションの構造における **NTP** のアプローチについて説明します。最後に、このアプローチの有用性に重点を置いた重要な問題、および規制上の意思決定に使用するために対処する必要がある知識のギャップについて説明します。

we discuss key issues with emphasis on the utility of this approach, and knowledge gaps that need to be addressed for its use in regulatory decision making.	
--	--

## NTP NEUROTOX: ZEBRAFISH AND PLANARIA COMPARISON

### [Comparative Analysis of Zebrafish and Planarian Model Systems for Developmental Neurotoxicity Screens Using an 87-Compound Library](#)

Danielle Hagstrom; Lisa Truong; Siqi Zhang; Robert Tanguay; Eva-Maria S Collins

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 15–25

Original	Google translation
There is a clear need to establish and validate new methodologies to more quickly and efficiently screen chemicals for potential toxic effects, particularly on development. The emergence of alternative animal systems for rapid toxicology screens presents valuable opportunities to evaluate how systems complement each other. In this article, we compare a chemical library of 87-compounds in 2 such systems, developing zebrafish and freshwater planarians, by screening for developmental neurotoxic effects. We show that the systems' toxicological profiles are complementary to each other, with zebrafish yielding more detailed morphological endpoints and planarians more behavioral endpoints. Overall, zebrafish was more sensitive to this chemical library, yielding 86/87 hits, compared with 50/87 hits in planarians.	特に開発において、潜在的な毒性効果について化学物質をより迅速かつ効率的にスクリーニングするための新しい方法論を確立および検証する必要があることは明かです。迅速な毒性スクリーニングのための代替動物システムの出現は、システムが互いに補完する方法を評価する貴重な機会を提供します。この記事では、発達中の神経毒性効果をスクリーニングすることにより、ゼブラフィッシュと淡水プラナリアを開発する2つのシステムでの87化合物の化学ライブラリーを比較します。システムの毒性プロファイルは互いに補完的であり、ゼブラフィッシュはより詳細な形態学的エンドポイントを、プラナリアは行動的エンドポイントを生成することを示しています。全体的に、ゼブラフィッシュはプラナリアの50/87 ヒットと比較して、この化学ライブラリーに対してより敏感で、86/87 ヒットをもたらしました。感度の違いは、分子量、logKow、または生物濃縮係数に起因するものではありません。 87 種類の化学物質の

<p>The difference in sensitivity could not be attributed to molecular weight, log <math>K_{ow}</math>, or the bioconcentration factor. Of the 87 chemicals, 28 had previously been evaluated in mammalian developmental neuro- (DNT), neuro-, or developmental toxicity studies. Of the 28, 20 were hits in the planarian, and 27 were hits in zebrafish. Eighteen of the 28 had previously been identified as DNT hits in mammals and were highly associated with activity in zebrafish and planarian behavioral assays in this study. Only 1 chemical (of 28) was a false negative in both zebrafish and planarian systems. The differences in endpoint coverage and system sensitivity illustrate the value of a dual systems approach to rapidly query a large chemical-bioactivity space and provide weight-of-evidence for prioritization of chemicals for further testing.</p>	<p>うち、28 種類は以前に哺乳類の発生神経 (DNT)、神経、または発生毒性研究で評価されていました。28 のうち、20 はプラナリアのヒットであり、27 はゼブラフィッシュのヒットでした。28 人のうち 18 人は以前に哺乳類の DNT ヒットとして特定されており、この研究ではゼブラフィッシュの活動とプラナリアの行動分析に強く関連していました。ゼブラフィッシュとプラナリアの両方のシステムで、1 つの化学物質 (28 のうち) だけが偽陰性でした。エンドポイントカバレッジとシステム感度の違いは、大きな化学生物活性空間を迅速に照会し、さらなる試験のために化学物質の優先順位付けの証拠の重みを提供するデュアルシステムアプローチの価値を示しています。</p>
---	---

## NTP NEUROTOX: BEHAVIORAL SCREENING IN PLANARIA

### [Multi-Behavioral Endpoint Testing of an 87-Chemical Compound Library in Freshwater Planarians](#)

Siqi Zhang; Danielle Hagstrom; Patrick Hayes; Aaron Graham; Eva-Maria S Collins

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 26–44

Original	Google translation
<p>There is an increased recognition in the field of toxicology of the value of medium-to-high-throughput screening methods using <i>in vitro</i> and alternative animal models. We have previously</p>	<p>毒性学の分野では、<i>in vitro</i> および代替動物モデルを使用した中～高スループットスクリーニング法の価値が認められています。私たちは以前、無性の淡水プラナリア <i>Dugesia japonica</i> を新しい代替動物モデル</p>



introduced the asexual freshwater planarian *Dugesia japonica* as a new alternative animal model and proposed that it is particularly well-suited for the study of developmental neurotoxicology. In this article, we discuss how we have expanded and automated our screening methodology to allow for fast screening of multiple behavioral endpoints, developmental toxicity, and mortality. Using an 87-compound library provided by the National Toxicology Program, consisting of known and suspected neurotoxicants, including drugs, flame retardants, industrial chemicals, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), pesticides, and presumptive negative controls, we further evaluate the benefits and limitations of the system for medium-throughput screening, focusing on the technical aspects of the system. We show that, in the context of this library, planarians are the most sensitive to pesticides with 16/16 compounds causing toxicity and the least sensitive to PAHs, with only 5/17 causing toxicity. Furthermore, while none of the presumptive negative controls were bioactive in adult planarians, 2/5, acetaminophen and acetylsalicylic acid, were bioactive in regenerating worms. Notably, these compounds were previously reported as developmentally toxic in mammalian studies. Through parallel screening of adults and developing animals, planarians are thus

として紹介し、発達神経毒性の研究に特に適していることを提案しました。この記事では、複数の行動エンドポイント、発生毒性、および死亡率の迅速なスクリーニングを可能にするために、スクリーニング方法を拡張および自動化した方法について説明します。薬物、難燃剤、工業用化学物質、多環式芳香族炭化水素（PAH）、農薬、推定ネガティブコントロールなど、既知および疑われる神経毒性物質で構成される、**National Toxicology Program** が提供する **87** 化合物ライブラリーを使用して、利点と制限をさらに評価しますシステムの技術的側面に焦点を当てた、中スループットスクリーニング用システムの開発。このライブラリーのコンテキストでは、プラナリアは、毒性を引き起こす **16/16** 化合物を含む農薬に対して最も敏感であり、**PAH** に対しては最も敏感ではなく、**5/17** のみが毒性を引き起こすことを示します。さらに、推定プラネタリウムでは生物陰性であると思われるネガティブコントロールはありませんが、**2/5**、アセトアミノフェンおよびアセチルサリチル酸は虫の再生で生物活性がありました。特に、これらの化合物は哺乳類の研究で発生毒性があると以前に報告されていました。したがって、プラナリアは、成体と発達中の動物の並行スクリーニングを通じて、このライブラリーの **13** 種類の化学物質で観察された、このような発達に特有の影響を検出する有用なモデルです。この画面から得られたデータと経験を使用して、毒物学のスクリーニングにプラナリアを使用する際のベストプラクティスのガイドラインを提案します。

a useful model to detect such developmental-specific effects, which was observed for 13 chemicals in this library. We use the data and experience gained from this screen to propose guidelines for best practices when using planarians for toxicology screens.	
--	--

## NTP NEUROTOX: FORUM ON DEVELOPMENTAL NEUROTOXICITY TESTING

### [International Regulatory and Scientific Effort for Improved Developmental Neurotoxicity Testing](#)

Magdalini Sachana; Anna Bal-Price; Kevin M Crofton; Susanne H Bennekou; Timothy J Shafer ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 45–57,

Original	Google translation
The Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD) coordinates international efforts to enhance developmental neurotoxicity (DNT) testing. In most regulatory sectors, including the ones dealing with pesticides and industrial chemicals registration, historical use of the <i>in vivo</i> DNT test guideline has been limited. Current challenges include a lack of DNT data and mechanistic information for thousands of chemicals, and difficulty in interpreting results. A series of workshops in the last decade has paved the way for a consensus among stakeholders that there is need for a DNT testing battery that relies on <i>in vitro</i> endpoints (proliferation, differentiation,	経済協力開発機構（OECD）は、発達神経毒性（DNT）テストを強化するための国際的な取り組みを調整しています。農薬や産業化学物質の登録を扱うほとんどの規制部門では、 <i>in vivo</i> DNT テストガイドラインの歴史的な使用が制限されています。現在の課題には、数千の化学物質の DNT データと機構情報の不足、および結果の解釈の難しさが含まれます。過去 10 年間の一連のワークショップは、 <i>in vitro</i> エンドポイント（増殖、分化、シナプス形成など）に依存し、代替種（例えば、ゼブラフィッシュ）アッセイ。好ましくは、一連の試験管内および代替アッセイは、試験および評価のための統合アプローチ（IATA）フレームワークを適用するための機構的関連性に向けて固定されるべきです。この OECD プロジェクトを促進するために、特定の活動が開始さ



<p>synaptogenesis, etc.) and is complemented by alternative species (eg, zebrafish) assays. Preferably, a battery of <i>in vitro</i> and alternative assays should be anchored toward mechanistic relevance for applying an integrated approach for testing and assessment (IATA) framework. Specific activities have been initiated to facilitate this OECD project: the collation of available DNT <i>in vitro</i> methods and their scoring for readiness; the selection of these methods to form a DNT testing battery; the generation of a reference set of chemicals that will be tested using the battery; the case studies exemplifying how DNT <i>in vitro</i> data can be interpreted; and the development of an OECD guidance document. This manuscript highlights these international efforts and activities.</p>	<p>れました。利用可能な <b>DNT in vitro</b> メソッドの照合と、準備のスコアリング。 <b>DNT</b> テスト用バッテリーを形成するためのこれらの方法の選択。バッテリーを使用してテストされる化学物質の参照セットの生成。<b>DNT in vitro</b> データの解釈方法を例示するケーススタディ。 <b>OECD</b> ガイダンス文書の作成。この原稿は、これらの国際的な努力と活動を強調しています。</p>
---	---

## NTP NEUROTOX: HUMAN iPSC NEURAL CULTURES

### [Functional and Mechanistic Neurotoxicity Profiling Using Human iPSC-Derived Neural 3D Cultures](#)

Oksana Sirenko; Frederick Parham; Steven Dea; Neha Sodhi; Steven Biesmans ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 58–76,

Original	Google translation
Neurological disorders affect millions of people worldwide and appear to be on the rise. Whereas the reason for this increase remains unknown, environmental factors are a suspected contributor. Hence, there is an urgent need to develop more complex, biologically relevant, and	神経障害は世界中の何百万人もの人々に影響を及ぼしており、増加傾向にあります。この増加の理由は不明のままでありますが、環境要因が原因の疑いがあります。したがって、神経毒性の可能性がある化合物のより大きなセットをスクリーニングするために、より複雑で、生物学的に関連性があり、予測

<p>predictive <i>in vitro</i> assays to screen larger sets of compounds with the potential for neurotoxicity. Here, we employed a human induced pluripotent stem cell (iPSC)-based 3D neural platform composed of mature cortical neurons and astrocytes as a model for this purpose. The iPSC-derived human 3D cortical neuron/astrocyte co-cultures (3D neural cultures) present spontaneous synchronized, readily detectable calcium oscillations. This advanced neural platform was optimized for high-throughput screening in 384-well plates and displays highly consistent, functional performance across different wells and plates. Characterization of oscillation profiles in 3D neural cultures was performed through multi-parametric analysis that included the calcium oscillation rate and peak width, amplitude, and waveform irregularities. Cellular and mitochondrial toxicity were assessed by high-content imaging. For assay characterization, we used a set of neuromodulators with known mechanisms of action. We then explored the neurotoxic profile of a library of 87 compounds that included pharmaceutical drugs, pesticides, flame retardants, and other chemicals. Our results demonstrated that 57% of the tested compounds exhibited effects in the assay. The compounds were then ranked according to their effective concentrations based on <i>in vitro</i> activity.</p>	<p>的な <i>in vitro</i> アッセイを開発する緊急の必要性があります。ここでは、この目的のモデルとして、成熟した皮質ニューロンと星状細胞で構成されるヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) ベースの 3D 神経プラットフォームを採用しました。 iPSC 由来のヒト 3D 皮質ニューロン/アストロサイト共培養 (3D 神経培養) は、自発的に同期した、容易に検出可能なカルシウム振動を示します。この高度なニューラルプラットフォームは、384 ウェルプレートでのハイスループットスクリーニング用に最適化されており、さまざまなウェルとプレートで非常に一貫した機能的なパフォーマンスを発揮します。3D 神経培養における振動プロファイルの特性評価は、カルシウムの振動速度とピーク幅、振幅、および波形の不規則性を含むマルチパラメトリック分析によって行われました。細胞およびミトコンドリアの毒性は、ハイコンテンツイメージングによって評価されました。アッセイの特性評価には、既知の作用メカニズムを備えた一連の神経修飾物質を使用しました。次に、医薬品、農薬、難燃剤、その他の化学物質を含む 87 種類の化合物のライブラリの神経毒性プロファイルを調査しました。私たちの結果は、テストされた化合物の 57% がアッセイで効果を示したことを示しました。化合物は、<i>in vitro</i> 活性に基づく有効濃度に従ってランク付けされました。私たちの結果は、ヒト iPSC 由来の 3D 神経培養アッセイプラットフォームが、薬物および環境毒物の神経毒性の可能性を評価するための有望な生物学的に関連するツールであることを示しています。</p>
---	---

Our results show that a human iPSC-derived 3D neural culture assay platform is a promising biologically relevant tool to assess the neurotoxic potential of drugs and environmental toxicants.	
--	--

## NTP NEUROTOX: TERATOLOGY AND BEHAVIOR IN ZEBRAFISH

### Teratological and Behavioral Screening of the National Toxicology Program 91-Compound Library in Zebrafish (*Danio rerio*)

Katharina Dach; Bianca Yaghoobi; Martin R Schmuck; Dennis R Carty; Kelly M Morales ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 77–91

Original	Google translation
To screen the tens of thousands of chemicals for which no toxicity data currently exists, it is necessary to move from in vivo rodent models to alternative models, such as zebrafish. Here, we used dechorionated Tropical 5D wild-type zebrafish embryos to screen a 91-compound library provided by the National Toxicology Program (NTP) for developmental toxicity. This library contained 86 unique chemicals that included negative controls, flame retardants, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), drugs, industrial chemicals, and pesticides. Fish were exposed to 5 concentrations of each chemical or an equal amount of vehicle (0.5% DMSO) in embryo medium from 6 h post-fertilization (hpf) to 5 days post-fertilization (dpf). Fish were	毒性データが現在存在しない何万もの化学物質をスクリーニングするには、in vivo のげっ歯類モデルからゼブラフィッシュなどの代替モデルに移行する必要があります。ここでは、発達毒性について国立毒性プログラム (NTP) が提供する 91 化合物ライブラリーをスクリーニングするために、デコレーションされた熱帯 5D 野生型ゼブラフィッシュ胚を使用しました。このライブラリーには、ネガティブコントロール、難燃剤、多環式芳香族炭化水素 (PAH)、薬物、工業用化学物質、農薬など、86 種類のユニークな化学物質が含まれていました。魚は、受精後 6 時間 (hpf) から受精後 5 日 (dpf) まで、5 濃度の各化学物質または等量の媒体 (0.5%DMSO) の胚培地に暴露されました。魚の死亡率と催奇形性効果を毎日検査し、光運動行動を 4 および 5 dpf で評価しました。ライブラリー内の 5 つのネガティブコントロール化合物のうち、死亡率/催奇

<p>examined daily for mortality and teratogenic effects and photomotor behavior was assessed at 4 and 5 dpf. Of the 5 negative control compounds in the library, none caused mortality/teratogenesis, but two altered behavior. Chemicals provided in duplicate produced similar outcomes. Overall, 13 compounds caused mortality/teratology but not behavioral abnormalities, 24 only affected behavior, and 18 altered both endpoints, with behavior affected at concentrations that did not cause mortality/teratology (55/86 hits). Of the compounds that affected behavior, 52% caused behavioral abnormalities at either 4 or 5 dpf. Compounds within the same functional group caused different behavioral abnormalities, while similar behavioral patterns were caused by compounds from different groups. Our data suggest that behavior is a sensitive endpoint for developmental toxicity screening that integrates multiple modes of toxic action and is influenced by the age of the larval fish at the time of testing.</p>	<p>形性を引き起こすものではありませんでしたが、2つの挙動が変化しました。重複して提供された化学物質は、同様の結果をもたらしました。全体として、13の化合物が死亡/奇形を引き起こしましたが、行動異常は引き起こさず、24が行動に影響を及ぼし、18が両方のエンドポイントを変化させ、死亡/奇形を引き起こさない濃度で行動に影響を受けた (55/86 ヒット)。行動に影響を与えた化合物のうち、52%が4または5 dpf で行動異常を引き起こしました。同じ機能グループ内の化合物は異なる行動異常を引き起こしたが、同様の行動パターンは異なるグループの化合物によって引き起こされた。私たちのデータは、行動が複数の毒性作用モードを統合し、試験時の幼魚の年齢に影響される発達毒性スクリーニングの敏感なエンドポイントであることを示唆しています。</p>
---	--

## NTP NEUROTOX: BENCHMARK CONCENTRATION IN ZEBRAFISH

### Application of Benchmark Concentration (BMC) Analysis on Zebrafish Data: A New Perspective for Quantifying Toxicity in Alternative Animal Models

Jui-Hua Hsieh; Kristen Ryan; Alexander Sedykh; Ja-An Lin; Andrew J Shapiro ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 92–104

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

<p>Over the past decade, the zebrafish is increasingly being used as a model to screen for chemical-mediated toxicities including developmental toxicity (DT) and neurotoxicity (NT). One of the major challenges is lack of harmonization in data analysis approaches, thereby posing difficulty in comparing findings across laboratories. To address this, we sought to establish a unified data analysis strategy for both DT and NT data, by adopting the benchmark concentration (BMC) analysis. There are two critical aspects in the BMC analysis: having a toxicity endpoint amenable for BMC and selecting a proper benchmark response (BMR) for the endpoint. For the former, in addition to the typical endpoints in NT assay (eg, hyper/hypo- response quantified by distance moved), we also used endpoints that assess the differences in movement patterns between chemical-treated embryos and control embryos. For the latter, we standardized the selection of BMR, which is analogous to minimum activity threshold, based on intrinsic response variations in the endpoint. When comparing our BMC results with a traditionally used LOAEL method (lowest-observed-adverse-effect level), we found high active compound concordance (100% for DT vs 74% for NT); generally, the BMC was more sensitive than LOAEL (no. of BMC more sensitive/no. of concordant active compounds, 43/50 for</p>	<p>過去 10 年間、ゼブラフィッシュは発達毒性 (DT) や神経毒性 (NT) を含む化学物質が媒介する毒性をスクリーニングするためのモデルとしてますます使用されています。主要な課題の 1 つは、データ分析アプローチの調和の欠如であり、それにより、研究所間で結果を比較するのが困難になります。これに対処するために、ベンチマーク濃度 (BMC) 分析を採用することにより、DT データと NT データの両方に対する統一されたデータ分析戦略を確立しようとしてしました。BMC 分析には 2 つの重要な側面があります。BMC の影響を受けやすい毒性エンドポイントを持つことと、エンドポイントに適切なベンチマーク応答 (BMR) を選択することです。前者については、NT アッセイの典型的なエンドポイント (たとえば、移動距離によって定量化されたハイパー/低反応) に加えて、化学処理胚とコントロール胚の運動パターンの違いを評価するエンドポイントも使用しました。後者の場合、BMR の選択を標準化しました。これは、エンドポイントの固有の応答変動に基づいて、最小アクティビティしきい値に類似しています。BMC の結果を従来使用されている LOAEL メソッド (最も低い観測有害作用レベル) と比較すると、高い活性化合物の一致 (DT で 100% 対 NT で 74%) が見つかりました。一般に、BMC は LOAEL よりも感度が高かった (BMC の感度が高い / 一致する活性化合物の数、DT が 43/50 対 NT が 16/26)。標準化された毒性エンドポイントと適切な BMR を備えた BMC を使用すると、ゼブラフィッシュをスクリーニングツールとして使用する際の長所と課題をよりよく理解するために、さまざまなゼブ</p>
---	--

DT vs 16/26 for NT). Using the BMC with standardized toxicity endpoints and an appropriate BMR, we may now have a unified data-analysis approach to comparing results across different zebrafish datasets, for a better understanding of strengths and challenges when using the zebrafish as a screening tool.	ラフィッシュデータセット間で結果を比較するための統一されたデータ分析アプローチを使用できるようになりました。
---	--

## NTP NEUROTOX: HEAVY METALS AND ALS-ASSOCIATED PATHOLOGY

### Heavy Metal Neurotoxicants Induce ALS-Linked TDP-43 Pathology

Peter E A Ash; Uma Dhawan; Samantha Boudeau; Shuwen Lei; Yari Carlomagno ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 105–115

Original	Google translation
Heavy metals, such as lead, mercury, and selenium, have been epidemiologically linked with a risk of ALS, but a molecular mechanism proving the connection has not been shown. A screen of putative developmental neurotoxins demonstrated that heavy metals (lead, mercury, and tin) trigger accumulation of TDP-43 into nuclear granules with concomitant loss of diffuse nuclear TDP-43. Lead (Pb) and methyl mercury (MeHg) disrupt the homeostasis of TDP-43 in neurons, resulting in increased levels of transcript and increased splicing activity of TDP-43. TDP-43 homeostasis is tightly regulated, and positively or negatively altering its splicing-suppressive activity has been shown to be deleterious to neurons. These changes are associated with the	鉛、水銀、セレンなどの重金属は、疫学的に ALS のリスクとリンクされていますが、その接続を証明する分子メカニズムは示されていません。推定上の発達神経毒のスクリーンは、重金属（鉛、水銀、スズ）が拡散顆粒 TDP-43 の付随的な損失を伴う核顆粒への TDP-43 の蓄積を引き起こすことを示した。鉛（Pb）とメチル水銀（MeHg）は、ニューロンの TDP-43 の恒常性を破壊し、TDP-43 の転写産物レベルとスプライシング活性を増加させます。TDP-43 の恒常性は厳しく調節されており、そのスプライシング抑制活性を正または負に変化させると、ニューロンに有害であることが示されています。これらの変化は、TDP-43 の核体への液液相分離に関連しています。鉛が直接 <i>in vitro</i> で用量依存的に TDP-43 の相分離を促進することを示し、おそらく鉛治療が神経核顆粒をもたらす手段を説明しま



liquid-liquid phase separation of TDP-43 into nuclear bodies. We show that lead directly facilitates phase separation of TDP-43 in a dose-dependent manner in vitro, possibly explaining the means by which lead treatment results in neuronal nuclear granules. Metal toxicants also triggered the accumulation of insoluble TDP-43 in cultured cells and in the cortices of exposed mice. These results provide novel evidence of a direct mechanistic link between heavy metals, which are a commonly cited environmental risk of ALS, and molecular changes in TDP-43, the primary pathological protein accumulating in ALS.	す。金属毒性物質はまた、培養細胞および暴露マウスの皮質における不溶性 TDP-43 の蓄積を引き起こしました。これらの結果は、ALS の一般的に引用される環境リスクである重金属と、ALS に蓄積する主要な病理学的タンパク質である TDP-43 の分子変化との間の直接的な機構的リンクの新しい証拠を提供します。
--	--

microRNA REGULATION OF ARSENITE EFFECTS ON INSULIN FUNCTION  
miR-149 Negative Regulation of mafA Is Involved in the Arsenite-Induced Dysfunction of Insulin Synthesis and Secretion in Pancreatic Beta Cells

Qian Sun; Qianlei Yang; Hui Xu; Junchao Xue; Chao Chen ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 116–125

Original	Google translation
Chronic exposure to arsenic, a potent environmental oxidative stressor, is associated with the incidence of diabetes. However, the mechanisms for arsenite-induced reduction of insulin remain largely unclear. After CD1 mice were treated with 20 or 40 ppm arsenite in the drinking water for 12 months, the mice showed reduced fasting insulin levels, a depression in glucose clearance,	強力な環境酸化ストレス要因であるヒ素への慢性曝露は、糖尿病の発生率と関連しています。ただし、亜ヒ酸によって誘導されるインスリンの減少のメカニズムは、ほとんど不明のままです。CD1 マウスを 12 か月間、飲料水中の 20 または 40ppm の亜ヒ酸塩で処理した後、マウスは空腹時インスリンレベルの低下、グルコースクリアランスの低下、および膵臓のインスリン含量の低下を示しました。亜ヒ酸塩に曝露された

<p>and lower insulin content in the pancreas. The levels of glucose-stimulated insulin secretion (GSIS) in pancreatic <math>\beta</math>-cells isolated from arsenite-exposed mice were low compared with those for control mice. Immunohistochemistry studies showed that arsenite exposure resulted a reduction of insulin content in the pancreas of mice. Exposure of Min6 cells, a pancreatic beta cell line, to low levels of arsenite led to lower GSIS in a dose- and time-dependent fashion. Since microRNAs (miRNAs) are involved in pancreatic <math>\beta</math>-cell function and the pathogenesis of diabetes, we hypothesized that arsenite exposure activates miR-149, decreases insulin transcription factor v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A (mafA), and induces an insulin synthesis and secretion disorder. In arsenite-exposed Min6 cells, mafA activity was lowered by the increase of its target miRNA, miR-149. Luciferase assays illustrated an interaction between miR-149 and the mafA 3' untranslated region. In Min6 cells transfected with an miR-149 inhibitor, arsenite did not regulate GSIS and mafA expression. In control cells, however, arsenite decreased GSIS or mafA expression. Our results suggest that low levels of arsenite affect <math>\beta</math>-cell function and regulate insulin synthesis and secretion by modulating mafA</p>	<p>マウスから分離された膵臓 <math>\beta</math> 細胞のグルコース刺激インスリン分泌 (GSIS) のレベルは、対照マウスのレベルと比較して低かった。免疫組織化学研究により、亜ヒ酸塩曝露により、マウス膵臓のインスリン含有量が減少することが示されました。膵臓ベータ細胞株である Min6 細胞を低レベルの亜ヒ酸塩に曝露すると、用量および時間依存的に GSIS が低下しました。 microRNA (miRNA) は膵臓の <math>\beta</math> 細胞機能と糖尿病の病因に関与しているため、亜ヒ酸塩曝露により miR-149 が活性化され、インスリン転写因子 v-maf 筋腱神経線維肉腫腫瘍遺伝子ホモログ A (mafA) が減少し、インスリン合成が誘導されると仮定しましたおよび分泌障害。亜ヒ酸塩に曝された Min6 細胞では、標的 miRNA である miR-149 の増加により mafA 活性が低下しました。ルシフェラーゼアッセイは、miR-149 と mafA 3' 非翻訳領域との相互作用を示しました。miR-149 阻害剤をトランスフェクトした Min6 細胞では、亜ヒ酸塩は GSIS および mafA 発現を調節しませんでした。しかし、対照細胞では、亜ヒ酸塩は GSIS または mafA の発現を減少させました。我々の結果は、低レベルの亜ヒ酸塩が <math>\beta</math> 細胞機能に影響を及ぼし、miR-149 を介して mafA 発現を調節することによりインスリン合成と分泌を調節することを示唆しています。</p>
---	---

expression through miR-149.	
-----------------------------	--

## INTERACTIONS AMONG TCE, KIDNEY, AND LIVER

### Modulation of Tetrachloroethylene-Associated Kidney Effects by Nonalcoholic Fatty Liver or Steatohepatitis in Male C57BL/6J Mice

Joseph A Cichocki; Yu-Syuan Luo; Shinji Furuya; Abhishek Venkatratnam; Kranti Konganti ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 126–137

Original	Google translation
Accounting for genetic and other (eg, underlying disease states) factors that may lead to inter-individual variability in susceptibility to xenobiotic-induced injury is a challenge in human health assessments. A previous study demonstrated that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), one of the common underlying disease states, enhances tetrachloroethylene (PERC)-associated hepatotoxicity in mice. Interestingly, NAFLD resulted in a decrease in metabolism of PERC to nephrotoxic glutathione conjugates; we therefore hypothesized that NAFLD would protect against PERC-associated nephrotoxicity. Male C57BL/6J mice were fed a low-fat (LFD), high-fat (31% fat, HFD), or high-fat methionine/choline/folate-deficient (31% fat, MCD) diets. After 8 weeks mice were administered either a single dose of PERC (300 mg/kg i.g.) and euthanized at 1–36 h post dose, or five daily doses of PERC (300 mg/kg/d i.g.) and euthanized 4 h after last dose. Relative to LFD-fed mice, HFD- or	生体異物による損傷に対する感受性の個人間変動につながる可能性のある遺伝的および他の（例えば、基礎疾患状態）要因の説明は、人間の健康評価の課題です。以前の研究では、一般的な基礎疾患状態の1つである非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）が、マウスのテトラクロロエチレン（PERC）関連肝毒性を高めることが示されました。興味深いことに、NAFLDは、腎毒性のグルタチオン抱合体へのPERCの代謝の減少をもたらしました。したがって、NAFLDがPERC関連の腎毒性から保護すると仮定しました。雄のC57BL/6Jマウスには、低脂肪（LFD）、高脂肪（31%脂肪、HFD）、または高脂肪メチオニン/コリン/葉酸欠乏（31%脂肪、MCD）食が与えられました。8週間後、マウスにPERCの単回投与（300 mg / kg ig）を投与し、投与後1～36時間で安楽死させるか、PERCの1日5回投与（300 mg / kg / d ig）し、最後の4時間後に安楽死させた用量。LFD給餌マウスと比較して、HFD給餌またはMCD給餌マウスは、腎臓でPERC濃度の低下とトリクロロ酢酸（TCA）の増加を示しました。S-（1,2,2-トリクロロビニル）グルタチオン

<p>MCD-fed mice exhibited decreased PERC concentrations and increased trichloroacetate (TCA) in kidneys. <i>S</i>-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione (TCVG), <i>S</i>-(1,2,2-trichlorovinyl)-l-cysteine (TCVC), and <i>N</i>-acetyl-<i>S</i>-(1,2,2-trichlorovinyl)-l-cysteine (NAcTCVC) were also significantly lower in kidney and urine of HFD- or MCD-fed mice compared with LFD-fed mice. Despite differences in levels of nephrotoxic PERC metabolites in kidney, LFD- and MCD-fed mice demonstrated similar degree of nephrotoxicity. However, HFD-fed mice were less sensitive to PERC-induced nephrotoxicity. Thus, whereas both MCD- and HFD-induced fatty liver reduced the delivered dose of nephrotoxic PERC metabolites to the kidney, only HFD was protective against PERC-induced nephrotoxicity, possibly due to greater toxicodynamic sensitivity induced by methyl and choline deficiency. These results therefore demonstrate that pre-existing disease conditions can lead to a complex interplay of toxicokinetic and toxicodynamic changes that modulate susceptibility to the toxicity of xenobiotics.</p>	<p>(TCVG)、<i>S</i>-(1,2,2-トリクロロビニル)-<i>L</i>-システイン (TCVC)、および <i>N</i>-アセチル-<i>S</i>-(1,2,2-トリクロロビニル)-<i>L</i>-システイン (NAcTCVC) は、LFD 給餌マウスと比較して、HFD または MCD 給餌マウスの腎臓および尿でも有意に低かった。腎臓における腎毒性 PERC 代謝産物のレベルの違いにもかかわらず、LFD および MCD を摂取したマウスは同程度の腎毒性を示しました。ただし、HFD 給餌マウスは、PERC 誘発腎毒性に対する感受性が低かった。したがって、MCD および HFD 誘導脂肪肝の両方が腎への腎毒性 PERC 代謝物の送達用量を減少させたのに対し、おそらくメチルおよびコリン欠乏により誘発されるより高い毒性力学的感受性のため、HFD のみが PERC 誘発腎毒性に対して保護的であった。したがって、これらの結果は、既存の疾患状態が生体異物の毒性に対する感受性を調節するトキシコキネティックおよびトキシコダイナミクスの複雑な相互作用につながる可能性があることを示しています。</p>
---	---

## ACETAMINOPHEN AND NEUROCOGNITIVE DEVELOPMENT

### Association Between Meconium Acetaminophen and Childhood Neurocognitive Development in GESTE, a Canadian Cohort Study

Hannah E Laue; Raphael Cassoulet; Nadia Abdelouahab; Yasmine K Serme-Gbedo; Anne-Sandrine Desautels ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 138–144

Original	Google translation
<p>Acetaminophen is the only over-the-counter pain reliever that is not contraindicated during pregnancy, but recent studies have questioned whether acetaminophen is safe for the fetus, particularly the developing brain. This prospective birth cohort study probed the previously observed association between <i>in utero</i> exposure to acetaminophen and neurodevelopment by using concentrations of acetaminophen measured in meconium, which more objectively captures exposure of the fetus than maternal report. Exposure, measured by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, was categorized into nondetection, low detection, and high detection levels. At age 6–8 years, children completed a set of subtests from the Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition. Additionally, this study examined potential effect modification by child sex on the association between acetaminophen exposure and neurodevelopment. In fully adjusted models, <i>in utero</i> exposure to acetaminophen was not statistically significantly associated with decreased scores on any of the examined subtests in all children combined (<math>n = 118</math>). The effect of <i>in utero</i> acetaminophen exposure on the Coding subtest was marginally significantly different among boys and</p>	<p>アセトアミノフェンは、妊娠中に禁忌ではない唯一の市販の鎮痛剤ですが、最近の研究はアセトアミノフェンが胎児、特に発達中の脳にとって安全かどうか疑問視しています。この前向き出生コホート研究は、胎便で測定されたアセトアミノフェンの濃度を使用することにより、アセトアミノフェンへの子宮内曝露と神経発達の中に以前に観察された関連性を調べた。タンデム質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィーによって測定された曝露は、非検出、低検出、および高検出レベルに分類されました。6～8歳で、子供は第4版の子供向けウェクスラーインテリジェンススケールの一連のサブテストを完了しました。さらに、この研究では、アセトアミノフェン曝露と神経発達との関連について、子供の性別による潜在的な影響の変化を調べました。完全に調整されたモデルでは、アセトアミノフェンへの子宮内曝露は、すべての小児を組み合わせた試験サブテストのいずれかのスコアの低下と統計的に有意に関連していませんでした (<math>n = 118</math>)。コーディングサブテストに対する子宮内アセトアミノフェン曝露の影響は、少年と少女の間でわずかに有意差があり、少女は、検出できない曝露レベルの少女と比較して、アセトアミノフェンのレベルが高いタスクで有意に優れたパフォーマンスを示しました (<math>\beta</math> girls、low = 2.83 [0.97、4.70]、<math>\beta</math> girls、high = 1.95 [-0.03、3.93]、<math>\beta</math> boys、low = .02 [-1.78、1.81]、<math>\beta</math> boys、high = -.39 [-2.09、1.31]、pinteraction = .06)。他のサブテストでは、子供の性別による効果の変化は観察されま</p>

<p>girls, with girls performing significantly better on the task with higher levels of acetaminophen compared with girls with undetectable levels of exposure (<math>\beta_{\text{girls, low}} = 2.83 [0.97, 4.70]</math>, <math>\beta_{\text{girls, high}} = 1.95 [-0.03, 3.93]</math>, <math>\beta_{\text{boys, low}} = .02 [-1.78, 1.81]</math>, <math>\beta_{\text{boys, high}} = -.39 [-2.09, 1.31]</math>, <math>p_{\text{interaction}} = .06</math>). Effect modification by child sex was not observed on other subtests. These results do not support prior reports of adverse neurodevelopmental effects of <i>in utero</i> exposure to acetaminophen.</p>	<p>せんでした。これらの結果は、アセトアミノフェンへの子宮内曝露の有害な神経発達への影響に関する以前の報告を裏付けていない。</p>
--	---

## AHR AND OSTEOBLAST DIFFERENTIATION

### Evidence for Aryl hydrocarbon Receptor-Mediated Inhibition of Osteoblast Differentiation in Human Mesenchymal Stem Cells

AtLee T D Watson; Rachel C Nordberg; Elizabeth G Lobo; Seth W Kullman

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 145–156

Original	Google translation
<p>Multipotent mesenchymal stem cells (MSCs) maintain the ability to differentiate into adipogenic, chondrogenic, or osteogenic cell lineages. There is increasing concern that exposure to environmental agents such as aryl hydrocarbon receptor (AhR) ligands, may perturb the osteogenic pathways responsible for normal bone formation. The objective of the current study was to evaluate the potential of the prototypic AhR ligand 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-<i>p</i>-dioxin (TCDD) to disrupt osteogenic</p>	<p>多能性間葉系幹細胞（MSC）は、脂肪生成、軟骨形成、または骨形成細胞系統に分化する能力を維持します。アリール炭化水素受容体（AhR）リガンドなどの環境因子への曝露が、正常な骨形成の原因となる骨形成経路を混乱させる可能性があるという懸念が高まっています。現在の研究の目的は、プロトタイプの AhR リガンド 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-<i>p</i>-ダイオキシン（TCDD）が <i>in vitro</i> でヒト骨由来 MSC（hBMSC）の骨形成分化を妨害する可能性を評価することでした。 3 人のドナーからの一次 hBMSC を 10 nM TCDD に曝露し、骨形成の選択的組織学的、生化学的、および転写</p>



<p>differentiation of human bone-derived MSCs (hBMSCs) <i>in vitro</i>. Primary hBMSCs from three donors were exposed to 10 nM TCDD and differentiation was interrogated using select histological, biochemical, and transcriptional markers of osteogenesis. Exposure to 10 nM TCDD resulted in an overall consistent attenuation of alkaline phosphatase (ALP) activity and matrix mineralization at terminal stages of differentiation in primary hBMSCs. At the transcriptional level, the transcriptional regulator <i>DLX5</i> and additional osteogenic markers (<i>ALP</i>, <i>OPN</i>, and <i>IBSP</i>) displayed attenuated expression; conversely, <i>FGF9</i> and <i>FGF18</i> were consistently upregulated in each donor. Expression of stem cell potency markers <i>SOX2</i>, <i>NANOG</i>, and <i>SALL4</i> decreased in the osteogenic controls, whereas expression in TCDD-treated cells resembled that of undifferentiated cells. Coexposure with the AhR antagonist GNF351 blocked TCDD-mediated attenuation of matrix mineralization, and either fully or partially rescued expression of genes associated with osteogenic regulation, extracellular matrix, and/or maintenance of multipotency. Thus, experimental evidence from this study suggests that AhR transactivation likely attenuates osteoblast differentiation in multipotent hBMSCs. This study also underscores the use of primary human MSCs to evaluate osteoinductive or osteotoxic potential of</p>	<p>マーカーを使用して分化を調べた。10μnM TCDD への曝露により、一次 hBMSC の分化の最終段階でアルカリホスファターゼ (ALP) 活性とマトリックスの無機化が全体的に一貫して減衰しました。転写レベルでは、転写調節因子 <i>DLX5</i> および追加の骨形成マーカー (<i>ALP</i>、<i>OPN</i>、および <i>IBSP</i>) の発現が減少しました。逆に、<i>FGF9</i> と <i>FGF18</i> は各ドナーで一貫して上方制御されていました。幹細胞効力マーカー <i>SOX2</i>、<i>NANOG</i>、および <i>SALL4</i> の発現は骨形成コントロールで減少しましたが、TCDD 処理細胞での発現は未分化細胞の発現に似ていました。AhR アンタゴニスト GNF351 との同時曝露は、TCDD を介したマトリックス石灰化の減衰をブロックし、骨形成調節、細胞外マトリックス、および/または多能性の維持に関連する遺伝子の発現を完全または部分的に救助しました。したがって、この研究からの実験的証拠は、AhR トランス活性化が多能性 hBMSC の骨芽細胞分化を減衰させる可能性が高いことを示唆しています。この研究はまた、<i>in vitro</i> で化学的および薬理的薬剤の骨誘導性または骨毒性の可能性を評価するための主要なヒト MSC の使用を強調しています。</p>
---	--

chemical and pharmacologic agents <i>in vitro</i> .	
---	--

## Tox21 IN VITRO TO IN VIVO CONCORDANCE

### Identifying Attributes That Influence *In Vitro*-to-*In Vivo* Concordance by Comparing *In Vitro* Tox21 Bioactivity Versus *In Vivo* DrugMatrix Transcriptomic Responses Across 130 Chemicals

William D Klaren; Caroline Ring; Mark A Harris; Chad M Thompson; Susan Borghoff ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 157–171

Original	Google translation
Recent efforts aimed at integrating <i>in vitro</i> high-throughput screening (HTS) data into chemical toxicity assessments are necessitating increased understanding of concordance between chemical-induced responses observed <i>in vitro</i> versus <i>in vivo</i> . This investigation set out to (1) measure concordance between <i>in vitro</i> HTS data and transcriptomic responses observed <i>in vivo</i> , focusing on the liver, and (2) identify attributes that can influence concordance. Signal response profiles from 130 substances were compared between <i>in vitro</i> data produced through Tox21 and liver transcriptomic data through DrugMatrix, collected from rats exposed to a chemical for ≤5 days. A global <i>in vitro</i> -to- <i>in vivo</i> comparative analysis based on pathway-level responses resulted in an overall average percent agreement of 79%, ranging on a per-chemical basis between 41% and 100%. Whereas concordance amongst	<i>in vitro</i> ハイスループットスクリーニング (HTS) データを化学毒性評価に統合することを目的とした最近の取り組みでは、 <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> で観察される化学物質誘発反応の一致についての理解を深める必要があります。この調査では、(1) 肝臓に焦点を合わせて、 <i>in vitro</i> HTS データと <i>in vivo</i> で観察されたトランスクリプトーム応答の一致を測定し、(2) 一致に影響を与える可能性のある属性を特定しました。130 物質からのシグナル応答プロファイルを、Tox21 で生成された <i>in vitro</i> データと、DrugMatrix で肝臓トランスクリプトームデータの間で比較しました。経路レベルの応答に基づくグローバルな <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> への比較分析の結果、化学物質ごとに 41% から 100% の範囲で、全体の平均パーセント一致率は 79% でした。不活性な化学物質間の一致率は高かった (89%) が、 <i>in vitro</i> 活性を示す化学物質間の一致率はわずか 13% であり、 <i>in vivo</i> および/または直交 <i>in vitro</i> アッセイのフォローアップが <i>in vitro</i> 活性の解釈を改善することを示唆している。一致に影響を与えると特定された属性には、実験

<p>inactive chemicals was high (89%), concordance amongst chemicals showing <i>in vitro</i> activity was only 13%, suggesting that follow-up <i>in vivo</i> and/or orthogonal <i>in vitro</i> assays would improve interpretations of <i>in vitro</i> activity. Attributes identified to influence concordance included experimental design attributes (eg, cell type), target pathways, and physicochemical properties (eg, logP). The attribute that most consistently increased concordance was dose applicability, evaluated by filtering for experimental doses administered to rats that were within 10-fold of those related to likely bioactivity, derived using Tox21 data and high-throughput toxicokinetic modeling. Together, findings suggest that <i>in vitro</i> screening approaches to predict <i>in vivo</i> toxicity are viable particularly when certain attributes are considered, including whether activity versus inactivity is observed, experimental design, chemical properties, and dose applicability.</p>	<p>設計属性（細胞タイプなど）、標的経路、物理化学的特性（logP など）が含まれます。最も一貫して一致が増加した属性は、Tox21 データとハイスループットトキシコキネティックモデリングを使用して導き出された可能性のある生物活性に関連する用量の 10 倍以内のラットに投与された実験用量をフィルタリングすることにより評価された用量適用性でした。一緒に、調査結果は、<i>in vivo</i> 毒性を予測する <i>in vitro</i> スクリーニングアプローチは、特に特定の属性が考慮される場合に実行可能であることを示唆します。</p>
---	---

## CHEMICAL ACTIVATION OF CAR AND Nrf2

### Chemical Activation of the Constitutive Androstane Receptor Leads to Activation of Oxidant-Induced Nrf2

John P Rooney; Keiyu Oshida; Ramiya Kumar; William S Baldwin; J Christopher Corton

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 172–189,

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

<p>Exposure to environmentally relevant chemicals that activate the xenobiotic receptors aryl hydrocarbon receptor (AhR), constitutive androstane receptor (CAR), and peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR<math>\alpha</math>) in rodent test systems often leads to increases in oxidative stress (OS) that contributes to liver cancer induction. We hypothesized that activation of the oxidant-induced transcription factor Nrf2 could be used as a surrogate endpoint for increases in OS. We examined the relationships between activation of xenobiotic receptors and Nrf2 using previously characterized gene expression biomarkers that accurately predict modulation. Using a correlation approach (Running Fisher Test), the biomarkers were compared with microarray profiles in a mouse liver gene expression compendium. Out of the 163 chemicals examined, 47% from 53 studies activated Nrf2. We found consistent coupling between CAR and Nrf2 activation. Out of the 41 chemicals from 32 studies that activated CAR, 90% also activated Nrf2. CAR was activated earlier and at lower doses than Nrf2, indicating CAR activation preceded Nrf2 activation. Nrf2 activation by 2 CAR activators was abolished in CAR-null mice. We hypothesized that Nrf2 is activated by reactive oxygen species from the increased activity of enzymes encoded by <i>Cyp2b</i> family members. However, Nrf2</p>	<p>げっ歯類試験システムで生体異物受容体、アリール炭化水素受容体 (AhR)、構成的アンドロスタン受容体 (CAR)、およびペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ (PPAR<math>\alpha</math>) を活性化する環境関連化学物質への曝露は、しばしば酸化ストレス (OS) の増加につながります肝臓の誘導に。オキシダント誘導転写因子 Nrf2 の活性化は、OS の増加の代理エンドポイントとして使用できると仮定しました。正確に変調を予測する以前に特徴付けられた遺伝子発現バイオマーカーを使用して、生体異物受容体と Nrf2 の活性化の関係を調べました。相関アプローチ (Running Fisher Test) を使用して、バイオマーカーをマウス肝臓遺伝子発現概要のマイクロアレイプロファイルと比較しました。調査した 163 の化学物質のうち、53 の研究の 47% が Nrf2 を活性化しました。CAR と Nrf2 の活性化の間に一貫したカップリングが見つかりました。CAR を活性化した 32 の研究からの 41 の化学物質のうち、90% が Nrf2 も活性化した。CAR は Nrf2 よりも早く、より低い用量で活性化され、CAR 活性化が Nrf2 活性化に先行したことを示しています。2 つの CAR アクチベーターによる Nrf2 の活性化は、CAR 欠損マウスでは廃止されました。Nrf2 は、Cyp2b ファミリーのメンバーによってエンコードされた酵素の活性の増加から、活性酸素種によって活性化されるという仮説を立てました。ただし、Nrf2 は同様に TCPOBOP 処理野生型と Cyp2b9 / 10/13 null マウスの肝臓で活性化されました。この研究は、Nrf2 の活性化 (1) 異物化学物質への曝露後にしばしば発生する証拠、(2) CAR の活性化と密接に関連している、(3)</p>
---	--

was similarly activated in the livers of both TCPOBOP-treated wild-type and <i>Cyp2b9/10/13</i> -null mice. This study provides evidence that Nrf2 activation (1) often occurs after exposure to xenobiotic chemicals, (2) is tightly linked to activation of CAR, and (3) does not require induction of 3 <i>Cyp2b</i> genes secondary to CAR activation.	CAR 活性化に続く 3 つの <i>Cyp2b</i> 遺伝子の誘導を必要としないという証拠を提供します。
--	--

## TRAIL RECEPTOR ANTIBODIES AND HEPATOTOXICITY

### [Chimeric Mice With Humanized Livers Demonstrate Human-Specific Hepatotoxicity Caused by a Therapeutic Antibody Against TRAIL-Receptor 2/Death Receptor 5](#)

Kaito Nihira; Ken-ichiro Nan-ya; Masakazu Kakuni; Yoko Ono; Yukitaka Yoshikawa ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 190–201,

Original	Google translation
The activation of tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand receptor 2 (TRAIL-R2)/death receptor 5 (DR5) induces apoptosis in various tumor cells but not in normal human cells. Because some therapeutic antibodies targeting TRAIL-R2 have demonstrated severe hepatotoxicity in clinical applications, novel <i>in vivo</i> models reflecting clinical hepatotoxicity are now required. In this study, we investigated the hepatotoxicity caused by KMTR2, an anti-human TRAIL-R2 monoclonal antibody, in chimeric mice with humanized livers (PXB-mice). PXB-mice were exposed to KMTR2 by single or repeated (weekly for 4 weeks)	腫瘍壊死因子 (TNF) 関連アポトーシス誘導リガンド受容体 2 (TRAIL-R2) /死受容体 5 (DR5) の活性化は、正常なヒト細胞ではなく、さまざまな腫瘍細胞でアポトーシスを誘導します。TRAIL-R2 を標的とするいくつかの治療用抗体は、臨床応用において重度の肝毒性を示しているため、現在、臨床的肝毒性を反映する新しい <i>in vivo</i> モデルが必要です。この研究では、ヒト化肝臓を持つキメラマウス (PXB マウス) で、抗ヒト TRAIL-R2 モノクローナル抗体 KMTR2 によって引き起こされる肝毒性を調査しました。PXB マウスを KMTR2 に 1 回または繰り返し (毎週 4 週間) 静脈内投与することにより暴露し、血液化学、肝臓組織病理学、肝遺伝子発現、およびトキシコキネティクスの分析を実施しました。1 または

<p>intravenous administrations, and the analyses of blood chemistry, liver histopathology, hepatic gene expression, and toxicokinetics were performed. Treatment with 1 or 10 mg/kg of KMTR2 increased alanine transaminase (ALT) activity and human ALT1 levels in blood. Histopathological analysis revealed that cell death and degeneration with the infiltration of inflammatory cells in human but not mouse hepatocytes were increased in a time-dependent manner after KMTR2 administration. Furthermore, increases in TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL)-positive human hepatocytes and serum concentration of cleaved cytokeratin 18, a human-specific apoptosis marker, were observed. RNA sequence analysis showed that the gene expression profile changed in different manners between human and mouse hepatocytes and the up-regulation of TRAIL-R2-related genes was observed only in human hepatocytes. Taken together, these results indicate that KMTR2-mediated TRAIL-R2 activation induces apoptosis of human hepatocytes and hepatotoxicity in PXB-mice and suggest that chimeric mice with humanized liver can be novel tools for the evaluation of <i>in vivo</i> human-specific hepatotoxicity induced by therapeutic antibodies in pre-clinical studies.</p>	<p>10 mg / kg の KMTR2 で治療すると、血中のアラニントランスアミナーゼ (ALT) 活性およびヒト ALT1 レベルが増加しました。病理組織学的分析により、KMTR2 投与後、マウス肝細胞ではなくヒトの炎症細胞の浸潤による細胞死および変性が時間依存的に増加することが明らかになりました。さらに、TdT を介した dUTP ニックエンドラベリング (TUNEL) 陽性のヒト肝細胞およびヒト特異的アポトーシスマーカーである切断されたサイトケラチン 18 の血清濃度の増加が観察されました。RNA 配列分析は、遺伝子発現プロファイルがヒトとマウスの肝細胞間で異なる方法で変化し、TRAIL-R2 関連遺伝子のアップレギュレーションがヒト肝細胞でのみ観察されることを示しました。総合すると、これらの結果は、KMTR2 を介した TRAIL-R2 の活性化が PXB マウスのヒト肝細胞のアポトーシスと肝毒性を誘発することを示しており、ヒト化肝臓をもつキメラマウスは、治療によって誘発される <i>in vivo</i> のヒト特異的肝毒性を評価するための新しいツールになり得ることを示唆しています前臨床研究における抗体。</p>
---	---



## STRESS RESPONSE IN CARDIAC PROGENITORS

### The Integrated Stress Response Regulates Cell Health of Cardiac Progenitors

George H Searfoss; Brianna M Paisley; Keith M Goldstein; Thomas K Baker; Jeffrey A Willy

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 202–210

Original	Google translation
<p>The discovery of mammalian cardiac progenitor cells has suggested that the heart consists of not only terminally differentiated beating cardiomyocytes, but also a population of self-renewing stem cells with the potential to generate new cardiomyocytes (Anderson, D., Self, T., Mellor, I. R., Goh, G., Hill, S. J., and Denning, C. 2007. Transgenic enrichment of cardiomyocytes from human embryonic stem cells. <i>Mol. Ther.</i> 15, 2027–2036; Bearzi, C., Rota, M., Hosoda, T., Tillmanns, J., Nascimbene, A., De Angelis, A., Yasuzawa-Amano, S., Trofimova, I., Siggins, R. W., Lecapitaine, N., Cascapera, S., Beltrami, A. P., D'Alessandro, D. A., Zias, E., Quaini, F., Urbanek, K., Michler, R. E., Bolli, R., Kajstura, J., Leri, A., et al. 2007. Human cardiac stem cells. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 104, 14068–14073; Wu, S. M., Chien, K. R., and Mummery, C. 2008. Origins and fates of cardiovascular progenitor cells. <i>Cell</i> 132, 537–543). A consequence of longevity is continual exposure to environmental and xenobiotic stresses, and recent literature suggests that hematopoietic stem cell</p>	<p>哺乳類の心臓前駆細胞の発見は、心臓が最終分化した拍動する心筋細胞だけでなく、新しい心筋細胞を生成する可能性のある自己再生幹細胞の集団からなることを示唆しています (Anderson, D., Self, T., Mellor, I. R., Goh, G., ヒル, SJ, およびデニング, C. 2007. ヒト胚性幹細胞からの心筋細胞のトランスジェニック濃縮。 <i>Mol. Ther.</i> 15, 2027-2036; Bearzi, C., Rota, M., Hosoda, T., ティルマンズ, J., ナシンベン, A., デアンジェリス, A., 安澤天野, S., トロフィモワ, I., シギンズ, RW, レカピタイン, N., カスケプラ, S., ベルトラミ, AP, D'Alessandro, DA, Zias, E., Quaini, F., Urbanek, K., Michler, RE, Bolli, R., Kajstura, J., Leri, A., et al. 2007. ヒト心臓幹細胞。 <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 104, 14068-14073; Wu, SM, Chien, KR, and Mummery, C. 2008. 心血管前駆細胞の起源と運命。 <i>Cell</i> 132, 537-543)。長寿の結果は、環境および生体異物ストレスへの継続的な暴露であり、最近の文献は、造血幹細胞プールが、統合されたストレス応答のアップレギュレーションおよびアポトーシスなどの結果的な細胞メカニズムを通じて細胞の健康を厳しく制御することを示唆しています。ただし、この生物学的応答が組織特異的幹細胞の後期系統の前駆細胞で保存</p>

<p>pools tightly control cell health through upregulation of the integrated stress response and consequent cellular mechanisms such as apoptosis. However, whether or not this biological response is conserved in progenitor cells for later lineages of tissue-specific stem cells is not well understood. Using human-induced pluripotent stem cells (iPSC) of both cardiac progenitor and mature cardiomyocyte lineages, we found that the integrated stress response was upregulated in the iPSC cardiac progenitors leading to an increased sensitivity for apoptosis relative to the mature cardiomyocytes. Of interest, C/EBP homologous protein (CHOP) signaling plays a mechanistic role in the cell death phenotype observed in iPSC progenitors, by which depletion of CHOP prevents cell death following cellular stress by thapsigargin exposure. Our studies suggest that the integrated stress response plays a unique role in maintaining iPSC cardiac progenitor cellular integrity by removing unhealthy cells via apoptosis following environmental and xenobiotic stresses, thus preventing differentiation and self-renewal of damaged cells.</p>	<p>されているかどうかはよく理解されていません。心臓前駆細胞と成熟心筋細胞系統の両方のヒト誘導多能性幹細胞 (iPSC) を使用して、統合されたストレス応答が iPSC 心臓前駆細胞でアップレギュレートされ、成熟心筋細胞に比べてアポトーシスの感度が向上することがわかりました。興味深いことに、C / EBP 相同タンパク質 (CHOP) シグナル伝達は、iPSC 前駆細胞で観察される細胞死の表現型にメカニズム的な役割を果たします。これにより、CHOP の枯渇によりタプシガルギン曝露による細胞ストレス後の細胞死が防止されます。私たちの研究は、統合されたストレス応答が、環境ストレスおよび異物ストレスに続くアポトーシスを介して不健康な細胞を除去することにより、iPSC 心臓前駆細胞の完全性を維持するユニークな役割を果たし、したがって損傷細胞の分化および自己再生を防ぐことを示唆しています。</p>
---	--

## BDE-47 IN PLACENTAL CYTOTROPHOBLASTS

### Genomic Profiling of BDE-47 Effects on Human Placental Cytotrophoblasts

Joshua F Robinson; Mirhan Kapidzic; Emily G Hamilton; Hao Chen; Kenisha W Puckett ...

Original	Google translation
<p>Despite gradual legislative efforts to phase out flame retardants (FRs) from the marketplace, polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are still widely detected in human maternal and fetal tissues, eg, placenta, due to their continued global application in consumer goods and inherent biological persistence. Recent studies in rodents and human placental cell lines suggest that PBDEs directly cause placental toxicity. During pregnancy, trophoblasts play key roles in uterine invasion, vascular remodeling, and anchoring of the placenta-fetal unit to the mother. Thus, to study the potential consequences of PBDE exposures on human placental development, we used an <i>in vitro</i> model: primary villous cytotrophoblasts (CTBs). Following exposures, the endpoints that were evaluated included cytotoxicity, function (migration, invasion), the transcriptome, and the methylome. In a concentration-dependent manner, common PBDE congeners, BDE-47 and -99, significantly reduced cell viability and increased death. Upon exposures to sub-cytotoxic concentrations (<math>\leq 5 \mu\text{M}</math>), we observed BDE-47 accumulation in CTBs with limited evidence of metabolism. At a functional level, BDE-47 hindered the ability of CTBs to migrate and invade. Transcriptomic analyses of BDE-47</p>	<p>市場から難燃剤 (FR) を段階的に廃止するための段階的な立法の努力にもかかわらず、ポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) は、消費財および固有の生物学的持続性における継続的な世界的適用により、胎盤などのヒトの母体および胎児組織で依然として広く検出されています。げっ歯類およびヒト胎盤細胞株の最近の研究は、PBDE が胎盤毒性を直接引き起こすことを示唆しています。妊娠中、栄養膜は、子宮浸潤、血管リモデリング、および胎盤胎児ユニットの母親への固定において重要な役割を果たします。したがって、ヒト胎盤の発達に対する PBDE 暴露の潜在的な結果を研究するために、<i>in vitro</i> モデルを使用しました：プライマリ絨毛性細胞栄養芽細胞 (CTB)。暴露後、評価されたエンドポイントには、細胞毒性、機能 (移動、浸潤)、トランスクリプトーム、メチロームが含まれていました。濃度依存的に、一般的な PBDE 同族体である BDE-47 および-99 は、細胞の生存率を大幅に低下させ、死を増加させました。細胞毒性以下の濃度 (<math>\leq 5\mu\text{M}</math>) に曝露すると、代謝の証拠が限られている CTB で BDE-47 の蓄積が観察されました。機能レベルでは、BDE-47 は CTB の移行と侵入の能力を妨げました。BDE-47 効果のトランスクリプトーム解析は、ストレス経路、例えば炎症および脂質/コレステロール代謝、ならびに栄養芽層の運命の基礎となるプロセス、例えば分化、移動、および血管形態形成を含む濃度依存性の遺伝子発現の変化を示唆しました。並行評価では、</p>

<p>effects suggested concentration-dependent changes in gene expression, involving stress pathways, eg, inflammation and lipid/cholesterol metabolism as well as processes underlying trophoblast fate, eg, differentiation, migration, and vascular morphogenesis. In parallel assessments, BDE-47 induced low-level global increases in methylation of CpG islands, including a subset that were proximal to genes with roles in cell adhesion/migration. Thus, using a primary human CTB model, we showed that PBDEs induced alterations at cellular and molecular levels, which could adversely impact placental development.</p>	<p><b>BDE-47</b> は、細胞接着/移動に関与する遺伝子に近接したサブセットを含む、<b>CpG</b> アイランドのメチル化の低レベルのグローバルな増加を誘発しました。したがって、プライマリヒト <b>CTB</b> モデルを使用して、<b>PBDEs</b> は胎盤の発達に悪影響を与える可能性のある細胞および分子レベルでの変化を誘発することを示した。</p>
---	--

## HEME SYNTHESIS INHIBITION AND Nr2 ACTIVATION

### Nrf2 Activation Ameliorates Hepatotoxicity Induced by a Heme Synthesis Inhibitor

Keiko Taguchi; Saho Masui; Tohru Itoh; Atsushi Miyajima; Masayuki Yamamoto

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 227–238

Original	Google translation
<p>Transcription factor Nrf2 protects hepatocytes against various toxicants by upregulating cytoprotective genes. The heme synthesis inhibitor 3, 5-diethoxycarbonyl-1, 4-dihydrocollidine (DDC) leads to liver injury around the portal vein, unlike other groups of toxicants that cause hemorrhage and necrosis in the centrilobular area. To examine whether and how Nrf2 protects</p>	<p>転写因子 <b>Nrf2</b> は、細胞保護遺伝子を上方制御することにより、さまざまな毒性物質から肝細胞を保護します。ヘム合成阻害剤 <b>3, 5-ジエトキシカルボニル-1, 4-ジヒドロコリジン (DDC)</b> は、中心小葉領域で出血と壊死を引き起こす他の毒性物質のグループとは異なり、門脈周囲の肝障害を引き起こします。<b>Nrf2</b> が肝臓を損傷から保護するかどうかとその方法を調べるために、<b>DDC</b> を <b>Nrf2</b> ノックアウト (<b>Nrf2KO</b>)、野生型 (<b>WT</b>)、</p>

<p>livers from the injury, we fed DDC to <i>Nrf2</i> knockout (Nrf2KO), wild-type (WT), <i>Keap1</i><sup>flox/flox</sup> (Keap1-knockdown; Keap1KD), and liver-specific <i>Keap1</i> knockout (Keap1-Alb) mice, as these lines of mice exhibit stepwise increases in Nrf2 protein expression levels. Liver-specific <i>Keap1::Nrf2</i> double-knockout (Keap1::Nrf2-Alb) mice were also exploited to examine the contribution of Nrf2. Two weeks after DDC feeding, Keap1-Alb mice were fully recovered from body weight loss, but the WT and Nrf2KO mice were not. The liver-to-body-weight ratio of Keap1-Alb mice was significantly larger than that of WT and Nrf2KO mice. Two indicators of hepatotoxicity, alanine aminotransferase and bilirubin in plasma, were both elevated in WT mice, but downregulated in Keap1-Alb mice after the DDC-feeding. DDC-induced porphyrin accumulation was reduced in the livers of Keap1-Alb and Keap1KD mice compared with that of WT mice. When assessed by the Nqo1 level, Nrf2 expression was further enhanced by DDC in Keap1-Alb mice, suggesting that DDC may have a Keap1 independent potential to activate Nrf2. Genetic activation of Nrf2 in Keap1-Alb mice increased the extracellular excretion of porphyrins, but contrary to our expectation, hepatic damages in Nrf2KO mice appeared to be similar to that of WT mice. Based on these observations, we conclude that Nrf2</p>	<p>Keap1flox / flox (Keap1-knockdown; Keap1KD)、および肝臓固有の Keap1 ノックアウト (Keap1-Alb) マウス、これらのマウス系統は、Nrf2 タンパク質発現レベルの段階的増加を示すため。肝臓固有の Keap1 :: Nrf2 ダブルノックアウト (Keap1 :: Nrf2-Alb) マウスも、Nrf2 の寄与を調べるために悪用されました。DDC 給餌の 2 週間後、Keap1-Alb マウスは体重減少から完全に回復しましたが、WT および Nrf2KO マウスはそうではありませんでした。Keap1-Alb マウスの肝臓対体重比は、WT および Nrf2KO マウスのそれよりも有意に大きかった。肝毒性の 2 つの指標である血漿中のアラニンアミノトランスフェラーゼとビリルビンは両方とも WT マウスで上昇したが、DDC 摂食後の Keap1-Alb マウスではダウンレギュレートされた。DDC 誘発ポルフィリンの蓄積は、WT マウスと比較して、Keap1-Alb および Keap1KD マウスの肝臓で減少した。Nqo1 レベルで評価すると、Nrf2 の発現は Keap1-Alb マウスの DDC によってさらに強化され、DDC が Nrf2 を活性化する Keap1 に依存しない可能性があることを示唆しています。Keap1-Alb マウスでの Nrf2 の遺伝的活性化は、ポルフィリンの細胞外排泄を増加させたが、我々の予想に反して、Nrf2KO マウスの肝障害は WT マウスの肝障害に類似しているように思われた。これらの観察に基づいて、Nrf2 の活性化は肝臓を DDC 誘発肝毒性から保護すると結論付けます。</p>
---	---

activation protects livers against DDC-elicited hepatotoxicity.	
---	--

## REDUCED BENZO[A]PYRENE TOXICITY VIA DOWNREGULATION OF P23

### Down-Regulation of p23 in Normal Lung Epithelial Cells Reduces Toxicities From Exposure to Benzo[a]pyrene and Cigarette Smoke Condensate via an Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent Mechanism

Jinyun Chen; Poonam Yakkundi; William K Chan

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 239–248

Original	Google translation
<p>The aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a ligand-activated signaling molecule which controls tumor growth and metastasis, T cell differentiation, and liver development. Expression levels of this receptor protein is sensitive to the cellular p23 protein levels in immortalized cancer cell lines. As little as 30% reduction of the p23 cellular content can suppress the AHR function. Here we reported that down-regulation of the p23 protein content in normal, untransformed human bronchial/tracheal epithelial cells to 48% of its content also suppresses the AHR protein levels to 54% of its content. This p23-mediated suppression of AHR is responsible for the suppression of (1) the ligand-dependent induction of the <i>cyp1a1</i> gene transcription; (2) the benzo[a]pyrene- or cigarette smoke condensate-induced CYP1A1 enzyme activity, and (3) the benzo[a]pyrene and cigarette smoke condensate-mediated production of</p>	<p>アリール炭化水素受容体（AHR）は、腫瘍の成長と転移、T細胞の分化、肝臓の発達を制御するリガンド活性化シグナル伝達分子です。この受容体タンパク質の発現レベルは、不死化がん細胞株の細胞 p23 タンパク質レベルに敏感です。p23 細胞のコンテンツのわずか 30% の減少は、AHR 機能を抑制することができます。ここでは、正常な非形質転換ヒト気管支/気管上皮細胞の p23 タンパク質含有量をその含有量の 48% にダウンレギュレーションすると、AHR タンパク質レベルもその含有量の 54% に抑制されることが報告されました。この p23 を介した AHR の抑制は、(1) リガンド依存性の <i>cyp1a1</i> 遺伝子転写の抑制の原因です。(2) ベンゾ[a]ピレンまたはタバコの煙凝縮物により誘発される CYP1A1 酵素活性、および (3) ベンゾ[a]ピレンおよびタバコの煙凝縮物が媒介する活性酸素種の生成。p23 含有量を減らしても、酸化ストレス遺伝子の発現と PGE2 の産生は変わりません。p23 のダウンレギュレーションは、他の 2 つの非形質転換細胞タイプ、すなわちヒト乳房 MCF-10A およびマウス免疫調節 Tr1</p>



<p>reactive oxygen species. Reduction of the p23 content does not alter expression of oxidative stress genes and production of PGE<sub>2</sub>. Down regulation of p23 suppresses the AHR protein levels in two other untransformed cell types, namely human breast MCF-10A and mouse immune regulatory Tr1 cells. Collectively, down-regulation of p23 suppresses the AHR protein levels in normal and untransformed cells and can in principle protect our lung epithelial cells from AHR-dependent oxidative damage caused by exposure to agents from environment and cigarette smoking.</p>	<p>細胞の AHR タンパク質レベルを抑制します。集合的に、p23 のダウンレギュレーションは、正常および非形質転換細胞の AHR タンパク質レベルを抑制し、原則として、環境および喫煙からの薬剤への曝露によって引き起こされる AHR 依存性の酸化的損傷から肺上皮細胞を保護できます。</p>
---	--

## SALUBRINAL COUNTERS DELTAMETHRIN-INDUCED ER STRESS

### Regional Susceptibility to ER Stress and Protection by Salubrinal Following a Single Exposure to Deltamethrin

Muhammad M Hossain; Ganeshraj Sivaram; Jason R Richardson

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 249–257

Original	Google translation
<p>Endoplasmic reticulum (ER) stress is a significant contributor to neurodegeneration and cognitive dysfunction. Recently, we reported that repeated exposure to the pyrethroid insecticide deltamethrin caused ER stress in the hippocampus of adult mice, which was accompanied by deficits in learning (Hossain et al., 2015). Here, we investigated regional susceptibility to ER stress and the ability of salubrinal, an inhibitor of ER stress, to reduce apoptosis</p>	<p>小胞体 (ER) ストレスは、神経変性と認知機能障害の重要な要因です。最近、我々は、ピレスロイド系殺虫剤デルタメトリンへの反復曝露が成体マウスの海馬で ER ストレスを引き起こし、それが学習障害を伴うことを報告した (Hossain et al., 2015)。ここでは、ER ストレスに対する局所感受性と、ER ストレスの阻害剤であるサルブリナルの、デルタメトリン (6 mg / kg) の単回経口投与後のアポトーシスを減少させる能力を調査しました。デルタメトリンは、年齢が一致するコントロールと比較して、</p>

<p>following a single oral administration of deltamethrin (6 mg/kg). Deltamethrin significantly increased the ER stress marker C/EBP-homologous protein (CHOP) in the hippocampus by 148% at 24 and 48 h compared with age-matched controls. In contrast, CHOP was increased by 146% in the frontal cortex only at 48 h after deltamethrin exposure. Similarly, the level of GRP-78 was increased by 314% and 262% in the hippocampus at 24 and 48 h, whereas the same factors were increased by 178% at 24 h and 139% at 48 h in the frontal cortex. These changes were accompanied by increased levels of activated caspase-12, caspase-3, and TUNEL-positive cells in both brain regions, with the hippocampus showing a more robust response. Pre-treatment of mice with the <math>\text{elf2}\alpha</math> inhibitor salubrinal prevented deltamethrin-induced caspase-3 activation and attenuated the number of TUNEL-positive cells. These data demonstrate that the hippocampus appears to be particularly vulnerable to deltamethrin exposure in adult animals, which may contribute to observed effects of deltamethrin on cognitive function.</p>	<p>24 時間および 48 時間で海馬の ER ストレスマーカー C / EBP 相同タンパク質 (CHOP) を 148% 増加させました。対照的に、CHOOP はデルタメトリン暴露後 48 時間でのみ前頭皮質で 146% 増加した。同様に、GRP-78 のレベルは 24 時間および 48 時間で海馬で 314% および 262% 増加しましたが、同じ要因は前頭皮質で 24 時間で 178% および 48 時間で 139% 増加しました。これらの変化には、両方の脳領域の活性化されたカスパーゼ-12、カスパーゼ-3、および TUNEL 陽性細胞のレベルの増加が伴い、海馬はより強い反応を示しました。<math>\text{elf2}\alpha</math> 阻害剤サルブリナルによるマウスの前処理は、デルタメトリン誘導性カスパーゼ-3 活性化を防ぎ、TUNEL 陽性細胞の数を減少させました。これらのデータは、海馬が成体動物のデルタメトリン暴露に対して特に脆弱であるように見えることを示しており、これは認知機能に対するデルタメトリンの観察された効果に寄与している可能性があります。</p>
--	---

## PFBS AND PANCREATIC ORGANOGENESIS

### Perfluorobutanesulfonic Acid Disrupts Pancreatic Organogenesis and Regulation of Lipid Metabolism in the Zebrafish, *Danio rerio*

Karilyn E Sant; Olivia L Venezia; Paul P Sinno; Alicia R Timme-Laragy

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 258–268

Original	Google translation
<p>Following the phase-out of highly persistent perfluorosulfonates in the United States from non-stick and stain-resistant products in the early 2000s, perfluorobutanesulfonic acid (PFBS) has replaced these compounds as a primary surfactant. Measurements of PFBS in environmental and human samples have been rising in recent years, raising concerns about potential negative health effects. We previously found that embryonic exposures to a related compound, perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), decreased pancreas length and insulin-producing islet area in zebrafish embryos (<i>Danio rerio</i>). The objective of this study was to compare the effects of PFBS exposures on pancreatic organogenesis with our previous PFOS findings. Dechorionated zebrafish embryos from two different transgenic fish lines (<i>Tg[insulin:GFP]</i>, <i>Tg[ptf1a:GFP]</i>) were exposed to 0 (0.01% DMSO), 16, or 32 <math>\mu</math>M PFBS daily beginning at 1 day post fertilization (dpf) until 4 and 7 dpf when they were examined using fluorescent microscopy for islet area and morphology, and exocrine pancreas length. PFBS-exposed embryos had significantly increased caudal fin deformities, delayed swim bladder inflation, and impaired yolk utilization. Incidence of fish with significantly stunted growth and</p>	<p>米国では、2000 年代初頭の非粘着性で汚れに強い製品からの非常に持続性のあるパーフルオロスルホン酸塩の廃止に伴い、パーフルオロブタンスルホン酸 (PFBS) が主要な界面活性剤としてこれらの化合物に取って代わりました。環境および人間のサンプル中の PFBS の測定は近年増加しており、潜在的な健康への悪影響についての懸念が高まっています。以前に、関連化合物であるペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) への胚曝露が、ゼブラフィッシュ胚 (ダニオレリオ) の膵臓の長さおよびインスリン産生島面積を減少させることを発見しました。この研究の目的は、膵臓の器官形成に対する PFBS 曝露の影響を以前の PFOS の結果と比較することでした。2 つの異なるトランスジェニック魚系統 (<i>Tg [insulin : GFP]</i>、<i>Tg [ptf1a : GFP]</i>) からのデコレーションされたゼブラフィッシュ胚は、受精後 1 日 (dpf) から毎日 0 (0.01% DMSO)、16、または 32 <math>\mu</math>M PFBS に曝露されました。膵島の面積と形態、および膵外分泌の長さについて蛍光顕微鏡を使用して検査したとき、4 および 7 dpf まで。PFBS に曝露された胚では、尾 fin の変形が著しく増加し、水泳膀胱の膨張が遅れ、卵黄の利用が損なわれました。これらの 2 つの効果は独立して発生しましたが、成長が著しく阻害され、膵外分泌の長さが短縮された魚の発生率は著しく増加しました。膵島の形態は、重度の低形成膵島 (対照の第 1 パーセンタイルよりも低い領域) の発生率の増加と、断片化された膵島の発生の増加を明らかにしました。RNA-Seq データ</p>

truncated exocrine pancreas length was significantly increased, although these two effects occurred independently. Islet morphology revealed an increased incidence of severely hypomorphic islets (areas lower than the 1st percentile of controls) and an elevated occurrence of fragmented islets. RNA-Seq data (4 dpf) also identify disruptions in regulation of lipid homeostasis. Overall, this work demonstrates that PFBS exposure can perturb embryonic development, energy homeostasis, and pancreatic organogenesis.	(4 dpf) は、脂質恒常性の調節の混乱も特定します。全体として、この研究は <b>PFBS</b> 曝露が胚発生、エネルギー恒常性、および膵臓器官形成を混乱させる可能性があることを示しています。
--	---

## ASSESSMENT OF GRAPHENE DERIVATIVE TOXICITY

### Systematic Assessment of the Toxicity and Potential Mechanism of Graphene Derivatives *In Vitro* and *In Vivo*

Jian Li; Xizhi Zhang; Jing Jiang; Yanjie Wang; Haiye Jiang ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 269–281

Original	Google translation
Graphene is a two-dimensional crystal that is stripped from pristine graphite and made of single layer of carbon atoms. Containing numerous functional groups, graphene derivatives (GDs) could be easily modified and have aroused great attention for potential applications in biomedicine. However, pristine graphene and graphene oxide (GO) could arouse cell and animal toxicity. To screen GDs with high biocompatibility applied for biomedicine, general comparison was performed about the toxicities of six GDs	グラフェンは、純粋なグラファイトから剥ぎ取られた二次元結晶で、炭素原子の単層でできています。多数の官能基を含むグラフェン誘導体 (GD) は、簡単に変更でき、生物医学の潜在的な用途に大きな注目を集めています。ただし、元のグラフェンと酸化グラフェン (GO) は、細胞と動物の毒性を引き起こす可能性があります。生物医学に適用される高い生体適合性を持つ GD をスクリーニングするために、GO、還元 GO (rGO)、グラフェン量子ドット (GQD)、アミノ化を含む、さまざまなタイプの表面修飾、サイズ、および酸化還元状態を持つ

<p>with diverse types of surface modification, size, and redox state, including GO, reduced GO (rGO), graphene quantum dot (GQD), aminated GQD (GQD-NH<sub>2</sub>), carboxyl GQD (GQD-COOH), and graphene oxide quantum dot (GOQD). In contrast, it was found that large particle size, oxidation state, high concentration, and long exposure time were unfavorable factors affecting the cell viability. We further explored the mechanism of different toxicity, which could be contribute to cell membrane destruction by sharpened edges of GDs (LDH release, hemolysis), ROS production, immuno-inflammatory responses, and activation of apoptotic pathways (IKK/I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math>/NF-<math>\kappa</math>B and BAX/BCL-2). Overall, our combined data primarily explored the related biochemical and molecular mechanism underlying the biological behaviors and toxicity of GDs, and we also identified GQD, GQD-NH<sub>2</sub>, GQD-COOH, and GOQD could be safely used for biomedical application as drug carriers.</p>	<p>6 つの GD の毒性について一般的な比較を行いました GQD (GQD-NH<sub>2</sub>)、カルボキシル GQD (GQD-COOH)、および酸化グラフェン量子ドット (GOQD)。対照的に、大きな粒子サイズ、酸化状態、高濃度、および長い暴露時間は、細胞の生存率に影響を及ぼす好ましくない要因であることがわかった。さらに、GD の鋭利なエッジ (LDH 放出、溶血)、ROS 産生、免疫炎症反応、アポトーシス経路の活性化 (IKK / I <math>\kappa</math> B <math>\alpha</math> /NF-<math>\kappa</math> B による細胞膜破壊に寄与する可能性のあるさまざまな毒性のメカニズムを調査しました。および BAX / BCL-2)。全体として、私たちの結合データは主に、GD の生物学的挙動と毒性の根底にある関連する生化学的および分子的メカニズムを調査し、GQD、GQD-NH<sub>2</sub>、GQD-COOH、および GOQD が薬剤キャリアとして安全にバイオメディカルアプリケーションに使用できることも特定しました。</p>
---	---

## Tox21 SCREENING FOR CAR RECEPTOR ACTIVATION

### Identification of Modulators That Activate the Constitutive Androstane Receptor From the Tox21 10K Compound Library

Caitlin Lynch; Bryan Mackowiak; Ruili Huang; Linhao Li; Scott Heyward ...

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 282–292

Original	Google translation
The constitutive androstane receptor	構成的アンドロスタン受容体 (CAR;

<p>(CAR; NR1I3) is a nuclear receptor involved in all phases of drug metabolism and disposition. However, recently it's been implicated in energy metabolism, tumor progression, and cancer therapy as well. It is, therefore, important to identify compounds that induce human CAR (hCAR) activation to predict drug-drug interactions and potential therapeutic usage. In this study, we screen the Tox21 10,000 compound collection to characterize hCAR activators. A potential novel structural cluster of compounds was identified, which included nitazoxanide and tenonitroazole, whereas known structural clusters, such as flavones and prazoles, were also detected. Four compounds, neticonazole, diphenamid, phenothrin, and rimcazole, have been identified as novel hCAR activators, one of which, rimcazole, shows potential selectivity toward hCAR over its sister receptor, the pregnane X receptor (PXR). All 4 compounds translocated hCAR from the cytoplasm into the nucleus demonstrating the first step to CAR activation. Profiling these compounds as hCAR activators would enable an estimation of drug-drug interactions, as well as identify prospective therapeutically beneficial drugs.</p>	<p>NR1I3) は、薬物代謝および体内動態のすべての段階に関与する核内受容体です。しかし、最近ではエネルギー代謝、腫瘍の進行、癌治療にも関係しています。したがって、薬物と薬物の相互作用および潜在的な治療用途を予測するために、ヒト CAR (hCAR) 活性化を誘導する化合物を特定することが重要です。この研究では、Tox21 10,000 化合物コレクションをスクリーニングして、hCAR アクチベーターを特徴付けます。フラボンやプラゾールなどの既知の構造クラスターも検出された一方で、ニタゾキサニドとテノニトロゾールを含む化合物の潜在的な新規構造クラスターが特定されました。ネチコナゾール、ジフェナミド、フェノトリン、およびリムカゾールの 4 つの化合物が新規 hCAR アクチベーターとして同定されており、そのうちの 1 つであるリムカゾールは、姉妹受容体であるプレグナン X 受容体 (PXR) よりも hCAR に対する選択性を示しています。4 つの化合物はすべて、hCAR を細胞質から核に移行させ、CAR 活性化の最初のステップを示しました。これらの化合物を hCAR アクチベーターとしてプロファイリングすることにより、薬物間相互作用の推定が可能になり、治療的に有益な見込みのある薬物を特定できます。</p>
---	---

## NICOTINE AND BENZO[A]PYRENE MIMIC DEVELOPMENT NEUROTOXICITY OF TOBACCO SMOKE

The Developmental Neurotoxicity of Tobacco Smoke Can Be Mimicked by a



## Combination of Nicotine and Benzo[a]Pyrene: Effects on Cholinergic and Serotonergic Systems

Theodore A Slotkin; Samantha Skavicus; Ashley Ko; Edward D Levin; [Frederic J Seidler](#)

Toxicol. Sci. (Jan. 2019) 167 (1) : 293–304

Original	Google translation
<p>Tobacco smoke contains polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in addition to nicotine. We compared the developmental neurotoxicity of nicotine to that of the PAH archetype, benzo[a]pyrene (BaP), and also evaluated the effects of combined exposure to assess whether PAHs might exacerbate the adverse effects of nicotine. Pregnant rats were treated preconception through the first postnatal week, modeling nicotine concentrations in smokers and a low BaP dose devoid of systemic effects. We conducted evaluations of acetylcholine (ACh) and serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) systems in brain regions from adolescence through full adulthood. Nicotine or BaP alone impaired indices of ACh presynaptic activity, accompanied by upregulation of nicotinic ACh receptors and 5HT receptors. Combined treatment elicited a greater deficit in ACh presynaptic activity than that seen with either agent alone, and upregulation of nAChRs and 5HT receptors was impaired or absent. The individual effects of nicotine and BaP accounted for only 60% of the</p>	<p>タバコの煙には、ニコチンに加えて多環芳香族炭化水素（PAH）が含まれています。ニコチンの発達神経毒性を PAH の原型であるベンゾ[a]ピレン（BaP）の神経毒性と比較し、PAH がニコチンの有害作用を悪化させる可能性があるかどうかを評価するために併用曝露の影響も評価しました。妊娠ラットは、出生後最初の週まで妊娠前治療を受け、喫煙者のニコチン濃度と全身作用のない低 BaP 用量をモデリングしました。青年期から成人期までの脳領域のアセチルコリン（ACh）およびセロトニン（5-HT）システムの評価を実施しました。ニコチンまたは BaP 単独では、ニコチン性 ACh 受容体および 5HT 受容体のアップレギュレーションを伴う ACh シナプス前活動の指標が損なわれました。併用治療は、いずれかの薬剤単独で見られるよりも大きな ACh シナプス前活動の欠損を誘発し、nAChR と 5HT 受容体のアップレギュレーションは損なわれるか、存在しませんでした。ニコチンと BaP の個々の効果は、組み合わせ効果のわずか 60% であり、ユニークな特性を示しました。重要なのは、ニコチンと BaP を組み合わせた曝露が、ニコチンとは異なるタバコの煙の影響を再現したことです。我々の結果は、ニコチンが ACh および 5HT システムの発</p>

<p>combination effects, which thus displayed unique properties. Importantly, the combined nicotine + BaP exposure recapitulated the effects of tobacco smoke, distinct from nicotine. Our results show that the effects of nicotine on development of ACh and 5HT systems are worsened by BaP coexposure, and that combination of the two agents contributes to the greater impact of tobacco smoke on the developing brain. These results have important implications for the relative safety in pregnancy of nicotine-containing products compared with combusted tobacco, both for active maternal smoking and secondhand exposure, and for the effects of such agents in “dirty” environments with high PAH coexposure.</p>	<p>達に及ぼす影響が <b>BaP</b> の同時暴露によって悪化し、<b>2</b> つの薬剤の組み合わせが発達中の脳に対するタバコの煙のより大きな影響に寄与することを示しています。これらの結果は、ニコチン含有製品の妊娠中の喫煙に対する相対的な安全性、アクティブな母親の喫煙と間接暴露の両方、および高い <b>PAH</b> 共暴露を伴う「汚れた」環境でのそのような薬剤の影響に重要な意味を持ちます。</p>
---	--