

## Editorial

### [Change is Good: What is New for ToxSci?](#)

Jeffrey M Peters

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 1–2

Original	Google translation
For more than 25 years <i>Toxicological Sciences</i> has been, and continues to be, a premier journal in the field of toxicology. This status is earned in part by the fact that as science and technologies evolve, <i>ToxSci</i> responds. Thus, it should be no surprise that with new eyes overseeing the best interests of <i>ToxSci</i> , there is some reorganization of the journal occurring. New features of the composition of the editorial board have been put in place to increase the impact, rigor, reproducibility, and transparency of articles published in <i>ToxSci</i> as noted previously (Peters, 2019). The Society of Toxicology's Council and Board of...	トキシコロジーサイエンスは 25 年以上にわたり、毒性学の分野で最高のジャーナルであり続けています。このステータスは、科学技術が進化するにつれて <b>ToxSci</b> が対応するという事実によって部分的に獲得されます。したがって、 <b>ToxSci</b> の最大の利益を監視する新しい目で、ジャーナルの再編成が行われていることは驚くべきことではありません。編集委員会の構成の新しい機能が導入され、前述のように <b>ToxSci</b> で公開された記事の影響、厳密性、再現性、透明性が向上しました (Peters, 2019)。毒性学会の理事会および理事会

## ToxPoint

### [ToxPoint: In the Era of Precision Medicine, Diversity Should Not Be Neglected in Chemical Safety Assessment](#)

Alison H Har rill

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 3–4

Original	Google translation
There is tremendous interest in personalized and precision medicine that	遺伝的多様性が大部分を占めているため、個々の感受性を説明する個別化された精密

# Google translation/AETC trial

account for individual susceptibilities due in large part to genetic diversity. Paradoxically, toxicologists typically limit their investigations to using genetically inbred mouse strains or cells or cell lines with limited genetic heterogeneity. This is important to note because decades of research in pharmacogenomics have yielded hundreds of genetic variants that influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs and chemicals. Differences in disease risk among racial/ethnic groups are widely recognized in the fields of medicine, epidemiology, and social sciences. In an era when the National Institutes of Health is...	医療に大きな関心が寄せられています。逆説的に、毒物学者は一般に、遺伝的近交系マウス系統、または遺伝的異質性が制限された細胞または細胞株の使用に調査を限定します。ファーマコゲノミクスの数十年にわたる研究により、薬物や化学物質の薬物動態や薬力学に影響を与える数百の遺伝的変異が生み出されているため、これは重要です。人種/民族グループ間の疾病リスクの違いは、医学、疫学、社会科学の分野で広く認識されています。国立衛生研究所が...
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Biomarkers

### [Evaluation of the Relative Performance of Pancreas-Specific MicroRNAs in Rat Plasma as Biomarkers of Pancreas Injury](#)

Zoltan Erdos, John E Barnum, Erjia Wang, Christopher DeMaula, Paritosh Markus Dey ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 5–18

Original	Google translation
Drug-induced pancreatic injury (DIPI) has become linked in recent years to many commonly prescribed medications from several pharmacological classes. Diagnosis is currently most often focused on identification of acute pancreatitis and generally based on subjective clinical assessment and serum amylase and lipase enzymatic activity, which have	薬物誘発性膵臓損傷（DIPI）は、近年、いくつかの薬理学的クラスからの多くの一般的に処方された薬物療法にリンクされています。診断は現在、ほとんどの場合、急性膵炎の同定に焦点を当てており、一般的に主観的臨床評価と、血清アミラーゼおよびリパーゼの酵素活性に基づいており、感度と特異性が不十分であると批判されています。DIPI の新規非侵襲性バイオマーカーの

# Google translation/AEIC trial

been criticized as being insufficiently sensitive and specific. The lack of novel noninvasive biomarkers of DIPI can impede the advancement of drug candidates through nonclinical development and translation into clinical settings. Pancreas-specific microRNAs (miRNAs) are currently being evaluated as biomarkers of DIPI that may outperform and/or add value to the interpretation of amylase and lipase. To assess the relative performance of these novel miRNAs, a comprehensive evaluation was conducted to determine the sensitivity and specificity of detecting DIPI in rats. Four miRNAs were evaluated (miR-216a-5p, miR-216b-5p, miR-217-5p, and miR-375-3p) in plasma from 10 studies in which rats were treated with known pancreatic toxicants to assess sensitivity, and from 10 different studies in which toxicity was evident in tissues other than pancreas to assess specificity. The candidate miRNA biomarker performance was compared with amylase and lipase, and receiver operator characteristics (ROC) were determined. Analysis of ROCs demonstrated that all four miRNAs outperformed amylase and lipase in monitoring acute pancreatic injury defined as acinar cell degeneration/necrosis. Specifically, miR-217-5p had the highest performance among all biomarkers assessed. The increased sensitivity and specificity of

欠如は、非臨床開発と臨床設定への翻訳を通じて、薬剤候補の進歩を妨げる可能性があります。膵臓特異的マイクロ RNA (miRNA) は現在、DIPI のバイオマーカーとして評価されており、アミラーゼおよびリパーゼの解釈を上回る、および/または価値を付加する可能性があります。これらの新規 miRNA の相対的な性能を評価するために、ラットで DIPI を検出する感度と特異性を決定する包括的な評価が行われました。4 つの miRNA (miR-216a-5p、miR-216b-5p、miR-217-5p、および miR-375-3p) は、感度を評価するためにラットを既知の膵臓毒性物質で処理した 10 件の研究からの血漿で評価されました。特異性を評価するために、膵臓以外の組織で毒性が明らかになった 10 の異なる研究。候補 miRNA バイオマーカーの性能をアミラーゼおよびリパーゼと比較し、レシーバーオペレーター特性 (ROC) を決定しました。ROC の分析により、4 つの miRNA はすべて、腺房細胞の変性/壊死として定義される急性膵損傷のモニタリングにおいて、アミラーゼおよびリパーゼを上回ることが示されました。特に、miR-217-5p は、評価されたすべてのバイオマーカーの中で最高のパフォーマンスを示しました。これらの miRNA の感度と特異性の向上により、DIPI のバイオマーカーとしての使用がサポートされるため、非臨床試験でのアミラーゼおよびリパーゼ測定の解釈に価値が追加されます。この調査では、miPI が DIPI のモニタリングのためにクリニックで翻訳バイオマーカーとして機能する可能性もサポートされています。

# Google translation/AETC trial

these miRNAs support their use as biomarkers of DIPI, thereby adding value to the interpretation of amylase and lipase measurements in nonclinical studies. The potential for miRNAs to serve as translational biomarkers in the clinic for the monitoring of DIPI is also supported by this investigation	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Computational Toxicology and Databases

### [Development of a Generic Physiologically Based Kinetic Model to Predict In Vivo Uterotrophic Responses Induced by Estrogenic Chemicals in Rats Based on In Vitro Bioassays](#)

Mengying Zhang, Bennard van Ravenzwaay, Ivonne M C M Rietjens

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 19–31

Original	Google translation
<p>The present study assessed the potential of a generic physiologically based kinetic (PBK) model to convert in vitro data for estrogenicity to predict the in vivo uterotrophic response in rats for diethylstilbestrol (DES), ethinylestradiol (EE2), genistein (GEN), coumestrol (COU), and methoxychlor (MXC). PBK models were developed using a generic approach and in vitro concentration-response data from the MCF-7 proliferation assay and the yeast estrogen screening assay were translated into in vivo dose-response data. Benchmark dose analysis was performed on the predicted data and available in vivo uterotrophic data to evaluate the model predictions. The results reveal that</p>	<p>本研究は、ジェチルスチベストロール (DES)、エチニルエストラジオール (EE2)、ゲニステイン (GEN)、クメストロール (COU)、およびメトキシクロル (MXC)。PBK モデルは一般的なアプローチを使用して開発され、MCF-7 増殖アッセイおよび酵母エストロゲンスクリーニングアッセイからの in vitro 濃度反応データは in vivo 用量反応データに変換されました。モデルの予測を評価するために、予測されたデータと利用可能な生体内子宮栄養データに対してベンチマーク用量分析が実行されました。結果は、開発されたジェネリック PBK モデルがエストロゲンの生体内動態を適切に定義していることを明らかにしています。DES、EE2、GEN、COU、および MXC の予測用量反応データは、報告された in vivo の子宮重量反応と定性的に一致しま</p>

# Google translation/ AETC trial

the developed generic PBK model adequately defines the in vivo kinetics of the estrogens. The predicted dose-response data of DES, EE2, GEN, COU, and MXC matched the reported in vivo uterus weight response in a qualitative way, whereas the quantitative comparison was somewhat hampered by the variability in both in vitro and in vivo data. From a safety perspective, the predictions based on the MCF-7 proliferation assay would best guarantee a safe point of departure for further risk assessment although it may be conservative. The current study indicates the feasibility of using a combination of in vitro toxicity data and a generic PBK model to predict the relative in vivo uterotrophic response for estrogenic chemicals.	したが、定量的比較は <b>in vitro</b> および <b>in vivo</b> の両方のデータの変動性によって多少妨げられました。安全性の観点から、 <b>MCF-7</b> 増殖アッセイに基づく予測は、控えめかもしれないが、さらなるリスク評価のための安全な出発点を最もよく保証するだろう。現在の研究は、 <b>in vitro</b> 毒性データと一般的な <b>PBK</b> モデルの組み合わせを使用して、エストロゲン様化学物質の相対的な <b>in vivo</b> 子宮栄養反応を予測する可能性を示しています。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## [Deciphering Adverse Outcome Pathway Network Linked to Bisphenol F Using Text Mining and Systems Toxicology Approaches](#)

Marylène Rugard, Xavier Coumoul, Jean-Charles Carvaillo, Robert Barouki, Karine Audouze

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 32–40

Original	Google translation
Bisphenol F (BPF) is one of several Bisphenol A (BPA) substituents that is increasingly used in manufacturing industry leading to detectable human exposure. Whereas a large number of studies have been devoted to decipher	ビスフェノール F (BPF) は、製造業で検出される人体への暴露をもたらすビスフェノール A (BPA) 置換基の 1 つです。多くの研究が BPA 効果の解釈に費やされてきましたが、その置換基についてはあまり知られていません。BPF の安全性に関する意思

# Google translation/AETC trial

BPA effects, much less is known about its substituents. To support decision making on BPF's safety, we have developed a new computational approach to rapidly explore the available data on its toxicological effects, combining text mining and integrative systems biology, and aiming at connecting BPF to adverse outcome pathways (AOPs). We first extracted from different databases BPF-protein associations that were expanded to protein complexes using protein-protein interaction datasets. Over-representation analysis of the protein complexes allowed to identify the most relevant biological pathways putatively targeted by BPF. Then, automatic screening of scientific abstracts from literature using the text mining tool, AOP-helpFinder, combined with data integration from various sources (AOP-wiki, CompTox, etc.) and manual curation allowed us to link BPF to AOP events. Finally, we combined all the information gathered through those analyses and built a comprehensive complex framework linking BPF to an AOP network including, as adverse outcomes, various types of cancers such as breast and thyroid malignancies. These results which integrate different types of data can support regulatory assessment of the BPA substituent, BPF, and trigger new epidemiological and experimental studies.

決定をサポートするために、テキストマイニングと統合システム生物学を組み合わせ、BPFを有害転帰経路（AOP）に接続することを目指して、その毒性効果に関する利用可能なデータを迅速に探索する新しい計算アプローチを開発しました。最初に、タンパク質-タンパク質相互作用データセットを使用してタンパク質複合体に拡張されたさまざまなデータベース BPF-タンパク質関連から抽出しました。タンパク質複合体の過剰表現分析により、BPFが標的とする最も関連性の高い生物学的経路を特定できました。次に、テキストマイニングツール、AOP-helpFinderを使用した文献からの科学的要約の自動スクリーニングと、さまざまなソース（AOP-wiki、CompTox など）のデータ統合および手動キュレーションにより、BPFをAOPイベントにリンクできました。最後に、これらの分析で収集したすべての情報を組み合わせて、BPFをAOPネットワークにリンクする包括的な複雑なフレームワークを構築しました。これには、有害な結果として、乳がんや甲状腺悪性腫瘍などのさまざまな種類のがんが含まれます。さまざまなタイプのデータを統合するこれらの結果は、BPA置換基、BPFの規制評価をサポートし、新しい疫学および実験的研究をトリガーできます。



# Google translation/AETC trial

Developmental and Reproductive Toxicology

## [Developmental Exposure to PCB153 \(2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl\) Alters Circadian Rhythms and the Expression of Clock and Metabolic Genes](#)

Neelakanteswar Aluru, Keegan S Krick, Adriane M McDonald, Sibel I Karchner

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 41–52

Original	Google translation
<p>Polychlorinated biphenyls (PCBs) are highly persistent and ubiquitously distributed environmental pollutants. Based on their chemical structure, PCBs are classified into non-<i>ortho</i>-substituted and <i>ortho</i>-substituted congeners. Non-<i>ortho</i>-substituted PCBs are structurally similar to dioxin and their toxic effects and mode of action are well-established. In contrast, very little is known about the effects of <i>ortho</i>-substituted PCBs, particularly, during early development. The objective of this study is to investigate the effects of exposure to an environmentally prominent <i>ortho</i>-substituted PCB (2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl; PCB153) on zebrafish embryos. We exposed zebrafish embryos to 3 different concentrations of PCB153 starting from 4 to 120 hours post-fertilization (hpf). We quantified gross morphological changes, behavioral phenotypes, gene expression changes, and circadian behavior in the larvae. There were no developmental defects during the exposure period, but starting at 7 dpf, we observed spinal deformity in the 10 <math>\mu</math>M PCB153 treated</p>	<p>ポリ塩化ビフェニル (PCB) は、非常に持続性があり、遍在する環境汚染物質です。化学構造に基づいて、PCB は非オルト置換同族体とオルト置換同族体に分類されます。非オルト置換 PCB は構造的にダイオキシンに類似しており、その毒性効果と作用機序は確立されています。対照的に、オルト置換 PCB の影響については、特に初期の開発段階ではほとんど知られていません。この研究の目的は、ゼブラフィッシュの胚に対する環境的に著名なオルト置換 PCB (2,2', 4,4', 5,5'-ヘキサクロロビフェニル; PCB153) への曝露の影響を調査することです。ゼブラフィッシュの胚を、受精後 4 時間から 120 時間 (hpf) から 3 種類の PCB153 濃度に暴露しました。幼虫の全体的な形態変化、行動表現型、遺伝子発現の変化、および概日行動を定量化しました。暴露期間中に発達障害はありませんでしたが、7 dpf から 10 <math>\mu</math>M PCB153 投与群で脊椎変形が観察されました。合計 633、2227、および 3378 の発現差のある遺伝子が、それぞれ 0.1 <math>\mu</math>M (0.036 <math>\mu</math>g/ml)、1 <math>\mu</math>M (0.36 <math>\mu</math>g/ml)、および 10 <math>\mu</math>M (3.6 <math>\mu</math>g/ml) PCB153 処理胚で観察されました。これらのうち、301 の遺伝子はすべての治療グループに共通でした。KEGG 経路分析により、概日リズム、FoxO シグナル伝達、およ</p>

# Google translation/AETC trial

group. A total of 633, 2227, and 3378 differentially expressed genes were observed in 0.1 $\mu$ M (0.036 $\mu$ g/ml), 1 $\mu$ M (0.36 $\mu$ g/ml), and 10 $\mu$ M (3.6 $\mu$ g/ml) PCB153-treated embryos, respectively. Of these, 301 genes were common to all treatment groups. KEGG pathway analysis revealed enrichment of genes related to circadian rhythm, FoxO signaling, and insulin resistance pathways. Behavioral analysis revealed that PCB153 exposure significantly alters circadian behavior. Disruption of circadian rhythms has been associated with the development of metabolic and neurological diseases. Thus, understanding the mechanisms of action of environmental chemicals in disrupting metabolism and other physiological processes is essential	びインスリン抵抗性経路に関連する遺伝子の濃縮が明らかになりました。行動分析により、PCB153 の曝露が概日行動を著しく変えることが明らかになりました。概日リズムの破壊は、代謝性疾患および神経疾患の発症に関連しています。したがって、代謝やその他の生理学的プロセスを混乱させる環境化学物質の作用メカニズムを理解することが不可欠です。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Emerging Technologies, Methods, and Models

### [Evaluation of Resmethrin Toxicity to Neonatal Testes in Organ Culture](#)

[Hyun-Jung Park](#), [Won-Young Lee](#), [Mingtian Zhang](#), [Kwon-Ho Hong](#), [Chankyu Park](#) ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 53–64

Original	Google translation
Resmethrin is a widely used pyrethroid insecticide, which causes low toxicity in mammals. However, its toxicity in testes has not been fully investigated. Therefore, we evaluated the toxicity of resmethrin in mouse testes using an <i>in vitro</i> organ culture. Mouse testicular fragments (MTFs) derived from neonates	レスメトリンは広く使用されているピレスロイド系殺虫剤であり、哺乳動物に低毒性をもたらします。しかし、精巣での毒性は完全には調査されていません。したがって、 <i>in vitro</i> 器官培養を使用して、マウス精巣におけるレスメトリンの毒性を評価しました。新生児に由来するマウス精巣フラグメント (MTF) を、レスメトリンを含む培地



# Google translation/AETC trial

were cultured in medium containing resmethrin for 30 days. Effects on spermatogenesis in the cultured testes were investigated as functions of both time and dose. Resmethrin significantly downregulated the transcription levels of marker genes for spermatogonia and the number of spermatogenic germ cells relative to those of the controls, according to quantitative PCR and immunostaining. In addition, spermatocyte was observed in the control, but not in 50  $\mu\text{M}$  resmethrin-exposed cultures. Levels of the SYCP3 meiotic marker and phosphorylated H2AX decreased by resmethrin treatment, as observed by Western blotting. Toxic or apoptotic effects of resmethrin in Sertoli and Leydig cells from MTFs were not observed by immunostaining and Tunnel assay. No changes in the expression of steroidogenic enzymes were noted. Apoptosis was only detected in the germ cells of resmethrin-treated MTFs. Thus, the highest dose of resmethrin tested (50  $\mu\text{M}$ ) completely inhibited spermatogenesis, because of apoptosis of germ cells and spermatocytes. Although the *in vivo* toxicity of resmethrin has not yet been studied in detail, significant evidence for cytotoxicity was observed in our organ cultures. This methodological approach is useful for the study of reproductive toxicity before proceeding to animal models, as it greatly reduces the

で 30 日間培養しました。培養精巣における精子形成への影響は、時間と用量の両方の関数として調査されました。レスメトリンは、定量的 PCR および免疫染色によると、精原細胞のマーカー遺伝子の転写レベルと、コントロールの細胞に比べて精子形成生殖細胞の数を有意にダウンレギュレートしました。さらに、コントロールでは精母細胞が観察されましたが、50  $\mu\text{M}$  のレスメトリン暴露培養では観察されませんでした。SYCP3 減数分裂マーカーとリン酸化 H2AX のレベルは、ウェスタンブロッティングで観察されたように、レスメトリン処理によって減少しました。MTF 由来のセルトリ細胞およびライディッヒ細胞におけるレスメトリンの毒性またはアポトーシス効果は、免疫染色およびトンネルアッセイでは観察されませんでした。ステロイド産生酵素の発現の変化は認められなかった。アポトーシスは、レスメトリン処理 MTF の生殖細胞でのみ検出されました。したがって、試験された最高用量のレスメトリン (50  $\mu\text{M}$ ) は、生殖細胞と精母細胞のアポトーシスのために、精子形成を完全に阻害しました。レスメトリンの *in vivo* 毒性はまだ詳細に研究されていませんが、細胞培養の重要な証拠が我々の器官培養で観察されました。この方法論的アプローチは、実験動物の使用を大幅に削減するため、動物モデルに進む前の生殖毒性の研究に役立ちます。

# Google translation/AETC trial

use of laboratory animals.

## [Tissue-Engineered Bone Tumor as a Reproducible Human \*in Vitro\* Model for Studies of Anticancer Drugs](#)

Courtney Sakolish, John S House, Alan Chramiec, Yizhong Liu, Zunwei Chen ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 65–76

Original	Google translation
Studies of anticancer therapies in traditional cell culture models can demonstrate efficacy of direct-acting compounds but lack the 3-dimensional arrangement of the tumor cells and their tissue-specific microenvironments, both of which are important modulators of treatment effects <i>in vivo</i> . Bone cells reside in complex environments that regulate their fate and function. A bioengineered human bone-tumor model has been shown to provide a microphysiological niche for studies of cancer cell behavior. Here, we demonstrate successful transfer between 2 laboratories and utility of this model in efficacy studies using well-established chemotherapeutic agents. The bioengineered human bone-tumor model consisted of Ewing sarcoma (RD-ES) cancer cell aggregates infused into tissue-engineered bone that was grown from human mesenchymal stem cell-derived differentiated into osteoblasts within mineralized bone scaffolds. The tumor model was	従来の細胞培養モデルでの抗がん療法の研究は、直接作用する化合物の有効性を実証できますが、腫瘍細胞とその組織固有の微小環境の3次元配列が欠けています。どちらも生体内での治療効果の重要なモジュレーターです。骨細胞は、運命と機能を調節する複雑な環境に存在します。バイオエンジニアリングされたヒトの骨腫瘍モデルは、がん細胞の挙動の研究に微生物学的ニッチを提供することが示されています。ここでは、確立された化学療法剤を使用した有効性研究において、2つの研究所とこのモデルの有用性の間の移行が成功したことを示します。生体工学で作られたヒトの骨腫瘍モデルは、ユーイング肉腫（RD-ES）癌細胞凝集体で構成され、組織化された骨に注入されました。腫瘍モデルは5週間以上培養下で維持され、臨床的に適切な用量のリンシチニブ、ドキシソルビシン、シスプラチン、メトトレキサート、ビンクリスチン、デキサメタゾン、またはMAP（メトトレキサート、ドキシソルビシン、およびシスプラチンの組み合わせ）にさらされました。薬物投与サイクルは、臨床治療レジメンを模倣するように設計されました。コントロールとしてバイオエンジニアリングされた

# Google translation/ AENC trial

<p>maintained in culture for over 5 weeks and subjected to clinically relevant doses of linsitinib, doxorubicin, cisplatin, methotrexate, vincristine, dexamethasone, or MAP (methotrexate, doxorubicin, and cisplatin combination). Drug administration cycles were designed to mimic clinical treatment regimens. The bioengineered tumors were evaluated days to weeks after the cessation of treatment to monitor the potential for relapse, using bioengineered bone and ES cell monolayers as controls. Drug binding to the scaffolds and media proteins and gene expression were also evaluated. We show that a bioengineered human bone tumor can be used as a microphysiological model for preclinical studies of anticancer drugs. We found that anticancer efficacy was achieved at concentrations approximating the human <math>C_{max}</math>, in contrast to traditional ES cell monolayers. These studies show that the bone-tumor model can be successfully transferred between laboratories and has predictive power in preclinical studies. The effects of drugs on the bone tumors and healthy bone were studied in parallel, in support of the utility of this model for identification of new therapeutic targets</p>	<p>骨と ES 細胞単層を使用して、再発の可能性を監視するために、バイオエンジニアリングされた腫瘍を治療中止後数日から数週間評価しました。足場および培地タンパク質への薬物結合および遺伝子発現も評価されました。バイオエンジニアリングされた人間の骨腫瘍が抗癌剤の前臨床研究の微生理学的モデルとして使用できることを示します。従来の ES 細胞単層とは対照的に、ヒト <math>C_{max}</math> に近い濃度で抗がん効果が達成されることがわかりました。これらの研究は、骨腫瘍モデルを実験室間でうまく移すことができ、前臨床研究において予測力があることを示しています。新しい治療標的の同定のためのこのモデルの有用性を支持して、骨腫瘍および健康な骨に対する薬物の効果が並行して研究されました。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[A Streamlined and High-Throughput Error-Corrected Next-Generation Sequencing Method for Low Variant Allele Frequency Quantitation](#)

Page B McKinzie, Michelle E Bishop

# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 77–85

Original	Google translation
<p>Quantifying mutant or variable allele frequencies (VAFs) of <math>\leq 10^{-3}</math> using next-generation sequencing (NGS) has utility in both clinical and nonclinical settings. Two common approaches for quantifying VAFs using NGS are tagged single-strand sequencing and duplex sequencing. While duplex sequencing is reported to have sensitivity up to <math>10^{-8}</math> VAF, it is not a quick, easy, or inexpensive method. We report a method for quantifying VAFs that are <math>\geq 10^{-4}</math> that is as easy and quick for processing samples as standard sequencing kits, yet less expensive than the kits. The method was developed using PCR fragment-based VAFs of <i>Kras</i> codon 12 in <math>\log_{10}</math> increments from <math>10^{-5}</math> to <math>10^{-1}</math>, then applied and tested on native genomic DNA. For both sources of DNA, there is a proportional increase in the observed VAF to input VAF from <math>10^{-4}</math> to 100% mutant samples. Variability of quantitation was evaluated within experimental replicates and shown to be consistent across sample preparations. The error at each successive base read was evaluated to determine if there is a limit of read length for quantitation of <math>\geq 10^{-4}</math>, and it was determined that read lengths up to 70 bases are reliable for quantitation. The method described here</p>	<p>次世代シーケンシング (NGS) を使用して <math>10^{-3}</math> 以下の変異または可変対立遺伝子頻度 (VAF) を定量化することは、臨床および非臨床設定の両方で有用です。 NGS を使用して VAF を定量化するための 2 つの一般的なアプローチは、タグ付き一本鎖シーケンスと二重シーケンスです。デュプレックスシーケンスは最大 <math>10^{-8}</math> VAF の感度を持つと報告されていますが、迅速、簡単、または安価な方法ではありません。 <math>10^{-4}</math> 以上の VAF を定量化する方法を報告します。これは、標準のシーケンスキットと同じくらい簡単かつ迅速にサンプルを処理できますが、キットよりも安価です。このメソッドは、<i>Kras</i> コドン 12 の PCR フラグメントベースの VAF を <math>10^{-5}</math> から <math>10^{-1}</math> の <math>\log_{10}</math> 増分で使用して開発され、ネイティブゲノム DNA に適用され、テストされました。両方の DNA 源について、<math>10^{-4}</math> から 100% の変異体サンプルから入力 VAF に対して観察された VAF が比例して増加しています。定量化の変動性は、実験の反復内で評価され、サンプル調製全体で一貫していることが示されました。連続する各ベース読み取りでの誤差を評価して、<math>10^{-4}</math> 以上の定量の読み取り長の制限があるかどうかを判断し、最大 70 塩基の読み取り長が定量に信頼できると判断しました。ここで説明する方法は、初期のタグ付けステップで多重化を実装する可能性がある、さまざまな癌遺伝子または腫瘍抑制遺伝子の標的に適応可能です。手動での実行は簡単ですが、サンプルのロ</p>

# Google translation/AETC trial

is adaptable to various oncogene or tumor suppressor gene targets, with the potential to implement multiplexing at the initial tagging step. While easy to perform manually, it is also suited for robotic handling and batch processing of samples, facilitating detection and quantitation of genetic carcinogenic biomarkers before tumor formation or in normal-appearing tissue.	ボット処理やバッチ処理にも適しています。これにより、腫瘍形成前または正常に見える組織での遺伝子発がん性バイオマーカーの検出と定量が容易になります。
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------

## Exposure Sciences

### [Development and Application of a Life-Stage Physiologically Based Pharmacokinetic \(PBPK\) Model to the Assessment of Internal Dose of Pyrethroids in Humans](#)

Pankajini Mallick, Marjory Moreau, Gina Song, Alina Y Efremenko, Salil N Pendse ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 86–99

Original	Google translation
To address concerns around age-related sensitivity to pyrethroids, a life-stage physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, supported by <i>in vitro</i> to <i>in vivo</i> extrapolation (IVIVE) was developed. The model was used to predict age-dependent changes in target tissue exposure of 8 pyrethroids; deltamethrin (DLM), <i>cis</i> -permethrin (CPM), <i>trans</i> -permethrin, esfenvalerate, cyphenothrin, cyhalothrin, cyfluthrin, and bifenthrin. A single model structure was used based on previous work in the rat. Intrinsic clearance ( $CL_{int}$ ) of each individual cytochrome P450 or carboxylesterase (CES) enzyme that are	ピレスロイドに対する加齢に伴う感受性に関する懸念に対処するために、 <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> への外挿 (IVIVE) によってサポートされる、ライフステージの生理学に基づいた薬物動態 (PBPK) モデルが開発されました。このモデルを使用して、8つのピレスロイドの標的組織暴露の年齢依存性の変化を予測しました。デルタメトリン (DLM)、シス-ペルメトリン (CPM)、トランス-ペルメトリン、エスフェンバレレート、シフェノトリン、シハロトリン、シフルトリン、およびビフェントリン。ラットでの以前の研究に基づいて、単一のモデル構造が使用されました。特定のピレスロイドに対して活性な個々のシトクロム P450 またはカルボキシルエステラーゼ (CES) 酵素の固有

# Google translation/AETC trial

active for a given pyrethroid were measured *in vitro*, then biologically scaled to obtain *in vivo* age-specific total hepatic  $CL_{int}$ . These IVIVE results indicate that, except for bifenthrin, CES enzymes are largely responsible for human hepatic metabolism (>50% contribution). Given the high efficiency and rapid maturation of CESs, clearance of the pyrethroids is very efficient across ages, leading to a blood flow-limited metabolism. Together with age-specific physiological parameters, in particular liver blood flow, the efficient metabolic clearance of pyrethroids across ages results in comparable to or even lower internal exposure in the target tissue (brain) in children than that in adults in response to the same level of exposure to a given pyrethroid ( $C_{max}$  ratio in brain between 1- and 25-year old = 0.69, 0.93, and 0.94 for DLM, bifenthrin, and CPM, respectively). Our study demonstrated that a life-stage PBPK modeling approach, coupled with IVIVE, provides a robust framework for evaluating age-related differences in pharmacokinetics and internal target tissue exposure in humans for the pyrethroid class of chemicals

のクリアランス ( $CL_{int}$ ) を *in vitro* で測定し、*in vivo* で年齢特異的な総肝  $CL_{int}$  を得るために生物学的にスケーリングしました。これらの IVIVE の結果は、ビフェントリンを除いて、CES 酵素がヒト肝代謝の主な原因であることを示しています (> 50% の寄与)。CES の高い効率と急速な成熟を考えると、ピレスロイドのクリアランスは年齢を超えて非常に効率的であり、血流が制限された代謝につながります。年齢特有の生理学的パラメーター、特に肝臓血流と一緒に、年齢を超えたピレスロイドの効率的な代謝クリアランスは、同じレベルに応じて大人のそれよりも子供の標的組織 (脳) の内部被曝に匹敵するか、さらに低くなります与えられたピレスロイドへの曝露の割合 (1 歳から 25 歳までの脳の  $C_{max}$  比 = DLM、ビフェントリン、CPM でそれぞれ 0.69、0.93、0.94) 私たちの研究は、IVIVE と組み合わせたライフステージ PBPK モデリングアプローチが、ピレスロイドクラスの化学物質のヒトにおける薬物動態と内部標的組織曝露の年齢関連の違いを評価するための堅牢なフレームワークを提供することを実証しました。



# Google translation/AETC trial

Molecular, Biochemical and Systems Toxicology

[Acute](#) [4,4'-Methylene](#) [Diphenyl](#) [Diisocyanate](#) [Exposure-Mediated](#)  
[Downregulation of miR-206-3p and miR-381-3p Activates Inducible Nitric Oxide](#)  
[Synthase](#) [Transcription](#) [by](#) [Targeting](#) [Calcineurin/NFAT](#) [Signaling](#) [in](#)  
[Macrophages](#)

Chen-Chung Lin, Brandon F Law, Justin M Hettick

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 100–113

Original	Google translation
Exposure to 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in the occupational setting may lead to development of occupational asthma (OA), and the underlying molecular mechanisms of MDI-induced disease pathogenesis remain an active area of research. Using a nose-only mouse inhalation model, we find that circulating microRNA (miR)-206-3p and miR-381-3p are downregulated after MDI exposure; however, cellular miR-206-3p and miR-381-3p responses after MDI aerosol exposure and their pathophysiological roles in MDI-OA are unknown. We hypothesize that miR-206-3p and miR-381-3p-regulated mechanisms cause increased expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) after MDI aerosol exposure. We examined cellular miR-206-3p and miR-381-3p, calcineurins, nuclear factors of activated T cells (NFATs), and iNOS levels from both nose-only exposed murine bronchoalveolar lavage cells (BALCs) and differentiated THP-1 macrophages	職業環境での 4,4'-メチレンジフェニルジイソシアネート (MDI) への曝露は、職業性喘息 (OA) の発症につながる可能性があり、MDI 誘発性疾患の病因の基礎となる分子メカニズムは依然として研究の活発な分野です。鼻のみのマウス吸入モデルを使用して、循環 microRNA (miR) -206-3p および miR-381-3p が MDI 曝露後にダウンレギュレートされることがわかりました。ただし、MDI エアロゾル曝露後の細胞の miR-206-3p および miR-381-3p の応答と MDI-OA における病態生理学的役割は不明です。miR-206-3p および miR-381-3p によって制御されるメカニズムは、MDI エアロゾル曝露後の誘導性一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現増加を引き起こすと仮定します。細胞性 miR-206-3p および miR-381-3p、カルシニューリン、活性化 T 細胞の核因子 (NFAT)、および鼻のみに曝露したマウス気管支肺胞洗浄細胞 (BALC) および分化した THP-1 マクロファージの両方からの iNOS レベルを調べました MDI-グルタチオン (GSH) コンジュゲートを使用。THP-1 マクロファージにおける in vivo マウス MDI エアロゾル曝露と in vitro MDI-GSH 曝露の両方により、内因性 miR-206-3p お

# Google translation/AETC trial

<p>treated with MDI-glutathione (GSH) conjugates. Both <i>in vivo</i> murine MDI aerosol exposure and <i>in vitro</i> MDI-GSH exposures in THP-1 macrophages result in downregulation of endogenous miR-206-3p and miR-381-3p and upregulation of PPP3CA and iNOS expression. Transfection of THP-1 macrophages with miR-inhibitor-206-3p and miR-inhibitor-381-3p resulted in the upregulation of <i>PPP3CA</i> and <i>iNOS</i>. Using RNA-induced silencing complex immunoprecipitation and translational reporter assays, we verified that <i>PPP3CA</i>, but not <i>iNOS</i>, is directly targeted by both miR-206-3p and miR-381-3p. Downregulation of miR-206-3p and miR-381-3p following by MDI exposure induces calcineurin/NFAT signaling-mediated <i>iNOS</i> transcription in macrophages and BALCs.</p>	<p>よび miR-381-3p のダウンレギュレーションと、PPP3CA および iNOS 発現のアップレギュレーションが生じます。THP-1 マクロファージに miR-inhibitor-206-3p および miR-inhibitor-381-3p をトランスフェクションすると、PPP3CA および iNOS が上方制御されました。RNA 誘導サイレンシング複雑な免疫沈降と翻訳レポーターアッセイを使用して、iNOS ではなく、PPP3CA が miR-206-3p と miR-381-3p の両方によって直接ターゲットにされることを確認しました。MDI 暴露による miR-206-3p および miR-381-3p のダウンレギュレーションは、マクロファージおよび BALC でカルシニューリン/NFAT シグナル伝達媒介 iNOS 転写を誘導します。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## [Transcriptional Profiling of the Murine Airway Response to Acute Ozone Exposure](#)

Adelaide Tovar, Gregory J Smith, Joseph M Thomas, Wesley L Crouse, Jack R Harkema ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 114–130

Original	Google translation
Ambient ozone (O <sub>3</sub> ) exposure has serious consequences on respiratory health, including airway inflammation and injury. Decades of research have yielded thorough descriptions of these outcomes;	大気中のオゾン (O3) 暴露は、気道の炎症や損傷を含む呼吸器の健康に重大な影響を及ぼします。数十年にわたる研究により、これらの成果の詳細な説明が得られました。ただし、それらを駆動する分子プロセ

# Google translation/AETC trial

however, less is known about the molecular processes that drive them. The aim of this study was to further describe the cellular and molecular responses to O<sub>3</sub> exposure in murine airways, with a particular focus on transcriptional responses in 2 critical pulmonary tissue compartments: conducting airways (CA) and airway macrophages (AM). After exposing adult, female C57BL/6J mice to filtered air, 1 or 2 ppm O<sub>3</sub>, we assessed hallmark responses including airway inflammation (cell counts and cytokine secretion) and injury (epithelial permeability), followed by gene expression profiling of CA and AM by RNA-seq. As expected, we observed concentration-dependent increases in airway inflammation and injury. Conducting airways and AM both exhibited changes in gene expression to both 1 and 2 ppm O<sub>3</sub> that were largely compartment-specific. In CA, genes associated with epithelial barrier function, detoxification processes, and cellular proliferation were altered, while O<sub>3</sub> affected genes involved in innate immune signaling, cytokine production, and extracellular matrix remodeling in AM. Further, CA and AM also exhibited notable differences in concentration-response expression patterns for large numbers of genes. Overall, our study has described transcriptional responses to acute O<sub>3</sub> exposure, revealing both shared and unique gene expression patterns

スについてはあまり知られていません。この研究の目的は、マウス気道における O<sub>3</sub> 曝露に対する細胞および分子の反応をさらに説明することであり、特に気道 (CA) および気道マクロファージ (AM) の 2 つの重要な肺組織コンパートメントにおける転写反応に焦点を当てました。成体のメスの C57BL / 6J マウスをフィルター処理した空気 1 または 2 ppm O<sub>3</sub> に暴露した後、気道炎症 (細胞数およびサイトカイン分泌) および損傷 (上皮透過性) を含む特徴的な反応を評価し、続いて CA および AM の遺伝子発現プロファイリングを行いました。RNA 配列予想どおり、気道の炎症と損傷の濃度依存的な増加が観察されました。気道と AM の両方は、主にコンパートメント特異的である 1 および 2 O<sub>3</sub> の両方に対する遺伝子発現の変化を示しました。CA では、上皮バリア機能、解毒プロセス、および細胞増殖に関連する遺伝子が増加しましたが、O<sub>3</sub> は AM の先天性免疫シグナル伝達、サイトカイン産生、細胞外マトリックスのリモデリングに関与する遺伝子に影響しました。さらに、CA と AM は、多数の遺伝子の濃度反応発現パターンに顕著な違いも示しました。全体として、我々の研究では、急性 O<sub>3</sub> 曝露に対する転写反応について説明し、複数の濃度の O<sub>3</sub> および 2 つの重要な O<sub>3</sub> 応答性組織における共有および固有の遺伝子発現パターンの両方を明らかにしました。これらのプロファイルは、肺の O<sub>3</sub> 毒性に対する広範な機械的洞察を提供し、集中的な追跡調査のさまざまなターゲットを明らかにします。

# Google translation/AETC trial

across multiple concentrations of O <sub>3</sub> and in 2 important O <sub>3</sub> -responsive tissues. These profiles provide broad mechanistic insight into pulmonary O <sub>3</sub> toxicity, and reveal a variety of targets for focused follow-up studies.	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Nanotoxicology

### [The Effects of Genotype × Phenotype Interactions on Transcriptional Response to Silver Nanoparticle Toxicity in Organotypic Cultures of Murine Tracheal Epithelial Cells](#)

Tyler P Nicholas, Anoria K Haick, Theo K Bammler, Tomomi W Workman, Terrance J Kavanagh ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 131–143

Original	Google translation
The airway epithelium is critical for maintaining innate and adaptive immune responses, and occupational exposures that disrupt its immune homeostasis may initiate and amplify airway inflammation. In our previous study, we demonstrated that silver nanoparticles (AgNP), which are engineered nanomaterials used in multiple applications but primarily in the manufacturing of many antimicrobial products, induce toxicity in organotypic cultures derived from murine tracheal epithelial cells (MTEC), and those differentiated toward a “Type 2 [T2]-Skewed” phenotype experienced an increased sensitivity to AgNP toxicity, suggesting that asthmatics could be a sensitive population to AgNP exposures	気道上皮は自然免疫および適応免疫反応を維持するために重要であり、その免疫恒常性を乱す職業曝露は気道炎症を開始および増幅する可能性があります。私たちの以前の研究では、複数の用途で主に多くの抗菌製品の製造に使用される人工ナノ材料である銀ナノ粒子（AgNP）が、マウス気管上皮細胞（MTEC）由来の器官型培養物および分化したもので毒性を誘発することを実証しました「Type 2 [T2]-Skewed」表現型に向かつては、AgNP 毒性に対する感受性が増加し、喘息患者は職業環境での AgNP 曝露に敏感な集団である可能性が示唆されました。ただし、この遺伝子型×表現型（G×P）の相互作用のメカニズムの基礎はまだ定義されていません。本研究では、RNA シーケンスを使用して転写プロファイリングを実施し、AgNP 毒性に対する G×P 効果の機能的基盤の定義を支援するために、特

# Google translation/ AETC trial

<p>in occupational settings. However, the mechanistic basis for this genotype <math>\times</math> phenotype (<math>G \times P</math>) interaction has yet to be defined. In this study, we conducted transcriptional profiling using RNA-sequencing to predict the enrichment of specific canonical pathways and upstream transcriptional regulators to assist in defining a mechanistic basis for <math>G \times P</math> effects on AgNP toxicity. Organotypic cultures were derived from MTEC across 2 genetically inbred mouse strains (A/J and C57BL/6J mice), 2 phenotypes ("Normal" and "T2-Skewed"), and 1 AgNP exposure (an acute 24 h exposure) to characterize <math>G \times P</math> effects on transcriptional response to AgNP toxicity. The "T2-Skewed" phenotype was marked by increased pro-inflammatory T17 responses to AgNP toxicity, which are significant predictors of neutrophilic/difficult-to-control asthma and suggests that asthmatics could be a sensitive population to AgNP exposures in occupational settings. This study highlights the importance of considering <math>G \times P</math> effects when identifying these sensitive populations, whose underlying genetics or diseases could directly modify their response to AgNP exposures</p>	<p>定の標準経路および上流転写調節因子の濃縮を予測しました。器官培養は、2つの遺伝的近交系マウス系統 (A/J および C57BL/6J マウス)、2つの表現型 (「正常」および「T2 スキュード」)、および1つの AgNP 曝露 (急性 24 時間曝露) にわたる MTEC から派生しました Ag 毒性に対する転写応答に対する <math>G \times P</math> の効果。「T2-Skewed」表現型は、好中球性/制御困難な喘息の重要な予測因子である AgNP 毒性に対する炎症性 T17 応答の増加を特徴としており、喘息患者は職業環境における AgNP 曝露の影響を受けやすい集団である可能性があります。この研究は、その根底にある遺伝学または疾患が AgNP 曝露に対する反応を直接修正する可能性のあるこれらの敏感な集団を特定する際に、<math>G \times P</math> 効果を考慮することの重要性を強調しています。</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Neurotoxicology

### [Early Postnatal Manganese Exposure Reduces Rat Cortical and Striatal Biogenic Amine Activity in Adulthood](#)

Stephen M Lasley, Casimir A Fornal, Shyamali Mandal, Barbara J Strupp, Stephane A Beaudin ...



# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 144–155

Original	Google translation
<p>Growing evidence from studies with children and animal models suggests that elevated levels of manganese during early development lead to lasting cognitive and fine motor deficits. This study was performed to assess presynaptic biogenic amine function in forebrain of adult Long-Evans rats exposed orally to 0, 25, or 50 mg Mn/kg/day over postnatal day 1–21 or continuously from birth to the end of the study (approximately postnatal day 500). Intracerebral microdialysis in awake rats quantified evoked outflow of biogenic amines in the right medial prefrontal cortex and left striatum. Results indicated that brain manganese levels in the early life exposed groups (postnatal day 24) largely returned to control levels by postnatal day 66, whereas levels in the lifelong exposed groups remained elevated 10%–20% compared with controls at the same ages. Manganese exposure restricted to the early postnatal period caused lasting reductions in cortical potassium-stimulated extracellular norepinephrine, dopamine, and serotonin, and reductions in striatal extracellular dopamine. Lifelong manganese exposure produced similar effects with the addition of significant decreases in cortical dopamine that were</p>	<p>小児および動物モデルを用いた研究から得られた証拠は、初期発達中のマンガン濃度の上昇が永続的な認知および微細運動障害につながることを示唆しています。この研究は、出生後 1～21 日または研究の終了時まで連続して 0、25、または 50 Mn / kg / day に経口暴露した成体 Long-Evans ラットの前脳におけるシナプス前生体アミン機能を評価するために行われました（出生後約 500 日）。覚醒ラットの脳内微小透析は、右内側前頭前野および左線条体における生体アミンの誘発性流出を定量化しました。結果は、出生後早期のグループ（出生後 24 日）の脳マンガンレベルは出生後 66 日までに主に対照レベルに戻ったが、生涯曝露グループのレベルは同じ年齢の対照と比較して 10%～20%上昇した。出生後初期に制限されたマンガンへの曝露は、皮質カリウムで刺激された細胞外ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニンの持続的な減少と線条体細胞外ドーパミンの減少を引き起こした。生涯にわたるマンガン曝露は、出生後早期の曝露群では明らかではなかった皮質ドーパミンの有意な減少を加えて同様の効果をもたらした。これらの結果は、出生後早期のマンガン曝露が皮質および線条体の生体アミン機能の持続的な欠損を引き起こすことを示しています。これらの同じ動物が注意と細かな運動機能の永続的な障害を示したことを考えると、これらの知見は、カテコールアミン作動性活動の低下がマンガンによって引き起こされる行動影響の根</p>



# Google translation/AETC trial

not evident in the early postnatal exposed groups. These results indicate that early postnatal manganese exposure produces persistent deficits in cortical and striatal biogenic amine function. Given that these same animals exhibited lasting impairments in attention and fine motor function, these findings suggest that reductions in catecholaminergic activity are a primary factor underlying the behavioral effects caused by manganese, and indicate that children exposed to elevated levels of manganese during early development are at the greatest risk for neuronal deficiencies that persist into adulthood.	底にある主要な要因であることを示唆し、初期発達中に高レベルのマンガンにさらされた子供たちが成人期まで持続するニューロン欠損の最大のリスク。
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

## [Early Effects of Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil on Neuronal Morphology and Hippocampal-Dependent Behavior in a Murine Model](#)

Julie E Anderson, Madison Trujillo, Taylor McElroy, Thomas Groves, Tyler Alexander ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 156–170

Original	Google translation
Breast cancer (BC) is the most common cancer among women. Fortunately, BC survival rates have increased because the implementation of adjuvant chemotherapy leading to a growing population of survivors. However, chemotherapy-induced cognitive impairments (CICIs) affect up to 75% of BC survivors and may be driven by inflammation and oxidative stress. Chemotherapy-induced cognitive	乳がん (BC) は、女性の間で最も一般的ながんです。幸いなことに、補助化学療法の実施により生存者数が増加しているため、BC の生存率が上昇しています。ただし、化学療法誘発性認知障害 (CICI) は、BC 生存者の 75% まで影響を及ぼし、炎症と酸化ストレスによって引き起こされる場合があります。化学療法により誘発される認知機能障害は 20 年続くことがあり、生存者の生活の質を妨げる可能性があります。マウスでの CMF 投与の初期効果を特定するために、

# Google translation/ AENC trial

<p>impairments can persist 20 years and hinder survivors' quality of life. To identify early effects of CMF administration in mice, we chose to evaluate adult female mice at 2-week postchemotherapy. Mice received weekly IP administration of CMF (or saline) for 4 weeks, completed behavioral testing, and were sacrificed 2 weeks following their final CMF injection. Behavioral results indicated long-term memory (LTM) impairments postchemotherapy, but did not reveal short-term memory deficits. Dendritic morphology and spine data found increases in overall spine density within CA1 basal and CA3 basal dendrites, but no changes in DG, CA1 apical, or CA3 apical dendrites. Further analysis revealed decreases in arborization across the hippocampus (DG, CA1 apical and basal, CA3 apical and basal). These physiological changes within the hippocampus correlate with our behavioral data indicating LTM impairments following CMF administration in female mice 2-week postchemotherapy. Hippocampal cytokine analysis identified decreases in IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-3, IL-10, and TNF-<math>\alpha</math> levels.</p>	<p>化学療法後 2 週間で雌の成体マウスを評価することになりました。マウスは、CMF（または生理食塩水）の毎週の IP 投与を 4 週間受け、行動試験を完了し、最終 CMF 注射の 2 週間後に屠殺されました。行動の結果は、化学療法後の長期記憶（LTM）障害を示したが、短期記憶障害は明らかにしなかった。樹状突起の形態と脊椎のデータにより、CA1 基底樹状突起および CA3 基底樹状突起内の全体的な脊椎密度の増加が見つかりましたが、DG、CA1 頂端、または CA3 頂点樹状突起の変化はありません。さらに分析すると、海馬全体の樹状突起の減少が明らかになりました（DG、CA1 頂端および基底、CA3 頂端および基底）。海馬内のこれらの生理学的変化は、雌マウスの化学療法後 2 週間の CMF 投与後の LTM 障害を示す行動データと相関しています。海馬のサイトカイン分析により、IL-1<math>\alpha</math>、IL-1<math>\beta</math>、IL-3、IL-10、および TNF-<math>\alpha</math> レベルの減少が確認されました。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## [Neuromelanin Modulates Heterocyclic Aromatic Amine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity](#)

Vivek Lawana, Se Young Um, Jean-Christophe Rochet, Robert J Turesky, Jonathan H Shannahan ...

# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 171–188

Original	Google translation
<p>Heterocyclic aromatic amines (HAAs) are mutagens and potential human carcinogens. Our group and others have demonstrated that HAAs may also produce selective dopaminergic neurotoxicity, potentially relevant to Parkinson's disease (PD). The goal of this study was to elucidate mechanisms of HAA-induced neurotoxicity through examining a translational biochemical weakness of common PD models. Neuromelanin is a pigmented byproduct of dopamine metabolism that has been debated as being both neurotoxic and neuroprotective in PD. Importantly, neuromelanin is known to bind and potentially release dopaminergic neurotoxicants, including HAAs (eg, <math>\beta</math>-carbolines such as harmane). Binding of other HAA subclasses (ie, aminoimidazoazarenes) to neuromelanin has not been investigated, nor has a specific role for neuromelanin in mediating HAA-induced neurotoxicity been examined. Thus, we investigated the role of neuromelanin in modulating HAA-induced neurotoxicity. We characterized melanin from <i>Sepia officinalis</i> and synthetic dopamine melanin, proposed neuromelanin analogs with similar biophysical properties. Using a cell-free assay, we demonstrated strong binding of harmane and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-<i>b</i>]pyridine (PhIP) to neuromelanin analogs. To increase cellular neuromelanin, we transfected SH-SY5Y neuroblastoma cells with tyrosinase. Relative to controls, tyrosinase-expressing cells exhibited increased neuromelanin levels, cellular HAA</p>	<p>複素環式芳香族アミン (HAA) は変異原性物質であり、潜在的なヒト発がん物質です。私たちのグループなどは、HAA がパーキンソン病 (PD) に関連する可能性がある選択的ドーパミン作動性神経毒性を引き起こす可能性があることを実証しました。この研究の目標は、一般的な PD モデルの並進生化学的弱さを調べることであり、HAA 誘発神経毒性のメカニズムを解明することでした。ニューロメラニンとは、ドーパミン代謝の色素性副産物であり、PD で神経毒性と神経保護の両方であると議論されています。重要なことに、ニューロメラニンは HAA (例、ハルマンなどの <math>\beta</math>-カルボリン) などのドーパミン作動性神経毒性物質に結合し、潜在的に放出することが知られています。他の HAA サブクラス (すなわち、アミノイミダゾアザレン) のニューロメラニンへの結合は調査されておらず、HAA 誘発神経毒性の媒介におけるニューロメラニンの特定の役割も検討されていません。したがって、HAA 誘発神経毒性の調節におけるニューロメラニンの役割を調査しました。セピアオフィシナリスと合成ドーパミンメラニンからメラニンを特徴付け、類似の生物物理学的特性を持つニューロメラニンアナログを提案しました。無細胞アッセイを使用して、ハルマリンと 2-アミノ-1-メチ</p>

# Google translation/AETC trial

uptake, cell toxicity, and oxidative damage. Given that typical cellular and rodent PD models form far lower neuromelanin levels than humans, there is a critical translational weakness in assessing HAA-neurotoxicity. The primary impacts of these results are identification of a potential mechanism by which HAAs accumulate in catecholaminergic neurons and support for the need to conduct neurotoxicity studies in systems forming neuromelanin.	ル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン (PhIP) のニューロメラニン類似体への強い結合を実証しました。細胞のニューロメラニンを増加させるために、SH-SY5Y 神経芽細胞腫細胞にチロシナーゼをトランスフェクトしました。対照と比較して、チロシナーゼ発現細胞は、ニューロメラニンレベルの増加、細胞 HAA 取り込み、細胞毒性、および酸化的損傷を示しました。典型的な細胞および rod 歯類の PD モデルは、ヒトよりもはるかに低い神経メラニンレベルを形成することを考えると、HAA 神経毒性の評価には重大な翻訳上の弱点があります。これらの結果の主な影響は、HAA がカテコールアミン作動性ニューロンに蓄積する潜在的なメカニズムの特定と、ニューロメラニンを形成するシステムで神経毒性研究を実施する必要性のサポートです。
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## [The Effects of Gene-Environment Interactions Between Cadmium Exposure and Apolipoprotein E4 on Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease](#)

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

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 189–201

Original	Google translation
Cadmium (Cd) is a heavy metal of great public health concern. Recent studies suggested a link between Cd exposure and cognitive decline in humans. The $\epsilon 4$ allele, compared with the common $\epsilon 3$ allele, of the human apolipoprotein E	カドミウム (Cd) は、公衆衛生上の大きな懸念事項である重金属です。最近の研究では、Cd 曝露と人間の認知機能低下との関連が示唆されました。一般的な $\epsilon 3$ 対立遺伝子と比較して、ヒトアポリポタンパク質 E 遺伝子 (ApoE) の $\epsilon 4$ 対立遺伝子は、認知

# Google translation/AEIC trial

<p>gene (ApoE) is associated with accelerated cognitive decline and increased risks for Alzheimer's disease (AD). To investigate the gene-environment interactions (GxE) between ApoE-<math>\epsilon</math>4 and Cd exposure on cognition, we used a mouse model of AD that expresses human ApoE-<math>\epsilon</math>3 (ApoE3-KI [knock-in]) or ApoE-<math>\epsilon</math>4 (ApoE4-KI). Mice were exposed to 0.6 mg/l CdCl<sub>2</sub> through drinking water for 14 weeks and assessed for hippocampus-dependent memory. A separate cohort was sacrificed immediately after exposure and used for Cd measurements and immunostaining. The peak blood Cd was 0.3–0.4 <math>\mu</math>g/l, within levels found in the U.S. general population. All Cd-treated animals exhibited spatial working memory deficits in the novel object location test. This deficit manifested earlier in ApoE4-KI mice than in ApoE3-KI within the same sex and earlier in males than females within the same genotype. ApoE4-KI but not ApoE3-KI mice exhibited reduced spontaneous alternation later in life in the T-maze test. Finally, Cd exposure impaired neuronal differentiation of adult-born neurons in the hippocampus of male ApoE4-KI mice. These data suggest that a GxE between ApoE4 and Cd exposure leads to accelerated cognitive impairment and that impaired adult hippocampal neurogenesis may be one of the</p>	<p>機能低下の加速とアルツハイマー病 (AD) のリスク増加に関連しています。認知における ApoE-<math>\epsilon</math> 4 と Cd 曝露の間の遺伝子環境相互作用 (GxE) を調べるために、ヒト ApoE-<math>\epsilon</math> 3 (ApoE3-KI [knock-in]) または ApoE-<math>\epsilon</math> 4 (ApoE4-KI)。マウスは、飲料水を通して 14 週間 0.6mg / l の CdCl<sub>2</sub> に暴露され、海馬依存性記憶について評価されました。曝露直後に別のコホートを犠牲にし、Cd 測定と免疫染色に使用しました。血中 Cd のピークは 0.3~0.4<math>\mu</math>g / l であり、米国の一般集団で見られるレベル内でした。すべての Cd 処理動物は、新規オブジェクトの位置テストで空間作業記憶障害を示しました。この欠損は、同じ性別内の ApoE3-KI よりも ApoE4-KI マウスの方が早く、同じ遺伝子型内の女性よりも男性の方が早く現れました。ApoE3-KI マウスではなく ApoE4-KI マウスは、T-maze テストでの晩年の自発的交替の減少を示しました。最後に、Cd 曝露は、雄の ApoE4-KI マウスの海馬における成体生まれのニューロンの神経分化を障害しました。これらのデータは、ApoE4 と Cd の曝露の間の GxE が認知機能障害の加速につながり、成人の海馬神経障害の障害が根本的なメカニズムの 1 つである可能性があることを示唆しています。さらに、若いマウスの場合、オスのマウスはメスのマウスよりもこの GxE の影響を受けやすかった。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# Google translation/AETC trial

underlying mechanisms. Furthermore, male mice were more susceptible than female mice to this GxE effect when animals were young

## Regulatory Science, Risk Assessment and Decision Making

### [Utility of \*In Vitro\* Bioactivity as a Lower Bound Estimate of \*In Vivo\* Adverse Effect Levels and in Risk-Based Prioritization](#)

Katie Paul Friedman, Matthew Gagne, Lit-Hsin Loo, Panagiotis Karamertzanis, Tatiana Netzeva ...

Toxicol. Sci. (2020) 173 (1): 202–225

Original	Google translation
Use of high-throughput, <i>in vitro</i> bioactivity data in setting a point-of-departure (POD) has the potential to accelerate the pace of human health safety evaluation by informing screening-level assessments. The primary objective of this work was to compare PODs based on high-throughput predictions of bioactivity, exposure predictions, and traditional hazard information for 448 chemicals. PODs derived from new approach methodologies (NAMs) were obtained for this comparison using the 50th (POD <sub>NAM, 50</sub> ) and the 95th (POD <sub>NAM, 95</sub> ) percentile credible interval estimates for the steady-state plasma concentration used in <i>in vitro</i> to <i>in vivo</i> extrapolation of administered equivalent doses. Of the 448 substances, 89% had a POD <sub>NAM, 95</sub> that was less than the traditional POD (POD <sub>traditional</sub> ) value. For the 48	出発点 (POD) の設定に高スループットの <i>in vitro</i> 生物活性データを使用すると、スクリーニングレベルの評価を通知することにより、人間の健康安全性評価のペースを加速する可能性があります。この研究の主な目的は、生物活性の高スループット予測、暴露予測、および 448 の化学物質の従来の危険情報に基づいて POD を比較することでした。新しいアプローチ方法論 (NAM) から導出された POD は、 <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> での外挿で使用される定常状態血漿濃度の 50 番目 (POD <sub>NAM, 50</sub> ) および 95 番目 (POD <sub>NAM, 95</sub> ) パーセンタイル信頼区間推定を使用してこの比較で取得されました同等の投与量。 448 物質のうち、89%の POD <sub>NAM</sub> が 95 で、これは従来の POD (POD <sub>traditional</sub> ) 値よりも少なかった。 POD <sub>traditional</sub> < POD <sub>NAM, 95</sub> である 48 物質について、POD <sub>NAM</sub> と POD <sub>traditional</sub> は一般に互いの 10 倍以内であり、有機リン酸塩およびカルバメート殺虫剤に関連する化学構造的特徴が豊富でした。



# Google translation/AETC trial

<p>substances for which <math>POD_{\text{traditional}} &lt; POD_{\text{NAM}, 95}</math>, the <math>POD_{\text{NAM}}</math> and <math>POD_{\text{traditional}}</math> were typically within a factor of 10 of each other, and there was an enrichment of chemical structural features associated with organophosphate and carbamate insecticides. When <math>POD_{\text{traditional}} &lt; POD_{\text{NAM}, 95}</math>, it did not appear to result from an enrichment of <math>POD_{\text{traditional}}</math> based on a particular study type (eg, developmental, reproductive, and chronic studies). Bioactivity:exposure ratios, useful for identification of substances with potential priority, demonstrated that high-throughput exposure predictions were greater than the <math>POD_{\text{NAM}, 95}</math> for 11 substances. When compared with threshold of toxicological concern (TTC) values, the <math>POD_{\text{NAM}, 95}</math> was greater than the corresponding TTC value 90% of the time. This work demonstrates the feasibility, and continuing challenges, of using <i>in vitro</i> bioactivity as a protective estimate of POD in screening-level assessments via a case study.</p>	<p><math>POD_{\text{traditional}} &lt; POD_{\text{NAM}, 95}</math> の場合、特定の研究タイプ（発達、生殖、慢性研究など）に基づいた <math>POD_{\text{traditional}}</math> の濃縮によるものではないようです。生物活性：潜在的な優先度を持つ物質の特定に役立つ暴露比は、ハイスループット暴露予測が <math>POD_{\text{NAM}}</math> よりも大きく、11 物質について 95 であることを実証しました。毒物学的懸念の閾値 (TTC) 値と比較すると、<math>POD_{\text{NAM}, 95}</math> は対応する TTC 値の 90% よりも大きかった。この研究は、ケーススタディを介したスクリーニングレベルの評価における POD の保護的推定として <i>in vitro</i> 生物活性を使用することの実現可能性と継続的な課題を示しています。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------