

## Integration of read-across and artificial neural network-based QSAR models for predicting systemic toxicity: A case study for valproic acid

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-06-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 久木, 友花 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032790">https://doi.org/10.20780/00032790</a>

## 主論文の要約

Integration of read-across and artificial neural network-based QSAR models for predicting systemic toxicity: A case study for valproic acid

リードアクロス及び人工ニューラルネットワーク QSAR モデルを用いた全身毒性の予測：バルプロ酸のケーススタディ

東京女子医科大学 社会医学系 環境・産業医学分野  
(指導：松岡雅人教授) ⑨  
久木 友花

The Journal of Toxicological Sciences 第 45 巻 第 2 号 95 頁～108 頁  
(2020 年 2 月 15 日発行) に掲載

### 【目的】

現在、動物実験は世界的に縮小傾向にあり、実験動物を用いずに医薬品等の安全性評価を可能にする代替法の開発が求められている。なかでも反復投与毒性や発生毒性を含む全身毒性は、そのメカニズムの複雑さから代替法開発が特に困難な分野である。近年、目的化合物と構造の類似した化合物（類似化合物）のデータから全身毒性を予測する *in silico* 手法としてリードアクロスが注目されているが、既報の多くは主観的な類似化合物の選択やパラメーターの解釈を必要とするため、毒性試験の普及に必須であるガイドライン化が困難となっている。そこで本研究では、無毒性量（NOAEL）を機械的に予測するためのリードアクロス手法を開発した。さらに、代替法による毒性評価は複数の手法を組み合わせることが信頼性を高めるうえで不可欠であるため、過去に著者らの開発した定量的構造活性相関（QSAR）モデルと組み合わせ、体系的な NOAEL の予測が可能かを検証した。

### 【対象および方法】

以下の二つの解析を実施し、値のより低いものを最終的な予測 NOAEL とした。リードアクロス：OECD QSAR Toolbox を用いて構造学的類似化合物を選

出し、公的データベース等からラットでの実測 NOAEL を収集した。さらに、汎用ソフトウェアにて算出可能な複数のパラメーター（物理化学的特性、毒性発現機序に関する特性、代謝性、構造アラート）を用いて毒性学的類似性による絞り込みを行った。最終的な類似化合物の実測 NOAEL のうち、最も低い値を目的化合物のリードアクロスにおける予測 NOAEL とした。QSAR モデル：構造情報を記述子とするニューラルネットワークモデルを用いて、目的化合物の NOAEL を予測した。本研究ではすでに反復投与や発生毒性の NOAEL が知られているバルプロ酸についてケーススタディとして報告する。

## 【結 果】

機械的に選出されたバルプロ酸の構造学的類似化合物 23 個のうち、毒性学的類似性も高い化合物における最小 NOAEL は 200（反復投与毒性）および 100 mg/kg/day（発生毒性）であった。QSAR モデルでの予測 NOAEL は 148（反復投与毒性）および 390 mg/kg/day（発生毒性）であった。これらのうちより低い 148 および 100 mg/kg/day をバルプロ酸の予測 NOAEL として採用した。

## 【考 察】

今回予測された NOAEL は、過去に動物実験により得られたバルプロ酸の反復投与および発生毒性の NOAEL（341 および 100 mg/kg/day）に近い値であり、機械的な解析のみでも NOAEL は予測可能であることが示唆された。また、類似化合物の一部はバルプロ酸と同様の毒性所見を示しており、定性的な毒性予測も可能であると考えられた。

## 【結 論】

本研究にて開発したリードアクロスおよび QSAR モデルを組み合わせた体系的な評価により、バルプロ酸の NOAEL の高い予測性が示された。