

生態毒性予測QSARモデル KATEについて

企び独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター 蓮沼 和夫 生態毒性予測システム KATE(<u>KA</u>shinhou <u>Tool</u> for <u>E</u>cotoxicity)概要

> 詳しくは https://kate.nies.go.jp/

生態毒性予測システムKATE

Quantitative <u>Structure-Activity Relationship</u> (QSAR) 定量的構造活性相関

化学物質の

- •構造上の特徴
- •物理化学定数
- ★KATEの場合
 - 化学物質の部分構造
 - <u>• logP</u> (水-オクタノール分配係数)



生物学的活性(毒性等)

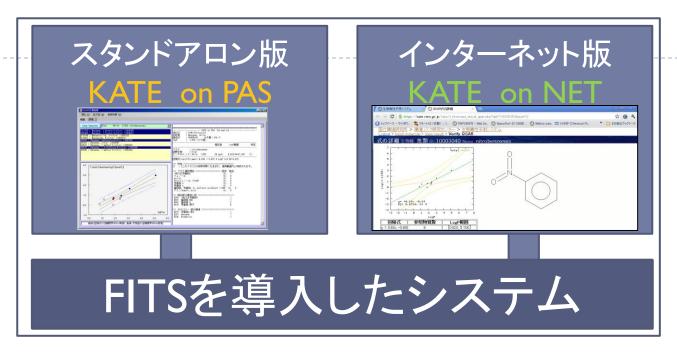
- ★KATEの場合
 - · 魚類急性毒性値

(半数致死濃度LC₅₀)

・ミジンコ急性毒性値

(遊泳阻害半数影響濃度EC50)

2つのKATE



- ▶ 秘密保持の問題、透明性の確保、ライセンス上の問題から スタンドアロン版を開発
- ▶ 両者とも予測結果は同一
 - ▶ ただし、logP予測アルゴリズムが両者で異なる ユーザーがlogPを入力しない場合、予測値に差異が生じる可能性がある

FITS (Fragment Identification by Tree Structure): 部分構造の取得プログラム 大分大学福祉科学部 吉岡義正教授が開発

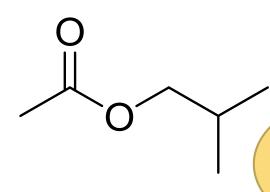
毒性予測方法

KATEの予測の流れ

ユーザーの操作

化学物質の構造入力

酢酸イソブチル



logP代入

- 実測値:なし

•計算值:1.6

結果の解釈

(構造C判定及びlogP判定 に注意)

魚 類 LC50:36mg/L

ミジンコEC50:46mg/L

KATE内部での動作

部分構造抽出

-C(=O)O[脂肪族]

I個 脂肪族O 2個

脂肪族C

6個

クラス分類

esters aliphaticクラスの条件

-C(=O)Ø[脂肪族]

芳香族 原子

チオール、アミン

I個以上 含まない

含まない

esters aromaticクラスの条件

-C(=O)O[芳香族]

I個以上

チオール、アミン

含まない

毒性値の予測

OSAR式を用いて毒性値を予測

•魚 類 : log(I/LC50)=0.67×logP-0.59 ・ミジンコ: log(1/EC50)=0.69 × logP-0.72

クラス分類①



esters aliphatic

. 魚類 LC50:36mg/L

甲殻類 EC50:46mg/L

logP(計算值):0.88

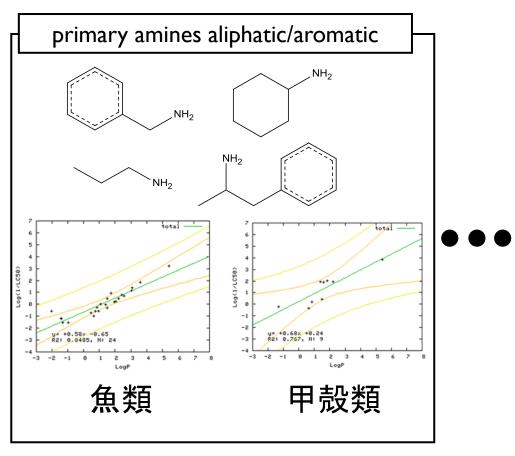
thiols aliphatic(ClogP)

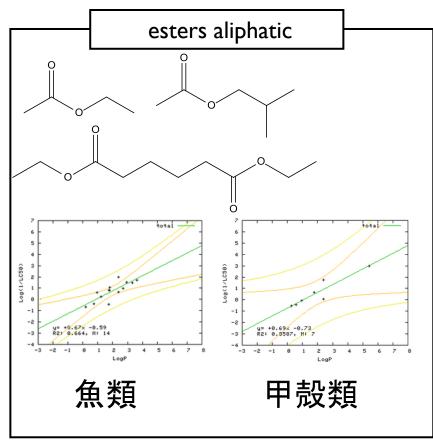
魚類 LC50: I2mg/L

甲殼類 EC50: 2.2mg/L

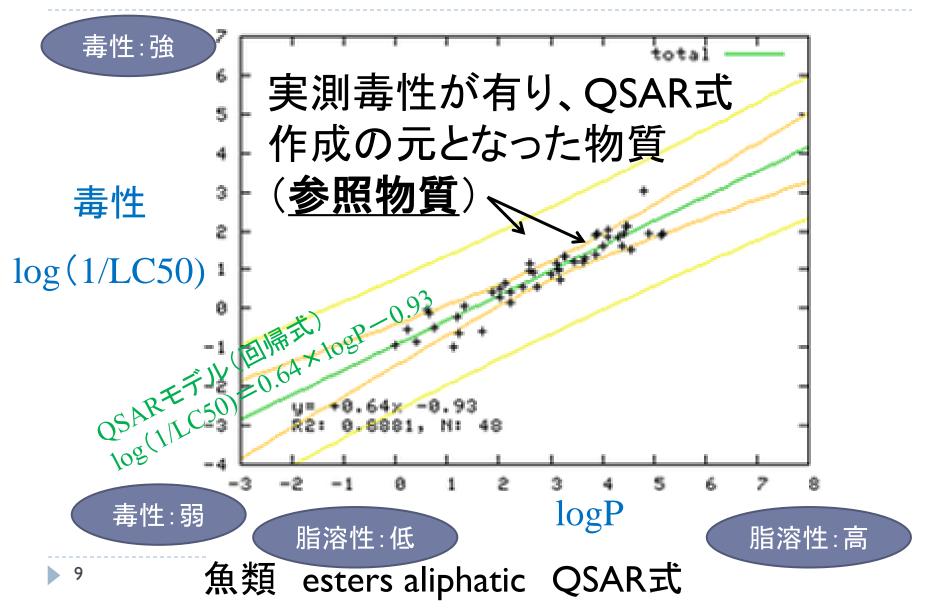
クラス分類②

▶ 部分構造をもとに、クラスを分類

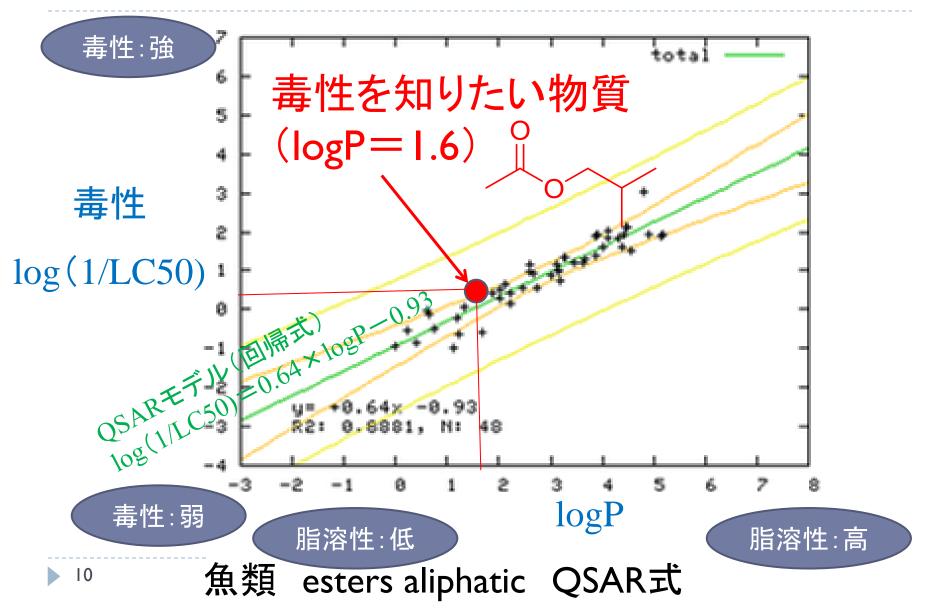




毒性値の予測①



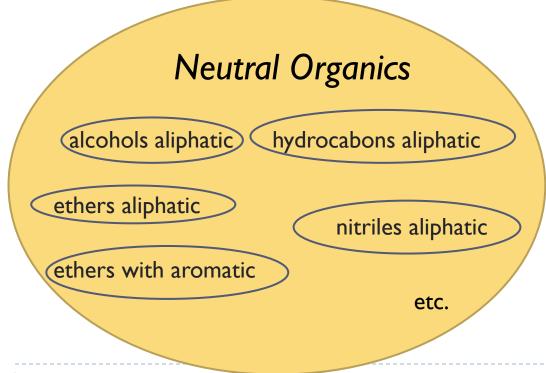
毒性値の予測②



特別なクラス (Neutral Organics)

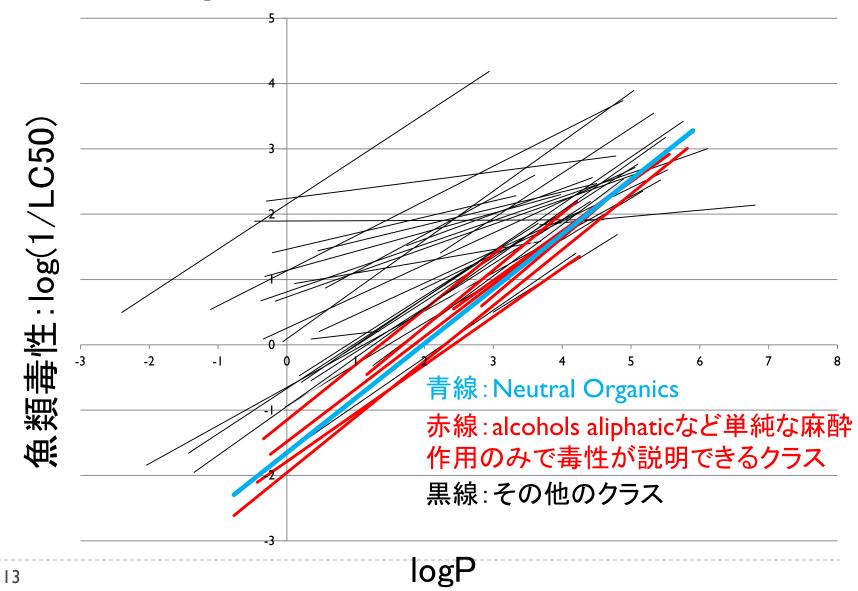
Neutral Organicsクラスについて①

▶ 脂肪族炭化水素、脂肪族・芳香族エーテル、脂肪族・芳香族ケトン、アルコールといった単純な麻酔作用のみで毒性が説明できると考えられるクラスの物質は、Neutral Organicsというクラスとして再定義

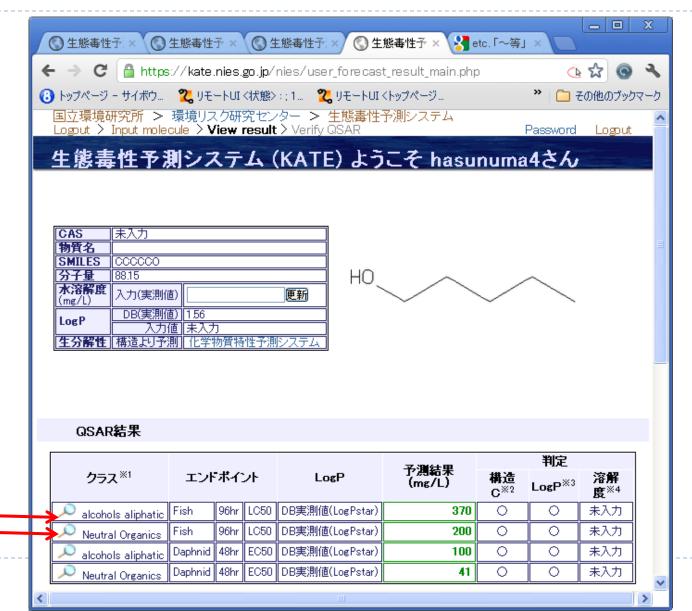


Neutral Organics クラスとしての参照 物質が多くなる ⇒構造C判定、logP 判定の範囲が広が る

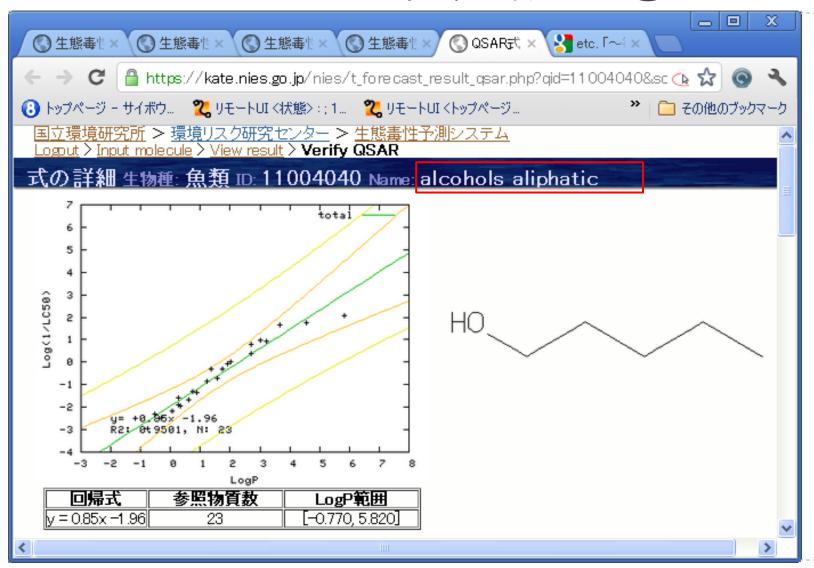
Neutral Organicsクラスについて②



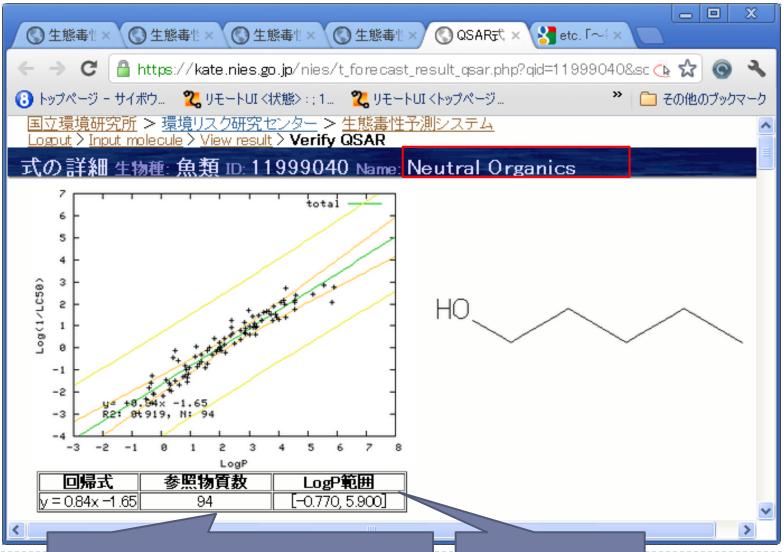
ペンタノール予測結果①



ペンタノール予測結果②

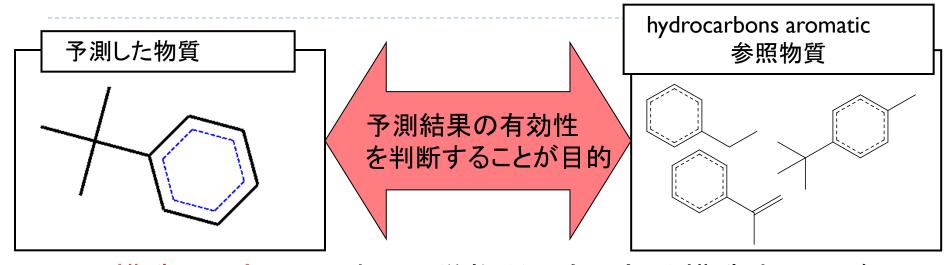


ペンタノール予測結果③



構造C判定及びlogP判定

予測結果の適用範囲について(判定)①

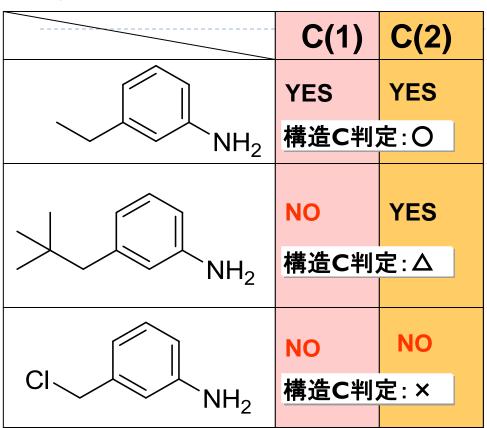


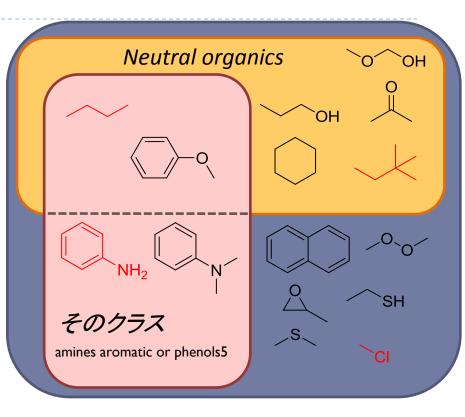
- 構造C判定:予測する化学物質のもつ部分構造すべてが、
 - ○:[そのクラス]の参照物質にも含まれる。
 - △:[そのクラス]または[Neutral Organicクラス]の参照物質にも含まれる。
 - ×:[そのクラス]や[Neutral Organicクラス]の参照物質には含まれない部分構造がある。

として評価される。

- logP判定:予測した物質のlogPがQSAR回帰式の有効範囲内に入っているか(内挿であるか)で評価される。
 - スタンドアロン版:有効範囲外の場合、『>P』又は『<P』と評価
 - インターネット版:有効範囲内の場合は『○』、範囲外は『×』と評価

予測結果の適用範囲について(判定)②





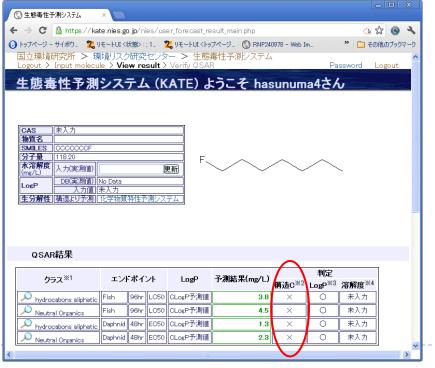
構造C 判定

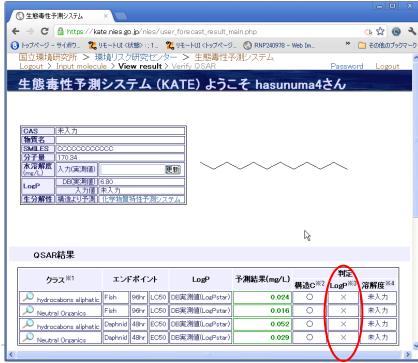
C(1): 予測した化学物質の全ての部分構造が、「*そのクラス*」 の参照物質に含まれるか。

C(2): 予測した化学物質の全ての部分構造が、「そのクラス」又はNeutral Organics の参照物質に含まれるか。

判定が×の物質

▶ 構造C判定、logP判定が×の物質は 信頼性なし!!

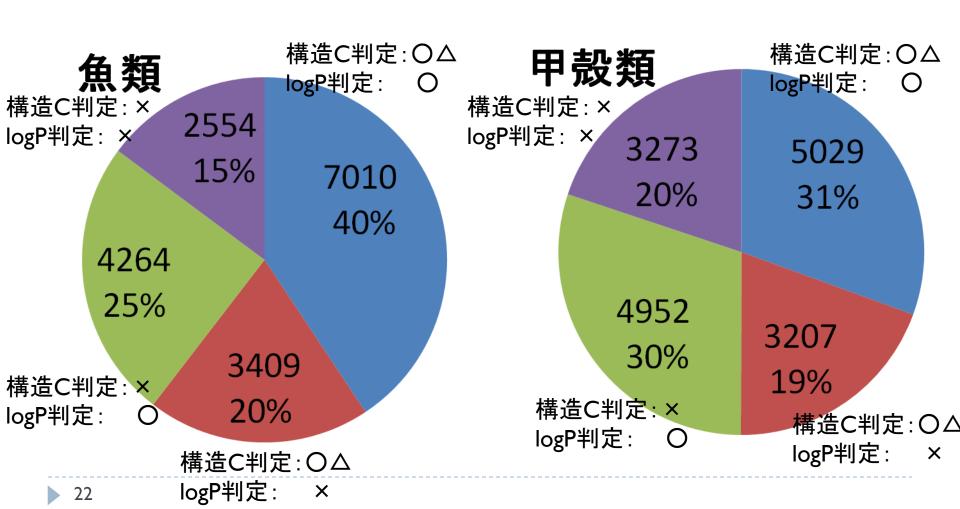




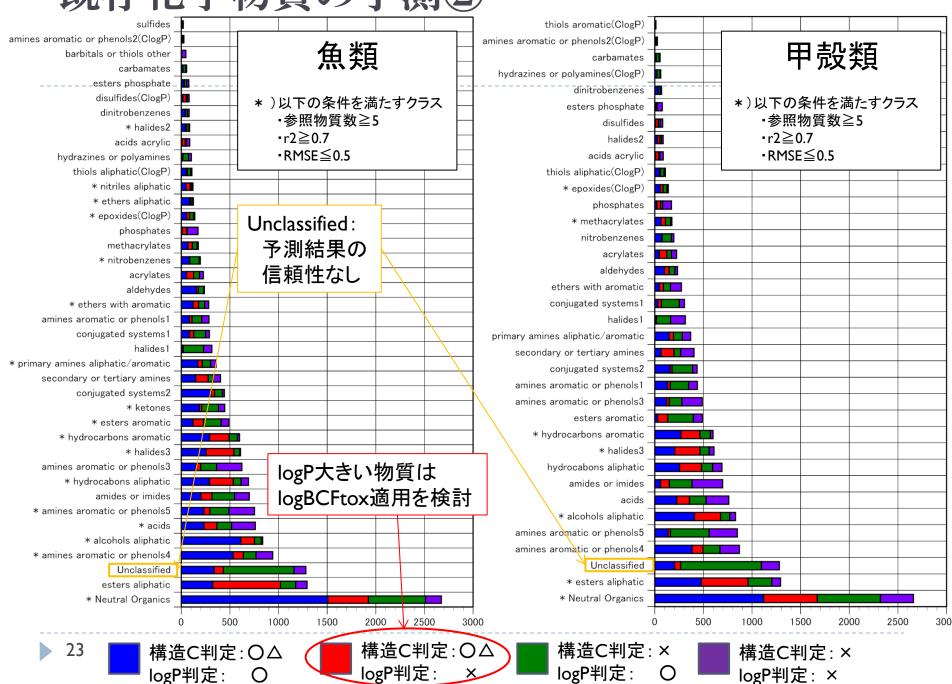
既存化学物質の予測

既存化学物質の予測①

- ▶ 既存化学物質※)をKATEで予測
- ▶ 各判定における物質数とカバー率を図示

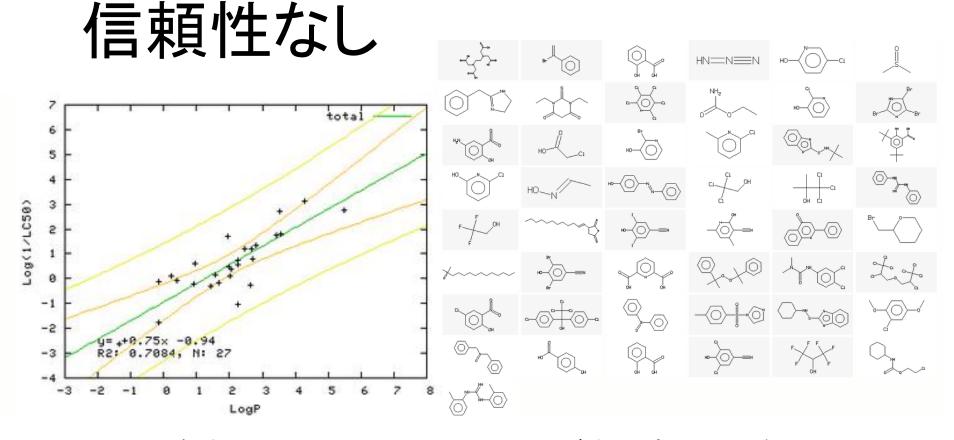


既存化学物質の予測②



Unclassifiedの物質

▶ クラス分類や作用機序等が未定義の物質群が属するクラス



魚類Unclassified QSAR式及び参照物質一覧

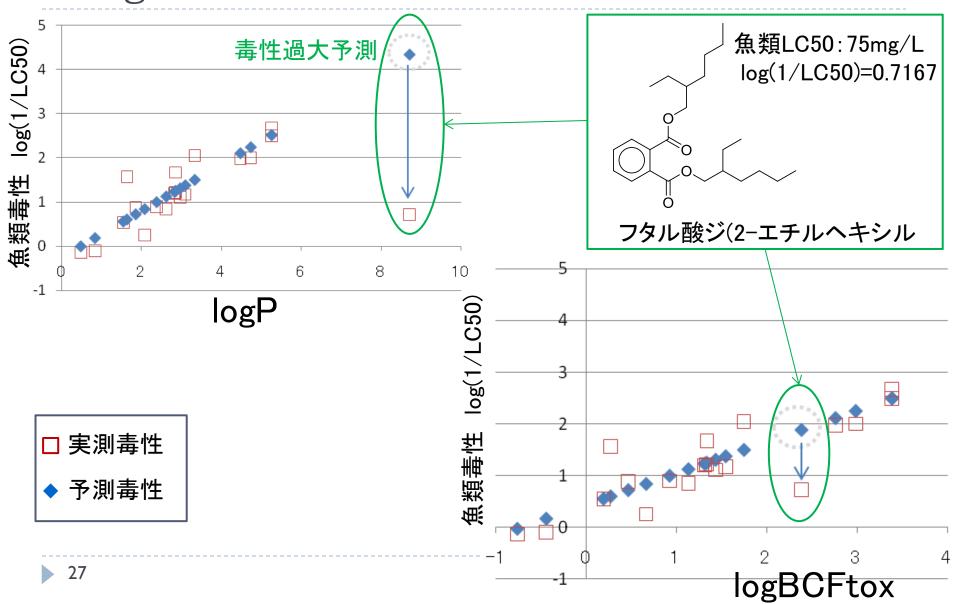
検討中の課題

予測精度の向上 logBCFtox^{※)} ①

- ▶ logPが高い物質の毒性を過大評価する場合への適用を検討
- ▶ logPのみから算出され、logPが5付近までは線形で増加、logP6.4付近で極大となり、以降線形で減少
- ▶ Burgas大学TIMS生態毒性QSARで説明変数の一つとして使用



予測精度の向上 logBCFtox2

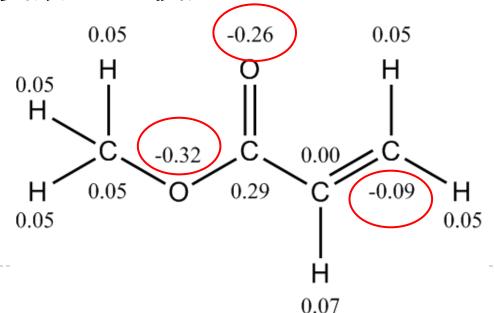


予測制度の向上 部分電荷PEO

部分電荷PEOE (partial equalization of orbital electronegativity)



- ▶ 予測精度向上に資するため検討
- ▶ logPでは説明できない反応性を説明可
- 二次元構造より計算可能なため、計算コスト安
- α, β 不飽和カルボニル化合物中の酸素の個数で PEOE_PC-(化合物中のPEOE の負の電荷の総和)を割った値を説明変数として使用

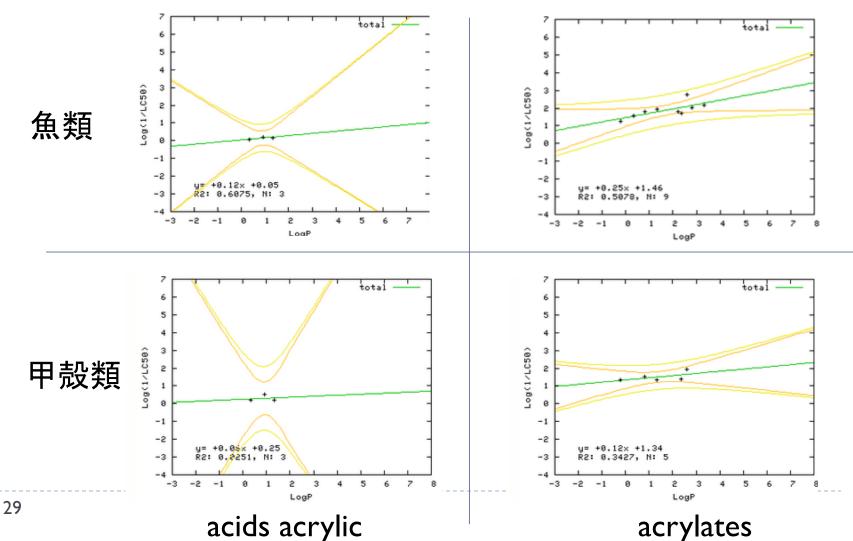


予測制度の向上 部分電荷PEOE

部分電荷PEOE (partial equalization of orbital electronegativity)

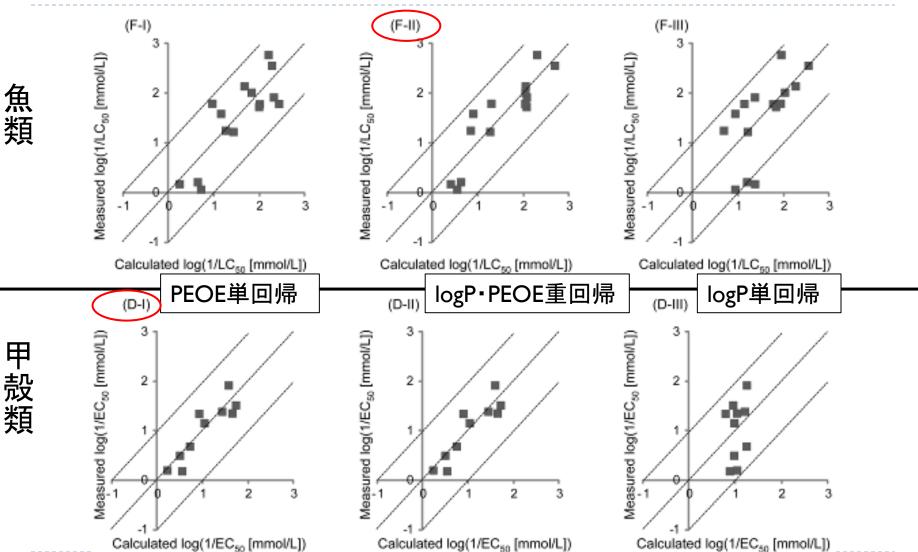


▶ KATE acids acrylic及びacrylates (2011年3月版)



予測制度の向上 部分電荷PEOE

部分電荷PEOE (partial equalization of orbital electronegativity)

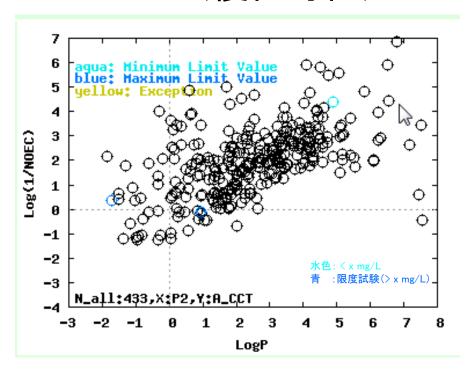


藻類QSARの開発①

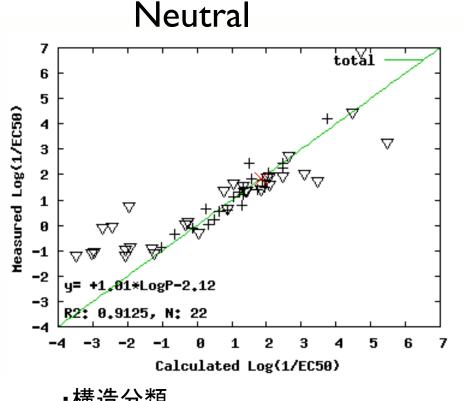
▶ 参照物質:環境省生態毒性試験結果(72時間試験)

ErC50(急性毒性)

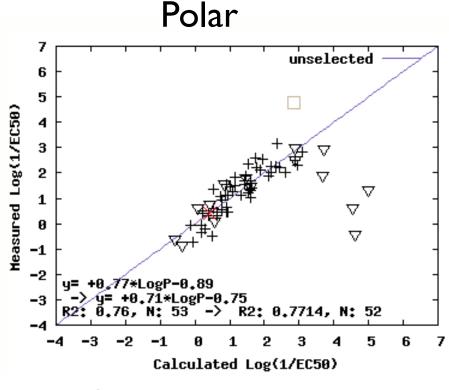
NOEC(慢性毒性)



藻類QSARの開発② 藻類(72時間ErC50)とlogPの関係



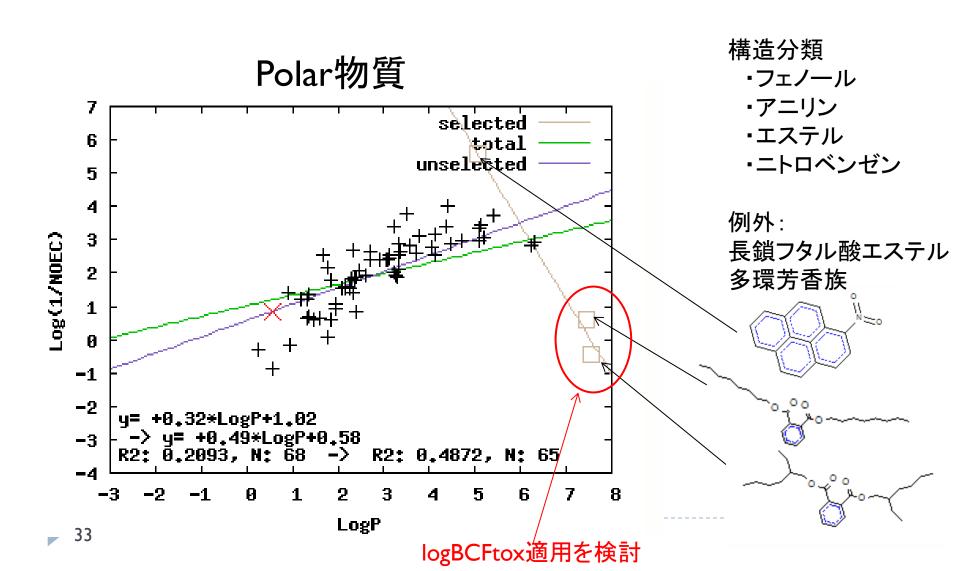
・構造分類 脂肪族炭化水素、アルコール ハロゲン化合物



・構造分類 フェノール、アニリン、エステル、 ニトロベンゼン

▽ 限度試験(ErC50:溶解度超又は100mg/L超) — 限度試験以外

藻類QSARの開発③ 藻類(72時間NOEC)とlogPの関係



ご静聴ありがとうございました

参考文献

- A. Furuhama, T. Toida, N. Nishikawa, Y. Aoki, Y. Yoshioka, H. Shiraishi, Development of an ecotoxicity QSAR model for the KAshinhou Tool for Ecotoxicity (KATE) system, March 2009 version, SAR QSAR Environ. Res., 21 (2010), pp. 403-413.
- A. Furuhama, K. Hasunuma, Y. Aoki, Y. Yoshioka and H. Shiraishi, Application of chemical reaction mechanistic domains to an ecotoxicity QSAR model, KAshinhou Tool for Ecotoxicity (KATE), SAR QSAR Environ. Res., 22 (2011), 505-523.
- A. Furuhama, Y. Aoki, and H. Shiraishi, Development of ecotoxicity QSAR models based on partial charge descriptors for acrylate and related compounds, SAR QSAR Environ. Res., submitted.