

研究評価委員会
「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」(中間評価)
第1回分科会議事録

日 時：平成21年8月13日(木曜日) 12:50～17:55

場 所：大手町サンスカイルーム(朝日生命大手町ビル27階)D室

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	吉田 武美	昭和大学 薬学部 毒物学	教授
分科会長代理	藤田 正一	北海道大学	名誉教授
委員	太田 茂	広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻 生体機能分子動態学	教授、薬学 部長
委員	高木 達也	大阪大学 大学院薬学研究科 応用医療薬科学専攻	教授
委員	山崎 浩史	昭和薬科大学 薬物動態学研究室	教授

<推進者>

實國 慎一	経済産業省	製造産業局化学物質管理課化学 物質安全室	室長
及川 信一	同省	製造産業局化学物質管理課	化学物質リスク分析官
福島 隆	同省	製造産業局化学物質管理課	企画官
濱口 千絵	同省	製造産業局化学物質管理課	課長補佐
松田 明恭	同省	製造産業局化学物質管理課	技術係
田崎 孝典	同省	製造産業局化学物質管理課	基盤整備係
南須原 美恵	同省	産業技術環境局研究開発課	係員
岡部 忠久	NEDO技術開発機構	環境技術開発部	部長
五十嵐 卓也	同上		主任研究員
長山 信一	同上		主幹心得
岩根 典靖	同上		主査
鈴木 保之	同上		主査

<実施者>

林 真	財団法人食品農医薬品安全性評価センター	センター長
朝永 惇	富士通株式会社 バイオ IT 事業開発本部	主席研究員
山下 辰博	富士通株式会社 バイオ IT 事業開発本部	プロジェクト 課長
酒井 広太	株式会社富士通九州システムズ	
山添 康	東北大学薬学研究科	教授

吉成 浩一	東北大学薬学研究科		准教授
岡田 孝	関西学院大学理工学部		教授
山口 一步	関西学院大学理工学研究科		
Ovanes Mekenyan	Laboratory of Mathematical Chemistry, Bourgas Prof. Assen Zlatarov University		Professor, Head of Laboratory of Mathematical Chemistry
辻 信一	(独) 製品評価技術基盤機構	化学物質管理センター	所長
藤沢 久	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	課長
前川 昭彦	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	技術顧問
山田 隼	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	技術顧問
野口 良行	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	主査
櫻谷 祐企	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	主任
山田 隆志	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	研究員
吉田 緑	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課併任 (国立医薬品食品衛生研究所)	化学物質管理センター	職員
鎌田 栄一	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課併任 (国立医薬品食品衛生研究所)	化学物質管理センター	職員
阿部 武丸	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	技術専門職員

<事務局>

寺門 守	NEDO 技術開発機構	研究評価部	主幹
吉崎 真由美	同上		主査
広田 健	同上		主査
八登 唯夫	同上		主査
梶田 保之	同上		主査

<一般傍聴者>

6名出席

議事次第

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について
4. プロジェクトの概要説明

- 4.1 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
- 4.2 研究開発成果及び実用化の見通し
- 4.3 質疑
5. プロジェクトの詳細説明
 - 5.1 毒性知識情報データベースの開発
 - 5.2 代謝知識情報データベースの開発
 - 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
 - (1) ベイジアン・ネットワークを活用した反復投与毒性予測手法の開発
 - (2) カテゴリー・アプローチ支援機能の開発
 - (3) 統合プラットフォームのデモンストレーション
 - 5.4 実用化の見通し
6. 全体を通しての質疑
7. まとめ・講評
8. 今後の予定
9. 閉会

議事

議題 1. 開会、分科会の設置、資料の確認

事務局より、資料 1-1 に基づき本分科会設置についての説明があり、予め NEDO 技術開発機構理事長より指名された吉田分科会長が紹介された。吉田分科会長の挨拶の後、分科会委員、プロジェクトの推進・実施部門、NEDO 技術開発機構企画担当、事務局の出席者が紹介された。事務局より配布資料の確認が行われた。

議題 2. 分科会の公開について

事務局より資料 2-1 に基づき、研究評価委員会の公開について説明が行われた。本分科会は資料 2-1 の提案通り、基本的には公開とすることが了承された。

議題 3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について

事務局より資料 3-1～3-5 および資料 4 に基づき、事後評価の実施方法と評価報告書の構成に係る提案について説明が行われた。事務局からの提案通りに本評価を進めることが了承された。

議題 4. プロジェクトの概要説明

4.1 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント

推進者より、資料 5-2-1 に基づき、プロジェクトの概要について説明が行われた。

4.2 研究開発成果及び実用化の見通し

実施者より、資料 5-2-2 に基づき、プロジェクトの概要について説明が行われた。

4.3 質疑

プロジェクトの概要説明に対して質疑応答が行われた。

【吉田分科会長】 時間が随分押していますが、概要説明へのご意見、ご質問をお願いします。技術の詳細は後ほど議論の場があります。ここでは主に研究の必要性、マネジメントについて、お願いします。

説明されたように、このプロジェクトの内容自体が、最終的に *in silico* の中で評価するわけではなく、作成したデータ自体をエキスパートが判断できるところに持っていきたいという部分が重要だと思います。もちろんエキスパートの方々の意見も取り入れながら、最終的にデータベースが成長していくという考え方でよいですか。

【林 P L】 それで結構です。

【吉田分科会長】 ほかにご意見等ありませんか。

藤田先生、何かご質問等ありませんか。

【藤田分科会長代理】 今考え中です。

【吉田分科会長】 お話がなかったのですが、28日間の反復投与毒性試験の内容が、現在は多分行っていると思いますが、先生方が使われている内容では、トキシコキネティクスのデータがほとんどありません。

【林 P L】 現状として、例えば化審法の3省合同委員会などでは依然として28日の反復投与毒性試験と遺伝毒性の Ames 試験、*in vitro* の染色体異常試験、その3つで長期毒性を予測するというところで評価を行っています。まだそういう新しい手法の情報を加味するところまでは行っていません。今回化審法が改正されましたので、今後そういう情報が加味されることになるかもしれませんが、まだ少し時間がかかると思います。

【吉田分科会長】 反復投与毒性は、投与量によって毒性のあらわれ方、あるいは標的臓器、作用も変わってきます。本来、キネティクスのデータがあれば非常にうまくいくケースもあるかもしれませんが、一応頭の中にその辺も入れておいてほしいと思います。

いかがですか、藤田先生。

【藤田分科会長代理】 28日間の反復投与試験について、これは全くの一般毒性に対するデータだけですか。例えば特殊な毒性は、催奇形性や、生殖細胞に対する毒性など、様々な、一般的な毒性とは別の観点から見た毒性もあります。そういう情報も入れているのですか。

【林 P L】 現時点では一般毒性だけです。しかし、このデータベースの構造自身、非常に柔軟性、汎用性を持たせています。後からそういうデータを追加することは可能です。現時点では一般毒性のデータだけです。先ほど説明したように、メカニズムや代謝関係のデータを今は持たせています。

【吉田分科会長】 高木先生、どうぞ。

【高木委員】 1つお伺いしたいのですが、反復毒性試験のデータベースにしる、あるいは有害性予測システムにしる、OECD の Application Toolbox の 1 に反復毒性が

含まれていないことは私も知っています。簡単に説明されたため、私が理解できなかったのかもしれませんが、海外で現在どの程度の進捗状況といますか、欧米、特にアメリカ合衆国でどのような進捗状況にあるのか教えてください。

【林 P L】 我々が把握している限りでは、ドイツのフラウンホーファー研究所が同様のデータベースを作ろうとしています。そこも OECD Application Toolbox へのリンクを考えています。今年、その代表とお会いして、様々な意味で協力していこうという話が進んでいます。シソーラスというか、1 つの毒性についても様々な表現があると思いますが、階層構造を持たせたシソーラスデータベースを作り、我々は取り組み始めています。そういうものを向こうも使ってもらくと、データの互換性が高まると考えてアプローチしています。

【山崎委員】 代謝情報も含まれているデータベースだというお話がありました。単回投与と反復投与の乖離の有無を考える場合に一番わかりやすいのは、排せつが早いのか、遅いのかです。投与した場合に排せつ率が非常に早くてほぼ出てしまうということも含めての議論になっていますか。

【林 P L】 最終的にはそういう議論に持っていきたいと思っています。この後、山添先生から代謝関連のデータベースの詳しい説明があります。その中で触れていただけだと思います。

【山崎委員】 形が変わる、変わらないも含めて、簡単に言えば、単回投与のデータと反復投与と、排せつが早ければ反復投与を行わなくても単回でかなりのことが推定できると思います。形が変わることは詳しい説明があるかもしれませんが、早いのか、遅いのかという部分がこの知識データに入っているのか、教えてください。

【吉田分科会長】 今の話題は後ほどの詳細説明で出てくると思います。

【太田委員】 確認したいことがあります。事業の計画内容の中に、最終的にエキスパートジャッジと書いてあります。これは本事業の中で行うと考えてよいですか。それとも、ツールを開発するところが事業であって、エキスパートジャッジはエンドユーザーが評価すると考えたらいいのですか。考え方を教えてください。

【林 P L】 今のご質問から言うと後者です。我々のシステムは、あくまでエキスパートがジャッジするのに必要な、使いやすい情報を提供することが最終目標です。したがって、化審法の 3 省合同委員会では、その委員の先生方に周辺情報等を提供して、化学物質の安全性評価をより確実に、より透明性を持って行ってほしいと考えています。

【太田委員】 わかりました。ありがとうございました。

【藤田分科会長代理】 たくさんある化学物質を精査するのは大変なのでこのデータベースを作るということだと思いますが、今までに様々な製薬企業や化学会社が蓄積した、日の目を見なかった薬物がたくさんあるはずです。それらは論文としてまだ日の目を見ていないものの方が多いと思います。そういうものをうまくこのデータベースに集約できると、データベースの規模が大きくなると思いますが、そのようなシステムはお考えになっていますか。

【林 P L】 そういう質問をしてほしかったのです。今、我々にとって化審法データベースの情報、新規物質の情報はのどから手が出るほど欲しい情報です。本当に情

報の宝庫です。今回の化審法の改正に伴い、ある一定の部分までは公開されることになりました。それを我々も使用できるのですが、実際に我々のデータベースで欲しいのは、もう少し深いところです。すべてのデータが欲しいので、今いろいろと考えています。日化協とのタイアップ等を考えています。あと個別にメーカーと話をして、データの提供を受けるも考えられます。しかし、コンフィデンシャリティの問題等から、なかなか使用できないのが現状です。その辺りが我々に課された今後の一番大きな問題です。

【藤田分科会長代理】 今の話とは全く関係ないのですが、全体をざっと見て、この時点で質問するのが適切かどうか、わかりませんが、林先生にお聞きします。全体のプロジェクトで、例えばデータベースの構築では、特に新規性を出して科学論文にするのが非常に難しいのではないかと思います。論文の数で評価するという態度を我々がとると、評価しきれないといいますか、非常に評価が難しい。低い評価になる可能性もあると思います。ぜひこういうところを見て評価してほしいということがあれば、お伺いしたいと思います。いかがですか。

【林 P L】 一番見てほしいところは、今回初めてこのような試みをしている毒性の発現機構、メカニズムをデータベース化している部分です。これらの部分は、できるだけ論文を作っていきたいと考えています。

もう 1 つは、先ほどご説明した汎用性が高いものにするためのシソーラスを構築していることです。これはほぼ論文を投稿できるところまでできています。もう 1 つは、山添先生からお話があると思いますが、ヒトの CYP 関係の酵素、代謝の部分で様々なおもしろい知見が出ています。それらは論文にしたいと思っています。既に一報投稿済みものがあります。以上がまず 1 つの目玉です。

あとは、岡田先生が行っているベイジアン・ネットワーク絡みの部分も、かなり新しい試みです。これも、何とか論文にしていきたいと思います。

あとは、かなり難しいと思います。カテゴリーアプローチという手法は余り浸透していないと考えているので、この手法に関して、啓蒙の意味も含めていろいろ発表していきたいと思います。

【藤田分科会長代理】 私の質問した趣旨は、論文にまとめろとか、論文が多いからどうだというわけではありません。論文以外でこのようなところを評価の基準としてほしいという部分を教えて下さい。

【林 P L】 一番期待してほしいのは、OECD の Application Toolbox との共同作業です。我々の作っているデータベースが海外でもスタンダードになれるように努力しています。その辺を見てほしいというのが一番大きなポイントです。

【藤田分科会長代理】 それが実現しないとなかなか評価しにくいですね。

【林 P L】 そうです。それは少し待って下さい。実現させます。先ほど説明したように、フェーズ 2 の開発もメケニアン先生が行われる予定です。その道筋はもう十分できています。データの内容も、ドイツのフラウンホーファーのものより充実していると思っています。そういう意味では実現性は非常に高いと思います。

【太田委員】 今の議論で、論文での発表ということ以外に、パテントとして、特許としてこれから出願する可能性がありますか。アウトカムとしての最終的なプロダ

クトはなかなか難しいものがあると思いますが、その途中段階でのパテントブルなものは何かありますか。

【林 P L】 今すぐにパテント化できるものは残念ながらありません。山添先生が開発している代謝の予測モデルは今後その対象になっていくと考えています。

【吉田分科会長】 ありがとうございます。まだご意見、ご質問等あると思いますが、本プロジェクトの詳細はこれから後の説明でお願いします。その際にまた質問を深めていくことにします。どうもありがとうございました。

議題 5. プロジェクトの詳細説明

実施者から個別テーマの説明が行われた後、質疑応答が行われた。

5-1 毒性知識情報データベースの開発

【吉田分科会長】 ありがとうございます。ただいまの毒性知識情報データベースの開発の説明について質問をお願いします。

【藤田分科会長代理】 今回のデータベース作成は全部ラットを対象としているのですか。一部マウスのデータを使用しているということではないかと思いますが。

化学物質の安全性評価には、複数の動物種を対象にして、最も感受性の高かった動物の NOAEL（無毒性量）を使うのが一般的だと思います。全部ラットで行うと、安全性を評価する場合に役立つデータと役立つでないデータが混在します。ラットより感受性の高い動物が明らかにいる場合、その情報が取り込まれないという問題が起きると思いますが、いかがですか。

【林 P L】 ありがとうございます。確かに、ご指摘のように、種差は非常に大きなファクターであると我々も考えています。今、化審法の評価で使用しているのがラットの 28 日反復投与であること、最初にサイトしようと決めた既存点検の動物種がほとんどラットであったことなど、現実問題はラットのデータがほとんどです。先ほども説明したように、汎用性は持たせています。その他の種のデータも間違いなく取り込むことは可能です。

最後の実用化の説明でお話しする予定ですが、このデータベースはスタンドアロンでも使用できる形を考えています。企業等で自社データをこのデータベースにつけ加えて、プラットフォームを動かすことが可能な仕組みを考えています。その時には、ご指摘いただいた、さらに感受性の高い動物種のデータも含めてもらおうと、そのケミカルグループはより精度の高い情報を得ることができるようになると考えています。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。

【高木委員】 2 点ほど教えて下さい。まず 1 点は、このデータベースにデータを格納するに当たって、質のよいデータを求めているということでした。どのようにその質を判断するのか、私が間違っているかもしれませんが、ジャーナルの信頼性をまず重点に置いたようにお伺いしました。しかし、時として、データは信頼できるが論文は余り新規性がないので質の高いジャーナルには掲載されない。逆に、データそのものは SD が随分あるが、大変重要な化学物質である、非常

に生産量の多い物質であるという理由で、新規性が高い、あるいは重要である場合、信頼性の高い、インパクトファクターが高いジャーナルに掲載される場合もあります。データの質を判断するのは結構簡単ではないように思いますが、それはどう判断していますか。

【林 P L】 確かに、ご指摘の質の判断は非常に難しいと思います。我々が最初にとった手段は、ジャーナルに載ったデータではなくて、GLP 試験の報告書のデータをまず使うことです。GLP でどこまで質が保証されているかは、少し問題があるかもしれませんが、ある一定の部分は保証されていると思います。

もう 1 つは、そういう報告書はガイドラインにのっとった試験が行われているので、動物の数や、週齢、その辺りの統一が行われており、質の高さ、均一さはある程度保証されていると判断しました。

ジャーナルも、今のガイドラインをどの程度満たしているかという部分を 1 つの目安として、質を我々は考えようとしています。

あとは、実際にご覧いただいておりますが、アメリカの NTP のデータのように広く公表され、周知されているものは相応の質を持っているという暗黙の了解のもとに仕事を進めています。

【高木委員】 ありがとうございます。もう 1 点、このデータベース自体は公開されるのではなくて、バックグラウンドで働くデータベースと考えてよいですか。

【林 P L】 その両方です。先ほどの大きなプラットフォームの上で、裏方といいますか、実際のデータを提供する形での働きと、データベース自身もスタンドアロンで使用してもらうことのできる形で公表したいと考えています。

【太田委員】 今の説明に関連して、データベースですべて均一な情報はとれないと思います。その場合、お考えになっている統合プラットフォームにシフトするデータと、スタンドアロンで使用するデータの 2 種類が出てきます。毒性作用機序データベースは、根本の数で言いますと、数は 500 化合物よりずっと少なくなるのが当然と考えられます。その場合、統合されていない、要するに毒性作用機序データベースの記述がなくても、それは統合プラットフォームにシフトすることを考えているのですか。

【林 P L】 はい。それは考えています。

【太田委員】 例えば、リマークスや付加情報は、スタンドアロンで使用する時に使うという理解でよいですか。

【林 P L】 はい。

【太田委員】 最終的に出てくるとは思いますが、統合プラットフォームでどのようなアウトプットが出てくるのか、まだよく分かりませんが、それでよいのですか。

【林 P L】 はい。統合プラットフォームはまた後で詳しく説明します。そこで見ていただければと思います。実際には、それぞれのデータベースの中にどの情報があるか、そういう情報は持たせています。それで見ることはできます。

【太田委員】 わかりました。あともう 1 点、フラグを立てると説明されました。数字情報が並んでいるデータの中で、ピックアップ機能の必要性が出てくるとは思います。それは大変重要なことだと思いますが、そのフラグの立て方について質問

です。エキスパートによりフラグを立てることについて、エキスパート間の、様々な部分で様々なデータのばらつきが最終的に出てくる危惧はいかがですか。

【林 P L】 我々は、何種類かの重みの違うフラグを考えています。一番信頼性の高いものは、先ほど説明した 3 省合同調査会で複数の専門家が出した結論に基づくフラグです。あとは、このプロジェクトチーム内でのフラグ、それは 1 人ではなく、複数人で考えています。先生がご指摘されたばらつきをできる限り小さくしようと考えています。それから、フラグのつかないものは、つけないで済ませたいと思っています。

【吉田分科会長】 ほかに。

【山崎委員】 具体的な例示の説明で、動物実験で、ある投与量の場合に毒性が出たという例、ポジティブな部分を示してもらいました。例えば、物によっては、ある部分では安全であるというものも出てくると思います。この毒性データベースには安全域に関する情報も含んでいますか。

【林 P L】 これは NOAEL (無毒性量)、LOAEL (最低副作用発現量)、その辺の数値はすべて持たせるといいますか、後ほどご説明する統合プラットフォームの機能になるとと思いますが、1つの動物から様々な臓器別に LOAEL、NOAEL が出てきます。そのうちで一番低いものをその化学物質の NOAEL、LOAEL という形で持たせることにしています。

【山崎委員】 1 つ前の質問で、フラグが立つ、立たないという話と、最終的に毒性のある、なしが、どのような関係にあるのかと思いお聞きしたのですが。

【林 P L】 その時の NOAEL、LOAEL の値の信憑性として、それが調査会で認められたものであれば、そこにフラグが立っているとイメージしていただければよいと思います。

【吉田分科会長】 今の流れで言うと、少なくとも 28 日間反復投与毒性試験で少ししか出ていない毒性はほとんど何もなさないということですか。

【林 P L】 その判断は、本当にエキスパートというか内部の専門家の最終的な判断によると思います。これはやはり特記すべきだというものよりはマークス的な扱いとして残していくことになります。

【吉田分科会長】 わかりました。ほかにございませんか。時間がやや押していますが、特になければ、これで終わります。どうもありがとうございました。

5-2 代謝知識情報データベースの開発

【吉田分科会長】 ありがとうございました。代謝知識情報データベースの開発について、ヒトとラットで CYP2E1 のモデルの構造も含め、代謝の予測、ヒトへの外挿もできるシステムを構築した。完了したようです。藤田先生、どうぞ。

【藤田分科会長代理】 実際の生体—肝臓なら肝臓を取り出してもよいと思います。シングル化合物が代謝される場合でも、複数の CYP が存在するということですから、同じ化合物の同じ部位を複数の CYP が代謝する可能性が十分にあります。その場合にどの CYP が優先的にその部位を代謝するかは、個々の CYP 固有の K_m 、 V_{max} 、そしてミクロソームの存在量がかかわってきます。

今回の研究では、その固有の 2E1 なら 2E1 の性質、その化合物の代謝における CYP の性質がはっきりしていません。恐らく、*in vitro* の高濃度のデータから、ここここが代謝されるというデータがあると思いますが、キネティクスまで踏み込んだデータは非常にとりにくいと思います。それが結局 CYP のカクテルのような状態になると、一体どの CYP が関与してくるかは、やはり固有のデータ、 K_m 、 V_{max} のデータがないと判断しにくいと思います。それが種差などの物の考え方にも入ってきます。先生は、半分以上は 2E1 で行われていると言われました。確かに半分以上の化合物を 2E1 が代謝する能力は持っています。しかし、ほかの CYP も半分程度を代謝する能力を持っています。一体どちらが本当にそれに関与しているのかは、酵素固有の能力を知っていないと出てきません。その辺のデータは取得できますか。その取得したデータはどのようにしたらよいですか。

【山添教授】 先生のご指摘はもっともだと思います。ただし、今回知りたいのは、その物質がそのまま生体にとどまって蓄積されるのか、あるいは酸化反応を受けて、包合反応を受けて体外に出ていくのかという情報です。毒性学的な面を優先しています。代謝を受けることが可能であるという情報があれば、そのものは蓄積性のある程度心配しなくて済むという判断が今の時点では重要です。どの分子種で代謝されるかは、後ほど高度な判断を行う時に、毒性の標的などがかわってきます。現時点では、2E1 だけですべてを説明できるとは思いません。実際に私も 1A2 など様々な予測を並行して進めているのは、そういった理由があるからです。少なくともいくつかの分子種によって酸化反応で水溶性のものに変えてしまうという情報があります。毒性を評価する時に、蓄積性といった項目への一義的な判断を専門家が行う際の判断材料を提供するのが最初であるということで、今回はこういう使い方をしています。

【藤田分科会長代理】 それは正しいと思いますが、種差を考えると、どの分子種がという話も出てきます。分子種の量的な差や質的な差はどのようにお考えですか。

【山添教授】 簡単な化合物でナフタレンについて質問します。ナフタレンは、CYP1A でも、2A でも、2B でもいきます。しかし、標的はどこだと言うと、ラットでは肺です。その場合にどれがいくかと言うと CYP2F です。そのことは現時点で誰も予測できませんでした。その時に物質そのもの、ナフタレンそのものが肺に移行しやすく、そこにある酵素として基質にはまりやすく、先生が言われた K_m の論議ですが、そこに 2F があるために 2F がいくと予想しています。これは非常に高度に、臓器分布など様々な情報を含めたデータが必要です。ところが、P450 の臓器分布について、ラットでも、ヒトでも、それをまとめたデータベースすらありません。先ほどの 2 番目のデータベース、生体側の反応は、それも含めてできるだけ情報を提供しようということです。宿主側の情報であるラットとヒトで、現時点ではそれらで総合的に判断するしかありません。そのデータもないものを我々はまず提供しようとしています。先生の言われたように、すぐにできるとは思っていません。ただ、必要なデータをまず準備して、データベースとして提供するというのが現時点での考え方です。

- 【吉田分科会長】 よろしいですか。ほかに。
- 【山崎委員】 2E1 のテンプレートとしてベンゾピレンの構造が浮かび上がったと言われました。実際の代謝では、ベンゾピレンを代謝しないのですか。
- 【山添教授】 します。
- 【山崎委員】 説明資料では青くなっていて、黒くなっていません。代謝しないと判定したのかと思いました。
- 【山添教授】 あれば両方ともするのですが、テンプレートに使ったか、使っていないかということです。実際に 125 は全部します。
- 【山崎委員】 ベンゾピレンの大きな分子構造も 2E1 が代謝すると判定するのですか。
- 【山添教授】 速度は非常に遅いです。ぎりぎりのサイズであるため遅いのですが、代謝をします。古い論文を収集すると指摘されています。ショウというアメリカ人が行ったデータの中にあります。従来考えていたよりもサイトは、結構大きさはあります。
- 【山崎委員】 すると、発現系、単独酵素で考えた場合には代謝するという答えが出てくるのですね。
- 【山添教授】 はい。ただし、先ほど藤田先生が言われたように、それが本当にベンゾピレンの代謝に寄与しているかということ、そうではありません。高度に、様々な意味で専門家が判断するには、臓器等を含めて評価する必要があります。
- 【太田委員】 2E1 を最初のターゲットに選んだのは、このリストを見て、それが半分以上代謝されるからということでした。後で判断すると恐らくシュードポジティブが出てくる可能性があると考えていると思います。1A2 のような、アディティブなヒューマンタイプの CYP のデータを重ねることで、ヒューマン、それからラットのブリッジングがより精密になるという論理でよいですか。
- 【山添教授】 はい。
- 【太田委員】 そうすると、その時に使うもう 1 つのラットの代謝マップのデータは、どのような論理的なコネクションがあるのですか。
- 【山添教授】 毒性そのものを評価しているのはラットです。ラットで毒性が出ていた場合には、その代謝がどのように関連していたかについて、一義的にラットの代謝の情報と毒性のデータとのコネクションで機序を考察します。ただ、その毒性評価の結果がそのままヒトに外挿できるのか、あるいは、種差を考えた上で、バイアスを考える必要があるのか。評価は何かの形でストレートにいかないのか。機序的な考察が必要なのか。種差がこういう状態にあると知られていること、代謝の面での情報を正しく提供できるかということになります。
- これまでは、あるかもしれないという大変あいまいな状態でした。例えば、CYP1A2 は明らかにあります。このことは現時点でわかってきました。どこの部分の大きさが違うという、代謝の構造の位置もわかってきました。どういう構造のものはストレートには外挿できない、代謝部位は違いが出るという情報を最終的に付加できればと考えています。そういうことを行うことで代謝面のギャップを少なくする。そうすることによって毒性評価の時に、同じようにストレートに評価を持っていくことができるもの、持っていきことのできない

ものを選別すればよいと考えています。

【太田委員】 わかりました。

【藤田分科会長代理】 28日間の連続投与と、この代謝のデータを結びつけるのは大変難しいと思います。同じ化合物を28日間投与し続けると、その化合物、その化合物の代謝物でも構わないと思いますが、そういうものが蓄積してきた場合には阻害をする、あるいは酵素誘導を起こすことがあります。28日目に代謝のデータをとっているものはほとんどありません。今回の *in vitro* の、しかも酵素単品のデータとそれをいかにして結びつけるか、どのようにお考えですか。

【山添教授】 そこは非常に大きな問題です。ドーズの問題でも代謝パススイッチングします。代謝の専門家は、「これはどうなのか」と思っています。したがって、単回投与のデータがすべて外挿できるとは思っていません。むしろ、量的なものに着目するよりも、アラートをかけなければいけない代謝物、例えばキノイミンができる、N-水酸化体ができる。そういうものができるのか、できないのかという情報を提供する必要があります。まず定性的な情報を提供し、その情報との絡みで毒性を見なければいけないのか、あるいは母化合物だけで毒性を見るべきなのか、その情報を提供するのが第一だと考えています。単回投与の情報もある程度提供できると思います。酵素誘導等に関しては、2の方ですが、生体側の対応で付加的な情報があれば書いておく。クラスによって、例えば藤田先生が行っていた HR の、あるいはヒドロカーボンの誘導体の情報のクラスに入るものがある程度付加できる形になればベストであると思います。

【吉田分科会長】 どうぞ、山崎先生。代謝の専門家がそろっていますので、議論がすぐとまりますが。

【山崎委員】 ラットとヒトの 2E1 は同じ名前ですが、アミノ酸相同性は多分 8 割程度しかありません。先生が実際に行われて、その 125 でも、どうもラットとヒトと、前の方のアミノ酸の違いが反映するのですか。

【山添教授】 125 を調べた中で、驚いたことに、パスウェイが違ったものではありませんでした。不思議ですが。ただ、量的には違います。量的比率は変わったが、2E1 はほとんど同じでした。2E1 という同じ名前がついている理由が、CYP の 2 のファミリーであるにも関わらず唯一です。ほかは分子数が全部違うにも関わらず。恐らく一番もとになった 2 のファミリーではないかということのをこれで納得しました。逆に言うと、行った結果から、今度は、違っているものはどういうバイアスをかけなければいけないか、ここが大きなハードルだと思います。

【太田委員】 2E1 の場合はヒューマンでも、ラットでも、結果はほとんど変わりませんでした。だからラットで代用できる。これからやるべきものは、ヒューマン・ラットでかなり種差が違う CYP 分子種で、2E1 を最初に選んだ理由は、恐らく 1A2 でも半分程度はあると思います。3A4 でも半分程度はあると思います。2E1 を最初に選んだ理由は、現実的な何かがあったのですか。

【山添教授】 化合物の大きさと平面構造を見ました。私の経験から 50% いてもおかしくないと思っていました。その判断の中で、154 のうち 84 は代謝してもよいということになり、55% でした。かなりの確率で当たっていました。一番行いや

すいものからスタートした。カバーできるエリアがそれだけあればよい。その後、他のエリアを拡大していくという考え方です。

【吉田分科会長】 一番重要なことは、毒性が一体何で出てくるのかということです。母化合物か、代謝物かということです。先ほど藤田先生が言われたように、反復毒性を行っていく間に、特に 2E1 は量的にも随分変わる可能性があります。その辺の絡みがあって、一応代謝がいくということであれば、少なくとも極性化はできるので、安全性を一定程度は評価できると考えました。ただ、代謝の仕方によっては、逆に 2E1 でいくことによって毒性につながることもあります。結果的に毒性情報をいかに代謝絡みの中で説明できるかということが少し気になります。今、話でかなりはっきりしてきました。

【山添教授】 すべて当てはめると結果が出てくるのではなく、どういう代謝物が出てくるのかということです。例えば 2E1 でも、ニトロが代謝されればヒドロキシルアミンになってきます。そういうものは専門家に情報を提供した段階で判断してもらおうという形になります。

【高木委員】 済みません、2点ほど細かいことを質問します。私は代謝物の専門家でないため、システム上の細かい点で教え下さい。1つは、先ほどのデータベースでもそうですが、データベースマネジメントシステムには何を使っていますか。

【山添教授】 メケニアン先生が使っているのは OECD の Toolbox と、基本的にそれに乗るエンジンです。将来的には応用して、それがそのまま乗る形のものにします。必要があればメケニアン先生にもう少し細かく説明していただきましょうか。

【メケニアン教授】 少し詳しく説明します。データベースマネジメントのプラットフォームは、他のプロジェクトで米国の EPA のために開発した標準的なプラットフォームと同じものを用いています。今回の目的にあわせて使っています。

【高木委員】 マネジメントシステムは何を使っていますか。

【メケニアン教授】 マネジメントシステムは、化学反応、化学構造、酵素システム、投与等に基づいたすべての電子的な（データ）システムにアクセスできます。（これらのデータを搭載した）マネジメントシステムと（統合）プラットフォームは別々に公開されますが、統合プラットフォームからデータベースを含めて使うことができます。

【高木委員】 私たちは、そのシステムを、たとえば SQL で利用できますか。

【メケニアン教授】 はい、SQL を使って利用できます。

【高木委員】 ありがとうございます。

【山添教授】 今、メケニアン教授が説明されたように、OECD との関連から共同で取り組んでいます。メケニアン教授は EPA でも活動しており、欧州、北米、日本と、最終的にはプラットフォームを共通化したい。そのため、同時に使うことができますということ。です。

【高木委員】 もう1点よろしいですか。これも細かい点で申しわけないのですが、代謝予測モデルの構築の時に、スコアシステムでスコアをつけていく方法はよくわかりました。こちらは何か有機化学的にも考慮すると書かれています。実際にそれは目で見て判断するのか。多環式芳香族はフロンティア軌道理論の格好の

材料になってきた歴史的経緯もあります。何か計算をするのかと思ったのですが、その辺はいかがですか。

【山添教授】 そのような複雑なことはしていません。古典的な範囲で行っています。基本的には、酸化されるヘムの接近する部位が、実際にプロダクトがダイレクト・インサクションで水酸基が入る場合と、エポキシドになる場合。エポキシドになった場合にそれが開裂して、転位して、フェノールになる時に、どちら側に行くのか。要するにダイレクト・インサクションと同じなのか。隣に行くのか。そういうものは周りの有機化学的な従来の慣例的な知識を利用しています。それほど複雑な話ではなく、基本的にはスコアの点数で場所は決まります。最終的なプロダクトがどちらになるかはそれで判断しようということです。

【吉田分科会長】 よろしいですか。特にないようでしたら、これで終わります。どうもありがとうございました。

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

(1) ベイジアン・ネットワークを活用した反復投与毒性予測手法の開発

【吉田分科会長】 ありがとうございました。ただいまのご報告について、ご質疑、ご質問等ありましたら、よろしくお願いします。

【高木委員】 興味深いお話をありがとうございます。2点ほど教えて下さい。最初に、線形フラグメントを生成される時点で3,224種生成したとご説明がありました。これはまだカスケードモデルに入る前の段階ですか。

【岡田教授】 そうです。

【高木委員】 すると、3,224種のフラグメントを生成する時にはどのようなシステムといえますか、網羅的に。

【岡田教授】 フラグメントの長さは、この場合は10原子で切っています。両端にしか元素はありませんが、4つともカーボンであるものはカットしています。それ以外は網羅的に行っています。

【高木委員】 ありがとうございます。もう1点お伺いします。カスケードモデルでは、交互作用というか、官能基が複数あることで毒性が強くなる可能性を表し得ると思います。ベイジアン・ネットワークの場合は知識ベースだと思います。カスケードモデルはどちらかという、数値ベースの数値システムだと思います。これをどう関連づけるのか、聞いていてよくわかりませんでした。

【岡田教授】 ベイジアン・ネットワークはこれでよいであろうと思った知識を入れていきます。カスケードモデルで出すのは、基本的にはヒント集です。例えば複数の官能基があった場合にカスケードモデルで何ができるかと言いますと、例えばフェノールとアニリンが、 NH_2 と OH の両方置換基がついている化合物がいくつもあり、特別の何かがあれば、それを出すことができます。ところが、それがたった1つしかない、ごみである可能性もあるため、カスケードモデルでは採用しません。採用しないというか、よほど何か確信やヒントがあり、押しつけるのなら別ですが。カスケードモデルが出すというよりは、これは採

用しないという判断は研究者が決めているので、ある意味人間の主観がかなり入っています。ただし、フォールス・ポジティブがないように、できる限り、気にしてほしいというものを挙げています。その中で、メカニズムは判明していないが、入れておく必要があるものはベイジアン・ネットワークに取り込もうと考えています。

【高木委員】 わかりました。カスケードモデルで有用な情報が得られるので、その情報をベイジアン・ネットワークで使わないともったいないと思いました。

【岡田教授】 知識ベースとして直接見てもらうという意味でも、これを用意しています。未完成ですが、ごらんいただければと思います。

【吉田分科会長】 山崎先生、どうぞ。

【山崎委員】 反復投与での知識ベースのところで、肝毒性についてお伺いします。ご説明では、肝重量もしくは GPT、GOT、その三つとスライドでは見えませんでした。もっと情報はたくさんある気がします。例えば、先生方が研究を始められた後に、肝障害について FDA のガイダンスが出てきました。このように評価項目は増えてきます。そういったことへの対応はどのようにするのですか。

【岡田教授】 その辺は私どもの弱いところですが。情報科学科が専門の私では、毒性の専門家の方々の新知見にはなかなか対応しきれません。少なくとも、林先生が言われたように、毒性間相関を少し解析して、このエンドポイントだけ見ていけばよいという部分がある程度まとめて、それをネットに取り込んでいきたいと考えています。すべての観測値を全部ここにぶら下げていくのは、もちろん測定誤差があり、それを全部説明しているとかえってわかりにくくなります。その辺は、毒性の専門家の方々とのインタラクションになると思います。

あと、このベイジアン・ネットワークで、どこか分かりませんが、何かのプロテインがつぶれてしまったということが、最初にお話があったようにゲノミクスの側のデータとつながっていることがわかってくる。そのゲノミクスの測定が簡単にできるということであれば、そういうノードを途中でつけてやれば真ん中の部分で測定したものがうまく入ってきて精度が上がると思います。

【山崎委員】 新しいものではなく、例えばビリルビンの値は3つ以外にもかつての情報でもう少しあるのではないかというのが率直な感想です。

【岡田教授】 それはできる限りは取り込んでいきたいと思っています。ただ、どの辺りまで行えばよいのか、線引きがしにくいのです。プロジェクト内部で相談しながら、フレームワークを作っている段階です。専門の先生方とのインタラクションが始まった時点で、この辺まででよい、ここまでは行う必要があるということを示唆していただきながら開発していこうと考えています。

【吉田分科会長】 これは毒性と代謝の絡みまで入ります。例えば先ほどのアニリンの場合に N-水酸化体の Log P を入れてみてはどうかとかいうことがあります。化学物質の毒性なので、体の中で官能基が増える可能性もあります。そういうことも含めた上で、組み込んで、そのまま動くとかわかれればよいと思います。例えば Log P を入れれば大丈夫であるといったことです。

【岡田教授】 これを示したのは2枚あるうちの1枚です。ユーザー側から見たシステム

構成で、知識は増えていくわけですから、それに伴ってアップデートするためのシステム構成があります。それをできる限りプロジェクトの後半で完成させていきたいと思います。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。

【藤田分科会長代理】 BASIC 知識ベースはネット上に公開されていると説明されました。どの程度のアクセスがあり、これを使って何か仕事をしているというデータが出ていますか。

【岡田教授】 それはありません。元来、開発医薬品、MDDR というデータベースを対象にして解析を私たちは別プロジェクトとして始めています。ある程度知識がたまってきましたので、その知識ベースを公開しています。そのペーパーに対するレビューが現在返ってきていて、整理に追われている最中です。アクセスはできますが、実質的な意味ではオープンになっていません。これから期待しています。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。

【太田委員】 ベイジアン・ネットワークでもう 1 点お伺いします。付加的な要素をこれから先に入れる場合、コンピュータをよく理解していないゆえの質問だと思いますが、どの程度処理が大変になりますか。例えば、今 3 つの観点で行われていますが、5 つにすると大変時間がかかる、煩雑になって解析が大変難しくなる、10 個になると不可能であるなど、その辺の情報を教えてもらえませんか。

【岡田教授】 私もベイジアン・ネットワークに関して経験は深くないのですが、世の中の状況を見ていますと、特にバイオインフォマティクスで、ゲノムの発現強度関係で壮大なベイジアン・ネットワークを作っている方がたくさんいます。私たちは、高速化自体は苦手ですが、エンジンの部分は商用ソフトを持ってきて使うことができます。条件付確率表の推定が収束せずに、複雑になるかもしれません。それ以外はほどこどこのところまでいってくれるのではないかと思います。私たちが単独で行った場合には、的外れな初期値から出発して、的外れなところへ収束するかもしれません。幸いプロジェクトの中には専門家の先生方がたくさんおられます。「それはおかしいよ」と言われながら取り組んでいけば、何とかたどり着けるのではないかと考えています。

【吉田分科会長】 ありがとうございます。時間が参りました。

(2) カテゴリー・アプローチ支援機能の開発

【吉田分科会長】 ありがとうございます。ただいまの「カテゴリーアプローチ支援機能の開発」の発表について、ご質問、ご質疑等お願いします。

【藤田分科会長代理】 アニリンの例が示されましたが、この例はアニリンが最小単位ということですか。環が 1 つと言われていましたが、もっと環があるものでも、代謝によってアニリンが発生するのであれば、同じことが起こる可能性があるのですか。代謝のデータとこれを結びつける何かがないとうまくいかないと思いますが、その辺も考えていますか。

【櫻谷主任】 この次のデモで示しますが、先ほど説明のあった代謝マップデータベース

で出てくる代謝物をコンピュータ的に選択して、その代謝物を用いて同様の解析を行うことのできるシステムとしています。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。今は芳香環だけですが、実際にはアルキル化合物もかなりメトヘムを作るものがあります。その辺はどう対応できますか。Log Pなどで対応可能ですか。芳香環のないもので対応できますか。

【櫻谷主任】 データセットに用いているラットの反復投与毒性試験データは、約 300 用いています。この中では、芳香環以外のアニリン類では明確な毒性の傾向、溶血性貧血の傾向は把握できていません。すなわち、この試験に対しては弱い毒性ではないかと考えています。

【吉田分科会長】 ほかにどうぞ。

【山崎委員】 物質の物理化学的パラメータをお伺いします。Log P を紹介されましたが、そのほかのものも使うのですか。例えば、pKa やタンパク結合率も含めていくのですか。それとも Log P だけでいくのですか。

【櫻谷主任】 将来的には含めていく予定です。今は、一番よく使われている Log P を使っています。システムの中では他のパラメータも使用できる形になっています。

【山崎委員】 具体的で済みません。pKa は考えていないのですか。解離する、非解離である、つまり生体への吸収を予測する解離、非解離は考えていないのですか。

【櫻谷主任】 解離度についても考えています。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。

【太田委員】 理解不十分ゆえの質問かもしれませんが、基本的に化学構造に立脚してカテゴリーを立てるということですか。例えば、化合物の反応性や毒性の作用機序をカテゴリー化することに関してはいかがですか。

【櫻谷主任】 最初にお示したように、基本的には化学構造です。化学構造は、化学反応も含めて構造的な特徴があります。さらに反復投与毒性結果と毒性の作用機序の情報を考慮しています。カテゴリー化は、基本的にその 3 つの条件がそろったものをカテゴリーとしてまとめる方向で考えています。化学構造だけを見ているわけではありません。最後の毒性の結果が似ているから、それをカテゴリー化しているのではなく、化学構造と作用機序と毒性の 3 つがつながっているとと思われるものをカテゴリーとして考えています。

【太田委員】 わかりました。どうもありがとうございます。

【吉田分科会長】 そうすると、その途中、途中のカテゴリーをいくつか作るのですか。

【櫻谷主任】 はい。

【吉田分科会長】 例えば、この場合だとメトヘモグロビン血症、肝毒性ということで 1 つのセットとしてのカテゴリーと考えてよいですか。先ほどの代謝の流れや、毒性の発現機序とっている時に。

【櫻谷主任】 そうです。これはアニリンの溶血性貧血に対するカテゴリーです。同様に、アニリンの肝毒性に対するカテゴリーという経路もできると考えています。

【吉田分科会長】 すると、新しい化合物、新しい物質をそこに組み込もうとする時にはどうなりますか。何も情報がありません。

【櫻谷主任】 反復投与毒性試験がない物質は、このスライドが示すようにカテゴリー化

します。基本的に毒性発現経路を考えることは一緒ですが、未試験物質の大きな違いは、反復投与毒性試験データがないことです。そこでより重要になってくるのが構造または作用機序、代謝の情報、文献情報です。あとは、もともとカテゴリー化した物質の情報、特に反復投与毒性試験データが重要になります。そのような未試験物質を評価するために、我々のプロジェクトの最初の開発項目①、②の情報が重要になってきます。一番有力な情報の反復投与毒性試験データがない場合、そのほかの情報を使って推定していくことを想定しています。

【吉田分科会長】 今まで説明されてきた機序の代謝関係、毒性関係、代謝の予測ということも含めて、これに入れればよいということですね。化合物自体 Log P は出てくるので反復毒性を予測しようということですね。

【櫻谷主任】 はい。

【五十嵐主研】 先生が説明されたように、未知物質は知りたい情報がありません。ないので、まずは構造、それからわかる Log P や物理化学的情報、そういうものをこのマトリックスの中に放り込んで、あとは構造の似たものの情報をマトリックスとして取り込む。その結果として、抜けているところを何とか埋めていく、その埋める時に先ほどのベイジアン・ネットワークなどの予測も入れることのできるものは入れる。最終的に専門家が見て、これならかなり自信を持って評価ができるところまで持っていきたいというのが我々の狙いです。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。

【高木委員】 私も理解不足かもしれませんので教えて下さい。たくさんのカテゴリーを作成していますが、このカテゴリーを作成する際に、うまく分類できない化合物は存在しなかったのですか。

【櫻谷主任】 そのような化合物の方が今は多いです。300 物質のうち、今は大体 100 数十物質程度しかカテゴリー化されていません。現在カテゴリー化されていない物質は、類似物質がないもの、有用なデータが余りないので無理に構造から予測することはまだしない方がよい物質群であると考えています。

【高木委員】 要するに情報が不足しているものだけと考えてよいですか。

【櫻谷主任】 はい。

【高木委員】 化学構造上は複数のカテゴリーに属する、精巢に毒性があるカテゴリーと肝臓に毒性があるカテゴリーの両方に構造上は属するから両方に毒性があると思っていると、そうでもない。そういう例があります。さきほど、岡田先生にお伺いしたのも、部分構造が2つあることで、部分構造1つからは予測できない事態が起こりませんか。そういう例が、ベイジアン・ネットワークに組み込まれないのかと思って質問しました。このカテゴリーアプローチの場合はそういうことはなかったのですか。

【櫻谷主任】 ご質問の事例は、基本的にカテゴリーの領域には含んでいません。2つの官能基があるので、何かの相互作用によってどちらの毒性もいま一つ特徴的に出なかったものがいくつかあります。その場合は、2つの官能基を合わせた性質はまだよくわからないので、現在はカテゴリーの定義の中に入れていません。この場合、岡田先生のベイジアン・ネットワークの予測がより重要な情報にな

ってきます。

【山添教授】 高木先生の質問と類似することがたくさんあります。医薬品と違って、一般化学物質の特徴は、様々な化合物の部分構造に違いがあることです。例えばパーオキシサイド、ジチオ、それからカルボジイミド、イソシアネート、医薬品では絶対にあらわれない構造を持っているものがあります。それと、アゾなどの還元を要素をどこまで入れるか、ニトロの還元をどこまで入れるか、ニトリルというものもあって、それをカルボン酸に芳香族や、シアンの脱離、そういうものを取り入れていくことで、今後カテゴリーを明瞭にして、カテゴリー分類に入るものを増やしていくことができると思います。

ただ、最初から複雑にするとエスタブリッシュができないので、最初の段階をエスタブリッシュして、次に入れていくのがよいと思っています。

【吉田分科会長】 よろしいですか。ほかにありませんか。ないようでしたら次に進みます。どうもありがとうございました。

(3) 統合プラットフォームのデモンストレーション

【吉田分科会長】 ありがとうございました。ただいまの統合プラットフォームのデモンストレーション関係について、ご質問等をお願いします。

【藤田分科会長代理】 先ほど説明のあったジメチルアニリンの代謝物で検索して、結果が出てくるということでした。私の先ほどの質問は、アニリンを代謝物として持つ親化合物、例えばアゾベンゼンが還元されればアニリンが2つできます。そのアゾベンゼンもアニリンをやった時に検索できるかという質問です。

【櫻谷主任】 今の統合プラットフォームの最初の入力画面ではその機能はありませんが、代謝マップデータベースというものがあります。そこで検索すれば、アニリンを代謝物に持つ親化合物のリストが出てきます。それを使って、またプラットフォームに入力して評価すれば同じ解析ができます。

【藤田分科会長代理】 それ一つで、すべて分かるようにはなっていないのですか。

【櫻谷主任】 今のところはそうなりません。

【藤田分科会長代理】 それを先ほど伺ったのですが。

【吉田分科会長】 いずれはそういう方向も考えていますか。

【櫻谷主任】 今のシステムはプロトタイプです。皆さんの意見を踏まえて使いやすいものを開発していきたいと考えています。

【吉田分科会長】 ほかにいかがですか。

【山添教授】 non-P450 で代謝をして、多くの場合、その反応を受けるのは log P がかなり高いところです。もともと、それが切れて落ちてくるタイプなので、そういう2つのものから制限をかけて、どういう条件下の時は何を見るというシステムを将来的には入れ込みたいと思っています。

【吉田分科会長】 よろしいですか、藤田先生。ほかにいかがでしょう。今の説明では、様々な代謝も含めて様々な情報を取り入れるシステムを作るのですね。

【櫻谷主任】 はい。基本骨格はできています。あとはどういった情報を入れるのかということが1つの課題になります。

【吉田分科会長】 いかがですか。

【高木委員】 私の感覚なので、正しいかどうかわかりませんが、システムにたくさんの情報を入れ込む、あるいは複雑なシステムにするよりは、せっかく代謝データベースがあるので、代謝データベースの出力をコピー・アンド・ペーストできるようにしておく方が無難だと思います。いかがでしょう。

【櫻谷主任】 代謝データベースの代謝マップは、それぞれの構造をクリックすると SMILES が出てきます。それをそのまま入力の入力画面にペーストできます。今の段階でも可能です。

【吉田分科会長】 ほかにいかがでしょう。特にないようでしたら、この発表は終わります。どうもありがとうございました。

5.4 実用化の見通し

【吉田分科会長】 ありがとうございました。実用化の見通しを説明していただきました。委員の先生方から何かご意見等ございますか。

【太田委員】 この公開・普及の見通しに「スタンドアロン版の公開」という項目がありました。企業秘密の新規化学物質の評価に使われるという記述について、確かに使うことができると思います。それはスタンドアロンにしているから、企業がそれを利用するということですか。

【林 P L】 そこは少し説明が必要です。それを行政的に使うことができる、化審法上で使うことができると言ったのは、化審法の 3 省合同会議の専門家が現存のものをを使うという意味合いです。メーカーサイドで自分のものを評価したい時には、メーカーが所有するデータを投入して、精度を上げることができます。

【太田委員】 評価ができるのですね。後の「事業者の自主的な有害性評価への活用」という部分が関連するところだと思いますが、「ユーザー独自のデータを追加」と書いてあります。これは、ユーザーが独自情報を追加することで、パブリシティといえますか、更にデータベースに新しい情報を追加することを意味しているわけではないのですね。

【林 P L】 そのメーカーの内部だけで使うことができるシステムで、外に出ていくということではありません。もちろん許可を得て、または自主的に出してもよいと言われる場合には、ぜひ使わせてほしいと思いますが。

【太田委員】 そういう情報が蓄積されてくれば、それはよいことだと思いますが、なかなかメーカーからはそういうことは難しいと思います。

【林 P L】 その辺のコンフィデンシャリティは高いと思います。

【太田委員】 それから、この公開は原則無料ですか。

【林 P L】 公開は無料を想定しています。

【太田委員】 スタンドアロン版に関しても、無料ですか。

【林 P L】 はい。

【太田委員】 わかりました。ありがとうございます。

【吉田分科会長】 ほかにありませんか。

【メケニアン教授】 I just got translation of your question and answer. There is no

experience in using HESS system right now in Japan. However, I have experience in Application Toolbox in Europe and worldwide. So many industries are using (it) very effectively and have interest to use the toolbox. Because they are pooling their proprietary data, using (it) in combination with public data is becoming (a) very powerful system. Also in the list of categories, they are adding their knowledge. They have a lot of knowledge and they are adding (it) and screening their inventories and public inventories for chemicals which they are interested in. So it is becoming very powerful. Industries have also interest in using public to combine with their proprietary knowledge and data.

【寺門主幹】 大変恐れ入ります。公開セッションですので、翻訳をお願いできますか。

【山田顧問】 (ご紹介した) 有害性評価支援システム HESS は、日本ではまだ使われていませんが、(これと互換性のある) アプリケーション・ツールボックスについては、欧州と全世界における利用について経験があります。ツールボックスは、多くの産業界で非常に効果的に使われています。というのは、企業は独自の非公開データを蓄積しており、これと (アプリケーション・ツールボックスに組み込まれている) 公開データと組み合わせることにより、より強力なシステムとなります。

また、(本日まで報告した) 様々なカテゴリーに対しても、企業が豊富に保有する独自の知見を (このシステムで公開される) 知見に加えて、関心ある対象物質をスクリーンすることができます。このように (企業独自の知識を加えることにより) より強力なものとなります。産業界は、公表されたデータに企業が独自に蓄積している知識やデータを加えて利用することに興味を持っています。

【寺門主幹】 ありがとうございます。

【吉田分科会長】 基本的にこれを使いながら、日本の企業がどうするかわかりませんが、欧州では積極的に取り入れているということですね、今のお話は。

【林 P L】 Application Toolbox は欧州で利用されているということでした。このシステムについても国内、国内だけではありませんが、それと似た形態での使用が可能になるということです。

【吉田分科会長】 よろしいですか。どうもありがとうございました。

議題 6. 全体を通しての質疑応答

全体を通しての質疑応答が行われた。主な質疑応答内容は以下の通りであった。

【吉田分科会長】 これまで、ご発表に基づいて様々な議論を進めてきました。全体的に先生方からご意見等ございませんか。

【藤田分科会長代理】 質問です。先ほどからいろいろと出ていますが、28 日間の連続投与の毒性について、これは急性毒性ではありません。急性毒性と 28 日間の短期毒性の試験のメカニズムでは、毒性も恐らく違いがあります。メカニズムを集めてデータベースを作っているとのことでしたが、これは 28 日の連続投与のデ

ータだけを集めているのか。急性毒性との絡みをどのようにしているのか。急性毒性のものも残っているのか、毒性影響は出ていると思いますが、その辺を分けるのか、分けないのか、どのようにするのですか。

【林 P L】 28 日間の投与毒性についてのメカニズムの論文はほとんどありません。その化合物についてのメカニズムの情報から、急性毒性に近いものから *in vitro* の話まで含めています。先生がご指摘された「それで本当に 28 日間の反復投与毒性のメカニズムとすることができるのか。またアキュート（急性な）のものとの比較という部分までは、今の我々のシステムではまだ力不足なところがあります。

【吉田分科会長】 そうですね。明らかに急性と反復投与毒性とでは、用量の関係もあって、かなり変わってきます。ただ、問題は、化学物質自体が代謝のモデルも含めて、少なくとも極性化などは非常にわかりやすくなってきています。急性毒性のデータを入れてみても、これは問題だ、これはそれほど大きな問題ではないということが、だんだんわかるようになってくるという印象を受けました。

【藤田分科会長代理】 その辺で、欧州の現行使われている QSAR のデータベースと、これがどの程度差があるのか、今作ろうとしているものと、どのような差があるのか、説明をお願いします。

【林 P L】 欧州にも、28 日の反復や、一般毒性の今稼働しているデータベースはありません。先ほど少し説明しましたように、ドイツのフラウンホーファー研究所が作り始めたところです。今後我々とタイアップしていくことになると思います。我々が先行して、スタンダードになればよいと考えています。

【吉田分科会長】 ほかにありますか。

【高木委員】 私も代謝あるいは慢性毒性というべきなのか、亜急性毒性というべきなのかよくわかりませんが、その専門ではありません。少し間違った質問かもしれませんが、私でもこの化学構造を見れば、急性毒性の有無は何となくわかります。根拠は何だと言われると困りますが、何となくわかります。

恐らく各企業にもそういうエキスパートの方々があります。製薬企業の方にお聞きすると、「QSAR で予測するよりも、おれが判断した方が速い」という人が、急性毒性に関してはいると伺っています。ただ、せっかくこのような 28 日間反復毒性のデータベースを作り、予測システムと言ってよいのかもしれませんが、予測評価システムを作るということになる、そのエキスパートの方々、毒性に関して専門である先生方が見て、「あれっ」という答えが出てくる。カテゴリーにしても、そういうカテゴリーが出てくる。あるいは部分構造にしても、そういう部分構造の組み合わせ、あるいは部分構造が出てくるとなると非常に利用価値の高いものになると思います。そういう可能性はあるのですか。

最終的にはエキスパートが判断するにしても、そういう情報を渡すと、「なるほど」と思う。その情報を渡さない限りは、エキスパートの方々でもわからないということが起こりますか。

【山添教授】 そういうことができれば本当は素晴らしいと思います。我々が毒性のデータを拝見した時に一番迷うのは、典型的な毒性の症状が出ていればジャッジは

簡単なのですが、実は出ていないものがほとんどです。しかし、「何か嫌だ」という兆候が出てきた時にどのように判定をすればよいか。それを考える時に、類似のデータベースや、このシステムで結果的に調べていくと、長期の場合に28日間、もっと長期の慢性のデータの場合に、このようなことが報告されているという文献データに行き当たるためのツールが今回のものだと思います。

そういうものに当たれば、このようなことがあって28日間のデータではほぼ同等な値である。同じ兆候が出ているので、やはり慎重にどのようなことを行う必要があるのではないかというコメントを出す判断材料をくれると理解しています。

【林 P L】 済みません、追加です。先ほどおっしゃった専門家の方々の直感の判断というものを、ここで作っているシステムが、「ああなるほど」とその専門家の方々に思っただけの情報を提供できれば、それは1つよいと思います。

それと、専門家が思いつかなかった新しい情報を提供できる可能性は十分あると思います。それができるとよいということが、追加したい2点目です。

それから、先ほどのベイジアン・ネットワークの説明で少し言いましたが、そういう専門家の方々の直感を何とかルール化できる道はないか、模索していきたいと思います。うまくベイジアン・ネットワークに組み込んでいけば、このシステムはワンステップアップすることになります。

【高木委員】 ありがとうございます。ベイジアン・ネットワークでルール化が行われて、私でも28日間反復毒性のルールがわかるようになるとありがたいと思います。

【吉田分科会長】 ほかによろしいですか。

【山崎委員】 それぞれ、個別のデータベースを作って、最後に統合するという説明でした。最初の個別の部分では、様々な拡張性ということも理解できますが、現実にはかなり厳しいという印象を受けます。

ここで質問したいのは、共同研究を行っているグループ以外から新たな化学構造、例えばP450の代謝物はこうであるという説が出てきた時に、それを取り込むかどうかの判断はどのようにしていくのですか。

さきほど肝毒性の質問をしましたが、今までの評価の中にも、ビリルビンのようなものが新しい評価として重要だということであがってきた場合に、先生方が組み込まれる決断をするのですか。拡張性として、2つの例を挙げましたが、P450やバイオマーカーをいかに取り込んでいくのか教えて下さい。

【山添教授】 基本的には、病理のマーカーは、これまでに確立したシステムがあります。その部分で、ビリルビンも貧血のマーカーに入れています。ただ、その原因、機序は説明していません。場合によってはその項目を足し算する、あるいはいくつかの項目が合わさった場合には、それらのアラートに組み込んで次のステップに進むというシステムに発展させていくことになります。

それから、P450の代謝に関しては、これまで相当な数を調べています。むしろ既存のデータがないのがほとんどです。驚くほどありません。私もP450の代謝は個人で1万5,000程度のデータベースを持っています。一般化学物質の場合、Google Scholarなどの調査可能な手段を全て使用しても、何も出てこない

化合物がこれほど多いというのがむしろ驚きです。それほど一般化学物質は代謝が調べられていません。もちろん、あれば積極的に取り込んでいきます。

【吉田分科会長】 ありがとうございます。ほとんど講評のような雰囲気になっていますが、大体これで審議は済んだということで先に進みます。

議題 7. まとめ・講評

本分科会全体を通しての講評が各委員より述べられた。

【吉田分科会長】 既に講評段階に入っているような雰囲気になっていると先ほど言いましたが、それぞれ講評をお願いします。まず山崎先生からお願いします。一通り講評された雰囲気もありますが、お願いします。

【山崎委員】 先ほどの質問がまさにそのような感じでした。統合すると触るのは大変ではないかと率直に感じました。ただ、長いスパンで研究していると、よいものが来たら取り入れていくことが重要です。大変でしょうが、良いものを取り入れていく拡張性がこのプロジェクトでは重要であると感じました。これは感想として発言です。

【高木委員】 代謝あるいは毒性の部分に関しましては、ほかの先生方からご講評をいただけると思います。私は基本的には数理屋ですので、そちらに関してお話しします。カスケードモデルあるいはベイジアン・ネットワーク、ベイジアン・ネットワークは私も作ったことがあります。先ほど少しありました DNA あるいは巨大なネットワークを作ったこともあります。カスケードモデルの実用版といえますか、公開されるシステムとしての実用化は恐らくこれが初めてになるのでしょうか。そういう意味でも、もともと強力な手法だと思っていますし、カスケードモデルが活躍することを見ることができると大変期待しています。

それと、ベイジアン・ネットワークで先ほども言いましたが、私でもわかるルールづくりができればよいと期待しています。

【太田委員】 28 日間の反復毒性に対するデータベースが、今までこのような形で構築されていなかったことから、このプロジェクトはぜひ進めるべきです。その時に一個一個のデータマイニングがやはり重要になります。今後、これがグローバルスタンダードになるのであれば、余計にそういうことを考えてしまいます。その辺のデータを採択するか、捨てるかという判断の厳格化が、最終的には、このデータを生かすことにも、殺すことにもなると思います。

OECD の Application Toolbox とのコンバインができれば、本当に日本発として極めて重要なことになります。世界のスタンダードになるという取り組みをぜひ推進してほしいと思いました。感想です。

【藤田分科会長代理】 最後になってきたので、もうほとんど言われてしまった気もします。このような反復投与試験のデータベースを作る。しかも活用できるものを作るという話を聞いた時に、「本当にできるのか、大変難しいことを行おうという非常に野心的な試みである」と思いました。説明を聞いて、ある程度使うことのできるものができつつあるという感じを受けました。特に、いわゆる専門

家と言われている方々、企業等におられる、大学の先生もそうだと思いますが、専門のトキシコロジストといっても必ずしも代謝の専門家ではありません。必ずしも化学構造に強いわけでもありません。自分の狭い分野での専門性で、その情報を入れることによって、ほかのエキスパートが構築してくれたデータを一度に多量に取り出すことができる。そういうものができることは非常に有用性に富んでいると、今日の話聞いて感じました。それが1つです。

それから、先ほど私が質問しましたが、28日間の反復投与と急性毒性との境、違いという点で、本当に反復投与のデータベースに完全になり切っているのかという問題があります。これは仕方がないかもしれませんが。それでも反復投与ならではの毒性を何とか集めて、うまくデータベースに組み込むことが必要だと思います。これは今までのできているものの中での弱点と思いました。

もう1つは、先ほど今までの成果を見せてもらいましたが、論文が一報しかなく、非常に少ない。コストパフォーマンスが悪いと言わざるを得ないのかもしれませんが。冒頭一番に質問しましたが、論文数や発表数でこのような研究を評価してはいけないという印象を受けました。既存の膨大なデータをデータベースに打ち込んで、しかもそれを活用できる形に持っていくことは、新規性があります。論文発表できる仕事とは少し違うことを考慮すると、論文発表数でこのプロジェクトを評価することは難しいと思います。むしろ私は論文発表数で判断しないつもりで評価しようと考えています。

全体的に見てすばらしいプロジェクトだという感想を持ちました。

【吉田分科会長】 ありがとうございます。最後は私になります。中間報告ということで評価するのですが、少なくとも今日プロジェクトの個々の部分を説明していただいて、順調に進んでいるという印象を受けています。特に毒性試験はデータベース化されているものがほとんどなく、急性毒性も必ずしも整備されているわけではありません。そのような状況の中で、反復投与毒性試験のデータベース化を行うことは、世界にもない試みです。日本発の大きな社会性のあるプロジェクトだと思います。このまま進めていき、世の中の役に立つデータベースにしてほしいと思います。そのためには、やはり精度高く新規物質が評価できるシステムにしてほしいと思います。

今日は本当に長時間にわたり、たくさんの内容を聞かせていただき、どうもありがとうございました。

議題8. 今後の予定

事務局より、資料6に基づき今後の予定について説明がなされた。

議題9. 閉会

配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 N E D O 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について（案）
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 N E D O における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について（案）
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票（案）
- 資料 4 評価報告書の構成について（案）
- 資料 5-1 事業原簿（公開）
- 資料 5-2-1 プロジェクトの概要説明資料 1（公開）
事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
- 資料 5-2-2 プロジェクトの概要説明資料 2（公開）
研究開発成果及び実用化の見通しについて
- 資料 5-3 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
(1) 毒性知識情報データベースの開発
- 資料 5-4 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
(2) 代謝知識情報データベースの開発
- 資料 5-5-1 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
(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-1
（ベイジアン・ネットワークを活用した反復投与毒性予測手法の開発）
- 資料 5-5-2 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
(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）
- 資料 5-6 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
実用化の見通し
- 資料 6 今後の予定

以上