

計算毒性学関連研究、Tox21 DATA Challenge 2014 参加入賞報告およびシステム実施例

開催趣旨:

計算毒性学(Computational Toxicology)が急速に重要性を増し、同時に知名度も増大しつつある。このような環境の中で、実用システムを用いた安全性研究や、その適用事例も急速に蓄積されつつある。また、最新の研究実施や国際学会への参加、チャレンジコンテストでの部門優勝等様々な形で若い研究者の方々による実績が見られるようになってきた。

本フォーカストセッションでは、実用システムによる研究や適用、最新の計算毒性学での研究報告や、世界へのチャレンジ、といった最新の話題についてご発表いただく。計算毒性学は様々な研究分野に深く関係する。計算毒性学になじみの無い方々も参加し、現在の研究や業務の一助にさせていただきたい。

モデレーター: 湯田浩太郎 (インシリコデータ)、曾根秀子 (国立環境研究所)、狩野敦 (菱化システム)

1. In-silico off-target pharmacology profiling for minimizing safety-related attrition rates

Josep Prous Jr., jprou@prouresearch.com,

Prous Institute for Biomedical Research, Rambla Catalunya 135, 08008 Barcelona, Spain

When considering new small molecule therapeutic intervention opportunities, it is essential not only to identify beneficial mechanisms of action but also those which can be linked to undesired off-target activities leading to potential safety issues.

In fact, major pharmaceutical companies have tried to build a consensus and determine the targets which should be screened to avoid unwanted and costly surprises during the regulatory preclinical toxicology and clinical development stages.

Additionally, it is likely that regulatory policies will evolve from the obligation to submit a limited number of safety endpoints to a request for a wider collection of secondary pharmacology data.

This can be tremendously costly considering the experimental screening of thousands of drug candidates. In this regard, the use of predictive technologies can be of special benefit in order to minimize the need for experimental validation and focus on molecules which are likely to be devoid of potential safety issues.

With this scenario in mind, Prous Institute for Biomedical Research has developed an innovative in-silico solution to accelerate drug discovery and minimize potential liabilities.

In particular, the technology allows the characterization of over 850 different molecular mechanisms of action simultaneously for a given molecule, including over 200 linked to safety issues.

Further details on the methodology, including model construction, validation studies and interpretability in the field of off-target safety pharmacology will be provided during the talk.

2. 環境分野の毒性予測研究の海外動向と生態毒性予測研究の紹介

International movements of prediction studies in environmental chemistry and an individual case study of eco-toxicity predictions

古濱 彩子 Ayako Furuhashi

国立環境研究所環境リスク研究センター National Institute for Environmental Studies

2015年6月にギリシアで開催されたCMTPI-2015の話題を通じ、国際的な(環境)毒性予測研究の動向を示す。CMTPI-2015では、毒性学・薬理学への新しいコンピュータ手法の開発と利用法に関する議論がなされたが、本発表では化学物質のPBT(難分解性・生体蓄積性・毒性)指標化に関する最近の研究展開等について取り上げる予定である。また、著者が発表した芳香族アミンとフェノール類の定量的構造-活性相関(QSAARs)による生態毒性予測研究も紹介する。

3. 米国毒性予測コンペティション“Tox21 DATA Challenge 2014”参加報告

Current computational approaches to predict toxic compounds in the Tox21 Data Challenge 2014, a crowdsourcing competition organized by NIH

植沢 芳広 Yoshihiro Uesawa

明治薬科大学臨床薬剤学研究室 Meiji Pharmaceutical University

米国ではNIH、EPA、FDAの参画する毒性研究、Tox21が進行中である。その到達目標の一つに化合物構造に基づく毒性予測が掲げられている。NIHは予測モデルを“CrowdSource”する目的で毒性予測コンペティション、Tox21 DATA Challenge 2014を開催した。演者は本コンペにおいて、エストロゲン受容体活性化化合物を最高精度で予測することに成功した。本講演では、コンペティションから見た毒性予測の現状を紹介したい。