

化学構造及び種々生理活性に基づく肝がん誘発薬物予測モデルを用いた発症要因の解析

Analysis of hepatocarcinogenic factors using predictive models based on chemical structures and various physiological activities of drugs

○黒崎 宏太¹、佐々木 俊一¹、松坂 恭成¹、永井 純子¹、植沢 芳広¹

○Kota Kurosaki¹, Shunichi Sasaki¹, Yasunari Matsuzaka¹, Junko Nagai¹, Yoshihiro Uesawa¹

1. 明治薬大

1. Meiji Pharm. Univ.

【目的】肝がんのリスク因子として、変異原性物質の暴露及び化合物の内分泌攪乱作用が挙げられる。すなわち、これらは潜在的肝がん誘発薬物の特定に必要な評価項目となりうる。そこで、肝がん誘発薬物をFAERSによって定義するとともに、化学構造記述子、変異原性、及び核内受容体/ストレス応答パスウェイ(MIE)に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性を用いて、肝がん誘発薬物の識別を行う機械学習予測モデルの構築を試みた。さらに構築された予測モデルを用い、肝がん誘発薬物群における重要な特徴量の特定を試みた。

【方法】Tox21化合物ライブラリ及びAmes試験データセットを用い、59種のMIE、及びAmes試験に対する化合物の活性予測モデルを構築した。次に、FAERSを基に作製されたJAPIC AERSを用い、各医薬品について、本有害事象に対する報告オッズ比(ROR)とフィッシャーの正確確率検定によるp値を算出した。二つの統計量を用いて散布図(Volcano Plot)を描画することにより、肝がん誘発薬物を定義した。次に、FAERS収載医薬品を対象に、肝がん誘発薬物識別予測モデルを機械学習によって構築した。この際、FAERS医薬品のMIE活性及び変異原性の欠損値を、構築した60種の予測モデルの予測値によって補完した。さらに、構築された機械学習モデルにおける特徴量の重要度を出力し、肝がん発症に寄与する要因の解析に供した。

【結果・考察】各MIE活性及び変異原性予測の予測結果を外部検証法によって評価し、良好なモデルの構築を確認した。さらに、これらのモデルを用いて予測したFAERS収載医薬品のMIE、変異原性に関する予測値を用いて、肝がん誘発薬物の予測モデルの構築を達成した。予測モデルから、我々が新たに採用した種々MIE活性及び変異原性に関する情報が重要であることが確認された。