

Google Translation/AETC Trial

Toxicol. Sci. (Nov. 2020) 176 (2)

Toxicological Sciences Vol. 176 (2020) No. 2

Contemporary Review

[The Impact of Environmental Chemicals on the Gut Microbiome](#)

Karen Chiu, Genoa Warner, Romana A Nowak, Jodi A Flaws, Wenyan Mei

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 253–284,

Original	Google translation
Since the surge of microbiome research in the last decade, many studies have provided insight into the causes and consequences of changes in the gut microbiota. Among the multiple factors involved in regulating the microbiome, exogenous factors such as diet and environmental chemicals have been shown to alter the gut microbiome significantly. Although diet substantially contributes to changes in the gut microbiome, environmental chemicals are major contaminants in our food and are often overlooked. Herein, we summarize the current knowledge on major classes of environmental chemicals (bisphenols, phthalates, persistent organic pollutants, heavy metals, and pesticides) and their impact on the gut microbiome, which includes alterations in microbial composition, gene expression, function, and health effects in the host. We then discuss health-related implications of gut microbial changes, which include changes in metabolism, immunity, and neurological function.	過去 10 年間の微生物叢研究の急増以来、多くの研究が腸内微生物叢の変化の原因と結果に対する洞察を提供してきました。マイクロバイオームの調節に關与する複数の要因の中で、食事や環境化学物質などの外因性の要因が腸のマイクロバイオームを著しく変化させることが示されています。食事は実質的に腸内微生物叢の変化に寄与しますが、環境化学物質は私たちの食物における主要な汚染物質であり、しばしば見落とされています。ここでは、環境化学物質の主要なクラス（ビスフェノール、フタル酸塩、残留性有機汚染物質、重金属、および農薬）に関する現在の知識と、微生物の組成、遺伝子発現、機能、および健康の変化を含む腸内微生物叢への影響をまとめます。ホストの影響。次に、代謝、免疫、神経機能の変化など、腸内微生物の変化が健康に及ぼす影響について説明します。

Google Translation/AETC Trial

Biotransformation, Toxicokinetics, and Pharmacokinetics

Characterizations of Human UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes in the Conjugation of *p*-Cresol

Yan Rong, Tony K L Kiang

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 285–296,

Original	Google translation
<p><i>p</i>-Cresol is a uremic toxin that is formed by intestinal microbiota and extensively conjugated by first-pass metabolism. <i>p</i>-Cresol glucuronide exerts various forms of cellular toxicity <i>in vitro</i> and is accumulated in the plasma of subjects with kidney disease, where associations with adverse cardiovascular and renal outcomes are evident. The objective of this study was to determine the contributions of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes in the formation of <i>p</i>-cresol glucuronide. Utilizing commonly expressed hepatic or renal human recombinant UGTs (ie, hrUGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B10, 2B15, and 2B17), hrUGT1A6 and hrUGT1A9 exhibited the highest catalytic activities in the generation of <i>p</i>-cresol glucuronide. The kinetics of <i>p</i>-cresol glucuronide formation in hrUGT1A6 and pooled human liver microsomes were best described by the Hill equation and in hrUGT1A9 and pooled human kidney microsomes by substrate inhibition. Using inhibitory</p>	<p>p-クレゾールは、腸内細菌叢によって形成され、初回通過代謝によって広範囲に抱合される尿毒症毒素です。p-クレゾールグルクロニドは、<i>in vitro</i> でさまざまな形態の細胞毒性を発揮し、有害な心血管および腎転帰との関連が明らかな腎臓病の被験者の血漿に蓄積されます。この研究の目的は、p-クレゾールグルクロニドの形成におけるヒト UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 酵素の寄与を決定することでした。一般的に発現する肝臓または腎臓のヒト組換え UGT (すなわち、hrUGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、および 2B17) を利用すると、hrUGT1A6 および hrUGT1A9 が最も高い触媒活性を示した p-クレゾールグルクロニドの生成。hrUGT1A6 およびプールされたヒト肝ミクロソームにおける p-クレゾールグルクロニド形成の動態は、Hill 方程式によって、また hrUGT1A9 およびプールされたヒト腎臓ミクロソームにおいて、基質阻害によって最もよく説明されました。UGT1A6 は、抑制的かつ選択的な UGT 阻害剤 (UGT1A6 にはアセトアミノフェンまたはアメントフラボン、UGT1A9 にはニフルミン酸) を使用して、プールされたヒト肝臓 (78.4%-81.3% 寄与) および腎臓</p>

Google Translation/AETC Trial

and selective UGT inhibitors (ie, acetaminophen or amentoflavone for UGT1A6 and niflumic acid for UGT1A9), UGT1A6 was identified the predominant enzyme responsible for <i>p</i> -cresol glucuronide production in pooled human liver (78.4%–81.3% contribution) and kidney (54.3%–62.9%) microsomes, whereas UGT1A9 provided minor contributions (2.8% and 35.5%, respectively). The relative contributions of UGT1A6 (72.6 ± 11.3%, mean ± SD) and UGT1A9 (5.7 ± 4.1%) in individual human liver microsomes from 12 adult donors were highly variable, where an inverse association ($R = -.784$, $p = .003$) between UGT1A6 contribution and UGT1A9 probe substrate activity (ie, mycophenolic acid) was evident. Our novel findings provide valuable tools for conducting further mechanistic studies and for designing clinical interventions to mitigate the toxicities associated with <i>p</i> -cresol glucuronide.	(54.3 %-62.9%) ミクロソーム、UGT1A9 はわずかな寄与（それぞれ 2.8%および 35.5%）。 UGT1A6 (72.6±11.3%、平均±SD) と UGT1A9 (5.7±4.1%) の相対寄与は、12 人の成人ドナーからの個々のヒト肝ミクロソームで非常に変動し、逆相関 ($R = -.784$, $p = .003$) でした。 UGT1A6 寄与と UGT1A9 プローブ基質活性（すなわち、ミコフェノール酸）の間には明らかでした。私たちの新しい発見は、さらなる機構研究を実施し、 <i>p</i> -クレゾールグルクロニドに関連する毒性を軽減するための臨床的介入を設計するための貴重なツールを提供します。
--	---

Developmental and Reproductive Toxicology

Quantification of the Uncertainties in Extrapolating From *In Vitro* Androgen Receptor Antagonism to *In Vivo* Hershberger Assay Endpoints and Adverse Reproductive Development in Male Rats

Leon E Gray, Jr, Johnathan R Furr, Christy S Lambright, Nicola Evans, Phillip C Hartig ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 297–311,

Original	Google translation
Multiple molecular initiating events exist that disrupt male sexual differentiation	アンドロゲン受容体 (AR) の拮抗作用や合成の阻害、胎児のテストステロンの代謝な

Google Translation/AETC Trial

in utero including androgen receptor (AR) antagonism and inhibition of synthesis, and metabolism of fetal testosterone. Disruption of androgen signaling by AR antagonists *in utero* reduces anogenital distance (AGD) and induces malformations in F1 male rat offspring. We are developing a quantitative network of adverse outcome pathways that includes multiple molecular initiating events and key events linking anti-AR activities to permanent reproductive abnormalities. Here, our objective was to determine how accurately the EC₅₀s for AR antagonism *in vitro* or ED₅₀s for reduced tissue growth in the Hershberger assay (HA) (key events in the adverse outcome pathway) predict the ED₅₀s for reduced AGD in male rats exposed *in utero* to AR antagonists. This effort included in-house data and published studies from the last 60 years on AR antagonism *in vitro* and *in vivo* effects in the HA and on AGD after *in utero* exposure. In total, more than 250 studies were selected and included in the analysis with data from about 60 potentially antiandrogenic chemicals. The ability to predict ED₅₀s for key events and adverse developmental effects from the *in vitro* EC₅₀s displays considerable uncertainty with R^2 values for HA and AGD of < 6%. In contrast, there is considerably less uncertainty in extrapolating from the ED₅₀s in the HA to the ED₅₀s for AGD (R^2 value of about

ど、子宮内での男性の性分化を混乱させる複数の分子開始イベントが存在します。子宮内での AR アンタゴニストによるアンドロゲンシグナル伝達の破壊は、肛門性器間距離 (AGD) を減少させ、F1 雄ラットの子孫に奇形を誘発します。複数の分子開始イベントと、抗 AR 活動を永続的な生殖異常にリンクする主要なイベントを含む、有害な転帰経路の定量的なネットワークを開発しています。ここで、私たちの目的は、*in vitro* での AR 拮抗作用の EC₅₀ または Hershberger アッセイ (HA) での組織成長の減少の ED₅₀ が、子宮内で暴露された雄ラットの AGD の減少の ED₅₀ をどの程度正確に予測するかを決定することでした AR 拮抗薬に。この取り組みには、HA と子宮内被曝後の AGD の *in vitro* および *in vivo* 効果における AR 拮抗作用に関する過去 60 年間の社内データと公開された研究が含まれていました。合計で 250 を超える研究が選択され、約 60 の抗アンドロゲン作用の可能性のある化学物質のデータが分析に含まれました。重要なイベントの ED₅₀ と *in vitro* EC₅₀ からの発生への悪影響を予測する機能は、HA と AGD の R^2 値が 6%未満とかなりの不確実性を示しています。対照的に、HA の ED₅₀ から AGD の ED₅₀ に外挿する場合の不確実性はかなり低くなります (R^2 値は約 85%)。要約すると、現在の結果は、HA で測定された重要なイベントを妥当な確実性で推定して、雄のラットの子孫に対する抗アンドロゲン性化学物質の子宮内への悪影響の ED₅₀ を予測できることを示唆しています。

Google Translation/AETC Trial

85%). In summary, the current results suggest that the key events measured in the HA can be extrapolated with reasonable certainty to predict the ED₅₀s for the adverse *in utero* effects of antiandrogenic chemicals on male rat offspring.

[Single-cell RNA-seq Analysis Reveals That Prenatal Arsenic Exposure Results in Long-term, Adverse Effects on Immune Gene Expression in Response to Influenza A Infection](#)

Kevin S Hsu, Britton C Goodale, Kenneth H Ely, Thomas H Hampton, Bruce A Stanton ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 312–328,

Original	Google translation
<p>Arsenic exposure via drinking water is a serious environmental health concern. Epidemiological studies suggest a strong association between prenatal arsenic exposure and subsequent childhood respiratory infections, as well as morbidity from respiratory diseases in adulthood, long after systemic clearance of arsenic. We investigated the impact of exclusive prenatal arsenic exposure on the inflammatory immune response and respiratory health after an adult influenza A virus (IAV) lung infection. C57BL/6J mice were exposed to 100 ppb sodium arsenite <i>in utero</i>, and subsequently infected with IAV (H1N1) after maturation to adulthood. Assessment of lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid at various</p>	<p>飲料水を介したヒ素曝露は、深刻な環境健康問題です。疫学的研究は、出生前のヒ素曝露とその後の小児呼吸器感染症、ならびにヒ素の全身クリアランスのずっと後の成人期の呼吸器疾患の罹患率との強い関連を示唆しています。成人インフルエンザ A ウイルス (IAV) 肺感染後の炎症性免疫応答と呼吸器の健康に対する排他的な出生前のヒ素曝露の影響を調査しました。C57BL/6J マウスは子宮内で 100 μ ppb の亜ヒ酸ナトリウムに曝露され、その後成人期に成熟した後に IAV (H1N1) に感染しました。IAV 感染後のさまざまな時点での肺組織および気管支肺胞洗浄液の評価により、ヒ素に曝露したマウスと対照マウスの肺の損傷と炎症が明らかになった。IAV に感染した肺から採取した免疫細胞の単細胞 RNA シーケンス分析は、炎症反応の亢進が単球由来マクロファージ、好中球、ナチュラルキラ</p>

Google Translation/AETC Trial

time points post-IAV infection reveals greater lung damage and inflammation in arsenic-exposed mice versus control mice. Single-cell RNA sequencing analysis of immune cells harvested from IAV-infected lungs suggests that the enhanced inflammatory response is mediated by dysregulation of innate immune function of monocyte-derived macrophages, neutrophils, natural killer cells, and alveolar macrophages. Our results suggest that prenatal arsenic exposure results in lasting effects on the adult host innate immune response to IAV infection, long after exposure to arsenic, leading to greater immunopathology. This study provides the first direct evidence that exclusive prenatal exposure to arsenic in drinking water causes predisposition to a hyperinflammatory response to IAV infection in adult mice, which is associated with significant lung damage.	一細胞、および肺泡マクロファージの先天性免疫機能の調節異常によって媒介されることを示唆しています。出生前のヒ素曝露は、ヒ素への曝露後ずっと、IAV 感染に対する成体の宿主自然免疫応答に永続的な影響をもたらす、より大きな免疫病理につながることを我々の結果は示唆している。この研究は、飲用水中のヒ素への独占的な出生前曝露が、重大な肺の損傷に関連する成体マウスの IAV 感染に対する過炎症反応の素因を引き起こすという最初の直接的な証拠を提供します。
---	--

Emerging Technologies, Methods, and Models

[Combining *In Vivo* and Organotypic *In Vitro* Approaches to Assess the Human Relevance of Basimglurant \(RG7090\), a Potential CAR Activator](#)

Ramona Nudischer, Kasper Renggli, Cristina Bertinetti-Lapatki, Jean-Christophe Hoflack, Nicholas Flint ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 329–342,

Original	Google translation
Basimglurant (RG7090), a small molecule under development to treat certain forms of depression,	ある種のうつ病を治療するために開発中の小分子であるバシムグルラント (RG7090) は、長期のげっ歯類毒性試験で変化した肝

Google Translation/AETC Trial

demonstrated foci of altered hepatocytes in a long-term rodent-toxicity study. Additional evidence pointed toward the activation of the constitutive androstane receptor (CAR), an established promoter of nongenotoxic and rodent-specific hepatic tumors. This mode of action and the potential human relevance was explored *in vivo* using rodent and cynomolgus monkey models and *in vitro* using murine and human liver spheroids. Wild type (WT) and CAR/pregnane X receptor (PXR) knockout mice (CAR/PXR KO) were exposed to RG7090 for 8 consecutive days. Analysis of liver lysates revealed induction of Cyp2b mRNA and enzyme activity, a known activation marker of CAR, in WT but not in CAR/PXR KO animals. A series of proliferative genes were upregulated in WT mice only, and immunohistochemistry data showed increased cell proliferation exclusively in WT mice. In addition, primary mouse liver spheroids were challenged with RG7090 in the presence or absence of modified antisense oligonucleotides inhibiting CAR and/or PXR mRNA, showing a concentration-dependent Cyp2b mRNA induction only if CAR was not repressed. On the contrary, neither human liver spheroids nor cynomolgus monkeys exposed to RG7090 triggered CYP2B mRNA upregulation. Our data suggested RG7090 to be a rodent-specific CAR activator, and that CAR activation

細胞の病巣を示した。追加の証拠は、非遺伝毒性およびげっ歯類特異的肝腫瘍の確立されたプロモーターである構成的アンドロスタン受容体 (CAR) の活性化を指しています。この動作モードと潜在的な人間の関連性は、げっ歯類とカニクイザルのモデルを使用して *in vivo* で、マウスと人間の肝臓のスフェロイドを使用して *in vitro* で探索されました。野生型 (WT) と CAR / プレグナン X 受容体 (PXR) ノックアウトマウス (CAR / PXR KO) は、RG7090 に 8 日間連続して曝露されました。肝臓溶解物の分析により、Cyp2b mRNA および酵素活性、CAR の既知の活性化マーカーである WT での誘導が明らかになったが、CAR / PXR KO 動物では誘導されなかった。一連の増殖性遺伝子は WT マウスのみで上方制御され、免疫組織化学データは WT マウスでのみ細胞増殖の増加を示した。さらに、CAR が抑制されなかった場合にのみ濃度依存の Cyp2b mRNA 誘導を示す、CAR および/または PXR mRNA を阻害する修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドの存在下または非存在下で、初代マウス肝スフェロイドを RG7090 でチャレンジしました。逆に、RG7090 にさらされたヒト肝スフェロイドもカニクイザルも、CYP2B mRNA のアップレギュレーションを引き起こしませんでした。私たちのデータは、RG7090 がげっ歯類固有の CAR 活性化因子であることを示唆しており、CAR の活性化とその下流プロセスは、*in vivo* で検出された肝細胞形成の変化の病巣に関与していた。さらに、最終的に CAR / PXR KO マウスを使用した *in vivo* 調査に取って代わることができる、CAR ノックダウン実験に肝スフェロイド

Google Translation/AETC Trial

and its downstream processes were involved in the foci of altered hepatocytes formation detected <i>in vivo</i> . Furthermore, we demonstrated the potential of a new <i>in vitro</i> approach using liver spheroids and antisense oligonucleotides for CAR knockdown experiments, which could eventually replace <i>in vivo</i> investigations using CAR/PXR KO mice.	とアンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した新しい <i>in vitro</i> アプローチの可能性を示しました。
--	---

[Evaluation of 5-day *In Vivo* Rat Liver and Kidney With High-throughput Transcriptomics for Estimating Benchmark Doses of Apical Outcomes](#)

William M Gwinn, Scott S Auerbach, Fred Parham, Matthew D Stout, Suramya Waidyanatha ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 343–354,

Original	Google translation
A 5-day <i>in vivo</i> rat model was evaluated as an approach to estimate chemical exposures that may pose minimal risk by comparing benchmark dose (BMD) values for transcriptional changes in the liver and kidney to BMD values for toxicological endpoints from traditional toxicity studies. Eighteen chemicals, most having been tested by the National Toxicology Program in 2-year bioassays, were evaluated. Some of these chemicals are potent hepatotoxicants (eg, DE71, PFOA, and furan) in rodents, some exhibit toxicity but have minimal hepatic effects (eg, acrylamide and α,β -thujone), and some exhibit little overt toxicity (eg, ginseng and milk thistle extract) based	5 日間の <i>in vivo</i> ラットモデルは、肝臓と腎臓の転写変化のベンチマーク用量 (BMD) 値を従来の毒性試験の毒性学的エンドポイントの BMD 値と比較することにより、最小限のリスクをもたらす可能性のある化学物質暴露を推定するアプローチとして評価されました。18 種類の化学物質が、ほとんどが 2 年間のバイオアッセイで National Toxicology Program によってテストされており、評価されました。これらの化学物質のいくつかはげっ歯類において強力な肝毒性物質 (例、DE71、PFOA、およびフラン) であり、毒性を示すが肝臓への影響は最小限である (例、アクリルアミドおよび α 、 β -ツジヨース)、および明白な毒性をほとんど示さない (例：朝鮮人参) およびアザミ抽出物) は、伝統的な毒性評価に基づい

Google Translation/AETC Trial

on traditional toxicological evaluations. Male Sprague Dawley rats were exposed once daily for 5 consecutive days by oral gavage to 8–10 dose levels for each chemical. Liver and kidney were collected 24 h after the final exposure and total RNA was assayed using high-throughput transcriptomics (HTT) with the rat S1500+ platform. HTT data were analyzed using BMD Express 2 to determine transcriptional gene set BMD values. BMDS was used to determine BMD values for histopathological effects from chronic or subchronic toxicity studies. For many of the chemicals, the lowest transcriptional BMDs from the 5-day assays were within a factor of 5 of the lowest histopathological BMDs from the toxicity studies. These data suggest that using HTT in a 5-day <i>in vivo</i> rat model provides reasonable estimates of BMD values for traditional apical endpoints. This approach may be useful to prioritize chemicals for further testing while providing actionable data in a timely and cost-effective manner.	ています。オスの Sprague Dawley ラットは、各化学物質について 8~10 の用量レベルで経口強制飼養により 5 日間連続して 1 日 1 回曝露された。最終曝露の 24 時間後に肝臓と腎臓を採取し、ラット S1500 +プラットフォームでハイスループットトランスクリプトミクス (HTT) を使用してトータル RNA をアッセイしました。HTT データを BMD Express 2 を使用して分析し、転写遺伝子セットの BMD 値を決定しました。BMDS は、慢性または亜慢性毒性試験からの組織病理学的影響の BMD 値を決定するために使用されました。多くの化学物質について、5 日間のアッセイからの最低の転写 BMD は、毒性研究からの最低の組織病理学的 BMD の 5 倍以内でした。これらのデータは、5 日間の <i>in vivo</i> ラットモデルで HTT を使用すると、従来の先端のエンドポイントの BMD 値の合理的な推定値が得られることを示唆しています。このアプローチは、タイムリーで費用対効果の高い方法で実用的なデータを提供しながら、さらなるテストのために化学物質に優先順位を付けるのに役立ちます。
---	--

Environmental Toxicology

[Biotransformation Capacity of Zebrafish \(*Danio rerio*\) Early Life Stages: Functionality of the Mercapturic Acid Pathway](#)

Alena Tierbach, Ksenia J Groh, Ren? Sch?nenberger, Kristin Schirmer, Marc J -F Suter

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 355–365,

Original	Google translation
Zebrafish (<i>Danio rerio</i>) early life stages	ゼブラフィッシュ (<i>Danio rerio</i>) の初期ラ

Google Translation/AETC Trial

offer a versatile model system to study the efficacy and safety of drugs or other chemicals with regard to human and environmental health. This is because, aside from the well-characterized genome of zebrafish and the availability of a broad range of experimental and computational research tools, they are exceptionally well suited for high-throughput approaches. Yet, one important pharmacokinetic aspect is thus far only poorly understood in zebrafish embryo and early larvae: their biotransformation capacity. Especially, biotransformation of electrophilic compounds is a critical pathway because they easily react with nucleophile molecules, such as DNA or proteins, potentially inducing adverse health effects. To combat such adverse effects, conjugation reactions with glutathione and further processing within the mercapturic acid pathway have evolved. We here explore the functionality of this pathway in zebrafish early life stages using a reference substrate (1-chloro-2,4-dinitrobenzene, CDNB). With this work, we show that zebrafish embryos can biotransform CDNB to the respective glutathione conjugate as early as 4 h postfertilization. At all examined life stages, the glutathione conjugate is further biotransformed to the last metabolite of the mercapturic acid pathway, the mercapturate, which is slowly excreted. Being able to

イフステージは、人間や環境の健康に関する薬物やその他の化学物質の有効性と安全性を研究するための多目的なモデルシステムを提供します。これは、ゼブラフィッシュの十分に特徴付けられたゲノムと、幅広い実験および計算研究ツールの可用性を除けば、ハイスループットアプローチに非常に適しているためです。しかし、1つの重要な薬物動態学的側面は、ゼブラフィッシュの胚と初期の幼虫でこれまでほとんど理解されていません：それらの生体内変換能力。特に、求電子化合物の生体内変換は、DNA やタンパク質などの求核分子と容易に反応し、健康に悪影響を及ぼす可能性があるため、重要な経路です。そのような悪影響に対抗するために、グルタチオンとの抱合反応およびメルカプツール酸経路内でのさらなる処理が進化した。ここでは、参照基質（1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン、CDNB）を使用して、ゼブラフィッシュの初期ライフステージにおけるこの経路の機能を探索します。この研究により、ゼブラフィッシュの胚が、CDNB をそれぞれのグルタチオン抱合体に早くも 4 時間後の受精に生体内変換できることを示しています。調査されたすべてのライフステージで、グルタチオン抱合体はさらにゆっくりと排泄されるメルカプツール酸経路の最後の代謝物であるメルカプツレートに生体内変換されます。メルカプツール酸経路内で求電子試薬を生体内変換できることは、ゼブラフィッシュの初期ライフステージが、グルタチオン抱合とメルカプクラートの形成を介して生体異物化合物を処理する可能性があることを示しています。ゼブラフィッシュの初期ライフステージにおけるこの化学的

Google Translation/AETC Trial

biotransform electrophiles within the mercapturic acid pathway shows that zebrafish early life stages possess the potential to process xenobiotic compounds through glutathione conjugation and the formation of mercapturates. The presence of this chemical biotransformation and clearance route in zebrafish early life stages supports the application of this model in toxicology and chemical hazard assessment.	生体内変化とクリアランスルートの存在は、毒物学と化学物質の危険性評価におけるこのモデルのアプリケーションをサポートします。
---	---

[Functional Pathway Identification With CRISPR/Cas9 Genome-wide Gene Disruption in Human Dopaminergic Neuronal Cells Following Chronic Treatment With Dieldrin](#)

Max Russo, Amin Sobh, Ping Zhang, Alex Loguinov, Abderrahmane Tagmount ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 366–381,

Original	Google translation
Organochlorine pesticides, once widely used, are extremely persistent and bio-accumulative in the environment. Epidemiological studies have implicated that environmental exposure to organochlorine pesticides including dieldrin is a risk factor for the development of Parkinson's disease. However, the pertinent mechanisms of action remain poorly understood. In this study, we carried out a genome-wide (Brunello library, 19 114 genes, 76 411 sgRNAs) CRISPR/Cas9 screen in human dopaminergic SH-SY5Y neuronal cells	有機塩素系農薬は、かつて広く使用されていましたが、環境に非常に残留し、生体内に蓄積されます。疫学研究は、ディルドリンを含む有機塩素系農薬への環境曝露がパーキンソン病の発症の危険因子であることを示唆しています。ただし、適切な作用メカニズムはよくわかっていません。この研究では、細胞経路を特定するためにディルドリンで慢性治療（30日）に曝されたヒトドーパミン作動性 SH-SY5Y 神経細胞で、ゲノム全体（ブルネロライブラリ、19 114 遺伝子、76 411 sgRNA）CRISPR / Cas9 スクリーンを実施しました機能的に慢性細胞毒性に関連しています。私たちの結果は、

Google Translation/AETC Trial

<p>exposed to a chronic treatment (30 days) with dieldrin to identify cellular pathways that are functionally related to the chronic cellular toxicity. Our results indicate that dieldrin toxicity was enhanced by gene disruption of specific components of the ubiquitin proteasome system as well as, surprisingly, the protein degradation pathways previously implicated in inherited forms of Parkinson's disease, centered on Parkin. In addition, disruption of regulatory components of the mTOR pathway which integrates cellular responses to both intra- and extracellular signals and is a central regulator for cell metabolism, growth, proliferation, and survival, led to increased sensitivity to dieldrin-induced cellular toxicity. This study is one of the first to apply a genome-wide CRISPR/Cas9-based functional gene disruption screening approach in an adherent neuronal cell line to globally decipher cellular mechanisms that contribute to environmental toxicant-induced neurotoxicity and provides novel insight into the dopaminergic neurotoxicity associated with chronic exposure to dieldrin.</p>	<p>ディルドリンの毒性は、ユビキチンプロテアソームシステムの特定の構成要素の遺伝子破壊によって増強されただけでなく、驚くべきことに、以前はパーキンソン病を中心とする遺伝型のパーキンソン病に関与していたタンパク質分解経路も増強したことを示しています。さらに、細胞内と細胞外の両方の信号に対する細胞応答を統合し、細胞の代謝、成長、増殖、生存の中心的な調節因子である mTOR 経路の調節成分の破壊により、ディルドリン誘発細胞毒性に対する感受性が高まりました。この研究は、付着性神経細胞株にゲノム全体の CRISPR / Cas9 ベースの機能遺伝子破壊スクリーニングアプローチを適用して、環境毒物誘発性神経毒性に寄与する細胞メカニズムをグローバルに解読し、ドーパミン作動性神経毒性への新しい洞察を提供する最初の 1 つですディルドリンへの慢性暴露に関連。</p>
--	--

Genetic and Epigenetic Toxicology

[Genetic Determinants of Reduced Arsenic Metabolism Efficiency in the 10q24.32 Region Are Associated With Reduced AS3MT Expression in Multiple Human Tissue Types](#)

Meytal Chernoff, Lin Tong, Kathryn Demanelis, Donald Vander Griend, Habib Ahsan ...

Google Translation/AETC Trial

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 382–395,

Original	Google translation
<p>Approximately 140 million people worldwide are exposed to inorganic arsenic through contaminated drinking water. Chronic exposure increases risk for cancers as well as cardiovascular, respiratory, and neurologic diseases. Arsenic metabolism involves the <i>AS3MT</i> (arsenic methyltransferase) gene, and arsenic metabolism efficiency (AME, measured as relative concentrations of arsenic metabolites in urine) varies among individuals. Inherited genetic variation in the 10q24.32 region, containing <i>AS3MT</i>, influences AME, but the mechanisms remain unclear. To better understand these mechanisms, we use tissue-specific expression data from GTEx (Genotype-tissue Expression project) to identify <i>cis</i>-eQTLs (expression quantitative trait loci) for <i>AS3MT</i> and other nearby genes. We combined these data with results from a genome-wide association study of AME using “colocalization analysis,” to determine if 10q24.32 SNPs (single nucleotide polymorphisms) that affect AME also affect expression of <i>AS3MT</i> or nearby genes. These analyses identified <i>cis</i>-eQTLs for <i>AS3MT</i> in 38 tissue types. Colocalization results suggest that the casual variant represented by AME lead SNP rs4919690 impacts expression of <i>AS3MT</i> in 13 tissue types (> 80%</p>	<p>世界中で約 1 億 4 千万人が汚染された飲料水を通じて無機ヒ素に曝露しています。慢性的な曝露は、がんや心血管疾患、呼吸器疾患、神経疾患のリスクを高めます。ヒ素代謝には <i>AS3MT</i> (ヒ素メチルトランスフェラーゼ) 遺伝子が関与しており、ヒ素代謝効率 (AME、尿中のヒ素代謝物の相対濃度として測定) は個人差があります。 <i>AS3MT</i> を含む 10q24.32 領域で継承された遺伝的変異は AME に影響しますが、メカニズムは不明なままです。これらのメカニズムをよりよく理解するために、GTEx (遺伝子型-組織発現プロジェクト) からの組織固有の発現データを使用して、<i>AS3MT</i> および他の近くの遺伝子の <i>cis</i>-eQTL (発現量の形質遺伝子座) を特定します。これらのデータを「共局在分析」を使用した AME のゲノムワイド関連研究の結果と組み合わせて、AME に影響を与える 10q24.32 SNP (一塩基多型) が <i>AS3MT</i> または近くの遺伝子の発現にも影響を与えるかどうかを判断しました。これらの分析により、38 種類の組織で <i>AS3MT</i> の <i>cis</i>-eQTL が特定されました。共局在化の結果は、AME リード SNP rs4919690 によって表されるカジュアルバリエントが、13 種類の組織で <i>AS3MT</i> の発現に影響を与えることを示唆しています (> 80% の確率)。私たちの結果は、この因果的 SNP が近くの遺伝子の発現を調節/共調節することも示唆しています: BORCS7 (43 組織)、NT5C2 (2 組織)、CYP17A1-AS1 (1 組織)、および RP11-724N1.1 (1 組織)。AME の減少に関連する rs4919690 対立遺</p>

Google Translation/AETC Trial

probability). Our results suggest this causal SNP also regulates/coregulates expression of nearby genes: <i>BORCS7</i> (43 tissues), <i>NT5C2</i> (2 tissues), <i>CYP17A1-AS1</i> (1 tissue), and <i>RP11-724N1.1</i> (1 tissue). The rs4919690 allele associated with decreased AME is associated with decreased expression of <i>AS3MT</i> (and other coregulated genes). Our study provides a potential biological mechanism for the association between 10q24.32 variation and AME and suggests that the causal variant, represented by rs4919690, may impact AME (as measured in urine) through its effects on arsenic metabolism occurring in multiple tissue types.	伝子は、AS3MT (および他の共調節遺伝子) の発現の減少に関連しています。私たちの研究は、10q24.32 変動と AME の間の関連の潜在的な生物学的メカニズムを提供し、rs4919690 で表される原因変異が、複数の組織タイプで発生するヒ素代謝への影響を通じて AME (尿で測定) に影響を与える可能性があることを示唆しています。
--	--

[Single-Cell Analysis of the Gene Expression Effects of Developmental Lead \(Pb\) Exposure on the Mouse Hippocampus](#)

Kelly M Bakulski, John F Dou, Robert C Thompson, Christopher Lee, Lauren Y Middleton ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 396–409,

Original	Google translation
Lead (Pb) exposure is ubiquitous with permanent neurodevelopmental effects. The hippocampus brain region is involved in learning and memory with heterogeneous cellular composition. The hippocampus cell type-specific responses to Pb are unknown. The objective of this study is to examine perinatal Pb treatment effects on adult hippocampus gene expression, at the level of individual	鉛 (Pb) への曝露は至る所にあり、永久的な神経発達への影響があります。海馬の脳の領域は、異種の細胞構成で学習と記憶に関与しています。Pb への海馬細胞タイプ固有の応答は不明です。この研究の目的は、成体海馬の遺伝子発現に対する周産期の Pb 治療効果を個々の細胞レベルで調べることです。離乳期を通じて交配する 2 週間前に、コントロール水または Pb の生理的に適切なレベル (母体の飲用水では 32

Google Translation/AETC Trial

cells. In mice perinatally exposed to control water or a human physiologically relevant level (32 ppm in maternal drinking water) of Pb, 2 weeks prior to mating through weaning, we tested for hippocampus gene expression and cellular differences at 5 months of age. We sequenced RNA from 5258 hippocampal cells to (1) test for treatment gene expression differences averaged across all cells, (2) compare cell cluster composition by treatment, and (3) test for treatment gene expression and pathway differences within cell clusters. Gene expression patterns revealed 12 hippocampus cell clusters, mapping to major expected cell types (eg, microglia, astrocytes, neurons, and oligodendrocytes). Perinatal Pb treatment was associated with 12.4% more oligodendrocytes ($p = 4.4 \times 10^{-21}$) in adult mice. Across all cells, Pb treatment was associated with expression of cell cluster marker genes. Within cell clusters, Pb treatment ($q < 0.05$) caused differential gene expression in endothelial, microglial, pericyte, and astrocyte cells. Pb treatment upregulated protein folding pathways in microglia ($p = 3.4 \times 10^{-9}$) and stress response in oligodendrocytes ($p = 3.2 \times 10^{-5}$). Bulk tissue analysis may be influenced by changes in cell type composition, obscuring effects within vulnerable cell types. This study serves as a biological reference for future single-cell toxicant

ppm) に出生前に暴露したマウスで、5 か月齢の海馬遺伝子発現と細胞の違いをテストしました。5258 海馬細胞からの RNA のシーケンスを行い、(1) すべての細胞で平均した治療遺伝子発現の違いをテストし、(2) 治療によって細胞クラスターの構成を比較し、(3) 細胞クラスター内の治療遺伝子発現と経路の違いをテストしました。遺伝子発現パターンにより、12 の海馬細胞クラスターが明らかになり、予想される主要な細胞タイプ（ミクログリア、アストロサイト、ニューロン、オリゴデンドロサイトなど）にマッピングされました。周産期の Pb 治療は、成体マウスのオリゴデンドロサイト ($p = 4.4 \times 10^{-21}$) の 12.4% 増加と関連していました。すべての細胞において、Pb 処理は細胞クラスターマーカー遺伝子の発現と関連していた。細胞クラスター内で、Pb 処理 ($q < 0.05$) は、内皮細胞、ミクログリア細胞、周皮細胞、および星状細胞の遺伝子発現の差異を引き起こしました。Pb 処理は、ミクログリアにおけるタンパク質フォールディング経路 ($p = 3.4 \times 10^{-9}$) とオリゴデンドロサイトにおけるストレス応答 ($p = 3.2 \times 10^{-5}$) を上方制御しました。バルク組織分析は、細胞型組成の変化によって影響を受け、脆弱な細胞型内の影響を不明瞭にする可能性があります。この研究は、最終的に認知と行動に対する分子の影響を特徴付けるために、将来の単一細胞毒性研究の生物学的参考資料として役立ちます。

Google Translation/AETC Trial

studies, to ultimately characterize molecular effects on cognition and behavior.

Immunotoxicology

[Lead Impairs the Development of Innate Lymphoid Cells by Impeding the Differentiation of Their Progenitors](#)

Tingting Zhu, Yifan Zhao, Peng Zhang, Yiming Shao, Jinyi He ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 410–422,

Original	Google translation
Lead (Pb) is a heavy metal toxic to the immune system, yet the influence of Pb on innate lymphoid cells (ILC) remains to be defined. In this study, we found that occupationally relevant level of Pb exposure impaired ILC development at the progenitor level by activating Janus Kinase1. C57BL/6 mice treated with 1250 ppm, but not 125 ppm Pb acetic via drinking water for 8 weeks had reduced number of mature ILC, which was not caused by increased apoptosis or suppressed proliferation. Conversely, Pb increased the number of innate lymphoid cell progenitors (ILCP) in the bone marrow. The discordant observation indicated that an obstruction of ILCP differentiation into mature ILC during Pb exposure existed. Pb directly acted on ILCP to suppress their proliferation, indicating that ILCP were less activated during Pb exposure. Reciprocal ILCP transplantation assay confirmed that Pb impeded the differentiation of ILCP into	鉛 (Pb) は免疫系に有害な重金属ですが、自然リンパ球 (ILC) に対する Pb の影響はまだ明らかにされていません。この研究では、職業的に関連するレベルの Pb 曝露が、Janus Kinase1 を活性化することにより、前駆細胞レベルでの ILC 発生を損なうことを発見しました。C57BL/6 マウスは、125 µppm ではなく 125 µppm の Pb 酢酸を 8 週間飲み水で処理すると、成熟した ILC の数が減少しましたが、これはアポトーシスの増加や増殖の抑制が原因ではありませんでした。逆に、Pb は骨髄の先天性リンパ球前駆細胞 (ILCP) の数を増加させました。不一致な観察は、Pb 曝露中に ILCP が成熟 ILC に分化するのが妨害されていることを示した。Pb は ILCP に直接作用してその増殖を抑制しました。これは、Pb 曝露中に ILCP の活性化が低下したことを示しています。ILCP は、対照のレシピエントと比較して、鉛で処理されたレシピエントでは成熟した ILC が少ないため、相互の ILCP 移植アッセイにより、鉛が ILCP から成熟した ILC への分化を妨げることが確認されました。In vitro アッセイは、Pb 曝露による ILCP 分化

Google Translation/AETC Trial

<p>mature ILC, as ILCP gave rise to fewer mature ILC in Pb-treated recipients compared with control recipients. <i>In vitro</i> assays suggested that the obstruction of ILCP differentiation by Pb exposure was due to increased activation of Janus Kinase1. Thus, Pb impeded ILCP differentiation into mature ILC to result in an accumulation of ILCP in the bone marrow and the resultant decreased number of mature ILC in lymphoid and nonlymphoid tissues in mice. Moreover, by analyses of ILC and ILCP in peripheral blood mononuclear cells of human subjects occupationally exposed to Pb, we revealed that Pb might also impede the development of ILC in human.</p>	<p>の妨害は、Janus Kinase1 の活性化の増加が原因であると示唆しました。したがって、鉛は ILCP の成熟 ILC への分化を妨害し、骨髄に ILCP が蓄積し、マウスのリンパ組織および非リンパ組織の成熟 ILC の数が減少しました。さらに、Pb に職業的に暴露されたヒト被験者の末梢血単核細胞における ILC および ILCP の分析により、Pb もヒトにおける ILC の発生を妨害する可能性があることを明らかにしました。</p>
---	--

[The GARDpotency Assay for Potency-Associated Subclassification of Chemical Skin Sensitizers—Rationale, Method Development, and Ring Trial Results of Predictive Performance and Reproducibility](#)

Robin Gradin, Angelica Johansson, Andy Forreryd, Emil Aaltonen, Anders Jerre ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 423–432,

Original	Google translation
<p>Proactive identification and characterization of hazards attributable to chemicals are central aspects of risk assessments. Current legislations and trends in predictive toxicology advocate a transition from <i>in vivo</i> methods to nonanimal alternatives. For skin sensitization assessment, several OECD</p>	<p>化学物質に起因するハザードの事前の識別と特性評価は、リスク評価の中心的な側面です。現在の法律と予測毒物学の傾向は、<i>in vivo</i> 法から動物以外の代替法への移行を提唱しています。皮膚感作性評価については、ハザード特定のためにいくつかの OECD 検証済みの代替案が存在しますが、感作性に関連するリスクを正確に特徴付け</p>

Google Translation/AETC Trial

validated alternatives exist for hazard identification, but nonanimal methods capable of accurately characterizing the risks associated with sensitizing potency are still lacking. The GARD (Genomic Allergen Rapid Detection) platform utilizes exposure-induced gene expression profiles of a dendritic-like cell line in combination with machine learning to provide hazard classifications for different immunotoxicity endpoints. Recently, a novel genomic biomarker signature displaying promising potency-associated discrimination between weak and strong skin sensitizers was proposed. Here, we present the adaptation of the defined biomarker signature on a gene expression analysis platform suited for routine acquisition, confirm the validity of the proposed biomarkers, and define the GARDpotency assay for prediction of skin sensitizer potency. The performance of GARDpotency was validated in a blinded ring trial, in accordance with OECD guidance documents. The cumulative accuracy was estimated to 88.0% across 3 laboratories and 9 independent experiments. The within-laboratory reproducibility measures ranged between 62.5% and 88.9%, and the between-laboratory reproducibility was estimated to 61.1%. Currently, no direct or systematic cause for the observed inconsistencies between the laboratories has been identified. Further

ることができる非動物法はまだ欠けています。 GARD (Genomic Allergen Rapid Detection) プラットフォームは、機械学習と組み合わせて樹状突起様細胞株の曝露誘発遺伝子発現プロファイルを利用して、さまざまな免疫毒性エンドポイントのハザード分類を提供します。最近、有望な効力に関連する弱い皮膚感作物質と強い皮膚感作物質の区別を示す新規のゲノムバイオマーカーシグネチャが提案されました。ここでは、ルーチンの取得に適した遺伝子発現分析プラットフォーム上で定義されたバイオマーカー署名の適応を提示し、提案されたバイオマーカーの有効性を確認し、皮膚感作物質の効力を予測するための GARDpotency アッセイを定義します。 GARDpotency のパフォーマンスは、OECD ガイダンスドキュメントに従って、ブラインドリング試験で検証されました。累積精度は、3つの研究所と9つの独立した実験で88.0%と推定されました。実験室内の再現性測定は62.5%から88.9%の範囲で、実験室間再現性は61.1%と推定されました。現在、実験室間で観察された矛盾の直接的または体系的な原因は特定されていません。導入された変動の原因をさらに調査すると、再現性が向上する可能性があります。結論として、in vitro GARDpotency アッセイは、皮膚感作物質のハザード特性評価のための非動物代替品の開発のための前進を構成します。

Google Translation/AETC Trial

investigations into the sources of introduced variability will potentially allow for increased reproducibility. In conclusion, the <i>in vitro</i> GARDpotency assay constitutes a step forward for development of nonanimal alternatives for hazard characterization of skin sensitizers.	
--	--

Neurotoxicology

[Coordinated Action of miR-146a and Parkin Gene Regulate Rotenone-induced Neurodegeneration](#)

Abhishek Jauhari, Tanisha Singh, Saumya Mishra, Jai Shankar, Sanjay Yadav

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 433–445,

Original	Google translation
Mitochondrial dysfunction is a common cause in pathophysiology of different neurodegenerative diseases. Elimination of dysfunctional and damaged mitochondria is a key requirement for maintaining homeostasis and bioenergetics of degenerating neurons. Using global microRNA (miRNA) profiling in a systemic rotenone model of Parkinson's disease, we have identified miR-146a as upmost-regulated miRNA, which is known as inflammation regulatory miRNA. Here, we report the role of activated nuclear factor kappa beta (NF- κ B) in miR-146a-mediated downregulation of Parkin protein, which inhibits clearance of damaged mitochondria and induces neurodegeneration. Our studies have	ミトコンドリア機能障害は、さまざまな神経変性疾患の病態生理における一般的な原因です。機能不全および損傷したミトコンドリアの排除は、変性ニューロンの恒常性および生体エネルギーを維持するための重要な要件です。パーキンソン病の全身性ロテノンモデルでグローバル microRNA (miRNA) プロファイリングを使用して、miR-146a を炎症調節 miRNA として知られる、最も調節された miRNA として識別しました。ここでは、損傷したミトコンドリアのクリアランスを阻害し、神経変性を誘発するパーキンタンパク質の miR-146a を介したダウンレギュレーションにおける活性化核因子カッパベータ (NF- κ B) の役割を報告します。4 週間のロテノン暴露 (2.5 mg / kg b.wt) により、1 歳のラットの脳に酸化的不均衡を介した NF- κ B 活性化が誘発されることが、私たちの研究で示されま

Google Translation/AETC Trial

<p>shown that 4-week rotenone exposure (2.5 mg/kg b.wt) induced oxidative imbalance-mediated NF-κB activation in 1 - year - old rat's brain. Activated NF-κB binds in promoter region of miR-146a gene and induces its transcription, which downregulates levels of Parkin protein. Decreased amount of Parkin protein results in accumulation of damaged and dysfunctional mitochondria, which further promotes the generation of reactive oxygen species in degenerating neurons. In conclusion, our studies have identified direct role of NF-κB-mediated upregulation of miR-146a in regulating mitophagy through inhibition of the Parkin gene.</p>	<p>した。活性化された NF-κB は、miR-146a 遺伝子のプロモーター領域に結合し、パーキンタンパク質のレベルをダウンレギュレートするその転写を誘導します。Parkin タンパク質の量が減少すると、損傷した機能不全のミトコンドリアが蓄積し、変性したニューロンでの活性酸素種の生成がさらに促進されます。結論として、私たちの研究は、パーキン遺伝子の阻害を介してマイトファジーの調節における miR-146a の NF-κB を介したアップレギュレーションの直接的な役割を特定しました。</p>
--	---

[Manganese-induced Mitochondrial Dysfunction Is Not Detectable at Exposures Below the Acute Cytotoxic Threshold in Neuronal Cell Types](#)

Emily B Warren, Miles R Bryan, Patricia Morcillo, Keisha N Hardeman, Michael Aschner ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 446–459,

Original	Google translation
<p>Manganese (Mn) is an essential metal, but excessive exposures have been well-documented to culminate in neurotoxicity. Curiously, the precise mechanisms of Mn neurotoxicity are still unknown. One hypothesis suggests that Mn exerts its toxicity by inhibiting mitochondrial function, which then (if exposure levels are high and long enough) leads to cell death. Here, we</p>	<p>マンガン (Mn) は必須の金属ですが、過度の曝露は神経毒性の原因となることがよく文書化されています。奇妙なことに、Mn 神経毒性の正確なメカニズムはまだ不明です。1つの仮説は、Mn がミトコンドリア機能を阻害することによってその毒性を発揮することを示唆しています。ここでは、マンガンに対する異なる感受性が知られているハンチントン病細胞モデル (STHdhQ7 / Q7 および STHdhQ111 / Q111 細胞) を使</p>

Google Translation/AETC Trial

used a Huntington's disease cell model with known differential sensitivities to manganese—*STHdh*^{Q7/Q7} and *STHdh*^{Q111/Q111} cells—to examine the effects of acute Mn exposure on mitochondrial function. We determined toxicity thresholds for each cell line using both changes in cell number and caspase-3/7 activation. We used a range of acute Mn exposures (0–300 μ M), both above and below the cytotoxic threshold, to evaluate mitochondria-associated metabolic balance, mitochondrial respiration, and substrate dependence. In both cell lines, we observed no effect on markers of mitochondrial function at subtoxic Mn exposures (below detectable levels of cell death), yet at supratoxic exposures (above detectable levels of cell death) mitochondrial function significantly declined. We validated these findings in primary striatal neurons. In cell lines, we further observed that subtoxic Mn concentrations do not affect glycolytic function or major intracellular metabolite quantities. These data suggest that in this system, Mn exposure impairs mitochondrial function only at concentrations coincident with or above the initiation of cell death and is not consistent with the hypothesis that mitochondrial dysfunction precedes or induces Mn cytotoxicity.

用して、ミトコンドリア機能に対する急性マンガンの曝露の影響を調べました。細胞数の変化とカスパーゼ 3/7 活性化の両方を使用して、各細胞株の毒性閾値を決定しました。私たちは、ミトコンドリアに関連する代謝バランス、ミトコンドリア呼吸、および基質依存性を評価するために、細胞毒性閾値の上下にある一連の急性 Mn 曝露 (0–300 μ M) を使用しました。両方の細胞株で、亜毒性 Mn 曝露 (検出可能なレベルの細胞死を下回る) でミトコンドリア機能のマーカーに影響を及ぼさないが、超毒性曝露 (検出可能なレベルの細胞死) ではミトコンドリア機能が有意に低下しました。私たちは、これらの発見を一次線条体ニューロンで検証しました。細胞株では、亜毒性の Mn 濃度は解糖機能や主要な細胞内代謝産物の量に影響を与えないことをさらに観察しました。これらのデータは、このシステムでは、Mn 曝露が細胞死の開始と同時またはそれ以上の濃度でのみミトコンドリア機能を損ない、ミトコンドリア機能障害が Mn 細胞毒性に先行または誘導するという仮説と一致しないことを示唆しています。

Regulatory Science, Risk Assessment, and Decision Making

[Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Risk Assessment: Case](#)

Google Translation/AETC Trial

[Study With Pyrethroids](#)

Pankajini Mallick, Gina Song, Alina Y Efremenko, Salil N Pendse, Moire R Creek ...

Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, August 2020, Pages 460–469,

Original	Google translation
<p>The assessment of potentially sensitive populations is an important application of risk assessment. To address the concern for age-related sensitivity to pyrethroid insecticides, life-stage physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling supported by <i>in vitro</i> to <i>in vivo</i> extrapolation was conducted to predict age-dependent changes in target tissue exposure to 8 pyrethroids. The purpose of this age-dependent dosimetry was to calculate a Data-derived Extrapolation Factor (DDEF) to address age-related pharmacokinetic differences for pyrethroids in humans. We developed a generic human PBPK model for pyrethroids based on our previously published rat model that was developed with <i>in vivo</i> rat data. The results demonstrated that the age-related differences in internal exposure to pyrethroids in the brain are largely determined by the differences in metabolic capacity and in physiology for pyrethroids between children and adults. The most important conclusion from our research is that, given an identical external exposure, the internal (target tissue) concentration is equal or lower in children than in adults in response to the</p>	<p>潜在的に敏感な集団の評価は、リスク評価の重要なアプリケーションです。ピレスロイド系殺虫剤に対する加齢に伴う感受性の懸念に対処するために、生体組織から生体外への外挿法によってサポートされるライフステージの生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデリングを実施して、8 ピレスロイドへの標的組織曝露の年齢依存性変化を予測しました。この年齢依存の線量測定の目的は、人間のピレスロイドの年齢に関連した薬物動態の違いに対処するためのデータ導出外挿係数 (DDEF) を計算することでした。In vivo ラットデータで開発された以前に公開されたラットモデルに基づいて、ピレスロイドの一般的なヒト PBPK モデルを開発しました。結果は、脳内のピレスロイドへの内部曝露の年齢関連の違いは、主に代謝能力の違いと子供と大人の間のピレスロイドの生理学の違いによって決まることを示しました。私たちの研究からの最も重要な結論は、同じ外部被ばくを与えられた場合、内部 (標的組織) 濃度は、ピレスロイドへの同じレベルのばく露に反応して、成人よりも子供で等しいかまたは低いということです。私たちの結果は、8 つのピレスロイドを含むライフステージ PBPK モデルの使用に基づいて、DDEF 値が基本的に 1 に近く、その結果、加齢に伴う薬物動態の差が 1 の DDEF になることを示しています。これらのピレスロイドの加</p>

Google Translation/AETC Trial

same level of exposure to a pyrethroid. Our results show that, based on the use of the life-stage PBPK models with 8 pyrethroids, DDEF values are essentially close to 1, resulting in a DDEF for age-related pharmacokinetic differences of 1. For risk assessment purposes, this indicates that no additional adjustment factor is necessary to account for age-related pharmacokinetic differences for these pyrethroids.	齢に伴う薬物動態の違いを説明するには、追加の調整係数が必要です。
--	----------------------------------