

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	化学構造情報及びインビトロ試験情報を利用した類似性評価に基づく 新たな薬剤性肝障害予測手法の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名	薬学部・客員共同研究員	氏名	竹下 潤一
		所属・職名	薬学部・客員共同研究員	氏名	佐々木 崇光
		所属・職名	薬学部・客員共同研究員	氏名	清水 佑記
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一

講演題目	化学構造情報及びインビトロ試験情報を利用した類似性評価に基づく 新たな薬剤性肝障害予測手法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>薬剤誘発性肝障害 (drug-induced liver injury: DILI) は、医薬品の開発及び販売中止の主要な原因であるが、その発現機序の全容は解明されていない。創薬過程では、これまでの知見に基づいて選択されたインビトロ及びインビボ試験により DILI リスクが評価されている。しかし、非臨床試験で問題がなかった医薬品候補化合物が臨床試験で肝障害を生じることがあり、新たな DILI 評価手法の開発が依然として求められている。</p> <p>複雑な毒性を予測する手法の一つに、毒性が既知の物質との類似性を基に毒性を予測するリードアクロスと呼ばれる手法がある。当研究室でも反復投与毒性や発がん性など複雑な毒性の予測を目指してリードアクロスに関する研究を進めているが、この手法が DILI の評価にも利用できるのではないかと考え、本研究では、インビトロ試験とインシリコ手法を統合したリードアクロス手法を利用した、新たな DILI リスク評価手法の開発を目的とした。</p> <p>被験物質として米国 FDA の DILIRank データセットから DILI 誘発性薬物 213 種と非 DILI 誘発性薬物 74 種を選択し、HepG2 細胞を用いた細胞傷害性試験及びハイコンテント解析を実施した。また、10 種のヒト P450 分子種及び UGT 阻害作用をインビトロで評価した。分子記述子を alvaDesc で計算し、計量的記述子を用いて物質間のユークリッド距離を算出した。リードアクロスでは、類似物質の DILI 陽性率がデータセットの陽性率より高い場合に被験物質を DILI 陽性、低い場合に陰性と判定した。</p> <p>解析にあたり、分子記述子とインビトロ試験に関する多数の変数が存在するため、統計学的に DILI との関連が認められた 45 種のインビトロ試験変数、46 種の分子記述子を選択し、①分子記述子のみ、②インビトロ試験データのみ、③分子記述子とインビトロ試験データ、の 3 条件でリードアクロスを行った。この時、物質間の全距離の分布の第一四分位付近の値を中心に閾値を変動させ、各被験物質について、閾値以内に存在する物質を毒性予測に用いる類似物質として選択した。その結果、設定した閾値により若干異なったが、①の条件で得られた balanced accuracy (BA) が大きく、第一四分位の値を物質間距離の閾値とした場合には感度、特異度、一致率、BA はそれぞれ 0.489、0.833、0.569、0.661 であった。よって、リードアクロスによる DILI 予測では、分子記述子のみ又はインビトロ試験データのみである程度の予測精度が得られることが示された。今後は、使用する変数や条件のより詳細な検討を進めて、精度の向上を目指す。また、他の化学物質クラスでの検討も実施する。</p>