

963	JP.1740-84-7	C	-	-	-	-	-	-	
964	JP.196597-78-1	C	-	+	-	-	?	+	+
965	JP.106394-05-2	C	-	-	-	-	-	-	-
966	JP.174082-85-0	C	-	+	+	-	?	+	+
967	JP.174082-83-8	C	-	-	-	-	-	-	-
968	JP.12293-68-4	B	+	+	+	+	+	?	+
969	JP.115093-99-7	C	-	-	-	-	-	-	-
970	JP.16642-92-5	C	-	-	-	-	-	-	-
971	JP.112209-01-5	C	-	-	-	-	-	-	-
972	JP.138446-23-8	C	-	-	-	-	-	-	-
973	JP.103816-19-9	A	+	-	-	-	-	-	-
974	JP.1576-13-2	C	-	-	-	-	-	-	-
975	JP.1768-31-6	A	+	+	+	+	+	?	+
976	JP.1844-00-4	C	-	-	-	-	-	-	-
977	JP.144701-48-4	C	-	-	+	+	?	+	+
978	JP.106820-63-7	B	+	+	+	-	?	+	+
979	JP.107949-21-3	C	-	-	-	-	-	-	-
980	JP.158474-72-7	C	-	-	-	-	-	-	-
981	JP.195520-32-2	C	-	-	-	-	-	-	-
982	JP.196597-77-0	C	-	-	-	-	-	-	-
983	JP.115570-52-0	C	-	-	-	-	-	-	-
984	JP.123046-43-5	C	-	-	-	-	-	-	-
985	JP.196597-79-2	C	-	+	-	-	?	+	+
986	JP.147224-18-8	C	-	-	-	-	-	-	-
987	JP.10270-01-6	C	-	-	-	-	-	-	-
988	JP.112809-51-5	C	-	+	+	+	+	?	+
989	JP.185993-72-0	C	-	-	-	-	-	-	-
990	JP.16068-37-4	C	-	-	-	-	-	-	-
991	JP.107949-22-4	C	-	-	-	-	-	-	-
992	JP.127199-14-8	C	-	-	-	-	-	-	-
993	JP.128060-75-3	C	-	+	-	-	?	+	+
994	JP.1516-93-4	C	-	-	-	-	-	-	-
995	JP.188021-38-7	A	+	-	-	-	-	-	-
996	JP.153164-65-9	C	-	+	+	+	+	?	+
997	JP.110130-88-6	C	-	+	+	+	+	?	+
998	JP.13156-95-1	C	-	+	+	+	+	?	+
999	JP.110675-26-8	C	-	+	-	-	?	+	+
1000	JP.146446-96-0	C	-	-	+	+	?	+	+

モデル名	AMES	TOP1	TOP3	TOP5	ALL3	1POS	
TN	874	635	633	655	563	563	563
FP	0	239	241	219	157	154	311
TP	126	62	55	49	40	32	72
FN	0	64	71	77	54	54	54
ALL	1000	1000	1000	1000	814	803	1000
COVERA	1.00	1.00	1.00	1.00	0.81	0.80	1.00
CONCOF	1.000	0.697	0.688	0.704	0.741	0.741	0.635
SPECIFI	1.000	0.727	0.724	0.749	0.782	0.785	0.644
SENSITI	1.000	0.492	0.437	0.389	0.426	0.372	0.571

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：構造類似性に基づく毒性予測法の開発と適用

研究分担者：栗原正明 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 部長

研究要旨

本研究では、透明性を確保した新しい毒性予測システムを開発することを目的とする。本年度は、構造類似性のみに基づいた新規予測法の開発を行った。有効母集団の中からターゲット化合物に対する構造類似性が高い化合物を抽出し、構造類似性の高い化合物の活性値によりターゲット化合物の活性値を予測する方法論の開発を行った。また、本方法論により新規1000化合物の毒性予測を行なった。

A. 研究目的

本研究では、透明性を確保した新しい毒性予測システムを開発することを目的とする。本年度は構造類似性のみに基づいた新規予測法の開発とその適用を目的とした。

Toxicity Database の Ames 試験結果（6885 件）から以下のものを除外した。

(1) Ames 試験結果が不明確なもの（1023 件）を除外した。

(2) ModelBuilder 未対応化合物（混合物や金属系化合物）（735 件）

(3) 同一化合物に対して、異なる Ames 試験結果が掲載されている化合物（22 件）その結果、5067 化合物を有効母集団とした。

【構造類似性に基づく予測法の開発】

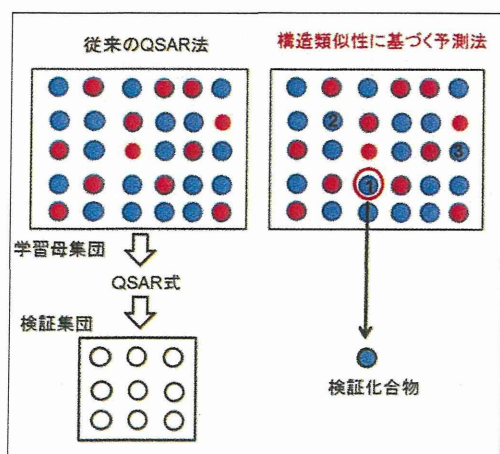
有効母集団 5067 から構造類似性の高いものを抽出し、以下の4つの手法で評価した。構造類似性は ADMEWORKS/ModelBuilder（富士通九州システムズ）を用いて求めた。

(1) 最も類似した化合物の Ames 試験結果を予測値とする。

(2) 最も類似した3つの化合物から過半数の Ames 試験結果を予測値とする。

(3) 最も類似した5つの化合物から過半数の Ames 試験結果を予測値とする。

(4) 上記の3つの手法の結果が一致した



B. 研究方法

【有効母集団の選定】

構造活性相関モデルの検討に用いるデータセットを作成した。ISSTOX Chemical

時の Ames 試験結果を予測値とする。

【構造類似性に基づく予測法の適用】

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部が行っている AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件を用いて予測法を適用した。

C. 研究結果

【構造類似性に基づく予測法の適用】

AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件について、構造類似化合物の過半数による予測の結果については表 1, 別表 1, 別表 2 (Aグループ: 特に変異原性の強い 47 化合物) に示した。

- (1) 最も類似した化合物の Ames 試験結果 (TOP1)
- (2) 最も類似した 3 つの化合物から最も多くの Ames 試験結果 (TOP3)
- (3) 最も類似した 5 つの化合物から最も多くの Ames 試験結果 (TOP5)
- (4) 上記の 3 つの手法が一致した時の Ames 試験結果 (ALL3)

D. 考察

【構造類似性に基づく予測法の適用】

4 つの手法の一致した場合の予測値は、カバー率 (81%) は低いが高い予測精度 (74%) を得ることができた。QSAR 式を使わずに最も類似性の高い化合物の Ames 試験結果を予測値とするだけで、70% の予測精度が得られることは、この手法の可能性を示すことができた。構造類似性と予測率の関係をプロットすると構造類似性が高いデータを使った方が予測率が高いことがわかった。これは学習母集団の充実が予測率に重要であることがわかる。(図 1, 図 2, 図 3) 感度 (sensitivity) が悪かったこ

とが問題点であった。部分構造アラートなどの導入が必要であると考えられる。

E. 結論

【構造類似性に基づく予測法の応用】

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部が行っている AMES/QSAR International Collaborative Study に適用し、予測率は 74% であった。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(論文発表—参考: コンピュータシミュレーションを含むもの)

H. Yamashita, M. Oba, T. Misawa, M. Tanaka, T. Hattori, M. Naito, M. Kurihara, and Y. Demizu; A Helix-Stabilized Cell-Penetrating Peptide as an Intracellular Delivery Tool; *ChemBioChem*, 17, 137-140 (2016)

Demizu, Y., Ohoka, N., Nagakubo, T., Yamashita, H., Misawa, T., Okuhira, K., Naito, M., Kurihara, M.; Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2655-2658 (2016)

栗原正明, 危険ドラッグ規制の戦略, *日本薬理学会雑誌*, 146, 315-320 (2015)

T. Shoda, M. Kato, R. Harada, T. Fujisato, K. Okuhira, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara; Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators; *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 3091-3096 (2015)

Y. Demizu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, and M.

Kurihara; Topological Study of the Structures of Heterochiral Peptides Containing Equal Amounts of l-Leu and d-Leu; *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 8597-603.

Misawa, T, Yorioka, M, Demizu, Y, Noguchi-Yachide, T, Ohoka, N, Kurashima-Kinoshita, M, Motoyoshi, H, Nojiri, H, Kittaka, A, Makishima, M, Naito, M, Kurihara, M., Effects of alkyl side chains and terminal hydrophilicity on vitamin D receptor (VDR) agonistic activity based on the diphenylpentane skeleton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 5362-5366 (2015)

Demizu Y, Misawa T, Nagakubo T, Kanda Y, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M. Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription. *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 4132-4138 (2015)

T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N. Yamagata, M. Kurihara; Structural

development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 1055-1061 (2015)

Y. Demizu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides; *Chem. Pharm. Bull.* **63**, 218-224 (2015)

H. Yamashita; Y. Demizu; T. Misawa; T. Shoda; M. Kurihara; Synthesis of a bis-cationic, α -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides; *Tetrahedron*, **71**, 2241-2245 (2015)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

予測手法	AMES	TOP1	TOP3	TOP5	ALL3
TN	874	635	633	655	563
FP	0	239	241	219	157
TP	126	62	55	49	40
FN	0	64	71	77	54
ALL	1000	1000	1000	1000	814
COVERAGE	1	1	1	1	0.814
CONCORDANCE	1	0.697	0.688	0.704	0.741
SPECIFICITY	1	0.727	0.724	0.749	0.782
SENSITIVITY	1	0.492	0.437	0.389	0.426

予測精度(concordance)

類似度	n	TOP1	TOP3	TOP5	ALL3
0.8	999	0.696	0.686	0.704	0.740
0.85	974	0.698	0.689	0.704	0.742
0.9	811	0.713	0.698	0.711	0.755
0.91	752	0.714	0.702	0.713	0.754
0.92	684	0.703	0.699	0.709	0.746
0.93	596	0.698	0.698	0.703	0.740
0.94	503	0.708	0.714	0.720	0.755
0.95	388	0.719	0.714	0.719	0.754
0.96	275	0.738	0.735	0.742	0.778
0.97	147	0.776	0.782	0.762	0.810
0.98	52	0.827	0.808	0.788	0.826
0.99	25	1.000	0.920	0.880	1.000
1	22	1.000	0.909	0.864	1.000

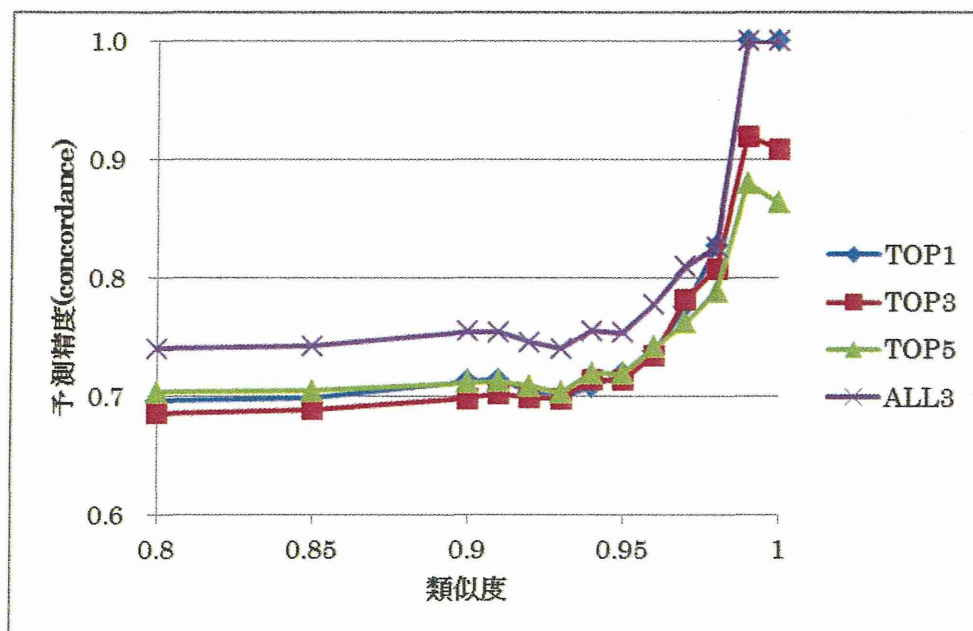


図 1

特異度(specificity)

類似度	n	TOP1	TOP3	TOP5	ALL3
0.8	999	0.725	0.722	0.749	0.781
0.85	974	0.728	0.726	0.751	0.784
0.9	811	0.748	0.737	0.761	0.801
0.91	752	0.747	0.735	0.756	0.795
0.92	684	0.737	0.733	0.753	0.788
0.93	596	0.733	0.735	0.752	0.787
0.94	503	0.734	0.745	0.766	0.794
0.95	388	0.754	0.754	0.772	0.798
0.96	275	0.758	0.767	0.779	0.804
0.97	147	0.795	0.795	0.787	0.827
0.98	52	0.826	0.804	0.804	0.829
0.99	25	1.000	0.909	0.909	1.000
1	22	1.000	0.895	0.895	1.000

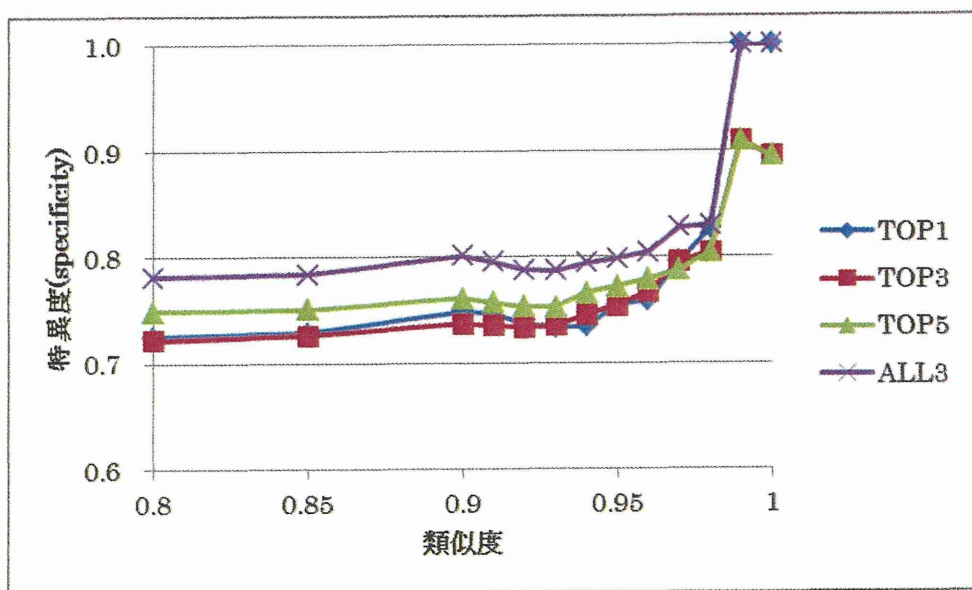


图 2

感度 (sensitivity)

類似度	n	TOP1	TOP3	TOP5	ALL3
0.8	999	0.492	0.437	0.389	0.426
0.85	974	0.492	0.435	0.387	0.424
0.9	811	0.471	0.433	0.375	0.403
0.91	752	0.484	0.474	0.411	0.437
0.92	684	0.477	0.466	0.409	0.433
0.93	596	0.468	0.456	0.380	0.410
0.94	503	0.524	0.492	0.397	0.458
0.95	388	0.509	0.473	0.400	0.452
0.96	275	0.600	0.514	0.486	0.560
0.97	147	0.650	0.700	0.600	0.688
0.98	52	0.833	0.833	0.667	0.800
0.99	25	1.000	1.000	0.667	1.000
1	22	1.000	1.000	0.667	1.000

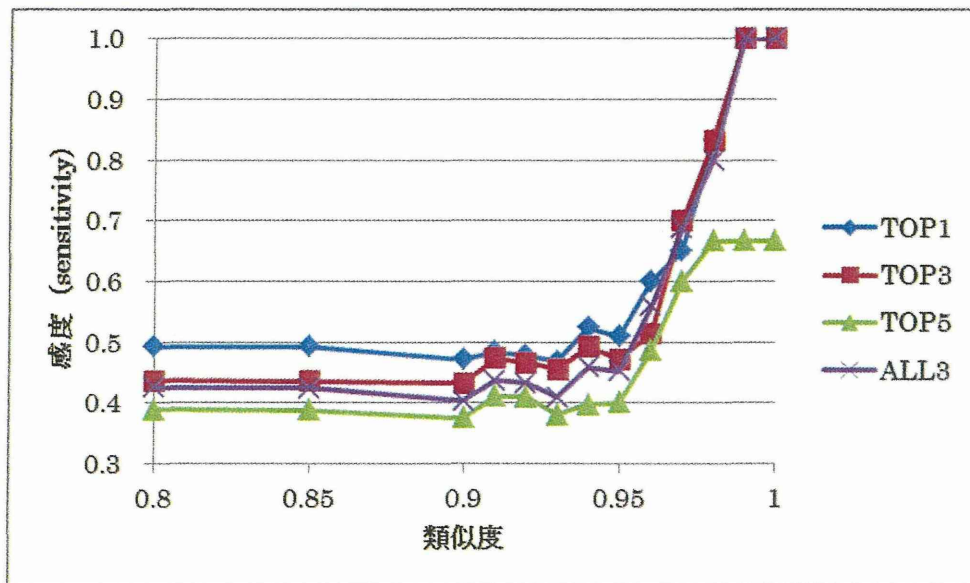
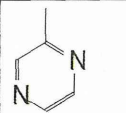
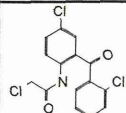
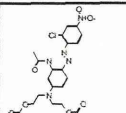
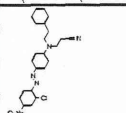
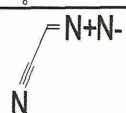
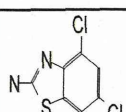
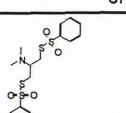
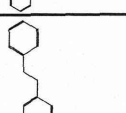
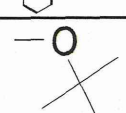

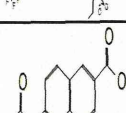
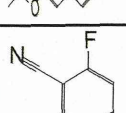
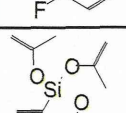
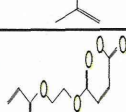
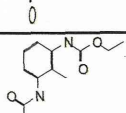
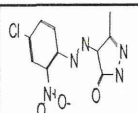
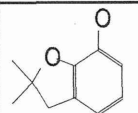
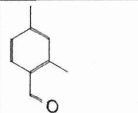
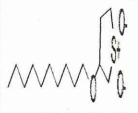
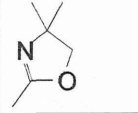
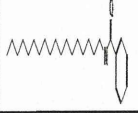
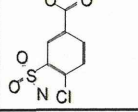
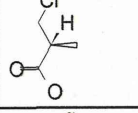
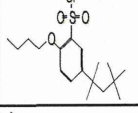
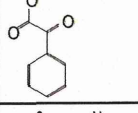
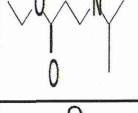
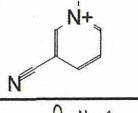
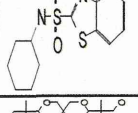
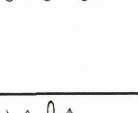
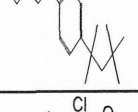
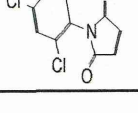


図 3

別表1

	Structure	MolW	NIHS	AMES_CL	Item	TOP1	TOP3	TOP5
1		88.0669	C	-	JP.109-08-0	-	-	-
2		332.525	C	-	JP.14405-03-9	+	+	+
3		481.7178	A	+	JP.1533-78-4	+	+	+
4		413.7314	A	+	JP.19649-68-4	+	+	+
5		66.0415	B	+	JP.13138-21-1	+	-	-
6		215.0593	C	-	JP.16582-59-5	-	-	+
7		410.4462	B	+	JP.17606-31-4	-	-	-
8		168.1498	C	-	JP.103-29-7	-	-	-
9		76.0529	C	-	JP.1634-04-4	-	-	-
10		1.29E+03	C	-	JP.104267-74-5	-	-	-
11		220.1367	C	-	JP.17295-26-0	-	-	-
12		136.0784	C	-	JP.1897-52-5	-	-	-
13		208.2014	C	-	JP.15332-99-7	-	-	-
14		204.0927	C	-	JP.19201-36-6	-	-	-
15		248.1501	C	-	JP.16648-51-4	-	-	-

16		273.5917	B	+	JP.14730-30-4	-	-	-
17		152.1058	C	-	JP.1563-38-8	-	-	-
18		124.0957	C	-	JP.15764-16-6	-	-	-
19		248.213	C	-	JP.18760-44-6	-	-	-
20		102.0703	C	-	JP.1772-43-6	-	-	-
21		330.2736	C	-	JP.19083-52-4	-	-	+
22		229.5972	C	-	JP.1205-30-7	-	-	-
23		116.5025	A	+	JP.16674-04-7	-	-	-
24		331.7087	C	-	JP.113576-52-6	+	+	+
25		156.0945	C	-	JP.15206-55-0	-	-	-
26		142.0911	C	-	JP.16217-22-4	+	+	+
27		116.077	C	-	JP.14906-64-0	-	+	-
28		280.2813	C	-	JP.16170-33-5	-	-	-
29		276.1569	C	-	JP.1455-42-1	+	+	+
30		232.192	C	-	JP.111753-22-1	-	-	-
31		272.4715	C	-	JP.13167-25-4	-	-	-