

CONTEMPORARY REVIEW

[Cancer Chemoprevention: Preclinical](#) *In Vivo* [Alternate Dosing Strategies to Reduce Drug Toxicities](#)

Altaf Mohammed, Jennifer T Fox, Mark Steven Miller

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 251–259,

Original	Google translation
<p>Cancer chemopreventive agents inhibit the formation of precursor lesions and/or the progression of these lesions to late stage disease. This approach to disease control has the potential to reduce the physical and financial costs of cancer in society. Several drugs that have been approved by the FDA for other diseases and have been extensively evaluated for their safety and pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics have the potential to be repurposed for use as cancer chemopreventive agents. These agents often mechanistically inhibit signaling molecules that play key roles in the carcinogenic process. The safety profile of agents is a primary concern when considering the administration of drugs for chemoprevention, as the drugs will be given chronically to high-risk, asymptomatic individuals. To decrease drug toxicity while retaining efficacy, several approaches are currently being explored. In this short review, we describe studies that use preclinical <i>in</i></p>	<p>癌化学予防剤は、前駆病変の形成および/またはこれらの病変の末期疾患への進行を阻害します。疾病管理へのこのアプローチは、社会における癌の身体的および財政的コストを削減する可能性を持っています。他の疾患について FDA によって承認され、安全性および薬物動態/薬力学的特性について広範囲に評価されているいくつかの薬剤は、癌の化学予防剤としての使用に再利用される可能性があります。これらの薬剤は、発がんプロセスで重要な役割を果たすシグナル伝達分子を機能的に阻害することがよくあります。薬剤は高リスクの無症候性の人に慢性的に投与されるため、化学予防のための薬剤の投与を検討する場合、薬剤の安全性プロファイルは主要な関心事です。有効性を保持しながら薬物毒性を減らすために、いくつかのアプローチが現在調査されています。この短いレビューでは、前臨床 <i>in vivo</i> モデルを使用して、化学予防薬の有効性に対する代替薬の投与戦略と薬物投与経路の有効性を評価する研究について説明します。有効性を維持しながら毒性を低減する <i>in vivo</i> 薬物投与戦略は、将来の癌予防臨床試験への道を開くでしょう。</p>

Google translation/AETC trial

<i>vivo</i> models to assess efficacy of alternative drug dosing strategies and routes of drug administration on chemopreventive drug efficacy. <i>In vivo</i> drug dosing strategies that reduce toxicity while retaining efficacy will pave the way for future cancer prevention clinical trials.	
---	--

[Predicting Human Infection Risk: Do Rodent Host Resistance Models Add Value?](#)

Kai Connie Wu, Yu Zhong, Jonathan Maher

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 260–272,

Original	Google translation
Use of genetically engineered rodents is often considered a valuable exercise to assess potential safety concerns associated with the inhibition of a target pathway. When there are potential immunomodulatory risks associated with the target, these genetically modified animals are often challenged with various pathogens in an acute setting to determine the risk to humans. However, the applicability of the results from infection models is seldom assessed when significant retrospective human data become available. Thus, the purpose of the current review is to compare the outcomes of infectious pathogen challenge in mice with genetic deficiencies in TNF- α , IL17, IL23, or Janus kinase pathways with infectious outcomes caused by inhibitors of these	遺伝子操作されたげっ歯類の使用は、標的経路の阻害に関連する潜在的な安全性の懸念を評価するための貴重な運動と見なされることがよくあります。標的に関連する潜在的な免疫調節リスクがある場合、これらの遺伝子組み換え動物は、ヒトに対するリスクを決定するために、急性の状況で様々な病原体にしばしば挑戦されます。ただし、重要なレトロスペクティブな人間のデータが利用可能になった場合、感染モデルの結果の適用性はほとんど評価されません。したがって、現在のレビューの目的は、マウスにおける感染性病原体チャレンジの結果と、TNF- α 、IL17、IL23、またはヤヌスキナーゼ経路の遺伝的欠陥を、ヒトのこれらの経路の阻害剤によって引き起こされる感染性結果と比較することです。一般に、マウス感染チャレンジモデルは危険性の識別に適度な有用性があり、一般に感染リスクの全体的な傾向のみを予測できました。こ

Google translation/AETC trial

pathways in humans. In general, mouse infection challenge models had modest utility for hazard identification and were generally only able to predict overall trends in infection risk. These models did not demonstrate significant value in evaluating specific types of pathogens that are either prevalent (ie rhinoviruses) or of significant concern (ie herpes zoster). Similarly, outcomes in mouse models tended to overestimate the severity of infection risk in human patients. Thus, there is an emerging need for more human-relevant models that have better predictive value. Large meta-analyses of multiple clinical trials or post-marketing evaluations remains the gold-standard for characterizing the true infection risk to patients.	これらのモデルは、流行している（すなわちライノウイルス）または重大な懸念がある（すなわち帯状疱疹）病原体の特定のタイプを評価する上で有意な価値を示さなかった。同様に、マウスモデルの結果は、ヒト患者の感染リスクの重症度を過大評価する傾向がありました。したがって、より優れた予測価値を持つ、より人間に関連したモデルに対する新たなニーズがあります。複数の臨床試験または市販後評価の大規模なメタ分析は、患者に対する真の感染リスクを特徴付けるためのゴールドスタンダードのままです。
---	---

CARCINOGENESIS

[Gene Expression and DNA Methylation Alterations in the Glycine N-Methyltransferase Gene in Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Associated Carcinogenesis](#)

Barbara Borowa-Mazgaj, Aline de Conti, Volodymyr Tryndyak, Colleen R Steward, Leandro Jimenez ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 273–282,

Original	Google translation
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming a major etiological risk factor for hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States and other Western countries. In this study, we investigated the role of gene-specific promoter	非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）は、米国および他の西欧諸国で肝細胞癌（HCC）の主要な病因の危険因子になりつつあります。本研究では、マウスにおける NAFLD 関連 HCC の発生における遺伝子特異的プロモーターシトシン DNA メチル化と遺伝

Google translation/AEIC trial

<p>cytosine DNA methylation and gene expression alterations in the development of NAFLD-associated HCC in mice using (1) a diet-induced animal model of NAFLD, (2) a Stelic Animal Model of nonalcoholic steatohepatitis-derived HCC, and (3) a choline- and folate-deficient (CFD) diet (CFD model). We found that the development of NAFLD and its progression to HCC was characterized by down-regulation of glycine N-methyltransferase (<i>Gnmt</i>) and this was mediated by progressive <i>Gnmt</i> promoter cytosine DNA hypermethylation. Using a panel of genetically diverse inbred mice, we observed that <i>Gnmt</i> down-regulation was an early event in the pathogenesis of NAFLD and correlated with the extent of the NAFLD-like liver injury. Reduced <i>GNMT</i> expression was also found in human HCC tissue and liver cancer cell lines. In <i>in vitro</i> experiments, we demonstrated that one of the consequences of <i>GNMT</i> inhibition was an increase in genome methylation facilitated by an elevated level of S-adenosyl-L-methionine. Overall, our findings suggest that reduced <i>Gnmt</i> expression caused by promoter hypermethylation is one of the key molecular events in the development of NAFLD-derived HCC and that assessing <i>Gnmt</i> methylation level may be useful for disease stratification.</p>	<p>子発現変化の役割を調査しました。(1) NAFLD の食餌誘発動物モデル、(2) 立体動物モデル非アルコール性脂肪性肝炎由来 HCC の (3) コリンおよび葉酸欠乏 (CFD) ダイエット (CFD モデル)。 NAFLD の開発と HCC への進行は、グリシン N-メチルトランスフェラーゼ (<i>Gnmt</i>) のダウンレギュレーションによって特徴付けられ、これは進行性 <i>Gnmt</i> プロモーターシトシン DNA の過剰メチル化によって媒介されることがわかりました。遺伝的に多様な同系交配マウスのパネルを使用して、<i>Gnmt</i> のダウンレギュレーションが NAFLD の病因の初期のイベントであり、NAFLD のような肝障害の程度と相関することを観察しました。GNMT 発現の減少は、ヒト HCC 組織および肝癌細胞株でも見られました。 <i>In vitro</i> 実験では、GNMT 阻害の結果の 1 つが、S-アデノシル-L-メチオニンのレベルの上昇によって促進されるゲノムのメチル化の増加であることを実証しました。全体として、私たちの調査結果は、プロモーターのメチル化による <i>Gnmt</i> 発現の減少が NAFLD 由来 HCC の開発における重要な分子イベントの 1 つであり、<i>Gnmt</i> メチル化レベルの評価が疾患の層別化に役立つことを示唆しています。</p>
---	--

Google translation/ AETC trial

[Bisphenol A Promotes the Invasive and Metastatic Potential of Ductal Carcinoma *In Situ* and Protumorigenic Polarization of Macrophages](#)

Hyelim Kim, Hoe Suk Kim, Yin Ji Piao, Woo Kyung Moon

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 283–295,

Original	Google translation
Increased cancer risk and immune disorders linked with exposure to environmental endocrine disruptors like bisphenol A (BPA) have been steadily reported. Nevertheless, the impacts of BPA on the breast ductal carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) progression and macrophage polarization remain to be elucidated. Here, we analyzed the differentially expressed genes in BPA-exposed DCIS cells and explored BPA effects on DCIS progression and macrophage polarization <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . Two hundred and ninety-one genes were differentially expressed in 10 ⁻⁸ M BPA-exposed DCIS cells, in which the gene ontology terms of biological processes associated with negative regulation of cell death, cell adhesion, and immune response was enriched. 10 ⁻⁸ M BPA promoted the proliferation and migration of DCIS cells and the migration of macrophages, and upregulated the expression of M1 (NOS2) or M2 markers (Arg-1 and CD206) in macrophages. In coculture system, the migratory capacity of both cells and the expression levels of NOS2, Arg-1, and CD206 in macrophages were significantly	ビスフェノール A (BPA) のような環境内分泌かく乱物質への曝露に関連する癌リスクと免疫障害の増加が着実に報告されています。それにもかかわらず、 <i>in situ</i> 乳管癌 (DCIS) の進行とマクロファージの分極に及ぼす BPA の影響はまだ解明されていません。ここでは、BPA に暴露された DCIS 細胞で差次的に発現される遺伝子を分析し、DCIS の進行と <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> でのマクロファージ分極に対する BPA の影響を調査しました。198 個の遺伝子が 10 ⁻⁸ M BPA 暴露 DCIS 細胞で特異的に発現し、細胞死、細胞接着、免疫応答の負の調節に関連する生物学的プロセスの遺伝子オントロジー用語が豊富になりました。10 ⁻⁸ M BPA は、DCIS 細胞の増殖と遊走、およびマクロファージの遊走を促進し、マクロファージにおける M1 (NOS2) または M2 マーカー (Arg-1 および CD206) の発現を上方制御しました。共培養システムでは、10 ⁻⁸ M BPA の場合、両方の細胞の遊走能力とマクロファージの NOS2、Arg-1、および CD206 の発現レベルが大幅に向上しました。DCIS 異種移植モデルでは、飲料水を介した 70 日間の環境的に人間に関連する低用量の 2.5 µg / l BPA への経口曝露により、原発腫瘍の成長速度が約 2 倍になり、リンパ節転移が大幅に促進されました。マクロファージの前癌

Google translation/AEIC trial

enhanced upon 10^{-8} M BPA. In a DCIS xenograft model, oral exposure to an environmentally human-relevant low dose of 2.5 $\mu\text{g/l}$ BPA for 70 days via drinking water led to an approximately 2-fold promotion in the primary tumor growth rate and a significant enhancement of lymph node metastasis along with increased protumorigenic CD206+ M2 polarization of macrophages. These results demonstrate that BPA acts as an accelerator to promote DCIS progression to invasive breast cancer by affecting DCIS cell proliferation and migration as well macrophage polarization toward a protumorigenic phenotype.	原性 CD206 + M2 分極の増加とともに。これらの結果は、BPA が DCIS の細胞増殖と遊走に影響を与えることにより、浸潤性乳癌への DCIS の進行を促進する促進剤として作用することを示しています。
---	---

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

[A Novel Open Access Web Portal for Integrating Mechanistic and Toxicogenomic Study Results](#)

Jeffrey J Sutherland, James L Stevens, Kamin Johnson, Navin Elango, Yue W Webster ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 296–309,

Original	Google translation
Applying toxicogenomics to improving the safety profile of drug candidates and crop protection molecules is most useful when it identifies relevant biological and mechanistic information that highlights risks and informs risk mitigation strategies. Pathway-based approaches, such as gene set enrichment analysis, integrate toxicogenomic data with known	薬物候補および作物保護分子の安全性プロファイルの改善にトキシコゲノミクスを適用することは、リスクを強調し、リスク軽減戦略を知らせる関連する生物学および機構的情報を特定する場合に最も役立ちます。遺伝子セット濃縮分析などの経路ベースのアプローチは、毒物ゲノムデータを既知の生物学のプロセスおよび経路と統合します。ネットワークメソッドは、未知の生

Google translation/AETC trial

biological process and pathways. Network methods help define unknown biological processes and offer data reduction advantages. Integrating the 2 approaches would improve interpretation of toxicogenomic information. Barriers to the routine application of these methods in genome-wide transcriptomic studies include a need for “hands-on” computer programming experience, the selection of 1 or more analysis methods (eg pathway analysis methods), the sensitivity of results to algorithm parameters, and challenges in linking differential gene expression to variation in safety outcomes. To facilitate adoption and reproducibility of gene expression analysis in safety studies, we have developed Collaborative Toxicogeomics, an open-access integrated web portal using the Django web framework. The software, developed with the Python programming language, is modular, extensible and implements “best-practice” methods in computational biology. New study results are compared with over 4000 rodent liver experiments from Drug Matrix and open TG-GATEs. A unique feature of the software is the ability to integrate clinical chemistry and histopathology-derived outcomes with results from gene expression studies, leading to relevant mechanistic conclusions. We describe its application by analyzing the effects of several toxicants on liver gene expression and

物学的プロセスを定義し、データ削減の利点を提供します。2つのアプローチを統合すると、トキシコゲノミクス情報の解釈が改善されます。ゲノムワイドなトランスクリプトーム研究におけるこれらの方法の日常的な適用に対する障壁には、「実践的な」コンピュータープログラミングの経験、1つ以上の分析方法（経路分析方法など）の選択、アルゴリズムパラメーターに対する結果の感度、そして、差次的遺伝子発現を安全性の結果の変動に結びつける際の課題。安全性研究における遺伝子発現解析の採用と再現性を促進するために、**Django Web** フレームワークを使用したオープンアクセス統合 **Web** ポータルである **Collaborative Toxicogeomics** を開発しました。**Python** プログラミング言語で開発されたこのソフトウェアは、モジュール式で拡張可能であり、計算生物学の「ベストプラクティス」手法を実装しています。新しい研究結果は、ドラッグマトリックスおよびオープン **TG-GATE** の **4000** を超えるげっ歯類肝臓実験と比較されます。このソフトウェアのユニークな機能は、臨床化学および組織病理学由来の結果を遺伝子発現研究の結果と統合し、関連する機能的結論に導く能力です。肝臓の遺伝子発現に対するいくつかの毒性物質の影響を分析することにより、その用途を説明し、急性期試験の発現変化から慢性治療時の毒性試験結果を予測する用途を例示します。

Google translation/AEC trial

exemplify application to predicting toxicity study outcomes upon chronic treatment from expression changes in acute-duration studies.

[A CRISPR/Cas9 Whole-Genome Screen Identifies Genes Required for Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent Induction of Functional CYP1A1](#)

Christopher D Sundberg, Oliver Hankinson

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 310–319,

Original	Google translation
<p>Environmental pollutants including halogenated aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons, including benzo[a]pyrene, exert their deleterious effects through the activation of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) and by the resulting transcription of genes not yet fully identified. Ligand-bound AHR translocates from cytoplasm to nucleus, where it dimerizes with the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) protein. The AHR/ARNT dimer binds to enhancer regions of responsive genes to activate transcription. AHR also mediates carcinogenesis caused by PAHs, likely via CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1, which are massively induced by activated AHR in many tissues and generate carcinogenic electrophilic derivatives of PAHs. In the current study, we have used the mouse GeCKOv2 genome-wide CRISPR/Cas9 library to identify novel genes in the AHR pathway by taking</p>	<p>ハロゲン化芳香族炭化水素およびベンゾ[a]ピレンを含む多環式芳香族炭化水素を含む環境汚染物質は、アリール炭化水素受容体 (AHR) の活性化と、まだ完全に同定されていない遺伝子の転写によって有害な効果を発揮します。リガンド結合 AHR は細胞質から核に移行し、そこでアリール炭化水素受容体核トランスロケーター (ARNT) タンパク質と二量体化します。 AHR / ARNT 二量体は、応答性遺伝子のエンハンサー領域に結合して転写を活性化します。また、AHR は、多くの組織で活性化 AHR によって大量に誘導され、PAH の発癌性求電子誘導体を生成する CYP1A1、CYP1A2、および CYP1B1 を介した PAH による発癌も媒介します。現在の研究では、マウス GeCKOv2 ゲノムワイド CRISPR / Cas9 ライブラリを使用して、Hepa のコア AHR 経路遺伝子を識別するために以前に使用した B [a] P 選択アッセイを利用して、AHR 経路の新規遺伝子を識別しました。 -1c1c7 マウス肝癌細胞。 Ahr、Arnt、および Cyp1a1 に加えて、検証したものを含む複数の追加の推定 AHR 経路遺伝子の同定を報告しま</p>

Google translation/ AEC trial

<p>advantage of a B[a]P selection assay that we previously used to identify core AHR pathway genes in Hepa-1c1c7 murine hepatoma cells. Besides <i>Ahr</i>, <i>Arnt</i>, and <i>Cyp1a1</i>, we report the identification of multiple additional putative AHR pathway genes including several that we validated. These include cytochrome P450 reductase (<i>Por</i>), which mediates redox regeneration of cytochromes P450, and 5 genes of the heme biosynthesis pathway: delta-aminolevulinate synthase 1 (<i>Alas1</i>), porphobilinogen deaminase (<i>Hmbs</i>), uroporphyrinogen decarboxylase (<i>Urod</i>), coproporphyrinogen oxidase (<i>Cpox</i>), and ferrochelatase (<i>Fech</i>): heme being an essential prosthetic group of cytochrome P450 proteins. Notably, several of these genes were identified by GeCKO screening, despite not being identifiable by reverse genetics approaches. This indicates the power of high-sensitivity genome-wide genetic screening for identifying genes in the AHR pathway.</p>	<p>す。これらには、シトクロム P450 の酸化還元再生を媒介するシトクロム P450 レダクターゼ (<i>Por</i>)、およびヘム生合成経路の 5 つの遺伝子：デルタアミノレブリン酸シンターゼ 1 (<i>Alas1</i>)、ポルホビリノーゲンデアミナーゼ (<i>Hmbs</i>)、ウロポルフィリノーゲンデカルボキシラーゼ (<i>Urod</i>)、コプロポルフィリノーゲンオキシダーゼ (<i>Cpox</i>)、およびフェロケラターゼ (<i>Fech</i>) : ヘムは、シトクロム P450 タンパク質の必須の補欠分子族です。特に、これらの遺伝子のいくつかは、リバースジェネティクスアプローチでは特定できないにもかかわらず、GeCKO スクリーニングで特定されました。これは、AHR 経路の遺伝子を同定するための高感度なゲノムワイドな遺伝子スクリーニングの力を示しています。</p>
--	---

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

[Prenatal Exposure to Bisphenol A, E, and S Induces Transgenerational Effects on Female Reproductive Functions in Mice](#)

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

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 320–329,

Original	Google translation
This study was performed to examine the	この研究は、モデルとしてマウスを使用し

Google translation/AETC trial

transgenerational effects of bisphenol (BP) A analogs, BPE, and BPS on female reproductive functions using mice as a model. CD-1 mice (F0) were orally exposed to control treatment (corn oil), BPA, BPE, or BPS (0.5 or 50 $\mu\text{g/kg/day}$) from gestational day 7 (the presence of vaginal plug = 1) to birth. Mice from F1 and F2 offspring were used to generate F3 females. Prenatal exposure to BPA, BPE, and BPS accelerated the onset of puberty and exhibited abnormal estrous cyclicity in F3 females, and those females exhibited mating difficulties starting at 6 months of age. Various fertility problems including reduced pregnancy rates, parturition, and nursing issues were also observed starting at 6 months, which worsened at 9 months. The levels of serum estradiol-17 β were elevated by BPA or BPS exposure at the age of 6 months, whereas testosterone levels were not affected. The dysregulated expression of steroidogenic enzymes was observed in the ovary at 3 or 6 months of age by BPE or BPS exposure. However, BPA, BPE, and BPS exposure did not affect neonatal follicular development such as germ cell nest breakdown or follicle numbers in the ovary on postnatal day 4. These results suggest that prenatal exposure to BPA analogs, BPE and BPS, have transgenerational effects on female reproductive functions in mice.

て、女性の生殖機能に対するビスフェノール (BP) A アナログ、BPE、および BPS の世代間の影響を調べるために実施されました。CD-1 マウス (F0) は、妊娠 7 日目 (vagina プラグの存在== 1) から誕生まで、コントロール処理 (コーン油)、BPA、BPE、または BPS (0.5 または 50 $\mu\text{g/kg/day}$) に経口曝露しました。F1 および F2 の子孫のマウスを使用して、F3 の雌を作成しました。BPA、BPE、および BPS への出生前曝露は、F3 雌で思春期の開始を加速し、異常な発情周期性を示し、これらの雌は 6 ヶ月齢から交尾困難を示した。妊娠率の低下、出産、および看護の問題を含むさまざまな不妊の問題も、6 か月で始まり、9 か月で悪化しました。血清エストラジオール-17 β のレベルは、6 ヶ月の年齢で BPA または BPS 曝露により上昇したが、テストステロンレベルは影響を受けなかった。ステロイド産生酵素の調節不全発現は、BPE または BPS 曝露により、3 か月または 6 か月の卵巣で観察されました。しかし、BPA、BPE、および BPS への曝露は、出生後 4 日目の胚細胞巣の崩壊や卵巣の卵胞数などの新生児卵胞の発達に影響を与えなかった。これらの結果は、BPA 類似体、BPE および BPS への出生前曝露が世代を超えて影響することを示唆しているマウスの女性の生殖機能。

Google translation/AETC trial

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

[TSPO PET Using \[¹⁸F\]PBR111 Reveals Persistent Neuroinflammation Following Acute Diisopropylfluorophosphate Intoxication in the Rat](#)

Brad A Hobson, Douglas J Rowland, Sílvia Sisó, Michelle A Guignet, Zachary T Harmany ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 330–344,

Original	Google translation
Acute intoxication with organophosphates (OPs) can trigger status epilepticus followed by persistent cognitive impairment and/or electroencephalographic abnormalities. Neuroinflammation is widely posited to influence these persistent neurological consequences. However, testing this hypothesis has been challenging, in part because traditional biometrics preclude longitudinal measures of neuroinflammation within the same animal. Therefore, we evaluated the performance of noninvasive positron emission tomography (PET), using the translocator protein (TSPO) radioligand [¹⁸ F]PBR111 against classic histopathologic measures of neuroinflammation in a preclinical model of acute intoxication with the OP diisopropylfluorophosphate (DFP). Adult male Sprague Dawley rats administered pyridostigmine bromide (0.1 mg/kg, im) 30 min prior to administration of DFP (4 mg/kg, sc), atropine sulfate (2 mg/kg, im) and 2-pralidoxime (25 mg/kg, im) exhibited moderate-to-severe seizure	有機リン（OP）による急性中毒は、てんかん重積状態に続いて、持続的な認知機能障害および/または脳波異常を引き起こす可能性があります。神経炎症は、これらの持続的な神経学的結果に影響を及ぼすと広く仮定されています。しかし、この仮説をテストすることは困難です。これは、一部には、従来の生体認証では同じ動物内の神経炎症の長期的な測定ができないためです。したがって、我々は、OP ジイソプロピルフルオロホスフェート（DFP）による急性中毒の前臨床モデルにおける神経炎症の古典的な組織病理学的測定に対するトランスロケータータンパク質（TSPO）放射性リガンド[¹⁸ F] PBR111 を使用して、非侵襲性ポジトロン放出断層撮影（PET）の性能を評価しました。 DFP（4 mg / kg、sc）、硫酸アトロピン（2 mg / kg、im）および2-プラリドキシム（25 mg / l）の投与の30分前に、ピリドスチグミンブロマイド（0.1 mg / kg、im）を投与した成体雄スプレーグドローラット kg、im）は中等度から重度の発作行動を示した。 DFP 暴露前に、および暴露後3、7、14、21、および28日目に実行された TSPO PET は、標準化された取り込み値（SUV）の増加によって定義される明確な病変を示しました。増加した SUV は、サ

Google translation/AEIC trial

<p>behavior. TSPO PET performed prior to DFP exposure and at 3, 7, 14, 21, and 28 days postexposure revealed distinct lesions, as defined by increased standardized uptake values (SUV). Increased SUV showed high spatial correspondence to immunohistochemical evidence of neuroinflammation, which was corroborated by cytokine gene and protein expression. Regional SUV metrics varied spatiotemporally with days postexposure and correlated with the degree of neuroinflammation detected immunohistochemically. Furthermore, SUV metrics were highly correlated with seizure severity, suggesting that early termination of OP-induced seizures may be critical for attenuating subsequent neuroinflammatory responses. Normalization of SUV values to a cerebellar reference region improved correlations to all outcome measures and seizure severity. Collectively, these results establish TSPO PET using [¹⁸F]PBR111 as a robust, noninvasive tool for longitudinal monitoring of neuroinflammation following acute OP intoxication.</p>	<p>イトカイン遺伝子とタンパク質の発現によって裏付けられた神経炎症の免疫組織化学的証拠と高い空間的対応を示しました。地域の SUV 指標は、曝露後数日で時空間的に変化し、免疫組織化学的に検出された神経炎症の程度と相関していた。さらに、SUV メトリックは発作の重症度と高い相関があり、OP 誘発性発作の早期終了がその後の神経炎症反応を減衰させるために重要であることを示唆しています。SUV 値を小脳参照領域に正規化すると、すべての結果測定と発作の重症度との相関が改善されました。まとめると、これらの結果は、[¹⁸F] PBR111 を使用した TSPO PET を、急性 OP 中毒後の神経炎症の長期モニタリング用の堅牢で非侵襲的なツールとして確立しました。</p>
--	---

[Assessing Drug-Induced Long QT and Proarrhythmic Risk Using Human Stem-Cell-Derived Cardiomyocytes in a Ca²⁺ Imaging Assay: Evaluation of 28 CiPA Compounds at Three Test Sites](#)

Hua Rong Lu, Haoyu Zeng, Ralf Kettenhofen, Liang Guo, Ivan Kopljars ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 345–356,

Google translation/ AEC trial

Original	Google translation
<p>The goal of this research consortium including Janssen, MSD, Ncardia, FNCR/LBR, and Health and Environmental Sciences Institute (HESI) was to evaluate the utility of an additional <i>in vitro</i> assay technology to detect potential drug-induced long QT and torsade de pointes (TdP) risk by monitoring cytosolic free Ca^{2+} transients in human stem cell-derived cardiomyocytes (hSC-CMs). The potential proarrhythmic risks of the 28 comprehensive <i>in vitro</i> proarrhythmia assay (CiPA) drugs linked to low, intermediate, and high clinical TdP risk were evaluated in a blinded manner using Ca^{2+}-sensitive fluorescent dye assay recorded from a kinetic plate reader system (Hamamatsu FDSS/μCell and FDSS7000) in 2D cultures of 2 commercially available hSC-CM lines (Cor.4U and CDI iCell Cardiomyocytes) at 3 different test sites. The Ca^{2+} transient assay, performed at the 3 sites using the 2 different hSC-CMs lines, correctly detected potential drug-induced QT prolongation among the 28 CiPA drugs and detected cellular arrhythmias-like/early afterdepolarization in 7 of 8 high TdP-risk drugs (87.5%), 6 of 11 intermediate TdP-risk drugs (54.5%), and 0 of 9 low/no TdP-risk drugs (0%). The results were comparable among the 3 sites and from 2 hSC-CM cell lines. The</p>	<p>Janssen、MSD、Ncardia、FNCR / LBR、Health and Environmental Sciences Institute (HESI) を含むこの研究コンソーシアムの目標は、潜在的な薬物誘発性の長い QT およびトルサードポアントを検出するための追加の <i>in vitro</i> アッセイ技術の有用性を評価することでした (TdP) ヒト幹細胞由来心筋細胞 (hSC-CM) のサイトゾル遊離 Ca^{2+} + トランジェントを監視することによるリスク。低、中、および高臨床 TdP リスクにリンクされた 28 の包括的な <i>in vitro</i> 催不整脈アッセイ (CiPA) 薬の潜在的な催不整脈リスクを、キネティックプレートリーダーシステム (Hamamatsu FDSS から記録された Ca^{2+} 感受性蛍光色素アッセイを使用して盲検法で評価しました/ μCell および FDSS7000) 2 つの市販の hSC-CM ライン (Cor.4U および CDI iCell 心筋細胞) の 2D 培養で、3 つの異なるテストサイトで使用。2 つの異なる hSC-CMs ラインを使用して 3 つのサイトで実行された Ca^{2+} + トランジェントアッセイは、28 の CiPA 薬物の潜在的な薬物誘発 QT 延長を正しく検出し、8 つの高 TdP リスク薬物のうち 7 つで細胞性不整脈様/早期後脱分極を検出しました (87.5%)、11 の中間 TdP リスク薬の 6 (54.5%)、および 9 の 0 /低 TdP リスク薬 (0%)。結果は、3 つのサイト間および 2 つの hSC-CM 細胞株から同等でした。 Ca^{2+} + トランジェントアッセイは、薬物誘発性の長い QT および TdP リスクの <i>in vitro</i> 評価のための HESI-CiPA 研究で使用される微小電極アレイおよび電圧検出光学活動電位記録アッセイを補完する、ユーザーフレンドリーでスループットの高い選択肢として機能</p>

Google translation/ AEC trial

Ca ²⁺ transient assay can serve as a user-friendly and higher throughput alternative to complement the microelectrode array and voltage-sensing optical action potential recording assays used in the HESI-CiPA study for <i>in vitro</i> assessment of drug-induced long QT and TdP risk.	します。
---	------

[Enhanced Quality Metrics for Assessing RNA Derived From Archival Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Samples](#)

Leah C Wehmas, Charles E Wood, Brian N Chorley, Carole L Yauk, Gail M Nelson ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 357–373,

Original	Google translation
Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues provide an important resource for toxicogenomic research. However, variability in the integrity or quality of RNA obtained from archival FFPE specimens can lead to unreliable data and wasted resources, and standard protocols for measuring RNA integrity do not adequately assess the suitability of FFPE RNA. The main goal of this study was to identify improved methods for evaluating FFPE RNA quality for whole-genome sequencing. We examined RNA quality metrics conducted prior to RNA-sequencing in paired frozen and FFPE samples with varying levels of quality based on age in block and time in formalin. RNA quality was measured by the RNA integrity number (RIN), a modified RIN called the	ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織は、トキシコゲノミクス研究に重要なリソースを提供します。ただし、アーカイブ FFPE 標本から取得した RNA の完全性または品質のばらつきは、信頼性の低いデータと無駄なリソースにつながる可能性があります。RNA の完全性を測定するための標準プロトコルは FFPE RNA の適合性を適切に評価しません。この研究の主な目標は、全ゲノムシーケンスの FFPE RNA 品質を評価するための改善された方法を特定することでした。凍結および FFPE ペアのサンプルで、RNA シーケンスの前に実施した RNA 品質メトリックを、ブロックの年齢とホルマリンの時間に基づいてさまざまなレベルの品質で検査しました。RNA の品質は、RNA 完全性番号 (RIN)、パラフィン包埋 RNA メトリックと呼ばれる修正 RIN、サイズが 100~300 スクレオチドを超える RNA 断片の割合 (DV100~300)、および 2 つの定量

Google translation/ AETC trial

paraffin-embedded RNA metric, the percentage of RNA fragments >100–300 nucleotides in size (DV _{100–300}), and 2 quantitative PCR-based methods. This information was correlated to sequencing read quality, mapping, and gene detection. Among fragmentation-based methods, DV and PCR-based metrics were more informative than RIN or paraffin-embedded RNA metric in determining sequencing success. Across low- and high-quality FFPE samples, a minimum of 80% of RNA fragments >100 nucleotides (DV ₁₀₀ > 80) provided the best indication of gene diversity and read counts upon sequencing. The PCR-based methods further showed quantitative reductions in amplifiable RNA of target genes related to sample age and time in formalin that inform input quantity of FFPE RNA for sequencing. These results should aid in screening and prioritizing archival FFPE samples for retrospective analyses of gene expression.	PCR ベースの方法によって測定されました。この情報は、シーケンスの読み取り品質、マッピング、および遺伝子検出と関連していました。断片化ベースのメソッドの中で、DV および PCR ベースのメトリックは、シーケンスの成功を決定する際に RIN またはパラフィン包埋 RNA メトリックよりも有益です。低品質および高品質の FFPE サンプルで、100 スクレオチド (DV ₁₀₀ > 80) の RNA フラグメントの最小 80% が、遺伝子の多様性と配列決定時の読み取りカウントの最良の指標となりました。PCR ベースの方法はさらに、配列決定のための FFPE RNA の入力量を通知するホルマリンのサンプルの年齢と時間に関連するターゲット遺伝子の増幅可能な RNA の定量的減少を示しました。これらの結果は、遺伝子発現の遡及的分析のために、アーカイブ FFPE サンプルのスクリーニングと優先順位付けに役立つはずで
--	---

[Validation of the GARD™skin Assay for Assessment of Chemical Skin Sensitizers: Ring Trial Results of Predictive Performance and Reproducibility](#)

Henrik Johansson, Robin Gradin, Angelica Johansson, Els Adriaens, Amber Edwards ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 374–381,

Original	Google translation
Proactive identification of chemicals with skin sensitizing properties is a key toxicological endpoint within chemical safety assessment, as required by	皮膚感作性を持つ化学物質の積極的な特定は、化学物質の登録に関する法律で義務付けられているように、化学物質の安全性評価における重要な毒性エンドポイントで

Google translation/AETC trial

legislation for registration of chemicals. In order to meet demands of increased animal welfare and facilitate increased testing efficiency also in nonregulatory settings, considerable efforts have been made to develop nonanimal approaches to replace current animal testing. Genomic Allergen Rapid Detection (GARD™) is a state-of-the-art technology platform, the most advanced application of which is the assay for assessment of skin sensitizing chemicals, GARD™skin. The methodology is based on a dendritic cell (DC)-like cell line, thus mimicking the mechanistic events leading to initiation and modulation of downstream immunological responses. Induced transcriptional changes are measured following exposure to test chemicals, providing a detailed evaluation of cell activation. These changes are associated with the immunological decision-making role of DCs *in vivo* and include among other phenotypic modifications, up-regulation of co-stimulatory molecules, induction of cellular and oxidative stress pathways and xenobiotic responses, and provide a holistic readout of substance-induced DC activation. Here, results from an inter-laboratory ring trial of GARD™skin, conducted in compliance with OECD guidance documents and comprising a blinded chemical test set of 28 chemicals, are summarized. The assay was found to be transferable to naïve laboratories, with

す。動物福祉の増加の要求に応え、非規制環境でも検査効率の向上を促進するために、現在の動物試験に代わる非動物アプローチを開発するための多大な努力がなされてきました。 **Genomic Allergen Rapid Detection (GARD™)** は最先端の技術プラットフォームであり、その最も先進的な用途は、皮膚感作性化学物質の評価用アッセイである **GARD™** スキンです。方法論は樹状細胞 (DC) に似た細胞株に基づいているため、下流の免疫応答の開始と調節につながる機構的なイベントを模倣します。誘発された転写変化は、テスト化学物質への暴露後に測定され、細胞活性化の詳細な評価を提供します。これらの変化は、**in vivo** での DC の免疫学的意思決定の役割に関連しており、他の表現型の変更、共刺激分子のアップレギュレーション、細胞および酸化ストレス経路および生体異物応答の誘導を含み、物質の全体的な読み出しを提供します-誘導された **DC** 活性化。ここでは、**OECD** ガイダンス文書に準拠して実施され、**28** 種類の化学物質の盲検化された化学物質テストセットで構成される、**GARD™** スキンの研究室間リング試験の結果をまとめています。このアッセイは、実験室間の再現性が **92.0%** で、ナイーブな実験室に移行可能であることが判明しました。研究所内の再現性は **82.1%** から **88.9%** の範囲でしたが、**3** つの研究所の累積予測精度は **93.8%** でした。 **GARD™** スキンは、皮膚感作性化学物質の同定のための堅牢で信頼性の高い方法であり、スタンドアロンでの使用または統合テストの構成要素として適していると結論付けられました。これらのデータは、**GARD™** スキンの規制検証の基礎となりま

Google translation/AETC trial

an inter-laboratory reproducibility of 92.0%. The within-laboratory reproducibility ranged between 82.1% and 88.9%, whereas the cumulative predictive accuracy across the 3 laboratories was 93.8%. It was concluded that GARD™skin is a robust and reliable method for the identification of skin sensitizing chemicals and suitable for stand-alone use or as a constituent of integrated testing. These data form the basis for the regulatory validation of GARD™skin.	す。
--	----

[Aneugen Molecular Mechanism Assay: Proof-of-Concept With 27 Reference Chemicals](#)

Derek T Bernacki, Steven M Bryce, Jeffrey C Bemis, Stephen D Dertinger

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 382–393,

Original	Google translation
A tiered bioassay and data analysis scheme is described for elucidating the most common molecular targets responsible for chemical-induced <i>in vitro</i> aneugenicity: tubulin destabilization, tubulin stabilization, and inhibition of mitotic kinase(s). To evaluate this strategy, TK6 cells were first exposed to each of 27 presumed aneugens over a range of concentrations. After 4 and 24 h of treatment, γ H2AX, p53, phospho-histone H3 (p-H3), and polyploidization biomarkers were evaluated using the MultiFlow DNA Damage Assay Kit. The assay identified	階層化されたバイオアッセイとデータ分析スキームは、化学物質が誘発する <i>in vitro</i> の好気性の原因となる最も一般的な分子標的であるチューブリンの不安定化、チューブリンの安定化、有糸分裂キナーゼの阻害について説明します。この戦略を評価するために、TK6 細胞は最初に 27 種類の推定されたそれぞれの濃度の濃度範囲で暴露されました。治療の 4 時間後と 24 時間後、MultiFlow DNA Damage Assay Kit を使用して、 γ H2AX、p53、ホスホヒストン H3 (p-H3)、および倍数体化バイオマーカーを評価しました。このアッセイでは、27 種類の化学物質のうち 27 種類が遺伝毒性であると特定され、25 種類は異数性サイン、1

27 of 27 chemicals as genotoxic, with 25 exhibiting aneugenic signatures, 1 aneugenic and clastogenic, and 1 clastogenic. Subsequently, a newly described follow-up assay was employed to investigate the aneugenic agents' molecular targets. For these experiments, TK6 cells were exposed to each of 26 chemicals in the presence of 488 Taxol. After 4 h, cells were lysed and the liberated nuclei and mitotic chromosomes were stained with a nucleic acid dye and labeled with fluorescent antibodies against p-H3 and Ki-67. Flow cytometric analyses revealed that alterations to 488 Taxol-associated fluorescence were only observed with tubulin binders—increases in the case of tubulin stabilizers, decreases with destabilizers. Mitotic kinase inhibitors with known Aurora kinase B inhibiting activity were the only aneugens that dramatically decreased the ratio of p-H3-positive to Ki-67-positive nuclei. Unsupervised hierarchical clustering based on 488 Taxol fluorescence and p-H3: Ki-67 ratios clearly distinguished compounds with these disparate molecular mechanisms. Furthermore, a classification algorithm based on an artificial neural network was found to effectively predict molecular target, as leave-one-out cross-validation resulted in 25/26 agreement with *a priori* expectations. These results are encouraging, as they suggest that an

種類は異数性および染色体異常誘発性、1種類は染色体異常誘発性を示しました。その後、新たに記述された追跡アッセイを使用して、異数性物質の分子標的を調査しました。これらの実験では、TK6 細胞を 488 タキソールの存在下で 26 種類の化学物質のそれぞれに曝露しました。4 時間後、細胞を溶解し、遊離した核と有糸分裂染色体を核酸色素で染色し、p-H3 および Ki-67 に対する蛍光抗体で標識しました。フローサイトメトリー分析により、488 タキソール関連蛍光の変化はチューブリン結合剤でのみ観察されることが明らかになりました。チューブリン安定剤の場合は増加、不安定剤では減少します。既知のオーロラキナーゼ B 阻害活性を持つ有糸分裂キナーゼ阻害剤は、Ki-67 陽性核に対する p-H3 陽性核の比率を劇的に減少させた唯一の異数物質でした。488 Taxol 蛍光と p-H3 に基づく教師なし階層的クラスタリング: Ki-67 比は、これらの異なる分子メカニズムを持つ化合物を明確に区別しました。さらに、人工神経回路網に基づく分類アルゴリズムが、分子標的を効果的に予測することがわかりました。これは、leave-one-out 交差検証により、25/26 の先験的期待との一致が得られたためです。これらの結果は、488 Taxol、p-H3、および Ki-67 応答に基づいた機械学習アルゴリズムと組み合わせた適切な数のトレーニングセット化学物質が、最も一般的に発生する空気発生分子ターゲットを確実に解明できることを示唆しているため、有望です。

Google translation/AETC trial

adequate number of training set chemicals, in conjunction with a machine learning algorithm based on 488 Taxol, p-H3, and Ki-67 responses, can reliably elucidate the most commonly encountered aneugenic molecular targets.	
--	--

ENDOCRINE TOXICOLOGY

[Differential Sensitivity to *In Vitro* Inhibition of Cytochrome P450 Aromatase \(CYP19\) Activity Among 18 Freshwater Fishes](#)

Jon A Doering, Daniel L Villeneuve, Kellie A Fay, Eric C Randolph, Kathleen M Jensen ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 394–403,

Original	Google translation
There is significant concern regarding potential impairment of fish reproduction associated with endocrine disrupting chemicals. Aromatase (CYP19) is a steroidogenic enzyme involved in the conversion of androgens to estrogens. Inhibition of aromatase by chemicals can result in reduced concentrations of estrogens leading to adverse reproductive effects. These effects have been extensively investigated in a small number of laboratory model fishes, such as fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>), Japanese medaka (<i>Oryzias latipes</i>), and zebrafish (<i>Danio rerio</i>). But, differences in sensitivity among species are largely unknown. Therefore, this study took a first step toward understanding potential differences in	内分泌かく乱化学物質に関連する魚の生殖の潜在的な障害に関して重大な懸念があります。アロマターゼ（CYP19）は、アンドロゲンからエストロゲンへの変換に関与するステロイド産生酵素です。化学物質によるアロマターゼの阻害により、エストロゲンの濃度が低下し、生殖への悪影響が生じる可能性があります。これらの影響は、ファットヘッドミノー（ <i>Pimephales promelas</i> ）、メダカ（ <i>Oryzias latipes</i> ）、ゼブラフィッシュ（ <i>Danio rerio</i> ）などの少数の実験用モデル魚で広範囲に調査されています。しかし、種間の感度の違いはほとんど知られていない。したがって、この研究は、魚のアロマターゼ阻害剤に対する感受性の潜在的な違いを理解するための第一歩を踏み出しました。具体的には、組織全体のホモジネートの細胞内画分を使用した標準的な <i>in vitro</i> アロマターゼ阻害アッセイを使用

Google translation/AETC trial

<p>sensitivity to aromatase inhibitors among fishes. Specifically, a standard <i>in vitro</i> aromatase inhibition assay using subcellular fractions of whole tissue homogenates was used to evaluate the potential sensitivity of 18 phylogenetically diverse species of freshwater fish to the nonsteroidal aromatase inhibitor fadrozole. Sensitivity to fadrozole ranged by more than 52-fold among these species. Five species were further investigated for sensitivity to up to 4 additional nonsteroidal aromatase inhibitors, letrozole, imazalil, prochloraz, and propiconazole. Potencies of each of these chemicals relative to fadrozole ranged by up to 2 orders of magnitude among the 5 species. Fathead minnow, Japanese medaka, and zebrafish were among the least sensitive to all the investigated chemicals; therefore, ecological risks of aromatase inhibitors derived from these species might not be adequately protective of more sensitive native fishes. This information could guide more objective ecological risk assessments of native fishes to chemicals that inhibit aromatase.</p>	<p>して、18 系統の多様な淡水魚の非ステロイドアロマトラーゼ阻害剤ファドロゾールに対する潜在的感受性を評価しました。ファドロゾールに対する感受性は、これらの種の間で 52 倍以上の幅がありました。5 種の追加の非ステロイド系アロマトラーゼ阻害剤であるレトロゾール、イマザリル、プロクロラズ、プロピコナゾールに対する感受性をさらに調査しました。ファドロゾールに対するこれらの各化学物質の効力は、5 種間で最大 2 桁の範囲でした。ファットヘッドミノー、メダカ、ゼブラフィッシュは、調査したすべての化学物質に対する感受性が最も低いものの 1 つでした。したがって、これらの種に由来するアロマトラーゼ阻害剤の生態学的リスクは、より敏感な在来魚を適切に保護しない可能性があります。この情報は、天然魚のより客観的な生態学的リスク評価を、アロマトラーゼを阻害する化学物質に導くことができます。</p>
--	--

IMMUNOTOXICOLOGY

[Interleukin 33 Expression Induced by Aryl Hydrocarbon Receptor in Macrophages](#)

Yasuhiro Ishihara, Thomas Haarmann-Stemmann, Norman Y Kado, Christoph F A Vogel

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 404–414,

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) contained in airborne particulate matter have been identified as a contributing factor for inflammation in the respiratory tract. Recently, interleukin-33 (IL-33) is strongly suggested to be associated with airway inflammation. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a receptor for PAHs to regulate several metabolic enzymes, but the relationships between AhR and airway inflammation are still unclear. In this study, we examined the role of AhR in the expression of IL-33 in macrophages. THP-1 macrophages mainly expressed IL-33 variant 5, which in turn was strongly induced by the AhR agonists 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-<i>p</i>-dioxin (TCDD) and kynurenine (KYN). AhR antagonist CH223191 suppressed the increase in IL-33 expression. Promoter analysis revealed that the IL-33 promoter has 2 dioxin response elements (DREs). AhR was recruited to both DREs after treatment with TCDD or KYN as assessed by gel shift and chromatin immunoprecipitation assays. A luciferase assay showed that one of the DREs was functional and involved in the expression of IL-33. Macrophages isolated from AhR-null mice expressed only low levels of IL-33 even in response to treatment with AhR ligands compared with wild-type cells. The treatment of THP-1</p>	<p>空中浮遊粒子状物質に含まれる多環式芳香族炭化水素 (PAH) は、気道の炎症の要因として特定されています。最近、インターロイキン 33 (IL-33) は気道炎症に関連することが強く示唆されています。アリール炭化水素受容体 (AhR) は、いくつかの代謝酵素を調節する PAH の受容体ですが、AhR と気道炎症の関係はまだ不明です。この研究では、マクロファージにおける IL-33 の発現における AhR の役割を調べました。THP-1 マクロファージは主に IL-33 バリエーション 5 を発現し、AhR アゴニスト 2、3、7、8-テトラクロロジベンゾ-<i>p</i>-ダイオキシン (TCDD) およびキヌレニン (KYN) によって強く誘導されました。AhR アンタゴニスト CH223191 は、IL-33 発現の増加を抑制しました。プロモーター分析により、IL-33 プロモーターには 2 つのダイオキシン応答要素 (DRE) があることが明らかになりました。AhR は、ゲルシフトおよびクロマチン免疫沈降アッセイによって評価されるように、TCDD または KYN での処理後に両方の DRE に補充されました。ルシフェラーゼアッセイにより、DRE の 1 つが機能的であり、IL-33 の発現に関与していることが示されました。AhR 欠損マウスから分離されたマクロファージは、野生型細胞と比較して AhR リガンドでの処理にตอบสนองしても、IL-33 のレベルが低いだけでした。THP-1 マクロファージをディーゼル粒子状物質と粒子抽出物で処理すると、IL-33 の mRNA とタンパク質の発現が増加しました。まとめると、結果は、リガンド活性化 AhR が IL-33 プロモーター領域に位置する</p>

Google translation/AETC trial

macrophages with diesel particulate matter and particle extracts increased the mRNA and protein expression of IL-33. Taken together, the results show that ligand-activated AhR mediates the induction of IL-33 in macrophages via a DRE located in the IL-33 promoter region. AhR-mediated IL-33 induction could be involved in the exacerbation and/or prolongation of airway inflammation elicited by toxic chemical substances.	DRE を介してマクロファージにおける IL-33 の誘導を媒介することを示しています。AhR を介した IL-33 誘導は、有毒化学物質によって誘発される気道炎症の悪化および/または延長に関与している可能性があります。
---	--

[Parental PM_{2.5} Exposure-Promoted Development of Metabolic Syndrome in Offspring Is Associated With the Changes of Immune Microenvironment](#)

Jia Zhang, Xuejiao Zeng, Xihao Du, Kun Pan, Liying Song ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 415–426,

Original	Google translation
Parental exposure to ambient fine particulate matter (PM _{2.5}) has been associated with some of adverse health outcomes in offspring. The association between parental PM _{2.5} exposure and the development of metabolic syndrome (MetS) in offspring, and the effects of parental PM _{2.5} exposure on the susceptibility of offspring mice to PM _{2.5} , has not been evaluated. The C57BL/6 parental mice (male and female mice) were exposed to filtered air (FA) or concentrated PM _{2.5} (PM) using Shanghai-METAS for a total of 16 weeks. At week 12 during the exposure, we allowed the parental male and female	周囲の微粒子物質 (PM _{2.5}) への親の曝露は、子孫の健康への悪影響のいくつかに関連しています。親の PM _{2.5} 曝露と子孫のメタボリックシンドローム (MetS) の発生、および親の PM _{2.5} 曝露が PM _{2.5} の子孫マウスの感受性に及ぼす影響との関連性は評価されていません。C57BL/6 親マウス (雄および雌マウス) は、合計 16 週間、上海メタスを使用して、ろ過空気 (FA) または濃縮 PM _{2.5} (PM) に暴露されました。暴露中の 12 週目に、親のオスとメスのマウスに子孫マウスを繁殖させました。オスの子孫マウスは 4 つのグループに分けられ、PM と FA に再び暴露されました。結果は、親マウスが PM _{2.5} に暴露されたかどうかにかかわらず、PM _{2.5} への子孫マウスの曝露は、仔

Google translation/AETC trial

<p>mice to breed offspring mice. The male offspring mice were divided into 4 groups and exposed to PM and FA again. The results showed that whether the parental mice were exposed to PM_{2.5} or not, the offspring mice exposure to PM_{2.5} appeared the elevation of blood pressure, insulin resistance, impairment of glucose tolerance, and dyslipidemia when compared to the offspring mice exposure to FA. More importantly, no matter what the offspring mice were exposed to, parental PM exposure overwhelmingly impacted the fasting blood insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance, serum low-density lipoprotein cholesterol, and total cholesterol, splenic T helper cell 17 (Th17) and Treg cells, serum interleukin (IL)-17A, IL-6, and IL-10 in offspring mice. The results suggested that the parental exposure to air pollution might induce the development of MetS in offspring and might enhance the susceptibility of offspring to environmental hazards. The effects of parental PM exposure on offspring might be related to the changes of immune microenvironment.</p>	<p>マウスへの暴露と比較した場合、血圧の上昇、インスリン抵抗性、耐糖能障害、および異脂肪血症を示した FA。さらに重要なことは、子孫マウスが何に暴露されたとしても、親の PM 暴露は空腹時血中インスリン、ホメオスタシスモデルの評価-インスリン抵抗性、漿液性低密度リポタンパク質コレステロール、総コレステロール、脾臓 T ヘルパー細胞 17 (Th17) に圧倒的な影響を与え、Treg 細胞、漿液性インターロイキン (IL)-17A、IL-6、および子孫マウスの IL-10。結果は、親の大気汚染への暴露が子孫の MetS の発生を誘発し、子孫の環境ハザードに対する感受性を高める可能性があることを示唆した。親の PM 暴露が子孫に及ぼす影響は、免疫微小環境の変化に関係している可能性があります。</p>
--	---

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

[Histopathological and Molecular Signatures of a Mouse Model of Acute-on-Chronic Alcoholic Liver Injury Demonstrate Concordance With Human Alcoholic Hepatitis](#)

Shinji Furuya, Joseph A Cichocki, Kranti Konganti, Kostiantyn Dreval, Takeki Uehara ...

Google translation/AEIC trial

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 427–437,

Original	Google translation
Human alcoholic hepatitis (AH) carries a high mortality rate. AH is an acute-on-chronic form of liver injury characterized by hepatic steatosis, ballooned hepatocytes, neutrophil infiltration, and pericellular fibrosis. We aimed to study the pathogenesis of AH in an animal model which combines chronic hepatic fibrosis with intragastric alcohol administration. Adult male C57BL/6/J mice were treated with CCl ₄ (0.2 ml/kg, 2×weekly by intraperitoneal injections for 6 weeks) to induce chronic liver fibrosis. Then, ethyl alcohol (up to 25 g/kg/day for 3 weeks) was administered continuously to mice via a gastric feeding tube, with or without one-half dose of CCl ₄ . Liver and serum markers and liver transcriptome were evaluated to characterize acute-on-chronic-alcoholic liver disease in our model. CCl ₄ or alcohol treatment alone induced liver fibrosis or steatohepatitis, respectively, findings that were consistent with expected pathology. Combined treatment resulted in a marked exacerbation of liver injury, as evident by the development of inflammation, steatosis, and pericellular fibrosis, pathological features of human AH. <i>E. coli</i> and <i>Candida</i> were also detected in livers of mice cotreated with CCl ₄ and alcohol, indicating pathogen translocation from gut to liver, similar to	ヒトアルコール性肝炎（AH）は高い死亡率をもたらします。AHは、肝脂肪症、バルーン肝細胞、好中球浸潤、および細胞周囲線維症を特徴とする、急性慢性慢性肝障害です。慢性肝線維症と胃内アルコール投与を組み合わせた動物モデルでAHの病因を研究することを目指した。成体雄のC57BL/6/JマウスをCCl ₄ （0.2 μml/kg、6週間の腹腔内注射で週2回）で処理し、慢性肝線維症を誘発しました。その後、エチルアルコール（3週間で最大25 μg/kg/日）を、CCl ₄ の半分の投与の有無にかかわらず、胃栄養チューブを介してマウスに連続的に投与しました。肝臓と血清のマーカーと肝臓のトランスクリプトームを評価して、モデルの急性慢性慢性アルコール性肝疾患を特徴付けました。CCl ₄ またはアルコール治療単独では、それぞれ肝線維症または脂肪性肝炎を誘発し、所見は予想される病理と一致した。炎症、脂肪変性、および細胞周囲線維症、ヒトAHの病理学的特徴の発達によって明らかのように、併用治療は肝臓損傷の著しい悪化をもたらしました。大腸菌とカンジダは、CCl ₄ とアルコールで共処理されたマウスの肝臓でも検出され、ヒトAHと同様に腸から肝臓への病原体の移動を示しています。重要なことに、併用治療グループに固有の肝トランスクリプトームの変化は、重度のAH患者の摂動経路と密接な一致を示しました。全体として、CCl ₄ とアルコールで処理されたマウスは、ヒトAHの重要な分子的小および病理学的特性である細胞周囲線維症、肝臓細菌負

Google translation/AETC trial

human AH. Importantly, liver transcriptomic changes specific to combined treatment group demonstrated close concordance with pathways perturbed in patients with severe AH. Overall, mice treated with CCl ₄ and alcohol displayed key molecular and pathological characteristics of human AH—pericellular fibrosis, increased hepatic bacterial load, and dysregulation of the same molecular pathways. This model may be useful for developing therapeutics for AH.	荷の増加、同じ分子経路の調節不全を示しました。このモデルは、AH の治療薬の開発に役立つ場合があります。
--	--

[Intracellular Demethylation of Methylmercury to Inorganic Mercury by Organomercurial Lyase \(MerB\) Strengthens Cytotoxicity](#)

Yasukazu Takanezawa, Ryosuke Nakamura, Haruki Matsuda, Tomomi Yagi, Zen Egawa ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 438–451,

Original	Google translation
Some methylmercury (MeHg) is converted to inorganic mercury (Hg ²⁺) after incorporation into human and animal tissues, where it can remain for a long time. To determine the overall toxicity of MeHg in tissues, studies should evaluate low concentrations of Hg ²⁺ . Although demethylation is involved, the participating enzymes or underlying mechanisms are unknown; in addition, the low cell membrane permeability of Hg ²⁺ makes these analyses challenging. We established model cell lines to assess toxicities of low	一部のメチル水銀 (MeHg) は、人間や動物の組織に取り込まれた後、無機水銀 (Hg ²⁺) に変換されます。組織における MeHg の全体的な毒性を決定するには、研究で低濃度の Hg ²⁺ を評価する必要があります。脱メチル化が関与しているが、関与する酵素または基礎となるメカニズムは不明です。さらに、Hg ²⁺ の細胞膜透過性が低いため、これらの分析は困難です。細菌性有機水銀リアーゼ (MerB) を使用して、低濃度の Hg ²⁺ の毒性を評価するモデル細胞株を確立しました。MeHg 脱メチル化を触媒する MerB 発現 HEK293 および HeLa 細胞株を設計しました。これらの細胞は、親細胞と

Google translation/AEIC trial

concentrations of Hg^{2+} using bacterial organomercury lyase (MerB). We engineered MerB-expressing HEK293 and HeLa cell lines that catalyze MeHg demethylation. These cells were significantly more sensitive to MeHg exposure compared to the parental cells. MeHg treatment remarkably induced metallothioneins (MTs) and hemoxygenase-1 (*HMOX-1*) mRNAs and modest expression of *superoxide dismutase 1*, whereas *catalase* and *glutathione peroxidase 1* mRNAs were not up-regulated. *merB* knockdown using small interfering RNA supported the induction of MT and *HMOX-1* mRNA by MerB enzymatic activity. Pretreatment with Trolox, a water-soluble vitamin E analog, did not inhibit MeHg-induced elevation of MT-Ix and *HMOX-1* mRNAs in MerB-expressing cells, suggesting that Hg^{2+} works independently of reactive oxygen species generation. Similar results were obtained in cells expressing MerB, suggesting that high MTs and *HMOX-1* induction and cytotoxicity are common cellular responses to low intracellular Hg^{2+} concentrations. This is the first study to establish cell lines that demethylate intracellular MeHg to Hg^{2+} using bacterial MerB for overcoming the low membrane permeability of Hg^{2+} and exploring the intracellular responses and toxicities of low Hg^{2+} concentrations.

比較して MeHg 暴露に対して有意に感受性が高かった。MeHg 処理は、メタロチオネイン (MT) とヘモオキシゲナーゼ-1 (*HMOX-1*) mRNA とスーパーオキシドジスムターゼ 1 の適度な発現を著しく誘導しましたが、カタラーゼとグルタチオンペルオキシダーゼ 1 mRNA はアップレギュレートされませんでした。低分子干渉 RNA を使用した *merB* ノックダウンは、MerB 酵素活性による MT および *HMOX-1* mRNA の誘導をサポートしました。水溶性ビタミン E 類縁体である Trolox による前処理は、MerB 発現細胞における MeHg 誘導性の MT-Ix および *HMOX-1* mRNA の上昇を抑制しなかった。MerB を発現する細胞でも同様の結果が得られ、高い MT と *HMOX-1* の誘導および細胞毒性は、低細胞内 Hg^{2+} 濃度に対する一般的な細胞応答であることを示唆しています。これは、細菌の MerB を使用して Hg^{2+} の低膜透過性を克服し、低 Hg^{2+} 濃度の細胞内応答と毒性を調べることにより、細胞内 MeHg を Hg^{2+} に脱メチル化する細胞株を確立する最初の研究です。

Google translation/AETC trial

[Quizalofop-p-Ethyl Induces Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes](#)

Martina Biserni, Robin Mesnage, Raquel Ferro, Eva Wozniak, Theodoros Xenakis ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 452–461,

Original	Google translation
Exposure to endocrine disrupting chemicals is an established risk factor for obesity. The most commonly used pesticide active ingredients have never been tested in an adipogenesis assay. We tested for the first time the potential of glyphosate, 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid, dicamba, mesotrione, isoxaflutole, and quizalofop-p-ethyl (QpE) to induce lipid accumulation in murine 3T3-L1 adipocytes. Only QpE caused a dose-dependent statistically significant triglyceride accumulation from a concentration of 5 up to 100 μ M. The QpE commercial formulation Targa Super was 100 times more cytotoxic than QpE alone. Neither the estrogen receptor antagonist ICI 182, 780 nor the glucocorticoid receptor antagonist RU486 was able to block the QpE-induced lipid accumulation. RNAseq analysis of 3T3-L1 adipocytes exposed to QpE suggests that this compound exerts its lipid accumulation effects via a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)-mediated pathway, a nuclear receptor whose modulation influences lipid metabolism. QpE was further shown to be active in a PPAR γ reporter gene assay at 100 μ M,	内分泌かく乱化学物質への暴露は、肥満の確立された危険因子です。最も一般的に使用されている農薬活性成分は、脂肪生成アッセイで試験されたことはありません。グリホサート、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、ジカンバ、メソトリオン、イソキサフルトール、およびキザロホップ-p-エチル (QpE) がマウス 3T3-L1 脂肪細胞に脂質蓄積を誘発する可能性を初めてテストしました。QpE のみが、5 から最大 100 μ M の濃度で、用量依存的な統計的に有意なトリグリセリドの蓄積を引き起こしました。QpE 市販製剤 Targa Super は、QpE 単独の 100 倍の細胞毒性を示しました。エストロゲン受容体拮抗薬 ICI 182, 780 もグルココルチコイド受容体拮抗薬 RU486 も、QpE による脂質蓄積を遮断できませんでした。QpE にさらされた 3T3-L1 脂肪細胞の RNAseq 分析は、この化合物が、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR γ) を介した脂質蓄積効果を発揮することを示唆しています。QpE は、PPAR γ レポーター遺伝子アッセイで 100 μ M でさらに活性を示し、ロシグリタゾンによって生成される最大応答の 4% に達し、これが陽性対照として機能することが示されました。これは、QpE によって誘導される脂質の蓄積が PPAR γ の活性化によって部分的にのみ引き起こされることを示しています。私たちが観察する QpE の脂質蓄積能力は、今後数

Google translation/AETC trial

reaching 4% of the maximal response produced by rosiglitazone, which acts as a positive control. This indicates that lipid accumulation induced by QpE is only in part caused by PPAR γ activation. The lipid accumulation capability of QpE we observe suggest that this pesticide, whose use is likely to increase in coming years may have a hitherto unsuspected obesogenic property.	年間で使用量が増加する可能性が高いこの農薬が、これまで疑われなかった肥満誘発特性を持っている可能性を示唆しています。
--	--

[Blockade of the NLRP3/Caspase-1 Axis Ameliorates Airway Neutrophilic Inflammation in a Toluene Diisocyanate-Induced Murine Asthma Model](#)

Shuyu Chen, Lihong Yao, Peikai Huang, Qiaoling He, Hongbing Guan ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 462–475,

Original	Google translation
Multiple studies have addressed the vital role of Nod-like receptor protein 3(NLRP3)/caspase-1/IL-1 β signaling in asthma. Yet, the role of NLRP3/caspase-1 in toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma is still obscure. The aim of this study is to investigate the role of the NLRP3/caspase-1 axis in TDI-induced asthma. Using an established murine model of TDI-induced asthma as described previously, we gave the asthmatic mice a highly selective NLRP3 inhibitor, MCC950, as well as the specific caspase-1 inhibitors VX-765 and Ac-YVAD-CHO for therapeutic purposes. Airway resistance was measured and bronchoalveolar lavage fluid was analyzed. Lungs were examined by	複数の研究により、喘息における Nod 様受容体タンパク質 3 (NLRP3) /カスパーゼ-1/IL-1 β シグナル伝達の重要な役割が取り上げられています。まだ、トルエンジイソシアネート (TDI) 誘発喘息における NLRP3 /カスパーゼ 1 の役割はまだあいまいです。この研究の目的は、TDI 誘発喘息における NLRP3 /カスパーゼ 1 軸の役割を調査することです。前述のように、TDI 誘発喘息の確立されたマウスモデルを使用して、喘息マウスに高度に選択的な NLRP3 阻害剤、MCC950、および治療目的で特定のカスパーゼ 1 阻害剤 VX-765 および Ac-YVAD-CHO を投与しました。気道抵抗を測定し、気管支肺胞洗浄液を分析しました。肺は、組織学、免疫組織化学、ウェスタンブロッティング、およびフローサイトメトリーによって検査されました。TDI 曝

Google translation/AETC trial

<p>histology, immunohistochemistry, Western blotting, and flow cytometry. TDI exposure elevated the expression of NLRP3 and caspase-1 that was coupled with increased airway hyperresponsiveness (AHR), neutrophil-dominated cell infiltration, pronounced goblet cell metaplasia, extensive collagen deposition, and increased TH2/TH17 responses. Both VX-765 and Ac-YVAD-CHO effectively inhibited the activation of caspase-1 in TDI-asthmatic mice that was accompanied by dramatic attenuation of AHR, airway inflammation, and airway remodeling, in addition to a decreased TH2 response and lower levels of IL-18 and IL-1β. MCC950 blocked the activation of NLRP3 and downregulated protein expression of caspase-1, IL-1β, and IL-18 in TDI-exposed mice. Furthermore, MCC950 remarkably alleviated AHR, airway inflammation, airway remodeling, and significantly suppressed TH2/TH17 responses. These findings suggested that blockade of the NLRP3/caspase-1 axis effectively prevents the progression of TDI-induced asthma and could be used as therapeutic targets for asthmatics.</p>	<p>露は、NLRP3 およびカスパーゼ-1 の発現を上昇させ、気道過敏症 (AHR) の増加、好中球優位細胞浸潤、顕著な杯細胞化生、広範なコラーゲン沈着、TH2 / TH17 応答の増加と結びついていました。 VX-765 と Ac-YVAD-CHO の両方は、TH2 応答の低下と低レベルの低下に加えて、AHR、気道炎症、気道リモデリングの劇的な減衰を伴う TDI 喘息マウスのカスパーゼ-1 の活性化を効果的に阻害しました IL-18 および IL-1 β。 MCC950 は NLRP3 の活性化をブロックし、TDI 暴露マウスのカスパーゼ-1、IL-1 β、および IL-18 のタンパク質発現をダウンレギュレートしました。さらに、MCC950 は AHR、気道炎症、気道リモデリングを著しく軽減し、TH2 / TH17 応答を大幅に抑制しました。これらの発見は、NLRP3 /カスパーゼ-1 軸の遮断が TDI 誘発性喘息の進行を効果的に防ぎ、喘息の治療標的として使用できることを示唆しています。</p>
--	--

[Acetaminophen Responsive miR-19b Modulates SIRT1/Nrf2 Signaling Pathway in Drug-Induced Hepatotoxicity](#)

Xing Liu, Hongqian Zhao, Chunyan Luo, Debin Du, Jinlong Huang ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 476–488,

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>Previous studies suggest that activation of SIRT1 protects liver from acetaminophen (APAP)-induced injury; however, the detailed mechanism of SIRT1 modulation in this process is still incomplete. Therefore, this study was to investigate the pathophysiological role of SIRT1 in APAP-mediated hepatotoxicity. We found that SIRT1 mRNA and protein were markedly upregulated in human LO2 cells and mouse liver upon APAP exposure. <i>In vitro</i>, the specific knockdown of SIRT1 expression ultimately aggravated APAP-evoked cellular antioxidant defense in LO2 cells. Moreover, lentivirus-mediated knockdown of hepatic SIRT1 expression exacerbated APAP-induced oxidative stress and liver injury, especially reduction of Nrf2 and subsequent downregulation of several antioxidant genes. Intriguingly, 30 mg/kg SRT1720, the specific SIRT1 activator, which greatly enhanced Nrf2 expression and antioxidant defense, and then eventually reversed APAP-induced hepatic liver injury in mice. Furthermore, APAP responsive miR-19b played an important role in regulating SIRT1 expression, whereas overexpression miR-19b largely abolished the induction of SIRT1 by APAP <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. Specific SIRT1 3'-UTR mutation, which disrupted the interaction of miRNA-3'UTR, and</p>	<p>以前の研究は、SIRT1 の活性化がアセトアミノフェン (APAP) による損傷から肝臓を保護することを示唆しています。ただし、このプロセスでの SIRT1 変調の詳細なメカニズムはまだ不完全です。したがって、この研究は、APAP を介した肝毒性における SIRT1 の病態生理学的役割を調査することでした。SIRT1 mRNA およびタンパク質は、APAP 曝露時にヒト LO2 細胞およびマウス肝臓で著しく上方制御されることがわかりました。インビトロでは、SIRT1 発現の特定のノックダウンにより、最終的に LO2 細胞の APAP 誘発細胞抗酸化防御が悪化しました。さらに、レンチウイルスを介した肝 SIRT1 発現のノックダウンは、APAP により誘導される酸化ストレスと肝臓損傷、特に Nrf2 の減少とその後のいくつかの抗酸化遺伝子のダウンレギュレーションを悪化させました。興味深いことに、30 mg / kg SRT1720、特定の SIRT1 活性化因子は、Nrf2 発現と抗酸化防御を大幅に強化し、マウスの APAP 誘発性肝障害を最終的に逆転させました。さらに、APAP 応答性 miR-19b は SIRT1 発現の調節に重要な役割を果たしましたが、過剰発現 miR-19b は <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> での APAP による SIRT1 の誘導をほぼ無効にしました。特定の SIRT1 3'-UTR 変異は、miRNA-3'UTR の相互作用を破壊し、miR-19b による変調を正常に無効にしました。特に、肝 miR-19b の過剰発現は、APAP 誘発肝毒性を悪化させました。一般に、我々の結果は、APAP 応答性 miR-19b による SIRT1 の強い上昇が、少なくとも部分的には肝臓の Nrf2 を介した抗酸</p>

Google translation/AETC trial

<p>successfully abrogated the modulation by miR-19b. Notably, hepatic miR-19b overexpression worsened the APAP-induced hepatotoxicity. In general, our results support the notion that the strong elevation of SIRT1 by APAP responsive miR-19b may represent a compensatory mechanism to protect liver against the drug-induced damage, at least in part by enhancing Nrf2-mediated antioxidant capacity in the liver.</p>	<p>化能を高めることにより、薬物誘発性の損傷から肝臓を保護する代償機構を表すという概念を支持しています。</p>
---	---

[Apoptosis Resistance in Fibroblasts Precedes Progressive Scarring in Pulmonary Fibrosis and Is Partially Mediated by Toll-Like Receptor 4 Activation](#)

Kelly M Hanson, Eric B Hernady, Christina K Reed, Carl J Johnston, Angela M Groves ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 489–498,

Original	Google translation
<p>Inhalation of environmental toxicants such as cigarette smoke, metal or wood dust, silica, or asbestos is associated with increased risk for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). IPF involves progressive scarring of lung tissue, which interferes with normal respiration and is ultimately fatal; however, the complex cellular mechanisms of IPF pathogenesis remain unclear. Fibroblast apoptosis is essential in normal wound healing but is dysregulated in IPF. Recent studies suggest that Toll-like receptor 4 (TLR4) is key in the onset of IPF. Here, radiation-induced PF was used as a model for IPF because it very closely</p>	<p>タバコの煙、金属または木粉、シリカ、またはアスベストなどの環境毒物の吸入は、特発性肺線維症（IPF）のリスク増加と関連しています。IPFは、肺組織の進行性瘢痕を伴い、正常な呼吸を妨げ、最終的には致命的です。ただし、IPFの病因の複雑な細胞メカニズムは不明であります。線維芽細胞のアポトーシスは、正常な創傷治癒には不可欠ですが、IPFでは調節不全です。最近の研究は、Toll様受容体4（TLR4）がIPFの発症の鍵であることを示唆しています。ここでは、放射線誘発PFがIPFのモデルとして使用されました。これは、IPFの進行性および難治性を非常によく模倣しているためです。雌のC57BL/6J（C57）およびC57BL/6J TLR4-/-マウスは、13 Gyの</p>

mimics the progressive and intractable nature of IPF. Female C57BL/6J (C57) and C57BL/6J TLR4^{-/-} mice were exposed to a single dose of 13 Gy whole-thorax ionizing radiation. Although both strains showed similar levels of immediate radiation-induced damage, C57 mice exhibited more extensive fibrosis at 22-week postirradiation (PI) than TLR4^{-/-} mice. Isolated C57 primary 1° MLFs showed decreased apoptosis susceptibility as early as 8-week postirradiation, a phenotype that persisted for the remainder of the radiation response. TLR4^{-/-} 1° mouse lung fibroblasts did not exhibit significant apoptosis resistance at any point. Systemic release of high mobility group box 1, a TLR4 agonist, during the pneumonitis phase of the radiation response may act through TLR4 to contribute to fibroblast apoptosis resistance and thus interfere with wound resolution. These findings demonstrate that apoptosis resistance occurs earlier in pulmonary fibrosis pathogenesis than previously assumed, and that TLR4 signaling is a key mediator in this process.

胸部全電離放射線の単一線量に曝露されました。両方の系統が同様のレベルの即時放射線誘発損傷を示したが、**C57** マウスは **TLR4^{-/-}** マウスよりも **22** 週間の照射後 (PI) でより広範な線維化を示した。孤立した **C57** プライマリ 1° MLF は、照射後 8 週間という早い時期にアポトーシス感受性の低下を示しました。これは、放射線反応の残りの間持続する表現型です。 **TLR4^{-/-}** マウス肺線維芽細胞は、どの時点でも有意なアポトーシス抵抗性を示さなかった。 **TLR4** アゴニストである高移動度グルーブボックス 1 の全身性放出は、放射線応答の肺炎相中に **TLR4** を介して作用し、線維芽細胞のアポトーシス抵抗性に寄与し、したがって創傷の消散を妨げます。これらの発見は、肺線維症の病因において以前に想定されていたよりも早くアポトーシス抵抗性が発生し、**TLR4** シグナル伝達がこのプロセスの重要なメディエーターであることを示しています。

[Hepatocyte-Derived Exosomes Promote Liver Immune Tolerance: Possible Implications for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury](#)

Natalie S Holman, Rachel J Church, Manisha Nautiyal, Kelly A Rose, Sarah E Thacker ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 499–508,

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>Most idiosyncratic drug-induced liver injury appears to result from an adaptive immune attack on the liver. Recent evidence suggests that the T-cell response may be facilitated by the loss of immune tolerance. In this study, we explored the hypothesis that constitutively released hepatocyte-derived exosomes (HDE) are important for maintaining normal liver immune tolerance. Exosomes were isolated from the conditioned medium of primary human hepatocytes via polymer precipitation. Mock controls were prepared by processing fresh medium that was not hepatocyte exposed with precipitation reagent. THP-1 monocytes were then treated with HDE or an equivalent volume of mock control for 24 h, followed by a 6-h stimulation with LPS. HDE exposure resulted in a significant decrease in the LPS-induced media levels of interleukin-1β and interleukin-8. Gene expression profiling performed in THP-1 cells just prior to LPS-induced stimulation identified a significant decrease among genes associated with innate immune response. MicroRNA (miRNA) profiling was performed on the HDE to identify exosome contents that may drive immune suppression. Many of the predicted mRNA target genes for the most abundant microRNAs in HDE were among the differentially expressed genes</p>	<p>ほとんどの特異な薬物誘発性肝障害は、肝臓への適応免疫攻撃に起因するようです。最近の証拠は、免疫寛容の喪失によってT細胞応答が促進される可能性があることを示唆しています。この研究では、構成的に放出された肝細胞由来エキソソーム (HDE) が正常な肝免疫寛容を維持するために重要であるという仮説を調査しました。エキソソームは、ポリマー沈殿により初代ヒト肝細胞の馴化培地から分離されました。模擬コントロールは、沈殿試薬で暴露された肝細胞ではない新鮮な培地を処理することにより調製されました。次に、THP-1 単球を HDE または同等の量の模擬コントロールで 24 時間処理し、LPS で 6 時間刺激しました。HDE 暴露により、インターロイキン-1β およびインターロイキン-8 の LPS 誘導培地レベルが大幅に減少しました。LPS 誘導刺激の直前に THP-1 細胞で実施された遺伝子発現プロファイリングにより、自然免疫応答に関連する遺伝子の有意な減少が確認されました。HDE でマイクロ RNA (miRNA) プロファイリングを実行して、免疫抑制を促進する可能性のあるエキソソームの内容を特定しました。HDE で最も豊富な microRNA の予測される mRNA 標的遺伝子の多くは、THP-1 細胞で差次的に発現する遺伝子に含まれていました。まとめると、我々のデータは、HDE が正常な肝免疫寛容の維持に役割を果たすことを示唆しています。将来の実験では、特異な肝障害を引き起こす薬物が恒常性 HDE シグナル伝達の損失を促進する可能性を探ります。</p>

Google translation/AETC trial

in THP-1 cells. Taken together, our data suggest that HDE play a role in maintaining normal liver immune tolerance. Future experiments will explore the possibility that drugs causing idiosyncratic liver injury promote the loss of homeostatic HDE signaling.	
--	--

[Interactions of Dichlorodiphenyltrichloroethane \(DDT\) and Dichlorodiphenyldichloroethylene \(DDE\) With Skeletal Muscle Ryanodine Receptor Type 1](#)

Kim M Truong, Gennady Cherednichenko, Isaac N Pessah

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 509–524,

Original	Google translation
Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and its metabolite dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) are ubiquitous in the environment and detected in tissues of living organisms. Although DDT owes its insecticidal activity to impeding closure of voltage-gated sodium channels, it mediates toxicity in mammals by acting as an endocrine disruptor (ED). Numerous studies demonstrate DDT/DDE to be EDs, but studies examining muscle-specific effects mediated by nonhormonal receptors in mammals are lacking. Therefore, we investigated whether <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> -DDT, <i>o,p'</i> -DDE, and <i>p,p'</i> -DDE (DDx, collectively) alter the function of ryanodine receptor type 1 (RyR1), a protein critical for skeletal muscle	ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) およびその代謝物であるジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE) は、環境中に遍在し、生体組織で検出されます。DDT は、電位依存性ナトリウムチャネルの閉鎖を妨げる殺虫活性を負っていますが、内分泌かく乱物質 (ED) として作用することにより、哺乳類の毒性を媒介します。多くの研究が DDT / DDE が ED であることを示していますが、哺乳類の非ホルモン受容体によって媒介される筋肉特異的効果を調べる研究は不足しています。したがって、 <i>o</i> 、 <i>p'</i> -DDT、 <i>p</i> 、 <i>p'</i> -DDT、 <i>o</i> 、 <i>p'</i> -DDE、および <i>p</i> 、 <i>p'</i> -DDE (DDx、集合) がリアノジン受容体タイプ 1 (RyR1) の機能を変更するかどうかを調査しました。骨格筋の興奮収縮収縮連関と筋肉の健康に重要なタンパク質。DDx (0.01~10μM) は、RyR1 への[3H]リアノジン ([3H] Ry) 結合の濃度依存性の増加を誘発し、 <i>o</i> 、 <i>p'</i> -DDE が最高の効力と効

Google translation/AEC trial

<p>excitation-contraction coupling and muscle health. DDx (0.01–10 μM) elicited concentration-dependent increases in [3H]ryanodine ([3H]Ry) binding to RyR1 with <i>o,p'</i>-DDE showing highest potency and efficacy. DDx also showed sex differences in [3H]Ry-binding efficacy toward RyR1, where [3H]Ry-binding in female muscle preparations was greater than male counterparts. Measurements of Ca^{2+} transport across sarcoplasmic reticulum (SR) membrane vesicles further confirmed DDx can selectively engage with RyR1 to cause Ca^{2+} efflux from SR stores. DDx also disrupts RyR1-signaling in HEK293T cells stably expressing RyR1 (HEK-RyR1). Pretreatment with DDx (0.1–10 μM) for 100 s, 12 h, or 24 h significantly sensitized Ca^{2+}-efflux triggered by RyR agonist caffeine in a concentration-dependent manner. <i>o,p'</i>-DDE (24 h; 1 μM) significantly increased Ca^{2+}-transient amplitude from electrically stimulated mouse myotubes compared with control and displayed abnormal fatigability. In conclusion, our study demonstrates DDx can directly interact and modulate RyR1 conformation, thereby altering SR Ca^{2+}-dynamics and sensitize RyR1-expressing cells to RyR1 activators, which may ultimately contribute to long-term impairments in muscle health.</p>	<p>力を示しました。 DDx は、RyR1 に対する [3H] Ry 結合効率にも性差を示しました。女性の筋肉標本の [3H] Ry 結合は、男性の筋肉標本よりも大きかった。筋小胞体 (SR) 膜小胞を横切る Ca^{2+} 輸送の測定により、DDx が RyR1 と選択的に関与して SR ストアからの Ca^{2+} 流出を引き起こすことがさらに確認されました。 DDx は、RyR1 (HEK-RyR1) を安定して発現している HEK293T 細胞の RyR1 シグナル伝達も破壊します。 DDx (0.1–10 μM) による 100 秒、12 時間、または 24 時間の前処理により、濃度依存的に RyR アゴニストカフェインによって引き起こされる Ca^{2+} 流出が著しく感作されました。 <i>o, p'</i>-DDE (24 h; 1 μM) は、コントロールと比較して電気刺激マウス筋管から Ca^{2+} 過渡振幅を有意に増加させ、異常な疲労を示しました。結論として、我々の研究は、DDx が RyR1 コンフォメーションと直接相互作用して調節し、それにより SR Ca^{2+} ダイナミクスを変化させ、RyR1 発現細胞を RyR1 アクチベーターに感作させ、最終的に筋肉の健康障害に寄与する可能性があることを示しています。</p>
---	---

[Mixed Vehicle Emissions Induces Angiotensin II and Cerebral Microvascular](#)

Google translation/AETC trial

[Angiotensin Receptor Expression in C57Bl/6 Mice and Promotes Alterations in Integrity in a Blood-Brain Barrier Coculture Model](#)

Usa Suwannasual, JoAnn Lucero, Griffith Davis, Jacob D McDonald, Amie K Lund

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 525–535,

Original	Google translation
Exposure to traffic-generated pollution is associated with alterations in blood-brain barrier (BBB) integrity and exacerbation of cerebrovascular disorders. Angiotensin (Ang) II signaling through the Ang II type 1 (AT ₁) receptor is known to promote BBB disruption. We have previously reported that exposure to a mixture of gasoline and diesel vehicle engine emissions (MVE) mediates alterations in cerebral microvasculature of C57Bl/6 mice, which is exacerbated through consumption of a high-fat (HF) diet. Thus, we investigated the hypothesis that inhalation exposure to MVE results in altered central nervous system microvascular integrity mediated by Ang II-AT ₁ signaling. Three-month-old male C57Bl/6 mice were placed on an HF or low-fat diet and exposed via inhalation to either filtered air (FA) or MVE (100 µg/m ³ PM) 6 h/d for 30 days. Exposure to HF+MVE resulted in a significant increase in plasma Ang II and expression of AT ₁ in the cerebral microvasculature. Results from a BBB coculture study showed that transendothelial electrical resistance was decreased, associated with reduced expression of claudin-5 and	交通による汚染への曝露は、血液脳関門 (BBB) の完全性の変化と脳血管障害の悪化に関連しています。Ang II タイプ 1 (AT ₁) 受容体を介したアンジオテンシン (Ang) II シグナル伝達は、BBB 破壊を促進することが知られています。以前に、ガソリンとディーゼル車のエンジン排気ガス (MVE) の混合物への曝露が、C57Bl/6 マウスの脳の微小血管系の変化を媒介することを報告しました。これは、高脂肪 (HF) 食の摂取により悪化します。したがって、MVE への吸入曝露は、Ang II-AT ₁ シグナル伝達によって媒介される中枢神経系の微小血管の完全性の変化をもたらすという仮説を調査しました。3 か月齢の雄の C57Bl/6 マウスを HF または低脂肪食に置き、30 日間 6 時間/日、吸入によりろ過空気 (FA) または MVE (100 µg/ m ³ PM) に暴露しました。HF + MVE への暴露は、脳微小血管系における血漿 Ang II および AT ₁ の発現の有意な増加をもたらしました。BBB 共培養試験の結果は、経内皮電気抵抗が減少し、MVE + HF 動物の血漿で処理した場合、クロードイン-5 とオクルディンの発現低下に関連することを示しました。これらの効果は、AT ₁ 拮抗薬であるロサルタンでの前処理により弱められました。私たちの BBB 共培養は、MVE 曝露グループの血漿で処理すると、アストロサイト AT ₁ のレベルが上昇し、アリ

Google translation/AETC trial

occludin when treated with plasma from MVE+HF animals. These effects were attenuated through pretreatment with the AT ₁ antagonist, Losartan. Our BBB coculture showed increased levels of astrocyte AT ₁ and decreased expression of aryl hydrocarbon receptor and glutathione peroxidase-1, associated with increased interleukin-6 and transforming growth factor- β in the astrocyte media, when treated with plasma from MVE-exposed groups. Our results indicate that inhalation exposure to traffic-generated pollutants results in altered BBB integrity, mediated through Ang II-AT ₁ signaling and inflammation, which is exacerbated by an HF diet.	ール炭化水素受容体とグルタチオンペルオキシダーゼ-1 の発現が低下し、アストロサイト培地のインターロイキン-6 とトランスフォーミング成長因子- β が増加したことを示しました。我々の結果は、トラフィック生成汚染物質への吸入暴露は、HF ダイエットによって悪化する Ang II-AT ₁ シグナル伝達と炎症を介した BBB の完全性の変化をもたらすことを示しています。
---	--

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

[Metabolism and Lung Toxicity of Inhaled Naphthalene: Effects of Postnatal Age and Sex](#)

Sarah A Carratt, Nataliia Kovalchuk, Xinxin Ding, Laura S Van Winkle

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 536–548,

Original	Google translation
Human exposure to naphthalene (NA), an acute lung toxicant and possible human carcinogen, is primarily through inhalation. Acute lung toxicity and carcinogenesis are thought to be related because the target sites for both are similar. To understand susceptibility of the developing lung to cytotoxicity of inhaled NA, we exposed neonatal (7 days), juvenile (3 weeks), and adult mice	急性肺毒性物質であり、ヒト発がん性物質である可能性のあるナフタレン (NA) へのヒトの暴露は、主に吸入によるものです。急性肺毒性と発がんは、両方の標的部位が類似しているため、関連すると考えられています。吸入 NA の細胞毒性に対する発達中の肺の感受性を理解するために、新生児 (7 日)、幼若 (3 週)、および成体マウスを 5 または 10 ppm NA 蒸気に 4 時間暴露しました。空胞化気道上皮を形態計測的に測定

Google translation/AETC trial

to 5 or 10 ppm NA vapor for 4 h. We measured vacuolated airway epithelium morphometrically, quantified NA and NA-glutathione levels in plasma and lung, and quantified gene expression in microdissected airways. NA inhalation caused airway epithelial cytotoxicity at all ages, in both sexes. Contrary to a previous study that showed the greatest airway epithelial cytotoxicity in neonatal mice following intraperitoneal NA injection, we observed the most extensive airway epithelial toxicity in older, juvenile, animals exposed to NA by inhalation. Juvenile female animals were the most susceptible. Furthermore, NA inhalation in juvenile animals resulted in damage to conducting airway Club cells that was greater in proximal versus distal airways. We also found NA tissue burden and metabolism differed by age. Gene expression pathway analysis was consistent with the premise that female juvenile mice are more predisposed to damage; DNA damage and cancer pathways were upregulated. Our data demonstrate special susceptibility of young, juvenile mice to NA inhalation-induced cytotoxicity, highlight the importance of route of exposure and airway location in toxicity of chemicals in the developing lung, and provide metabolic and molecular insights for further identification of mechanisms underlying age and sex differences in NA toxicity.

し、血漿および肺の NA および NA グルタチオンレベルを定量化し、顕微解剖した気道の遺伝子発現を定量化しました。NA 吸入は、男女ともに、すべての年齢で気道上皮細胞毒性を引き起こした。腹腔内 NA 注射後の新生児マウスで最大の気道上皮細胞毒性を示した以前の研究とは対照的に、吸入により NA に曝露されたより年少の若年動物で最も広範な気道上皮毒性が観察された。幼い雌の動物が最も感受性が高かった。さらに、幼若動物での NA 吸入は、近位気道と遠位気道の方が大きい伝導性気道クラブ細胞の損傷をもたらしました。また、NA 組織の負担と代謝が年齢によって異なることもわかりました。遺伝子発現経路の分析は、雌の幼若マウスがより損傷を受けやすいという前提と一致していました。DNA 損傷と癌経路が上方制御されました。私たちのデータは、NA 吸入誘発細胞毒性に対する幼若マウスの特別な感受性を示し、発達中の肺の化学物質の毒性における暴露経路と気道の位置の重要性を強調し、年齢とメカニズムのさらなる特定のための代謝的および分子的洞察を提供します NA 毒性の性差。

[The TGFβ1 Receptor Antagonist GW788388 Reduces JNK Activation and Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice](#)

Matthew McMillin, Stephanie Grant, Gabriel Frampton, Anca D Petrescu, Elaina Williams ...

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 549–561,

Original	Google translation
Acute liver failure is a serious consequence of acetaminophen (APAP)-induced hepatotoxic liver injury with high rates of morbidity and mortality. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) is elevated during liver injury and influences hepatocyte senescence during APAP-induced hepatotoxicity. This study investigated TGFβ1 signaling in the context of inflammation, necrotic cell death, and oxidative stress during APAP-induced liver injury. Male C57Bl/6 mice were injected with 600 mg/kg APAP to generate liver injury in the presence or absence of the TGFβ receptor 1 inhibitor, GW788388, 1 h prior to APAP administration. Acetaminophen-induced liver injury was characterized using histological and biochemical measures. Transforming growth factor beta 1 expression and signal transduction were assessed using immunohistochemistry, Western blotting and ELISA assays. Hepatic necrosis, liver injury, cell proliferation, hepatic inflammation, and oxidative stress were assessed in all mice.	急性肝不全は、アセトアミノフェン (APAP) が誘発する肝毒性肝障害の深刻な結果であり、罹患率と死亡率が高い。形質転換成長因子ベータ 1 (TGF β 1) は、肝障害時に上昇し、APAP 誘発肝毒性時に肝細胞の老化に影響を与えます。この研究では、APAP 誘発肝障害時の炎症、壊死細胞死、および酸化ストレスの状況における TGF β 1 シグナル伝達を調査しました。雄の C57Bl / 6 マウスに 600 mg / kg APAP を注射して、APAP 投与の 1 時間前に、TGF β 受容体 1 阻害剤 GW788388 の存在下または非存在下で肝障害を引き起こしました。アセトアミノフェンによる肝障害は、組織学的および生化学的手段を使用して特徴づけられました。形質転換成長因子ベータ 1 の発現とシグナル伝達は、免疫組織化学、ウェスタンブロット法および ELISA アッセイを使用して評価されました。肝壊死、肝障害、細胞増殖、肝炎症、酸化ストレスがすべてのマウスで評価されました。アセトアミノフェンの投与は、対照マウスと比較して、壊死と血清トランスアミナーゼの上昇を有意に誘発しました。形質転換成長因子ベータ 1 染色は、APAP 処理マウスの壊死領域に隣接する肝細胞で観察された SMAD3 のリン酸化を伴う壊死領域およびその周辺で観察

Google translation/ AETC trial

<p>Acetaminophen administration significantly induced necrosis and elevated serum transaminases compared with control mice. Transforming growth factor beta 1 staining was observed in and around areas of necrosis with phosphorylation of SMAD3 observed in hepatocytes neighboring necrotic areas in APAP-treated mice. Pretreatment with GW788388 prior to APAP administration in mice reduced hepatocyte cell death and stimulated regeneration.</p> <p>Phosphorylation of SMAD3 was reduced in APAP mice pretreated with GW788388 and this correlated with reduced hepatic cytokine production and oxidative stress. These results support that TGFβ1 signaling plays a significant role in APAP-induced liver injury by influencing necrotic cell death, inflammation, oxidative stress, and hepatocyte regeneration. In conclusion, targeting TGFβ1 or downstream signaling may be a possible therapeutic target for the management of APAP-induced liver injury.</p>	<p>されました。マウスに APAP を投与する前に GW788388 で前処理すると、肝細胞の細胞死が減少し、再生が促進されました。</p> <p>SMAD3 のリン酸化は、GW788388 で前処理した APAP マウスで減少し、これは肝臓のサイトカイン産生と酸化ストレスの減少と関連しました。これらの結果は、壊死性細胞死、炎症、酸化ストレス、および肝細胞再生に影響を及ぼすことにより、TGF β 1 シグナル伝達が APAP 誘発性肝障害において重要な役割を果たすことを裏付けています。結論として、TGF β 1 または下流シグナル伝達を標的とすることは、APAP 誘発性肝障害の管理のための可能な治療標的であり得る。</p>
---	--

LETTERS TO THE EDITOR

[Rotenone and Parkinson's Disease: Reduced Sensitivity in Females](#)

Samuel M Goldman, Caroline M Tanner

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 562–563,

Original	Google translation
In their recent paper, De Miranda <i>et al.</i> (2019) reported that female Lewis rats	最近の論文で、De Miranda <i>et al.</i> (2019) 雌のルイスラットは、同様に老化した雄ラ

Google translation/ AETC trial

were substantially less sensitive to rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity than similarly aged male rats. At a dose that produced 35% loss of nigral dopaminergic neurons in males, females had no significant decrement, nor did they exhibit signs of inflammation, significant accumulation of α -synuclein, or elevated transferrin levels. Doses 15%–30% higher were required to induce similar damage in the females. The authors noted that this observation parallels the well-established approximately 50% higher risk of Parkinson's disease (PD) in men, and suggests that greater sensitivity to xenobiotics such as rotenone may underlie this...	ットよりもロテノン誘発性ドーパミン作動性神経毒性に対して実質的に感受性が低いと報告した。男性で黒質ドーパミン作動性ニューロンの35%の損失を生じた用量では、女性は有意な減少を示さず、炎症の兆候、 α -シヌクレインの顕著な蓄積、またはトランスフェリンレベルの上昇も示さなかった。女性に同様の損傷を引き起こすには、15~30%高い用量が必要でした。著者は、この観察結果が男性のパーキンソン病(PD)の確立された約50%高いリスクと平行していることを指摘し、ロテノンなどの生体異物に対するより高い感度がこれの根底にあるかもしれないことを示唆しています...
--	---

[Response to Rotenone and Parkinson's Disease: Reduced Sensitivity in Females](#)

Briana R De Miranda, John Timothy Greenamyre

Toxicol. Sci. (Aug. 2019) 170 (2) : 563,

Original	Google translation
We thank Dr Goldman and Dr Tanner for their response to our recent publication examining sex differences in sensitivity to the pesticide rotenone in a rat model of Parkinson's disease (PD; De Miranda <i>et al.</i> , 2019). Evaluating data from their well-characterized human epidemiological cohort (Farming and Movement Evaluation Study; Tanner <i>et al.</i> , 2011), Goldman and Tanner note a	パーキンソン病のラットモデルにおける農薬ロテノンに対する感受性の性差を調査した最近の出版物への回答に対して、ゴールドマン博士とタナー博士に感謝します(PD; De Miranda <i>et al.</i> , 2019)。よく特徴付けられた人間の疫学的コホートからのデータの評価(農業および運動評価研究; Tanner <i>et al.</i> , 2011)、ゴールドマンとタナーは、女性と男性のロテノン曝露に対する見かけ上の感度低下の同様の傾向に注目していま

Google translation/AETC trial

similar trend in apparent reduced sensitivity to rotenone exposure in women versus men. Despite the limitations of sample size, these data are of particular interest, since women who reported using rotenone, did so for a higher number of cumulative days than men, yet...	す。 サンプルサイズの制限にもかかわらず、これらのデータは特に興味深いものです。ロテノンの使用を報告した女性は、男性よりも累積日数が多いため、...
--	--