

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	化学構造情報を利用した毒性評価手法の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
	研究分担者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一

講演題目	ラット反復投与毒性試験の動物実験代替法開発に向けた、 化学構造情報を利用したリードアクロス手法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>現在、医薬品や農薬、化粧品などの新規化学物質の安全性は、動物実験を基に評価されている。しかし、動物愛護、開発コスト削減、開発の効率化などの理由から動物実験に替わるインビトロ試験やインシリコ手法を利用した動物実験代替法の開発が求められている。しかし、安全性評価に重要な全身毒性（反復投与毒性（RDT）や発がん性）に関しては、機序の複雑さなどの理由から代替法の開発は全く進んでいない。</p> <p>毒性未知物質の毒性を予測する手法の一つに、生物学的・化学的に類似した毒性が既知の物質から毒性未知の物質の毒性を予測するリードアクロスと呼ばれる手法がある。多くのケーススタディが報告され、化学物質規制機関である欧州化学品庁から評価におけるフレームワークが出されるなど、世界的に研究と応用が進んでいる。一方で、化学物質の類似性を客観的に評価することは困難であることから、多くの場合エキスパートジャッジが必要であり、また再現性の問題も指摘されている。そこで本研究では、化学物質の化学構造情報を利用した客観的なリードアクロス手法の開発を最終的なゴールとして研究を進めた。</p> <p>製品評価技術基盤機構にて公開されている有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）から326物質を選択し、それらの雄性ラット28～42日間反復投与毒性試験データを使用した。HESSに含まれる所見のうち、類似所見をグループ化して肝毒性と関連する6種のグループエンドポイント（gEP）を定義し、グループ内のいずれかの所見で最小影響量が報告されていた場合に該当gEPを陽性とした。326物質から被験物質として32物質を選択し、残りの294物質を被験物質の類似物質を選択する参照物質セットとした。全物質の分子記述子（以下、記述子）をalvaDescソフトウェア（Alvascience）で計算し、1物質でも計算不可能であった記述子、全物質で一定値であった記述子、3D記述子を除外した2243種を利用した。2243記述子から後述の方法で記述子を選択し、それぞれのセットの記述子を利用して物質間のユークリッド距離を計算した。各被験物質に近い一定数の参照物質を近傍物質とし、各gEPの有無を予測した。</p> <p>構造との関連が理解しやすい336記述子を用いた場合、32物質のbalanced accuracy（BA）、感度及び特異度は、それぞれ0.46～0.67、0.40～0.80及び0.50～0.82であり、値はgEPにより大きく異なった。相関係数に基づいて記述子をさらに段階的に削除したところ、一部のgEPで予測精度が向上した。ただし、最も良い精度を示したセット（相関係数の値）はgEPにより異なった。次に、Wilcoxonの順位検定を利用して各gEPの有無との関連性が高い記述子を抽出した予測を行ったところ、一部のgEPでは予測精度が向上した。また、一部のgEPでは、全2243記述子から336記述子に削減することでBAが低下した。</p> <p>以上、分子記述子を利用したリードアクロスによるラット反復投与毒性の予測においては、対象とする毒性の種類に応じて用いる分子記述子を選択することで、予測精度が向上する可能性が示された。今後は、肝臓以外の臓器の毒性も対象として解析を進めるとともに、生物学的類似性を考慮するために、各種インビトロ試験の結果を利用した解析も実施する予定である。</p>