

LETTERS TO THE EDITOR

[Safety Concerns of Diamide Insecticides](#)

János Almássy, László Csernoch, Péter P Nánási

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Page 281

Original	Google translation
<p>The recently published study by Truong and Pessah (2018) raised severe food safety concerns about the application of the diamide pesticides chlorantraniliprole and flubendiamide. In the present letter we wish to share our thoughts provoked by their paper and provide important future research perspectives</p> <p>Being strong ryanodine receptor (RyR) agonists, diamides cause Ca^{2+}-release and muscle paralysis in pests. Although, diamides are believed to be highly selective for the insect RyR over mammalian RyRs (RyR1), Truong and Pessah argue that human RyR1 may carry point mutations, which render the channel hypersensitive to its agonists, questioning the safety of this class of insecticides. Typically, physicians..</p>	<p>Truong and Pessah (2018) が最近発表した研究は、ジアミド農薬クロラントラニリプロールとフルベンジアミドの適用に関する深刻な食品安全性の懸念を提起しました。現在の手紙では、彼らの論文によって引き起こされた考えを共有し、重要な将来の研究の視点を提供したいと思います</p> <p>強力なリアノジン受容体 (RyR) アゴニストであるジアミドは、害虫の Ca^{2+} 放出と筋肉麻痺を引き起こします。ジアミドは哺乳類の RyR (RyR1) よりも昆虫の RyR に対して非常に選択的であると考えられていますが、Truong と Pessah は、ヒト RyR1 が点突然変異を持ち、チャンネルをそのアゴニストに対して過敏にし、このクラスの殺虫剤の安全性に疑問を呈していると主張しています。通常、医師。</p>

[Additional Safety Assessments Needed for Diamide Insecticides](#)

Isaac N Pessah, Kim M Truong

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Page 282

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>We thank Almásy and coworkers for carefully reading our paper entitled <i>Comparison of Chlorantraniliprole and Flubendiamide Activity Toward Wild-Type and Malignant Hyperthermia-Susceptible Ryanodine Receptors and Heat Stress Intolerance</i> Pessah and Truong (2019). In their letter, highlighting several clear gaps in the science concerning the activity of insecticidal diamides towards mammalian ryanodine receptors (RyRs) to better understand the potential risks associated with their use, especially in individuals that express mutations and variants within the three genes that encode for the Ca²⁺ channel proteins RyR1, RyR2, and RyR3. Indeed, when we embarked on our experiments with chlorantraniliprole (CP), a broadly used anthranilic diamide, and flubendiamide (FD),..</p>	<p>野生型と悪性高体温感受性リアノジン受容体および熱ストレス不耐性ペッサとトゥルオンに対するクロラントラニリプロールとフルベンジアミドの活性の比較」というタイトルの論文を注意深く読んでくださったアルマシーと同僚に感謝します (2019)。彼らの手紙で、哺乳類リアノジン受容体 (RyR) に対する殺虫性ジアミドの活性に関する科学のいくつかの明確なギャップを強調し、その使用に関連する潜在的なリスクをよりよく理解します。 Ca²⁺ +チャネルタンパク質 RyR1、RyR2、および RyR3。実際、広く使用されているアントラニルジアミドであるクロラントラニリプロール (CP) とフルベンジアミド (FD) を使用した実験に着手したとき、</p>

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

[Comparison of Zebrafish Larvae and hiPSC Cardiomyocytes for Predicting Drug-Induced Cardiotoxicity in Humans](#)

Sylvia Dyballa, Rafael Miñana, Maria Rubio-Brotons, Carles Cornet, Tiziana Pederzani ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 283–295

Original	Google translation
<p>Cardiovascular drug toxicity is responsible for 17% of drug withdrawals in clinical phases, half of post-marketed</p>	<p>心血管系薬物毒性は、臨床段階での薬物中止の 17%、市販後の薬物中止の半分の原因であり、いくつかの市販薬の重要な副作用</p>

Google translation/AEC trial

drug withdrawals and remains an important adverse effect of several marketed drugs. Early assessment of drug-induced cardiovascular toxicity is mandatory and typically done in cellular systems and mammals. Current *in vitro* screening methods allow high-throughput but are biologically reductionist. The use of mammal models, which allow a better translatability for predicting clinical outputs, is low-throughput, highly expensive, and ethically controversial. Given the analogies between the human and the zebrafish cardiovascular systems, we propose the use of zebrafish larvae during early drug discovery phases as a balanced model between biological translatability and screening throughput for addressing potential liabilities. To this end, we have developed a high-throughput screening platform that enables fully automatized *in vivo* image acquisition and analysis to extract a plethora of relevant cardiovascular parameters: heart rate, arrhythmia, AV blockage, ejection fraction, and blood flow, among others. We have used this platform to address the predictive power of zebrafish larvae for detecting potential cardiovascular liabilities in humans. We tested a chemical library of 92 compounds with known clinical cardiotoxicity profiles. The cross-comparison with clinical data and data acquired from human induced

であり続けています。薬物誘発性心血管毒性の早期評価は必須であり、通常は細胞系および哺乳類で行われます。現在の *in vitro* スクリーニング方法では、ハイスループットが可能ですが、生物学的に還元的です。臨床結果を予測するためのより良い翻訳可能性を可能にする哺乳類モデルの使用は、低スループットで、非常に高価で、倫理的に論争的となっています。人間とゼブラフィッシュの心血管系の類似性を考えると、潜在的な負債に対処するための生物学的翻訳性とスクリーニングスループットのバランスのとれたモデルとして、初期の薬物発見段階でのゼブラフィッシュ幼虫の使用を提案します。この目的のために、我々は完全に自動化された生体内画像取得と分析を可能にするハイスループットスクリーニングプラットフォームを開発し、関連する多くの心血管パラメーターを抽出しました：とりわけ心拍数、不整脈、AV 遮断、駆出率、血流このプラットフォームを使用して、ヒトの潜在的な心血管障害を検出するためのゼブラフィッシュ幼虫の予測力に対処しました。既知の臨床心毒性プロファイルを持つ 92 化合物の化学ライブラリーをテストしました。臨床データとヒト人工多能性幹細胞心筋細胞のカルシウム画像から取得したデータとの相互比較により、ゼブラフィッシュの幼虫は細胞系よりも信頼性の高い心毒性の予測が可能であることが示されました。興味深いことに、ゼブラフィッシュを使用した分析では、犬を使用した以前の検証メタ研究と同様の予測性能が得られます。これは、臨床段階の前に心毒性を予測する標準的な規制前臨床モデルです。

Google translation/AEC trial

pluripotent stem cell cardiomyocytes calcium imaging showed that zebrafish larvae allow a more reliable prediction of cardiotoxicity than cellular systems. Interestingly, our analysis with zebrafish yields similar predictive performance as previous validation meta-studies performed with dogs, the standard regulatory preclinical model for predicting cardiotoxic liabilities prior to clinical phases.	
--	--

[Drug-Drug Combinations Can Enhance Toxicity as Shown by Monocyte-Derived Hepatocyte-like Cells From Patients With Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury](#)
[Andreas Benesic](#), [Kowcee Jalal](#), [Alexander L Gerbes](#)

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 296–302

Original	Google translation
Drug-induced liver injury (DILI) is a major cause for acute liver failure and regulatory actions on novel drugs. Individual patient characteristics are the main determinant of idiosyncratic DILI, making idiosyncratic DILI (iDILI) one of the most challenging diagnoses in hepatology. Individual drug-drug interactions might play a role in iDILI. However, the current approaches to iDILI diagnosis are focused on single drugs as causative agents. For the present analysis, 48 patients with acute liver injury who took 2 drugs and who were diagnosed as iDILI were investigated. A novel <i>in vitro</i> test was employed using	薬物誘発性肝障害（DILI）は、急性肝不全と新薬の規制措置の主な原因です。個々の患者の特性は、特異な DILI の主な決定要因であり、特異な DILI（iDILI）は肝臓学における最も困難な診断の 1 つとなっています。個々の薬物間相互作用は、iDILI で役割を果たす可能性があります。ただし、iDILI 診断への現在のアプローチは、原因物質としての単一薬物に焦点を合わせています。現在の分析では、2 種類の薬物を服用し、iDILI と診断された 48 人の急性肝障害患者を調査しました。これらの患者から生成された単球由来肝細胞様細胞（MH 細胞）を使用して、新しい <i>in vitro</i> テストが採用されました。iDILI の診断と因果関係は、Roussel-Uclaf 因果関係評価方法によって

Google translation/AETC trial

<p>monocyte-derived hepatocyte-like cells (MH cells) generated from these patients. iDILI diagnosis and causality were evaluated using clinical causality assessment supported by Roussel-Uclaf Causality Assessment Method. In 13 of these 48 patients (27%), combinations of drugs increased toxicity in the MH test when compared with the single drugs. Interestingly, whereas in 24 cases (50%) drug-drug combinations did not enhance toxicity, in 11 cases (23%) only the combinations caused toxicity. The incidence of severe cases fulfilling Hy's law was higher in patients with positive interactions (57% vs 43%; $p = .04$), with acute liver failure occurring in 40% versus 8% ($p = .01$). The most common drug combinations causing increased toxicity were amoxicillin/clavulanate (8 of 9 cases) and diclofenac in combination with steroid hormones (4 of 9 cases). Drug-drug interactions may influence the incidence and/or the severity of idiosyncratic DILI. MH cell testing can identify relevant drug-drug interactions. The data generated by this approach may improve patient safety. Study identifier ClinicalTrials.gov NCT 02353455.</p>	<p>サポートされる臨床的因果関係評価を使用して評価されました。これら 48 人の患者のうち 13 人 (27%) で、薬物の組み合わせは、単一の薬物と比較した場合、MH テストで毒性が増加しました。興味深いことに、24 症例 (50%) では薬物と薬物の組み合わせが毒性を増強しなかったのに対し、11 症例 (23%) では組み合わせのみが毒性を引き起こした。Hy の法則を満たす重症例の発生率は、相互作用が肯定的な患者で高く (57%対43%; $p = .04$)、急性肝不全は40%対8% ($p = .01$) で発生しました。毒性の増加を引き起こす最も一般的な薬物の組み合わせは、アモキシシリン/クラブラン酸塩 (9 症例中 8 症例) およびステロイドホルモンと組み合わせたジクロフェナク (9 症例中 4 症例) でした。薬物間相互作用は、特異な DILI の発生率および/または重症度に影響を与える可能性があります。MH 細胞検査により、関連する薬物間相互作用を特定できます。このアプローチによって生成されたデータは、患者の安全性を向上させる可能性があります。試験識別子 ClinicalTrials.gov NCT 02353455。</p>
---	---

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

[An Integrative Computational Approach for a Prioritization of Key Transcription Regulators Associated With Nanomaterial-Induced Toxicity](#)

Vadim Zhernovkov, Tapes Santra, Hilary Cassidy, Oleksii Rukhlenko, David Matallanas ...

Google translation/AETC trial

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 303–314

Original	Google translation
<p>A rapid increase of new nanomaterial (NM) products poses new challenges for their risk assessment. Current traditional methods for estimating potential adverse health effect of NMs are complex, time consuming, and expensive. In order to develop new prediction tests for nanotoxicity evaluation, a systems biology approach, and data from high-throughput omics experiments can be used. We present a computational approach that combines reverse engineering techniques, network analysis and pathway enrichment analysis for inferring the transcriptional regulation landscape and its functional interpretation. To illustrate this approach, we used published transcriptomic data derived from mice lung tissue exposed to carbon nanotubes (NM-401 and NRCWE-26). Because fibrosis is the most common adverse effect of these NMs, we included in our analysis the data for bleomycin (BLM) treatment, which is a well-known fibrosis inducer. We inferred gene regulatory networks for each NM and BLM to capture functional hierarchical regulatory structures between genes and their regulators. Despite the different nature of the lung injury caused by nanoparticles and BLM, we identified several conserved core regulators for all</p>	<p>新しいナノマテリアル (NM) 製品の急速な増加は、リスク評価に新たな課題をもたらします。NM の潜在的な健康への悪影響を推定する現在の従来の方法は、複雑で、時間がかかり、高価です。ナノ毒性評価のための新しい予測テストを開発するために、システム生物学アプローチ、および高スループットのオミクス実験からのデータを使用できます。リバーズエンジニアリング技術、ネットワーク解析、および転写調節ランドスケープとその機能的解釈を推測するための経路強化解析を組み合わせた計算アプローチを提示します。このアプローチを説明するために、カーボンナノチューブ (NM-401 および NRCWE-26) に曝露したマウス肺組織に由来する公開されたトランスクリプトームデータを使用しました。線維症はこれらの NM の最も一般的な有害作用であるため、分析には、よく知られている線維症誘発剤であるブレオマイシン (BLM) 治療のデータを含めました。各 NM および BLM の遺伝子調節ネットワークを推定して、遺伝子とそのレギュレーター間の機能的な階層的調節構造をキャプチャしました。ナノ粒子と BLM によって引き起こされる肺損傷の性質は異なりますが、すべての薬剤についていくつかの保存されたコアレギュレーターを特定しました。これらの調節因子は、NMs 暴露後の毒性反応の早期予測因子と見なすことができると考えています。トランスクリプトーム解析の従来の方法を洗練するこの統合アプローチは、潜在的なコアレギュレータの優先順位付け</p>

Google translation/AETC trial

agents. We reason that these regulators can be considered as early predictors of toxic responses after NMs exposure. This integrative approach, which refines traditional methods of transcriptomic analysis, can be useful for prioritization of potential core regulators and generation of new hypothesis about mechanisms of nanoparticles toxicity.	とナノ粒子毒性のメカニズムに関する新しい仮説の生成に役立ちます。
--	----------------------------------

[Widespread Epigenetic Changes to the Enhancer Landscape of Mouse Liver Induced by a Specific Xenobiotic Agonist Ligand of the Nuclear Receptor CAR](#)
[Andy Rampersaud](#), [Nicholas J Lodato](#), [Aram Shin](#), [David J Waxman](#)

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 315–338

Original	Google translation
Constitutive androstane receptor (CAR) (<i>Nr1i3</i>), a liver nuclear receptor and xenobiotic sensor, induces drug, steroid, and lipid metabolism and dysregulates genes linked to hepatocellular carcinogenesis, but its impact on the liver epigenome is poorly understood. TCPOBOP (1, 4-bis-[2-(3, 5-dichloropyridyloxy)]benzene), a halogenated xenochemical and highly specific CAR agonist ligand, induces localized chromatin opening or closing at several thousand mouse liver genomic regions, discovered as differential DNase-hypersensitive sites (Δ DHS). Active enhancer and promoter histone marks induced by TCPOBOP were enriched at opening DHS and	構成性アンドロスタン受容体 (CAR) (<i>Nr1i3</i>)、肝臓核受容体および生体異物センサーは、薬物、ステロイド、および脂質代謝を誘導し、肝細胞発癌に関連する遺伝子を調節不全にしますが、肝臓エピゲノムへの影響はほとんど理解されていません。TCPOBOP (1, 4-bis-[2-(3, 5-ジクロロピリジルオキシ)]ベンゼン)、ハロゲン化異種化学物質および高度に特異的な CAR アゴニストリガンドは、示差 DN アーゼとして発見された数千のマウス肝臓ゲノム領域で局在クロマチンの開閉を誘導する-高感度サイト (Δ DHS)。TCPOBOP により誘導される活性エンハンサーおよびプロモーターヒストンマークは、DHS および TCPOBOP 誘導性遺伝子を開くことで濃縮されました。CAR 結合および CAR モチーフの濃縮は、DHS およびその誘導性薬物/

Google translation/AETC trial

<p>TCPOBOP-inducible genes. Enrichment of CAR binding and CAR motifs was seen at opening DHS and their inducible drug/lipid metabolism gene targets, and at many constitutively open DHS located nearby. TCPOBOP-responsive cell cycle and DNA replication genes codependent on MET/EGFR signaling for induction were also enriched for CAR binding. A subset of opening DHS and many closing DHS mapping to TCPOBOP-responsive target genes did not bind CAR, indicating an indirect mechanism for their changes in chromatin accessibility. TCPOBOP-responsive DHS were also enriched for induced binding of RXRA, CEBPA, and CEBPB, and for motifs for liver-enriched factors that may contribute to liver-specific transcriptional responses to TCPOBOP exposure. These studies elucidate the enhancer landscape of TCPOBOP-exposed liver and the widespread epigenetic changes that are induced by both direct and indirect mechanisms linked to CAR activation. The global maps of thousands of environmental chemical-induced epigenetic changes described here constitute a rich resource for further research on xenochemical effects on liver chromatin states and the epigenome.</p>	<p>脂質代謝遺伝子ターゲットを開いたとき、および近くにある多くの構成的に開いた DHS で見られました。誘導のための MET / EGFR シグナル伝達に共依存する TCPOBOP 応答性細胞周期および DNA 複製遺伝子も、CAR 結合について濃縮されました。TCPOBOP 応答性標的遺伝子への DHS を開くサブセットと多くの DHS を閉じるサブセットは、CAR に結合しませんでした。これは、クロマチンのアクセシビリティの変化の間接的なメカニズムを示しています。TCPOBOP 応答性 DHS は、RXRA、CEBPA、CEBPB の誘導結合、および TCPOBOP 曝露に対する肝臓特異的転写応答に寄与する可能性のある肝臓濃縮因子のモチーフについても濃縮されました。これらの研究は、TCPOBOP に暴露された肝臓のエンハンサーランドスケープと、CAR の活性化に関連する直接および間接的なメカニズムの両方によって誘導される広範なエピジェネティックな変化を明らかにしています。ここで説明する数千の環境化学物質に起因するエピジェネティックな変化のグローバルマップは、肝臓のクロマチン状態とエピゲノムに対する異種化学的効果のさらなる研究のための豊富なりソースを構成します。</p>
---	---

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

[DNA Damage and Perturbed Topoisomerase II \$\alpha\$ as a Target of 1,4-Benzoquinone Toxicity in Murine Fetal Liver Cells](#)

Trent H Holmes, Louise M Winn

Original	Google translation
<p>Benzene is a ubiquitous environmental pollutant. Recent studies have shown a link between the development of childhood leukemias and maternal benzene exposure, suggesting that these leukemias may be initiated <i>in utero</i>. Benzene crosses the placental barrier however the mechanisms behind <i>in utero</i> benzene toxicity have not been well elucidated. This study is the first to show that the benzene metabolite, benzoquinone (BQ), perturbs fetal topoisomerase IIα (Topo IIα), an enzyme essential for DNA repair. Using cultured murine CD-1 fetal liver cells, this study shows that Topo IIα activity decreases following 24 h of exposure to BQ (12.5 and 15.625 μM), with 12.5 μM confirmed to disrupt the c-kit⁺ Lin⁻ Sca-1⁻ Il7rα⁻ population of cells in culture. Pretreatment with the antioxidant <i>N</i>-acetylcysteine did not prevent the inhibition of Topo IIα by BQ. An increase in Topo IIα-DNA covalent adducts was detected following 24-h exposure to BQ (12.5 and 50 μM). Interestingly, BQ (12.5 μM) exposure did not significantly increase levels of 4-hydroxynonenal (4-HNE), a marker of oxidative stress after 24 h. However, increased levels of the double-stranded DNA break marker γH2AX were detected following 24 h of</p>	<p>ベンゼンは遍在する環境汚染物質です。最近の研究では、小児白血病の発症と母体のベンゼン暴露との関連が示されており、これらの白血病は子宮内で発症する可能性が示唆されています。ベンゼンは胎盤関門を通過しますが、子宮内ベンゼン毒性の背後にあるメカニズムは十分に解明されていません。この研究は、ベンゼン代謝物であるベンゾキノン (BQ) が DNA 修復に不可欠な酵素である胎児トポイソメラーゼ IIα (トポ IIα) を混乱させることを示す最初の研究です。培養マウス CD-1 胎児肝細胞を使用して、この研究は、BQ (12.5 および 15.625μM) への 24 時間の暴露後に Topo IIα 活性が低下し、12.5μM が c-kit + Lin-Sca-1-Il7rα-培養中の細胞の集団。抗酸化 <i>N</i>-アセチルシステインによる前処理は、BQ によるトポ IIα の阻害を防止しませんでした。Topo IIα-DNA 共有結合付加物の増加が BQ (12.5 および 50μM) への 24 時間の暴露後に検出されました。興味深いことに、BQ (12.5μM) 暴露は、24 時間後の酸化ストレスのマーカーである 4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) のレベルを有意に増加させませんでした。ただし、24 時間の BQ 暴露後に二本鎖 DNA 切断マーカー γH2AX のレベルの増加が検出され、BQ 処理細胞で Topo IIα 誘導の切断が増加することが確認されました。この研究は、胎児のトポ IIα が BQ によって摂動されることを示しており、このタンパク質がベンゼンの標的であり、子宮内のベンゼン毒性に関係している</p>

Google translation/AETC trial

BQ exposure, confirming that Topo II α -induced breaks are increased in BQ-treated cells. This study shows that fetal Topo II α is perturbed by BQ and suggests that this protein is a target of benzene and may be implicated with <i>in utero</i> benzene toxicity.	可能性があることを示唆しています。
---	-------------------

[In Utero and Lactational Exposure to Diisopentyl Phthalate Induces Fetal Toxicity and Antiandrogenic Effects in Rats](#)

Tatiana Zauer Curi, Gabriela Neubert da Silva, Marcella Tapias Passoni, Sara Emilia Lima Tolouei, Heloísa Meldola ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 347–358

Original	Google translation
A previous study has demonstrated exposure of Brazilian pregnant women to diisopentyl phthalate (DiPeP), which reduces fetal rat testosterone production in a dose-responsive manner. In this study, we examined gene expression of steroidogenic proteins in rat fetal testes and investigated the effects of <i>in utero</i> and lactational DiPeP exposure on male rat reproductive development and function. For the prenatal experiment, we orally exposed pregnant Wistar rats to DiPeP or di-n-butyl phthalate (reference phthalate) at 0, 125, 250, and 500 mg/kg/day from gestation day 14–18 and the fetal testis was evaluated for transcript expression of <i>Star</i> , <i>Cyp11a1</i> , <i>Cyp17a1</i> , <i>Cyp19a1</i> , <i>Insl3</i> , <i>Ar</i> , <i>Esr1</i> , <i>Esr2</i> , and <i>Gper1</i> by real-time quantitative PCR	以前の研究では、ブラジルの妊娠中の女性がフタル酸ジイソペンチル (DiPeP) にさらされていることが実証されています。この研究では、ラット胎児の精巣におけるステロイド産生タンパク質の遺伝子発現を調べ、オスのラットの生殖発達と機能に対する子宮内および泌乳期の DiPeP 曝露の影響を調べました。出生前実験では、妊娠中の Wistar ラットを DiPeP または di-n-butyl phthalate (reference phthalate) に 0、125、250、および 500 μ mg / kg / day で妊娠 14～18 日から経口曝露し、胎児の精巣を評価しました <i>Star</i> 、 <i>Cyp11a1</i> 、 <i>Cyp17a1</i> 、 <i>Cyp19a1</i> 、 <i>Insl3</i> 、 <i>Ar</i> 、 <i>Esr1</i> 、 <i>Esr2</i> 、および <i>Gper1</i> のリアルタイム定量 PCR (RT-qPCR) による転写発現。フタル酸ジイソペンチルは、重要なステロイド産生タンパク質の mRNA レベルを低下させ、以前に報告された胎児テストステロン産生の減

Google translation/ AETC trial

<p>(RT-qPCR). Diisopentyl phthalate lowered mRNA levels of key steroidogenic proteins, lending support to the previously reported reductions in fetal testosterone production. Diisopentyl phthalate also lowered fetal testis transcript levels of <i>Insl3</i> and changed gene expression of some steroid hormones receptors. For the postnatal experiment, pregnant rats were exposed orally to vehicle (canola oil) and 4 DiPeP doses (1, 10, 100, and 300 mg/kg/day) between gestation day 10 and postnatal day 21. Diisopentyl phthalate induced a range of reproductive and antiandrogenic effects that are typical of the rat phthalate syndrome, including reduced anogenital distance at the highest dose, reduced weight of seminal vesicles at 10 mg/kg/day and above, and testicular morphological and functional changes. Signs of fetal toxicity were observed at the highest dose. Together, our results indicate that DiPeP, a compound relevant to the human exposure scenario, is one of the most active antiandrogenic phthalates</p>	<p>少をサポートします。また、フタル酸ジイソペンチルは、<i>Insl3</i> の胎児精巣転写レベルを低下させ、いくつかのステロイドホルモン受容体の遺伝子発現を変化させました。出生後実験では、妊娠 10 日目から出生後 21 日目までに妊娠ラットをビヒクル（カノーラ油）および 4 DiPeP 用量（1、10、100、および 300 μ mg/ kg /日）に経口曝露しました。フタル酸ジイソペンチルは最高用量での肛門生殖器距離の減少、10mg / kg /日以上での精嚢重量の減少、および精巣の形態学および機能的変化を含む、ラットフタル酸症候群に典型的な生殖および抗アンドロゲン作用。胎児毒性の徴候が最高用量で観察された。一緒に、私たちの結果は、人間の暴露シナリオに関連する化合物である DiPeP が最も活発な抗アンドロゲン性フタル酸エステルの一つであることを示しています。</p>
--	--

[Doxorubicin Exposure Affects Oocyte Meiotic Maturation through DNA Damage-Induced Meiotic Arrest](#)

Zhi-Ming Ding, Shou-Xin Zhang, Xiao-Fei Jiao, Li-Ping Hua, Muhammad Jamil Ahmad ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 359–368

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>Developments in chemotherapeutics have enhanced the survival rate of cancer patients, however, adverse effects of chemotherapeutics on ovarian functions causes the fertility loss in young female cancer patients. Doxorubicin (DOX), as an anthracycline antitumor antibiotic, is extensively used to cure various malignancies. Recent studies have suggested that DOX can cause ovarian damage and affect the oocyte maturation, nevertheless the mechanism by which DOX on oocytes meiosis is poorly understood. In this study, we explored the mechanism for DOX-induced oocytes meiotic failure <i>in vitro</i> at human relevant exposure levels and time periods. Results described that DOX (100 nM) can interrupt the mouse oocytes meiotic maturation directly with reduced first polar body extrusion. Cell cycle analysis showed that most oocytes were arrested at metaphase I (MI) stage. However, DOX treatment had no effect on spindle structure but chromosomal misalignment. We observed that kinetochore-microtubule structure was affected and the spindle assemble checkpoint was provoked after DOX treatment. Moreover, severe DNA damage was found in DOX-treated oocytes indicated by the positive γ-H2A.X foci signal, which then may trigger oocytes early apoptosis. Besides, metaphase II oocytes with disorganized</p>	<p>化学療法剤の開発により、がん患者の生存率が向上しましたが、化学療法剤の卵巣機能への悪影響により、若い女性のがん患者の生殖能力が低下します。アントラサイクリン系抗腫瘍抗生物質としてのドキソルビシン (DOX) は、さまざまな悪性腫瘍の治療に広く使用されています。最近の研究では、DOX が卵巣損傷を引き起こし、卵母細胞の成熟に影響を与えることが示唆されていますが、卵母細胞減数分裂の DOX のメカニズムはよくわかっていません。この研究では、ヒト関連暴露レベルと期間での <i>in vitro</i> での DOX 誘発卵母細胞減数分裂不全のメカニズムを調査しました。結果は、DOX (100μnM) がマウスの卵母細胞の減数分裂の成熟を直接妨害し、最初の極体の押し出しが減少することを示しました。細胞周期分析は、ほとんどの卵母細胞が中期 I (MI) 段階で停止したことを示しました。ただし、DOX 処理は紡錘体構造には影響を及ぼさなかったが、染色体の不整合があった。動原体微小管構造が影響を受け、DOX 治療後に紡錘体集合チェックポイントが引き起こされることが観察されました。さらに、陽性の γ-H2A.X 焦点シグナルによって示される DOX 処理卵母細胞で重度の DNA 損傷が見つかりました。これは卵母細胞の早期アポトーシスを引き起こす可能性があります。さらに、紡錘体の形態が乱れ、染色体が不揃いの中期 II 卵母細胞が DOX 治療後に観察された。結論として、DOX は紡錘体集合チェックポイント活性化によって媒介される DNA 損傷誘導性減数分裂停止を通じて卵母細胞減数分裂成熟を破壊する可能性を持っています。これらの発見は、DNA</p>

Google translation/AEC trial

spindle morphologies and misaligned chromosomes were observed after DOX treatment. In conclusion, DOX have the potential to disrupt oocyte meiotic maturation through DNA damage induced meiotic arrest mediated by spindle assemble checkpoint activation. These findings can contribute to design the new therapies to alleviate DNA damage to preserve fertility for young female cancer patients with chemotherapeutics	損傷を軽減し、化学療法剤を服用している若い女性のがん患者の生殖能力を維持する新しい治療法の設計に貢献できます。
---	---

Prenatal Dexamethasone Exposure Induced Alterations in Neurobehavior and Hippocampal Glutamatergic System Balance in Female Rat Offspring

Songqiang Huang, Wanting Dong, Zhexiao Jiao, Jie Liu, Ke Li ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 369–384

Original	Google translation
Epidemiological investigations have suggested that periodic use of dexamethasone during pregnancy is a risk factor for abnormal behavior in offspring, but the potential mechanism remains unclear. In this study, we investigated the changes in the glutamatergic system and neurobehavior in female offspring with prenatal dexamethasone exposure (PDE) to explore intrauterine programming mechanisms. Compared with the control group, rat offspring with PDE exhibited spatial memory deficits and anxiety-like behavior. The expression of hippocampal	疫学的調査により、妊娠中のデキサメタゾンの定期的な使用は子孫の異常行動の危険因子であることが示唆されていますが、潜在的なメカニズムは不明のままです。この研究では、子宮内プログラミング機構を探索するために、出生前のデキサメタゾン暴露（PDE）のある雌の子孫におけるグルタミン酸作動性システムと神経行動の変化を調査しました。対照群と比較して、PDEのラットの子孫は空間記憶障害と不安様行動を示した。海馬糖質コルチコイド受容体（GR）とヒストン脱アセチル化酵素 2（HDAC2）の発現が増加しましたが、脳由来神経栄養因子（BDNF）のヒストン H3 リジン 14 アセチル化（H3K14ac）エクソン

Google translation/AETC trial

glucocorticoid receptors (GR) and histone deacetylase 2 (HDAC2) increased, whereas histone H3 lysine 14 acetylation (H3K14ac) of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) exon IV (BDNF IV) and expression of BDNF decreased. The glutamatergic system also changed. We further observed that changes in the fetal hippocampus were consistent with those in adult offspring. *In vitro*, the administration of 0.5 μ M dexamethasone to the H19-7 fetal hippocampal neuron cells directly led to a cascade of changes in the GR/HDAC2/BDNF pathway, whereas the GR antagonist RU486 and the HDAC2 inhibitor romidepsin (Rom) reversed changes caused by dexamethasone to the H3K14ac level of BDNF IV and to the expression of BDNF. The increase in HDAC2 can be reversed by RU486, and the changes in the glutamatergic system can be partially reversed after supplementation with BDNF. It is suggested that PDE increases the expression of HDAC2 by activating GR, reducing the H3K14ac level of BDNF IV, inducing alterations in neurobehavior and hippocampal glutamatergic system balance. The findings suggest that BDNF supplementation and glutamatergic system improvement are potential therapeutic targets for the fetal origins of abnormal neurobehavior

IV (BDNF IV) と BDNF の発現は減少しました。グルタミン酸作動系も変化しました。さらに、胎児の海馬の変化が成体の子孫の変化と一致することを観察しました。 *in vitro* では、H19-7 胎児海馬ニューロン細胞への 0.5 μ M デキサメタゾンの投与は、GR / HDAC2 / BDNF 経路の変化のカスケードを直接もたらしましたが、GR アンタゴニスト RU486 および HDAC2 阻害剤ロミデプシン (Rom) は変化を引き起こしたデキサメタゾンによる BDNF IV の H3K14ac レベルおよび BDNF の発現。 HDAC2 の増加は RU486 によって元に戻すことができ、グルタミン酸作動性システムの変化は BDNF の補充後に部分的に元に戻すことができます。 PDE は GR を活性化し、BDNF IV の H3K14ac レベルを低下させ、神経行動および海馬のグルタミン酸作動系バランスの変化を誘発することにより、HDAC2 の発現を増加させることが示唆されます。この発見は、BDNF 補給とグルタミン酸作動性システムの改善が、異常な神経行動の胎児起源の潜在的な治療標的であることを示唆しています。

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS AND MODELS

[Mechanisms of Chronic Fialuridine Hepatotoxicity as Revealed in Primary Human Hepatocyte Spheroids](#)

Delilah F G Hendriks, Tracey Hurrell, Julia Riede, Muriëlle van der Horst, Sarianna Tuovinen ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 385–395

Original	Google translation
<p>Drug hepatotoxicity is often delayed in onset. An exemplar case is the chronic nature of fialuridine hepatotoxicity, which resulted in the deaths of several patients in clinical trials as preclinical studies failed to identify this human-specific hepatotoxicity. Conventional preclinical <i>in vitro</i> models are mainly designed to evaluate the risk of acute drug toxicity. Here, we evaluated the utility of 3D spheroid cultures of primary human hepatocytes (PHHs) to assess chronic drug hepatotoxicity events using fialuridine as an example. Fialuridine toxicity was only detectable after 7 days of repeated exposure. Clinical manifestations, including reactive oxygen species formation, lipid accumulation, and induction of apoptosis, were readily identified. Silencing the expression or activity of the human equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1), implicated in the mitochondrial transport of fialuridine, modestly protected PHH spheroids from fialuridine toxicity. Interference with the phosphorylation of fialuridine into the</p>	<p>薬物の肝毒性はしばしば発症が遅れます。典型的な例は、フィアルリジン肝毒性の慢性的性質であり、前臨床試験ではこのヒト特有の肝毒性を特定できなかったため、臨床試験で数人の患者が死亡しました。従来の前臨床試験管内モデルは、主に急性薬物毒性のリスクを評価するために設計されています。ここでは、一次ヒト肝細胞（PHH）の3D スフェロイド培養の有用性を評価し、例としてフィアルリジンを使用して慢性薬物肝毒性イベントを評価しました。フィアルウリジン毒性は、7 日間の反復暴露後のみ検出できました。活性酸素種の形成、脂質の蓄積、アポトーシスの誘導などの臨床症状が容易に確認されました。フィアルウリジンのミトコンドリア輸送に関与しているヒト平衡ヌクレオシド輸送体 1（ENT1）の発現または活性のサイレンシングは、PHH スフェロイドをフィアルリジン毒性から適度に保護しました。ENT1 と TK2 の同時サイレンシングがほぼ完全な保護を提供するのに対し、チミジンキナーゼ 2（TK2）のサイレンシングによる活性三リン酸代謝物へのフィアルリジンのリン酸化の干渉は、実質的な保護を提供しました。フィアルウリジン誘発ミトコンドリア機能障害は、毒性の発症と相関し、ENT1 と TK2</p>

Google translation/AETC trial

active triphosphate metabolites by silencing of thymidine kinase 2 (<i>TK2</i>) provided substantial protection, whereas simultaneous silencing of <i>ENT1</i> and <i>TK2</i> provided near-complete protection. Fialuridine-induced mitochondrial dysfunction was suggested by a decrease in the expression of mtDNA-encoded genes, which correlated with the onset of toxicity and was prevented under the simultaneous silencing of <i>ENT1</i> and <i>TK2</i> . Furthermore, interference with the expression or activity of ribonucleotide reductase (RNR), which is critical to deoxyribonucleoside triphosphate (dNTP) pool homeostasis, resulted in selective potentiation of fialuridine toxicity. Our findings demonstrate the translational applicability of the PHH 3D spheroid model for assessing drug hepatotoxicity events which manifest only under chronic exposure conditions	の同時サイレンシング下で防止された mtDNA コード化遺伝子の発現の減少によって示唆されました。さらに、デオキシリボヌクレオシド三リン酸 (dNTP) プールの恒常性に重要なリボヌクレオチド還元酵素 (RNR) の発現または活性の干渉は、フィアルリジン毒性の選択的増強をもたらしました。我々の調査結果は、慢性暴露条件下でのみ現れる薬物肝毒性イベントを評価するための PHH 3D スフェロイドモデルの翻訳適用性を示しています。
--	--

EXPOSURE SCIENCES

[Inhibition of Human Liver Carboxylesterase \(hCE1\) by Organophosphate Ester Flame Retardants and Plasticizers: Implications for Pharmacotherapy](#)

Allison L Phillips, Heather M Stapleton

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 396–405

Original	Google translation
Organophosphate ester (OPE) flame retardants and plasticizers, consumer product additives with widespread human exposure, were evaluated for their effect on the activity of purified	有機リン酸エステル (OPE) 難燃剤と可塑剤、広範囲にわたるヒトへの暴露を伴う消費者製品添加物は、精製されたヒト肝臓カルボキシルエステラーゼ (hCE1) の活性に対する効果について評価されました。テスト

<p>human liver carboxylesterase (hCE1). Four of the 15 OPEs tested had IC₅₀ values lower than 100 nM, including triphenyl phosphate (TPHP), 2-ethylhexyl diphenyl phosphate (EHDPHP), 4-isopropylphenyl diphenyl phosphate (4IPDP), and 4-<i>tert</i>-butylphenyl diphenyl phosphate (4tBPDP), as did 4 of the commercial flame retardant mixtures tested. Because hCE1 is critical for the activation of imidapril, an angiotensin-converting enzyme-inhibitor prodrug prescribed to treat hypertension, the most potent inhibitors, TPHP and 4tBPDP, and an environmentally relevant mixture (house dust) were further evaluated for their effect on imidapril bioactivation <i>in vitro</i>. TPHP and 4tBPDP were potent inhibitors of hCE1-mediated imidapril activation (K_i = 49.0 and 17.9 nM, respectively). House dust extracts (100 µg/ml) also caused significant reductions (up to 33%) in imidapril activation. Combined, these data suggest that exposure to OPEs may affect pharmacotherapy.</p>	<p>トした 15 の OPE のうち 4 つは、100 µM 未満の IC₅₀ 値を持ち、リン酸トリフェニル (TPHP)、リン酸 2-エチルヘキシルジフェニル (EHDPHP)、リン酸 4-イソプロピルフェニルジフェニル (4IPDP)、およびリン酸 4-<i>tert</i>-ブチルフェニルジフェニル (4tBPDP) 、4 つの市販難燃剤混合物がテストされたように。hCE1 はイミダプリルの活性化に重要であるため、高血圧の治療に処方されるアンギオテンシン変換酵素阻害剤プロドラッグ、最も強力な阻害剤である TPHP および 4tBPDP、および環境に関連する混合物 (ハウスダスト) のイミダプリルの生体活性化に対する効果をさらに評価しました試験管内で。TPHP および 4tBPDP は、hCE1 を介したイミダプリル活性化の強力な阻害剤でした (それぞれ K_i = 49.0 および 17.9 nM)。ハウスダスト抽出物 (100 µg / ml) もイミダプリルの活性化を大幅に (最大 33%) 減少させました。合わせて、これらのデータは、OPE への曝露が薬物療法に影響を与える可能性があることを示唆しています。</p>
---	--

[Atropselective Oxidation of 2,2',3,3',4,6'-Hexachlorobiphenyl \(PCB 132\) to Hydroxylated Metabolites by Human Liver Microsomes and Its Implications for PCB 132 Neurotoxicity](#)

Eric Uwimana, Brianna Cagle, Coby Yeung, Xueshu Li, Eric V Patterson ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 406–420

Google translation/AETC trial

Original	Google translation
<p>Polychlorinated biphenyls (PCBs) have been associated with neurodevelopmental disorders. Several neurotoxic congeners display axial chirality and atropselectively affect cellular targets implicated in PCB neurotoxicity. Only limited information is available regarding the atropselective metabolism of these congeners in humans and their atropselective effects on neurotoxic outcomes. Here we investigate the hypothesis that the oxidation of 2,2',3,3',4,6'-hexachlorobiphenyl (PCB 132) by human liver microsomes (HLMs) and their effects on dopaminergic cells in culture are atropselective. Racemic PCB 132 was incubated with pooled or single donor HLMs, and levels and enantiomeric fractions of PCB 132 and its metabolites were determined gas chromatographically. The major metabolite was either 2,2',3,4,4',6'-hexachlorobiphenyl-3'-ol (3'-140), a 1,2-shift product, or 2,2',3,3',4,6'-hexachlorobiphenyl-5'-ol (5'-132). The PCB 132 metabolite profiles displayed interindividual differences and depended on the PCB 132 atropisomer. Computational studies suggested that 3'-140 is formed via a 3,4-arene oxide intermediate. The second eluting atropisomer of PCB 132, first eluting atropisomer of 3'-140, and second eluting atropisomer of 5'-132 were enriched in all HLM incubations. Enantiomeric fractions</p>	<p>ポリ塩化ビフェニル (PCB) は、神経発達障害に関連付けられています。いくつかの神経毒性同族体は軸性キラリティーを示し、PCB 神経毒性に関与する細胞標的にアトロプ選択的に影響します。ヒトにおけるこれらの同族体のアトロプ選択的代謝および神経毒性の結果に対するアトロプ選択的効果に関して、限られた情報のみが利用可能です。ここでは、ヒト肝ミクロソーム (HLM) による 2,2', 3,3', 4,6'-ヘキサクロロビフェニル (PCB 132) の酸化と、培養中のドーパミン作動性細胞に対するその効果が非選択的であるという仮説を調査します。ラセミ体 PCB 132 をプールまたはシングルドナーHLM とインキュベートし、PCB 132 およびその代謝産物のレベルと鏡像異性体画分をガスクロマトグラフィーで測定しました。主要代謝物は、2,2', 3,4,4', 6'-ヘキサクロロビフェニル-3'-オール (3'-140)、1,2-シフト生成物、または 2,2', 3,3' のいずれかでした。'、4,6'-ヘキサクロロビフェニル-5'-オール (5'-132)。PCB 132 代謝物プロファイルは、個人差を示し、PCB 132 アトロプ異性体に依存していました。計算研究は、3'-140 が 3,4-アレーンオキシド中間体を介して形成されることを示唆した。PCB 132 の 2 番目に溶出するアトロプ異性体、3'-140 の最初に溶出するアトロプ異性体、および 5'-132 の 2 番目に溶出するアトロプ異性体は、すべての HLM インキュベーションで濃縮されました。PCB 132 代謝物のエナンチオマー画分は、調査した単一ドナーHLM 製剤間でわずかに異なっていました。活性酸素種とドーパミンおよびその代謝物のレベルは、ドーパミン作動</p>

Google translation/AETC trial

of the PCB 132 metabolites differed only slightly between the single donor HLM preparations investigated. Reactive oxygen species and levels of dopamine and its metabolites were not significantly altered after a 24 h exposure of dopaminergic cells to pure PCB 132 atropisomers. These findings suggest that there are interindividual differences in the atropselective biotransformation of PCB 132 to its metabolites in humans; however, the resulting atropisomeric enrichment of PCB 132 is unlikely to affect neurotoxic outcomes associated with the endpoints investigated in the study.	性細胞を純粋な PCB 132 アトロプ異性体に 24 時間暴露した後、有意に変化しませんでした。これらの発見は、ヒトにおける PCB 132 の代謝物への atropselective の生体内変換に個人差があることを示唆しています。しかし、結果として生じる PCB 132 のアトロプ異性濃縮は、研究で調査されたエンドポイントに関連する神経毒性の結果に影響を与える可能性は低いです。
--	---

IMMUNOTOXICOLOGY

[Biochemical and Functional Analysis of Cyanobacterium *Geitlerinema* sp. LPS on Human Monocytes](#)

Michelle Swanson-Mungerson, Philip G Williams, Joshua R Gurr, Ryan Incrocci, Vijay Subramaniam ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 421–430

Original	Google translation
Cyanobacterial blooms are an increasing source of environmental toxins that affect both human and animals. After ingestion of cyanobacteria, such as <i>Geitlerinema</i> sp., toxins and lipopolysaccharide (LPS) from this organism induce fever, gastrointestinal illness, and even death. However, little is known regarding the effects of cyanobacterial LPS on human monocytes after exposure to LPS upon	シアノバクテリアのブルームは、人間と動物の両方に影響を与える環境毒素の増加源です。 <i>Geitlerinema</i> sp. などのシアノバクテリアの摂取後、この生物からの毒素とリポ多糖 (LPS) は、発熱、胃腸疾患、さらには死を引き起こします。しかし、摂取時の LPS への暴露後のヒト単球に対するシアノバクテリア LPS の影響に関してはほとんど知られていない。 <i>Geitlerinema</i> sp を使用した以前のデータに基づいています。

Google translation/AETC trial

ingestion. Based on our previous data using *Geitlerinema* sp. LPS (which was previously named *Oscillatoria* sp., a genus belonging to the same order as *Geitlerinema*), we hypothesized that *Geitlerinema* sp. LPS would activate human monocytes to proliferate, phagocytose particles, and produce cytokines that are critical for promoting proinflammatory responses in the gut. Our data demonstrate that *Geitlerinema* sp. LPS induced monocyte proliferation and TNF- α , IL-1, and IL-6 production at high concentrations. In contrast, *Geitlerinema* sp. LPS is equally capable of inducing monocyte-mediated phagocytosis of FITC-latex beads when compared with *Escherichia coli* LPS, which was used as a positive control for our experiments. In order to understand the mechanism responsible for the difference in efficacy between *Geitlerinema* sp. LPS and *E. coli* LPS, we performed biochemical analysis and identified that *Geitlerinema* sp. LPS was composed of significantly different sugars and fatty acid side chains in comparison to *E. coli* LPS. The lipid A portion of *Geitlerinema* sp. LPS contained longer fatty acid side chains, such as C15:0, C16:0, and C18:0, instead of C12:0 found in *E. coli* LPS which may explain the decreased efficacy and toxicity of *Geitlerinema* sp. LPS in comparison to *E. coli* LPS.

LPS (以前はガイシラネマと同じ属に属する *Oscillatoria* sp. と名付けられていた)、我々はそのガイトルリネマ sp. LPS は、ヒト単球を活性化して、粒子を増殖させ、粒子を貪食し、腸内の炎症誘発性応答を促進するために重要なサイトカインを産生します。私たちのデータは、*Geitlerinema* sp. LPS は、高濃度で単球の増殖と TNF- α 、IL-1、および IL-6 産生を誘導しました。対照的に、*Geitlerinema* sp. LPS は、実験の陽性対照として使用された大腸菌 LPS と比較した場合、FITC ラテックスビーズの単球を介した食作用を同様に誘導することができます。 *Geitlerinema* sp. の有効性の違いの原因となるメカニズムを理解するため。 LPS および *E. coli* LPS、生化学分析を実施し、*Geitlerinema* sp. LPS は、大腸菌 LPS と比較して、有意に異なる糖と脂肪酸側鎖で構成されていました。 *Geitlerinema* sp. のリピド A 部分。 LPS には、*E. coli* LPS に見られる C12 : 0 の代わりに、C15 : 0、C16 : 0、C18 : 0 などのより長い脂肪酸側鎖が含まれていたため、ガイトレリンマ sp. *E. coli* LPS と比較した LPS。

MOLECULAR, BIOCHEMICAL AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Novel Mechanisms of Valproate Hepatotoxicity: Impaired Mrp2 Trafficking and Hepatocyte Depolarization

Dong Fu, Panli Cardona, Henry Ho, Paul B Watkins, Kim L R Brouwer

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 431–442

Original	Google translation
Drug-induced liver injury (DILI) remains a major challenge in drug development. Although numerous mechanisms for DILI have been identified, few studies have focused on loss of hepatocyte polarization as a DILI mechanism. The current study investigated the effects of valproate (VPA), an antiepileptic drug with DILI risk, on the cellular mechanisms responsible for loss of hepatocyte polarization. Fully polarized collagen sandwich-cultured rat hepatocytes were treated with VPA (1–20 mM) for specified times (3–24 h). Hepatocyte viability was significantly decreased by 10 and 20 mM VPA. Valproate depolarized hepatocytes, even at noncytotoxic concentrations (≤ 5 mM). Depolarization was associated with significantly decreased canalicular levels of multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) resulting in reduced canalicular excretion of the Mrp2 substrate carboxydichlorofluorescein. The decreased canalicular Mrp2 was associated with intracellular accumulation of Mrp2 in Rab11-positive recycling endosomes and early	薬物誘発性肝障害（DILI）は、薬物開発における主要な課題のままです。DILI の多くのメカニズムが特定されていますが、DILI メカニズムとして肝細胞分極の喪失に焦点を合わせた研究はほとんどありません。現在の研究では、バルプロ酸（VPA）、DILI リスクのある抗てんかん薬が、肝細胞分極の喪失の原因となる細胞メカニズムに及ぼす影響を調査しました。完全に極性化されたコラーゲンサンドイッチ培養ラット肝細胞は、特定の時間（3～24 時間）VPA（1～20 mM）で処理されました。肝細胞の生存率は、10 および 20mM VPA によって著しく低下しました。非細胞毒性濃度（ $\leq 5\mu\text{mM}$ ）であっても、バルプロ酸脱分極肝細胞。脱分極は、多剤耐性関連タンパク質 2（Mrp2）の小管レベルの有意な減少と関連しており、Mrp2 基質カルボキシジクロロフルオレセインの小管排泄の減少をもたらしました。小管の Mrp2 の減少は、Rab11 陽性リサイクルエンドソームおよび初期エンドソームにおける Mrp2 の細胞内蓄積と関連していた。機構研究は、VPA が Mrp2 の小管輸送を阻害することを示唆しました。Mrp2 に対する VPA のこの効果は、胆汁酸塩排出ポンプ（Bsep）の小管レベルへの影響が少なく、P 糖タンパク質（P-gp）小管レベルへの検出可能な影響がないという点

Google translation/ AETC trial

<p>endosomes. Mechanistic studies suggested that VPA inhibited canalicular trafficking of Mrp2. This effect of VPA on Mrp2 appeared to be selective in that VPA had less impact on canalicular levels of the bile salt export pump (Bsep) and no detectable effect on P-glycoprotein (P-gp) canalicular levels. Treatment with VPA for 24 h also significantly downregulated levels of tight junction (TJ)-associated protein, zonula occludens 2 (ZO2), but appeared to have no effect on the levels of TJ proteins claudin 1, claudin 2, occludin, ZO1, and ZO3. These findings reveal that two novel mechanisms may contribute to VPA hepatotoxicity: impaired canalicular trafficking of Mrp2 and disruption of ZO2-associated hepatocyte polarization.</p>	<p>で選択的であるように見えました。 VPA を 24 時間投与すると、タイトジャンクション (TJ) 関連タンパク質である小帯オクルーデン 2 (ZO2) のレベルも大幅にダウンレギュレートされましたが、 TJ タンパク質 クローディン 1、クローディン 2、オクルーデン、 ZO1、および ZO3。これらの発見は、 2 つの新しいメカニズムが VPA 肝毒性に寄与する可能性があることを明らかにしています。 Mrp2 の小管輸送の障害と ZO2 関連肝細胞分極の破壊。</p>
---	---

[Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Can Trigger Hepatocyte Release of Extracellular Vesicles by Various Mechanisms of Action Depending on Their Affinity for the Aryl Hydrocarbon Receptor](#)

Nettie van Meteren, Dominique Lagadic-Gossmann, Martine Chevanne, Isabelle Gallais, Dimitri Gobart ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 443–462

Original	Google translation
<p>Extracellular vesicles (EVs) are membrane-enclosed nanostructures released by cells into the extracellular environment. As major actors of physiological intercellular communication, they have been shown to be pathogenic mediators of several liver</p>	<p>細胞外小胞 (EV) は、細胞によって細胞外環境に放出される膜で囲まれたナノ構造です。生理学的な細胞間コミュニケーションの主要なアクターとして、彼らはいくつかの肝疾患の病原性メディエーターであることが示されています。細胞外小胞も薬物誘発性肝障害の潜在的な原因であるように見</p>

diseases. Extracellular vesicles also appear to be potential actors of drug-induced liver injury but nothing is known concerning environmental pollutants. We aimed to study the impact of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), major contaminants, on hepatocyte-derived EV production, with a special focus on hepatocyte death. Three PAHs were selected, based on their presence in food and their affinity for the aryl hydrocarbon receptor (AhR): benzo[a]pyrene (BP), dibenzo[a,h]anthracene (DBA), and pyrene (PYR). Treatment of primary rat and WIF-B9 hepatocytes by all 3 PAHs increased the release of EVs, mainly comprised of exosomes, in parallel with modifying exosome protein marker expression and inducing apoptosis. Moreover, PAH treatment of rodents for 3 months also led to increased EV levels in plasma. The EV release involved CYP metabolism and the activation of the transcription factor, the AhR, for BP and DBA and another transcription factor, the constitutive androstane receptor, for PYR. Furthermore, all PAHs increased cholesterol levels in EVs but only BP and DBA were able to reduce the cholesterol content of total cell membranes. All cholesterol changes very likely participated in the increase in EV release and cell death. Finally, we studied changes in cell membrane fluidity caused by BP and DBA due to cholesterol

えませんが、環境汚染物質に関しては何も知られていません。主な汚染物質である多環芳香族炭化水素 (PAH) が肝細胞由来の EV 生産に与える影響を、肝細胞死に特に焦点を当てて研究することを目的としました。食品中の存在とアリール炭化水素受容体 (AhR) に対する親和性に基づいて、3 つの PAH が選択されました: ベンゾ[a]ピレン (BP)、ジベンゾ[a,h]アントラセン (DBA)、およびピレン (PYR)。3 種類すべての PAH による初代ラットおよび WIF-B9 肝細胞の処理により、エキソソームタンパク質マーカーの発現の改変とアポトーシスの誘導と並行して、主にエキソソームで構成される EV の放出が増加しました。さらに、3 か月間のげっ歯類の PAH 治療も、血漿中の EV レベルを増加させました。EV の放出には、CYP 代謝と、BP および DBA の転写因子である AhR と、PYR の別の転写因子である構成的アンドロスタン受容体の活性化が関与していました。さらに、すべての PAH は EV のコレステロール値を増加させましたが、BP と DBA のみが全細胞膜のコレステロール含有量を減少させることができました。すべてのコレステロールの変化は、EV 放出と細胞死の増加に関与している可能性が非常に高いです。最後に、コレステロールの枯渇による BP および DBA によって引き起こされる細胞膜の流動性の変化を調べました。私たちのデータは、細胞膜の流動性の増加を示し、それが肝細胞の EV 放出と細胞死に寄与しました。

Google translation/AETC trial

depletion. Our data showed increased cell membrane fluidity, which contributed to hepatocyte EV release and cell death.

[2,4,6-Tribromophenol Exposure Decreases P-Glycoprotein Transport at the Blood-Brain Barrier](#)

Andrew W Trexler, Gabriel A Knudsen, Sascha C T Nicklisch, Linda S Birnbaum, Ronald E Cannon

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 463–472

Original	Google translation
2,4,6-Tribromophenol (TBP, CAS No. 118-79-6) is a brominated chemical used in the production of flame-retardant epoxy resins and as a wood preservative. In marine environments, TBP is incorporated into shellfish and consumed by predatory fish. Food processing and water treatment facilities produce TBP as a byproduct. 2,4,6-Tribromophenol has been detected in human blood and breast milk. Biologically, TBP interferes with estrogen and thyroid hormone signaling, which regulate important transporters of the blood-brain barrier (BBB). The BBB is a selectively permeable barrier characterized by brain microvessels which are composed of endothelial cells mortared by tight-junction proteins. ATP-binding cassette (ABC) efflux transporters on the luminal membrane facilitate the removal of unwanted endobiotics and xenobiotics from the brain. In this study, we examined the <i>in</i>	2,4,6-トリブロモフェノール (TBP、CAS No. 118-79-6) は、難燃性エポキシ樹脂の製造および木材防腐剤として使用される臭素化化学物質です。海洋環境では、TBP は貝に組み込まれ、略奪的な魚によって消費されます。食品加工および水処理施設は、TBP を副産物として生成します。2,4,6-トリブロモフェノールは、ヒトの血液および母乳から検出されています。生物学的には、TBP は血液脳関門 (BBB) の重要な輸送体を調節するエストロゲンと甲状腺ホルモンのシグナル伝達を妨害します。BBB は、タイトジャンクションタンパク質によってすりつぶされた内皮細胞で構成される脳微小血管を特徴とする選択的透過性バリアです。管腔膜上の ATP 結合カセット (ABC) 排出トランスポーターは、脳からの望ましくないエンドバイオティクスと生体異物の除去を促進します。この研究では、BBB の 2 つの重要なトランスポーターである TBP の生体内および生体外の影響を調査しました：P 糖タンパク質 (P-gp、ABCB1) および多剤耐性関連タンパク質 2 (MRP2、

Google translation/ AETC trial

<p><i>vivo</i> and <i>ex vivo</i> effects of TBP on two important transporters of the BBB: P-glycoprotein (P-gp, ABCB1) and Multidrug Resistance-associated Protein 2 (MRP2, ABCC2), using male and female rats and mice. 2,4,6-Tribromophenol exposure <i>ex vivo</i> resulted in a time- (1–3 h) and dose- (1–100 nM) dependent decrease in P-gp transport activity. MRP2 transport activity was unchanged under identical conditions. Immunofluorescence and western blotting measured decreases in P-gp expression after TBP treatment. ATPase assays indicate that TBP is not a substrate and does not directly interact with P-gp. <i>In vivo</i> dosing with TBP (0.4 μmol/kg) produced decreases in P-gp transport. Co-treatment with selective protein kinase C (PKC) inhibitors prevented the TBP-mediated decreases in P-gp transport activity.</p>	<p>ABCC2)、男性と女性を使用してラットとマウス。エクスピボでの 2,4,6-トリブロモフェノール曝露は、P-gp 輸送活性の時間 (1～3 時間) および用量 (1～100μnM) 依存的な減少をもたらしました。MRP2 輸送活性は同一条件下で変化していません。TBP 治療後の P-gp 発現の減少を測定した免疫蛍光法とウエスタンブロット法。ATPase アッセイは、TBP が基質ではなく、P-gp と直接相互作用しないことを示しています。TBP (0.4μmol / kg) の <i>in vivo</i> 投与により、P-gp 輸送が減少しました。選択的プロテインキナーゼ C (PKC) 阻害剤との共治療は、TBP を介した P-gp 輸送活性の低下を防ぎました。</p>
--	--

[The Valosin-Containing Protein Protects the Heart Against Pathological Ca²⁺ Overload by Modulating Ca²⁺ Uptake Proteins](#)

Shaunrick Stoll, Jing Xi, Ben Ma, Christiana Leimena, Erik J Behringer ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 473–484

Original	Google translation
Stress-induced mitochondrial calcium (Ca ²⁺) overload is a key cellular toxic effectors and a trigger of cardiomyocyte death during cardiac ischemic injury through the opening of mitochondrial	ストレス誘発性ミトコンドリアカルシウム (Ca ²⁺) 過負荷は、重要な細胞毒性エフェクターであり、ミトコンドリア透過性移行孔 (mPTP) の開口部を介した心虚血性損傷中の心筋細胞死のトリガーです。

Google translation/AEC trial

permeability transition pore (mPTP). We previously found that the valosin-containing protein (VCP), an ATPase-associated protein, protects cardiomyocytes against stress-induced death and also inhibits mPTP opening *in vitro*. However, the underlying molecular mechanisms are not fully understood. Here, we tested our hypothesis that VCP acts as a novel regulator of mitochondrial Ca^{2+} uptake proteins and resists cardiac mitochondrial Ca^{2+} overload by modulating mitochondrial Ca^{2+} homeostasis. By using a cardiac-specific transgenic (TG) mouse model in which VCP is overexpressed by 3.5 folds in the heart compared to the wild type (WT) mouse, we found that, under the pathological extra-mitochondrial Ca^{2+} overload, Ca^{2+} entry into cardiac mitochondria was reduced in VCP TG mice compared to their litter-matched WT mice, subsequently preventing mPTP opening and ATP depletion under the Ca^{2+} challenge. Mechanistically, overexpression of VCP in the heart resulted in post-translational protein degradation of the mitochondrial Ca^{2+} uptake protein 1, an activator of the mitochondria Ca^{2+} uniporter that is responsible for mitochondrial calcium uptake. Together, our results reveal a new regulatory role of VCP in cardiac mitochondrial Ca^{2+} homeostasis and unlock the potential mechanism by which VCP confers its cardioprotection.

ATPase 関連タンパク質であるバロシン含有タンパク質 (VCP) が心筋細胞をストレスによる死から保護し、*in vitro* での mPTP の開口を阻害することを以前に発見しました。ただし、基になる分子メカニズムは完全に理解されていません。ここでは、VCP がミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込みタンパク質の新規調節因子として作用し、ミトコンドリアの Ca^{2+} 恒常性を調節することにより、心臓のミトコンドリアの Ca^{2+} 過負荷に抵抗するという仮説を検証しました。VCP が野生型 (WT) マウスと比較して心臓で 3.5 倍過剰発現する心臓特異的トランスジェニック (TG) マウスモデルを使用することにより、病的ミトコンドリア外 Ca^{2+} 過負荷下で、心臓への Ca^{2+} 流入が発見されましたミトコンドリアは、ほとんど一致していない WT マウスと比較して VCP TG マウスで減少し、続いて Ca^{2+} チャレンジ下で mPTP の開口と ATP の減少を防ぎました。機構的には、心臓での VCP の過剰発現は、ミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込みタンパク質 1 の翻訳後タンパク質分解を引き起こし、ミトコンドリアのカルシウム取り込みに関与するミトコンドリア Ca^{2+} ユニポーターの活性化因子となります。一緒に、我々の結果は、心臓ミトコンドリアの Ca^{2+} ホメオスタシスにおける VCP の新しい規制の役割を明らかにし、VCP がその心臓保護を付与する潜在的なメカニズムのロックを解除します。

Google translation/AETC trial

NEUROTOXICOLOGY

[Benzophenone-3 Passes Through the Blood-Brain Barrier, Increases the Level of Extracellular Glutamate, and Induces Apoptotic Processes in the Hippocampus and Frontal Cortex of Rats](#)

Bartosz Pomierny, Weronika Krzyżanowska, Żaneta Broniowska, Beata Strach, Beata Bystrowska ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 485–500

Original	Google translation
<p>Benzophenone-3 is the most commonly used UV filter. It is well absorbed through the skin and gastrointestinal tract. Its best-known side effect is the impact on the function of sex hormones. Little is known about the influence of BP-3 on the brain. The aim of this study was to show whether BP-3 crosses the blood-brain barrier (BBB), to determine whether it induces nerve cell damage in susceptible brain structures, and to identify the mechanism of its action in the central nervous system. BP-3 was administered dermally during the prenatal period and adulthood to rats. BP-3 effect on short-term and spatial memory was determined by novel object and novel location recognition tests. BP-3 concentrations were assayed in the brain and peripheral tissues. In brain structures, selected markers of brain damage were measured. The study showed that BP-3 is absorbed through the rat skin, passes through the BBB. BP-3 raised oxidative stress and induced</p>	<p>ベンゾフェノン-3 は、最も一般的に使用される UV フィルターです。皮膚および胃腸管から十分に吸収されます。最もよく知られている副作用は、性ホルモンの機能への影響です。脳に対する BP-3 の影響についてはほとんど知られていない。この研究の目的は、BP-3 が血液脳関門 (BBB) を通過するかどうかを示し、感受性脳構造の神経細胞損傷を誘発するかどうかを決定し、中枢神経系でのその作用メカニズムを特定することでした。BP-3 は、出生前および成人期にラットに経皮投与された。短期および空間記憶に対する BP-3 の効果は、新しいオブジェクトおよび新しい位置認識テストによって決定されました。脳および末梢組織の BP-3 濃度を分析しました。脳構造では、脳損傷の選択されたマーカーが測定されました。この研究は、BP-3 がラットの皮膚から吸収され、BBB を通過することを示しました。BP-3 は、脳の酸化ストレスを上昇させ、アポトーシスを誘導しました。BP-3 は、検査した脳構造の細胞外グルタミン酸の濃度を増加させ、グルタミン酸トランスポーターの発現を変化させました。BP-3 は短期記憶には影響しませんでした</p>

Google translation/AETC trial

apoptosis in the brain. BP-3 increased the concentration of extracellular glutamate in examined brain structures and changed the expression of glutamate transporters. BP-3 had no effect on short-term memory but impaired spatial memory. The present study showed that dermal BP-3 exposure may cause damage to neurons what might be associated with the increase in the level of extracellular glutamate, most likely evoked by changes in the expression of GLT-1 and xCT glutamate transporters. Thus, exposure to BP-3 may be one of the causes that increase the risk of developing neurodegenerative diseases.	が、空間記憶は損なわれました。本研究は、皮膚 BP-3 暴露が、GLT-1 および xCT グルタミン酸トランスポーターの発現の変化によって引き起こされる可能性が最も高い細胞外グルタミン酸レベルの増加に関連する可能性のあるニューロンに損傷を引き起こす可能性があることを示した。したがって、BP-3 への暴露は、神経変性疾患を発症するリスクを高める原因の 1 つである可能性があります。
--	--

[Cadmium Exposure Impairs Adult Hippocampal Neurogenesis](#)

Hao Wang, Glen M Abel, Daniel R Storm, Zhengui Xia

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 501–514

Original	Google translation
Cadmium (Cd) is an environmental pollutant of considerable interest throughout the world and potentially a neurotoxicant. Our recent data indicate that Cd exposure induces impairment of hippocampus-dependent learning and memory in mice. However, the underlying mechanisms for this defect are not known. The goal of this study was to determine if Cd inhibits adult neurogenesis and to identify underlying signaling pathways responsible for this	カドミウム (Cd) は、世界中でかなり関心のある環境汚染物質であり、潜在的に神経毒性物質です。私たちの最近のデータは、Cd 曝露がマウスの海馬依存学習と記憶の障害を誘発することを示しています。ただし、この欠陥の根本的なメカニズムは不明です。この研究の目標は、Cd が成人の神経新生を阻害するかどうかを判断し、この障害の原因となる基礎となるシグナル伝達経路を特定することでした。成体海馬神経新生は、歯状回 (DG) の顆粒下ゾーン (SGZ) の成体神経前駆細胞/幹細胞 (aNPC) が海

Google translation/AETC trial

impairment. Adult hippocampal neurogenesis is a process in which adult neural progenitor/stem cells (aNPCs) in the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus (DG) generate functional new neurons in the hippocampus which contributes to hippocampus-dependent learning and memory. However, studies concerning the effects of neurotoxicants on adult hippocampal neurogenesis and the underlying signaling mechanisms are limited. Here, we report that Cd significantly induces apoptosis, inhibits proliferation, and impairs neuronal differentiation in primary cultured aNPCs derived from the SGZ. In addition, the c-Jun NH2-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways are activated by Cd and contribute to its toxicity. Furthermore, we exposed 8-week-old male C57BL/6 mice to Cd through drinking water for 13 weeks to assess the effects of Cd on adult hippocampal neurogenesis *in vivo*. Cd treatment reduced the number of 5-week-old adult-born cells in the DG and impaired the differentiation of adult-born hippocampal neurons. These results suggest that Cd exposure impairs adult hippocampal neurogenesis both *in vitro* and *in vivo*. This may contribute to Cd-mediated inhibition of hippocampus-dependent learning and memory.

馬に機能的な新しいニューロンを生成し、海馬依存の学習と記憶に寄与するプロセスです。ただし、成人の海馬の神経新生と基礎となるシグナル伝達メカニズムに対する神経毒性物質の影響に関する研究は限られています。ここでは、SGd から派生した初代培養 aNPC で、Cd がアポトーシスを大幅に誘導し、増殖を抑制し、神経分化を損なうことを報告します。さらに、c-Jun NH2 末端キナーゼおよび p38 マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達経路は Cd によって活性化され、その毒性に寄与します。さらに、8 週齢の雄の C57BL / 6 マウスを飲料水を通して 13 週間 Cd に曝露し、*in vivo* での成体海馬神経新生に対する Cd の影響を評価しました。Cd 処理により、DG の 5 週齢の成人生まれの細胞の数が減少し、成人生まれの海馬ニューロンの分化が損なわれました。これらの結果は、Cd 曝露が *in vitro* および *in vivo* の両方で成人の海馬神経新生を損なうことを示唆しています。これは、Cd を介した海馬依存性の学習と記憶の抑制に寄与する可能性があります。

[Nrf2-regulated miR-380-3p Blocks the Translation of Sp3 Protein and Its Mediation of Paraquat-Induced Toxicity in Mouse Neuroblastoma N2a Cells](#)

Zhipeng Cai, Fuli Zheng, Yan Ding, Yanting Zhan, Ruijie Gong ...

Toxicol Sci, Volume 171, Issue 2, October 2019, Pages 515–529

Original	Google translation
<p>Laboratorial and epidemiological research has established a relationship between paraquat (PQ) exposure and a risk for Parkinson's disease. Previously, we have investigated the effects of nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) and microRNAs in PQ-induced neurotoxicity, addressing the function of miR-380-3p, a microRNA dysregulated by PQ, as well as Nrf2 deficiency. Nrf2 is known to mediate the expression of a variety of genes, including noncoding genes. By chromatin immunoprecipitation, we identified the relationship between Nrf2 and miR-380-3p in transcriptional regulation. qRT-PCR, Western blots, and dual-luciferase reporter gene assay showed that miR-380-3p blocked the translation of the transcription factor specificity protein-3 (Sp3) in the absence of degradation of Sp3 mRNA. Results based on cell counting analysis, annexin v-fluorescein isothiocyanate/propidium iodide double-staining assay, and propidium iodide staining showed that overexpression of miR-380-3p inhibited cell proliferation, increased the apoptotic</p>	<p>研究所および疫学研究により、パラコート (PQ) 曝露とパーキンソン病のリスクとの関係が確立されました。以前、核因子赤血球 2 関連因子 2 (Nrf2) と PQ 誘発神経毒性における microRNA の影響を調査し、PQ によって調節不全になった microRNA である miR-380-3p の機能と Nrf2 欠損に対処しました。Nrf2 は、非コード遺伝子を含むさまざまな遺伝子の発現を媒介することが知られています。クロマチン免疫沈降により、転写調節における Nrf2 と miR-380-3p の関係を特定しました。qRT-PCR、ウェスタンブロット、およびデュアルルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより、miR-380-3p は、Sp3 mRNA の分解がない状態で転写因子特異性タンパク質-3 (Sp3) の翻訳をブロックすることが示されました。細胞計数分析、アネキシン v-フルオレセインイソチオシアネート/ヨウ化プロピジウム二重染色アッセイ、およびヨウ化プロピジウム染色に基づく結果は、miR-380-3p の過剰発現が細胞増殖を阻害し、アポトーシス率を増加させ、細胞周期停止を誘発し、マウス神経芽細胞腫 (N2a [Neuro2a]) 細胞における PQ の毒性。Sp3 のノックダウンは細胞増殖を阻害し、細胞増殖における miR-380-3p によって誘発された変化を覆い隠した。以前の研究で Sp3</p>

Google translation/AEIC trial

<p>rate, induced cell cycle arrest, and intensified the toxicity of PQ in mouse neuroblastoma (N2a [Neuro2a]) cells. Knockdown of Sp3 inhibited cell proliferation and eclipsed the alterations induced by miR-380-3p in cell proliferation. Two mediators of apoptosis and cell cycle identified in previous studies as Sp3-regulated, namely cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (p21) and calmodulin (CaM), were dysregulated by PQ, but not Sp3 deficiency. In conclusion, Nrf2-regulated miR-380-3p inhibited cell proliferation and enhanced the PQ-induced toxicity in N2a cells potentially by blocking the translation Sp3 mRNA. We conclude that CaM and p21 were involved in PQ-induced toxicity</p>	<p>規制として特定されたアポトーシスと細胞周期の 2 つのメディエーター、すなわちサイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1 (p21) およびカルモジュリン (CaM) は、Sp3 欠乏症ではなく PQ によって異常調節されました。結論として、Nrf2 によって調節された miR-380-3p は、細胞増殖を阻害し、潜在的に翻訳 Sp3 mRNA をブロックすることにより、N2a 細胞における PQ 誘発毒性を増強しました。CaM と p21 は PQ 誘発毒性に関与していると結論付ける。</p>
---	---