

# Google Translation / AETC Trial

Toxicological Sciences Vol. 175 (2020) No. 1 May

## Editorial

### [Commending Exceptional Society of Toxicology Leadership During Extraordinary Times](#)

Jon C Cook, Leigh Ann Burns Naas, Patricia E Ganey

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 1–2,

Original	Google translation
<p>Dear Colleagues,</p> <p>Each year, the Society of Toxicology (SOT) Annual Meeting and ToxExpo represents an opportunity to share and discuss the innovative and transformative research occurring in toxicology and to discover the products and services that aid in this work. Perhaps more importantly, though, it provides a place to gather, connect, and honor the work, collaborations, and contributions of our friends and colleagues.</p> <p>With the unprecedented decision to cancel the SOT 59th Annual Meeting and ToxExpo—a heartbreaking but necessary decision to protect the health and safety of the SOT community, attendees, partners, exhibitors, staff, volunteers, and others—we did not have a chance to formally and...</p>	<p>親愛なる同僚、</p> <p>毎年、Society of Toxicology (SOT) 年次総会と ToxExpo は、毒物学で発生する革新的で変革的な研究を共有および議論し、この作業に役立つ製品とサービスを発見する機会を表しています。おそらくもっと重要なことですが、それは私たちの友人や同僚の仕事、コラボレーション、貢献を集め、つなぎ、そして尊敬する場所を提供します。SOT の第 59 回年次会議と ToxExpo をキャンセルするという前例のない決定により、SOT コミュニティ、参加者、パートナー、出展者、スタッフ、ボランティアなどの健康と安全を保護するための悲痛であるが必要な決定でした。正式に...</p>

## Letters to the Editor

### [Consideration of Styrene Transcriptomic Data Informs Mouse Lung Cyp2F2-Mediated Adverse Outcome Pathway](#)

Melvin E Andersen, James S Bus

# Google Translation / AETC Trial

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 3–4,

Original	Google translation
We read with considerable interest the recent paper in Hill and Conolly (2019). The authors describe a systematic review of research papers to organize an adverse outcome pathway (AOP) for mouse lung tumors following exposure to several compounds, including styrene, ethylbenzene, and fluensulfone, that all require metabolism by a mouse-specific cytochrome, Cyp2F2, to produce biologically active metabolites. The authors conclude that the unique prevalence of Cyp2F2-driven mouse lung tumors is due to differences in Club cell-dependent capacity for generating reactive metabolites compared with human lung. In the proposed AOP, Cyp2F2 generates reactive metabolites leading to cytotoxicity, cell death, proliferation, hyperplasia enhanced by toxicant-induced loss...	Hill and Conolly (2019) の最近の論文をかなりの関心を持って読みました。著者らは、スチレン、エチルベンゼン、フルエンスルホンなどのいくつかの化合物への暴露後のマウス肺腫瘍の有害転帰経路（AOP）を整理するための研究論文の系統的レビューについて説明します。これらはすべて、マウス特異的シトクロム、Cyp2F2 による代謝を必要とします。生物学的に活性な代謝物を生成します。著者らは、Cyp2F2 駆動のマウス肺腫瘍の独特な有病率は、ヒトの肺と比較して反応性代謝産物を生成するためのクラブ細胞依存能力の違いによるものであると結論付けています。提案された AOP では、Cyp2F2 は反応性代謝物を生成し、細胞毒性、細胞死、増殖、毒物誘発性の損失によって増強された過形成につながります...

## [Response to Consideration of Styrene Transcriptomic Data Informs Mouse Lung Cyp2F2-Mediated Adverse Outcome Pathway](#)

Rory Conolly, Thomas Hill, III

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 4,

Original	Google translation
We wish to reply to letter from Andersen and Bus (2020), which we take as being	アンデルセンとバス (2020) からの手紙に返信したいと思います。これは、私たちの

# Google Translation / AETC Trial

generally complimentary of the adverse outcome pathway (AOP) that we described in our article (Hill and Conolly, 2019). Because the AOP concept is chemically agnostic, identification of key events from the literature in our AOP construct was dependent on their commonality of occurrence across CYP2F2 substrates in the mouse. Our review suggested some degree of DNA and non-DNA reactivity across all the CYP2F2 substrates. DNA reactivity results in DNA damage, whereas reactivity with other macromolecules leads to cytolethality and regenerative...	記事（Hill and Conolly, 2019）で説明した不利な結果の経路（AOP）を一般的に補足していると見なしています。 AOP の概念は化学的に不可知であるため、AOP コンストラクト内の文献からの主要なイベントの特定は、マウスの CYP2F2 基質全体での発生の共通性に依存していました。私たちのレビューは、すべての CYP2F2 基質にわたるある程度の DNA および非 DNA 反応性を示唆しました。DNA の反応性は DNA 損傷を引き起こしますが、他の高分子との反応性は細胞破壊と再生につながります..
---	--

## Contemporary Reviews

### [Determining the Biological Mechanisms of Action for Environmental Exposures: Applying CRISPR/Cas9 to Toxicological Assessments](#)

Henry Lujan, Eric Romer, Richard Salisbury, Saber Hussain, Christie Sayes

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 5–18,

Original	Google translation
Toxicology is a constantly evolving field, especially in the area of developing alternatives to animal testing. Toxicological research must evolve and utilize adaptive technologies in an effort to improve public, environmental, and occupational health. The most commonly cited mechanisms of toxic action after exposure to a chemical or particle test substance is oxidative stress. However, because oxidative stress involves a	毒性学は、特に動物実験に代わるものを開発する分野において、常に進化している分野です。毒物学研究は、公衆、環境、および労働衛生を改善するために、適応技術を進化させ、利用する必要があります。化学物質または粒子の試験物質への暴露後の毒性作用の最も一般的に引用されているメカニズムは、酸化ストレスです。ただし、酸化ストレスには大量の遺伝子やタンパク質が含まれるため、正確なメカニズムは一般的に定義されていません。毒性の正確なメ

# Google Translation / AETC Trial

<p>plethora of genes and proteins, the exact mechanism(s) are not commonly defined. Exact mechanisms of toxicity can be revealed using an emerging laboratory technique referred to as CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats). This article reviews the most common CRISPR techniques utilized today and how each may be applied in <i>Toxicological Sciences</i>. Specifically, the CRISPR/CRISPR-associated protein complex is used for single gene knock-outs, whereas CRISPR interference/activation is used for silencing or activating (respectively) ribonucleic acid. Finally, CRISPR libraries are used for knocking-out entire gene pathways. This review highlights the application of CRISPR in toxicology to elucidate the exact mechanism through which toxicants perturb normal cellular functions.</p>	<p>カニズムは、CRISPR（クラスター化された規則的な間隔の短い回文構造の繰り返し）と呼ばれる新しい実験室の手法を使用して明らかにすることができます。この記事では、今日利用されている最も一般的なCRISPR技術と、それぞれが毒性科学にどのように適用されるかをレビューします。具体的には、CRISPR / CRISPR 関連のタンパク質複合体は単一遺伝子ノックアウトに使用され、CRISPR 干渉/活性化はリボ核酸のサイレンシングまたは活性化に使用されます。最後に、CRISPR ライブラリは遺伝子経路全体をノックアウトするために使用されます。このレビューは、毒物学が通常の細胞機能を乱す正確なメカニズムを解明するための毒物学におけるCRISPRの適用を強調しています。</p>
--	--

## [Reducing the Toxicity of Radiotherapy for Pancreatic Cancer With Magnetic Resonance-guided Radiotherapy](#)

Leila T Tchelebi, Nicholas G Zaorsky, Jennifer C Rosenberg, Naves K Sharma, Leonard C Tuanquin ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 19–23,

Original	Google translation
Pancreatic cancer is a highly fatal malignancy for which surgery is currently considered to be the only	膵臓癌は非常に致命的な悪性腫瘍であり、現在、外科手術が唯一の治療法と考えられています。ただし、患者の4分の1未満が

# Google Translation / AETC Trial

curative treatment. However, less than a quarter of patients have disease amenable to definitive surgical resection. Local treatment with radiation therapy is a promising alternative to surgery for those patients with unresectable disease. However, conventional radiation techniques with computed tomography (CT)-guided therapy have yielded disappointing results due to the inability to deliver ablative doses of ionizing radiation, while sparing the radiosensitive adjacent organs at risk. Magnetic resonance-guided radiotherapy (MRgRT) has emerged as an alternative to CT-guided radiation treatment which allows for the delivery of higher doses of radiation with low toxicity to surrounding structures. Further study into the use of MRgRT and dose escalation for locally advanced unresectable pancreatic cancer is needed.	根治的外科的切除に適した疾患を持っています。放射線療法による局所治療は、切除不能な疾患のある患者にとって、手術に代わる有望な選択肢です。ただし、コンピューター断層撮影（CT）を使用した従来の放射線技術ガイド下療法は、放射線に敏感な隣接臓器を危険にさらしながら、アブレーション線量の電離放射線を送達できないために、残念な結果をもたらしました。磁気共鳴誘導放射線療法（MRgRT）は、CT誘導放射線治療に代わるものとして浮上しており、周囲の構造に対する毒性が低い高線量の放射線を照射することができます。局所進行切除不能膵臓がんに対するMRgRTの使用と用量漸増に関するさらなる研究が必要である。
---	---

## Organ Specific Toxicology

### [A Potent Pan-TGFβ Neutralizing Monoclonal Antibody Elicits Cardiovascular Toxicity in Mice and Cynomolgus Monkeys](#)

Mayur S Mitra, Karla Lancaster, Adeyemi O Adedeji, Gopinath S Palanisamy, Rutwij A Dave ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 24–34,

Original	Google translation
Transforming growth factor β (TGFβ) signaling has been recently shown to reduce antitumor response to PD-L1 blockade, leading to a renewed	トランスフォーミング成長因子β（TGFβ）シグナル伝達は、PD-L1遮断に対する抗腫瘍応答を低下させることが最近示され、癌免疫療法剤との潜在的な組み合わせに対す

# Google Translation / AETC Trial

enthusiasm in developing anti-TGF $\beta$  therapies for potential combination with cancer immunotherapy agents. Inhibition of TGF $\beta$  signaling in nonclinical toxicology species is associated with serious adverse toxicities including cardiac valvulopathies and anemia. Previously, cardiovascular toxicities have been thought to be limited to small molecule inhibitors of TGF $\beta$  receptor and not considered to be a liability associated with pan-TGF $\beta$  neutralizing monoclonal antibodies (mAbs). Here, we report the toxicity findings associated with a potent pan-TGF $\beta$  neutralizing mAb (pan-TGF $\beta$  mAb; neutralizes TGF $\beta$ 1, 2, and 3) after 5 weekly intravenous doses of 10, 30, and 100 mg/kg, followed by a 4-week recovery period, in mice and cynomolgus monkeys. Mortality was observed due to acute bleeding and cardiovascular toxicity in mice at  $\geq 30$  mg/kg and prolonged menstruation in female monkeys at 100 mg/kg. Additional findings considered to be on-target exaggerated pharmacology included generalized bleeding and cardiovascular toxicity in mice and monkeys; histopathologic changes in the teeth, tongue, and skin in mice; and abnormal wound healing and microscopic pathology in the bone in monkeys. Importantly, our data indicate that the cardiovascular toxicities associated with the inhibition of TGF $\beta$  signaling are not limited to small molecule inhibitors but are also observed following

る抗 TGF  $\beta$  療法の開発に新たな熱意をもたらしています。非臨床毒物学種における TGF  $\beta$  シグナル伝達の阻害は、心臓弁膜症および貧血を含む深刻な有害毒性と関連しています。以前は、心血管毒性は TGF  $\beta$  受容体の小分子阻害剤に限定されと考えられており、汎 TGF  $\beta$  中和モノクローナル抗体 (mAb) に関連する責任とは考えられていませんでした。ここでは、強力な汎 TGF  $\beta$  中和 mAb (汎 TGF  $\beta$  mAb; TGF  $\beta$  1、2、および 3 を中和する) に関連する毒性所見を、週 5 回の 10、30、および 100 mg / kg の静脈内投与とそれに続く 4 -週の回復期間、マウスとカニクイザル。死亡率は、30 mg / kg 以上のマウスでの急性出血と心血管毒性、および 100 mg / kg で雌サルの長期月経が原因で観察されました。目標とする誇張された薬理学であると考えられる追加の発見は、マウスとサルにおける一般的な出血と心血管毒性を含みました。マウスの歯、舌、皮膚の組織病理学的変化;サルの骨の異常な創傷治癒と顕微鏡的病理。重要なことに、我々のデータは、TGF  $\beta$  シグナル伝達の阻害に関連する心血管毒性が小分子阻害剤に限定されず、強力な汎 TGF  $\beta$  阻害 mAb の投与後にも観察されることを示しています。

# Google Translation / AETC Trial

administration of a potent pan-TGF $\beta$  inhibiting mAb.

Regulatory Science, Risk Assessment, and Decision Making

## [A Survey of Systematic Evidence Mapping Practice and the Case for Knowledge Graphs in Environmental Health and Toxicology](#)

Taylor A M Wolffe, John Vidler, Crispin Halsall, Neil Hunt, Paul Whaley

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 35–49,

Original	Google translation
<p>Systematic evidence mapping offers a robust and transparent methodology for facilitating evidence-based approaches to decision-making in chemicals policy and wider environmental health (EH).</p> <p>Interest in the methodology is growing; however, its application in EH is still novel. To facilitate the production of effective systematic evidence maps for EH use cases, we survey the successful application of evidence mapping in other fields where the methodology is more established. Focusing on issues of “data storage technology,” “data integrity,” “data accessibility,” and “transparency,” we characterize current evidence mapping practice and critically review its potential value for EH contexts. We note that rigid, flat data tables and schema-first approaches dominate current mapping methods and highlight how this practice is ill-suited to the highly connected, heterogeneous, and complex nature of EH data. We propose this challenge is overcome by storing and</p>	<p>体系的なエビデンスマッピングは、化学物質の政策と幅広い環境衛生（EH）における意思決定へのエビデンスに基づくアプローチを促進するための堅牢で透明な方法を提供します。方法論への関心が高まっています。ただし、EHでのアプリケーションはまだ斬新です。EHユースケースの効果的な体系的な証拠マップの作成を容易にするために、方法論がより確立されている他の分野での証拠マッピングの成功した適用を調査します。「データストレージテクノロジー」、「データの整合性」、「データのアクセス可能性」、および「透明性」の問題に焦点を当て、現在の証拠マッピングの実践を特徴付け、EHコンテキストに対するその潜在的な価値を批判的にレビューします。リジッドでフラットなデータテーブルとスキーマファーストアプローチが現在のマッピング手法を支配し、この実践がEHデータの高度に接続された異種の複雑な性質にどのように不適切であるかを強調します。この課題は、データを「ナレッジグラフ」として保存および構造化することで解決できることを提案します。ナレッジグラフは、EH文献を体系的にマッピングするための柔軟</p>

# Google Translation / AERC Trial

structuring data as “knowledge graphs.” Knowledge graphs offer a flexible, schemaless, and scalable model for systematically mapping the EH literature. Associated technologies, such as ontologies, are well-suited to the long-term goals of systematic mapping methodology in promoting resource-efficient access to the wider EH evidence base. Several graph storage implementations are readily available, with a variety of proven use cases in other fields. Thus, developing and adapting systematic evidence mapping for EH should utilize these graph-based resources to ensure the production of scalable, interoperable, and robust maps to aid decision-making processes in chemicals policy and wider EH.	でスキーマレスでスケーラブルなモデルを提供します。オントロジーなどの関連テクノロジーは、より広範な EH エビデンスベースへのリソース効率の良いアクセスを促進する体系的なマッピング手法の長期的な目標に適しています。いくつかのグラフストレージ実装がすぐに利用でき、他の分野でさまざまな実証済みの使用例があります。したがって、EH の体系的な証拠マッピングを開発および適応するには、これらのグラフベースのリソースを利用して、スケーラブルで相互運用可能な堅牢なマップを作成し、化学物質政策とより広い EH における意思決定プロセスを支援する必要があります。
--	---

## Carcinogenesis

### [An Evaluation of the Human Relevance of the Liver Tumors Observed in Female Mice Treated With Permethrin Based on Mode of Action](#)

Miwa Kondo, Hiroko Kikumoto, Thomas G Osimitz, Samuel M Cohen, Brian G Lake ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 50–63,

Original	Google translation
In 2-year studies, the nongenotoxic pyrethroid insecticide permethrin produced hepatocellular tumors in CD-1 mice but not in Wistar rats. Recently, we demonstrated that the mode of action (MOA) for mouse liver tumor formation by permethrin involves activation of the peroxisome proliferator-activated	2年間の研究では、非遺伝毒性のピレスロイド系殺虫剤ペルメトリンは、CD-1 マウスでは肝細胞腫瘍を生じたが、Wistar ラットでは生じなかった。最近、ペルメトリンによるマウス肝腫瘍形成の作用機序 (MOA) が、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ) の活性化に関与し、ミトジェン効果が生じることを示しました。本

# Google Translation / AETC Trial

<p>receptor alpha (PPAR<math>\alpha</math>), resulting in a mitogenic effect. In the present study, the effects of permethrin and 2 major permethrin metabolites, namely 3-phenoxybenzoic acid and <i>trans</i>-dichlorochrysanthemic acid, on cytochrome P450 mRNA levels and cell proliferation (determined as replicative DNA synthesis) were evaluated in cultured CD-1 mouse, Wistar rat, and human hepatocytes. Permethrin and 3-phenoxybenzoic acid induced CYP4A mRNA levels in both mouse and human hepatocytes, with <i>trans</i>-dichlorochrysanthemic acid also increasing CYP4A mRNA levels in mouse hepatocytes. 3-Phenoxybenzoic acid induced CYP4A mRNA levels in rat hepatocytes, with <i>trans</i>-dichlorochrysanthemic acid increasing both CYP4A mRNA levels and replicative DNA synthesis. Permethrin, 3-phenoxybenzoic acid, and <i>trans</i>-dichlorochrysanthemic acid stimulated replicative DNA synthesis in mouse hepatocytes but not in human hepatocytes, demonstrating that human hepatocytes are refractory to the mitogenic effects of permethrin and these 2 metabolites. Thus, although some of the key (eg, PPAR<math>\alpha</math> activation) and associative (eg, CYP4A induction) events in the established MOA for permethrin-induced mouse liver tumor formation could occur in human hepatocytes at high doses of permethrin,</p>	<p>研究では、ペルメトリンと 2 つの主要なペルメトリン代謝産物、すなわち 3-フェノキシ安息香酸とトランス-ジクロロクリサンテミン酸のチトクローム P450 mRNA レベルと細胞増殖（複製 DNA 合成として決定）への影響を培養 CD-1 マウスで評価しました。ウイスターラット、およびヒト肝細胞。ペルメトリンと 3-フェノキシ安息香酸は、マウスとヒトの両方の肝細胞で CYP4A mRNA レベルを誘発し、<i>trans</i>-ジクロロクリサンテミン酸もマウス肝細胞で CYP4A mRNA レベルを増加させました。3-フェノキシ安息香酸はラット肝細胞で CYP4A mRNA レベルを誘発し、トランス-ジクロロクリサンテミン酸は CYP4A mRNA レベルと複製 DNA 合成の両方を増加させました。ペルメトリン、3-フェノキシ安息香酸、およびトランス-ジクロロクリサンテミン酸は、マウス肝細胞では複製 DNA 合成を刺激しましたが、ヒト肝細胞では刺激しませんでした。これは、ヒト肝細胞がペルメトリンとこれら 2 つの代謝産物のマイトジェン効果に不応性であることを示しています。したがって、ペルメトリン誘発マウス肝腫瘍形成の確立された MOA の重要なイベント（PPAR<math>\alpha</math> 活性化など）および関連イベント（CYP4A 誘導など）のいくつかは、高用量のペルメトリン、3-フェノキシ安息香酸でヒト肝細胞で発生する可能性があります。が、および/またはトランス-ジクロロクリサンテミン酸、細胞増殖の増加（非遺伝毒性の PPAR<math>\alpha</math> 活性化因子による発癌の必須ステップ）は観察されなかった。これらの結果は、ペルメトリンによって誘発されたマウス肝腫瘍形成の確立された MOA が人間にとってもっともらしくないという追加の証</p>
--	--

# Google Translation / AETC Trial

3-phenoxybenzoic acid, and/or <i>trans</i> -dichlorochrysanthemic acid, increased cell proliferation (an essential step in carcinogenesis by nongenotoxic PPAR $\alpha$ activators) was not observed. These results provide additional evidence that the established MOA for permethrin-induced mouse liver tumor formation is not plausible for humans.	拠を提供します。
--	----------

## Immunotoxicology

### [Enhancing the Nrf2 Antioxidant Signaling Provides Protection Against Trichloroethene-mediated Inflammation and Autoimmune Response](#)

Nivedita Banerjee, Hui Wang, Gangduo Wang, M Firoze Khan

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 64–74,

Original	Google translation
Trichloroethene (trichloroethylene, TCE) and one of its reactive metabolites dichloroacetyl chloride (DCAC) are associated with the induction of autoimmunity in MRL+/+ mice. Although oxidative stress plays a major role in TCE-/DCAC-mediated autoimmunity, the underlying molecular mechanisms still need to be delineated. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like2 (Nrf2) is an oxidative stress-responsive transcription factor that binds to antioxidant responsive element (ARE) and provides protection by regulating cytoprotective and antioxidant gene expression. However, the potential of Nrf2 in the regulation of TCE-/DCAC-mediated autoimmunity is not known. This study	トリクロロエテン（トリクロロエチレン、TCE）とその反応性代謝産物の1つである塩化ジクロロアセチル（DCAC）は、MRL + / +マウスの自己免疫の誘導に関連しています。酸化ストレスはTCE- / DCACを介した自己免疫において主要な役割を果たしますが、根本的な分子メカニズムはまだ解明する必要があります。核因子（赤血球由来2）-like2（Nrf2）は、抗酸化応答要素（ARE）に結合し、細胞保護および抗酸化遺伝子発現を調節することにより保護を提供する酸化ストレス応答転写因子です。ただし、TCE- / DCACを介した自己免疫の調節におけるNrf2の可能性は知られていません。したがって、この研究は、TCE- / DCACを介した自己免疫におけるNrf2とその結果として生じる炎症反応の役割を確立することに焦点を当てた。これを達成するために、我々

# Google Translation / AETC Trial

thus focused on establishing the role of Nrf2 and consequent inflammatory responses in TCE-/DCAC-mediated autoimmunity. To achieve this, we pretreated Kupffer cells (KCs) or T cells with/without tert-butylhydroquinone (tBHQ) followed by treatment with DCAC. In both KCs and T cells, DCAC treatment significantly downregulated Nrf2 and HO-1 expression along with induction of Keap-1 and caspase-3, NF- $\kappa$ B (p65), TNF- $\alpha$ , and iNOS, whereas pretreatment of these cells with tBHQ attenuated these responses. The *in vitro* findings were further verified *in vivo* by treating female MRL+/+ mice with TCE along with/without sulforaphane. TCE exposure in mice also led to reduction in Nrf2 and HO-1 but increased phospho-NF- $\kappa$ B (p-p65) and iNOS along with increased anti-dsDNA antibodies. Interestingly, sulforaphane treatment led to amelioration of TCE-mediated effects, resulting in Nrf2 activation and reduction in inflammatory and autoimmune responses. Our results show that TCE/DCAC mediates an impairment in Nrf2 regulation. Attenuation of TCE-mediated autoimmunity via activation of Nrf2 supports that antioxidants sulforaphane/tBHQ could be potential therapeutic agents for autoimmune diseases.

はクッパー細胞 (KCs) または T 細胞を前処理/ tert-ブチルヒドロキノン (tBHQ) なしで DCAC で処理した。 KCs と T 細胞の両方で、DCAC 処理は、Keap-1 とカスパーゼ-3、NF- $\kappa$ B (p65)、TNF- $\alpha$ 、および iNOS の誘導とともに、Nrf2 と HO-1 の発現を大幅にダウンレギュレートしましたが、これらの細胞を tBHQ で前処理するとこれらの反応を弱めた。 *In vitro* での所見は、スルフォラファンと共に/なしで TCE を投与したメスの MRL +/+マウスを処理することにより、*in vivo* でさらに検証されました。マウスでの TCE 曝露も Nrf2 と HO-1 の減少をもたらしましたが、リン酸化 NF- $\kappa$ B (p-p65) と iNOS を増加させ、抗 dsDNA 抗体を増加させました。興味深いことに、スルフォラファン治療は TCE を介した効果の改善につながり、Nrf2 の活性化と炎症反応および自己免疫反応の低下をもたらしました。私たちの結果は、TCE / DCAC が Nrf2 規制の障害を仲介することを示しています。 Nrf2 の活性化による TCE を介した自己免疫の減衰は、抗酸化物質であるスルフォラファン/ tBHQ が自己免疫疾患の潜在的な治療薬になる可能性があることをサポートしています。

## Biomarkers

[Impaired Tubular Reabsorption Is the Main Mechanism Explaining Increases in](#)

# Google Translation / AETC Trial

## [Urinary NGAL Excretion Following Acute Kidney Injury in Rats](#)

Sandra M Sancho-Martínez, Víctor Blanco-Gozalo, Yaremi Quiros, Laura Prieto-García, María J Montero-Gómez ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 75–86,

Original	Google translation
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a secreted low-molecular weight iron-siderophore-binding protein. NGAL overexpression in injured tubular epithelia partly explains its utility as a sensitive and early urinary biomarker of acute kidney injury (AKI). Herein, we extend mechanistic insights into the source and kinetics of urinary NGAL excretion in experimental AKI. Three models of experimental AKI were undertaken in adult male Wistar rats; renal ischemia-reperfusion injury (IRI) and gentamicin (G) and cisplatin (Cisp) nephrotoxicity. Alongside standard histological and biochemical assessment of AKI, urinary NGAL excretion rate, plasma NGAL concentration, and renal NGAL mRNA/protein expression were assessed. <i>In situ</i> renal perfusion studies were undertaken to discriminate direct shedding of NGAL to the urine from addition of NGAL to the urine secondary to alterations in the tubular handling of glomerular filtrate-derived protein. Renal NGAL expression and urinary excretion increased in experimental AKI. In acute studies in both the IRI and G models,	好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン (NGAL) は、分泌される低分子量鉄シデロフォア結合タンパク質です。負傷した尿細管上皮における NGAL の過剰発現は、急性腎障害 (AKI) の敏感で初期の尿中バイオマーカーとしてのその有用性を部分的に説明しています。ここでは、実験的 AKI における尿中 NGAL 排泄の発生源と動態に機械的洞察を拡張します。実験的 AKI の 3 つのモデルが、成体の雄 Wistar ラットで行われた。腎虚血再灌流障害 (IRI) とゲンタマイシン (G) およびシスプラチン (Cisp) 腎毒性。AKI の標準的な組織学および生化学的評価に加えて、尿中 NGAL 排泄率、血漿 NGAL 濃度、および腎臓 NGAL mRNA / タンパク質発現を評価しました。糸球体濾液由来タンパク質の尿細管処理の変化に続発する尿への NGAL の添加から、尿への NGAL の直接排出を区別するために、 <i>in situ</i> 腎灌流研究が行われました。実験的 AKI で腎 NGAL の発現と尿中排泄が増加した。IRI モデルと G モデルの両方の急性研究では、クレブの緩衝液による直接の腎灌流により、尿中の NGAL 排泄が排除されました。外因性 NGAL をクレブのバッファー回路に追加し、全身血液による灌流の再確立または腎静脈排液による再灌流により、高レベルの尿 NGAL 排泄が回復しました。AKI の尿中 NGAL 排泄は、糸球体濾液からの再

# Google Translation / AETC Trial

direct renal perfusion with Kreb's buffer eliminated urinary NGAL excretion. Addition of exogenous NGAL to the Kreb's buffer circuit, reestablishment of perfusion with systemic blood or reperfusion with renal vein effluent restored high levels of urinary NGAL excretion. Urinary NGAL excretion in AKI arises in large proportion from reduced reabsorption from the glomerular filtrate. Hence, subclinical cellular dysfunction could increase urinary NGAL, particularly in concert with elevations in circulating prerenal NGAL and/or pharmacological inhibition of tubular reabsorption. More granular interpretation of urinary NGAL measurements could optimize the scope of its clinical utility as a biomarker of AKI.	吸収の減少から大部分が発生します。したがって、無症状の細胞機能障害は、特に循環中の腎前 NGAL の上昇および/または尿細管再吸収の薬理的阻害と協調して、尿 NGAL を増加させる可能性があります。尿中 NGAL 測定により詳細な解釈により、AKI のバイオマーカーとしての臨床的有用性の範囲を最適化できます。
--	---

## Biotransformation, Toxicokinetics, and Pharmacokinetics

### [Metabolism and Effects on Endogenous Metabolism of Paracetamol \(Acetaminophen\) in a Porcine Model of Liver Failure](#)

Rebecca Dargue, Rabiya Zia, Chungho Lau, Andrew W Nicholls, Theo O Dare ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 87–97,

Original	Google translation
The metabolic fate, toxicity, and effects on endogenous metabolism of paracetamol (acetaminophen, APAP) in 22 female Landrace cross large white pigs were evaluated in a model of acute liver failure (ALF). Anesthetized pigs were initially dosed at 250 mg/kg via an	代謝の運命、毒性、およびパラセタモール（アセトアミノフェン、APAP）の内因性代謝への影響 22 匹のメスのランドレースクロスラージホワイトブタを急性肝不全（ALF）のモデルで評価しました。麻酔をかけた豚は、最初に正口十二指腸チューブを介して 250 mg / kg で投与され、ALF ま

# Google Translation / AEC Trial

oroduodenal tube with APAP serum concentrations maintained above 300 mg/l using maintenance doses of 0.5–4 g/h until ALF. Studies were undertaken to determine both the metabolic fate of APAP and its effects on the endogenous metabolic phenotype of ALF in using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. Increased concentrations of citrate combined with pre-ALF increases in circulating lactate, pyruvate, and alanine in plasma suggest mitochondrial dysfunction and a switch in hepatic energy metabolism to glycolysis in response to APAP treatment. A specific liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay was used to quantify APAP and metabolites. The major circulating and urinary metabolite of APAP was the phenolic glucuronide (APAP-G), followed by *p*-aminophenol glucuronide (PAP-G) formed from N-deacetylated APAP. The PAP produced by N-deacetylation was the likely cause of the methemoglobinemia and kidney toxicity observed in this, and previous, studies in the pig. The phenolic sulfate of APAP, and the glutathione-derived metabolites of the drug were only found as minor components (with the cysteinyl conjugate detected but not the mercapturate). Given its low sulfation, combined with significant capacity for N-deacetylation the pig may represent a poor translational model for toxicology studies for compounds undergoing significant metabolism by sulfation, or

で 0.5-4 g/h の維持量で APAP 血清濃度が 300 mg/l 以上に維持されました。APAP の代謝運命と、 $^1\text{H}$  NMR 分光法を使用した ALF の内因性代謝表現型への影響の両方を決定するための研究が行われました。血漿中の循環乳酸、ピルビン酸、アラニンのブレ ALF 増加と組み合わせられたクエン酸塩の濃度の増加は、APAP 治療に応答してミトコンドリア機能障害と解糖への肝エネルギー代謝の切り替えを示唆しています。特定の液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析アッセイを使用して、APAP と代謝物を定量しました。APAP の主要な循環および尿中代謝物はフェノール性グルクロニド (APAP-G) であり、N-脱アセチル化 APAP から形成された *p*-アミノフェノールグルクロニド (PAP-G) がそれに続きました。N-脱アセチル化によって生成された PAP は、ブタでのこれまでの研究で観察されたメトヘモグロビン血症と腎臓毒性の原因である可能性が高いです。APAP のフェノール硫酸塩、および薬物のグルタチオン由来代謝物は、微量成分としてのみ検出されました (システイニル抱合体は検出されましたが、メルカプツレートは検出されませんでした)。低い硫酸化と、N-脱アセチル化の有意な能力を組み合わせることで、ブタは硫酸化による有意な代謝を受けている化合物、または加水分解されてアニリンのマスクを解除して毒性が生じるアミド結合を含む化合物の毒性学研究の不十分な並進モデルを表す場合があります。しかしながら、ブタは、人間の薬物または環境化学物質に対して広範なアミド加水分解が見られるが、例えば、安全性評価に通常使用される前臨床種であるラットおよびイヌでは見ら

# Google Translation / AETC Trial

which contain amide bonds which when hydrolyzed to unmask an aniline lead to toxicity. However, the pig may provide a useful model where extensive amide hydrolysis is seen for drugs or environmental chemicals in humans, but not in, eg, the rat and dog which are the preclinical species normally employed for safety assessment.	れない有用なモデルを提供するかもしれない。
--	-----------------------

## Molecular, Biochemical, and Systems Toxicology

### [Quantitative Transcriptional Biomarkers of Xenobiotic Receptor Activation in Rat Liver for the Early Assessment of Drug Safety Liabilities](#)

Alexei A Podtelezhnikov, James J Monroe, Amy G Aslamkhan, Kara Pearson, Chunhua Qin ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 98–112,

Original	Google translation
The robust transcriptional plasticity of liver mediated through xenobiotic receptors underlies its ability to respond rapidly and effectively to diverse chemical stressors. Thus, drug-induced gene expression changes in liver serve not only as biomarkers of liver injury, but also as mechanistic sentinels of adaptation in metabolism, detoxification, and tissue protection from chemicals. Modern RNA sequencing methods offer an unmatched opportunity to quantitatively monitor these processes in parallel and to contextualize the spectrum of dose-dependent stress, adaptation, protection, and injury responses induced in liver by drug	生体異物受容体を介した肝臓の強力な転写可塑性は、多様な化学的ストレスに迅速かつ効果的に応答する能力の根底にあります。したがって、薬物誘発性の肝臓における遺伝子発現の変化は、肝臓損傷のバイオマーカーとしてだけでなく、代謝、解毒、および化学物質からの組織保護における適応の機械的な監視者としても機能します。最新の RNA シーケンス法は、これらのプロセスを並行して定量的に監視し、薬物治療によって肝臓で誘発される用量依存性ストレス、適応、保護、および損傷応答のスペクトルをコンテキスト化する比類のない機会を提供します。このアプローチを使用して、120 の異なる化合物の毎日の経口投与後のラットの肝臓における転写変化のプロファイルを作成しました。その多くは、さ

# Google Translation / AETC Trial

treatments. Using this approach, we profiled the transcriptional changes in rat liver following daily oral administration of 120 different compounds, many of which are known to be associated with clinical risk for drug-induced liver injury by diverse mechanisms. Clustering, correlation, and linear modeling analyses were used to identify and optimize coexpressed gene signatures modulated by drug treatment. Here, we specifically focused on prioritizing 9 key signatures for their pragmatic utility for routine monitoring in initial rat tolerability studies just prior to entering drug development. These signatures are associated with 5 canonical xenobiotic nuclear receptors (AHR, CAR, PXR, PPAR $\alpha$ , ER), 3 mediators of reactive metabolite-mediated stress responses (NRF2, NRF1, P53), and 1 liver response following activation of the innate immune response. Comparing paradigm chemical inducers of each receptor to the other compounds surveyed enabled us to identify sets of optimized gene expression panels and associated scoring algorithms proposed as quantitative mechanistic biomarkers with high sensitivity, specificity, and quantitative accuracy. These findings were further qualified using public datasets, Open TG-GATEs and DrugMatrix, and internal development compounds. With broader collaboration and additional

さまざまなメカニズムによる薬物誘発性肝障害の臨床リスクと関連していることが知られています。クラスター化、相関、および線形モデリング分析を使用して、薬物治療によって変調された共発現遺伝子シグネチャを識別および最適化しました。ここでは、医薬品開発に入る直前の初期のラット耐性試験で日常的なモニタリングを行うための実用的な実用性のために、9つの主要な署名に優先順位を付けることに特に焦点を当てました。これらのシグネチャは、5つの正規の生体異物核受容体（AHR、CAR、PXR、PPAR $\alpha$ 、ER）、反応性代謝物媒介ストレス応答の3つのメディエーター（NRF2、NRF1、P53）、および自然免疫応答の活性化後の1つの肝応答に関連付けられています。各受容体のパラダイム化学誘導物質を調査した他の化合物と比較することで、高感度、特異性、および定量的精度を備えた定量的メカニズムバイオマーカーとして提案された最適化された遺伝子発現パネルと関連するスコアリングアルゴリズムのセットを特定できました。これらの調査結果は、公開データセット、Open TG-GATEs および DrugMatrix、および内部開発化合物を使用してさらに限定されました。ここで説明する定量的トキシコゲノミクスフレームワークは、幅広いコラボレーションと追加の資格により、医薬品開発に取り組む前に候補者の選択を通知するだけでなく、医薬品開発で後に使用される従来の毒物学研究のエンドポイントを補完し、より深く理解することができます。

# Google Translation / AETC Trial

qualification, the quantitative toxicogenomic framework described here could inform candidate selection prior to committing to drug development, as well as complement and provide a deeper understanding of the conventional toxicology study endpoints used later in drug development.	
--	--

## Organ Specific Toxicology

### [Skeletal Toxicity of Coplanar Polychlorinated Biphenyl Congener 126 in the Rat Is Aryl Hydrocarbon Receptor Dependent](#)

Ashlee E Williams, James Watt, Larry W Robertson, Gopi Gadupudi, Michele L Osborn ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 113–125,

Original	Google translation
Epidemiological evidence links polychlorinated biphenyls (PCBs) to skeletal toxicity, however mechanisms whereby PCBs affect bone are poorly studied. In this study, coplanar PCB 126 (5 $\mu$ mol/kg) or corn oil vehicle was administered to $N = 5$ and 6 male and female, wild type (WT) or AhR $-/-$ rats via intraperitoneal injection. Animals were sacrificed after 4 weeks. Bone length was measured; bone morphology was assessed by microcomputed tomography and dynamic histomorphometry. Reduced bone length was the only genotype-specific effect and only observed in males ( $p < .05$ ). WT rats exposed to PCB 126 had reduced serum calcium, and smaller bones with	疫学的証拠は、ポリ塩化ビフェニル (PCB) を骨格毒性に関連付けますが、PCB が骨に影響を与えるメカニズムはあまり研究されていません。この研究では、コプラナーPCB 126 (5 $\mu$ mol/kg) またはトウモロコシ油ビヒクルを $N = 5$ および 6 匹のオスとメスの野生型 (WT) または AhR $-/-$ ラットに腹腔内注射で投与しました。動物を 4 週間後に犠牲にした。骨の長さを測定した。骨の形態は、マイクロコンピュータ断層撮影と動的組織形態計測によって評価されました。骨の長さの減少は唯一の遺伝子型特異的効果であり、男性でのみ観察された ( $p < .05$ )。PCB 126 に曝露された WT ラットは、血清カルシウムが減少し、ビークルコントロールと比較して脛骨の長さ、皮質領域、および髄質領域が減少した小さな骨がありました ( $p < .05$ )。動的組織形態計測で観察され

# Google Translation / AETC Trial

<p>reduced tibial length, cortical area, and medullary area relative to vehicle controls (<math>p &lt; .05</math>). Reduced bone formation rate observed in dynamic histomorphometry was consistent with inhibition of endosteal and periosteal bone growth. The effects of PCB 126 were abolished in AhR <math>-/-</math> rats. Gene expression in bone marrow and shaft were assessed by RNA sequencing. Approximately 75% of the PCB-regulated genes appeared AhR dependent with 89 genes significantly (<math>p &lt; .05</math>) regulated by both PCB 126 and knockout of the AhR gene. Novel targets significantly induced by PCB 126 included Indian hedgehog (<i>Ihh</i>) and connective tissue growth factor (<i>Ctgf/Ccn2</i>), which regulate chondrocyte proliferation and differentiation in the bone growth plate and cell-matrix interactions. These data suggest the toxic effects of PCB 126 on bone are mediated by AhR, which has direct effects on the growth plate and indirect actions related to endocrine disruption. These studies clarify important mechanisms underlying skeletal toxicity of dioxin-like PCBs and highlight potential therapeutic targets.</p>	<p>た骨形成率の低下は、骨内膜および骨膜の骨成長の阻害と一致していた。 PCB 126 の影響は、AhR-/-ラットで廃止されました。骨髄と幹における遺伝子発現は、RNA シーケンスによって評価されました。 PCB 調節遺伝子の約 75%は、AhR 依存性で、89 個の遺伝子が PCB 126 と AhR 遺伝子のノックアウトの両方によって大幅に (<math>p &lt; .05</math>) 調節されているようでした。 PCB 126 によって大幅に誘導された新しいターゲットには、インドのヘッジホッグ (<i>Ihh</i>) と結合組織成長因子 (<i>Ctgf / Ccn2</i>) が含まれ、軟骨細胞の増殖と骨成長プレートと細胞とマトリックスの相互作用における分化を調節します。これらのデータは、骨に対する PCB 126 の毒性効果が AhR によって媒介されることを示唆しています。 AhR は、成長板に直接影響を及ぼし、内分泌かく乱に関連する間接的な作用をもたらします。これらの研究は、ダイオキシン様 PCB の骨格毒性の根底にある重要なメカニズムを明らかにし、潜在的な治療標的を強調しています。</p>
--	--

## Developmental and Reproductive Toxicology

### [Zearalenone Blocks Autophagy Flow and Induces Cell Apoptosis During Embryo Implantation in Gilts](#)

Lihang Wu, Qianni Duan, Dengying Gao, Yueying Wang, Songyi Xue ...

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 126–139,

# Google Translation / AETC Trial

Original	Google translation
<p>Zearalenone (ZEA) has been proved to be toxic, particularly to the reproductive system of gilts. The effect of ZEA on gilts during embryo implantation window period is of particular interests. Here, we observed window stage dysontogenesis of gilts treated with ZEA. In endometrial tissues and cells, autophagosomes increased significantly and mitochondria were damaged with increasing ZEA concentration. Addition of autophagy inhibitor confirmed that ZEA blocks the autophagic flow in the fusion of autophagosomes and lysosomes. In conclusion, ZEA exposure during embryo implantation results in endometrium inflammation by activating autophagy while blocking autophagy flow at the same time, leading to the significant accumulation of autophagosomes. The aforementioned effects of ZEA induce the apoptosis of primary endometrial cells through the caspase3 pathway, which would break the uterus environment balance and finally lead to embryo implantation failure and dysontogenesis in gilts.</p>	<p>ゼアラレノン (ZEA) は、特に子豚の生殖システムに対して有毒であることが証明されています。胚着床期間中の子豚に対するZEAの影響は、特に興味深いものです。ここでは、ZEAで処理した子豚のウィンドウステージの <b>dysontogenesis</b> を観察しました。子宮内膜組織および細胞では、オートファゴソームが大幅に増加し、ミトコンドリアはZEA濃度の増加に伴って損傷を受けました。オートファジー阻害剤の添加により、ZEAがオートファゴソームとリソソームの融合におけるオートファジーの流れを遮断することが確認されました。結論として、胚移植時のZEAの露出は、オートファジーの流れを同時にブロックしながらオートファジーを活性化することにより子宮内膜の炎症を引き起こし、オートファゴソームの有意な蓄積をもたらします。前述のZEAの影響は、<b>caspase3</b> 経路を介して初代子宮内膜細胞のアポトーシスを誘発します。これにより、子宮環境のバランスが崩れ、最終的には、雌ブタの胚着床不全および発育不全が引き起こされます。</p>

## Corrigenda

[Corrigendum to “miR-149 Negative Regulation of mafA Is Involved in the Arsenite-Induced Dysfunction of Insulin Synthesis and Secretion in Pancreatic Beta Cells”](#)

Qian Sun, Qianlei Yang, Hui Xu, Junchao Xue, Chao Chen ...

*Toxicological Sciences*, Volume 175, Issue 1, May 2020, Page 140,

# Google Translation / AETC Trial

Original	Google translation
<i>Toxicological Sciences</i> , 167(1), 2019, 116–125 Xiaohua Gao was not affiliated with NIH, either at the time this research was conducted or when the manuscript was published. This has been corrected in the online version ( <a href="https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy150">https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy150</a> ).	<i>Toxicological Sciences</i> , 167(1), 2019, 116–125 Xiaohua Gao は、この研究が実施されたとき、または原稿が発表されたときのどちらでも、NIH とは関係がありませんでした。これはオンライン版 ( <a href="https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy150">https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy150</a> ) で修正されています。

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

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

*Toxicological Sciences*, Volume 175, Issue 1, May 2020, Pages 141–142,

Original	Google translation
<i>Toxicological Sciences</i> , 172(2), 2019, 398–410; The AFM image of GO in Figure 1C (middle column) is not the one for generating the thickness profile. The authors have replaced the wrong image with the correct one as shown below. This replacement involves only the AFM characterization of GO without affecting any of the conclusions drawn in this study.	<i>Toxicological Sciences</i> , 172(2), 2019, 398–410; 図 1C の GO の AFM 画像（中央の列）は、厚さプロファイルを生成するためのものではありません。以下に示すように、作成者は間違った画像を正しい画像に置き換えました。この置換には、GO の AFM 特性評価のみが含まれ、この調査で導き出された結論には影響しません。

## [Corrigendum to: “Juvenile Toxicity Rodent Model to Study Toxicological Effects of Bisphenol A \(BPA\) at Dose Levels Derived From Italian Children Biomonitoring Study”](#)

Roberta Tassinari, Laura Narciso, Sabrina Tait, Luca Busani, Andrea Martinelli ...

# Google Translation / AETC Trial

Toxicol. Sci. (May 2020) 175 (1) : 143,

Original	Google translation
In the original publication, the following errors were present in the MATERIALS AND METHODS section, subheading <i>Selection of Dose Levels</i> : In the sentence “The estimated exposure of the children ranged from 0.03 to 8.92 mg/kg body weight (bw) per day”, the unit was incorrectly written as “milligrams” instead of “micrograms”. The correct estimated exposure for Italian children was 0.03 to 8.92 µg/kg body weight (bw) per day. Moreover, the dose levels of the animal experiment were correctly calculated since the appropriate adjustments (× 1000) for the conversion animal vs man was applied, but the phrase “Applying the appropriate adjustments to the animal vs man”...	元の出版物では、次のエラーが「材料と方法」セクションの「線量レベルの選択」の小見出しに存在していました:「子供たちの推定曝露量は1日あたり0.03~8.92 mg / kg 体重 (bw) の範囲でした」という文では、単位は「マイクログラム」ではなく「ミリグラム」と誤って記述されていました。イタリアの子供たちの正確な推定曝露量は、1日あたり0.03~8.92µg/ kg 体重 (bw) でした。さらに、動物対人間の変換に適切な調整 (×1000) が適用されたため、動物実験の用量レベルは正しく計算されましたが、「動物対人間に適切な調整を適用する」というフレーズは...

## Expression of Concern

[Expression of Concern: “Cadmium Induces Intracellular Ca<sup>2+</sup>- and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dependent Apoptosis through JNK- and p53-Mediated Pathways in Skin Epidermal Cell line”](#)

Young-Ok Son, Jeong-Chae Lee, J Andrew Hitron, Jingju Pan, Zhuo Zhang ...

*Toxicological Sciences*, Volume 175, Issue 1, May 2020, Page 144,

Original	Google translation
<i>Toxicological Sciences</i> <b>113</b> (1), 127–137 (2010), The Editorial Board of <i>Toxicological Sciences</i> has been alerted by a reader to	<i>Toxicological Sciences</i> <b>113</b> (1), 127–137 (2010), 毒物学の編集委員会は、このペーパーの基礎となるデータに関する懸念について読者

# Google Translation / AERC Trial

concerns regarding the data underlying this paper. Until further notice, this Expression of Concern should be taken to indicate that the data presented in the article named above may not be reliable.	から警告を受けています。さらなる通知があるまで、この懸念の表明は、上記の記事に示されたデータが信頼できない可能性があることを示すために取られるべきです。
---	--

## [Expression of Concern: "The Dual Roles of c-Jun NH<sub>2</sub>-Terminal Kinase Signaling in Cr\(VI\)-Induced Apoptosis in JB6 Cells"](#)

Young-Ok Son, John Andrew Hitron, Senping Cheng, Amit Budhraj, Zhuo Zhang ...

*Toxicological Sciences*, Volume 175, Issue 1, May 2020, Page 145,

Original	Google translation
<i>Toxicological Sciences</i> <b>119(2)</b> , 335–345 (2011), The Editorial Board of <i>Toxicological Sciences</i> has been alerted by a reader to concerns regarding the data underlying this paper. Until further notice, this Expression of Concern should be taken to indicate that the data presented in the article named above may not be reliable.	<i>Toxicological Sciences</i> <b>119(2)</b> , 335–345 (2011), 毒物学の編集委員会は、このペーパーの基礎となるデータに関する懸念について読者から警告を受けています。さらなる通知があるまで、この懸念の表明は、上記の記事に示されたデータが信頼できない可能性があることを示すために取られるべきです。

## Retraction

### [Retraction: "Ethanol Enhances Tumor Angiogenesis \*In Vitro\* Induced by Low-Dose Arsenic in Colon Cancer Cells Through Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha Pathway"](#)

Lei Wang, Young-Ok Son, Songze Ding, Xin Wang, John Andrew Hitron ...

*Toxicological Sciences*, Volume 175, Issue 1, May 2020, Page 146,

Original	Google translation
<i>Toxicological Sciences</i> <b>130(2)</b> , 269–280 (2012), The Editorial Board of <i>Toxicological</i>	<i>Toxicological Sciences</i> <b>130(2)</b> , 269–280 (2012), 毒物学の編集委員会は、この記事に示され

# Google Translation / AERC Trial

*Sciences* has retracted this paper due to concerns over the authenticity and reliability of some data presented in this article. An accessible investigation (see <https://www.uky.edu/prmarketing/statement-research-misconduct>) conducted by the corresponding author's institution, the University of Kentucky, concluded that Figure 2C was falsified due to significant departure from accepted practices of the research community and proven by a preponderance of evidence.

Following COPE guidelines for retractions, attempts were made to contact all authors but were unsuccessful with Lei Wang, Young-Ok Son, Xin Wang, John Hitron, Amit Budhraj, Jeong-Chae Lee, Qinchun Lin, Pratheeshkumar Poyil, and...

ているいくつかのデータの信頼性と信頼性への懸念のため、この論文を撤回しました。対応する著者の機関であるケンタッキー大学によって実施されたアクセシブルな調査（<https://www.uky.edu/prmarketing/statement-research-misconduct> を参照）は、図 2C が、研究コミュニティであり、圧倒的な証拠によって証明されています。

撤回に関する COPE ガイドラインに従って、すべての著者に連絡する試みが行われましたが、レイワン、ヨンオクソン、シンワン、ジョンハイトロン、アミットブドラジャ、ジョンチェリー、キンチェンリン、プラテーシュクマールポイルなど失敗しました...