

分担研究課題名： CYP代謝に関する *in silico* アプローチの開発

研究分担者 安部 賀央里
名古屋市立大学大学院 データサイエンス研究科 准教授

研究要旨

化学物質の毒性評価において、動物実験に依存しない新たな評価手法である New Approach Methodology (NAM) の開発、実用化が求められている。特に、既存の毒性情報や機械学習等を活用した *in silico* アプローチへの期待は大きく、化学構造情報を用いた定量的構造活性相関 (QSAR) やリードアクロス、グループ化等の評価方法が開発されている。現状では、これらの *in silico* 予測手法を人の健康影響評価の科学的な根拠として活用するための基盤整備が進められている。一方で、より複雑な毒性メカニズムを有する全身毒性に関しては、動態や代謝の観点からヒトと動物の種差を考慮した統合的な評価が必要とされるが、十分な予測は困難な状況にある。そこで、本分担研究ではヒトへの安全性外挿に関して、薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) の種差の違いに関する情報を効率的に提供できる *in silico* アプローチ開発を目的とした。ラットとヒトの CYP 分子種情報や反復投与毒性情報等を収集、整理し、CYP 阻害活性や代謝物を予測するモデルを組み合わせた *in silico* アプローチから、ラットとヒトの種差に関する情報提供が可能な場面を検討する。

A. 研究目的

化学物質の管理において、化審法等の生活関連物質の安全性評価は重要である。近年、ヒトへの健康影響評価において、3Rs の観点や、動物とヒトでの種差を考慮する中で毒性予測の精緻化を目指した取り組みが注目されており、化学物質の毒性評価において、動物実験に依存しない新たな評価手法である New Approach Methodology (NAM) の開発、実用化が求められている。特に、既存の毒性情報や機械学習等を活用した *in silico* アプローチへの期待は大きく、化学構造情報を用いた定量的構造活性相関 (QSAR) やリードアクロス、グループ化等の評価方法が開発されている。現状では、これらの *in silico* 予測手法を人の健康影響評価の科学的な根拠として活用するための基盤整備が進められている。一方で、より複雑な毒性メカニズムを有する全身毒性に関しては、動態や代謝の観点からヒト

と動物の種差を考慮した統合的な評価が必要とされるが、未だ十分な予測は困難な状況にある。そこで、本分担研究ではヒトへの安全性外挿に関して、薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) の種差の違いに関する情報を効率的に提供できる *in silico* アプローチ開発を目的とした。ラットとヒトの CYP 分子種情報や反復投与毒性情報等を収集、整理し、CYP 阻害活性や代謝物を予測するモデルを組み合わせた *in silico* アプローチから、ラットとヒトの種差に関する情報提供が可能な場面を検討する。

B. 研究方法

ラットとヒトの複数の CYP 分子種の阻害活性に関する *in vitro* 実験結果を基に作成された *in silico* 予測モデルや代謝テンプレートを整理した。これまでに開発したラット7種 (CYP1A1, 1A2, 2B1, 2C6, 2D1, 2E1, 3A2)、ヒト11種 (CYP1A1, 1A2, 1B1,

2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) のCYP分子種の阻害活性を判別する*in silico*予測モデル

(Ambe et al., *Chem. Res. Toxicol.* 37(11) 1843-1850 (2024)) は、約300物質の*in vitro*実験結果を学習データとしている。また、化学物質のSMILESから分子記述子をmordredにより算出することで説明変数として使用し、各分子種の阻害活性の有無を判別することが可能である。このモデルをより簡便に使用するために、化学物質のSMILESを入手することで、半自動的にラット7種、ヒト11種のCYP分子種の阻害活性の有無 (1,0) と予測確率 (0-1) が得られるシステムを構築した (<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/dse/en/outline.html>)。本システムにより得られた予測確率を用いて、教師無し学習 (クラスタリング) による化学物質の分類を行った。

次に、反復投与毒性に関するラットとヒトの公開情報を収集・整理した。ラットではAI-SHIPS ToxDBを活用し肝毒性に着目して、無影響量 (NOEL: Non Observed Effect Level) に基づき ① NOEL $\leq$ 30 mg/kg/day、② 30 mg/kg/day < NOEL $\leq$ 300 mg/kg/day、③ 300 mg/kg/day < NOEL の3段階に化学物質を分類した。

(AI-SHIPS ToxDB: <https://riss.aist.go.jp/results-and-dissemin/2798/>)

ヒトの肝毒性についてはDILIRankを活用し、Most-DILI-concern、Less-DILI-concern、No-DILI-concern、Ambiguous-DILI-concernの4つの分類に従って整理した。(DILIRank: *Drug Discov Today*. 21(4) 648-653 (2016)) 一方で、ヒトにおける肝毒性情報が十分に得られない化学物質については、化学構造情報に基づく深層学習モデルを独自に構築し、その予測結果を補完的に活用することとした。

(倫理面の配慮)

本研究では動物を用いた実験は実施しない。

C. 研究結果

これまでに開発したCYP分子種の*in silico*予測モデルをシステム化し、本研究の予測対象物質に活用した。本システムは化学物質のSMILESが入手できれば、無料公開されている分子記述子計算ソフトウェア mordredにより記述子を計算することでラット7種、ヒト11種のCYP分子種の阻害活性の有無と予測確率を算出できる。また、肝毒性に関するラット (AI-SHIPS ToxDB) とヒト (DILIRank) の公開情報を収集・整理した。2つのデータベースからは、共通して87物質についてラットとヒトの両方で肝毒性の情報を有することが確認された。ヒトの肝毒性情報としては、Most-DILI-concernが44物質、Less-DILI-concernが36物質、No-DILI-concernが7物質であった。本研究ではAmbiguous-DILI-concernは情報の正確性が不足しているため使用しなかった。一方で、ラットの肝毒性情報としては、① NOEL $\leq$ 30 mg/kg/dayが23物質、② 30 mg/kg/day < NOEL $\leq$ 300 mg/kg/dayが35物質、③ 300 mg/kg/day < NOELが29物質であった。本研究では、ヒトの肝毒性ありをMost-DILI-concernの44物質、肝毒性なしをLess-DILI-concernの36物質とNo-DILI-concernの7物質の計43物質とした。ラットの肝毒性は① NOEL $\leq$ 30 mg/kg/dayの23物質、肝毒性なしを③ 300 mg/kg/day < NOELが29物質とした。これらの定義に当てはまらない物質はその他 (others) とした。これら89物質に対してSMILESから分子記述子をmordredにより算出し、CYP阻害活性予測システムにてラット7種、ヒト11種のCYP分子種の阻害活性の有無 (1,0) と予測確率を出力した。

87物質について、ラット7分子種およびヒト11分子種の計18種のCYP阻害活性の予測確率 (0-1) を用い、教師無し学習 (k-meansクラスタリング) を実施した。最適なクラスター数はElbow法により検討し、本研究ではk=4を採用した。各クラスターに属する化学物質について、ラット (AI-SHIPS ToxDB)

およびヒト (DILrank) の肝毒性情報に基づき、「肝毒性あり」「肝毒性なし」「その他」に分類して可視化した。その結果、クラスターごとに種差の有無に関連する分布の違いが認められた。クラスターの1つはラットとヒトの肝毒性に種差を有する物質がほとんど含まれないことが確認された。このことから、特定のクラスターに分類されない物質は種差を有する可能性が高いと考えられた。

以上より、本システムは化学物質のSMILESが入手できれば、CYP分子種の阻害活性の有無を判別する*in silico*予測モデルから算出される予測確率を用いてクラスターに分類し、肝毒性に関する種差情報の支援が可能となることが示唆された。また、システムのケーススタディに向けて対象物質を拡大するため、2025年9月に更新されたDILrank 2.0 (<https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilrank-20-dataset>) を用いると最大300物質のヒト肝毒性情報が追加できることが確認された。一方、ヒトでの肝毒性情報が不足する化学物質に対しては、化学構造情報に基づく深層学習モデルを独自に構築し、予測結果を補完的に活用する方針とした。そのために、DILrankと分子記述子情報を組み合わせてデータセットを作成し、基礎的な深層学習モデルを構築した。

D. 考察

CYP分子種の阻害活性の予測結果を用いたクラスタリングの結果から、ラットとヒトの肝毒性に種差がある傾向が見られるクラスターが確認された。この結果から、CYPを介した化学物質の代謝の違いは、肝毒性の種差に関する情報を提供できる可能性が示唆された。また、化学物質のSMILESが入手できれば、CYP分子種の阻害活性の有無を判別する*in silico*予測モデルから算出される予測確率を用いてクラスターに分類することで、肝毒性に関する種差

情報を提供できるシステムの基盤が構築できた。一方で、本システムのケーススタディに向けては対象物質の不足という課題も確認された。ラットとヒトの全身毒性情報について十分な情報が得られない場合は、それぞれの予測モデルを用いて種差に関する傾向を確認する対策も必要だと考えられる。

E. 結論

これまでに開発したラットとヒトの複数の CYP 分子種の阻害活性を化学構造情報のみから判別する *in silico* 予測モデルをシステム化し、本研究の予測対象物質に活用可能とした。また、CYP 分子種の阻害活性情報からラットとヒトの肝毒性に関する種差情報を *in silico* にて提供できる可能性を見出した。さらに、*in silico* アプローチのケーススタディに向け、ラットとヒトの肝毒性情報を有する物質が不足していることが明らかとなった。今後は対象物質を拡大するために、ヒト肝毒性予測モデルの活用を検討する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名・頁・発行年等も記入)

1. Ambe K. Development of a Data-Driven Prediction Model of Adverse Drug Reactions Using Large-Scale Medical Information and Machine Learning. *Biol Pharm Bull.* 2026; 49(2): 213-219.
2. Yamazoe Y, Ambe K., Tohkin M, Yamada T., Masumura K. CYP1B1- and CYP1A1-Template systems and their application to metabolism and inhibition. *Genes Environ.* 2026; 48:1.
3. Ambe K., Aoki Y, Murashima M, Wachino C, Deki Y, Ieda M, Kondo M, Hibi Y, Kimura K, Hamano T, Tohkin M. Prediction of cisplatin-induced acute kidney injury using an interpretable machine learning model and electronic medical record information. *Clinical and Translational Science.* 2025; 18(1): e70115.

2. 学会発表

1. 安部賀央里 安全性評価におけるデータサイエンスの活用. ロボット・AI・ビッグデータ 創薬シンポジウム (2025.5)
2. Maebara K, Kinoshita K, Ondo K, Tochitani T, Usui T, Miyawaki I, Arakawa H, Ambe K. Development of a Predictive Model for Chemically Induced Rat Liver Cell Necrosis Using Visualized Transcriptome Data. CBI学会2025 (2025.10)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし