

LOOK INSIDE TOXSCI

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

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 283–284,

Original	Google translation
A couple of years ago, I wrote an editorial about the challenges facing young investigators in toxicology. I was recently reminded of the professional angst I described then and how mentors can help trainees deal with these challenges. I believe mentorship should be conducted in the same way science is conducted in the lab. One must allow for experimentation and recognize the utility of small experiments. Encourage trainees to attend seminars, meetings, courses, and events that allow them to explore a variety of career paths. Ask them about their experiences. Help them analyze the data just as one would at lab meeting. It may be...	数年前、私は毒物学の若い研究者が直面する課題についての論説を書きました。私は最近、私がその時に説明した専門家の不安と、メンターがこれらの課題に対処する研修生をどのように助けることができるかを思い出しました。メンターシップは、科学が研究室で行われるのと同じ方法で行われるべきだと思います。実験を可能にし、小規模な実験の有用性を認識しなければなりません。研修生がセミナー、会議、コース、イベントに参加して、さまざまなキャリアパスを探索できるようにします。彼らの経験について彼らに尋ねてください。ラボミーティングのときと同じように、データの分析を支援します。そうかも知れない...

EDITORIAL

[2018 Toxicological Sciences Papers of the Year](#)

Wei Zheng, Gary W Miller

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 285–286,

Original	Google translation
Decisions, decisions. Each year the Board of Publications selects a paper published over the previous July-June 12-month	決定、決定。毎年、Board of Publications は、前の 7 月から 6 月の 12 か月間に発行された論文を年間最優秀論文として選択し

Google translation/AETC trial

<p>period as the Paper of the Year. It is always a difficult task. This year the Board decided 2 papers were deserving of the honor of the award. In no particular order, the <i>Toxicological Sciences</i> Paper of the Year Award was awarded to:</p> <p>Abhishek Venkatratnam, Shinji Furuya, Oksana Kosyk, Avram Gold, Wanda Bodnar, Kranti Konganti, David W. Threadgill, Kevin M. Gillespie, David L. Aylor, Fred A. Wright, Weihsueh A. Chiu, and Ivan Rusyn</p> <p>https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx065</p> <p>General toxicological evaluation of chemical biotransformation has relied on a limited number of animal...</p>	<p>ます。それは常に難しい仕事です。今年、理事会は2つの論文が賞の名誉に値すると判断しました。 Toxicological Sciences Paper of the Year Award は、順不同で以下に授与されました。</p> <p>Abhishek Venkatratnam、Furuya Shinji、Oksana Kosyk、Avram Gold、Wanda Bodnar、Kranti Konganti、David W. Threadgill、Kevin M. Gillespie、David L. Aylor、Fred A. Wright、Weihsueh A. Chiu、Ivan Rusyn</p> <p>https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx065</p> <p>化学的生体内変化の一般的な毒物学的評価は、限られた数の動物に依存しています...</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

MACROPHAGES IN LUNG INJURY AND FIBROSIS

Role of Macrophages in Acute Lung Injury and Chronic Fibrosis Induced by Pulmonary Toxicants

Debra L Laskin, Rama Malaviya, Jeffrey D Laskin

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 287–301,

Original	Google translation
<p>A diverse group of toxicants has been identified that cause injury to the lung including gases (eg, ozone, chlorine), particulates/aerosols (eg, diesel exhaust, fly ash, other combustion products, mustards, nanomaterials, silica, asbestos), chemotherapeutics (eg, bleomycin), and radiation. The pathologic response to these toxicants depends on the dose and duration of exposure and their physical/chemical properties. A</p>	<p>ガス（オゾン、塩素など）、微粒子/エアロゾル（ディーゼル排気、フライアッシュ、その他の燃焼生成物、マスタード、ナノ材料、シリカ、アスベストなど）、化学療法薬など、肺に傷害を引き起こすさまざまな毒性物質グループが特定されています。（例、ブレオマイシン）、および放射線。これらの毒物に対する病理学的反応は、曝露の用量と期間、およびそれらの物理的/化学的特性に依存します。肺毒物暴露に対する一般的な反応は、組織損傷部位での炎症性/細胞傷</p>

Google translation/AETC trial

common response to pulmonary toxicant exposure is an accumulation of proinflammatory/cytotoxic M1 macrophages at sites of tissue injury, followed by the appearance of anti-inflammatory/wound repair M2 macrophages. It is thought that the outcome of the pathogenic responses to toxicants depends on the balance in the activity of these macrophage subpopulations. Overactivation of either M1 or M2 macrophages leads to injury and disease pathogenesis. Thus, the very same macrophage-derived mediators, released in controlled amounts to destroy injurious materials and pathogens (eg, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, proteases, tumor necrosis factor α) and initiate wound repair (eg, transforming growth factor β , connective tissue growth factor, vascular endothelial growth factor), can exacerbate acute lung injury and/or induce chronic disease such as fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma, when released in excess. This review focuses on the role of macrophage subsets in acute lung injury and chronic fibrosis. Understanding how these pathologies develop following exposure to toxicants, and the contribution of resident and inflammatory macrophages to disease pathogenesis may lead to the development of novel approaches for treating lung diseases.

害性 M1 マクロファージの蓄積であり、その後には抗炎症/創傷修復 M2 マクロファージが出現します。毒性物質に対する病原性応答の結果は、これらのマクロファージ亜集団の活性のバランスに依存すると考えられています。M1 または M2 マクロファージの過剰活性化は、傷害および疾患の病因につながります。したがって、有害物質および病原体（例えば、活性酸素種、活性窒素種、プロテアーゼ、腫瘍壊死因子 α ）を破壊し、創傷修復を開始するために制御された量で放出される非常に同じマクロファージ由来メディエーター結合組織成長因子、血管内皮成長因子）は、過剰に放出されると、急性肺損傷を悪化させたり、線維症、慢性閉塞性肺疾患、喘息などの慢性疾患を誘発したりします。このレビューは、急性肺損傷および慢性線維症におけるマクロファージサブセットの役割に焦点を当てています。毒性物質への暴露後にこれらの病態がどのように発生するか、および常在性および炎症性マクロファージの疾患病因への寄与を理解することは、肺疾患を治療するための新しいアプローチの開発につながる可能性があります。

Google translation/ AETC trial

LUNG CELL TYPES AND IN VITRO TOXICITY MODELS

[Refining *In Vitro* Toxicity Models: Comparing Baseline Characteristics of Lung Cell Types](#)

Henry Lujan, Michael F Criscitiello, Amanda S Hering, Christie M Sayes

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 302–314,

Original	Google translation
<p>There is an ever-evolving need in the field of <i>in vitro</i> toxicology to improve the quality of experimental design, ie, from ill-defined cell cultures to well-characterized cytotoxicological models. This evolution is especially important as environmental health scientists begin to rely more heavily on cell culture models in pulmonary toxicology studies. The research presented in this study analyzes the differences and similarities of cells derived from two different depths of the human lung with varying phenotypes. We compared cell cycle and antioxidant-related mRNA and protein concentrations of primary, transformed, and cancer-derived cell lines from the upper and lower airways. In all, six of the most commonly used cell lines reported in <i>in vitro</i> toxicology research papers were included in this study (ie, PTBE, BEAS-2B, A549, PSAE, Met-5A, and Calu-3). Comparison of cell characteristics was accomplished through molecular biology (q-PCR, ELISA, and flow cytometry) and microscopy (phase and fluorescence)</p>	<p><i>n vitro</i> 毒性学の分野では、実験デザインの品質を改善する、つまり、明確に定義されていない細胞培養から十分に特徴づけられた細胞毒性モデルまで、常に進化するニーズがあります。環境衛生の科学者が肺毒物学研究で細胞培養モデルに大きく依存し始めるため、この進化は特に重要です。この研究で提示された研究は、異なる表現型を持つ人間の肺の2つの異なる深さに由来する細胞の違いと類似性を分析します。上気道および下気道からのプライマリ、形質転換、およびがん由来の細胞株の細胞周期と抗酸化関連mRNAおよびタンパク質濃度を比較しました。全体として、<i>in vitro</i> 毒性学の研究論文で報告されている最も一般的に使用されている6つの細胞株（PTBE、BEAS-2B、A549、PSAE、Met-5A、およびCalu-3）が含まれています。細胞の特性の比較は、分子生物学（q-PCR、ELISA、フローサイトメトリー）および顕微鏡法（位相および蛍光）技術、ならびに細胞の酸化ストレスエンドポイント分析によって達成されました。統計分析を使用して各細胞タイプの応答を比較した後、結果は、細胞周期調節因子のバックグラウンドレベル、固有の抗酸化能力、炎症誘発性状態、および異なる毒物学的応答の有意差を確認しました。分析されたデータは、細胞特性の理解</p>

Google translation/AETC trial

techniques as well as cellular oxidative stress endpoint analyses. After comparing the responses of each cell type using statistical analyses, results confirmed significant differences in background levels of cell cycle regulators, inherent antioxidant capacity, pro-inflammatory status, and differential toxicological responses. The analyzed data improve our understanding of the cell characteristics, and in turn, aids in more accurate interpretation of toxicological results. Our conclusions suggest that <i>in vitro</i> toxicology studies should include a detailed cell characterization component in published papers.	を向上させ、さらに、毒性学的結果のより正確な解釈を支援します。私たちの結論は、 <i>in vitro</i> での毒物学研究には、発表された論文に詳細な細胞特性評価要素を含めるべきであることを示唆しています。
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

SAFETY STUDY OF GMO MAIZE

[The GMO90+ Project: Absence of Evidence for Biologically Meaningful Effects of Genetically Modified Maize-based Diets on Wistar Rats After 6-Months Feeding Comparative Trial](#)

Xavier Coumoul, Rémi Servien, Ludmila Juricek, Yael Kaddouch-Amar, Yannick Lippi ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 315–338,

Original	Google translation
The GMO90+ project was designed to identify biomarkers of exposure or health effects in Wistar Han RCC rats exposed in their diet to 2 genetically modified plants (GMP) and assess additional information with the use of metabolomic and transcriptomic techniques. Rats were fed for 6-months with 8 maize-based diets	GMO90 +プロジェクトは、2つの遺伝子組み換え植物（GMP）に食事で曝露した Wistar Han RCC ラットの曝露または健康への影響のバイオマーカーを特定し、メタボロームおよびトランスクリプトーム技術を使用して追加情報を評価するように設計されました。ラットに 6 か月間、MON810（11%および 33%）または NK603 穀物（グ

Google translation/AETC trial

at 33% that comprised either MON810 (11% and 33%) or NK603 grains (11% and 33% with or without glyphosate treatment) or their corresponding near-isogenic controls. Extensive chemical and targeted analyses undertaken to assess each diet demonstrated that they could be used for the feeding trial. Rats were necropsied after 3 and 6 months. Based on the Organization for Economic Cooperation and Development test guideline 408, the parameters tested showed a limited number of significant differences in pairwise comparisons, very few concerning GMP versus non-GMP. In such cases, no biological relevance could be established owing to the absence of difference in biologically linked variables, dose-response effects, or clinical disorders. No alteration of the reproduction function and kidney physiology was found. Metabolomics analyses on fluids (blood, urine) were performed after 3, 4.5, and 6 months. Transcriptomics analyses on organs (liver, kidney) were performed after 3 and 6 months. Again, among the significant differences in pairwise comparisons, no GMP effect was observed in contrast to that of maize variety and culture site. Indeed, based on transcriptomic and metabolomic data, we could differentiate MON- to NK-based diets. In conclusion, using this experimental design, no biomarkers of adverse health effect could

リホサート処理の有無にかかわらず **11%** および **33%** またはそれらに対応するほぼ同質遺伝子のコントロールを含む **33%** の **8** つのトウモロコシベースの食事を与えました。各食事を評価するために行われた広範な化学分析および標的的分析は、それらが摂食試験に使用できることを実証しました。ラットは **3** ヶ月および **6** ヶ月後に剖検された。経済協力開発機構試験ガイドライン **408** に基づいて、試験されたパラメーターは、ペアワイズ比較で限られた数の有意差を示し、**GMP** と非 **GMP** に関してはほとんどありませんでした。このような場合、生物学的に関連する変数、用量反応効果、または臨床的障害に違いがないため、生物学的関連性は確立できません。生殖機能と腎臓の生理機能の変化は認められませんでした。液体（血液、尿）のメタボロミクス分析は、**3**、**4.5**、および **6** か月後に実行されました。臓器（肝臓、腎臓）のトランスクリプトーム解析は、**3** か月後と **6** か月後に行われました。繰り返しますが、ペアワイズ比較の有意差の中で、トウモロコシの品種と栽培地の効果とは対照的に、**GMP** 効果は観察されませんでした。実際、トランスクリプトームおよびメタボロームのデータに基づいて、**MON** ベースの食事と **NK** ベースの食事を区別できました。結論として、この実験デザインを使用すると、健康に悪影響を与えるバイオマーカーは、同質遺伝子に近い非 **GMP** コントロールの消費と比較して、**GMP** ダイエットの消費に起因するものではありません。

be attributed to the consumption of GMP diets in comparison with the consumption of their near-isogenic non-GMP controls.	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

XIAP AND SYNERGISTIC TOXICITY IN LIVER CELLS

The Critical Role of X Chromosome-Linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP) in Differential Synergism Induced by Pentachlorophenol and Copper-1,10-Phenanthroline Complex in Normal and Cancer Liver Cells

Zhi-Guo Sheng, Chen Shen, Rui-Mei Fan, Xi-Juan Chao, Yu-Xiang Liu ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 339–348,

Original	Google translation
Chemical pollutants often co-occur and can interact to cause unexpected combined toxic effects. Both pentachlorophenol (PCP) and copper-1,10-phenanthroline [Cu(OP) ₂], used as wood preservatives, coexist in fluids and tissues of ordinary population. Our previous studies demonstrate that a combination of subtoxic PCP and Cu(OP) ₂ causes synergistic toxicity on <i>Escherichia coli</i> and hepatocarcinoma cells. However, it is not clear whether this effect also occurs in normal hepatocytes; and if so, what are the differences as compared with the hepatocarcinoma cells. We demonstrate that the combination of low-toxic PCP and Cu(OP) ₂ (0–1.6 μM; PCP/Cu(OP) ₂ molar ratio: 2:1) induces a concentration-dependent intracellular copper accumulation, apoptosis, caspase-3/9 activation, depolarization of mitochondrial membrane potential, and	化学汚染物質はしばしば共起し、相互作用して予期しない複合毒性効果を引き起こす可能性があります。木材防腐剤として使用されるペンタクロロフェノール (PCP) と銅-1,10-フェナントロリン[Cu (OP) 2]の両方は、通常の人口の液体と組織に共存します。私たちの以前の研究は、亜毒性 PCP と Cu (OP) 2 の組み合わせが大腸菌と肝癌細胞に相乗的な毒性を引き起こすことを示しています。しかし、この効果が正常な肝細胞でも発生するかどうかは明らかではありません。もしそうなら、肝癌細胞と比較した場合の違いは何ですか。低毒性 PCP と Cu (OP) 2 (0-1.6 (μM; PCP / Cu (OP) 2 モル比 : 2 : 1) の組み合わせが濃度依存性の細胞内銅蓄積、アポトーシス、カスパーゼ 3 を誘導することを実証します。 / 9 活性化、ミトコンドリア膜電位の脱分極、および酸化ストレス (活性酸素種の増加およびグルタチオン/酸化型グルタチオン比の減少) 正常肝細胞 HL-7702 および肝癌 HepG2 細胞の両方。ただし、HepG2 細胞

Google translation/ AETC trial

<p>oxidative stress (reactive oxygen species increasing and glutathione/oxidized glutathione ratio decreasing) in both normal hepatocytes HL-7702 and hepatocarcinoma HepG2 cells. However, HepG2 cells are more susceptible to the above molecular events as compared with HL-7702 cells. Further data reveal that PCP/Cu(OP)₂ markedly decreases X chromosome-linked inhibitor of apoptosis (XIAP), p-ERK-1/2, and p-JNK protein expression in HepG2, but not HL-7702. Overexpression of XIAP gene in HepG2 significantly blocks PCP/Cu(OP)₂-induced cytotoxicity, caspase activity, apoptosis, ROS accumulation, and antioxidant genes expression. These results suggest that the combination of low-toxic PCP and Cu(OP)₂ preferentially induce synergistic cytotoxicity in human hepatocarcinoma cells by XIAP-ROS-apoptosis pathway, compared with the normal hepatocytes. The present data not only confirm the synergistic toxicity of PCP/Cu(OP)₂ combination in normal liver cells, but also suggest a possible opportunity in developing new therapeutic approaches for liver cancer by sensitizing cancer cells to chemotherapy.</p>	<p>は、HL-7702 細胞と比較して、上記の分子イベントの影響を受けやすくなっています。さらにデータは、PCP / Cu (OP) 2 が HepG2 の X 染色体連鎖阻害剤 (XIAP)、p-ERK-1 / 2、および p-JNK タンパク質の発現を著しく減少させるが、HL-7702 は減少させないことを明らかにした。HepG2 で XIAP 遺伝子の過剰発現は、PCP / Cu (OP) 2 により誘導される細胞毒性、カスパーゼ活性、アポトーシス、ROS 蓄積、および抗酸化遺伝子の発現を大幅にブロックします。これらの結果は、低毒性の PCP と Cu (OP) 2 の組み合わせが、正常肝細胞と比較して、XIAP-ROS アポトーシス経路によりヒト肝癌細胞の相乗的細胞毒性を優先的に誘導することを示唆しています。現在のデータは、正常肝細胞における PCP / Cu (OP) 2 の組み合わせの相乗毒性を確認するだけでなく、化学療法に対して癌細胞を感作することにより、肝臓癌の新しい治療法を開発する可能性を示唆しています。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EXPANDING AOP KNOWLEDGE

[Extracting and Benchmarking Emerging Adverse Outcome Pathway Knowledge](#)

Nathan L Pollesch, Daniel L Villeneuve, Jason M O'Brien

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 349–364,

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>As the community of toxicological researchers, risk assessors, and risk managers adopt the adverse outcome pathway (AOP) framework for organizing toxicological knowledge, the number and diversity of AOPs in the online AOP knowledgebase (KB) continues to grow. To track and investigate this growth, AOPs in the AOP-KB were assembled into a single network. Summary measures on the current state of the AOP-KB and the overall connectivity and structural features of the resulting network were calculated. Our results show that networking the 187 user-defined AOPs currently described in the AOP-KB resulted in the emergence of 9405 unique, previously undescribed, linear AOPs (LAOPs). To investigate patterns in this emerging knowledge, we assembled the AOP-KB network retrospectively by sequentially adding each of the 187 user-defined AOPs and found that the creation of new AOPs that borrowed components from previously existing AOPs in the KB most described emergence of new LAOPs. However, the introduction of nonadjacent key event relationships and cycles among KEs also play key roles in emergent LAOPs. We provide examples of how to identify application-specific critical paths from this large number of LAOPs. Our research shows that the global AOP</p>	<p>毒物学研究者、リスク評価者、およびリスク管理者のコミュニティが毒物学の知識を整理するために有害転帰経路（AOP）フレームワークを採用するにつれて、オンライン AOP ナレッジベース（KB）の AOP の数と多様性は拡大し続けています。この成長を追跡して調査するために、AOP-KB の AOP を単一のネットワークにまとめました。AOP-KB の現在の状態と、結果として得られるネットワークの全体的な接続性と構造的特徴に関する要約測定値が計算されました。結果は、AOP-KB で現在記述されている 187 個のユーザー定義 AOP をネットワーク化すると、9405 固有の、これまでに記述されていない線形 AOP（LAOP）が出現したことを示しています。この新しい知識のパターンを調査するために、187 個のユーザー定義 AOP のそれぞれを順番に追加することにより、AOP-KB ネットワークを遡及的に組み立て、KB 内の既存の AOP からコンポーネントを借用した新しい AOP の作成が、新しい LAOP。ただし、KE 間の非隣接キーイベント関係とサイクルの導入は、緊急 LAOP でも重要な役割を果たします。この多数の LAOP からアプリケーション固有のクリティカルパスを識別する方法の例を示します。私たちの研究は、グローバルな AOP ネットワークが、新たな毒物学の知識源としてかなりの価値を持っていることを示しています。これらの調査結果は、この緊急情報の性質を理解するのに役立つだけでなく、AOP-KB の将来の開発、およびこの豊富な情報を特定のアプリケーションに合わせて調整する方法を管理</p>

Google translation/AETC trial

network may have considerable value as a source of emergent toxicological knowledge. These findings are not only helpful for understanding the nature of this emergent information but can also be used to manage and guide future development of the AOP-KB, and how to tailor this wealth of information to specific applications.	およびガイドするためにも使用できます。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

ARRYTHMIC POTENTIAL ON hERG AND POTASSIUM CURRENTS

[Evaluation of Possible Proarrhythmic Potency: Comparison of the Effect of Dofetilide, Cisapride, Sotalol, Terfenadine, and Verapamil on hERG and Native \$I_{Kr}\$ Currents and on Cardiac Action Potential](#)

Péter Orvos, Zsófia Kohajda, Jozefina Szlovák, Péter Gazdag, Tamás Árpádfy-Lovas ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 365–380,

Original	Google translation
The proarrhythmic potency of drugs is usually attributed to the I_{Kr} current block. During safety pharmacology testing analysis of I_{Kr} in cardiomyocytes was replaced by <i>human ether-a-go-go-related gene</i> (hERG) test using automated patch-clamp systems in stable transfected cell lines. Aim of this study was to compare the effect of proarrhythmic compounds on hERG and I_{Kr} currents and on cardiac action potential. The hERG current was measured by using both automated and manual patch-clamp methods on HEK293 cells. The native ion currents (I_{Kr} , I_{NaL} , I_{CaL}) were recorded from rabbit ventricular myocytes by manual	薬物の催不整脈効力は通常、 I_{Kr} の現在のブロックに起因します。安全性薬理試験中、心筋細胞における I_{Kr} の分析は、安定したトランスフェクト細胞株の自動パッチクランプシステムを使用したヒトエーテル-ア-ゴ-ゴ-ゴ関連遺伝子 (hERG) テストに置き換えられました。この研究の目的は、hERG および I_{Kr} 電流と心臓活動電位に対する催不整脈化合物の効果を比較することでした。hERG 電流は、HEK293 細胞で自動および手動のパッチクランプ法を使用して測定されました。自然のイオン電流 (I_{Kr} 、 I_{NaL} 、 I_{CaL}) は、ウサギの心室筋細胞から手動パッチクランプ技術によって記録されました。ウサギの心室筋と病気にかかっていないヒトのドナーの心臓の活動電位を、従来の微小電極法によって研究しました。

Google translation/ AEC trial

<p>patch-clamp technique. Action potentials in rabbit ventricular muscle and undiseased human donor hearts were studied by conventional microelectrode technique. Dofetilide, cisapride, sotalol, terfenadine, and verapamil blocked hERG channels at 37°C with an IC₅₀ of 7 nM, 18 nM, 343 μM, 165 nM, and 214 nM, respectively. Using manual patch-clamp, the IC₅₀ values of sotalol and terfenadine were 78 μM and 31 nM, respectively. The IC₅₀ values calculated from I_{Kr} measurements at 37°C were 13 nM, 26 nM, 52 μM, 54 nM, and 268 nM, respectively. Cisapride, dofetilide, and sotalol excessively lengthened, terfenadine, and verapamil did not influence the action potential duration. Terfenadine significantly inhibited I_{NaL} and moderately I_{CaL}, verapamil blocked only I_{CaL}. Automated hERG assays may over/underestimate proarrhythmic risk. Manual patch-clamp has substantially higher sensitivity to certain drugs. Action potential studies are also required to analyze complex multichannel effects. Therefore, manual patch-clamp and action potential experiments should be a part of preclinical safety tests.</p>	<p>ドフェチリド、シサプリド、ソタロール、テルフェナジン、およびベラパミルは、それぞれ 7 nM、18 nM、343 μM、165 nM、および 214 nM の IC₅₀ で 37° C で hERG チャンネルをブロックしました。手動パッチクランプを使用した場合、ソタロールとテルフェナジンの IC₅₀ 値は、それぞれ 78 μM と 31 nM でした。37° C での I_{Kr} 測定から計算された IC₅₀ 値は、それぞれ 13 nM、26 nM、52 μM、54 nM、および 268 nM でした。シサプリド、ドフェチリド、ソタロールが過度に長くなった場合、テルフェナジン、ベラパミルは活動電位の持続時間に影響しませんでした。テルフェナジンは、I_{NaL} と中程度の I_{CaL} を有意に抑制し、ベラパミルは I_{CaL} のみを遮断しました。自動化された hERG アッセイは、催不整脈リスクを過大/過小評価する可能性があります。手動パッチクランプは、特定の薬物に対して実質的に高い感度を持っています。複雑なマルチチャンネル効果を分析するには、活動電位研究も必要です。したがって、手動のパッチクランプおよび活動電位実験は、前臨床安全性試験の一部である必要があります。</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SMOX AND ISCHEMIA-INDUCED BRAIN INFLAMMATION

[Targeting Smox Is Neuroprotective and Ameliorates Brain Inflammation in Cerebral Ischemia/Reperfusion Rats](#)

Jiawei Fan, Mei Chen, Xiyang Wang, Zhijie Tian, Jinwu Wang ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 381–393,

Google translation/ AEC trial

Original	Google translation
<p>Spermine oxidase (Smox) is a member of the polyamine oxidases and has been demonstrated to be involved in ischemic brain damage. In this study, we found that Smox expression was increased in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model and in cultured primary neurons after oxygen-glucose deprivation and reoxygenation (OGD/R). Smox downregulation by the adeno-associated virus RNA interference system significantly reduced the MCAO-induced brain infarct volume and neurological deficits and decreased neuronal apoptosis and inflammatory reactions. In addition, significant microglial activation and increased IL-6 and TNF-α expression were observed in microglia treated with supernatant from neurons after OGD/R. However, a significant reduction in microglial activation as well as IL-6 and TNF-α expression was observed in microglia treated with supernatant from Smox downregulated neurons after OGD/R. Therefore, the results indicated that Smox is an important mediator of cerebral ischemia injury and may be a therapeutic target for cerebral ischemia patients.</p>	<p>スperlミンオキシダーゼ (Smox) はポリアミンオキシダーゼのメンバーであり、虚血性脳損傷に関与することが実証されています。本研究では、ラット中大脳動脈閉塞 (MCAO) モデルおよび酸素グルコース欠乏および再酸素化 (OGD / R) 後の培養初代ニューロンで Smox 発現が増加することを発見しました。アデノ随伴ウイルス RNA 干渉システムによるスモックスのダウンレギュレーションは、MCAO によって誘発される脳梗塞の体積と神経学的欠損を大幅に減らし、ニューロンのアポトーシスと炎症反応を減少させました。さらに、OGD / R 後にニューロンの上清で処理したミクログリアでは、有意なミクログリア活性化と IL-6 および TNF-α 発現の増加が観察されました。ただし、OGD / R 後に Smox ダウンレギュレートされたニューロンの上清で処理されたミクログリアでは、ミクログリアの活性化と IL-6 および TNF-α 発現の有意な減少が観察されました。したがって、結果は、Smox が脳虚血傷害の重要なメディエーターであり、脳虚血患者の治療標的となる可能性があることを示しています。</p>

PLACENTAL TRANSPORTERS AND ZEARALENONE TOXICITY

[Placental BCRP/ABCG2 Transporter Prevents Fetal Exposure to the Estrogenic Mycotoxin Zearalenone](#)

John T Szilagyi, Ludwik Gorczyca, Anita Brinker, Brian Buckley, Jeffrey D Laskin ...

Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 394–404,

Original	Google translation
<p>In the placenta, the breast cancer resistance protein (BCRP)/<i>ABCG2</i> efflux transporter limits the maternal-to-fetal transfer of drugs and chemicals. Previous research has pointed to the estrogenic mycotoxin zearalenone as a potential substrate for BCRP. Here, we sought to assess the role of the BCRP transporter in the transplacental disposition of zearalenone during pregnancy. In vitro transwell transport assays employing BCRP/Bcrp-transfected Madine-Darby canine kidney cells and BeWo trophoblasts with reduced BCRP expression were used to characterize the impact of BCRP on the bidirectional transport of zearalenone. In both models, the presence of BCRP protein increased the basolateral-to-apical transport and reduced the apical-to-basolateral transport of zearalenone over a 2-h period. In vivo pharmacokinetic analyses were then performed using pregnant wild-type and <i>Bcrp</i>^{-/-} mice after a single tail vein injection of zearalenone. Zearalenone and its metabolite α-zearalenol were detectable in serum, placentas, and fetuses from all animals, and β-zearalenol was detected in serum and fetuses, but not placentas. There were no significant differences in the maternal serum concentrations of any</p>	<p>胎盤では、乳癌耐性タンパク質 (BCRP) / <i>ABCG2</i> 排出トランスポーターが、薬物や化学物質の母体から胎児への移行を制限します。以前の研究は、BCRP の潜在的な基質としてのエストロゲン性マイコトキシンであるゼアラレノン指摘しています。ここでは、妊娠中のゼアラレノンの経胎盤的性質における BCRP トランスポーターの役割を評価しようとしてしました。BCRP / <i>Bcrp</i> をトランスフェクトした Madine-Darby イヌ腎細胞と BCRP 発現が低下した BeWo 栄養芽層を用いた <i>in vitro</i> トランスウェル輸送アッセイを使用して、ゼアラレノンの双方向輸送に対する BCRP の影響を特徴付けました。両方のモデルで、BCRP タンパク質の存在により、ゼアラレノンの基底外側から頂端への輸送が増加し、2 時間にわたって頂端から基底外側への輸送が減少しました。次に、ゼアラレノンの単尾静脈注射後、妊娠した野生型および <i>Bcrp</i>^{-/-} マウスを使用して、生体内薬物動態分析を実施した。ゼアラレノンとその代謝物である α-ゼアラレノールは、すべての動物の血清、胎盤、胎児で検出され、β-ゼアラレノールは胎盤ではなく血清と胎児で検出されました。2 つの遺伝子型間で検体の母体血清濃度に有意差はなかった。 <i>Bcrp</i>^{-/-} マウスでは、ゼアラレノン、α-ゼアラレノール、および β-ゼアラレノールの遊離胎児濃度は、野生型マウスと比較して、それぞれ 115%、84%、および 150% 増加しました。遊離型ゼアラレノンおよび α-ゼアラレノールの濃度は、野</p>

Google translation/AETC trial

analytes between the two genotypes. In Bcrp ^{-/-} mice, the free fetal concentrations of zearalenone, α -zearalenol, and β -zearalenol were increased by 115%, 84%, and 150%, respectively, when compared with wild-type mice. Concentrations of free zearalenone and α -zearalenol were elevated 145% and 78% in Bcrp ^{-/-} placentas, respectively, when compared with wild-type placentas. Taken together, these data indicate that the placental BCRP transporter functions to reduce the fetal accumulation of zearalenone, which may impact susceptibility to developmental toxicities associated with in utero zearalenone exposure.	生型胎盤と比較した場合、それぞれ Bcrp ^{-/-} 胎盤で 145% および 78% 上昇した。まとめると、これらのデータは、胎盤 BCRP トランスポーターがゼアラレノンの胎児蓄積を減らすように機能し、それが子宮内ゼアラレノン暴露に関連する発達毒性の感受性に影響を与える可能性があることを示しています。
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3,5-DMA, OXIDATIVE STRESS, AND NEURODEVELOPMENTAL TOXICITY [In Vitro and In Vivo Analysis of the Effects of 3,5-DMA and Its Metabolites in Neural Oxidative Stress and Neurodevelopmental Toxicity](#)

Ming-Wei Chao, Hui-Chuan Kuo, Sih-Yu Tong, Yu-Shiu Yang, Yu-Chen Chuang ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 405–419,

Original	Google translation
3,5-Dimethylaniline (3,5-DMA), a monocyclic aromatic amine, is widely present in a spectrum of sources including tobacco, dyes, combustion products, and suspended particulates. 3,5-DMA and its metabolites form superoxides, resulting in apoptosis or oncogenesis. Data of a direct effect of 3,5-DMA on the nervous system, especially the developing brain, are	単環式芳香族アミンである 3,5-ジメチルアニリン (3,5-DMA) は、タバコ、染料、燃焼生成物、浮遊微粒子などのさまざまな発生源に広く存在します。 3,5-DMA とその代謝物はスーパーオキシドを形成し、アポトーシスまたは発癌を引き起こします。神経系、特に発達中の脳に対する 3,5-DMA の直接的な影響に関するデータは不足しています。したがって、これらの化合物が神経細胞毒性を引き起こし、神経突起構造の発

Google translation/AETC trial

lacking. Therefore, we investigated the effects of 3,5-DMA and its metabolites on fetal neurite growth and brain development using in vitro cell cultures of primary cortical neurons to observe whether these compounds caused neuronal cytotoxicity and affected neurite structural development. With increasing concentrations of 3,5-DMA (10, 50, 100, 500, 1000 μ M) and its major metabolite 5-dimethylaminophenol (3,5-DMAP) (10, 50, 100, 500, 1000 μ M), reactive oxygen species (ROS), cytotoxicity, and DNA damage increased significantly in the cells and dendritic arborization decreased. The addition of 5 mM *N*-acetylcysteine, an ROS scavenger, reduced ROS in the cells and alleviated the neuronal damage. In vivo studies in Sprague Dawley pregnant rats suggested that exposure to 3,5-DMA (10, 30, 60, 100 mg/kg/day) subcutaneously from GD15 to GD17 led to fetal cerebral cortex thinning. BrdU labeling showed that 3,5-DMA reduced the number and generation of cortical cells. To detect the laminar position of newly generated neurons, cortex layer markers such as *Satb2*, *Ctip2*, and *Tbr1* were used. 3,5-DMA perturbed the cortical layer distribution in developing fetal rats. In summary, this is the first study to provide evidence for 3,5-DMA and its metabolites causing anomalies of the fetal central nervous system development through ROS production.

達に影響を与えるかどうかを観察するために、一次皮質ニューロンの *in vitro* 細胞培養を使用して、胎児の神経突起成長および脳発達に対する 3,5-DMA およびその代謝産物の影響を調査しました。 3,5-DMA (10, 50, 100, 500, 1000 μ M) およびその主要代謝物 5-ジメチルアミノフェノール (3,5-DMAP) (10, 50, 100, 500, 1000, μ M) の濃度が増加すると、活性酸素種 (ROS)、細胞毒性、および DNA 損傷が細胞内で大幅に増加し、樹状突起の樹枝状化が減少しました。 ROS スカベンジャーである 5 μ m *N*-アセチルシステインの添加により、細胞内の ROS が減少し、ニューロンの損傷が軽減されました。 Sprague Dawley 妊娠ラットの *in vivo* 研究では、GD15 から GD17 に 3,5-DMA (10, 30, 60, 100 μ mg / kg / 日) を皮下投与すると胎児の脳皮質が薄くなることが示唆されました。 BrdU 標識は、3,5-DMA が皮質細胞の数と生成を減少させることを示しました。新しく生成されたニューロンの層状位置を検出するために、*Satb2*、*Ctip2*、*Tbr1* などの皮質層マーカーが使用されました。 3,5-DMA は、発達中の胎児ラットの皮質層分布を混乱させた。要約すると、これは、ROS の生産を通じて胎児の中枢神経系の発達の異常を引き起こす 3,5-DMA とその代謝物の証拠を提供する最初の研究です。

Google translation/AETC trial

OP FLAME RETARDANTS AND BONE OSSIFICATION

[Effects of Organophosphate Ester Flame Retardants on Endochondral Ossification in Ex Vivo Murine Limb Bud Cultures](#)

Han Yan, Barbara F Hales

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 420–429,

Original	Google translation
<p>Phasing out the usage of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants (FRs) in consumer products led to their widespread replacement with organophosphate ester (OPE) FRs, despite scarce safety data. PBDE exposures were associated with the suppression of endochondral ossification but little is known about the effects of OPEs on bones. Here, we used a novel ex vivo murine limb bud culture system to compare the effects of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) with those of several OPEs. Gestation day 13 embryos were collected from transgenic CD1 mice expressing fluorescent markers for the major stages of endochondral ossification: COL2A1-ECFP (chondrogenesis), COL10A1-mCherry (early osteogenesis), and COL1A1-YFP (late osteogenesis). Limbs were excised and cultured for 6 days in the presence of vehicle, BDE-47, or an OPE FR: triphenyl phosphate (TPHP), <i>tert</i>-butylphenyl diphenyl phosphate (BPDP), tris(methylphenyl) phosphate (TMPP), or isopropylated</p>	<p>消費者製品でのポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) 難燃剤 (FR) の使用を段階的に廃止したことにより、安全性データが乏しいにもかかわらず、有機リン酸エステル (OPE) FR との広範囲な代替が可能になりました。PBDE 暴露は、軟骨内骨化の抑制と関連していたが、骨に対する OPE の影響についてはほとんど知られていない。ここでは、2,2'、4,4'-テトラブロモジフェニルエーテル (BDE-47) の効果をいくつかの OPE の効果と比較するために、新しい <i>ex vivo</i> マウス肢芽培養システムを使用しました。妊娠 13 日目の胚は、軟骨内骨化の主要な段階の COL2A1-ECFP (軟骨形成)、COL10A1-mCherry (初期骨形成)、および COL1A1-YFP (後期骨形成) の蛍光マーカーを発現するトランスジェニック CD1 マウスから収集されました。四肢を切除し、ビヒクル、BDE-47、または OPE FR の存在下で 6 日間培養した：リン酸トリフェニル (TPHP)、リン酸 <i>tert</i>-ブチルフェニルジフェニル (BPDP)、リン酸トリス (メチルフェニル) (TMPP)、またはイソプロピル化トリフェニルリン酸 (IPPP)。BDE-47 (50 μ M) は、コントロールと比較して、指の軟骨形成の範囲と、<i>radius</i> 骨および尺骨の COL1A1-YFP 発現を減少させました。</p>

Google translation/AETC trial

triphenyl phosphate (IPPP). BDE-47 (50 μM) decreased the extent of chondrogenesis in the digits and COL1A1-YFP expression in the radius and ulna relative to control. In comparison, concentrations of $\geq 1 \mu\text{M}$ of all 4 OPEs limited chondrogenesis; osteogenesis (both COL10A1-mCherry and COL1A1-YFP fluorescence) was markedly inhibited at concentrations $\geq 3 \mu\text{M}$. The expression of <i>Sox9</i> , the master regulator of chondrogenesis, was altered by BDE-47, TPHP, and BPDP. BDE-47 exposure had minimal impact on the expression of <i>Runx2</i> and <i>Sp7</i> , which drive osteogenesis, whereas TPHP and BPDP both suppressed the expression of these transcription factors. These data suggest that OPE FRs may be more detrimental to bone formation than their brominated predecessors.	これと比較して、4つのOPEすべての濃度が $1\mu\text{M}$ 以上の場合、軟骨形成は制限されました。骨形成（COL10A1-mCherryとCOL1A1-YFP蛍光の両方）は、 $\geq 3\mu\text{M}$ の濃度で著しく阻害されました。軟骨形成の主調節因子である <i>Sox9</i> の発現は、BDE-47、TPHP、およびBPDPによって変更されました。BDE-47暴露は、骨形成を促進する <i>Runx2</i> と <i>Sp7</i> の発現に最小限の影響しか与えませんでした。TPHPとBPDPはどちらもこれらの転写因子の発現を抑制しました。これらのデータは、OPE FRが臭素化された前任者よりも骨形成により有害であることを示唆しています。
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TOXCAST SCREENING FOR IODOTHYRONINE DEIODINASE INHIBITION [Screening the ToxCast Phase 1, Phase 2, and e1k Chemical Libraries for Inhibitors of Iodothyronine Deiodinases](#)

Jennifer H Olker, Joseph J Korte, Jeffrey S Denny, Phillip C Hartig, Mary C Cardon ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 430–442,

Original	Google translation
Deiodinase enzymes play an essential role in converting thyroid hormones between active and inactive forms by deiodinating the pro-hormone thyroxine (T4) to the active hormone triiodothyronine (T3) and modifying T4	脱ヨード酵素は、プロホルモンチロキシン（T4）を活性ホルモントリヨードサイロニン（T3）に脱ヨウ素し、T4およびT3を不活性型に修飾することにより、甲状腺ホルモンを活性型と不活性型の間で変換するのに重要な役割を果たします。脱ヨード酵素

Google translation/AETC trial

and T3 to inactive forms. Chemical inhibition of deiodinase activity has been identified as an important endpoint to include in screening chemicals for thyroid hormone disruption. To address the lack of data regarding chemicals that inhibit the deiodinase enzymes, we developed robust *in vitro* assays that utilized human deiodinase types 1, 2, and 3 and screened over 1800 unique chemicals from the U.S. EPA's ToxCast phase 1_v2, phase 2, and e1k libraries. Initial testing at a single concentration identified 411 putative deiodinase inhibitors that produced inhibition of 20% or greater in at least 1 of the 3 deiodinase assays, including chemicals that have not previously been shown to inhibit deiodinases. Of these, 228 chemicals produced enzyme inhibition of 50% or greater; these chemicals were further tested in concentration-response to determine relative potency. Comparisons across these deiodinase assays identified 81 chemicals that produced selective inhibition, with 50% inhibition or greater of only 1 of the deiodinases. This set of 3 deiodinase inhibition assays provides a significant contribution toward expanding the limited number of *in vitro* assays used to identify chemicals with the potential to interfere with thyroid hormone homeostasis. In addition, these results set the groundwork for development and evaluation of structure-activity relationships for

活性の化学的阻害は、甲状腺ホルモン破壊の化学物質のスクリーニングに含める重要なエンドポイントとして特定されています。脱ヨード酵素を阻害する化学物質に関するデータの不足に対処するために、ヒト脱ヨード酵素タイプ 1、2、および 3 を使用した堅牢な *in vitro* アッセイを開発し、US EPA の ToxCast フェーズ 1_v2、フェーズ 2、および e1k から 1800 以上のユニークな化学物質をスクリーニングしましたライブラリ。単一の濃度での初期テストでは、以前に脱ヨウ素酵素を阻害することが示されていなかった化学物質を含む、3 つの脱ヨウ素酵素アッセイの少なくとも 1 つで 20% 以上の阻害を引き起こした 411 推定脱ヨウ素酵素阻害剤を特定しました。これらのうち、228 種類の化学物質が 50% 以上の酵素阻害をもたらしました。これらの化学物質は、相対的な効力を決定するために濃度反応でさらにテストされました。これらのデヨージナーゼアッセイ全体の比較により、選択的阻害を生じる 81 種類の化学物質が特定され、そのうち 1 種類のみが 50% 以上阻害されました。この 3 つのデヨージナーゼ阻害アッセイのセットは、甲状腺ホルモンの恒常性を妨げる可能性のある化学物質を特定するために使用される限られた数の *in vitro* アッセイの拡大に大きく貢献します。さらに、これらの結果は、脱ヨード酵素阻害の構造活性相関の開発および評価の基礎を設定し、脱ヨード酵素阻害の有害な結果を特定するためのさらなる試験のために化学物質の標的選択を通知します。

Google translation/AETC trial

deiodinase inhibition, and inform targeted selection of chemicals for further testing to identify adverse outcomes of deiodinase inhibition.	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

METHYLENE BLUE AND HYDROGEN SULFIDE TOXICITY

[Methylene Blue Administration During and After Life-Threatening Intoxication by Hydrogen Sulfide: Efficacy Studies in Adult Sheep and Mechanisms of Action](#)

Philippe Haouzi, Nicole Tubbs, Joseph Cheung, Annick Judenherc-Haouzi

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 443–459,

Original	Google translation
Exposure to toxic levels of hydrogen sulfide (H ₂ S) produces an acute cardiac depression that can be rapidly fatal. We sought to characterize the time course of the cardiac effects produced by the toxicity of H ₂ S in sheep, a human sized mammal, and to describe the in vivo and in vitro antidotal properties of methylene blue (MB), which has shown efficacy in sulfide intoxicated rats. Infusing NaHS (720 mg) in anesthetized adult sheep produced a rapid dilation of the left ventricular with a decrease in contractility, which was lethal within about 10 min by pulseless electrical activity. MB (7 mg/kg), administered during sulfide exposure, maintained cardiac contractility and allowed all of the treated animals to recover. At a dose of 350 mg NaHS, we were able to produce an intoxication, which led to a persistent decrease in ventricular function for at least 1 h in nontreated animals.	硫化水素 (H ₂ S) の毒性レベルへの暴露は、急速に致命的な急性の心機能低下を引き起こします。ヒトサイズの哺乳類であるヒツジの H ₂ S の毒性によって生じる心臓への影響の経時変化を特徴付け、硫化物中毒で有効性を示したメチレンブルー (MB) の生体内および生体外の解毒特性を説明しようとしてしました。ラット。麻酔したヒツジに NaHS (720 mg) を注入すると、収縮性の低下を伴う左心室の急速な拡張が生じ、これはパルスレス電気活動により約 10 分以内に致命的でした。硫化物への暴露中に投与された MB (7 mg / kg) は、心臓収縮性を維持し、治療されたすべての動物が回復した。350 mg NaHS の投与量では、中毒を引き起こすことができました。これにより、非治療動物で少なくとも 1 時間、心室機能が持続的に低下しました。MB の投与、暴露終了の 3 または 30 分後、すべての遊離 H ₂ S はすでに消失していたが、心収縮性とピルビン酸/乳酸 (P / L) 比が回復した。MB は、少なくとも 4 つの異なるメカニズムを介して解毒効果を発揮することがわかりま

Google translation/AEC trial

Administration of MB, 3 or 30 min <i>after</i> the end of exposure, whereas all free H ₂ S had already vanished, restored cardiac contractility and the pyruvate/lactate (P/L) ratio. We found that MB exerts its antidotal effects through at least 4 different mechanisms: (1) a direct oxidation of free sulfide; (2) an increase in the pool of “trapped” H ₂ S in red cells; (3) a restoration of the mitochondrial substrate-level phosphorylation; and (4) a rescue of the mitochondrial electron chain. In conclusion, H ₂ S intoxication produces acute and long persisting alteration in cardiac function in large mammals even after all free H ₂ S has vanished. MB exerts its antidotal effects against life-threatening sulfide intoxication via multifarious properties, some of them unrelated to any direct interaction with free H ₂ S.	した。(1) 遊離硫化物の直接酸化。(2) 赤血球中の「閉じ込められた」H ₂ Sのプールの増加。(3) ミトコンドリアの基質レベルのリン酸化の回復。(4) ミトコンドリアの電子鎖の救助。結論として、H ₂ S中毒は、すべての遊離H ₂ Sが消失した後でも、大型哺乳類の心臓機能に急性かつ長期にわたる変化をもたらします。MBは、さまざまな特性を介して、生命を脅かす硫化物中毒に対して解毒効果を発揮します。そのいくつかは、遊離H ₂ Sとの直接的な相互作用とは無関係です。
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BROMATE AND EPIGENETIC CHANGES IN RENAL CELLS

[Bromate-induced Changes in p21 DNA Methylation and Histone Acetylation in Renal Cells](#)

Ramya T Kolli, Travis C Glenn, Bradley T Brown, Sukhneeraj P Kaur, Lillie M Barnett ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 460–473,

Original	Google translation
Bromate (BrO ₃) is a water disinfection byproduct (DBP) previously shown to induce nephrotoxicity <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . We recently showed that inhibitors of	Bromate (BrO ₃) は、 <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で腎毒性を誘発することが以前に示された水消毒副産物 (DBP) です。最近、DNA メチルトランスフェラーゼ 5-アザ-2'-デオキシシチジン (5-アザ) およびヒストンデア

Google translation/AETC trial

DNA methyltransferase 5-aza-2'-deoxycytidine (5-Aza) and histone deacetylase trichostatin A (TSA) increased BrO-3 nephrotoxicity whereas altering the expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21. Human embryonic kidney cells (HEK293) and normal rat kidney (NRK) cells were sub-chronically exposed to BrO-3 or epigenetic inhibitors for 18 days, followed by 9 days of withdrawal. DNA methylation was studied using a modification of bisulfite amplicon sequencing called targeted gene bisulfite sequencing. Basal promoter methylation in the human *p21* promoter region was substantially lower than that of the rat DNA. Furthermore, 5-Aza decreased DNA methylation in HEK293 cells at the sis-inducible element at 3 distinct CpG sites located at 691, 855, and 895 bp upstream of transcription start site (TSS). 5-Aza also decreased methylation at the rat *p21* promoter about 250 bp upstream of the *p21* TSS. In contrast, sub-chronic BrO-3 exposure failed to alter methylation in human or rat renal cells. BrO-3 exposure altered histone acetylation in NRK cells at the *p21* TSS, but not in HEK293 cells. Interestingly, changes in DNA methylation induced by 5-Aza persisted after its removal;

セチラーゼトリコスタチン A (TSA) の阻害剤は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 p21 の発現を変化させながら BrO-3 腎毒性を増加させることを示しました。ヒト胎児腎細胞 (HEK293) および正常ラット腎 (NRK) 細胞は、BrO-3 またはエピジェネティック阻害剤に 18 日間亜慢性暴露し、その後 9 日間休薬しました。DNA メチル化は、標的遺伝子の亜硫酸水素塩シーケンスと呼ばれる亜硫酸水素塩アンプリコンシーケンスの変更を使用して研究されました。ヒト p21 プロモーター領域の基底プロモーターのメチル化は、ラット DNA のメチル化よりも大幅に低かった。さらに、5-Aza は、691、855、および 895 bp 上流の転写開始部位 (TSS) に位置する 3 つの異なる CpG 部位の sis 誘導性要素で、HEK293 細胞の DNA メチル化を減少させました。5-Aza は、p21 TSS の約 250 bp 上流のラット p21 プロモーターのメチル化も減少させました。対照的に、亜慢性 BrO-3 暴露は、ヒトまたはラット腎細胞のメチル化を変化させることができませんでした。BrO-3 暴露により、p21 TSS の NRK 細胞でヒストンのアセチル化が変化しましたが、HEK293 細胞では変化しませんでした。興味深いことに、5-Aza によって誘発された DNA メチル化の変化は、その除去後も持続しました。ただし、TSA および BrO-3 で誘導されたヒストンの過剰アセチル化は、3 日間の離脱後に基礎レベルに戻りました。これらのデータは、エピジェネティックに調節される p21 遺伝子内の新規部位を示し、特にヒストンのアセチル化における毒性物質による変化に関して、ラットとヒトの p21 の間のエピジェネティックな景觀に大きな違いが

Google translation/AETC trial

however, TSA- and BrO-3-induced histone hyperacetylation returned to basal levels after 3 days of withdrawal. These data demonstrate novel sites within the <i>p21</i> gene that are epigenetically regulated and further show that significant differences exist in the epigenetic landscape between rat and human <i>p21</i> , especially with regards to toxicant-induced changes in histone acetylation.	存在することを示しています。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------

BILE ACID ACCUMULATION AS A MARKER OF CHOLESTASIS

[Predictive Value of Cellular Accumulation of Hydrophobic Bile Acids As a Marker of Cholestatic Drug Potential](#)

Audrey Burban, Ahmad Sharanek, Lydie Humbert, Thibaut Eguether, Christiane Guguen-Guillouzo ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 474–485,

Original	Google translation
Drug-induced cholestasis is mostly intrahepatic and characterized by alterations of bile canaliculi dynamics and morphology as well as accumulation of bile acids (BAs) in hepatocytes. However, little information exists on first changes in BA content and profile induced by cholestatic drugs in human liver. In this study, we aimed to analyze the effects of a large set of cholestatic and noncholestatic drugs in presence of physiological serum concentrations and 60-fold higher levels of 9 main BAs on cellular accumulation of BAs using	薬物誘発性胆汁うっ滞は、ほとんどが肝内であり、肝細胞における胆汁小管の動態と形態の変化、ならびに胆汁酸（BA）の蓄積を特徴としています。ただし、人間の肝臓の胆汁うっ滞薬によって誘発される BA の内容とプロファイルの最初の変化に関する情報はほとんどありません。本研究では、HepaRG 肝細胞を使用した BA の細胞蓄積に対する生理的血清濃度および 60 倍高いレベルの 9 つの主要 BA の存在下での大量の胆汁うっ滞および非胆汁うっ滞薬の効果を分析することを目的としました。BA は、細胞層（細胞+毛細胆管）および培養液で、24 時間処理後のタンデム質量分析と組み

Google translation/AETC trial

<p>HepaRG hepatocytes. BAs were measured in cell layers (cells + bile canaliculi) and culture media using high-pressure liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry after 24 h-treatment. Comparable changes in total and individual BA levels were observed in cell layers and media from control and noncholestatic drug-treated cultures: unconjugated BAs were actively amidated and lithocholic acid (LCA) was entirely sulfated. In contrast, cellular accumulation of LCA and in addition, of the 2 other hydrophobic BAs, chenodeoxycholic acid and deoxycholic acid, was evidenced only with cholestatic compounds in presence of BA mixtures at normal and 60-fold serum levels, respectively, suggesting that LCA was the first BA to accumulate. Cellular accumulation of hydrophobic BAs was associated with inhibition of their amidation and for LCA, its sulfation. In conclusion, these results demonstrated that cellular accumulation of unconjugated hydrophobic BAs can be caused by various cholestatic drugs in human hepatocytes and suggest that their cellular detection, especially that of LCA, could represent a new strategy for evaluation of cholestatic potential of drugs and other chemicals.</p>	<p>合わせた高圧液体クロマトグラフィーを使用して測定されました。対照および非胆汁うっ滞性薬物治療培養からの細胞層および培地で、合計および個々の BA レベルの同等の変化が観察されました。非抱合 BA は活発にアミド化され、リトコール酸 (LCA) は完全に硫酸化されました。対照的に、LCA の細胞蓄積に加えて、他の 2 つの疎水性 BA であるケノデオキシコール酸とデオキシコール酸は、それぞれ正常および 60 倍の血清レベルの BA 混合物の存在下で胆汁うっ滞化合物のみで証明され、LCA は蓄積する最初の BA。疎水性 BA の細胞蓄積は、それらのアミド化の阻害と、LCA の場合、その硫酸化に関連していた。結論として、これらの結果は、非共役疎水性 BA の細胞蓄積がヒト肝細胞のさまざまな胆汁うっ滞薬によって引き起こされる可能性があることを実証し、それらの細胞検出、特に LCA の検出は、薬物および他の化学物質の胆汁うっ滞能の評価のための新しい戦略を表すことができることを示唆しています。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

HIPPOCAMPAL ALTERATIONS IN ASYMPTOMATIC WELDERS

[Higher Hippocampal Mean Diffusivity Values in Asymptomatic Welders](#)

Eun-Young Lee, Michael R Flynn, Guangwei Du, Mechelle M Lewis, Lan Kong ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 486–496,

Original	Google translation
<p>Chronic high-level manganese (Mn)-induced neurotoxicity has been associated with Mn accumulation in the basal ganglia and higher risk for developing parkinsonism. Recent studies in Mn-exposed animals revealed Mn accumulation in the hippocampus, the presence of Aβ diffuse plaques, and deficits in associative learning, the latter being hallmarks of Alzheimer's disease (AD) or related disorders. This and recent evidence of hippocampal Mn accumulation in welders prompted us to test the hypothesis that welders with chronic Mn exposure would display changes in the hippocampus. Subjects with (welders; $n = 42$) or without (controls; $n = 31$) welding history were studied. Mn exposure was estimated by occupational questionnaires, whole blood Mn, and R1 imaging (estimate of short-term brain Mn accumulation). Hippocampal diffusion tensor imaging (DTI; estimate of microstructural brain changes) and volume were determined. Compared with controls, welders displayed no significant difference in hippocampal volume ($p = .165$). Welders, however, exhibited higher DTI hippocampal mean diffusivity (MD) values compared with controls ($p = .035$) that was evident particularly in older</p>	<p>慢性高レベルマンガン (Mn) 誘発神経毒性は、大脳基底核における Mn 蓄積とパーキンソニズムの発症リスクの増加に関連しています。Mn 暴露動物での最近の研究により、海馬における Mn 蓄積、Aβ びまん性プラークの存在、および連合学習の障害が明らかになりました。後者は、アルツハイマー病 (AD) または関連障害の特徴です。溶接工における海馬の Mn 蓄積のこの証拠と最近の証拠により、慢性的な Mn 暴露の溶接工は海馬の変化を示すという仮説を検証するよう促されました。溶接歴のある被験者 (溶接; $n = 42$) または溶接歴のない被験者 (対照; $n = 31$) を研究した。Mn 暴露は、職業アンケート、全血 Mn、および R1 イメージング (短期脳 Mn 蓄積の推定) によって推定されました。海馬の拡散テンソルイメージング (DTI; 微細構造の脳の変化の推定) とボリュームを決定しました。対照と比較して、溶接工は海馬の容積に有意な差を示さなかった ($p = .165$)。ただし、溶接機は、特に高齢の溶接機 (> 50 年、$p = .002$) で明らかだったコントロール ($p = .035$) と比較して、より高い DTI 海馬平均拡散率 (MD) 値を示しました。海馬 MD は、溶接機の年齢と有意に関連していた ($R = 0.59$; $p < .001$) が、対照ではそうではなかった ($p = .16$)。さらに、海馬のより高い MD 値 (年齢調整済み) は、長期累積 Mn 曝露に関連していた ($R = 0.36$, $p = .021$)。慢性的な露出のある溶接機は、加齢とともに大きくなる海馬の MD 値が高く、AD のリスクがあ</p>

Google translation/AETC trial

welders (>50 years, $p = .002$). Hippocampal MD was associated significantly with age in welders ($R = 0.59$; $p < .001$) but not in controls ($p = .16$). Moreover, higher hippocampal MD values (age adjusted) were associated with long-term cumulative Mn exposure ($R = 0.36$, $p = .021$). Welders with chronic exposure have higher MD values in the hippocampus that become greater with increasing age, a brain change that is similar to that observed in those at risk for AD. The current results suggest that Mn exposure, coupled with aging, may make welders more vulnerable to AD or AD-like changes.	る人で見られる脳の変化に似ています。現在の結果は、老化と相まって Mn 暴露が溶接機を AD または AD のような変化に対してより脆弱にする可能性があることを示唆しています。
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------

EARLY EXPOSURE TO ATRAZINE AND LONG-TERM IMMUNOTOXICITY

[Long-term Immunotoxic Effects of Oral Prenatal and Neonatal Atrazine Exposure](#)

Ida Holásková, Meenal Elliott, Kathleen Brundage, Ewa Lukomska, Rosana Schafer ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 497–507,

Original	Google translation
Atrazine and its metabolites are present at high concentrations in many water supplies in agro-intensive areas. Because residents in these areas drink water from sources fed from these contaminated supplies, we investigated the long-term immunotoxicity of combined prenatal and neonatal (perinatal) exposure to atrazine via drinking water, on the immune system in mice. At 6 months of age, upon immunization with heat-killed	アトラジンとその代謝物は、農業が集中する地域の多くの水道に高濃度で存在しています。これらの地域の居住者は、これらの汚染された供給物から供給された水源から水を飲むため、マウスの免疫系に対する飲料水を介したアトラジンへの出生前および新生児（周産期）の複合曝露の長期免疫毒性を調査しました。6 か月齢で、熱で殺した肺炎連鎖球菌で免疫すると、T 非依存性抗原ホスホリルコリンに対する血清 IgG 抗体反応は、未処理の対照と比較して、オス

Google translation/AETC trial

<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, the serum IgG antibody response against the T independent antigen phosphorylcholine was significantly higher in male, but not female, atrazine-exposed mice as compared with that in untreated controls. No alterations were present in all offspring in the serum antibody response against the T-dependent antigen pneumococcal surface protein A (PspA). ELISpot analysis showed only a small, insignificant reduction in PspA-specific IgG producing splenocytes in atrazine-treated male offspring. Interestingly, upon ex vivo stimulation with anti-CD3 and anti-CD28 antibodies, significant decreases in interleukin (IL)-2, tumor necrosis factor-α, interferon-γ, and IL-17A and a decreasing trend in IL-10 were observed in splenocytes from atrazine-exposed male, but not female mice. Analysis of thymic and splenic cell populations showed no effects of atrazine exposure in either sex. This is the first time that long-term changes in the immune response were observed after a perinatal exposure to atrazine and it demonstrates that these early life exposures can result in permanent changes to the immune system as well as a male bias in these effects.</p>	<p>ではなくメスのアトラジン暴露マウスで有意に高かった。T 依存性抗原肺炎球菌表面プロテイン A (PspA) に対する血清抗体反応において、すべての子孫に変化はありませんでした。ELISpot 分析では、アトラジン処理した雄の子孫において、PspA 特異的 IgG 産生脾細胞のわずかなわずかな減少のみが示されました。興味深いことに、抗 CD3 および抗 CD28 抗体による ex vivo 刺激により、インターロイキン (IL) -2、腫瘍壊死因子-α、インターフェロン-γ、および IL-17A の有意な減少と IL-10 の減少傾向が観察されました雌マウスではなく、アトラジンに暴露した雄マウスの脾細胞で。胸腺および脾臓細胞集団の分析では、どちらの性別でもアトラジン暴露の影響は示されませんでした。周産期のアトラジンへの暴露後に免疫応答の長期的な変化が観察されたのはこれが初めてであり、これらの初期の生命への暴露が免疫系の永続的な変化とこれらの影響の男性バイアスをもたらす可能性があることを示しています。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

QUARTERNARY AMMONIUM EXPOSURE AND MIXED-TYPE ALLERGIC RESPONSE

[Topical Application of the Quaternary Ammonium Compound](#)

Google translation/AEIC trial

[Didecyldimethylammonium Chloride Activates Type 2 Innate Lymphoid Cells and Initiates a Mixed-Type Allergic Response](#)

Hillary L Shane, Ewa Lukomska, Michael L Kashon, Stacey E Anderson

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 508–518,

Original	Google translation
<p>Didecyldimethylammonium chloride (DDAC) is an antimicrobial dialkyl-quaternary ammonium compound used in industrial and commercial products. Clinical data suggest that DDAC exposure elicits multiple types of hypersensitivity reactions; here, we confirm this observation in a BALB/c murine model. To examine the immunological mechanism behind this mixed-type response and the potential involvement of type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), we assessed early immune responses in the skin following topical DDAC exposure (0.125% and 0.5%). DDAC exposure resulted in a rapid and dramatic increase in the Th2-skewing and ILC2-activating cytokine thymic stromal lymphopoietin. Correspondingly, dermal ILC2s were activated 24 h after DDAC exposure, resulting in increased expression of CD25, ICOS and KLRG1, and decreased CD127 throughout 7 days of exposure. Following ILC2 activation, the Th2 cytokine IL-4 was elevated compared with control mice in total ear protein lysate (0.5% DDAC). Rag2^{-/-} mice were used to determine a functional role for</p>	<p>塩化ジデシルジメチルアンモニウム (DDAC) は、工業製品および商業製品で使用される抗菌性ジアルキル第4アンモニウム化合物です。臨床データは、DDAC 曝露が複数のタイプの過敏症反応を誘発することを示唆しています。ここでは、BALB/c マウスモデルでこの観察を確認します。この混合型反応の背後にある免疫機構と2型自然リンパ球 (ILC2) の潜在的な関与を調べるために、局所 DDAC 曝露後の皮膚の初期免疫反応を評価しました (0.125%および0.5%)。DDAC 曝露により、Th2 スキューイングおよび ILC2 活性化サイトカイン胸腺間質リンパポエチンが急速かつ劇的に増加しました。同様に、皮膚 ILC2 は DDAC 曝露の 24 時間後に活性化され、CD25、ICOS、および KLRG1 の発現が増加し、7 日間の曝露で CD127 が減少しました。ILC2 の活性化後、Th2 サイトカイン IL-4 は、総耳タンパク質溶解物 (0.5% DDAC) のコントロールマウスと比較して上昇しました。Rag2^{-/-}マウスを使用して、DDAC 誘発感作における ILC2 の機能的役割を決定した。Rag2^{-/-}マウスからの ILC2 は、DDAC によって同様に活性化され、重要なことに、皮膚に有意なレベルの IL-4 および IL-5 を産生した (0.5% DDAC)。これらのデータは、ILC2 が DDAC 曝露後の初期 Th2 免疫応答に寄与</p>

Google translation/AEIC trial

ILC2s in DDAC-induced sensitization. ILC2s from Rag2 ^{-/-} mice were similarly activated by DDAC and, importantly, produced significant levels of IL-4 and IL-5 in the skin (0.5% DDAC). These data indicate that ILC2s contribute to early Th2 immune responses following DDAC exposure. ILC2s have been previously implicated in allergic responses, but to our knowledge have not been thoroughly investigated in chemical sensitization. These results indicate that following DDAC exposure, skin ILC2s become activated and produce Th2 cytokines, providing a possible mechanism for the development of the mixed-type allergic responses commonly observed with chemical sensitizers.	することを示しています。 ILC2 は以前にアレルギー反応に関与していましたが、私たちの知る限りでは、化学感作において徹底的に調査されていません。これらの結果は、DDAC 曝露後、皮膚 ILC2 が活性化されて Th2 サイトカインを産生し、化学増感剤で一般的に観察される混合型アレルギー反応の発生の可能なメカニズムを提供することを示しています。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PERFLUOROOCTANOATE AND LIPOPROTEIN METABOLISM

[Dose Effects of Ammonium Perfluorooctanoate on Lipoprotein Metabolism in APOE*3-Leiden.CETP Mice](#)

Marianne G Pouwer, Elsbet J Pieterman, Shu-Ching Chang, Geary W Olsen, Martien P M Caspers ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 519–534,

Original	Google translation
Epidemiological studies have reported positive associations between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and total and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) although the magnitude of effect of PFOA on cholesterol lacks consistency. The objectives of this study were to evaluate	コレステロールに対する PFOA の効果の大きさには一貫性はありませんが、疫学的研究では、血清ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) と総および非高密度リポタンパク質コレステロール (非 HDL-C) との正の関連性が報告されています。この研究の目的は、ヒトに関連するさまざまな血漿 PFOA 濃度での血漿コレステロールおよび

Google translation/AETC trial

the effect of PFOA on plasma cholesterol and triglyceride metabolism at various plasma PFOA concentrations relevant to humans, and to elucidate the mechanisms using APOE*3-Leiden.CETP mice, a model with a human-like lipoprotein metabolism. APOE*3-Leiden.CETP mice were fed a Western-type diet with PFOA (10, 300, 30 000 ng/g/d) for 4–6 weeks. PFOA exposure did not alter plasma lipids in the 10 and 300 ng/g/d dietary PFOA dose groups. At 30 000 ng/g/d, PFOA decreased plasma triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and non-HDL-C, whereas HDL-C was increased. The plasma lipid alterations could be explained by decreased very low-density lipoprotein (VLDL) production and increased VLDL clearance by the liver through increased lipoprotein lipase activity. The concomitant increase in HDL-C was mediated by decreased cholesteryl ester transfer activity and changes in gene expression of proteins involved in HDL metabolism. Hepatic gene expression and pathway analysis confirmed the changes in lipoprotein metabolism that were mediated for a major part through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor (*PPAR*) α . Our data confirmed the findings from a phase 1 clinical trial in humans that demonstrated high serum or plasma PFOA levels resulted in lower cholesterol

トリグリセリド代謝に対する PFOA の影響を評価し、ヒト様リポタンパク質を含むモデルである APOE * 3-Leiden.CETP マウスを使用してメカニズムを解明することとした代謝。APOE * 3-Leiden.CETP マウスに、PFOA (10、300、30 000ng / g / d) を含むウェスタン型食餌を 4～6 週間与えました。PFOA 暴露は、10 および 300 μ ng / g / d の食事 PFOA 投与群の血漿脂質を変化させなかった。30,000-ng / g / d では、PFOA は血漿トリグリセリド (TG)、総コレステロール (TC)、および非 HDL-C を減少させましたが、HDL-C は増加しました。血漿脂質の変化は、非常に低密度のリポタンパク質 (VLDL) 産生の減少と、リポタンパク質リパーゼ活性の増加による肝臓による VLDL クリアランスの増加によって説明できます。HDL-C の同時増加は、コレステリルエステル転移活性の低下と HDL 代謝に関与するタンパク質の遺伝子発現の変化によって媒介されました。肝遺伝子発現および経路分析により、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (*PPAR*) α の活性化を介して主要な部分が媒介されるリポタンパク質代謝の変化が確認された。私たちのデータは、血清または血漿 PFOA レベルが高いとコレステロール値が低くなることを実証した、ヒトを対象とした第 1 相臨床試験の結果を確認しました。この調査結果は、PFOA 暴露の環境レベルまたは職業レベルでのコレステロールの増加を示していないため、これらの結果は因果関係ではなく関連性があることを示しています。

Google translation/AETC trial

levels. The study findings do not show an increase in cholesterol at environmental or occupational levels of PFOA exposure, thereby indicating these findings are associative rather than causal.

OZONE EXPOSURE AND IMPLANTATION

[Ozone Exposure During Implantation Increases Serum Bioactivity in HTR-8/SVneo Trophoblasts](#)

Colette N Miller, Erica J Stewart, Samantha J Snow, Wanda C Williams, Judy H Richards ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 535–550,

Original	Google translation
Implantation is a sensitive window in reproductive development during which disruptions may increase the risk of adverse pregnancy outcomes including intrauterine growth restriction. Ozone exposure during implantation in rats reduces fetal weight near the end of gestation, potentially though impaired trophoblast migration and invasion and altered implantation. The current study characterized changes in ventilation, pulmonary injury, and circulating factors including hormonal, inflammatory, and metabolic markers related to exposure to ozone (0.4–1.2 ppm) for 4-h on gestation days 5 and 6 (window of implantation) in Long-Evans dams. To determine the effects of this exposure on trophoblast function, placental-derived, first trimester, HTR-8/SVneo cells were exposed to serum from air- or ozone (0.8	着床は生殖発達における敏感なウィンドウであり、その間、混乱は子宮内発育制限を含む有害な妊娠結果のリスクを高める可能性があります。ラットへの着床中のオゾンへの曝露は、妊娠末期近くの胎児の体重を減少させます。現在の研究では、換気、肺損傷、および妊娠 5 日目と 6 日目（着床の窓）で 4 時間オゾン（0.4～1.2 μ ppm）への曝露に関連するホルモン、炎症、および代謝マーカーを含む循環因子の変化を特徴付けました-エバンスダム。栄養膜機能に対するこの曝露の影響を調べるために、胎盤由来の妊娠初期、HTR-8 / SVneo 細胞を空気またはオゾン（0.8 ppm×4 時間）曝露したダムからの血清に曝露し、代謝能力への影響を調べた、創傷閉鎖、および侵入。オゾンへの移植周囲曝露は、妊娠ラットの換気機能障害と肺血管漏出を誘発しましたが、測定された循環マーカーのほとんどにはほとんど影響がありませんでした。しかし、オゾン吸入により、いくつかの血清サイト

Google translation/AETC trial

<p>ppm×4 h)-exposed dams and examined for impacts on metabolic capacity, wound-closure, and invasion. Peri-implantation exposure to ozone induced ventilatory dysfunction and lung vascular leakage in pregnant rats, with little effect on most of the circulating markers measured. However, ozone inhalation induced a significant reduction in several serum cytokines (interferon-γ, interleukin-6, and interleukin-13). Treatment of HTR-8/SVneo trophoblasts with serum from ozone-exposed dams for 16-h downregulated metabolic capacity, wound-closure, and invasion through a Matrigel membrane compared with both air-serum and fetal bovine serum-treated cells. Ozone-serum treated cells increased the release of a critical inhibitor of invasion and angiogenesis (soluble fms-like receptor 1; sFlt1) compared with air-serum treatment. Together, our data suggest that circulating factors in the serum of pregnant rats exposed to ozone during implantation receptivity can hinder critical processes of implantation (eg, invasion and migration) and impair trophoblast metabolic capacity.</p>	<p>カイン（インターフェロン-γ、インターロイキン-6、およびインターロイキン-13）の有意な減少が誘発されました。HTR-8/SVneo 栄養芽層のオゾン暴露ダムからの血清による治療。16 時間ダウンレギュレートされた代謝能力、創傷閉鎖、およびマトリゲル膜を介した浸潤を、空気血清およびウシ胎児血清処理細胞と比較しました。オゾン血清処理細胞は、空気血清処理と比較して、浸潤および血管新生の重要な阻害剤（可溶性 fms 様受容体 1; sFlt1）の放出を増加させました。一緒に、我々のデータは、着床受容性の間にオゾンにさらされた妊娠ラットの血清中の循環因子が着床の重要なプロセス（例えば、侵入と移動）を妨げ、栄養膜代謝能力を損なう可能性があることを示唆しています。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Google translation/AETC trial

BIOLUMINESCENT REPORTERS FOR ESTROGENIC COMPOUND SCREENING

[Improving Estrogenic Compound Screening Efficiency by Using Self-Modulating, Continuously Bioluminescent Human Cell Bioreporters Expressing a Synthetic Luciferase](#)

Tingting Xu, Andrew Kirkpatrick, Jody Toperzer, Steven Ripp, Dan Close

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 551–560,

Original	Google translation
<p>A synthetic bacterial luciferase-based autoboluminescent bioreporter, HEK293^{ERE}/Gal4-Lux, was developed in a human embryonic kidney (HEK293) cell line for the surveillance of chemicals displaying endocrine disrupting activity. Unlike alternative luminescent reporters, this bioreporter generates bioluminescence autonomously without requiring an external light-activating chemical substrate or cellular destruction. The bioreporter's performance was validated against a library of 76 agonistic and antagonistic estrogenic endocrine disruptor chemicals and demonstrated reproducible half maximal effective concentration (EC₅₀) values meeting the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) guidelines for Tier 1 endocrine disrupting chemical screening assays. For model compounds, such as the estrogen receptor (ER) agonist 17β-estradiol, HEK293^{ERE}/Gal4-Lux demonstrated an EC₅₀ value (7.9×10^{-12} M) comparable to that of the current EPA-approved HeLa-9903 firefly</p>	<p>合成細菌ルシフェラーゼベースの自己生物発光バイオレポーター、HEK293^{ERE} / Gal4-Lux は、内分泌かく乱活性を示す化学物質の監視のために、ヒト胎児腎臓 (HEK293) 細胞株で開発されました。代替の発光レポーターとは異なり、このバイオレポーターは、外部の光活性化化学基質や細胞破壊を必要とせず自律的に生物発光を生成します。バイオレポーターのパフォーマンスは、76 種類のアゴニストおよびアンタゴニストエストロゲン性内分泌かく乱化学物質のライブラリに対して検証され、Tier 1 内分泌かく乱化学スクリーニングアッセイに関する米国環境保護庁 (EPA) のガイドラインを満たす再現可能な半最大有効濃度 (EC₅₀) 値を示しました。エストロゲン受容体 (ER) アゴニスト 17β-エストラジオールなどのモデル化合物について、HEK293^{ERE} / Gal4-Lux は、現在の EPA 承認の HeLa-9903 ホタルルシフェラーゼベースの値に匹敵する EC₅₀ 値 (7.9×10^{-12} M) を示しましたエストロゲン受容体転写アッセイ (4.6×10^{-12} M)。同様に、既存のアッセイと比較して、一般的な ER アゴニストの拡張アレイに対するスクリーニングは、同様の相対的効果の効力をもたら</p>

Google translation/AETC trial

luciferase-based estrogen receptor transcription assay (4.6×10^{-12} M). Screening against an expanded array of common ER agonists likewise produced similar relative effect potencies as compared with existing assays. The self-initiated autoluminescent signal of the bioreporter permitted facile monitoring of the effects of endocrine disrupting chemicals, which decreased the cost and hands-on time required to perform these assays. These characteristics make the HEK293 ^{ERE/Gal4-Lux} bioreporter potentially suitable as a high-throughput human cell-based assay for screening estrogenic activity.	しました。バイオレポーターの自己開始自己発光シグナルにより、内分泌かく乱化学物質の影響を簡単に監視でき、これらのアッセイを実行するために必要なコストと実践時間が削減されました。これらの特性により、HEK293ERE / Gal4-Lux バイオレポーターは、エストロゲン活性をスクリーニングするための高スループットのヒト細胞ベースのアッセイとして潜在的に適しています。
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PRENATAL BPA AND FEMALE REPRODUCTION

[Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Female Reproductive Functions in Mice](#)

Mingxin Shi, Nikola Sekulovski, James A MacLean, II, Allison Whorton, Kanako Hayashi

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 561–571,

Original	Google translation
This study was performed to examine whether prenatal exposure to bisphenol (BP) A analogues, BPE and BPS, negatively impacts female reproductive functions and follicular development using mice as a model. CD-1 mice were orally exposed to control treatment (corn oil), BPA, BPE, or BPS (0.5, 20, or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) from gestational day 11 (the	の研究は、マウスをモデルとして使用して、出生前のビスフェノール (BP) A アナログ BPE および BPS への暴露が女性の生殖機能および卵胞の発達に悪影響を与えるかどうかを調べるために実施されました。CD-1 マウスは、妊娠 11 日目 (膣栓の存在 = 1) から誕生まで、コントロール処理 (コーン油)、BPA、BPE、または BPS (0.5、20、または 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) に経口曝露され

presence of vaginal plug = 1) to birth. Exposure to BPA, BPE, and BPS accelerated the onset of puberty and exhibited abnormal estrous cyclicity, especially with lower doses. Females exposed to BPA, BPE, and BPS exhibited mating difficulties starting at 6 months of age. By 9 months, mice exhibited various fertility problems including reduced pregnancy rate, parturition issues, and increased dead pups at birth. Furthermore, the levels of serum testosterone were elevated by BPE or BPS exposure at the age of 9 months, whereas estrogen levels were not affected. On the other hand, the dysregulated expression of steroidogenic enzymes was observed in the ovary at 3, 6, or 9 months of age by BPE or BPS exposure. When we examined neonatal ovary on postnatal day 4, BPA, BPE, and BPS exposure inhibited germ cell nest breakdown and reduced number of primary and secondary follicles. These results suggest that prenatal exposure to BPA analogues, BPE, and BPS, have effects on fertility in later reproductive life probably due to the disruption of early folliculogenesis.

ました。BPA、BPE、およびBPSへの曝露は、思春期の発症を加速し、特に低用量で、異常な発情周期を示しました。BPA、BPE、およびBPSに暴露した雌は、生後6ヶ月から交尾困難を示した。9か月までに、マウスは妊娠率の低下、出産の問題、出生時の死亡した子犬の増加など、さまざまな不妊の問題を示しました。さらに、血清テストステロンのレベルは、9ヶ月の年齢でBPEまたはBPS暴露により上昇しましたが、エストロゲンレベルは影響を受けませんでした。一方、ステロイド産生酵素の調節不全発現は、BPEまたはBPS暴露により、3、6、または9ヶ月齢の卵巢で観察されました。出生後4日目に新生児の卵巢を調べたところ、BPA、BPE、およびBPSの暴露は、胚細胞の巢の崩壊を抑制し、一次および二次卵胞の数を減らしました。これらの結果は、出生前のBPAアナログ、BPE、およびBPSへの暴露が、おそらく初期の卵胞形成の破壊による後の生殖生活の受胎能に影響を及ぼすことを示唆しています。

PPAR AND PERMETHRIN-INDUCED LIVER TUMORS

[Involvement of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha in Liver Tumor Production by Permethrin in the Female Mouse](#)

Miwa Kondo, Kaori Miyata, Hirohisa Nagahori, Kayo Sumida, Thomas G Osimitz ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 572–596,

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>The nongenotoxic pyrethroid insecticide permethrin produced hepatocellular tumors in CD-1 mice but not in Wistar rats. Recently, based on findings of a Pathology Working Group involving an expert panel of pathologists, it was concluded that permethrin increased liver tumors at 2500 and 5000 ppm in female mice, but no treatment-related tumorigenic response occurred in male mice at dose levels examined in the 2-year bioassay. To evaluate a possible mode of action (MOA) for the permethrin female CD-1 mouse hepatocellular tumors, a number of investigative studies were conducted. In time-course studies in female CD-1 mice, permethrin increased relative liver weight and enhanced hepatocyte proliferation within 1 week. Treatment with permethrin resulted in marked increases in CYP4A enzyme activities and mRNA levels, but only slightly increased CYP2B markers, suggesting that permethrin primarily activates the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) and to a much lesser extent the constitutive androstane receptor. The effects of permethrin on relative liver weight, hepatocyte proliferation and CYP4A enzyme activities and mRNA levels were dose-dependent and were reversible within 5 weeks after cessation of treatment. The hepatic effects of</p>	<p>非遺伝毒性のピレスロイド系殺虫剤であるペルメトリンは、CD-1 マウスで肝細胞腫瘍を産生したが、ウィスターラットでは産生しなかった。最近、病理学者の専門家パネルが関与する病理学ワーキンググループの調査結果に基づいて、ペルメトリンは雌マウスで 2500 および 5000ppm で肝臓腫瘍を増加させたが、雄マウスでは治療関連の腫瘍形成反応は発生しなかったと結論付けられた 2 年間のバイオアッセイ。ペルメトリン雌 CD-1 マウス肝細胞腫瘍の可能な作用様式 (MOA) を評価するために、多くの調査研究が実施されました。雌 CD-1 マウスの経時的研究では、ペルメトリンは 1 週間以内に相対的な肝臓重量を増加させ、肝細胞増殖を促進しました。ペルメトリンによる治療は、CYP4A 酵素活性と mRNA レベルの顕著な増加をもたらしましたが、CYP2B マーカーはわずかに増加しただけであり、ペルメトリンは主にペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ (PPARα) を活性化し、構成的アンドロスタン受容体ははるかに少ないことを示唆しました。相対肝重量、肝細胞増殖、CYP4A 酵素活性および mRNA レベルに対するペルメトリンの効果は用量依存的であり、治療中止後 5 週間以内に可逆的でした。野生型雌マウスで観察されたペルメトリンの肝臓への影響は、PPARα ノックアウト雌マウスで著しく減少しました。これらの結果は、雌マウスにおけるペルメトリンによる肝細胞腫瘍形成の MOA は、分裂促進効果をもたらす PPARα の活性化を含むことを示しています。 PPARα 活性化によるペルメトリン</p>

Google translation/AETC trial

permethrin observed in wild-type female mice were markedly reduced in PPAR α knockout female mice. These results demonstrate that the MOA for hepatocellular tumor formation by permethrin in female mice involves activation of PPAR α resulting in a mitogenic effect. The MOA for permethrin-induced mouse liver tumor formation due to PPAR α activation is considered to be not plausible for humans. This conclusion is strongly supported by available epidemiological data for permethrin.	誘発マウス肝腫瘍形成の MOA は、人間にとってもっともらしいとは考えられていません。この結論は、ペルメトリンの入手可能な疫学データによって強く支持されています。
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

HUMAN T-CELL RESPONSE TO TELAPREVIR

[Characterization of Healthy Donor-Derived T-Cell Responses Specific to Telaprevir Diastereomers](#)

Khetam Ali Alhilali, Zaid Al-Attar, Andrew Gibson, Arun Tailor, Xiaoli Meng ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 597–609,

Original	Google translation
Telaprevir, a protease inhibitor, was used alongside PEGylated interferon- α and ribavirin to treat hepatitis C viral infections. The triple regimen proved successful; however, the appearance of severe skin reactions alongside competition from newer drugs restricted its use. Skin reactions presented with a delayed onset indicative of a T-cell mediated reaction. Thus, the aim of this study was to investigate whether telaprevir and/or its diastereomer, which is generated in humans, activates T-cells.	プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルを、PEG 化インターフェロン- α およびリバビリンと一緒に使用して、C 型肝炎ウイルス感染を治療しました。トリプルレジメンは成功しました。しかし、新しい薬との競争に加えて重度の皮膚反応の出現により、その使用が制限されました。皮膚反応は、T 細胞媒介反応を示す遅れた発症を示した。したがって、この研究の目的は、ヒトで生成されるテラプレビルおよび/またはそのジアステレオマーが T 細胞を活性化するかどうかを調べることでした。テラプレビルは、S 構成の治療形態と R ジアステレオマ

Google translation/AETC trial

<p>Telaprevir in its S-configured therapeutic form and the R-diastereomer were cultured directly with peripheral blood mononuclear cells from healthy donors prior to the generation of T-cell clones by serial dilution. Drug-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cell clones responsive to telaprevir and the R-diastereomer were generated and characterized in terms of phenotype and function. The clones proliferated with telaprevir and diastereomer concentrations of 5–20 μM and secreted IFN-γ, IL-13, and granzyme B. In contrast, the telaprevir M11 metabolite did not stimulate T-cells. The CD8⁺ T-cell response was MHC I-restricted and dependent on the presence of soluble drug. Flow cytometric analysis showed that clones expressed chemokine receptors CCR4 (skin homing) and CXCR3 (migration to peripheral tissue) and 1 of 3 distinct TCR Vβs; TCR Vβ 2, 5.1, or 22. These data show the propensity of both R- and S-forms of telaprevir to generate skin-homing cytotoxic T-cells that may induce the adverse reactions observed in human patients.</p>	<p>一を、連続希釈による T 細胞クローンの生成の前に、健康なドナーからの末梢血単核細胞とともに直接培養しました。テラプレビルおよびR-ジアステレオマーに反応する薬物特異的 CD4⁺およびCD8⁺ T 細胞クローンを作成し、表現型と機能の面で特徴づけました。クローンは、テラプレビルおよびジアステレオマー濃度 5~20 μM で増殖し、IFN-γ、IL-13、グランザイム B を分泌しました。対照的に、テラプレビル M11 代謝物は T 細胞を刺激しませんでした。CD8⁺ T 細胞応答は MHC I 制限であり、可溶性薬物の存在に依存していた。フローサイトメトリー分析により、クローンはケモカイン受容体 CCR4（皮膚ホーミング）および CXCR3（末梢組織への移動）および 3 つの異なる TCRV β の 1 つを発現することが示されました。TCRV β 2、5.1、または 22。これらのデータは、ヒト患者で観察される有害反応を誘発する可能性のある皮膚ホーミング細胞傷害性 T 細胞を生成するテラプレビルの R 型と S 型の両方の傾向を示しています。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TRANSGENERATIONAL, HEAVY METALS, AND GLUCOSE HOMEOSTASIS

[Transgenerational Effects of Periconception Heavy Metal Administration on Adipose Weight and Glucose Homeostasis in Mice at Maturity](#)

Cagri Camsari, Joseph K Folger, Sandeep K Rajput, Devin McGee, Keith E Latham ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 610–619,

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>We previously demonstrated that periconception maternal administration (2 mg/kg body weight each) of cadmium chloride (CdCl_2) plus methylmercury (II) chloride (CH_3HgCl) impaired glucose homeostasis and increased body weights and abdominal adipose tissue weight of male offspring in the F1 generation. However, transgenerational effects of this exposure have not been studied. Therefore, the effects of periconception Cd+Hg administration on indices of chronic diseases at adulthood in F2–F4 generations were examined. Male and female progeny of Cd+Hg periconceptionally treated females, and offspring of vehicle control females were bred with naïve CD1 mice to obtain F2 offspring, with additional crosses as above to the F4 generation (F1–F4 animals were not administered Cd+Hg). Birth weights and litter size were similar in all generations. Indices of impaired glucose homeostasis were observed in matrilineally descended F2 male offspring, including reduced glucose tolerance, along with increased basal phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (IRS1) at serine 307 suggesting altered insulin signaling. Reduced glucose tolerance was also seen in F4 males. Increased body weight and/or abdominal adiposity were observed through the F4 generation in males descended matrilineally from the</p>	<p>私たちは以前、F1 世代の雄の子孫の塩化カドミウム (CdCl_2) と塩化メチル水銀 (II) (CH_3HgCl) の受胎前後の母体投与 (各 2 mg / kg 体重) がグルコース恒常性を損ない、体重と腹部脂肪組織重量を増加させることを実証しました。しかし、この曝露の世代を超えた影響は研究されていません。したがって、F2-F4 世代の成人期の慢性疾患の指標に対する受胎促進 Cd + Hg 投与の影響を調べました。Cd + Hg 受胎前処置雌のオスとメスの子孫、およびビークルコントロール雌の子孫をナイーブ CD1 マウスと交配させて F2 子孫を取得し、F4 世代まで上記の追加交配 (F1-F4 動物には Cd + Hg を投与しなかった)。出生時体重とごみのサイズはすべての世代で類似していた。グルコース恒常性障害の指標は、グルコース耐性の低下を含む F2 雄の子孫であり、インスリンシグナル伝達の変化を示唆するセリン 307 でのインスリン受容体基質 1 (IRS1) の基底リン酸化の増加を含む。F4 の男性でも耐糖能の低下が見られました。体重の増加および/または腹部脂肪過多は、処置された女性の前駆細胞から母系で下がった男性の F4 世代を通じて観察された。家系に由来する F2 雌は耐糖能低下を示した。女性 (F2) の家系のおよび母系の由来は、有意な腎臓の肥大を示した。カドミウムと水銀の受精前後投与は、継続的な毒性物質への曝露がない状態で、F4 世代を通じて子孫に永続的な世代を超えた影響を引き起こし、永続的な世代を超えた影響は特に母系生殖系列を通じて受け継がれました。</p>

Google translation/AETC trial

treated female progenitors. Patrilineally derived F2 females displayed reduced glucose tolerance. Females (F2) patrilineally and matrilineally derived displayed significant kidney enlargement. Periconception administration of cadmium and mercury caused persistent transgenerational effects in offspring through the F4 generation in the absence of continued toxicant exposure, with persistent transgenerational effects inherited specifically through the matrilineal germline.	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

ADULTHOOD PHTHALATE EXPOSURE AND REPRODUCTIVE CONSEQUENCES IN MICE

[Subchronic Exposure to Di\(2-ethylhexyl\) Phthalate and Diisononyl Phthalate During Adulthood Has Immediate and Long-Term Reproductive Consequences in Female Mice](#)

Catheryne Chiang, Jodi A Flaws

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 620–631,

Original	Google translation
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) is a plasticizer used in a variety of consumer products. This is concerning because DEHP is an endocrine disruptor and ovarian toxicant. Diisononyl phthalate (DiNP) is a DEHP replacement that is a rising human toxicant due to its increased use as a DEHP substitute. However, little is known about the effects of DEHP or DiNP exposure during adulthood on female reproduction. Thus,	フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHP) は、さまざまな消費者製品に使用される可塑剤です。DEHP は内分泌かく乱物質であり、卵巣毒性物質であるため、これは懸念事項です。フタル酸ジイソノニル (DiNP) は DEHP 代替品であり、DEHP 代替品としての使用が増加しているため、人間の毒性が高まっています。ただし、女性の生殖に対する成人期の DEHP または DiNP 暴露の影響についてはほとんど知られていません。したがって、この研究では、成人期の

Google translation/ AEC trial

<p>this study tested the hypothesis that DEHP or DiNP exposure during adulthood has long-term consequences for female reproduction in mice. Adult female CD-1 mice (39–40 days) were orally dosed with vehicle control (corn oil), DEHP (20 µg/kg/day–200 mg/kg/day), or DiNP (20 µg/kg/day–200 mg/kg/day) for 10 days. Females were paired with untreated male mice for breeding trials immediately post-dosing and again at 3 and 9 months post-dosing. Immediately post-dosing, DEHP and DiNP did not affect fertility. At 3 months post-dosing, DiNP (20 and 100 µg/kg/day and 200 mg/kg/day) significantly disrupted estrous cyclicity, and DiNP and DEHP (20 µg/kg/day) significantly reduced the ability of females to get pregnant. At 9 months post-dosing, DiNP significantly disrupted estrous cyclicity (100 µg/kg/day), reduced time to mating (100 µg/kg/day–200 mg/kg/day), and borderline reduced percent of females who produced offspring (20 mg/kg/day). At 9 months post-dosing, DEHP (200 µg/kg/day and 200 mg/kg/day) and DiNP (100 µg/kg/day and 20 and 200 mg/kg/day) increased numbers of male-biased litters. These data show that DEHP and DiNP exposure has long-term consequences for female reproduction, even long after cessation of exposure.</p>	<p>DEHP または DiNP 暴露がマウスの雌生殖に長期的な影響を与えるという仮説を検証しました。成人雌の CD-1 マウス (39~40 日) に、ビヒクルコントロール (コーンオイル)、DEHP (20 µg / kg / 日 - 200 mg / kg / 日)、または DiNP (20 µg / kg / 日 - を経口投与しました。 200 mg / kg / 日) 10 日間。雌は、投与直後および投与後 3 および 9 ヶ月の繁殖試験のために、未処理の雄マウスとペアになった。投与直後、DEHP および DiNP は生殖能力に影響しませんでした。投与後 3 か月で、DiNP (20 および 100 µg / kg / day および 200 mg / kg / day) は発情周期を著しく破壊し、DiNP および DEHP (20 µg / kg / day) は女性の妊娠能力を著しく低下させました。妊娠しています。投与後 9 か月で、DiNP は発情周期を大幅に混乱させ (100 µg / kg / 日)、交尾までの時間を短縮し (100 µg / kg / 日 ~ 200 mg / kg / 日)、境界線により子孫を産む女性の割合が減少しました。 (20 mg / kg / 日)。投与後 9 ヶ月で、DEHP (200 µg / kg / day および 200 mg / kg / day) および DiNP (100 µg / kg / day および 20 および 200 mg / kg / day) は、オスの偏った同腹子の数を増加させた。これらのデータは、DEHP と DiNP の暴露が、暴露の停止後も、女性の生殖に長期的な影響を与えることを示しています。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANDROGEN RECEPTOR ANTAGONISTS EFFECTS IN VITRO AND IN VIVO
[A Conflicted Tale of Two Novel AR Antagonists In Vitro and In Vivo:](#)

Google translation/ AEC trial

[Pyrifluquinazon Versus Bisphenol C](#)

Leon Earl Gray, Jr, Johnathan R Furr, Justin M Conley, Christy S Lambright, Nicola Evans ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 632–643,

Original	Google translation
Chemicals that disrupt androgen receptor (AR) function in utero induce a cascade of adverse effects in male rats including reduced anogenital distance, retained nipples, and reproductive tract malformations. The objective of this study was to compare the in vitro and in utero activities of two novel AR antagonists, bisphenol C (BPC) and pyrifluquinazon (PFQ). In vitro, BPC was as potent an AR antagonist as hydroxyflutamide. Furthermore, BPC inhibited fetal testis testosterone production and testis gene expression ex vivo. However, when BPC was administered at 100 and 200 mg/kg/d in utero, the reproductive tract of the male offspring was minimally affected. None of the males displayed reproductive malformations. For comparison, in utero administration of flutamide has been shown to induce malformations in 100% of males at 6 mg/kg/d. In vitro, PFQ was several orders of magnitude less potent than BPC, vinclozolin, or procymidone. However, in utero administration of 12.5, 25, 50, and 100 mg PFQ/kg/d on GD 14–18 induced antiandrogenic effects at all dosage levels and 91% of the males	子宮内のアンドロゲン受容体 (AR) 機能を破壊する化学物質は、雄性ラットの肛門性器間距離の減少、保持された乳首、生殖管奇形などの有害作用のカスケードを誘発します。この研究の目的は、2つの新規 AR 拮抗薬、ビスフェノール C (BPC) とピリフルキナゾン (PFQ) の in vitro および子宮内活性を比較することでした。in vitro では、BPC はヒドロキシフルタミドと同じくらい強力な AR アンタゴニストでした。さらに、BPC は、ex vivo で胎児の精巣のテストステロン産生と精巣の遺伝子発現を抑制しました。しかし、BPC を子宮内で 100 および 200 µmg / kg / d で投与した場合、雄の子孫の生殖管への影響は最小限でした。男性のいずれも生殖器奇形を見せませんでした。比較のために、フルタミドの子宮内投与は、6mg / kg / d の雄の 100% で奇形を誘発することが示されています。in vitro では、PFQ は BPC、ビンクロゾリン、またはプロシミドンよりも数桁低かった。しかし、GD 14–18 に 12.5、25、50、100mg の PFQ / kg / d を子宮内で投与すると、すべての用量レベルで抗アンドロゲン効果が誘発され、高用量群で男性の 91% が生殖奇形を示しました。全体的に、BPC は in vitro で PFQ よりも約 380 倍強力でしたが、PFQ は子宮内で BPC よりもはるかに強力でした。トキシコキネティックおよびトキシコダイナミ

Google translation/AETC trial

displayed reproductive malformation in the high dose group. Overall, BPC was ~ 380-fold more potent than PFQ in vitro, whereas PFQ was far more potent than BPC in utero. Incorporating toxicokinetic and toxicodynamic data into in vitro to in vivo extrapolations would reduce the discordance between the in vitro and in utero effects of PFQ and BPC and combining in vitro results with a short-term Hershberger assay would reduce the uncertainty in predicting the in utero effects of antiandrogenic chemicals.	クスのデータを in vitro から in vivo への外挿に組み込むと、PFQ および BPC の in vitro と子宮内の影響の不一致が軽減され、in vitro の結果と短期 Hershberger アッセイを組み合わせることで、子宮内の影響を予測する際の不確実性が軽減されます抗アンドロゲン化学物質。
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ERRATUM

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

Toxicol. Sci. (Apr. 2019) 168 (2) : 644,

Toxicological Sciences, 167(1), 2019, 6–14, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy278>

The following references have been updated in the final version.

Dach, K., Yaghoobi, B., Schmuck, M. R., Carty, D. R., Morales, K. K., Harvey, D. J., and Lein, P. J. (2018). Teratological and behavioral screening of the National Toxicology Program 91-compound library in zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicol. Sci.***167**, 77–91.

Hsieh, J.-H., Ryan, K., Sedykh, A., Lin, J.-A., Shapiro, A. J., Parham, F., and Behl, M. (2018). Application of benchmark concentration (BMC) analysis on zebrafish data: A new perspective for quantifying toxicity in alternative animal models. *Toxicol. Sci.***167**, 92–104.

Quevedo, C., Behl, M., Ryan, K., Alday, A., Muriana, M., and Alzualde, A. (2018). Detection and prioritization of developmentally...

Google translation/AEC trial