

## レギュラトリーサイエンスにおけるコンピュータを用いた構造活性予測研究の現状と展望

広瀬明彦

Researches on the *in silico* prediction of structure-activity relationship in the regulatory science sectors

Akihiko Hirose

Requirements of *in silico* toxicity prediction system are increasing in the chemical risk assessment fields, as well as in toxicity prediction at the early stage of the new drug development process. Recent amended chemical registration rules require internationally the risk assessment of huge amounts of existing chemicals. The (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR) models are considered to be most effective tools for the acceleration of toxicity evaluation. In Europe or the United State, several research projects for the development of the (Q)SAR models are ongoing. Following this introduction, four researches on development of *in silico* prediction systems for (Q)SAR in the NIHS are reviewed. These activities must internationally contribute to the integrated chemical risk assessment approaches and/or could assist in the new drug development work.

Keywords: structure-activity relationship, *in silico* toxicity prediction, risk assessment

コンピュータを用いた(定量的)構造活性相関((Q)SAR)モデルの発展は、近年のめざましいコンピュータ性能の進化と相俟って、大型コンピュータを必要とした複雑な計算を机上のパーソナルコンピュータで行うことを可能とすると共に、現実的でなかった生体分子の構造や医薬品などの化学物質との原子レベルでの相互作用を解析することが可能となるなど著しいものがある。これらコンピュータを用いた基盤的な(Q)SAR研究の進展は、基礎生物学的な生体反応の解明だけにとどまらず、応用的には特に創薬開発研究などへの貢献が期待されてきていた。一方、このような*in silico*技術は医薬品や環境化学物質と生体との相互作用により引き起こされる有害影響を説明することにも利用できることは明らかであり、近年、医薬品や化学物質の安全性評価を行う研究者や欧米の規制当局側においてリスク評価に有効的なツールとして利用するための試みが活発化してきている。

2007年より施行された欧州の化学品REACH規制(化

学物質の登録、評価、許可、制限に関する規則)においては、それまでの既存化学物質や新規化学物質の区別を無くし、年間1トン以上製造または輸入される物質すべてについて登録が義務づけられ、製造・輸入量に応じて要求される毒性情報レベルは異なるものの、2018年までに約3万種といわれる既存化学物質の毒性情報を収集、評価することが求められている。しかし、数万種にも及ぶ化学物質すべてに対して要求される毒性試験を行うことは不可能であることは明らかであり、動物愛護の観点も考慮すると時間と費用を費やしてでも*in vivo*毒性試験を継続していくという選択も、社会的な理解を得ることは困難なところである。一方で、動物実験の代替法としての*in vitro*試験法を開発するための国際的な活動も近年活発化しているが、*in vivo*毒性試験よりスループットが高い*in vitro*試験をもってしても、数万種に及ぶ化合物の実測データを収集することは容易ではなく、しかも多様なエンドポイントをすべて代替するための*in vitro*試験の開発には、まだ相当の時間と技術の向上を必要としている段階である。そのため、類似構造に基づく共通の有害影響の可能性を推定することによるカテゴリーアプローチや(Q)SARモデルの適用は必須のものであると考えられている。欧州ではREACH規則への適用を目指した(Q)SAR研究プロジェクト(ToxTree<sup>1</sup>,

To whom correspondence should be addressed:

Akihiko Hirose: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9878; Fax: +81-3-3700-1408; E-mail: hirose@nihs.go.jp

OpenTox<sup>2</sup>, Caesar Project<sup>3</sup>) が進行しており, これらに市販のDEREKやMultiCASEなどのモデルも取り込んで, 既存の毒性試験データベースを基にカテゴリー作成の支援を行うOECD QSAR application toolboxという統合化プラットフォームの開発もOECDのイニシアチブで進行している. 米国では, 大規模な*in vitro*試験データを基にした毒性予測システムの開発を目指したToxCastプロジェクト<sup>4</sup>などのcomputational toxicologyが進んでいるところである. 本特論ではこのような国際的な動向に対応して, 国立医薬品食品衛生研究所の4つの部を中心に行われている(Q)SAR研究を紹介する. これらは, 現状ではまだ欧米プロジェクト等との直接的な連携は行われていないが, 昨年の化審法改正にみられるレギュラトリー分野での国際化に向けて, 今後レギュラトリー分野で最も注目される研究分野の一つとなることは疑う余地はない.

<sup>1</sup> <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools>,

<sup>2</sup> <http://www.opentox.org/>,

<sup>3</sup> <http://www.caesar-project.eu>,

<sup>4</sup> <http://epa.gov/ncct/toxcast/>