

## LOOK INSIDE TOXSCI

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

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 1–2,

Original	Google translation
<p>Gene editing technologies including zinc finger nuclease and transcription activator-like effector nucleases (TALENs) have been in use for a decade or more. However, the development of gene editing methods based on CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats and CRISPR-associated protein 9) is nothing short of revolutionary in the biological sciences. Although CRISPR-based gene editing techniques are at the forefront of many areas of biomedical science, adoption and integration of these techniques into the broader functional genomics landscape in toxicology is just beginning. A recent National Academy of Sciences workshop explored the current and potential applications of these technologies in toxicology (<a href="http://nas-sites.org/emergingscience/meetings/the-promise-of-genome-editing-tools-to-advance-environmental-health-research/">http://nas-sites.org/emergingscience/meetings/the-promise-of-genome-editing-tools-to-advance-environmental-health-research/</a>). In...</p>	<p>ジンクフィンガーヌクレアーゼや転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) などの遺伝子編集技術は、10年以上使用されてきました。ただし、CRISPR / Cas9 (クラスター化された定期的に間隔を空けた短いパリンドロームの繰り返しと CRISPR 関連タンパク質 9 に基づく) に基づく遺伝子編集方法の開発は、生物科学における革新にほかなりません。CRISPR ベースの遺伝子編集技術は生物医学の多くの分野の最前線にありますが、これらの技術を毒物学のより広範な機能的ゲノミクスの展望に取り入れ、統合し始めたばかりです。最近の全米科学アカデミーのワークショップでは、これらの技術の毒物学における現在および潜在的な応用について調査しました (<a href="http://nas-sites.org/emergingscience/meetings/the-promise-of-genome-editing-tools-to-advance-environmental-health-research/">http://nas-sites.org/emergingscience/meetings/the-promise-of-genome-editing-tools-to-advance-environmental-health-research /</a>)。 に...</p>

## LETTERS TO THE EDITOR

### [Re: Historical Perspective: Bisphenol A and Phthalates: How Environmental Chemicals Are Reshaping Toxicology](#)

K Barry Delclos, Luísa Camacho, Gonçalo Gamboa da Costa

# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 3,

Original	Google translation
<p>In the above-referenced publication, Drs Warner and Flaws presented a summary of the history of research on BPA and phthalates and their views on how findings from studies on these compounds have impacted the field of toxicology. There is a rich scientific literature on these substances and many of the views they presented touch on very complex issues that are topics of debate in the scientific community. We wish to provide some comments on specific points made in the Perspective.</p> <p>Warner and Flaws stated that “Data from another branch of the [CLARITY-BPA] study performed solely at the FDA under GLP have not been peer reviewed yet, but preliminary data show some low dose effects that the FDA has dismissed as...</p>	<p>上記の出版物で、Warner 博士と Flaws 博士は、BPA とフタル酸エステルに関する研究の歴史の概要と、これらの化合物に関する研究の結果が毒物学の分野にどのように影響したかについての見解を發表しました。これらの物質に関する豊富な科学文献があり、彼らが提示した多くの見解は、科学界での議論のトピックである非常に複雑な問題に触れています。パースペクティブで作成された特定のポイントに関するコメントを提供したいと思います。</p> <p>Warner and Flaws は、「GLP のもとで FDA のみで実施された[CLARITY-BPA]研究の別のブランチからのデータはまだピアレビューされていませんが、予備データは FDA が却下した低用量効果を示しています...</p>

## [Response to the Comments of Delclos et al](#)

Jodi A Flaws, Genoa R Warner

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 3–4,

Original	Google translation
<p>Drs Delclos, Camacho, and Gamboa da Costa (2019) emphasize that the NTP CLARITY-BPA core report has been reviewed by a panel of scientists. We acknowledge the review that occurred, but emphasize that the process is significantly different from peer review</p>	<p>Dr. Delclos、Camacho、および Gamboa da Costa (2019) は、NTP CLARITY-BPA コアレポートが科学者パネルによってレビューされたことを強調しています。発生したレビューは認めますが、このプロセスは、原稿を科学雑誌に投稿する際に科学者が経験するピアレビューとは大きく異なること</p>

# Google translation/ AETC trial

experienced by scientists upon submission of a manuscript to a scientific journal. Notably, the NTP panel specifically excluded any researcher who has published on BPA (NTP, 2018a). As BPA is one of the most widely studied environmental chemicals, with over 30 000 publications (identified by Web of Science), this severely limits the reviewer pool. We followed the review process, but it is important to note...	を強調しています。特に、NTP パネルは、BPA で発表した研究者を特に除外しました (NTP、2018a)。BPA は最も広く研究されている環境化学物質の 1 つであり、3 万件以上の出版物 (Web of Science により特定) があるため、レビューアーのプールは厳しく制限されています。 レビュープロセスに従いましたが、注意することが重要です...
---	---

## BISPHENOL A AND EXOSMAL MIRNA FROM GRANULOSA CELLS

### [Supraphysiological Concentrations of Bisphenol A Alter the Expression of Extracellular Vesicle-Enriched miRNAs From Human Primary Granulosa Cells](#)

Rodosthenis S Rodosthenous, Andrea A Baccarelli, Abdallah Mansour, Michal Adir, Ariel Israel ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 5–13,

Original	Google translation
Bisphenol A (BPA) is a widely used chemical that has been detected in follicular fluid and associated with adverse reproductive effects. Granulosa cells have an important role in follicular growth and oocyte maturation, however, little is known about the biological mechanisms of BPA toxicity on human granulosa cells. In this study, we exposed primary granulosa cells to different concentrations of BPA (0, 20, 200, 2000, and 20 000 ng/ml) and used quantitative polymerase chain reaction to measure the expression levels of miRNAs enriched in	ビスフェノール A (BPA) は、卵胞液で検出され、生殖への悪影響に関連する広く使用されている化学物質です。顆粒膜細胞は卵胞の成長と卵母細胞の成熟に重要な役割を果たしますが、ヒト顆粒膜細胞に対する BPA 毒性の生物学的メカニズムについてはほとんど知られていません。この研究では、一次顆粒膜細胞をさまざまな濃度の BPA (0, 20, 200, 2000, および 20 000 ng / ml) に曝露し、定量的ポリメラーゼ連鎖反応を使用して、細胞外小胞に濃縮された miRNA の発現レベル (EV-豊富な miRNA)、および差次的に発現された EV 濃縮 miRNA の選択された標的遺伝子の細胞レベル。 20 000

# Google translation/ AEC trial

<p>extracellular vesicles (EV-enriched miRNAs), and cellular levels of selected target genes of differentially expressed EV-enriched miRNAs. We found that exposure to 20 000 ng/ml BPA was associated with decreased levels of EV-miR-27b-3p (FC = 0.58, <math>p</math> = .04) and increased levels of its biologically relevant target genes FADD (FC = 1.22, <math>p</math> = .01), IGF1 (FC = 1.59, <math>p</math> = .06), and PPARG (FC = 1.73, <math>p</math> = .001) as compared with the control. In addition, we observed that under the same exposure conditions, the expression levels of miR-27b-3p in granulosa cells were also downregulated (FC = 0.65, <math>p</math> = .03) as compared with the control. Our findings suggest that both cellular and extracellular changes in gene expression may mediate BPA toxicity in granulosa cells.</p>	<p>Weng / ml BPA への曝露は、EV-miR-27b-3p のレベルの低下 (FC = 0.58、<math>p</math> = .04) およびその生物学的に関連する標的遺伝子 FADD のレベルの上昇 (FC = 1.22、<math>p</math> = .01)、IGF1 (FC = 1.59、<math>p</math> = .06)、および PPARG (FC = 1.73、<math>p</math> = .001) と比較。さらに、同じ暴露条件下で、顆粒膜細胞における miR-27b-3p の発現レベルもコントロールと比較してダウンレギュレートされていることが観察されました (FC (= 0.65、<math>p</math> = .03)。私たちの調査結果は、遺伝子発現の細胞と細胞外の両方の変化が、顆粒膜細胞の BPA 毒性を媒介するかもしれないことを示唆しています。</p>
--	--

## USING PUBLIC DATA TO IDENTIFY TOXIC CHEMICALS

### [An Integrated Approach Using Publicly Available Resources for Identifying and Characterizing Chemicals of Potential Toxicity Concern: Proof-of-Concept With Chemicals That Affect Cancer Pathways](#)

Shoba Iyer, Nathalie Pham, Melanie Marty, Martha Sandy, Gina Solomon ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 14–24,

Original	Google translation
We developed an integrated, modular approach to predicting chemical toxicity relying on in vitro assay data, linkage of molecular targets to disease categories, and software for ranking chemical	n vitro アッセイデータ、分子標的と疾患カテゴリの関連付け、および化学活性のランク付けと構造的特徴（ケモタイプ）を調べるためのソフトウェアに基づいて、化学的毒性を予測する統合モジュール式アプロー

# Google translation/AEIC trial

activity and examining structural features (chemotypes). We evaluate our approach in a proof-of-concept exercise to identify and prioritize chemicals of potential carcinogenicity concern. We identified 137 cancer pathway-related assays from a subset of U.S. EPA's ToxCast platforms. We mapped these assays to key characteristics of carcinogens and found they collectively assess 5 of 10 characteristics. We ranked all 1061 chemicals screened in Phases I and II of ToxCast by their activity in the selected cancer pathway-related assays using Toxicological Prioritization Index software. More chemicals used as biologically active agents (eg, pharmaceuticals) ranked in the upper 50% versus lower 50%. Twenty-three chemotypes are enriched in the top 5% ( $n = 54$ ) of chemicals; these features may be important for their activity in cancer pathway-related assays. The biological coverage of the ToxCast assays related to cancer pathways is limited and short-term assays may not capture the biology of some key characteristics. Metabolism is also minimal in the assays. The ability of our approach to identify chemicals with cancer hazard is limited with the current input data, but we expect that our approach can be applied with future iterations of ToxCast and other data for improved chemical prioritization and characterization. The novel approach and proof-of-concept

チを開発しました。発がん性が懸念される化学物質を特定して優先順位を付けるために、概念実証演習でのアプローチを評価します。米国 EPA の ToxCast プラットフォームのサブセットから 137 の癌経路関連アッセイを特定しました。これらのアッセイを発がん性物質の主要な特性にマッピングし、10 の特性のうち 5 つをまとめて評価することを発見しました。 Toxicological Prioritization Index ソフトウェアを使用して、選択した癌経路関連アッセイでの ToxCast のフェーズ I および II でスクリーニングされた 1061 の化学物質すべてをランク付けしました。生物学的に活性な薬剤として使用される化学物質（医薬品など）が、上位 50% に対して下位 50% にランクされました。 23 のケモタイプが化学物質の上位 5% ( $n = 54$ ) に濃縮されています。これらの機能は、がん経路関連アッセイにおける活性にとって重要である可能性があります。がん経路に関連する ToxCast アッセイの生物学的範囲は限られており、短期的なアッセイでは、いくつかの重要な特性の生物学を把握できない場合があります。アッセイでは代謝も最小限です。がんの危険性のある化学物質を特定するアプローチの能力は、現在の入力データによって制限されますが、このアプローチは、化学物質の優先順位付けと特性評価を改善するために、ToxCast およびその他のデータの将来の反復に適用できると期待しています。発がん性の懸念がある化学物質をランク付けるための、ここで説明する斬新なアプローチと概念実証の演習は、モジュール式で、適応性があり、進化するデータストリームに適しています。

# Google translation/ AETC trial

exercise described here for ranking chemicals for potential carcinogenicity concern is modular, adaptable, and amenable to evolving data streams.

## PARAQUAT AND ONE-CARBON METABOLISM

### [Paraquat Exposure Increases Oxidative Stress Within the Dorsal Striatum of Male Mice With a Genetic Deficiency in One-carbon Metabolism](#)

Nafisa M Jadavji, Lauren K Murray, Joshua T Emmerson, Chris A Rudyk, Shawn Hayley ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 25–33,

Original	Google translation
<p>Paraquat is an herbicide that is commonly used worldwide. Exposure to paraquat results in Parkinson's disease (PD)-like symptoms including dopaminergic cell loss. Nutrition has also been linked in the pathogenesis of PD, such as reduced levels of folic acid, a B-vitamin, and component of one-carbon metabolism. Within one-carbon metabolism, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) catalyzes the irreversible conversion of 5, 10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate. A polymorphism in <i>MTHFR</i> (677 C→T) has been reported in 5%–15% of North American and European human populations. The <i>MTHFR</i> polymorphism is also prevalent in PD patients. The goal of this study was to investigate the impact of paraquat-induced PD-like pathology in the context of reduced levels</p>	<p>パラコートは、世界中で一般的に使用されている除草剤です。パラコートへの曝露は、ドーパミン作動性細胞損失を含むパーキンソン病 (PD) のような症状をもたらします。栄養素は、葉酸、ビタミン B、および一炭素代謝の成分のレベルの低下など、PD の病因にも関連しています。1 炭素代謝内で、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) は、5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸の 5-メチルテトラヒドロ葉酸への不可逆的な変換を触媒します。MTHFR の多型 (677 C→T) は、北米および欧州の人口の 5%~15% で報告されています。MTHFR 多型は PD 患者でも一般的です。この研究の目的は、MTHFR のレベルが低下した状況でパラコート誘発 PD 様病理の影響を調査することでした。ヒトで観察される MTHFR 多型をモデル化する 3 ヶ月齢のオス Mthfr +/- マウスに、3 週間にわたって 6 回、パラコート (10 mg / kg) または生理食塩水の腹腔内注射を投与した。パラコート治療の終わりに、運動機能と記憶機能が評</p>



# Google translation/AETC trial

<p>of MTHFR. Three-month-old male <i>Mthfr</i><sup>+/-</sup> mice, which model the <i>MTHFR</i> polymorphism observed in humans, were administered intraperitoneal injections of paraquat (10 mg/kg) or saline 6 times over 3 weeks. At the end of paraquat treatment, motor and memory function were assessed followed by collection of brain tissue for biochemical analysis. <i>Mthfr</i><sup>+/-</sup> mice treated with paraquat showed impaired motor function. There was increased microglial activation within the substantia nigra (SN) of <i>Mthfr</i><sup>+/-</sup> mice treated with paraquat. Additionally, all <i>Mthfr</i><sup>+/-</sup> mice that were treated with paraquat showed increased oxidative stress within the dorsal striatum, but not the SN. The present results show that paraquat exposure increases PD-like pathology in mice deficient in one-carbon metabolism.</p>	<p>価され、続いて生化学分析のために脳組織が収集されました。パラコートで治療した <i>Mthfr</i> +/-マウスは運動機能障害を示した。パラコートで処理した <i>Mthfr</i> +/-マウスの黒質 (SN) 内でミクログリアの活性化が増加した。さらに、パラコートで処理されたすべての <i>Mthfr</i> +/-マウスは、背側線条体内の酸化ストレスの増加を示したが、SN では示さなかった。現在の結果は、パラコートへの曝露により、一炭素代謝が不足しているマウスの PD 様病変が増加することを示しています。</p>
--	---

## NANOHYDROXYAPATITE CYTOTOXICITY IN GLIOMA CELLS

### [Nanohydroxyapatite Exerts Cytotoxic Effects and Prevents Cellular Proliferation and Migration in Glioma Cells](#)

Roxana Mayra Gorjod, Soledad Porte Alcon, María Laura Dittler, Mónica Cristina Gonzalez, Mónica Lidia Kotler

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 34–42,

Original	Google translation
Hydroxyapatite (Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> ; HAP) is an essential component of the human bone inorganic phase. At the nanoscale level, nano-HAP (nHAP) presents marked emergent properties differing	ヒドロキシアパタイト (Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> ; HAP) は、ヒトの骨無機相の必須成分です。ナノスケールレベルでは、nano-HAP (nHAP) は、バルクの対応物とは大きく異なる顕著な特性を示します。興味深いこと

<p>substantially from those of the bulk counterpart. Interestingly, these properties depend on nanoparticle characteristics. In this study, we investigated the cytotoxicity of rod-shaped crystalline nHAP (10–20 nm × 50–100 nm) in both normal (ARPE-19, BV-2) and tumoral (HepG2, HEp-2, A549 and C6) cells. We found that nHAP was cytotoxic in tumor HEp-2, A549, and C6 cells. Moreover, it induced an expansion of the lysosomal compartment at sublethal concentrations in different cell lines, while lysosomal membrane damage was not detected. In C6 glioma cells, the most sensitive cell line to nHAP, these nanoparticles increased reactive oxygen species (ROS) production and induced DNA damage measured by <math>\gamma</math>-H2AX phosphorylation. Interestingly, our data also show for the first time that nHAP affects both cell unlimited proliferative capacity and cell migration, two of the major pathways involved in cancer progression. The present results showed the cytotoxic and antiproliferative effects of nHAP and suggest its potential as an alternative agent for glioma therapy.</p>	<p>に、これらの特性はナノ粒子の特性に依存しています。この研究では、正常 (ARPE-19、BV-2) および腫瘍 (HepG2、HEp-2、A549、C6) の両方で、rod 状の結晶 nHAP (10-20 nm × 50-100 nm) の細胞毒性を調査しました。セル。nHAP は、腫瘍 HEp-2、A549、および C6 細胞で細胞傷害性であることがわかった。さらに、リソソーム膜損傷は検出されなかったが、異なる細胞株の亜致死濃度でリソソーム区画の拡大を誘発した。nHAP に最も敏感な細胞株である C6 グリオーマ細胞では、これらのナノ粒子が活性酸素種 (ROS) の生成を増加させ、<math>\gamma</math>-H2AX リン酸化によって測定される DNA 損傷を誘発しました。興味深いことに、我々のデータは、nHAP が癌の進行に関与する主要な経路の 2 つである細胞の無制限の増殖能力と細胞移動の両方に影響を及ぼすことを初めて示しています。現在の結果は、nHAP の細胞毒性および抗増殖効果を示し、神経膠腫治療の代替薬としての可能性を示唆しています。</p>
--	--

## VINCRIStINE-INDUCED ATRESIA IN OVARIAN FOLLICLES

### [Vincristine Chemotherapy Induces Atresia of Growing Ovarian Follicles in Mice](#)

Amy L Winship, Melanie Carpenter, Meaghan Griffiths, Karla J Hutt

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 43–53,

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



# Google translation/AETC trial

With great advances in cancer detection and treatment, patient survival rates have improved substantially. Subsequently, significant efforts are now focused on improving the long-term sequelae of anticancer therapies in survivors, which includes fertility. Vincristine is a microtubule destabilizing antimitotic chemotherapeutic agent commonly administered for the treatment of cancers or autoimmune disorders prevalent in girls and women of reproductive age. The potential off-target effects of vincristine on the ovary have not been directly examined. Eight-week and 6-month-old C57BL/6J mice were administered with vincristine (1 mg/kg/bw/day) or saline on day (d)1, d4, and d8, then sacrificed after 24 hours (h), or 14 days ( $n = 4-6$ /group). We assessed the impact of vincristine on the ovarian reserve of quiescent primordial follicles, as well as growing follicles, which produce mature ovulatory oocytes. This study clearly demonstrated that multidose vincristine administration caused acute atresia and loss of growing follicles and reduced corpora lutea counts 24 h following final treatment. Treatment also disrupted estrous cycling and reduced serum anti-Müllerian hormone levels. However, primordial follicle numbers were unaffected, and growing follicle populations were restored to control levels 14 days after final treatment. Vincristine exerted

癌の検出と治療の大きな進歩により、患者の生存率は大幅に改善されました。その後、現在、生存者における抗がん療法の長期的な後遺症の改善に重点が置かれています。ビンクリスチンは、生殖年齢の少女および女性に一般的な癌または自己免疫疾患の治療のために一般的に投与される微小管不安定化抗有糸分裂化学療法剤です。卵巣に対するビンクリスチンの潜在的なオフターゲット効果は直接検査されていません。8週齢および6ヶ月齢のC57BL/6Jマウスに、ビンクリスチン(1 mg/kg/bw/日)または生理食塩水を1日(d)1、d4、およびd8に投与し、24時間(h)後に屠殺しました。または14日間( $n = 4-6$ /グループ)。ビンクリスチンが静止した原始卵胞の卵巣予備能、および成熟した排卵卵母細胞を産生する成長中の卵胞に及ぼす影響を評価しました。この研究は、ビンクリスチンの複数回投与により、最終治療後24時間で急性閉鎖と成長する卵胞の喪失、黄体数の減少が引き起こされることを明らかに示しました。また、治療は発情周期を乱し、血清抗ミュラー管ホルモンレベルを低下させました。しかし、原始卵胞数は影響を受けず、成長中の卵胞集団は最終治療の14日後にコントロールレベルに回復しました。ビンクリスチンは、8週齢の生殖能力のある若いマウスと生殖能力のある6か月齢のマウスの両方で、卵胞集団に同様の効果を発揮しました。この研究は、現在の用量で投与されたビンクリスチンは成長中の卵胞に対して毒性があるが、マウスの原始卵胞を枯渇させないことを示唆しています。これらのデータを外挿する前に、さらなる研究を実施して、ヒトの卵巣に対するビンクリスチン

# Google translation/AETC trial

similar effects on ovarian follicle populations in both 8-week-old reproductively young mice and reproductively older 6-month-old mice. This study suggests that vincristine, administered at the current dose, is toxic to growing follicles but does not deplete primordial follicles in mice. Further studies should be performed before extrapolating these data to infer the consequences of vincristine on the ovary in humans.	の結果を推測する必要があります。
---	------------------

## SYSTEMS TOXICOLOGY FOR PREDICTING RENAL TOXICITY

### [A Systems Toxicology Approach for the Prediction of Kidney Toxicity and Its Mechanisms](#) *In Vitro*

Susanne Ramm, Petar Todorov, Vidya Chandrasekaran, Anders Dohlman, Maria B Monteiro ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 54–69,

Original	Google translation
The failure to predict kidney toxicity of new chemical entities early in the development process before they reach humans remains a critical issue. Here, we used primary human kidney cells and applied a systems biology approach that combines multidimensional datasets and machine learning to identify biomarkers that not only predict nephrotoxic compounds but also provide hints toward their mechanism of toxicity. Gene expression and high-content imaging-derived phenotypical data from 46 diverse kidney toxicants were	新しい化学物質がヒトに到達する前の開発プロセスの早い段階で腎臓毒性を予測できないことは、依然として重大な問題です。ここでは、初代ヒト腎細胞を使用し、多次元データセットと機械学習を組み合わせたシステム生物学アプローチを適用して、腎毒性化合物を予測するだけでなく、毒性のメカニズムへのヒントを提供するバイオマーカーを特定しました。遺伝子発現と 46 の多様な腎臓毒物からのハイコンテンツイメージング由来の表現型データは、ランダムフォレスト機械学習を使用して分析されました。HMOX1 および SQSTM1 の mRNA レベルとともに、細胞の形態および核のテ

# Google translation/AETC trial

analyzed using Random Forest machine learning. Imaging features capturing changes in cell morphology and nucleus texture along with mRNA levels of <i>HMOX1</i> and <i>SQSTM1</i> were identified as the most powerful predictors of toxicity. These biomarkers were validated by their ability to accurately predict kidney toxicity of four out of six candidate therapeutics that exhibited toxicity only in late stage preclinical/clinical studies. Network analysis of similarities in toxic phenotypes was performed based on live-cell high-content image analysis at seven time points. Using compounds with known mechanism as reference, we could infer potential mechanisms of toxicity of candidate therapeutics. In summary, we report an approach to generate a multidimensional biomarker panel for mechanistic de-risking and prediction of kidney toxicity in <i>in vitro</i> for new therapeutic candidates and chemical entities.	クスチャの変化をキャプチャするイメージング機能が、毒性の最も強力な予測因子として特定されました。これらのバイオマーカーは、後期前臨床/臨床試験でのみ毒性を示した 6 つの候補治療薬のうち 4 つの腎臓毒性を正確に予測する能力によって検証されました。毒性表現型の類似性のネットワーク分析は、7 つの時点での生細胞の高コンテンツ画像分析に基づいて実行されました。参照として既知のメカニズムを持つ化合物を使用して、候補治療薬の毒性の潜在的なメカニズムを推測できます。要約すると、新しい治療薬候補と化学物質の <i>in vitro</i> での腎臓毒性の機構的リスク除去および予測のための多次元バイオマーカーパネルを生成するアプローチを報告します。
---	---

## POLYAROMATIC HYDROCARBONS AND ENDOCRINE EFFECTS ON TESTICULAR GAP JUNCTIONS

### [Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Endocrine Disruption: Role of Testicular Gap Junctional Intercellular Communication and Connexins](#)

[Petra Kubincová](#), [Eliška Sychrová](#), [Jan Raška](#), [Amrita Basu](#), [Affiefa Yawer](#) ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 70–83,

Original	Google translation
Ambient air pollution and smoking are well-documented risk factors for male	周囲の大気汚染と喫煙は、男性不妊のよく知られた危険因子です。一般的な大気汚染

infertility. Prevalent air pollutants and cigarette smoke components, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), are environmental and occupational toxicants that act as chemicals disrupting endocrine regulation and reproductive potential in males. Testicular gap junctional intercellular communication (GJIC) is critical for normal development and function of testicular tissue, thus we assessed GJIC as a process potentially targeted by PAHs in testes. Lower MW PAHs with a bay or bay-like region rapidly dysregulated GJIC in Leydig TM3 cells by relocalization of major testicular gap junctional protein connexin 43 (Cx43) from plasma membrane to cytoplasm. This was associated with colocalization between Cx43 and ubiquitin in intracellular compartments, but without any effect on Cx43 degradation rate or steady-state Cx43 mRNA levels. A longer exposure to active PAHs decreased steady-state levels of full-length Cx43 protein and its 2 N-truncated isoforms. Inhibition of GJIC by PAHs, similarly to a prototypic GJIC-inhibitor TPA, was mediated via the MAP kinase-Erk1/2 and PKC pathways. Polycyclic aromatic hydrocarbon-induced GJIC dysregulation in testes was cell-type-specific because neither PAH dysregulated GJIC in Sertoli TM4 cells, despite PAHs were rapidly taken up by both Leydig TM3 as well as Sertoli TM4 cells. Because TPA

物質とタバコの煙成分である多環芳香族炭化水素 (PAH) は、男性の内分泌調節と生殖能力を混乱させる化学物質として作用する環境および職業毒性物質です。精巣のギャップ結合細胞間コミュニケーション (GJIC) は、精巣組織の正常な発達と機能に重要であるため、精巣の PAH が潜在的に標的とするプロセスとして GJIC を評価しました。湾または湾のような領域を持つ低分子量 PAH は、主要な精巣ギャップ結合タンパク質コネキシン 43 (Cx43) の原形質膜から細胞質への再局在化により、ライディッヒ TM3 細胞の GJIC を急速に調節不全にしました。これは、細胞内区画における Cx43 とユビキチン間の共局在化と関連していたが、Cx43 分解速度または定常状態 Cx43 mRNA レベルへの影響はなかった。活性 PAH へのより長い曝露は、完全長 Cx43 タンパク質とその 2 N 短縮アイソフォームの定常状態レベルを低下させました。プロトタイプの GJIC 阻害剤 TPA と同様に、PAH による GJIC の阻害は、MAP キナーゼ-Erk1/2 および PKC 経路を介して媒介されました。精巣における多環式芳香族炭化水素誘発 GJIC 調節不全は、PAH がライディッヒ TM3 とセルトリ TM4 細胞の両方によって急速に取り込まれたにもかかわらず、PAH がセルトリ TM4 細胞で GJIC を調節不全にしたため、細胞型特異的であった。TPA は両方の精巣細胞タイプで GJIC を効果的に調節不全にするため、PAH の標的となる GJIC のユニークなレギュレーターが Leydig TM3 細胞に存在する可能性があります。PAH は、精巣 GJIC および Cx43 の接合部および/または非接合部機能の障害を介して、男性の生殖機能障害に寄与する

# Google translation/AEIC trial

effectively dysregulated GJIC in both testicular cell types, a unique regulator of GJIC targeted by PAHs might exist in Leydig TM3 cells. Our results indicate that PAHs could be a potential etiological agent contributing to reproductive dysfunctions in males through an impairment of testicular GJIC and junctional and/or nonjunctional functions of Cx43.	潜在的な病因因子となり得ることが示唆されました。
--	--------------------------

## MANGANESE AND ALTERED METABOLISM IN HUMAN NEUROBLASTOMA CELLS

### [Metabolomic Responses to Manganese Dose in SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cells](#)

Jolyn Fernandes, Joshua D Chandler, Ken H Liu, Karan Uppal, Li Hao ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 84–94,

Original	Google translation
Manganese (Mn)-associated neurotoxicity has been well recognized. However, Mn is also an essential nutrient to maintain physiological function. Our previous study of human neuroblastoma SH-SY5Y cells showed that Mn treatment comparable to physiological and toxicological concentrations in human brain resulted in different mitochondrial responses, yet cellular metabolic responses associated with such different outcomes remain uncharacterized. Herein, SH-SY5Y cells were examined for metabolic responses discriminated by physiological and toxicological levels of Mn using high-resolution metabolomics	マンガン (Mn) に関連する神経毒性はよく認識されています。しかし、Mn は生理学的機能を維持するために不可欠な栄養素でもあります。ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞の以前の研究は、人間の脳の生理学的および毒物学的濃度に匹敵する Mn 治療が異なるミトコンドリア応答をもたらすが、そのような異なる結果に関連する細胞代謝応答は特徴づけられていないことを示しました。ここで、SH-SY5Y 細胞は、高解像度メタボロミクス (HRM) を使用して、Mn の生理学的および毒物学的レベルによって識別される代謝反応について検査されました。HRM を実行する前に、Mn 線量 (0~100μM) および細胞死に対する時間の影響を調べました。評価した Mn 濃度 (0~



# Google translation/AETC trial

<p>(HRM). Before performing HRM, we examined Mn dose (from 0 to 100 <math>\mu</math>M) and time effects on cell death. Although we did not observe any immediate cell death after 5 h exposure to any of the Mn concentrations assessed (0–100 <math>\mu</math>M), cell loss was present after a 24-h recovery period in cultures treated with Mn <math>\geq</math> 50 <math>\mu</math>M. Exposure to Mn for 5 h resulted in a wide range of changes in cellular metabolism including amino acids (AA), neurotransmitters, energy, and fatty acids metabolism. Adaptive responses at 10 <math>\mu</math>M showed increases in neuroprotective AA metabolites (creatine, phosphocreatine, phosphoserine). A 5-h exposure to 100 <math>\mu</math>M Mn, a time before any cell death occurred, resulted in decreases in energy and fatty acid metabolites (hexose-1,6 bisphosphate, acyl carnitines). The results show that adjustments in AA metabolism occur in response to Mn that does not cause cell death while disruption in energy and fatty acid metabolism occur in response to Mn that results in subsequent cell death. The present study establishes utility for metabolomics analyses to discriminate adaptive and toxic molecular responses in a human <i>in vitro</i> cellular model that could be exploited in evaluation of Mn toxicity.</p>	<p>100<math>\mu</math>M) のいずれかに 5 時間曝露した後、細胞死は観察されませんでした、 Mn<math>\geq</math>50<math>\mu</math>M で処理した培養では 24 時間の回復期間後に細胞損失が見られました。 Mn に 5 時間暴露すると、アミノ酸 (AA)、神経伝達物質、エネルギー、脂肪酸代謝など、細胞の代謝に幅広い変化が生じました。 10<math>\mu</math>M での適応反応は、神経保護 AA 代謝産物 (クレアチン、ホスホクレアチン、ホスホセリン) の増加を示しました。細胞死が起こる前の時間である 100<math>\mu</math>M Mn への 5 時間の曝露は、エネルギーと脂肪酸代謝産物 (ヘキソース-1,6 ビスリン酸、アシルカルニチン) の減少をもたらしました。結果は、AA 代謝の調整は細胞死を引き起こさない Mn に反応して起こり、エネルギーと脂肪酸代謝の破壊はその後の細胞死をもたらす Mn に反応して起こることを示しています。本研究は、Mn 毒性の評価に活用できるヒト <i>in vitro</i> 細胞モデルにおける適応および毒性分子応答を識別するメタボロミクス分析の有用性を確立します。</p>
---	---



## ADRENERGIC RECEPTOR EXPRESSION AND AIR POLLUTION TOXICITY [Alpha2B-Adrenergic Receptor Overexpression in the Brain Potentiate Air Pollution-induced Behavior and Blood Pressure Changes](#)

Xiaoquan Rao, Laureano D Asico, Panos Zanos, Ganapati H Mahabeleshwar, Roopesh Singh Gangwar ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 95–107,

Original	Google translation
<p>Fine ambient particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) is able to induce sympathetic activation and inflammation in the brain. However, direct evidence demonstrating an essential role of sympathetic activation in PM<sub>2.5</sub>-associated disease progression is lacking. We assess the contribution of <math>\alpha</math>2B-adrenergic receptor (Adra2b) in air pollution-associated hypertension and behavioral changes in this study. Wild-type mice and Adra2b-transgenic mice overexpressing Adra2b in the brain (Adra2b<sup>Tg</sup>) were exposed to concentrated PM<sub>2.5</sub> or filtered air for 3 months via a versatile aerosol concentrator exposure system. Mice were fed with a high salt diet (4.0% NaCl) for 1 week at week 11 of exposure to induce blood pressure elevation. Intra-arterial blood pressure was monitored by radio-telemetry and behavior changes were assessed by open field, light-dark, and prepulse inhibition tests. PM<sub>2.5</sub> exposure increased Adra2b in the brain of wild-type mice. Adra2b overexpression enhanced the anxiety-like behavior and high salt diet-induced blood pressure elevation in response to air</p>	<p>細かい周囲の粒子状物質（PM<sub>2.5</sub>）は、脳に交感神経の活性化と炎症を引き起こすことができます。ただし、PM<sub>2.5</sub> 関連疾患の進行における交感神経活性化の重要な役割を示す直接的な証拠は不足しています。この研究では、大気汚染関連高血圧症および行動変化における <math>\alpha</math> 2B アドレナリン受容体（Adra2b）の寄与を評価します。脳内で Adra2b を過剰発現している野生型マウスおよび Adra2b トランスジェニックマウス（Adra2bTg）を、汎用のエアロゾル濃センタレーター暴露システムを介して 3 か月間、濃縮 PM<sub>2.5</sub> またはろ過空気に暴露しました。マウスは、血圧上昇を誘発するために、暴露の 11 週目に 1 週間、高塩食（4.0% NaCl）を与えられました。動脈内血圧はラジオテレメトリーによって監視され、行動変化はオープンフィールド、明暗、およびプレパルス抑制テストによって評価されました。PM<sub>2.5</sub> 暴露により、野生型マウスの脳内の Adra2b が増加しました。Adra2b の過剰発現は、大気汚染に反応して不安のような行動と高塩分食による血圧上昇を促進したが、フィルター処理された空気曝露には反応しなかった。Adra2b の過剰発現は、PM<sub>2.5</sub> に曝露した脳で TLR2、TLR4、IL-6 などの炎症性遺伝子の上方制御を誘導</p>

# Google translation/ AETC trial

<p>pollution but not filtered air exposure. Adra2b overexpression induced upregulation of inflammatory genes such as TLR2, TLR4, and IL-6 in the brain exposed to PM<sub>2.5</sub>. In addition, there were increased frequencies of activated effector T cells and increased expression of oxidative stress-related genes, such as SOD1, NQO1, Nrf2, and Gclm in Adra2b<sup>Tg</sup> mice compared with wild-type mice. Our results provide new evidence of distinct behavioral changes consistent with anxiety and blood pressure elevation in response to high salt intake and air pollution exposure, highlighting the importance of centrally expressed Adra2b in the vulnerability to air pollution exposure.</p>	<p>しました。さらに、Adra2bTg マウスでは、野生型マウスと比較して、活性化エフェクターT細胞の頻度が増加し、SOD1、NQO1、Nrf2、Gclmなどの酸化ストレス関連遺伝子の発現が増加しました。私たちの結果は、高塩分摂取と大気汚染曝露に対する不安と血圧上昇と一致する明確な行動変化の新しい証拠を提供し、大気汚染曝露に対する脆弱性における中央で表現された Adra2b の重要性を強調しています。</p>
---	---

## FUNCTIONAL PROFILING OF ARSENIC TRIOXIDE

### [Functional Profiling Identifies Determinants of Arsenic Trioxide Cellular Toxicity](#)

Amin Sobh, Alex Loguinov, Gulce Naz Yazici, Rola S Zeidan, Abderrahmane Tagmount ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 108–121,

Original	Google translation
<p>Arsenic exposure is a worldwide health concern associated with an increased risk of skin, lung, and bladder cancer but arsenic trioxide (As<sup>III</sup>) is also an effective chemotherapeutic agent. The current use of As<sup>III</sup> in chemotherapy is limited to acute promyelocytic leukemia (APL). However, As<sup>III</sup> was suggested as a potential therapy for other cancer types</p>	<p>ヒ素曝露は、皮膚、肺、膀胱がんのリスク増加に関連する世界的な健康問題ですが、三酸化ヒ素 (As<sup>III</sup>) も効果的な化学療法薬です。化学療法における As<sup>III</sup> の現在の使用は、急性前骨髄球性白血病 (APL) に限定されています。ただし、As<sup>III</sup> は慢性骨髄性白血病 (CML) を含む他の癌タイプの潜在的な治療法として、特に他の薬剤と組み合わせた場合に提案されました。ここでは、</p>

# Google translation/ AETC trial

including chronic myeloid leukemia (CML), especially when combined with other drugs. Here, we carried out a genome-wide CRISPR-based approach to identify modulators of As<sup>III</sup> toxicity in K562, a human CML cell line. We found that disruption of KEAP1, the inhibitory partner of the key antioxidant transcription factor Nrf2, or TXNDC17, a thioredoxin-like protein, markedly increased As<sup>III</sup> tolerance. Loss of the water channel AQP3, the zinc transporter ZNT1 and its regulator MTF1 also enhanced tolerance to As<sup>III</sup> whereas loss of the multidrug resistance protein ABCC1 increased sensitivity to As<sup>III</sup>. Remarkably, disruption of any of multiple genes, *EEFSEC*, *SECISBP2*, *SEPHS2*, *SEPSECS*, and *PSTK*, encoding proteins involved in selenocysteine metabolism increased resistance to As<sup>III</sup>. Our data suggest a model in which an intracellular interaction between selenium and As<sup>III</sup> may impact intracellular As<sup>III</sup> levels and toxicity. Together this work revealed a suite of cellular components/processes which modulate the toxicity of As<sup>III</sup> in CML cells. Targeting such processes simultaneously with As<sup>III</sup> treatment could potentiate As<sup>III</sup> in CML therapy.

ゲノム CRISPR ベースのアプローチを実施して、ヒト CML 細胞株である K562 の As<sup>III</sup> 毒性のモジュレーターを特定しました。主要な抗酸化転写因子 Nrf2 の阻害パートナーである KEAP1、またはチオレドキシシン様タンパク質である TXNDC17 の破壊により、As<sup>III</sup> 耐性が著しく増加することがわかりました。水チャネル AQP3、亜鉛トランスポーター ZNT1 およびそのレギュレーター MTF1 の損失も As<sup>III</sup> に対する耐性を強化しましたが、多剤耐性タンパク質 ABCC1 の損失は As<sup>III</sup> に対する感受性を増加させました。驚くべきことに、セレノシステイン代謝に関与するタンパク質をコードする複数の遺伝子、*EEFSEC*、*SECISBP2*、*SEPHS2*、*SEPSECS*、および *PSTK* のいずれかの破壊により、As<sup>III</sup> に対する耐性が増加しました。我々のデータは、セレンと As<sup>III</sup> 間の細胞内相互作用が細胞内 As<sup>III</sup> レベルと毒性に影響を与える可能性があるモデルを示唆しています。一緒にこの作業は、CML 細胞における As<sup>III</sup> の毒性を調節する細胞成分/プロセスのスイートを明らかにしました。As<sup>III</sup> 治療と同時にこのようなプロセスをターゲットにすると、CML 療法で As<sup>III</sup> を強化することができます。

## EVALUATION OF GENES INVOLVED IN NON-GENOTOXIC CARCINOGENESIS

### [Expression Characteristics of Genes Hypermethylated and Downregulated in Rat Liver Specific to Nongenotoxic Hepatocarcinogens](#)

Yuko Ito, Kota Nakajima, Yasunori Masubuchi, Satomi Kikuchi, Fumiyo Saito ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 122–136,

Original	Google translation
<p>This study examined hypermethylated and downregulated genes specific to carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) by Methyl-Seq analysis combined with expression microarray analysis in the liver of rats treated with CCl<sub>4</sub> or <i>N</i>-nitrosodiethylamine (DEN) for 28 days, by excluding those with DEN. Among 52 genes, <i>Ldlrad4</i>, <i>Proc</i>, <i>Cdh17</i>, and <i>Nfia</i> were confirmed to show promoter-region hypermethylation by methylation-specific quantitative PCR analysis on day 28. The transcript levels of these 4 genes decreased by real-time reverse transcription-PCR analysis in the livers of rats treated with nongenotoxic hepatocarcinogens for up to 90 days compared with untreated controls and genotoxic hepatocarcinogens. Immunohistochemically, LDLRAD4 and PROC showed decreased immunoreactivity, forming negative foci, in glutathione <i>S</i>-transferase placental form (GST-P)<sup>+</sup> foci, and incidences of LDLRAD4<sup>-</sup> and PROC<sup>-</sup> foci in GST-P<sup>+</sup> foci induced by treatment with nongenotoxic hepatocarcinogens for 84 or</p>	<p>この研究では、DEN を除いて CCl<sub>4</sub> または N-ニトロソジエチルアミン (DEN) で 28 日間処理したラットの肝臓でのメチル-Seq 分析と発現マイクロアレイ分析を組み合わせ、四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) に特異的な過剰メチル化およびダウンレギュレートされた遺伝子を調べました。52 遺伝子のうち、<i>Ldlrad4</i>、<i>Proc</i>、<i>Cdh17</i>、および <i>Nfia</i> は、28 日目にメチル化特異的定量 PCR 分析によりプロモーター領域の過剰メチル化を示すことが確認されました。これら 4 遺伝子の転写レベルは、リアルタイム逆転写 PCR 分析により減少しました非遺伝毒性の肝発がん物質で処理されたラットの肝臓は、未処理の対照および遺伝毒性の肝発がん物質と比較して最大 90 日間。免疫組織化学的に、LDLRAD4 および PROC は、グルタチオン S-トランスフェラーゼ胎盤型 (GST-P) + 病巣における免疫反応性の低下、陰性病巣の形成、および 84 または、遺伝毒性の肝発がん物質を有するものと比較して 90 日が延長されました。対照的に、CDH17 と NFIA は、発がん物質の遺伝毒性の可能性とは関係なく、肝発がん物質に反応しました。4 つの遺伝子はすべて、28 日間の治療後に腎発がん物質に応答しませんでした。<i>Ldlrad4</i> はトランスフォーミング成長因子-</p>

# Google translation/AETC trial

<p>90 days were increased compared with those with genotoxic hepatocarcinogens. In contrast, CDH17 and NFIA responded to hepatocarcinogens without any relation to the genotoxic potential of carcinogens. All 4 genes did not respond to renal carcinogens after treatment for 28 days. Considering that <i>Ldlrad4</i> is a negative regulator of transforming growth factor-<math>\beta</math> signaling, <i>Proc</i> participating in p21<sup>WAF1/CIP1</sup> upregulation by activation, <i>Cdh17</i> inducing cell cycle arrest by gene knockdown, and <i>Nfia</i> playing a role in a tumor-suppressor, all these genes may be potential <i>in vivo</i> epigenetic markers of nongenotoxic hepatocarcinogens from the early stages of treatment in terms of gene expression changes. LDLRAD4 and PROC may have a role in the development of preneoplastic lesions produced by nongenotoxic hepatocarcinogens.</p>	<p><math>\beta</math> シグナル伝達の負の調節因子であり、<i>Proc</i> は活性化による p21<sup>WAF1/CIP1</sup> アップレギュレーションに関与し、<i>Cdh17</i> は遺伝子ノックダウンによる細胞周期停止を誘導し、<i>Nfia</i> は腫瘍抑制因子として役割を果たすことを考慮すると、これらの遺伝子はすべて遺伝子発現の変化の観点から、治療の初期段階からの非遺伝毒性肝発がん物質の潜在的な <i>in vivo</i> エピジェネティックマーカー。LDLRAD4 および PROC は、非遺伝毒性の肝発がん物質によって生じる前がん病変の発生に役割を果たしている可能性があります。</p>
--	---

## ANTHRACYCLINE TOXICITY IN CARDIAC MITOCHONDRIA

### [Early Cardiac Mitochondrial Molecular and Functional Responses to Acute Anthracycline Treatment in Wistar Rats](#)

Gonçalo C Pereira, Susana P Pereira, Francisco B Pereira, Nuno Lourenço, José A Lumini ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 137–150,

Original	Google translation
Doxorubicin (DOX) is an anticancer drug widely used to treat human and nonhuman tumors but the late and persistent cardio-toxicity reduces the	ドキソルビシン (DOX) は、ヒトおよび非ヒト腫瘍の治療に広く使用されている抗がん剤ですが、後期で持続的な心毒性により、薬物の治療的有用性が低下します。 DOX

# Google translation/AEC trial

therapeutic utility of the drug. The full mechanism(s) of DOX-induced acute, subchronic and delayed toxicity, which has a preponderant mitochondrial component, remains unclear; therefore, it is clinically relevant to identify early markers to identify patients who are predisposed to DOX-related cardiovascular toxicity. To address this, Wistar rats (16 weeks old) were treated with a single DOX dose (20 mg/kg, i.p.); then, mRNA, protein levels and functional analysis of mitochondrial endpoints were assessed 24 h later in the heart, liver, and kidney. Using an exploratory data analysis, we observed cardiac-specific alterations after DOX treatment for mitochondrial complexes III, IV, and preferentially for complex I. Conversely, the same analysis revealed complex II alterations are associated with DOX response in the liver and kidney. Interestingly, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by the mitochondrial respiratory chain as well as loss of calcium-loading capacity, markers of subchronic toxicity, were not reliable indicators of acute DOX cardiotoxicity in this animal model. By using sequential principal component analysis and feature correlation analysis, we demonstrated for the first time alterations in sets of transcripts and proteins, but not functional measurements, that might serve as potential early acute markers of cardiac-specific mitochondrial toxicity,

誘発の急性、亜慢性、遅延毒性の完全なメカニズムは、ミトコンドリアの成分が優勢であり、不明のままです。したがって、DOX関連の心血管毒性の素因がある患者を特定するために、早期マーカーを特定することは臨床的に重要です。これに対処するために、Wistar ラット（16 週齢）を単一の DOX 用量（20  $\mu$  mg/ kg, i.p.）で処理しました。次に、ミトコンドリアエンドポイントの mRNA、タンパク質レベルおよび機能分析を、心臓、肝臓、腎臓で 24 時間後に評価しました。探索的データ分析を使用して、ミトコンドリア複合体 III、IV、および優先的に複合体 I の DOX 治療後の心臓特異的な変化を観察しました。興味深いことに、ミトコンドリア呼吸鎖による H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生と、カルシウム負荷能力の低下、亜慢性毒性のマーカーは、この動物モデルにおける急性 DOX 心毒性の信頼できる指標ではありませんでした。シーケンシャル主成分分析と特徴相関分析を使用することにより、転写産物とタンパク質のセットの変化を初めて実証しましたが、機能的測定ではなく、心臓特異的ミトコンドリア毒性の潜在的な早期急性マーカーとして役立つ可能性があり、軌跡の説明に貢献します DOX の心臓毒性の評価、および DOX の心臓への負担を最小限に抑えるための新規介入の開発。



# Google translation/AETC trial

contributing to explain the trajectory of DOX cardiac toxicity and to develop novel interventions to minimize DOX cardiac liabilities.

## INTERCELLULAR COMMUNICATION IN ACETAMINOPHEN-INDUCED PERICENTRAL NECROSIS

[Propagation of Pericentral Necrosis During Acetaminophen-Induced Liver Injury: Evidence for Early Interhepatocyte Communication and Information Exchange](#)  
[Ryan C Kennedy](#), [Andrew K Smith](#), [Glen E P Ropella](#), [Mitchell R McGill](#), [Hartmut Jaeschke](#) ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 151–166,

Original	Google translation
Acetaminophen (APAP)-induced liver injury is clinically significant, and APAP overdose in mice often serves as a model for drug-induced liver injury in humans. By specifying that APAP metabolism, reactive metabolite formation, glutathione depletion, and mitigation of mitochondrial damage within individual hepatocytes are functions of intralobular location, an earlier virtual model mechanism provided the first concrete multiattribute explanation for how and why early necrosis occurs close to the central vein (CV). However, two characteristic features could not be simulated consistently: necrosis occurring first adjacent to the CV, and subsequent necrosis occurring primarily adjacent to hepatocytes that have already initiated necrosis. We sought parsimonious model mechanism	アセトアミノフェン (APAP) による肝障害は臨床的に重大であり、マウスでの APAP の過剰摂取は、多くの場合、ヒトにおける薬物誘発性の肝障害のモデルとして機能します。APAP 代謝、反応性代謝物形成、グルタチオン枯渇、および個々の肝細胞内のミトコンドリア損傷の緩和が小葉内位置の機能であることを指定することにより、初期の仮想モデルメカニズムは、中心静脈近くで初期壊死がどのように、なぜ起こるかについての最初の具体的な多属性説明を提供 (履歴書)。ただし、2 つの特徴的な特徴を一貫してシミュレートすることはできませんでした。最初に CV に隣接して起こる壊死と、すでに壊死を開始した肝細胞に主に隣接して起こる壊死。2 つの新しいターゲット属性を満たすために十分に時空の不均一性を管理する par 約的なモデルメカニズムの強化を求め、肝細胞内および多肝細胞レベルでのモデルメカニズム改善のためのさまざまなアイデアを探求する仮想実験

# Google translation/ AEC trial

<p>enhancements that would manage spatiotemporal heterogeneity sufficiently to enable meeting two new target attributes and conducted virtual experiments to explore different ideas for model mechanism improvement at intrahepatocyte and multihepatocyte levels. For the latter, evidence supports intercellular communication via exosomes, gap junctions, and connexin hemichannels playing essential roles in the toxic effects of chemicals, including facilitating or counteracting cell death processes. Logic requiring hepatocytes to obtain current information about whether downstream and lateral neighbors have triggered necrosis enabled virtual hepatocytes to achieve both new target attributes. A virtual hepatocyte that is glutathione-depleted uses that information to determine if it will initiate necrosis. When a less-stressed hepatocyte is flanked by at least two neighbors that have triggered necrosis, it too will initiate necrosis. We hypothesize that the resulting intercellular communication-enabled model mechanism is analogous to the actual explanation for APAP-induced hepatotoxicity at comparable levels of granularity.</p>	<p>を実施しました。後者については、エキソソーム、ギャップジャンクション、およびコネキシンヘミチャンネルを介した細胞間コミュニケーションを裏付ける証拠があり、細胞死プロセスの促進または相殺を含む化学物質の毒性作用に不可欠な役割を果たしています。下流および側方の隣接細胞が壊死を引き起こしたかどうかに関する現在の情報を取得するために肝細胞を必要とするロジックは、仮想肝細胞が両方の新しい標的属性を達成できるようにしました。グルタチオンが枯渇した仮想肝細胞は、その情報を使用して壊死を開始するかどうかを判断します。ストレスの少ない肝細胞に壊死を引き起こした少なくとも2つの隣接細胞が隣接している場合、それも壊死を開始します。結果の細胞間コミュニケーション対応モデルメカニズムは、APAP誘発肝毒性の同等レベルの粒度での実際の説明に類似していると仮定します。</p>
--	---

## TOXICOKINETICS OF 2,4,6-TRIBROMOPHENOL

### [2,4,6-Tribromophenol Disposition and Kinetics in Rodents: Effects of Dose, Route, Sex, and Species](#)

Gabriel A Knudsen, Andrew W Trexler, Alicia C Richards, Samantha M Hall, Michael F

# Google translation/AETC trial

Hughes ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 167–179,

Original	Google translation
<p>2,4,6-tribromophenol (TBP, CAS No. 118-79-6) is widely used as a brominated flame retardant and wood antifungal agent. TBP is frequently detected in environmental matrices, biota, and humans. In female SD rats, systemically available TBP (10 <math>\mu\text{mol/kg}</math>, IV) was rapidly excreted primarily via urine, with approximately 61% of the dose recovered after 4 h, and 89%–94% in 24 h; 5% was recovered in feces; and 1%–2% in blood/tissues. TBP administered to female SD rats (0.1–1000 <math>\mu\text{mol/kg}</math>) by gavage was well absorbed, with approximately 25% eliminated via urine after 4 h and approximately 88% after 24 h. Approximately 11% of a single oral dose was recovered in bile. Male SD rats and B6C3F1/J mice of both sexes had similar disposition profiles when administered a single oral dose of TBP (10 <math>\mu\text{mol/kg}</math>). Following administration, fecal recoveries varied only slightly by dose, sex, or species. TBP readily passed unchanged through both human (<i>ex vivo</i> only) and rat skin with between 55% and 85% of a 100 <math>\text{nmol/cm}^2</math> passing into or through skin. Concentrations of TBP in blood fit a two-compartment model after IV-dosing and a one-compartment model after oral dosing. Urine contained a</p>	<p>2,4,6-トリブロモフェノール (TBP、CAS No. 118-79-6) は、臭素化難燃剤および木材抗真菌剤として広く使用されています。TBP は、環境マトリックス、生物相、および人間で頻繁に検出されます。雌の SD ラットでは、全身的に利用可能な TBP (10<math>\mu\text{mol/kg}</math>、IV) が主に尿から急速に排泄され、4 時間後に約 61%、24 時間後に 89%–94% が回復した。5% が糞で回収されました。および血液/組織で 1%–2%。強制経口投与により雌 SD ラット (0.1–1000 <math>\mu\text{mol/kg}</math>) に投与された TBP は十分に吸収され、4 時間後に約 25% が尿から排出され、24 時間後に約 88% が排出されました。単回経口投与の約 11% が胆汁で回収されました。雄性 SD ラットと両性の B6C3F1/J マウスは、TBP の単回経口投与 (10 <math>\mu\text{mol/kg}</math>) で投与した場合、同様の体内動態プロファイルを示しました。投与後、糞便の回収率は用量、性別、または種によってわずかに変化しました。TBP は、ヒト (<i>ex vivo</i> のみ) とラットの両方の皮膚を容易に変化せずに通過し、100 <math>\mu\text{mol/cm}^2</math> の 55%–85% が皮膚を通過または通過しました。血液中の TBP 濃度は、IV 投与後の 2 コンパートメントモデルと経口投与後の 1 コンパートメントモデルに適合します。尿には、TBP、TBP-グルクロニド、および TBP-硫酸塩の混合物が含まれていました。糞抽出物は親 TBP のみを含んでいたが、胆汁は TBP-グルクロニドのみを含んでいた。</p>

# Google translation/ AEC trial

mixture of TBP, TBP-glucuronide, and TBP-sulfate. Fecal extracts contained only parent TBP whereas bile contained only TBP-glucuronide. TBP did not appear to bioaccumulate or alter its own metabolism after repeated administration. TBP was readily absorbed at all doses and routes tested with an oral bioavailability of 23%–27%; 49% of TBP is expected to be dermally bioavailable in humans. From these data, we conclude that humans are likely to have significant systemic exposure when TBP is ingested or dermal exposure occurs.	TBP は、反復投与後に生体内蓄積したり、それ自体の代謝を変えたりするようには見えませんでした。TBP はすべての用量および投与経路で容易に吸収され、経口バイオアベイラビリティは 23%～27%でした。TBP の 49%は、ヒトの皮膚で生物学的に利用可能であると予想されます。これらのデータから、我々は、TBP が摂取されたとき、または皮膚への暴露が起こったときに、人間がかなりの全身暴露を持つ可能性が高いと結論付けます。
---	---

## POLYAROMATIC HYDROCARBONS AND EICOSANOID SIGNALING

### [Early Mechanistic Events Induced by Low Molecular Weight Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Mouse Lung Epithelial Cells: A Role for Eicosanoid Signaling](#)

Katelyn J Siegrist, DeeDee Romo, Brad L Upham, Michael Armstrong, Kevin Quinn ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 180–193,

Original	Google translation
Low molecular weight polycyclic aromatic hydrocarbons (LMW PAHs; < 206.3 g/mol) are under regulated environmental contaminants (eg, secondhand smoke) that lead to gap junction dysregulation, p38 MAPK activation, and increased mRNA production of inflammatory mediators, such as cytokines and cyclooxygenase (COX2), in lung epithelial cells. However, the early mechanisms involving lipid signaling through the arachidonic acid	低分子量多環芳香族炭化水素 (LMW PAH; <206.3 g / mol) は規制された環境汚染物質 (間接喫煙など) の下にあり、ギャップジャンクションの調節不全、p38 MAPK の活性化、およびサイトカインなどの炎症性メディエーターの mRNA 産生の増加につながります肺上皮細胞のシクロオキシゲナーゼ (COX2)。しかし、アラキドン酸経路を介した脂質シグナル伝達と、これらの下流イベントにつながるエイコサノイドの産生を含む初期のメカニズムは知られていない。一般的なヒトへの暴露は LMW PAH の混合

pathway and subsequent eicosanoid production leading to these downstream events are not known. Common human exposures are to mixtures of LMW PAHs, thus C10 cells (a mouse lung epithelial cell line) were exposed to a representative binary PAH mixture,

1-methylanthracene (1-MeA) and fluoranthene (Flthn), for 30 min–24 h with and without p38 and cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) inhibitors. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> inhibition reversed PAH-induced phospho-p38 MAPK activation and gap junction dysregulation at 30 min. A significant biphasic increase in cPLA<sub>2</sub> protein was observed at 30 min, 2, and 4 h, as well as COX2 protein at 2 and 8 h. Untargeted metabolomics demonstrated a similar trend with significantly changing metabolites at 30 min and 4 h of exposure relative to 1 h; a “cPLA<sub>2</sub>-like” subset of metabolites within the biphasic response were predominately phospholipids.

Targeted metabolomics showed several eicosanoids (eg, prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), PGE<sub>2α</sub>) were significantly increased at 4, 8, and 12 h following exposure to the binary PAH mixture and this effect was p38-dependent. Finally, PAH metabolism was not observed until after 8 h. These results indicate an early lipid signaling mechanism of LMW PAH toxicity in lung epithelial cells due to parent PAH compounds.

物であるため、C10 細胞（マウス肺上皮細胞株）は、代表的なバイナリ PAH 混合物、1-メチルアントラセン（1-MeA）およびフルオランテン（Flthn）に 30 分～24 時間暴露しました。p38 およびサイトゾルホスホリパーゼ A2（cPLA2）阻害剤の有無にかかわらず。サイトゾルホスホリパーゼ A2 の阻害は、PAH 誘導性のホスホ p38 MAPK の活性化とギャップ結合の調節不全を 30 分で逆転させた。cPLA2 タンパク質の有意な二相性の増加が 30 分、2、および 4 時間で観察され、COX2 タンパク質も 2 時間および 8 時間で観察されました。非標的メタボロミクスでは、1 時間と比較して 30 分および 4 時間の暴露で代謝物が著しく変化する同様の傾向が示されました。二相性応答内の代謝物の「cPLA2 様」サブセットは、主にリン脂質でした。ターゲットメタボロミクスは、いくつかのエイコサノイド（例、プロスタグランジン D2 (PGD2)、PGE2 $\alpha$ ) がバイナリ PAH 混合物への暴露後 4、8、および 12 時間で有意に増加し、この効果が p38 依存性であることを示しました。最後に、PAH 代謝は 8 時間後まで観察されませんでした。これらの結果は、親 PAH 化合物による肺上皮細胞の LMW PAH 毒性の初期脂質シグナル伝達メカニズムを示しています。



# Google translation/AETC trial

## NIVOLUMAB IMMUNOTOXICITY IN BLT-IMMUNE HUMANIZED MICE

### [BLT-Immune Humanized Mice as a Model for Nivolumab-Induced Immune-Mediated Adverse Events: Comparison of the NOG and NOG-EXL Strains](#)

James L Weaver, Leah M Zadrozny, Kathleen Gabrielson, Kenrick M Semple, Katherine I Shea ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 194–208,

Original	Google translation
<p>Checkpoint inhibitors represent a new class of therapeutics in the treatment of cancer that has demonstrated remarkable clinical effectiveness. However, some patients have experienced serious immune-mediated adverse effects including pneumonitis, hepatitis, colitis, nephritis, dermatitis, encephalitis, and adrenal or pituitary insufficiency. These adverse events were not predicted by nonclinical studies. To determine if bone marrow-liver-thymus (BLT) immune humanized mice could demonstrate these adverse effects, we studied the effect of nivolumab on 2 strains of BLT-humanized mice, NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Sug</sup>/JicTac (NOG) and NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Sug</sup> Tg(SV40/HTLV-IL3, CSF2)10-7Jic/JicTac (NOG-EXL). Mice were treated with 2.5, 5.0, or 10.0 mg/kg nivolumab or saline twice weekly for 28 days. BLT-NOG mice had significantly reduced survival compared with BLT-NOG-EXL mice. In spite of the difference in survival, both BLT-humanized strains showed adverse</p>	<p>チェックポイント阻害剤は、癌の治療における新しいクラスの治療薬であり、顕著な臨床効果を実証しています。しかし、肺炎、肝炎、大腸炎、腎炎、皮膚炎、脳炎、副腎または下垂体機能不全など、深刻な免疫介在性の副作用を経験した患者もいます。これらの有害事象は、非臨床試験では予測されていません。骨髄-肝臓-胸腺 (BLT) 免疫ヒト化マウスがこれらの悪影響を実証できるかどうかを判断するために、BLT-ヒト化マウスの2系統、NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Sug</sup> / JicTac (NOG) および NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Sug</sup> Tg (SV40 / HTLV-IL3、CSF2) 10-7Jic / JicTac (NOG-EXL)。マウスを 2.5、5.0、または 10.0 mg / kg のニボルマブまたは生理食塩水で週 2 回 28 日間治療しました。BLT-NOG マウスは、BLT-NOG-EXL マウスと比較して生存率が大幅に低下しました。生存率の違いにもかかわらず、両方の BLT ヒト化株は、肺炎および肝炎を含むヒトで報告されたものと同様の有害反応を示し、腎炎、皮膚炎および副腎炎も一部の個体で認められた。追加の組織病理学的所見には、一部の動物の脾臓萎縮、筋炎、骨髄炎が含</p>



# Google translation/AETC trial

reactions similar to those reported in humans, including pneumonitis and hepatitis, with nephritis, dermatitis and adrenalitis also noted in some individuals. Additional histopathologic findings included pancreatic atrophy, myositis, and osteomyelitis in some animals. T-cell activation increased with concomitant loss of PD-1 detection. These findings show that BLT immune humanized mice can demonstrate immune-mediated adverse effects of antiPD1 therapy, and may represent a model that can be used to better understand toxicity of this class of drugs.	まれていました。T細胞の活性化は、PD-1 検出の付随的な損失とともに増加しました。これらの発見は、BLT 免疫ヒト化マウスが抗 PD1 療法の免疫介在性副作用を示すことができ、このクラスの薬物の毒性をよりよく理解するために使用できるモデルを表すことができることを示しています。
---	---

## TEBUCONAZOLE AND ECONAZOLE EFFECTS ON BIOENERGETICS AND APOPTOSIS IN SERTOLI CELLS

### [Tebuconazole and Econazole Act Synergistically in Mediating Mitochondrial Stress, Energy Imbalance, and Sequential Activation of Autophagy and Apoptosis in Mouse Sertoli TM4 Cells: Possible Role of AMPK/ULK1 Axis](#)

Sabrina Petricca, Vincenzo Flati, Giuseppe Celenza, Jacopo Di Gregorio, Anna Rita Lizzi ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 209–223,

Original	Google translation
Tebuconazole and Econazole are triazole and imidazole fungicides currently used worldwide. Although their reproductive toxicity in mammals has been described, their effect on male reproductive systems has been poorly investigated. As humans may be exposed to different azole compounds simultaneously, the combinational <i>in vitro</i> toxicity of	テブコナゾールとエコナゾールは、現在世界中で使用されているトリアゾールとイミダゾールの殺菌剤です。哺乳類における生殖毒性は記載されていますが、男性の生殖システムへの影響はほとんど調査されていません。ヒトは異なるアゾール化合物に同時に曝露される可能性があるため、マウス <b>Sertoli TM4</b> 細胞におけるテブコナゾールとエコナゾール (MIX) の組み合わせ <i>in vitro</i>

# Google translation/AEC trial

<p>Tebuconazole and Econazole (MIX) in mouse Sertoli TM4 cells was investigated. This study demonstrates that Tebuconazole (40 <math>\mu</math>M) and Econazole (20 <math>\mu</math>M) act synergistically in mediating decrease of mitochondrial membrane potential (<math>\Delta\Psi_m</math>) and changes in mitochondrial morphology. These events were associated with ATP depletion, cell cycle arrest, and sequential activation of autophagy and apoptosis. Remarkable differences on other parameters such as AMP/ATP ratio and adenylate energy charge were observed. Pharmacological inhibition of autophagy by bafilomycin A1 leads to enhanced MIX-induced apoptosis suggesting an adaptive cytoprotective function for MIX-modulated autophagy. Finally, a possible role of AMPK/ULK1 axis in mediating adaptive signalling cascades in response to energy stress was hypothesized. Consistently, ULK1 Ser 555 phosphorylation occurred in response to AMPK (Thr 172) activation. In conclusion, Tebuconazole and Econazole combination, at concentrations relevant for dermal and clinical exposure, induces a severe mitochondrial stress in SCs. Consequently, a prolonged exposure may affect the ability of the cells to re-establish homeostasis and trigger apoptosis.</p>	<p>毒性が調査されました。この研究は、テブコナゾール (40<math>\mu</math>M) とエコナゾール (20<math>\mu</math>M) が相乗的にミトコンドリア膜電位 (<math>\Delta\Psi_m</math>) の減少とミトコンドリア形態の変化を媒介することを示しています。これらのイベントは、ATP の枯渇、細胞周期の停止、およびオートファジーとアポトーシスの連続的な活性化に関連していました。AMP / ATP 比やアデニル酸エネルギー電荷などの他のパラメーターに顕著な違いが観察されました。バフィロマイシン A1 によるオートファジーの薬理的阻害により、MIX 誘導オートファジーの適応性細胞保護機能を示唆する MIX 誘導アポトーシスが強化されます。最後に、エネルギーストレスに応答して適応シグナル伝達カスケードを仲介する AMPK / ULK1 軸の可能な役割が仮定されました。一貫して、AMPK (Thr 172) の活性化に応じて ULK1 Ser 555 のリン酸化が発生しました。結論として、真皮および臨床暴露に関連する濃度でのテブコナゾールとエコナゾールの組み合わせは、SC に深刻なミトコンドリアストレスを誘発します。その結果、長時間の曝露は、細胞の恒常性を再確立し、アポトーシスを引き起こす能力に影響を与える可能性があります。</p>
---	---

## SIRTUIN 3 AND CHROMIUM (VI) TUMORIGENESIS

[Constitutive Activation of NAD-Dependent Sirtuin 3 Plays an Important Role in](#)

# Google translation/ AETC trial

## Tumorigenesis of Chromium(VI)-Transformed Cells

Marco Clementino, Donghern Kim, Zhuo Zhang

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 224–234,

Original	Google translation
Chronic exposure of human bronchial epithelial BEAS-2B cells to hexavalent chromium [Cr(VI)] causes malignant cell transformation. Sirtuin-3 (SIRT3) regulates mitochondrial adaptive response to stress, such as metabolic reprogramming and antioxidant defense mechanisms. In Cr(VI)-transformed cells, SIRT3 was upregulated and mitochondrial adenosine triphosphate (ATP) production and proton leak were reduced. Knockdown of SIRT3 by its shRNA further decreased mitochondrial ATP production, proton leak, mitochondrial mass, and mitochondrial membrane potential, indicating that SIRT3 positively regulates mitochondrial oxidative phosphorylation and maintenance of mitochondrial integrity. Mitophagy is critical to maintain proper cellular functions. In Cr(VI)-transformed cells expressions of Pink 1 and Parkin, two mitophagy proteins, were elevated, and mitophagy remained similar as that in passage-matched normal BEAS-2B cells, indicating that in -Cr(VI)-transformed cells mitophagy is suppressed. Knockdown of SIRT3 induced mitophagy, suggesting that SIRT3 plays an important role in	ヒト気管支上皮 BEAS-2B 細胞の六価クロム[Cr (VI)]への慢性暴露は、悪性細胞の形質転換を引き起こします。サーチュイン-3 (SIRT3) は、代謝リプログラミングや酸化防御機構など、ストレスに対するミトコンドリアの適応反応を調節します。Cr (VI) 形質転換細胞では、SIRT3 が上方制御され、ミトコンドリアのアデノシン三リン酸 (ATP) の産生とプロトンリークが減少しました。その shRNA による SIRT3 のノックダウンは、ミトコンドリア ATP 生産、プロトンリーク、ミトコンドリア質量、およびミトコンドリア膜電位をさらに低下させ、SIRT3 がミトコンドリアの酸化的リン酸化およびミトコンドリアの完全性の維持を積極的に調節することを示します。マイトファジーは、適切な細胞機能を維持するために重要です。ピンク 1 およびパーキンの Cr (VI) 形質転換細胞の発現では、2 つのマイトファジータンパク質が上昇し、マイトファジーは継代にマッチした通常の BEAS-2B 細胞と同様のままであり、-Cr(VI) 形質転換細胞のマイトファジーを示す抑制されます。SIRT3 のノックダウンは mitophagy を誘発し、SIRT3 が Cr (VI) 形質転換細胞の mitophagy 抑制に重要な役割を果たすことを示唆しています。Cr (VI) 形質転換細胞では、核因子 (赤血球由来 2) のような 2 (Nrf2) が恒常的に活性化され、p62 および p-p62Ser349 のタンパク質レベ

<p>mitophagy suppression of Cr(VI)-transformed cells. In Cr(VI)-transformed cells, nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) was constitutively activated, and protein levels of p62 and p-p62<sup>Ser349</sup> were elevated. Knockdown of SIRT3 or treatment with carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP) decreased the binding of p-p62<sup>Ser349</sup> to Keap1, resulting in increased binding of Keap1 to Nrf2 and consequently reduced Nrf2 activation. The results from CHIP assay showed that in Cr(VI)-transformed cells binding of Nrf2 to antioxidant response element (ARE) of SIRT3 gene promoter was dramatically increased. Knockdown of SIRT3 suppressed cell proliferation and tumorigenesis of Cr(VI)-transformed cells. Overexpression of SIRT3 in normal BEAS-2B cells exhibited mitophagy suppression phenotype and increased cell proliferation and tumorigenesis. The present study demonstrated that upregulation of SIRT3 causes mitophagy suppression and plays an important role in cell survival and tumorigenesis of Cr(VI)-transformed cells.</p>	<p>ルが上昇しました。SIRT3 のノックダウンまたはシアン化カルボニル m-クロロフェニルヒドラゾン (CCCP) での処理により、p-p62<sup>Ser349</sup> の Keap1 への結合が減少し、Keap1 の Nrf2 への結合が増加し、結果として Nrf2 活性化が減少しました。CHIP アッセイの結果は、Cr (VI) 形質転換細胞では、SIRT3 遺伝子プロモーターの抗酸化応答要素 (ARE) への Nrf2 の結合が劇的に増加することを示しました。SIRT3 のノックダウンは、細胞増殖と Cr (VI) 形質転換細胞の腫瘍形成を抑制しました。正常な BEAS-2B 細胞における SIRT3 の過剰発現は、マイトファジー抑制表現型を示し、細胞増殖と腫瘍形成を増加させました。本研究は、SIRT3 の上方制御がマイトファジー抑制を引き起こし、細胞生存と Cr (VI) 形質転換細胞の腫瘍形成に重要な役割を果たすことを実証した。</p>
---	---

## CRISPR SCREENING AND ACETALDEHYDE TOLERANCE

### [Genome-Wide CRISPR Screening Identifies the Tumor Suppressor Candidate OVCA2 As a Determinant of Tolerance to Acetaldehyde](#)

Amin Sobh, Alex Loguinov, Alessia Stornetta, Silvia Balbo, Abderrahmane Tagmount ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 235–245,

# Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>Acetaldehyde, a metabolite of ethanol, is a cellular toxicant and a human carcinogen. A genome-wide CRISPR-based loss-of-function screen in erythroleukemic K562 cells revealed candidate genetic contributors affecting acetaldehyde cytotoxicity. Secondary screening exposing cells to a lower acetaldehyde dose simultaneously validated multiple candidate genes whose loss results in increased sensitivity to acetaldehyde. Disruption of genes encoding components of various DNA repair pathways increased cellular sensitivity to acetaldehyde.</p> <p>Unexpectedly, the tumor suppressor gene <i>OVCA2</i>, whose function is unknown, was identified in our screen as a determinant of acetaldehyde tolerance. Disruption of the <i>OVCA2</i> gene resulted in increased acetaldehyde sensitivity and higher accumulation of the acetaldehyde-derived DNA adduct <i>N</i><sup>2</sup>-ethylidene-dG. Together these results are consistent with a role for <i>OVCA2</i> in adduct removal and/or DNA repair.</p>	<p>エタノールの代謝物であるアセトアルデヒドは、細胞毒性物質であり、ヒトの発がん物質です。赤白血病 K562 細胞のゲノムワイドな CRISPR ベースの機能喪失スクリーニングにより、アセトアルデヒド細胞毒性に影響を与える候補遺伝因子が明らかになりました。細胞をより低いアセトアルデヒド用量に曝露する二次スクリーニングにより、その損失によりアセトアルデヒドに対する感受性が増加する複数の候補遺伝因子が同時に検証された。さまざまな DNA 修復経路のコンポーネントをコードする遺伝子の破壊により、アセトアルデヒドに対する細胞の感受性が増加しました。予期せぬことに、機能が不明な腫瘍抑制遺伝子 <i>OVCA2</i> が、アセトアルデヒド耐性の決定因子として我々のスクリーニングで同定されました。<i>OVCA2</i> 遺伝子の破壊により、アセトアルデヒド感受性が増加し、アセトアルデヒド由来 DNA 付加体 <i>N</i><sup>2</sup>-エチリデン-dG の蓄積が増加しました。一緒にこれらの結果は、付加物除去および/または DNA 修復における <i>OVCA2</i> の役割と一致しています。</p>

## PHTHALATE MIXTURES AND OVARIAN METABOLISM

### [Ovarian Metabolism of an Environmentally Relevant Phthalate Mixture](#)

Genoa R Warner, Zhong Li, Madeline L Houde, Cassandra E Atkinson, Daryl D Meling ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 246–259,



# Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>Phthalates are synthetic chemicals with widespread human exposure due to their use as additives in consumer products. Phthalate diesters are hydrolyzed in the environment and in the body to monoesters that may be more toxic than the parent compounds. This study tested the hypothesis that adult mouse antral follicles, but not neonatal ovaries, are able to metabolize an environmentally relevant mixture of phthalates. Whole neonatal ovaries and isolated adult antral follicles from CD-1 mice were cultured in media treated with vehicle control or 0.1–10 µg/ml of a mixture composed of 35% diethyl phthalate (DEP), 21% di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), 15% dibutyl phthalate (DBP), 15% diisononyl phthalate (DiNP), 8% diisobutyl phthalate (DiBP), and 5% benzylbutyl phthalate (BzBP). After 4 days of culture, media were subjected to high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure the amounts of diester phthalates and monoester metabolites. Ovaries and follicles were collected to measure the gene and protein expression of the enzymes required for phthalate metabolism. Monoester metabolites for all phthalates except DiNP were detected in the media for both culture types at most doses. The long-chain phthalates (BzBP, DEHP, and DiNP) were metabolized less than the short-chain</p>	<p>フタル酸エステルは、消費者製品の添加剤として使用されるため、人体への曝露が多い合成化学物質です。フタル酸ジエステルは、環境および体内で、親化合物よりも毒性の高いモノエステルに加水分解されます。この研究では、新生児の卵巣ではなく成体マウスの卵胞が環境に関連するフタル酸エステルの混合物を代謝できるという仮説を検証しました。CD-1 マウスからの新生児卵巣全体と分離された成体の卵胞を、溶媒対照または 35%フタル酸ジエチル (DEP)、21%フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) で構成される混合液 0.1~10 µg / ml で処理した培地で培養しました。(DEHP)、15%フタル酸ジブチル (DBP)、15%フタル酸ジイソノニル (DiNP)、8%フタル酸ジイソブチル (DiBP)、5%フタル酸ベンジルブチル (BzBP)。4 日間の培養後、培地を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析にかけ、フタル酸ジエステルおよびモノエステル代謝物の量を測定しました。フタル酸代謝に必要な酵素の遺伝子とタンパク質の発現を測定するために、卵巣と卵胞が収集されました。DiNP を除くすべてのフタル酸エステルのモノエステル代謝物は、ほとんどの用量で両方の培養タイプの培地で検出されました。長鎖フタル酸エステル (BzBP、DEHP、および DiNP) は、それぞれのコントロールと比較して、短鎖フタル酸エステル (DEP、DBP、および DiBP) よりも代謝が少なかった。代謝酵素の発現は、両方の培養タイプのすべての処理グループで観察されました。これらのデータは、マウスの卵巣が低用量のフタル酸エステル類を代謝できることを示してお</p>



# Google translation/AETC trial

phthalates (DEP, DBP, and DiBP) compared with respective controls. Expression of metabolizing enzymes was observed for all treatment groups in both culture types. These data indicate that mouse ovaries are capable of metabolizing low doses of phthalates and suggest that metabolic capacity differs for follicles at different stages of development.	り、発達段階の異なる卵胞では代謝能力が異なることを示唆しています。
---	-----------------------------------

## GLYPHOSATE EXPOSURE AND ALTERED SPERMATOGENESIS IN MICE

### [Perinatal Exposure to Glyphosate and a Glyphosate-Based Herbicide Affect Spermatogenesis in Mice](#)

Thu Ha Pham, Lohann Derian, Christine Kervarrec, Pierre-Yves Kernanec, Bernard Jégou ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 260–271,

Original	Google translation
Glyphosate is the most widely used herbicide in the world. Several studies have investigated the effects of glyphosate and glyphosate-based herbicides (GBHs) on male reproduction, but there is still little and conflicting evidence for its toxicity. In this study, we analyzed the effects of glyphosate, alone or in formula, on the male reproductive system. Pregnant mice were treated from E10.5 to 20 days <i>postpartum</i> by adding glyphosate or a GBH (Roundup 3 Plus) to their drinking water at 0.5 (the acceptable daily intake, ADI dose), 5 and 50 mg/kg/day. Male offspring derived from treated mice were sacrificed at 5,	グリホサートは、世界で最も広く使用されている除草剤です。いくつかの研究では、男性の生殖に対するグリホサートおよびグリホサートベースの除草剤（GBH）の影響を調査しましたが、その毒性についてはまだほとんど矛盾する証拠があります。この研究では、男性の生殖系に対するグリホサートの単独または処方での影響を分析しました。妊娠マウスをグリホサートまたはGBH（Roundup 3 Plus）を 0.5（許容される 1 日摂取量、ADI 用量）、5 および 50 mg / kg / 日で飲料水に添加することにより、E10.5 から産後 20 日まで治療しました。処理されたマウスに由来する雄の子孫は、分析のために 5、20、および 35 日齢（d.o.）および 8 月齢（m.o.）で屠殺されました。

# Google translation/AETC trial

20, and 35 days old (d.o.) and 8 months old (m.o.) for analysis. Our result showed that exposure to glyphosate, but not GBH, affects testis morphology in 20 d.o. and decrease serum testosterone concentrations in 35 d.o. males. We identified that the spermatozoa number decreased by 89% and 84% in 0.5 and 5 mg/kg/day of GBH and glyphosate groups, respectively. Moreover, the undifferentiated spermatogonia numbers were decreased by 60% in 5 mg/kg/day glyphosate group, which could be due to the alterations in the expression of genes involved in germ cell differentiation such as <i>Sall4</i> and <i>Nano3</i> and apoptosis as <i>Bax</i> and <i>Bcl2</i> . In 8 m.o. animals, a decreased testosterone level was observed in GBH groups. Our data demonstrate that glyphosate and GBHs could cause endocrine-disrupting effects on male reproduction at low doses. As glyphosate has effects at the ADI level, our data suggest that the current ADI for glyphosate could be overestimated.	私たちの結果は、グリホサートへの曝露はGBHではなく20日で精巣形態に影響することを示しました。35 d.oで血清テストステロン濃度を低下させます。男性。GBHおよびグリホサート群の0.5および5mg/kg/日で、精子数がそれぞれ89%および84%減少することを確認しました。さらに、未分化精原細胞数は5mg/kg/dayグリホサート群で60%減少しました。これは、 <i>Sall4</i> や <i>Nano3</i> などの生殖細胞分化に関する遺伝子の発現と <i>Bax</i> および <i>Bcl2</i> としてのアポトーシスの変化による可能性があります。8時動物では、GBHグループでテストステロンレベルの低下が観察されました。私たちのデータは、グリホサートとGBHが低用量で男性の生殖に内分泌攪乱作用を引き起こす可能性があることを示しています。グリホサートにはADIレベルでの効果があるため、我々のデータは、グリホサートの現在のADIが過大評価される可能性があることを示唆しています。
--	---

## HEMODYNAMICS IN CARDIOVASCULAR SAFETY STUDIES

### [Preclinical to Clinical Translation of Hemodynamic Effects in Cardiovascular Safety Pharmacology Studies](#)

Siddhartha Bhatt, Carrie Northcott, Todd Wisialowski, Dingzhou Li, Jill Steidl-Nichols

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 272–279,

Original	Google translation
Cardiovascular (CV) safety-related attrition is an important contributor to	心血管系 (CV) の安全性に関連する消耗は、開発中の有望な薬剤候補の損失の重要な要

# Google translation/ AEC trial

the loss of promising drug candidates during development. CV safety pharmacology studies are conducted to identify these safety effects. Understanding translation of CV endpoints (specifically, heart rate [HR], and blood pressure [BP]) across preclinical animal models and to the clinic is critical in developing a robust CV derisking strategy. To this end, we investigated translation of HR and BP endpoints using data from 83 compounds that were tested in telemetry studies in rat and large animal (LA; dog or monkey) and 79 compounds that were tested in LA telemetry studies and human phase I clinical trials. Sensitivity, specificity as well as predictive values were calculated for rat to LA model comparison and for LA to human studies comparison. The rat CV model showed good concordance (sensitivity = 84% and specificity = 71%) for LA BP and HR changes. Similarly, LA CV measures of HR and BP showed good concordance (sensitivity = 78% and specificity = 79%) to clinical changes. The CV effects generally occurred within 0.3–3× free plasma concentration across species. Directionality of BP and HR change was conserved between LA to humans. However, for rat to LA comparisons the directionality of change was opposite for 23%–26% compounds. In conclusion, these data establish the translation of HR and BP from preclinical to clinical studies and emphasize the

困です。これらの安全効果を特定するために、CV 安全性薬理試験が実施されます。CV エンドポイント（具体的には、心拍数 [HR]および血圧[BP]）の前臨床動物モデル全体および診療所への翻訳を理解することは、堅牢な CV リスク除去戦略を開発する上で重要です。この目的のために、ラットおよび大型動物（LA;犬またはサル）のテレメトリー研究でテストされた 83 化合物および LA テレメトリー研究およびヒト第 I 相臨床試験でテストされた 79 化合物のデータを使用して、HR および BP エンドポイントの翻訳を調査しましたトライアル。感度、特異性、および予測値は、ラットと LA モデルの比較および LA とヒトの研究比較で計算されました。ラット CV モデルは、LA BP および HR の変化に対して良好な一致（感度= 84%および特異度= 71%）を示しました。同様に、HR および BP の LA CV 尺度は、臨床変化に対して良好な一致（感度= 78%および特異性= 79%）を示しました。CV 効果は通常、種全体で 0.3～3 倍の自由血漿濃度内で発生しました。BP と HR の変化の方向性は、LA からヒトまで保存されていました。ただし、ラットと LA の比較では、23%～26%の化合物で変化の方向性が反対でした。結論として、これらのデータは、前臨床試験から臨床試験への HR および BP の翻訳を確立し、薬物の CV 安全性の試験における前臨床動物モデルの重要性を強調しています。

# Google translation/AETC trial

importance of preclinical animal models in the examination of CV safety of drugs.	
--	--

## ETHANOL TOXICITY IN IPSC-DERIVED CARDIOMYOCYTES

### [Cardiac Toxicity From Ethanol Exposure in Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes](#)

Antonio Rampoldi, Monalisa Singh, Qingling Wu, Meixue Duan, Rajneesh Jha ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 280–292,

Original	Google translation
Alcohol use prior to and during pregnancy remains a significant societal problem and can lead to developmental fetal abnormalities including compromised myocardia function and increased risk for heart disease later in life. Alcohol-induced cardiac toxicity has traditionally been studied in animal-based models. These models have limitations due to physiological differences from human cardiomyocytes (CMs) and are also not suitable for high-throughput screening. We hypothesized that human-induced pluripotent stem cell-derived CMs (hiPSC-CMs) could serve as a useful tool to study alcohol-induced cardiac defects and/or toxicity. In this study, hiPSC-CMs were treated with ethanol at doses corresponding to the clinically relevant levels of alcohol intoxication. hiPSC-CMs exposed to ethanol showed a dose-dependent increase in cellular damage and decrease in cell viability, corresponding to increased production of	妊娠前および妊娠中のアルコールの使用は依然として重大な社会問題であり、心筋機能の低下や後年の心疾患のリスク増加など、発達上の胎児異常を引き起こす可能性があります。アルコール誘発心臓毒性は、動物ベースのモデルで伝統的に研究されてきました。これらのモデルには、ヒト心筋細胞（CM）との生理学的違いによる制限があり、ハイスループットスクリーニングにも適していません。私たちは、人間が誘発した多能性幹細胞由来の CM（hiPSC-CM）がアルコール誘発性の心臓欠陥および/または毒性を研究するための有用なツールとして役立つと仮定しました。この研究では、アルコール中毒の臨床的に関連するレベルに対応する用量のエタノールで hiPSC-CM を治療しました。エタノールにさらされた hiPSC-CM は、活性酸素種の増加した生産に対応して、細胞損傷の用量依存的増加および細胞生存率の減少を示した。さらに、エタノール曝露はまた、hiPSC-CM における用量依存的な不規則な Ca <sup>2+</sup> + トランジェントと収縮性の増加を引き起こしました。RNA-seq 解析により、カリウム電位依存性チャネルファミリーまたは溶質キャリアフ

# Google translation/AEC trial

reactive oxygen species. Furthermore, ethanol exposure also generated dose-dependent increased irregular $\text{Ca}^{2+}$ transients and contractility in hiPSC-CMs. RNA-seq analysis showed significant alteration in genes belonging to the potassium voltage-gated channel family or solute carrier family, partially explaining the irregular $\text{Ca}^{2+}$ transients and contractility in ethanol-treated hiPSC-CMs. RNA-seq also showed significant upregulation in the expression of genes associated with collagen and extracellular matrix modeling, and downregulation of genes involved in cardiovascular system development and actin filament-based process. These results suggest that hiPSC-CMs can be a novel and physiologically relevant system for the study of alcohol-induced cardiac toxicity.	ファミリーに属する遺伝子に有意な変化が示され、エタノール処理 hiPSC-CM の不規則な $\text{Ca}^{2+}$ トランジェントおよび収縮性が部分的に説明されました。RNA-seq はまた、コラーゲンおよび細胞外マトリックスモデリングに関連する遺伝子の発現の有意なアップレギュレーション、および心血管系の発達とアクチンフィラメントに基づくプロセスに関与する遺伝子のダウンレギュレーションを示しました。これらの結果は、hiPSC-CMs がアルコール誘発性心毒性の研究のための新規で生理学的に関連するシステムになり得ることを示唆しています。
--	---

## SAPK/JNK IN COPPER/ZINC-INDUCED CELL DEATH

### [Involvement of SAPK/JNK Signaling Pathway in Copper Enhanced Zinc-Induced Neuronal Cell Death](#)

Ken-Ichiro Tanaka, Mikako Shimoda, Misato Kasai, Mayumi Ikeda, Yu Ishima ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 293–302,

Original	Google translation
Zinc (Zn) plays an important role in many organisms in various physiological functions such as cell division, immune mechanisms and protein synthesis. However, excessive Zn release is induced in pathological situations and causes	亜鉛 (Zn) は、細胞分裂、免疫機構、タンパク質合成などのさまざまな生理機能において、多くの生物で重要な役割を果たしています。ただし、病理学的状況では過剰な Zn 放出が誘発され、神経細胞死を引き起こします。以前は、Cu イオン ( $\text{Cu}^{2+}$ ) が酸



# Google translation/AETC trial

neuronal cell death. Previously, we reported that Cu ions ( $\text{Cu}^{2+}$ ) markedly exacerbates  $\text{Zn}^{2+}$ -induced neuronal cell death by potentiating oxidative stress and the endoplasmic reticulum stress response. In contrast, the stress-activated protein kinase/c-Jun amino-terminal kinase (SAPK/JNK) signaling pathway is important in neuronal cell death. Thus, in this study, we focused on the SAPK/JNK signaling pathway and examined its involvement in  $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ -induced neurotoxicity. Initially, we examined expression of factors involved in the SAPK/JNK signaling pathway. Accordingly, we found that phosphorylated (ie, active) forms of SAPK/JNK (p46 and p54) are increased by  $\text{CuCl}_2$  and  $\text{ZnCl}_2$  co-treatment in hypothalamic neuronal mouse cells (GT1-7 cells). Downstream factors of SAPK/JNK, phospho-c-Jun, and phospho-activating transcription factor 2 are also induced by  $\text{CuCl}_2$  and  $\text{ZnCl}_2$  co-treatment. Moreover, an inhibitor of the SAPK/JNK signaling pathway, SP600125, significantly suppressed neuronal cell death and activation of the SAPK/JNK signaling pathway induced by  $\text{CuCl}_2$  and  $\text{ZnCl}_2$  cotreatment. Finally, we examined involvement of oxidative stress in activation of the SAPK/JNK signaling pathway, and found that human serum albumin-thioredoxin fusion protein, an antioxidative protein, suppresses activation of the SAPK/JNK

化ストレスと小胞体ストレス応答を増強することにより、 $\text{Zn}^{2+}$ 誘発神経細胞死を著しく悪化させることを報告しました。対照的に、ストレス活性化プロテインキナーゼ/c-Jun アミノ末端キナーゼ (SAPK / JNK) シグナル伝達経路は、神経細胞死において重要です。したがって、この研究では、SAPK / JNK シグナル伝達経路に注目し、 $\text{Cu}^{2+} / \text{Zn}^{2+}$ 誘発神経毒性への関与を調べました。最初に、SAPK / JNK シグナル伝達経路に関与する因子の発現を調べました。したがって、SAPK / JNK (p46 および p54) のリン酸化 (すなわち、活性) 形態は、視床下部ニューロンマウス細胞 (GT1-7 細胞) での  $\text{CuCl}_2$  と  $\text{ZnCl}_2$  の共処理によって増加することがわかりました。SAPK / JNK、ホスホ-c-Jun、およびホスホ活性化転写因子 2 の下流因子も、 $\text{CuCl}_2$  と  $\text{ZnCl}_2$  の共処理によって誘導されます。さらに、SAPK / JNK シグナル伝達経路の阻害剤である SP600125 は、 $\text{CuCl}_2$  と  $\text{ZnCl}_2$  の共処理により誘発される神経細胞死と SAPK / JNK シグナル伝達経路の活性化を大幅に抑制しました。最後に、SAPK / JNK シグナル伝達経路の活性化における酸化ストレスの関与を調べ、抗酸化タンパク質であるヒト血清アルブミン-チオレドキシン融合タンパク質が SAPK / JNK シグナル伝達経路の活性化を抑制することを発見しました。これらの結果に基づいて、我々の発見は、 $\text{ZnCl}_2$  依存性 SAPK / JNK シグナル伝達経路の活性化が神経細胞死において重要であり、 $\text{CuCl}_2$  誘導酸化ストレスがこの経路の活性化を引き起こすことを示唆しています。



# Google translation/AETC trial

signaling pathway. On the basis of these results, our findings suggest that activation of ZnCl <sub>2</sub> -dependent SAPK/JNK signaling pathway is important in neuronal cell death, and CuCl <sub>2</sub> -induced oxidative stress triggers the activation of this pathway.	
---	--

## TRANSCRIPTIONAL PROFILES AFTER FINASTERIDE EXPOSURES IN RATS

### [Distinct Transcriptional Profiles of the Female, Male, and Finasteride-Induced Feminized Male Anogenital Region in Rat Fetuses](#)

Camilla Lindgren Schwartz, Anne Marie Vinggaard, Sofie Christiansen, Thomas Alain Darde, Frederic Chalmel ...

Toxicol. Sci. (May 2019) 1669(1) : 303–311,

Original	Google translation
A short anogenital distance (AGD) in males is a marker for incomplete masculinization and a predictor of adverse effects on male reproductive health. For this reason, AGD is used to assess the endocrine disrupting potential of chemicals for risk assessment purposes. The molecular mechanisms underpinning this chemically induced shortening of the AGD, however, remains unclear. Although it is clear that androgen receptor-mediated signaling is essential, evidence also suggest the involvement of other signaling pathways. This study presents the first global transcriptional profile of the anogenital tissue in male rat fetuses with chemically induced short AGD, also including	男性の短肛門性器間距離（AGD）は、不完全な男性化のマーカであり、男性の生殖健康への悪影響の予測因子です。このため、AGD はリスク評価の目的で化学物質の内分泌攪乱の可能性を評価するために使用されます。この化学的に誘発された AGD の短縮を支える分子メカニズムは、しかし、不明確なままです。アンドロゲン受容体を介したシグナル伝達が不可欠であることは明らかですが、証拠は他のシグナル伝達経路の関与も示唆しています。この研究は、正常な雄および雌の対照動物との比較も含め、化学的に誘発された短い AGD を有する雄ラット胎児の肛門性器組織の最初の全体的な転写プロファイルを提示します。抗アンドロゲン薬フィナステリド（10 mg / kg 体重/日）を使用して、妊娠 7～21 日に交尾した Sprague Dawley ラットを暴露するこ

# Google translation/AEC trial

comparison to normal male and female control animals. The antiandrogenic drug finasteride (10 mg/kg bw/day) was used to induce short AGD by exposing time-mated Sprague Dawley rats at gestation days 7–21. The AGD was 37% shorter in exposed male fetuses compared with control males at gestation day 21. Transcriptomics analysis on anogenital tissues revealed a sexually dimorphic transcriptional profile. More than 350 genes were found to be differentially expressed between the 3 groups. The expression pattern of 4 genes of particular interest (*Esr1*, *Padi2*, *Wnt2*, and *Sfrp4*) was also tested by RT-qPCR analyses, indicating that estrogen and Wnt2 signaling play a role in the sexually dimorphic development of the anogenital region. Our transcriptomics profiles provide a stepping-stone for future studies aimed at characterizing the molecular events governing development of the anogenital tissues, as well as describing the detailed Adverse Outcome Pathways for short AGD; an accepted biomarker of endocrine effects for chemical risk assessment.

とにより、短い AGD を誘発しました。AGD は、妊娠 21 日目の対照の男性と比較して、曝露された男性の胎児では 37% 短くなりました。肛門性器組織のトランスクリプトミクス分析により、性的に二形性の転写プロファイルが明らかになりました。350 を超える遺伝子が 3 つのグループ間で差次的に発現していることがわかりました。特に関心のある 4 つの遺伝子 (*Esr1*、*Padi2*、*Wnt2*、および *Sfrp4*) の発現パターンも RT-qPCR 分析によってテストされ、エストロゲンおよび *Wnt2* シグナル伝達が肛門性器領域の性的二形性発達に役割を果たすことを示しています。私たちのトランスクリプトミクスプロファイルは、肛門性器組織の発達を支配する分子イベントを特徴付けることを目的とした将来の研究の足がかりを提供し、短い AGD の詳細な副作用経路を説明します。化学物質リスク評価のための内分泌効果の受け入れられたバイオマーカー。