ＣＣＳ特集 第２部

毒性試験の費用・期間削減

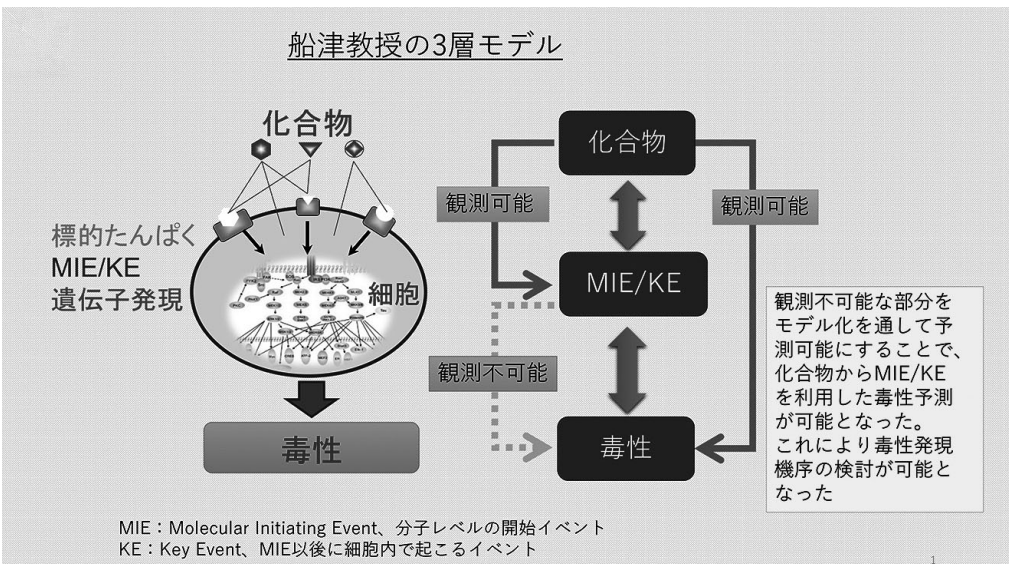
CCS（コンピューターケミストリーシステム）の世界では、化学物質のさまざまな特性や物性の予測が行われるが、なかでも毒性予測は大変ニーズが高い半面、技術的には難しい分野であり、長年の開発にもかかわらず、決定版といえるシステムはいまだ生み出されていない。その意味で、経済産業省プロジェクト「次世代型安全性予測手法の開発」（AI－SHIPSプロジェクト）の成果が注目される。いよいよ最終年度も大詰めとなり、年内にはシステムが完成する予定だ。そのユニークな発想と予測精度の高さで、国際的な評価も高まっている。プロジェクト終了後も、貴重な国の財産として育てて広め、活用を図ることが重要だろう。

毒性予測に関する社会的要請は今後ますます強まると予想される。その背景の一つは、国際的な動物愛護の理念である３Ｒの原則（動物実験の代替、削減、改善）の徹底が求められてきていること。すでに欧州の化粧品分野では、その原料も含めて動物実験が禁止されている。将来的にはあらゆる分野で、動物実験で安全性を評価した化学物質を含む製品は、市場で買ってもらえなくなる可能性もある。

もう一つは、安全性試験にかかる期間と費用が大きな負担になっているという点だ。新規な化合物を開発したとしても、動物実験などを行って安全性を評価するために約３年の期間が必要であり、総研究費の20％ほどがそれに充てられているといわれている。画期的な機能性化学物質を早期に市場投入し、国際競争力を確保するためには、こうした安全性評価プロセスを加速することが重要な要素になる。

ＡＩ－ＳＨＩＰＳでは、一般工業用化学品を対象に、化審法28日間反復投与試験における肝毒性（細胞障害、脂質異常、胆管障害および肝肥大など）とそのリスクの程度、それに加えて血液毒性と腎毒性を予測できるシステムを目指して開発がスタートした。正式名称は、経済産業省研究開発事業「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業『機能性材料の社会実装を支える高速・高効率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知能による次世代型安全性予測手法の開発』」で、２０１７年６月からスタートし、来年３月に期限を迎える。

〈図１〉



「ＡＩ－ＳＨＩＰＳプロジェクト」に注目

年内にシステム完成へ

来年２月に成果報告会

プロジェクトリーダーは、奈良先端科学技術大学院大学・データ駆動型サイエンス創造センターの船津公人特任教授（東京大学名誉教授）で、昭和薬科大学、静岡県立大学、明治薬科大学、名古屋市立大学、産業総合研究所、化学物質評価研究機構、システム計画研究所、みずほリサーチ＆テクノロジーズの９機関が参画。システム開発チーム、インビトロ実験チーム、予測モデル開発チームなどに分かれて研究を進めてきた。昨年にはユーザーコンソーシアムを発足させ、システムのトライアル使用を行ってもらうとともに、改善への要求の声なども聞き、システムのブラッシュアップに反映させた。こちらには民間企業を中心に16社／機関が参加している。

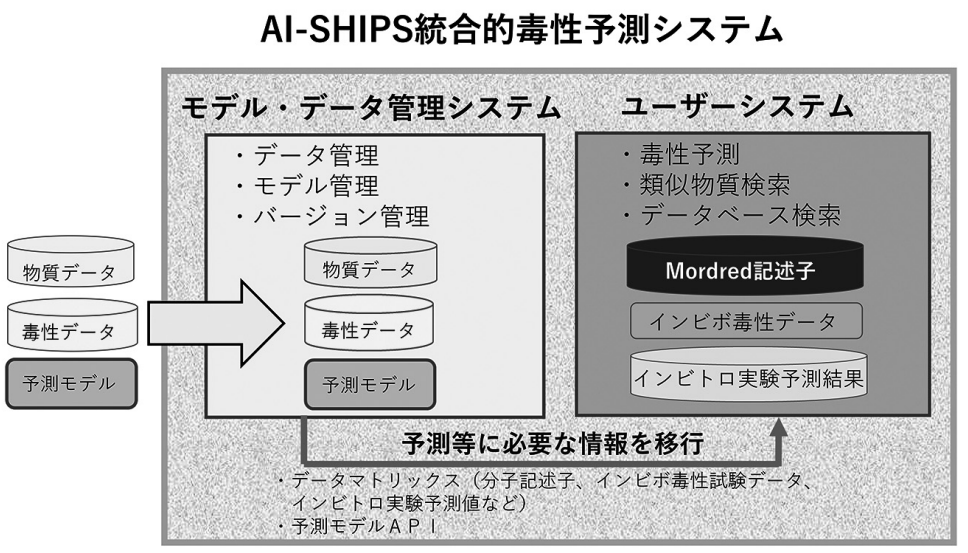
開発はまさに大詰めであり、システムは現時点ではほぼ完成形となっている。11月にはオンライン開催された経済協力開発機構（ＯＥＣＤ）のＱＳＡＲツールボックスマネジメントグループ会合に経産省とともに参加し、ＡＩ－ＳＨＩＰＳを紹介する機会を持った。考え方が画期的であり、操作性もユーザーフレンドリーだとして、この分野の海外の研究者から高い評価を得たという。国内では、来年２月21日に最終成果報告会を兼ねた「ＡＩ－ＳＨＩＰＳシンポジウム」を開催し、大々的に披露する計画である。

世界初の３層モデル搭載

従来の構造活性相関（ＱＳＡＲ）による毒性予測は、分子構造と毒性との関係を直接モデル化したもので、学習に使用したデータセットと異なる系統の化合物に対しては信頼性のある予測ができなくなることが多く、全体としても予測精度は低かった。とくに、どのような理由（機序）で毒性が発現するかがモデルとしてブラックボックスになってしまい、予測結果を手放しで受け入れることは難しかった。これに対し、ＡＩ－ＳＨＩＰＳでは、船津教授が世界で初めて提唱した〝３層モデル〟（別図１参照）を組み込んだところに革新性がある。生体内のＡＤＭＥ（吸収・分布・代謝・排出）を考慮した動態学的アプローチと、遺伝子発現や細胞内のたんぱく質の活性に基づく分子生物反応的アプローチ、さらにＡＩ的アプローチを統合。これにより、毒性発現メカニズムを考慮したＡＯＰ（有害性発現経路）ベースの毒性予測を可能にしている。

まず、化合物の体内での吸収や分布、蓄積、代謝などを生物学的薬物動態（ＰＢＰＫ）モデルで精密に予測。次に、細胞内での核内受容体、ストレス応答パスウェイ、薬物代謝などのさまざまな生化学的イベントを介した機械学習モデルを構築することにより、毒性発現においてキーとなる要因を評価した。化合物が生体分子との間で最初のイベント（ＭＩＥ）を起こし、そのあと毒性発現につながるような生体内のキーイベント（ＫＥ）が発生する。ＭＩＥ／ＫＥはインビトロ（試験管内）試験で観測できるが、最終的な毒性発現はインビボ（生体内）での評価になるため、そのメカニズムを観測することができない。船津教授の３層モデルでは、観測不可能な部分をモデル化によって予測可能とすることで、インビトロ情報とインビボ情報を関係づけることに成功した。つまり、化合物の体内動態を予測するモデル（１層目）と細胞内イベント（インビトロ）の予測モデル（２層目）を結びつけ、最終的に生体（インビボ）での毒性予測モデル（３層目）を構築することができた。これにより、毒性発現メカニズムの検討も可能になるわけで、実際にプロジェクト遂行の過程で、肝毒性のメカニズムに関する重要な発見や示唆が得られたなど、毒性学にも貢献する成果がみられたという。

〈図２〉



毒性発現メカニズム考慮

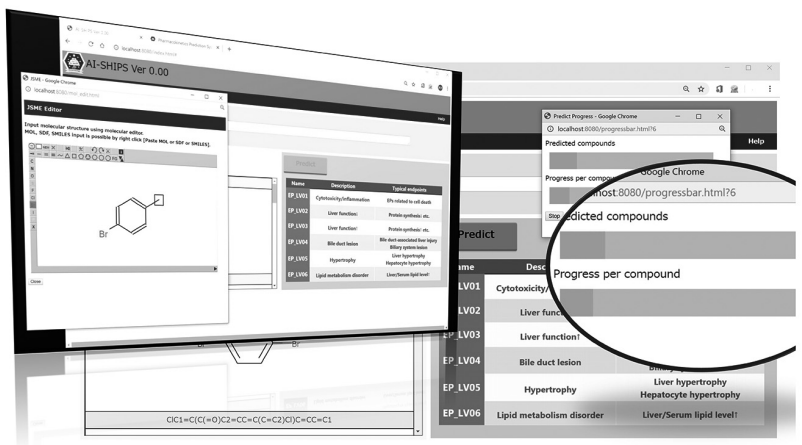
また、複雑な毒性予測モデルを構築するデータを集めるため、大量のインビトロ試験を実施したことも、ＡＩ－ＳＨＩＰＳプロジェクトの際立った点だろう。研究チームは、製品評価技術基盤機構が運営している有害性評価支援システム統合プラットフォーム「ＨＥＳＳ」に登録されている毒性データから約８６０物質をリストアップするとともに、ＲＥＡＣＨ登録情報などからの化合物を追加して合計約２２００化合物の広範囲なデータを学習用に使用した。そして、実際に約３３０物質に対してトータルで46種類のアッセイを実施。こうした実験で得られた大量のデータを利用し、１３０種類の予測モデルが構築されたという。

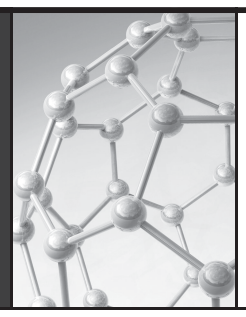
システムの全体イメージを別図２に示したが、大きくモデル・データ管理システムと、利用者が操作するユーザーシステムに分かれている。管理システム側には、企業が独自の物質データや毒性データを登録していくことも可能な作りとなっている。最終的に予測できる毒性モデルは、６つの肝毒性（細胞障害・炎症予測結果、肝機能低下、肝機能亢進、胆管障害、肥大、脂質代謝異常）、腎障害、２つの血液毒性（貧血、凝固異常）となる。予測精度は８割を超えており、悪くても７割以上。従来のシステムよりもかなり高い。とくに、予測のもとになったインビトロ試験データを参照することで、どの体内機序に起因しているかが分かるため、あらためて実験で再評価したい場合でも、効率的に行えるというメリットがある。

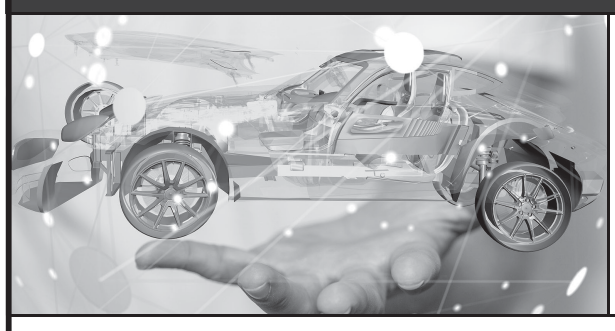
プロジェクトリーダーの船津教授は、「毒性発現メカニズムを考慮した毒性予測という世界初のチャレンジに向け、領域が異なる各機関の先生方の持ち味がうまく組み合わさって、たいへん良いものを作り上げることができた。コンソーシアムに入っている企業の皆さんからの期待も高く、化学産業にとって有用な戦略的ツールになったと思う」と話す。

船津教授はこれまで、ＣＣＳを活用して「何を作るか」「それを実験室でどう作るか」「商業生産としてどう作るか」「それは実際にできたか」という視点で、さまざまな研究とプロジェクトを推進してきた。「同様な言い方をすれば、今回のＡＩ－ＳＨＩＰＳプロジェクトは『それは作ってもいいのか』になると思う。こうして考えると、物を開発するというのは最終的には環境や人への影響を評価することで完結するといえる」とまとめている。

ＡＩ－ＳＨＩＰＳは、経産省プロジェクトによる成果物であり、当初の構想に基づき、高機能化学製品の速やかな市場投入を可能にすることによる化学産業の国際競争力向上という広く高い視点での活用が推進されるべきだろう。最近はマテリアルズ・インフォマティクス（ＭＩ）で目的の機能を有する候補化合物を多く得ることができるようになりつつあるが、毒性予測ソフトでスクリーニングすることによって、有望な材料候補を合理的に絞り込むことが可能。動物実験は早晩禁止されるのが世界の流れであり、欧米の後追いではなく、こうした動きを先取りする形で毒性予測システムの活用に取り組むことが望ましい。経産省には、産業振興の観点からも積極的な旗振りを期待したい。



ソフトウェアで拓く、
マテリアルサイエンスの未来
最先端の技術と機能を有するシミュレーションソフトウェアを提供しています。
独自の技術と長年の実績に基づき、材料開発の現場を支援します。

材料設計支援統合環境
材料設計支援統合システム
MedeA
第一原理計算プログラムVASPに基づき物性推算可能な統合環境
materials design
材料設計支援プラットフォーム
SciMAPS
量子化学計算・分子動力学計算から構造活性相関まで対応した統合環境
SCIENOMICS
Amsterdam Modeling Suite
AMS
量子化学計算ADFや反応分子動力学計算ReaxFFに対応した統合環境
SCM


各種専用ソフトウェア
熱力学物性推算ソフトウェア
BIOVIA COSMOtherm
分子の表面電荷情報に基づき、様々な平衡熱力学物性を算出
DASSAULT SYSTEMES
第一原理電子状態計算プログラム
VASP
密度汎関数法に基づきバンド計算を行うための最も代表的なプログラム
materials design
高精度分子シミュレーション支援ソフトウェア
Direct Force Field
量子計算に基づいた分子力場の開発を支援

量子化学計算ソフトウェア
ADF
有機金属錯体や金属クラスタなどの計算で実績が豊富
SCM
Gaussian
最も代表的な量子化学計算ソフトウェア
Molpro
配置間相互作用法や様々な計算手法を搭載
BIOVIA TURBOMOLE
高速な量子化学計算に定評
DASSAULT SYSTEMES

製品紹介セミナー（Web）開催中
各種ソフトウェアの概要と活用方法など実際のデモを交えて紹介します。
MOLSIS
Molecular Simulation and Informatics Systems
株式会社モルシス
〒104-0032　東京都中央区八丁堀3-19-9 ジオ八丁堀
Tel:03-3553-8030　Fax:03-3553-8031　E-mail:sales@molsis.co.jp
https://www.molsis.co.jp/
※記載の商品名は各社の商標または登録商標です。