



内分泌活性物質に関する情報源およびデータベース

DGENV と JRC の行政協定 070307/2010/571177/D3 における現状調査
(JRC Ref. CT 31854)

P. Castello, A. Worth

JRC-IHCP の使命は、化学品・食品・消費者製品に関する EU 法制化の枠内で消費者の利益と健康を守るため、リスク・ベネフィット分析、トレーサビリティの解析などを含む科学的・技術的支援を提供することである。

ヨーロッパ委員会
共同研究センター
健康および消費者保護局

連絡先
E-mail: paolo.castello@ec.europa.eu
Tel.: +39.0332.786094
Fax: +39.0332.789963

<http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/>
<http://www.jrc.ec.europa.eu/>

法的注記
ヨーロッパ委員会、および同委員会の代理者はいずれも本刊行物の使用目的に対して責任を負うものではない。

Europe Direct は、ヨーロッパ連合に関する様々の疑問への回答を見出すことを支援するサービスです。

無料電話番号(*):
00 800 6 7 8 9 10 11

(*) 携帯電話会社によっては 00 800 番号への通話が不可能または有料である場合があります。

ヨーロッパ連合に関してはインターネットで詳細な情報が得られます。
Europa サーバー <http://europa.eu/> からアクセスできます。

JRC 63409

Luxembourg: Office for Official Publications of the European Union
©European Union, 2011
出典を明記すれば複製は自由です。

目次

要約	4
1 はじめに	5
2 EAS に特化した情報資源	6
2.1 データベース	6
2.1.1 DG Environment database	6
2.1.2 Endocrine Disruptor Knowledge Base (EDKB)	6
2.1.3 Endocrine Disruptive Priority-Setting Database (EDPSD v.2)	7
2.1.4 Relational Database of Information on Potential Endocrine Disruptors	7
2.1.5 Genetic, Reproductive & Development Toxicity, & Carcinogenicity DB	7
2.2 ソフトウェアツールおよびコンピュータモデル	8
2.2.1 コンピュータによる方法とソフトウェアツール	8
2.2.2 内分泌関連効果の <i>in silico</i> モデリング	9
2.2.3 <i>in silico</i> による予測の規制への利用	9
2.3 ウェブサイト	15
3 ヒントとなる可能性のあるその他の情報	16
3.1 IT システム	16
3.1.1 Global Portal to Information on Chemical Substances (eChem Portal)	16
3.1.2 EU Pesticides データベース	16
3.1.3 EndoNet データベース	16
3.1.4 Comparative Toxicogenomics Database (CTD)	16
3.1.5 Effectopedia	17
3.1.6 OpenAire	17
3.2 概念	17
3.2.1 Toxicological Priority Index	17
4 結論	20
5 文献	21

要約

共同研究センター健康および消費者保護局(JRC-IHCP)は 2010 年 9 月に DG Environment (DG ENV)より、物質優先度リストの作成およびその拡張による内分泌活性物質に関するウェブベース情報システム (EAS ポータルサイト) の構築の作業を引き継ぐよう要請を受けた。

これを受けて IHCP は 2010 年 9 月～2011 年 1 月の間に、内分泌活性物質(EAS)に関する世界の(IT)情報源の現状を調査した。調査には文献とインターネットの両方を利用したほか、直接的または潜在的に EAS に関係する情報システムを運営または利用している各種機関との直接接触も行った。

データベースに関しては 5 つのシステムが見出された。これらはそれぞれ固有の構造、インターフェース、目的を持っており、目的としては文献調査または実験的スクリーニングで得られた *in vivo* および *in vitro* データを収録するものから、コンピュータ的方法による優先度設定のためにデータを収集するものまで様々なものがある。ソフトウェアツールおよびコンピュータモデルに関しては、核内ホルモン受容体(NR)結合および内分泌活性のモデル化の例がいくつかあるが、十分に特徴づけの行われた化学物質を対象とする「古典的」な研究は、最終的効果と分子的開始イベントおよび作用機序とを結びつけることを目指す研究によって補完されなければならない。最後に、特に EAS に限定されないいくつかの IT システムと概念的アプローチも、EAS データベース/ポータルサイトの有用な機能を探究するための参考として検討した。

以下に述べる調査は現時点では網羅性を目指しておらず、また本稿に示すコンセプトのすべてを将来のポータルサイトで実現することを求めるものでもない。EAS ポータルサイト・プロジェクトではその全期間にわたって広域調査を継続する。

しかしながら、この最初の調査からも以後のプロジェクト推進に役立つ予備的な結論を引き出すことができる。この結論は 2010 年 10 月にイスプラで開催された関係者ワークショップで提起された提案に沿ったものである。特に新システムのユーザー（研究者か規制担当者か、あるいはその両者か）を事前に明確に定義しておかなければならない。またオールインワンのソフトウェアを開発するよりも、システムを補完的な IT ツールや資源と相互運用可能とするのが理想的である。

1 はじめに

内分泌活性物質(endocrine active substance, EAS)がヒトの健康および環境に及ぼす悪影響が1990年初頭から懸念されるようになった。このような懸念に対して、米国EPAは1995年、欧州委員会は1996年に国際ワークショップを開催し、EASの主な影響を確認し研究戦略を確立することを試みた(Kavlock et al., 1996; Weybridge 1996)。このワークショップの結果として米国では内分泌攪乱物質に関する多年度計画(2000~2012年度)、EUでは内分泌攪乱物質(endocrine disruptor, ED)に対する共同体戦略(EC, 1999)が策定された。両計画とも、その第一歩はEDの可能性のある化学物質を特定すること(優先度リスト)、およびその作用機構を詳細に研究することであった。この2つの行動を実行するために、データベースとモデルの開発が促進され、その結果公開・商用を含めEASに関する各種の情報およびモデル化資源が生まれた。

EUの共同体計画においては、内分泌攪乱の可能性のある428物質の学術データを収録したデータベースが開発された。これは規範ないしその準備として用いられるものではない(2.1.1項を参照)。2010年9月にIHCPはDG Environment (DG ENV)より、このデータベースの内容を新しいITシステムに移行するよう要請を受けた。このシステムは下記を目的として設計・構築されるものである。

- － www から容易に参照できること (ウェブベースのITツール)
- － 新しい知見(研究結果)が利用可能になったとき、それをアップロードできること
- － その他の資源(データベース、モデル化ツール)へ容易にアクセスできること

JRCの現在の指向は、モジュール方式で新しいシステムを開発することである。最初に中核となるITアプリケーション(以後EASデータベースという)を開発しなければならない。この上に第2段階としてハブとなるウェブインターフェース(以後EASポータルサイトという)を構築し、上記データベースとその他の情報資源のいずれにもアクセスできる単一のウェブサイトとする。新ITシステムの開発に先立って、内分泌攪乱物質に関する情報源の現状を調査する必要がある。これにより新データベースに対して補完的と考えられる情報源が見出されれば、EASポータルサイトからのアクセスを可能にすることが考えられる。

本稿では次の3種の情報資源を検討する。

- － 内分泌攪乱物質のデータを含む既存データベース
- － ソフトウェアツール、コンピュータモデル
- － 特にEASを対象としていないが新データベースの設計に参考となり得るITシステム、または概念的アプローチ

2 EAS に特化した情報資源

2.1 データベース

インターネットを注意深く調査した結果、EAS に特化したデータベース 5 種が見出された。それらの特徴を以下で簡単に述べる。

2.1.1 DG Environment database

1999 年 12 月、欧州委員会は「内分泌攪乱物質(ED)に関する共同体戦略」(EC, 1999)を採択し、短期・中期・長期の行動を定義した。短期的行動の中核は、内分泌攪乱における役割を更に評価すべき物質の優先度リストを作成することである。2000~2007 年の期間における 4 つの契約研究(BKH & TNO, 2000; Johnson & Harvey, 2002; Okkerman & van der Putte, 2002; Petersen et al., 2007)の結果に基づき、内分泌攪乱の可能性のある 428 物質について、入手可能な科学的データのデータベースが構築された。このデータベースは規範ないしその準備としての意味を持つものではなく、DG ENV のウェブサイトから無料でダウンロードできる(EC, 2002-2007)。技術的には Microsoft Access によって構築されている。このデータベースの主眼は化学物質の毒性値（内分泌関連、全身関連とも）にあるが、物理化学的性質や EUSES の結果が示されている物質もあり、33 の物質については内分泌活性についての結論も記されている。ヒトの健康および環境の両方に関係する毒性データも収録されている。データベースの構造は比較的簡単であり、情報のかなりの部分がフリーテキストのフィールドに含まれ、十分組織化されていない。このため各試験に対するレコードは読みやすいが、検索の可能性は著しく限定されている。更新が外注しない限り困難であることは、このデータベースの新プラットフォームへの移行が計画された理由の一つである。

2.1.2 Endocrine Disruptor Knowledge Base (EDKB).

米国の国家科学技術委員会は内分泌攪乱物質に関する 1995 年の報告書で新しいデータベースの必要性を認めた(Kavlock et al., 1996)。更に FDA は内分泌攪乱物質に関する実験データ (in vitro および in vivo) と引用文献を 1 ヶ所へのアクセスで利用できるような情報システムの開発計画を発足させた(Ding et al., 2010)。このデータベースは Endocrine Disruptors Knowledge Base (EDKB)と名付けられ、優先度の設定と(Q)SAR モデルの開発を助けることを目的としており、十分に成功したと報じられている。

技術的には EDKB は FDA のウェブサイト (<http://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools>)で利用できるクライアント・サーバ型のアプリケーションであり、Java のフロントエンドと、データを保持する ORACLE データベースとから成っている。1800 以上の化学物質に対する 3257 件のレコードが存在する (2010 年 2 月現在、現在なお増加中)。多くの物質について複数の異なる試験からのデータが示されている。EDKB の収録データの概要を表 1 に示す。

表 1 FDA EDKB のデータ収録概況 (Ding et al., 2010 による)

試験の種類	レコード数	標準物質	エンドポイント**
ER 結合	616	エストラジオール(2.0)*	RBA
AR 結合	230	R1881 (2.0)	RBA
子宮肥大	1707	エストラジオール(2.0)	RP
細胞増殖	160	エストラジオール(2.0)	RPP
レポーター遺伝子	544	エストラジオール(2.0)	RP

*カッコ内の数値は標準品の活動度の対数

** RBA : 総体的結合親和力、RP : 相対効力、RPP : 相対増殖能

システムインターフェースは極めてユーザーフレンドリーなもので、6 つの構成要素から成

っている。

- 表形式の化合物データリスト：主要情報（化合物名、エンドポイント、試験名、種の系統、構造、CAS 登録番号、文献）をスプレッドシート形式で表示。この表でデータベースの内容全体も、質問式によって選択した部分も見ることができる。
- 化合物の相対効力の常用対数を可視化するグラフ表示
- 検索パネル：構造、化合物名、化学式、分子 ID（CAS 登録番号など）、試験の種類による検索が可能
- 表から選択した任意の化合物の構造式のグラフ表示
- 1つの化合物に関するすべての情報の要約を示す more info ボタン（メイン画面の情報表示に含まれない場合もある）
- 各化合物から他の（無料）データベース（TOXNET, Cactus, ChemIDPlus, ChemACX など）へのリンク

2.1.3 Endocrine Disruptive Priority-Setting Database (EDPSD v.2)

米国 EPA は 1996 年の食品品質保護法 (Food Quality Protection Act, FQPA) の要求に応じる形で、エストロゲン機能を攪乱する能力を持つ化合物のスクリーニングと試験のプログラムを実施するため、内分泌攪乱物質スクリーニングおよび試験諮問委員会 (EDSTAC) を設立した。EDSTAC の勧告事項の一つが、EPA の内分泌攪乱物質スクリーニングプログラムにおいて、化学物質の選択と優先順位設定を支援するツールとして内分泌攪乱物質優先順位設定用データベース (EDPSD) を構築することであった (Walker et al., 2003)。

現在はこのデータベースの第 2 バージョンが供用されている。14 万件の化学物質が収録されており、曝露データ (既存のモニタリングデータなど)、毒性データ、生産・商品化データ、および運搬・輸送関係の性質を用いて 4 つのカテゴリー (曝露関連、効果関連、曝露・効果の組み合わせ、特定の優先度) が設定されている。曝露関連カテゴリーには、データベース中の物質のエストロゲン受容体結合親和性を予測する 2 つのモデルに基づいた QSAR コンパートメントが含まれている。

このシステムではコンパートメント (生殖毒性、食品・飲料水中の物質、モニタリングデータなど) によって順位付けのシナリオや適切な重みの選択が異なってもよい。データベースからの出力結果は各コンパートメントにおける順位を反映した化合物リストである。

技術的には、このデータベースはフロントエンドに Visual Basic 6.0 を、バックエンドに Microsoft Access97 を、レポートに Seagate Crystal Reports 7 を用いて開発されたマルチユーザーのクライアント・サーバ型システムである。

2.1.4 Relational Database of Information on Potential Endocrine Disruptors

REDIPED データベースは 2002 年に開発されたもので、CD-ROM として市販されている (Cranfield University, 2002)。Access で作成されており、約 79 種の内分泌活性物質に関する情報が収録されている。デモ版がウェブサイト <http://www.silsoe.cranfield.ac.uk/ieh/databases/rediped.html> からダウンロードできる。このデータベースには化学物質同定情報、物理的性質、生産量、用途、規制、曝露原因、曝露評価、環境での運命 (蓄積、分解)、生物学的活性 (QSAR 活性、in vitro および in vivo 活性、結合能、相対効力、一般的毒性効果) が文献と共に収録されている。データは既存データベース (Biosis, CA Search, Cancerlit, Embase, Medline, Scisearch, Pascal, Toxline) から収集されたものである。

2.1.5 Genetic, Reproductive & Development Toxicity, & Carcinogenicity DB

米国 FDA の医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research) の開発になるもので、7067 種の物質について生殖毒性データの所在が Excel のスプレッドシートとして <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm092217.htm> で公開されている。実際の試験結果は示されていない。

2.2 ソフトウェアツールおよびコンピュータモデル

EAS ポータルサイト・プロジェクトでは、*in silico* アプローチによる毒性予測の現状を概観することが二つの意味で重要である。すなわち一つには EAS データベースに生物学的実験データ、構造、その他コンピュータモデルの有力な基礎となるディスクリプタが収録される予定であり、また一つには計算機予測モデルを含む IT システムに容易にエクスポートできる形式でデータを検索・ダウンロードできるように、データベースのインターフェースを構築する必要があるからである。2010 年 10 月 21～22 日にイスララの JRC で開催された「EU EAS データベースに対する関係者の要求」ワークショップ(Berggren et al., 2011)において、EU の研究者からデータを物質ごとに検索しダウンロードするのではなく、一括してエクスポートできるようなシステムが必要との発言があった。この項では EAS に関連するソフトウェアやモデルを簡単に概観する。詳細は JRC の最近の刊行物その他に記載されている(JRC, 2010; Fuat Gatnik & Worth, 2010; LaPenna & Worth, 2010)。

2.2.1 コンピュータによる方法とソフトウェアツール

コンピュータによる予測法、いわゆる「無試験法」は、化学物質の性質（生物学的活性を含む）がその固有の本質によって定まり、したがって分子構造からの直接予測や活性が既知の類似化合物からの推定が可能であるとの前提に立っている。このような方法には定量的構造活性相関(QSAR)モデルや、それほど形式化されていない化学的グルーピングおよびリードアクロスの方法が含まれる。「QSAR 解析」というとき、構造活性相関(SAR)の開発・利用や、その種のモデルを用いるコンピュータによるツール（エクスパートシステムを含む）を含むものと解される¹。

¹ SAR は分子構造（ないし部分構造）と、ある生物学的活性の存在または欠如、あるいは他の部分構造に由来する生物学的活性を変化させる能力との定性的な関係である。QSAR は、ある分類または定量的な生物学的活性（毒性など）と、活性の予測に用いられる何らかの分子のディスクリプタとの間の定量的関係である。QSAR 解析の形式化された方法だけでなく、物質の分類と比較による、それほど形式化されていない方法でも化学的性質やエンドポイントの推定が可能である。たとえば分類によるアプローチは、QSAR 解析結果の補強や、適当な QSAR が無いときの推定データの作成（および欠如データの補充）に利用することができる。最後に、エクスパートシステムは専門的知識に基づいて予測を行うコンピュータ用ツールと定義され、データの補強に手掛かりを与えることも多い。

コンピュータによる方法は政府の規制当局、国際的諮問機関、企業のいずれでも利用されているが、JRC が EFSA との食品安全分野のサービスレベル協定に基づいて 2009 年に行った調査(JRC, 2010)によれば、利害関係者の多くはコンピュータによる方法を定常的には利用しておらず、その主な理由は専門能力の不足であった。しかし経験の蓄積のある団体も存在し、内部専用のアプローチを開発している。現状はこのようなバラツキがあるが、コンピュータ用ツールが規制目的の評価や意思決定を支援する有用なツールであるとの認識は広く共有されている。

(Q)SAR モデルを適用する最も容易かつ整合的な方法は、ユーザーインターフェースを介して利用できる既成ソフトウェアを利用することである。物理化学的性質、毒性エンドポイントその他の生物学的効果、環境中および生体中の運命を予測するための多様なソフトウェアツールが利用でき、1 つのソフトウェアパッケージで複数の性質やエンドポイントが予測できるのが普通で、新モデルの開発や新知見の追加が可能なものもある。毒性エンドポイントの予測が可能で内分泌攪乱に関連して利用できるソフトウェアツールの概観を、簡単な説明とともに表 2 に示す。毒性予測用ソフトウェアツールの詳細な調査については Fuat Gatnik と Worth の最近の記事(Fuat Gatnik & Worth, 2010)を参照されたい。

2.2.2 内分泌関連効果の in silico モデリング

ED は生殖毒性のほか、癌、糖尿病、肥満にも関係づけられてきた。EAS は多様な機構を通じて作用し、正常なホルモン応答（ホメオスタシス、フィードバック機構を含め）を促進または抑制する。EAS は多くの場合核内ホルモン受容体(NR)との結合によって作用する。この受容体は特定のターゲット遺伝子、および細胞の成長・分化・代謝などの重要な過程を調節するリガンド活性化転写因子である。NR スーパーファミリーに属する受容体には、エストロゲン、アンドロゲン、プロゲステロン、いくつかのコレステロイドなど各種ステロイドホルモン、レチノイン酸、甲状腺ホルモン、ビタミン D などの受容体、および食物脂質受容体（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、PPAR）がある。NR のうち最大、かつ最もよく研究されているグループはエストロゲン受容体(ER)ファミリーである。NR 結合と内分泌活性に関しては、従来の QSAR、分子モデリング、決定木アプローチなどを含め多数の文献がある。

これらの文献はそれ自体としては、有害作用が内分泌機能の変化に従って発生するものであるかを判定するのに十分な情報を提供するものではないため、厳密には内分泌攪乱の in silico モデルとは言えない。しかし内分泌攪乱物質を同定するためのエビデンスの重み付けアプローチを補強する点では内分泌活性のモデルと見ることができる。

現在利用できるモデルのいくつかを表 3 に示す。ここに含めた研究には JRC の助成により Mario Negri Institute で行われた調査「エストロゲン受容体およびアンドロゲン受容体結合の非市販(Q)SAR モデルの検証」(Benfenati et al., 2005)で検討されている。この調査は ER および AR 結合の非商業的モデルの検討を通じて ER および AR エンドポイントに関する興味ある文献を見出そうとしたもので、モデルないし文献の評価を主要情報（生物学的実験データ、構造、ディスクリプタ、化学的領域およびモデル）の利用可能性に基づいて行った。評価対象のモデルは 158 種（2005 年までに発表されたもの）であった。2005 年以後発表の者については Lo Piparo & Worth (2010)で扱われている。

2.2.3 in silico による予測の規制への利用

生殖毒性エンドポイントおよび NR 結合に関する in silico モデルは、有害性・リスク評価におけるデータの欠如を埋めるためよりも、主として試験の優先順位の設定のために利用されている。

分類とラベリングに(Q)SAR を利用する方法の一例がデンマーク食品研究所から報告されている(Jensen et al., 2008)。ここでは自製および市販の QSAR モデル（主として MultiCASE）を用い、生殖毒性の可能性のある物質を求めて欧州既存化学物質台帳(EINECS)に収録されている 57,014 種の化学物質をスクリーニングした。生殖毒性に関するエンドポイントとして、ヒトの催奇形性リスク、齧歯類における優性致死効果、キイロショウジョウバエの性に関係す

る劣性致死効果の3種について3つのQSARモデルを用いている。また内分泌活性に関するスクリーニングも行われた。いずれかのモデルの適用範囲内で陽性となった物質は生殖毒性が予測されたものと解釈された。この結果、EINECS収録物質5240種（スクリーニングされた物質の9.2%）が、いずれかのモデルにより生殖毒性物質と予測され、更にこの結果の解釈が生殖毒性のEU分類（Xn（有害）およびR63（胎児への有害作用の可能性あり））に基づいて行われている。このQSARによる候補物質とEU分類のリストは、将来の推奨分類リスト（業界が独自分類の参考として利用できる）作成の支援のためデンマーク環境庁に提出された。

(p.12)

表 2：毒性エンドポイント予測能力を持ち内分泌攪乱関連で利用可能と考えられるソフトウェア

ソフトウェアおよび開発元	入手可能性	一般的説明
ACD/Tox Suite (旧名 ToxBoxes)	市販	hERG 阻害、遺伝毒性、CYP3A4 阻害、ER 結合親和性、刺激性、齧歯類 LD50、水生毒性、各器官特有の健康影響など各種の毒性エンドポイントを予測 (http://www.acdlabs.com/products/admet/tox)。予測は 10 万種以上の化合物のデータに基づく。アルゴリズムおよびデータセットは非公開。ウェブ版が http://www.pharma-algorithms.com/webboxes で無料で利用できる。
ADMET Predictor (Simulations Plus Inc.)	市販	Simulations Plus (http://www.simulations-plus.com/) が ADMET (吸収、分布、代謝、排泄、毒性) の予測的モデリングのために開発したソフトウェア。各種の ADMET モデルを内蔵し、ユーザーのデータから新しい予測モデルを構築することも可能。
Derek (Lhasa Ltd)	市販	Derek for Windows (DfW) は非営利の教育慈善団体 Lhasa Ltd (https://www.lhasalimited.org/) の開発した SAR に基づくシステム、ヒト・哺乳類・細菌の各種毒性エンドポイントに関する 50 以上のアラートを含む。ルールはすべて化学物質の作用機序に関する仮説、または経験的知見に基づく。ルール開発には公開データのほか産業界・規制当局・大学の専門家からの示唆も利用。運命を予測する Lhasa のソフトウェア Meteor と統合して親化合物とその代謝産物の両方について毒性を予測できる。
MCASE/MC4PC (MultiCASE)	市販	MultiCASE Inc. (http://multicase.com/) の開発したこのソフトウェアは CASE (コンピュータ自動化構造評価) アプローチを採用している。ソフトウェアバージョンおよびプラットフォームによっては MCASE, MC4PC とも呼ばれている。ユーザーの提供するデータベースから自動的に予測モデルを生成する。
OASIS-TIMES (Laboratory of Mathematical Chemistry, Bourgas University)	市販	Tissue METabolism Simulator (TIMES) は LMC (ブルガリア Bourgas University, http://oasis-lmc.org/) が開発したもので、代謝シミュレータと QSAR モデルを 1 つのプラットフォームに統合し、いくつかの代謝産物の毒性を予測する。コンピュータによる解析に適する。
TerraQSAR (TerraBase)	市販	Terrabase (http://www.terrabase-inc.com) の開発した予測ソフトウェア。研究対象物質の分子構造を用いる確率的ニューラルネットワークに基づく。入力物質の二次元または三次元 SMILES コード (化学構造を表現する国際コード)。
Molcode Toolbox (Molcode Ltd)	市販	Molcode Ltd (http://molcode.com/) が開発・販売している。毒性エンドポイントおよび ADME を予測する

			ためのいくつかのモジュールを有する。モデルは十分に実証されたもので、文献および構造ファイル(MDL molfile)により裏付けとなる実験データを見ることができる。
OECD Toolbox	QSAR	無料公開	OECD QSAR Application Toolbox は（生態）毒性データのギャップを埋めるためのスタンドアロンのアプリケーションで、ECHA と OECD により開発された (http://www.qsartoolbox.org/)。物質のカテゴリリーを作成し、欠けているデータはリードアクロスにより推定する。一般的な機構ないし作用機序に対して迅速に評価を行うためのプロファイラをも備える。リードアクロスおよびトレンド分析を支援するため、実験結果を含む多数のデータベース、ER 結合プロファイラ、裏付けとなる ER 結合データのデータベースを使用する。

表 3 : ER および AR 結合予測のための in silico モデルの例

文献	エンドポイント	方法/モデルの種類	データ数および適用範囲
Taha et al. (2010)	ER β 結合	CATALYSTによる活性基モデリング	トレーニング用セット 119 化合物、試験用セット 23 化合物
Salum et al. (2008)	ER α , ER β に対する結合親和性の値	3D QSAR: CoMFA および GRID	81 hER 調節因子
Söderholm et al. (2008)	AR 結合	3D QSAR およびドッキング	Asinex ライブラリ (http://www.asinex.com) からの 219,680 化合物
Vinggaard et al. (2008)	ヒト AR 結合	MultiCASE 分析により抗 AR 作用の原因となる最も代表的フラグメントを同定	トレーニング用に各種構造(有機塩素化合物、多環式芳香族炭化水素など) および機能(天然ホルモン、農薬、可塑剤、プラスチック添加剤、臭素含有難燃剤、roast mutagen) の 523 化合物
Islam et al. (2008)	ER 結合	Catalyst による活性基	トレーニング用セット 35 化合物、試験用セット 102 化合物
Salum et al. (2007)	ER α 調節因子	3D QSAR (CoMFA) および 2D ホログラム QSAR	127 化合物、69 化合物の 2 つのトレーニング用セット
Serafimova et al. (2007)	ヒト ER 結合	COMmon REactivity PAttern (COREPA) モデリング	645 化合物(うちステロイドおよび環境物質 497 種)
Netzeva et al. (2006)	エストロゲン応答性遺伝子の発現の in vitro レポーター遺伝子試験	ツリー分類	芳香族化合物 117 種(ビスフェノール、ベンゾフェノン、フラボノイド、ビフェニル、フェノールその他を含む)
Tamura et al. (2006)	AR 結合	3D QSAR (CoMFA)	アンタゴニストモデル 35 物質、アゴニストおよびアンタゴニスト活性モデル 13 物質
Saliner et al. (2006)	ヒト ER α 結合	量子的類似性モデルにより開発したモデル	芳香族化合物 117 種
Ghafourian & Cronin (2005)	ラット ER 結合	TSAR 3D および 2D ディスクリプタ、SIMCA-P による PLS 分析、MINITAB のクラスタ分析	NCTR データセットからの 131 化合物
Vedani et al. (2005)	ラット ER 結合	蛋白質モデリングおよび 6D QSAR	106 化合物

文献	エンドポイント	方法/モデルの種類	データ数および適用範囲
Lill et al. (2005)	アリール炭化水素、ER および AR 結合親和性	多次元 QSAR : Quasar, Raptor	アリール炭化水素 121 種 (トレーニング用 91、外部試験用 30)、ER 用 116 種(93/23)、AR 用 72 種(56/16)を含むデータベース
Demyttenaere-Kovatcheva et al. (2005)	ER α および β	CoMFA	ジフェノールアゾール類 : トレーニング用セット 72 種、試験用セット 32 種
Marini et al. (2005)	ER 結合	各種多変量手法 (逆伝播ニューラルネットワークなど)	不均質化合物 132 種
Hong et al. (2005)	ER 結合	決定森	各種構造の 232 化合物 (463 化合物の試験セットにより検証済み)
Kurunczi et al. (2005)	ラット ER 結合	部分的最小二乗法 (PLS)モデル	45
Akahori et al. (2005)	ヒト ER α 結合	判別および多重線形回帰 (MLR) 分析による 2 段 QSAR	アルキルフェノール、フタル酸塩、ジフェニルエタン、ベンゾフェノン
Mukherjee et al. (2005)	ER 結合	多重線形回帰による QSAR	トリフェニルアクリロニトリル類 25 種
Zhao et al. (2005)	AR 結合	多重線形回帰、動径基底関数ニューラルネットワーク、サポートベクターマシン (SVM) に基づく QSAR	各種構造の天然、合成、環境化合物 146 種
Lill et al. (2004)	ER 結合	多次元 QSAR (Raptor)	NCTR データセットからの 116 物質
Asikainen et al. (2004)	ER α および ER β 結合	コンセンサス kNN QSAR	仔ウシ (53)、マウス (68)、ラット (130)、ヒト ER α (61)、ヒト ER β (61)
Tong et al. (2004)	ER 結合	決定森分類法	データセット 1 : 独自試験済み物質 232 種 (活性 131、非活性 101)、データセット 2 : 1092 物質 (活性 350、非活性 736) の文献データ、両データセットとも多様な構造を含む
Hong et al. (2003)	ラット AR 結合	3D QSAR (CoMFA)	146
Fang et al. (2001)	ラット ER 結合	CATALYST による活性基	NCTR データセットからの 232 物質
Kramer & Giesy (1999)	仔ウシ子宮 ER 結合	定量的構造結合相関 (QSBR)	ヒドロキシ PCB 25 種

AR = アンドロゲン受容体、ER = エストロゲン受容体、ER α = エストロゲン受容体 α 、ER β = エストロゲン受容体 β

2.3 ウェブサイト

内分泌攪乱物質に関する情報はウェブ上に大量に存在する（Google の英語検索で 317,000 件）。しかしその大部分は統制されておらず、あるいは極めて一般的なものであり、一般公衆に基本的な情報を提供するためのものも少なくない。一国内および国際的規制機関の多くは、関与の程度によって量は様々であるが、ウェブサイト内に内分泌攪乱物質に関するページを設けている²。

EAS ポータルサイトのプロジェクトにおいては、世界各国の関連サイトへのリンクを（たとえばトップページ上に）張ることは、ポータルサイトを、内分泌活性物質に関する網羅的かつバランスのとれた情報ハブとする目的に叶うものである。そのためには明確かつ透明なウェブ編集方針を確立する必要がある。最も直接的な関連のある情報源は European Commission DG Research のウェブサイト(http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html)であろう。その目的は EU 第 4・第 5・第 6 期フレームワーク計画で実施された多数のプロジェクトの結果の普及であり、各プロジェクトの基本情報（コンソーシアム構成員、関連サイトのアドレス、プロジェクトの最終報告書など）を提示している。この DG RTD ウェブサイトの情報を構造化されたデータベースのデータフィールドに移植すれば検索は容易になるが、そのためには大量のリソースが必要であり、実際に得られる利益は限られたものとなろう。

これに対して、EAS ポータルサイトのトップページからこのサイトへリンクを張れば、研究結果や文書が極めて見やすくなる。2010 年 10 月のイスプラ・ワークショップ(Berggren et al., 2011)において一参加者から、将来の EU の助成を受けるコンソーシアムの参加者に対して結果を構造化して EAS データベースにアップロードすることを要請するというアイディアが提起された。構造化の細部はデータベースの目的に従い、実際上の考慮も払って決定する必要がある。

² たとえば Endocrine Disruption Exchange (TEDX) ウェブサイト (<http://www.endocrinedisruption.com/home.php>)を参照。このサイトには一般向け情報と並んで、査読済み学術論文から TEDX の管理するキュレーションおよびピアレビューを経た、より詳細な情報が掲載されている。

3 ヒントとなる可能性のあるその他の情報

この章では、特に EAS に関係したものではないが EAS データベースまたはポータルサイトの設計に直接間接の影響を及ぼす可能性のある IT システムや概念のいくつかの例を示す。以下の記述は当然ながら網羅的なものではなく、またそこに示された概念すべてが計画中の IT ツールに取り入れられるべきであると主張するものでもない。EAS ポータルサイト・プロジェクトの全期間を通じて、このような広域調査を継続する予定である。

3.1 IT システム

3.1.1 Global Portal to Information on Chemical Substances (eChem Portal)

eChemPortal (<http://www.echemportal.org>)は OECD が EC、欧州化学品機関(ECHA)、米国、カナダ、日本、国際化学工業協会協議会(ICCAs)、経済産業諮問委員会(BIAC)、WHO の国際化学品安全プログラム(IPCS)、国連環境計画(UNEP)化学物質部、および環境関連の NGO との協力のもとに運営しているポータルで、化学物質の性質に関する情報、および国・地域・国際レベルでの化学品審査のために作成された情報へのリンクを公開しており、既存化学物質、新規の工業用化学品・農薬・殺生物剤についての情報にアクセスすることができる。国または地域の危険性分類、あるいは化学品の分類および表示に関する国際調和システム(GHS)による分類結果も見ることができる。

OECD は eChemPortal への新情報源のリンクを原則的に許容しているので、EAS データベースもリンクする可能性がある。ただしそのためには EAS データベースのデータモデルが OECD の統一テンプレートを反映またはそれに適合することが必要である。

3.1.2 EU Pesticides データベース

このデータベースは DG 健康消費者保護局 (DG SANCO) のサイト (http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm)で利用でき、EC 規制 No.396/2005 の付録に定められた最大残留濃度(MRL)および活性物質の情報を参照することができる。一群の製品について 1 種または数種の農薬成分の MRL の検索、あるいはある製品についてすべての農薬成分とその MRL の表示が可能である。公式の MRL 値は Official Journal of the European Union に掲載されたものであり、データベースの値は参考値であって法的意味を持たない。DG SANCO は、植物保護製品規制 (EC 規制 1107/2009) に内分泌攪乱物質が関係することから、EU Pesticides と EAS データベースとをリンクさせることを要望している。

3.1.3 EndoNet データベース

EndoNet (<http://endonet.bioinf.med.uni-goettingen.de/index.jsp>)はゲッティンゲン大学の開発したデータベースで、内分泌ネットワークの情報を提供している。

ホルモン放出細胞および受容細胞の情報を用い、ホルモンと組織の 2 つのノードクラスを含む二部グラフとして、ホルモン信号伝達経路を示すネットワークを構成することができる。構成部分として細胞間の情報フローと阻害または促進効果が表示される。各項目に対して詳細ページが用意されている。既知の経路を示す既成の集合が作成されており、簡単な概観を得るためにも、あるいはより複雑な質問式のための出発点としても利用できる。ホルモン・受容体・組織についての検索のほか、別々の検索で得られた項目を組み合わせた複雑な集合の作成も可能で、それらの集合がこのネットワークを構成している。このデータベースの特徴として興味ある点の一つは、内部の相互参照・ハイパーリンクが極めて豊富なことで、これによってたとえばあるホルモンが結合し得る体内・組織内のすべての受容体を可視化すること（またはその逆）ができる。ユーザーにとっては検索よりもナビゲーションを促すデータベースといえる。

3.1.4 Comparative Toxicogenomics Database (CTD)

Comparative Toxicogenomics Database (<http://ctd.mdibl.org/>)は Mount Desert Island

Biological Laboratory (MDIBL)が NIH の National Institutes of Environmental Health Sciences (NIEHS) (ES014065)および National Center for Research Resources (NCRR) (RR016463)の後援を得て開発したデータベースであり、手作業によって入念なキュレーションがなされている。化学物質、遺伝子、疾病に関する情報が収録されており、情報源は公開科学文献であるが、遺伝子と疾病、化学物質と疾病の関係はキュレーターが確認している。これによって更に推論による関係も生成される。たとえば遺伝子Aが物質Cと相互作用すること、物質Cが疾病Bに関係することをキュレーターが認めたならば、遺伝子Aと疾病Bが関係づけられることになる。

この例が EAS データベースに関係するのは（早い時期ではないが）、ある内分泌攪乱物質の MoA、および MoA と最終的エンドポイントの関係の知識から、その物質とエンドポイントとの関係を推論することが、少なくとも概念的には可能かもしれない点である。

3.1.5 Effectopedia

Effectopedia (<http://sourceforge.net/projects/effectopedia/>)は有害作用を記述する手段を百科事典的に提供する、オープンな知識集積および協働ツールで、2010 年に International QSAR Foundation (<http://www.qsari.org/>)によってウェブベースのツールとして開発された。その目的は生物学的応答の機構の知識、および最も確からしい毒性経路を記述する際に、その機構に関係づける必要のある、関連する生物学的知識を集積することにあった。2010 年末にはベータ版が公開されている。

Effectopedia のユーザーインターフェースは Wiki に類する、検索エンジン最適化のなされた有害作用経路(AOP)の記述をリレーショナルな形で提供するもので、各 AOP についての概説的な Wiki の記事に、化学物質に起因する分子の効果と有害作用を結びつける生物学的応答系列の、安全性評価に必要とされる詳細な記述がリンクされている。

更に第二のインターフェースに内容の編集、AOP の構成、討論への参加のためのツールが用意されている。この討論の可能性は専門家の新しいソーシャルネットワークを形成する重要な機能である。グラフィックインターフェース、共同作業用プラットフォームとしての性格、経路によるアプローチは特に革新的なものである。

3.1.6 OpenAire

OpenAire (www.openaire.eu)は EU の支援するプロジェクトで、EC が Communication SEC (2007) 181 で表明した「デジタル時代の科学情報：アクセス、流通、保存」(EC, 2007)に関する姿勢に対応している。このシステムは基本的にオープンアクセスリポジトリであって、Research in Europe (同じく EU の助成するプロジェクト)の成果である査読済み論文または論文の最終草稿を収録する。前述の DG Research ウェブサイト (2.3 項参照)に収められたものに対して補完的な情報が収録されることもあり得る。OpenAire プロジェクトが発足したのは 2009 年であるから、リポジトリとはいっても現時点ではまだレコード数が少なく、EAS に関する情報は含まれていないようであるが、他のオープンアクセスレポジトリ³と同様、将来は EAS ポータルサイトにリンクすべき外部情報源となる可能性がある。

3.2 概念

3.2.1 Toxicological Priority Index

ToxPi (Toxicological Priority Index)は化学物質のプロファイリングと優先順位付けのための、エビデンスの重み付けによる新しい構想である(Reif et al., 2010)。このシステムは種々の情報源から得た化学物質の性質（生物学的および化学的）を数値的に統合し、円グラフの形で表示する（図 1）。円グラフの各部分は様々の *in vitro* 試験、化学的性質、経路に対応し、その大きさは適当なアルゴリズムで計算され、物質の特性（たとえば ER 試験での効力）に従って比例的に調節される。このようにして物質ごとに異なった円グラフが得られ、物質の毒性が可視化される(Linnenbrink et al., 2010)。図 2 はビスフェノール A(BPA)とテブチウロンの ToxPi での評価を示したものである。BPA の ER がテブチウロンに比べて外側に大きく延びていることは、ER 試験において BPA の効力がテブチウロンよりも大きいことを示している。このアプローチによれば、いくつかの試験結果を組み合わせて内分泌攪乱物質の順位付けを行う

ことで予測的および機構的アプローチを支援できる可能性があり、EAS データベースとも関係が生じ得る。たとえばデータモデルを拡張して、物質が分子レベルで惹き起こす事象の記述を含めれば、それらの事象と最終的エンドポイントの関係についての仮説が立てやすくなる。

³ 極めて興味ある一例は、イタリアの Istituto Superiore di Sanita のサイトでオンラインで利用できる EDID (EDC Diet Interactions Database) (<http://www.iss.it/intel/>)である。このデータベースは査読済み論文のコレクションを含んでいる。

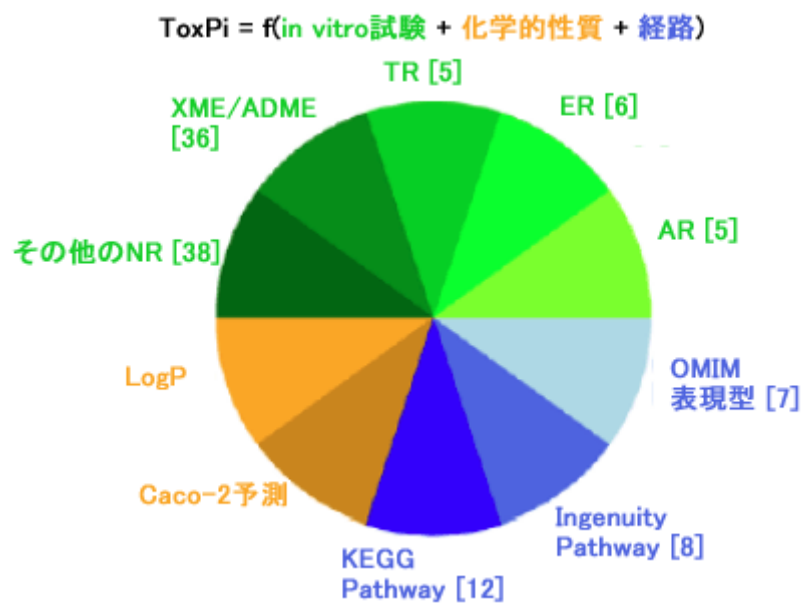


図 1 : EDSP ToxPi 構想

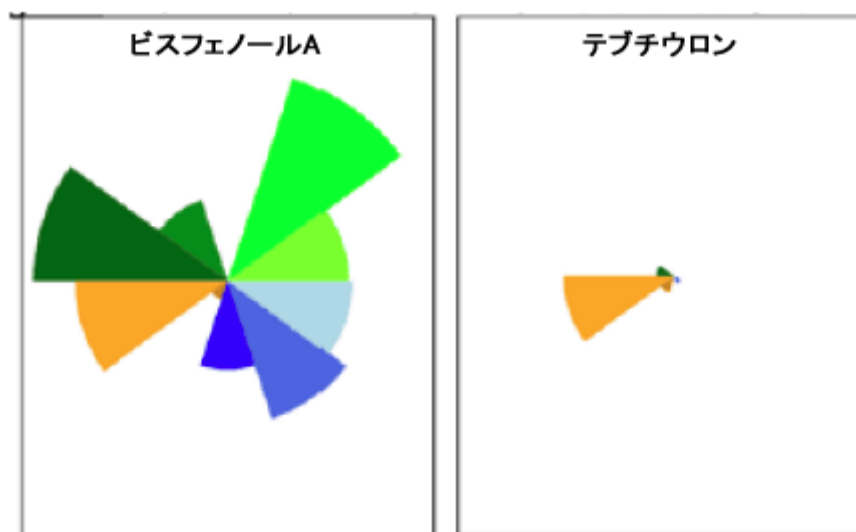


図 2 : 2つの物質に対する ToxPi プロファイル

4 結論

DG ENV と JRC の間の行政協定 070307/2010/571177/D3 に基づき、IHCP は 2010 年 9 月から 2011 年 1 月までの間、内分泌活性物質(EAS)に関する(IT)情報源の現状調査を行った。調査には文献とインターネットの両方を利用したほか、直接的または潜在的に EAS に関係する情報システムを運営または利用している各種機関との直接接触も行った。

情報資源としては、EAS のデータを収録している既存のデータベース、ソフトウェアツールとコンピュータモデル (EAS に収録のデータを利用できるもの、または EAS に収録できる *in silico* 試験の結果を提供するもの)、および EAS に特化してはいないが EAS ポータルサイトの設計に参考になり得るシステムないしその他の概念的アプローチの 3 種を検討した。

データベースとしては 5 種類が見出された。それぞれ DG ENV、米国 FDA、米国 EPA、および英国レスター大学により開発されたもので、いずれも 1990 年代末から 2000 年代初めにかけて、内分泌攪乱物質の情報の収集が一般的に要請されたのに応えて構築された。しかしその枠内でも各データベースの当初の目的は必ずしも同じではなかった (文献調査またはスクリーニング実験で得られた *in vitro* および *in vivo* データの保持、コンピュータによる優先順位設定のためのデータの収集など)。そのような差異はデータベースの構造やインターフェースに反映されている。したがって EAS データベースの開発に際しては、将来のユーザーおよびその要求を予め明確に想定しておくことが極めて重要である。また既に存在する内容を繰り返し試験するよりも、既存のデータへのリンクを可能な限り活用することが望ましい。

ソフトウェアツールおよびコンピュータモデルに関して言えば、核内ホルモン受容体(NR)結合および内分泌活性のモデリングについての文献は多数あるが、それらは EAS の同定のためのモデルと見ることができるとはいえ、それ自体としては、内分泌機能の変化によって有害作用が現れるか否かを決定するのに十分な情報を提供するものではない。EAS は種々の機構を通じて作用するので、この分野での予測毒性学のアプローチの進歩のためには、十分に特徴づけのなされた化学物質に関する「古典的」な研究に加えて、最終的な効果を分子レベルの開始イベントおよび作用機序に関係づけるような研究が必要である。一方、これらのソフトウェアやモデルは高度に専門化したものなので、それらの機能を EAS ポータルサイトに直接組み込むことは適当ではなく、むしろ EAS データベースの検索およびダウンロードを、専門的システムで容易に利用できる形式で行えるようにすべきである。このためには EAS が及ぼす可能性のある悪影響に関連する機構の情報を取り込めるようなデータモデルを開発すること、および EAS データベースと外部の IT アプリケーションとのインターフェースのあり方を検討することが必要となる。

最後に、EAS データベースの開発にヒントを与えるような IT システムや概念的アプローチも種々存在する。特に国際規格に基づくシステムとの相互運用可能性、および毒性学における最近の機制的アプローチを考慮する必要がある。

5 文献

Akahori Y, Nakai M, Yakabe Y, Takatsuki M, Mizutani M, Matsuo M & Shimohigashi Y (2005). Two-step models to predict binding affinity of chemicals to the human estrogen receptor α by three-dimensional quantitative structure-activity relationships (3D-QSARs) using receptor-ligand docking simulation. SAR and QSAR in Environmental Research 16(4), 323-337.

Asikainen AH, Ruuskanen J & Tuppurainen KA (2004). Consensus kNN QSAR: a versatile method for predicting the estrogenic activity of organic compounds in silico. A comparative study with five estrogen receptors and a large, diverse set of ligands. Environmental Science & Technology 38(24), 6724-6729.

Benfenati E, Roncaglioni A, Boriani E, Porcelli C, Spreafico M & Lo Piparo E (2005). Validation of selected, non-commercial (Q)SAR models for Estrogen Receptor and Androgen Receptor binding. Final report of JRC contract CCR.IHCP.C430414.X0. <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/information-sources/>

Berggren E., Castello P., Guillou C., Munn S., Whelan M., Wittwehr C., Worth A. (2011): Workshop "Stakeholders' requirements for an EU Endocrine Active Substances database" - A summary of the event and a list of the recommendations expressed, JRC 63221, European Commission, Ispra

BKH Consulting Engineers and TNO Nutrition and Food Research (2000), "Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption - preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting", European Commission
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/studies_en.htm

Cranfield University, 2002: Relational Database of Information on Potential Endocrine Disrupters
<http://www.cranfield.ac.uk/health/researchareas/environmenthealth/ieh/page21018.html>

Demyttenaere-Kovatcheva DA, Cronin MTD, Benfenati E, Roncaglioni A & Lo Piparo E (2005). Identification of the structural requirements of the receptor-binding affinity of diphenolic azoles to estrogen receptors alpha and beta by three-dimensional quantitative structure-activity relationship and structure-activity relationship analysis. Journal of Medicinal Chemistry 48(24), 7628-7636.

Ding D., Xu L., Fang H., Hong H., Perkins R., Harris S., Bearden E., Shi L., Tong W. (2010): The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals, from the 7th Annual MCBIOS Conference. Bioinformatics: Systems, Biology, Informatics and Computation Jonesboro, AR, USA. 19-20 February 2010, BMC Bioinformatics 2010, 11(Suppl 6):S5
<http://www.biomedcentral.com/1471-2105/11/S6/S5>

EC (1996): European Workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife - Conclusions and recommendations.
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/reports_conclusions_en.htm

EC (1999): Community Strategy for Endocrine Disrupters - A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife, COM (1999) 706
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:1999:0706:FIN:EN:PDF>

EC (2002-2007): EDS database and categorization, 2002-2007
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/short_en.htm (ダウンロード可能)

EC (2007): Communication SEC(2007)181 from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee, on scientific information in the digital age: access, dissemination and preservation
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2007:0056:FIN:EN:PDF>
(ダウンロード可能)

Fang H, Tong W, Shi LM, Blair R, Perkins R, Branham W, Hass BS, Xie Q, Dial SL, Moland CL & Sheehan DM (2001). Structure-Activity Relationships for a Large Diverse Set of Natural, Synthetic, and Environmental Estrogens. *Chemical Research in Toxicology* 14(3), 280-294.

Fuort-Gatnik M. & Worth A. (2010). Review of Software Tools for Toxicity Prediction. JRC Technical Report EUR 24489 EN. Publications Office of the European Union.
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/publications/>

Ghafourian T & Cronin MT (2005). The impact of variable selection on the modelling of oestrogenicity. *SAR and QSAR in Environmental Research* 16(1-2), 171-190.

Hong H, Fang H, Xie Q, Perkins R, Sheehan DM & Tong W (2003). Comparative molecular field analysis (CoMFA) model using a large diverse set of natural, synthetic and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *SAR and QSAR in Environmental Research* 14(5-6), 373-388.

Hong H, Tong W, Xie Q, Fang H & Perkins R (2005). An in silico ensemble method for lead discovery: decision forest. *SAR and QSAR in Environmental Research* 16(4), 339 - 347.

Islam MA, Nagar S, Das S, Mukherjee A & Saha A (2008). Molecular design based on receptor-independent pharmacophore: application to estrogen receptor ligands. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 31(7), 1453-1460.

Jensen GE, Niemela JR, Wedebye EB & Nikolov NG (2008). QSAR models for reproductive toxicity and endocrine disruption in regulatory use - a preliminary investigation. *SAR and QSAR in Environmental Research* 19(7), 631 - 641.

JRC (2010): Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. Report from the European Commission's Joint Research Centre (JRC) to the European Food Safety Authority (EFSA).
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/50e.htm>

Johnson I and Harvey P. (2002), "Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions", European Commission
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/studies_en.htm

Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac MJ, Maczka C, et al (1996): Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996, 104(Suppl 4):715-740.

Kramer VJ & Giesy JP (1999). Specific binding of hydroxylated polychlorinated biphenyl

metabolites and other substances to bovine calf uterine estrogen receptor: structure-binding relationships. *Science of the Total Environment* 233(1-3), 141-161.

Kurunczi L, Seclaman E, Oprea TI, Crisan L & Simon Z (2005). MTD.PLS: A PLS Variant of the Minimal Topologic Difference Method. III. Mapping Interactions between Estradiol Derivatives and the Alpha Estrogenic Receptor. *Journal of Chemical Information and Modeling* 45(5), 1275-1281.

Lill MA, Dobler M & Vedani A (2005). In silico prediction of receptor-mediated environmental toxic phenomena-application to endocrine disruption. SAR and QSAR in *Environmental Research* 16(1-2), 149-169.

Lill MA, Vedani A & Dobler M (2004). Raptor: Combining Dual-Shell Representation, Induced-Fit Simulation, and Hydrophobicity Scoring in Receptor Modeling: Application toward the Simulation of Structurally Diverse Ligand Sets. *Journal of Medicinal Chemistry* 47(25), 6174-6186.

Linnenbrink M., Kavlock R. Dix D. & Reif D. (2010): Factsheet - Prioritizing Endocrine Disruptors Screening using ToxPi
http://www.epa.gov/ncct/download_files/factsheets/Tox_Pi_Technical_Fact_Sheet_9-22-2010.pdf

Lo Piparo E & Worth A (2010). Review of QSAR Models and Software Tools for predicting Developmental and Reproductive Toxicity. JRC Technical Report EUR 24522 EN. Publications Office of the European Union, Luxembourg
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/publications/>

Marini F, Roncaglioni A & Novic. M (2005). Variable Selection and Interpretation in Structure-Affinity Correlation Modeling of Estrogen Receptor Binders. *Journal of Chemical Information and Modeling* 45(6), 1507-1519.

Mukherjee S, Saha A & Roy K (2005). QSAR of estrogen receptor modulators: exploring selectivity requirements for ER[alpha] versus ER[beta] binding of tetrahydroisoquinoline derivatives using E-state and physicochemical parameters. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15(4), 957-961.

Netzeva TI, Gallegos Saliner A & Worth AP (2006). Comparison of the Applicability Domain of a QSAR for Estrogenicity with a Large Chemical Inventory. *Environmental Toxicology & Chemistry* 25, 1223-1230.

Okkerman P., Van der Putte I. (2002), "Endocrine Disruptors: Study on gathering information on 435 substances with insufficient data", European Commission
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/studies_en.htm

Petersen G., Rasmussen D. and Gustavson K. (2007), "Study on enhancing the endocrine disruptor priority list with a focus on low production volume chemicals", European Commission
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf

Reif DM, Martin MT, Tan SW, Houck KA, Judson RS, Richard AM, et al. 2010. Endocrine Profiling and Prioritization of Environmental Chemicals Using ToxCast Data. *Environ Health Perspect* 118:1714-1720. doi:10.1289/ehp.1002180

Saliner AG, Netzeva TI & Worth AP (2006). Prediction of estrogenicity: validation of a

classification model. SAR and QSAR in Environmental Research 17(2), 195 - 223.

Salum LdB, Polikarpov I & Andricopulo AD (2007). Structural and chemical basis for enhanced affinity and potency for a large series of estrogen receptor ligands: 2D and 3D QSAR studies. Journal of Molecular Graphics and Modelling 26(2), 434-442.

Salum LvB, Polikarpov I & Andricopulo AD (2008). Structure-Based Approach for the Study of Estrogen Receptor Binding Affinity and Subtype Selectivity. Journal of Chemical Information and Modeling 48(11), 2243-2253.

Serafimova R, Todorov M, Nedelcheva D, Pavlov T, Akahori Y, Nakai M & Mekenyan O (2007). QSAR and mechanistic interpretation of estrogen receptor binding. SAR and QSAR in Environmental Research 18(3), 389 - 421.

Söderholm AA, Viiliainen J, Lehtovuori PT, Eskelinen H, Roell D, Baniahmad A & Nyronen TH (2008). Computationally Identified Novel Diphenyl- and Phenylpyridine Androgen Receptor Antagonist Structures. Journal of Chemical Information and Modeling 48(9), 1882-1890.

Taha MO, Tarairah M, Zalloum H & Abu-Sheikha G (2010). Pharmacophore and QSAR modeling of estrogen receptor [beta] ligands and subsequent validation and in silico search for new hits. Journal of Molecular Graphics and Modelling 28(5), 383-400.

Tamura H, Ishimoto Y, Fujikawa T, Aoyama H, Yoshikawa H & Akamatsu M (2006). Structural basis for androgen receptor agonists and antagonists: Interaction of SPEED 98-listed chemicals and related compounds with the androgen receptor based on an in vitro reporter gene assay and 3D-QSAR. Bioorganic & Medicinal Chemistry 14(21), 7160-7174.

Tong W, Xie Q, Hong H, Shi L, Fang H & Perkins R (2004). Assessment of Prediction Confidence and Domain Extrapolation of Two Structure-Activity Relationship Models for Predicting Estrogen Receptor Binding Activity. Environmental Health Perspectives 112, 1249-1254.

Vedani A, Dobler M & Lill MA (2005). Combining Protein Modeling and 6D-QSAR. Simulating the Binding of Structurally Diverse Ligands to the Estrogen Receptor. Journal of Medicinal Chemistry 48(11), 3700-3703.

Vinggaard AM, Niemela J, Wedebye EB & Jensen GE (2008). Screening of 397 Chemicals and Development of a Quantitative Structure-Activity Relationship Model for Androgen Receptor Antagonism. Chemical Research in Toxicology 21(4), 813-823.

Walker J.D., Fang H., Perkins R. and Tong W. (2003): QSARs for endocrine disruption priority setting database 2: the integrated 4-phase model, QSAR Comb Sci. 2003, 22, pp. 89-105, DOI: 10.1002/qsar.200390009

Zhao CY, Zhang RS, Zhang HX, Xue CX, Liu HX, Liu MC, Hu ZD & Fan BT (2005). QSAR study of natural, synthetic and environmental endocrine disrupting compounds for binding to the androgen receptor. SAR and QSAR in Environmental Research 16(4), 349 - 367.

欧州委員会
共同研究センター 健康および消費者保護局

表題 : Information sources and databases on Endocrine Active Substances

著者 : P. Castello, A. Worth

Luxembourg: Publications Office of the European Union

2011. 23 pp. 21 x 29.7 cm

抄録

G ENV と JRC の間の行政協定 070307/2010/571177/D3 に基づき、IHCP は 2010 年 9 月から 2011 年 1 月までの間、内分泌活性物質(EAS)に関する(IT)情報源の現状調査を行った。調査には文献とインターネットの両方を利用したほか、直接的または潜在的に EAS に関係する情報システムを運営または利用している各種機関との直接接触も行った。この調査から、プロジェクトの次の段階に有用ないくつかの暫定的な結論を引き出すことができる。

EU 刊行物を入手するには

EU の有価刊行物は EU Bookshop (<http://bookshop.europa.eu>)で購入できます。ご希望の代理店を通じての発注も可能です。

EU 出版局は世界的な代理店網を展開しています。連絡先詳細は FAX (352) 29 29-42758 でご請求ください。

JRCの使命はEUの政策の起草、作成、実施、監視のための科学技術上の支援を利用者の必要に応じて提供することです。JRCはECのサービスの一つであり、EUの科学技術情報センターとして機能します。JRCは政策形成と密接な関係を保ち、私的あるいは特定国の利益からは独立に、加盟国の共通利益に奉仕するものです。