

EDITORIAL

[Continuing a Legacy: Adapting to Ensure the Bright Future of ToxSci](#)

Jeffrey M Peters

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 1–2,

Original	Google translation
I was indeed surprised when informed by the chair of the Board of Publications that I had been selected to become the next Editor-in-Chief (EIC) of <i>Toxicological Sciences</i> , the official journal of the Society of Toxicology. Although I knew that this position did not officially begin until July 1, 2019, little did I know how much work would need to be done prior to that date. There is a steep learning curve for the position of EIC, and I am still in the exponential phase of the curve. Suffice it to say, as I thought about all of the ideas I spoke about with...	出版委員会の委員長から、毒性学会の公式ジャーナルである次の毒性科学の編集長（EIC）に選ばれたことを知らされたとき、私は本当に驚きました。この役職は2019年7月1日まで正式に開始されないことは知っていましたが、その日までどのくらいの作業を行う必要があるかはほとんど知りませんでした。EICの位置には急勾配の学習曲線があり、私はまだ曲線の指数関数段階にあります。私が話し合ったすべてのアイデアについて考えたので、それで十分です...

CONTEMPORARY REVIEW

[Sulfane Sulfur in Toxicology: A Novel Defense System Against Electrophilic Stress](#)

Yasuhiro Shinkai, Yoshito Kumagai

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 3–9,

Original	Google translation
Electrophiles can undergo covalent modification of cellular proteins associated with its dysfunction, thereby exerting toxicity. Small nucleophilic	求電子剤は、その機能不全に関連する細胞タンパク質の共有結合修飾を受ける可能性があり、それにより毒性を発揮します。グルタチオンなどの小さな求核分子は、求電

<p>molecules such as glutathione protect cells from electrophilic insult by binding covalently to electrophiles to form adducts that are excreted into the extracellular space. Recent studies indicate that sulfane sulfur, which is defined as a sulfur atom with 6 valence electrons and no charge, plays an essential role in protection against electrophile toxicity because sulfane sulfur can be highly nucleophilic compared to the corresponding thiol group. Advances in the development of assays to detect sulfane sulfur have revealed that sulfane sulfur-containing molecules such as persulfide/polysulfide species are ubiquitous in cells and tissues. Also, there is growing evidence that the binding of sulfane sulfur to electrophiles forms sulfur adducts as detoxified metabolites. Although the biosynthesis pathways of sulfane sulfur are known, its regulatory function in toxicology is still unclear. This review outlines the current knowledge of the synthesis, chemical properties, detection methods, interactions with electrophiles, and toxicological significance of sulfane sulfur, as well as suggesting directions for future research.</p>	<p>子剤に共有結合して細胞外空間に排出される付加物を形成することにより、細胞を求電子的損傷から保護します。最近の研究では、スルファン硫黄は対応するチオール基に比べて求核性が高いため、6 価の電子を持ち電荷を持たない硫黄原子として定義されるスルファン硫黄が求電子剤毒性に対する保護に不可欠な役割を果たすことが示されています。スルファン硫黄を検出するアッセイの開発の進歩により、ペルスルフィド/ポリスルフィド種などのスルファン硫黄含有分子が細胞および組織に遍在していることが明らかになりました。また、スルファン硫黄の求電子剤への結合が解毒代謝物として硫黄付加物を形成するという証拠が増えています。スルファン硫黄の生合成経路は知られていますが、毒物学におけるその調節機能はまだ不明です。このレビューでは、合成、化学的性質、検出方法、求電子試薬との相互作用、スルファン硫黄の毒性学的重要性に関する現在の知識の概要を示し、将来の研究の方向性を提案します。</p>
---	---

[Current Concepts in Natural Killer Cell Biology and Application to Drug Safety Assessments](#)

Ana Goyos, Madeline Fort, Amy Sharma, Herve Lebrech

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 10–19,

Google translation/ AETC trial

Original	Google translation
Natural killer (NK) cells are lymphocytes capable of cytotoxicity against virally infected cells and tumor cells. The display of effector function by NK cells is the result of interactions between germline encoded activating/inhibitory NK cell receptors and their ligands (major histocompatibility complex class I, major histocompatibility complex class I-like, viral, and cellular stress-related surface molecules) expressed on target cells. Determination of NK cell number and function is a common element of the immunotoxicology assessment paradigm for the development of certain classes of pharmaceuticals across a range of modalities. This article summarizes the evidence associating NK cell dysfunction with infectious and cancer risks, reviews emerging NK cell biology, including the impact of immunogenetics on NK cell education and function, and provides perspectives about points to consider when assessing NK cell function in different species in the context of safety assessment.	ナチュラルキラー (NK) 細胞は、ウイルスに感染した細胞および腫瘍細胞に対して細胞毒性を示すことができるリンパ球です。NK 細胞によるエフェクター機能の表示は、生殖細胞系がコードする活性化/阻害性 NK 細胞受容体とそのリガンド (主要組織適合性複合体クラス I、主要組織適合性複合体クラス I 様、ウイルス、および細胞ストレス関連表面分子) 間の相互作用の結果です。標的細胞に発現。NK 細胞の数と機能の決定は、さまざまなモダリティで特定のクラスの医薬品を開発するための免疫毒性学評価パラダイムの一般的な要素です。この記事では、NK 細胞の機能障害と感染およびがんのリスクを関連付ける証拠を要約し、NK 細胞の教育および機能に対する免疫遺伝学の影響を含め、新たな NK 細胞の生物学をレビューし、安全性評価のコンテキスト。

FORUM

[Society of Toxicology Develops Learning Framework for Undergraduate Toxicology Courses Following the Vision and Change Core Concepts Model](#)

Joshua P Gray, Christine P Curran, Vanessa A Fitsanakis, Sidhartha D Ray, Karen E Stine ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 20–24,

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>The Society of Toxicology announces the development of a Learning Framework (https://www.toxicology.org/education/docs/SOT-Toxicology-Learning-Objectives.pdf) for undergraduate toxicology that will facilitate the development and sharing of evidence-based teaching materials for undergraduate toxicology educators throughout the world. This Learning Framework was modeled on the “Vision and Change Report” (www.visionandchange.org), an effort of the National Science Foundation and American Association for the Advancement of Science defining Core Concepts and Core Competencies to inform undergraduate biology course design. Vision and Change (V&C) has gained national acceptance, becoming a foundation for 14 upper-level courses designed by professional life science scientific societies. The undergraduate toxicology Learning Framework includes 5 Core Concepts aligned with V&C that encompass the discipline of toxicology: Evolution; Biological Information, Risk and Risk Management; Systems Toxicology; and Pathways and Transformations for Energy and Matter. Underpinning the Core Concepts are Level 2 Toxicology Concepts, which are broad disciplinary categories, Level 3 Learning Objectives, which address specific learning goals, and Level 4 Example Learning</p>	<p>Society of Toxicology は、証拠に基づいた開発と共有を促進する学部毒性学のための学習フレームワーク (https://www.toxicology.org/education/docs/SOT-Toxicology-Learning-Objectives.pdf) の開発を発表します世界中の学部毒性学教育者向けの教材。この学習フレームワークは、全米科学財団と米国科学振興協会がコアコンセプトとコアコンピテンシーを定義して学部の生物学コース設計を通知する「Vision and Change Report」 (www.visionandchange.org) をモデルにしています。ビジョンと変化 (V&C) は全国的に受け入れられ、プロのライフサイエンス科学協会によって設計された 14 の上位レベルのコースの基盤になりました。学部の毒物学学習フレームワークには、毒物学の分野を網羅する V&C と連携した 5 つのコアコンセプトが含まれています。生物学的情報、リスクおよびリスク管理;システム毒性学;エネルギーと物質の経路と変換。コアコンセプトの基礎となるのは、広範な懲戒カテゴリであるレベル 2 毒性コンセプト、特定の学習目標に対応するレベル 3 学習目標、およびコンテンツの学習方法の例を提供するレベル 4 学習目標とケーススタディです。20 を超える学部毒物学コースといくつかの学部毒物学教科書の音節を調査して、毒物学関連の学習目標を決定しました。これらから、学部教育者は、学習目標のサブセットを選択することにより、教育機関のニーズに合わせたコースを設計できます。毒物学の学習フレームワークの公開により、他の分野への統合が可能になり、関連分野の教育者に対する毒物学の証拠</p>

Google translation/AETC trial

Objectives and Case Studies, which provide examples of how content might be taught. Syllabi from more than 20 undergraduate toxicology courses and several undergraduate toxicology textbooks were surveyed to determine toxicology-related Learning Objectives. From these, undergraduate educators can design courses tailored to their institutional needs by selecting a subset of Learning Objectives. Publication of a Learning Framework for toxicology will enable integration into other disciplines and facilitate the development and sharing of evidenced-based teaching materials for toxicology to educators in allied disciplines. Ultimately this will expand toxicology's impact to a broader audience.	に基づいた教材の開発と共有が促進されます。最終的には、これにより毒物学の影響がより幅広い聴衆に拡大します。
--	---

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

[ahr2, But Not ahr1a or ahr1b, Is Required for Craniofacial and Fin Development and TCDD-dependent Cardiotoxicity in Zebrafish](#)

Jaclyn P Souder, Daniel A Gorelick

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 25–44,

Original	Google translation
The aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a ligand-activated transcription factor that binds environmental toxicants and regulates gene expression. AHR also regulates developmental processes, like craniofacial development and hematopoiesis, in the absence of environmental exposures. Zebrafish have	アリール炭化水素受容体（AHR）は、環境活性物質に結合し、遺伝子発現を調節するリガンド活性化転写因子です。AHRはまた、環境曝露がない状態で、頭蓋顔面の発達や造血などの発達プロセスを規制します。ゼブラフィッシュには、ahr1a、ahr1b、およびahr2の3つのAHRパラログがあります。ahr2に変異を有する成体ゼブラフ

Google translation/AEC trial

3 paralogs of AHR: *ahr1a*, *ahr1b*, and *ahr2*. Adult zebrafish with mutations in *ahr2* exhibited craniofacial and fin defects. However, the degree to which *ahr1a* and *ahr1b* influence *ahr2* signaling and contribute to fin and craniofacial development are not known. We compared morphology of adult *ahr2* mutants and *ahr1a;ahr1b* single and double mutant zebrafish. We found that *ahr1a;ahr1b* single and double mutants were morphologically normal whereas *ahr2* mutant zebrafish demonstrated fin and craniofacial malformations. At 5 days post fertilization, both *ahr1a;ahr1b* and *ahr2* mutant larvae were normal, suggesting that adult phenotypes are due to defects in maturation or maintenance. Next, we analyzed the function of zebrafish AHRs activated by environmental ligands. The prototypical AHR ligand, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), induces toxicity in humans and rodents via AHR and causes cardiotoxicity in zebrafish embryos. It has been shown that embryos with mutations in *ahr2* are resistant to TCDD toxicity, yet it is unclear whether *ahr1* receptors are required. Furthermore, though AHR was shown to interact with estrogen receptor alpha following TCDD treatment, it is not known whether this interaction is constitutive or context-dependent. To determine whether estrogen receptors are constitutive

イッシュは、頭蓋顔面および fin の欠陥を示した。ただし、*ahr1a* と *ahr1b* が *ahr2* シグナル伝達に影響し、ひれと頭蓋顔面の発達に寄与する程度は不明です。成体 *ahr2* 変異体と *ahr1a; ahr1b* 単一および二重変異体ゼブラフィッシュの形態を比較しました。*ahr1a; ahr1b* の単一および二重変異体は形態学的に正常であるのに対し、*ahr2* 変異体ゼブラフィッシュは fin および頭蓋顔面の奇形を示した。受精後 5 日で、*ahr1a; ahr1b* と *ahr2* の突然変異体の幼虫は両方とも正常であり、成体の表現型は成熟または維持の欠陥によるものであることを示唆しています。次に、環境リガンドによって活性化されるゼブラフィッシュ AHR の機能を分析しました。プロトタイプの AHR リガンドである 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD) は、AHR を介してヒトおよびげっ歯類に毒性を誘発し、ゼブラフィッシュ胚に心毒性を引き起こします。*ahr2* に変異を持つ胚は TCDD 毒性に耐性があることが示されていますが、*ahr1* 受容体が必要かどうかは不明です。さらに、AHR は TCDD 治療後にエストロゲン受容体アルファと相互作用することが示されましたが、この相互作用が構成的であるかコンテキスト依存であるかは不明です。エストロゲン受容体が AHR シグナル伝達の構成的補因子であるかどうかを判断するために、遺伝的および薬理学的手法を使用して、エストロゲン受容体および *ahr* 変異胚における TCDD 依存毒性を分析しました。*ahr1a; ahr1b* またはエストロゲン受容体遺伝子に変異がある胚は TCDD 毒性の影響を受けやすいのに対し、*ahr2* 変異胚は TCDD 耐性であることがわかりました。さらに、核エス

Google translation/AETC trial

cofactors for AHR signaling, we used genetic and pharmacologic techniques to analyze TCDD-dependent toxicity in estrogen receptor and <i>ahr</i> mutant embryos. We found that embryos with mutations in <i>ahr1a;ahr1b</i> or estrogen receptor genes are susceptible to TCDD toxicity whereas <i>ahr2</i> mutant embryos are TCDD-resistant. Moreover, pharmacologic blockade of nuclear estrogen receptors failed to prevent TCDD toxicity. These findings suggest that <i>ahr1</i> genes do not have overlapping functions with <i>ahr2</i> in fin and craniofacial development or TCDD-dependent toxicity, and that estrogen receptors are not constitutive partners of <i>ahr2</i> .	トロゲン受容体の薬理的遮断は、TCDD 毒性を防ぐことができませんでした。これらの知見は、 <i>ahr1</i> 遺伝子は、フィンおよび頭蓋顔面の発達または TCDD 依存毒性において <i>ahr2</i> と重複する機能を持たず、エストロゲン受容体は <i>ahr2</i> の構成的パートナーではないことを示唆しています。
--	---

IMMUNOTOXICOLOGY

[Tungsten Blocks Murine B Lymphocyte Differentiation and Proliferation Through Downregulation of IL-7 Receptor/Pax5 Signaling](#)

Ting Hua Wu, Alicia M Bolt, Hsiang Chou, Dany Plourde, Nicolas De Jay ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 45–56,

Original	Google translation
Tungsten is an emerging environmental toxicant associated with several pediatric leukemia clusters, although a causal association has not been established. Our previous work demonstrated that tungsten exposure resulted in an accumulation of pre-B cells in the bone marrow, the same cell type that accumulates in pediatric acute	タングステンは、いくつかの小児白血病クラスターに関連する新たな環境毒物であるが、因果関係は確立されていない。私たちの以前の研究では、タングステン曝露により、小児急性リンパ芽球性白血病（ALL）に蓄積するのと同じ細胞型である骨髄に pre-B 細胞が蓄積することが示されました。関連する分子メカニズムをよりよく理解するために、コントロールおよびタングステ

Google translation/ AETC trial

<p>lymphoblastic leukemia (ALL). To better understand the relevant molecular mechanisms, we performed RNA-sequencing on flow sorted pre-B cells from control and tungsten-exposed mice. Tungsten decreased the expression of multiple genes critical for B cell development, including members of the interleukin-7 receptor (IL-7R) and pre-B cell receptor signaling pathways, such as <i>Jak1</i>, <i>Stat5a</i>, <i>Pax5</i>, <i>Syk</i>, and <i>Ikzf3</i>. These results were confirmed in an <i>in vitro</i> model of B cell differentiation, where tungsten arrested differentiation at the pro-B cell stage and inhibited proliferation. These changes were associated with decreased expression of multiple genes in the IL-7R signaling pathway and decreased percentage of IL-7R, phosphorylated STAT5 double-positive cells. Supplementation with IL-7 or overexpression of Pax5, the transcription factor downstream of IL-7R, rescued the tungsten-induced differentiation block. Together, these data support the hypothesis that IL-7R/Pax5 signaling axis is critical to tungsten-mediated effects on pre-B cell development. Importantly, many of these molecules are modulated in ALL.</p>	<p>ン曝露マウスからのフローソートされたプレ B 細胞で RNA シーケンスを実行しました。タングステンは、インターロイキン 7 受容体 (IL-7R) のメンバーや <i>Jak1</i>、<i>Stat5a</i>、<i>Pax5</i>、<i>Syk</i>、<i>Ikzf3</i> などのプレ B 細胞受容体シグナル伝達経路を含む、B 細胞の発達に重要な複数の遺伝子の発現を減少させました。これらの結果は、タングステンがプロ B 細胞段階で分化を停止させ、増殖を阻害した B 細胞分化の <i>in vitro</i> モデルで確認されました。これらの変化は、IL-7R シグナル伝達経路における複数の遺伝子の発現の減少と、STAT-7 二重陽性細胞をリン酸化した IL-7R の割合の減少と関連していた。IL-7 の補充または IL-7R の転写因子である <i>Pax5</i> の過剰発現により、タングステン誘導分化ブロックが救助されました。一緒に、これらのデータは、IL-7R / <i>Pax5</i> シグナル伝達軸が pre-B 細胞の発達に対するタングステン媒介効果に重要であるという仮説を支持します。重要なのは、これらの分子の多くが ALL で変調されていることです。</p>
---	---

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYTEMS TOXICOLOGY

[Delayed Treatment With 4-Methylpyrazole Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice by Inhibition of c-Jun n-Terminal Kinase](#)

Jephte Y Akakpo, Anup Ramachandran, Luqi Duan, Matthew A Schaich, Matthew W Jaeschke ...

Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 57–68,

Original	Google translation
Acetaminophen (APAP) overdose is the most common cause of hepatotoxicity and acute liver failure in the United States and many western countries. However, the only clinically approved antidote, N-acetylcysteine, has a limited therapeutic window. 4-Methylpyrazole (4MP) is an antidote for methanol and ethylene glycol poisoning, and we have recently shown that cotreatment of 4MP with APAP effectively prevents toxicity by inhibiting Cyp2E1. To evaluate if 4MP can be used therapeutically, C57BL/6J mice were treated with 300 mg/kg APAP followed by 50 mg/kg 4MP 90 min later (after the metabolism phase). In these experiments, 4MP significantly attenuated liver injury at 3, 6, and 24 h after APAP as shown by 80%–90% reduction in plasma alanine aminotransferase activities and reduced areas of necrosis. 4MP prevented c-Jun c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation and its mitochondrial translocation, and reduced mitochondrial oxidant stress and nuclear DNA fragmentation. 4MP also prevented JNK activation in other liver injury models. Molecular docking experiments showed that 4MP can bind to the ATP binding site of JNK. These data suggest that treatment with 4MP after the metabolism phase effectively	アセトアミノフェン (APAP) の過剰摂取は、米国および多くの西側諸国における肝毒性と急性肝不全の最も一般的な原因です。ただし、臨床的に承認された唯一の解毒剤である N-アセチルシステインの治療期間は限られています。4-メチルピラゾール (4MP) は、メタノールおよびエチレングリコール中毒の解毒剤です。最近、4MP と APAP の共処理により、Cyp2E1 を阻害することで毒性を効果的に防ぐことが示されました。4MP を治療に使用できるかどうかを評価するために、C57BL/6J マウスを 300μmg / kg APAP で処理し、その後 90μ 分後（代謝段階後）に 50μmg / kg 4MP を投与しました。これらの実験では、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の 80%～90% の減少と壊死領域の減少が示すように、4MP は APAP 後 3、6、および 24 時間で肝障害を有意に減衰させました。4MP は c-Jun c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) の活性化とそのミトコンドリア転座を防止し、ミトコンドリアの酸化ストレスと核 DNA 断片化を減少させました。4MP は、他の肝障害モデルで JNK の活性化も妨げました。分子ドッキング実験により、4MP が JNK の ATP 結合部位に結合できることが示されました。これらのデータは、代謝段階後の 4MP での治療が、主に JNK 活性化の阻害を介して、in vivo で臨床的に関連するマウスモデルで APAP 誘発肝障害を効果的に防ぐことを示唆しています。4MP は、ヒトでの使用が承認された薬剤であり、N-アセチルシ

Google translation/ AETC trial

prevents APAP-induced liver injury in the clinically relevant mouse model <i>in vivo</i> mainly through the inhibition of JNK activation. 4MP, a drug approved for human use, is as effective as N-acetylcysteine or can be even more effective in cases of severe overdoses with prolonged metabolism (600 mg/kg). 4MP acts on alternative therapeutic targets and thus may be a novel approach to treatment of APAP overdose in patients that complements N-acetylcysteine.	ステインと同じくらい効果的であるか、代謝が長期にわたる (600μmg / kg) 過量投与の場合にさらに効果的です。 4MP は代替の治療標的に作用するため、N-アセチルシステインを補完する患者の APAP 過剰摂取の治療への新しいアプローチかもしれません。
---	--

[Circular RNA 0039411 Is Involved in Neodymium Oxide-induced Inflammation and Antiproliferation in a Human Bronchial Epithelial Cell Line via Sponging miR-93-5p](#)

Qiuhan Hua, Yingnan Chen, Yufei Liu, Meizhen Li, Qinqin Diao ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 69–81,

Original	Google translation
Adverse health effects induced by neodymium oxide (Nd ₂ O ₃) particles have raised concern as a result of their increasing applications in various arenas. However, information on their potential cytotoxicity is currently limited. In the present study, we investigated the underlying cytotoxicity of Nd ₂ O ₃ in human bronchial epithelial cells (16HBE) and the potential mechanisms mediated by circular RNAs (circRNAs). Nd ₂ O ₃ exposure initiated an inflammatory response in 16HBE cells via the release of the proinflammatory cytokines interleukin (IL)-6 and IL-8. The	酸化ネオジム (Nd ₂ O ₃) 粒子によって引き起こされる健康への悪影響は、さまざまな分野での用途の増加の結果として懸念を引き起こしています。ただし、潜在的な細胞毒性に関する情報は現在限られています。本研究では、ヒト気管支上皮細胞 (16HBE) の Nd ₂ O ₃ の基礎となる細胞毒性と、環状 RNA (circRNA) によって媒介される潜在的なメカニズムを調査しました。Nd ₂ O ₃ 曝露は、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン (IL) -6 および IL-8 の放出を介して 16HBE 細胞で炎症反応を開始しました。5-エチニル-2'-デオキシウリジンアッセイは、Nd ₂ O ₃ 処理が 16HBE 細胞増殖を阻害し、G0 / G1 期での細胞周期停止

Google translation/ AETC trial

<p>5-ethynyl-2'-deoxyuridine assays showed that Nd₂O₃ treatment inhibited 16HBE cell proliferation and caused cell cycle arrest at G0/G1 phase and cell apoptosis. Microarray analyses demonstrated that Nd₂O₃ treatment altered circRNA expression profiles and significantly upregulated circRNA 0039411 (circ_0039411) in 16HBE cells. Further functional studies showed that silencing circ_0039411 prevented Nd₂O₃-induced inflammation and reversed its antiproliferative effect by moderating the G0/G1 phase cell cycle arrest, whereas overexpression of circ_0039411 had the opposite effects. Luciferase reporter assays showed that circ_0039411 bound to miR-93-5p, whereas fluorescence <i>in situ</i> hybridization showed that circ_0039411 and miR-93-5p colocalized in the cytoplasm. Moreover, transfection of 16HBE cells with a miR-93-5p mimic decreased the phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). The levels of phospho-STAT3 were decreased by circ_0039411 silencing and elevated after circ_0039411 overexpression. These results suggested that upregulation of circ_0039411 mediated Nd₂O₃-induced inflammation and dysfunction by sponging miR-93-5p.</p>	<p>および細胞アポトーシスを引き起こすことを示した。マイクロアレイ分析により、Nd₂O₃ 処理により circRNA 発現プロファイルが変化し、16HBE 細胞で circRNA 0039411 (circ_0039411) が大幅にアップレギュレートされたことが示されました。さらなる機能研究により、circ_0039411 のサイレンシングは Nd₂O₃ 誘発性炎症を予防し、G0 / G1 期の細胞周期停止を緩和することにより抗増殖効果を逆転させたが、circ_0039411 の過剰発現は反対の効果を示した。ルシフェラーゼレポーターアッセイは、circ_0039411 が miR-93-5p に結合することを示しましたが、蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーションは、circ_0039411 と miR-93-5p が細胞質に共局在することを示しました。さらに、miR-93-5p 模倣体を用いた 16HBE 細胞のトランスフェクションにより、シグナルトランスデューサーおよびリン酸化活性化因子 3 (STAT3) のリン酸化が減少しました。リン酸化 STAT3 のレベルは、circ_0039411 のサイレンシングにより減少し、circ_0039411 の過剰発現後に上昇した。これらの結果は、circ_0039411 のアップレギュレーションが miR-93-5p をスポンジングすることにより Nd₂O₃ 誘導性の炎症と機能障害を媒介したことを示唆しています。</p>
---	---

[Antidotal Effects of the Phenothiazine Chromophore Methylene Blue Following Cyanide Intoxication](#)

Philippe Haouzi, Marissa McCann, Nicole Tubbs, Annick Judenherc-Haouzi, Joseph Cheung ...

Google translation/ AEC trial

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 82–94,

Original	Google translation
<p>Our study was aimed at (1) determining the efficacy of the dye methylene blue (MB), following a rapidly lethal cyanide (CN) intoxication in <i>un-sedated</i> rats; (2) clarifying some of the mechanisms responsible for the antidotal properties produced by this potent cyclic redox dye. Sixty-nine awake rats acutely intoxicated by CN (IP, KCN 7 mg/kg) received saline, MB (20 mg/kg) or hydroxocobalamin (HyCo, 150 mg/kg) when in deep coma. Survival in this model was very low, reaching 9% at 60 min without any treatment. Methylene blue significantly increased survival (59%, $p < .001$) at 60 min, versus 37% with HyCo ($p < .01$). In addition, 8 urethane-anesthetized rats were exposed to a sublethal CN intoxication (KCN, 0.75 mg/kg/min IV for 4 min); they received MB (20 mg/kg, IV) or saline, 5 min after the end of CN exposure. All MB-treated rats displayed a significant reduction in hyperlactacidemia, a restoration of pyruvate/lactate ratio—a marker of NAD/NADH ratio—and an increase in CO₂ production, a marker of the activity of the TCA cycle. These changes were also associated with a 2-fold increase in the pool of CN in red cells. Based on series of in vitro experiments, looking at the effects of MB on NADH, as well as the</p>	<p>私たちの研究の目的は、(1) 鎮静剤のないラットで急速に致死的なシアン化物 (CN) 中毒になった後の色素メチレンブルー (MB) の有効性を判定することです。(2) この強力な環状酸化還元色素によって生成される解毒特性の原因となるメカニズムのいくつかを明らかにする。深い com 睡状態のときに、CN で急性中毒になった 69 覚醒ラット (IP、KCN 7mg / kg) に生理食塩水、MB (20 μ mg/ kg) またはヒドロキソコバラミン (HyCo、150mg / kg) を投与しました。このモデルの生存率は非常に低く、治療なしで 60 分で 9%に達しました。メチレンブルーは、60 分で生存率を有意に増加させた (59%、$p < .001$)。これに対し、HyCo では 37% ($p < .01$)。さらに、8 匹のウレタン麻酔ラットを致死量以下の CN 中毒にさらしました (KCN、0.75 μ mg / kg / min IV で 4 分間)。CN 暴露終了 5 分後に MB (20μmg / kg、IV) または生理食塩水を投与されました。すべての MB 処理ラットは、高乳酸血症の有意な減少、NAD / NADH 比のマーカーであるピルビン酸/乳酸比の回復、および TCA サイクルの活性のマーカーである CO₂ 産生の増加を示しました。これらの変化は、赤血球中の CN のプールの 2 倍の増加とも関連していました。NADH に対する MB の効果、およびヘモグロビンおよびシトクロム c に対する MB の酸化還元効果を調べる一連の in vitro 実験に基づいて、MB の解毒特性は、その能力によって大部分が説明できると仮定します。容易に NAD /</p>

Google translation/AEIC trial

redox effects of MB on hemoglobin and cytochrome c, we hypothesize that the antidotal properties of MB can in large part be accounted for by its ability to readily restore NAD/NADH ratio and to cyclically re-oxidize then reduce the iron in hemoglobin and the electron chain complexes. All of these effects can account for the rapid antidotal properties of this dye following CN poisoning.	NADH 比を回復し、周期的に再酸化し、ヘモグロビンおよび電子鎖複合体の鉄を還元します。これらの効果はすべて、CN 中毒後のこの色素の急速な解毒特性を説明できます。
--	--

[Experimental Evidence of Liver Injury by BSEP-Inhibiting Drugs With a Bile Salt Supplementation in Rats](#)

Fuhua Yang, Taiki Takeuchi, Koichi Tsuneyama, Tsuyoshi Yokoi, Shingo Oda

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 95–108,

Original	Google translation
The bile salt export pump (BSEP, <i>ABCB11</i>) mediates bile acid efflux from hepatocytes into bile. Although the inhibition of BSEP has been implicated as an important mechanism of drug-induced liver injury (DILI), liver injury caused by BSEP-inhibiting drugs is rarely reproduced in experimental animals, probably due to species differences in bile acid composition between humans and rodents. In this study, we tested whether supplementation with chenodeoxycholic acid (CDCA) sodium, a hydrophobic bile salt, could sensitize rats to liver injury caused by a BSEP-inhibiting drug. A potent BSEP inhibitor, ketoconazole (KTZ), which is associated with clinical	胆汁酸塩輸出ポンプ (BSEP、 <i>ABCB11</i>) は、肝細胞から胆汁への胆汁酸流出を仲介します。BSEP の阻害は薬物誘発性肝障害 (DILI) の重要なメカニズムとして関与していますが、BSEP 阻害薬によって引き起こされる肝障害は、おそらくヒトとげっ歯類の胆汁酸組成の種の違いにより、実験動物ではめったに再現されません。この研究では、疎水性胆汁酸塩であるケノデオキシコール酸 (CDCA) ナトリウムの補給がラットを BSEP 阻害薬による肝障害に感作させるかどうかをテストしました。強力な BSEP 阻害剤であるケトコナゾール (KTZ) は、臨床 DILI と関連しており、CDCA と同時に 1 日 1 回、3 日間、CDCA と同時投与されました。血漿トランスアミナーゼレベルは、CDCA + KTZ を投与されたラットで有意に増加したが、CDCA 単独、KTZ 単独、

<p>DILI, was intragastrically administered simultaneously with CDCA at a nontoxic dose once a day for 3 days. Plasma transaminase levels significantly increased in rats receiving CDCA+KTZ, whereas neither treatment with CDCA alone, KTZ alone nor a combination of CDCA and miconazole, a safe analog to KTZ, induced liver injury. In CDCA+KTZ-treated rats, most bile acid species in the liver significantly increased compared with treatment with vehicle or CDCA alone, suggesting that KTZ administration inhibited bile acid excretion. Furthermore, hepatic mRNA expression levels of a bile acid synthesis enzyme, Cyp7a1, and a basolateral bile salt influx transporter, Ntcp, decreased, whereas a canalicular phosphatidylcholine flippase, Mdr2, increased in the CDCA+KTZ group to compensate for hepatic bile acid accumulation. In conclusion, we found that oral CDCA supplementation predisposed rats to KTZ-induced liver injury due to the hepatic accumulation of bile acids. This method may be useful for assessing the potential of BSEP-inhibiting drugs inducing liver injury <i>in vivo</i>.</p>	<p>CDCA と KTZ の安全なアナログであるミコナゾールの併用による治療は、肝障害を誘発しなかった。CDCA + KTZ 投与ラットでは、肝臓のほとんどの胆汁酸種は、ビヒクルまたは CDCA 単独での治療と比較して有意に増加し、KTZ 投与が胆汁酸排泄を阻害したことを示唆しています。さらに、胆汁酸合成酵素、Cyp7a1、および基底外側胆汁酸塩流入輸送体、Ntcp の肝 mRNA 発現レベルは減少したが、肝胆汁酸の蓄積を補うために、CDCA + KTZ グループでは小管ホスファチジルコリンフリップパーゼ、Mdr2 が増加した。結論として、我々は、経口 CDCA 補給により、胆汁酸の肝臓蓄積により、ラットが KTZ 誘発肝障害になりやすいことを発見しました。この方法は、<i>in vivo</i> で肝障害を誘発する BSEP 阻害薬の可能性を評価するのに役立ちます。</p>
---	--

[Inhibition of Autophagy Alleviates Cadmium-Induced Mouse Spleen and Human B Cells Apoptosis](#)

Jie Gu, Yanwei Wang, Yanmin Liu, Meilin Shi, Liangdong Yin ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 109–122,

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Cadmium (Cd) is a toxic heavy metal that can accumulate and cause severe damage to many organs, such as liver, kidney, lung, etc. Cd also significantly suppresses immunity, however, the underlying mechanism involved in Cd-induced immunotoxicity is still unclear. The present study indicated that semichronic Cd exposure (7 days) induced apoptotic damage of mouse spleen. In human Ramos B cells, Cd exposure also induced apoptosis, which was dependent on Cd-induced vacuole membrane protein 1 (VMP1) expression and autophagy. Cd-induced autophagy and apoptosis were abated when VMP1 expression was knockdown. In addition, Cd-induced VMP1 expression, autophagy, and apoptosis were dependent on the elevation of Ca^{2+} and reactive oxygen species (ROS). More important, Cd exposure also induced VMP1 expression and autophagy in mouse spleen tissue, and the intraperitoneal injection of the autophagy inhibitor chloroquine (CQ) into mice effectively reduced Cd-induced spleen apoptotic damage. Taken together, these results indicate Cd-induced autophagy, promotes apoptosis in immune cells, and inhibition of autophagy can alleviate Cd-induced spleen and immune cell apoptosis. This study might provide the groundwork for future studies on Cd-induced</p>	<p>カドミウム (Cd) は、肝臓、腎臓、肺などの多くの臓器に蓄積して重度の損傷を引き起こす可能性がある有毒な重金属です。Cd も免疫を大幅に抑制しますが、Cd による免疫毒性に関与する根本的なメカニズムはまだ不明です。本研究は、半慢性的な Cd 暴露 (7 日) がマウス脾臓のアポトーシス損傷を誘発することを示した。ヒトラモス B 細胞では、Cd 暴露もアポトーシスを誘発しました。これは、Cd 誘発液胞膜タンパク質 1 (VMP1) の発現とオートファジーに依存していました。VMP1 発現がノックダウンされた場合、Cd により誘導されるオートファジーとアポトーシスは軽減されました。さらに、Cd 誘導 VMP1 発現、オートファジー、およびアポトーシスは、Ca^{2+} および活性酸素種 (ROS) の上昇に依存していました。さらに重要なことは、Cd 暴露はマウスの脾臓組織で VMP1 発現とオートファジーを誘発し、マウスへのオートファジー阻害剤クロロキン (CQ) の腹腔内注入は Cd 誘発性の脾臓のアポトーシス損傷を効果的に減少させました。まとめると、これらの結果は、Cd 誘発性のオートファジーが免疫細胞のアポトーシスを促進し、オートファジーの阻害が Cd 誘発性の脾臓と免疫細胞のアポトーシスを軽減できることを示しています。この研究は、Cd による免疫調節効果と免疫疾患に関する今後の研究の基礎となる可能性があります。</p>

Google translation/AEIC trial

immunomodulatory effects and immune diseases.	
---	--

NANOTOXICOLOGY

[Preclinical Study of Biofunctional Polymer-Coated Upconversion Nanoparticles](#)

Evgenii L Guryev, Natalia Y Shilyagina, Alexey B Kostyuk, Ludmila M Sencha, Irina V Balalaeva ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 123–132,

Original	Google translation
Upconversion nanoparticles (UCNPs) are new-generation photoluminescent nanomaterials gaining considerable recognition in the life sciences due to their unique optical properties that allow high-contrast imaging in cells and tissues. Upconversion nanoparticle applications in optical diagnosis, bioassays, therapeutics, photodynamic therapy, drug delivery, and light-controlled release of drugs are promising, demanding a comprehensive systematic study of their pharmacological properties. We report on production of biofunctional UCNP-based nanocomplexes suitable for optical microscopy and imaging of HER2-positive cells and tumors, as well as on the comprehensive evaluation of their pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicological properties using cells and laboratory animals. The nanocomplexes represent a UCNP core/shell structure of the NaYF ₄ :Yb, Er, Tm/NaYF ₄ composition	アップコンバージョンナノ粒子 (UCNP) は、細胞や組織の高コントラストイメージングを可能にする独自の光学特性により、ライフサイエンスでかなりの認知を得ている新世代のフォトルミネセンスナノ材料です。光学診断、バイオアッセイ、治療法、光線力学療法、薬物送達、薬物の光制御放出におけるアップコンバージョンナノ粒子の応用は有望であり、その薬理学的特性の包括的な体系的研究が求められています。光学顕微鏡法と HER2 陽性細胞と腫瘍のイメージングに適した生体機能 UCNP ベースのナノ複合体の生産、および細胞と実験動物を使用した薬物動態、薬力学、および毒物学的特性の包括的な評価について報告します。ナノ複合体は、無水マレイン酸と 1-オクタデセン (PMAO) の両親媒性交互重合体でコーティングされ、設計されたアンキリンリピートタンパク質 (DARPin 9_29) に結合した NaYF ₄ : Yb、Er、Tm / NaYF ₄ 組成物の UCNP コア/シェル構造を表します HER2 受容体に対する高い親和性。 UCNP-PMAO-DARPin の HER2 陽性癌細胞への特異的な結合と、少なくとも 24 時間の腫瘍の視覚化を可能にする異種移植

Google translation/AEIC trial

coated with an amphiphilic alternating copolymer of maleic anhydride with 1-octadecene (PMAO) and conjugated to the Designed Ankyrin Repeat Protein (DARPin 9_29) with high affinity to the HER2 receptor. We demonstrated the specific binding of UCNP-PMAO-DARPin to HER2-positive cancer cells in cultures and xenograft animal models allowing the tumor visualization for at least 24 h. An exhaustive study of the general and specific toxicity of UCNP-PMAO-DARPin including the evaluation of their allergenic, immunotoxic, and reprotoxic properties was carried out. The obtained experimental body of evidence leads to a conclusion that UCNP-PMAO and UCNP-PMAO-DARPin are functional, noncytotoxic, biocompatible, and safe for imaging applications in cells, small animals, and prospective clinical applications of image-guided surgery.	動物モデルを実証しました。 UCNP-PMAO-DARPin の一般のおよび特定の毒性の徹底的な研究が、それらのアレルギー性、免疫毒性、および生殖毒性の評価を含めて実施されました。得られた実験的証拠は、UCNP-PMAO および UCNP-PMAO-DARPin が機能的で、細胞毒性がなく、生体適合性があり、細胞、小動物、および画像誘導手術の将来の臨床応用に対して安全であるという結論につながります。
--	--

NEUROTOXICOLOGY

[Sex Differences in Rotenone Sensitivity Reflect the Male-to-Female Ratio in Human Parkinson's Disease Incidence](#)

Briana R De Miranda, Marco Fazzari, Emily M Rocha, Sandra Castro, J Timothy Greenamyre

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 133–143,

Original	Google translation
There is a critical need to include female subjects in disease research; however, in Parkinson's disease, where the male-to-female incidence is about	女性の被験者を病気の研究に含めることは非常に重要です。しかし、男性から女性への発生率が約 1.5 対 1 であるパーキンソン病では、前臨床研究の大部分が雄動物で行

Google translation/ AEC trial

1.5-to-1, the majority of preclinical research is conducted in male animals. The mitochondrial complex I inhibitor, rotenone, is selectively toxic to dopaminergic neurons, and reproduces several neuropathological features of Parkinson's disease, including α -synuclein pathology. Rotenone has been primarily utilized in male Lewis rats; however, pilot studies in age-matched female Lewis rats revealed that our usual dose (2.8 mg/kg/day intraperitoneal [i.p.]) did not cause dopaminergic neurodegeneration. Therefore, we compared rotenone-treated males (2.8 mg/kg/day, i.p.) to females at increasing doses (2.8 mg/kg/day, 3.2 mg/kg/day, 3.6 mg/kg/day, and 1.6 mg/kg bis in die, i.p.). Female rats receiving 3.2 mg/kg, and 3.6 mg/kg rotenone displayed significant loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra as assessed by stereology, which was accompanied by a loss of striatal dopaminergic terminals. Even at these higher doses, however, females showed less inflammation, and less accumulation of α -synuclein and transferrin, possibly as a result of preserved autophagy. Thus, the bias toward increased male incidence of human Parkinson's disease is reflected in the rotenone model. Whether such sex differences will translate into differences in responses to mechanism-driven therapeutic interventions remains to be determined.

われています。ミトコンドリア複合体I阻害剤であるロテノンは、ドーパミン作動性ニューロンに対して選択的に毒性があり、 α -シヌクレインの病理を含むパーキンソン病のいくつかの神経病理学的特徴を再現します。ロテノンは主にオスのルイスラットで利用されています。しかし、年齢を一致させた雌のルイスラットのパイロット研究では、通常の用量 (2.8 μ mg / kg / day 腹腔内[i.p.]) がドーパミン作動性神経変性を引き起こさないことが明らかになりました。そのため、ロテノンで治療した男性 (2.8 μ mg / kg / 日、腹腔内) を増加する用量 (2.8 μ mg / kg / 日、3.2 μ mg / kg / 日、3.6 μ mg / kg / 日、1.6 μ mg / kg) の女性と比較しました。ビスのダイ、ip)。 3.2 μ mg / kg および 3.6 μ mg / kg のロテノンを投与した雌ラットは、線条体ドーパミン作動性末端の損失を伴う黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの有意な損失を示した。しかし、これらの高用量でさえ、女性は、おそらく保存されたオートファジーの結果として、炎症が少なく、 α -シヌクレインとトランスフェリンの蓄積が少ないことを示しました。したがって、人間のパーキンソン病の男性の発生率の増加に対するバイアスは、ロテノンモデルに反映されています。そのような性差が、メカニズム主導の治療的介入に対する反応の違いに変換されるかどうかは未定です。

Google translation/AETC trial

[Copper-Induced Upregulation of MicroRNAs Directs the Suppression of Endothelial LRP1 in Alzheimer's Disease Model](#)

Heng-Wei Hsu, Carlos J Rodriguez-Ortiz, Siok Lam Lim, Joannee Zumkehr, Jason G Kilian ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 144–156,

Original	Google translation
Chronic exposure to copper and its dyshomeostasis have been linked to accelerated cognitive decline and potentially increasing risk for Alzheimer's disease (AD). We and others have previously demonstrated that exposure to copper through drinking water significantly increased parenchymal amyloid-beta (A β) plaques and decreased endothelial low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) in mouse models of AD. In this study, we determined the underlying mechanisms that microRNA critically mediated the copper-induced loss of endothelial LRP1. In human primary microvascular endothelial cells (MVECs), microRNA-200b-3p, -200c-3p, and -205-5p were significantly elevated within the 24-h exposure to copper and returned to baseline after 48-h postexposure, which corresponded with the temporal change of LRP1 expression in these cells. Transient expression of synthetic microRNA-200b-3p, -200c-3p, or -205-5p on MVECs significantly decreased endothelial LRP1, and	銅とその恒常性異常への慢性暴露は、認知機能低下の加速とアルツハイマー病 (AD) のリスク増加の可能性に関連しています。私たちと他の人は、AD のマウスモデルにおいて、飲料水を介した銅への曝露が実質アミロイドベータ (A β) プラークを有意に増加させ、内皮低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (LRP1) を減少させることを以前に実証しています。この研究では、マイクロ RNA が銅による内皮 LRP1 の喪失を決定的に媒介する根本的なメカニズムを決定しました。ヒト初代微小血管内皮細胞 (MVEC) では、microRNA-200b-3p、-200c-3p、および-205-5p は、銅への 24 時間の曝露内で有意に上昇し、曝露 48 時間後にベースラインに戻りました。これらの細胞における LRP1 発現の一時的な変化。MVEC での合成 microRNA-200b-3p、-200c-3p、または-205-5p の一時的な発現により、内皮 LRP1 が大幅に減少し、合成アンタゴミアの共処理により、銅曝露中の LRP1 の損失が効果的に防止され、これらの重要な規制上の役割が全体としてサポートされました銅による LRP1 の損失における microRNA。マウスでは、皮質マイクロ RNA-205-5p、-200b-3p、および-200c-3p のレベルはわずかに上昇しただけでした

Google translation/AETC trial

<p>cotreatment of synthetic antagomirs effectively prevented the loss of LRP1 during copper exposure, collectively supporting the key regulatory role of these microRNAs in copper-induced loss of LRP1. In mice, a significant reduction of LRP1 in cortical vasculature was evident following 9 months exposure to 1.3 ppm copper in drinking water, although the levels of cortical microRNA-205-5p, -200b-3p, and -200c-3p were only marginally elevated. This, however, correlated with increased vascular accumulation of Aβ and impairment of spatial memory, indicating that copper exposure has the pivotal role in the vascular damage and development of cognitive decline.</p>	<p>が、飲料水中の 1.3ppm 銅への 9 ヶ月の暴露後、皮質血管系の LRP1 の有意な減少が明らかでした。しかし、これは、Aβ の血管蓄積の増加と空間記憶の障害と相関しており、銅暴露が血管損傷と認知機能低下の発生に極めて重要な役割を果たしていることを示しています。</p>
---	---

[Concurrent Inhibition of Vesicular Monoamine Transporter 2 Does Not Protect Against 3,4-Methylenedioxymethamphetamine \(Ecstasy\) Induced Neurotoxicity](#)

Aram B Cholanians, Andy V Phan, Serrine S Lau, Terrence J Monks

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 157–166,

Original	Google translation
<p>3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is a hallucinogenic amphetamine derivative. The acute effects of MDMA are hyperthermia, hyperactivity, and behavioral changes, followed by long-term serotonergic neurotoxicity in rats and primates. However, the underlying mechanisms of MDMA neurotoxicity remain elusive. We reported that pretreatment of rats with</p>	<p>3、4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) は、幻覚性アンフェタミン誘導体です。 MDMA の急性の影響は、高体温、多動、および行動の変化であり、ラットおよび霊長類における長期のセロトニン作動性神経毒性がそれに続きます。ただし、 MDMA 神経毒性の根本的なメカニズムはとらえどころのないままです。小胞モノアミン輸送体 2 (VMAT2) の可逆的阻害剤である Ro 4-1284 でラットを前処理すると、ラ</p>

Google translation/ AETC trial

Ro 4-1284, a reversible inhibitor of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2), reduced MDMA-induced hyperactivity in rats, abolished the hyperthermic response, and the long-term neurotoxicity. Current studies focused on the effects of co- and/or postinhibition of VMAT2 on the acute and chronic effects of MDMA and on the dose-response relationship between MDMA-induced elevations in body temperature and subsequent reductions in indolamine concentrations. Sprague Dawley rats were treated with MDMA (20, 25, or 27.5 mg/kg sc), and either co- and/or posttreatment with the VMAT2 inhibitor (10 mg/kg ip). Rats simultaneously treated with Ro 4-1284 and MDMA exhibited a more rapid increase in body temperature compared to just MDMA. However, the duration of the elevated body temperature was significantly shortened (approximately 3 h vs approximately 8 h, respectively). A similar body temperature response was observed in rats posttreated (7 h after MDMA) with Ro 4-1284. Despite decreases in the area under the curve ($\Delta\text{temp} \times \text{time}$) of body temperature caused by Ro 4-1284, there were no significant differences in the degree of indolamine depletion between any of the MDMA-treated groups. The results suggest that the neuroprotective effects of VMAT2 inhibition is likely due to the indirect monoamine depleting effects of

ットの MDMA による過活動が減少し、温熱反応と長期神経毒性が消失したことが報告されました。現在の研究は、MDMA の急性および慢性効果に対する VMAT2 の同時および/または後抑制の効果、および体温の MDMA 誘発性上昇とその後のインドールアミン濃度の低下の間の用量反応関係に焦点を合わせました。 Sprague Dawley ラットを MDMA (20、25、または 27.5 $\mu\text{mg} / \text{kg sc}$) で処理し、VMAT2 阻害剤と同時および/または後処理 (10 $\mu\text{mg} / \text{kg ip}$) しました。 Ro 4-1284 と MDMA で同時に処理されたラットは、MDMA だけに比べて体温の急激な上昇を示しました。ただし、体温上昇の期間は大幅に短縮されました (それぞれ約 3 時間対約 8 時間)。 Ro 4-1284 で後処理したラット (MDMA の 7 時間後) で同様の体温反応が観察されました。 Ro 4-1284 によって引き起こされる体温の曲線下面積 ($\Delta\text{temp} \times \text{時間}$) の減少にもかかわらず、MDMA 治療群のいずれかの間でインドラミン枯渇の程度に有意な差はありませんでした。結果は、VMAT2 阻害の神経保護効果は、VMAT2 機能の直接阻害によるよりもむしろ、Ro 4-1284 前処理の間接モノアミン枯渇効果による可能性が高いことを示唆している。

Google translation/AE/C trial

the Ro 4-1284 pretreatment, rather than by the direct inhibition of VMAT2 function.

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

[Assessment of Proarrhythmic Potential of Drugs in Optogenetically Paced Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes](#)

Dakshesh Patel, Jayna Stohlman, Qianyu Dang, David G Strauss, Ksenia Blinova

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 167–179,

Original	Google translation
Cardiac side-effects are one of the major reasons for failure of drugs during preclinical development. Induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) have been proposed as a model for predicting drug-induced arrhythmias under the Comprehensive <i>in vitro</i> Proarrhythmia Assay (CiPA) paradigm. Field potential duration (FPD) in spontaneously beating iPSC-CMs is commonly corrected for beating rate using formulas originally derived from the clinical QT-RR relationship that have not been thoroughly validated for use with iPSC-CMs. In this study, channelrhodopsin-2 was expressed in iPSC-CMs allowing for recordings in both spontaneously beating and optically paced (0.8, 1, and 1.5 Hz pacing rate) iPSC-CMs using a microelectrode array system (Maestro, Axion Biosystems). After optimizing the intensity (>1 mW/mm ²), duration (15 ms) and	心臓の副作用は、前臨床開発中の薬物の失敗の主な理由の1つです。人工多能性幹細胞由来心筋細胞 (iPSC-CMs) は、包括的な <i>in vitro</i> 催不整脈アッセイ (CiPA) パラダイムの下で薬物誘発性不整脈を予測するためのモデルとして提案されています。 iPSC-CM を自発的に叩く際の電界持続時間 (FPD) は、iPSC-CM での使用について完全に検証されていない臨床 QT-RR 関係から元々導出された式を使用して、拍動率に対して一般的に修正されます。この研究では、チャンネルロドプシン-2 を iPSC-CM で発現させ、微小電極アレイシステム (Maestro, Axion Biosystems) を使用して、自発拍動および光学ペーシング (0.8、1、および 1.5 Hz のペーシングレート) iPSC-CM の両方で記録できるようにしました。刺激光パルスの強度 (> 1 mW / mm ²)、持続時間 (15 ms) および周波数を最適化した後、心室性不整脈を引き起こすリスクが臨床的に特徴づけられた 28 の盲検 CiPA 化合物に対する iPSC-CM の反応を記録しました TdP)。薬物誘発性 FPD 延長データと薬物誘発性不整脈様イベントを使

Google translation/ AEC trial

frequency of the stimulating light pulses, we recorded iPSC-CMs' responses to 28 blinded CiPA compounds with clinically characterized risk of causing ventricular arrhythmia (Torsade de Pointes or TdP). Drug-induced FPD prolongation data along with drug-induced arrhythmia-like events were used to build a logistic regression model, separating high or intermediate TdP risk drugs from low-or-no TdP risk drugs. The area under the receiver operator characteristic curve for drug TdP risk prediction was identical for spontaneously beating and 0.8 Hz-paced iPSC-CMs (AUC = 0.96; 95% CI [0.9, 1]), while it was slightly lower for 1 and 1.5 Hz pacing (AUC = 0.88; 95% CI [0.76, 1] and 0.93; 95% CI [0.84, 1], respectively). In this study, optical pacing did not offer substantial improvement in proarrhythmic risk prediction when compared with nonpaced iPSC-CMs in the sample of 28 drugs.	用して、ロジスティック回帰モデルを構築し、高または中程度の TdP リスクの薬物を低または無 TdP リスクの薬物から分離しました。薬物 TdP リスク予測の受信者オペレーター特性曲線下の面積は、自発拍動および 0.8 Hz ペースの iPSC-CM (AUC = 0.96; 95%CI [0.9、1]) で同一でしたが、1 および 1.5 ではわずかに低かったです。Hz ペーシング (AUC = 0.88; 95%CI [0.76、1] および 0.93; 95%CI [0.84、1])。この研究では、オプティカルペーシングは、28 種類の薬物のサンプルにおける非ペーシング iPSC-CM と比較した場合、催不整脈リスク予測の実質的な改善を提供しませんでした。
---	---

[Use of a Bile Salt Export Pump Knockdown Rat Susceptibility Model to Interrogate Mechanism of Drug-Induced Liver Toxicity](#)

Yutai Li, Raymond Evers, Michael J Hafey, Kyeongmi Cheon, Hong Duong ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 180–198,

Original	Google translation
Inhibition of the bile salt export pump (BSEP) may be associated with clinical drug-induced liver injury, but is poorly predicted by preclinical animal models. Here we present the development of a	胆汁酸塩輸出ポンプ (BSEP) の阻害は、臨床的な薬物誘発性肝障害と関連している可能性があります。前臨床動物モデルではほとんど予測されていません。ここでは、Bsep の siRNA ノックダウン (KD) を使用

novel rat model using siRNA knockdown (KD) of Bsep that displayed differentially enhanced hepatotoxicity to 8 Bsep inhibitors and not to 3 Bsep noninhibitors when administered at maximally tolerated doses for 7 days. Bsep KD alone resulted in 3- and 4.5-fold increases in liver and plasma levels, respectively, of the sum of the 3 most prevalent taurine conjugated bile acids (T3-BA), approximately 90% decrease in plasma and liver glycocholic acid, and a distinct bile acid regulating gene expression pattern, without resulting in hepatotoxicity. Among the Bsep inhibitors, only asunaprevir and TAK-875 resulted in serum transaminase and total bilirubin increases associated with increases in plasma T3-BA that were enhanced by Bsep KD. Benzbromarone, lopinavir, and simeprevir caused smaller increases in plasma T3-BA, but did not result in hepatotoxicity in Bsep KD rats. Bosentan, cyclosporine A, and ritonavir, however, showed no enhancement of T3-BA in plasma in Bsep KD rats, as well as Bsep noninhibitors acetaminophen, MK-0974, or clarithromycin. T3-BA findings were further strengthened through monitoring TCA-d4 converted from cholic acid-d4 overcoming interanimal variability in endogenous bile acids. Bsep KD also altered liver and/or plasma levels of asunaprevir, TAK-875, TAK-875 acyl-glucuronide,

した新規ラットモデルの開発を紹介しました。これは、7日間最大耐量で投与した場合に、3つのBsep非阻害剤ではなく、8つのBsep阻害剤に対して肝毒性が示されます。Bsep KD単独では、最も一般的な3つのタウリン抱合胆汁酸（T3-BA）の合計がそれぞれ肝臓および血漿レベルで3倍および4.5倍増加し、血漿および肝臓グリココール酸が約90%減少しました。肝毒性を引き起こすことなく、遺伝子発現パターンを調節する明確な胆汁酸。Bsep阻害剤のうち、アスナプレビルとTAK-875のみが、Bsep KDによって強化された血漿T3-BAの増加に関連する血清トランスアミナーゼと総ビリルビンの増加をもたらしました。ベンズブロマロン、ロピナビル、およびシメプレビルは、血漿T3-BAのわずかな増加を引き起こしたが、Bsep KDラットでは肝毒性を引き起こさなかった。しかし、ボセンタン、シクロスポリンA、およびリトナビルは、Bsep KDラットおよびBsep非阻害剤アセトアミノフェン、MK-0974、またはクラリスロマイシンの血漿中のT3-BAの増強を示さなかった。T3-BAの知見は、内因性胆汁酸の動物間変動を克服するコール酸-d4から変換されたTCA-d4を監視することでさらに強化されました。Bsep KDは、アスナプレビル、TAK-875、TAK-875アシルグルクロニド、ベンズブロマロン、およびボセンタンの肝臓および/または血漿レベルも変化させました。Bsep KDラットモデルは、血漿中のT3-BAおよびTCA-d4の測定値を使用して最もよく監視できるBsep阻害剤間の胆汁酸恒常性に対する効果の違いを明らかにしました。ただし、Bsep阻害によって引き起こされる表現型

Google translation/AETC trial

benzbromarone, and bosentan. The Bsep KD rat model has revealed differences in the effects on bile acid homeostasis among Bsep inhibitors that can best be monitored using measures of T3-BA and TCA-d4 in plasma. However, the phenotype caused by Bsep inhibition is complex due to the involvement of several compensatory mechanisms.	は、いくつかの代償機構の関与により複雑です。
---	------------------------

[Uranium Effect on Osteocytic Cells](#) *In Vitro*

Lucile Hurault, Gaelle Creff, Agnès Hagège, Sabine Santucci-Darmanin, Sophie Pagnotta ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 199–209,

Original	Google translation
Once absorbed in the body, natural uranium [U(VI)], a radionucleotide naturally present in the environment, is targeted to the skeleton which is the long-term storage organ. We and others have reported the U(VI) negative effects on osteoblasts (OB) and osteoclasts (OC), the main two cell types involved in bone remodeling. In the present work, we addressed the U(VI) effect on osteocytes (OST), the longest living bone cell type and the more numerous (> 90%). These cells, which are embedded in bone matrix and thus are the more prone to U(VI) long-term exposure, are now considered as the chief orchestrators of the bone remodeling process. Our results show that the cytotoxicity index of OST is close to 730 μ M, which is about twice the one	体内に吸収されると、環境に自然に存在する放射性ヌクレオチドである天然ウラン[U(VI)]は、長期貯蔵器官である骨格を標的にします。私たちと他の人々は、骨リモデリングに関与する主な2つの細胞タイプである骨芽細胞(OB)と破骨細胞(OC)に対するU(VI)の負の影響を報告しています。現在の研究では、骨細胞(OST)、最長の生きている骨細胞型、およびより多く(> 90%)のU(VI)効果に対処しました。これらの細胞は、骨マトリックスに埋め込まれているため、U(VI)の長期暴露の傾向があり、骨リモデリングプロセスの主要なオーケストレーターと見なされています。我々の結果は、OSTの細胞毒性指数が730 μ Mに近いことを示しています。これは、OBとOCについて報告されているものの約2倍です。しかし、この耐性の可能性にも関わらず、5 μ Mという低いU(VI)

Google translation/AETC trial

reported for OB and OC. However, despite this resistance potential, we observed that chronic U(VI) exposure as low as 5 μ M led to a drastic decrease of the OST mineralization function. Gene expression analysis showed that this impairment could potentially be linked to an altered differentiation process of these cells. We also observed that U(VI) was able to trigger autophagy, a highly conserved survival mechanism. Extended X-ray absorption fine structure analysis at the U L _{III} edge of OST cells exposed to U(VI) unambiguously shows the formation of an uranyl phosphate phase in which the uranyl local structure is similar to the one present in Autunite. Thus, our results demonstrate for the first time that OST mineralization function can be affected by U(VI) exposure as low as 5 μ M, suggesting that prolonged exposure could alter the central role of these cells in the bone environment.	の慢性暴露は OST 鉱化作用機能の劇的な低下につながることを観察しました。遺伝子発現解析により、この障害はこれらの細胞の分化プロセスの変化に潜在的に関連していることが示されました。また、U (VI) が高度に保存された生存メカニズムであるオートファジーをトリガーできることも観察しました。U (VI) にさらされた OST 細胞の U L _{III} 端での拡張 X 線吸収微細構造分析は、ウラニル局所構造がオーツナイトに存在するものと類似しているリン酸ウラニル相の形成を明確に示しています。したがって、私たちの結果は、OST 石灰化機能が 5 μ M という低い U (VI) 暴露によって影響を受けることを初めて実証し、長期暴露は骨環境におけるこれらの細胞の中心的役割を変える可能性があることを示唆しています。
--	---

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

[Proteomic and Bioinformatic Analyses for the Identification of Proteins With Low Allergenic Potential for Hazard Assessment](#)

Nora L Krutz, Jason Winget, Cindy A Ryan, Rohan Wimalasena, Sebastian Maurer-Stroh ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 210–222,

Original	Google translation
Use of botanicals and natural substances in consumer products has increased in	消費者製品における植物および天然物質の使用は、近年増加しています。そのような

Google translation/AEIC trial

recent years. Such extracts can contain protein that may theoretically represent a potential risk of IgE-mediated allergy. No method has yet been generally accepted or validated for assessment of the allergenic potential of proteins. For development of suitable methods datasets of allergenic and nonallergenic (or low allergenic) proteins are required that can serve, respectively, as positive and negative controls. However, data are unavailable on proteins that lack or have low allergenic potential. Here, low allergenic potential proteins are identified based on the assumption that proteins with established human exposure, but with a lack of an association with allergy, possess low allergenic potential. Proteins were extracted from sources considered to have less allergenic potential (corn, potato, spinach, rice, and tomato) as well as higher allergenic potential (wheat) regarding common allergenic foods. Proteins were identified and semi-quantified by label-free proteomic analysis conducted using mass spectrometry. Predicted allergenicity was determined using AllerCatPro (<https://allercatpro.bii.a-star.edu.sg/>). In summary, 9077 proteins were identified and semi-quantified from 6 protein sources. Within the top 10% of the most abundant proteins identified, 178 characterized proteins were found to have no evidence for allergenicity

抽出物は、IgE を介したアレルギーの潜在的なリスクを理論的に表すタンパク質を含むことができます。タンパク質のアレルゲンの可能性を評価するための方法は、まだ一般的に受け入れられておらず、検証されていません。適切な方法の開発には、それぞれ陽性および陰性対照として機能するアレルゲン性および非アレルゲン性（または低アレルゲン性）タンパク質のデータセットが必要です。ただし、アレルゲンの可能性を欠いている、または低い可能性のあるタンパク質のデータは入手できません。ここで、低アレルギー誘発性タンパク質は、確立されたヒトへの曝露を伴うがアレルギーとの関連性のないタンパク質が低アレルギー誘発性を有するという仮定に基づいて特定されます。タンパク質は、アレルギー誘発性が低いと考えられるソース（トウモロコシ、ジャガイモ、ホウレンソウ、米、トマト）および一般的なアレルギー性食品に関するアレルギー誘発性が高い（小麦）から抽出されました。タンパク質は、質量分析を使用して行われた無標識プロテオーム分析により同定および半定量化されました。予測されたアレルギー誘発性は、

AllerCatPro

(<https://allercatpro.bii.a-star.edu.sg/>) を使用して決定されました。要約すると、6 つのタンパク質源から 9077 のタンパク質が特定され、半定量化されました。同定された最も豊富なタンパク質の上位 10% 内で、178 個の特性解析されたタンパク質は、AllerCatPro によって予測されたアレルゲン性の証拠がないことがわかり、アレルゲンの可能性が低いと見なされました。この低アレルゲン性タンパク質のパネルは、自

Google translation/AETC trial

predicted by AllerCatPro and were considered to have low allergenic potential. This panel of low allergenic potential proteins provides a pragmatic approach to aid the development of alternative methods for robust testing strategies to distinguish between proteins of high and low allergenic potential to assess the risk of proteins from natural or botanical sources.	然または植物源からのタンパク質のリスクを評価するために、高アレルギー性と低アレルギー性のタンパク質を区別するための堅牢なテスト戦略の代替方法の開発を支援する実用的なアプローチを提供します。
---	--

[Relationship of MATE1 Inhibition and Cytotoxicity in Nephrotoxicity: Application for Safety Evaluation in Early Drug Discovery](#)

Kimio Tohyama, Ikumi Chisaki, Yuichi Takai, Yasuhiro Handa, Makoto Miyamoto ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 223–233,

Original	Google translation
Accumulation of toxic endogenous and/or exogenous substances can trigger tissue injury. Multidrug and toxin extrusion proteins (MATEs) are transporters at renal proximal tubules involved in the secretion of hydrophilic substances into urine. Multidrug and toxin extrusion protein inhibition can lead to nephrotoxicity via accumulation of toxic substances; however, case studies demonstrating causality are rare, except for drug-drug interaction studies. To explore the involvement of MATE inhibition in nephrotoxicity, MATE1 inhibition, cytotoxicity, and mitochondrial toxicity (MT) of 38 in-house compounds that showed toxicity were assessed in <i>in vivo</i> safety	毒性の内因性および/または外因性物質の蓄積は、組織の損傷を引き起こすことがあります。多剤および毒素排出タンパク質 (MATE) は、尿への親水性物質の分泌に関与する腎近位尿細管の輸送体です。多剤および毒素排出タンパク質の阻害は、毒性物質の蓄積を介して腎毒性を引き起こす可能性があります。ただし、薬物間相互作用の研究を除き、因果関係を示す事例研究はまれです。腎毒性、MATE1 阻害、細胞毒性、および毒性を示す 38 の社内化合物のミトコンドリア毒性 (MT) における MATE 阻害の関与を調べるために、ラット、イヌ、およびサルを使用した <i>in vivo</i> 安全性評価で評価し、非結合暴露を考慮して比較しました腎毒性陽性および陰性化合物間の最小定常状態濃度 (C24h, u)。 MATE1 IC50 または細胞毒性 EC50 (C24h, u / IC50 および

Google translation/ AETC trial

<p>evaluations using rats, dogs, and monkeys and compared considering unbound exposures at minimal steady-state concentration ($C_{24h,u}$) between nephrotoxicity positive and negative compounds.</p> <p>Logarithmic-corrected means of $C_{24h,u}$ normalized by MATE1 IC_{50} or cytotoxicity EC_{50} ($C_{24h,u}/IC_{50}$ and $C_{24h,u}/EC_{50}$) were higher for nephrotoxic compounds. An exposure cutoff of $C_{24h,u}/IC_{50} > 0.01$ filtered nephrotoxicity with a 54% positive predictive value. Of 7 cases filtered with this cutoff, all the cases showed pathological changes at renal proximal tubules expressing MATE1. Furthermore, all cases with > 0.01 reliable exposure for MATE1 inhibition and cytotoxicity exhibited nephrotoxicity. Although compounds potent for MATE1 inhibition and cytotoxicity without and with MT (potentials of 10, 30, and 40 μM, respectively) were correctly classified as nephrotoxic by evaluation of <i>in vitro</i> potency alone, without considering exposures, these results suggest that MATE1 inhibition potency and cytotoxicity can be used to assess nephrotoxicity, especially at proximal tubules, and could be used for safety assessment in early drug discovery.</p>	<p>$C_{24h,u}/EC_{50}$) で正規化された $C_{24h,u}$ の対数補正平均は、腎毒性化合物で高かった。 $C_{24h,u}/IC_{50} > 0.01$ の暴露カットオフは、54%の陽性的中率でフィルタリングされた腎毒性です。このカットオフでフィルター処理された 7 症例のうち、すべての症例で MATE1 を発現している腎近位尿細管で病理学的変化が示されました。さらに、MATE1 阻害および細胞毒性について 0.01 を超える信頼できる暴露があるすべての症例で腎毒性が示されました。MT の有無にかかわらず MATE1 阻害および細胞毒性に強力な化合物（それぞれ 10、30、および 40 μM の可能性）は、暴露を考慮することなく、<i>in vitro</i> での効力のみでの評価により腎毒性として正しく分類されましたが、これらの結果は MATE1 阻害効力および細胞毒性は、特に近位尿細管で腎毒性を評価するために使用でき、初期の薬物発見の安全性評価に使用できます。</p>
--	--

[A Factorial Analysis of Drug and Bleeding Effects in Toxicokinetic Studies](#)

Michael J Hackett, Kelsy D Kinderknecht, Nancy A Niemuth, John A Taylor, Seth T Gibbs ...

Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 234–246,

Original	Google translation
<p>The ICH revised the S3A guidance allowing blood to be microsampled for toxicokinetic analysis from the main study cohorts of rats in general toxicology studies. The resulting changes in the hemogram have been examined in healthy animals but the ability to read through the data when there are toxicological changes has not been thoroughly examined in the literature. To address this, a toxicology study in Sprague Dawley rats was conducted where animals received repeated doses of saline or valproic acid by IP injection daily for 7 days. Animals in both treatment groups were unbled, serially bled (6 bleeds/animal at 0.1 ml/bleed) or compositely bled (2 bleeds/animal at 0.6 ml/bleed) on days 1 and 7 for TK analysis. No statistically significant changes in the clinical pathology were observed for either the serial bleed or composite bleed animals when compared with their respective unbled control; however, a 4%–7% decrease in erythrocyte counts following serial bleeding and a 5%–19% decrease following composite bleeding was observed. When all the clinical pathology and organ weight data were equivalence tested, both the serial bleed and composite bleed results were equivalent to their unbled controls except</p>	<p>ICH は S3A ガイダンスを改訂し、一般毒物学研究におけるラットの主要研究コホートからのトキシコキネティクス分析のために血液を微量採取できるようにしました。結果として生じるヘモグラムの変化は、健康な動物で調べられていますが、毒物学的変化がある場合にデータを読み通す能力は、文献では徹底的に調べられていません。これに対処するために、Sprague Dawley ラットの毒物学研究が実施され、動物は 7 日間毎日 IP 注射によって生理食塩水またはバルプロ酸の反復投与を受けました。両治療群の動物は、TK 分析のために 1 日目と 7 日目に出血せず、連続出血（6ml/動物で 0.1ml/出血）、または複合出血（2ml/動物で 0.6ml/出血）を行った。それぞれの非出血コントロールと比較した場合、連続出血動物または複合出血動物のいずれについても、臨床病理の統計的に有意な変化は観察されませんでした。ただし、連続出血後の赤血球数の 4%～7% の減少と、複合出血後の 5%～19% の減少が観察されました。すべての臨床病理学および臓器重量データの等価性試験が行われたとき、連続出血および複合出血の結果は、複合出血グループの赤血球パラメーターを除き、非出血コントロールと同等でした。血液サンプルのトキシコキネティック分析により、採血方法に関係なく、同等の濃度-時間曲線が得られました。これらの研究条件下で、ラットの毒物学的解釈に影響を与えることなく、毒物学研究で動物のコアまたは回収コホートから血液微量</p>

Google translation/AETC trial

for the erythroid parameters in the composite bleed group. Toxicokinetic analysis of the blood samples resulted in comparable concentration-time curves, regardless of the method of blood collection. Under these study conditions, the results show blood microsamples can be collected from the core or recovery cohort of animals in a toxicology study without impacting the toxicological interpretation in rats.	サンプルを収集できることが結果から示されています。
---	---------------------------

CORRIGENDA

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

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

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 247,

Toxicological Sciences, 168(1), 2019, 160–170, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy285>

Coauthor Hongyu Wang’ s name has been corrected in the final version.

[Corrigendum to “Dose-Related Severity Sequence, and Risk-Based Integration, of Chemically Induced Health Effects”](#)

Salomon Sand, Roland Lindqvist, Dietrich von Rosen, Nils-Gunnar Ilbäck

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 248,

Toxicological Sciences, 165(1), 2018, 74–89, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy124>

In the original publication, there were two errors in the caption for Figure 1. In the first sentence, the word “reference” has been removed from the phrase “reference RPP.” “RPP” is an acronym for “reference point profile,” hence the redundant word has been removed. Additionally, the word “horizontal” was

Google translation/AENC trial

used erroneously instead of the word “vertical” when referring the line in the figure. This has been corrected in the final version.

Corrigendum to “Health Risk Assessment of Occupationally Pesticide-Exposed Population of Cancer Prone Area of Punjab”

Gurpreet Kaur, Nilambra Dogra, Sandeep Singh

Toxicol. Sci. (Jul. 2019) 170 (1) : 249,

Toxicological Sciences, Volume 165, Issue 1, September 2018, Pages 157–169,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy140>

Since the initial publication of this article, Figure 1E has been relabeled as Figure 1D, and Figure 1F has been relabeled as Figure 1E at the request of the authors.