

Contemporary Review

[Novel Therapeutic Approaches Against Acetaminophen-induced Liver Injury and Acute Liver Failure](#)

Hartmut Jaeschke, Jephthe Y Akakpo, David S Umbaugh, Anup Ramachandran

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 159–167,

Original	Google translation
<p>Liver injury and acute liver failure caused by acetaminophen (APAP, N-acetyl-<i>p</i>-aminophenol, paracetamol) overdose is a significant clinical problem in most western countries. The only clinically approved antidote is N-acetylcysteine (NAC), which promotes the recovery of hepatic GSH. If administered during the metabolism phase, GSH scavenges the reactive metabolite N-acetyl-<i>p</i>-benzoquinone imine. More recently, it was shown that NAC can also reconstitute mitochondrial GSH levels and scavenge reactive oxygen/peroxynitrite and can support mitochondrial bioenergetics. However, NAC has side effects and may not be efficacious after high overdoses. Repurposing of additional drugs based on their alternate mechanisms of action could be a promising approach. 4-Methylpyrazole (4MP) was shown to be highly effective against APAP toxicity by inhibiting cytochrome P450 enzymes in mice and humans. In addition, 4MP is a potent c-Jun N-terminal kinase inhibitor</p>	<p>アセトアミノフェン (APAP、N-アセチル-<i>p</i>-アミノフェノール、パラセタモール) の過剰摂取によって引き起こされる肝障害と急性肝不全は、ほとんどの西欧諸国で重大な臨床問題です。臨床的に承認された唯一の解毒剤は、肝臓の GSH の回復を促進する N-アセチルシステイン (NAC) です。代謝段階で投与された場合、GSH は反応性代謝物 N-アセチル-<i>p</i>-ベンゾキノニンイミンを除去します。最近になって、NAC はミトコンドリアの GSH レベルを再構成し、反応性酸素/ペルオキシ亜硝酸を除去することができ、ミトコンドリアの生体エネルギーをサポートできることが示されました。ただし、NAC には副作用があり、高用量を過剰投与すると効果がなくなる可能性があります。代替の作用メカニズムに基づいて追加の薬物を転用することは、有望なアプローチになる可能性があります。4-メチルピラゾール (4MP) は、マウスとヒトでチトクローム P450 酵素を阻害することにより、APAP 毒性に対して非常に効果的であることが示されました。さらに、4MP は強力な c-Jun N 末端キナーゼ阻害剤であり、治療ウィンドウを拡大しています。カルマンガフォジピル (CMFP) は SOD 模倣薬であり、患者で</p>

Google translation/AETC trial

expanding its therapeutic window. Calmangafodipir (CMFP) is a SOD mimetic, which is well tolerated in patients and has the potential to be effective after severe overdoses. Other drugs approved for humans such as metformin and methylene blue were shown to be protective in mice at high doses or at human therapeutic doses, respectively. Additional protective strategies such as enhancing antioxidant activities, Nrf2-dependent gene induction and autophagy activation by herbal medicine components are being evaluated. However, at this point, their mechanistic insight is limited, and the doses used are high. More rigorous mechanistic studies are needed to advance these herbal compounds. Nevertheless, based on recent studies, 4-methylpyrazole and calmangafodipir have realistic prospects to become complimentary or even alternative antidotes to NAC for APAP overdose.	十分に許容され、重度の過剰投与後に有効になる可能性があります。メトホルミンやメチレンブルーなどの人間に承認された他の薬物は、それぞれ高用量または人間の治療用量でマウスを保護することが示されています。抗酸化活性の強化、Nrf2 依存性遺伝子誘導、生薬成分によるオートファジー活性化などの追加の保護戦略が評価されています。しかし、この時点では、彼らの機構的洞察は限られており、使用される線量は高いです。これらのハーブ化合物を進歩させるためには、より厳密な機構研究が必要です。それにもかかわらず、最近の研究に基づいて、4-メチルピラゾールとカルマンガフォジピルは、APAP 過剰摂取に対する NAC の補完的または代替の解毒剤になる現実的な見通しを持っています。
---	--

Biotransformation, Toxicokinetics, and Pharmacokinetics

[In Vitro Bioavailability of the Hydrocarbon Fractions of Dimethyl Sulfoxide Extracts of Petroleum Substances](#)

Yu-Syuan Luo, Kyle C Ferguson, Ivan Rusyn, Weihsueh A Chiu

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 168–177,

Original	Google translation
Determining the <i>in vitro</i> bioavailable concentration is a critical, yet unmet need to refine <i>in vitro</i> -to- <i>in vivo</i>	生体外でのバイオアベイラブルな濃度を決定することは、未知または可変の組成、複雑な反応生成物または生体物質 (UVCB)

Google translation/AETC trial

extrapolation for unknown or variable composition, complex reaction product or biological material (UVCB) substances. UVCBs such as petroleum substances are commonly subjected to dimethyl sulfoxide (DMSO) extraction in order to retrieve the bioactive polycyclic aromatic compound (PAC) portion for *in vitro* testing. In addition to DMSO extraction, protein binding in cell culture media and dilution can all influence *in vitro* bioavailable concentrations of aliphatic and aromatic compounds in petroleum substances. However, these *in vitro* factors have not been fully characterized. In this study, we aimed to fill in these data gaps by characterizing the effects of these processes using both a defined mixture of analytical standards containing aliphatic and aromatic hydrocarbons, as well as 4 refined petroleum products as prototypical examples of UVCBs. Each substance was extracted with DMSO, and the protein binding in cell culture media was measured by using solid-phase microextraction. Semiquantitative analysis for aliphatic and aromatic compounds was achieved via gas chromatography-mass spectrometry. Our results showed that DMSO selectively extracted PACs from test substances, and that chemical profiles of PACs across molecular classes remained consistent after extraction. With respect to protein binding, chemical profiles were retained

物質の生体外から生体内への外挿を洗練するための重要でありながら満たされていない必要性です。石油物質などの UVCB は、生体外テスト用の生理活性多環式芳香族化合物 (PAC) 部分を取得するために、ジメチルスルホキシド (DMSO) 抽出に通常かけられます。DMSO 抽出に加えて、細胞培養培地でのタンパク質結合と希釈はすべて、石油物質中の脂肪族および芳香族化合物の *in vitro* バイオアベイラブル濃度に影響を与える可能性があります。ただし、これらの *in vitro* 要因は完全に特徴付けされていません。この研究では、脂肪族炭化水素と芳香族炭化水素を含む分析標準の定義済み混合物と、UVCB の典型的な例としての 4 つの精製石油製品の両方を使用して、これらのプロセスの影響を特徴付けることにより、これらのデータのギャップを埋めることを目的としました。各物質を DMSO で抽出し、細胞培養培地でのタンパク質結合を、固相マイクロ抽出を使用して測定しました。脂肪族および芳香族化合物の半定量分析は、ガスクロマトグラフィー-質量分析を介して行われました。私たちの結果は、DMSO が試験物質から PAC を選択的に抽出し、分子クラス全体の PAC の化学プロファイルが抽出後も一貫していることを示しました。タンパク質結合に関しては、化学プロファイルは低希釈 (高濃度) で保持されましたが、希釈係数が大きい (つまり、低濃度) と、細胞培地でのタンパク質結合が高くなり、生体利用可能な PAC の最終的な化学プロファイルが変更されました。全体として、このケーススタディは、*in vitro* 試験の前の抽出手順、細胞培養液でのタンパク質結合、および希釈係数がすべて、in

Google translation/AETC trial

at a lower dilution (higher concentration), but a greater dilution factor (ie, lower concentration) resulted in higher protein binding in cell medium, which in turn altered the ultimate chemical profile of bioavailable PACs. Overall, this case study demonstrates that extraction procedures, protein binding in cell culture media, and dilution factors prior to <i>in vitro</i> testing can all contribute to determining the final bioavailable concentrations of bioactive constituents of UVCBs <i>in vitro</i> . Thus, <i>in vitro</i> -to- <i>in vivo</i> extrapolation for UVCBs may require greater attention to the concentration-dependent and compound-specific differences in recovery and bioavailability.	<i>vitro</i> での UVCB の生理活性成分の最終生物利用可能濃度の決定に寄与できることを示しています。したがって、UVCB の <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> での外挿では、回復とバイオアベイラビリティの濃度依存性と化合物固有の違いにさらに注意を払う必要があります。
--	--

Computational Toxicology and Databases

[Mechanism-Driven Read-Across of Chemical Hepatotoxicants Based on Chemical Structures and Biological Data](#)

Linlin Zhao, Daniel P Russo, Wenyi Wang, Lauren M Aleksunes, Hao Zhu

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 178–188,

Original	Google translation
Hepatotoxicity is a leading cause of attrition in the drug development process. Traditional preclinical and clinical studies to evaluate hepatotoxicity liabilities are expensive and time consuming. With the advent of critical advancements in high-throughput screening, there has been a rapid accumulation of <i>in vitro</i> toxicity data	肝毒性は、医薬品開発プロセスにおける消耗の主要な原因です。肝毒性の負債を評価するための従来の前臨床および臨床研究は、費用と時間がかかります。ハイスループットスクリーニングにおける重要な進歩の出現により、新しい医薬品および化学物質のリスク評価を通知するために利用できる <i>in vitro</i> 毒性データの急速な蓄積がありました。この目的のために、文献と公共リソ

Google translation/AETC trial

available to inform the risk assessment of new pharmaceuticals and chemicals. To this end, we curated and merged all available *in vivo* hepatotoxicity data obtained from the literature and public resources, which yielded a comprehensive database of 4089 compounds that includes hepatotoxicity classifications. After dividing the original database of chemicals into modeling and test sets, PubChem assay data were automatically extracted using an in-house data mining tool and clustered based on relationships between structural fragments and cellular responses in *in vitro* assays. The resultant PubChem assay clusters were further investigated. During the cross-validation procedure, the biological data obtained from several assay clusters exhibited high predictivity of hepatotoxicity and these assays were selected to evaluate the test set compounds. The read-across results indicated that if a new compound contained specific identified chemical fragments (ie, Molecular Initiating Event) and showed active responses in the relevant selected PubChem assays, there was potential for the chemical to be hepatotoxic *in vivo*. Furthermore, several mechanisms that might contribute to toxicity were derived from the modeling results including alterations in nuclear receptor signaling and inhibition of DNA repair. This modeling strategy can be further applied to the investigation of

ースから得られたすべての利用可能な **in vivo** 肝毒性データをキュレーションおよびマージし、肝毒性分類を含む **4089** 種類の化合物の包括的なデータベースを作成しました。化学物質の元のデータベースをモデリングとテストセットに分割した後、社内データマイニングツールを使用して **PubChem** アッセイデータが自動的に抽出され、**in vitro** アッセイにおける構造フラグメントと細胞応答の関係に基づいてクラスター化されました。得られた **PubChem** アッセイクラスターをさらに調査しました。クロスバリデーション手順の間、いくつかのアッセイクラスターから得られた生物学的データは肝毒性の高い予測性を示し、これらのアッセイはテストセット化合物を評価するために選択されました。リードアクロス結果は、新しい化合物が特定の特定された化学フラグメント（すなわち、分子開始イベント）を含み、関連する選択された **PubChem** アッセイでアクティブな応答を示した場合、化学物質が **in vivo** で肝毒性になる可能性があることを示しました。さらに、毒性の原因となるいくつかのメカニズムは、核内受容体のシグナル伝達の変化や **DNA** 修復の阻害などのモデリング結果から導き出されました。このモデリング戦略は、薬物の有効性だけでなく、他の複雑な化学毒性現象（例えば、発生毒性や生殖毒性）の調査にも適用できます。

Google translation/AETC trial

other complex chemical toxicity phenomena (eg, developmental and reproductive toxicities) as well as drug efficacy.	
---	--

[Profiling the ToxCast Library With a Pluripotent Human \(H9\) Stem Cell Line-Based Biomarker Assay for Developmental Toxicity](#)

Todd J Zurlinden, Katerine S Saili, Nathaniel Rush, Parth Kothiya, Richard S Judson ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 189–209,

Original	Google translation
The Stemina devTOX quickPredict platform is a human pluripotent stem cell-based assay that predicts the developmental toxicity potential based on changes in cellular metabolism following chemical exposure [Palmer, J. A., Smith, A. M., Egnash, L. A., Conard, K. R., West, P. R., Burrier, R. E., Donley, E. L. R., and Kirchner, F. R. (2013). Establishment and assessment of a new human embryonic stem cell-based biomarker assay for developmental toxicity screening. <i>Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.</i> 98 , 343–363]. Using this assay, we screened 1065 ToxCast phase I and II chemicals in single-concentration or concentration-response for the targeted biomarker (ratio of ornithine to cystine secreted or consumed from the media). The dataset from the Stemina (STM) assay is annotated in the ToxCast portfolio as STM. Major findings from the analysis of ToxCast_STM dataset include	Stemina devTOX quickPredict プラットフォームは、化学物質曝露後の細胞代謝の変化に基づいて発生毒性の可能性を予測する、ヒト多能性幹細胞ベースのアッセイです[パルマー、JA、スミス、AM、エグナッシュ、LA、コンナード、KR、ウェスト、PR、Burrier、RE、Donley、ELR、and Kirchner、FR (2013)。発生毒性スクリーニングのための新しいヒト胚性幹細胞ベースのバイオマーカーアッセイの確立と評価。先天性欠損症 B Dev. Reprod. トキシコロジー。 98 , 343–363]。このアッセイを使用して、1065 の ToxCast フェーズ I および II の化学物質を、単一の濃度または対象のバイオマーカー（培地から分泌または消費されるシスチンに対するオルニチンの比率）の濃度応答でスクリーニングしました。ステミナ（STM）アッセイのデータセットは、ToxCast ポートフォリオで STM と注釈されています。 ToxCast_STM データセットの分析からの主要な発見には、(1) 1065 種類の化学物質の 19% が発生毒性の予測をもたらした、(2) アッセイ性能が

Google translation/AETC trial

(1) 19% of 1065 chemicals yielded a prediction of developmental toxicity, (2) assay performance reached 79%–82% accuracy with high specificity (> 84%) but modest sensitivity (< 67%) when compared with <i>in vivo</i> animal models of human prenatal developmental toxicity, (3) sensitivity improved as more stringent weights of evidence requirements were applied to the animal studies, and (4) statistical analysis of the most potent chemical hits on specific biochemical targets in ToxCast revealed positive and negative associations with the STM response, providing insights into the mechanistic underpinnings of the targeted endpoint and its biological domain. The results of this study will be useful to improving our ability to predict <i>in vivo</i> developmental toxicants based on <i>in vitro</i> data and <i>in silico</i> models.	79%～82%の精度に達し、高い特異性 (> 84%) であるが感度は中程度 (<67 %) ヒトの出生前発生毒性の <i>in vivo</i> 動物モデルと比較した場合、(3) 証拠要件のより厳しい重み付けが動物研究に適用されるにつれて感度が向上し、(4) 特定の生化学的標的に対する最も強力な化学物質ヒットの統計分析 ToxCast は、STM 応答との正と負の関連を明らかにし、ターゲットとなるエンドポイントとその生物学的ドメインのメカニズムの基盤への洞察を提供しています。この研究の結果は、 <i>in vitro</i> データと <i>in silico</i> モデルに基づいて <i>in vivo</i> 発生毒性を予測する能力を向上させるのに役立ちます。
--	--

Developmental and Reproductive Toxicology

[Paternal Δ9-Tetrahydrocannabinol Exposure Prior to Mating Elicits Deficits in Cholinergic Synaptic Function in the Offspring](#)

Theodore A Slotkin, Samantha Skavicus, Edward D Levin, Frederic J Seidler

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 210–217,

Original	Google translation
Little attention has been paid to the potential impact of paternal marijuana use on offspring brain development. We administered Δ9-tetrahydrocannabinol (THC, 0, 2, or 4 mg/kg/day) to male rats for 28 days. Two days after the last THC	子孫の脳の発達に対する父親のマリファナの使用の潜在的な影響にはほとんど注意が払われていません。 Δ9-テトラヒドロカンナビノール (THC、0、2、または 4 mg / kg / 日) を雄ラットに 28 日間投与しました。最後の THC 治療の 2 日後、男性は薬物未投

Google translation/AETC trial

treatment, the males were mated to drug-naïve females. We then assessed the impact on development of acetylcholine (ACh) systems in the offspring, encompassing the period from the onset of adolescence (postnatal day 30) through middle age (postnatal day 150), and including brain regions encompassing the majority of ACh terminals and cell bodies. $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol produced a dose-dependent deficit in hemicholinium-3 binding, an index of presynaptic ACh activity, superimposed on regionally selective increases in choline acetyltransferase activity, a biomarker for numbers of ACh terminals. The combined effects produced a persistent decrement in the hemicholinium-3/choline acetyltransferase ratio, an index of impulse activity per nerve terminal. At the low THC dose, the decreased presynaptic activity was partially compensated by upregulation of nicotinic ACh receptors, whereas at the high dose, receptors were subnormal, an effect that would exacerbate the presynaptic defect. Superimposed on these effects, either dose of THC also accelerated the age-related decline in nicotinic ACh receptors. Our studies provide evidence for adverse effects of paternal THC administration on neurodevelopment in the offspring and further demonstrate that adverse impacts of drug exposure on brain development are not limited to

与の女性と交尾しました。次に、思春期の開始（生後 30 日）から中年（生後 150 日）までの期間を含み、ACh ターミナルの大部分を含む脳領域を含む、子孫のアセチルコリン（ACh）システムの発達への影響を評価しました。細胞体。 $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノールは、シナプス前 ACh 活性の指標であるヘミコリニウム 3 結合に用量依存的な欠損を生じ、ACh 末端の数のバイオマーカーであるコリンアセチルトランスフェラーゼ活性の領域選択的増加に重なりました。組み合わせられた効果により、神経終末あたりのインパルス活動の指標であるヘミコリニウム-3 /コリンアセチルトランスフェラーゼ比が持続的に減少しました。THC の低用量では、シナプス前活動の低下はニコチン性 ACh 受容体のアップレギュレーションによって部分的に補われたのに対し、高用量では受容体は正常以下であり、シナプス前の欠陥を悪化させる効果でした。これらの効果に加えて、THC のいずれかの用量もニコチン性 ACh 受容体の加齢に伴う低下を加速させました。私たちの研究は、子孫の神経発達に対する父方の THC 投与の悪影響の証拠を提供し、さらに、脳の発達に対する薬物曝露の悪影響が胚または胎児の化学環境によって媒介される影響に限定されず、脆弱性が曝露によって引き起こされることをさらに実証します受胎前に発生し、父親と母親が関与します。

Google translation/AETC trial

effects mediated by the embryonic or fetal chemical environment, but rather that vulnerability is engendered by exposures occurring prior to conception, involving the father as well as the mother.	
--	--

Emerging Technologies, Methods, and Models

[A Targeted Metabolomics-Based Assay Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Identifies Structural and Functional Cardiotoxicity Potential](#)

Jessica A Palmer, Alan M Smith, Vitalina Gryshkova, Elizabeth L R Donley, Jean-Pierre Valentin ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 218–240,

Original	Google translation
Implementing screening assays that identify functional and structural cardiotoxicity earlier in the drug development pipeline has the potential to improve safety and decrease the cost and time required to bring new drugs to market. In this study, a metabolic biomarker-based assay was developed that predicts the cardiotoxicity potential of a drug based on changes in the metabolism and viability of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CM). Assay development and testing was conducted in 2 phases: (1) biomarker identification and (2) targeted assay development. In the first phase, metabolomic data from hiPSC-CM spent media following exposure to 66 drugs were used to identify biomarkers that identified both	医薬品開発パイプラインの早い段階で機能的および構造的な心毒性を特定するスクリーニングアッセイを実装すると、安全性が向上し、新薬の市場投入に必要なコストと時間を削減できる可能性があります。この研究では、代謝の変化とヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞（hiPSC-CM）の生存率の変化に基づいて薬物の心毒性の可能性を予測する代謝バイオマーカーベースのアッセイが開発されました。アッセイの開発とテストは、(1) バイオマーカーの同定と (2) ターゲットを絞ったアッセイの開発の 2 段階で行われました。最初のフェーズでは、66 の薬物への曝露後の hiPSC-CM 使用済みメディアからのメタボロミクスデータを使用して、機能的および構造的な心毒性物質の両方を識別するバイオマーカーを特定しました。異なる代謝経路（アラキドン酸、乳酸、2'-デオキシシチジン、およびチミジン）を表す 4 つの代謝産物が、心毒性の指

Google translation/ AEC trial

<p>functional and structural cardiotoxicants. Four metabolites that represent different metabolic pathways (arachidonic acid, lactic acid, 2'-deoxycytidine, and thymidine) were identified as indicators of cardiotoxicity. In phase 2, a targeted, exposure-based biomarker assay was developed that measured these metabolites and hiPSC-CM viability across an 8-point concentration curve. Metabolite-specific predictive thresholds for identifying the cardiotoxicity potential of a drug were established and optimized for balanced accuracy or sensitivity. When predictive thresholds were optimized for balanced accuracy, the assay predicted the cardiotoxicity potential of 81 drugs with 86% balanced accuracy, 83% sensitivity, and 90% specificity. Alternatively, optimizing the thresholds for sensitivity yields a balanced accuracy of 85%, 90% sensitivity, and 79% specificity. This new hiPSC-CM-based assay provides a paradigm that can identify structural and functional cardiotoxic drugs that could be used in conjunction with other endpoints to provide a more comprehensive evaluation of a drug's cardiotoxicity potential.</p>	<p>標として特定されました。フェーズ 2 では、8 ポイントの濃度曲線でこれらの代謝産物と hiPSC-CM の生存率を測定する、ターゲットを絞った曝露ベースのバイオマーカーアッセイが開発されました。薬物の心毒性の可能性を特定するための代謝物固有の予測しきい値が確立され、バランスの取れた精度または感度のために最適化されました。予測しきい値がバランスのとれた精度で最適化された場合、アッセイは 86 のバランスの取れた精度、83%の感度、90%の特異性で 81 種類の薬物の心毒性の可能性を予測しました。または、感度のしきい値を最適化すると、85%、90%の感度、79%の特異性というバランスの取れた精度が得られます。この新しい hiPSC-CM ベースのアッセイは、構造的および機能的な心毒性薬を特定できるパラダイムを提供し、他のエンドポイントと組み合わせて使用して、薬の心毒性の可能性をより包括的に評価できます。</p>
---	---

[Adult Zebrafish Model for Screening Drug-Induced Kidney Injury](#)

Yuki Kato, Yutaka Tonomura, Hiroyuki Hanafusa, Kyohei Nishimura, Tamio Fukushima ...

Original	Google translation
<p>Drug-induced kidney injury is a serious safety issue in drug development. In this study, we evaluated the usefulness of adult zebrafish as a small <i>in vivo</i> system for detecting drug-induced kidney injury. We first investigated the effects of typical nephrotoxics, gentamicin and doxorubicin, on adult zebrafish. We found that gentamicin induced renal tubular necrosis with increased lysosome and myeloid bodies, and doxorubicin caused foot process fusion of glomerular podocytes. These findings were similar to those seen in mammals, suggesting a common pathogenesis. Second, to further evaluate the performance of the model in detecting drug-induced kidney injury, adult zebrafish were treated with 28 nephrotoxics or 14 nonnephrotoxics for up to 4 days, euthanized 24 h after the final treatment, and examined histopathologically. Sixteen of the 28 nephrotoxics and none of the 14 nonnephrotoxics caused drug-induced kidney injury in zebrafish (sensitivity, 57%; specificity, 100%; positive predictive value, 100%; negative predictive value, 54%). Finally, we explored genomic biomarker candidates using kidneys isolated from gentamicin- and cisplatin-treated zebrafish using microarray analysis and identified 3</p>	<p>薬物誘発性腎障害は、薬物開発における深刻な安全問題です。この研究では、薬物誘発性腎障害を検出するための小さな生体内システムとしての成体ゼブラフィッシュの有用性を評価しました。まず、成体ゼブラフィッシュに対する典型的な腎毒性物質であるゲンタマイシンとドキソルビシンの影響を調査しました。我々は、ゲンタマイシンがリソソームと骨髄体の増加を伴う腎尿細管壊死を誘発し、ドキソルビシンが糸球体有足細胞の足突起融合を引き起こすことを発見した。これらの所見は哺乳類に見られるものと類似しており、一般的な病因を示唆しています。第二に、薬物誘発性腎障害の検出におけるモデルの性能をさらに評価するために、成体ゼブラフィッシュを 28 腎毒性物質または 14 非腎毒性物質で最大 4 日間処理し、最終治療の 24 時間後に安楽死させ、組織病理学的に検査した。28 種の腎毒性物質のうち 16 種と 14 種の非腎毒性物質のいずれもがゼブラフィッシュで薬物誘発性腎障害を引き起こさなかった（感度、57%、特異度、100%、正の予測値、100%、負の予測値、54%）。最後に、マイクロアレイ分析を使用してゲンタマイシンおよびシスプラチン処理ゼブラフィッシュから分離された腎臓を使用してゲノムバイオマーカー候補を探索し、発現レベルと生物学的影響の増加に基づいて、<i>egr1</i>、<i>atf3</i>、および <i>fos</i> の 3 つの候補遺伝子を特定しました。これらの遺伝子の発現は、シスプラチン治療群で用量依存的に上方制御され、ゲンタマイシン治療群では対照群よりも 25 倍以上</p>

Google translation/AEC trial

candidate genes, <i>egr1</i> , <i>atf3</i> , and <i>fos</i> based on increased expression levels and biological implications. The expression of these genes was upregulated dose dependently in cisplatin-treated groups and was > 25-fold higher in gentamicin-treated than in the control group. In conclusion, these results suggest that the adult zebrafish has (1) similar nephrotoxic response to those of mammals, (2) considerable feasibility as an experimental model for toxicity studies, and (3) applicability to pathological examination and genomic biomarker evaluation in drug-induced kidney injury.	高かった。結論として、これらの結果は、成体ゼブラフィッシュが（１）哺乳類の腎毒性反応と同様の腎毒性反応、（２）毒性研究の実験モデルとしてのかなりの実現可能性、（３）病理検査および薬物のゲノムバイオマーカー評価への適用性を示唆しています。腎障害を誘発した。
--	---

Effects of Electrical Stimulation on hiPSC-CM Responses to Classic Ion Channel Blockers

Feng Wei, Marc Pourrier, David G Strauss, Norman Stockbridge, Li Pang

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 254–265,

Original	Google translation
Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) hold great potential for personalized cardiac safety prediction, particularly for that of drug-induced proarrhythmia. However, hiPSC-CMs fire spontaneously and the variable beat rates of cardiomyocytes can be a confounding factor that interferes with data interpretation. Controlling beat rates with pacing may reduce batch and assay	ひと誘発多能性幹細胞由来心筋細胞（hiPSC CM）は、特に薬物誘発性不整脈のそのためのパーソナライズされた心臓安全性予測の大きな可能性を保持しています。ただし、hiPSC-CM は自発的に発火し、心筋細胞の変動心拍数はデータの解釈を妨げる交絡因子である可能性があります。ペーシングで心拍数を制御すると、バッチとアッセイのばらつきが減少し、速度依存性の薬物効果の評価が可能になり、hiPSC-CM から得られた結果と成人の心筋

Google translation/AEC trial

variations, enable evaluation of rate-dependent drug effects, and facilitate the comparison of results obtained from hiPSC-CMs with those from adult human cardiomyocytes. As electrical stimulation (E-pacing) of hiPSC-CMs has not been validated with high-throughput assays, herein, we compared the responses of hiPSC-CMs exposed with classic cardiac ion channel blockers under spontaneous beating and E-pacing conditions utilizing microelectrode array technology. We found that compared with spontaneously beating hiPSC-CMs, E-pacing: (1) reduced overall assay variabilities, (2) showed limited changes of field potential duration to pacemaker channel block, (3) revealed reverse rate dependence of multiple ion channel blockers on field potential duration, and (4) eliminated the effects of sodium channel block on depolarization spike amplitude and spike slope due to a software error in acquiring depolarization spike at cardiac pacing mode. Microelectrode array optogenetic pacing and current clamp recordings at various stimulation frequencies demonstrated rate-dependent block of sodium channels in hiPSC-CMs as reported in adult cardiomyocytes. In conclusion, pacing enabled more accurate rate- and concentration-dependent drug effect evaluations. Analyzing responses of hiPSC-CMs under both spontaneously beating and rate-controlled conditions

細胞からの結果との比較が容易になります。hiPSC-CM の電気刺激 (E ペーシング) はハイスループットアッセイで検証されていないため、ここでは、微小電極アレイを利用した自発的拍動および E ペーシング条件下で古典的な心臓イオンチャネルブロッカーに曝露された hiPSC-CM の応答を比較しました技術。自発的打撃 hiPSC-CM と比較して、E ペーシング: (1) アッセイ全体の変動が減少した、(2) ペースメーカーチャネルブロックへのフィールド電位持続時間の変化が限られていた、(3) 複数のイオンチャネルブロッカーの逆速度依存性が明らかになった (4) ナトリウムチャネルブロックが、心臓ペースングモードでの脱分極スパイクを取得する際のソフトウェアエラーによる脱分極スパイク振幅とスパイクスロープへの影響を排除しました。微小電極アレイの光遺伝学的ペースングとさまざまな刺激周波数での電流クランプの記録は、成人の心筋細胞で報告されているように、hiPSC-CM のナトリウムチャネルのレート依存性ブロックを示しました。結論として、ペースングは、より正確な速度および濃度依存の薬物効果評価を可能にしました。自発的拍動と速度制御の両方の条件下での hiPSC-CM の応答の分析は、心臓の電気生理学に対する試験化合物の効果をより適切に評価し、hiPSC-CM モデルの値を評価するのに役立ちます。

Google translation/AETC trial

may help better assess the effects of test compounds on cardiac electrophysiology and evaluate the value of the hiPSC-CM model.

[Intermittent Starvation Extends the Functional Lifetime of Primary Human Hepatocyte Cultures](#)

Matthew D Davidson, Salman R Khetani

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 266–277,

Original	Google translation
Primary human hepatocyte (PHH) cultures have become indispensable to mitigate the risk of adverse drug reactions in human patients. In contrast to dedifferentiating monocultures, coculture with nonparenchymal cells maintains PHH functions for 2–4 weeks. However, because the functional lifespan of PHHs <i>in vivo</i> is 200–400 days, it is desirable to further prolong PHH functions <i>in vitro</i> toward modeling chronic drug exposure and disease progression. Fasting has benefits on the longevity of organisms and the health of tissues such as the liver. We hypothesized that a culturing protocol that mimics dynamic fasting/starvation could activate starvation pathways and prolong PHH functional lifetime. To mimic starvation, serum and hormones were intermittently removed from the culture medium of micropatterned cocultures (MPCCs) containing PHHs organized onto collagen	初代ヒト肝細胞（PHH）培養は、ヒト患者における薬物副作用のリスクを軽減するために不可欠となっています。脱分化単培養とは対照的に、非実質細胞との共培養は2～4週間 PHH 機能を維持します。ただし、PHH の <i>in vivo</i> での機能的寿命は200～400日であるため、慢性的な薬物暴露と疾患の進行のモデリングに向けて、 <i>in vitro</i> での PHH 機能をさらに延長することが望ましい。断食は、生物の寿命と肝臓などの組織の健康に利益をもたらします。動的断食/飢餓を模倣する培養プロトコルが飢餓経路を活性化し、PHH 機能寿命を延長できると仮定しました。飢餓を模倣するために、コラーゲンドメインに組織化され、3T3-J2 マウス線維芽細胞に囲まれた PHH を含むマイクロパターン化共培養（MPCC）の培養液から、血清とホルモンが断続的に除去されました。週2日の飢餓は、MPCC で PHH 機能の寿命を6週間以上最適に延長したのに対し、飢餓していないコントロールでは3週間後に減少した。2日間の飢餓は、PHH 単培養の機能を2週間強化し、PHH への直

Google translation/ AETC trial

domains and surrounded by 3T3-J2 murine fibroblasts. A weekly 2-day starvation optimally prolonged PHH functional lifetime for 6+ weeks in MPCCs versus a decline after 3 weeks in nonstarved controls. The 2-day starvation also enhanced the functions of PHH monocultures for 2 weeks, suggesting direct effects on PHHs. In MPCCs, starvation activated 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and restricted fibroblast overgrowth onto PHH islands, thereby maintaining hepatic polarity. The effects of starvation on MPCCs were partially recapitulated by activating AMPK using metformin or growth arresting fibroblasts via mitomycin-C. Lastly, starved MPCCs demonstrated lower false positives for drug toxicity tests and higher drug-induced cytochrome-P450 activities versus nonstarved controls even after 5 weeks. In conclusion, intermittent serum/hormone starvation extends PHH functional lifetime toward enabling clinically relevant drug screening.	接的な影響を示唆しています。MPCCでは、飢餓が5'アデノシン一リン酸活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) を活性化し、PHH 島への線維芽細胞の異常増殖を制限し、それにより肝臓の極性を維持しました。MPCC に対する飢餓の影響は、メトホルミンを使用して AMPK を活性化するか、マイトマイシン C を介して線維芽細胞を増殖停止させることにより、部分的に要約されました。最後に、飢餓状態の MPCC は、5 週間後でも、飢餓状態ではないコントロールに対して、薬物毒性試験の偽陽性が低く、薬物誘発性チトクローム P450 活性が高いことが示されました。結論として、断続的な血清/ホルモン飢餓は、PHH の機能的寿命を延長し、臨床的に関連のある薬物スクリーニングを可能にします。
---	---

Environmental Toxicology

[Wood Smoke Particles Stimulate MUC5AC Overproduction by Human Bronchial Epithelial Cells Through TRPA1 and EGFR Signaling](#)

Tosifa A Memon, Nam D Nguyen, Katherine L Burrell, Abigail F Scott, Marysol Almestica-Roberts ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 278–290,

Google translation/AEC trial

Original	Google translation
<p>Mucus hypersecretion is a pathological feature of acute inflammatory and chronic obstructive pulmonary diseases. Exposure to air pollutants can be a cause of pathological mucus overproduction, but mechanisms by which different forms of air pollutants elicit this response are not fully understood. In this study, particulate matter (PM) generated from burning pine wood and other types of biomass was used to determine mechanisms by which these forms of PM stimulate mucin gene expression and secretion by primary human bronchial epithelial cells (HBECs). Biomass PM < 2.5 μm generated from pine wood and several other fuels stimulated the expression and secretion of the gel-forming glycoprotein MUC5AC by HBECs. <i>Muc5ac</i> gene induction was also observed in mouse airways following subacute oropharyngeal delivery of pine wood smoke PM. In HBECs, MUC5AC was also induced by the transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) agonists' coniferaldehyde, a component of pine smoke PM, and allyl isothiocyanate, and was attenuated by a TRPA1 antagonist. Additionally, inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR/ErbB1) and the EGFR signaling partners p38 MAPK and GSK3β also prevented MUC5AC overexpression. Collectively, our results suggest that activation of TRPA1 and EGFR, paired</p>	<p>粘液分泌過多は、急性炎症性および慢性閉塞性肺疾患の病理学的特徴です。大気汚染物質への曝露は、粘液の過剰生産の原因となる可能性があります。さまざまな形態の大気汚染物質がこの反応を誘発するメカニズムは完全には解明されていません。この研究では、松の木や他の種類のバイオマスの燃焼から生成された粒子状物質 (PM) を使用して、これらの形態の PM がムチン遺伝子の発現とヒトの気管支上皮細胞 (HBEC) による分泌を刺激するメカニズムを特定しました。松の木といくつかの他の燃料から生成されたバイオマス PM <2.5 μm は、HBEC によるゲル形成糖タンパク質 MUC5AC の発現と分泌を刺激しました。Muc5ac 遺伝子誘導は、マツ材煙 PM の亜急性中咽頭送達後のマウス気道でも観察されました。HBEC では、MUC5AC は、一過性受容体電位アンキリン-1 (TRPA1) アゴニストのコニフェルアルデヒド、松煙 PM の成分、およびイソチオシアン酸アリルによっても誘導され、TRPA1 拮抗薬によって弱められました。さらに、上皮成長因子受容体 (EGFR / ErbB1) と EGFR シグナル伝達パートナー p38 MAPK および GSK3β の阻害も、MUC5AC の過剰発現を防止しました。まとめると、我々の結果は、TRPA1 と EGFR の活性化が、p38 MAPK と GSK3β の活性の変化と対になって、バイオマス煙 PM に曝された気管支上皮細胞による MUC5AC の過剰産生に主要な役割を果たすことを示唆しています。これらの結果は、バイオマスの煙 PM が人間の呼吸器系に影響を与える可能性のある特定のプロセスを明らかにし、大気汚染物質によって影響を</p>

Google translation/AETC trial

with alterations to p38 MAPK and GSK3 β activity, plays a major role in MUC5AC overproduction by bronchial epithelial cells exposed to biomass smoke PM. These results reveal specific processes for how biomass smoke PM may impact the human respiratory system and highlight potential avenues for therapeutic manipulation of lung diseases that are affected by air pollutants.	受ける肺疾患の治療的操作のための潜在的な手段を強調します。
--	-------------------------------

[Widespread Dysregulation of Long Noncoding Genes Associated With Fatty Acid Metabolism, Cell Division, and Immune Response Gene Networks in Xenobiotic-exposed Rat Liver](#)

Kritika Karri, David J Waxman

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 291–310,

Original	Google translation
Xenobiotic exposure dysregulates hundreds of protein-coding genes in mammalian liver, impacting many physiological processes and inducing diverse toxicological responses. Little is known about xenobiotic effects on long noncoding RNAs (lncRNAs), many of which have important regulatory functions. Here, we present a computational framework to discover liver-expressed, xenobiotic-responsive lncRNAs (xeno-lncs) with strong functional, gene regulatory potential and elucidate the impact of xenobiotic exposure on their gene regulatory	異物曝露は、哺乳類の肝臓における数百のタンパク質コード遺伝子を調節不全にして、多くの生理学的プロセスに影響を与え、多様な毒物学的反応を引き起こします。長い非コード RNA (lncRNA) に対する生体異物の影響についてはほとんど知られていない。その多くは重要な調節機能を持っている。ここでは、強力な機能的、遺伝子調節の可能性を備えた肝臓で発現する生体異物応答性の lncRNA (xeno-lncs) を発見し、遺伝子調節ネットワークに対する異物曝露の影響を解明するための計算フレームワークを提示します。私たちは、7 つの作用メカニズム (MOAs) を表す 27 の化学物質で処理された雄ラットの RNA-seq データセ

Google translation/AEIC trial

networks. We assembled the long noncoding transcriptome of xenobiotic-exposed rat liver using RNA-seq datasets from male rats treated with 27 individual chemicals, representing 7 mechanisms of action (MOAs). Ortholog analysis was combined with coexpression data and causal inference methods to infer lncRNA function and deduce gene regulatory networks, including causal effects of lncRNAs on protein-coding gene expression and biological pathways. We discovered > 1400 liver-expressed xeno-lncs, many with human and/or mouse orthologs. Xenobiotics representing different MOAs often regulated common xeno-lnc targets: 123 xeno-lncs were dysregulated by ≥ 10 chemicals, and 5 xeno-lncs responded to ≥ 20 of the 27 chemicals investigated; 81 other xeno-lncs served as MOA-selective markers of xenobiotic exposure. Xeno-lnc—protein-coding gene coexpression regulatory network analysis identified xeno-lncs closely associated with exposure-induced perturbations of hepatic fatty acid metabolism, cell division, or immune response pathways, and with apoptosis or cirrhosis. We also identified hub and bottleneck lncRNAs, which are expected to be key regulators of gene expression. This work elucidates extensive networks of xeno-lnc—protein-coding gene interactions and provides a framework

ットを使用して、生体異物に曝されたラット肝臓の長い非コードトランスクリプトームを組み立てました。オルソログ分析を共発現データおよび因果推論法と組み合わせて、lncRNA 機能を推論し、タンパク質をコードする遺伝子発現および生物学的経路に対する lncRNA の因果効果を含む遺伝子調節ネットワークを推定しました。私たちは、1400 を超える肝臓で発現した異種細胞を発見しました。その多くは、ヒトやマウスのオルソログを備えています。さまざまな MOA を表す生体異物は、一般的な xeno-lnc ターゲットを規制することがよくあります。123 の xeno-lnc は ≥ 10 の化学物質によって調節不全であり、5 つの xeno-lncs は調査した 27 の化学物質の ≥ 20 に応答しました。他の 81 の異物は、異物曝露の MOA 選択マーカーとして機能しました。Xeno-lnc—タンパク質コーディング遺伝子共発現調節ネットワーク解析により、肝臓の脂肪酸代謝、細胞分裂、または免疫応答経路の曝露誘発性摂動、およびアポトーシスまたは肝硬変と密接に関連する xeno-lncs が特定されました。また、遺伝子発現の主要な調節因子であると予想されるハブおよびボトルネックの lncRNA を同定しました。この研究は、異種-lnc—タンパク質コーディング遺伝子相互作用の広範なネットワークを解明し、主要な応答性の哺乳類組織における外来化学物質の広範なトランスクリプトーム改変作用を理解するためのフレームワークを提供します。

Google translation/AETC trial

for understanding the widespread transcriptome-altering actions of foreign chemicals in a key-responsive mammalian tissue.

Regulatory Science, Risk Assessment, and Decision Making

[Bioelution, Bioavailability, and Toxicity of Cobalt Compounds Correlate](#)

Ruth Danzeisen, David Lee Williams, Vanessa Viegas, Michael Dourson, Steven Verberckmoes ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 311–325,

Original	Google translation
Based on the wide use of cobalt substances in a range of important technologies, it has become important to predict the toxicological properties of new or lesser-studied substances as accurately as possible. We studied a group of 6 cobalt substances with inorganic ligands, which were tested for their bioaccessibility (surrogate measure of bioavailability) through <i>in vitro</i> bioelution in simulated gastric and intestinal fluids. Representatives of the group also underwent <i>in vivo</i> blood kinetics and mass balance tests, and both oral acute and repeated dose toxicity (RDT) testing. We were able to show a good correlation between high <i>in vitro</i> bioaccessibility with high <i>in vivo</i> bioavailability and subsequent high <i>in vivo</i> toxicity; consequently, low <i>in vitro</i> bioaccessibility correlated well with low <i>in vivo</i> bioavailability and low <i>in vivo</i> toxicity. <i>In vitro</i> bioelution in simulated	一連の重要な技術におけるコバルト物質の幅広い使用に基づいて、新しいまたはあまり研究されていない物質の毒性学的特性をできるだけ正確に予測することが重要になっています。シミュレートされた胃液および腸液での生体外溶出によるバイオアクセシビリティ（バイオアベイラビリティの代理測定）がテストされた、無機リガンドを含む6つのコバルト物質のグループを調査しました。グループの代表者はまた、生体内の血中動態および物質収支試験、ならびに経口急性および反復投与毒性（RDT）試験の両方を受けた。我々は、高い生体外バイオアクセシビリティと高い生体内バイオアベイラビリティとその後の高い生体内毒性との良好な相関関係を示すことができました。その結果、低い <i>in vitro</i> バイオアクセシビリティは、低い <i>in vivo</i> バイオアベイラビリティおよび <i>in vivo</i> 毒性とよく相関していました。シミュレートされた胃液での <i>in vitro</i> 生体溶出は、経口 RDT の差の最も正確な予測因子であり、生体アクセス性の高い物質と低い物質のサブセットを表す2つの

Google translation/AETC trial

gastric fluid was the most precise predictor of the difference in the oral RDT lowest observed adverse effect levels of 2 compounds representing the highly and poorly bioaccessible subset of substances. The 2 compounds cobalt dichloride hexahydrate and tricobalt tetraoxide differed by a factor of 440 in their <i>in vitro</i> bioaccessibility and by a factor of 310 in their RDT lowest observed adverse effect level. In summary, this set of studies shows that solubility, specifically <i>in vitro</i> bioelution in simulated gastric fluid, is a good, yet conservative, predictor of <i>in vivo</i> bioavailability and oral systemic toxicity of inorganic cobalt substances. Bioelution data are therefore an invaluable tool for grouping and read across of cobalt substances for hazard and risk assessment.	化合物の最も低い副作用レベルが観察されました。2つの化合物の二塩化コバルト六水和物と四酸化三コバルトは、 <i>in vitro</i> バイオアクセシビリティで440倍、RDTで観察された最も低い有害作用レベルで310倍異なっていた。要約すると、この一連の研究は、溶解度、特にシミュレートされた胃液中の <i>in vitro</i> 生体溶出が、無機コバルト物質の <i>in vivo</i> バイオアベイラビリティと経口全身毒性の良好でありながら保守的な予測因子であることを示しています。したがって、生物溶出データは、有害性とリスク評価のためにコバルト物質をグループ化して読み取るための非常に貴重なツールです。
---	---

[Potential of ToxCast Data in the Safety Assessment of Food Chemicals](#)

Ans Punt, James Firman, Alan Boobis, Mark Cronin, John Paul Gosling ...

Toxicol. Sci. (Apr. 2020) 174 (2) : 326–340,

Original	Google translation
Tox21 and ToxCast are high-throughput <i>in vitro</i> screening programs coordinated by the U.S. National Toxicology Program and the U.S. Environmental Protection Agency, respectively, with the goal of forecasting biological effects <i>in vivo</i> based on bioactivity profiling. The present	Tox21 と ToxCast は、生物活性プロファイリングに基づいて生体内での生物学的影響を予測することを目的とした、米国国家毒性プログラムと米国環境保護庁によってそれぞれ調整された高スループット <i>in vitro</i> スクリーニングプログラムです。本研究では、化学物質が構造的類似性に従ってグループ

Google translation/AETC trial

study investigated whether mechanistic insights in the biological targets of food-relevant chemicals can be obtained from ToxCast results when the chemicals are grouped according to structural similarity. Starting from the 556 direct additives that have been identified in the ToxCast database by Karmaus et al. [Karmaus, A. L., Trautman, T. D., Krishan, M., Filer, D. L., and Fix, L. A. (2017). Curation of food-relevant chemicals in ToxCast. *Food Chem. Toxicol.* **103**, 174–182.], the results showed that, despite the limited number of assays in which the chemical groups have been tested, sufficient results are available within so-called “DNA binding” and “nuclear receptor” target families to profile the biological activities of the defined chemical groups for these targets. The most obvious activity identified was the estrogen receptor-mediated actions of the chemical group containing parabens and structurally related gallates, as well the chemical group containing genistein and daidzein (the latter 2 being particularly active toward estrogen receptor β as a potential health benefit). These group effects, as well as the biological activities of other chemical groups, were evaluated in a series of case studies. Overall, the results of the present study suggest that high-throughput screening data could add to the evidence considered for regulatory risk assessment of food

化されている場合に、食品関連化学物質の生物学的標的に関する機構的洞察が ToxCast の結果から得られるかどうかを調査しました。Karmaus らによって ToxCast データベースで識別された 556 の直接添加剤から始めます。 [Karmaus, A. L., Trautman, T. D., Krishan, M., Filer, D. L., and Fix, L. A. (2017). ToxCast での食品関連化学物質のキュレーション。食品化学。トキシコール。 **103**, 174–182.]。結果は、化学グループがテストされた限られた数のアッセイにもかかわらず、いわゆる「DNA 結合」および「核内受容体」ターゲットファミリー内で十分な結果が得られ、これらのターゲットに対して定義された化学グループの生物活性。確認された最も明白な活動は、パラベンと構造的に関連する没食子酸を含む化学グループのエストロゲン受容体を介した作用と、ゲニステインとダイゼインを含む化学グループです（後者 2 は、潜在的な健康上の利点としてエストロゲン受容体 β に対して特に活性です）。これらのグループの影響、および他の化学グループの生物活性は、一連のケーススタディで評価されました。全体として、本研究の結果は、ハイスループットスクリーニングデータが、食品化学物質の規制リスク評価と、栄養素および植物栄養素の望ましい影響の評価に考慮される証拠に追加できることを示唆しています。データは、機構的な情報を提供したり、データギャップを先読みで埋めたりするのに特に役立ちます。

Google translation/AETC trial

chemicals and to the evaluation of desirable effects of nutrients and phytonutrients. The data will be particularly useful for providing mechanistic information and to fill data gaps with read-across.	
--	--