

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

Relationship Between the Dose Administered, Target Tissue Dose, and Toxicity Level After Acute Oral Exposure to Bifenthrin and Tefluthrin in Young Adult Rats

Mónica Elizabeth Mosquera Ortega, Alejandro Martín Pato, Delfina Mercedes Romero, Carla Solange Sosa Holt, Gloria Alvarez ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 225–234

Original	Google translation
<p>Most pyrethroid insecticides (PYRs) share a similar primary target site in mammals. However, the potency estimates of the lethal and sublethal effects of these compounds differ up to 10<sup>3</sup>-fold. The aim of this study was to evaluate the relationship between the dose administered, the target tissue dose, and the effect of 2 highly toxic PYRs, tefluthrin (TEF; 0.1–9 mg/kg) and bifenthrin (BIF; 0.5–12 mg/kg), by using the oral route, a corn oil vehicle (1 ml/kg) and subcutaneous temperature (<math>T_{sc}</math>) monitoring assays in adult rats. The <math>T_{sc}</math> was determined at 30-min intervals for 5 h (TEF) or 4.5 h (BIF) after dosing. Rats were sacrificed at 6 h after dosing, and BIF and TEF concentrations were determined in blood (Bd), liver (Lv), and cerebellum (Cb) by using a GC-ECD system. The minimal effective dose of BIF (3 mg/kg) affecting <math>T_{sc}</math> was similar to that found in prior studies using other testing paradigms. Regarding TEF, a very steep relationship between the dose</p>	<p>ほとんどのピレスロイド系殺虫剤 (PYR) は、哺乳類で同様の主要な標的部位を共有しています。ただし、これらの化合物の致死効果と亜致死効果の効力の推定値は最大 103 倍異なります。この研究の目的は、投与された線量、目標組織線量、2 つの高毒性 PYR、テフルトリン (TEF; 0.1-9 mg / kg) とビフェントリン (BIF; 0.5-12 mg / kg) の効果の関係を評価することでした。kg)、経口経路、トウモロコシ油ビヒクル (1 ml / kg) および成体ラットの皮下温度 (<math>T_{sc}</math>) モニタリングアッセイを使用する。 <math>T_{sc}</math> は、投与後 5 時間 (TEF) または 4.5 時間 (BIF) の 30 分間隔で決定されました。投与後 6 時間でラットを犠牲にし、GC-ECD システムを使用して、血液 (Bd)、肝臓 (Lv)、および小脳 (Cb) の BIF および TEF 濃度を測定しました。 <math>T_{sc}</math> に影響を与える BIF の最小有効量 (3 mg / kg) は、他の試験パラダイムを使用した以前の研究で見られたものと同様でした。TEF に関しては、投与量と毒性の間に非常に急な関係が観察され、0.1-6 mg / kg で <math>T_{sc}</math> のほぼしきい値から低有効範囲、および 7.5 mg / kg 以上でほぼ致死症候群が発生しました。 6~7.5 mg / kg</p>

# Google translation/AETC trial

administered and toxicity was observed, with a near-threshold to low-effective range for $T_{sc}$ at 0.1–6 mg/kg, and a near lethal syndrome at $\geq 7.5$ mg/kg. At 6–7.5 mg/kg TEF, the Cb/Bd and Cb/Lv concentration ratios were both $> 1$ . Conversely, for BIF, the Cb concentration was barely over the Bd concentration and the Cb/Lv concentration ratio remained $< 1$ . Our results and previous findings call for more comprehensive consideration to establish the relevance of the distribution into target tissues and the tissue dosimetry for health risks through the exposure to PYRs in humans	TEF では、Cb / Bd と Cb / Lv の濃度比はどちらも $> 1$ でした。逆に、BIF の場合、Cb 濃度は Bd 濃度をほとんど超えておらず、Cb / Lv 濃度比は $< 1$ のままでした。結果と以前の調査結果では、ヒトの PYR への暴露による健康リスクの標的組織への分布と組織線量測定に関連性を確立するためのより包括的な検討が必要です。
--	---

## [Assessing Toxicokinetic Uncertainty and Variability in Risk Prioritization](#)

John F Wambaugh, Barbara A Wetmore, Caroline L Ring, Chantel I Nicolas, Robert G Pearce ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 235–251

Original	Google translation
High(er) throughput toxicokinetics (HTTK) encompasses <i>in vitro</i> measures of key determinants of chemical toxicokinetics and reverse dosimetry approaches for <i>in vitro-in vivo</i> extrapolation (IVIVE). With HTTK, the bioactivity identified by any <i>in vitro</i> assay can be converted to human equivalent doses and compared with chemical intake estimates. Biological variability in HTTK has been previously considered, but the relative impact of	ハイ (er) スループットトキシコキネティクス (HTTK) は、インビトロでの化学トキシコキネティクスの主要な決定要因の測定と、インビトロ-インビボでの外挿 (IVIVE) のための逆線量測定アプローチを包含します。HTTK を使用すると、 <i>in vitro</i> アッセイで特定された生物活性をヒトの同等の用量に変換し、化学物質の摂取量と比較できます。HTTK の生物学的変動性は以前から考慮されていましたが、測定の不確実性の相対的影響は考慮されていませんでした。ベイジアン法は、2 つの <i>in vitro</i> 毒性動態パラ

# Google translation/ AETC trial

measurement uncertainty has not. Bayesian methods were developed to provide chemical-specific uncertainty estimates for 2 *in vitro* toxicokinetic parameters: unbound fraction in plasma ( $f_{up}$ ) and intrinsic hepatic clearance ( $Cl_{int}$ ). New experimental measurements of  $f_{up}$  and  $Cl_{int}$  are reported for 418 and 467 chemicals, respectively. These data raise the HTTK chemical coverage of the ToxCast Phase I and II libraries to 57%. Although the standard protocol for  $Cl_{int}$  was followed, a revised protocol for  $f_{up}$  measured unbound chemical at 10%, 30%, and 100% of physiologic plasma protein concentrations, allowing estimation of protein binding affinity. This protocol reduced the occurrence of chemicals with  $f_{up}$  too low to measure from 44% to 9.1%. Uncertainty in  $f_{up}$  was also reduced, with the median coefficient of variation dropping from 0.4 to 0.1. Monte Carlo simulation was used to propagate both measurement uncertainty and biological variability into IVIVE. The uncertainty propagation techniques used here also allow incorporation of other sources of uncertainty such as *in silico* predictors of HTTK parameters. These methods have the potential to inform risk-based prioritization based on the relationship between *in vitro* bioactivities and exposures

メーターの化学的不確実性推定値を提供するために開発されました：血漿中の非結合フラクション ( $f_{up}$ ) と固有の肝臓クリアランス ( $Cl_{int}$ )。  $f_{up}$  と  $Cl_{int}$  の新しい実験測定値は、それぞれ 418 と 467 の化学物質について報告されています。これらのデータは、ToxCast フェーズ I および II ライブラリーの HTTK 化学物質のカバー率を 57% に引き上げます。  $Cl_{int}$  の標準プロトコルに従っていたが、 $f_{up}$  の改訂プロトコルでは、結合していない化学物質を 10%、30%、および 100% の生理的血漿タンパク質濃度で測定し、タンパク質結合親和性の推定を可能にした。このプロトコルにより、 $f_{up}$  が低すぎて測定できない化学物質の発生が 44% から 9.1% に減少しました。  $f_{up}$  の不確実性も減少し、中央値の変動係数は 0.4 から 0.1 に低下しました。モンテカルロシミュレーションを使用して、測定の不確実性と生物学的変動性の両方を IVIVE に伝達しました。ここで使用される不確実性伝播技術は、HTTK パラメータのインシリコ予測子など、他の不確実性の原因を組み込むこともできます。これらの方法は、*in vitro* 生物活性と曝露との関係に基づいて、リスクベースの優先順位付けを通知する可能性があります。

## CARCINOGENESIS

### [Chronic Hexavalent Chromium Exposure Induces Cancer Stem Cell-Like Property and Tumorigenesis by Increasing c-Myc Expression](#)

Zhishan Wang, Hsuan-Pei Lin, Yunfei Li, Hua Tao, Ping Yang ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 252–264

Original	Google translation
Hexavalent chromium [Cr(VI)] is one of the most common environmental carcinogen causing lung cancer in humans; however, the mechanism of Cr(VI) carcinogenesis remains elusive. Cancer stem cells (CSCs) are considered as cancer initiating and maintaining cells. Ours and other recent studies showed that chronic Cr(VI) exposure induces CSC-like property representing an important mechanism of Cr(VI) carcinogenesis. However, how Cr(VI) exposure induces CSC-like property remains largely unknown. In this study, we found that stably knocking down the expression of c-Myc, a proto-oncogene and one of key stemness factors playing critical roles in cancer initiation and progression, in Cr(VI)-transformed human bronchial epithelial cells [BEAS-2B-Cr(VI)] significantly decreased their CSC-like property and tumorigenicity in mice. Moreover, stably knocking down c-Myc expression in parental nontransformed BEAS-2B cells significantly impaired the capability of chronic Cr(VI) exposure to induce CSC-like property and cell	六価クロム[Cr (VI)]は、人間の肺がんを引き起こす最も一般的な環境発がん物質の1つです。ただし、Cr (VI) 発がんのメカニズムはとらえどころのないままです。がん幹細胞 (CSC) は、がんを開始および維持する細胞と見なされます。私たちや他の最近の研究では、Cr (VI) への慢性曝露が、Cr (VI) 発がんの重要なメカニズムを表すCSCのような特性を誘発することが示されました。ただし、Cr (VI) 曝露がCSCのようなプロパティを誘導する方法はほとんど不明のままです。この研究では、Cr- (VI) -形質転換ヒト気管支上皮細胞において、癌原性遺伝子および癌の開始と進行に重要な役割を果たす主要な幹因子の1つであるc-Mycの発現を安定的にノックダウンすることを発見しました[BEAS-2B-Cr (VI)] は、マウスのCSCのような特性と発癌性を大幅に減少させました。さらに、親の非形質転換 BEAS-2B 細胞における c-Myc 発現を安定的にノックダウンすると、CSC のような特性と細胞形質転換を誘導する慢性 Cr (VI) 曝露の能力が著しく損なわれました。親の非形質転換 BEAS-2B 細胞で c-Myc を単独で安定して過剰発現させると、CSC のような特性と細胞形質転換を引き起こすことができることもわかった。機能的な研究は、慢性 Cr (VI) 曝露がマイクロ RNA-494

# Google translation/ AEC trial

transformation. It was also found that stably overexpressing c-Myc alone in parental nontransformed BEAS-2B cells is capable of causing CSC-like property and cell transformation. Mechanistic studies showed that chronic Cr(VI) exposure increases c-Myc expression by down-regulating the level of microRNA-494 (miR-494). It was further determined that overexpressing miR-494 significantly reduces Cr(VI)-induced CSC-like property, cell transformation, and tumorigenesis mainly through down-regulating c-Myc expression. Together, these findings indicate that chronic low dose Cr(VI) exposure induces CSC-like property and tumorigenesis by increasing c-Myc expression through down-regulating the level of miR-494, revealing an important role of the proto-oncogene c-Myc in Cr(VI) carcinogenesis.	(miR-494) のレベルをダウンレギュレートすることにより c-Myc 発現を増加させることを示しました。さらに、miR-494 を過剰発現させると、Cr (VI) によって誘発される CSC のような特性、細胞の形質転換、および腫瘍形成が主に c-Myc 発現のダウンレギュレーションを通じて大幅に減少することが判明しました。一緒に、これらの調査結果は、慢性低用量 Cr (VI) 暴露が miR-494 のレベルをダウンレギュレートすることにより c-Myc 発現を増加させることにより CSC のような特性と腫瘍形成を誘導することを示し、癌原遺伝子 c-Myc の重要な役割を明らかにします Cr (VI) 発がん。
--	---

## CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

### [Identification of Candidate Risk Factor Genes for Human Idelalisib Toxicity Using a Collaborative Cross Approach](#)

Merrie Mosedale, Yanwei Cai, John Scott Eaddy, Robert W Corty, Manisha Nautiyal ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 265–278

Original	Google translation
Idelalisib is a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor highly selective for the delta isoform that has shown good efficacy in treating chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma. In	イデラリスブは、慢性リンパ球性白血病および濾胞性リンパ腫の治療に優れた効果を示しているデルタアイソフォームに対して非常に選択的なホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ阻害剤です。しかしながら、



# Google translation/AETC trial

clinical trials, however, idelalisib was associated with rare, but potentially serious liver and lung toxicities. In this study, we used the Collaborative Cross (CC) mouse population to identify genetic factors associated with the drug response that may inform risk management strategies for idelalisib in humans. Eight male mice (4 matched pairs) from 50 CC lines were treated once daily for 14 days by oral gavage with either vehicle or idelalisib at a dose selected to achieve clinically relevant peak plasma concentrations (150 mg/kg/day). The drug was well tolerated across all CC lines, and there were no observations of overt liver injury. Differences across CC lines were seen in drug concentration in plasma samples collected at the approximate  $T_{\max}$  on study Days 1, 7, and 14. There were also small but statistically significant treatment-induced alterations in plasma total bile acids and microRNA-122, and these may indicate early hepatocellular stress required for immune-mediated hepatotoxicity in humans. Idelalisib treatment further induced significant elevations in the total cell count of terminal bronchoalveolar lavage fluid, which may be analogous to pneumonitis observed in the clinic. Genetic mapping identified loci associated with interim plasma idelalisib concentration and the other 3 treatment-related endpoints. Thirteen priority candidate quantitative

臨床試験では、イデラリシブはまれであるが潜在的に深刻な肝臓および肺の毒性と関連していた。この研究では、コラボレーティブクロス (CC) マウス集団を使用して、ヒトのイデラリシブのリスク管理戦略に情報を与える可能性のある薬物反応に関連する遺伝的要因を特定しました。50 匹の CC 系統の 8 匹のオスのマウス (4 組の対応するペア) を、1 日 1 回 14 日間、ビヒクルまたはイデラリシブのいずれかで、臨床的に適切なピーク血漿濃度 (150 mg / kg / 日) を達成するために選択した用量で強制経口投与しました。この薬はすべての CC 系統で忍容性が良好であり、明白な肝障害は観察されませんでした。研究 1、7、および 14 日に、おおよそその  $T_{\max}$  で収集された血漿サンプルの薬物濃度に、CC 線間の差異が見られました。血漿総胆汁酸およびマイクロ RNA-122 には、小さいが統計的に有意な治療誘発性の変化もありました。ヒトの免疫介在性肝毒性に必要な初期の肝細胞ストレスを示す可能性があります。イデラリシブ治療はさらに、終末気管支肺胞洗浄液の総細胞数の有意な上昇を引き起こしましたが、これは診療所で観察された肺炎に類似している可能性があります。遺伝子マッピングにより、血漿イデラリシブの暫定濃度と他の 3 つの治療関連エンドポイントに関連する遺伝子座が特定されました。CC マウスで同定された 13 の優先候補量の形質遺伝子が、ヒトのイデラリシブに関連する有害薬物反応の危険因子の調査を導く可能性があります。

# Google translation/AETC trial

trait genes identified in CC mice may now guide interrogation of risk factors for adverse drug responses associated with idelalisib in humans.

## COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

### [Genome-Scale Characterization of Toxicity-Induced Metabolic Alterations in Primary Hepatocytes](#)

Kristopher D Rawls, Edik M Blais, Bonnie V Dougherty, Kalyan C Vinnakota, Venkat R Pannala ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 279–291

Original	Google translation
Context-specific GEnome-scale metabolic Network REconstructions (GENREs) provide a means to understand cellular metabolism at a deeper level of physiological detail. Here, we use transcriptomics data from chemically-exposed rat hepatocytes to constrain a GENRE of rat hepatocyte metabolism and predict biomarkers of liver toxicity using the Transcriptionally Inferred Metabolic Biomarker Response algorithm. We profiled alterations in cellular hepatocyte metabolism following <i>in vitro</i> exposure to four toxicants (acetaminophen, carbon tetrachloride, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, and trichloroethylene) for six hour. TIMBR predictions were compared with paired fresh and spent media metabolomics data from the same exposure conditions. Agreement between computational model predictions and experimental data led to	コンテキスト固有の <b>Genome</b> スケールの代謝ネットワーク再構成 ( <b>GENRE</b> ) は、細胞の代謝を生理学的詳細のより深いレベルで理解する手段を提供します。ここでは、化学的に露出したラット肝細胞からのトランスクリプトミクスデータを使用して、ラット肝細胞代謝のジャンルを制約し、転写推定代謝バイオマーカー応答アルゴリズムを使用して肝毒性のバイオマーカーを予測します。次の 4 つの毒物（アセトアミノフェン、四塩化炭素、2、3、7、8-テトラクロロジベンゾジオキシン、およびトリクロロエチレン）への <i>in vitro</i> 暴露後の細胞性肝細胞代謝の変化を 6 時間プロファイルしました。TIMBR 予測は、同じ曝露条件からのフレッシュと使用済みのメディアメタボロミクスのペアのデータと比較されました。計算モデルの予測と実験データとの一致により、特定の代謝産物が特定され、毒物曝露に関連する代謝経路が特定されました。ここでは、炭水化物代謝の変化と ATP 生産と TCA サイクルの中断に加えて、TCA 代

# Google translation/AETC trial

the identification of specific metabolites and thus metabolic pathways associated with toxicant exposure. Here, we identified changes in the TCA metabolites citrate and alpha-ketoglutarate along with changes in carbohydrate metabolism and interruptions in ATP production and the TCA Cycle. Where predictions and experimental data disagreed, we identified testable hypotheses to reconcile differences between the model predictions and experimental data. The presented pipeline for using paired transcriptomics and metabolomics data provides a framework for interrogating multiple omics datasets to generate mechanistic insight of metabolic changes associated with toxicological responses.	謝産物のクエン酸塩と $\alpha$ -ケトグルタル酸塩の変化を特定しました。予測と実験データが一致しない場合、モデル予測と実験データの違いを調整するためのテスト可能な仮説を特定しました。ペアになったトランスクリプトミクスとメタボロミクスデータを使用するための提示されたパイプラインは、毒物学的反応に関連する代謝変化の機械的洞察を生成するために、複数のオミクスデータセットを調査するためのフレームワークを提供します。
---	---

## DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

### [Gestational Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S Leads to Fetal Skeletal Muscle Hypertrophy Independent of Sex](#)

Jiongjie Jing, Yong Pu, Jeremy Gingrich, Almudena Veiga-Lopez

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : Pages 292–302

Original	Google translation
Gestational exposure to bisphenol A (BPA) can lead to offspring insulin resistance. However, despite the role that the skeletal muscle plays in glucose homeostasis, it remains unknown whether gestational exposure to BPA, or its analog bisphenol S (BPS), impairs skeletal muscle development. We	ビスフェノール A (BPA) への妊娠中の暴露は、子孫のインスリン抵抗性につながる可能性があります。ただし、骨格筋がグルコース恒常性で果たす役割にもかかわらず、妊娠中の BPA への暴露またはそのアナログのビスフェノール S (BPS) が骨格筋の発達を損なうかどうかは不明のままです。 BPA または BPS への妊娠中の暴露は



# Google translation/AEC trial

hypothesized that gestational exposure to BPA or BPS will impair fetal muscle development and lead to muscle-specific insulin resistance. To test this, pregnant sheep ( $n = 7-8/\text{group}$ ) were exposed to BPA or BPS from gestational day (GD) 30 to 100. At GD120, fetal skeletal muscle was harvested to evaluate fiber size, fiber type, and gene and protein expression related to myogenesis, fiber size, fiber type, and inflammation. Fetal primary myoblasts were isolated to evaluate proliferation and differentiation. In fetal skeletal muscle, myofibers were larger in BPA and BPS groups in both females and males. BPA females had higher *MYH1* (reflective of type-IIX fast glycolytic fibers), whereas BPS females had higher *MYH2* and *MYH7*, and higher myogenic regulatory factors (*Myf5*, *MyoG*, *MyoD*, and *MRF4*) mRNA expression. No differences were observed in males. Myoblast proliferation was not altered in gestationally BPA- or BPS-exposed myoblasts, but upon differentiation, area and diameter of myotubes were larger independent of sex. Females had larger myofibers and myotubes than males in all treatment groups. In conclusion, gestational exposure to BPA or BPS does not result in insulin resistance in fetal myoblasts but leads to fetal fiber hypertrophy in skeletal muscle independent of sex and alters fiber type distribution in a sex-specific manner.

胎児の筋肉の発達を損ない、筋肉特異的なインスリン抵抗性につながると私たちは仮説を立てました。これをテストするために、妊娠した羊 ( $n = 7-8/\text{グループ}$ ) を妊娠 30 日から 100 日 (B) まで BPA または BPS に曝露しました。GD120 では、胎児の骨格筋を採取し、繊維サイズ、繊維の種類、遺伝子を評価しました。筋形成、繊維サイズ、繊維タイプ、および炎症に関連するタンパク質発現。胎児の初代筋芽細胞を分離して、増殖と分化を評価した。胎児の骨格筋では、筋線維は女性と男性の両方の BPA と BPS グループで大きかった。BPA の女性はより高い MYH2 と MYH7、およびより高い筋形成調節因子 (*Myf5*, *MyoG*, *MyoD*, および *MRF4*) mRNA 発現を有していたのに対し、BPA の女性はより高い MYH1 (タイプ IIX 高速解糖繊維を反映) 男性では違いは観察されなかった。筋芽細胞の増殖は妊娠中に BPA または BPS に曝露された筋芽細胞では変化しなかったが、分化すると、筋管の面積と直径は性別とは無関係に大きくなった。すべての治療グループにおいて、女性は男性よりも大きな筋線維と筋管を持っていました。結論として、BPA または BPS への妊娠中の曝露は、胎児筋芽細胞でインスリン抵抗性を引き起こさないが、性別とは無関係に骨格筋で胎児線維肥大を引き起こし、性別に特有の方法で線維型分布を変化させる。

# Google translation/ AETC trial

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

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

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 303–315

Original	Google translation
<p>This study was performed to examine the transgenerational effects of bisphenol (BP) A analogs, BPE, and BPS on male 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 µg/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 males. Prenatal exposure to BPA, BPE, and BPS decreased sperm counts and/or motility and disrupted the progression of germ cell development as morphometric analyses exhibited an abnormal distribution of the stages of spermatogenesis in F3 males. Dysregulated serum levels of estradiol-17β and testosterone, as well as expression of steroidogenic enzymes in F3 adult testis were also observed. In the neonatal testis, although apoptosis and DNA damage were not affected, mRNA levels of DNA methyltransferases, histone methyltransferases, and their associated factors were increased by BP exposure. Furthermore, BP exposure</p>	<p>この研究は、モデルとしてマウスを使用して、男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行われました。CD-1 マウス (F0) は、妊娠 7 日目 (膣栓の存在= 1) から出生まで、対照治療 (コーンオイル)、BPA、BPE、または BPS (0.5 または 50µg / kg / 日) に経口投与されました。F1 と F2 の子孫のマウスを使用して、F3 のオスを生成しました。BPA、BPE、および BPS への出生前の曝露は、形態計測分析が F3 男性の精子形成の段階の異常な分布を示したので、精子数および/または運動性を減少させ、生殖細胞の発達の進行を妨害しました。エストラジオール-17β およびテストステロンの血清調節異常、ならびに F3 成人精巣におけるステロイド産生酵素の発現も観察された。新生児の精巣では、アポトーシスと DNA の損傷は影響を受けませんでしたが、DNA メチルトランスフェラーゼ、ヒストンメチルトランスフェラーゼ、およびそれらの関連因子の mRNA レベルは、BP 曝露によって増加しました。さらに、BP 曝露はセルトリ細胞における DNMT3A の免疫反応性発現を誘発し、DNMT3B を強化し、新生児精巣の生殖細胞における H3K9me2 および H3K9me3 を弱</p>

# Google translation/AETC trial

<p>induced immunoreactive expression of DNMT3A in Sertoli cells, strengthened DNMT3B, and weakened H3K9me2 and H3K9me3 in germ cells of the neonatal testis, whereas DNMT1, H3K4me3, and H3K27ac were not affected. In adult testis, stage-specific DNMT3B was altered by BP exposure, although DNMT3A, H3K9me2, and H3K9me3 expression remained stable. These results suggest that prenatal exposure to BPA, BPE, and BPS induces transgenerational effects on male reproductive functions probably due to altered epigenetic modification following disruption of DNMTs and histone marks in the neonatal and/or adult testis</p>	<p>めましたが、DNMT1、H3K4me3、およびH3K27ac は影響を受けませんでした。成人の精巣では、DNMT3A、H3K9me2、およびH3K9me3 の発現は安定したままでしたが、ステージ固有の DNMT3B はBP 曝露によって変更されました。これらの結果は、BPA、BPE、および BPS への出生前の曝露が、おそらく DNMT の破壊後のエピジェネティックな改変および新生児および/または成人の精巣におけるヒストンマークの変化による男性の生殖機能への世代間影響を誘発することを示唆しています。</p>
---	---

## EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

### [Evaluating Sufficient Similarity of Botanical Dietary Supplements: Combining Chemical and \*In Vitro\* Biological Data](#)

Kristen R Ryan, Madelyn C Huang, Stephen S Ferguson, Suramya Waidyanatha, Sreenivasa Ramaiahgari ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 316–329

Original	Google translation
<p>Botanical dietary supplements are complex mixtures with numerous potential sources of variation along the supply chain from raw plant material to the market. Approaches for determining sufficient similarity (ie, complex mixture read-across) may be required to extrapolate efficacy or safety data from a tested sample to other products</p>	<p>植物性サプリメントは複雑な混合物であり、植物原料から市場までのサプライチェーンに沿って多数の潜在的な変動源があります。十分な類似性を決定するためのアプローチ（つまり、複雑な混合物のリードアクロス）は、テストしたサンプルから目的の植物性成分を含む他の製品への有効性または安全性データを推定するために必要になる場合があります。この作業では、化学</p>

# Google translation/AETC trial

<p>containing the botanical ingredient(s) of interest. In this work, screening-level approaches for generating both chemical and biological-response profiles were used to evaluate the similarity of black cohosh (<i>Actaea racemosa</i>) and <i>Echinacea purpurea</i> samples to well-characterized National Toxicology Program (NTP) test articles. Data from nontargeted chemical analyses and gene expression of toxicologically important hepatic receptor pathways (aryl hydrocarbon receptor [AhR], constitutive androstane receptor [CAR], pregnane X receptor [PXR], farnesoid X receptor [FXR], and peroxisome proliferator-activated receptor alpha [PPAR<math>\alpha</math>]) in primary human hepatocyte cultures were used to determine similarity through hierarchical clustering. Although there were differences in chemical profiles across black cohosh samples, these differences were not reflected in the biological-response profiles. These findings highlight the complexity of biological-response dynamics that may not be reflected in chemical composition profiles. Thus, biological-response data could be used as the primary basis for determining similarity among black cohosh samples. Samples of <i>E. purpurea</i> displayed better correlation in similarity across chemical and biological-response measures. The general approaches described herein can be applied to complex mixtures with unidentified</p>	<p>的および生物学的応答プロファイルの両方を生成するためのスクリーニングレベルのアプローチを使用して、よく特徴付けられた National Toxicology Program (NTP) テスト記事とブラックコホッシュ (<i>Actaea racemosa</i>) およびエキナセア紫斑病サンプルの類似性を評価しました。毒性学的に重要な肝受容体経路 (アリール炭化水素受容体[AhR]、構成的アンドロスタン受容体 [CAR]、プレグナン X 受容体[PXR]、ファルネソイド X 受容体[FXR]、およびペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 <math>\alpha</math> の非対象化学分析および遺伝子発現からのデータ [PPAR <math>\alpha</math>]) 初代ヒト肝細胞培養で、階層的クラスタリングを通じて類似性を決定するために使用されました。ブラックコホッシュのサンプル間で化学プロファイルに違いがありましたが、これらの違いは生物学的応答プロファイルには反映されていませんでした。これらの調査結果は、化学組成プロファイルに反映されていない可能性のある生物学的応答ダイナミクスの複雑さを強調しています。したがって、生物学的応答データは、ブラックコホッシュサンプル間の類似性を判断するための主要な基礎として使用できます。 <i>E. purpurea</i> のサンプルは、化学的および生物学的反応の測定値の類似性において、より良い相関を示しました。ここに記載されている一般的なアプローチは、未確認の有効成分を含む複雑な混合物に適用でき、試験対象の混合物 (例: NTP 試験品) のデータを、毒性のターゲットがアッセイの選択を知らせる知識を備えた、十分に類似した混合物の危険性の特定に使用できる時期を決定できます可能であれば。</p>
---	---

# Google translation/AETC trial

active constituents to determine when data from a tested mixture (eg, NTP test article) can be used for hazard identification of sufficiently similar mixtures, with the knowledge of toxicological targets informing assay selection when possible.	
--	--

## EXPOSURE SCIENCES

### [Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Salivary Concentrations for Noninvasive Biomonitoring of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid \(2,4-D\)](#)

Alice A Han, Charles Timchalk, Zana A Carver, Thomas J Weber, Kimberly J Tyrrell ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 330–343

Original	Google translation
Saliva has become a favorable sample matrix for biomonitoring due to its noninvasive attributes and overall flexibility in collection. To ensure measured salivary concentrations reflect the exposure, a solid understanding of the salivary transport mechanism and relationships between salivary concentrations and other monitored matrices (ie, blood, urine) is needed. Salivary transport of a commonly applied herbicide, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), was observed <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> and a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model was developed to translate observations from the cell culture model to those in animal models and further evaluate 2,4-D kinetics in humans. Although apparent differences in experimental <i>in vitro</i> and	唾液は、その非侵襲的特性と収集における全体的な柔軟性により、バイオモニタリングに適したサンプルマトリックスとなっています。測定された唾液濃度が暴露を確実に反映するようにするには、唾液輸送メカニズムと唾液濃度と他のモニターされたマトリックス（すなわち、血液、尿）との関係をしっかりと理解する必要があります。一般的に適用されている除草剤、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D) の唾液輸送は、 <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で観察され、観察に基づいて細胞培養モデルからそれらに変換する生理学的薬物動態 (PBPK) モデルが開発されました動物モデルでさらに人間の 2,4-D 動態を評価します。実験的な <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の唾液：血漿比 (0.034 および 0.0079) に明らかな違いが観察されましたが、PBPK モデルを使用したシミュレーションでは、動的な時間と用量依存的な唾液：血漿比が示され、唾液輸送に影響を与



# Google translation/AETC trial

<p><i>in vivo</i> saliva:plasma ratios (0.034 and 0.0079) were observed, simulations with the PBPK model demonstrated dynamic time and dose-dependent saliva:plasma ratios, elucidating key mechanisms affecting salivary transport. The model suggested that 2,4-D exhibited diffusion-limited transport to saliva and was additionally impacted by protein binding saturation and permeability across the salivary gland. Consideration of sampling times post-exposure and potential saturation of transport mechanisms are then critical aspects for interpreting salivary 2,4-D biomonitoring observations. This work utilized PBPK modeling in <i>in vitro</i> to <i>in vivo</i> translation to explore benefits and limitations of salivary analysis for occupational biomonitoring.</p>	<p>える主要なメカニズムが明らかになりました。このモデルは、2,4-D が唾液への拡散が制限された輸送を示し、さらに唾液腺全体のタンパク質結合飽和および透過性の影響を受けることを示唆しました。曝露後のサンプリング時間の考慮と輸送メカニズムの潜在的な飽和は、唾液 2,4-D バイオモニタリング観察を解釈するための重要な側面です。この作業では、PBPK モデリングを <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> への翻訳で利用して、職業バイオモニタリングのための唾液分析の利点と限界を調査しました。</p>
---	---

## IMMUNOTOXICOLOGY

### [Regulation of Macrophage Foam Cell Formation During Nitrogen Mustard \(NM\)-Induced Pulmonary Fibrosis by Lung Lipids](#)

Alessandro Venosa, Ley Cody Smith, Alexa Murray, Tanvi Banota, Andrew J Gow ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 344–358

Original	Google translation
<p>Nitrogen mustard (NM) is a vesicant known to target the lung, causing acute injury which progresses to fibrosis. Evidence suggests that activated macrophages contribute to the pathologic response to NM. In these studies, we analyzed the role of lung lipids generated</p>	<p>ナイトロジェンマスタード (NM) は、肺を標的とし、線維症に進行する急性損傷を引き起こすことが知られている発泡剤です。証拠は、活性化されたマクロファージが NM への病理学的応答に寄与することを示唆しています。これらの研究では、マクロファージの活性化と表現型に対する NM 暴露後</p>

# Google translation/AEC trial

following NM exposure on macrophage activation and phenotype. Treatment of rats with NM (0.125 mg/kg, i.t.) resulted in a time-related increase in enlarged vacuolated macrophages in the lung. At 28 days postexposure, macrophages stained positively for Oil Red O, a marker of neutral lipids. This was correlated with an accumulation of oxidized phospholipids in lung macrophages and epithelial cells and increases in bronchoalveolar lavage fluid (BAL) phospholipids and cholesterol. RNA-sequencing and immunohistochemical analysis revealed that lipid handling pathways under the control of the transcription factors liver-X receptor (*LXR*), farnesoid-X receptor (*FXR*), peroxisome proliferator-activated receptor (*PPAR*)- $\gamma$ , and sterol regulatory element-binding protein (*SREBP*) were significantly altered following NM exposure. Whereas at 1–3 days post NM, *FXR* and the downstream oxidized low-density lipoprotein receptor, *Cd36*, were increased, *Lxr* and the lipid efflux transporters, *Abca1* and *Abcg1*, were reduced. Treatment of naïve lung macrophages with phospholipid and cholesterol enriched large aggregate fractions of BAL prepared 3 days after NM exposure resulted in upregulation of *Nos2* and *Ptgs2*, markers of proinflammatory activation, whereas large aggregate fractions prepared 28 days post NM upregulated expression of

に生成される肺脂質の役割を分析しました。NM (0.125 mg / kg, i.t.) によるラットの治療は、肺の拡大した空胞化マクロファージの時間に関連した増加をもたらした。曝露後 28 日で、マクロファージは中性脂質のマーカーであるオイルレッド O で陽性に染色されました。これは、肺マクロファージおよび上皮細胞における酸化リン脂質の蓄積、ならびに気管支肺胞洗浄液 (BAL) リン脂質およびコレステロールの増加と相関していた。RNA シーケンスと免疫組織化学分析により、転写因子肝 X 受容体 (*LXR*)、ファルネソイド X 受容体 (*FXR*)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (*PPAR*) - $\gamma$ 、およびステロール調節要素の制御下にある脂質処理経路結合タンパク質 (*SREBP*) は、NM 暴露後に大幅に変更されました。NM の 1–3 日後に、*FXR* と下流の酸化低密度リポタンパク質受容体、*Cd36* は増加しましたが、*Lxr* と脂質排出トランスポーター、*Abca1* と *Abcg1* は減少しました。NM 曝露の 3 日後に調製された BAL のリン脂質とコレステロールに富む大きな凝集体画分によるナイーブ肺マクロファージの治療は、炎症促進活性化のマーカーである *Nos2* と *Ptgs2* のアップレギュレーションをもたらしましたマーカー、*Il10*、*Cd163*、および *Cx3cr1*、および脂質を含む泡沫状マクロファージの形成を誘導しました。これらのデータは、脂質処理および代謝における NM 誘発性の変化がマクロファージ泡沫細胞の形成を促進し、肺線維症の発症に潜在的に寄与していることを示唆しています。

# Google translation/AETC trial

the anti-inflammatory markers, <i>Il10</i> , <i>Cd163</i> , and <i>Cx3cr1</i> , and induced the formation of lipid-laden foamy macrophages. These data suggest that NM-induced alterations in lipid handling and metabolism drive macrophage foam cell formation, potentially contributing to the development of pulmonary fibrosis	
---	--

## MOLECULAR, BIOCHEMICAL AND SYSTEMS TOXICOLOGY

### [A Human Relevant Defined Mixture of Persistent Organic Pollutants \(POPs\) Affects \*In Vitro\* Secretion of Glucagon-Like Peptide 1 \(GLP-1\), but Does Not Affect Translocation of Its Receptor](#)

Maeve Shannon, Yuling Xie, Steven Verhaegen, Jodie Wilson, Hanne F Berntsen ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 359–367

Original	Google translation
Environmental exposure to persistent organic pollutants (POPs) has been suggested as a contributing factor for the increased rate of type 2 diabetes and obesity. A complex mixture of 29 POPs (Total mixture), based on human blood concentrations, was used to expose a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secreting enteroendocrine cell line (pGIP/neo:STC-1) <i>in vitro</i> for 3 and 24 h. Significant increases of GLP-1 occurred when cells were exposed to the Total mixture at ×500 blood levels. Six sub-mixtures representing chlorinated (Cl), brominated (Br), and perfluorinated chemicals (PFAA), and their combinations (Cl + Br, Cl + PFAA, Br + PFAA) were also tested at ×500.	持続性有機汚染物質（POP）への環境曝露は、2型糖尿病と肥満の増加率の要因として示唆されています。ヒトの血中濃度に基づいた29のPOP（合計混合物）の複雑な混合物を使用して、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）分泌腸内分泌細胞株（pGIP / neo:STC-1）を <i>in vitro</i> で3および24時間。細胞が合計混合物に500倍の血液レベルで曝露された場合、GLP-1の大幅な増加が発生しました。塩素化（Cl）、臭素化（Br）、過フッ素化化学物質（PFAA）、およびそれらの組み合わせ（Cl + Br、Cl + PFAA、Br + PFAA）を表す6つのサブ混合物も、×500でテストされました。これらについて見られた分泌レベルは、総混合物よりも低いままであり、Br混合物は効果がなかった。24時間後、すべての混合物で分泌の増加が1倍の血中濃度で見られました。細胞毒性は、

# Google translation/AETC trial

<p>Secretion levels seen for these remained lower than the Total mixture, and the Br mixture had no effect. After 24 h, increased secretion was seen with all mixtures at <math>\times 1</math> blood levels. Cytotoxicity was present for <math>\times 100</math> and <math>\times 500</math> blood levels. When tested in a GLP-1 receptor translocation assay (U2OS-GLP1R-EGFP), neither agonistic nor antagonist effects on receptor internalization were seen for any of the mixtures. We conclude individual classes of POPs, alone or in combination, can affect GLP-1 secretion and may contribute as a molecular mechanism linking environmental toxicants and diabetes.</p>	<p>血中濃度が 100 倍と 500 倍であった。 GLP-1 受容体転座アッセイ (U2OS-GLP1R-EGFP) でテストした場合、いずれの混合物についても受容体内部移行に対するアゴニスト効果もアンタゴニスト効果も見られませんでした。POP の個々のクラスは、単独または組み合わせて、GLP-1 分泌に影響を与える可能性があり、環境中毒と糖尿病を結びつける分子メカニズムとして寄与している可能性があります。</p>
---	---

## [2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-\*p\*-dioxin \(TCDD\) Disrupts Control of Cell Proliferation and Apoptosis in a Human Model of Adult Liver Progenitors](#)

Jana Svobodová, Jiřina Procházková, Markéta Kabátková, Martin Krkořka, Lenka Šmerdová ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 368–384

Original	Google translation
<p>The aryl hydrocarbon receptor (AhR) activation has been shown to alter proliferation, apoptosis, or differentiation of adult rat liver progenitors. Here, we investigated the impact of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-<i>p</i>-dioxin (TCDD)-mediated AhR activation on a human model of bipotent liver progenitors, undifferentiated HepaRG</p>	<p>アリール炭化水素受容体 (AhR) の活性化は、成体ラット肝前駆細胞の増殖、アポトーシス、または分化を変化させることが示されています。ここでは、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-<i>p</i>-ダイオキシン (TCDD) を介した AhR 活性化が両能性肝前駆細胞のヒトモデル、未分化 HepaRG 細胞に及ぼす影響を調査しました。完全な未分化の HepaRG 細胞と、沈黙した Hippo 経路エフ</p>

# Google translation/AEC trial

cells. We used both intact undifferentiated HepaRG cells, and the cells with silenced Hippo pathway effectors, yes-associated protein 1 (YAP) and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (TAZ), which play key role(s) in tissue-specific progenitor cell self-renewal and expansion, such as in liver, cardiac, or respiratory progenitors. TCDD induced cell proliferation in confluent undifferentiated HepaRG cells; however, following YAP, and, in particular, double YAP/TAZ knockdown, TCDD promoted induction of apoptosis. These results suggested that, unlike in mature hepatocytes, or hepatocyte-like cells, activation of the AhR may sensitize undifferentiated HepaRG cells to apoptotic stimuli. Induction of apoptosis in cells with silenced YAP/TAZ was associated with upregulation of death ligand TRAIL, and seemed to involve both extrinsic and mitochondrial apoptosis pathways. Global gene expression analysis further suggested that TCDD significantly altered expression of constituents and/or transcriptional targets of signaling pathways participating in control of expansion or differentiation of liver progenitors, including EGFR, Wnt/ $\beta$ -catenin, or tumor growth factor- $\beta$  signaling pathways. TCDD significantly upregulated cytosolic proapoptotic protein BMF (Bcl-2 modifying factor) in HepaRG cells, which could be linked with

エクター、はい関連タンパク質 1 (YAP)、および組織特異的な前駆細胞で重要な役割を果たす PDZ 結合モチーフ (TAZ) を持つ転写コアクチベーターの両方を使用した肝臓、心臓、または呼吸器前駆細胞などの自己複製および拡大。TCDD は、コンフルエントな未分化 HepaRG 細胞で細胞増殖を誘導しました。ただし、YAP、特にダブル YAP / TAZ ノックダウンに続いて、TCDD はアポトーシスの誘導を促進しました。これらの結果は、成熟肝細胞または肝細胞様細胞とは異なり、AhR の活性化が未分化 HepaRG 細胞をアポトーシス刺激に感作させる可能性があることを示唆しています。YAP / TAZ がサイレンシングされた細胞でのアポトーシスの誘導は、死リガンド TRAIL のアップレギュレーションに関連しており、外因性およびミトコンドリアのアポトーシス経路の両方が関与しているようです。グローバルな遺伝子発現分析により、TCDD は、EGFR、Wnt /  $\beta$ -カテニン、または腫瘍成長因子- $\beta$  シグナル伝達経路を含む、肝臓前駆細胞の拡大または分化の制御に関与するシグナル伝達経路の構成要素および/または転写標的の発現を有意に変化させることをさらに示唆しました。TCDD は HepaRG 細胞で細胞質アポトーシス促進タンパク質 BMF (Bcl-2 修飾因子) を大幅にアップレギュレートしました。これは、TCDD 処理細胞のアポトーシスへの感度の向上と関連している可能性があります。私たちの結果は、AhR リガンドは、細胞増殖の促進とヒト成体肝前駆細胞の拡大を制御するシグナル伝達経路の変化に加えて、アポトーシスに対してヒト肝前駆細胞を感作する可能性があることを示唆しています。



# Google translation/AETC trial

an enhanced sensitivity of TCDD-treated cells to apoptosis. Our results suggest that, in addition to promotion of cell proliferation and alteration of signaling pathways controlling expansion of human adult liver progenitors, AhR ligands may also sensitize human liver progenitor cells to apoptosis.	
---	--

## [Liver Inflammatory Injury Initiated by DAMPs-TLR4-MyD88/TRIF-NFκB Signaling Pathway Is Involved in Monocrotaline-Induced HSOS](#)

Zhenlin Huang, Minwei Chen, Mengjuan Wei, Bin Lu, Xiaojun Wu ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 385–397

Original	Google translation
Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS) causes considerable morbidity and mortality in clinic. Up to now, the molecular mechanisms involved in the development of HSOS still remain unclear. Here, we report that hepatic inflammation initiated by damage-associated molecular patterns (DAMPs) plays a critical role in the development of HSOS. Monocrotaline (MCT) belongs to pyrrolizidine alkaloids. Monocrotaline-induced HSOS in mice and rats was evidenced by the increased serum alanine/aspartate aminotransferase (ALT/AST) activities, the elevated hepatic metalloproteinase 9 (MMP9) expression, and results from liver histological evaluation and scanning electron microscope observation.	肝類洞閉塞症候群 (HSOS) は、臨床でかなりの罹患率と死亡率を引き起こします。これまでのところ、HSOS の開発に与える分子メカニズムはまだ不明のままです。ここでは、損傷関連分子パターン (DAMPs) によって開始される肝炎が HSOS の発症に重要な役割を果たすことを報告します。モノクロタリン (MCT) は、ピロリジジンアルカロイドに属します。マウスおよびラットにおけるモノクロタリン誘発 HSOS は、血清アラニン/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ALT / AST) 活性の増加、高肝メタロプロテイナーゼ 9 (MMP9) の発現、および肝組織学的評価と走査型電子顕微鏡観察の結果によって証明されました。ただし、MCT 誘発 HSOS は骨髄分化一次応答遺伝子 88 (MyD88)、TIR ドメインを含むアダプター誘導インターフェロン-β (TRIF)、および受容体 4 (TLR4) ノッ

<p>However, MCT-induced HSOS was markedly attenuated in myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88), TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-<math>\beta</math> (TRIF) and toll like receptor 4 (TLR4) knock-out mice. Monocrotaline increased liver myeloperoxidase activity, serum contents of proinflammatory cytokines, hepatic aggregation of immune cells, and nuclear accumulation of nuclear factor <math>\kappa</math>B (NF<math>\kappa</math>B). However, these inflammatory responses induced by MCT were all diminished in MyD88, TRIF, and TLR4 knock-out mice. Monocrotaline elevated serum contents of DAMPs including high mobility group box 1 (HMGB1) and heat shock protein 60 (HSP60) both in mice and in rats. HSOS was markedly exacerbated and serum contents of HMGB1 and HSP60 were elevated in nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) knock-out mice treated with MCT. Our findings indicate that hepatic inflammatory injury mediated by DAMPs-initiated TLR4-MyD88/TRIF-NF<math>\kappa</math>B inflammatory signal pathway plays an important role in HSOS development.</p>	<p>クアウトマウスのように著しく減衰しました。モノクロタリンは、肝臓ミエロペルオキシダーゼ活性、炎症性サイトカインの血清含有量、免疫細胞の肝凝集、および核因子<math>\kappa</math>B (NF<math>\kappa</math>B)の核蓄積を増加させました。ただし、MCTによって誘発されるこれらの炎症反応はすべて MyD88、TRIF、および TLR4 ノックアウトマウスで減少しました。モノクロタリンは、マウスとラットの両方で、高移動度グルーボックス 1 (HMGB1) と熱ショックタンパク質 60 (HSP60) を含む DAMP の血清含有量を上昇させました。HSOS は著しく悪化し、HMGB1 と HSP60 の血清含有量は、MCT で処理した核因子赤血球 2 関連因子 2 (Nrf2) ノックアウトマウスで上昇しました。私たちの調査結果は、DAMPs によって開始される TLR4-MyD88/TRIF-NF<math>\kappa</math>B 炎症性シグナル経路によって媒介される肝炎症性損傷が HSOS の発症に重要な役割を果たすことを示しています。</p>
--	---

## NANOTOXICOLOGY

### [Carbon Nanomaterials Stimulate HMGB1 Release From Macrophages and Induce Cell Migration and Invasion](#)

Xuejing Cui, Bin Wan, Yu Yang, Yan Xin, Yi-Chun Xie ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 398–410

# Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Carbon nanomaterials (CNMs) are widely used in industrial and medical sectors. The increasing exposure of CNMs necessitates the studies of their potential environmental and health effects. High-mobility group box-1 (HMGB1) is a nuclear DNA-binding protein, but when released from cells, may cause sustained inflammatory response and promote cell migration and invasion. In this work, we found that 7-day exposure of 2.5 mg/kg/day CNMs, including C<sub>60</sub>, single-walled carbon nanotubes, and graphene oxides significantly elevated the level of HMGB1 in blood and lung lavage fluids in C57BL/6 mice. Subsequently, cellular effects and underlying mechanism were explored by using Raw264.7. The results showed that noncytotoxic CNMs enhanced HMGB1 intracellular translocation and release via activating P2X<sub>7</sub> receptor. Released HMGB1 further activated receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and downstream signaling pathway by upregulating RAGE and Rac1 expression. Simultaneously, CNMs prepared the cells for migration and invasion by modulating <i>MMP2</i> and <i>TIMP2</i> gene expression as well as cytoskeleton reorganization. Intriguingly, released HMGB1 from macrophages promoted the migration of nearby lung cancer cell, which can be</p>	<p>カーボンナノマテリアル (CNM) は、産業および医療分野で広く使用されています。CNM の暴露の増加は、それらの潜在的な環境と健康への影響の研究を必要とします。高移動度グルーボックス 1 (HMGB1) は核 DNA 結合タンパク質ですが、細胞から放出されると、持続的な炎症反応を引き起こし、細胞の遊走と浸潤を促進する可能性があります。この作業では、C<sub>60</sub>、単層カーボンナノチューブ、酸化グラフェンを含む 2.5 mg / kg / day CNM の 7 日間の曝露により、C57BL / 6 マウスの血液および肺洗浄液中の HMGB1 のレベルが大幅に上昇することがわかりました。続いて、Raw264.7 を使用して、細胞効果と基礎となるメカニズムを調査しました。結果は、非細胞毒性 CNM が P2X<sub>7</sub> 受容体の活性化を介して HMGB1 の細胞内移行および放出を増強することを示しました。HMGB1 をリリースし、RAGE および Rac1 の発現をアップレギュレートすることで、高度な糖化最終産物 (RAGE) および下流のシグナル伝達経路の受容体をさらに活性化しました。同時に、CNM は MMP2 および TIMP2 の遺伝子発現と細胞骨格の再編成を調節することにより、遊走と浸潤のために細胞を準備しました。興味深いことに、マクロファージから放出された HMGB1 は近くの肺癌細胞の移動を促進し、HMGB1 と RAGE に対する中和抗体によって効率的に阻害されます。一緒に取られて、私たちの仕事は、CNMs が P2X<sub>7</sub>R-HMGB1-RAGE 経路を介して HMGB1 の放出と細胞の移動/浸潤を刺激することを示しました。明らかになったメカ</p>

# Google translation/AEIC trial

efficiently inhibited by neutralizing antibodies against HMGB1 and RAGE. Taken together, our work demonstrated that CNMs stimulated HMGB1 release and cell migration/invasion through P2X <sub>7</sub> R-HMGB1-RAGE pathway. The revealed mechanisms might facilitate a better understanding on the inflammatory property and subsequent cell functional alteration of CNMs.	ニズムは、CNM の炎症特性とその後の細胞機能の変化についての理解を深めるのに役立ちます。
--	---

## [Titanium Dioxide Nanoparticles Elicit Lower Direct Inhibitory Effect on Human Gut Microbiota Than Silver Nanoparticles](#)

Richard T Agans, Alex Gordon, Saber Hussain, Oleg Paliy

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 411–416

Original	Google translation
Due to continued technological development, people increasingly come in contact with engineered nanomaterials (ENMs) that are now used in foods and many industrial applications. Many ENMs have historically been shown to possess antimicrobial properties, which has sparked concern for how dietary nanomaterials impact gastrointestinal health via microbial dysbiosis. We employed an <i>in vitro</i> Human Gut Simulator system to examine interactions of dietary nano titanium dioxide (TiO <sub>2</sub> ) with human gut microbiota. Electron microscopy indicated a close association of TiO <sub>2</sub> particles with bacterial cells. Addition of	継続的な技術開発により、人々はますます食品や多くの産業用途で使用されている工学的ナノ材料（ENM）に接触するようになっていきます。多くの ENM は歴史的に抗菌特性を持っていることが示されているため、食事性ナノ材料が微生物代謝を介して胃腸の健康にどのように影響するかについて懸念が生じています。食餌療法のナノ二酸化チタン（TiO <sub>2</sub> ）と人間の腸内微生物叢の相互作用を調べるために、 <i>in vitro</i> 人間の腸内シミュレータシステムを採用しました。電子顕微鏡は、TiO <sub>2</sub> 粒子と細菌細胞との密接な関連を示した。微生物群集への TiO <sub>2</sub> の添加は、群集密度の適度な低下をもたらしましたが、群集の多様性と均一性に影響を与えませんでした。対照的に、対照実験における既知の抗菌銀ナノ粒子（NP）

# Google translation/AEIC trial

<p>TiO<sub>2</sub> to microbial communities led to a modest reduction in community density but had no impact on community diversity and evenness. In contrast, administration of known antimicrobial silver nanoparticles (NPs) in a control experiment resulted in a drastic reduction of population density. In both cases, communities recovered once the addition of nanomaterials was ceased. Constrained ordination analysis of community profiles revealed that simulated colonic region was the primary determinant of microbiota composition. Accordingly, predicted community functional capacity and measured production of short-chain fatty acids were not changed significantly upon microbiota exposure to TiO<sub>2</sub>. We conclude that tested TiO<sub>2</sub> NPs have limited direct effect on human gut microbiota.</p>	<p>の投与は、人口密度の劇的な減少をもたらしました。どちらの場合も、ナノ材料の追加が停止されると、コミュニティは回復しました。コミュニティプロファイルの制約付き順序分析により、シミュレートされた結腸領域が微生物叢組成の主要な決定要因であることが明らかになりました。したがって、予測されたコミュニティの機能的容量と測定された短鎖脂肪酸の生産は、微生物叢の TiO<sub>2</sub> への曝露時に大幅に変更されませんでした。テストした TiO<sub>2</sub> NP は、ヒトの腸内微生物叢に直接的な影響が限定的であると結論付けています。</p>
--	--

## NEUROTOXICOLOGY

### [Perfluorooctane Sulfonate \(PFOS\) Produces Dopaminergic Neuropathology in \*Caenorhabditis elegans\*](#)

Shreesh Raj Sammi, Rachel M Foguth, Claudia Sofía Nieves, Chloe De Perre, Peter Wipf ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 417–434

Original	Google translation
Perfluorooctane sulfonate (PFOS) has been widely utilized in numerous industries. Due to long environmental and biological half-lives, PFOS is a major public health concern. Although the	ペルフルオロオクタンスルホン酸塩 (PFOS) は、多くの産業で広く利用されています。環境および生物学的半減期が長いこと、PFOS は公衆衛生上の主要な懸念事項です。文献は、PFOS が神経毒性を誘



# Google translation/AETC trial

literature suggests that PFOS may induce neurotoxicity, neurotoxic mechanisms, and neuropathology are poorly understood. Thus, the primary goal of this study was to determine if PFOS is selectively neurotoxic and potentially relevant to specific neurological diseases. Nematodes (*Caenorhabditis elegans*) were exposed to PFOS or related per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) for 72 h and tested for evidence of neuropathology through examination of cholinergic, dopaminergic, gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic, and serotonergic neuronal morphologies. Dopaminergic and cholinergic functional analyses were assessed through 1-nonanol and Aldicarb assay. Mechanistic studies assessed total reactive oxygen species, superoxide ions, and mitochondrial content. Finally, therapeutic approaches were utilized to further examine pathogenic mechanisms. Dopaminergic neuropathology occurred at lower exposure levels (25 ppm, approximately 50  $\mu$ M) than required to produce neuropathology in GABAergic, serotonergic, and cholinergic neurons (100 ppm, approximately 200  $\mu$ M). Further, PFOS exposure led to dopamine-dependent functional deficits, without altering acetylcholine-dependent paralysis. Mitochondrial content was affected by PFOS at far lower exposure level than required to induce pathology ( $\geq 1$  ppm, approximately 2  $\mu$ M).

発する可能性があることを示唆しています。神経毒性のメカニズム、および神経病理学はよく理解されていません。したがって、この研究の主な目的は、PFOS が選択的に神経毒性を示し、特定の神経疾患に潜在的に関連するかどうかを判断することでした。線虫 (*Caenorhabditis elegans*) は、PFOS または関連する per-およびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) に 72 時間曝露され、コリン作動性、ドーパミン作動性、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性、およびセロトニン作動性の神経形態の検査を通じて神経病理の証拠についてテストされました。ドーパミン作動性およびコリン作動性機能分析は、1-ノナノールおよびアルジカルブアッセイにより評価されました。機構研究では、総活性酸素種、スーパーオキシドイオン、ミトコンドリア含有量を評価しました。最後に、病原性メカニズムをさらに調べるために治療アプローチが利用されました。ドーパミン作動性神経病理学は、GABA 作動性、セロトニン作動性、およびコリン作動性ニューロンの神経病理学 (100 $\mu$ ppm、約 200 $\mu$ M) で神経病理学を生成するために必要とされるよりも低い暴露レベル (25 $\mu$ ppm、約 50 $\mu$ M) で発生しました。さらに、PFOS 曝露は、アセチルコリン依存性麻痺を変化させることなく、ドーパミン依存性機能障害につながりました。ミトコンドリアの含有量は、病理を誘発するのに必要なレベルよりもはるかに低い曝露レベル ( $\geq 1$ ppm、約 2  $\mu$ M) で PFOS の影響を受けました。ペルフルオロオクタンスルホン酸への曝露も酸化ストレスを高めました。さらに、ミトコンドリアのスーパーオキシドジスムターゼの変異は、動物をより

# Google translation/AETC trial

<p>Perfluorooctane sulfonate exposure also enhanced oxidative stress. Further, mutation in mitochondrial superoxide dismutase rendered animals more vulnerable. Neuroprotective approaches such as antioxidants, PFAS-protein dissociation, and targeted (mitochondrial) radical and electron scavenging were neuroprotective, suggesting specific mechanisms of action. In general, other tested PFAS were less neurotoxic. The primary impact is to prompt research into potential adverse outcomes related to PFAS-induced dopaminergic neurotoxicity in humans</p>	<p>脆弱にしました。抗酸化物質、PFAS タンパク質の解離、標的（ミトコンドリア）ラジカルおよび電子スカベンジングなどの神経保護的アプローチは神経保護的であり、特定の作用機序を示唆しています。一般的に、テストされた他の PFAS は神経毒性が低かった。主な影響は、ヒトの PFAS 誘発ドーパミン作動性神経毒性に関連する潜在的な有害な結果についての研究を促すことです。</p>
--	---

## ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

### [Dapsone Hydroxylamine, an Active Metabolite of Dapsone, Can Promote the Procoagulant Activity of Red Blood Cells and Thrombosis](#)

Yiying Bian, Keunyoung Kim, Gwang-Jin An, Thien Ngo, Ok-Nam Bae ...

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 435–444

Original	Google translation
<p>Dapsone hydroxylamine (DDS-NHOH), N-hydroxylated metabolite of a sulfonamide antibiotic, dapsone, is responsible for various adverse effects of dapsone that include methemoglobinemia, hemolytic anemia, and thrombosis. However, the mechanism underlying DDS-NHOH-induced thrombosis remains unclear. Here, we demonstrated that DDS-NHOH, but not dapsone, could increase prothrombotic risks through</p>	<p>ダプソンヒドロキシルアミン (DDS-NHOH)、スルホンアミド抗生物質、ダプソンの N ヒドロキシル化代謝物は、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血、および血栓症を含むダプソンのさまざまな副作用の原因です。ただし、DDS-NHOH 誘発血栓症の基になるメカニズムは不明であります。ここでは、ダプソンではなく DDS-NHOH が、赤血球 (RBC) の凝固促進作用を誘発することにより、血栓症リスクを増加させる可能性があることを示しました。インビトロで新たに単離されたヒト</p>

# Google translation/ AEC trial

<p>inducing the procoagulant activity of red blood cells (RBCs). In freshly isolated human RBCs <i>in vitro</i>, sub-hemolytic concentrations of DDS-NHOH (10–50 <math>\mu</math>M) increased phosphatidylserine (PS) exposure and augmented the formation of PS-bearing microvesicles (MV). Reactive oxygen species (ROS) generation and the subsequent dysregulation of enzymes maintaining membrane phospholipid asymmetry were found to induce the procoagulant activity of DDS-NHOH. Dapsone hydroxylamine also accelerated thrombin generation and enhanced RBC self-aggregation and adherence of RBCs to endothelial cells <i>in vitro</i>. Most importantly, both the single dose of 50 or 100 mg/kg (i.p.) DDS-NHOH and repeated doses of 10 mg/kg per day (i.p.) for 4 days increased thrombus formation in rats (six rats per dose) <i>in vivo</i>, substantiating a potential prothrombotic risk of DDS-NHOH. Collectively, these results demonstrated the central role of RBC procoagulant activity induced by DDS-NHOH in the thrombotic risk of dapsone</p>	<p>RBC では、DDS-NHOH (10-50<math>\mu</math>M) のサブ溶血濃度がホスファチジルセリン (PS) への曝露を増加させ、PS を含む微小胞 (MV) の形成を増大させました。活性酸素種 (ROS) の生成とそれに続く膜リン脂質の非対称性を維持する酵素の調節不全は、DDS-NHOH の凝固促進活性を誘導することがわかった。ダプソンヒドロキシルアミンはまた、トロンビンの生成を加速し、RBC の自己凝集と内皮細胞への RBC の接着を増強しました。最も重要なことは、50 または 100<math>\mu</math>mg / kg (ip) DDS-NHOH の単回投与と 10 mg / kg / 日 (ip) の 4 日間の反復投与の両方で、ラット (1 投与あたり 6 匹のラット) の血栓形成が増加したことです。DDS-NHOH の潜在的な血栓症リスクを実証する。まとめると、これらの結果は、ダプソンの血栓性リスクにおける DDS-NHOH によって誘発された RBC 凝固促進作用の中心的な役割を示した。</p>
--	---

## [Chronic Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Disrupt Mitochondrial Homeostasis and Promote Premature Endothelial Senescence](#)

Yi-Fan Chen, James E Stampley, Brian A Irving, Tammy R Dugas

Toxicol. Sci. (Dec. 2019) 172 (2) : 445–456

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

# Google translation/AETC trial

Combination antiretroviral therapy (cART) has improved the life expectancy of HIV patients, thus increasing the number of people living with HIV (PLWH). However, cardiovascular diseases (CVD) are now one of the most prevalent causes of death among PLWH. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) are the backbone of cART, and the emtricitabine (FTC) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) coformulation is commonly used. In prior studies, acute NRTI treatment-induced endothelial dysfunction, increased reactive oxygen species production, and mitophagic activity, suggesting that mitochondrial dysfunction may be critical to NRTI-induced endothelial dysfunction. Mitochondrial dysfunction plays a causal role in endothelial senescence, whereas premature endothelial senescence can promote the development of CVD. We hypothesize that for chronic NRTI treatment, a disruption in mitochondrial homeostasis leads to premature endothelial senescence and predisposes PLWH to CVD. We used human aortic endothelial cells (HAEC) and HIV-1 transgenic (Tg26) mice to test the interrelationship between mitochondrial and vascular dysfunction after chronic NRTI treatment *in vitro* and *in vivo*. Mitochondrial DNA copy number was decreased in late-passage HAEC treated with NRTIs, and senescence-associated  $\beta$ -galactosidase accumulation was

併用抗レトロウイルス療法 (cART) は、HIV 患者の平均余命を改善し、HIV (PLWH) とともに生きる人々の数を増やしています。ただし、心血管疾患 (CVD) は PLWH の間で最も一般的な死因の 1 つです。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) は cART のバックボーンであり、エムトリシタビン (FTC) およびフマル酸テノホビルジソプロキシル (TDF) 共製剤が一般的に使用されています。以前の研究では、急性 NRTI 治療による内皮機能障害、活性酸素種産生の増加、およびミトコンドリア活動が見られ、ミトコンドリア機能障害が NRTI による内皮機能障害に重要である可能性があることを示唆しています。ミトコンドリア機能障害は、内皮の老化に因果的役割を果たしますが、早期の内皮の老化は、CVD の進行を促進する可能性があります。慢性的な NRTI 治療では、ミトコンドリアのホメオスタシスが乱れると、内皮の老化が早まり、PLWH が CVD にかかりやすくなります。ひと動脈内皮細胞 (HAEC) と HIV-1 トランスジェニック (Tg26) マウスを使用して、*in vitro* および *in vivo* での慢性的な NRTI 治療後のミトコンドリアと血管の機能障害の相互関係をテストしました。ミトコンドリア DNA コピー数は、NRTI で処理された後期継代 HAEC で減少し、老化に関連する  $\beta$ -ガラクトシダーゼの蓄積が上昇しました。後期継代 HAEC では、NRTI はパーキンを介したマイトファジーの活動を減少させました。FTC で処理された Tg26 マウスでは、血漿亜硝酸塩レベルが低下しました。NRTI 処理 Tg26 マウスの内皮依存性血管拡張も減少しました。私たちの仕事は、NRTI の長期使用がミトコンドリアの

# Google translation/AEC trial

elevated. In late-passage HAEC, NRTIs decreased the activity of Parkin-mediated mitophagy. In Tg26 mice treated with FTC, plasma nitrite levels were decreased. Endothelium-dependent vasodilation in NRTI-treated Tg26 mice was also reduced. Our work suggests that long-term use of NRTI may disrupt mitochondrial homeostasis, induce premature endothelial senescence, and impair vascular function.	ホメオスタシスを破壊し、早期の内皮老化を誘発し、血管機能を損なう可能性があることを示唆しています。
---	---