

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
OECD プログラムにおいて TG と DA を開発するための AOP に関する研究

平成30年度 分担研究報告書

毒性等情報収集

研究分担者 山田隆志

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 室長

研究要旨

近年 OECD では、AOP に基づいて *in silico*、*in vitro*、*in vivo* の情報を組み合わせて化学物質の有害性を評価する Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA) の開発が進められている。厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業における化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究および化学物質の新たなリスク評価手法の開発に関する研究の成果を、IATA のコンセプトに基づいた化学物質のリスク評価の促進、規制・ガイドラインの新設や見直し等に反映させていくためには、当該研究事業で開発された新規有害性評価系のデータを、化学物質情報や関連物質の毒性情報などとともに統合して利活用することが求められる。そこで本研究では、平成 29 年度に終了した厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業公募型研究 3 課題で得られた基礎試験データを、公的データベースおよび *in silico* ツールから抽出した化学物質情報、*in silico*・*in vitro* 分子プロファイリング情報、毒性アラート情報、毒性試験情報、法関連情報とともに集積・統合してデータベース化するために、データベースのデータ項目と収集するデータソースを設定した。そして 1 課題を選択して一部の物質についてデータ入力を試行した。次年度以降は、当該課題について、全データ入力を完了させるとともに、残りの 2 課題の化学物質リスク研究事業で試験された物質を対象にデータ集積を行い、データベース化を行う。毒性情報収集の効率化のため、OECD の eChemPortal などの情報源の利用も検討するとともに、データ項目の追加・再検討を行う。

研究協力者

井上美香 国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター
安全性予測評価部

流れも着実に進んでいる。こうした動向に対応するため、近年 OECD では AOP に基づいて *in silico*、*in vitro*、*in vivo* の情報を組み合わせて化学物質の安全性を評価する統合的アプローチ (Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA) のコンセプトの確立へ向けた試みが進められてきた。

A. 研究目的

試験データのない数多くの化学物質の安全性評価が大きな課題となっている。さらに、動物福祉の観点から動物実験の削減の

IATA による評価のワークフローは、現在以下のように整理されている (図1)。

- ① 課題を設定する。規制上のニーズ、制約、許容される不確実性を整理する。
- ② 関心のある化学物質について入手可能な既存の情報 (*in vivo*, *in vitro*, *in silico*等) を収集し、Weight of Evidence (WoE)により統合的に解析し、規制上の結論を得る。
- ③ 既存の情報が不十分な場合は、効率的な試験戦略を立て、新規の情報を取得し、規制上の決定を下す。

IATAの実施において、AOPは種々の情報の因果関係を明確化し、結論の導出に必要な情報の同定に役立つと期待されている。

国際的には、IATAの行政的な実運用へ向けて、種々のケーススタディを実施して、得られた経験・教訓を整理してガイダンスを開発する取り組みが進められている。今後は、動物実験への依存度を軽減しつつ、化学物質が発現しうるヒトへの毒性を効率的かつ高精度で予測するために、IATAに基づいてヒト健康リスク評価のストラテジーを進化させる必要がある。

厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業では、化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究、化学物質の新たなリスク評価手法の開発に関する研究を推進し、成果をあげてきた。今後、これらの成果を、日常生活に利用される種々の化学物質のリスク評価、規制・ガイドラインの新設や見直し等に反映させていくためには、当該研究事業で開発された新規有害性評価系のデータを、化学物質情報や関連物質の毒性情報などとともに統合して利活用することが求められる。昨今は、情報源としての種々の化学、バイオ、毒性データベースや*in silico*ツールなどの開発が進むが、データが散在しており、また日常利用していないユ

ーザーにとってはツールの使い方が簡単でない場合もあることから、体系的にデータを解析し、不足する情報の同定や研究事業で開発された評価系の有効利用による規制判断の支援や評価・試験の戦略を立てることは難しい。

そこで、本研究では、厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業公募型研究でこれまでに得られた成果の基礎試験データを、化学物質情報、*in silico*・*in vitro*分子プロファイリング情報、毒性試験情報、法関連情報とともに集積・統合したデータベースを作成してデータを集積し、IATAのコンセプトに基づいた安全性評価・審議の支援、評価・試験戦略の策定に必要な情報収集の効率化やAOP開発に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 化学リスク研究事業総合報告書の調査

以下の厚生労働科学研究化学リスク研究事業総合報告書情報を入手して調査し、データ収集と解析の対象化学物質と実施された試験をリスト化した (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIFL00.do>)。

- 1) 免疫毒性評価試験法 Multi-Immuno Toxicity assayの国際validationへ向けての検討 [H27-化学-一般-006] (研究代表者 相場節也)
- 2) 発生-発達期における低用量の化学物質曝露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明とその毒性学的評価系構築に資する研究 [H27-化学-一般-007] (研究代表者 種村健太郎)
- 3) 新規*in vitro*評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究 [H27-化学-

一般-008] (研究代表者 渡邊昌俊)

B.2. 化学物質リスク研究事業試験研究対象物質の関連情報の収集

上記化学物質リスク研究事業試験研究対象物質の物質情報、化学反応性、生物学的反応性のプロファイリング、法施行関連情報を収集するために、以下の公共データベースと *in silico* ツールを使用した。

- 1) ChemSpider (Royal Society of Chemistry)
(<http://www.chemspider.com/>)
- 2) PubChem (National Center for Biotechnology Information)
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- 3) NITE 化学物質総合情報提供システム (CHRIIP);
(https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop)
- 4) OECD QSAR Toolobox
(<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>)

C. 研究結果

C-1. データ収集と解析対象の化学物質

免疫毒性試験法開発、神経毒性評価系構築、ナノマテリアル *in vitro* 評価系構築の3研究事業について、データ収集・解析対象物質とそれらが供せられた試験・解析系を整理した(表1(A)~(C))。そのうち、免疫毒性評価試験法 Multi-Immuno Toxicity assay (MITA)の開発研究は、試験プロトコールが確立され、多くの物質が並列で試験されてデータ集積が進んでいる。物質間でプロファイルや試験データを体系的に相互比較しやすいと考えられたことから、本研究事業報告書を取り上げて、毒性関連情

報を集約したデータベース構築のためのデータ項目とデータソースを検討した。

C-2. データベースのデータ項目の設定

収集したデータは、Excel (Microsoft 社)及び化学物質関連情報を収載するデータベースソフトウェアとして広く利用されている ChemFinder (Hulinks 社)、InstantJChem (ChemAxon 社)で閲覧・検索することを想定し、Excel 形式で入力した。データ項目として、以下を仮設定した。

- 1) 化学物質情報 (CAS No., 物質名称 (日本語名、英語名)、SMILES (ChemSpider, PubChem 形式)、InChI, InChI Key)
- 2) 物理化学情報 (分子量、logP)
- 3) 化学反応性情報 (OECD QSAR Toolbox による生体分子との反応性に関するプロファイリングデータ)
- 4) 毒性アラート情報 (OECD QSAR Toolbox ならびに DEREK Nexus による遺伝毒性、発がん性、皮膚感作性アラート)
- 5) 生物学的反応性情報 (免疫毒性評価試験 Multi-ImmunoTox assay; MITA、ToxCast、Tox21 など *in vitro* バイオアッセイ試験結果)
- 6) 毒性情報 (遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性、免疫毒性)
- 7) 法施行関連情報 (化審法、化管法、安衛法、毒劇法、大防法、REACH SVHC、TSCA、国内外有害性評価書またはリスク評価書情報)

これまでに 20 物質のデータを試行的に入力した。CAS 95-80-7 の例を表 2 に示す。

D. 考察

本分担研究では、厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業で実施された成果の基礎試験データを集積することにより、今後の効率的な試験戦略の策定や規制行政に役立てるため、*in silico*、*in vitro*、*in vivo*のデータを集約・統合したデータベースの基本構造を検討した。

図2に、本データベースの利用シナリオの例を示す。厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業で評価対象となる化学物質に関連して、モニタリング情報、事故情報、海外規制動向等に基づき、評価・管理する化学物質のインベントリから安全性評価を実施する必要がある化学物質が設定されたとき、評価対象物質ならびにその関連物質について、*in silico*ツールを用いた分子プロファイリング、毒性アラート情報と当該データベースの基礎試験データ、種々の*in vitro*バイオアッセイ試験データ、*in vitro/in vivo*毒性試験情報を収集し、これらをWoEにより統合的に解析し、評価・審議支援、試験戦略を策定することにより規制上の結論を得る。既存の情報が不十分な場合は、効率的に必要な試験データを取得したうえで、規制上の決定を下す。例えば表2は、2,4-diaminotolueneは、*in silico*、*in vitro*分子プロファイリングにより生体分子との反応性が高く、また警告構造を有していることを示している。免疫毒性の他、種々の毒性試験結果より、ヒト健康影響が懸念され、国内外で種々の法規制が行われている。Diaminobenzene誘導体が評価対象物質となった時には、免疫毒性、遺伝毒性、発がん性の観点から、*in silico*プロファイリングと毒性アラートの抽出を行い、その予測結果の不確実性が大きいと考えら

れる場合には、必要な*in vitro*試験を実施してデータを収集し、さらにより精緻な評価が必要な時にはデータが欠損する*in vivo*毒性を実施するといったように、段階に応じた評価と規制上の判断へ利用することが考えられる。次年度以降は、神経毒性評価のために試験された物質を対象にデータベース化を行う。毒性情報収集の効率化のため、OECDのeChemPortalなどの利用も検討する。

AI-based Chemical Safety Assessment Forward Evolution platform (AI-CSAFE)は、国衛研が長年にわたって整備してきた信頼性の高い毒性試験データを統合したビッグデータベースと、医薬品・食品・化学物質3分野にまたがるレギュラトリーサイエンスに基づく安全性評価の専門的知見並びに高精度の安全性研究の経験とをAIを活用し統合させることを目指した、現在開発中の安全性予測プラットフォームである。新たに開発する毒性予測モデルに加えて、安全性予測判断に有用な文献等のテキスト情報検索機能の実装を計画している。将来的には、AI-CSAFEも情報収集源として追加することを検討する。

E. 結論

毒性等情報収集では、厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業で実施された成果を、IATAのコンセプトに基づいた安全性評価・審議の支援、評価・試験戦略の策定に必要な情報収集の効率化やAOP開発に役立てるため、その基礎試験データを、化学物質情報、*in silico*・*in vitro*分子プロファイリング情報、毒性アラート、毒性試験情報、法関連情報とともにデータベース化するためのデータ項目およびデータソースを設定した。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

1. 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-methylbicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2018, 5, 1-11.
2. Yamada T, Tanaka Y, Hasegawa R, Igarashi T, Hirose A. Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2018, 5, 75-82.
3. Igarashi T, Serizawa H, Kobayashi K, Suzuki H, Matsumoto M, Iso T, Kawamura T, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A. Initial hazard assessment of 4-benzylphenol, a structural analog of bisphenol F: Genotoxicity tests in vitro and a 28-day repeated-dose toxicity study in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018, 96, 64-75.
4. 山田 隆志. OECDにおける QSAR、AOP の開発状況. 皮膚の安全性・有用性評価法. 技術情報協会. 2018, 4-3, 151-157.
5. Chesnut M, Yamada T, Adams T, Knight D, Kleinstreuer N, Kass G, Luechtefeld T, Hartung T. Regulatory acceptance of read-across. *ALTEX.* 2018, 35, 413-419.
6. Igarashi T, Takashima H, Takabe M, Suzuki H, Ushida K, Kawamura T, Matsumoto M, Iso T, Tanabe S, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A. Initial hazard assessment of benzyl salicylate: In vitro genotoxicity test and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018, 100, 105-117.

7. Petkov PI, Schultz TW, Honma M, Yamada T, Kaloyanova E, Mekenya OG. Validation of the performance of TIMES genotoxicity models with EFSA pesticide data. *Mutagenesis.* 2019, 34, 83-90.
8. Yamada T, Matsumoto M, Miura M, Hirose A. Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), *in press*, 2019.

F.2. 学会発表

1. Evaluation of QSAR models for daphnia and fish chronic toxicities of human pharmaceuticals. Yamada, T., Kurimoto, M., Shiraishi, H., Yamamoto, H., Tatarazako, N., Nishimura, T., Hirose, A. *SETAC Europe 28th Annual Meeting* (May 2018 Rome, Italy)
2. Validation of the in silico prediction tool for toxicity of Algae by pharmaceuticals in environment. Hirose, A., Kurimoto, M., Shiraishi, H., Yamamoto, H., Tatarazako, N., Nishimura, Yamada, T., *SETAC Europe 28th Annual Meeting* (May 2018 Rome, Italy)
3. 毒性関連大規模データベースの利用とリードアクロスによる安全性評価, 山田隆志, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
4. インシリコ手法によるヒト用医薬品の生態毒性評価手法の開発, 山田隆志, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
5. Adverse Outcome Pathway(AOP)の構築～ヒストン脱アセチル化酵素阻害による

- 精巢毒性に関する AOP を例に～, 田邊思帆里, 広瀬明彦, 山田隆志, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
6. サリチル酸ベンジルの遺伝毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性のスクリーニング, 五十嵐智女, 高部道仁, 高島宏昌, 鈴木洋, 牛田和夫, 松本真理子, 磯貴子, 川村智子, 井上薫, 小野敦, 山田隆志, 広瀬明彦, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 7. アセナフチレンのヒト健康影響に係る安全性試験結果:28 日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験, 松本真理子, 田邊思帆里, 芹沢英樹, 高部道仁, 川村智子, 五十嵐智女, 磯貴子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 8. 構造活性相関によるヒト用医薬品の環境影響予測手法の開発, 栗本雅之, 山田隆志, 白石寛明, 山本裕史, 広瀬明彦, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 9. Category assessment of repeated-dose hepatotoxicity of phenolic benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016. Yamada, T., Matsumoto, M., Kitajima, S. Aisaki, K., Kanno, J., Hirose, A., *EUROTOX 2018* (September 2018 Brussels)
 10. Updates and overview of derivation of subacute guidance values for contaminants in drinking water in Japan, Matsumoto, M., Kawamura, T., Inoue, K., Yamada, T., Kobayashi, N. Hirose, A. *EUROTOX 2018* (September 2018 Brussels)
 11. 非発がんエンドポイントの TTC アプローチを改良するための新しいデータベースの開発, 山田隆志, 栗本雅之, 広瀬明彦, Chihae Yang, James F Rathman, 日本動物事件代替法学会第 31 回大会 (2018 年 11 月熊本)
 12. 分子キーイベントのインビトロ試験データを用いた肝毒性予測モデルの開発, 城島光司, 山田隆志, 広瀬明彦, 日本動物事件代替法学会第 31 回大会 (2018 年 11 月熊本)
 13. インビトロ試験データを用いた分子レベルのイベントによる肝毒性予測, 城島光司, 山田隆志, 広瀬明彦, 第 46 回構造活性相関シンポジウム (2018 年 12 月大阪)
 14. Establishing mechanistic key event information of repeated dose toxicity to support category-based read-across assessment. Yamada, T., Kurimoto, M., Miura, M., Kawamura, T., Jojima, K., Taira, N., Ohata, H., Tsujii, S., Ohno, A., Hirose, A., *58th Annual Meeting of Society of Toxicology* (March 2019, Baltimore, USA)
 15. AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ, 山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦, 日本薬学会第 139 年会 (2019 年 3 月千葉)
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

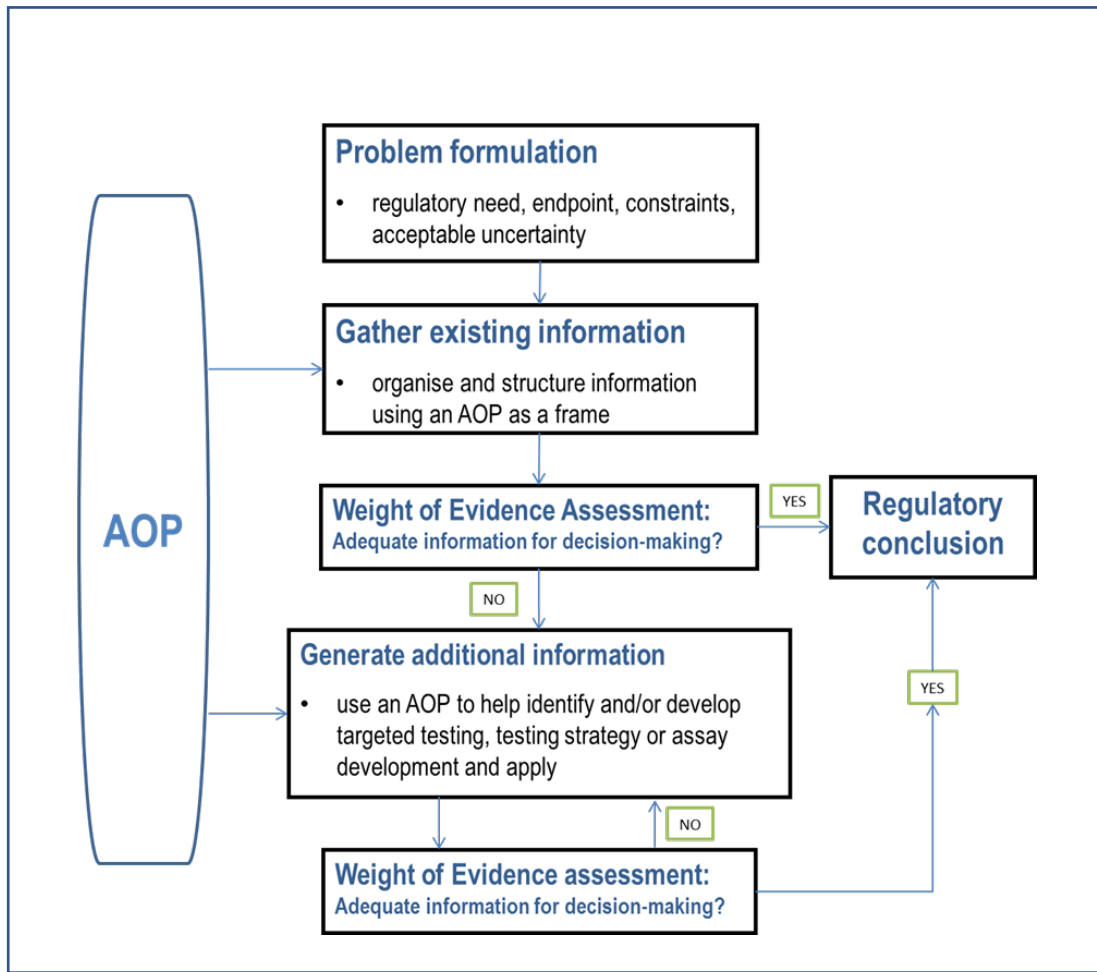


図1 OECDが提唱する規制判断のためのIATAワークフロー

表1 3研究課題でデータ収集と解析対象となった化学物質のリスト

(A) 研究課題名：平成 27～29 年度 免疫毒性評価試験法 Multi-Immuno Tox assay の
国際 validation へ向けての検討

No	物質名	No	物質名
1	2,4-Diaminotoluene	31	Mercuric chloride
2	2-Aminoanthracene	32	Methanol
3	2-Mercaptobenzothiazole	33	Mitomycin C
4	Acetaminophen	34	Nickel sulfate
5	Actinomycin D	35	Nitrofurazone
6	Aluminum chloride	36	Pentamidine isethionate
7	Amphotericin B	37	p-Nitroaniline
8	Benzethonium chloride	38	Pyrimethamine
9	Chlorpromazine	39	Ribavirin
10	Cisplatin	40	Sodium bromate
11	Cobalt chloride	41	Sodium dodecyl sulfate
12	Cyclophosphamide	42	Triethanolamine
13	Cyclosporine A	43	Hexachlorobenzene
14	Dapsone	44	Citral
15	Dexamethasone	45	Trichloroethylene
16	Dibenzopyrene	46	Chloroplatinic acid
17	Dibutyl phthalate	47	Formaldehyde
18	Diethanolamin	48	Diesel exhaust particles
19	Dimethyl sulfoxide	49	Azathioprine
20	Ethanol	50	Chloroquine
21	FK 506	51	Colchicine
22	FR167653	52	Digoxin
23	Histamine	53	Methotrexate
24	Hydrocortisone	54	Minocycline
25	Hydrogen peroxide	55	Mizoribine
26	Isoniazid	56	Mycophenolic acid
27	Isophorone diisocyanate	57	Nicotinamide
28	Lead(II) acetate	58	Rapamycin
29	Lithium carbonate	59	Sulfasalazine
30	Magnesium sulfate	60	Warfarin

(B) 研究課題名：平成 27～29 年度 発生・発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明とその毒性学的評価系構築に資する研究

No	物質名	分担研究課題名
1	アセタミプリド	周産期における低用量ネオニコチノイド系農薬暴露による成熟後マウスの行動異常、およびエストロゲン受容体遺伝子改変マウスを用いた行動異常値設定の試み
		行動異常標準マウス脳の遺伝子発現解析
		神経幹細胞動態解析および大脳層構造形態解析と異常基準値の設定、新規毒性マーカー探索
		光計測による神経回路解析の神経毒性評価への応用
2	イミダクロプリド	周産期における低用量ネオニコチノイド系農薬暴露による成熟後マウスの行動異常、およびエストロゲン受容体遺伝子改変マウスを用いた行動異常値設定の試み
		行動異常標準マウス脳の遺伝子発現解析
		神経幹細胞動態解析および大脳層構造形態解析と異常基準値の設定、新規毒性マーカー探索
		光計測による神経回路解析の神経毒性評価への応用
3	無機ヒ素	行動柔軟性/抑制課題試験の開発と毒性評価への応用
4	ドーモイ酸	周産期における低用量ネオニコチノイド系農薬暴露による成熟後マウスの行動異常、およびエストロゲン受容体遺伝子改変マウスを用いた行動異常値設定の試み
5	イボテン酸	周産期における低用量ネオニコチノイド系農薬暴露による成熟後マウスの行動異常、およびエストロゲン受容体遺伝子改変マウスを用いた行動異常値設定の試み
6	アセフェート	周産期における低用量ネオニコチノイド系農薬暴露による成熟後マウスの行動異常、およびエストロゲン受容体遺伝子改変マウスを用いた行動異常値設定の試み
7	バルプロ酸	神経幹細胞動態解析および大脳層構造形態解析と異常基準値の設定、新規毒性マーカー探索
		光計測による神経回路解析の神経毒性評価への応用
8	ビスフェノールA	光計測による神経回路解析の神経毒性評価への応用

(C) 研究課題名：平成 27～29 年度 新規 *in vitro* 評価系とマーカーの開発によるナノ
 マテリアルのリスク評価およびリスク低減化に関する研究

No	物質名	分担研究課題名
1	非修飾磁性体ナノ粒子 (Fe ₃ O ₄ NPs)	切片担体培養系を用いたナノマテリアルのリスク評価系の構築・エピ ジェネティクスマーカーの検索・ナノマテリアルの細胞内動態の解析
		3D皮膚モデルを用いたナノマテリアルの経皮毒性評価系構築
		ナノマテリアル曝露における網羅的遺伝子発現解析
2	磁性体ナノ粒子 (Fe ₃ O ₄ NPs-COOH)	切片担体培養系を用いたナノマテリアルのリスク評価系の構築・エピ ジェネティクスマーカーの検索・ナノマテリアルの細胞内動態の解析
		3D皮膚モデルを用いたナノマテリアルの経皮毒性評価系構築
		ナノマテリアル曝露における網羅的遺伝子発現解析
3	金ナノ粒子	ナノマテリアルの作製およびキャラクタリゼーション
		3D皮膚モデルを用いたナノマテリアルの経皮毒性評価系構築
4	銀ナノ粒子	ナノマテリアルの作製およびキャラクタリゼーション
		3D皮膚モデルを用いたナノマテリアルの経皮毒性評価系構築
5	酸化チタンナノ粒子 (TiO ₂ NPs)	ナノマテリアルの作製およびキャラクタリゼーション
6	MWCNT-S	共培養系及び 3D 皮膚モデルを用いたナノマテリアルの遺伝毒性評価 系の構築
		ナノマテリアル曝露における網羅的遺伝子発現解析
7	MWCNT-L	共培養系及び 3D 皮膚モデルを用いたナノマテリアルの遺伝毒性評価 系の構築
		ナノマテリアル曝露における網羅的遺伝子発現解析
8	MGT(BMS-10)	共培養系及び 3D 皮膚モデルを用いたナノマテリアルの遺伝毒性評価 系の構築
9	MGT(BMSC-5)	共培養系及び 3D 皮膚モデルを用いたナノマテリアルの遺伝毒性評価 系の構築
10	フォルペット (N- (トリ クロロメチルチオ) フタ ルイミド)	3D皮膚モデルを用いたナノマテリアルの経皮毒性評価系構築
11	酸化亜鉛 (ZnO) ナノマ テリアル	ナノマテリアルの細胞毒性及び遺伝毒性発現メカニズムの解析
12	酸化ニッケル (NiO)ナノ マテリアル	ナノマテリアルの細胞毒性及び遺伝毒性発現メカニズムの解析
		細胞応答に及ぼすナノマテリアルの物性解析
13	Niナノマテリアル	細胞応答に及ぼすナノマテリアルの物性解析
14	Niイオン	細胞応答に及ぼすナノマテリアルの物性解析

表2 データベースのデータ項目とデータ入力例

カテゴリー	データ項目	データソース	対象物質
物質情報	CAS	ChemSpider	95-80-7
	物質名称	報告書	2,4-Diaminotoluene
	物質名称 (NITE CHRIP日本語)	NITE CHRIP	4-メチル-1,3-フェニレンジアミン
	物質名称 (ACD/IUPAC name)	ChemSpider	4-Methyl-1,3-benzenediamine
	SMILES	ChemDraw	NC1=CC(N)=CC=C1C
	SMILES	PubChem	CC1=C(C=C(C=C1)N)N
	InChI	ChemSpider	InChI=1S/C7H10N2/c1-5-2-3-6(8)4-7(5)9/h2-4H,8-9H2,1H3
InChI Key	ChemSpider	VOZKAJLKRJDJLL-UHFFFAOYSA-N	
物理化学情報	MW	PubChem	122.171 g/mol
	XLogP	PubChem	0.1
	LogP	PubChem	0.14, 0.35
化学反応性	DNA binding by OASIS	QSAR Toolbox	Radical Radical >> Radical mechanism via ROS formation (indirect) Radical >> Radical mechanism via ROS formation (indirect) >> Single-Ring Substituted Primary Aromatic Amines SN1 SN1 >> Nucleophilic attack after nitrenium ion formation SN1 >> Nucleophilic attack after nitrenium ion formation >> Single-Ring Substituted Primary Aromatic Amines
	DNA binding by OECD	QSAR Toolbox	SN1 SN1 >> Nitrenium Ion formation SN1 >> Nitrenium Ion formation >> Primary aromatic amine
	Protein binding by OASIS	QSAR Toolbox	AN2 AN2 >> Michael-type addition to quinoid structures AN2 >> Michael-type addition to quinoid structures >> Substituted Anilines
	Protein binding by OECD	QSAR Toolbox	No alert found
	Protein binding potency	QSAR Toolbox	Not possible to classify according to these rules (GSH)
	Protein binding potency Cys	QSAR Toolbox	-
	Protein binding potency Lys	QSAR Toolbox	-
毒性アラート	DNA alerts for AMES by OASIS	QSAR Toolbox	Radical Radical >> Radical mechanism via ROS formation (indirect) Radical >> Radical mechanism via ROS formation (indirect) >> Single-Ring Substituted Primary Aromatic Amines SN1 SN1 >> Nucleophilic attack after nitrenium ion formation SN1 >> Nucleophilic attack after nitrenium ion formation >> Single-Ring Substituted Primary Aromatic Amines
	DNA alerts for CA and MNT by OASIS	QSAR Toolbox	Radical Radical >> Radical mechanism via ROS formation (indirect) Radical >> Radical mechanism via ROS formation (indirect) >> Single-Ring Substituted Primary Aromatic Amines SN1 SN1 >> Nucleophilic attack after nitrenium ion formation SN1 >> Nucleophilic attack after nitrenium ion formation >> Single-Ring Substituted Primary Aromatic Amines
	Keratinocyte gene expression	QSAR Toolbox	Not possible to classify according to these rules
	Protein binding alerts for Chromosome aberration by OASIS	QSAR Toolbox	AN2 AN2 >> Michael addition to the quinoid type structures AN2 >> Michael addition to the quinoid type structures >> Substituted Anilines
	Protein binding alerts for skin sensitization according to GHS	QSAR Toolbox	-
	Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS	QSAR Toolbox	No alert found
	Protein binding potency h-CLAT	QSAR Toolbox	
	Respiratory sensitization	QSAR Toolbox	No alert found

カテゴリー	データ項目	データソース	対象物質	
	DEREK ames mutagenicity	DEREK Nexus	plausible (Aromatic amine or amide)	
	DEREK skin sensitization	DEREK Nexus	plausible (Aromatic primary or secondary amine)	
	DEREK carcinogenicity	DEREK Nexus	plausible (Aromatic amine or amide)	
物理化学実測	Chemical reactivity COLIPA	QSAR Toolbox	-	
	GSH Experimental RC50	QSAR Toolbox	-	
生物学的反応性 (in vitro)	MITA	IL-2	Judge : No effect LOEL : -	
	MITA	IFN- γ	Judge : immunoaugmentation LOEL : 62.5	
	MITA	IL-1 β	Judge : No effect LOEL : -	
	MITA	IL-8	Judge : immunosuppression LOEL : 0,98	
	MITA	IL-8 Luc	Judge : No effect LOEL : -	
	PREPL - prolyl endopeptidase like (human)	The Scripps Research Institute Molecular Screening Center	2751	Active
	AHR - aryl hydrocarbon receptor (human)	NCGC	651777	Active
	AHR - aryl hydrocarbon receptor (human)	Tox21	743085	Active
	AHR - aryl hydrocarbon receptor (human)	Tox21	743085	Active
	AHR - aryl hydrocarbon receptor (human)	Tox21	743122	Active
	AHR - aryl hydrocarbon receptor (human)	Tox21	743122	Active
	RARA - retinoic acid receptor alpha (human)	Tox21	1159553	Active
	NR1I3 - nuclear receptor subfamily 1 group I member 3 (human)	Tox21	1224839	Active
	NR1I3 - nuclear receptor subfamily 1 group I member 3 (human)	Tox21	1224892	Active
	NR1I3 - nuclear receptor subfamily 1 group I member 3 (human)	Tox21	1224892	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1224849	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259402	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259404	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1224849	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259402	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259404	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1224849	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259402	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259404	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1224849	Active
	ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259402	Active
ESRRA - estrogen related receptor alpha (human)	Tox21	1259404	Active	
毒性情報	Ames	JECDB	-	
	CA	JECDB	-	
	MN	JECDB	-	
	RDT	HESS	-	
	DART	NIHS	-	

カテゴリー	データ項目	データソース	対象物質
	carcinogenicity	QSAR Toolbox	positive
	Bacterial mutagenicity	QSAR Toolbox	positive
	chromosome aberration	QSAR Toolbox	positive
	skin sensitization	QSAR Toolbox	weak
	Immunotoxicity	HSDB	suppression
法施行関連情報	化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）	NITE CHRIP	難分解性
	化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）		低濃縮性
	特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（化管法）		第一種
	労働安全衛生法（安衛法）		安衛法：強い変異原性が認められた化学物質
	毒物及び劇物取締法		政令・劇物
	大気汚染防止法		有害大気汚染物質
	国連番号（UN Number）／国連危険物分類（UN Hazard Class）		6.1
	REACH：高懸念物質（SVHC）		Candidate List
	米国：有害物質規制法（TSCA）		ACTIVE
	中国：危険化学品目録（2015版）		2、4-ジアミノトルエン
	韓国：化評法（K-REACH）／化管法：有害化学物質、重点管理物質		有毒物質
	政府によるGHS分類結果		2,4-トルエンジアミン（別名：2,4-ジアミノトルエン）
	化学物質有害性評価書／初期リスク評価書		https://www.nite.go.jp/chem/chrip/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_gaiyou/228gaiyou.pdf
	環境省化学物質の環境リスク評価結果		http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap02/02_2_29.pdf
	安衛法：リスク評価実施物質		https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0630-7at.pdf
	OECD：高生産量化学物質（HPV Chemicals）		https://hpvchemicals.oecd.org/ui/search.aspx
	国際化学物質安全性カード（ICSC）		http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=0582&p_version=2
	環境保健クライテリア（EHC）		http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc74.htm
	米国環境保護庁（EPA）：統合リスク情報システム（IRIS）		https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?&substance_nmbr=536
	EU：リスク評価書（RAR）		https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation
	ドイツ化学会諮問委員会（BUA）：リスク評価書		https://www.gdch.de/publikationen/weitere-publikationen.html
	日本産業衛生学会：発がん分類		2B
	国際がん研究機関（IARC）：発がん性評価		2B
米国国家毒性計画（NTP）：発がん性評価	R		
EU：発がん性評価	1B		
微生物を用いた変異原性試験（エームズ試験）結果	陽性		
CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験結果	陽性		

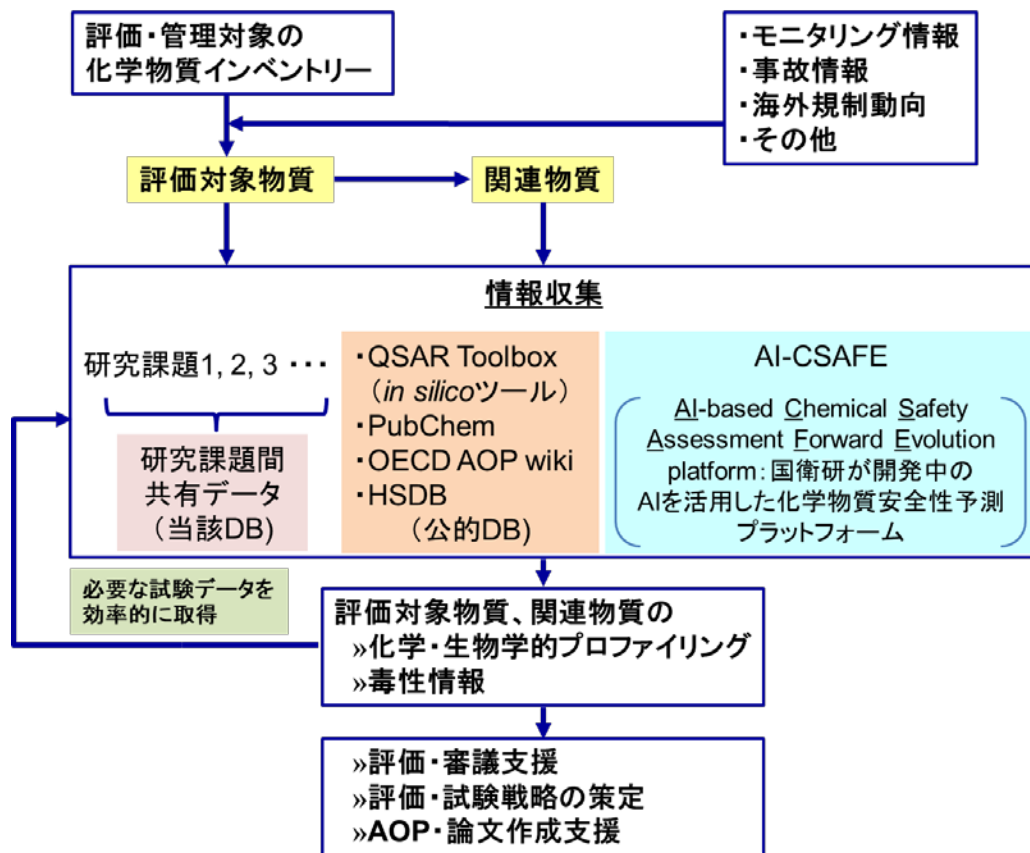


図2 本データベースの想定される利用シナリオの例