

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	<p>現在、医薬品や農薬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、開発効率化などの理由から動物実験に替わる培養細胞（インビトロ試験）やコンピュータ（インシリコ手法）を利用した手法（動物実験代替法）の開発が求められている。これまでに、皮膚刺激性や光毒性などでは有用な動物実験代替法が開発されているが、安全性評価に重要で、全身毒性を評価する反復投与毒性試験や発がん性試験に関しては代替法の開発は全く進んでいない。毒性試験未実施物質の毒性を予測する手法の一つに、毒性が既知の物質との化学構造的・生物学的類似性を基に毒性を予測するリードアクロスと呼ばれる手法があり、反復投与毒性や発がん性では機序が不明のことが多いことから、リードアクロス手法はこれら毒性の予測手法として期待されている。そこで本研究では、公開されているラット反復投与毒性試験結果を利用して、リードアクロス手法による毒性予測手法の開発を目指した。</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（通称 HESS）に搭載されている、ラット 28 日間反復投与毒性試験結果を利用可能な 326 物質を被験物質とした。ここからランダムに 32 物質を被験物質として選択し、残りの 294 物質を毒性予測のための参照物質（ソース物質）とした。分子記述子は alvaDesc で計算し、正規化した分子記述子を利用して物質間のユークリッド距離を算出した。また、これまでに当研究室で取得した 7 種のラット P450 及び UGT に対する阻害活性（8 変数）、②HepG2 細胞を利用した細胞傷害関連試験（CellTiter アッセイ、LDH アッセイ、GSH アッセイの 3 変数）、③HepG2 細胞を利用したハイコンテンツ解析結果（核、ミトコンドリア、F-アクチン、中性脂肪、リン脂質の 6 変数）を使用した。解析の対象は 6 種の肝毒性関連エンドポイント、2 種の血液毒性関連エンドポイントとした。</p> <p>リードアクロスは以下の手順で実施した。まず、物質間のユークリッド距離に基づいて近傍 17 物質又は 74 物質を第一次ソース物質として選択した。次に、第一次ソース物質のうち、各インビトロ試験変数が被験物質と一致したものだけを最終ソース物質とした。その結果、全体として、分子記述子のみのリードアクロスにおいて高い精度が得られた場合には、インビトロ試験結果に基づくソース物質の絞り込みは精度の著しい向上には繋がらなかったが、分子記述子のみでは十分な精度が得られない場合には、インビトロ試験結果に基づいてソース物質を選択することで、予測精度が向上した。今後は得られた結果の詳細を確認し、変数や条件の検討を行い、精度の向上を目指す。</p>