

令和元年度
構造活性相関報告書

令和2年2月7日

目 次

標題	i
目的	i
厚生労働省担当課	i
試験施設及び運営管理者	i
実施関係者一覧	ii
実施責任者の署名、捺印及び日付	ii
運営管理者の署名、捺印及び日付	ii
本文	iii
別添		

標題

構造活性相関報告書

目的

令和元年度以降の試験物質を国において選定するための参考とするため、厚生労働省担当官が示す物質について入力用データを作成し、構造活性相関に関するモデルによる変異原性の推計相関を行った。厚生労働省担当官からは計 278 物質が提示され、推計相関を行った。

厚生労働省担当課

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

独立行政法人労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター
神奈川県秦野市平沢 2445
所長 菅野 純

構造活性相關報告書

本文

本文目次

	頁
I 構造活性相関の計算のための 278 物質	1
II 構造活性相関のモデルによる発がん性の推計計算に用いた 3 種のソフトウェア ...	1
II-1 DEREK	1
II-2 CASE Ultra	1
II-3 TIMES	1
III 方法	2
IV 結果	2
V まとめ	4

I. 構造活性相関の計算のための 278 物質

構造活性相関の計算のための 278 物質について、別添に示した。

II. 構造活性相関のモデルによる発がん性の推計計算に用いた 3 種のソフトウェア

II-1. DEREK

化合物の構造からその毒性を予測する知識ベースのエキスパートシステム。

他の毒性予測プログラムのように、統計解析的な手法を用いた定量的毒性予測ではなく、知識ベースにより定性的毒性予測を行う。ここで用いられる知識ベースは、毒性のある化合物から共通のルールを導き出し、作成されている。

予測する化合物の構造を入力すると、その構造 (部分構造) が知識ベースに入っていた場合、毒性予測の根拠となる部位がカラーで提示され、毒性ありと判定される。

II-2. CASE Ultra

化合物の薬理学的および毒性学的な性状を予測できる独自の CASE 理論に基づいて FDA と共同開発されたシステム。実験済みのデータからコンピュータが統計的・化学的に最適化された高度なデータベースを作成し、そこから活性値を判断する。CASE Ultra には、さまざまな毒性に応じたデータベースが 150 種類以上入っている。

予測する化合物の構造を入力し、対応するデータベースを選択してテストを開始すると、CASE Ultra プログラムは化合物がその構造式内に Biophore (生物活性と統計的に関連性が認められた化合物の部分構造) を持つか検索する。Biophore が見つければ活性あり、見つからなければ不活性とみなす。

Biophore が見つかった場合、Modulator (Biophore だけに帰属する活性と比べて、活性を著しく増大または低減する化学構造または物理化学的性質) を探し、それらの複合的反映により、生物活性 (毒性) が予想される。

II-3. TIMES

ブルガリアのブルガス大学の Mekenyan らはルールベースと統計ベースのハイブリッド型の(Q)SAR モデルを開発した。このモデルは同大学が販売提供する TIMES ソフトウェアに組み込まれている。変異原性(Q)SAR モデルには、構造アラート、それ以外の分子構造の影響を説明するための修飾因子とともに、DNA と構造アラートとの相互作用メカニズムが含まれている。このメカニズムは学術文献情報から抽出される。構造アラートの決定には専門的知識 (ルールベース) が利用され、変異原性の予測には統計ベースのパターン認識法 (Mechanism-based common reactivity pattern; COREPA) が使用されている。変異原性用の COREPA モデルは、分子の 3D 立体構造と電子構造の包括的記述子と特定の警告グループに関連した局所反応性パラメータを併用している。TIMES は、代謝経路に基づく肝代謝シミュレーターを備えている (Tissue Metabolite Simulator; TIMES)。このモデルで使用したトレーニングセットの化学物質は、代謝活性化なしで変異原性を持つもの、代謝活

性化後に変異原性を持つもの、および代謝活性化の有無を問わず変異原性が無いものに分類される。クエリー化合物をラット S9 存在下でのエームス変異原性を予測すると、化合物の代謝マップとともに、変異原性を持つと予測される代謝物を表示してくれる。他に、代謝の役割が考慮されるモデルがほとんどないことから、これは TIMES の最大の利点である。代謝の予測には既存の文献データから得られた薬物代謝に関する変換率の情報を用いられる。また、データがない場合は組み合わせアルゴリズムを用い、既知の代謝マップを適合性が最も高い変換確率に書き換える。

III. 方法

構造活性相関の結果の判定は、DEREK、CASE Ultra、TIMES の それぞれを用いて推計相関を行い、3 手法による予測結果（「+」又は「-」）のうち多数のものを最終的判定とした。ただし、「予測不能」がある等により「+」と「-」が同数の場合は、「+」を最終的判定とした。

IV. 結果

判定	Derek	CaseUltra	TIMES	結果
ポジティブ (+)	44	52	8	38
ネガティブ (-)	207	178	28	214
構造不明				26
合計				278

ポジティブの化合物 (38 物質)

No.	CAS 番号	物質名
1	18171-19-2	(3-クロロプロパン-1-イル)ジメトキシ(メチル)シラン
2	25014-41-9	ポリアクリロニトリル
3	25038-72-6	塩化ビニリデン・アクリル酸アルキルエステル共重合体
4	25646-71-3	N-[2-(4-アミノ-N-エチル-3-メチルアニリノ)エチル]メタンスルホンアミドの硫酸エステル化物
5	25722-45-6	2,5-Furandione, polymer with 1-propene
6	26386-88-9	ジフェニルホスホリルアジド
7	26762-92-5	メントンヒドロペルオキシド
8	28768-32-3	N,N,N',N'-テトラキス(オキシラン-2-イルメチル)-4,4'-メチレンジアニリン
9	40027-50-7	N,N-ビス(2,3-エポキシプロピル)-o-トルイジン
10	40567-16-6	2-(2,4-ジ-tert-ペンチルフェノキシ)ブタノイル=クロリド

11	52234-82-9	2-[(3-aziridin-1-ylpropionyl)methyl]-2-ethylpropane-1,3-diyl bis(aziridine-1-propionate)
12	53988-10-6	メチル-2-メルカプトベンゾイミダゾール
13	63738-22-7	N,N'-[1,3-フェニレンビス(メチレン)]ビス[ビス(オキシラン-2-ルメチル)アミン]
14	65992-66-7	1,3-ビス(N,N-ジグリシジルアミノメチル)シクロヘキサン
15	68037-39-8	Ethene, homopolymer, chlorinated, chlorosulfonated
16	68541-56-0	ブロモフェノール・ホルムアルデヒド重縮合物のエピクロルヒドリンによるグリシジルエーテル化変性物
17	68928-70-1	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dibromo-, polymer with 2,2'-[(1-methylethylidene)bis[(2,6-dibromo-4,1-phenylene)oxymethylene]]bis[oxirane]
18	106899-94-9	1,2-Ethanediamine, N1-(2-aminoethyl)-, polymer with aziridine
19	97-97-2	2-クロロ-1,1-ジメトキシエタン
20	114772-54-2	4'-(ブロモメチル)ビフェニル-2-カルボニトリル
21	5026-74-4	N,N-ビス(2,3-エポキシプロピル)-4-(2'3-エポキシプロポキシ)アニリン
22	2043-57-4	1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-トリデカフルオロ-8-ヨードオクタン
23	30171-80-3	2-[[ジブromo(メチル)フェノキシ]メチル]オキシラン
24	2549-51-1	モノクロロ酢酸ビニル
25	4080-98-2	ドデカンジオヒドラジド
26	17832-28-9	4-(ビニルオキシ)ブタノール
27	112-77-6	n-アルカノイル(又はn-アルケノイル)(C=18~24)=クロリド
28	86728-85-0	エチル=(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブタノアート
29	1711-06-4	3-メチルベンゾイルクロリド
30	312-94-7	2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル=クロリド
31	876-08-4	p-(クロロメチル)ベンゾイル=クロリド
32	85095-61-0	1,1,1',1'-テトラメチル-4,4'-(メチレンジ-p-フェニレン)ジセミカルバジド
33	13080-86-9	2,2-ビス[4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]プロパン
34	61128-46-9	4,4'-[イソプロピリデンビス(p-フェニレンオキシ)]ジフタル酸二無水物・m-フェニレンジアミン重縮合物
35	14239-68-0	ジエチルジチオカルバミン酸塩(Cd, Zn, Ca)
36	2897-60-1	(グリシジロキシアルキル)メチルジアルコキシシラン[アルキル(C1~3),アルコキシ(C1~2)]
37	2155-94-4	ジ(又はモノ)アリルモノ(又はジメチル)アミン

38	2095-06-9	N,N-(ジグリシジル)アニリン
----	-----------	------------------

また、これ等の結果の詳細は別添に示した。

V. まとめ

令和元年度、厚生労働省担当官が示す物質について入力用データを作成し、構造活性相関に関するモデルによる変異原性の 278 物質について推計相関を行った。構造活性相関の結果の判定は、DEREK、CASE Ultra、TIMES のそれぞれのソフトウェアを用いて推計相関を行い、3 手法による予測結果（「+」又は「-」）のうち多数のものを最終的判定とした結果、38 物質がポジティブで、214 物質がネガティブ、26 物質が構造不明であった。