

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関
((Q)SAR)に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 林 真

平成19 (2007) 年3月

目 次

I. 総括・分担研究報告書	
化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関((Q)SAR)に関する研究 _____	1
林 真、江馬眞、鎌田 栄一、広瀬 明彦	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表(別添4) _____	57
III. 研究成果の刊行物・別冊 _____	59

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
(化学物質リスク研究事業)

総括・分担研究報告書

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金

(化学物質リスク研究事業)

総括・分担研究報告書

化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究

主任研究者	林 真	国立医薬品食品衛生研究所	変異遺伝部	部長
分担研究者	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	室長
分担研究者	鎌田 栄一	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	主任研究官
分担研究者	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	主任研究官
研究協力者	本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所	変異遺伝部	室長
研究協力者	森田 健	国立医薬品食品衛生研究所	安全情報部	主任研究官
研究協力者	平田 睦子	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	リサーチアシスタント
研究協力者	麻野間正晴	名古屋市衛生研究所		
研究協力者	秋山 浩子	(株)シーティシー・ラボラトリーシステムズ		
研究協力者	石和 俊	(株)シーティシー・ラボラトリーシステムズ		

研究要旨：化審法は 2003 年に改正が行われ、年間 1t から 10t 未満の物質(低生産量物質)については、スクリーニング毒性試験の実施は不要とされ、既存の毒性情報に基づき審査が行われることとなった。しかし、この低生産量物質の申請数は、スクリーニング試験結果を行った物質を大きく上回っている。低生産量であっても、その毒性をヒト健康の上から把握することが望ましく、効率よく評価を行うことが期待される。また、動物愛護の観点からも動物を使用せずに毒性の強さを把握できる最良な方法として(定量的)構造活性相関((Q)SAR)が有力候補である。さらに、低生産量物質のみならず数十万種ともいわれている既存化学物質の評価にも役立てることが出来る。平成 15 年度より 3 年間の計画で実施している構造活性相関に関する研究班の成果として、(Q)SAR に関する基礎的研究や国際比較を実施し、まず、国際的に使用されているいくつかの(Q)SAR モデルの中から 3 つのモデル(DEREK, MultiCase, AdmeWorks)を選択して検証を行った。化審法のスクリーニング試験として定められている細菌を用いる復帰突然変異試験 (AMES 試験)、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (染色体試験) と反復投与試験の内、AMES 試験、染色体試験について、上記 3 つの(Q)SAR モデルを組み合わせることにより、その化学物質の変異原性を評価するための決定樹を提案し、AMES 試験においては、今年度から新規化学物質の 3 省の合同調査会においてその予測結果が参考資料として公表されている。しかし、染色体および反復投与試験については、現段階で評価に耐えうる精度が上げられていない。

本研究では主に反復投与試験の昨年度までの成果を踏まえて汎用性のある毒性指標 QSAR モデルの開発を行うと共に、変異原性試験、特に染色体異常試験についてはモデルの改良を行い、個々の(Q)SAR モデルの性能を上げ、信頼性と汎用性の高いモデルに基づく決定樹の再構築を行うこととした。

本年度は、染色体試験の各モデルの信頼性について検討を行い、各モデルの Concordance の比較では、DEREK では NIHS29+CP10 モジュールで 68.0%、MCase では Kirkland のモジュールで 64.1%、AWorks の ADA と KNN_3 のモジュールで 69.7%であった。この結果からは各モデル共

さらなる改良の必要が判明した。

反復投与試験については、DEREK では肝および腎毒性における予測モジュールの開発を行い、肝毒性については12、腎毒性については14のToxicophoreが特定された。MCASEではFDAから公開されているデータを基に作成されたモジュールではSensitivityについて2.4%と非常に低い値を示した。この原因はモジュールの元となるデータが人の結果を元に作成されていることと考えられた。AWorksでは3つのモジュールのうち2が同じ結果を示した場合の条件で、Sensitivityは37.2%、Concordanceは65.4%と低い値を示したことから、さらにデータを追加して精度向上を行う必要が考えられた。構造異性体について構造活性相関を行った場合の信頼性に疑問があることから、実試験を実施し、(Q)SARの予測結果と比較した結果、異性体についての相関式を考慮した開発が示唆された。

平成18年度4月からの化審法における3省合同の調査会において、平成15～18年度の厚生労働科学研究報告で提案したAMES試験判定用フローチャートに基づいて、新規化学物質について予測結果を報告し、良好な結果が得られている。

A. 始めに

昭和48年10月16日に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）が制定され、平成15年に化審法改正が行われた。それに関連して、衆参両議院の経済産業委員会は化審法改正に対する付帯決議で「既存化学物質の安全性点検については、・・・その有害性評価の計画的推進を図ること」と明文化された。しかし、1化合物のスクリーニング試験を実施するにあたり約1億8千～2億4千万円の費用が必要であり、時間的にも最低で半年を必要としている。未点検の既存化学物質を国内の委託ラボの総力を挙げて安全性試験を実施したとしても年間約100物質が限度である。従って、既存化学物質の全てについて試験を行うと、単純計算で200年かかることになる。

OECDの高生産量化学物質安全性点検計画(HPV)においては、生産量が多く、安全性情報が少ない既存化学物質の安全性点検を加盟各国の協力で行うもので、1993年度から3年間で154物質について安全性評価に必要な試験を各国の分担で行うことで開始された。その後、ICCA(国際化学工業協会協議会)もこの取り組みに参画し、2002年11月の時点で350以上の化学物質の評価を行うことを表明している。この様に国際協力の下に既存化学物質の安全性評価済み物質を加算

しても全ての物質の評価作業が終了するまでにはほど遠い時間と費用がかかる。

この問題の解決策の一案として構造活性相関(SAR)が考慮されている。信頼されるSARモデルが開発されれば、多額の費用と時間がかかる安全性試験を行わなくても、その評価を行うことが出来る。また更に、これらのSARモデルを使用して大量の物質数から安全性試験を実施しなければいけない物質選定も可能となる。

更に、平成15年の化審法改正により、年間1t以上10t未満の物質(低生産量物質)については、スクリーニング毒性試験の実施は不要とされ、既存の毒性情報に基づき審査が行われることとなった。しかし、この低生産量物質の申請数は、スクリーニング試験結果を行った物質を大きく上回っている。低生産量であっても、その毒性をヒト健康の上からは把握することが望ましく、効率よく評価を行うことが期待される。また、動物愛護の観点からも動物を使用せずに毒性の強さを把握できる最良な方法として(定量的)構造活性相関((Q)SAR)が有力候補である。

本研究では主に反復投与試験についてその((Q)SARモデルの開発及び検討を行う。つまり、昨年度までの第一期の成果を踏まえて汎用性のある毒性指標についてモデルを作成し、反復投与毒性結果の為の決定樹作製を行う。AMES試験お

よび染色体異常試験については、更なるモデルの改良を行い、個々の(Q)SAR モデルの性能を上げると共に、信頼性と汎用性の高いモデルに基づく決定樹を再構築する。これらのモデルを組み合わせることにより、化審法で求められているスクリーニング毒性情報を効率よく提供することができ、安全性に対する危機管理体制の構築を目的とする。また、既存化学物質については毒性予測をデータベース(DB)化することで実試験実施における優先順位付けの情報提供を行う。

B. 研究報告

1. 染色体試験における((Q)SAR モデルの改良

1-1. 方法

既存化学物質点検品目選定の為のフロー作製に使用する (Q)SAR モデルは、OECD の QSAR 専門家会議(36th Joint Meeting, 4th-6th February 2004) において検討対象とされた SAR モデル (DEREK, MultiCase) と、日本で開発しているモデル (AdmeWorks) の計 3 モデルについて、更なる精度の向上を行った。

DEREK については、現在 Ver.9 であるが、このバージョンに含まれる Alert に衛研で調査検討した下記の 8 つ Alert を追加して Ver.NIHS29 を作製し、国内既存点検事業で行った染色体試験結果について精度を調べた。

2-2. 結果及び考察

DEREK については、Ver.9 に下記の 8 つの Alert を追加した 信頼性(Concordance)を比較した場合、Ver.9 では 64.8%が NIHS29 と NIHS29+CP10 では、66.8%、68.0%と上昇が見られた。

- Alart 535 : isothiazolinones (CD22)
- Alart 536 : thymine, cytosine or derivatives (CD57)
- Alart 537 : purine bases (CD30, CD58 & CD95)
- Alart 538 : 5-fluoropyrimidines (CD24)
- Alart 539 : bipyridinium compounds (CD60)
- Alart 540 : aryl N-alkyl carbamates (CD46)
- Alart 541 : vinca alkaloids (CD56)
- Alart 541 : 4-hydroxystilbenes (CD103)

また、更に昨年度 ClassPhermer で検討した Toxicophore を Ver.NIHS29 に追加して NIHS29+CP10 モジュールを作製し、その精度も合わせて検討した。

MultiCase については、NTP Chromosomal Aberration(A61)モジュールについて、厚生労働省の既存化学物質安全性点検事業で実施された 260 物質の染色体試験結果を用いて精度を検討した。更に、Kirkland らのデータ及び祖父尼らのデータを元にトレーニングセットを作製し、合わせて検討を行った。

AdmeWorks については、種々の染色体試験結果を元に 4 つの染色体異常モジュールを作製し、各々のモジュールの精度を比較検討した。

感受性(Sensitivity)でも、信頼性と同様な結果が得られた。安全性の観点から、今後は偽陰性の化合物について更なる検討を加える必要性が考えられた。

表 1. DEREK Ver.9 の場合

		DEREK(Ver.9)		64.8% (Concordance)
		+	-	
試験結果	+	118	42	35.6% (Sensitivity)
	-	132	12	90.9% (Specificity)
		250	54	196

表 2. DEREK NIHS29 の場合

			DEREK(NIHS29)		
			+	-	66.8% (Concordance)
試験結果	+	118	62	56	52.5% (Sensitivity)
	-	132	27	105	79.5% (Specificity)
		250	89	161	

表 3. DEREK NIHS29+CP10 の場合

			DEREK(NIHS+CP10)		
			+	-	68.0% (Concordance)
試験結果	+	118	75	43	63.6% (Sensitivity)
	-	132	27	105	72.0% (Specificity)
		250	89	161	

MultiCase については、NTP のデータを元に ジュールを検討した場合を下記の表に示す。
ToxicoPhore が作製され市販されている A61 のモ

表 4. A61 モジュールの場合

			MultiCase (A61)			
			+	-	判定不能	59.27% (Concordance)
試験結果	+	118	47	71	1	39.83% (Sensitivity)
	-	130	30	100	1	76.92% (Specificity)
			250			99.20% (Applicability)

また、Kirkland らの報告を元にモジュールを構築 した場合には、表*のように成った。

表 5. Kirkland らの結果を元にモジュールを作製した場合

			MultiCase (Kirkland)			
			+	-	判定不能	64.11% (Concordance)
試験結果	+	118	68	50	1	57.63% (Sensitivity)
	-	130	30	100	1	70.00% (Specificity)
			250			99.20% (Applicability)

また、祖父尼らの報告を元にモジュールを構築し た場合には、表 6 のように成った。

表 6. 祖父尼らの結果を元にモジュールを作製した場合

			MultiCase (Kirkland)			
			+	-	判定不能	56.05% (Concordance)

試験結果	+	118	47	71	1	39.83% (Sensitivity)
	-	130	38	92	1	70.77% (Specificity)
					250	99.20% (Applicability)

更に A61 と Kirkland の両モジュールを併用して検討したところ、

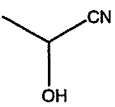
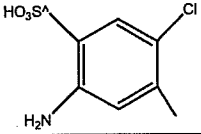
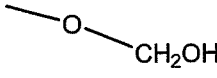
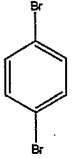
表 7. A61 と Kirkland のモジュールを併用した場合

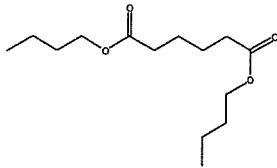
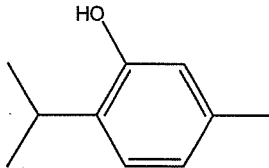
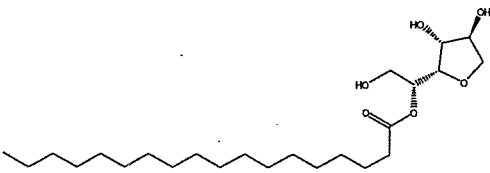
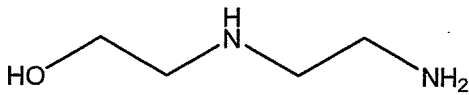
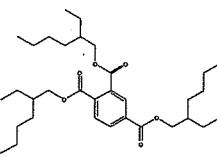
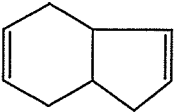
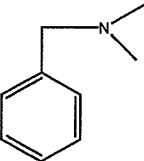
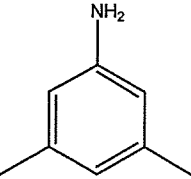
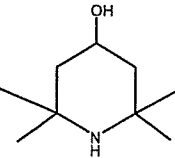
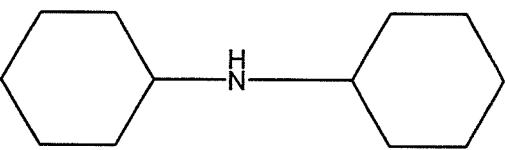
		MultiCase (A61+Kirkland)				
		+	-	判定不能	58.87% (Concordance)	
試験結果	+	118	30	88	1	25.42% (Sensitivity)
	-	130	14	116	1	89.23% (Specificity)
					250	99.20% (Applicability)

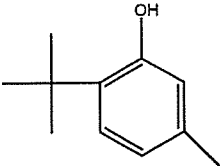
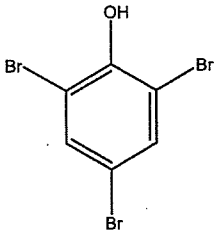
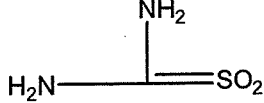
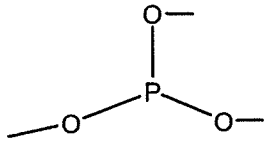
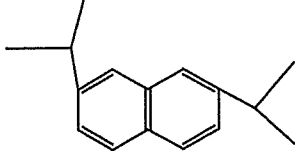
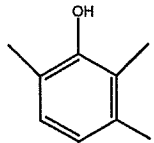
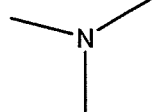
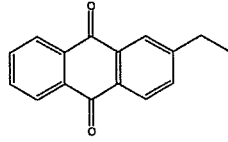
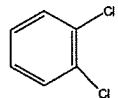
表 7 のようになった。これらの結果から両モジュールを組み合わせてもその精度の向上は認められず、Kirkland らのモジュールがやや実用性に近いことが分かった。しかし、信頼性で 50% 強の値では日常の使用に耐えることが出来ないことから、信頼性の工事用の為、偽陰性を示した化合物について今後検討を加える必要が考えられた。

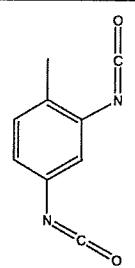
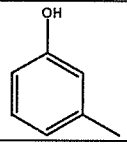
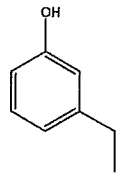
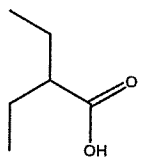
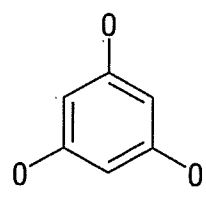
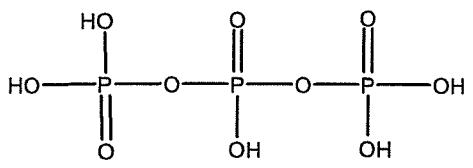
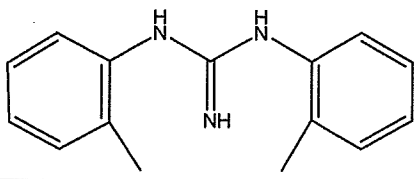
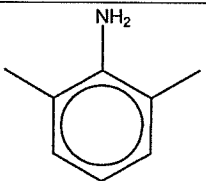
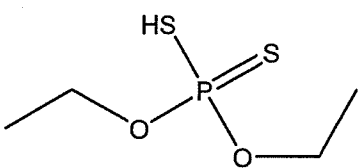
特に、A61 と Kirkland らのモジュールの偽陰性物質が 71 と 51 物質あったことから、この両モジュールに共通の化合物を下記に列挙する。今後、これらの物質を中心に類似物質を含めたデータベースを作製し、更なる Toxicophore を作製し、精度向上を行う事とした。

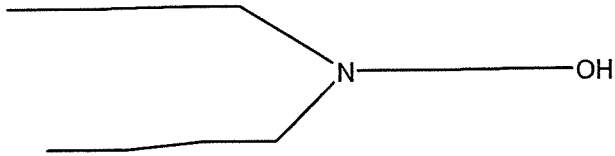
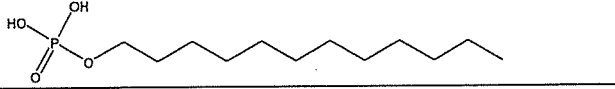
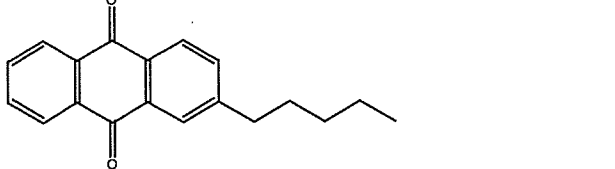
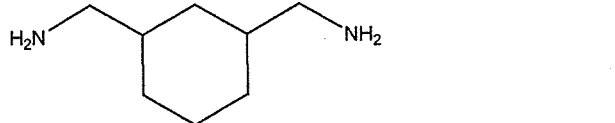

表 8. A61 と Kirkland モジュールで共に偽陰性を示した化学物質

CAS No.	物質名	化学構造
78-97-7	2-ヒドロキシプロパニトリル	
88-53-9	2-アミノ-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸	
4461-52-3	メキシメタノール	
106-37-6	1,4-ジブロモベンゼン	

105-99-7	ジブチルアジピン酸	
89-83-8	チモール	
1338-41-6	ソルビタンモノオクタデカノアート	
111-41-1	N-(アミノエチル)エタノールアミン	
3319-31-1	1,2,4-ベンゼントリカルボン酸トリス(2-エチルヘキシル)エステル	
3048-65-5	3a,4,7,7a-テトラヒドロー-1H-インデン	
103-83-3	N,N-ジメチルベンジルアミン	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	
2403-88-5	2,2,6,6-テトラメチル-4-ヒドロキシピペリジン	
101-83-7	ジシクロヘキシルアミン	

88-60-8	6-tert-ブチル-m-クレゾール	
118-79-6	2,4,6-トリブromoフェノール	
4189-44-0	チオウレア S,S-ジホキシド	
121-45-9	トリメチル亜リン酸	
38640-62-9	ビス(1-メチルエチル)-ナフタレン	
2416-94-6	2,3,6-トリメチルフェノール	
75-50-3	トリメチルアミン	
84-51-5	2-エチルアントラキノン	
95-50-1	o-ジクロロベンゼン	

26471-62-5	トリレンジ イソシアナート	
108-39-4	3-メチルフェノール	
620-17-7	m-エチルフェノール	
88-09-5	2-エチル酪酸	
108-73-6	1,3,5-トリヒドロキシベンゼン	
13939-25-8	トリリン酸、アルミニウム塩	
97-39-2	1,3-ビス(2-メチルフェニル)グアジン	
87-62-7	2,6-ジメチルアニリン	
298-06-6	ジチオリン酸 O,O'-ジエチル	

102-81-8	2-(ジ-n-ブチルアミノ)エタノール	
50957-96-5	ラウリリン酸ナトリウム塩	
13936-21-5	2-ペンチルアントラキノン	
2579-20-6	1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン	
1678-91-7	エチルシクロヘキサン	

AdmeWorks については、ADA_1、KNN_1、KNN_2 及び KNN_3 の計 4 つのモジュールが作製されたことから、このモジュールについて単独及び組み合わせを行った場合の精度比較を行った。

各モジュール単独の場合の信頼性(表 9)では、陽性を正しく陽性と示す Sensitivity では ADA が 61.2%を示し最も高い値であったが、全体の精度である Concordance では KNN_3 が 65.4%と良好な値を示した。また、各モジュールを組み合わせるとその精度を比較したところ(表 10)、4 モジュールとも同じ結果を示した場合では、その Sensitivity は 65.6%、Concordance では 72.9%であったが、そ

の利用率(Applicability)は 56.0%と低値を示した。4 つの内 3 つが同じ結果を示した場合には、Sensitivity : 64.6%、Concordance : 65.1%であった。また、2 つのモジュールが同じ結果を示した場合は、ADA と KNN_3 の組み合わせで Sensitivity が 65.8%、Concordance が 69.7%であった。これらの結果から現段階で染色体試験について予測する場合には ADA と KNN_3 のモジュールを使用して予測することが最良と考えられた。しかし、利用率は 68.1%であることから更なる精度の向上を行う必要が認められた。

表 9. AdmeWorks の各モジュールの予測結果

	モジュール名			
	ADA (%)	KNN_1 (%)	KNN_2 (%)	KNN_3 (%)
Concordance	61.5	61.9	61.5	65.4
Sensitivity	61.2	53.7	57.9	60.3
Specificity	61.8	69.1	64.7	69.9
Applicability	100.0	100.0	100.0	100.0

Total:257 Chemicals

表10. AdmeWorks の各モジュールの組み合わせによる予測結果

	モジュール名							
	4つ 同じ	3つ 同じ	ADA+KNN1	ADA+KNN2	ADA+KNN3	KNN1+KNN2	KNN1+KNN3	KNN2+KNN3
Concordance	72.9	65.1	67.7	65.9	69.7	64.4	65.9	65.6
Sensitivity	65.6	64.6	61.8	64.1	65.9	57.5	58.4	61.0
Specificity	78.3	65.6	72.3	67.3	73.1	70.2	72.3	69.4
Applicability	56.0	84.8	66.2	70.8	68.1	80.9	85.6	86.0

Total:257 Chemicals

3. 反復投与毒性試験の QSAR モジュールの開発

3-1. DEREK における肝毒性に対する予測モジュールの開発

3-1-1. 方法

3-1-1-1. トレーニングセットの作製

トレーニングデータセットとしてラット経口投与28日間反復投与毒性試験データから、ClassPharmer Suite v.4.0を用いて、一般毒性に対するToxicophoreの特定を行った。今年度の作業では、特に肝臓と腎臓に病理所見が認められた化合物に着目し、748件の28日間反復投与毒性試験データの数値 (LOAEL) 値をExcelに入力し、計算式「-Log(数値)+4」によりデータ値を変換した。例えば、LOAELが1000の場合は1に、100の場合は2に変換した。データがブランクの場合は10000とし、変換後は0になるようにした。

3-1-1-2. Toxicophore の推定

Excelで分類した化合物クラスから、下記の基準を満たすToxicophoreを含むと考えられるClassを抽出した。

- 1つのClassに、活性 (≥ 1.6) と非活性 (≤ 1.6) な化合物の両方が含まれる。
- Singletonの場合でも、活性 (≥ 1.6) を持つ化合物は候補として分類した。
- 4つのClass分けの中でも繰り返し見つかっているClass (このようなClassは特にToxicophoreの可能性が高いと考えられる)。

3-1-1-3. 目視によるToxicophoreの特定

3-1-2-2.でToxicophore候補のClassを選抜した後に、目視により肝毒性と腎毒性のToxicophoreを特定した。

3-1-1-4. Toxicophoreの既知知見に対する

Validation

3-1-2-3.で特定されたToxicophoreを持つ既知化合物に同様の知見があるかどうか模索するために、Leadscope Toxicity Databaseに対して部分構造検索を行った。

3-2. 結果及び考察

3-2-1. トレーニングデータセットのクラス分け

クラス分けは、以下の4条件により行った。分類結果を以下の表にまとめた。

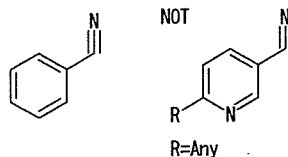
クラス分け番号	1	クラス分け条件	Homogeneity: Median Redundancy: Median Subclass Include: Big: Force closed OFF Atom/bond matching: Easy ON Generate MC: ON Class ordering: Descending class size
出力ファイル	Training_718_110710_01		
Compounds	718		
Class	7 (100%の化合物が分類された)		
Clusters	188		
Subclasses	158		
Singles	98		

クラス分け 番号	3	クラス分け 条件	Homogeneity: Medium- Secondary: Medium- Subclass: Include Ring: Force closed OFF Atom bond matching: Force OFF Generate MCS: ON Class ordering: Descending class size
出力ファイル	Filename: TAB Liver2.cdk		
Compounds	745		
Time	7		
Classes	156		
Subclasses	147		
Singletons	62		

性化合物が2化合物以上存在することを、最終的なToxicophoreに特定する条件とした。

■ 肝毒性

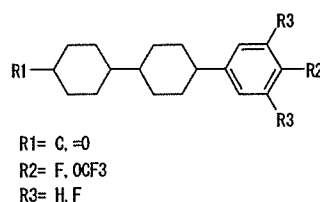
Class C 2.007



重複Class : Liver4(2)

クラス分け 番号	3	クラス分け 条件	Homogeneity: Medium- Secondary: Medium- Subclass: Include Ring: Force closed ON Atom bond matching: Force OFF Generate MCS: ON Class ordering: Descending class size
出力ファイル	Filename: TAB Liver1.cdk		
Compounds	745		
Time	7		
Classes	147		
Subclasses	147		
Singletons	62		

Class C 29.001



重複 Class : Liver2, 3, 4

クラス分け 番号	4	クラス分け 条件	Homogeneity: Medium- Secondary: Medium- Subclass: Include Ring: Force closed ON Atom bond matching: Force OFF Generate MCS: ON Class ordering: Descending class size
出力ファイル	Filename: TAB Liver3.cdk		
Compounds	745		
Time	7		
Classes	166		
Subclasses	173		
Singletons	62		

3-2-2. Toxicophoreの推定

肝毒性と腎毒性それぞれの各クラス分け結果から目視により選抜されたToxicophore候補のClass数及びSingleton数を下の表にまとめた。

■ 肝毒性

	Liver1	Liver2	Liver3	Liver4
Class 数	7	3	4	2
Singleton 数	11	2	1	7

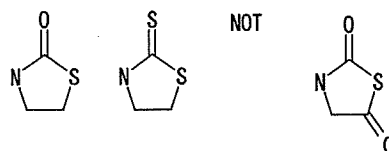
■ 腎毒性

	Kidney	Kidney	Kidney3	Kidney
	1	2		4
Class 数	7	4	3	3
Singleton 数	16	3	4	2

3-2-3. 目視によるToxicophoreの特定

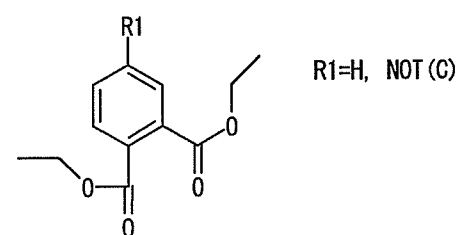
目視により特定されたToxicophoreを以下にまとめる。最低でもToxicophoreを部分構造に持つ陽

Class C 20.002



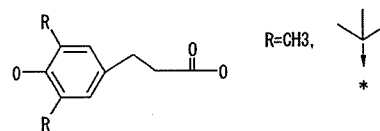
重複 Class : Liver2, 3, 4

Class C 92



重複Class : 無し

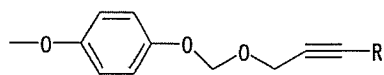
Class C 132



重複 Class : Liver3

類似 Class : Liver3(2), Liver4(2)

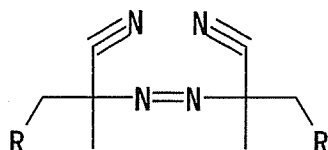
Class C 9.006



R=H, I

重複 Class : Liver2

Class C 122

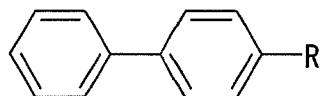


R=H, C

重複 Class : Liver2, 3, 4

[Traininig_748_Liver2_work2_new2.ctk]

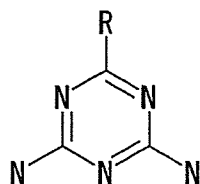
Class C 2.012



R=H, C

重複 Class : 無し

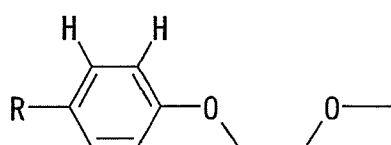
Class C 40



R=Aliphatic C, Aromatic C

類似 Class : Liver1,3,4

Class C 98

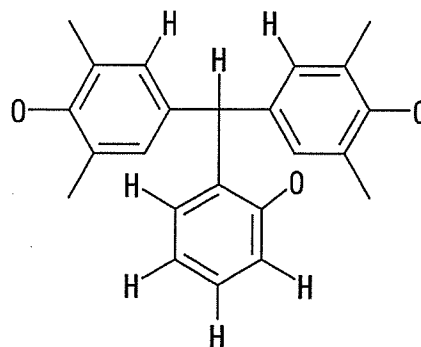


R=N, Cl

重複 Class : 無し

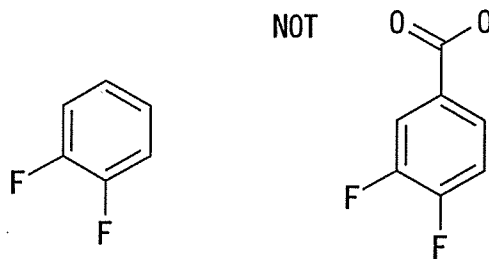
[Traininig_748_Liver3_work2_new.ctk]

Class C 7.006



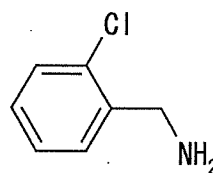
重複 Class : Liver 4

Class C 34



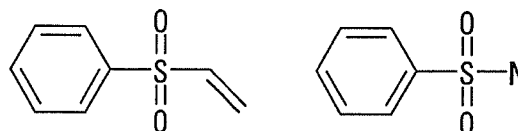
重複Class : Liver 4

Class C 15.004



重複 Class : Liver 4

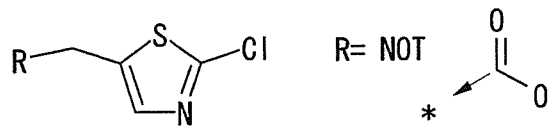
Class C 3.008



重複 Class : 無し

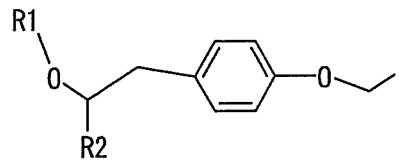
[Traininig_748_Liver4_work2_new.ctk]

Class C 114



重複 Class : 無し

Class C 33.002

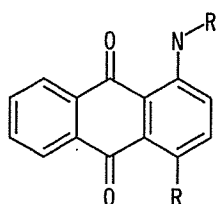


R1, R2= NOT

重複 Class : 無し

■ 腎毒性

Class C 44.001

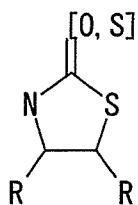


R= Not Ring

重複 Class: Kidney2

類似 Class: Kidney2(2)

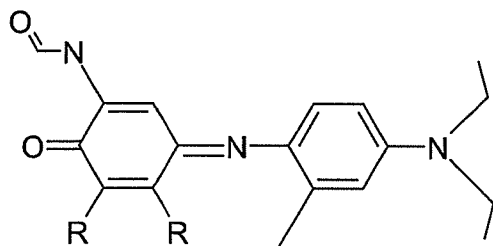
Class C 20.002



R= Not double bond

重複 Class: Kidney2,3,4

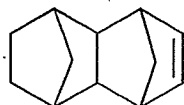
Class C 96



R=H, NOT Cl

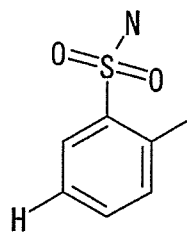
重複 Class: Kidney2,3

Class C 100



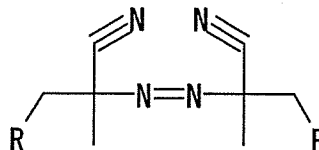
類似 Class: Kidney2,3,4

Class C 16.001



重複 Class: Kidney2

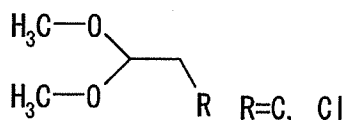
Class C 122



R=H, C

重複 Class: Kidney2,3,4

Class C41.003

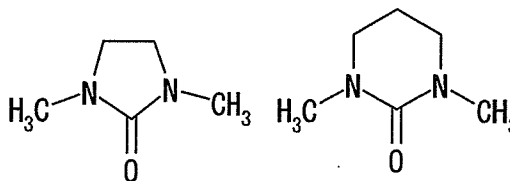


R=C, Cl

重複 Class: Kidney2,3

[Traininig_748_Kidney2_work3.ctk]

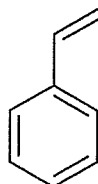
Class C 19.001



重複 Class: Kidney3(2), 4

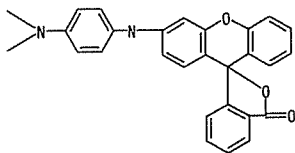
類似 Class: Kidney2

Class C 2.001

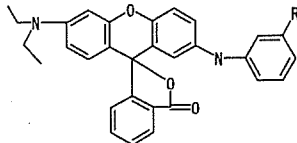


重複Class: 無し

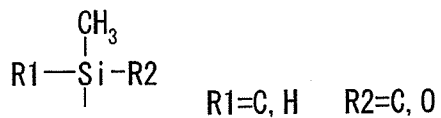
Class C 125



Not



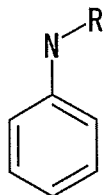
重複 Class: Kidney1



R1=C, H R2=C, O

重複 Class: Kidney2(2), Kidney4
[Traininig_748_Kidney4_work3.ctlc]

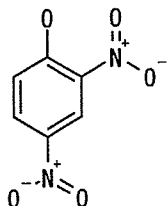
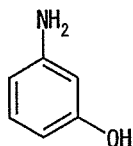
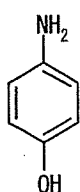
Class C 1.002



R= CH3, C2H5

重複 Class: Kidney1, Kidney2
類似 Class: Kidney4

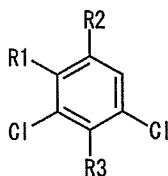
Class C 1.002



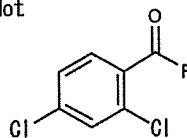
重複 Class: 無し

[Traininig_748_Kidney3_work3.ctlc]

Class C 30



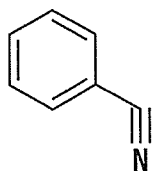
Not



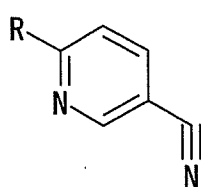
R1= C, F, $\text{O}=\text{N}^+-\text{O}^-$
R2= H
R=O, Cl
R3= C, $\equiv\text{N}$

重複 Class: Kidney3

Class C 36

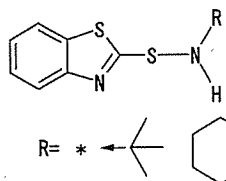
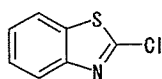


Not



重複 Class: Kidney1,4

Class C 46



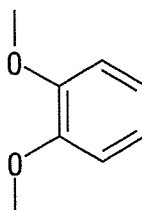
R= *



重複 Class: Kidney2(2), Kidney3(2)

類似 Class: Kidney3

Class C 3.001



重複 Class: 無し

Class C 55

3-2-4. Toxicophoreの既知知見に対するValidation

まずは、Leadscope Toxicity database (データソースはRTECS) から、LiverとKidneyに関する以下の条件を満たすQueryを作成し、反復投与毒性 (Multiple dose)のカテゴリでrat経口投与試験からLiverまたはKidneyの病理所見が報告されているデータをValidationデータセットとした。

<Validationデータセット検索条件>

Endpoint	Query
Liver	Species = Rat AND Route of exposure = Oral AND Dosage duration: values from 1 week AND Histopathology = Liver AND
Kidney	Species = Rat AND Route of exposure = Oral AND Dosage duration: values from 1 week AND Histopathology = Kidney AND

<Validationデータセット検索結果>

Endpoint	Search Results
Liver	579 Structures
Kidney	174 Structures

Validationデータセットに対して、3-3-1-2-3.で特定されたLiverのToxicophore12パターンとKidneyのToxicophore14パターンをQueryとしたSubstructure検索を行った。

■肝毒性 Toxicophoreヒット数

Endpoint	No.1	Toxicity Database SSS 検索 Hit 数
Liver	1	1
	2	0
	3-1	0
	3-2	0
	5	1
	6	0
	7	0
	9	0
	10-1	0
	10-2	2
	11	0
	12	0
	13	0
	16	2

■ 腎毒性 Toxicophore ヒット数

Endpoint	No.1	Toxicity Database SSS 検索 Hit 数
Kidney	1	1
	2-1	0
	2-2	0
	4	0
	6	0
	7	0
	8-1	0
	8-2	0
	9	0
	11-1	0
	11-2	0
	11-3	0
	12	1
	13-1	0
	13-2	0
14-1	0	
14-2	0	
15-1	1	

< Hit 率 >

Endpoint	Hit records
Liver	6/579
Kidney	11/174

3-2-5. 考察

本作業では ClassPharmer4.0 (前身は ChemTK で、ClassPharmer の一部機能が統合) を使用したが、化合物の分類結果が旧 ClassPharmer (ClassPharmer 3.5 以前) と比較すると、1 クラスに所属する化合物数が少ない傾向にあり、だいたい 1 クラスに平均 3~4 化合物程度均等に入っていた。また R-table 作成機能で、旧バージョンで利用可能であったどの R グループにどのような置換基が入っていれば活性がどのような傾向になるかを見る機能が ver.4.0 にはないため、旧 ClassPharmer よりも

Toxicophore を特定する作業が困難に感じることもあった。また、旧 ClassPharmer の場合は、クラス分け条件によって Class 数・Subclass 数・Singleton 数に大きな変動が見られたが、ClassPharmer 4.0 ではクラス分け条件を変えてもこれらの数は大きく変わらなかった。

最終的に、Liver の Toxicophore12 パターンと Kidney の Toxicophore14 パターンが特定された。但し、Leadscope Toxicity Database (RTECS) の既知毒性化合物に対する Validation を行ったが、高い Hit 率は得られなかった。このことは、トレーニングデータセットの 748 化合物に含まれる肝毒性と腎毒性を有する化合物数が少なく、十分に既知の知見に対して網羅されていないためと考えられた。

また Lhasa 社による feasibility study では、28 日間反復投与毒性試験の結果で Liver フィールドに LOAEL 値が入っている化合物だけでなく、GOT/GPT・Cho/TG・Weight_Liver フィールドに LOAEL 値を有する化合物も陽性に見なしサポートデータとして利用されているが、本作業では Liver フィールドに LOAEL 値の変換値

$[-\text{Log}(\text{数値})+4]$ が 1.6 以上の化合物を陽性とした。そのため、Lhasa 社が特定した Toxicophore と本作業により特定された Toxicophore とは異なる結果となった。3 つの Toxicophore については、Lhasa 社による Toxicophore と一致していた。

今後、他のデータソース (例: Leadscope Toxicity database) から肝毒性・腎毒性の Toxicophore を抽出する作業を行い、更に QSAR 予測モデルの構築まで行うこととした。

3-3. MCase における肝毒性のモジュールの開発

3-3-1. 方法

米国 FDA の Center for Drug Evaluation and Research より Human Liver Adverse Effects Database (http://www.fda.gov/cder/Offices/OPS_IO/adverse_effect_database.htm#A) が公開されており、このデータを使用して開発したモジュールが MCase 社より販売されていることから、既存化学物質の反復