

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
	研究協力者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	志津 怜太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	大岡 央
		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
化学構造情報とインビトロ試験結果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 現在、医薬品、食品添加物、農薬などの新規化学物質の安全性評価は主に動物実験に基づいて行われている。一方で、動物愛護や開発コスト削減、開発効率化の観点から、インビトロ試験やインシリコ手法を活用した動物実験代替法の開発が求められている。毒性試験未実施物質の評価手法の一つとして、毒性既知物質との化学構造や生物学的特徴の類似性に基づき毒性を推定する「リードアクロス」がある。反復投与毒性や発がん性では機序が不明な場合が多く、機序に基づくインビトロ試験の開発が困難であることから、リードアクロスはこれらの毒性予測において有用な手法と考えられる。しかし、化学物質の類似性評価は非常に困難であり、標準化された評価手法は確立されていない。当研究室では、農薬や一般化学物質の反復投与毒性試験および発がん性試験のデータベースを独自に構築し、これらを活用した毒性予測手法の開発に取り組んできた。本年度は、農薬のラット発がん性試験結果を用いた発がん性予測手法の開発に取り組んだ。具体的には、これまでに報告した胃がん、鼻腔がん、膀胱がんの予測手法（Mizuno et al., <i>Food Chem Toxicol</i>, 2025）を踏襲し、農薬の発がん性試験で高頻度に認められる甲状腺がんを対象とした予測手法を開発した。 本研究で用いた 126 種の農薬を対象に、まず化学構造情報から算出した 2297 種の分子記述子を用いてユークリッド距離を計算し、構造類似物質（ソース物質）を選定した。次に、甲状腺がんの発現機序との関連が示唆される核内受容体（AHR、PXR、PPARα、RXR）の活性化や、ラット肝細胞における酵素誘導をインビトロ試験により評価し、それらの結果の一致度に基づいてソース物質をさらに絞り込んだ。その上で、リードアクロスにより発がん性を予測した。その結果、化学構造情報のみでは発がん物質と非発がん物質の明確な分離は困難であり、予測は高感度である一方、特異度が低かった。一方、インビトロ試験データ単独での予測性能も限定的であった。しかし、化学構造情報とインビトロ試験データを統合することで予測精度は向上した。特に、CYP2B1 誘導と PXR 活性化を組み合わせた条件において、感度と特異度の平均である balanced accuracy は 0.722 と最も高値を示した。 以上の結果から、化学構造情報のみ、あるいはインビトロ試験のみでは甲状腺発がん性の予測は不十分であり、両者の統合がリードアクロスによる発がん性予測において重要であることが示された。本解析では、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害など一部の発がん機序を考慮していないため、今後これらの評価系を追加することで、さらなる予測精度の向上が期待される。 論文発表：Mizuno K, Uchida N, Takeshita J, Ooka A, Shizu R, Yoshinari K. Read-across prediction of nongenotoxic thyroid carcinogenicity of pesticides in rats using mechanism-based in vitro assay data. <i>Food Chem Toxicol</i>. 211:116006, 2026. doi: 10.1016/j.fct.2026.116006.