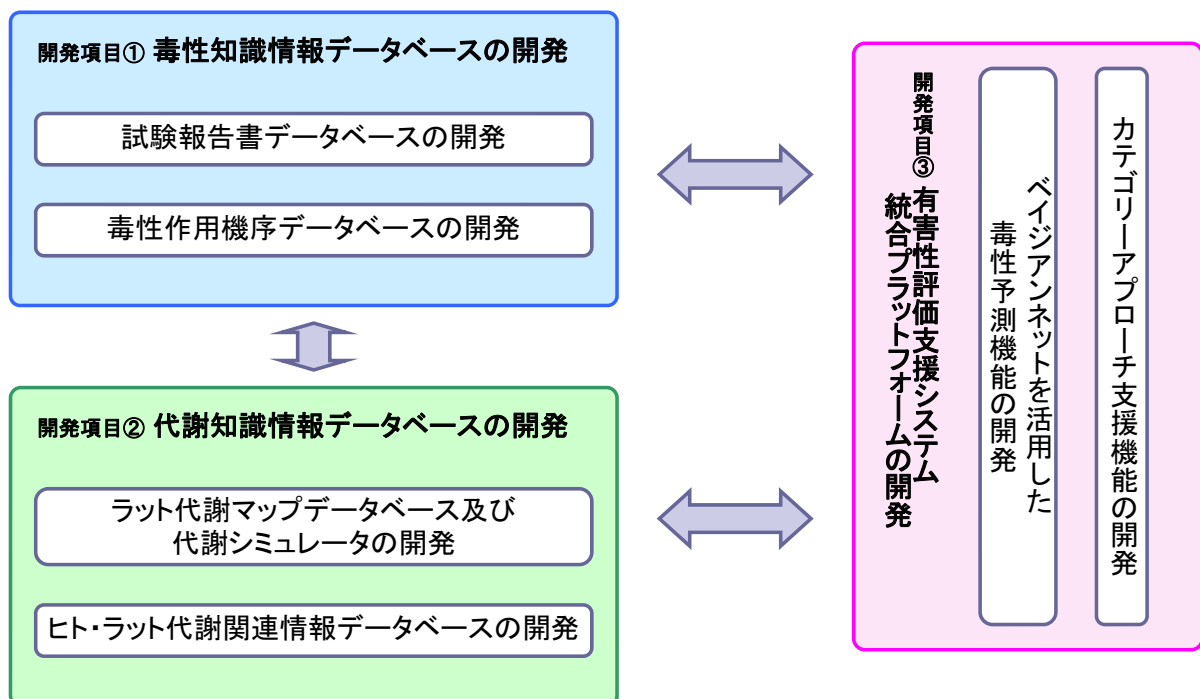


議題5 プロジェクトの詳細説明 (公開)  
5.3 有害性評価支援システム  
統合プラットフォームの開発  
(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発

2009年8月13日(木)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」  
プロジェクト構成図



# 1. 開発項目の概要と目標

## 開発項目の概要

毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースに含まれる各種データを基に、化学構造上の特徴や物理化学的性状と、肝臓等への影響毎の最小影響量の関係を統計学的に解析し、最小影響量の範囲を予測する毒性予測モデルを開発する。

さらに、この毒性予測モデルを毒性及び代謝知識情報データベースに有機的に連携させることにより、任意の化学構造を入力すると、当該物質や類似化合物に関する毒性等の情報や代謝物情報等の検索及び解析結果を出力するとともに、肝臓への毒性予測結果等を表示する、有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発する。

## 達成目標

### (1) 最終目標 (平成23年度)

毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースを連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発に当たっては、国際整合性を考慮し、OECD (Q)SAR Application Toolboxとの互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECDで検討されているカテゴリーアプローチの方法論に準拠したものとする。

### (2) 中間目標 (平成21年度)

毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースを基に、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、また、ユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プラットフォーム試作版を作成する。

## 2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

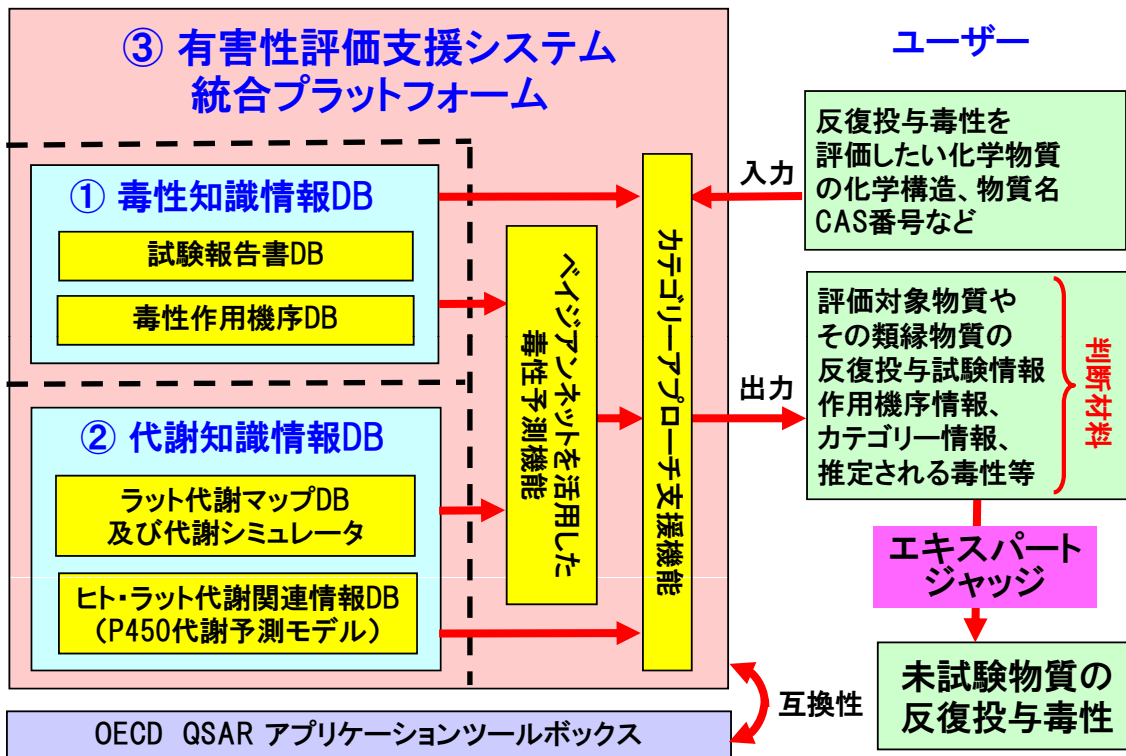
## 2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

小項目	中間目標(平成21年度末) 出典:基本計画 p.7	研究開発成果	達成度
(1)カテゴリーアプローチ支援機能の開発	毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースを基に、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、また、ユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プラットフォーム試作版を作成する。	反復投与毒性を対象とするカテゴリーアプローチの方法論を確立し、約20のカテゴリーを作成した。これらのカテゴリーを基に未試験化学物質の有害性評価を支援するシステム統合プラットフォームの試作版の主要部分の開発を完了した。今後、カテゴリーの拡張やシステムの最適化等を行うことにより、平成21年度中に目標を達成する見込みである。	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

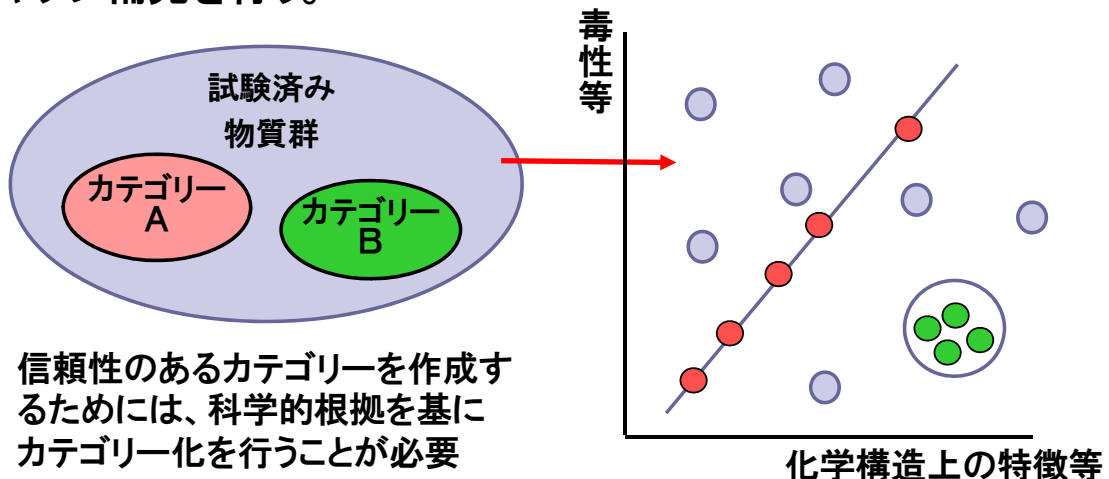
## 3. 進捗状況と成果

# 開発予定システムの構成



# カテゴリアプローチ

カテゴリとは、構造類似性により物理化学的及び毒性学的特性が類似又は規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループ<sup>1)</sup>。種々の方法(類推や構造活性相関等)によるデータギャップ補完を行う。



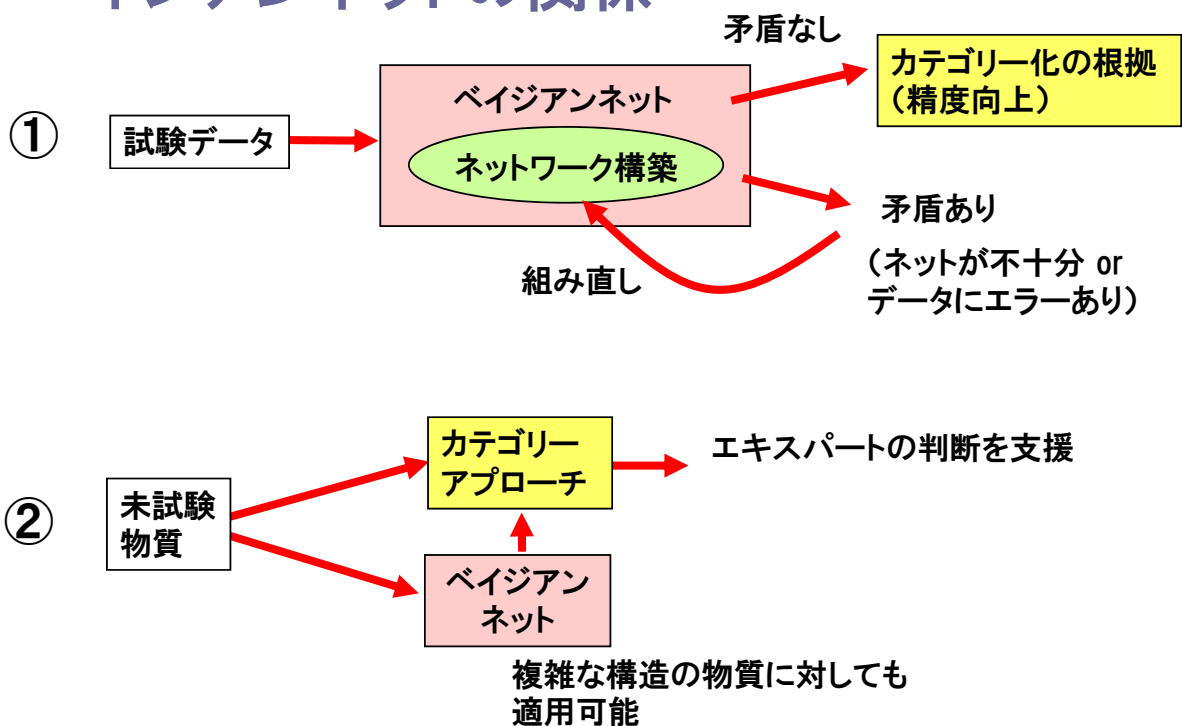
1) OECD, "Manuals for investigation of HPV chemicals" (2007) Chap 3.2.

# カテゴリーアプローチ支援機能とは



本機能を実現するためには、あらかじめ各カテゴリーの領域を定義し、システムに登録することが必要(カテゴリーライブラリー)。

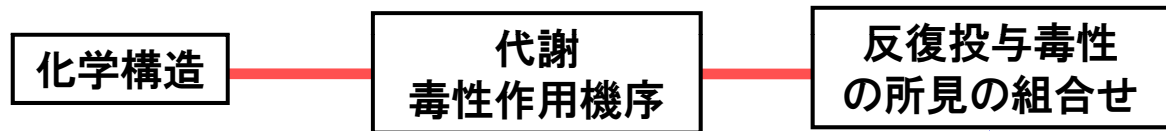
# カテゴリーアプローチとベイジアンネットの関係



# 反復投与毒性のカテゴリー作成の方針

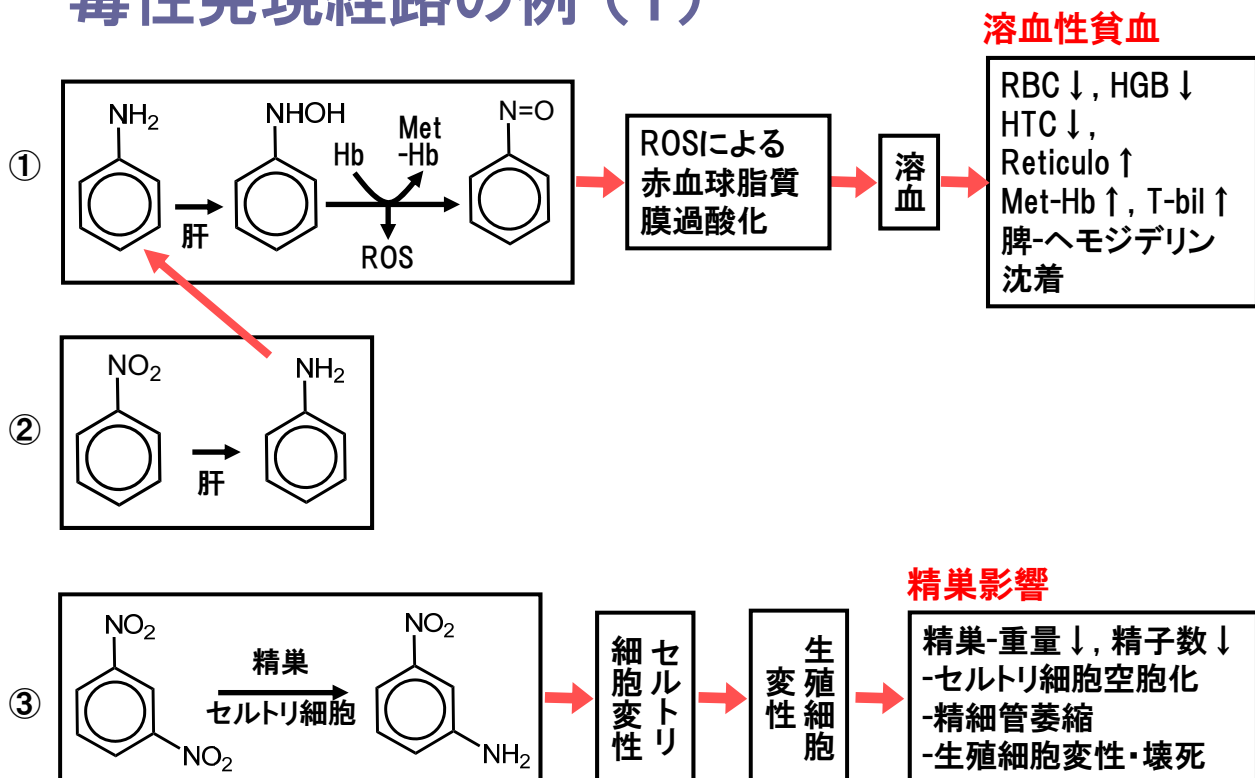
～科学的に根拠のあるカテゴリーを作成するために～

反復投与毒性について、下図のような**毒性発現経路**を考慮し、同様の**毒性発現経路**と推定される物質群をカテゴリーとして定義する。

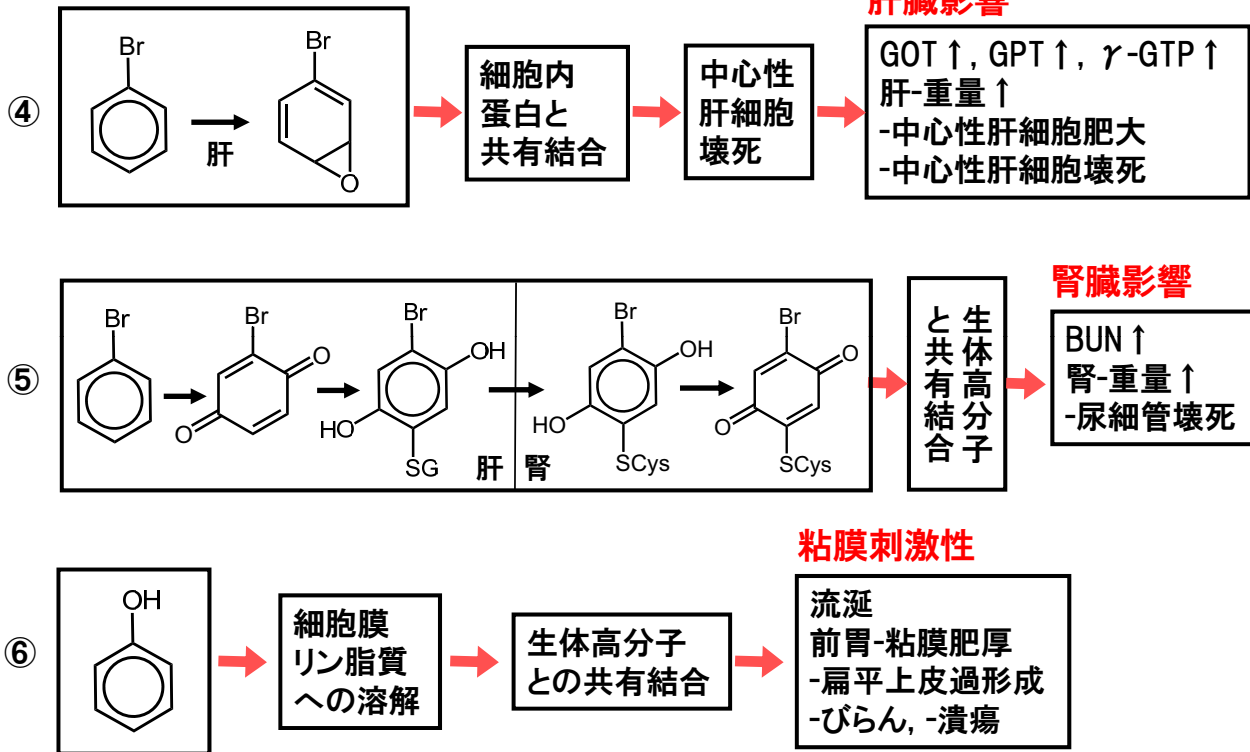


反復投与毒性試験の最終的な結果とされている、NO(A)EL、LO(A)ELや標的臓器だけでは、各試験で認められた**毒性学的影響の内容**を的確に表現できず、物質間で毒性の内容を比較すること(化学構造と毒性を関連付けること)は困難と考え、本研究では、反復投与毒性試験の結果を所見の組合せで表現することとした。

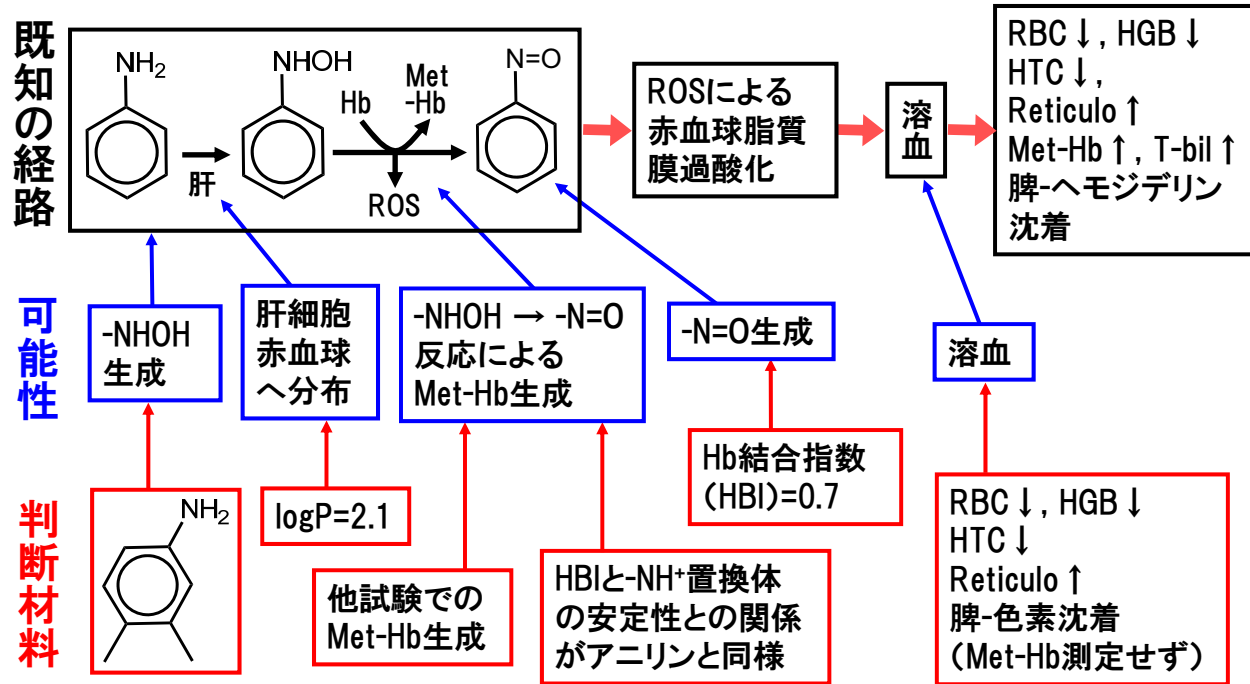
## 毒性発現経路の例 (1)



# 毒性発現経路の例 (2)



# 毒性発現経路の推定例



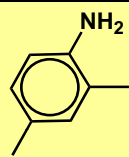
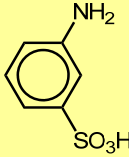
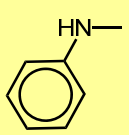
種々の判断材料により、3,4-ジメチルアニリンは、上記アニリンと同様の毒性発現経路を有すると推定できる。



# 毒性発現経路の推定例

## 判断材料

## 推定結果

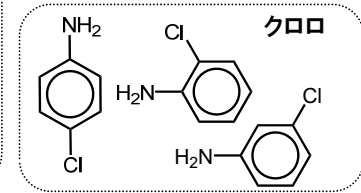
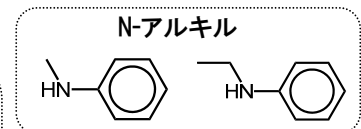
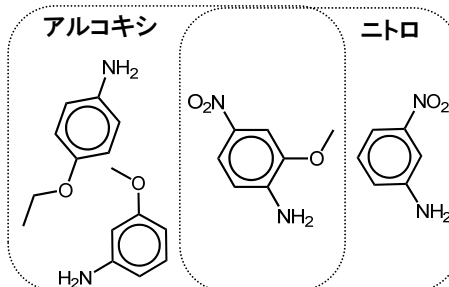
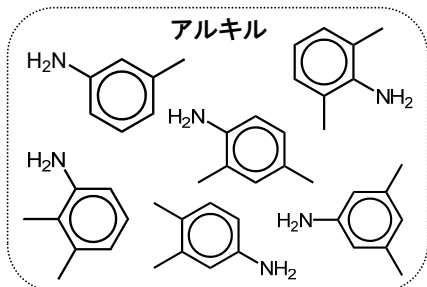
	構造	logP	代謝物		HBI	HBI NH <sup>+</sup> 相関	Met-Hb	反復投与毒性 (雄ラット, 28日)		毒性発現経路の推定	
			NH <sub>2</sub>	N=O				用量*	関連所見	結果	考え方
1		2.2	/	virto	2.3	○	vitro vivo	10~ 50	HGB ↓ T-bil ↑	○	反復毒性所見は判断材料として弱い(低用量のため)、他の判断材料により推定可能。
2		-2.1	/					1000	なし	×	脂溶性が低いため、肝細胞及び赤血球に分布せず排出される。
3		1.6	virto	vitro vivo				25~ 125	RBC ↓, HGB ↓ HTC ↓, Reticulo ↑ T-bil ↑ 脾一色素沈着	○	肝臓で代謝されアニリンとなり、アニリンと同様の毒性発現経路を進む。

\*関連所見が認められた最小の用量(mg/kg/day)

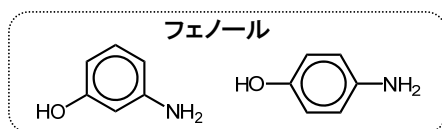
毒性専門家の知見を反映

# カテゴリー該当物質の明確化

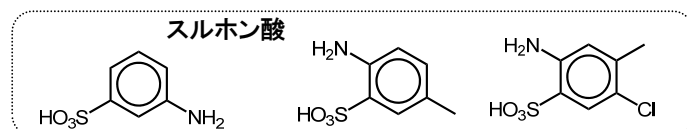
## (1) 該当物質



## (2) 該当の可能性あり



## (3) 該当しない



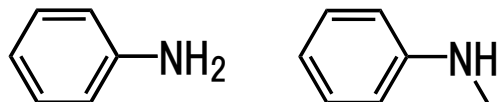
カテゴリーに該当する物質の特徴が明確になり、カテゴリーの該当領域を定義することができるようになった。

# カテゴリー領域の定義

## アニリン溶血性貧血カテゴリー

以下の①～③すべての条件を満たす物質

① 以下の部分構造のうち、どちらかを有する



② 環は一つ

③  $\log P \geq 1$



有害性評価支援システム統合プラットフォームの  
カテゴリーライブラリーへ登録

## 作成したカテゴリーに該当する 未試験物質とその判断材料の例

	構造	logP	代謝物	HBI	HBI NH <sup>+</sup> 相関	Met- Hb	カテゴリー内の 構造類似物質		構造	logP	代謝物	HBI	HBI NH <sup>+</sup> 相関	Met- Hb	カテゴリー内の 構造類似物質
			N=0								N=0				
1		1.6	vivo	4.0	○		アルキル アニリン	6		2.1	silico	7.3	○	virto vivo	アルキル アニリン
2		1.6	vitro	4.3	○		アルキル アニリン	7		2.7	silico	0.7	○		アルキル アニリン
3		2.1	silico	5.1	○		アルキル アニリン	8		2.7	silico	0.2	○		アルキル アニリン
4		2.1	silico	12.7	○		アルキル アニリン	9		1.3	silico	33	○		4-クロロア ニリン
5		2.1	silico	5.8	○		アルキル アニリン	10		2.0	silico	341	○		4-クロロア ニリン

# 未試験物質の反復投与毒性の予測

① 該当カテゴリーの特定 = 毒性の種類の予測。



② 毒性の強度(影響量やパラメータの変動)  
の予測。

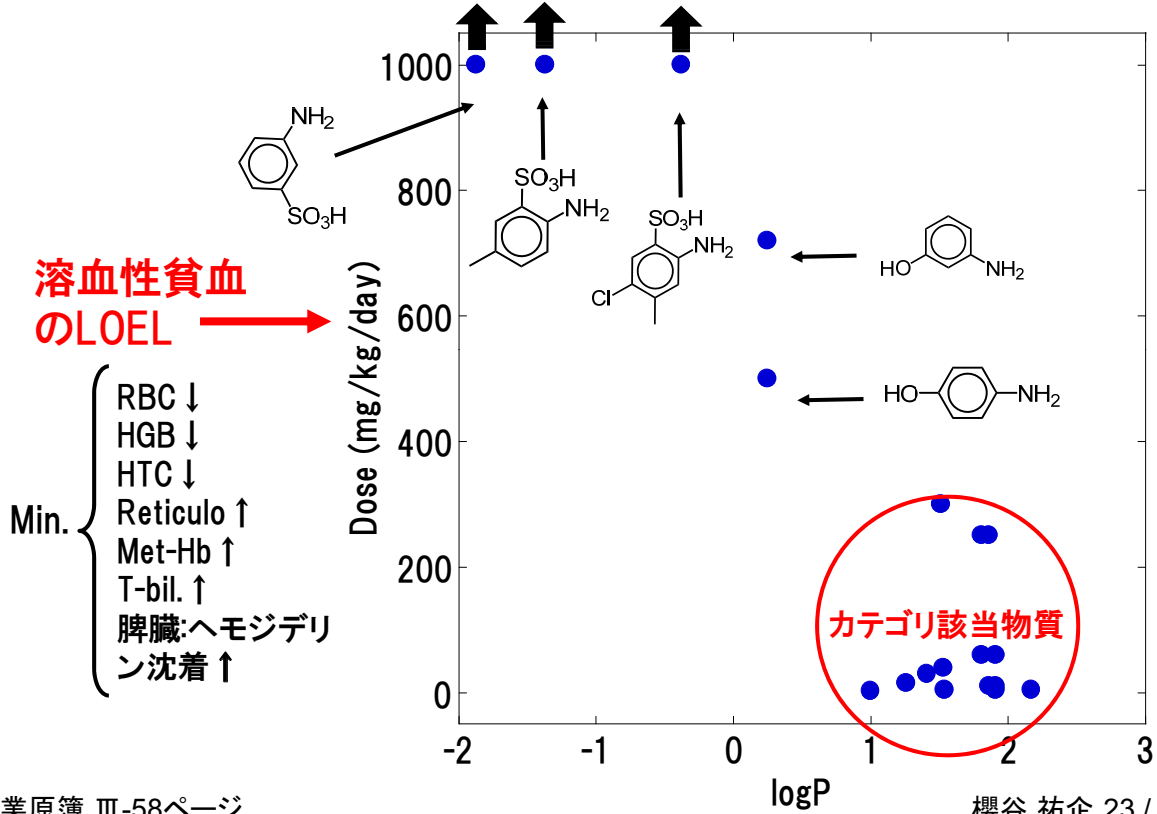
## 各毒性指標に対するLOELの定義

2,3-ジメチルアニリンの例 (28日、雄ラット)

毒性	所見	各用量 (mg/kg/day) における影響の有無			LOEL (mg/kg/day)	
		12	60	300	所見	毒性
溶血性貧血	RBC ↓	×	×	○	300	} Min=60
	HGB ↓	×	○	○	60	
	HTC ↓	×	×	○	300	
	Reticulo ↑	×	×	○	300	
	Met-Hb ↑	×	×	○	300	
	T-bil.	×	×	×	-	
	脾臓:ヘモジデリン沈着	×	○	○	60	
肝臓影響	GOT ↑	×	×	×	-	} Min=60
	GTP ↑	×	×	×	-	
	γ-GTP ↑	×	×	○	300	
	肝臓: 絶対重量 ↑	×	×	×	-	
	肝臓: 相対重量 ↑	×	○	○	60	
	肝臓: 中心性肝細胞壊死	×	×	×	-	
	肝臓: 中心性肝細胞肥大	×	×	○	300	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

解析に使用

# 溶血性貧血に対する最小影響量の予測



# 作成したカテゴリー

カテゴリー	物質数	標的	カテゴリー	物質数	標的
アルキルアニリン類 ハロゲン化アニリン類	7	肝臓・腎臓 赤血球	アルキルフェノール類、 ハロゲン化フェノール類 (logP≥3)	12	腎臓、粘膜刺激
アミノフェノール類	2	肝臓・腎臓 赤血球	アルキルフェノール類、 ハロゲン化フェノール類 (logP<3)	10	粘膜刺激
アミノベンゼンスルホン酸類	3		ハロゲン化ベンゼン類 (logP≥3)	11	肝臓、腎臓
ニトロアニリン類	2	肝臓・腎臓 赤血球・精巣	ハロゲン化ベンゼン類 (logP<3)	8	肝臓
ニトロベンゼン類 (logP>1)	4	肝臓・腎臓 赤血球	ハロゲン化アルカン類	3	肝臓
ハロゲン化ニトロベンゼン類	2	肝臓・腎臓 赤血球	フェニルフォスフェート類	3	精巣
p-ニトロフェノール類	3	呼吸異常	アルキルフォスフェート類	8	神経系
1,3-ジニトロベンゼン類	4	肝臓・腎臓 赤血球・精巣	チオウレア・チオアミド類	3	甲状腺
ニトロベンゼンスルホン酸類	2		アントラキノニン類	9	肝臓
アミド、スルホンアミド類	6	神経系	炭化水素類	18	肝臓
フタル酸エステル類	3	精巣	ベンゼンスルホン酸類 ナフタレンスルホン酸類	8	

## カテゴリーアプローチ支援機能（システム構築）

### a) 評価対象物質の入力

CAS番号・名称・化学構造等の入力により、評価対象物質を特定

### b) プロファイリングの取得・表示

評価対象物質(及びその代謝物)の毒性作用機序情報、代謝情報、該当カテゴリー等を取得し表示する。

### c) 反復投与毒性試験データの取得・表示

評価対象物質(及びその代謝物)の反復投与毒性試験データを取得し表示する。

### d) 類似化合物の取得・表示

評価対象物質と同じカテゴリーに該当する物質など類似物質のプロファイリング及び反復投与毒性試験データを取得し、物質間で比較・検討できる形式で表示する。

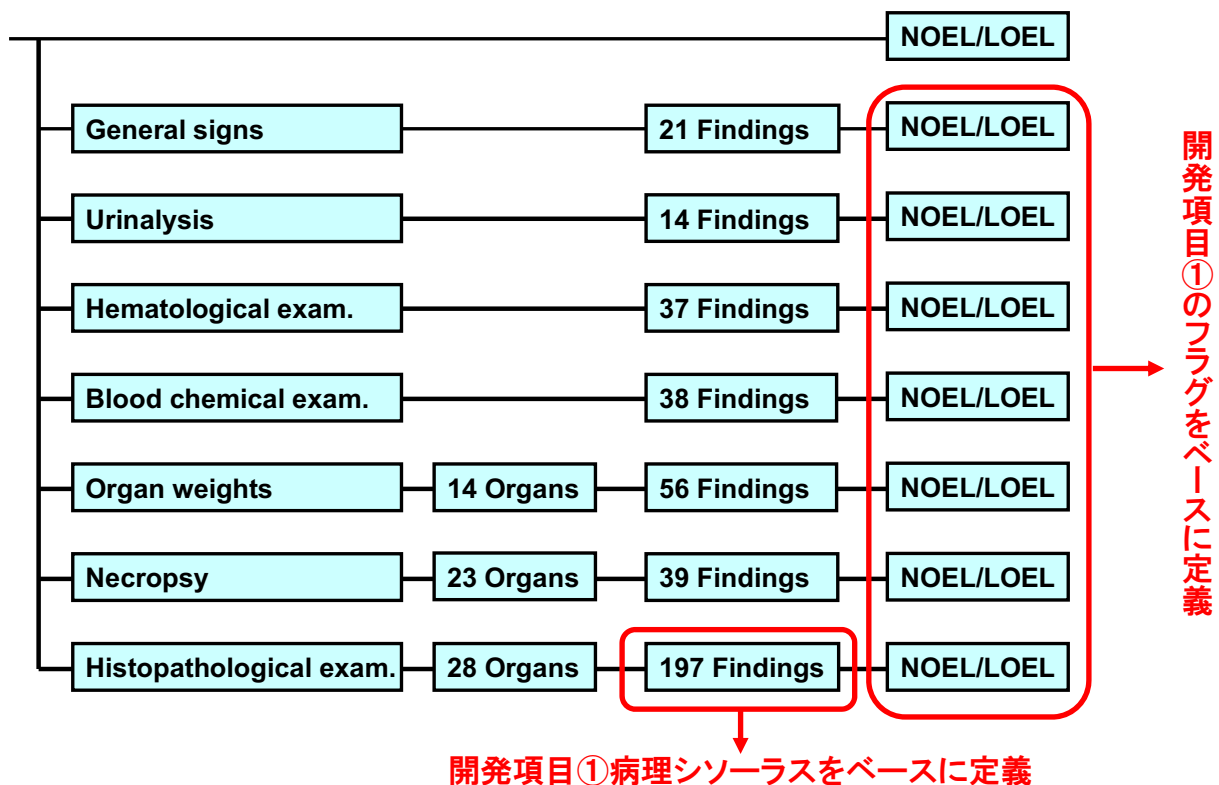
### e) データギャップ補完

類似物質の試験データを用いて、Read-acrossやTrend-analysisにより未試験の評価対象物質のデータギャップを補完する機能。

### f) レポート作成（平成21年度開発予定）

※ 本システムでは、ユーザ自身が反復投与毒性試験データ及びカテゴリーを登録することができ解析に用いることができる。

## 反復投与毒性表現のためのデータストラクチャー



## 画面イメージ

	1 (Target)	2	3	4
Structure				
		↑評価対象物質の類似物質		
Substance Information				
—CAS Number	95-78-3	87-59-2	87-62-7	95-64-7
—Name (OECD name)		2,3-Dimethylaniline	2,6-Dimethylaniline	3,4-Dimethylaniline
Parameters				
Repeated Dose toxicity				
LOEL				
—Blood chemical examination (11/84)		T: 300 mg/kg/day, 300 ...	T: 250 mg/kg/day	T: 50 mg/kg/day, 250 m...
—General signs (11/59)		T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Hematological examination				
—Blood cell (Coagulation) (5/9)				
—Blood cell (Erythrocyte)				
—HGB↓ (12/20)		T: 60 mg/kg/day, 60 mg...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
—HTC↓ (10/17)		T: 60 mg/kg/day, 300 m...		T: 250 mg/kg/day, 250 ...
—Methemoglobin↑ (5/8)		T: 300 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day	
—RBC↓ (11/19)		T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
—Reticulocyte↑ (10/18)		T: 300 mg/kg/day, 300 ...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
—Blood cell (Leukocyte) (7/17)		T: 300 mg/kg/day, 300 ...		T: 250 mg/kg/day, 250 ...
—Blood cell (Platelet) (4/5)				T: 250 mg/kg/day, 250 ...
—Histopathological findings (12/167)		T: 12 mg/kg/day, 60 mg...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...	T: 50 mg/kg/day, 250 m...

未試験

各所見に対するLOELを物質間で比較可能。

## まとめ

化学構造から推定する有効な手段が見出されていなかった反復投与毒性試験に対し、試験報告書の詳細なデータとともに、毒性学の専門家の知識や、その他の文献情報を有効に活用することにより、化学物質の反復投与毒性を化学構造から推定するためのカテゴリーアプローチの方法論を確立した。

確立した方法論に基づき、専門家が反復投与毒性のカテゴリーアプローチを実施するための支援システムの試作版を開発できる見込みとなった(主要部分は、動作確認済み)。

## 4. 最終目標への課題と達成見込み

### 4. 最終目標への課題と達成見込み

小項目	最終目標(平成23年度末) 出典:基本計画 p.5	最終目標達成への課題
(1)カテゴリーアプローチ支援機能の開発	毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースを連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発にあたっては、国際整合性を考慮し、OECD (Q)SAR Application Toolboxとの互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECDで検討されているカテゴリーアプローチの方法論に準拠したものとする。	今後得られる試験データやで毒性作用機序を基により深い検討を行い、作成したカテゴリーを拡張し、多くの実例を示すことが課題。また、毒性知識情報DB、代謝知識情報DB、及び、ページアンネットもモデルと効果的に連携するシステムとし、操作性を向上させることが課題。これらにより目標達成は可能である。