

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K21674

研究課題名(和文) 化学物質の有害性推論手法の確立に資する統計的手法の深化とその適用

研究課題名(英文) The development and application of statistical methods to establishing methodologies of predicting the hazards of chemical substances

研究代表者

竹下 潤一 (Takeshita, Jun-ichi)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・エネルギー・環境領域・主任研究員

研究者番号：60574390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：化学物質のリスク評価・管理を行うためには、多くの場合動物実験が行われる。しかし、時間やコストの効率化や動物愛護の観点から、統計的手法を用いて動物実験数を削減することが世界的に求められている。これに対応すべく本研究課題では、大きく次の2つの研究成果を得た。(1)化合物の物性など情報学的特徴量と動物を使わない実験から得られる生物学的特徴量から、化合物の有害性を予測する手法を提案する。(2)新たな動物を用いない実験方法が有するばらつきを定量化するために、2値尺度(有害性の有/無)や一般の順序尺度(有害性の強さが強/中/弱)に対して適用可能な統計的測定精度評価手法を提案する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題で得られた成果はいずれも、リスク評価の際の国際的な動物実験数削減に寄与するものである。特に(1)の成果のひとつであるRead-acrossに関するものは、ケーススタディを除いて既存研究が少なく、統計的手法を提案できたことは学術的意義がある。また(2)に関して2値尺度の統計的測定精度評価手法については食品や分析化学など統計や数学以外の分野でも関心が高いため、2値尺度に関するISOガイダンス文章を発行できたことは社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：To assess and manage chemical substances, experiments are often done on animals. However, in terms of time and cost efficiencies and the need for animal protection, there is increasing global demand to use statistical methods to reduce the need for animal testing. Thus, we mainly developed the following two kinds of methodologies. (1) We proposed methods to predict chemical toxicities based on informatics features, such as physicochemical properties of compounds, and biological features obtained from non-animal experiments. (2) We proposed statistical methods to evaluate the measurement accuracy of binary (e.g., presence/absence of toxicity) and ordinal data (e.g., strength of toxicity, weak/middle/strong), in order to quantify the uncertainty of new non-animal experiments.

研究分野：数理科学

キーワード：化学物質リスク評価 有害性推論 QSAR Read-across 統計的測定精度評価 質的尺度 ISO/TC 69 (統計的方法の適用)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

現在、化学物質のリスク評価、有害性評価を行う際には動物実験を実施している。しかし、近年の国際的な動物実験数削減の要請を鑑みて、構造や物理化学的性状から生態毒性を予測する QSAR（定量的構造活性相関）等の統計的手法による推論の活用が求められてきている。日本においては、三省（厚生労働省、経済産業省、環境省）合同審議会において、有害性に関わる統計的推論手法導入の基本的考え方が示され（平成 22 年 10 月 8 日）、さらに平成 28 年度より化学物質審査規制法の検討会等において、QSAR 等の行政における活用方法を具体的に検討していくことが確認された（平成 27 年 7 月 24 日）。また国際的には OECD（経済協力開発機構）が、長年にわたり推計手法として QSAR の行政受入を推進するため、2003 年に QSAR Expert Group を設立し推進活動を展開している。

ヒト健康影響のリスク評価をする際には化合物ごとに無毒性量等を決める必要がある。その決定のために必要な有害性情報のひとつとして、評価対象物質を一定期間動物に投与した際に生じる反復投与毒性がある。しかし反復投与毒性を対象とする統計的手法による推論研究としては、(独)製品評価技術基盤機構(NITE)が中心となり評価支援システム“HESS”が開発されたものの、具体的に無毒性量等を予測する定量的な手法の提案には至っていない。その理由としては、反復投与毒性は毒性発現のメカニズムがきわめて複雑であるため化合物の構造や物理化学的性状と有害性との関係を見いたすのが困難であるとの理解がある。

研究代表者は、本研究課題の前身である JSPS 科研費において NITE が公開している「初期リスク評価書」に記載のあるラット及びマウスのインビボデータ（動物を用いた毒性試験結果）をトレーニングデータとして、反復投与毒性の統計的予測手法の研究を進めた。具体的には、予測したいエンドポイント（有害性評価項目）の有害性を、同一化合物の他エンドポイントの有害性情報から予測する QAAR（定量的活性活性相関）手法を提案した。また、短い試験期間の毒性試験結果を、長期試験での有害性情報に外装する有害性換算係数をエンドポイントごとに定量化した。しかしながら、いずれの成果も予測対象化合物に対して何らかの有害性情報が得られている場合にしか適用できない手法である。そのため、新たに開発した化合物など有害性情報が全くない化合物については適用できない課題があった。

## 2. 研究の目的

化学物質のリスク評価を行う際の国際的な動物実験数削減の要請に応えることと、前 JSPS 科研費で得られた成果の欠点を克服するために、本研究ではおおきく次の 2 つを研究目的とする。

(a) 動物実験より簡易である細胞実験による評価結果と、化学物質の構造等を情報学的に表現している記述子情報を利用するとともに、統計的手法を工夫することで高精度な有害性推論手法を提案する。

(b) 新たな細胞実験など有害性評価をサポートする簡易な測定方法について、そのばらつきを定量化する統計的測定精度評価が可能となる手法を提案する。

(a) について前 JSPS 科研費では、予測対象とする化合物が少なくとも 1 つのエンドポイントで有害性情報を有することが前提となる手法のみの提案であったため、有害性情報が皆無である化合物についてはその成果を適用できない欠点があった。そこで、本研究課題では有害性情報が皆無である化合物について、その有害性を予測する手法の提案を目的とする。

(b) について統計的測定精度評価とは、実験実施者や実験施設の違いで同一の測定方法でも測定結果にどれだけばらつきが生じ得るかを統計的に評価することである。1 回の測定結果が 1 つで量的尺度（通常の数値）である測定方法については、国際規格 ISO 5725 にその標準的な統計的測定精度評価手法がまとめられている。一方で化学物質の有害性評価に関連する実験は生体応答を観測するため、測定結果が質的尺度（ある/なしの 2 値尺度や、強さが弱/中/強の順序尺度）であるケースも多々ある。そこで、本研究課題では質的尺度に対する統計的測定精度評価手法の提案を目的とする。

## 3. 研究の方法

(a) 統計的有害性予測手法の研究

(a-1) HESS に内蔵されている化学物質の有害性データを NITE から提供していただき、そのデータを解析可能な形に整備する。すなわち、各化合物に雌雄ラットの各エンドポイントでの無毒性量と最小毒性量に対応させるマトリクスを作成する。HESS は、GLP に基づくラット 28 日間反復投与毒性試験データがコアデータとなっており、信頼性の高い既存動物実験データが含まれている。そのためここで構築するマトリクスが、高精度な化学物質等の有害性推論手法を確立するための基盤となる。

(a-2) HESS データのある化合物について、その化合物を供した細胞実験結果を収集する。また、化合物の構造情報等を表す記述子をケモインフォマティクスソフトウェア RDKit や分子記述子演算ソフトウェア Dragon などを用いて算出する。

(a-3) (a-2) で得られた特徴量を説明変数と、(a-1) から得られた特徴量の 1 つを応答変数とし、

エンドポイントごとにその無毒性量を予測する QSAR モデルを統計的手法や機械学習アルゴリズムを応用することで提案する。その際、(a-2)で得られる特徴量の次元(変数の個数)が膨大であることから、無毒性量予測に適した変数を抽出したり、情報量をなるべく落とさないように次元を圧縮したりするなどの工夫を検討する。また、(a-1)で得られる特徴量は有害性ありとなしのデータ個数が不均衡であるため、QSAR モデルの予測精度を高めるためにトレーニングデータの均衡化などの工夫を検討する。

(a-4) (a-2)で得られた特徴量を説明変数と、(a-1)から得られた特徴量を応答変数の組とし、化合物の類似性から予測対象化合物の有害性を類推する Read-across モデルを統計的手法や機械学習アルゴリズムを応用することで提案する。Read-across の先行研究は一部のケーススタディを除いて皆無であるため、統計的アプローチにより Read-across モデルを具体化するためには、どのようなタイプの統計的手法や機械学習アルゴリズムをベースとすべきかから検討を開始する。

#### (b) 統計的測定精度評価手法の研究

(b-1) 測定結果が順序尺度となる場合の統計的測定精度評価手法については、いくつかの研究論文があるが標準的な手法は確立されていない。そこでまずはじめに、質的尺度を対象とした既存の統計的測定精度評価手法についてサーベイを行い、各手法の得失をまとめる。

(b-2) 二値尺度に対する先行研究は比較的多いものの、一般の順序尺度に対する先行研究はほとんどないと言える。唯一と考えられる順序尺度に対する先行研究として、Bashkansky らが提案した一般の順序尺度に対する分散分析様の解析手法である ORDANOVA がある。しかし、適用例がほとんどないのが現状である。そこで、ORDANOVA の理論についてきちんと検証するとともに、いくつかの実例を解析することでこの手法の利点と欠点を把握する。さらに、数理科学的欠点があきらかになれば、その点を改善する手法の提案を検討する。

## 4. 研究成果

以下に研究期間中に得られた成果を概説する。

### (1) 統計的有害性推論手法の研究 : QSAR (定量的構造活性相関) アプローチ

「有害性評価支援システム統合プラットフォーム(HESS)」に搭載されているラット反復投与毒性試験データより、28 日間試験結果が報告されている 176 化合物の情報をトレーニングデータマトリクスとして整理した。しかしこのマトリクスをベースに統計モデルを構築するには、次の 2 つの統計的問題点を克服する必要があるとわかった。

(i) モデルの説明変数の候補である分子記述子数が学習用化合物数よりも多いこと。

(ii) 有害性を示す化合物数が有害性を示さない化合物数に比べて少ない(トレーニングデータが不均衡データである)こと。

そこで、主要な肝毒性マーカーである血中 ALT レベルの上昇を例とし、問題点(i)を統計的グルーピング手法のひとつである *k*-medoids 法を応用することで、問題点(ii)を人工データを生成することが可能な SMOTE アルゴリズムを応用することで克服した。これらの手法を利用し、血中 ALT レベルの上昇の有無を判別する統計モデルをロジスティック回帰モデルを用いて構築する方法を提案した。さらに、構築した予測モデルの外部検証を実施するため、米国 EPA が公開している ToxRef データベースよりラット 28 日間反復投与毒性試験データを抽出した。得られたデータに含まれる化合物(ToxRef 化合物)の分子記述子を算出し、HESS データから構築した統計モデルで ToxRef 化合物の有害性を予測した。その結果、外部検証は cross-validation 等を利用した内部検証に比べ予測精度が劣ることが明らかになった。そこで、構造関連記述子を解析し、予測モデル構築のために利用した化合物群と外部検証に利用した化合物群との特徴を比べたところ、若干の差異がみられそのことが外部検証精度を低くしている原因として考えられることを明らかにした。また、予測が外れている化合物に関して HESS に搭載されている代謝シミュレータでその代謝物の候補をあげ、その代謝物を対象とし有害性の予測を行った場合には予測精度が向上することもわかった。このことから、元の化合物(親化合物)ではなくその代謝物が有害性を引き起こしているケースについては、予測精度が悪いことが示唆された。

関連して毒性発現機序(特に化合物の代謝)に示唆を与える酵素ファミリーの 1 つであるシトクロム P450 (P450) の阻害活性について、反復投与毒性の有無との統計的関連解析を行った。具体的には 148 化合物をトレーニングデータとし、18 種のヒトもしくはラット P450 阻害活性のパターンと肝臓・腎臓・血液関連所見での影響の有無との関連解析を行った。その結果 18 種の P450 の阻害活性パターンは化合物により大きく異なること、また反復投与毒性のいくつかの所見での影響と関連があることを得た。さらに毒性予測モデルの説明変数としてよく用いられる分子記述子のデータパターンと、P450 阻害活性のデータパターンとが大きく異なることも明らかにした。これは P450 の阻害活性は、毒性予測モデルの説明変数となり得ることを示唆している。

以上の結果から、分子記述子に加え P450 の阻害活性に関する情報を説明変数に取り入れた予測モデルを構築することで予測精度が向上する可能性を見出した。

## (2) 統計的有害性推論手法の研究 : Read-across アプローチ

以前に研究代表者が共著論文として発表した 9 化合物のインビトロ遺伝子発現データを用いて、化合物を分類する手法を提案した。一般的に 1 つの化合物に対して 3 万種類以上の遺伝子を対象にその発現量が得られるため、遺伝子発現データは化合物数に対して各化合物の特徴を表す変数(特徴量)の数が極めて大きいという特徴を持つ。このようなデータは高次元データと呼ばれ、従来の伝統的な統計理論が適用出来ないという難しさがある。そのため、高次元データを基盤とし従来のクラスタリング手法によって化合物を適切に分類するためには、分類するのに適当な遺伝子を抽出する、もしくは得られているデータをなるべく情報を落とさずに圧縮する必要があった。そこで、同一化合物の異なるサンプルについてはなるべく相関(関連性)が大きく、一方で異なる化合物間ではなるべく相関が小さくなるような遺伝子群を抽出するアプローチを提案した。具体的には、遺伝子抽出のための多目的組合せ最適化問題を定式化し、その最適解をメタ戦略によって求めた。その後、抽出された遺伝子群を利用して階層的クラスタリングを実施するという、組合せ最適化手法とクラスター解析手法を併用する方法論を提案した。

また、HESS データを用いた研究として、出現頻度の高い 6 種類の肝毒性、腎毒性、血液毒性の 8 種類の有害性を取り上げ、この 8 種類の有害性出現パターンの類似性を各化合物の構造情報を表現する記述子のひとつであるアトムペアの類似性から類推する手法を提案した。具体的には予測対象化合物のアトムペアと類似しているアトムペアである化合物をトレーニングデータから複数個抽出し、抽出した化合物群の有害性情報で多数決を取ることで対象化合物の有害性を予測する手法である。統計的手法としては  $k$ -近傍法をベースとし、抽出する類似化合物の個数  $k$  と抽出した  $k$  個の化合物の有害性情報の多数決の取り方についてそれぞれ方法を提案した。

## (3) 統計的測定精度評価手法の研究

まずはじめに 2 値尺度に対する既存手法をサーベイしその得失をまとめ、個々の手法の関連性を考察した。その成果を公表する一貫ととして ISO の TR (Technical Reports, 標準報告書) として「2 値尺度に対する統計的測定精度評価手法」に関する文章を発行することを目指した。2018 年度 ISO/TC 69 (統計的方法の適用) 名古屋総会で「2 値尺度に対する統計的測定精度評価手法」に関する TR 作成が AWI (新規業務項目) に承認されたため TR の執筆開始し、2021 年 6 月時点で DTR (Draft TR, 標準報告書原案) の段階まで進んでいる。この文章では 6 種類の既存の 2 値尺度に対する統計的測定精度評価手法についてその理論を概説するとともに、複数の同一実例を各手法で解析しその結果を比較している。

また一般の順序尺度については、質的尺度に対する分散分析 (ANOVA) である ORDANOVA について研究を進めた。ORDANOVA は 2012 年に Gadrich と Bashkansky によって提案されているが、カテゴリ数  $2$ 、すなわち二値尺度の場合のみしか数学的には正しくないことを指摘した。その上で ORDANOVA に付随する検定統計量を再定義することで、カテゴリ数が  $3$  以上の場合についても数学的にも正しく利用できる形に拡張した。本提案手法を用いて、カテゴリ数が  $5$  である実際の試験所間比較試験結果の解析も行った。

量的尺度については ISO 5725 では併行分散 (各試験室内でのばらつき)、室間分散 (試験室間でのばらつき)、再現分散 (併行分散と室間分散の合計で、測定方法全体としてのばらつき) が定義されている。そして、分散分析によって室間分散が  $0$  であるかどうかの統計的仮説検定も実施可能である。一方で、現実の問題では室間分散が  $0$  であることは確認されなくとも、ある程度の大きさ以下であることを確認できれば十分であるケースも存在する。そこで、室間分散の大きさと併行分散の大きさの定数倍とを比較可能な統計的仮説検定手法を既存の  $F$  検定をベースとして導出し提案した。さらに、その  $F$  検定の検出力についても算出した。

## 今後の展開

統計的有害性推論手法に関しては、本研究課題の成果により Read-across モデルを統計的手法により具体化できた。しかし、現状では手法の提案に留まっており高い精度は得られていない。そこで現在までに得られている成果をベースに、より精度を高めるために特徴量の抽出方法や利用する機械学習アルゴリズムの工夫を進めていきたい。

統計的測定精度評価手法に関しては、2 値尺度に関してサーベイしたことで Wilrich 法が ISO 5725 の考えをそのまま 2 値尺度に適用したものであり考え方が明確であることがわかった。しかしこの手法は、再現精度が評価対象の測定方法の検出率のみで決定してしまう欠点がある。この欠点は、測定結果が二項分布に従うことを仮定していることに起因していることも把握した。そこで、今後測定結果が二項分布より一般的な分布に従うことを仮定するなどして、Wilrich 法の拡張に取り組んでいきたい。その一般化の中で、2 値尺度から順序尺度へ拡張する方法も検討し、順序尺度に対する統計的測定精度評価手法の提案を ORDANOVA とは異なる視点から取り組んでいきたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Jun-ichi Takeshita, Akinobu Toyoda, Hidenori Tani, Yasunori Endo, Sadaaki Miyamoto	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of Informatics and Cybernetics	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5109/4476055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tomomichi Suzuki, Jun-ichi Takeshita, Mayu Ogawa, Xiao-Nan Lu, and Yoshikazu Ojima	4. 巻 13
2. 論文標題 Analysis of measurement precision experiment with categorical variables	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Statistical Quality Control	6. 最初と最後の頁 303-315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-67856-2_17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hideki Senoh, Hirokazu Kano, Masaaki Kano, Shoji Fukushima, Yutaka Oshima, Toshio Kobayashi, Yasuo Morimoto, Hiroto Izumi, Yasufumi Ota, Hiroshi Takehara, Takamasa Numano, Mayumi Kawabe, Masashi Gamo, Jun ichi Takeshita	4. 巻 62
2. 論文標題 Inter laboratory comparison of pulmonary lesions induced by intratracheal instillation of NiO nanoparticle in rats: Histopathological examination results	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Occupational Health	6. 最初と最後の頁 e12117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1348-9585.12117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Michiko Watanabe, Takamitsu Sasaki, Jun-ichi Takeshita, Madoka Kushida, Yuki Shimizu, Hitomi Oki, Yoko Kitsunai, Haruka Nakayama, Hitomi Saruhashi, Rui Ogura, Ryota Shizu, Takuomi Hosaka, Kouichi Yoshinari	4. 巻 388
2. 論文標題 Application of cytochrome P450 reactivity on the characterization of chemical compounds and its association with repeated-dose toxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114854
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.taap.2019.114854	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomomichi Suzuki, Jun-ichi Takeshita, Mayu Ogawa, Xiao-Nan Lu, and Yoshikazu Ojima	4. 巻 13
2. 論文標題 Analysis of measurement precision experiment with categorical variables	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of XIIIth International Workshop on Intelligent Statistical Quality Control 2019	6. 最初と最後の頁 249-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomomichi Suzuki, Jun-ichi Takeshita, Junya Ono, Lu Xiao-Nan	4. 巻 1065
2. 論文標題 Designing a measurement precision experiment considering distribution of estimated precision measures	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Conference Series	6. 最初と最後の頁 212015 ~ 212015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1742-6596/1065/21/212015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jun-ichi Takeshita, Junya Ono, Tomomichi Suzuki, Hirokazu Kano, Yutaka Oshima, Yasuo Morimoto, Hiroshi Takehara, Takamasa Numano, Katsuhide Fujita, Naohide Shinohara, Kazuhiro Yamamoto, Kazumasa Honda, Shoji Fukushima, and Masashi Gamo	4. 巻 -
2. 論文標題 Application of ISO 5725 to evaluate measurement precision of distribution within the lung after intratracheal administration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Series on Advances in Mathematics for Applied Sciences: Volume 89. Advanced Mathematical and Computational Tools in Metrology and Testing Vol XI	6. 最初と最後の頁 257-364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Jun-ichi, Nakayama Haruka, Kitsunai Yoko, Tanabe Misako, Oki Hitomi, Sasaki Takamitsu, Yoshinari Kouichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Discriminative models using molecular descriptors for predicting increased serum ALT levels in repeated-dose toxicity studies of rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computational Toxicology	6. 最初と最後の頁 64 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.comtox.2017.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Shunsuke Tanigaki, Jun-ichi Takeshita, Shizu Idaka, and Tomomichi Suzuki
2. 発表標題 Measurement precision with ordinal categorical data
3. 学会等名 The 18th ANQ Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 佑記, 米川 恵里, 佐々木 崇光, 山崎 弘量, 渡邊 美智子, 志津 怜太, 保坂 卓臣, 竹下 潤一, 吉成 浩一
2. 発表標題 薬剤誘発性肝障害の予測評価における化学構造的特徴の解析とATC分類の利用について
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 ヒト健康リスク評価のためのQSAR研究の課題
3. 学会等名 第25回(2019年)日本環境毒性学会研究発表会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun-ichi Takeshita
2. 発表標題 Quantitative read-across approach for predicting chemical toxicity
3. 学会等名 The 8th French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry (FJCMC2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栃久保 善博, 橘内 陽子, 竹下 潤一, 渡邊 美智子, 佐々木 崇光, 保坂 卓臣, 志津 怜太, 吉成 浩一
2. 発表標題 分子記述子を用いたリードアクロスによる反復投与毒性予測評価の検討
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会 第32回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Kitsunai, Jun-ichi Takeshita, Michiko Watanabe, Takuomi Hosaka, Ryota Shizu, Takamitsu Sasaki, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Read-across approach using molecular descriptors for the prediction of rat repeated-dose toxicity
3. 学会等名 EUROTOX 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Association of cytochrome P450 reactivity and repeated-dose toxicity of chemical compounds
2. 発表標題 Michiko Watanabe, Takamitsu Sasaki, Jun-ichi Takeshita, Ryota Shizu, Takuomi Hosaka, Kouichi Yoshinari
3. 学会等名 12th International ISSX Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomomichi Suzuki, Jun-ichi Takeshita, Mayu Ogawa, Xiao-Nan Lu and Yoshikazu Ojima
2. 発表標題 Analysis of Measurement Precision Experiment with Categorical Variables
3. 学会等名 XIIIth INTERNATIONAL WORKSHOP on Intelligent Statistical Quality Control (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 インヒボ毒性試験データベースを用いたラット反復投与毒性のインシリコ予測
3. 学会等名 第41回ケモインフォマティクス討論会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomomichi Suzuki, Jun-ichi Takeshita, Junya Ono, and Xiao-Nan Liu
2. 発表標題 Designing a measurement precision experiment considering distribution of estimated precision measures
3. 学会等名 The XXII World Congress of the International Measurement Confederation (IMEKO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiko Watanabe, Takamitsu Sasaki, Jun-ichi Takeshita, Takuomi Hosaka, Ryouta Shizu, and Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Classification of chemical compounds with repeated dose toxicity based on the reactivity against cytochrome P450s
3. 学会等名 2018 International Meeting on 33rd JSSX and 22nd MD0 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Kitsunai, Jun-ichi Takeshita, Michiko Watanabe, Takamitsu Sasaki, Takuomi Hosaka, Ryouta Shizu, and Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Classification of toxicological findings observed in repeate-dose toxicity tests by using statistical analysis with toxicity test database
3. 学会等名 Eurotox 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiko Watanabe, Takamitsu Sasaki, Jun-ichi Takeshita, Ryouta Shizu, Takuomi Hosaka, and Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Application of cytochrome P450 reactivity assessment to the prediction of repeated-dose toxicity of chemicals
3. 学会等名 The 6th Asia Pacific ISSX Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橘内陽子, 竹下潤一, 渡邊美智子, 佐々木崇光, 保坂卓臣, 志津怜太, 吉成浩一
2. 発表標題 統計的手法に基づいた毒性所見の分類
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山晴香, 竹下潤一, 佐々木崇光, 保坂卓臣, 志津怜太, 吉成浩一
2. 発表標題 決定木を利用した肝毒性物質を判別する構造的条件の探索
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 インビオ毒性試験データベースを利用したラット肝毒性のインシリコ予測手法の開発
3. 学会等名 第6回生命医薬情報学連合大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 統計的学習による肝毒性の判別分析
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun-ichi Takeshita, Tomomichi Suzuki, Hirokazu Kano, Yutaka Oshima, Yasuo Morimoto, Hiroshi Takehara, Takamasa Numano, Katsuhide Fujita, Naohide Shinohara, Kazuhiro Yamamoto, Kazumasa Honda, Shoji Fukushima, and Masashi Gamo
2. 発表標題 Application of ISO 5725 to evaluate measurement precision of distribution within the lung after intratracheal administration
3. 学会等名 Advanced Mathematical and Computational Tools in Metrology and Testing XI (AMCTM2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kouichi Yoshinari, Hitomi Oki, Takamitsu Sasaki, Takuomi Hosaka, and Jun-ichi Takeshita
2. 発表標題 New approach for the prediction of repeated-dose toxicity using in vitro and in silico methods in combination with in vivo toxicity database
3. 学会等名 ICCA-LRI and NIHS Workshop (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 豊田章倫, 遠藤靖典, 宮本定明, 竹下潤一
2. 発表標題 メタ戦略による化学物質の有害性評価に有効なRNAの選択について
3. 学会等名 第32回ファジシステムシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 阿部亮介, 宮本定明, 遠藤靖典, 竹下潤一
2. 発表標題 遺伝子発現データのデータ特徴に着目したクラスタリング解析
3. 学会等名 第32回ファジィシステムシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊美智子, 清水佑記, 櫛田まどか, 隠岐仁美, 竹下潤一, 保坂卓臣, 佐々木崇光, 吉成浩一
2. 発表標題 肝障害性化学物質のヒトシトクロムP450阻害活性
3. 学会等名 フォーラム2016 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊美智子, 清水佑記, 櫛田まどか, 隠岐仁美, 竹下潤一, 保坂卓臣, 佐々木崇光, 吉成浩一
2. 発表標題 薬物代謝酵素シトクロムP450阻害活性を指標とした化学物質の生物学的プロファイリング
3. 学会等名 動物実験代替法学会第29回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉成浩一, 中山晴香, 橘内陽子, 隠岐仁美, 保坂卓臣, 佐々木崇光, 竹下潤一
2. 発表標題 分子記述子と階層的クラスタリングを利用したラット肝毒性のインシリコ予測の試み
3. 学会等名 動物実験代替法学会第29回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 竹下潤一, 中山晴香, 橘内陽子, 隠岐仁美, 吉成浩一
2. 発表標題 複数の統計的手法の組み合わせによるラット肝毒性の判別分析
3. 学会等名 動物実験代替法学会第29回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Jun-ichi Takeshita, Hitomi Oki, and Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Prediction of hepatotoxicity in rats by statistical approaches
3. 学会等名 SRA 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐々木崇光, 渡邊美智子, 清水佑記, 櫛田まどか, 隠岐仁美, 竹下潤一, 保坂卓臣, 吉成浩一
2. 発表標題 化学物質のヒトP450阻害活性とその肝障害発症との関連性
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橘内陽子, 竹下潤一, 保坂卓臣, 佐々木崇光, 吉成浩一
2. 発表標題 インビオ毒性試験データを用いた核内受容体PXRおよびCARの新規機能の探索
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Web Page of Jun-ichi Takeshita  
<https://staff.aist.go.jp/jun-takeshita/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------