

Google Translation / AETC Trial

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) :

Toxicological Sciences Vol. 176 (2020) No. 1

Forum article

[The Gut Microbiome and Xenobiotics: Identifying Knowledge Gaps](#)

Vicki L Sutherland, Charlene A McQueen, Donna Mendrick, Donna Gulezian, Carl Cerniglia ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 1–10,

Original	Google translation
<p>There is an increasing awareness that the gut microbiome plays a critical role in human health and disease, but mechanistic insights are often lacking. In June 2018, the Health and Environmental Sciences Institute (HESI) held a workshop, “The Gut Microbiome: Markers of Human Health, Drug Efficacy and Xenobiotic Toxicity” (https://hesiglobal.org/event/the-gut-microbiome-workshop) to identify data gaps in determining how gut microbiome alterations may affect human health. Speakers and stakeholders from academia, government, and industry addressed multiple topics including the current science on the gut microbiome, endogenous and exogenous metabolites, biomarkers, and model systems. The workshop presentations and breakout group discussions formed the basis for identifying data gaps and research needs. Two critical issues that emerged were defining the microbial composition and function related to health and developing standards for models, methods and analysis in order to increase the ability to compare and replicate studies. A series of key</p>	<p>腸内マイクロバイオーームが人間の健康と病気に重要な役割を果たすという認識が高まっていますが、メカニズムに関する洞察はしばしば欠けています。2018年6月、Health and Environmental Sciences Institute (HESI) はワークショップ「The Gut Microbiome : Markers of Human Health、Drug Efficacy and Xenobiotic Toxicity」(https://hesiglobal.org/event/the-gut-microbiome-workshop) を開催し、腸内微生物叢の変化が人間の健康にどのように影響するかを決定する際のデータギャップを特定する。学界、政府、業界の講演者と利害関係者は、腸内微生物叢、内因性および外因性代謝物、バイオマーカー、モデルシステムに関する現在の科学を含む複数のトピックに取り組みました。ワークショップのプレゼンテーションとブレイクアウトグループディスカッションは、データのギャップと研究ニーズを特定するための基礎を形成しました。出現した2つの重要な問題は、健康に関連する微生物の組成と機能を定義し、研究を比較および再現する能力を</p>

Google Translation / AETC Trial

recommendations were formulated to focus efforts to further understand host-microbiome interactions and the consequences of exposure to xenobiotics as well as identifying biomarkers of microbiome-associated disease and toxicity.	高めるために、モデル、方法、および分析の標準を開発することでした。一連の主要な推奨事項は、宿主と微生物叢の相互作用と生体異物への曝露の結果をさらに理解し、微生物叢に関連する疾患と毒性のバイオマーカーを特定する取り組みに焦点を当てるために策定されました。
--	--

Biomarkers

[Identifying and Characterizing Stress Pathways of Concern for Consumer Safety in Next-Generation Risk Assessment](#)

Sarah Hatherell, Maria T Baltazar, Joe Reynolds, Paul L Carmichael, Matthew Dent ...
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 11–33,

Original	Google translation
Many substances for which consumer safety risk assessments need to be conducted are not associated with specific toxicity modes of action, but rather exhibit nonspecific toxicity leading to cell stress. In this work, a cellular stress panel is described, consisting of 36 biomarkers representing mitochondrial toxicity, cell stress, and cell health, measured predominantly using high content imaging. To evaluate the panel, data were generated for 13 substances at exposures consistent with typical use-case scenarios. These included some that have been shown to cause adverse effects in a proportion of exposed humans and have a toxicological mode-of-action associated with cellular stress (eg, doxorubicin, troglitazone, and diclofenac),	消費者安全リスク評価を実施する必要のある多くの物質は、特定の毒性作用機序と関連していないが、むしろ細胞ストレスにつながる非特異的毒性を示す。この研究では、主にハイコンテンツイメージングを使用して測定された、ミトコンドリア毒性、細胞ストレス、および細胞の健康を表す 36 のバイオマーカーからなる細胞ストレスパネルについて説明します。パネルを評価するために、典型的なユースケースシナリオと一致する曝露で 13 物質のデータが生成されました。これらには、一部の被ばくしたヒトに悪影響を引き起こすことが示され、細胞ストレスに関連する毒性学的作用機序（例、ドキソルビシン、トログリタゾン、およびジクロフェナク）を含むものと、有害作用とは関連しないものがあります。ヒトに関連した曝露での細胞ストレスによるもの（例えば、カフェイン、ナイアシンア

Google Translation / AETC Trial

and some that are not associated with adverse effects due to cellular stress at human-relevant exposures (eg, caffeine, niacinamide, and phenoxyethanol). For each substance, concentration response data were generated for each biomarker at 3 timepoints. A Bayesian model was then developed to quantify the evidence for a biological response, and if present, a credibility range for the estimated point of departure (PoD) was determined. PoDs were compared with the plasma C_{\max} associated with the typical substance exposures, and indicated a clear differentiation between “low” risk and “high” risk chemical exposure scenarios. Developing robust methods to characterize the <i>in vitro</i> bioactivity of xenobiotics is an important part of non-animal safety assessment. The results presented in this work show that the cellular stress panel can be used, together with other new approach methodologies, to identify chemical exposures that are protective of consumer health.	ミド、フェノキシエタノール)。各物質について、3つの時点で各バイオマーカーの濃度応答データが生成されました。次に、生物学的反応の証拠を定量化するためにベジアンモデルが開発され、存在する場合は、推定出発点（PoD）の信頼性の範囲が決定されました。PoDは、典型的な物質の曝露に関連する血漿 C_{\max} と比較され、「低」リスクと「高」リスクの化学物質曝露シナリオの明確な区別が示されました。生体異物の <i>in vitro</i> 生物活性を特徴付ける堅牢な方法の開発は、非動物安全性評価の重要な部分です。この研究で提示された結果は、細胞ストレスパネルを他の新しいアプローチ方法論とともに使用して、消費者の健康を保護する化学物質への曝露を特定できることを示しています。
--	---

Biotransformation, Toxicokinetics, and Pharmacokinetics

[Role of Organic Solute Transporter Alpha/Beta in Hepatotoxic Bile Acid Transport and Drug Interactions](#)

James J Beaudoin, Jacqueline Bezençon, Noora Sjöstedt, John K Fallon, Kim L R Brouwer
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 34–35,

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

Google Translation / AETC Trial

Organic solute transporter (OST) α/β is a key bile acid transporter expressed in various organs, including the liver under cholestatic conditions. However, little is known about the involvement of OST α/β in bile acid-mediated drug-induced liver injury (DILI), a major safety concern in drug development. This study investigated whether OST α/β preferentially transports more hepatotoxic, conjugated, primary bile acids and to what extent xenobiotics inhibit this transport. Kinetic studies with OST α/β -overexpressing cells revealed that OST α/β preferentially transported bile acids in the following order: taurochenodeoxycholate > glycochenodeoxycholate > taurocholate > glycocholate. The apparent half-maximal inhibitory concentrations for OST α/β -mediated bile acid (5 μM) transport inhibition by fidaxomicin, troglitazone sulfate, and ethinyl estradiol were: 210, 334, and 1050 μM , respectively, for taurochenodeoxycholate; 97.6, 333, and 337 μM , respectively, for glycochenodeoxycholate; 140, 265, and 527 μM , respectively, for taurocholate; 59.8, 102, and 117 μM , respectively, for glycocholate. The potential role of OST α/β in hepatocellular glycine-conjugated bile acid accumulation and cholestatic DILI was evaluated using sandwich-cultured human hepatocytes (SCHH). Treatment of SCHH with the farnesoid X receptor agonist chenodeoxycholate (100 μM)

有機溶質トランスポーター (OST) α/β は、胆汁うっ滞状態の肝臓を含むさまざまな臓器で発現する重要な胆汁酸トランスポーターです。ただし、OST α/β が胆汁酸を介した薬物誘発性肝障害 (DILI) に関与することについてはほとんど知られていない。この研究では、OST α/β がより肝毒性の共役一次胆汁酸を優先的に輸送するかどうか、および生体異物がこの輸送をどの程度阻害するかを調査しました。OST α/β 過剰発現細胞を用いた速度論的研究により、OST α/β は次の順序で胆汁酸を優先的に輸送することが明らかになりました：タウロケノデオキシコレート>グリコケノデオキシコレート>タウロコレート>グリココレート。フィダキシマイシン、硫酸トログリタゾン、およびエチニルエストラジオールによる OST α/β 媒介胆汁酸 (5 μM) 輸送阻害の見かけの最大半減阻害濃度は、タウロケノデオキシコール酸でそれぞれ 210、334、および 1050 μM でした。グリコケノデオキシコール酸の場合、それぞれ 97.6、333、337 μM 。タウロコール酸塩については、それぞれ 140、265、および 527 μM 。グリココール酸の場合、それぞれ 59.8、102、117 μM 。肝細胞グリシン抱合胆汁酸蓄積と胆汁うっ滞性 DILI における OST α/β の潜在的な役割は、サンドイッチ培養ヒト肝細胞 (SCHH) を使用して評価されました。SCHH をファルネソイド X 受容体アゴニストのケノデオキシコール酸 (100 μM) で処理すると、他のプロテオミクスの変化の中で大幅な OST α/β 誘導が起こり、グリコケノデオキシコール酸とグリココール酸の細胞+胆汁への蓄積がそれぞれ 4.0 倍と 4.5 倍減少しました。胆汁うっ滞状態下でトログ

Google Translation / AETC Trial

resulted in substantial OST α/β induction, among other proteomic alterations, reducing glycochenodeoxycholate and glycocholate accumulation in cells+bile 4.0- and 4.5-fold, respectively. Treatment of SCHH with troglitazone and fidaxomicin together under cholestatic conditions resulted in increased hepatocellular toxicity compared with either compound alone, suggesting that OST α/β inhibition may accentuate DILI. In conclusion, this study provides insights into the role of OST α/β in preferential disposition of bile acids associated with hepatotoxicity, the impact of xenobiotics on OST α/β -mediated bile acid transport, and the role of this transporter in SCHH and cholestatic DILI.	リタゾンとフィダキソマイシンを併用した SCHH の治療は、いずれかの化合物単独と比較して肝細胞毒性の増加をもたらし、OST α/β 阻害が DILI を増強する可能性があることを示唆しています。結論として、この研究は、肝毒性に関連する胆汁酸の優先的な処分における OST α/β の役割、OST α/β を介した胆汁酸輸送に対する生体異物の影響、および SCHH と胆汁うっ滞性 DILI におけるこのトランスポーターの役割に関する洞察を提供します。
---	---

Developmental and Reproductive Toxicology

[Aryl Hydrocarbon Receptor Mediates Larval Zebrafish Fin Duplication Following Exposure to Benzofluoranthenes](#)

Michael A Garland, Mitra C Geier, Sean M Bugel, Prarthana Shankar, Cheryl L Dunham ...
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 46–64,

Original	Google translation
The aryl hydrocarbon receptor (AHR) mediates developmental toxicity of several xenobiotic classes including polycyclic aromatic hydrocarbons. Using embryonic zebrafish, we previously identified 4 polycyclic aromatic hydrocarbons that caused a novel phenotype among AHR ligands—growth	アリール炭化水素受容体（AHR）は、多環式芳香族炭化水素を含むいくつかの生体異物クラスの発生毒性を媒介します。胚性ゼブラフィッシュを使用して、AHR リガンドの中で新たな表現型を引き起こした 4 つの多環式芳香族炭化水素を、以前に同定しました。この表現型の最も強力なインデューサーであるベンゾ[k]フルオランテン（BkF）

Google Translation / AEC Trial

of a lateral, duplicate caudal fin fold. The window of sensitivity to the most potent inducer of this phenotype, benzo[*k*]fluoranthene (BkF), was prior to 36 h postfertilization (hpf), although the phenotype was not manifest until 60 hpf. AHR dependency via Ahr2 was demonstrated using morpholino knockdown. Hepatocyte ablation demonstrated that hepatic metabolism of BkF was not required for the phenotype, nor was it responsible for the window of sensitivity. RNA sequencing performed on caudal trunk tissue from BkF-exposed animals collected at 48, 60, 72, and 96 hpf showed upregulation of genes associated with AHR activation, appendage development, and tissue patterning. Genes encoding fibroblast growth factor and bone morphogenic protein ligands, along with retinaldehyde dehydrogenase, were prominently upregulated. Gene Ontology term analysis revealed that upregulated genes were enriched for mesoderm development and fin regeneration, whereas downregulated genes were enriched for Wnt signaling and neuronal development. MetaCore (Clarivate Analytics) systems analysis of orthologous human genes predicted that R-SMADs, AP-1, and LEF1 regulated the expression of an enriched number of gene targets across all time points. Our results demonstrate a novel aspect of AHR activity with implications for developmental processes conserved

に対する感度のウィンドウは、36 h 受精 (hpf) の前にありましたが、表現型は 60 hpf まで現れませんでした。Ahr2 を介した AHR 依存性は、モルホリノノックダウンを使用して示されました。肝細胞アブレーションは、BkF の肝代謝が表現型に必要ではなく、感度のウィンドウの原因でもないことを示しました。48、60、72、および 96 hpf で収集された BkF に曝露された動物の尾側幹組織で RNA シーケンスを実行すると、AHR の活性化、付属器の発達、および組織のパターン形成に関連する遺伝子のアップレギュレーションが示されました。線維芽細胞成長因子と骨形態形成タンパク質リガンドをコードする遺伝子は、レチナルデヒドデヒドロゲナーゼと共に、顕著に上方制御されていました。遺伝子オントロジーの用語分析により、上方制御された遺伝子は中胚葉の発達とヒレの再生に富むのに対し、下方制御された遺伝子は Wnt シグナル伝達と神経細胞の発達に富むことが明らかになりました。オルソログスなヒト遺伝子の MetaCore (Clarivate Analytics) システム分析は、R-SMAD、AP-1、および LEF1 がすべての時点で遺伝子標的の濃縮された数の発現を調節することを予測しました。私たちの結果は、脊椎動物種全体で保存されている発生過程に影響を与える AHR 活動の新しい側面を示しています。

Google Translation / AERC Trial

across vertebrate species.	
----------------------------	--

[Postnatal Effects of Gestational and Lactational Gavage Exposure to Boric Acid in the Developing Sprague Dawley Rat](#)

AtLee T D Watson, Vicki L Sutherland, Helen Cunny, Lutfiya Miller-Pinsler, Johnathan Furr ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 65–73,

Original	Google translation
Human exposure to boron occurs primarily through diet and drinking water sources. Animal studies have found that reduced fetal weight following gestational exposure to boron (as boric acid) is the most sensitive toxicological effect. However, recent studies suggest that newborns in areas with elevated boron in drinking water may receive levels of exposure that exceed the U.S. EPA oral reference dose for B. Currently, there are no data to inform a boron risk assessment accounting for this developmental window. To address this knowledge gap, the National Toxicology Program evaluated developmental toxicity following pre- and postnatal boron exposure. Time-mated female Sprague Dawley (Hsd: Sprague Dawley SD) rats were administered 0–20 mg B/kg/day (as boric acid) via gavage from gestation day 6 to 21; offspring were dosed via gavage at the same respective dose level from postnatal day (PND) 1 to 28. There were no dose-related effects on	人間のホウ素への曝露は、主に食事と飲料水の供給源を通じて起こります。動物実験では、妊娠中のホウ素（ホウ酸として）への妊娠中の曝露後に胎児の体重が減少することが、最も敏感な毒物学的影響であることがわかっています。ただし、最近の研究では、飲料水中のホウ素が増加している地域の新生児は、B の米国 EPA 経口参照線量を超える曝露レベルを受ける可能性があることが示唆されています。現在、この発生ウィンドウを説明するホウ素リスク評価に通知するデータはありません。この知識のギャップに対処するために、国家毒性プログラムは出生前および出生後のホウ素曝露後の発生毒性を評価しました。時間交配された雌の Sprague Dawley (Hsd : Sprague Dawley SD) ラットには、妊娠 6～21 日目の強制経口投与により 0～20 mg B / kg / 日（ホウ酸として）が投与されました。子孫は、生後日（PND）1 から 28 まで同じそれぞれの用量レベルで強制経口投与されました。母乳の体重、体重の増加、または飼料消費量に対する用量関連の影響はありませんでした。臨床所見は、20 mg B / kg の仔における臍ヘルニアの発生率の低さに限定

Google Translation / AETC Trial

dam bodyweight, bodyweight gain, or feed consumption. Clinical findings were limited to low incidences of umbilical hernia in the 20 mg B/kg pups which resolved by study completion. Pup plasma boron concentrations increased in dose-proportional manner and were similar between PND 4 and PND 28. Postnatal weight gain was significantly reduced at 20 mg B/kg, with male and female pups weighing 23% less than the controls on PND 28. These findings demonstrate that postnatal growth in the Sprague Dawley rat is sensitive to boron exposure and highlights the importance of evaluating the potential toxicity of agents with known human exposures during early life stages.	され、研究の完了により解決しました。子犬の血漿中ホウ素濃度は、用量に比例して増加し、PND 4 と PND 28 の間で類似していた。産後の体重増加は 20mg mg / kg で有意に減少し、雄と雌の子犬は PND 28 の対照より 23%軽量であった。調査結果は、Sprague Dawley ラットの出生後の成長がホウ素曝露に敏感であることを示しており、初期のライフステージにおける既知のヒト曝露による薬剤の潜在的な毒性を評価することの重要性を強調しています。
--	---

Developmental and Reproductive Toxicology, Endocrine Toxicology

[Subchronic and Low Dose of Tributyltin Exposure Leads to Reduced Ovarian Reserve, Reduced Uterine Gland Number, and Other Reproductive Irregularities in Female Mice](#)

Isabela V Sarmento, Eduardo Merlo, Silvana S Meyrelles, Elisardo C Vasquez, Genoa R Warner ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 74–85,

Original	Google translation
Tributyltin (TBT) chloride is an endocrine disrupting chemical associated with reproductive complications. Studies have shown that TBT targets the reproductive tract, impairing ovarian folliculogenesis, and uterine morphophysiology. In this investigation,	塩化トリブチルスズ (TBT) は、生殖の合併症に関連する内分泌かく乱化学物質です。研究では、TBT が生殖管を標的とし、卵巣の卵胞形成と子宮の形態生理学を損なうことが示されています。この調査では、TBT 曝露の亜慢性および低線量により、メスのマウスに異常な卵胞予備能およびその

Google Translation / AETC Trial

<p>we assessed whether subchronic and low dose of TBT exposure results in abnormal ovarian follicular reserve and other irregularities in female mice. TBT was administered to female mice (500 ng/kg/day for 12 days via gavage), and reproductive tract morphophysiology was assessed. We further assessed reproductive tract inflammation and oxidative stress. Improper functioning of the reproductive tract in TBT mice was observed. Specifically, irregular estrous cyclicity and abnormal ovarian morphology coupled with reduction in primordial and primary follicle numbers was observed, suggesting ovarian reserve depletion. In addition, improper follicular development and a reduction in antral follicles, corpora lutea, and total healthy ovarian follicles together with an increase in cystic follicles were apparent. Evidence of uterine atrophy, reduction in endometrial gland number, and inflammation and oxidative stress were seen in TBT mice. Further, strong negative correlations were observed between testosterone levels and primordial, primary, and total healthy ovarian follicles. Thus, these data suggest that the subchronic and low dose of TBT exposure impaired ovarian follicular reserve, uterine gland number, and other reproductive features in female mice.</p>	<p>他の異常が生じるかどうかを評価した。TBT を雌マウスに投与し（強制飼養により 12 日間 500 ng / kg / 日）、生殖管の形態生理学を評価した。さらに、生殖管の炎症と酸化ストレスを評価しました。TBT マウスの生殖管の不適切な機能が観察されました。具体的には、不規則な発情周期と異常な卵巣形態が原始および一次卵胞数の減少と相まって観察され、卵巣予備能の枯渇を示唆しています。さらに、不適切な卵胞の発達と、胞状卵胞、黄体、および総健康卵巣の減少と、嚢胞性卵胞の増加が見られました。子宮の萎縮、子宮内膜腺数の減少、および炎症と酸化ストレスの証拠が TBT マウスで見られました。さらに、テストステロンレベルと始原、一次、および総健康な卵胞の間には強い負の相関が観察されました。したがって、これらのデータは、亜慢性および低線量の TBT 暴露が卵巣卵胞の予備力、子宮腺数、および雌マウスの他の生殖機能を損なったことを示唆しています。</p>
---	--

Google Translation / AETC Trial

Emerging Technologies, Methods, and Models

A Rat Liver Transcriptomic Point of Departure Predicts a Prospective Liver or Non-liver Apical Point of Departure

Kamin J Johnson, Scott S Auerbach, Eduardo Costa

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 86–102,

Original	Google translation
Identifying a toxicity point of departure (POD) is a required step in human health risk characterization of crop protection molecules, and this POD has historically been derived from apical endpoints across a battery of animal-based toxicology studies. Using rat transcriptome and apical data for 79 molecules obtained from Open TG-GATES (Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation System) (632 datasets), the hypothesis was tested that a short-term exposure, transcriptome-based liver biological effect POD (BEPOD) could estimate a longer-term exposure “systemic” apical endpoint POD. Apical endpoints considered were body weight, clinical observation, kidney weight and histopathology and liver weight and histopathology. A BMDExpress algorithm using Gene Ontology Biological Process gene sets was optimized to derive a liver BEPOD most predictive of a systemic apical POD. Liver BEPODs were stable from 3 h to 29 days of exposure; the median fold difference of the 29-day BEPOD to BEPODs from earlier time points was approximately 1 (range: 0.7–	毒性出発点（POD）を特定することは、作物保護分子の人間の健康リスクの特徴付けに必要なステップであり、この POD は歴史的に、一連の動物ベースの毒物学研究における頂端のエンドポイントから導き出されています。 Open TG-GATES（トキシコゲノミクスプロジェクト-ゲノミクス支援毒性評価システム）（632 データセット）から取得した 79 分子のラットトランスクリプトームと頂端データを使用して、短期暴露、トランスクリプトームベースの肝生物学的影響 POD（BEPOD）長期暴露の「全身性」の頂端エンドポイント POD を推定できます。考慮された頂端のエンドポイントは、体重、臨床的観察、腎臓重量および組織病理学ならびに肝臓重量および組織病理学であった。 Gene Ontology Biological Process 遺伝子セットを使用する BMDExpress アルゴリズムは、全身の頂端 POD を最も予測する肝臓 BEPOD を導出するために最適化されました。肝臓の BEPOD は 3 時間から 29 日の暴露で安定していた。以前の時点からの 29 日間の BEPOD と BEPOD の中央値の差は約 1 でした（範囲：0.7～1.1）。強い正の相関（ピアソン R = 0.86）と予測精度（二乗平均平方根差= 0.41）が、同時（29 日）肝臓 BEPOD と全身性頂端 POD の間に観察されました。同様のピアソン R と 2 乗平均

Google Translation / AETC Trial

1.1). Strong positive correlation (Pearson $R = 0.86$) and predictive accuracy (root mean square difference = 0.41) were observed between a concurrent (29 days) liver BEPOD and the systemic apical POD. Similar Pearson R and root mean square difference values were observed for comparisons between a 29-day systemic apical POD and liver BEPODs derived from 3 h to 15 days of exposure. These data across 79 molecules suggest that a longer-term exposure study apical POD from liver and non-liver compartments can be estimated using a liver BEPOD derived from an acute or subacute exposure study.	平方根の差の値は、29日の全身の頂端 POD と、3 時間から 15 日の曝露から得られた肝臓の BEPOD との比較で観察されました。79 の分子にわたるこれらのデータは、肝臓および非肝臓区画からの長期暴露試験の頂端 POD が、急性または亜急性暴露試験から得られた肝臓 BEPOD を使用して推定できることを示唆しています。
--	--

[Blinded, Multicenter Evaluation of Drug-induced Changes in Contractility Using Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes](#)

Umber Saleem, Berend J van Meer, Puspita A Katili, Nurul A N Mohd Yusof, Ingra Mannhardt ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 103–123,

Original	Google translation
Animal models are 78% accurate in determining whether drugs will alter contractility of the human heart. To evaluate the suitability of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) for predictive safety pharmacology, we quantified changes in contractility, voltage, and/or Ca^{2+} handling in 2D monolayers or 3D engineered heart	動物モデルは、薬物が人間の心臓の収縮力を変えるかどうかを決定する際に 78% 正確です。予測される安全性薬理学に対するヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) の適合性を評価するために、2D 単層または 3D 人工心臓組織 (EHT) における収縮性、電圧、および/または Ca^{2+} 処理の変化を定量化しました。プロトコルは薬物トレーニングセットを介して統合され、既知の正、負、または中立変力作用を

Google Translation / AEC Trial

<p>tissues (EHTs). Protocols were unified via a drug training set, allowing subsequent blinded multicenter evaluation of drugs with known positive, negative, or neutral inotropic effects. Accuracy ranged from 44% to 85% across the platform-cell configurations, indicating the need to refine test conditions. This was achieved by adopting approaches to reduce signal-to-noise ratio, reduce spontaneous beat rate to ≤ 1 Hz or enable chronic testing, improving accuracy to 85% for monolayers and 93% for EHTs. Contraction amplitude was a good predictor of negative inotropes across all the platform-cell configurations and of positive inotropes in the 3D EHTs. Although contraction- and relaxation-time provided confirmatory readouts for positive inotropes in 3D EHTs, these parameters typically served as the primary source of predictivity in 2D. The reliance of these “secondary” parameters to inotropy in the 2D systems was not automatically intuitive and may be a quirk of hiPSC-CMs, hence require adaptations in interpreting the data from this model system. Of the platform-cell configurations, responses in EHTs aligned most closely to the free therapeutic plasma concentration. This study adds to the notion that hiPSC-CMs could add value to drug safety evaluation.</p>	<p>有する薬物のその後の盲検多施設評価を可能にしました。精度は、プラットフォームセル構成全体で 44% から 85% の範囲であり、テスト条件を改善する必要があることを示しています。これは、信号対雑音比を低減し、自発的ビートレートを 1 Hz 以下に低減する、または慢性試験を可能にするアプローチを採用することで達成され、精度は単層で 85%、EHT で 93% に向上しました。収縮の振幅は、プラットフォームセルのすべての構成における負の変力性と、3D EHT における正の変力性の良い予測因子でした。収縮時間と緩和時間は、3D EHT で陽性変力作用の確認読み出しを提供しましたが、これらのパラメーターは、通常、2D での予測の主なソースとして機能しました。2D システムでのこれらの「二次」パラメーターの変力作用への依存は、自動的に直感的ではなく、hiPSC-CM の癖である可能性があるため、このモデルシステムからのデータを解釈する際に適応が必要です。プラットフォームセル構成のうち、EHT の応答は、遊離の治療用血漿濃度に最も密接に整列しました。この研究は、hiPSC-CM が薬物の安全性評価に付加価値を与える可能性があるという考えを追加しています。</p>
---	--

Google Translation / AETC Trial

Skeletal Muscle Injury Biomarkers

Alastair Khodabukus, Amulya Kaza, Jason Wang, Neel Prabhu, Richard Goldstein ...
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 124–136,

Original	Google translation
Traditional serum biomarkers used to assess skeletal muscle damage, such as activity of creatine kinase (CK), lack tissue specificity and sensitivity, hindering early detection of drug-induced myopathies. Recently, a novel four-factor skeletal muscle injury panel (MIP) of biomarkers consisting of skeletal troponin I (sTnI), CK mass (CKm), fatty-acid-binding protein 3 (Fabp3), and myosin light chain 3, has been shown to have increased tissue specificity and sensitivity in rodent models of skeletal muscle injury. Here, we evaluated if a previously established model of tissue-engineered functional human skeletal muscle (myobundle) can allow detection of the MIP biomarkers after injury or drug-induced myotoxicity in vitro. We found that concentrations of three MIP biomarkers (sTnI, CKm, and Fabp3) in myobundle culture media significantly increased in response to injury by a known snake venom (notexin). Cerivastatin, a known myotoxic statin, but not pravastatin, induced significant loss of myobundle contractile function, myotube atrophy, and increased release of both traditional and novel biomarkers. In contrast,	クレアチンキナーゼ (CK) の活性などの骨格筋の損傷を評価するために使用される従来の血清バイオマーカーは、組織特異性と感度を欠いており、薬物誘発性ミオパシーの早期発見を妨げています。最近、骨格トロポニン I (sTnI)、CK 質量 (CKm)、脂肪酸結合タンパク質 3 (Fabp3)、およびミオシン軽鎖 3 からなるバイオマーカーの新規 4 因子骨格筋損傷パネル (MIP) が発表されました骨格筋損傷のげっ歯類モデルにおいて、組織の特異性と感度が増加することが示されています。ここでは、組織工学で作られた機能的な人間の骨格筋 (myobundle) の以前に確立されたモデルが、in vitro での傷害または薬物誘発性の筋毒性の後の MIP バイオマーカーの検出を可能にするかどうかを評価しました。既知のヘビ毒 (notexin) による損傷に応じて、myobundle 培地中の 3 つの MIP バイオマーカー (sTnI、CKm、および Fabp3) の濃度が大幅に増加することがわかりました。プラバスタチンではなく、既知の筋毒性スタチンであるセリバスタチンは、筋束収縮機能の大幅な喪失、筋管萎縮、および従来のバイオマーカーと新規バイオマーカーの両方の放出の増加を引き起こしました。対照的に、デキサメタゾン は筋束収縮機能と筋管萎縮の有意な損失を誘発しましたが、従来と新規の両方のバイオマーカーの放出を減少させました。デキサメタゾンはまた、培地中のマトリック

Google Translation / AETC Trial

dexamethasone induced significant loss of myobundle contractile function and myotube atrophy, but decreased the release of both traditional and novel biomarkers. Dexamethasone also increased levels of matrix metalloproteinase-2 and -3 in the culture media which correlated with increased remodeling of myobundle extracellular matrix. In conclusion, this proof-of-concept study demonstrates that tissue-engineered human myobundles can provide an in vitro platform to probe patient-specific drug-induced myotoxicity and performance assessment of novel injury biomarkers to guide preclinical and clinical drug development studies.	スメタロプロテインナーゼ-2 および-3 のレベルを増加させ、これは、ミオバンドル細胞外マトリックスのリモデリングの増加と関連した。結論として、この概念実証研究は、組織工学処理されたヒト myobundle が、患者固有の薬物誘発性筋毒性と新規損傷バイオマーカーの性能評価を調査するための in vitro プラットフォームを提供して、前臨床および臨床薬物開発研究を導くことができることを示しています。
---	---

Environmental Toxicology

[Systems Genetics and Systems Biology Analysis of Paraquat Neurotoxicity in BXD Recombinant Inbred Mice](#)

Carolina Torres-Rojas, Daming Zhuang, Paola Jimenez-Carrion, Isabel Silva, James P O'Callaghan ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 137–146,

Original	Google translation
Paraquat (PQ) is an herbicide used in many countries, including the United States. It is also implicated as a risk factor for sporadic Parkinson's disease, especially in those living in agricultural areas and drinking well water. Studies linking PQ to sporadic Parkinson's disease are not consistent however and there appears to be interindividual	パラコート (PQ) は、米国を含む多くの国で使用されている除草剤です。また、特に農業地帯に住んでいて井戸水を飲んでいる人では、散発性のパーキンソン病の危険因子としても関係しています。ただし、PQ と散発性のパーキンソン病を関連付ける研究は一貫しておらず、個人差のある感受性があるようです。考えられる理由の 1 つは、部分集団におけるパラコートの神経毒性に

Google Translation / AETC Trial

differential susceptibility. One likely reason is genetically based differential susceptibility to paraquat neurotoxicity in subpopulations. To address this issue, we tested the effects of paraquat in a genetic reference population of mice (the BXD recombinant inbred strain family). In our earlier work, we showed that in genetically susceptible mice, paraquat increases iron in the ventral midbrain, the area containing the substantia nigra. Our hypothesis is that genetic variability contributes to diverse PQ-related susceptibility and iron concentration. To test this hypothesis, we treated male mice from 28 to 39 BXD strains plus the parental strains with 1 of 3 doses of paraquat, 1, 5, and 10 mg/kg 3 times on a weekly basis. At the end of the treatment period, we analyzed the ventral midbrain for concentrations of iron, copper, and zinc, also we measured the concentration of paraquat in cerebellum, and proinflammatory cytokines in serum and cerebellum. The effect on paraquat-treated mice with 5 mg/kg and principal component analysis of iron showed suggestive quantitative trait loci on chromosome 5. Overall, our results suggest that gene *Prkag2* and related networks may serve as potential targets against paraquat toxicity and demonstrate the utility of genetically diverse mouse models for the study of complex human toxicity.

対する遺伝に基づく感受性の違いです。この問題に対処するため、マウスの遺伝的参照集団（BXD 組換え近交系ファミリー）でパラコートの効果をテストしました。私たちの以前の研究では、遺伝的に影響を受けやすいマウスでは、パラコートが黒質を含む腹側中脳の鉄を増加させることを示しました。私たちの仮説は、遺伝的多様性が多様な PQ 関連の感受性と鉄濃度に寄与しているというものです。この仮説をテストするために、28 から 39 の BXD 系統に加え、親系統である 1 週 3 回のパラコート 1、5、および 10 mg / kg を 3 回投与した雄マウスを処理しました。治療期間の最後に、腹側中脳の鉄、銅、亜鉛の濃度を分析し、小脳のパラコート、および血清と小脳の炎症性サイトカインの濃度も測定しました。 5 mg / kg の鉄の主成分分析によるパラコート処理マウスへの影響は、染色体 5 に示唆的な量的形質遺伝子座を示しました。全体的に、私たちの結果は、遺伝子 *Prkag2* と関連ネットワークがパラコート毒性に対する潜在的な標的となり、その有用性を示すことを示唆しています複雑な人間の毒性の研究のための遺伝的に多様なマウスモデルの。

Google Translation / AETC Trial

Immunotoxicology

[Topical Application of the Antimicrobial Agent Triclosan Induces NLRP3 Inflammasome Activation and Mitochondrial Dysfunction](#)

Lisa M Weatherly, Hillary L Shane, Sherri A Friend, Ewa Lukomska, Rachel Baur ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 147–161,

Original	Google translation
<p>5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (triclosan) is an antimicrobial chemical widely used in consumer household and clinical healthcare products. Human and animal studies have associated triclosan exposure with allergic disease. Mechanistic studies have identified triclosan as a mitochondrial uncoupler; recent studies suggest that mitochondria play an important role in immune cell function and are involved in activation of the NLRP3 inflammasome. In this study, early immunological effects were evaluated via NLRP3 activation following dermal triclosan application in a BALB/c murine model. These investigations revealed rapid caspase-1 activation and mature IL-1β secretion in the skin and draining lymph nodes (dLNs) after 1.5% and 3% triclosan exposure. Correspondingly, <i>pro-IL-1β</i> and <i>S100a8</i> gene expression increased along with extracellular ATP in the skin. Peak gene expression of chemokines associated with caspase-1 activation occurred after 2 days of exposure in both skin tissue and dLNs. Phenotypic analysis showed an increase in neutrophils and macrophages</p>	<p>5-クロロ-2- (2,4-ジクロロフェノキシ) フェノール (トリクロサン) は、消費者向けの家庭用および臨床医療製品で広く使用されている抗菌化学物質です。ヒトと動物の研究では、トリクロサンへの曝露がアレルギー疾患と関連付けられています。機構研究により、トリクロサンがミトコンドリア脱共役剤であることが確認されています。最近の研究は、ミトコンドリアが免疫細胞機能において重要な役割を果たし、NLRP3 インフラマソームの活性化に関与していることを示唆しています。この研究では、BALB / c マウスモデルで皮膚トリクロサンを塗布した後、NLRP3 活性化を介して初期の免疫学的効果を評価しました。これらの調査により、1.5%と3%のトリクロサンへの曝露後に、皮膚と排液リンパ節 (dLN) における急速なカスパーゼ-1 活性化と成熟した IL-1 β 分泌が明らかになりました。それに対応して、皮膚の細胞外 ATP とともにプロ IL-1β および S100a8 遺伝子発現が増加しました。カスパーゼ 1 の活性化に関連するケモカインのピーク遺伝子発現は、皮膚組織と dLN の両方で2日間の曝露後に発生しました。表現型分析は、dLN の好中球とマクロファージ、皮膚組織の骨髄性および炎症性単球の増加を示しました。トリクロサンはまた、ミトコンドリア活性酸素種、</p>

Google Translation / AETC Trial

in the dLN and myeloid and inflammatory monocytes in the skin tissue. Triclosan also caused mitochondrial dysfunction shown through effects on mitochondrial reactive oxygen species , mass, mitochondrial membrane potential, and mitochondrial morphology. These results indicate that following triclosan exposure, activation of the NLRP3 inflammasome occurs in both the skin tissue and dLNs, providing a possible mechanism for triclosan's effects on allergic disease and further support a connection between mitochondrial involvements in immunological responses.	質量、ミトコンドリア膜電位、およびミトコンドリア形態への影響を通じて示されるミトコンドリア機能障害を引き起こしました。これらの結果は、トリクロサンへの暴露に続いて、NLRP3 インフラマソームの活性化が皮膚組織と dLN の両方で発生し、アレルギー性疾患に対するトリクロサンの影響のメカニズムの可能性を提供し、免疫応答におけるミトコンドリアの関与の関連性をさらに裏付けていることを示しています。
--	---

Molecular, Biochemical, and Systems Toxicology

[Arsenic Stimulates Myoblast Mitochondrial Epidermal Growth Factor Receptor to Impair Myogenesis](#)

Amin Cheikhi, Teresa Anguiano, Jane Lasak, Baoli Qian, Amrita Sahu ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 162–174,

Original	Google translation
Arsenic exposure impairs muscle metabolism, maintenance, progenitor cell differentiation, and regeneration following acute injury. Low to moderate arsenic exposures target muscle fiber and progenitor cell mitochondria to epigenetically decrease muscle quality and regeneration. However, the mechanisms for how low levels of arsenic signal for prolonged mitochondrial dysfunction are not known. In this study,	ヒ素への曝露は、筋肉の代謝、維持、前駆細胞の分化、急性損傷後の再生を損ないます。低から中程度のヒ素曝露は、筋繊維と前駆細胞ミトコンドリアを標的とし、後成的に筋肉の質と再生を低下させます。ただし、長期的なミトコンドリア機能障害の低レベルのヒ素信号のメカニズムは知られていない。この研究では、ヒ素はマウス C2C12 筋芽細胞の分化を弱め、異常な未分化筋芽細胞の増殖をもたらしました。ヒ素は、ミトコンドリアに局在する上皮成長因

Google Translation / AEC Trial

<p>arsenic attenuated murine C2C12 myoblasts differentiation and resulted in abnormal undifferentiated myoblast proliferation. Arsenic prolonged ligand-independent phosphorylation of mitochondrially localized epidermal growth factor receptor (EGFR), a major driver of proliferation. Treating cells with a selective EGFR kinase inhibitor, AG-1478, prevented arsenic inhibition of myoblast differentiation. AG-1478 decreased arsenic-induced colocalization of pY⁸⁴⁵EGFR with mitochondrial cytochrome C oxidase subunit II, as well as arsenic-enhanced mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species generation, and cell cycling. All of the arsenic effects on mitochondrial signaling and cell fate were mitigated or reversed by addition of mitochondrially targeted agents that restored mitochondrial integrity and function. Thus, arsenic-driven pathogenesis in skeletal muscle requires sustained mitochondrial EGFR activation that promotes progenitor cell cycling and proliferation at the detriment of proper differentiation. Collectively, these findings suggest that the arsenic-activated mitochondrial EGFR pathway drives pathogenic signaling for impaired myoblast metabolism and function.</p>	<p>子受容体 (EGFR) のリガンド非依存性リン酸化を長期化させ、増殖の主要なドライバーです。選択的 EGFR キナーゼ阻害剤 AG-1478 で細胞を処理すると、筋芽細胞分化のヒ素による阻害が防止されました。AG-1478 は、pY845EGFR のヒ素誘導によるミトコンドリアチトクローム C オキシダーゼサブユニット II との共局在、およびヒ素増強ミトコンドリア膜電位、活性酸素種の生成、および細胞周期を減少させました。ミトコンドリアのシグナル伝達と細胞の運命に対するヒ素の影響はすべて、ミトコンドリアの完全性と機能を回復するミトコンドリアを標的とした薬剤の添加によって緩和または逆転しました。したがって、骨格筋のヒ素主導の病因は、適切な分化の障害で前駆細胞の循環と増殖を促進する持続的なミトコンドリアの EGFR 活性化を必要とします。総称して、これらの調査結果は、ヒ素活性化ミトコンドリア EGFR 経路が筋芽細胞の代謝と機能障害の病原性シグナル伝達を駆動することを示唆しています。</p>
---	---

Google Translation / AETC Trial

[the ToxCast Phase I and II Chemical Libraries](#)

Daniel R Hallinger, Hayley B Lindsay, Katie Paul Friedman, Danielle A Suarez, Steven O Simmons

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 175–192,

Original	Google translation
<p>Mitochondrial toxicity drives several adverse health outcomes. Current high-throughput screening assays for chemically induced mitochondrial toxicity typically measure changes to mitochondrial structure and may not detect known mitochondrial toxicants. We adapted a respirometric screening assay (RSA) measuring mitochondrial function to screen ToxCast chemicals in HepG2 cells using a tiered testing strategy. Of 1042 chemicals initially screened at a single maximal concentration, 243 actives were identified and rescreened at 7 concentrations. Concentration-response data for 3 respiration phases confirmed activity and indicated a mechanism for 193 mitochondrial toxicants: 149 electron transport chain inhibitors (ETCi), 15 uncouplers and 29 adenosine triphosphate synthase inhibitors. Subsequently, an electron flow assay was used to identify the target complex for 84 of the 149 ETCi. Sixty reference chemicals were used to compare the RSA to existing ToxCast and Tox21 mitochondrial toxicity assays. The RSA was most predictive (accuracy = 90%) of</p>	<p>ミトコンドリア毒性は、いくつかの有害な健康転帰を引き起こします。化学的に誘発されたミトコンドリア毒性の現在のハイスループットスクリーニングアッセイは、通常、ミトコンドリア構造の変化を測定し、既知のミトコンドリア毒物を検出しない場合があります。階層的テスト戦略を使用して、HepG2 細胞の ToxCast 化学物質をスクリーニングするために、ミトコンドリア機能を測定する呼吸測定スクリーニングアッセイ (RSA) を採用しました。最初に単一の最大濃度でスクリーニングされた 1042 種類の化学物質のうち、243 種類の有効成分が同定され、7 つの濃度で再スクリーニングされました。3 呼吸相の濃度反応データは活動を確証し、193 のミトコンドリア毒物のメカニズムを示した：149 電子輸送鎖阻害剤 (ETCi)、15 脱共役剤、29 アデノシン三リン酸合成酵素阻害剤。その後、エレクトロンフローアッセイを使用して、149 の ETCi のうち 84 の標的複合体を同定しました。60 の参照化学物質を使用して、RSA を既存の ToxCast および Tox21 ミトコンドリア毒性アッセイと比較しました。RSA は、ミトコンドリア毒性の最も予測的でした (精度 = 90%)。Tox21 ミトコンドリア膜電位アッセイもまた、生理活性の高い予測性 (精度 = 87%) でしたが、よく知られた ETCi の効力を過小評価し、メカニズム</p>

Google Translation / AETC Trial

mitochondrial toxicity. The Tox21 mitochondrial membrane potential assay was also highly predictive (accuracy = 87%) of bioactivity but underestimated the potency of well-known ETCi and provided no mechanistic information. The tiered RSA approach accurately identifies and characterizes mitochondrial toxicants acting through diverse mechanisms and at a throughput sufficient to screen large chemical inventories. The electron flow assay provides additional confirmation and detailed mechanistic understanding for ETCi, the most common type of mitochondrial toxicants among ToxCast chemicals. The mitochondrial toxicity screening approach described herein may inform hazard assessment and the <i>in vitro</i> bioactive concentrations used to derive relevant doses for screening level chemical assessment using new approach methodologies.	に関する情報を提供していませんでした。階層型 RSA アプローチは、ミトコンドリア毒物を正確に識別し、さまざまなメカニズムを通じて作用し、大規模な化学物質の目録をスクリーニングするのに十分なスループットで特徴付けます。電子フローアッセイは、ToxCast 化学物質の中でミトコンドリア毒物の最も一般的なタイプである ETCi の追加の確認と詳細な機能的理解を提供します。本書で説明するミトコンドリア毒性スクリーニングアプローチは、ハザード評価と、新しいアプローチ方法論を使用したスクリーニングレベルの化学的評価に関連する用量を導き出すために使用される <i>in vitro</i> 生物活性濃度を通知する場合があります。
---	---

Nanotoxicology

[Diesel Exhaust Extract Exposure Induces Neuronal Toxicity by Disrupting Autophagy](#)

Lisa M Barnhill, Sataree Khuansuwan, Daniel Juarez, Hiromi Murata, Jesus A Araujo ...
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 193–202,

Original	Google translation
The vast majority of neurodegenerative disease cannot be attributed to genetic causes alone and as a result, there is significant interest in identifying	神経変性疾患の大部分は、遺伝的原因だけに帰することはできず、その結果、疾患リスクの環境修飾因子を特定することに大きな関心があります。疫学研究は、大気汚染

Google Translation / AETC Trial

environmental modifiers of disease risk. Epidemiological studies have supported an association between long-term exposure to air pollutants and disease risk. Here, we investigate the mechanisms by which diesel exhaust, a major component of air pollution, induces neurotoxicity. Using a zebrafish model, we found that exposure to diesel exhaust particulate extract caused behavioral deficits and a significant decrease in neuron number. The neurotoxicity was due, at least in part, to reduced autophagic flux, which is a major pathway implicated in neurodegeneration. This neuron loss occurred alongside an increase in aggregation-prone neuronal protein. Additionally, the neurotoxicity induced by diesel exhaust particulate extract in zebrafish was mitigated by co-treatment with the autophagy-inducing drug nilotinib. This study links environmental exposure to altered proteostasis in an in vivo model system. These results shed light on why long-term exposure to traffic-related air pollution increases neurodegenerative disease risk and open up new avenues for exploring therapies to mitigate environmental exposures and promote neuroprotection.

物質への長期暴露と疾病リスクとの関連を裏付けています。ここでは、大気汚染の主要成分であるディーゼル排気が神経毒性を引き起こすメカニズムを調査します。ゼブラフィッシュモデルを使用して、ディーゼル排気微粒子抽出物への暴露が行動障害とニューロン数の大幅な減少を引き起こすことを発見しました。神経毒性は、少なくとも部分的には、神経変性に関与する主要な経路であるオートファジーフラックスの減少によるものでした。このニューロンの喪失は、凝集しやすいニューロンタンパク質の増加と並行して発生しました。さらに、ゼブラフィッシュのディーゼル排気微粒子抽出物によって誘発された神経毒性は、オートファジーを誘発する薬物ニロチニブとの共同治療によって緩和されました。この研究は、*in vivo* モデルシステムで変更されたタンパク質恒常性への環境暴露をリンクします。これらの結果は、交通関連の大気汚染への長期暴露が神経変性疾患のリスクを高め、環境暴露を緩和し、神経保護を促進する治療法を探求するための新しい道を開く理由を明らかにしています。

Google Translation / AETC Trial

Neurotoxicology

Effects of Prenatal Exposure to a Mixture of Organophosphate Flame Retardants on Placental Gene Expression and Serotonergic Innervation in the Fetal Rat Brain

Kylie D Rock, Genevieve St Armour, Brian Horman, Allison Phillips, Matthew Ruis ...

Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 203–223,

Original	Google translation
<p>There is a growing need to understand the potential neurotoxicity of organophosphate flame retardants (OPFRs) and plasticizers because use and, consequently, human exposure, is rapidly expanding. We have previously shown in rats that developmental exposure to the commercial flame retardant mixture Firemaster 550 (FM 550), which contains OPFRs, results in sex-specific behavioral effects, and identified the placenta as a potential target of toxicity. The placenta is a critical coordinator of fetal growth and neurodevelopment, and a source of neurotransmitters for the developing brain. We have shown in rats and humans that flame retardants accumulate in placental tissue, and induce functional changes, including altered neurotransmitter production. Here, we sought to establish if OPFRs (triphenyl phosphate and a mixture of isopropylated triarylphosphate isomers) alter placental function and fetal forebrain development, with disruption of tryptophan metabolism as a primary</p>	<p>有機リン系難燃剤（OPFR）と可塑剤の潜在的な神経毒性を理解する必要性が高まっています。これは、使用、ひいては人への暴露が急速に拡大しているためです。私たちは以前に、OPFRを含む市販の難燃性混合物 Firemaster 550（FM 550）への発達暴露が性別の行動的影響をもたらし、胎盤が毒性の潜在的標的であることを確認しました。胎盤は、胎児の成長と神経発達の重要なコーディネーターであり、発達中の脳の神経伝達物質の供給源です。ラットとヒトで、難燃剤が胎盤組織に蓄積し、神経伝達物質産生の変化を含む機能変化を引き起こすことを示しました。ここでは、OPFR（トリフェニルホスフェートとイソプロピル化トリアリールホスフェート異性体の混合物）が胎盤機能と胎児の前脳の発達を変化させ、主要な経路としてトリプトファン代謝を破壊するかどうかを確認しようとしてしました。Wistar ラットのダムは OPFR（0、500、1000、または 2000 μg/日）またはセロトニン（5-HT）アゴニスト 5-メトキシトリプタミンに妊娠中に 14 日間経口投与され、トランスクリプトミクスおよびメタボロミクス。胎盤 5-HT の輸送と合成に関与する遺伝子の相対的な存在量が破壊され、5-HT およびキヌレニン代謝経路における</p>

Google Translation / AETC Trial

pathway of interest. Wistar rat dams were orally exposed to OPFRs (0, 500, 1000, or 2000 µg/day) or a serotonin (5-HT) agonist 5-methoxytryptamine for 14 days during gestation and placenta and fetal forebrain tissues collected for analysis by transcriptomics and metabolomics. Relative abundance of genes responsible for the transport and synthesis of placental 5-HT were disrupted, and multiple neuroactive metabolites in the 5-HT and kynurenine metabolic pathways were upregulated. In addition, 5-HTergic projections were significantly longer in the fetal forebrains of exposed males. These findings suggest that OPFRs have the potential to impact the 5-HTergic system in the fetal forebrain by disrupting placental tryptophan metabolism.	複数の神経活性代謝産物がアップレギュレートされました。さらに、5-HT 作動性投射は、暴露された男性の胎児前脳で有意に長かった。これらの発見は、OPFR が胎盤のトリプトファン代謝を妨害することにより胎児前脳の 5-HT 作動系に影響を与える可能性があることを示唆しています。
--	--

Organ Specific Toxicology

[Evaluating Associations Between Nonclinical Cardiovascular Functional Endpoints and Repeat-dose Cardiovascular Toxicity in the Beagle Dog: A Cross-company Initiative](#)

Philip Milliken, Mike Aylott, Nick Edmunds, Steven Engle, Lorna Ewart ...
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 224–235,

Original	Google translation
Integrating nonclinical in vitro, in silico, and in vivo datasets holistically can improve hazard characterization and risk assessment. In pharmaceutical development, cardiovascular liabilities are a leading cause of compound	非臨床の in vitro、in silico、in vivo のデータセットを総合的に統合することで、ハザードの特性評価とリスク評価を改善できます。医薬品の開発では、心血管障害が複合体の消耗の主な原因です。臨床研究の前に、機能的な心血管データは、単回投与と安全薬理

Google Translation / AETC Trial

<p>attrition. Prior to clinical studies, functional cardiovascular data are generated in single-dose safety pharmacology telemetry studies, with structural pathology data obtained from repeat-dose toxicology studies with limited concurrent functional endpoints, eg, electrocardiogram via jacketed telemetry. Relationships between datasets remain largely undetermined. To address this gap, a cross-pharma collaboration collated functional and structural data from 135 compounds. Retrospective functional data were collected from good laboratory practice conscious dog safety pharmacology studies: effects defined as hemodynamic blood pressure or heart rate changes. Morphologic pathology findings (mainly degeneration, vacuolation, inflammation) from related toxicology studies in the dog (3–91 days repeat-dosing) were reviewed, harmonized, and location categorized: cardiac muscle (myocardium, epicardium, endocardium, unspecified), atrioventricular/aortic valves, blood vessels. The prevalence of cardiovascular histopathology changes was 11.1% of compounds, with 53% recording a functional blood pressure or heart rate change. Correlations were assessed using the Mantel-Haenszel Chi-square trend test, identifying statistically significant associations between cardiac muscle pathology and (1) decreased blood pressure, (2) increased heart rate, and</p>	<p>学テレメトリー研究で生成され、構造的病理学データは、ジャケット付きテレメトリーによる心電図などの限られた同時機能エンドポイントによる反復投与毒性研究から得られます。データセット間の関係は、主に未定のままです。このギャップに対処するために、製薬会社間のコラボレーションにより、135の化合物の機能データと構造データが照合されました。レトロスペクティブな機能データは、優れた実験室での実践を意識した犬の安全性薬理学研究から収集されました：血行力学的血圧または心拍数の変化として定義された効果。犬の関連する毒物学研究（3～91日の反復投与）による形態学的病理所見（主に変性、空胞化、炎症）がレビューされ、調和され、場所が分類されました：心筋（心筋、心外膜、心内膜、詳細不明）、房室/大動脈弁、血管。心血管組織病理学的変化の有病率は化合物の11.1%であり、53%が機能的な血圧または心拍数の変化を記録しています。相関関係は、マンテルヘンツェルカイ2乗傾向検定を使用して評価され、心筋の病理と（1）血圧の低下、（2）心拍数の増加、および心血管病変と心拍数の増加との統計的に有意な関連を特定しました。負の予測値は高く、単回投与の安全性薬理試験で機能的影響がない場合に、反復投与による心血管の構造変化を引き起こす化合物はほとんどないことを示唆しています。したがって、観察された機能の変化は、（サブ）慢性毒性学研究を前進させ、開発の早い段階で心血管の責任を特定し、後期段階の消耗を減らすことができます。</p>
---	---

Google Translation / AETC Trial

between cardiovascular vessel pathology and increased heart rate. Negative predictive values were high, suggesting few compounds cause repeat-dose cardiovascular structural change in the absence of functional effects in single-dose safety pharmacology studies. Therefore, observed functional changes could prompt moving (sub)chronic toxicology studies forward, to identify cardiovascular liabilities earlier in development, and reduce late-stage attrition.	
--	--

Regulatory Science, Risk Assessment, and Decision Making

[A Next-Generation Risk Assessment Case Study for Coumarin in Cosmetic Products](#)

[Maria T Baltazar](#), [Sophie Cable](#), [Paul L Carmichael](#), [Richard Cubberley](#), [Tom Cull](#) ...
Toxicol. Sci. (Jul. 2020) 176 (1) : 236–252,

Original	Google translation
Next-Generation Risk Assessment is defined as an exposure-led, hypothesis-driven risk assessment approach that integrates new approach methodologies (NAMs) to assure safety without the use of animal testing. These principles were applied to a hypothetical safety assessment of 0.1% coumarin in face cream and body lotion. For the purpose of evaluating the use of NAMs, existing animal and human data on coumarin were excluded. Internal concentrations (plasma C_{max}) were estimated using a physiologically based	次世代リスク評価は、動物実験を使用せずに安全性を確保するための新しいアプローチ方法論（NAM）を統合する、暴露主導の仮説主導のリスク評価アプローチとして定義されます。これらの原則は、フェイスクリームとボディローション中の0.1%クマリンの仮想的な安全性評価に適用されました。NAMの使用を評価する目的で、クマリンに関する既存の動物およびヒトのデータは除外されました。内部濃度（血漿 C_{max} ）は、皮膚に適用されたクマリンの生理学に基づく速度論モデルを使用して推定されました。一連の <i>in vitro</i> NAM を使用して全身毒性を評価し、受容体媒介性および

Google Translation / AETC Trial

<p>kinetic model for dermally applied coumarin. Systemic toxicity was assessed using a battery of <i>in vitro</i> NAMs to identify points of departure (PoDs) for a variety of biological effects such as receptor-mediated and immunomodulatory effects (Eurofins SafetyScreen44 and BioMap Diversity 8 Panel, respectively), and general bioactivity (ToxCast data, an <i>in vitro</i> cell stress panel and high-throughput transcriptomics). In addition, <i>in silico</i> alerts for genotoxicity were followed up with the ToxTracker tool. The PoDs from the <i>in vitro</i> assays were plotted against the calculated <i>in vivo</i> exposure to calculate a margin of safety with associated uncertainty. The predicted C_{max} values for face cream and body lotion were lower than all PoDs with margin of safety higher than 100. Furthermore, coumarin was not genotoxic, did not bind to any of the 44 receptors tested and did not show any immunomodulatory effects at consumer-relevant exposures. In conclusion, this case study demonstrated the value of integrating exposure science, computational modeling and <i>in vitro</i> bioactivity data, to reach a safety decision without animal data.</p>	<p>免疫調節効果（Eurofins SafetyScreen44 および BioMap Diversity 8 Panel）などのさまざまな生物学的効果（一般に、それぞれの生物活性（ToxCast）の出発点（PoD）を特定しましたデータ、インビトロ細胞ストレスパネルおよびハイスループットトランスクリプトミクス）。さらに、遺伝毒性についての <i>in silico</i> アラートが ToxTracker ツールで追跡されました。 <i>in vitro</i> アッセイからの PoD は、計算された <i>in vivo</i> 暴露に対してプロットされ、関連する不確実性を伴う安全域が計算されました。フェイスクリームとボディローションの予測 C_{max} 値は、すべての PoD よりも低く、安全域は 100 を超えていました。さらに、クマリンは遺伝毒性がなく、テストした 44 の受容体のいずれにも結合せず、消費者での免疫調節効果を示しませんでした。関連する暴露。結論として、このケーススタディは、動物のデータなしで安全性の決定に到達するために、曝露科学、計算モデリング、および <i>in vitro</i> 生物活性データを統合することの価値を実証しました。</p>
--	--