

〈一般論文〉

In silico 安全性予測システムの開発 皮膚アレルギー性および反復投与毒性予測モデルの開発

上月裕一*, 山口雅彦

Development of an *in silico* Prediction System for the Risk Assessment of Chemicals Development of Prediction Models for Skin Sensitization and Repeated Dose Toxicity

Hirokazu KOUZUKI*, Masahiko YAMAGUCHI

(Accepted: February 13, 2009)

Abstract

In order to develop a prediction system for the safety of chemicals, many attempts have been made by examining the structure-activity relationships. The results, however, were not always satisfactorily enough in view of predictability when it is assumed that they are used in actual situations. In the present study, therefore, we have attempted to develop an *in silico* prediction system enabling the risk assessment of cosmetic raw materials by combining a molecular orbital calculation method and an artificial neural network system. Local lymph node assay data on 101 samples were collected from past publications using a skin sensitization data base, and 28-day repeated oral dose toxicity data on 366 samples were collected from the global information network on chemicals data base (<http://www.db.mhlw.go.jp/ginc/index-j.html>). Heat of formation, charges of hydrogen atom (Sum H), polarizability α and polarizability γ were obtained from molecular orbital calculations as descriptors to predict the skin sensitization. Charges of nitrogen atom (Sum N), total energy, heat of formation and ionization potential were obtained as those to predict the repeated dose toxicity. A neural network system was employed for the analysis. Consequently, it was found that the predictability for the assessment of skin sensitization positive or negative by using a leave-one-out cross-validation method was 88%, indicating a suitable prediction model. By using leave-one or some-out cross-validation methods, it was also shown that the neural network model can predict EC3 for skin sensitization and no-effect level (NOEL) for repeated oral dose toxicity with reasonable accuracy (root mean square errors were 0.604 and 0.533, respectively). The above results suggest that their combinational use will enable us not only to predict the toxicological potential of the cosmetic raw materials but also to make the risk assessment possible.

Key words: *in silico*, molecular orbital, artificial neural network, risk assessment, QSAR.

1. 緒 言

これまで化合物の安全性を予測するため、定量的構造活性相関 (quantitative structure-activity relationship; QSAR) を用いた多くの検討がなされてきた。しかしながら、実際の利用を考えた場合、それらの多くは予測性の観点において、必ずしも満足できる結果が得られなかった。その理由として、以下の点が考えられる。

1) 対象とする化合物の構造を表現する数量である記述子として、化合物の原子や部分構造に着目し、それらの有無や個数等の情報しか用いていないこと

2) 化学物質による毒性は生体の複雑な機構により引き起こされるため、従来用いられてきた重回帰分析等の線形解析モデルでは単純に説明できないこと

3) 化学物質の毒性ポテンシャルを予測する検討が多く、リスクアセスメントには使用できないこと

近年、生体の複雑な機構を解明する手法として、ニューラルネットワークが期待されている。本システムを簡単に説明すると、神経伝達の仕組みを人工的に模倣した数理的モデルで、階層型ニューラルネットワークは入力層、中間層、出力層の3層で構成される。実際には入力層に予測するための説明変数を入力し、出力層には予測したい目的変数を提示させ、学習を行いながらニューロン間の結合の荷重を決定し、説明変数と目的変数の関係を明らかにするシステムである (Fig. 1)。本システムを用いると複雑な現象をモデル化することが可能となり、筆者らはこれまでに、ニューラルネットワークを用いて、媒体を考慮した経皮吸収予測モデルの開発を

* 資生堂リサーチセンター
〒236-8643 横浜市金沢区福浦 2-12-1
連絡先 E-mail: hirokazu.kouzuki@to.shiseido.co.jp

* Research Center, Shiseido Co., Ltd. (2-12-1 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-8643, Japan)