

研究課題名：化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関および、
カテゴリーアプローチの実用化に関する研究
（H27-化学-指定-005）

研究代表者 本間 正充 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部 部長

研究要旨

現在、世の中には数万種に及ぶ既存化学物質の多くは安全性評価未実施のまま流通している。さらに年間生産量が 10 トン以下の低生産、1 トン以下の少量新規化学物質に至ってはヒト健康影響評価が求められていない。それら化学物質のリスク管理は、世界的な課題となっている。本研究では、規制の対象となるすべての化学物質のヒト健康リスクを評価するためのインシリコ手法を確立することを目的とする。具体的には、カテゴリーアプローチと、構造活性相関（QSAR）手法により、各種毒性エンドポイントを定性・定量的に予測する手法を開発、改良し、化学物質のヒト健康リスク評価に利用することを実現させる。

エームス試験 QSAR の改良に関しては、新規 4,409 化合物を用いて、19 の QSAR ツールについて予測精度の評価を行った（Phase III）。多くの QSAR ツールの予測精度は比較的高く、実際のエームス試験との一致率は平均 76%であった。しかしながら、これまでより全体の予測率は低下した。その理由として Specificity の低下が考えられた。Phase III の化合物の 5%は分子量 800 以上のエームス陰性化合物で有り、そのほとんどがエームス陰性であるが、これらを正しく陰性と予測できなかったことが原因と考えられた。

In vitro 染色体異常（CA）予測モデルの現状を把握し、*in vivo* を含めた染色体損傷性を予測する QSAR の開発に資するために、拡張版 CGX データベースを用いて 3 つの *in silico* モデルの予測性を比較検証した。*In vitro* CA 結果に対する各モデルの感受性/特異性は、Derek で 56.0%/86.9%、AWorks で 67.7%/61.5%、MCASE で 91.0%/64.9%であった。MCASE の感受性は、他のモデルよりも高かった。

インシリコを用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関しては、作用機序に関する QSAR、専門家知識とリードアクロス解析の組み合わせることにより重要性に基づく十分な評価が可能で有り、最終的な判断予測に関してユーザーが、妥当性が担保された判断を下すことを支援できることが示された。

反復投与毒性については、化学構造の類似する化学物質で得られている無毒性量からの評価対象物質の無毒性量評価の可能性について検討を行うため、データベースに含まれる毒性情報既知の化学物質との構造類似度と無毒性量の近似についての解析、化学構造記述子や部分構造をもとに無毒性量を判定する統計的予測評価モデルにおけるモデル構築に用いた化学物質に含まれる評価対象物質との構造類似物質の数と評価精度との関係について

検証を行った。

肝毒性に関しては、前年度までに改良してきた肝毒性に関連するプロファイラーを基にして作成した KNIME ワークフローに、ヒトの薬物性肝障害予測システムの確立を目標としたコンソーシアム (MIP-DILI) プロジェクトの成果 (Lhasa が収集) を基に構築した肝毒性エンドポイントに関連する MIE/KE のモデル化アプローチを統合した KNIME ワークフローの作成を行った。

OECD で 2015 年より開始された IATA Case Studies Project は、反復投与毒性を予測する手法のひとつとして、カテゴリーアプローチの行政的利用のため、適正なグルーピング手法の評価事例をメンバー国で共有し、IATA の国際的なガイダンスを作成することを目指している。今回は、ベンゾトリアゾールの肝毒性を対象に IATA ケーススタディの文書を作成し、メンバー国の専門家によるレビューを受けた。

キーワード：定量的構造活性相関(QSAR)、カテゴリーアプローチ、データベース、遺伝毒性、反復毒性、肝毒性

研究分担者

本間 正充

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部
部長

森田 健

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部
室長

杉山 圭一

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部
室長

小野 敦

岡山大学・医歯薬学総合研究科
教授

広瀬 明彦

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部
部長

山田 隆志

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部
室長

A. 研究目的

化学物質の規制に関わる国際機関や、各国規制当局の最近の関心の焦点は、規制の対象となるすべての化学物質を実験的に試験することなく、有害作用を引き起こす化学物質を同定するための単純なスクリーニングツールを確立することにある。定量的構造活性相関 (QSAR) およびカテゴリーアプローチは、コンピュータトキシコロジーの重要な研究分野であり、有害作用を引き起こす可能性が高い化学物質を、その化学構造から *in silico* で予測する手法である。これら手法は統合型毒性評価系の重要な構成要素の 1 つであり、安全性評価が必要とされる化学物質の優先順位付けや絞り込みに有用である。また、毒性試験における動物利用の大幅な削減にも貢献できる。

本研究では、化学物質のヒト健康リスク評価の効率化や動物愛護の観点から QSAR やカテゴリーアプローチ手法の化学物質評価における実用化を目的として、それぞれ

について規制へ適用可能な手法を構築および改良を行うとともに、最終的に得られた成果を基にした評価ストラテジーの提案を行うことを目的としている。

エームス変異原性に関しては、これまで我が国で行われた エームス試験データを収集し、大規模データベースを再構築してきた。本データベースもつ化学物質の種類は世界最大規模になると予想され、かつ、個々の試験は OECD ガイドラインに従い、GLP 管理下で行われた試験であるため、信頼性の高いデータベースである。このデータをベンチマークデータセットとして、世界中の QSAR ベンダーに提供し、全ての QSAR ツールの予測率の向上を目指した国際共同研究を実施している。本年度は最後の PhaseIII トライアルを実施した。4,409 化合物リストを世界 6 カ国、11 の QSAR ベンダーに提供し、19 の QSAR ツールが最後のチャレンジを行った（本間）。

In vitro 染色体異常（CA）予測モデルの現状を把握しその精度を向上させ、さらに小核（MN）を含む *in vivo* 染色体損傷性を高精度に予測する QSAR の開発に資するために、3 種の *in silico* モデルの *in vitro* CA 予測性を検証比較した。（森田）

遺伝毒性評価にインシリコ手法を導入するために *in vitro* から *in vivo* までの遺伝毒性試験結果を総合的に評価するフロースキームをブルガス大学との共同研究により開発する（杉山）。

反復投与毒性については、評価対象物質について既知情報からの評価が可能であるか判定するスキームを構築し、判定結果に応じて、化学構造からの評価が可能と判断された物質については化学構造を指標として可能な限り効率的なリスク評価を行う。

本年度は、化学構造の類似する化学物質で得られている無毒性量からの評価対象物質の無毒性量評価の可能性について検討を行うため、データベースに含まれる毒性情報既知の化学物質との構造類似度と無毒性量の近似についての網羅的解析による検討を行った。（小野）

これまで肝毒性エンドポイントに関連する key event を予測し、生体内経路の攪乱に關与する化合物群のプロファイルと組み合わせることにより予測モデルの構築を試みてきた。本年度は、前年度までに改良してきたプロファイラーを基にした KNIME ワークフローの作成と、その結果を表示できる可視化ツールの構築を試みた。また、今年度は、ヒトの薬物性肝障害予測システムの確立を目標としたコンソーシアム（MIP-DILI）プロジェクトの成果を MIE および KE のプロファイラーに追加統合して、KNIME ワークフローの作成を行った（広瀬）。

カテゴリーアプローチは、反復投与毒性のような複雑な毒性エンドポイントを予測する手法のひとつとして期待されている。カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の予測事例を本プロジェクトへ提案し、専門家レビューを受けることにより、本手法開発促進のため国際貢献を果たすと共に、化審法スクリーニング評価や将来のリスク評価へ本手法を適用するときの課題を整理することを目的とする（山田）。

B. 研究方法

B.1. エームス変異原性の予測精度の向上（本間）

安衛法によって実施された約 20,000 化学物質のエームス試験結果を精査し、QSAR

の開発に有用である 12,140 化学物質をデータベース化した。この内、Phase I、II で利用した使用した 7,731 物質を除く、4,409 物質のリストを QSAR ベンダー提供し、にエームス試験結果予測のコンペティションを実施した。これらエームス試験の結果以下の 3 つに分類される。

- Class A: エームス試験における比活性値が 1,000 rev/mg 以上の強い陽性と判定される物質 (236 物質)
- Class B: エームス試験における比活性値が 1,000 rev/mg 未満の陽性判定物質 (393 物質)
- Class C: エームス試験における陰性判定物質 (3,780 物質)

Phase II 国際共同研究は世界 6 カ国、11 の QSAR ベンダーに提供し、19 の QSAR ツールが最後のチャレンジを行った。

B.2. 新規 *in vitro* 染色体損傷アラートの抽出とその *in vivo* 染色体損傷アラートへの適用 (森田)

構築した拡張版 CGX データベースから抽出した 440 物質に対し、Derek、AWorks および MCase の各モデルを適用し、*in vitro* CA 結果に対する予測性を検証比較した。また、一部の *in silico* モデル (MCase MNT-mouse) については、337 物質に対し、*in vivo* MN 結果に対する予測性を検証した。

B.3. QSAR を用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関する研究 (杉山)

複数の QSAR 予測結果を総合的に判定するためのストラテジーの開発を試みた。知識ベース型 QSAR と統計ベース型 QSAR を組み合わせ、その結果と、メカニズム型 QSAR の結果を Decision Tree 型で最終評

価する手法について検討した。

B.4. 構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究 (小野)

化審法既存点検により 28 日間試験が実施済みの化学物質を対象として tanimoto 係数による構造類似度を総当たり計算し、反復投与毒性試験における無毒性量の近辺の関係について解析により、構造類似物質からの反復投与毒性試験における無毒性量の予測性の検討を行った。また、昨年度構築した構造記述子を用いた無毒性量の 2 クラス判別モデルにおける判別結果の信頼性についてモデル構築に用いたデータセットに含まれる評価対象物質の構造類似物質の有無との関係について解析を行なった。

B.5. 反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究 (広瀬)

MIP-DILI(ヒトの薬物性肝障害予測システムを目標としたコンソーシアム)プロジェクトと毒性試験データベースのデータを、1 つの SQLite データベースに統合した。このデータベースには、標準化した 18053 個の化学構造式と 67 のデータセットが集積され、38 種類のエンドポイントをカバーしている。本データ群は、リードアクロモデルおよび機械学習モデルのエントリポイントとした。また可視化ツールとしては、プロファイラーで得られた結果をユーザーに分かりやすく示すビューを Instant JChem を用いて設計した。

B.6. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発 (山田)

OECD IATA Case Studies Project にカテゴリーアプローチのケーススタディを提

出した。ケーススタディの対象としてベンゾトリアゾールを選択した。化審法インベントリーから構造検索し、次いで有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) と追加の情報収集により、それらの代謝データ、毒性メカニズム、反復投与毒性試験データ、さらに一部の物質についてトキシコゲノムのデータを活用した。各カテゴリー物質についてデータの有無をマトリックスに整理し、肝毒性エンドポイントのデータギャップを類似物質の毒性データを用いてリードアクロスにより補完した。

C. 結果

C.1. エームス変異原性の予測精度の向上 (本間)

2017年6月までに12のQSARベンダーに3,780化合物の情報を送付した。情報は、管理番号、CAS#、化学物質名、SMILESである。2017年10月末までに参加機関のQSARツールによるエームス試験判定予測結果を回収し、予測精度を評価した。最終的にはすべての判定結果を”陽性 (positive)”、”陰性 (negative)”、不適用 (unapplicable)”に分類した。不適用化合物は、予測対象化合物からは外し、陽性もしくは陰性と判定されたもので“適用率 (applicability)”を計算した。基本的な能力評価として、感度 (Sensitivity)、特異度 (Specificity) を用いた。感度はエームス陽性を陽性と判定できる能力で、さらに変異原性の強い物質の感度 (A-Sensitivity) を別に計算した。

19のモデルの内、Phase II までの結果をトレーニングセットしてモデルに組み込んだことを確認できたモデルは8モデルであ

った。特に DEREK や Toxtree のような知識ベース QSAR モデルはルールの開発に時間がかかるためモデルの改善は困難である。一方、統計ベースモデルは簡単に組み入れることができる。特に高い A-sensitivity を示したのはブルガス大学に TIMES (85.7%) であったが、これは予測のドメイン構造が限られ、低い Applicability を持つためである (9.7%)。他に、高い A-sensitivity を示したのものとしてラーサ社の Sarah (83.1%) が挙げられる。Sarah は sensitivity も最も高かった (70.4%)。一方、Specificity に関しては MCASE 社の CASE Ultra-statistical が 92.8% と最も高く、FUJITU の ADMEWORKS (87.8%)、STSR の AZAMES (87.7%) が後に続いた。全体の一致率 (concordance) は Ultra-statistical (87.3%)、AZAMES (83.9%) が高かった。

Phase I, II, III での A-sensitivity、Sensitivity、Specificity、Applicability をまとめた。Phase I での Concordance は平均 75%、Phase II では 80%、Phase III では 76% であり、Phase III での全体的な予測性の改善は認められなかった。一方、Sensitivity に注目すると、Phase II から Phase III でわずかに改善が認められた (0.1%)。

C.2. 新規 *in vitro* 染色体損傷アラートの抽出とその *in vivo* 染色体損傷アラートへの適用 (森田)

In vitro CA 結果に対する感受性/特異性は、Derek で 56.0%/86.9%、AWorks で 67.7%/61.5%、MCASE で 91.0%/64.9% であった。正確性/適用性は、Derek で 68.6%/89.1%、AWorks で 65.2%/99.3%、

MCase で 80.5%/97.7%であった。また、化学物質クラスに対する各 *in silico* モデルの予測結果は、わずかな相違は存在するもののモデル間でほぼ一致した。*In vivo* MN 結果に対する MCase の感受性/特異性は 91.1%/57.0% で、正確性/適用性は 72.4%/81.6%であった。

C.3. QSAR を用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関する研究(杉山)

OASIS TIMES エームモデルと、OECD ツールボックス内の類似物質に基づくリードアクロス解析とが一致した予測を示す場合には、最終的な決定を下すために専門家の意見は必ずしも必要ではないと推測された。TIMES エームモデルとリードアクロスとの予測が一致しない場合には、最終的な効果の査定のために専門家の意見が不可欠となるが、陽性判断には作用機序による正当化が必要と考えられた。

C.4. 構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究(小野)

構造類似度がおおよそ 70%を超える物質では、構造類似度の増加にともなう無毒性量の近似が認められた。一方、構造類似度 70%以上であっても個別の物質間の NOEL 比は対数軸で 1 以上の分布(10 倍以上)を示すことから、次に構造類似物質の無毒性量からの予測性について検討を行った結果、3 物質以上の類似物質について情報が得られていれば、構造類似物質からの無毒性量の予測評価の可能性が示された。構造記述子と部分構造を用いた無毒性量の 2 クラス判別モデルの判別精度にモデル構築に用いたデータセットにおける構造類似物質数との関係は認められなかった。

C.5. 反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究(広瀬)

KNIME ワークフローは 2 種類のアプローチを利用した。1 つ目のアプローチでは、Derek Nexus のアラートを肝毒性に関連する MIE および KE でマッピングして用いている。2 つ目のアプローチは、リードアクロスであり、肝毒性に関する MIE および KE の公開データを収集し、種々の MIE、KE に関して陽性データを有する各化合物と毒性試験データセットから得たクエリー化合物を、Lhasa 社で開発したフラグメントに基づく類似度を算定するソフトウェアを用いて比較した。さらに、MIP-DILI プロジェクトの成果を統合した MIE および KE のプロファイラーに対して、Random Forest アルゴリズムと 2D RDKit 記述子を用いた機械学習モデルを構築した。

C.6. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発(山田)

反復投与毒性プロファイルを詳細に比較し、ベンゾトリアゾールカテゴリーの主要な標的臓器として肝臓を同定した。同カテゴリー物質は核内受容体との相互作用や酸化ストレス誘導において違いが認められた。そこで遺伝子発現プロファイルと肝毒性強度に基づいてサブカテゴリーを構築して安全サイドに立って類似物質を選択し、それらの試験データから未試験のカテゴリー物質の肝毒性を推測できることが示された。本ケーススタディの修正版は対面会議で了承され、OECD の HP より公開された。
(<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm#case>)

studies)。

D. 考察

D.1. エームス変異原性の予測精度の向上 (本間)

今回の 4,409 化合物の予測精度に関しては、ICH-M7 を契機にエームス試験の予測性の向上に積極的に取り組んでいるラーサ社、マルチケース社、リードスコープ社の QSAR ツールの予測性に期待が持たれた。3社は、知識ベース、統計ベースの両者のモデルをコマーシャルベースで提供している。概して、3社の QSAR ツールは Sensitivity、Specificity とともにバランスがよく、74~87%の一致率 (Correspondence) を示した。しかしながら、しかしながら、Phase I から III までの全体の一致率を見てみると、Phase I での一致率は平均 75%、Phase II での一致率は平均 80%であったが、Phase III では 76%であり、Phase II からの予測率は低下した。その理由として Specificity の低下が考えられた。Phase III の化合物の 5% 分子量 800 以上のエームス陰性化合物で有り、その 95% がエームス陰性であるが、これらを正しく陰性と予測できなかったことが原因と考えられる。事実、感度に関しては Phase II よりわずかな改善が認められた。3回のトライアルにより、本共同研究は成功裡に終了した。さらに、様々な構造を持つ化学物質での試験データを収集し、トレーニングデータとして QSAR ツールに組み込み、ケミカルスペースを拡大させることが、QSAR の予測精度の向上に繋がるものと考えられる。また、トレーニングデータのいくつかには間違っ、陰性、もしくは陽性とラベルされているものが確認された。これらデータは QSAR モ

デルに開発に大きな障害となる。正確な試験結果データのみからなるベンチマークデータセットを整備し、トレーニングデータとすることが精度の高い QSAR モデルの開発に重要である。

ほとんど全ての QSAR ツールの全てが陰性と間違っ判定した Class A 化学物質が 6 化合物存在した。これは偽陰性物質で有り、この割合が多いことに規制当局が QSAR の利用に対して最も懸念する部分である。Phase III では、これは Class A 物質の 2.5% に相当する。この割合は Phase I で 10%、Phase II では 3.6% にも存在したことから、この場合でも共同研究は順調に推移し、偽陰性は減少していることが示された。すなわち、多くの試験データを組み入れエームス陽性のケミカルスペースを拡大することが、偽陰性を減らすことに繋がる。

D.2. 新規 *in vitro* 染色体損傷アラートの抽出とその *in vivo* 染色体損傷アラートへの適用 (森田)

各モデル間の感受性/特異性に関する比較では、Derek が低/高、AWorks が中/中、MCase が高/中であった。これらの違いは、知識ベースと統計ベースによるアプローチの違いや、それらの構築に用いたデータベースの違いに起因するものと思われる。*In vitro* CA 結果自体が、用いる細胞や試験プロトコールによって異なっているため、どの知見を利用すべきか統一の評価を導き出すことが困難状況にある。さらに *in vivo* 知見を含め、生体にとって意味のある陽性を正しく陽性と予測するには、代謝の影響を考慮する必要があると考えられた。

D.3. QSAR を用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関する研究 (杉山)

作用機序に関する QSAR、専門家知識とリードアクロス解析の組み合わせは、重要性に基づく十分な評価を提供し、最終的な予測に関してユーザーが妥当性ある判断を下すことを支援できることが示唆された。

D.4. 構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究 (小野)

構造類似度がおよそ 70%以上の 3 物質以上について毒性情報が得られていれば、ある程度の評価は可能であることと考察された。ただし、3 物質以上の構造類似物質について情報が得られている場合であっても、情報が得られている物質間で無毒性量や毒性所見が大きく異なる場合には注意が必要であると考察される。一方、構造類似物質について情報が得られていないもしくは限られている場合には、記述子を用いた予測モデルによる判定結果のほうが信頼出来ると考察された。いずれも手法も適用範囲外となる化学物質については、従来どおり動物試験による評価が行われるべきであるが、反復投与毒性評価における構造活性相関手法の適用拡大のためには、データベースの拡充が重要である。本研究結果をもとに、評価対象の化学物質について化学構造から適用可能な評価手法を判定し、評価を行うことで評価未済みの化学物質のスクリーニング評価の効率化へ寄与するものと結論される。

D.5. 反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究 (広瀬)

今回 MIP-DILI の結果を統合した肝毒性プロファイラーはヒト細胞株 / タンパク質

を用いた *in vitro* データが用いられており、昨年度まで検証用に使用してきた毒性試験データセットに関する Cooper statistics の観点からの予測精度の解析は適さないが、これまで動物試験のデータを用いてきたものより広い化学空間をカバーできるものと考えられる。その代わりに、各化合物に関してモデル化法で得られるすべての情報をユーザーに分かりやすく表示するための可視化ツールをデザインした。各化合物について、反復投与毒性試験情報、各種アラート、リードアクロスモデル、機械学習モデルを含むすべての結果が 1 つのビューに表示され、予測対象とする化学物質の様々なプロファイルに関する情報を一覧することができ、専門家による毒性予測を手助けすることが可能なツールを作成することができたと考えられる。

D.6. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発 (山田)

本ケーススタディでは、カテゴリーの根拠説明としてはじめてトキシコゲノムのデータを活用したこと、予測の不確実性についての透明性のある記述がなされていることなどが評価された。一方、転写物の変動と *in vivo* の毒性との因果関係、肝毒性についてのみ着目した理由と根拠について、より詳細な説明が求められた。行政的にはスクリーニングレベルの評価に活用可能とのコメントが得られた。OECD IATA Case Studies Project では、統合的評価手法の国際的なガイダンスの作成を目指している。提出したケーススタディは、代謝やトキシコゲノム等新規手法のデータをどのようにカテゴリーの正当化のために用いるかについて留意すべき点を明示した。これらの経

験を国際的に共有することによって本手法の国際的な調和へ向けて貢献したものと考えられる。

E. 結論

エームス試験予測 QSAR モデルの向上を目指した国際共同研究を実施した。試験結果の予測率の向上には、新規データセットをトレーニングデータとして単純に組み入れるだけでなく、物質の特徴（分子量）や、既存のトレーニングデータを適切にレビューする必要がある。QSAR モデルのさらなる改良には、科学的且つ、信頼性の高いベンチマークデータセットの開発が重要と考えられる。

In vitro CA 予測に対する 3 つの *in silico* モデルはいずれも CA 予測に有用であると考えられたが、その予測性（特に感受性）は、初期の Ames 予測よりも低いものであった。その改善には、用いるデータの精緻化や *in vivo* における代謝への考慮が必要と考えられた。

インシリコ手法による遺伝毒性評価に関しては、作用機序に関する QSAR、専門家知識とリードアクロス解析の組み合わせは、重要性に基づく十分な評価を提供し、最終的な予測に関してユーザーが妥当性ある判断を下すことを支援できることが示唆された。

反復毒性については、類似構造の物質について毒性情報が得られていれば、化学構造から機械的に計算可能な構造類似度を指標とした無毒性量の近似評価が可能なが示された。

肝毒性に関しては、今回、開発した KNIME ワークフローと可視化ツールを用いることで、肝毒性の誘発性に関する判別

結果を単純に表示することはできないが、専門家が当該化合物の毒性予測を行うのに有用なツールを開発することができたと考えられる。

IATA Case Studies Project において我々が提案した反復投与毒性のケーススタディ並びに他のケーススタディも含めたレビューの経験と議論の共有により得られた、リードアクロスの信頼性と結果の受け入れ性の向上へ向けた教訓と課題は、化審法のスクリーニング評価や将来のリスク評価へカテゴリーアプローチ手法を適用するとき有用となると考えられる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

誌上発表

1. Petkov, PI, Schultz TW, Honma M, Kirilov K, Kotov S, Mekenyan OG. Predicting *in vitro* genotoxicity by mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase mutation assay (MLA): Accounting for simulated metabolic activation of chemicals. *Computational Toxicology*. 4, 45-53, 2017.
Doi:10.1016/j-comtox.2017.10.002
2. Gadaleta D, Porta N, Vrontaki E, Manganelli S, Manganaro A, Sello G, Honma M, Benfenati E. Integrating computational methods to predict mutagenicity of aromatic azo compounds. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 35,

- 239-257, 2017. doi: 10.1080/10590501.2017.1391521.
3. 本間正充、食品中に含まれる化学物質のリスクアセスメントと遺伝毒性評価、FFI ジャーナル、Vol.223 No.01、8-16、2018
 4. Horibe A, Odashima S, Hamasuna N, Morita T, Hayashi M, Weight of contribution of in vitro chromosomal aberration assay for evaluation of pesticides: Experience of risk assessment at the Food Safety Commission of Japan, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 95, 133-134, 2018.
 5. K. Saito, Y. Hasegawa-Baba, F. Sekiya, S. Hayashi, Y. Mirokuji, H. Okamura, S. Maruyama, A. Ono, M. Nakajima, M. Degawa, S. Ozawa, M. Shibusaki and T. Maitani ; Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of food-flavouring substances uniquely used in Japan that belong to the class of aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals and esters containing additional oxygenated functional groups.; Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment, 34,(9) 1474-1484 (2017)
 6. Tanabe, S., Kobayashi, K., Matsumoto, M., Serizawa, H., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A. Toxicity of repeated 28-day oral administration of acenaphthylene in rats, (2017) *Fundam. Toxicol. Sci.*, 4, 247-259.
 7. Matsumoto, M., Iso, T., Yamaguchi, H., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 135, 39-44, 2017.
 8. Matsumoto, M., Furukawa, M., Kobayashi, K, Iso, T., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A., A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethyl-hexyl)-1-isopropyl-4-methyl bicyclo [2.2.2] oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats, (2018) *Fundam. Toxicol. Sci.*, 5, 1-11.
 9. Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Igarashi, T., Hirose, A. Male-specific prolongation of prothrombin time by industrial chemicals, (2018) *Fundam. Toxicol. Sci.*, 5, 75-82.
- 学会発表
1. 本間正充、Ames/QSAR International Collaborative Study、口頭、第7回国際遺伝毒性試験国際ワークショップ、東京、2107/11/8
 2. 本間正充、In Silico Approaches in Genetic Toxicology -Progress and Future- 口頭、第12回国際環境変異原学会、韓国、2017/11/15
 3. 本間正充、AOP-based Evaluation of

- Chemical Mutagenicity and Development of New Endpoints and Models 口頭、第 12 回国際環境変異原学会、韓国、2017/11/14
4. 本間正充、In Silico Approaches in Genetic Toxicology -Progress and Future- 口頭、第 17 回中国環境変異原学会年次大会、中国、2017/12/7
 5. 本間正充、QSAR の最近の進歩について、第 2 回 ICH M7 関連ワークショップ、東京、2017/5/23
 6. R. E. Tennant, S. Canipa, W. Drewe, A. Cayley, S. Guesne, S. A. Stalford, R. V. Williams, K. Masumura, T. Morita, A. Hirose and M. Honma, Extrapolation of in vitro mutagenicity alerts to the in vivo endpoint in Derek Nexus, 10th World Congress on Alternatives and Animal use in the life sciences, 20-24 August 2017, Seattle, USA.
 7. 藤田侑里香、本田大士、松村奨士、川本泰輔、森田健、松田知成、伊藤勇一、山根雅之、森田修、データサイエンスに基づいた染色体異常誘発性の高精度予測と発がん性予測への展開、第 44 回日本毒性学会、2017 年 7 月 10 ~ 12 日、横浜
 8. Yurika Fujita, Hiroshi Honda, Shoji Matsumura, Taisuke Kawamoto, Takeshi Morita, Tomonari Matsuda, Yuichi Ito, Masayuki Yamane, Osamu Morita, Refinement of in silico cytogenicity evaluation and development of an integrated testing strategy for carcinogenicity based on data science, The 53rd Eurotox, Bratislava, Slovakia, 2017.9.10-13.
 9. 森田健、重田善之、川村智子、藤田侑里香、本田大士、本間正充、染色体異常誘発性の in silico 予測、日本環境変異原学会第 46 回大会、平成 29 年 11 月 6 ~ 7 日、東京
 10. Takeshi Morita, Yoshiyuki Shigeta, Tomoko Kawamura, Yurika Fujita, Hiroshi Honda, Masamitsu Honma, Comparison of Three QSAR Models for Prediction of Chromosome Damage, 12th ICEM, Inchon, Korea, 2017.11.12-16.
 11. Yurika Fujita, Hiroshi Honda, Shoji Matsumura, Takeshi Morita, Tomonari Matsuda, Masayuki Yamane, Osamu Morita, Development of new in silico cytogenicity evaluation tools and integrated testing strategy for carcinogenicity based on genotoxicity data and chemical space, 12th ICEM, Inchon, Korea, 2017.11.12-16.
 12. A. Ono, S. Watanabe, T. Sugawara, K. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Horie, K. Fujimoto, K. Kusakari, Y. Kurokawa, T. Sozu, T. Nakayama, T. Kusao, T. Kawakami, K. Kojima, H. Kojima, J. Richmond, N. Kleinstreuer, K. Bae-Hwa, Y. Yamamoto, M. Fujita and T. Kasahara :A multi-centre validation study of Amino acid

- exposure of contaminants in drinking water. 53rd European Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2017, Bratislava, Slovak).
20. Yamada, T., Hirose, A., Yang, C., Rathman, J. Evaluation of Genotoxicity and Carcinogenicity Profile for the TTC Database Used to Develop Safety Thresholds of Industrial Chemicals. Society of Toxicology Society, 57th Annual Meeting and ToxExpo (March 2018, San Antonio, USA).
21. Hirose, A., Kawamura, T., Igarashi, T., Yamada, T., Inoue, K., Nishimura, T., Matsumoto, M. Expansion of the sub-acute reference doses for non-quality-standard chemicals in drinking water. Society of Toxicology Society, 57th Annual Meeting and ToxExpo (March 2018, San Antonio, USA).
22. 山田 隆志, 全身毒性の予測へ向けた毒性データベース - 透明性・データの共有・国際動向 - 、第 44 回日本毒性学会大会シンポジウムシンポジウム：インビトロ・インシリコ手法による全身毒性予測評価の現状と課題。(2017 年 7 月、横浜)。
23. Yamada, T., Hayahshi, M., Honma, M. Toxicity Databases of Chemical Substances in Japan to Improve *in Silico* Approaches for Regulatory Safety Assessment. 53rd European Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2017, Bratislava, Slovak).
24. Yamada, T. Toxicity Databases of Chemical Substances in Japan to Improve *in Silico* Approaches for Regulatory Safety Assessment. 12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens, (November 2017, Incheon, Korea).

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし