

平成 31 年度 厚生労働行政推進調査事業費（化学物質リスク研究事業）

研究課題名：インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質の
ヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発
(H30-化学-指定-005)

分担研究報告書

反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究

研究分担者	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
研究協力者	辻井 伸治	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	三浦 稔	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	川村 智子	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	栗本 雅之	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	大畑 秀雄	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	井上 美香	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	小野 敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科		教授

研究要旨

本研究では、数万種に及ぶ既存化学物質のヒト健康リスクを効果的に評価するために、インシリコ手法の高度化と実用化に基づいた評価ストラテジーの構築の一環として、反復投与毒性についてカテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究を実施した。神経毒性は有害性評価における重要な毒性エンドポイントのひとつであるが、機序に基づき多様な物質をカバーする毒性予測モデルはこれまでほとんどない。そこで本研究では、国内外で公開されている信頼性の高い反復投与毒性試験データを統合したデータベースから神経毒性物質を選抜し、毒性専門家のレビューによる確認後にその神経毒性機序情報を集積することにより、化学物質に対する神経系の選択的な脆弱性を体系的に整理した。さらに、化学構造と毒性機序に基づいて神経毒性物質をグループ化し、類似物質の情報を取り入れてその領域を定義して、OECD QSAR Toolbox のカテゴリープロファイラーに実装することにより、神経毒性を予測・評価するカテゴリーアプローチを適用するための基盤を構築した。

A. 研究目的

膨大な数の試験データを必要とする化学物質の安全性評価が大きな課題となっており、また、動物愛護の観点から、動物実験の削減の流れも着実に進んでいる。このよう

な世界の動向に対応するため、現状の *in silico* 評価技術レベルの向上、適応範囲の拡大、安全性評価での実運用が強く求められている。近年 OECD では、AOP（毒性発現経路）の開発が精力的に進められており、

QSAR の適用が困難と考えられる複雑な毒性エンドポイントについては、AOP に基づき *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 (IATA) の活用が提案・推奨されている。従って、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高い精度で予測する *in silico* の評価技術を確立し、IATA に基づいたヒト健康リスクの評価手法を進化させる動きが加速すると考えられる。

本研究では、上記の国際動向に歩調を合わせ、新たな評価スキームの開発と実用化を目指している。今年度は、神経毒性を対象に、カテゴリーアプローチを適用するための基盤を構築する。神経毒性は、有害性評価における重要なエンドポイントの一つである。化学物質審査規制法の有害性評価では、神経毒性影響が認められる場合にはその重篤性を考慮して有害性評価値を算出する際に不確実係数が追加される。詳細な神経毒性試験が実施されることは限られており、神経毒性は反復投与毒性試験の結果に基づいて評価されることが多い。しかし、その限られた測定項目から神経毒性影響を評価するのは困難である場合が多いとされる。評価支援ツールとしての既存の毒性予測モデルは、肝毒性などに対して開発・改良が精力的に進められているが、神経毒性にはほとんど対応できていない。したがって、神経毒性のカテゴリーアプローチを確立することは、類似物質の試験データや想定される機序を含めた統合的なヒト安全性評価のサポートや評価の一貫性の担保のために重要である。構築したカテゴリーをその根拠となった毒性データベースとともに OECD

QSAR Toolbox などを実装することにより、リードアクロスによるデータギャップ補完も含めて評価の効率化・精緻化に寄与すると期待される。

そこで、昨年度構築した国内外で公開されている反復投与毒性試験データを統合したデータベースを活用して神経毒性物質を選抜し、毒性専門家のレビューの後、化学構造と毒性機序に関する情報の収集と解析を行ってカテゴリーを構築し、OECD QSAR Toolbox のカテゴリープロファイラーに実装出来るようその領域を定義した。

B. 研究方法

国内外で公開されている信頼性の高い化学物質の反復投与毒性試験データ (HESS、COSMOS、ToxRef、RepDose、食品健康影響評価書等、総計約 2,500 物質) を統合した反復毒性試験統合データベース (新規化学物質は除く) から、病理組織学的に神経系 (中枢又は末梢) に何らかの異常が見られている物質、および神経系に対する影響の可能性があると考えられる一般状態の変化を有する物質を選抜した。この中から、死亡例あるいは死亡用量でのみ変化の見られているものや、流涎、自発運動低下など他の要因でも生じる不明瞭な変化しか発現していないもの、神経組織の色素沈着や空胞化など軽度な組織変化が記載されているにもかかわらず一般状態に変化の見られていないものを対象から外した。選抜した物質について、PubMed、Google、PubChem 等の検索エンジンを用いて、*in vivo* における神経影響に関する文献や国内外のリスク評価書及び神経毒性の機序に関する文献を収集・精査した。毒性発現とリンクする測定可能なキーイベ

ントと部分化学構造を推定するとともに、関連物質の情報からカテゴリーの構造領域を考察した。

(倫理面への配慮) 本研究は動物を用いた研究を行わないため対象外である。

C. 研究結果

C-1 統合データベースから選抜した神経毒性物質

平成 30 年度までに統合化した毒性データベース(公開毒性データ 2,500 物質相当)から、神経毒性影響を引き起こす物質を選抜した。病理組織学的に神経系(中枢および末梢)に異常が見られた物質数は 23 であった。病理組織学的な変化はないが、神経系に対すると思われる一般状態の異常が見られた物質は、HESS および食品健康影響評価書の毒性情報のレビューにより、約 1,200 物質から 70 物質が得られた。その化学構造を比較解析することにより、神経毒性と潜在的に関連性を有する可能性がある部分構造をケモタイプとして抽出した(図 1)。神経毒性物質は、その物質数に対して構造的多様性が大きいことを示唆している。

C-2 神経系に病理変化を発現した物質とその想定される機序およびカテゴリーの構築

チオフェン(CAS: 110-02-1)は小脳に壊死を引き起こす。医薬品開発における忌避構造として知られており、肝臓ではシトクロム P450 (P450) によって酸化され、毒性代謝物が生成する(Dansette *et al.*, 1992)。P450 が発現する小脳でも肝臓と同様の代謝活性化を受け、壊死を引き起こすと考えられている。またチオフェン誘導体の構造を持つ医薬品等においても同様の代謝活性化

が報告されており、神経系に毒性発現する可能性があると考えられる(Cohen *et al.*, 2017)。

1,2-ジクロロエタン(107-06-2)は、小脳壊死を引き起こす。当物質は P450 により酸化して代謝される経路と Glutathione S-transferase (GST) による GSH 抱合を経る経路があることが報告されている(Jean *et al.*, 1992)。生じた反応性代謝物は生体高分子と付加体を形成し、肝毒性が発現すると考えられている。P450 や GST が発現する小脳においても同様の機序が推測される。また GSH の枯渇による酸化ストレスも毒性発現に寄与すると提唱されている(Zhang *et al.*, 2019)。同鎖長の Cl 以外のハロゲン置換体も同様の機序で毒性発現すると考えられる。1-クロロ 3-ブロモプロパン(109-70-6)は中枢神経系の特に関与する海馬において病理組織学的変化を引き起こす。その類似物質である 1-ブロモプロパン(106-94-5)は、海馬や小脳に毒性影響を引き起こし、その機序の一部として GSH の枯渇による酸化ストレス誘導やタンパク質のスルフヒドリル(SH)基の酸化などが提唱されている(Wang *et al.*, 2002)。1-クロロ 3-ブロモプロパンも GSH 抱合を受けると考えられることから同様の機序が関与する可能性がある(Jones and Welis, 1981)。また同鎖長の種々のハロゲン置換体も同様の機序で神経系に毒性発現するポテンシャルを有すると考えられる。

ベンジルアルコールは海馬歯状回に壊死を引き起こす。代謝されて生じるベンズアルデヒドは、Glutathione Peroxidase を効率的に阻害することによって、活性酸素分子種(ROS)産生を誘導する(Tabatabaie and Floyd, 1996)。ベンズアルデヒドは、トルエン暴露による中枢神経系の ROS 産生のトキ

シカントとして関わっている強い証拠がある (Mattia *et al.*, 1993)。ベンズアルデヒドの類似物質であるフェニルアセトアルデヒドも同酵素活性をやや弱いながら阻害する (Tabatabaie and Floyd, 1996)。以上より、代謝によりベンジルアルコールまたは α -ヒドロキシエチルベンゼンを生成する物質は神経毒性ポテンシャルを有すると考えられる。

ニトロベンゼン (98-95-3) は、小脳において海綿状病変を引き起こす。精巣毒性や血液毒性と比較して、中枢神経系への毒性機序はほとんど調べられていない。構造類似の 1,3-ジニトロベンゼンは、小脳に病理組織学的変化を引き起こす。中枢神経毒性のモデル物質として、ニトロ基の還元を介した代謝活性化 (Romero *et al.*, 1995, Hu *et al.*, 1997)、ROS 産生 (Ray *et al.*, 1992, Romero *et al.*, 1995, Hu *et al.*, 1999)、細胞内タンパク質の酸化的損傷などを引き起こすことが示されている。ニトロベンゼンの還元的代謝は肝臓や精巣で認められていることから、1,3-ジニトロベンゼンと部分的に類似した神経毒性機序を持つ可能性がある。

アクリルアミド (79-06-1) は主に末梢神経系で軸索変性を引き起こす。アクリルアミドは弱い求核剤であり、神経タンパク質の SH 基と反応することが知られている (LoPachin *et al.*, 2012)。一つの機序として、座骨神経細胞の軸索における微小管輸送システムおよび神経末端における小胞膜融合に係るタンパク質への作用と機能障害が示唆されている (Harris *et al.*, 1994)。統合データベース中のアクリルアミド誘導体 (79-39-0, 924-42-5) でも類似した神経毒性症状が認められており、短鎖の N-アルキル置換体を含

めて類似のメカニズムが介在すると考えられる。

毒性機序を精査したものの不確実性がやや大きいと考えられた神経毒性カテゴリー/物質を以下に列挙する。エマメクチン (155569-91-8) は、脳/脊髄神経細胞の空胞化、脊髄/座骨神経の変性を引き起こす。マクロライド系物質は、主にイオンチャンネル型 GABA 受容体を活性化するエビデンスが数多くある。ツジヨン (76231-76-0) は、脳においてうっ血・出血を引き起こす。近年の研究では、ツジヨンとイオンチャンネル型 GABA 受容体との相互作用が確認されている (Hold *et al.*, 2000)。リン酸トリス(2-クロロエチル) (115-96-8) は、中枢神経系で壊死を引き起こす。高用量で投与した場合、脳コリンエステラーゼを阻害する。またリン酸トリメチル (512-56-1) もコリンエステラーゼ阻害を示す。亜リン酸トリメチルは、神経障害標的エステラーゼの阻害活性が報告されている。しかし、神経伝達系のチャンネルへの作用や酵素の可逆的な阻害が神経細胞の不可逆的な病理組織学的変化につながるかどうかは不明な点が残る。ジエタノールアミン (111-42-2) は中枢および末梢神経繊維の変性と脱ミエリン化を引き起こす。ジエタノールアミンの暴露により種々の細胞のコリン代謝が攪乱されることが *in vitro* で示されている。しかし、コリン代謝攪乱が *in vivo* における病理組織学的変化に寄与しているかについて十分な証拠は不足していると考えられた。

C-3 神経系への影響と考えられる一般状態の変化を引き起こす物質とその想定される機序およびカテゴリーの構築

ジトルイルグアニジン (97-39-2) は、経

口投与 30 分後から振戦、自発運動低下、緩徐呼吸を引き起こす。ジフェニルグアニジン (102-06-7) は、試験データに基づく神経毒性の判定では *equivocal* としたが、高用量で類似した症状が観察される。ジフェニルグアニジンをリード化合物とした構造活性相関研究から、ジフェニルグアニジンのシリーズは抗てんかん活性を持つ Na^+ チャンネルブロッカーとして報告されている (Reddy *et al.*, 1998)。テトロドトキシンやサキシトキシンのようなグアニジン構造を持つ天然毒素も神経の Na^+ チャンネルを可逆的に阻害することがよく知られている。グアニジン構造を持つ化合物には種々の生物活性が報告されていることに留意する必要はあるが (Saczewski and Balewski, 2009)、多様なグアニジン化合物が Na^+ チャンネル阻害を介した神経毒性ポテンシャルを有する可能性がある。

1,4-ブタンジオール (110-63-4) 暴露により、昏睡、自発運動低下などが観察される。1,4-ブタンジオールは、生体内で連続した酸化反応により γ -hydroxybutyric acid に変換され、中枢神経系の GABA_B 受容体に拮抗的に作用することを示す数多くの証拠がある (Carai *et al.*, 2002)。代謝されて 1,4-ブタンジオール、 γ -hydroxybutyric acid を生成する物質は昏睡作用のポテンシャルを持つと考えられる。

本研究で解析に用いた統合データベースは食品安全委員会の食品健康影響評価書由来の農薬の反復投与毒性試験データが含まれている。カーバメート系殺虫剤はアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を可逆的に阻害すること、有機リン系殺虫剤は AChE を不可逆的に阻害することはよく知られて

いる。

ベンゼンスルホンアミドおよびその環アルキル置換体 (98-10-2, 88-19-7) は、経口投与 15 分後から活動性低下が観察される。 SO_2NH_2 部分と炭酸脱水酵素 (Carbonic Anhydrase; CA) の Zn^{2+} とスレオニン残基の間の相互作用を通じて CA と複合体を形成し、CA 酵素活性を可逆的に阻害する (Supuran, 2007)。CA は脳内において CO_2 と HCO_3^- の相互変換を触媒することによってこのバランスを積極的に制御し、適切な pH の維持に関わっている。いくつかの臨床的に成功した抗てんかん薬が効果的な CA 阻害活性を示している (Bhushan Mishra *et al.*, 2018)。CA 阻害をターゲットとした構造活性相関研究 (Khadikar *et al.*, 2005) から、幅広いベンゼンスルホンアミド誘導体は CA 阻害を介して、様々な神経生理学的/神経病理学的影響を引き起こすと考えられる。

クロロフェノールの暴露により振戦、痙攣や中枢神経系の *depression* などが観察される。クロロフェノールは、ミトコンドリアの酸化的リン酸化の脱共役作用を示す数多くの報告がある。クロロフェノールの酸化的リン酸化の脱共役は塩素化の増加と共に増大すると考えられている (ATSDR, 1999)。2,4-ジニトロフェノールもミトコンドリアの脱共役作用により中枢系に抑制的影響を示すことが知られている (ATSDR, 2019)。他のニトロフェノール誘導体も同様の作用を持つと推測される。

欧州化学品庁 ECHA は、2017 年に有機溶剤の麻酔作用と神経毒性の関連について総説を公開しており、反復投与毒性試験で神経毒性影響を示す物質をレビューしてリスト化している (ECHA, 2017)。この神経毒性

物質リストと本研究に用いた統合データベースから同定された臨床徴候的に神経毒性影響を示した物質リストを比較することにより、化学構造と物理化学的性状の観点から類似する物質のグループ化を試みたところ、脂肪族アルコール、アルキルエーテル、アルコキシアルコール、アルキルフェノール、アルキルベンゼン類がカテゴリーの候補として同定された。それらの神経毒性機序として、膜構造への影響や近年では GABA 受容体への作用などが提唱されているが、いまだ不明な点が多い (ECHA, 2017)。

その他、メタクリル酸エステル、アントラキノ、脂肪族ニトリル、アニリン、二級・三級アミン、シラノール骨格を持つ物質などがカテゴリーの候補として挙げられたが、カテゴリー化の根拠となる機序に関する情報は見つからなかった。

D. 考察

神経毒性は有害性評価における重要な毒性エンドポイントのひとつであるが、これまで機序に基づいた毒性予測モデルはほとんどない。知識ベースの構造活性相関モデルとして知られる DEREK Nexus も神経毒性物質を検出する感度は極めて低い。そこで本研究では、国内外で公開されている信頼性の高い反復投与毒性試験データを統合したデータベースから神経毒性物質を選抜し、それらを化学構造と想定される毒性機序に基づいてグループ化し、その領域を定義して、カテゴリーアプローチを適用するための基盤の構築を試みた。

反復投与毒性試験の統合データベースから神経毒性物質を抽出するために、病理組織および一般状態の神経毒性学的変化に着

目した。多くのケースでは確認のため元の報告書を精査した。しかし、海外の公開データベース由来で元の報告書が入手できず、詳細情報が得られないことも多かった。さらにルーチンの一般状態観察のみで詳細観察や FOB (Functional observational Battery) 等を実施していないケースも多いことから、神経毒性として判定することが困難な物質も多く、それらは今回の解析には含めなかった。神経毒性物質の抽出においては、他の *in vivo* 試験や関連物質の評価書等の情報収集を追加で実施した。

神経の病理組織学的変化は一般に不可逆的であり重篤であると考えられている。その機序として、主に神経系の部位特異的に発現する代謝酵素により生成した反応性代謝物の生体分子への攻撃と機能損傷、あるいはグルタチオン抱合・枯渇による SH タンパク質への攻撃と酸化ストレス誘導、神経細胞に機能維持に重要なタンパクとの付加体形成などが挙げられた。一方、臨床学的な変化に関わる機序として、神経系のチャンネルや酵素の拮抗的阻害、ミトコンドリアの脱共役、膜系への影響など可逆的な作用と考えられるものが挙げられた。また、医薬品や農薬と共通する分子標的への作用が多く介在することが示された。本研究の成果の一つとして、化学物質の神経毒性機序情報が集積され、化学物質に対する神経系の選択的な脆弱性の理解を深めることが出来たことが挙げられる。

類似物質や共通部分構造をもつ医薬品・農薬関連物質等の毒性データを比較解析することにより、毒性発現に寄与する基本構造と許容される構造的差異を考察してカテゴリーの領域として定義した (表 1)。これ

を OECD QSAR Toolbox のカテゴリープロファイラーへカスタムで搭載することにより、数多くの化学物質の中から神経毒性物質を機序に基づいてプロファイリングすることが可能になると期待できる (図 2)。本研究では、神経毒性ポテンシャルを有する物質をできるだけ見落とさないようにカテゴリー領域を定義したが、毒性にリンクするキーイベントの *in vitro* 試験データ等をより広範囲に収集して物質間で比較解析することにより、カテゴリーの領域をより精緻に定義できるようになると考えられる。一方で、一部のカテゴリーでは、基本構造を持っていても *in vivo* 毒性試験では神経毒性影響が認められていないケースがある。分子ターゲットとの作用 (トキシコダイナミクス) の違いに加えて、暴露量や体内分布、代謝などに依存するトキシコキネティクスの違いも要因として挙げられる。実際にカテゴリーアプローチを適用する際には、課題設定を明確にすることが重要である。有害作用の類推、NOAEL の推計など、目的によって許容される不確実性のレベルが異なり、必要に応じて追加で情報を収集する必要があることに留意する必要がある。

E. 結論

本研究では、国内外で公開されている信頼性の高い反復投与毒性試験データを統合したデータベースから神経毒性物質を選抜した。その神経毒性機序情報を集積して体系的に整理することにより、化学物質に対する神経系の選択的な脆弱性の理解を深めることが出来た。さらに、化学構造と毒性機序に基づいて神経毒性物質をグループ化し、類似物質の情報を取り入れてその領域を定

義して、OECD QSAR Toolbox のカテゴリープロファイラーに実装することにより、カテゴリーアプローチを適用するための基盤を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jojima K, Yamada T, Hirose A. Development of a hepatotoxicity prediction model using *in vitro* assay data of key molecular events. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2019, 6, 327-32.
- 2) Inoue K, Suzuki H, Yamada T. Comprehensive toxicity evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted daily exposure level. *Fundam Toxicol Sci.* 2019, 6, 145-165.
- 3) 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), Series on Testing & Assessment. 2019, No. 308. 1-75.
- 4) Patlewicz G, Lizarraga LE, Rua D, Allen DG, Daniel AB, Fitzpatrick SC, Garcia-Reyero N, Gordon J, Hakkinen P, Howard AS, Karmaus A, Matheson J, Mumtaz M, Richarz A, Ruiz P, Scarano L, Yamada T, Kleinstreuer N. Exploring current read-across applications and needs among selected U.S. Federal Agencies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2019, 106, 197-209.
- 5) Tachibana K, Kass GEN, Ono A, Yamada T, Tong W, Doerge DR, Yamazoe Y. A

- Summary Report of FSCJ Workshop "Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments". *Food Safety*. 2019, 7, 83-89.
- 6) 山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦. 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. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2020, 140, 481-484.
 - 7) 田邊思帆里, 広瀬明彦, Maurice Whelan, 山田隆志. 遺伝子ネットワーク解析による分子パスウェイ解明及び AOP 開発状況について. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2020, 140, 485-489.
2. 学会発表
- 1) Case Study on the Use of Integrated Approach to Testing and Assessment for Testicular Toxicity of Ethylene Glycol Methyl Ether (EGME)-Related Chemicals, Yamada, T., Matsumoto, M., Miura, M., Hirose, A. EU-ToxRisk workshop on NAM-supported read-across: from case studies to regulatory guidance in safety assessment (May 2019, Espoo, Finland)
 - 2) Current status of development and improvement of *in silico* approaches for regulatory chemical safety assessment in NIHS. Yamada, T., Honma, M., Hirose, A. 第46回日本毒性学会学術年会 (2019年6月 徳島)
 - 3) 水道水中の汚染化学物質に対する垂急性参照値の導入, 松本真理子, 川村智子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦, 第46回日本毒性学会学術年会 (2019年6月 徳島)
 - 4) 食品用器具・容器包装材料のポジティブリスト化に向けた安全性評価: 脂肪酸類のグループ評価, 磯貴子, 松本真理子, 鈴木洋, 川村智子, 山田隆志, 井上薫, 杉山圭一, 森田健, 本間正充, 広瀬明彦, 第46回日本毒性学会学術大会 (2019年6月 徳島)
 - 5) Development of hepatotoxicity prediction model using *in vitro* assay data of the molecular key events. Yamada, T., Jojima, K., Hirose, A. IUTOX 15th International Congress of Toxicology (July 2019, Honolulu, USA)
 - 6) Hazard assessment of hydrazine, a possible migration contaminant from drinking water apparatus. Matsumoto, M., Igarashi, T., Inoue, K., Yamada, T., Hirose, A. 5th Congress of the European Societies of Toxicology (September 2019, Helsinki, Finland)
 - 7) Development of *in silico* prediction model for skin sensitization using the alternative tests dataset. Suzuki, M., Ambe, K., Tohkin, M., Yamada, T., Ashikaga, T. CBI 学会 2019年大会 (2019年10月 東京)
 - 8) 化学物質のヒト安全性評価のための *in silico* アプローチの開発と活用, 山田隆志, 内閣府化学物質の安全管理に関するシンポジウムー化学物質の評価・管理に関する手法やツール等の活用状況ー (2019年11月 東京)
 - 9) 生理学的薬物動力学 (PBPK) モデルパラメータの物質群毎の特徴の解析, 明関由里子, 吉田喜久雄, 石田誠一, 山田隆志, 第32回日本リスク学会年次大会 (2019年11月 東京)
 - 10) 化学物質のヒト健康リスク評価に対す

る *in silico* アプローチの開発動向, 山田隆志, 広瀬明彦, 石田誠一, 笠松俊夫, 本間正充, 第 47 回構造活性相関シンポジウム (2019 年 12 月 熊本)

- 11) Construction of databases of environmental fate and ecotoxicity for the development of environmental risk evaluation system of pharmaceuticals. Hirose, A., Kobayashi, N., Kurimoto, M., Yamamoto, H., Ikarashi, Y., Yamada, T. Society of Risk Analysis 2019 Annual meeting (December 2019, Arlington, USA)
- 12) Read-across case study on testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether-related substances for the fourth cycle of OECD IATA Case Studies Project. Yamada, T., Matsumoto, M., Kawamura, T., Miura, M., Hirose, A. *59th Annual Meeting of Society of Toxicology* (March 2020, Anaheim, USA)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

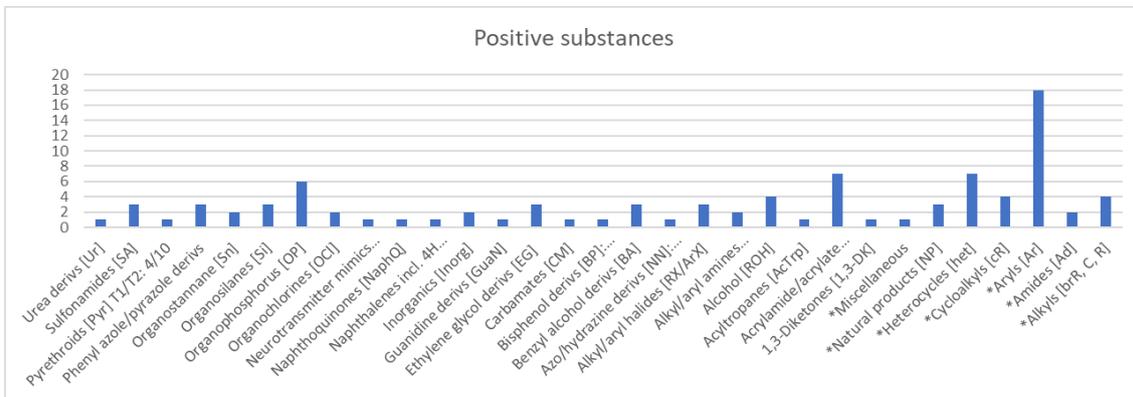


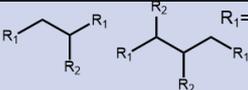
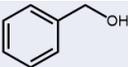
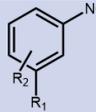
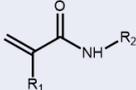
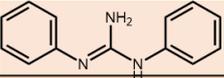
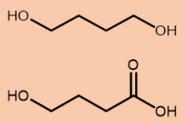
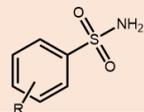
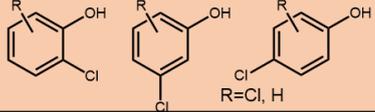
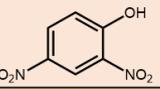
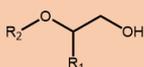
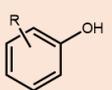
図1 選抜した神経毒性物質のケモタイプによる分類

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox 4.4 interface. The main window shows a 'Filter endpoint tree' with a custom profile for 'Neurotox_NIHS'. A 'Custom category profiler' window is open, displaying a 'List of new categories for neurotoxicity' for the chemical 'benzenesulfonamide'. The interface includes various toolbars, a document pane, and a central data table.

Category	Structure Similarity	EC Number	EC Number	EC Number	EC Number
benzenesulfonamide	90%, 100%	2175965	2026371	2007411	2018088
benzenesulfonamide	70%, 80%	1899-94-1	98-10-2	70-55-3	88-19-7
		High	High	High	High
		3-methylbenzenesu...	benzenesulfonami...		

図2 構築した新規の神経毒性カテゴリーの OECD QSAR Toolbox への実装

表 1 構築・精緻化した化学物質の新規の神経毒性カテゴリー

Category	Core structure / structural boundary	Possible measurable key events leading to neurotoxicity
Pathological changes		
Thiophene	 (core structure)	Metabolic activation by P450s in CNS Damaging macromolecules
Haloalkane	 $R_1=Cl, Br; R_2=Cl, Br, H$	Metabolic activation by P450s/GST in CNS GST depletion / induction of oxidative stress
Benzyl alcohol	 + its precursors	Inhibition of Glutathione peroxidase by the aldehyde metabolite in CNS Induction of oxidative stress
Nitrobenzene	 $R_1=NO_2, NH_2, H$	Metabolic activation by nitroreductase in CNS Damaging macromolecules
Acrylamide	 $R_1=H, CH_3$ $R_2=H, C_nH_{2n+1}, C_nH_{2n}OH (n=1 \text{ or } 2)$	React with sulfhydryl groups of neural proteins at peripheral nervous system and CNS
Behavioral changes		
Phenyl guanidine	 (core structure)	Inhibition of sodium channel
1,4-Butandiol	 + the corresponding precursors	Competitive inhibition of GABA by γ -hydroxybutyric acid in CNS
Benzenesulfonamide	 $R=CH_3, NH_2$	Competitive inhibition of carbonic anhydrase in CNS
Chlorophenol	 $R=Cl, H$	Mitochondrial uncoupling of oxidative phosphorylation in CNS
Nitrophenol	 + its esters	Mitochondrial uncoupling of oxidative phosphorylation in CNS
Aliphatic alcohol	$R-OH$ R =straight or branched alkyl (C3-4)	Not clear (interaction with membrane/interference of GABA in CNS)
Alkyl ether	R_1-O-R_2 R_1 =straight or branched alkyl (C3-4) R_2 =straight or branched alkyl (C1-4)	
Alkoxyalcohol	 $R_1=H, CH_3$ $R_2=C_nH_{2n+1} (n=1,2)$	
Alkylphenol	 $R=C_nH_{2n+1} (n=1-4;$ chain length, C1-2; substitution #, 1-3)	
Alkylbenzene	 $R=Cl, C_nH_{2n+1} (n=1-2;$ chain length, C1-2; substitution #, 1-2)	