

多様な一般化学物質および医薬品の培養ヒト小腸上皮膜透過係数の予測 Prediction of human intestinal permeability coefficients of various chemicals and drugs

○関口 佑子¹、神矢 佑輔¹、大村 明日香¹、赤瀬 千聡¹、阿部 雄人¹、庄野 文章²、船津 公人²、山崎 浩史¹

○Yuko Sekiguchi¹, Yusuke Kamiya¹, Asuka Omura¹, Chisato Akase¹, Yuto Abe¹, Fumiaki Shono², Kimito Funatsu², Hiroshi Yamazaki¹

1. 昭和薬大、2. 東大工

1. Showa Pharma Univ, 2. Univ of Tokyo

【目的】一般化学物質の経口投与亜急性毒性試験では、被験物質の吸収性と毒性発現リスクは関連付けられていない。医薬領域では、ヒト腸由来 Caco-2 細胞を介した膜透過係数が消化管吸収性を反映することから、医薬候補品などの *in vitro* 吸収性評価系として汎用されている。医薬品の生体膜透過は、分子量や分配係数等に影響を受け、これらを活用した膜透過予測法が一部報告されているが、化学構造の多様性を考慮した本領域での予測モデルは報告されていない。そこで本研究では、ケモインフォマティクス手法を活用し、対象化合物の構造多様性を考慮した Caco-2 細胞膜透過係数の実測値に基づく予測式を導出し、その精度を検証した。

【方法】ランダム 50,000 物質 196 個の化学記述子を計算し、二次元平面の 25 区画に可視化した。可視 chemical space を網羅する計 50 化合物について、生理的 pH 勾配を再現した Caco-2 細胞システムにおける膜透過係数を実測した。物性値を組み合わせた重回帰分析を行い、構造多様性を考慮した膜透過係数予測式を導出した。さらに回帰分析対象外物質を用いて構築した予測式の精度を検証した。

【結果および考察】多様性を考慮して選出した一般化学物質を含む 50 化合物の膜透過係数実測値は、分子量、消化管と血液 pH を規定した分配係数を用いた重回帰分析による膜透過係数計算値と良好に相関した ($r = 0.69$)。この 3 種物性値を利用する予測式を用いて回帰分析対象外の計 71 化合物について先に膜透過係数を予測し、その後に実測したところ、両者は有意な相関関係を示した ($r = 0.74$)。以上より、化学構造の多様性を考慮することが、広範な化合物の膜透過性を予測する上で重要であることを見出した。本知見は、未知一般化学物質および医薬品候補物質の経口投与時における吸収性を推測する上で、基盤情報になることが期待される。本研究は経済産業省「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業」(機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発)の支援を受けた。