

毒性関連ビッグデータを用いた人工知能 による次世代型安全性予測手法開発にむけて

東京大学大学院工学系研究科
船津 公人

2017年8月25日
日化協

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)とは

目的

○人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息・生育に支障を及ぼすおそれがある 化学物質による環境の汚染を防止。

PCB及びそれに類似する化学物質による環境汚染の未然防止のため、昭和48年(1973年)に制定。

概要

○新規化学物質の事前審査

→新たに製造・輸入される化学物質に対する事前審査制度

○上市後の化学物質の継続的な管理措置

→製造・輸入数量の把握(事後届出)、有害性情報の報告等に基づくリスク評価

○化学物質の性状等(分解性、蓄積性、毒性、環境中での残留状況)に応じた規制及び措置

→性状に応じて「第一種特定化学物質」等に指定

→製造・輸入数量の把握、有害性調査指示、製造・輸入許可、使用制限等

28日間反復投与毒性試験における毒性評価対象物質

対象となるもの

- 年間 製造・輸入量(将来:環境排出量) > 10T/Y
- 生分解性試験での分解物

対象外となるもの

- 生分解性試験で無機化されるもの(活性汚泥による易分解)
- 高分子物質(分子量1,000未満成分:1%以下は原則¹⁾対象外)
- 低懸念高分子物質(PCL 高分子物質で所定の条件を満たす)
- 高蓄積性物質(BCF 5,000倍以上²⁾ $\log Pow > 3.5$ ³⁾)

1) 高分子物質で不安定、あるいは分解してモノマーになりやすいケースや重金属を含む場合等は除く

2) BCFが5,000倍未満1000以上は総合的判断

3) $\log Pow > 3.5$ (上記相関でBCF数百倍)の場合、濃縮性が疑われる。→濃縮度試験が求められる。

正式名：省エネ型電子デバイス材料の評価技術開発事業（機能性材料の社会実装をさせる高速・効率的な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工頭脳による次世代型安全性予測手法の開発

経済産業省 製造産業局 化学物質管理課

背景

- 日本の素材産業の競争力強化
- 競争環境の変化（欧州の巧みな戦略）
- 動物試験禁止に向けた流れ

毒性関連ビッグデータを用いた人工知能 による次世代型安全性予測手法開発にむけて

AI-based
Substances
Hazardous
Integrated
Prediction
System プロジェクト



何を予測するか？

- 企業での研究開発段階で一般に蓄積性のあるもの、ハロゲン系は最初から敬遠。(性能重視)
- 刺激性は、pKa等からある程度推測可能
- 急性毒性は、神経性であれば予測可能・・・動物実験コスト低
- 実際の研究開発では、新規な物質を繰り返し少量で曝露し、中・長期で毒性が発現するもの
(慢性毒性、発ガン、生殖毒性等)および感作性(アレルギー)の予測が最も求められる
(それぞれの試験のコストは膨大)
- 毒性は不可逆な生理(生物)学的変化を捉える。可逆性(回復性)のあるものは毒性と捉えない
- 予測すべきは化審法スクリーニング評価手法としての・・・**28日反復投与毒性試験**
本試験の目的は、工業用化学品の繰り返し曝露による事前リスクを評価(スクリーニング評価)することであり、発がん性や生殖毒性の予備試験的要素もある
- 研究開発で現実知りたいのは新規化学物質の発現する可能性のある**毒性の種類(End point)**
とその程度(強度) 肝臓、血液および腎臓における**障害(EP)の種類**

本予測システムの開発方針と特色

- 従来のQSAR等システムとは異なり、化学物質の構造特性、物性からこれまで明らかとなっている毒性発現機構 (Mode of Action) に基づいてAOPベースで科学的に毒性を予測するシステムの構築を目指す。
- 従来、予測手法に導入されていなかったADMEやPBPK予測手法を大幅に取り入れ、より予測精度の高いシステムを構築を目指す。
- 化学物質の毒性に関する研究調査のDBを一元化したプラットフォームを構築し、深層学習等の最先端の人工知能技術を基盤とした予測手法を構築する。
- シグナル伝達機構等が関与する複雑かつ特殊な毒性発現機構の解析についてはToxicogenomics的手法を用い、得られた結果についてエンドポイントとの比較解析を行う。これらの情報を予測システムに反映し精度の向上を目指す。

研究開発実施体制

●プロジェクトリーダー(PL)

船津 公人(東京大学教授)

●サブPL

- ・福西 快文 (産総研創薬分子プロファイリングセンター)
⇒毒性研究とAI研究のコーディネート
- ・庄野 文章 (東大特任研究員)
⇒本研究開発と業界ニーズの調整
- ・小島 肇 (国立食品医薬品衛生研究所室長)
⇒国際標準化に向けたロビー活動

1. 動的アプローチ

PBPKを中心とした、体内動態予測と種差および代謝酵素による代謝物毒性評価

昭和薬科大、富士通九州、実中研、新日本科学

2. 代謝的(分子生物反応的)アプローチ

物質の体内動態および代謝、生体たんぱく質(CYP、核内受容体との反応性等)

静岡県立大、AIST、岡山大、住友化学等

3. AI(In Silico情報処理)的アプローチ

既存DB(Tox21, HESS)の統合、PTDB構築とAOP関連活性の人工知能による適正評価および毒性予測モデル構築

明治薬科大、富士通、インシリコデータ

4. Toxicogenomics的アプローチ

・マイクロアレイによるプロファイル取得、指標探索 CER1

・細胞内シグナル伝達の動的変化と毒性データの関連性評価によるメカニズム関連情報取得 AIST、鳥取大学、北大等

取得情報の共有と相互協力

(1)ヒト幹細胞移植マウスによる体内動態試験の実施と種差の検証とあわせて構造特性との関係も解析、ヒトのPBPK予測モデルを構築(2)薬物代謝酵素の物質による誘導能、生成代謝物の毒性学的評価(3)薬物動態モデル用初期値産出予測手法開発

(1)HESS 50物質の代謝安定性の検証実施(消失半減期、速度等を含む)代謝体同定。(2)CYP450反応性評価(3)受容体核内活性化作用評価(4)肝細胞の化学物質応答性評価(細胞障害性、酸化ストレス、ミトコンドリア障害等)

(1)化学構造AOP-肝毒性統合DB構築と活用(2)汎用GPUを用いた化学構造から核内受容体およびストレス応答PW活性化、阻害能予測モデル(PRT)(3)タンパクリガンド(ドッキングシミュレーション等の分子情報)相互作用解析(4)Non-AOP QSARモデル 物性・化学反応情報からの毒性予測モデル検討

(1)マイクロアレイによる評価系の変動性、細胞の選定を実施、HESS物質の網羅的遺伝子発現解析を実施、PRTを構築(2)網羅的遺伝子発現データを取得(3)遺伝子発現データやDNAへの直接的影響に基づく毒性発現メカニズム解析

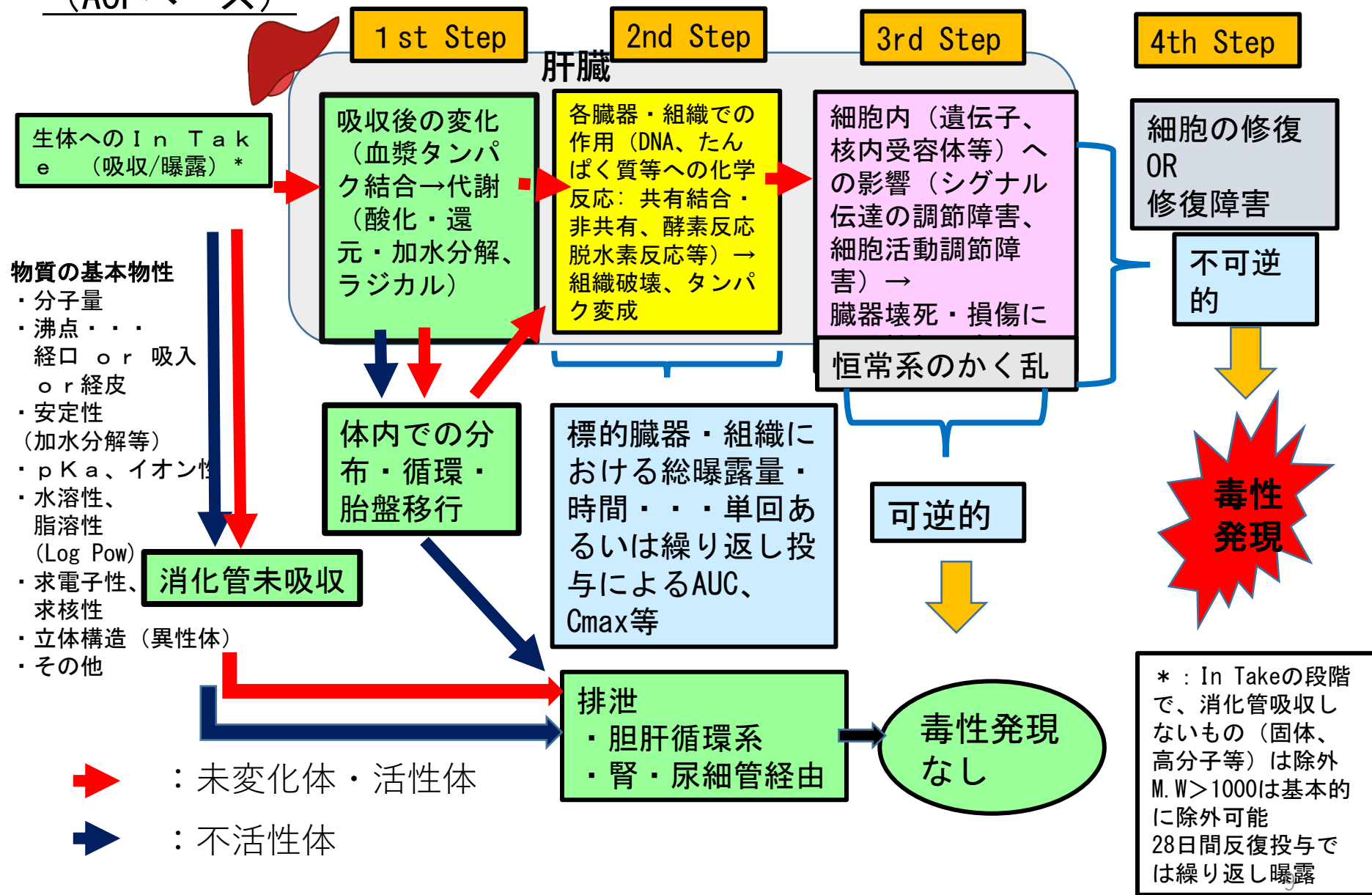
(1)多色リアルタイム発光細胞試験系構築(細胞試験系の高度化、8種の応答配列を用いた測定)(2)発光細胞の高度化(3)発光計測、解析基盤技術の開発

5. システム構築・管理 システム計画研究所

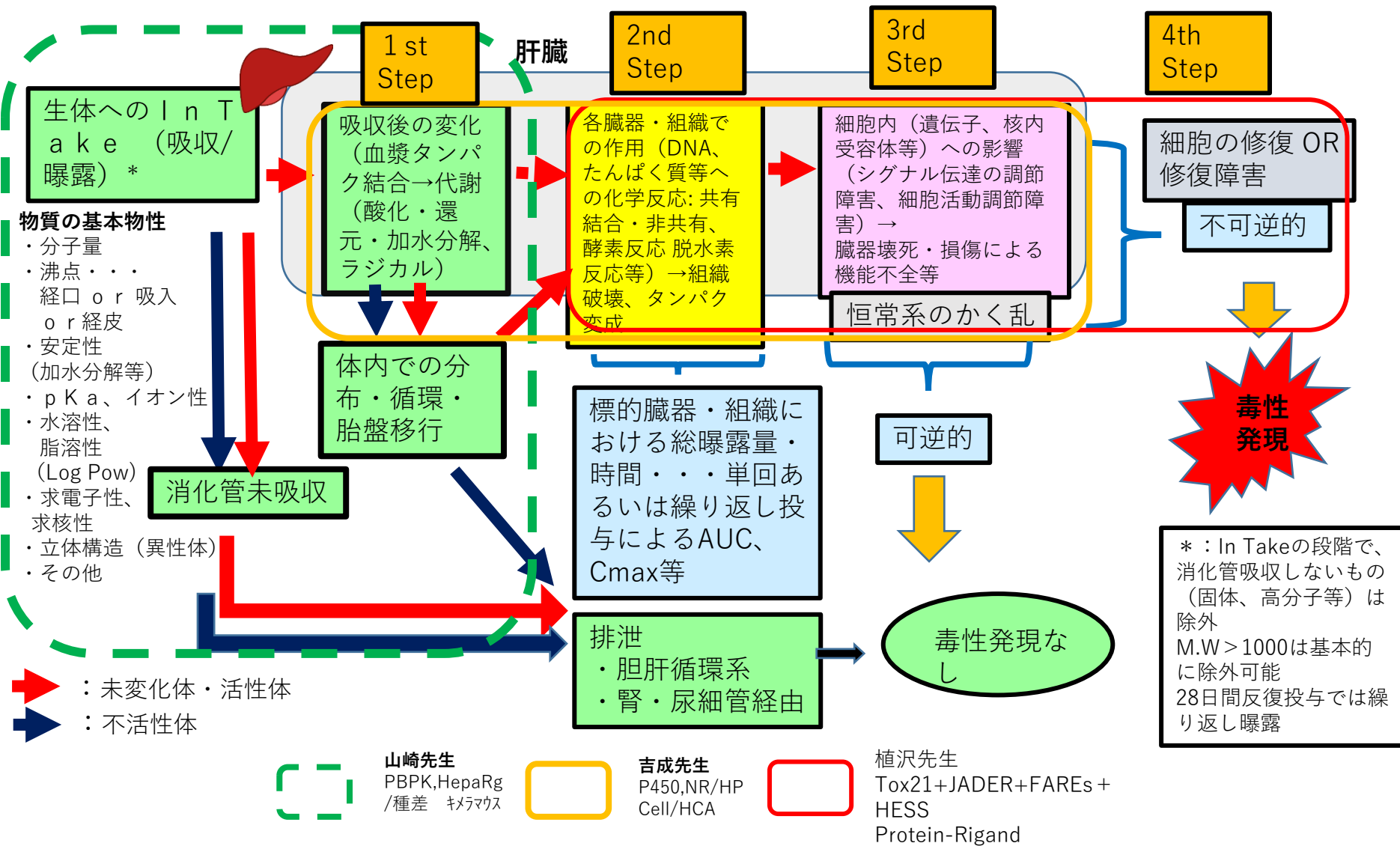
プロタイプシステム仕様検討・調査・システム構築

統合的予測システムの構築

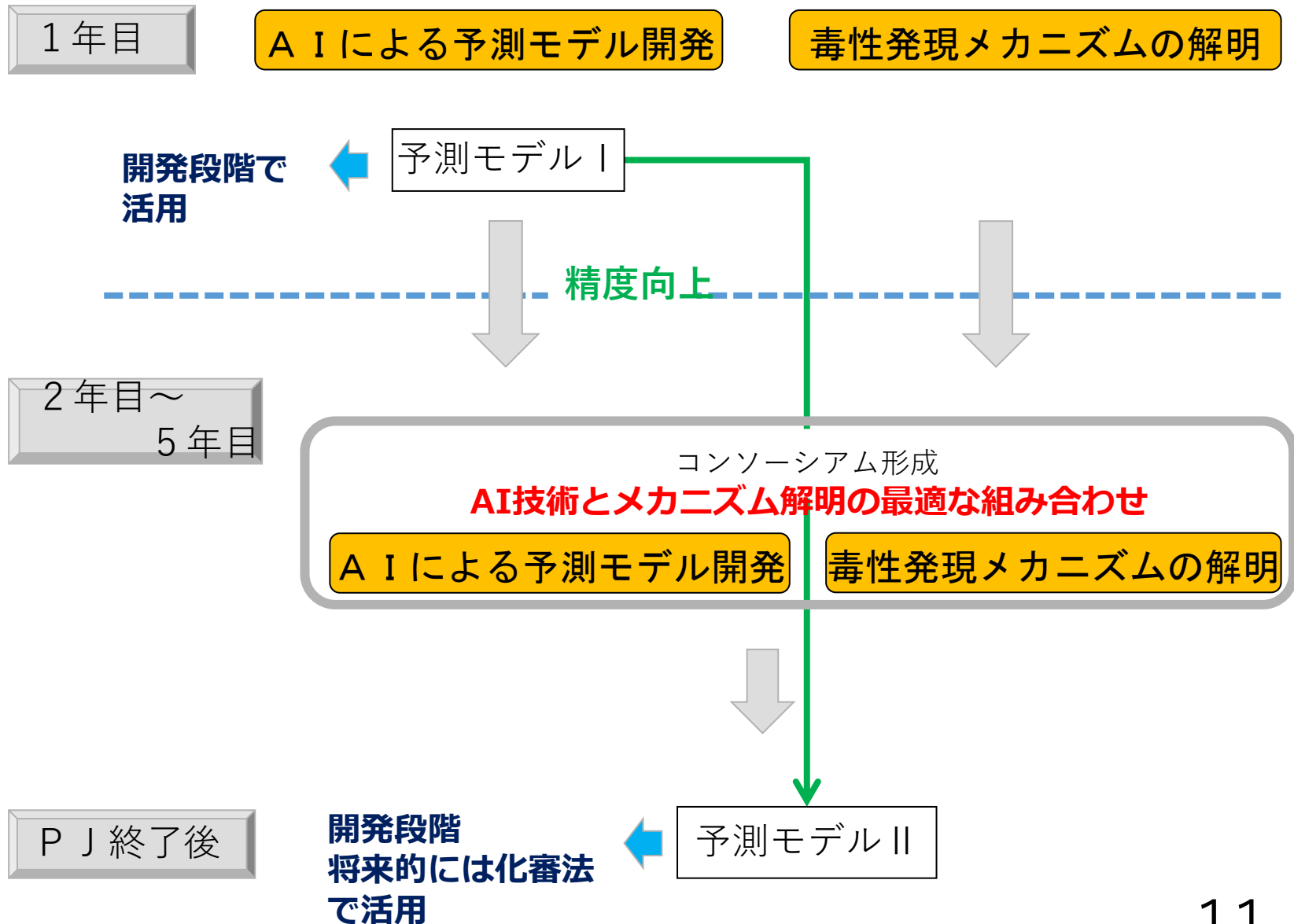
化学物質のリスク評価における要素解析 化学物質の曝露から毒性発現まで (AOPベース)



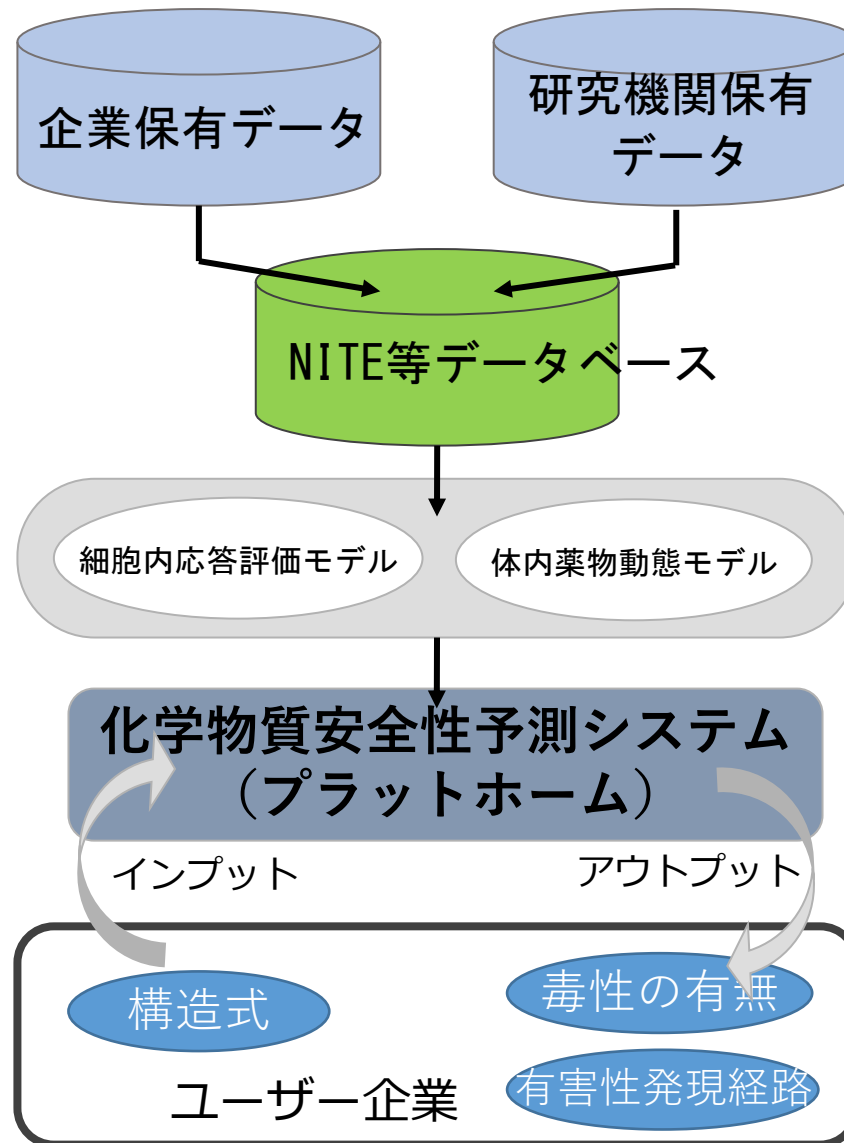
化学物質のリスク評価における要素解析 化学物質の曝露から毒性発現まで (AOPベース)



研究開発の進め方



PJ終了後の運用イメージ



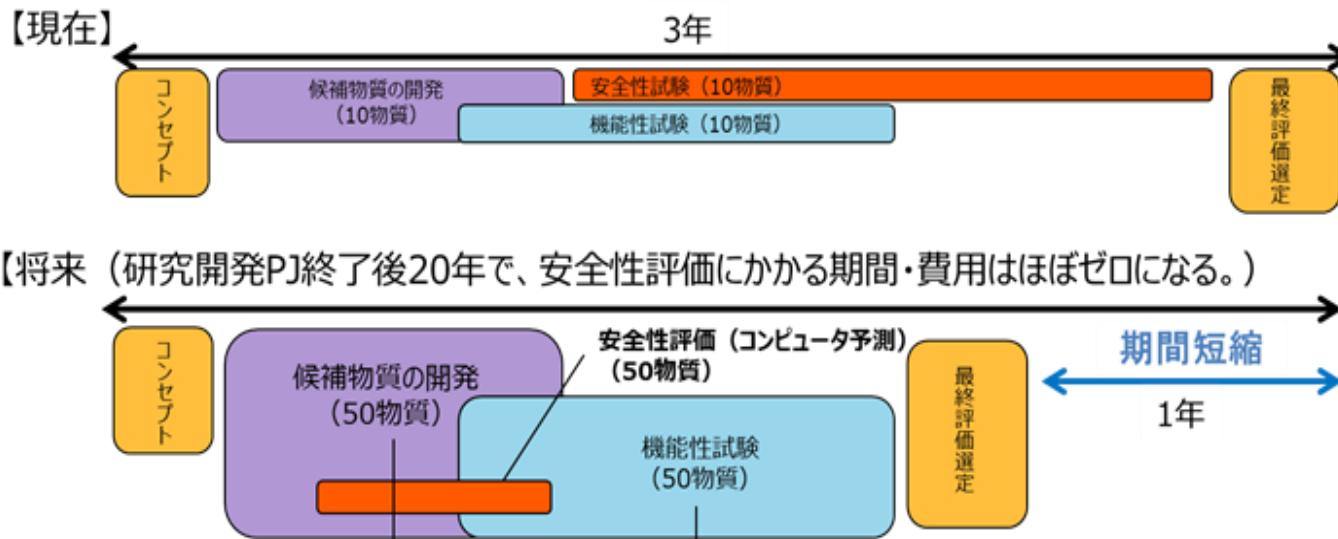
将来の姿

- ◆化学物質の研究開発費の20%を占めるとされる安全性評価に係るコストを大幅に削減。
- ◆また、毒性試験に要する期間を実質的にゼロとし、開発期間の大幅な短縮を可能とする。
- ◆このように安全性評価の効率化を図ることにより、機能性化学物質の開発を促進し、我が国の機能性材料やこれらを使った製品の開発力、提案力の向上を図る。

新規化学物質の開発の流れ

■電気・電子材料用機能性物質の開発例

- ・ 開発期間：3年
- ・ 開発費：数10億円
- ・ 候補物質数：数10物質の候補の中から、最終的に1物質を上市
- ・ 試験数：10件程度の安全性試験を実施



安全性試験費用の削減分で、候補物質開発数と機能性試験数を5倍に増やすことができる。