

## ToxPoint

[ToxPoint: Dissecting Functional RNA Modifications in Responses to Environmental Exposure—Mechanistic Toxicology Research Enters a New Era](#)  
[Chengfeng Yang](#)

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 1–2

Original	Google translation
RNA molecules have long been considered as mere intermediate players that bridge 1-way genetic information passing flow from DNA to protein in organisms. The discovery and characterization of regulatory noncoding RNAs (such as microRNAs and long noncoding RNAs) challenged the central dogma of molecular biology and revolutionized the traditional view of RNA function. The recent breakthrough in demonstrating the dynamic and reversible feature of RNA modifications and their vital roles in a variety of biological processes represents another wave in the revolution of understanding RNA biology and function (Shi <i>et al.</i> , 2019; Zhao <i>et al.</i> , 2017). The recognition of important..	RNA 分子は、生物の DNA からタンパク質への一方向の遺伝情報の流れを橋渡しする単なる中間的なプレーヤーとして長い間考えられてきました。規制非コード RNA (マイクロ RNA や長い非コード RNA など) の発見と特性解析は、分子生物学の中心的な教義に挑戦し、RNA 機能の伝統的な見方に革命をもたらしました。RNA 修飾の動的で可逆的な特徴とさまざまな生物学的プロセスにおけるその重要な役割を実証する最近のブレイクスルーは、RNA の生物学と機能の理解の革命における別の波を表します (Shi <i>et al.</i> 、2019; Zhao <i>et al.</i> 、2017) 。重要な認識..

## Biomarkers

[Urinary TCP1- \$\epsilon\$ : A Cortical Damage Marker for the Pathophysiological Diagnosis and Prognosis of Acute Kidney Injury](#)

Sandra M Sancho-Martínez, Fernando Sánchez-Juanes, Víctor Blanco-Gozalo, Miguel Fontecha-Barriuso, Laura Prieto-García ...

Original	Google translation
<p>Acute kidney injury (AKI) is a serious syndrome with increasing incidence and health consequences, and high mortality rate among critically ill patients. Acute kidney injury lacks a unified definition, has ambiguous semantic boundaries, and relies on defective diagnosis. This, in part, is due to the absence of biomarkers substratifying AKI patients into pathophysiological categories based on which prognosis can be assigned and clinical treatment differentiated. For instance, AKI involving acute tubular necrosis (ATN) is expected to have a worse prognosis than prerenal, purely hemodynamic AKI. However, no biomarker has been unambiguously associated with tubular cell death or is able to provide etiological distinction. We used a cell-based system to identify TCP1-<i>eta</i> in the culture medium as a noninvasive marker of damaged renal tubular cells. In rat models of AKI, TCP1-<i>eta</i> was increased in the urine co-relating with renal cortical tubule damage. When kidneys from ATN rats were perfused <i>in situ</i> with Krebs-dextran solution, a portion of the urinary TCP1-<i>eta</i> protein content excreted into urine disappeared, and another portion remained within the urine. These results indicated that TCP1-<i>eta</i> was secreted by tubule cells and was not fully reabsorbed</p>	<p>急性腎障害 (AKI) は、発生率と健康への影響が増加し、重症患者の死亡率が高い深刻な症候群です。急性腎障害には統一された定義がなく、意味の境界があいまいであり、診断の欠陥に依存しています。これは、一部には、AKI 患者を病態生理学的カテゴリーに分類するバイオマーカーがないためであり、これに基づいて予後を割り当て、臨床治療を区別することができます。たとえば、急性尿細管壊死 (ATN) を伴う AKI は、腎前、純粋な血行動態 AKI よりも予後が悪いと予想されます。ただし、尿細管細胞死と明確に関連付けられているバイオマーカーや病因学的区別を提供できるバイオマーカーはありません。細胞ベースのシステムを使用して、損傷した尿細管細胞の非侵襲性マーカーとして培地中の TCP1-<i>eta</i> を特定しました。AKI のラットモデルでは、腎皮質細管の損傷と相関する尿中の TCP1-<i>eta</i> が増加した。ATN ラットの腎臓にクレブス-デキストラン溶液を <i>in situ</i> で灌流すると、尿中に排泄された尿中の TCP1-<i>eta</i> タンパク質の一部が消失し、別の部分が尿中に残った。これらの結果は、TCP1-<i>eta</i> が尿細管細胞によって分泌され、損傷した尿細管によって完全に再吸収されなかったことを示しており、どちらの効果も尿中排泄の増加に寄与しています。尿中 TCP1-<i>eta</i> は多くの病因学的に異種の AKI 患者に見られ、重度の AKI から部分的に回復した患者では統計的に高い。結論として、尿中の TCP1-<i>eta</i> は、予後不良に関連する腎皮質損傷の潜在的な階層化バイオマーカー</p>

# Google translation/AEC trial

by the damaged tubules, both effects contributing to the increased urinary excretion. Urinary TCP1- <i>eta</i> is found in many etiologically heterogeneous AKI patients, and is statistically higher in patients partially recovered from severe AKI. In conclusion, urinary TCP1- <i>eta</i> poses a potential, substratifying biomarker of renal cortical damage associated with bad prognosis.	一をもたらします。
--	-----------

## Biotransformation, Toxicokinetics, and Pharmacokinetics

### [Metabolic Basis for Nonlinearity in 1,3-Dichloropropene Toxicokinetics and Use in Setting a Kinetically-derived Maximum Inhalation Exposure Concentration in Mice](#)

Michael J Bartels, Michael J Hackett, Matthew W Himmelstein, John W Green, Carl Walker ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 16–24

Original	Google translation
1,3-Dichloropropene (1,3-D) showed a statistically increased incidence of bronchioloalveolar adenomas in male B6C3F1 mice at 60 ppm air concentration during previous chronic inhalation testing. No tumors were observed in female mice, nor in either sex of F344 rats up to 60 ppm, the highest dose tested. Therefore, to understand if lung tumors observed in high dose male mice are due to saturation of metabolic clearance, the linearity of 1,3-D concentrations in mouse blood was investigated on day 15 of repeated nose-only inhalation exposure to 0, 10,	1,3-ジクロロプロペン (1,3-D) は、以前の慢性吸入試験中に空気濃度 60µppm の雄 B6C3F1 マウスで細気管支肺胞腺腫の発生率が統計的に増加したことを示しました。雌マウスでも、試験した最高用量である 60ppm までの F344 ラットの性別でも腫瘍は観察されなかった。したがって、高用量の雄マウスで観察された肺腫瘍が代謝クリアランスの飽和によるものかどうかを理解するために、マウスの血液中の 1,3-D 濃度の線形性を、0、10、20、40、60、90、および 120µppm (6µh / d、7d / week)。追加のグループは、1.5 および 3 時間の暴露での採血のために 20、60、および 120 µppm で、曲線下面積を決定するために暴露後最

# Google translation/AETC trial

20, 40, 60, 90, and 120 ppm (6 h/d, 7 d/week). Additional groups were included at 20, 60, and 120 ppm for blood collection at 1.5 and 3 h of exposure and up to 25 or 40 min post-exposure to determine area-under-the-curve. The data provide multiple lines of evidence that systemic exposures to 1,3-D in the mouse become nonlinear at inhalation exposure levels of 30 ppm or above. A reduction in minute volume occurred at the highest exposure concentration. The glutathione (GSH)-dependent metabolism of 1,3-D results in significant depletion of GSH at repeated exposure levels of 30 ppm and above. This loss of GSH results in decreased metabolic clearance of this test material, with a concomitant increase of the 1,3-D isomers in circulating blood at exposure concentrations $\geq 30$ ppm. Shifts in the ratio of <i>cis</i> - and <i>trans</i> -1,3-D also support nonlinear toxicokinetics well below 60 ppm. Based on this data, a kinetically derived maximum dose for 1,3-D in mice for repeated exposures should be at or below 30 ppm. These results support non-relevance of 1,3-D-induced benign pulmonary tumorigenicity in mice for human health risk assessment	大 25 または 40 分に含まれました。このデータは、マウスの 1,3-D への全身暴露が 30 $\mu$ ppm 以上の吸入暴露レベルで非線形になるという複数の証拠を提供します。最高の暴露濃度で微小体積の減少が起こった。1,3-D のグルタチオン (GSH) 依存性代謝により、30 $\mu$ ppm 以上の反復暴露レベルで GSH が著しく枯渇します。この GSH の損失により、この試験材料の代謝クリアランスが減少し、30ppm 以上の暴露濃度で循環血液中の 1,3-D 異性体が同時に増加します。cis-および trans-1,3-D の比率の変化は、60 $\mu$ ppm をはるかに下回る非線形トキシコキネティクスもサポートします。このデータに基づいて、反復暴露のマウスにおける 1,3-D の速度論的に導出された最大線量は、30 $\mu$ ppm 以下でなければなりません。これらの結果は、ヒトの健康リスク評価のためのマウスにおける 1,3-D 誘発の良性肺腫瘍原性の非関連性を裏付けています。
--	---

## [Toxicokinetics of \*cis\*- and \*trans\*-Permethrin: Influence of Isomer, Maturation, and Sex](#)

Jing Pang, Tanzir Mortuza, Catherine A White, Srinavasa Muralidhara, Brian S Cummings ...

# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 25–37

Original	Google translation
<p>Permethrin exposure of children and adults is widespread in many populations, but knowledge of its relative toxicokinetics (TK) and health risks in immature age groups is lacking. Studies were conducted in rats to determine the influence of immaturity and sex (on plasma and target organ dosimetry of each of the insecticide's 2 isomers, <i>cis</i>- and <i>trans</i>-permethrin [CIS and TRANS]). Postnatal day 15, 21, and 90 (adult), Sprague Dawley rats were orally administered a graduated series of doses of CIS and TRANS in corn oil. Serial sacrifices were conducted over 24 h to obtain plasma, brain, liver, skeletal muscle, and fat profiles of CIS and TRANS. Levels of TRANS decreased relatively rapidly, despite administration of relatively high doses. Concentrations of each isomer in plasma, brain, and other tissues monitored were inversely proportional to the animals' age. The youngest pups exhibited 4-fold higher plasma and brain area under the curves than did adults. Little difference was observed in the TK of CIS or TRANS between adult male and female rats, other than higher initial plasma and liver CIS levels in females. Elevated exposure of the immature brain appears to be instrumental in increased susceptibility</p>	<p>子供と大人のペルメトリン曝露は多くの集団で広がっていますが、未熟な年齢層の相対的なトキシコキネティクス（TK）と健康リスクに関する知識は不足しています。殺虫剤の2つの異性体であるシスおよびトランスペルメトリン[CIS および TRANS]の血漿および標的臓器線量測定に対する未熟性および性別の影響を調べるために、ラットで研究が行われました。出生後 15、21、および 90（大人）の Sprague Dawley ラットに、コーン油中の CIS および TRANS の段階的な用量を経口投与しました。CIS、TRANS の血漿、脳、肝臓、骨格筋、脂肪のプロファイルを得るために、24 時間にわたって連続犠牲を実施しました。比較的高用量の投与にもかかわらず、TRANS のレベルは比較的急速に低下しました。血漿、脳、および他の組織中の各異性体の濃度は、動物の年齢に反比例しました。最年少の子犬は、大人よりも 4 倍高い血漿および曲線下の脳領域を示しました。雌の初期の血漿および肝臓の CIS レベルが高いことを除いて、成体の雄と雌のラットの間で CIS または TRANS の TK にほとんど差は認められませんでした。未熟な脳への曝露の増加は、高用量ペルメトリンの急性神経毒性に対する感受性の増加に役立つようであるが（Cantalamesa [1993]）、年齢依存性 TK が長期の低レベルに関連するかどうかは確立されていないリスク。</p>

# Google translation/AETC trial

to the acute neurotoxicity of high-dose permethrin (Cantalamesa [1993]), but it remains to be established whether age-dependent TK is relevant to long-term, low-level risks.

## Computational Toxicology and Databases

### [Exploring Mechanistic Toxicity of Mixtures Using PBPK Modeling and Computational Systems Biology](#)

Patricia Ruiz, Claude Emond, Evad D McLanahan, Shivanjali Joshi-Barr, Moiz Mumtaz

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 38–50

Original	Google translation
Mixtures risk assessment needs an efficient integration of <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , and <i>in silico</i> data with epidemiology and human studies data. This involves several approaches, some in current use and others under development. This work extends the Agency for Toxic Substances and Disease Registry physiologically based pharmacokinetic (PBPK) toolkit, available for risk assessors, to include a mixture PBPK model of benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes. The recoded model was evaluated and applied to exposure scenarios to evaluate the validity of dose additivity for mixtures. In the second part of this work, we studied toluene, ethylbenzene, and xylene (TEX)-gene-disease associations using Comparative Toxicogenomics Database, pathway analysis and published microarray data from human gene expression changes in blood samples	混合物のリスク評価には、 <i>in vivo</i> 、 <i>in vitro</i> 、 <i>in silico</i> のデータと疫学および人間の研究データを効率的に統合する必要があります。これには、現在使用されているものと開発中のものなど、いくつかのアプローチが含まれます。この作業により、危険物質および疾病登録局の生理学的薬物動態 (PBPK) ツールキットが拡張され、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンの混合 PBPK モデルが含まれるようになりました。再コード化されたモデルを評価し、曝露シナリオに適用して、混合物の用量加成性の妥当性を評価しました。この作業の第 2 部では、トルエン、エチルベンゼン、キシレン (TEX) 遺伝子疾患の関連性を、比較トキシコゲノミクスデータベース、経路分析、および短期および長期後の血液サンプルにおけるヒト遺伝子発現変化からの公開マイクロアレイデータを使用して研究しました露出。まとめて、この情報を使用して、TEX 曝露と人間の健康との潜在的な関連性に関する仮説を確立しました。結果



# Google translation/AETC trial

after short- and long-term exposures. Collectively, this information was used to establish hypotheses on potential linkages between TEX exposures and human health. The results show that 236 genes expressed were common between the short- and long-term exposures. These genes could be central for the interconnecting biological pathways potentially stimulated by TEX exposure, likely related to respiratory and neuro diseases. Using publicly available data we propose a conceptual framework to study pathway perturbations leading to toxicity of chemical mixtures. This proposed methodology lends mechanistic insights of the toxicity of mixtures and when experimentally validated will allow data gaps filling for mixtures' toxicity assessment. This work proposes an approach using current knowledge, available multiple stream data and applying computational methods to advance mixtures risk assessment.	は、発現した 236 個の遺伝子が短期および長期の暴露で共通していたことを示しています。これらの遺伝子は、呼吸器疾患や神経疾患に関連する可能性が高い、TEX 曝露によって潜在的に刺激される相互接続する生物学的経路の中心となる可能性があります。公開されているデータを使用して、化学混合物の毒性につながる経路の摂動を研究するための概念的な枠組みを提案します。この提案された方法論は、混合物の毒性に関する機械的な洞察を提供し、実験的に検証されると、混合物の毒性評価のためにデータのギャップを埋めることができます。この作業では、現在の知識、利用可能な複数のストリームデータを使用し、計算手法を適用して混合物リスク評価を進めるアプローチを提案します。
---	--

[CRISP Emerging Technologies, Methods, and Models](#) [R-Cas9-Mutated Pregnane X Receptor \(pxr\) Retains Pregnenolone-induced Expression of cyp3a65 in Zebrafish \(\*Danio rerio\*\) Larvae](#)

Matthew C Salanga, Nadja R Brun, Rene D Francolini, John J Stegeman, Jared V Goldstone

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 51–62

Original	Google translation
Pregnane X receptor (PXR; <i>NR1I2</i> ) is a	プレグナン X 受容体 (PXR; NR1I2) は、多

# Google translation/AETC trial

nuclear receptor that regulates transcriptional responses to drug or xenobiotic exposure, including induction of *CYP3A* transcription, in many vertebrate species. PXR is activated by a wide range of ligands that differ across species, making functional studies on its role in the chemical defense most relevant when approached in a species-specific manner. Knockout studies in mammals have shown a requirement for PXR in ligand-dependent activation of *CYP3A* expression or reporter gene activity. Morpholino knockdown of Pxr in zebrafish indicated a similar requirement. Here, we report on the generation of 2 zebrafish lines each carrying a heritable deletion in the *pxr* coding region, predicted to result in loss of a functional gene product. To our surprise, larvae homozygous for either of the *pxr* mutant alleles retain their ability to induce *cyp3a65* mRNA expression following exposure to the established zebrafish Pxr ligand, pregnenolone. Thus, zebrafish carrying *pxr* alleles with deletions in either the DNA binding or the ligand-binding domains did not yield a loss-of-function phenotype, suggesting that a compensatory mechanism is responsible for *cyp3a65* induction. Alternative possibilities are that Pxr is not required for the induction of selected genes, or that truncated yet functional mutant Pxr is sufficient for the downstream transcriptional effects. It is

くの脊椎動物種で、CYP3A 転写の誘導を含む薬物または生体異物暴露に対する転写応答を調節する核内受容体です。PXR は、種間で異なる広範囲のリガンドによって活性化され、種特異的な方法でアプローチした場合に、化学デフェンサムにおけるその役割に関する機能的研究が最も重要になります。哺乳類のノックアウト研究では、CYP3A 発現またはレポーター遺伝子活性のリガンド依存性活性化における PXR の要件が示されています。ゼブラフィッシュの Pxr のモルフォリノノックダウンは、同様の要件を示しました。ここでは、機能的な遺伝子産物の損失をもたらすと予測される *pxr* コード領域に遺伝性の欠失をそれぞれ持つ 2 つのゼブラフィッシュ系統の生成について報告します。驚いたことに、いずれかの *pxr* 変異対立遺伝子のホモ接合体の幼虫は、確立されたゼブラフィッシュ Pxr リガンドであるプレグネノロンへの曝露後に *cyp3a65* mRNA 発現を誘導する能力を保持しています。したがって、DNA 結合ドメインまたはリガンド結合ドメインのいずれかに欠失を持つ *pxr* 対立遺伝子を運ぶゼブラフィッシュは、機能喪失の表現型をもたらさず、補償メカニズムが *cyp3a65* 誘導の原因であることを示唆しました。別の可能性は、選択された遺伝子の誘導に Pxr が不要でないこと、または切断されたが機能的な変異体 Pxr が下流の転写効果に十分であることです。この重要な生物医学的試験種における Pxr の役割をよりよく理解することが重要です。この研究は、遺伝子変異から生じる有害な影響を回避する代償機構の可能性を強調しています。



# Google translation/AETC trial

crucial that we develop a better understanding for the role of Pxr in this important biomedical test species. This study highlights the potential for compensatory mechanisms to avoid deleterious effects arising from gene mutations	
--	--

## Development of an *In Vitro* Human Thyroid Microtissue Model for Chemical Screening

Chad Deisenroth, Valerie Y Soldatow, Jermaine Ford, Wendy Stewart, Cassandra Brinkman ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 63–78

Original	Google translation
Thyroid hormones (TH) are essential for regulating a number of diverse physiological processes required for normal growth, development, and metabolism. The US EPA Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) has identified several molecular thyroid targets relevant to hormone synthesis dynamics that have been adapted to high-throughput screening (HTS) assays to rapidly evaluate the ToxCast/Tox21 chemical inventories for potential thyroid disrupting chemicals (TDCs). The uncertainty surrounding the specificity of active chemicals identified in these screens and the relevance to phenotypic effects on <i>in vivo</i> human TH synthesis are notable data gaps for hazard identification of TDCs. The objective of	甲状腺ホルモン (TH) は、正常な成長、発達、および代謝に必要なさまざまな生理学的プロセスの調節に不可欠です。 <b>US EPA Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)</b> は、潜在的な甲状腺破壊化学物質 (TDCs) の <b>ToxCast / Tox21</b> 化学インベントリを迅速に評価するためのハイスループットスクリーニング (HTS) アッセイに適応したホルモン合成動態に関連するいくつかの分子甲状腺ターゲットを特定しました)。これらのスクリーニングで同定された活性化学物質の特異性を取り巻く不確実性と、 <b>in vivo</b> ヒト TH 合成への表現型効果との関連性は、 <b>TDC</b> のハザード同定における顕著なデータギャップです。この研究の目的は、 <b>TH</b> の生産と分泌に対する化学物質の破壊的影響を定量的に評価するために、再構築されたヒト甲状腺微小組織で構成されるミディアムスループット器官型スクリー

# Google translation/AEIC trial

<p>this study was to develop a medium-throughput organotypic screening assay comprised of reconstructed human thyroid microtissues to quantitatively evaluate the disruptive effects of chemicals on TH production and secretion. Primary human thyroid cells procured from qualified euthyroid donors were analyzed for retention of NK2 homeobox 1 (NKX2-1), Keratin 7 (KRT7), and Thyroglobulin (TG) protein expression by high-content image analysis to verify enrichment of follicular epithelial cells. A direct comparison of 2-dimensional (2D) and 3-dimensional (3D) 96-well culture formats was employed to characterize the morphology, differential gene expression, TG production, and TH synthesis over the course of 20 days. The results indicate that modeling human thyroid cells in the 3D format was sufficient to restore TH synthesis not observed in the 2D culture format. Inhibition of TH synthesis in an optimized 3D culture format was demonstrated with reference chemicals for key molecular targets within the thyroid gland. Implementation of the assay may prove useful for interpreting phenotypic effects of candidate TDCs identified by HTS efforts currently underway in the EDSP</p>	<p>ニングアッセイを開発することでした。適格な甲状腺機能正常ドナーから調達したヒト初代甲状腺細胞を、NK 2 ホメオボックス 1 (NKX2-1)、ケラチン 7 (KRT7)、およびチログロブリン (TG) タンパク質発現の保持について分析し、濾胞上皮細胞の濃縮を検証しました。2次元 (2D) および3次元 (3D) 96 ウェル培養フォーマットの直接比較を使用して、20 日間にわたる形態、差次的遺伝子発現、TG 生成、および TH 合成を特徴付けました。結果は、3D 形式でのヒト甲状腺細胞のモデリングは、2D 培養形式では観察されなかった TH 合成を復元するのに十分であることを示しています。最適化された 3D 培養フォーマットでの TH 合成の阻害は、甲状腺内の重要な分子標的の参照化学物質で実証されました。アッセイの実施は、現在 EDSP で進行中の HTS の努力によって特定された候補 TDC の表現型の効果を解釈するのに役立つかもしれません。</p>
---	--

# Google translation/AETC trial

Environmental Toxicology

## Hepatic Injury Caused by the Environmental Toxicant Vinyl Chloride is Sex-Dependent in Mice

Banrida Wahlang, Josiah E Hardesty, Kimberly Z Head, Jian Jin, Keith C Falkner ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 79–91

Original	Google translation
<p>Vinyl chloride (VC), a common industrial chemical, has been associated with hemangiosarcoma and toxicant-associated steatohepatitis (TASH) in men working at rubber-production plants. Our group previously demonstrated that chronic VC inhalation at environmentally relevant levels (&lt; 1 ppm) in male mice exacerbated hepatic injury caused by high-fat diet (HFD) feeding. Because VC studies on TASH have only been performed in male models, the objective of this study is to examine VC inhalation in female mice in the context of TASH mechanisms. Male and female C57Bl/6 mice were fed either a low-fat diet or HFD and exposed to VC or room air using an inhalation chamber, for 12 weeks (6 h, 5 days/week); and plasma and liver samples were collected after euthanasia. Compared with males, females were less susceptible to HFD+VC-induced obesogenic effects demonstrated by lower body weight and fat composition. Histological analysis revealed that whereas VC exacerbated HFD-induced steatosis in males, this effect was absent in females. In addition,</p>	<p>一般的な工業化学物質である塩化ビニル (VC) は、ゴム製造工場で働いている男性の血管肉腫および毒物関連脂肪性肝炎 (TASH) に関連しています。私たちのグループは以前、雄マウスの環境関連レベル(&lt;1 ppm) での慢性 VC 吸入が高脂肪食 (HFD) 摂食による肝障害を悪化させたことを実証しました。TASH の VC 研究は男性モデルでのみ行われているため、この研究の目的は、TASH メカニズムとの関連で雌マウスの VC 吸入を調べることです。オスとメスの C57Bl/6 マウスに低脂肪食または HFD を与え、吸入チャンバーを使用して 12 週間 (6 時間、5 日間/週) VC または室内空気に暴露しました。安楽死後に血漿と肝臓のサンプルが収集されました。男性と比較して、女性は体重と脂肪の組成が低いことで示される HFD + VC 誘発の肥満誘発効果の影響を受けにくい。組織学的分析により、VC は男性の HFD 誘発脂肪症を悪化させたが、この効果は女性では見られなかったことが明らかになった。さらに、女性は VC 誘発性肝炎症に対してより耐性がありましたが、男性は肝臓重量が増加し、肝臓の Tnf <math>\alpha</math> mRNA レベルが高くなりました。肝障害の全身マーカー、すなわちアラニンアミノトランスアミナーゼおよびトロロンビン/アンチトロロンビンのレベルは、男性のみで HFD</p>

# Google translation/AETC trial

females were more resistant to VC-induced hepatic inflammation whereas males had increased liver weights and higher hepatic <i>Tnfa</i> mRNA levels. Systemic markers of hepatic injury, namely alanine aminotransaminase and thrombin/antithrombin levels were increased by HFD+VC co-exposures only in males. In addition, females did not show significant cell death as previously reported in males. Taken together, the results suggested that VC inhalation led to sex-dependent liver and metabolic toxicity. This study implicated the importance of assessing sex differences in environmental basic science and epidemiologic studies to better identify at-risk populations in both men and women	+ VC の同時暴露により増加した。さらに、以前に男性で報告されたように、女性には有意な細胞死を示さなかった。まとめると、結果は、VC 吸入が性依存性の肝臓および代謝毒性につながることを示唆した。この研究は、男性と女性の両方でリスクのある集団をよりよく特定するために、環境の基礎科学と疫学研究で性差を評価することの重要性を示唆しています。
---	---

## [Triclocarban Exposure Exaggerates Spontaneous Colonic Inflammation in \*IL-10<sup>-/-</sup>\* Mice](#)

Minhao Xie, Hongna Zhang, Weicang Wang, Heather L Sherman, Lisa M Minter ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 92–99

Original	Google translation
Triclocarban (3,4,4'-trichlorocarbanilide, TCC) is a high-volume chemical used as an antimicrobial ingredient in many consumer and personal care products. In 2016, the Food and Drug Administration removed TCC from over-the-counter hand washing products. However, TCC	トリクロカルバン (3,4,4'-トリクロロカルバニリド、TCC) は、多くの消費者向け製品やパーソナルケア製品で抗菌成分として使用される大量化学物質です。2016年、食品医薬品局は、店頭の手洗い製品からTCCを削除しました。ただし、TCCは他の多くの製品での使用が承認されたままであ

remains approved to use in many other products and is a ubiquitous contaminant in the environment; furthermore, many common food crops can efficiently accumulate environmental TCC, resulting in potential human exposure through oral ingestion of contaminated food products. Therefore, human exposure to TCC could be a long-lasting and serious problem. A better understanding of its impact on human health could lead to important impact for public health and regulatory policy. Using a spontaneous colonic inflammation model in *Il-10<sup>-/-</sup>* mice, here we demonstrate that exposure to TCC, at doses relevant to human exposure, exaggerates spontaneous colonic inflammation in *Il-10<sup>-/-</sup>* mice, with reduced colon length, increase fecal concentration of lipocalin 2, enhanced gene expression of *Il-6* and *Ifn-γ* in the colon, and exaggerated crypt damage in the colon. Collectively, these results support that TCC could be a potential environmental risk factor of colitis and associated gut diseases.

り、環境中の遍在する汚染物質です。さらに、多くの一般的な食用作物は、環境 TCC を効率的に蓄積する可能性があり、汚染された食品の経口摂取による潜在的なヒトへの暴露をもたらします。したがって、TCC への人間の曝露は、長期にわたる深刻な問題になる可能性があります。人間の健康への影響をよりよく理解することは、公衆衛生と規制政策に重要な影響を与える可能性があります。 *IL-10<sup>-/-</sup>*マウスの自然結腸炎症モデルを使用して、ここで、ヒト曝露に関連する用量での TCC への曝露が、*IL-10<sup>-/-</sup>*マウスの自然結腸炎症を誇張し、結腸の長さが減少し、糞便が増加することを実証します。リポカリン 2 の濃度は、結腸での *Il-6* および *Ifn-γ* の遺伝子発現を増強し、結腸での陰窩損傷を誇張した。まとめると、これらの結果は、TCC が大腸炎および関連する腸疾患の潜在的な環境危険因子になり得ることを裏付けています。

## Exposure Sciences

### [Effect of a High-Fat Diet and Occupational Exposure in Different Rat Strains on Lung and Systemic Responses: Examination of the Exposome in an Animal Model](#)

James M Antonini, Vamsi Kodali, Mohammad Shoeb, Michael Kashon, Katherine A Roach ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 100–111

# Google translation/AEC trial

Original	Google translation
<p>The exposome is the measure of all exposures of an individual in a lifetime and how those exposures relate to health. The goal was to examine an experimental model integrating multiple aspects of the exposome by collecting biological samples during critical life stages of an exposed animal that are applicable to worker populations. Genetic contributions were assessed using strains of male rats with different genetic backgrounds (Fischer-344, Sprague Dawley, and Brown-Norway) maintained on a regular or high-fat diet for 24 weeks. At week 7 during diet maintenance, groups of rats from each strain were exposed to stainless steel welding fume (WF; 20 mg/m<sup>3</sup> × 3 h/d × 4 days/week × 5 weeks) or air until week 12, at which time some animals were euthanized. A separate set of rats from each strain were allowed to recover from WF exposure until the end of the 24-week period. Bronchoalveolar lavage fluid and serum were collected at 7, 12, and 24 weeks to assess general health indices. Depending on animal strain, WF exposure and high-fat diet together worsened kidney toxicity as well as altered different serum enzymes and proteins. Diet had minimal interaction with WF exposure for pulmonary toxicity endpoints. Experimental factors of diet, exposure, and strain were all important, depending on the health outcome</p>	<p>エクスポソームは、生涯における個人のすべての暴露の測定値であり、それらの暴露が健康にどのように関連するかです。目標は、労働者集団に適用可能な暴露動物の重要なライフステージ中に生体試料を収集することにより、エクスポソームの複数の側面を統合する実験モデルを調べることでした。遺伝的寄与は、通常または高脂肪食で24週間維持された異なる遺伝的背景 (Fischer-344、Sprague Dawley、Brown-Norway) の雄ラットの系統を使用して評価されました。食事維持中の7週目に、各系統のラットのグループをステンレス鋼溶接ヒューム (WF; 20 mg / m<sup>3</sup> × 3 h / d × 4 日/週 × 5 週) または 12 週まで空気に暴露しました。一部の動物は安楽死させられた。各系統のラットの別々のセットは、24 週の期間の終わりまで WF 暴露から回復することができました。気管支肺胞洗浄液および血清を 7、12、および 24 週目に収集して、一般的な健康指標を評価しました。動物の系統にもよりますが、WF 暴露と高脂肪食は一緒に腎臓毒性を悪化させ、血清酵素とタンパク質を変えました。食事は、肺毒性エンドポイントの WF 暴露との相互作用が最小限でした。測定された健康結果に応じて、食事、暴露、および緊張の実験的要因はすべて重要でした。暴露は、肺反応に関連する最も重要な影響を及ぼしました。系統は、調べた他の健康指標に関して最も重要な要因であり、遺伝的差異が各系統のエクスポソーム効果を駆動する可能性があることを示しています。</p>



# Google translation/AETC trial

measured. Exposure had the most significant influence related to pulmonary responses. Strain was the most significant contributor regarding the other health indices examined, indicating that genetic differences possibly drive the exposome effect in each strain.	
---	--

## Molecular, Biochemical, and Systems Toxicology

### [Methylmercury Induces Metabolic Alterations in \*Caenorhabditis elegans\*: Role for C/EBP Transcription Factor](#)

Samuel W Caito, Jennifer Newell-Caito, Megan Martell, Nicole Crawford, Michael Aschner

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 112–123

Original	Google translation
Methylmercury (MeHg) is a well-known neurotoxicant; however, its role in metabolic diseases has been gaining wider attention. We have previously shown that MeHg causes metabolic alterations in <i>Caenorhabditis elegans</i> , leading to decreased nicotinamide adenine dinucleotide cofactor, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. We were, therefore, interested in whether MeHg also affects nutrient metabolism, particularly lipid homeostasis, which may contribute to the development of metabolic conditions such as obesity or metabolic syndrome (MS). RNA from wild-type worms exposed to MeHg was collected immediately after treatment and used for gene expression	メチル水銀 (MeHg) はよく知られている神経毒性物質です。しかし、代謝疾患におけるその役割は、より注目を集めています。MeHg が線虫の代謝変化を引き起こし、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド補因子、ミトコンドリア機能障害、および酸化ストレスの減少につながることを以前に示しました。したがって、私たちは MeHg が肥満やメタボリックシンドローム (MS) などの代謝状態の発生に寄与する可能性がある栄養代謝、特に脂質ホメオスタシスにも影響を与えるかどうかに興味がありました。MeHg にさらされた野生型ワームからの RNA は、処理後すぐに収集され、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現分析に使用されました。MeHg は、215 の遺伝子、脂質のホメオスタシスに関与する 17 の遺伝子、および炭水化物のホメオスタシスに

# Google translation/ AEC trial

<p>analysis by DNA microarray. MeHg differentially regulated 215 genes, 17 genes involved in lipid homeostasis, and 12 genes involved in carbohydrate homeostasis. Of particular interest was <i>cebp-1</i>, the worm ortholog to human C/EBP, a pro-adipogenic transcription factor implicated in MS. MeHg increased the expression of <i>cebp-1</i> as well as pro-adipogenic transcription factors <i>sbp-1</i> and <i>nhr-49</i>, triglyceride synthesis enzyme <i>acl-6</i>, and lipid transport proteins <i>vit-2</i> and <i>vit-6</i>. Concurrent with the altered gene expression, MeHg increased triglyceride levels, lipid storage, and feeding behaviors. Worms expressing mutant <i>cebp-1</i> were protected from MeHg-induced alterations in lipid content, feeding behaviors, and gene expression, highlighting the importance of this transcription factor in the worm's response to MeHg. Taken together, our data demonstrate that MeHg induces biochemical, metabolic, and behavioral changes in <i>C. elegans</i> that can lead to metabolic dysfunction</p>	<p>関与する 12 の遺伝子を示差的に調節しました。特に興味深いのは、MS に関係する脂肪生成促進転写因子であるヒト C / EBP のオームログである <i>cebp-1</i> でした。MeHg は、<i>cebp-1</i> および脂肪生成促進転写因子 <i>sbp-1</i> および <i>nhr-49</i>、トリグリセリド合成酵素 <i>acl-6</i>、脂質輸送タンパク質 <i>vit-2</i> および <i>vit-6</i> の発現を増加させました。遺伝子発現の変化と同時に、MeHg はトリグリセリドレベル、脂質貯蔵、摂食行動を増加させました。変異体 <i>cebp-1</i> を発現するワームは、脂質含量、摂食行動、および遺伝子発現の MeHg 誘導性の変化から保護されており、MeHg に対するワームの反応におけるこの転写因子の重要性を強調しています。まとめると、私たちのデータは、MeHg が <i>C. elegans</i> の生化学的、代謝的、行動的变化を誘発し、代謝機能障害を引き起こす可能性があることを示しています。</p>
--	--

## Neurotoxicology

### [Characterization of Cholinesterases From Multiple Large Animal Species for Medical Countermeasure Development Against Chemical Warfare Nerve Agents](#)

Kevin G McGarry, Kevin E Schill, Tyson P Winters, Erin E Lemmon, Carol L Sabourin ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 124–132

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

# Google translation/AEIC trial

Organophosphorus (OP) compounds, which include insecticides and chemical warfare nerve agents (CWNAs) such as sarin (GB) and VX, continue to be a global threat to both civilian and military populations. It is widely accepted that cholinesterase inhibition is the primary mechanism for acute OP toxicity. Disruption of cholinergic function through the inhibition of acetylcholinesterase (AChE) leads to the accumulation of the neurotransmitter acetylcholine. Excess acetylcholine at the synapse results in an overstimulation of cholinergic neurons which manifests in the common signs and symptoms of OP intoxication (miosis, increased secretions, seizures, convulsions, and respiratory failure). The primary therapeutic strategy employed in the United States to treat OP intoxication includes reactivation of inhibited AChE with the oxime pralidoxime (2-PAM) along with the muscarinic acetylcholine receptor antagonist atropine and the benzodiazepine, diazepam. CWNAs are also known to inhibit butyrylcholinesterase (BChE) without any apparent toxic effects. Therefore, BChE may be viewed as a "bioscavenger" that stoichiometrically binds CWNAs and removes them from circulation. The degree of inhibition of AChE and BChE and the effectiveness of 2-PAM are known to vary among species. Animal models are imperative for evaluating the

殺虫剤やサリン (GB) や VX などの化学兵器神経剤 (CWNA) を含む有機リン (OP) 化合物は、民間および軍事人口の両方に対する世界的な脅威であり続けています。コリンエステラーゼ阻害が急性 OP 毒性の主要なメカニズムであることは広く受け入れられています。アセチルコリンエステラーゼ (AChE) の阻害によるコリン作動性機能の破壊は、神経伝達物質アセチルコリンの蓄積につながります。シナプスでの過剰なアセチルコリンは、コリン中毒ニューロンの過剰刺激を引き起こし、OP 中毒の一般的な兆候と症状 (縮瞳、分泌増加、発作、痙攣、呼吸不全) を示します。OP 中毒を治療するために米国で採用されている主要な治療戦略には、ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬アトロピンおよびベンゾジアゼピン、ジアゼパムとともに、オキシムプラリドキシム (2-PAM) による阻害 AChE の再活性化が含まれます。CWNA は、明らかな毒性作用なしにブチリルコリンエステラーゼ (BChE) を阻害することでも知られています。したがって、BChE は、CWNA を化学量論的に結合し、循環から除去する「バイオスカベンジャー」と見なすことができます。AChE と BChE の阻害の程度と 2-PAM の有効性は、種によって異なることが知られています。動物モデルは、CWNA 医学的対策の有効性を評価するために不可欠であり、利用可能な動物モデルの徹底的な特性評価は、結果を人間に翻訳するために重要です。したがって、この研究の目的は、コリンエステラーゼのそれぞれの循環レベルと、ヒト由来の AChE および BChE の両方の複数の動態特性 (阻害、再活性化、および老化率) を、一般的に使用される大

# Google translation/AEIC trial

efficacy of CWNA medical countermeasures, and a thorough characterization of available animal models is important for translating results to humans. Thus, the objective of this study was to compare the circulating levels of each of the cholinesterases as well as multiple kinetic properties (inhibition, reactivation, and aging rates) of both AChE and BChE derived from humans to AChE and BChE derived from commonly used large animal models	規模な AChE および BChE と比較することでした動物モデル。
--	------------------------------------

## [A Novel, Modified Human Butyrylcholinesterase Catalytically Degrades the Chemical Warfare Nerve Agent, Sarin](#)

Kevin G McGarry, Remy F Lalisie, Robert A Moyer, Kristyn M Johnson, Alexi M Tallan ...

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 133–146

Original	Google translation
Chemical warfare nerve agents (CWNAs) present a global threat to both military and civilian populations. The acute toxicity of CWNAs stems from their ability to effectively inhibit acetylcholinesterase (AChE). This inhibition can lead to uncontrolled cholinergic cellular signaling, resulting in cholinergic crisis and, ultimately, death. Although the current FDA-approved standard of care is moderately effective when administered early, development of novel treatment strategies is necessary. Butyrylcholinesterase (BChE) is an	化学兵器神経剤（CWNA）は、軍隊と民間人の両方にとって世界的な脅威です。 CWNA の急性毒性は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）を効果的に阻害する能力に起因します。この阻害は、制御されないコリン作動性細胞シグナル伝達につながり、コリン作動性危機と、最終的には死に至る可能性があります。現在の FDA 承認の標準治療は、早期に投与すると適度に効果的ですが、新しい治療戦略の開発が必要です。ブチリルコリンエステラーゼ（BChE）は、AChE と高度な構造的相同性を示す酵素です。AChE とは異なり、BChE の役割は不明確であり、可能性はまだ調査中です。

# Google translation/AEIC trial

enzyme which displays a high degree of structural homology to AChE. Unlike AChE, the roles of BChE are uncertain and possibilities are still being explored. However, BChE appears to primarily serve as a bioscavenger of toxic esters due to its ability to accommodate a wide variety of substrates within its active site. Like AChE, BChE is also readily inhibited by CWNAs. Due to its high affinity for binding CWNAs, and that null-BChE yields no apparent health effects, exogenous BChE has been explored as a candidate therapeutic for CWNA intoxication. Despite years of research, minimal strides have been made to develop a catalytic bioscavenger. Furthermore, BChE is only in early clinical trials as a stoichiometric bioscavenger of CWNAs, and large quantities must be administered to treat CWNA toxicity. Here, we describe previously unidentified mutations to residues within and adjacent to the acyl binding pocket (positions 282–285 were mutagenized from YGTP to NHML) of BChE that confer catalytic degradation of the CWNA, sarin. These mutations, along with corresponding future efforts, may finally lead to a novel therapeutic to combat CWNA intoxication.

ただし、BChE は、その活性部位内に多種多様な基質を収容できるため、主に毒性エステルのバイオスカベンジャーとして機能するようです。AChE と同様に、BChE も CWNA によって容易に阻害されます。CWNA の結合に対する親和性が高く、null-BChE が明らかな健康影響をもたらさないため、外因性 BChE は CWNA 中毒の治療薬候補として探索されました。長年の研究にもかかわらず、触媒バイオスカベンジャーを開発するために最小限の進歩がなされました。さらに、BChE は CWNA の化学量論的バイオスカベンジャーとして初期の臨床試験でのみ使用されており、CWNA 毒性の治療には大量の投与が必要です。ここでは、CWNA であるサリンの触媒分解をもたらす BChE のアシル結合ポケット（位置 282～285 が YGTP から NHML に変異した）内および隣接する残基への未同定の変異について説明します。これらの突然変異は、対応する将来の努力とともに、最終的に CWNA 中毒と戦うための新規治療薬につながる可能性があります。

[Nerve Growth Factor Protects Against Pyrethroid-Induced Endoplasmic Reticulum \(ER\) Stress in Primary Hippocampal Neurons](#)

Muhammad M Hossain, Jason R Richardson

# Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Mar. 2020) 174 (1) : 147–158

Original	Google translation
<p>Neurotrophins are a family of growth factors crucial for growth and survival of neurons in the developing and adult brain. Reduction in neurotrophin levels is associated with reduced neurogenesis and cognitive deficits in rodents. Recently, we demonstrated that long-term exposure to low levels of the pyrethroid pesticide deltamethrin causes hippocampal endoplasmic reticulum (ER) stress and learning deficits in mice. Here, we found that nerve growth factor (NGF) mRNA and protein were selectively reduced in the hippocampus of deltamethrin-treated mice. To explore potential mechanisms responsible for this observation, we employed mouse primary hippocampal neurons. Exposure of neurons to deltamethrin (1–5 <math>\mu</math>M) caused ER stress as indicated by increased levels of C/EBP-homologous protein (CHOP) and glucose-regulated protein 78 (GRP78). These changes were accompanied by increased levels of caspase-12, activated caspase-3, and decreased levels of NGF. Inhibition of ER stress with the eukaryotic initiation factor 2 <math>\alpha</math> (eIF2<math>\alpha</math>) inhibitor salubrinal abolished deltamethrin-induced activation of caspase-12 and caspase-3, and restored NGF levels. Furthermore, deltamethrin</p>	<p>ニューロトロフィンは、発達中および成人の脳におけるニューロンの成長と生存に重要な成長因子のファミリーです。ニューロトロフィンのレベルの低下は、げっ歯類の神経発生の低下と認知障害に関連しています。最近、低レベルのピレスロイド系農薬デルタメトリンへの長期曝露がマウスの海馬小胞体 (ER) ストレスと学習障害を引き起こすことを実証しました。ここで、我々は、神経成長因子 (NGF) mRNA およびタンパク質が、デルタメトリン処理マウスの海馬で選択的に減少することを発見しました。この観察に関与する潜在的なメカニズムを調査するために、マウスの一次海馬ニューロンを採用しました。C/EBP 相同タンパク質 (CHOP) およびグルコース調節タンパク質 78 (GRP78) のレベルの増加によって示されるように、ニューロンのデルタメトリン (1–5<math>\mu</math>M) への曝露は ER ストレスを引き起こしました。これらの変化は、カスパーゼ-12 のレベルの増加、カスパーゼ-3 の活性化、NGF のレベルの低下を伴いました。真核生物の開始因子 2 アルファ (eIF2<math>\alpha</math>) 阻害剤による小胞体ストレスの抑制は、デルタメトリンによるカスパーゼ-12 およびカスパーゼ-3 の活性化を無効にし、NGF レベルを回復しました。さらに、デルタメトリンは Akt (プロテインキナーゼ B) のリン酸化を減少させたが、これは NGF または SC-79 を細胞内で共処理することにより大幅に防止された。まとめると、これらの結果は、ER ストレス後の NGF の損失が、</p>



# Google translation/AETC trial

decreased Akt (protein kinase B) phosphorylation, which was significantly prevented by co-treatment with NGF or SC-79 in cells. Collectively, these results demonstrate that the loss of NGF following ER stress may contribute to deltamethrin-induced apoptosis in the hippocampus through the Akt signaling pathway, and that this may provide a plausible mechanism for impaired learning and memory observed following exposure of mice to deltamethrin	Akt シグナル伝達経路を介した海馬のデルタメトリン誘発アポトーシスに寄与し、これがマウスのデルタメトリンへの暴露後に観察される学習障害および記憶障害のもっともらしいメカニズムを提供する可能性があることを示しています。
--	---