

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	化学構造情報及びインビトロ試験情報を利用した化学物質の類似性評価に基づく 毒性プロファイル予測手法の開発				
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	薬学部・客員共同研究員	氏名	竹下 潤一
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一

講演題目
化学構造情報及びインビトロ試験情報を利用した化学物質の類似性評価に基づく 毒性プロファイル予測手法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
近年、化学物質の安全性評価に関する動物実験代替法の開発が国際的に推進されているが、反復投与毒性（RDT）試験に関しては、毒性表現型や発現機序が多様かつ複雑であるため、実用的な代替法は未だ確立されていない。従来 of 代替法開発研究では、肝毒性など特定エンドポイントが対象とされ、RDT 全体を評価し、代替するには限界がある。そこで本研究では、RDT 試験で認められる複数の毒性エンドポイントを統合した「毒性プロファイル」を対象とし、類似物質から未試験物質の毒性を推定するリードアクロスの概念に基づくインシリコ予測法の構築に向けた基礎検討を実施した。 解析には、有害性評価支援システム HESS に収載されたラット RDT 試験データを用い、アニリンまたはフェノール構造を有する 30 物質を被験物質として選定した。HESS に搭載されている約 400 の毒性所見から、30 物質で多様性が認められる 137 所見を抽出し、最小影響量（LOEL）に基づき 4 段階にクラス化して各被験物質の毒性プロファイル（137 のクラス値のベクトル）を定義した。一方、インシリコプロファイルとして、市販のソフトウェアを用いて分子記述子および生物活性予測値を算出し、それぞれに基づく分子記述子プロファイルおよび生物活性予測値プロファイルを定義した。物質間の類似性は、毒性プロファイルの類似度では各所見のクラス一致度を基に計算した値を、インシリコプロファイルの類似度では Spearman の相関係数を基に評価した。毒性プロファイルの類似性評価では、高毒性所見に対する重み付けの影響も検討した。 解析の結果、生物活性予測値に基づくプロファイルは、分子記述子に基づくプロファイルよりも、毒性プロファイルをより良く反映することが示唆され、相関・分散・活性条件に基づく変数選択が予測性能の向上に有用であった。また、毒性プロファイル類似度の算出において高毒性所見に強い重み付けを行うことで、類似性評価の精度がさらに改善した。一方で、最適なインシリコプロファイルの種類は化学構造に依存することも明らかとなった。さらに、脂溶性、血漿タンパク結合率、膜透過性、シトクロム P450 基質性などの複数の体内動態関連パラメータと、毒性プロファイルの再現性との間に有意な関連性が認められ、これらの追加を検討する必要性が示唆された。 以上、本研究成果により、複数の毒性エンドポイントを統合した毒性プロファイルのリードアクロスを利用した予測には、生物活性予測値の使用が有用である可能性が示され、ラット RDT 試験の動物実験代替法の開発に向けた基盤的知見を提供することができた。今後、より詳細な変数選択の検討や外部データによる検証を進めることで、汎用性の高い毒性プロファイル予測モデルの構築への貢献が期待される。