

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・講師	氏名	志津 怜太
		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
化学構造情報を利用した毒性評価手法の開発

研究の目的、成果及び今後の展望

化学物質の安全性評価は主に動物実験に依存しているが、動物愛護やコスト削減の観点から、動物実験代替法の開発が求められている。皮膚刺激性などの局所毒性試験の代替法は進んでいるが、反復投与毒性（repeated dose toxicity: RDT）試験の代替法はほとんど開発されていない。その要因として、長期曝露による全身毒性評価の必要性や、毒性発現機序の複雑さが挙げられる。RDT 試験の代替法として期待される手法に「カテゴリーアプローチ」があり、特に「リードアクロス」は、類似化学物質のデータを用いて未試験物質の有害性を推定する方法である。欧州では行政活用も進められつつあり、多くのケーススタディが実施されているが、類似性評価は専門家の判断に依存し、客観性の確保が課題となっている。当研究室では、客観性の高いリードアクロス手法の確立を目指し、化学構造情報と毒性関連インビトロ試験結果を利用した検討を進めている。これまでに、工業化学物質などの約 2000 物質の RDT 試験結果のデータベースの構築、分子記述子を用いたリードアクロスの条件検討、物質間距離や正規化手法の影響解析、インビトロ試験を活用した２段階リードアクロスの検討を行った。その結果、インビトロ試験の活用は、一部の物質では予測精度の向上に繋がったが、精度が低下する物質群も認められた。その原因として、分子構造全体に基づいて算出される分子記述子を用いて構造類似性を評価したために、毒性発現機序が異なる物質群が同一のグループに含まれている可能性が考えられた。そこで本研究では、部分化学構造に基づいて化学物質をグループ化し、それらのインビトロ試験結果による毒性予測の精度を解析した。

データベースから、フェノール、第一級および第二級芳香族アミン、芳香族エーテル、ニトロベンゼン、芳香族カルボン酸、多環芳香族炭化水素の 7 つのグループを設定し、グループごとに各種インビトロ試験結果を利用し、肝毒性 6 種および血液毒性 2 種のエンドポイントの有無を予測した。その結果、フェノールを除く 6 つのグループでは一部の条件で、特異度と感度の平均値である balanced accuracy が 0.8 以上または 0.2 以下となった。また、高い精度が得られた条件で使用したインビトロ試験のいくつかは、既知の毒性機序情報と合致していた。

以上、本研究により、特定の部分化学構造を有する物質群の毒性エンドポイントの予測にインビトロ試験結果が有用であること、特に、毒性発現機序と関連したインビトロ試験データが予測に有用であることが示唆された。本研究成果は、化学構造やインビトロ試験結果に基づくリードアクロスによる毒性予測手法の開発に加えて、RDT の機序解明への寄与が期待される。