

## LOOK INSIDE TOXSCI

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

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 1–2

Original	Google translation
The other day I heard a group of people discussing conspiracy theories, ranging from the Lost City of Atlantis to the Mothman. The discussion included observations of historical events that were accurate, but was then littered with fanciful interpretations that screamed nonsequitur. It seemed harmless enough as the topic had no impact on health, but similar leaps of illogic are pervasive in our health culture. As scientists, we are glad that we figured out germ theory generations ago, yet for many in society, scientific competence is stuck in the middle ages. This serves as a reminder to continue teaching about the nature of evidence, especially...	先日、ロスト・シティ・オブ・アトランティスからモスマンに至るまでの陰謀論を議論する人々のグループを聞いた。議論には、正確であった歴史的出来事の観察が含まれていたが、その後、ノンセキトルを叫んだ空想的な解釈が散らばっていた。トピックが健康に影響を与えなかったのに、それは十分に無害であるように見えたが、私たちの健康文化では同様の非論理の飛躍が広がっています。科学者として、私たちは何世代も前に生殖理論を考え出したことを嬉しく思います。社会の多くにとって、科学的能力は中世に行き詰っています。これは、特に証拠の性質について教え続けることを思い出させるものとして役立ちます...

## 3D GI MODELS FOR PREDICTING DRUG-INDUCED DIARRHEA

### [Human 3D Gastrointestinal Microtissue Barrier Function As a Predictor of Drug-Induced Diarrhea](#)

Matthew F Peters, Tim Landry, Carmen Pin, Kim Maratea, Cortni Dick ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 3–17,

Original	Google translation
Drug-induced gastrointestinal toxicities (GITs) rank among the most common	薬物誘発性胃腸毒性 (GIT) は、最も一般的な臨床副作用の 1 つです。発生率を減らす

# Google translation/AETC trial

clinical side effects. Preclinical efforts to reduce incidence are limited by inadequate predictivity of *in vitro* assays. Recent breakthroughs in *in vitro* culture methods support intestinal stem cell maintenance and continual differentiation into the epithelial cell types resident in the intestine. These diverse cells self-assemble into microtissues with *in vivo*-like architecture. Here, we evaluate human GI microtissues grown in transwell plates that allow apical and/or basolateral drug treatment and 96-well throughput. Evaluation of assay utility focused on predictivity for diarrhea because this adverse effect correlates with intestinal barrier dysfunction which can be measured in GI microtissues using transepithelial electrical resistance (TEER). A validation set of widely prescribed drugs was assembled and tested for effects on TEER. When the resulting TEER inhibition potencies were adjusted for clinical exposure, a threshold was identified that distinguished drugs that induced clinical diarrhea from those that lack this liability. Microtissue TEER assay predictivity was further challenged with a smaller set of drugs whose clinical development was limited by diarrhea that was unexpected based on 1-month animal studies. Microtissue TEER accurately predicted diarrhea for each of these drugs. The label-free nature of TEER enabled repeated quantitation

ための前臨床努力は、*in vitro* アッセイの十分な予測性により制限されています。インビトロ培養法における最近のブレークスルーは、腸幹細胞の維持と、腸内に存在する上皮細胞型への継続的な分化をサポートしています。これらの多様な細胞は、*in vivo* のような構造を持つ自己組織化して微小組織になります。ここでは、頂端および/または基底外側の薬物治療と 96 ウェルスループレットを可能にするトランスウェルプレートで成長したヒト GI 微小組織を評価します。この副作用は経上皮電気抵抗 (TEER) を使用して GI 微小組織で測定できる腸バリア機能障害と相関するため、アッセイの有用性の評価は下痢の予測に焦点を当てました。広く処方された薬の検証セットが作成され、TEER への影響がテストされました。結果として生じる TEER 阻害効力を臨床的暴露に対して調整すると、臨床的下痢を誘発する薬物とこの責任を欠く薬物とを区別する閾値が特定されました。微小組織の TEER アッセイの予測性は、1 か月の動物実験に基づいて予想外であった下痢によって臨床開発が制限された、より小さなセットの薬剤でさらに挑戦されました。微小組織 TEER は、これらの各薬剤の下痢を正確に予測しました。TEER のラベルフリーの性質により、バリアの損傷と回復の時間的ダイナミクスを記述する数学的モデルを開発するのに十分な精度で繰り返し定量が可能になりました。このヒト 3D GI 微小組織は、下痢を誘発する薬剤の検証済みの予測性を備えた最初の *in vitro* アッセイです。鉛の最適化のためのプラットフォームを提供し、線量スケジュールの調査の可能性を提供する必要があります。

# Google translation/AEIC trial

with sufficient precision to develop a mathematical model describing the temporal dynamics of barrier damage and recovery. This human 3D GI microtissue is the first <i>in vitro</i> assay with validated predictivity for diarrhea-inducing drugs. It should provide a platform for lead optimization and offers potential for dose schedule exploration.	
--	--

## PRO-METASTATIC EFFECTS OF ARSENIC

### [Arsenic May Act as a Pro-Metastatic Carcinogen Through Promoting Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation](#)

Keunyoung Kim, Yoon-Kyung Heo, Soyoung Chun, Chang-Hwan Kim, Yiyang Bian ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 18–27,

Original	Google translation
Arsenic-associated carcinogenesis and related mortality are a major public health concern worldwide; however, the underlying mechanism of action remains unclear. Here, we demonstrated that arsenic promotes tumor metastasis by stimulating tumor cell-platelet aggregation (TCPA), which can ultimately increase cancer-related mortality. In freshly isolated human platelets <i>in vitro</i> , arsenic potentiated TCPA prompted by diverse cancer cell lines, which was attributable to increased platelet reactivity to TCPA with respect to thrombin generation and P-selectin, GPIIb/IIIa expression. Consistently, the co-existence of platelets and arsenic	ヒ素に関連した発がんおよび関連する死亡率は、世界中の主要な公衆衛生の懸念事項です。ただし、アクションの基になるメカニズムは不明であります。ここでは、最終的に癌関連の死亡率を高めることができる腫瘍細胞血小板凝集（TCPA）を刺激することにより、ヒ素が腫瘍転移を促進することを示しました。インビトロで新たに単離されたヒト血小板において、トロンビン生成およびP-セレクチン、GPIIb / IIIa 発現に関して TCPA に対する血小板反応性の増加に起因する多様な癌細胞株によって促されたヒ素強化 TCPA。一貫して、血小板とヒ素の共存により、メタマトリックスプロテイナーゼ 2 や-9 のような転移関連マーカーの増加とともに、腫瘍細胞の接着、血管外漏出、および浸潤が有意に増強され、血小

# Google translation/AETC trial

significantly enhanced tumor cell adhesion, extravasation and invasion along with increased metastasis-related markers like metallo-matrix proteinase-2 and -9 in vitro, which was attenuated by platelet activation blockers. Importantly, the exposure to arsenic-contaminated drinking water (2 ppm, 3 weeks) in mice in vivo significantly increased the metastasis of intravenously injected melanoma cells into lung. Furthermore, the exposure to arsenic-contaminated drinking water significantly reduced the survival of melanoma cell-injected mice, which was attenuated by the pretreatment of platelet-activation blockers; aspirin and eptifibatide. All these results provide an important clue to understand the mechanism underlying arsenic-associated cancer mortality and its prevention.	板活性化ブロッカーによって減衰しました。重要なことに、 <i>in vivo</i> でのマウスのヒ素汚染飲料水 (2 ppm、3 週間) への曝露は、静脈内に注入された黒色腫細胞の肺への転移を有意に増加させました。さらに、ヒ素で汚染された飲料水への曝露は、メラノーマ細胞注入マウスの生存を大幅に減少させましたが、これは血小板活性化遮断薬の前処理によって減退しました。アスピリンとエプチフィバチド。これらのすべての結果は、ヒ素に関連したがんによる死亡率とその予防の根底にあるメカニズムを理解するための重要な手がかりを提供します。
--	--

## NUCLEAR RECEPTOR FUNCTION IN ZEBRAFISH

[Sequence Variations in \*pxr\* \(\*nr1i2\*\) From Zebrafish \(\*Danio rerio\*\) Strains Affect Nuclear Receptor Function](#)

Roger Lille-Langøy, Odd André Karlsen, Line Merethe Myklebust, Jared V Goldstone, Astrid Mork-Jansson ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 28–39,

Original	Google translation
Regulators of biotransformation are of particular interest in pharmacology and toxicology, determining in part the metabolism, disposition, and toxicity of chemicals. The nuclear receptor NR1I2	生体内変化の調節因子は、薬理学および毒性学において特に関心があり、化学物質の代謝、性質、および毒性を部分的に決定します。核内受容体 NR1I2 (プレグナン X 受容体、PXR) は、多くの外因性および内因

# Google translation/AETC trial

<p>(pregnane X receptor, PXR) is a prominent xenosensor that regulates the expression of biotransformation enzymes governing elimination of many exogenous as well as endogenous compounds. Zebrafish (<i>Danio rerio</i>) has only one gene locus for <i>pxr</i>, but different genetic variants have been identified in zebrafish. However, the prevalence and significance of these variants are unknown. We hypothesize that sequence variation occurring in the Pxr gene of zebrafish may affect the action and fate of many chemicals in this species, a key model organism in various fields of research, including environmental toxicology. Here, we examine variation in Pxr sequences from four different strains of zebrafish and assess the responses of each Pxr to clotrimazole and butyl-4-aminobenzoate. The Pxr variants differed in both their ability to bind these structurally different ligands and to regulate reporter gene expression <i>in vitro</i>. We infer that the observed sequence variations in zebrafish Pxrs likely affect the response to putative Pxr agonists <i>in vivo</i> and potentially cause strain-specific biotransformation of xenobiotics in zebrafish. Thus, the choice of zebrafish strain could affect the outcome of downstream toxicological studies.</p>	<p>性化合物の除去を支配する生体内変換酵素の発現を調節する著名な異種センサーです。ゼブラフィッシュ (<i>Danio rerio</i>) には <i>pxr</i> の遺伝子座が 1 つしかありませんが、ゼブラフィッシュでは異なる遺伝的変異が確認されています。ただし、これらのバリエーションの有病率と重要性は不明です。ゼブラフィッシュの <b>Pxr</b> 遺伝子で発生する配列変動は、環境毒物学を含むさまざまな研究分野の重要なモデル生物であるこの種の多くの化学物質の作用と運命に影響を与える可能性があるという仮説を立てています。ここでは、ゼブラフィッシュの 4 つの異なる系統からの <b>Pxr</b> シーケンスの変化を調べ、クロトリマゾールとブチル-4-アミノ安息香酸に対する各 <b>Pxr</b> の応答を評価します。<b>Pxr</b> バリエーションは、これらの構造的に異なるリガンドに結合する能力と、<b>in vitro</b> でレポーター遺伝子の発現を調節する能力の両方が異なりました。ゼブラフィッシュ <b>Pxrs</b> で観察されたシーケンスのバリエーションは、推定の <b>Pxr</b> アゴニスト <b>in vivo</b> での応答に影響を与え、ゼブラフィッシュの生体異物の系統特異的な生体内変化を引き起こす可能性が高いと推測します。したがって、ゼブラフィッシュの系統の選択は、下流の毒物学的研究の結果に影響を与える可能性があります。</p>
--	--

# Google translation/AEIC trial

## PXR AND CAR EFFECTS ON INTESTINAL BILE ACID METABOLISM

### [Pharmacological Activation of PXR and CAR Downregulates Distinct Bile Acid-Metabolizing Intestinal Bacteria and Alters Bile Acid Homeostasis](#)

Joseph L Dempsey, Dongfang Wang, Gunseli Siginir, Qiang Fei, Daniel Raftery ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 40–60,

Original	Google translation
The gut microbiome regulates important host metabolic pathways including xenobiotic metabolism and intermediary metabolism, such as the conversion of primary bile acids (BAs) into secondary BAs. The nuclear receptors pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) are well-known regulators for xenobiotic biotransformation in liver. However, little is known regarding the potential effects of PXR and CAR on the composition and function of the gut microbiome. To test our hypothesis that activation of PXR and CAR regulates gut microbiota and secondary BA synthesis, 9-week-old male conventional and germ-free mice were orally gavaged with corn oil, PXR agonist PCN (75 mg/kg), or CAR agonist TCPOBOP (3 mg/kg) once daily for 4 days. PCN and TCPOBOP decreased two taxa in the <i>Bifidobacterium</i> genus, which corresponded with decreased gene abundance of the BA-deconjugating enzyme bile salt hydrolase. In liver and small intestinal content of germ-free mice, there was a TCPOBOP-mediated	腸内微生物叢は、生体内代謝や中間代謝、例えば一次胆汁酸（BA）から二次 BA への変換など、重要な宿主代謝経路を調節します。核内受容体プレグナン X 受容体（PXR）および構成的アンドロスタン受容体（CAR）は、肝臓における生体異物の生体内変化のよく知られている調節因子です。ただし、腸内細菌叢の組成と機能に対する PXR と CAR の潜在的な影響に関してはほとんど知られていません。PXR と CAR の活性化が腸内細菌叢と二次 BA 合成を調節するという仮説を検証するために、9 週齢の従来型および無菌マウスにコーン油、PXR アゴニスト PCN（75 mg / kg）、または CAR アゴニストを強制経口投与しました TCPOBOP（3 mg / kg）4 日間 1 日 1 回。PCN および TCPOBOP は、 <i>Bifidobacterium</i> 属の 2 つの分類群を減少させました。これは、BA 脱共役酵素の胆汁酸塩加水分解酵素の遺伝子量の減少に対応していました。無菌マウスの肝臓および小腸の内容物では、TCPOBOP を介した Cyp7a1 mRNA の増加に対応する合計、プライマリ、および共役 BA の増加がありました。 <i>Bifidobacterium</i> 、 <i>Dorea</i> 、 <i>Peptococcaceae</i> 、 <i>Anaeroplasm</i> 、および <i>Ruminococcus</i> は、LIC では T-UDCA と正の相関を示しましたが、血清では



# Google translation/AEIC trial

increase in total, primary, and conjugated BAs corresponding with increased Cyp7a1 mRNA. <i>Bifidobacterium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Peptococcaceae</i> , <i>Anaeroplasma</i> , and <i>Ruminococcus</i> positively correlated with T-UDCA in LIC, but negatively correlated with T-CDCA in serum. In conclusion, PXR and CAR activation downregulates BA-metabolizing bacteria in the intestine and modulates BA homeostasis in a gut microbiota-dependent manner.	T-CDCA と負の相関を示しました。結論として、PXR と CAR の活性化は腸内の BA 代謝細菌を下方制御し、腸内細菌叢に依存した方法で BA ホメオスタシスを調節します。
---	---

## DELTAMETHRIN EFFECTS AND ACOUSTIC STARTLE RESPONSE IN RATS

### [Effects of Acute Deltamethrin Exposure in Adult and Developing Sprague Dawley Rats on Acoustic Startle Response in Relation to Deltamethrin Brain and Plasma Concentrations](#)

Michael T Williams, Arnold Gutierrez, Charles V Vorhees

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 61–69,

Original	Google translation
Deltamethrin (DLM) is a commonly used pesticide that helps to control crop destruction, disease, and nuisance insects. In rodents DLM can produce choreoathetosis, salivation, and decreased acoustic startle responses (ASR). Herein, adult Sprague Dawley rats were assessed for ASR 2 h after DLM delivered in 5 ml/kg corn oil, however no decrease was observed. Therefore, a test-retest protocol was used to reduce variability, and the effects on ASR on postnatal day 15 (P15) and adult rats were assessed 2, 4, 6, and 8 h after DLM administration (0, 1, 2, or 4 mg/kg	デルタメトリン (DLM) は、作物の破壊、病気、迷惑な昆虫の抑制に役立つ一般的に使用される農薬です。げっ歯類では、DLM はコレオアテトーシス、唾液分泌、および音響驚愕反応 (ASR) の低下を引き起こす可能性があります。ここで、成体の Sprague Dawley ラットは、5ml / kg のトウモロコシ油で DLM を送達した 2 時間後に ASR を評価しましたが、減少は観察されませんでした。したがって、試験再試験プロトコルを使用して変動性を低減し、出生後 15 日目 (P15) および成体ラットの ASR に対する影響を、DLM 投与後 0、1、2、または 8 時間後に評価しました (0、1、2、または P15 ラットでは 4μmg / kg、成人では 0、2、8、

# Google translation/ AEC trial

for P15 rats and 0, 2, 8, or 25 mg/kg for adults). In a separate set of rats identically treated, DLM levels were determined in blood and brain. DLM (8 or 25 mg/kg) in adult rats decreased ASR up to 4 h, whereas in P15 rats decreases were observed between 2 and 8 h. The adult 25 mg/kg group showed consistent signs of salivation and tremor, whereas in P15 rats salivation was observed in the 2 and 4 mg/kg groups and tremor was observed at all doses over the 8-h period. Mortality was observed in all P15 dose groups but not in adults. Dose-dependent increases of DLM in blood and brain regardless of age were observed. At approximately equivalent whole brain concentrations, effects were more pronounced in P15 rats than in adult rats. Comparable brain levels of DLM do not explain differences in ASR and tremor between the P15 and adult rats. These data indicate age-dependent differences in sensitivity to DLM.	または 25µmg / kg。同様に処理された別のラットのセットで、DLM レベルが血液と脳で測定されました。DLM (8 または 25 mg / kg) 成体ラットでは ASR が 4 時間まで減少しましたが、P15 ラットでは 2~8 時間の減少が観察されました。成人の 25 mg / kg 群は唾液分泌と振戦の一貫した兆候を示したが、P15 ラットでは 2 および 4 mg / kg 群で唾液分泌が観察され、8 時間にわたってすべての用量で振戦が観察された。死亡率はすべての P15 投与群で観察されたが、成人では観察されなかった。年齢に関係なく、血液と脳の DLM の用量依存的な増加が観察されました。ほぼ同等の全脳濃度で、影響は成体ラットよりも P15 ラットでより顕著でした。DLM の匹敵する脳レベルは、P15 ラットと成体ラットの ASR と振戦の違いを説明しません。これらのデータは、DLM に対する感度の年齢依存性の違いを示しています。
--	--

## iPSC-DERIVED CARDIOMYOCYTES AND ARRHYTHMIA TESTING

### [Arrhythmogenicity Test Based on a Human-Induced Pluripotent Stem Cell \(iPSC\)-Derived Cardiomyocyte Layer](#)

Mihail Slotvitsky, Valeria Tsvelaya, Sheida Frolova, Elena Dementyeva, Konstantin Agladze

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 70–77,

Original	Google translation
In vitro screening for potential side effects of drugs on human-induced	ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) に対する薬物の潜在的な副



# Google translation/AEC trial

<p>pluripotent stem-cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) is a cutting-edge technology in pharmaceutical industry. International groups are currently considering using iPSC-CM as a part of comprehensive battery for an accurate and complex mechanistic-based assessment of the proarrhythmic potential of drugs. Despite iPSC-CMs expression and phenotype differences from mature adult CMs screening for drug-induced prolonged QT interval is now routinely carried and also recommended by ICH. The revelation of the mechanism of how the elongation of the QT interval is associated with the occurrence of an arrhythmia should extend the prospects of screening. To address this problem, a comprehensive tissue-based test for arrhythmogenicity is needed. Induced pluripotent stem (iPS) cells from a healthy individual were differentiated into a CM monolayer that was identified by immunocytochemistry and the patch-clamp technique also considering of the potential impact of the developing phenotype of the iPSC-CMs. To study the occurrence of reentry as a precursor to arrhythmias, a standard obstacle was created in the cell layer. With the aid of optical mapping, the measure of arrhythmogenicity was determined, as defined by the probability of a reentry occurrence for the particular frequency of stimulation. A change in the potassium current corresponding to</p>	<p>作用の <b>in vitro</b> スクリーニングは、製薬業界の最先端技術です。国際的なグループは現在、薬物の催不整脈の可能性の正確で複雑な機構に基づいた評価のための包括的なバッテリーの一部として <b>iPSC-CM</b> の使用を検討しています。 <b>iPSC-CMs</b> の発現と表現型の違いにもかかわらず、薬剤誘発性 <b>QT</b> 間隔のスクリーニングのために成熟した成人 <b>CMs</b> が日常的に実施され、<b>ICH</b> でも推奨されています。 <b>QT</b> 間隔の延長が不整脈の発生とどのように関連するかメカニズムの解明は、スクリーニングの展望を広げるべきです。この問題に対処するには、不整脈原性の包括的な組織ベースのテストが必要です。健康な個人からの人工多能性幹（<b>iPS</b>）細胞は、<b>iPSC-CM</b> の表現型の発達 of 潜在的な影響も考慮して、免疫細胞化学およびパッチクランプ技術によって特定された <b>CM</b> 単層に分化しました。不整脈の前兆としての再突入の発生を研究するために、細胞層に標準的な障害が作成されました。光学的マッピングの助けを借りて、特定の刺激周波数での再突入発生の確率によって定義される不整脈誘発性の尺度が決定されました。高心拍数に一致する周波数での <b>LQTS</b> タイプ 2 に対応するカリウム電流の変化が視覚的および定量的に示されました。また、特定のドナーに対する薬物の有効性と無効性の両方を定量化し、ドナーの心血管疾患リスクゾーンを決定するためのこの方法の効率性がテストされました。</p>
--	---

# Google translation/AEIC trial

LQTS type 2 at frequencies matching high heart rates was demonstrated visually and quantitatively. Also, the efficiency of this method for quantifying both the effectiveness and ineffectiveness of drugs for a particular donor and for determining the donor's cardiovascular disease risk zone was tested.	
--	--

## MEDICAL DEVICE-DERIVED BISPHEOLS AND PHTHALATES AND RECOVERY FROM MYOCARDIAL INFARCTION

### [Recovery From a Myocardial Infarction Is Impaired in Male C57bl/6 N Mice Acutely Exposed to the Bisphenols and Phthalates That Escape From Medical Devices Used in Cardiac Surgery](#)

Jijun Shang, Jeanne Corriveau, Alexandre Champoux-Jenane, Julie Gagnon, Emmanuel Moss ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 78–94,

Original	Google translation
Bisphenols and phthalates leach from medical devices, and this exposure is likely to increase in postcardiac surgery patients. Previous studies suggest that such chemical exposure may impact recovery and wound healing, yet the direct effects of bisphenols and phthalates are unknown in this context. To study the direct effect of clinically based chemical exposures, we measured the metabolites representative of 6 bisphenols and 10 phthalates in men before and after cardiac surgery and then replicated this exposure in a mouse model of cardiac surgery and assessed survival, cardiac function and	ビスフェノールとフタル酸エステルは医療機器から浸出するため、この暴露は心臓手術後の患者で増加する可能性があります。以前の研究は、そのような化学物質への暴露が回復と創傷治癒に影響を与える可能性があることを示唆しているが、この文脈ではビスフェノールとフタル酸の直接的な影響は不明である。臨床ベースの化学物質曝露の直接的な影響を研究するために、心臓手術の前後に男性の6ビスフェノールと10フタル酸を代表する代謝物を測定し、心臓手術のマウスモデルでこの曝露を再現し、生存率、心機能、炎症を評価しました。手術後、ビスフェノール A (BPA)、フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジイソデシル、フタ

# Google translation/AEC trial

inflammation. Bisphenol A (BPA), di-ethyl hexyl phthalate (DEHP), butylbenzyl phthalate, di-isodecyl phthalate, and di-*n*-butyl phthalate metabolites were increased after surgery. DEHP exposure predominated, was positively correlated with duration on the cardiopulmonary bypass machine and exceeded its tolerable daily intake limit by 37-fold. *In vivo*, C57bl/6 N male mice treated with BPA+phthalates during recovery from surgery-induced myocardial infarction had reduced survival, greater cardiac dilation, reduced cardiac function and increased infiltration of neutrophils, monocytes and macrophages suggesting impaired recovery. Of interest, genetic ablation or estrogen receptor beta (ER $\beta$ ) antagonism did not improve recovery and replacement of DEHP with tri-octyl trimellitate or removal of BPA from the mixture did not ameliorate these effects. To examine the direct effects on inflammation, treatment of human THP-1 macrophages with BPA and phthalates induced a dysfunctional proinflammatory macrophage phenotype with increased expression of M1-type macrophage polarization markers and MMP9 secretion, yet reduced phagocytic activity. These results suggest that chemicals escape from medical devices and may impair patient recovery.

ル酸ジ-*n*-ブチル代謝物が増加した。DEHP 暴露が優勢で、心肺バイパス装置の使用期間と正の相関があり、その許容可能な 1 日摂取制限を 37 倍超えました。生体内では、手術誘発性心筋梗塞からの回復中に BPA + フタル酸で治療された C57bl/6 N 雄マウスの生存率は低下し、心臓拡張が大きくなり、心機能が低下し、好中球、単球、マクロファージの浸潤が増加し、回復の障害が示唆されました。興味深いことに、遺伝的アブレーションまたはエストロゲン受容体ベータ (ER $\beta$ ) 拮抗は回復を改善せず、トリオクチルトリメリテートによる DEHP の置換または混合物からの BPA の除去はこれらの効果を改善しませんでした。炎症に対する直接的な影響を調べるために、BPA とフタル酸によるヒト THP-1 マクロファージの治療は、M1 型マクロファージ分極マーカーと MMP9 分泌の発現が増加し、食作用活性が低下した機能不全炎症性マクロファージ表現型を誘導しました。これらの結果は、化学物質が医療機器から漏れ、患者の回復を損なう可能性があることを示唆しています。

# Google translation/AETC trial

## PCB 95 AND DENDRITIC ARBORIZATION EFFECTS ARE SEX-DEPENDENT

### [Sex-Dependent Effects of 2,2',3,5',6-Pentachlorobiphenyl on Dendritic Arborization of Primary Mouse Neurons](#)

Kimberly P Keil, Sunjay Sethi, Pamela J Lein

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 95–109,

Original	Google translation
<p>Early life exposures to environmental contaminants are implicated in the pathogenesis of many neurodevelopmental disorders (NDDs). These disorders often display sex biases, but whether environmental neurotoxicants act in a sex-dependent manner to modify neurodevelopment is largely unknown. Since altered dendritic morphology is associated with many NDDs, we tested the hypothesis that male and female primary mouse neurons are differentially susceptible to the dendrite-promoting activity of 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95). Hippocampal and cortical neuron-glia co-cultures were exposed to vehicle (0.1% dimethylsulfoxide) or PCB 95 (100 fM–1 <math>\mu</math>M) from day <i>in vitro</i> 7–9. As determined by Sholl analysis, PCB 95-enhanced dendritic growth in female but not male hippocampal and cortical neurons. In contrast, both male and female neurons responded to bicuculline with increased dendritic complexity. Detailed morphometric analyses confirmed that PCB 95 effects on the number and length of primary and nonprimary dendrites</p>	<p>初期の環境汚染物質への曝露は、多くの神経発達障害（NDD）の病因に関係しています。これらの障害はしばしば性バイアスを示しますが、環境神経毒性物質が性に依存して神経発達を修飾するかどうかはほとんどわかっていません。変化した樹状形態は多くの NDD に関連しているため、オスとメスの初代マウスニューロンは、2,2'、3,5'、6-ペンタクロロビフェニル（PCB 95）の樹状突起促進活性に対して感受性が異なるという仮説をテストしました。海馬および皮質ニューロンとグリアの共培養物は、<i>in vitro</i> 7-9 の日からビヒクル（0.1%ジメチルスルホキシド）または PCB 95（100 fM-1 <math>\mu</math>M）に暴露されました。Sholl 分析で決定されたように、PCB 95 で強化された樹状突起の成長は、女性ではあるが男性ではない海馬および皮質ニューロンです。対照的に、男性と女性の両方のニューロンは、ビククリンに応答して樹状突起の複雑さを増加させました。詳細な形態計測分析により、PCB 95 が一次および非一次樹状突起の数と長さに及ぼす影響は性別、脳領域、PCB 濃度によって異なり、女性ニューロンは樹状突起成長の増加と PCB 95 の濃度が男性よりも一貫して応答することが確認されましたカウンターパート。PCB 95 への曝露は、いずれの性別の培養においても、</p>

# Google translation/AETC trial

<p>varied depending on sex, brain region and PCB concentration, and that female neurons responded more consistently with increased dendritic growth and at lower concentrations of PCB 95 than their male counterparts. Exposure to PCB 95 did not alter cell viability or the ratio of neurons to glia in cultures of either sex. These results demonstrate that cultured female mouse hippocampal and cortical neurons are more sensitive than male neurons to the dendrite-promoting activity of PCB 95, and suggest that mechanisms underlying PCB 95-induced dendritic growth are sex-dependent. These data highlight the importance of sex in neuronal responses to environmental neurotoxicants.</p>	<p>細胞の生存率やニューロンとグリアの比率を変えませんでした。これらの結果は、培養されたメスのマウス海馬と皮質ニューロンが <b>PCB 95</b> の樹状突起促進活動に対してオスのニューロンより敏感であることを示し、<b>PCB 95</b> 誘発樹状突起成長の基礎となるメカニズムが性依存性であることを示唆しています。これらのデータは、環境の神経毒性物質に対するニューロンの応答における性の重要性を強調しています。</p>
---	---

## MUSCLE miRNAS TO DETECT DRUG-INDUCED INJURY

### [A Performance Evaluation of Liver and Skeletal Muscle-Specific miRNAs in Rat Plasma to Detect Drug-Induced Injury](#)

Wendy J Bailey, John E Barnum, Zoltan Erdos, Lisa LaFranco-Scheuch, Pamela Lane ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 110–125,

Original	Google translation
<p>Liver and skeletal muscle-specific microRNAs (miRNAs) are currently being evaluated as novel plasma biomarkers that may out-perform or add value to the conventional liver injury biomarkers alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and to the skeletal muscle injury biomarkers AST and creatine kinase</p>	<p>肝臓および骨格筋特異的マイクロ RNA (miRNA) は、現在、従来の肝障害バイオマーカーであるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、および骨格筋損傷よりも優れているか、価値を高める可能性のある新規血漿バイオマーカーとして評価されていますバイオマーカーAST およびクレアチンキナーゼ (CK)。包括的</p>



# Google translation/AETC trial

(CK). A comprehensive evaluation was conducted to assess the relative performance of these miRNAs to detect and distinguish liver from muscle tissue injury. The performance of miR-122 and miR-192 for liver and miR-1, miR-133a, miR-133b, and miR-206 for skeletal muscle was compared with 10 enzymatic or protein biomarkers across 27 compounds causing specific types of tissue injury in rat. Receiver operator characteristic analyses were performed comparing the relative sensitivity and specificity of each of the biomarkers in individual animals with histopathology observations of necrosis and/or degeneration in various organs. All of the miRNAs outperformed ALT, AST, and/or CK in studies with either liver or skeletal muscle injury and demonstrated superior specificity in organs without type-specific injury (eg, liver biomarkers assessed with compounds that cause skeletal muscle injury). When additional protein biomarkers were included, glutamate dehydrogenase, arginase I, alpha-glutathione S-transferase for liver and skeletal troponin I, myosin light chain 3, fatty acid-binding protein 3, and creatine kinase M isoform for skeletal muscle, the miRNAs demonstrated equal or superior performance to the extended panel. Taken together, this comprehensive evaluation demonstrates that these novel miRNA toxicity biomarkers outperform and add value

な評価を実施して、これらの miRNA の相対的性能を評価し、肝臓を筋肉組織損傷から検出して区別しました。肝臓の miR-122 と miR-192、骨格筋の miR-1、miR-133a、miR-133b、miR-206 のパフォーマンスを、27 種類の化合物の 10 種類の酵素またはタンパク質バイオマーカーと比較し、ラット。個々の動物の各バイオマーカーの相対的な感度と特異性を、さまざまな臓器の壊死および/または変性の組織病理学的観察と比較して、受信者のオペレーター特性分析を行った。すべての miRNA は、肝臓または骨格筋損傷の研究で ALT、AST、および/または CK を上回り、型特異的損傷のない臓器で優れた特異性を実証しました（たとえば、骨格筋損傷を引き起こす化合物で評価された肝臓バイオマーカー）。追加のタンパク質バイオマーカー、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、アルギナーゼ I、肝臓および骨格トロポニン I のアルファ-グルタチオン S-トランスフェラーゼ、ミオシン軽鎖 3、脂肪酸結合タンパク質 3、骨格筋のクレアチンキナーゼ M アイソフォームが含まれていた場合、miRNA は実証されました拡張パネルと同等以上のパフォーマンス。総合すると、この包括的な評価は、これらの新規 miRNA 毒性バイオマーカーが、ALT の感度、特異性、肝臓のモニタリングにおける AST、骨格筋の薬物誘発性損傷のモニタリングにおける CK よりも優れており、付加価値があることを示しています。



with respect to sensitivity and specificity over ALT, AST in monitoring the liver and over CK for monitoring skeletal muscle drug-induced injury.

## ROCK INHIBITION AND METHYLMERCURY-INDUCED AXONAL DEGENERATION

### [Fasudil, a Rho-Associated Coiled Coil-Forming Protein Kinase Inhibitor, Recovers Methylmercury-Induced Axonal Degeneration by Changing Microglial Phenotype in Rats](#)

Masatake Fujimura, Fusako Usuki, Atsushi Nakamura

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 126–136,

Original	Google translation
Methylmercury (MeHg) is an environmental neurotoxicant that induces neuropathological changes. In this study, we established chronic MeHg-intoxicated rats. These rats survived, and sustained MeHg-induced axonal degeneration, including the dorsal root nerve and the dorsal column of the spinal cord; these changes persisted 12 weeks after MeHg withdrawal. We demonstrated for the first time the restorative effect of Fasudil, a specific inhibitor of Rho-associated coiled coil-forming protein kinase, on axonal degeneration and corresponding neural dysfunction in the established chronic MeHg-intoxicated rats. To investigate the mechanism of this restorative effect, we focused on the expression of Rho protein families. This was supported by our previous study, which demonstrated that	メチル水銀 (MeHg) は、神経病理学的変化を誘発する環境神経毒性物質です。この研究では、慢性的な MeHg 中毒ラットを確立しました。これらのラットは生き残り、脊髄の後根神経や脊柱の後柱など、MeHg によって誘発される軸索変性を持続させた。これらの変化は MeHg 離脱後 12 週間持続しました。確立された慢性 MeHg 中毒ラットにおける軸索変性および対応する神経機能障害に対する、Rho 関連のコイルドコイル形成タンパク質キナーゼの特定の阻害剤であるファスジルの修復効果を初めて示しました。この修復効果のメカニズムを調査するには、Rho タンパク質ファミリーの発現に焦点を当てた。これは、Fasudil との併用が in vitro および亜急性 MeHg 中毒ラットでの MeHg による Rac1 の抑制によって引き起こされる神経突起伸長/収縮協調運動を緩和することによって軸索変性を防ぐことを実証した以前の研究によってサポートされました。ただし、慢性 MeHg 中毒ラッ

# Google translation/AETC trial

<p>cotreatment with Fasudil prevented axonal degeneration by mitigating neurite extension/retraction incoordination caused by MeHg-induced suppression of Rac1 <i>in vitro</i> and in subacute MeHg-intoxicated rats. However, the mechanism of the restorative effect of Fasudil on axonal degeneration in chronic MeHg-intoxicated rats differed from MeHg-mediated neuritic extension/retraction incoordination. We found that the restorative effect of Fasudil was caused by the Fasudil-induced change of microglial phenotype, from proinflammatory to anti-inflammatory; moreover, Fasudil suppressed Rho-associated coiled coil-forming protein kinase activity. Treatment with Fasudil decreased the expression of proinflammatory factors, including tumor necrosis factor-<math>\alpha</math>, inducible nitric oxide synthase, interleukin-1<math>\beta</math>, and interleukin-6; furthermore, it inactivated the nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells pathway. Additionally, Fasudil treatment was associated with increased levels of anti-inflammatory factors arginase-1 and interleukin-10. These results suggest that Rho-associated coiled coil-forming protein kinase inhibition may recover MeHg-mediated axonal degeneration and neural dysfunction in chronic MeHg intoxication.</p>	<p>トにおける軸索変性に対するファスジルの修復効果のメカニズムは、<b>MeHg</b> を介した神経突起の伸長/収縮の調整とは異なりました。ファスジルの回復効果は、炎症誘発性から抗炎症性へのミクログリア表現型のファスジル誘発変化によって引き起こされることがわかりました。さらに、ファスジルは <b>Rho</b> 関連のコイルドコイル形成タンパク質キナーゼ活性を抑制した。ファスジルによる治療は、腫瘍壊死因子-<math>\alpha</math>、誘導性一酸化窒素合成酵素、インターロイキン-1<math>\beta</math>、およびインターロイキン-6 を含む炎症性因子の発現を減少させました。さらに、活性化された <b>B</b> 細胞経路の核因子カッパ軽鎖エンハンサーを不活性化した。さらに、ファスジル治療は、抗炎症因子アルギナーゼ-1 およびインターロイキン-10 のレベルの増加と関連していた。これらの結果は、<b>Rho</b> 関連のコイルドコイル形成プロテインキナーゼ阻害が、慢性的な <b>MeHg</b> 中毒において <b>MeHg</b> を介した軸索変性および神経機能障害を回復させる可能性があることを示唆しています。</p>
---	---

## 1,2-DICHLOROPROPANE AND UPREGULATION OF ACTIVATION-INDUCED CYTIDINE DEAMINASE

[Exposure to 1,2-Dichloropropane Upregulates the Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase \(AID\) in Human Cholangiocytes Co-Cultured With Macrophages](#)

Cai Zong, Yusuke Kimura, Kazuo Kinoshita, Shigetada Takasu, Xiao Zhang ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 137–148,

Original	Google translation
1,2-dichloropropane (1,2-DCP) was reclassified recently by IARC as a Group 1 carcinogen based on epidemiological studies on an outbreak of cholangiocarcinoma in offset-printing workers exposed to 1,2-DCP in Japan. However, the underlying mechanism of 1,2-DCP-induced cholangiocarcinoma remains obscure. A previous whole-genome mutation analysis of cholangiocarcinoma of 4 cases exposed to 1,2-DCP suggested the involvement of activation-induced cytidine deaminase (AID), based on specific signatures of mutation patterns. The objective of the present study is to determine whether exposure to 1,2-DCP induces expression of AID in human cholangiocytes. Human MMNK-1 cholangiocytes, differentiated THP-1 macrophages, and co-cultures of MMNK-1/THP-1 cells were exposed to 1,2-DCP at different concentrations and time intervals. The mRNA expression levels of AID and related genes were quantified by real-time PCR. Protein	1,2-ジクロロプロパン (1,2-DCP) は、日本で 1,2-DCP に暴露されたオフセット印刷労働者の胆管癌の発生に関する疫学的研究に基づいて、IARC によって最近グループ 1 発がん物質として再分類されました。ただし、1,2-DCP 誘発性胆管癌の根本的なメカニズムは不明のままです。1,2-DCP に暴露された 4 症例の胆管癌の以前の全ゲノム変異解析は、変異パターンの特定のシグネチャに基づいて、活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID) の関与を示唆しました。本研究の目的は、1,2-DCP への曝露がヒト胆管細胞の AID の発現を誘導するかどうかを判定することです。ヒト MMNK-1 胆管細胞、分化した THP-1 マクロファージ、および MMNK-1 / THP-1 細胞の共培養物を、さまざまな濃度と時間間隔で 1,2-DCP に曝露しました。AID および関連遺伝子の mRNA 発現レベルをリアルタイム PCR で定量化しました。タンパク質発現は免疫染色により測定されました。DNA 損傷を調べるために、アルカリコメットアッセイを実施しました。結果は、1,2-DCP 単独では MMNK-1 胆管細胞の AID 発現を変化させないことを示した。1,2-DCP は、THP-1 マクロファ

# Google translation/ AETC trial

<p>expression was measured by immunostaining. Alkaline Comet assay was performed to examine DNA damage. The results showed that 1,2-DCP alone did not change AID expression in MMNK-1 cholangiocytes. 1,2-DCP significantly increased pro-inflammatory cytokine TNF-<math>\alpha</math> expression in THP-1 macrophages. TNF-<math>\alpha</math> treatment upregulated expression of AID, NF-<math>\kappa</math>B, and I<math>\kappa</math>B in MMNK-1 cholangiocytes. SN50, a NF-<math>\kappa</math>B inhibitor, significantly downregulated TNF-<math>\alpha</math>-induced AID expression, suggesting the involvement of NF-<math>\kappa</math>B pathway in TNF-<math>\alpha</math>-induced AID expression. Exposure to 1,2-DCP significantly increased AID expression in MMNK-1 cholangiocytes co-cultured with THP-1 macrophages. Comet assay showed that 1,2-DCP-induced DNA damage in MMNK-1 cholangiocytes, as indicated by increased tail DNA% and tail moment, was enhanced when co-cultured with macrophages. The results suggest that inflammatory response of macrophages and consequent aberrant AID expression or DNA damage in the cholangiocytes underlie the mechanism of 1,2-DCP-induced cholangiocarcinoma in humans.</p>	<p>ージの炎症性サイトカイン TNF-<math>\alpha</math> 発現を有意に増加させました。TNF-<math>\alpha</math> 治療は、MMNK-1 胆管細胞における AID、NF-<math>\kappa</math>B、および I<math>\kappa</math>B の発現をアップレギュレートしました。NF-<math>\kappa</math>B 阻害剤である SN50 は、TNF-<math>\alpha</math> 誘導 AID 発現に有意にダウンレギュレートし、TNF-<math>\alpha</math> 誘導 AID 発現における NF-<math>\kappa</math>B 経路の関与を示唆しました。</p> <p>1,2-DCP への暴露は、THP-1 マクロファージと共培養された MMNK-1 胆管細胞の AID 発現を有意に増加させた。コメットアッセイは、マクロファージと共培養すると、テール DNA% とテールモーメントの増加によって示されるように、MMNK-1 胆管細胞の 1,2-DCP 誘発 DNA 損傷が増強されることを示しました。結果は、マクロファージの炎症反応および結果として生じる異常な AID 発現または胆管細胞における DNA 損傷が、ヒトの 1,2-DCP 誘発性胆管癌のメカニズムの根底にあることを示唆している。</p>
---	---

## ALL-TRANS RETINOIC ACID AND TESTICULAR PHTHALATE TOXICITY IN RATS

[All-trans Retinoic Acid Disrupts Development in Ex Vivo Cultured Fetal Rat Testes. II: Modulation of Mono-\(2-ethylhexyl\) Phthalate Toxicity](#)

Daniel J Spade, Susan J Hall, Jeremy D Wortzel, Gerardo Reyes, Kim Boekelheide

# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 149–159,

Original	Google translation
<p>Humans are universally exposed to low levels of phthalate esters (phthalates), which are used to plasticize polyvinyl chloride. Phthalates exert adverse effects on the development of seminiferous cords in the fetal testis through unknown toxicity pathways. To investigate the hypothesis that phthalates alter seminiferous cord development by disrupting retinoic acid (RA) signaling in the fetal testis, gestational day 15 fetal rat testes were exposed for 1–3 days to <math>10^{-6}</math> M all-<i>trans</i> retinoic acid (ATRA) alone or in combination with <math>10^{-6}</math>–<math>10^{-4}</math> M mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) in ex vivo culture. As previously reported, exogenous ATRA reduced seminiferous cord number. This effect was attenuated in a concentration-dependent fashion by MEHP co-exposure. ATRA and MEHP-exposed testes were depleted of DDX4-positive germ cells but not Sertoli cells. MEHP alone enhanced the expression of the RA receptor target <i>Rbp1</i> and the ovary development-associated genes <i>Wnt4</i> and <i>Nr0b1</i>, and suppressed expression of the Leydig cell marker, <i>Star</i>, and the germ cell markers, <i>Ddx4</i> and <i>Pou5f1</i>. In co-exposures, MEHP predominantly enhanced the gene expression effects of ATRA, but the <i>Wnt4</i> and <i>Nr0b1</i> concentration-responses were</p>	<p>人間は、ポリ塩化ビニルの可塑化に使用される低レベルのフタル酸エステル（フタル酸エステル）に普遍的にさらされています。フタル酸エステル類は、未知の毒性経路を通じて胎児精巣の精索の発達に悪影響を及ぼします。フタル酸エステルが胎児の精巣でレチノイン酸（RA）シグナル伝達を破壊することにより精索の発達を変えろという仮説を調査するために、妊娠 15 日目の胎児ラット精巣を <math>10^{-6}</math> M オールトランスレチノイン酸（ATRA）に 1–3 日間暴露しましたまたは、ex vivo 培養で <math>10^{-6}</math>–<math>10^{-4}</math> M のフタル酸モノ（2-エチルヘキシル）（MEHP）と組み合わせて。以前に報告されたように、外因性 ATRA は、精索の数を減らしました。この効果は、MEHP の同時暴露により濃度依存的に減衰した。ATRA および MEHP に暴露された精巣では、DDX4 陽性の生殖細胞が枯渇したが、セルトリー細胞は枯渇しなかった。MEHP 単独では、RA 受容体ターゲット <i>Rbp1</i> および卵巣発生関連遺伝子 <i>Wnt4</i> および <i>Nr0b1</i> の発現を増強し、ライディッシュ細胞マーカー <i>Star</i> および生殖細胞マーカー <i>Ddx4</i> および <i>Pou5f1</i> の発現を抑制しました。共ばく露では、MEHP は ATRA の遺伝子発現効果を主に増強しましたが、<i>Wnt4</i> および <i>Nr0b1</i> の濃度反応は非線形でした。同様に、ATRA は精巣培養で顆粒膜細胞マーカー <i>FOXL2</i> を発現する細胞の数を増加させましたが、この誘導は MEHP の添加により減衰しました。これらの結果は、MEHP が胎児の精巣の発達中に ATRA の作</p>

# Google translation/AETC trial

nonlinear. Similarly, ATRA increased the number of cells expressing the granulosa cell marker FOXL2 in testis cultures, but this induction was attenuated by addition of MEHP. These results indicate that MEHP can both enhance and inhibit actions of ATRA during fetal testis development and provide evidence that RA signaling is a target for phthalate toxicity in the fetal testis.	用を増強および抑制し、胎児の精巣における RA シグナル伝達がフタル酸エステルの毒性の標的であるという証拠を提供できることを示しています。
---	---

## ION CHANNEL AND ADHERENS JUNCTIONS IN TOLUENE DIISOCYANATE ASTHMA MODEL

### [Transient Receptor Potential Ion Channels Mediate Adherens Junctions Dysfunction in a Toluene Diisocyanate-Induced Murine Asthma Model](#)

Lihong Yao, Shuyu Chen, Haixiong Tang, Peikai Huang, Shushan Wei ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 160–170,

Original	Google translation
Disruption of epithelial cell-cell junctions is essential for the initiation and perpetuation of airway inflammation in asthma. We've previously reported compromised epithelial barrier integrity in a toluene diisocyanate (TDI)-induced occupational asthma model. This study is aimed to explore the role of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) and transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in the dysfunction of adherens junctions in TDI-induced asthma. Mice were sensitized and challenged with TDI for a chemical-induced asthma model. Selective blockers of TRPV4 glycogen synthase kinase (GSK)2193874, 5 and 10	喘息における気道炎症の開始と永続化には、上皮細胞間接合部の破壊が不可欠です。以前、トルエンジイソシアネート (TDI) で誘発された職業性喘息モデルで上皮バリアの完全性が損なわれていることを報告しました。この研究の目的は、TDI 誘発喘息の接着結合の機能不全における一過性受容体電位バニロイド 4 (TRPV4) および一過性受容体電位アンキリン 1 (TRPA1) の役割を探ることです。マウスを感作し、化学物質誘発喘息モデルの TDI でチャレンジしました。TRPV4 グリコーゲンシンターゼキナーゼ (GSK) 2193874、5 および 10 mg / kg) および TRPA1 (HC030031、10 および 20 mg / kg) の選択的ブロッカーをマウスに腹腔内投与した。免疫組織化学は、肺



<p>mg/kg) and TRPA1 (HC030031, 10 and 20 mg/kg) were intraperitoneally given to the mice. Immunohistochemistry revealed different expression pattern of TRPV4 and TRPA1 in lung. TDI exposure increased TRPV4 expression in the airway, which can be suppressed by GSK2193874, while treatment with neither TDI alone nor TDI together with HC030031 led to changes of TRPA1 expression in the lung. Blocking either TRPV4 or TRPA1 blunted TDI-induced airway hyperreactivity, airway neutrophilia and eosinophilia, as well as Th2 responses in a dose-dependent manner. At the same time, membrane levels of E-cadherin and <math>\beta</math>-catenin were significantly decreased after TDI inhalation, which were inhibited by GSK2193874 or HC030031. Moreover, GSK2193874 and HC030031 also suppressed serine phosphorylation of glycogen synthase kinase 3<math>\beta</math>, tyrosine phosphorylation of <math>\beta</math>-catenin, as well as activation and nuclear transport of <math>\beta</math>-catenin in mice sensitized and challenged with TDI. Our study suggested that both TRPV4 and TRPA1 contribute critically to E-cadherin and <math>\beta</math>-catenin dysfunction in TDI-induced asthma, proposing novel therapeutic targets for asthma.</p>	<p>における TRPV4 と TRPA1 の異なる発現パターンを明らかにした。TDI 暴露は気道における TRPV4 発現を増加させ、これは GSK2193874 によって抑制できますが、TDI 単独または TDI を HC030031 と併用しない治療は、肺における TRPA1 発現の変化をもたらしました。TRPV4 または TRPA1 のいずれかをブロックすると、TDI 誘発気道過敏症、気道好中球増加、および好酸球増加、ならびに用量依存的に Th2 応答が鈍化しました。同時に、E-カドヘリンおよび <math>\beta</math>-カテニンの膜レベルは TDI 吸入後に著しく減少し、GSK2193874 または HC030031 によって阻害されました。さらに、GSK2193874 および HC030031 は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3<math>\beta</math> のセリンリン酸化、<math>\beta</math>-カテニンのチロシンリン酸化、ならびに TDI で感作および攻撃されたマウスにおける <math>\beta</math>-カテニンの活性化および核輸送も抑制した。我々の研究は、TRPV4 と TRPA1 の両方が、TDI 誘発喘息の E-カドヘリンと <math>\beta</math>-カテニンの機能不全に決定的に寄与し、喘息の新しい治療標的を提案することを示唆しました。</p>
--	--

## DOXORUBICIN AND CALCIUM RELEASE IN OVARIAN FOLLICLES

### [Doxorubicin Induces ER Calcium Release via Src in Rat Ovarian Follicles](#)

Aziz Ur Rehman Aziz, Chunyang Geng, Wang Li, Xiaohui Yu, Kai-Rong Qin ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 171–178,

Original	Google translation
<p>Although doxorubicin has been widely used as an anticancer drug, it has dose-dependent toxic effects on ovarian follicle development and apoptosis, oocyte maturation, and hormone secretion. <math>\text{Ca}^{2+}</math> signaling also has vital roles in the same cellular functions of ovarian follicles, indicating a strong link with doxorubicin-induced ovarian toxicity. In the current project, doxorubicin-induced <math>\text{Ca}^{2+}</math> alternations in cultured rat ovarian follicles have been explored with the fluorescence resonance energy transfer technology. The results reveal that doxorubicin enhances the cytosolic <math>\text{Ca}^{2+}</math> level smoothly. Further experiments confirm that the endoplasmic reticulum (ER) calcium, but not the extracellular calcium influx, is the main source of intracellular calcium increase. Moreover, Src kinase activation could be the upstream of doxorubicin-induced ER calcium release. Therefore, this project demonstrates that doxorubicin increases the cytosolic <math>\text{Ca}^{2+}</math> mainly by releasing calcium from ER via Src kinase activation in ovarian follicles, which provides deeper understanding of doxorubicin-induced ovarian toxicity.</p>	<p>ドキソルビシンは、抗がん剤として広く使用されていますが、用量依存的な、卵胞の発達とアポトーシス、卵母細胞の成熟、ホルモン分泌に対する毒性効果があります。<b>Ca2+</b>シグナル伝達は、卵胞の同じ細胞機能においても重要な役割を果たしており、ドキソルビシン誘発性の卵巣毒性との強い関連を示しています。現在のプロジェクトでは、培養されたラットの卵胞におけるドキソルビシンによって誘発される <b>Ca2+</b>の交代が、蛍光共鳴エネルギー移動技術を用いて調査されています。結果は、ドキソルビシンが細胞質 <b>Ca2+</b>レベルをスムーズに高めることを明らかにしています。さらなる実験により、細胞外カルシウム流入ではなく小胞体（ER）カルシウムが細胞内カルシウム増加の主な原因であることを確認しています。さらに、<b>Src</b> キナーゼの活性化は、ドキソルビシン誘発 ER カルシウム放出の上流かもしれません。したがって、このプロジェクトは、ドキソルビシンが卵巣胞の <b>Src</b> キナーゼ活性化を介して ER からカルシウムを放出することにより、細胞質の <b>Ca2+</b>を増加させ、ドキソルビシン誘発卵巣毒性のより深い理解を提供することを実証します。</p>

IMMUNE PHENOTYPE AND INFLAMMATION IN DERMATIS MODELS

[Associations Between Immune Phenotype and Inflammation in Murine Models](#)

# Google translation/AETC trial

## [of Irritant Contact Dermatitis](#)

Kaitlin N Calhoun, Lerin R Lockett-Chastain, Benjamin Frempah, Randle M Gallucci

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 179–189,

Original	Google translation
Irritant contact dermatitis (ICD), the most common occupational cutaneous illness, is an acute inflammatory response caused by topical irritant exposure. Multiple factors are associated with the manifestation and severity of ICD and contribute to the lack of effective prophylactic and treatment strategies. To determine the pathomechanism of ICD caused by the irritants, benzalkonium chloride (BKC) and JP-8 jet fuel, 2 mouse strains, C57BL/6 and Balb/c, were assessed due to their differential immune predispositions. Dermatitis lesions were obtained for histological examination, cytokine protein expression analysis, and determination of immune cell infiltration via flow cytometric analysis. Following acute (3-day) BKC exposure C57BL/6 skin displayed increased neutrophils and expression of 19 distinct cytokines, but fewer dendritic cells and lower expression of IL-1 $\alpha$ and IL-9 as compared with Balb/c skin. Following prolonged (7-day) exposure to BKC, inflammatory cell populations trended similar to 3-day exposure; however, only 6 distinct cytokines were higher in C57BL/6, whereas Balb/c displayed higher expression of IL-27, 28, and 31. Following	最も一般的な職業性皮膚疾患である刺激性接触皮膚炎（ICD）は、局所刺激物への曝露によって引き起こされる急性炎症反応です。複数の要因が ICD の症状と重症度に関連しており、効果的な予防および治療戦略の欠如に寄与しています。刺激物によって引き起こされる ICD の病態を決定するために、塩化ベンザルコニウム（BKC）および JP-8 ジェット燃料、2 系統のマウス、C57BL / 6 および Balb / c が、それらの異なる免疫素因により評価されました。組織学的検査、サイトカインタンパク質発現分析、およびフローサイトメトリー分析による免疫細胞浸潤の決定のために、皮膚炎症病変が得られた。急性（3 日間）BKC 暴露後、C57BL / 6 皮膚は、好中球の増加と 19 種類の異なるサイトカインの発現を示しましたが、Balb / c 皮膚と比較して、樹状細胞は少なく、IL-1 $\alpha$ と IL-9 の発現は低くなりました。BKC への長期（7 日間）暴露後、炎症細胞集団は 3 日間暴露と同様の傾向を示しました。ただし、C57BL / 6 では 6 つの異なるサイトカインのみが高かったのに対し、Balb / c は IL-27、28、および 31 のより高い発現を示しました。急性 JP-8 暴露後、C57BL / 6 皮膚はより高いレベルの $\gamma$ $\delta$ T 細胞浸潤を示しました。G および M-CSF の発現。Balb / c 皮膚と比較して、好中球、単球、および樹状細胞の集団が少ない。BKC と同様に、7 日間の JP-8 暴露後の皮膚炎症細胞集団

# Google translation/ AEC trial

acute JP-8 exposure, C57BL/6 skin displayed higher levels of $\gamma\delta$ T cell infiltration, G and M-CSF expression, but lower populations of neutrophils, monocytes, and dendritic cells compared with Balb/c skin. As with BKC, skin inflammatory cell populations following 7-day JP-8 exposure trended similar to 3-day exposure. However, C57BL/6 skin displayed higher levels of IL-6 and LIF, whereas Balb/c showed increased IL-1 $\beta$ , IL-27, G-CSF, TNF $\alpha$ , and 7 additional chemokines. These findings further define the pathology of ICD, partially explain individual variation of ICD, and offer insight into biomarkers for risk assessment.	は、3日間暴露と同様の傾向を示しました。しかし、C57BL/6皮膚はより高いレベルのIL-6とLIFを示しましたが、Balb/cはIL-1 $\beta$ 、IL-27、G-CSF、TNF $\alpha$ 、および7つの追加ケモカインの増加を示しました。これらの調査結果はICDの病理をさらに定義し、ICDの個々の変動を部分的に説明し、リスク評価のためのバイオマーカーへの洞察を提供します。
---	--

## ZINC OXIDE NANOPARTICLES AND ALTERNATIVE SPLICING

### [Inhalation of ZnO Nanoparticles: Splice Junction Expression and Alternative Splicing in Mice](#)

Pavel Rossner, Jr, Kristyna Vrbova, Simona Strapacova, Andrea Rossnerova, Antonin Ambroz ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 190–200,

Original	Google translation
Despite the wide application of nanomaterials, toxicity studies of nanoparticles (NP) are often limited to <i>in vitro</i> cell models, and the biological impact of NP exposure in mammals has not been thoroughly investigated. Zinc oxide (ZnO) NPs are commonly used in various consumer products. To evaluate the effects of the inhalation of ZnO NP in	ナノ材料の幅広い用途にもかかわらず、ナノ粒子 (NP) の毒性研究は多くの場合 <i>in vitro</i> 細胞モデルに限定されており、哺乳類における NP 暴露の生物学的影響は徹底的に調査されていません。酸化亜鉛 (ZnO) NP は、さまざまな消費者製品で一般的に使用されています。マウスでの ZnO NP の吸入の影響を評価するために、遺伝子発現変化解析の代用として肺でのスプライスジャ

# Google translation/AETC trial

mice, we studied splice junction expression in the lungs as a proxy to gene expression changes analysis. Female ICR mice were treated with  $6.46 \times 10^4$  and  $1.93 \times 10^6$  NP/cm<sup>3</sup> for 3 days and 3 months, respectively. An analysis of differential expression and alternative splicing events in 298 targets (splice junctions) of 68 genes involved in the processes relevant to the biological effects of ZnO NP was conducted using next-generation sequencing. Three days of exposure resulted in the upregulation of *IL-6* and downregulation of *BID*, *GSR*, *NF-kB2*, *PTGS2*, *SLC11A2*, and *TXNRD1* splice junction expression; 3 months of exposure increased the expression of splice junctions in *ALDH3A1*, *APAF1*, *BID*, *CASP3*, *DHCR7*, *GCLC*, *GCLM*, *GSR*, *GSS*, *EHHADH*, *FAS*, *HMOX-1*, *IFN $\gamma$* , *NF-kB1*, *NQO-1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *RAD51*, *RIPK2*, *SRXN1*, *TRAF6*, and *TXNRD1*. Alternative splicing of *TRAF6* and *TXNRD1* was induced after 3 days of exposure to  $1.93 \times 10^6$  NP/cm<sup>3</sup>. In summary, we observed changes of splice junction expression in genes involved in oxidative stress, apoptosis, immune response, inflammation, and DNA repair, as well as the induction of alternative splicing in genes associated with oxidative stress and inflammation. Our data indicate the potential negative biological effects of ZnO NP inhalation.

ンクシオン発現を研究しました。雌の ICR マウスは、それぞれ  $6.46 \times 10^4$  および  $1.93 \times 10^6$  NP / cm<sup>3</sup> で 3 日間および 3 ヶ月間治療されました。ZnO NP の生物学的効果に関連するプロセスに関与する 68 の遺伝子の 298 のターゲット（スプライスジャンクション）における差次的発現と選択的スプライシングイベントの分析は、次世代シーケンシングを使用して実施されました。3 日間の暴露により、*IL-6* のアップレギュレーションと、*BID*、*GSR*、*NF-kB2*、*PTGS2*、*SLC11A2*、および *TXNRD1* スプライスジャンクション発現のダウンレギュレーションが生じました。3 か月の暴露により、*ALDH3A1*、*APAF1*、*BID*、*CASP3*、*DHCR7*、*GCLC*、*GCLM*、*GSR*、*GSS*、*EHHADH*、*FAS*、*HMOX-1*、*IFN $\gamma$* 、*NF-kB1*、*NQO-1*、*PTGS1*、*PTGS2* のスプライスジャンクションの発現が増加しました、*RAD51*、*RIPK2*、*SRXN1*、*TRAF6*、および *TXNRD1*。*TRAF6* と *TXNRD1* の選択的スプライシングは、 $1.93 \times 10^6$  NP / cm<sup>3</sup> への 3 日間の暴露後に誘導されました。要約すると、酸化ストレス、アポトーシス、免疫応答、炎症、DNA 修復に関与する遺伝子のスプライス接合部発現の変化、ならびに酸化ストレスと炎症に関連する遺伝子の選択的スプライシングの誘導が観察されました。我々のデータは、ZnO NP 吸入の潜在的な負の生物学的影響を示しています。



## CdTe QUANTUM DOTS AND KIDNEY TOXICITY

### [Kidney Toxicity and Response of Selenium Containing Protein-glutathione Peroxidase \(Gpx3\) to CdTe QDs on Different Levels](#)

Lining Zhao, Wansong Zong, Hao Zhang, Rutao Liu

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 201–208,

Original	Google translation
<p>The toxic mechanism of cadmium-quantum dots (Cd-QDs) to organisms is still debating. In this paper, it was found that Cd-QDs could induce adverse effects to kidney by entering into cells in a time and dose manner and disturbing the redox balance <i>in vivo</i>. As a selenium containing protein, glutathione peroxidase3 (Gpx3) plays a crucial role in maintaining the balance of redox system. The decrease in Gpx3 activity might be related to the imbalance of redox system. Similar to the animal results, it was demonstrated that Gpx3 activity is also inhibited by Cd-QDs <i>in vitro</i>. To investigate the underlying mechanism of Cd-QDs on conformational and functional changes of Gpx3, systematical measurements including calorimetric, multispectroscopic studies, and molecular model studies were carried out on molecular level. Results showed that Cd-QDs binds to Gpx3 via Van der Waals' force and hydrogen bonds, resulting in structural changes with increasing contents of <math>\alpha</math>-helix. By interacting with Glu136 in the cavity of Gpx3 as well as Phe132, Pro130, and Van129 surrounded,</p>	<p>生物に対するカドミウム量子ドット (Cd-QD) の毒性メカニズムはまだ議論されています。この論文では、Cd-QD が時間と投与方法で細胞に侵入し、<i>in vivo</i> でレドックスバランスを乱すことにより、腎臓への悪影響を誘発することがわかった。タンパク質を含むセレンとして、グルタチオンペルオキシダーゼ 3 (Gpx3) は酸化還元システムのバランスを維持する上で重要な役割を果たします。Gpx3 アクティビティの減少は、レドックスシステムの不均衡に関連している可能性があります。動物の結果と同様に、Gpx3 活性は <i>in vitro</i> で Cd-QD によっても阻害されることが実証されました。Gpx3 の立体構造および機能の変化に関する Cd-QD の基礎となるメカニズムを調査するために、熱量測定、多分光研究、および分子モデル研究を含む系統的測定を分子レベルで実施しました。結果は、Cd-QDs がファンデルワールスの力と水素結合を介して Gpx3 に結合し、<math>\alpha</math> ヘリックスの含有量が増加するにつれて構造が変化することを示しました。Gpx3 のキャビティ内の Glu136 と囲まれた Phe132、Pro130、および Van129 と相互作用することにより、Cd-QD はフルオロフォアの微小環境を変化させ、Gpx3 の活性をさらに低下させます。</p>



Cd-QDs changes the microenvironment of fluorophore and further reduce the activity of Gpx3.

## ISONIAZID METALITES AND HEME BIOSYNTHESIS

### [The Isoniazid Metabolites Hydrazine and Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone Modulate Heme Biosynthesis](#)

Christopher Trent Brewer, Lei Yang, Anne Edwards, Yan Lu, Jonathan Low ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 209–224,

Original	Google translation
<p>In a mouse model, rifampicin and isoniazid combination treatment results in cholestatic liver injury that is associated with an increase in protoporphyrin IX, the penultimate heme precursor. Both ferrochelatase (FECH/Fech) and aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1/Alas1) are crucial enzymes in regulating heme biosynthesis. Isoniazid has recently been reported to upregulate Alas1 but downregulate Fech protein levels in mice; however, the mechanism by which isoniazid mediates disruption of heme synthesis has been unclear. Two metabolites of isoniazid, pyridoxal isonicotinoyl hydrazone (PIH, the isoniazid-vitamin B6 conjugate) and hydrazine, have been detected in the urine of humans treated with isoniazid. Here we show that, in primary human hepatocytes and the human hepatocellular carcinoma cell line HepG2/C3A, (1) isoniazid treatment</p>	<p>マウスモデルでは、リファンピシンとイソニアジドの併用治療により、最後から2番目のヘム前駆体であるプロトポルフィリンIXの増加に伴う胆汁うっ滞性肝障害が生じます。フェロケラターゼ (FECH / Fech) とアミノレブリン酸シンターゼ 1 (ALAS1 / Alas1) はどちらも、ヘム生合成の調節に重要な酵素です。イソニアジドは最近、Alas1 を上方制御するが、マウスの Fech タンパク質レベルを下方制御することが報告されています。しかし、イソニアジドがヘム合成の破壊を媒介するメカニズムは不明でした。イソニアジドの2つの代謝物、ピリドキサルイソニコチノイルヒドラゾン (PIH、イソニアジド-ビタミン B6 コンジュゲート) およびヒドラジンは、イソニアジドで治療されたヒトの尿中に検出されました。ここでは、初代ヒト肝細胞およびヒト肝細胞癌細胞株 HepG2 / C3A において、(1) イソニアジド治療により Alas1 タンパク質レベルが増加するが、Fech レベルが減少することを示しています。(2) ヒドラジン処理は、Alas1 タンパク質および Alas1 mRNA レベルをアップレギュレートしま</p>

# Google translation/AEC trial

<p>increases Alas1 protein levels but decreases Fech levels; (2) hydrazine treatment upregulates Alas1 protein and <i>Alas1</i> mRNA levels; (3) PIH treatment decreases Fech protein levels, but not <i>Fech</i> mRNA levels; and (4) PIH is detected after isoniazid treatment, with levels increasing further when exogenous vitamin B<sub>6</sub> analogs are coadministered. In addition, the PIH-mediated downregulation of human FECH is associated with iron chelation. Together, these data demonstrate that hydrazine upregulates ALAS1, whereas PIH downregulates FECH, suggesting that the metabolites of isoniazid mediate its disruption of heme biosynthesis by contributing to protoporphyrin IX accumulation.</p>	<p>す。(3) PIH 処理は <b>Fech</b> タンパク質レベルを低下させますが、<b>Fech mRNA</b> レベルは低下させません。(4) イソニアジド治療後に <b>PIH</b> が検出され、外因性のビタミン <b>B6</b> アナログを同時投与するとレベルがさらに増加します。さらに、<b>PIH</b> を介したヒト <b>FECH</b> のダウンレギュレーションは、鉄キレート化に関連しています。一緒に、これらのデータは、ヒドラジンが <b>ALAS1</b> を上方制御し、<b>PIH</b> が <b>FECH</b> を下方制御し、イソニアジドの代謝物がプロトポルフィリン IX 蓄積に寄与することによりヘム合成の破壊を仲介することを示します。</p>
--	--

## SCREENING OF DEVELOPMENTAL NEUROTOXICITY IN ZEBRAFISH

### [Detection and Prioritization of Developmentally Neurotoxic and/or Neurotoxic Compounds Using Zebrafish](#)

Celia Quevedo, Mamta Behl, Kristen Ryan, Richard S Paules, Aintzane Alday ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 225–240,

Original	Google translation
<p>The standard methods for toxicity testing using rodent models cannot keep pace with the increasing number of chemicals in our environment due to time and resource limitations. Hence, there is an unmet need for fast, sensitive, and cost-effective alternate models to reliably predict toxicity. As part of Tox21 Phase</p>	<p>げっ歯類モデルを使用した毒性試験の標準的な方法は、時間と資源の制限により、環境中の化学物質の増加に追いつくことができません。したがって、毒性を確実に予測するための、高速で高感度で費用対効果の高い代替モデルに対するニーズは満たされていない。 <b>Tox21</b> フェーズ III の取り組みの一環として、<b>90</b> の化合物ライブラリが作</p>

# Google translation/AETC trial

<p>III's effort, a 90-compound library was created and made available to researchers to screen for neurotoxicants using novel technology and models. The chemical library was evaluated in zebrafish in a dose-range finding test for embryo-toxicity (ie, mortality or morphological alterations induced by each chemical). In addition, embryos exposed to the lowest effect level and nonobservable effect level were used to measure the internal concentration of the chemicals within the embryos by bioanalysis. Finally, considering the lowest effect level as the highest testing concentration, a functional assay was performed based on locomotor activity alteration in response to light-dark changes. The quality control chemicals included in the library, ie, negative controls and replicated chemicals, indicate that the assays performed were reliable. The use of analytical chemistry pointed out the importance of measuring chemical concentration inside embryos, and in particular, in the case of negative chemicals to avoid false negative classification. Overall, the proposed approach presented a good sensitivity and supports the inclusion of zebrafish assays as a reliable, relevant, and efficient screening tool to identify, prioritize, and evaluate chemical toxicity.</p>	<p>成され、研究者が新しい技術とモデルを使用して神経毒性物質をスクリーニングできるようになりました。化学物質ライブラリーは、胚毒性（すなわち、各化学物質によって誘発される死亡率または形態学的変化）の線量範囲検出テストでゼブラフィッシュで評価されました。さらに、最も低い影響レベルと観察不可能な影響レベルにさらされた胚を使用して、バイオ分析により胚内の化学物質の内部濃度を測定しました。最後に、最高のテスト濃度として最低の効果レベルを考慮して、明暗の変化に応じた自発運動の変化に基づいて機能アッセイを実施しました。ライブラリに含まれる品質管理化学物質、すなわちネガティブコントロールと複製化学物質は、実行されたアッセイが信頼できることを示しています。分析化学の使用は、胚内の化学物質濃度を測定することの重要性を指摘しました。特に、偽陰性分類を避けるためにネガティブ化学物質の場合。全体として、提案されたアプローチは良好な感度を示し、化学毒性を特定、優先順位付け、評価するための信頼性が高く、関連性があり、効率的なスクリーニングツールとしてゼブラフィッシュアッセイを含めることをサポートしています。</p>
--	--

CYANOTOXIN AND HEPATIC DIFFERENTIATION FROM HUMAN ES CELLS  
[Freshwater Cyanotoxin Cylindrospermopsin Has Detrimental Stage-specific](#)

# Google translation/ AEC trial

## Effects on Hepatic Differentiation From Human Embryonic Stem Cells

Tereza Vanova, Jan Raska, Pavel Babica, Iva Sovadinova, Michaela Kunova Bosakova ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 241–251,

Original	Google translation
Cylindrospermopsin (CYN) has been recognized as a potent waterborne hepatotoxin with an increasing environmental occurrence. However, CYN effects on the specific populations of hepatic cells involved in liver tissue development, renewal, and regeneration, have not been characterized yet. We used human embryonic stem cells to analyze the hepatic differentiation stage-specific effect of CYN. Our results strongly suggest that CYN might contribute to the development of chronic adverse outcomes by disrupting liver tissue homeostasis in terms of (1) cellular stress and damage induced in the mature differentiated hepatocytes, which was associated with a necrotic cell death and thus possibly also inflammatory responses; (2) selective elimination of HNF4α+ cells from populations of progenitor cells and immature hepatocytes during hepatic differentiation, which could possibly lead to an impaired liver renewal and regeneration; (3) impaired hepatic functions of immature hepatocytes, such as decreased albumin secretion or increased lipid accumulation, which could contribute to the development of	シリンドロスペルモプシン (CYN) は、環境発生が増加する強力な水系肝毒素として認識されています。ただし、肝組織の開発、再生、および再生に関与する肝細胞の特定の集団に対する CYN の影響は、まだ特徴付けられていません。ヒト胚性幹細胞を使用して、CYN の肝分化段階特異的効果を分析しました。我々の結果は、CYN が (1) 壊死細胞死、したがって炎症性と関連する可能性のある成熟分化肝細胞に誘導される細胞ストレスと損傷に関して肝臓組織の恒常性を破壊することにより、慢性的な有害転帰の発生に寄与する可能性があることを強く示唆している反応; (2) 肝分化中の前駆細胞および未熟肝細胞の集団からの HNF4α+細胞の選択的除去。これにより、肝臓の再生および再生の障害を引き起こす可能性があります。 (3) アルブミン分泌の減少や脂肪蓄積の増加など、肝臓脂肪症の発症に寄与する可能性のある未熟な肝細胞の肝機能障害。 (4) 腫瘍を促進する状態を表す可能性のある、さらに分化する能力が限られている未熟な AFP 発現細胞の生存。

# Google translation/AETC trial

liver steatosis; and (4) survival of the immature and AFP-expressing cells with the limited ability to further differentiate, which could represent a tumor-promoting condition.

## GENERALIZED CONCENTRATION ADDITION MODEL FOR GLUCOCORTICOID ACTIVITY

### [Generalized Concentration Addition Model Predicts Glucocorticoid Activity Bioassay Responses to Environmentally Detected Receptor-Ligand Mixtures](#)

Elizabeth Medlock Kakaley, Mary C Cardon, L Earl Gray, Phillip C Hartig, Vickie S Wilson

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 252–263,

Original	Google translation
<p>Many glucocorticoid receptor (GR) agonists have been detected in waste and surface waters domestically and around the world, but the way a mixture of these environmental compounds may elicit a total glucocorticoid activity response in water samples remains unknown. Therefore, we characterized 19 GR ligands using a CV1 cell line transcriptional activation assay applicable to water quality monitoring. Cells were treated with individual GR ligands, a fixed ratio mixture of full or partial agonists, or a nonequipotent mixture with full and partial agonists. Efficacy varied (48.09%–102.5%) and potency ranged over several orders of magnitude (<math>1.278 \times 10^{-10}</math> to <math>3.93 \times 10^{-8}</math> M). Concentration addition (CA) and response addition (RA) mixtures models</p>	<p>多くの糖質コルチコイド受容体 (GR) アゴニストは、国内および世界中の廃水および地表水で検出されていますが、これらの環境化合物の混合物が水サンプル中の総糖質コルチコイド活性応答を引き出す方法は不明のままです。したがって、水質モニタリングに適用可能な CV1 細胞株の転写活性化アッセイを使用して 19 の GR リガンドを特徴付けました。細胞は、個々の GR リガンド、完全または部分アゴニストの固定比混合物、または完全アゴニストと部分アゴニストの非等効性混合物で処理されました。有効性は異なり (48.09%~102.5%)、効力は数桁 (<math>1.278 \times 10^{-10}</math>~<math>3.93 \times 10^{-8}</math> M) の範囲でした。濃度加算 (CA) および応答加算 (RA) 混合モデルは、完全アゴニストの等効性混合応答を正確に予測しました (それぞれ <math>r^2 = 0.992</math> および <math>0.987</math>)。ただし、CA および RA モデルは、混合化合物が完全なアゴニスト様応答を生成することを</p>

# Google translation/AETC trial

accurately predicted equipotent mixture responses of full agonists ( $r^2 = 0.992$ and $0.987$ , respectively). However, CA and RA models assume mixture compounds produce full agonist-like responses, and therefore they overestimated observed maximal efficacies for mixtures containing partial agonists. The generalized concentration addition (GCA) model mathematically permits $< 100\%$ maximal responses, and fell within the 95% confidence interval bands of mixture responses containing partial agonists. The GCA, but not CA and RA, model predictions of nonequipotent mixtures containing both full and partial agonists fell within the same statistical distribution as the observed values, reinforcing the practicality of the GCA model as the best overall model for predicting GR activation. Elucidating the mechanistic basis of GR activation by mixtures of previously detected environmental GR ligands will benefit the interpretation of environmental sample contents in future water quality monitoring studies.	前提としているため、部分アゴニストを含む混合物の観察された最大効果を過大評価しました。一般化濃度加算 (GCA) モデルは数学的に $<100\%$ の最大応答を許可し、部分アゴニストを含む混合応答の 95%信頼区間の範囲内に収まりました。GCA は、CA と RA ではなく、完全アゴニストと部分アゴニストの両方を含む非等効性混合物のモデル予測が、観測値と同じ統計分布内に収まり、GR 活性化を予測するための最良の全体モデルとして GCA モデルの実用性を強化しました。以前に検出された環境 GR リガンドの混合物による GR 活性化のメカニズムの基礎を解明することは、将来の水質モニタリング研究における環境サンプルの内容の解釈に役立ちます。
---	--

## HERBAL INGREDIENT EMODIN AND INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

### [Paradoxical Effects of Emodin on ANIT-Induced Intrahepatic Cholestasis and Herb-Induced Hepatotoxicity in Mice](#)

Xue Wang, Lifeng Han, Yajuan Bi, Caiyu Li, Xiumei Gao ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 264–278,

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



# Google translation/AETC trial

Emodin is an active ingredient in many herbal medicines and has a broad spectrum of pharmacological activities. The current data indicate that emodin exerts its beneficial effect on alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced intrahepatic cholestasis through its anti-oxidant and anti-inflammatory activities. Emodin has little effect on the concentrations of bile acids (BAs) in livers of ANIT-treated mice. Instead, emodin shows a potential pro-cholestatic effect by interfering with the crosstalk between AMP-activated protein kinase (AMPK) and farnesoid X receptor (Fxr) in the liver, which leads to a suppression of bile salt export pump (Bsep). Two emodin-containing herbs, namely *Polygonum multiflorum* (PM) and *Semen cassiae* (SC), markedly aggravate the intrahepatic cholestasis in ANIT-treated mice. SC interferes with the AMPK-Fxr crosstalk and suppresses Bsep in livers of mice. ANIT markedly increases the hepatic retention of emodin in SC-treated mice. The major SC constituents, in particular three anthraquinones, are able to activate AMPK in HepG2 cells and inhibit Bsep in primary mouse hepatocytes, with emodin showing the strongest activities. Together, the present study identifies a potential pro-cholestatic role of emodin in the hepatotoxicity of herbs.

エモジンは多くの漢方薬の有効成分であり、幅広い薬理活性を持っています。現在のデータは、エモジンがその抗酸化作用と抗炎症作用によりアルファナフチルイソチオシアネート (ANIT) 誘発肝内胆汁うっ滞に有益な効果を発揮することを示しています。エモジンは、ANIT 処理マウスの肝臓の胆汁酸 (BAs) の濃度にほとんど影響しません。代わりに、エモジンは、肝臓の AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) とファルネソイド X 受容体 (Fxr) の間のクロストークを妨害することにより、胆汁酸塩排出ポンプ (Bsep) の抑制につながる潜在的な抗胆汁分泌抑制作用を示します。2つのエモジンを含むハーブ、すなわち *Polygonum multiflorum* (PM) と *Semen cassiae* (SC) は、ANIT 処理マウスの肝内胆汁うっ滞を著しく悪化させます。SC は、AMPK-Fxr クロストークを妨害し、マウスの肝臓の Bsep を抑制します。ANIT は、SC 処理マウスのエモジンの肝貯留を著しく増加させます。主要な SC 成分、特に3つのアントラキノン、HepG2 細胞で AMPK を活性化し、初代マウス肝細胞で Bsep を阻害することができ、エモジンが最も強い活性を示します。一緒に、本研究はハーブの肝毒性におけるエモジンの潜在的な抗胆汁分泌抑制作用の役割を特定します。

# Google translation/AETC trial

## CORRIGENDA

### [Corrigendum to “The Serosal Immune System of the Thorax in Toxicology”](#)

Christine F Kuper, Jolanda van Bilsen, Marcel V W Wijnands

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 279,

*Toxicological Sciences*, 164(1), 2018, 31–38

In Table 1, the checkmark for high-endothelial venules (HEVs) in the spleen is incorrect. The spleen differs from the other secondary lymphoid organs in that lymphocytes in the white pulp do not traffic through the HEVs, but instead, at least in rodents, via capillaries in the marginal zone. This has been corrected in the final version (<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy085>).

## View article

### [Corrigendum to “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. (Mar. 2019) 168 (1) : 280,

*Toxicological Sciences*, 167(1), 2019, 293–304.

The correct units in Tables S3, S5, and S6 are “fmol/mg protein,” whereas no units should be specified in Table S4, which presents data as a ratio.

### [Corrigendum to “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. (Mar. 2019) 168 (1) : 281,

# Google translation/AETC trial

*Toxicological Sciences*, 167(1), 2019, 249–257

In the original publication, Figure 3 was a draft figure that had not been edited and contained the wrong representative western blot. The statistics and the data in the article were correct, but the picture was not. The correct figure has been included in the final publication and is also shown below.

## [Corrigendum to “Sex-Related Differences in Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes: A New Model System with Human iPSC-CMs”](#)

Jianhua Huo, Feng Wei, Chengzhong Cai, Beverly Lyn-Cook, Li Pang

Toxicol. Sci. (Mar. 2019) 168 (1) : 282,

*Toxicological Sciences*, 2018, 1–5, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy239>

In Table 1, the effect of JNJ 303 has been corrected to “NA” in the last column.