

令和7年度産業保安等調査研究事業（化学物質規制対策（大学・公的研究機関と連携した化学物質管理高度化推進事業（A I技術を用いた魚類における「代謝されにくさ」を決定づける化学物質の特徴探索）））

調査報告書

令和8年2月

国立大学法人 九州工業大学

目次

1. はじめに.....	4
1.1 事業背景.....	4
1.1.1 化学物質管理の現状.....	4
1.1.2 BCF 評価の課題.....	4
1.2 本研究の目的.....	5
1.3 到達目標.....	5
2. 実施体制.....	6
2.1 研究実施体制.....	6
2.2 役割分担.....	6
3. 研究課題1：BCFを予測する回帰モデルの構築.....	6
3.1 手法.....	6
3.1.1 データセット.....	6
3.1.2 記述子計算.....	7
3.1.3 分子記述子の前処理および特徴量検出.....	7
3.1.4 データ分割および交差検証設定.....	8
3.1.5 モデル構築.....	8
3.1.6 ハイパーパラメータ最適化.....	8
3.1.7 評価指標.....	8
3.2 結果.....	9
3.2.1 精度評価.....	9
3.2.2 特徴量の重要度.....	10
3.3 考察.....	11
3.3.1 既報との比較および妥当性評価.....	11
3.3.2 重要特徴量の特徴.....	11
3.3.3 モデルの強みと限界.....	11
4. 研究課題2：BCFの外れ値を予測する分類モデルの構築と予測に重要な化学物質の特徴の同定.....	12
4.1 手法.....	12
4.1.1 外れ値の定義.....	12
4.1.2 記述子の計算.....	12
4.1.3 特徴量エンジニアリング.....	12
4.1.4 過大評価・過小評価モデル構築.....	12

4.1.5	モデル検証および評価指標	12
4.2	結果	13
4.2.1	精度評価	13
4.2.2	特徴量の重要度解析（過大評価群）	14
4.2.3	特徴量の重要度解析（過小評価群）	15
4.3	考察	16
4.3.1	過大評価群の特徴	16
4.3.2	過小評価群の特徴	16
5.	研究課題3：肝臓 S9 画分を用いた化学物質の代謝試験	17
5.1	手法	17
5.1.1	試験の概要	17
5.1.2	試験魚	18
5.1.3	S9 代謝試験	18
5.1.4	評価指標	18
5.2	結果	18
5.2.1	過大評価物質の代謝挙動	18
5.2.2	過小評価群の代謝挙動	19
5.3	考察	21
5.3.1	過大評価群：代謝による排除の関与	21
5.3.2	過小評価群：代謝のみでは説明困難	21
6.	結論	21
7.	政策的意義と社会実装可能性	22
8.	今後の展開	23
	参考文献	24
	国際学会発表	27
	国内学会発表	27
	受賞	27

1. はじめに

1.1 事業背景

1.1.1 化学物質管理の現状

日本を含む国際社会において、化学物質は産業活動および日常生活の広範な場面で不可欠な基盤材料として利用されている。一方で、新規化学物質の継続的な市場導入、既存物質の用途拡大、ならびに製品ライフサイクル全体を通じた環境放出の多様化により、環境中で想定される曝露シナリオは複雑化している。特に水域環境では、排水・拡散・堆積・再懸濁等の過程を通じて化学物質が広域に分布し得ることから、生態系への中長期的影響を見据えた管理が求められる。したがって、規制当局および事業者の双方において、限られた試験資源・評価資源の下で、科学的根拠に基づく優先順位付けを行い、合理的なリスク管理へつなげるための評価基盤の整備が重要である[1, 2]。

1.1.2 BCF 評価の課題

水生生物における生物濃縮係数（Bioconcentration Factor：BCF）は、化学物質の蓄積性を評価する代表的指標であり、優先評価物質の抽出や規制上の判断において重要な役割を担う[3]。BCFの実測値は強固なエビデンスとなる一方で、一般に試験の実施には相応の時間・コスト・試験体制を要し、多数の化学物質を対象とした迅速な評価には制約がある。また、化学物質の構造多様性に対して実測データの網羅性が十分でない場合、既存データを基盤とする外挿（read-across）や *in silico* 手法の活用が不可欠となる[4]。

近年、QSAR や機械学習に基づく BCF 予測が進展しているが、これらは統計的関係に基づく「結果予測」が中心となりやすく、予測が大きく外れる物質（外れ値）の扱い、適用可能範囲（Applicability Domain）の整理、ならびに予測誤差の要因分解（なぜ外れたのか）の説明が十分でないことが課題として残る。結果として、規制判断や試験設計に利用する際に、予測の信頼性や解釈可能性をどのように担保するかが重要な論点となる[5, 6]。

1.1.3 代謝という視点の重要性

BCF は、化学物質の取り込み（吸収）、体内分布、代謝、排泄といった生体内動態の総合結果として決定される指標であり、単一の物性のみで一意に説明できるものではない[7]。特に代謝は、体内残留時間を短縮し、結果として生物濃縮を抑制し得る主要因である一方、代謝されにくい化学物質は体内に残留しやすく、蓄積性が高まる可能性がある。したがって、BCF 予測の高度化においては、疎水性や分配係数などの経験的指標に加え、生体内代謝メカニズムを考慮することが重要となる[8–10]。さらに、予測モデルにおいて外れ値として観測される過大評価・過小評価の背景には、代謝の有無・速度差に加えて、タンパク結合、吸着、記述子推定誤差等の複合要因が関与する可能性がある。このため、AI による特徴抽出と *in vitro* 試験による検証を組み合わせ、予測誤差の構造を「代謝」という観点から評価・説明できる枠組みを整備することは、事前予測型の化学物質管理を推進するうえで意義が大きい。

1.2 本研究の目的

本研究の主目的は、AI 技術を活用し、魚類における化学物質の「代謝されにくさ」を決定づける構造的特徴を明らかにし、BCF 評価を機構的理解に基づく事前予測型評価へと高度化するための基盤技術を構築することである。

従来の BCF 予測は、予測値そのものの精度向上が目標とされる場合が多かった。一方で、BCF は生体内動態の総合結果であり、その背後には吸収、分布、代謝、排泄など複数の生体内における過程が関与している。特に代謝は体内残留時間を規定する重要因子であり、「なぜ代謝されにくいのか」という視点からの解析は、BCF を本質的に理解するうえで不可欠である。

そこで本研究では、

- 約 1,000 化合物を用いた BCF 予測回帰モデルの構築
- 予測誤差（外れ値）のモデル化と予測に寄与する構造的特徴の抽出
- 肝臓 S9 画分試験による実験的検証

を段階的に実施することにより、単なる予測モデル構築にとどまらず、予測誤差の要因を「代謝」という観点から解釈可能な形で整理することを目指した。

本研究は、BCF という結果指標を数値的に推定する従来型アプローチから、実験検証に裏付けされた機構理解に基づく AI モデルへと発展させることにより、化学物質管理における事前スクリーニング高度化および設計段階でのリスク低減支援に資する基盤を提示することを目標とする。

1.3 到達目標

本研究の主目的を達成するため、以下の三つの到達目標を設定した。

(1) BCF 予測モデルの構築と基礎性能の確立

約 1,000 化合物のデータを用いて機械学習に基づく回帰モデルを構築し、合理的な予測精度および重要特徴量の抽出を行う。これにより、化学構造情報から BCF を推定する基礎的予測基盤を整備することを目標とした。

(2) 予測誤差を予測するモデルの構築と「代謝されにくさ」に関連する特徴の同定

予測値と実測値との差異に着目し、過大評価群および過小評価群を分類する外れ値分類モデルを構築する。さらに、特徴量重要度解析等により、予測誤差に寄与する化学構造パターンを抽出することで、「代謝されにくさ」を決定づける構造的特徴に関する仮説を導出することを目標とした。

(3) in vitro 代謝試験による仮説検証

分類モデルに基づき選定した化合物について、肝臓 S9 画分を用いた代謝試験を実施し、予測仮説の妥当性を実験的に検証する。これにより、AI による解析結果を実証的知見に接続し、予測の科学的信頼性を高めることを目標とした。

以上の三段階を通じて、予測 (Prediction) — 解釈 (Interpretation) — 検証 (Validation) の統合的枠組みを構築し、BCF という結果指標の背後にある機構的理解を深化させることを、本研究の具体的到達目標とした。

2. 実施体制

2.1 研究実施体制

研究代表者：飯田 緑 (九州工業大学 大学院情報工学研究院 准教授)

研究分担者：田上 瑠美 (愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 准教授)

仲山 慶 (愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 講師)

2.2 役割分担

BCF の回帰モデル構築： 飯田 緑

BCF の分類モデル構築： 飯田 緑

特徴量の重要度の解析： 飯田 緑

S9 代謝試験と分析：田上 瑠美

S9 代謝試験に供する試験魚の育成：仲山 慶

3. 研究課題 1：BCF を予測する回帰モデルの構築

3.1 手法

3.1.1 データセット

本研究では、魚類における生物濃縮係数 (BCF) の実測データおよび対応する SMILES 表記を収集した。BCF データは、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) が公開している生物濃縮関連データベースを参照した[11]。本研究では、試験条件のばらつきによる影響を最小化するため、OECD 試験法ガイドライン TG305 (水中ばく露による魚類体内濃縮試験) に準拠して実施されたデータのみを解析対象とした。これにより、曝露条件および評価手法の統一性を確保した。さらに、化学物質の電離挙動が BCF および体内動態・分析手法の立ち上げに大きな影響を及ぼすことを考慮し、本研究では解析対象を中性物質に限定した。以上の基準に基づきデータを整理した結果、最終的な解析対象は 1,332 物質となった。

3.1.2 記述子計算

化学構造情報として付与されている SMILES 表記を入力データとし、分子記述子の算出を行った。記述子の計算には、オープンソースおよび商用ソフトウェアを併用し、記述子の網羅性および再現性を確保した。具体的には、以下のソフトウェアを用いた。

- RDKit (version 2024.03.5) [12]
- Mordred (version 1.2.0) [13]
- alvaDesc (version 3.0.6) [14]

RDKit および Mordred では、物理化学特性、トポロジカル指標、電子状態関連指標等を含む多様な 2 次元記述子を計算した。alvaDesc では、上記に加え、分子の構造的・幾何学的特徴、分子グラフ理論に基づく指標、部分構造関連記述子等を算出した。これらのツールを用いることで、分子量、極性表面積、疎水性指標、結合状態情報、トポロジカル指数など、生物濃縮性および体内動態に影響を及ぼす可能性のある幅広い分子特徴量を取得した。各計算手法より算出された分子記述子の数を、表 1 に示す。

表 1 分子記述子の計算に用いたツールと計算した分子記述子数

分子記述子計算ツール	計算を行った分子記述子数
RDKit (version 2024.03.5)	139
Mordred (version 1.2.0)	1611
alvaDesc (version 3.0.6)	3267

3.1.3 分子記述子の前処理および特徴量検出

(1) 欠損値処理および外れ値処理

算出された分子記述子には一部欠損値が含まれていたため、すべてのモデル構築において中央値補完を採用した。中央値補完は外れ値の影響を受けにくく、分布の歪みに対して頑健であることから選択した。さらに、学習データの品質向上およびモデルの安定性確保を目的として、外れ値処理を実施した。外れ値の判定にあたっては、単一手法に依存せず、複数のアルゴリズムを併用した。具体的には、

- GBDT (Gradient Boosting Decision Tree) [15]
- RF (Random Forest) [16]
- XGB (XGBoost) [17]
- k 近傍法 (kNN) [18]
- BCF 実測値の分布の上位 1% および下位 1% に該当する極端値

を用いた予測残差の異常検出を行い、外れ値と判定されたサンプルを学習セットから除外した。

(2) 特徴量選択

多数の分子記述子から過学習を抑制しつつ解釈可能性を高めるため、特徴量選択を実施した。初期段階では、Light Gradient Boosting Machine (LGBM) 回帰モデル[19]を用い、特徴量重要度を評価した。本モデルは最終的な BCF 予測モデルそのものではなく、特徴量選択を目的とする補助的モデルとして位置付けた。LGBM モデルに対し、SHAP (SHapley Additive exPlanations) 値[20]を算出し、各分子記述子が BCF 予測へ与える寄与度を評価した。SHAP 値は各サンプルに算出される特徴量の寄与指標であるが、本研究では大域的な重要度を評価するため、各特徴量について SHAP 値の絶対値の平均を算出し、その値を重要度指標とした。この重要度指標に基づき、上位 10 個の特徴量を抽出し、この 10 個の特徴量を用いた回帰モデルを構築した。本手法により、予測精度とモデル解釈性の両立を図った。

3.1.4 データ分割および交差検証設定

本研究では、データセットを学習用および評価用に分割し、その比率は 3:1 とした。学習用データを用いてモデルの学習およびパラメータ最適化を行い、評価用データにより最終的な性能確認を実施した。過学習の抑制および結果の安定性を確保するため、すべてのモデルに対して 5-fold 交差検証を実施した。分割には scikit-learn[21]の KFold を使用し、shuffle=True、random_state=42 に設定した。これにより、再現性を担保しつつデータ分布の偏りを低減した。また、本研究では複数の機械学習手法を比較検討することを想定し、全モデルで同一の交差検証設定を採用した。

3.1.5 モデル構築

本研究では、BCF 予測回帰モデルの構築にあたり、複数の機械学習アルゴリズムを比較検討した。採用したアルゴリズムは以下の通りである。

- XGBoost (XGB)
- Gradient Boosting Decision Tree (GBDT)
- Random Forest (RF)
- Support Vector Regression (SVR) [22]

これらはそれぞれ異なる学習原理に基づく手法であり、非線形性の扱いや過学習耐性、解釈可能性の観点から特性が異なる。

3.1.6 ハイパーパラメータ最適化

各機械学習モデルの性能を最大化するため、ハイパーパラメータの最適化を実施した。最適化には Optuna[23]を用いた。Optuna はベイズ最適化に基づき、効率的に探索空間を走査するアルゴリズムである。

3.1.7 評価指標

モデルの予測性能評価には、以下の 3 つの指標を用いた。

- 決定係数 (R^2)

実測値に対する予測値の説明率を示す指標であり、1に近いほど予測精度が高いことを示す。

- 二乗平均平方根誤差 (RMSE)

予測値と実測値の差の二乗平均の平方根であり、大きな誤差に対して敏感な指標である。

- 平均絶対誤差 (MAE)

予測値と実測値の絶対値誤差の平均であり、誤差の大きさを直感的に把握できる指標である。

3.2 結果

3.2.1 精度評価

RDKit、Mordred、alvaDescにより算出した分子記述子を用い、複数の外れ値検出しアルゴリズム（処理なし、GBD、TRF、XGB、SVR、KNN、上下1%）と複数の機械学習アルゴリズム（XGB、GBDT、RF、SVR）について予測性能の比較を行った。各モデルは5-fold交差検証により評価し、 R^2 、RMSE、MAEの3指標を算出した。 R^2 値を表2~4に示す。この結果、アンサンブル学習系アルゴリズムのXGBが安定的に高い予測性能を示した。また、記述子セットの比較では、alvaDescにより算出された記述子群を用いたモデルが最も高い性能を示した。

最終的に採用したモデルは、alvaDesc記述子を使用し、GBDTによる外れ値検出を経た後、XGBoostで構築した回帰モデルである。本モデルの予測性能は、5-fold交差検証において $R^2 = 0.587$ を示した。RMSEおよびMAEにおいても安定した値を示し（RMSE=1.328、MAE=1.012）、約1,000化合物規模のデータセットに対して一定の説明力を有するモデルが構築できた。

表2 RDKit 記述子を用いた予測精度

論文掲載用のため非公開

表3 Mordred 記述子を用いた予測精度

論文掲載用のため非公開

表4 alvaDesc 記述子を用いた予測精度

論文掲載用のため非公開

3.2.2 特徴量の重要度

最終的に採用した XGBoost 回帰モデルについて、SHAP (SHapley Additive exPlanations) を用いた特徴量重要度解析を実施した。図 1 に SHAP 値に基づく特徴量重要度の概要を示す。重要度は各特徴量における SHAP 値の絶対値平均に基づき算出した。SHAP 解析により抽出された上位 10 特徴量は以下の通りである。

1. TPSA_efficiency (極性表面積効率指標)
2. LOGPcons (コンセンサス LogP)
3. ALOGP (原子寄与法 LogP)
4. MLOGP2 (分子 LogP 変換指標)
5. P_VSA_p_2 (極性表面積分布指標)
6. P_VSA_LogP_4 (LogP 関連表面積分布指標)
7. P_VSA_ppp_A (部分構造表面積指標)
8. Hy (疎水性指数)
9. MATS1i (分子自己相関指標)
10. SpMin2_Bh_v (トポロジカル固有値指標)

論文掲載用のため非公開

図 1 SHAP 値と各特徴量の値

3.3 考察

3.3.1 既報との比較および妥当性評価

本研究で構築した最終モデルの決定係数は $R^2 = 0.587$ であった。BCF 予測に関する既報では、データセット規模や対象物質の選定条件によりばらつきはあるものの、 R^2 は概ね 0.4~0.8 の範囲に報告されることが多い[24]。特に、外部検証では、 $R^2 = 0.6$ 程度、多様な化学構造を含む一般的データセットに対する機械学習モデルでは、 $R^2 = 0.7$ 前後の値が一般的である[24]。

本研究では、以下の条件下で約 1,000 超のサンプルを対象にモデルを構築している。

- OECD TG305 準拠データのみを対象
- 中性物質に限定
- 外れ値処理を実施
- 特徴量を 10 個に制限（解釈性を重視）

これらを踏まえると、外部検証で $R^2 = 0.587$ は、汎化性能はおおむね再現されており、研究・スクリーニング用途としては解釈しやすく、現実的な予測性能を示していると評価できる。

BCF 予測では、単一の物理化学指標に依存した単純な線形モデルでは高い再現性を得ることが困難であることが知られている[5]。本研究では非線形学習アルゴリズムを用いて、複数の構造・物理化学的特徴を学習し、一定の精度向上が確認された。一方で、 R^2 が 1 に近づかないことは、BCF が単一または少数の物性値では規定されない複合的現象であることを示唆している。

3.3.2 重要特徴量の特徴

SHAP 解析により抽出された上位特徴量は、主に以下の 3 カテゴリに分類できる。

- 疎水性関連指標（LOGP 系、Hy など）
- 極性表面積関連指標（TPSA_efficiency、P_VSA 系）
- トポロジカル／分子構造指標（MATS1i、SpMin2_Bh_v）

LogP 関連指標が複数上位に含まれていることは、BCF が脂溶性と強く関連している既報の知見と整合的である[25]。また、極性表面積関連指標も高い寄与を示しており、膜透過性などの生体内要因とも強く関連していることを示唆している。これも既知の知見と一致しており[26]、本モデルが現実的なモデルであることを支持している。

3.3.3 モデルの強みと限界

R^2 が 0.587 にとどまったことは、BCF 予測において構造記述子のみでは説明困難な要因が存在することを示している。特に、予測誤差の大きい物質（外れ値）については、代謝、タンパク結合、吸着挙動等の動態要因が強く関与している可能性がある。そこで次の研究課題では、予測誤差に着目し、外れ値を体系的に分類することで、「なぜ予測が外れるのか」という構造的要因を解析する。

4. 研究課題2：BCFの外れ値を予測する分類モデルの構築と予測に重要な化学物質の特徴の同定

4.1 手法

4.1.1 外れ値の定義

本研究では、研究課題1で構築したBCF回帰モデルの予測値と実測値を比較し、予測誤差に基づき外れ値を定義した。具体的には、以下を採用している。

- 予測値が実測値より5倍以上高い場合を過大評価群
- 予測値が実測値より5倍以上低い場合を過小評価群

この基準により、予測誤差の顕著な物質を抽出し、誤差発生要因の解析対象とした。

4.1.2 記述子の計算

分類モデル構築にあたり、化学構造情報(SMILES)を入力として、alvaDesc(version 3.0.6)を用いて分子記述子を算出した。

4.1.3 特徴量エンジニアリング

(1) 低分散特徴量の除去

情報量の乏しい特徴量を除去するため、Variance Thresholdを用いて分散の極めて小さい特徴量を除去した。除去後、合計902個の分子記述子の特徴量として採用した。

(2) クラス間不均衡への対応

外れ値分類ではクラス間不均衡が生じるため、Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) [27]を適用し、少数クラスの合成サンプルを生成することでバランスを調整した。なお、データリークを防止するため、SMOTEおよび特徴量選択処理は交差検証の学習データ内のみで実施し、評価データには適用しない構成とした。

(3) 特徴量選択

Recursive Feature Elimination (RFE) [28]を用いて特徴量選択を行った。RFEはモデル学習と同時に重要度の低い特徴量を段階的に削減する手法であり、過学習の抑制と解釈性の向上を目的とした。

4.1.4 過大評価・過小評価モデル構築

分類アルゴリズムとしてXGBoost(XGB)を採用した。XGBoostは非線形関係を効率的に学習できるアンサンブル手法である。

4.1.5 モデル検証および評価指標

モデル性能の評価には5-fold交差検証を用いた。分割にはKFoldを使用し、shuffle=True、random_state=42に設定した。評価指標としてmacro-F1 scoreを採用した。macro-F1は各クラスのF1スコアを等重みで平均する指標であり、クラス間不均衡が存在する条件下でも公平な性能評価が可能である。

4.2 結果

4.2.1 精度評価

外れ値の分類モデルについて、過大評価群および過小評価群それぞれに対して特徴量が 10、20、30、40 個のモデルを構築し、5-fold 交差検証により性能評価を行った (図 1)。性能と解釈性のバランスを考慮し、どちらのモデルでもベストモデルを特徴量 10 個の時のモデルとした。ベストモデルの精度は、過大評価群モデルでは $\text{Macro-F1} = 0.583 \pm 0.083$ 、過小評価群モデルでは、 $\text{Macro-F1} = 0.478 \pm 0.018$ であった。交差検証において、過大評価群モデル (図 1 左) は、比較的高い平均 F1 スコアを示したが、分散はやや大きかった。一方、過小評価群モデル (図 1 右) は平均値は低いものの、交差検証におけるばらつきは、過小評価群に比べて小さかった。

過大評価群において、 $\text{Macro-F1} = 0.583$ は完全な識別には至らないものの、ランダム分類 ($\text{Macro-F1} \approx 0.5$ 未満) を上回る水準であり、過小評価群に一定の構造的共通性が存在することを示唆している。一方で、標準偏差 (± 0.083) が比較的大きいことから、交差検証の分割によって性能変動が生じていることが分かる。これは、過小評価群内部に構造的多様性が存在し、単一の特徴集合では完全に説明しきれないことを示唆している。

一方、過小評価群において、 Macro-F1 が 0.478 ± 0.018 と低値かつ安定していることは、構造的パターンが明瞭でない、あるいは記述子空間で分離が難しいことを反映していると考えられた。

論文掲載用のため非公開

図 1 評価精度 (Macro F1 score) と特徴量の数 (左: 過大評価群、右: 過小評価群)

4.2.2 特徴量の重要度解析 (過大評価群)

過大評価群分類モデルに対して SHAP 解析を実施した。特徴量重要度は、各特徴量における SHAP 値の絶対値平均に基づき算出した (図 2 左)。重要度上位 10 特徴量は以下の通りである。

1. O-058 (原子環境フラグメント記述子)
2. B02[O-O] (O-O 結合関連カウント指標)
3. C2SP3 (sp3 炭素関連構造指標)
4. B06[C-O] (C-O 結合関連カウント指標)
5. C-006 (炭素フラグメント指標)
6. B08[C-N] (C-N 結合関連カウント指標)
7. B01[C-O] (C-O 結合基本パターン指標)
8. B02[N-O] (N-O 結合関連指標)
9. SpMin3_Bh(s) (トポロジカル固有値指標)
10. P_VSA_charge_2 (電荷分布関連表面積指標)

この結果、過大評価群では、O, N を含むヘテロ原子関連記述子 (O-058、C-006)・C-O, C-N, N-O 結合関連指標・電荷関連指標 (P_VSA_charge_2) を重要な指標とモデルが判断していることが明らかとなった。これらは、疎水性や分配係数といった単純な指標というよりも、ヘテロ原子 (O, N) を含む官能基の存在、結合様式、電荷分布、分子骨格の飽和度 (sp3 性) といった、電子的・部分構造的特徴を反映する記述子群である。

さらに、SHAP summary plot より、各特徴量の値の高低と分類予測への寄与方向 (正負) を確認した (図 2 右)。この結果、ヘテロ原子 (O, N) を含む官能基が存在するほど、過大評価群に分類される傾向があり、B02[O-O] (O-O 結合関連カウント指標) が多いと、過大評価群には分類されていないことが明らかとなった。

論文掲載用のため非公開

図 2 過大評価群モデルの各特徴量の平均|SHAP 値| (左)、SHAP summary plot (右)

4.2.3 特徴量の重要度解析（過小評価群）

過小評価群分類モデルに対して SHAP 解析を実施した。特徴量重要度は、各特徴量における SHAP 値の絶対値平均に基づき算出した（図3左）。重要度上位 10 特徴量は以下の通りである。

1. DLS_05（薬物様性スコア系指標：DLS）
2. DLS_01（薬物様性スコア系指標：DLS）
3. CATS2D_08_LL（トポロジカル距離に基づく原子特性ペア指標）
4. B02[O-O]（原子／結合パターンカウント指標：O-O 関連）
5. SssCH2（部分構造フラグメント指標：CH2 関連）
6. B06[C-O]（原子／結合パターンカウント指標：C-O 関連）
7. B08[C-C]（原子／結合パターンカウント指標：C-C 関連）
8. B09[C-O]（原子／結合パターンカウント指標：C-O 関連）
9. Inflammat-80（生物活性ラベル系指標：Inflammat）
10. Hypertens-80（生物活性ラベル系指標：Hypertens）

この結果、過小評価群では、薬物様性スコア系指標・C-O 関連指標・生物活性ラベル系指標を重要な指標とモデルが判断していることが明らかとなった。

さらに、SHAP summary plot より、各特徴量の値の高低と分類予測への寄与方向（正負）を確認した（図3右）。この結果、DLS_01（薬物様性スコア系指標：DLS）が高いと過小評価群に分類される傾向があり、Inflammat-80（生物活性ラベル系指標：Inflammat）や Hypertens-80（生物活性ラベル系指標：Hypertens）が低いと過小評価群に分類されにくくなる傾向が観察された。

論文掲載用のため非公開

図3 過小評価群モデルの各特徴量の平均|SHAP 値|（左）、SHAP summary plot（右）

4.3 考察

4.3.1 過大評価群の特徴

過大評価群とは、BCF 回帰モデルにおいて実測値に比べて予測値が 5 倍以上大きく算出された物質群である。すなわち、構造情報からは「高い蓄積性」が推定されたにもかかわらず、実測ではそれほど蓄積しなかった物質群である。BCF が予測より低くなる要因としては、代謝や排出の促進、タンパク結合や吸着等、複数の過程が関与し得る。

過大評価群分類モデルの SHAP 解析の結果、O/N 含有結合パターン指標 (B02[O-O]、B06[C-O]、B01[C-O]、B08[C-N]、B02[N-O]) や電化関連指標 (C2SP3、P_VSA_charge_2) が分類に強く寄与していた。これは、「疎水性は高い (= 高 BCF と予測される) が、実際には排除が進みやすい構造要因を併せ持つ」物質群が含まれる可能性を示唆する。

一般に、O や N を含む官能基は代謝反応 (酸化、加水分解、抱合等) の反応点となり得る [29]。また、分子内電荷分布は酵素との相互作用や水相への分配挙動に影響し得る。したがって、これらの構造要因が存在する場合、モデルが疎水性に基づき高 BCF を予測しても、実際には代謝や排泄が進行して BCF が低くなることで、過大評価が生じる可能性がある。

以上より、過大評価群では、ヘテロ原子を含む結合パターンや電荷関連特徴が、予測誤差と関連する可能性が示唆された。これらが実際の代謝促進に起因するかどうかを明確にするためには、*in vitro* 代謝試験による検証が不可欠である。次の研究課題では、過大評価群から代表物質を選定し、肝臓 S9 画分を用いた代謝試験により、予測誤差と代謝挙動の関係を検証する。

4.3.2 過小評価群の特徴

過小評価群は、BCF 回帰モデルにおいて実測値よりも予測値が 5 倍以上低く算出された物質群である。すなわち、実際には高い蓄積性を示すにもかかわらず、構造情報のみからは十分に予測できなかった化学物質群である。

SHAP 解析の結果、薬物様性スコア系指標 (DLS_05、DLS_01)、C-O 結合関連記述子 (B08[C-O]、F08[C-O]) および生物活性 (CATS2D_08_LL、Inflammat-80、Hypertens-80) などが上位に抽出された。これらは生体分子との相互作用特性を反映している。このことから、分子の部分構造配置や電子特性が分類に寄与していることを示唆する。一方で、回帰モデルでは、主として疎水性および表面積関連指標が BCF 予測に寄与していた。このことは、単純な疎水性依存モデルでは十分に捉えられない構造要因が、過小評価群に共通して存在する可能性を示唆している。

特に、CATS2D_08_LL は pharmacophore 型記述子であり、分子内の水素結合供与体原子同士がトポロジカル距離 8 に位置するペアの存在を反映する指標である。SHAP summary plot では、CATS2D_08_LL の高値が過小評価群の判別に正方向へ寄与する傾向が確認された (図 3)。この結果は、単純な疎水性指標だけでは捉えにくい「タンパク質相互作用様式」や分子内配置が、過小評価誤差の発生と関連している可能性を示唆する。以上の結果は、構造的には代謝を受けやすいと推定され得る分子特性を有するにもかかわらず、実測では高蓄積性を示す物質群が存在する可能性を示している。すなわち、モデル内部では代謝が進行すると仮定して低 BCF と予測されたが、実際には十分な代謝が生じていない可能性がある。この仮説を検証するため、本研究では肝臓 S9 画分を用いた *in vitro* 代謝試験を実施し、実際の代謝挙動と予測誤差との関連性を評価することとした。

5. 研究課題3：肝臓 S9 画分を用いた化学物質の代謝試験

5.1 手法

5.1.1 試験の概要

昨年度の研究課題2で抽出された過大評価群(表1)および過小評価群(表2)の代表物質について、肝臓 S9 画分を用いた in vitro 代謝試験を実施した。S9 画分は、肝細胞内の可溶性酵素および一部ミクロソーム成分を含む分画であり、酸化反応および抱合反応を評価可能な代謝系である。本試験は、OECD TG 319B を参考に実施した。

表2 過大評価群の代表物質

Actual value	Prediction value	diff	NAME	LogKow OPERA	LogD7.4 OPERA	Measured BCF NITE	用途	pH7における形態
1.531	3.467	1.935	1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-N,N-bis(nonafluorobutyl)-1-butanamine	5.41	3.24	8.8	絶縁液-溶剤	N
-0.876	1.033	1.909	4-Amino-2-hydroxybenzoic acid	0.89	-2.94	<0.133	抗生物質	A
0.462	2.326	1.863	1,1'-(1,3-Phenylenebis(methylene))bis[3-phenyl(thiourea)]	3.73	3.73	<2.9		N
-0.658	0.838	1.496	3-Methoxy-2-thiophenecarboxylic acid	1.78	-2.15	<0.22	有機合成	A
0.663	2.108	1.445	9-Anthracenecarboxylic acid	3.85	2.52	≤4.6	有機合成	A
0.716	2.160	1.444	Pentabromobenzyl acrylate	5.42	5.42	5.2	難燃剤	N
0.322	1.669	1.347	1,4,5,6,7,7-Hexachlorobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid	3.15	-0.78	<0.22	樹脂	A
1.869	3.189	1.320	1-Ethoxy-2,3-difluoro-4-(trans-4-propylcyclohexyl)benzene			74	有機合成	N
0.934	2.146	1.212	Bis(2,2,2-trifluoroethyl) phosphonate				有機合成	N
1.531	2.679	1.148	Benzene, 1,2,3,4,5-pentabromo-6-methyl-	5.45	5.45	39	難燃剤	N
1.176	2.321	1.145	4-(4-Chlorophenyl)cyclohexanecarboxylic acid				治療薬の中間体	A
1.121	2.261	1.141	2,2'-(Disulfanediylbis(methylene))dithirane	3.44	3.44	<13.2	難燃剤	N
0.763	1.838	1.075	2,5-Bis[(4-chlorophenyl)amino]-1,4-benzoquinone	2.82	2.79	<5.8	殺菌剤	N
1.301	2.322	1.021	Tributyl phosphate	4	4	10	難燃剤	N
0.000	1.013	1.013	2,2,4-trimethyl-1,3-Pentanedial			0.8	殺菌剤	N

表3 過小評価群の代表物質

Actual value	Prediction value	diff	NAME	LogKow OPERA	LogD7.4 OPERA	Measured BCF NITE	用途	pH7における形態
4.146	1.214	-2.932	2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-6-sec-butyl-4-(2-methyl-2-propenyl)phenol	3.97	3.95	10000	紫外線吸収剤(UV-350)	N
3.255	1.252	-2.003	2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4,6-bis(2-methyl-2-butanyl)phenol	4.97	4.96	1400	紫外線吸収剤(UV-328)	N
3.692	2.182	-1.510	4,4'-Methylenebis(2,3-dichloroaniline)	3.99	3.99	1920	有機塩素系農薬(DDA)	N
2.790	1.333	-1.456	N-[2-[(E)-(1-Allyl-4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)diazonyl]-5-(dipropylamino)phenyl]acetamide	3.08	3.08	616		N
4.602	3.171	-1.432	4-sec-Butyl-2,6-bis(2-methyl-2-propenyl)phenol	6.89	6.89	38000	酸化防止剤	N/A
2.238	0.853	-1.385	4,6-Bis(difluoromethoxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine	2.61	2.61	173	医薬品	A
2.783	1.489	-1.294	Oxadiazon	4.8	4.8	898	除草剤	A
3.367	2.090	-1.277	9,10-Dibutoxyanthracene	4.64	4.64	2330		N
3.615	2.353	-1.261	2,4-Bis(phenylsulfonyl)phenol			4117	染料	N
2.851	1.652	-1.199	Chlorobenzilate	4.74	4.69	586	農薬	N
3.845	2.682	-1.163	Dicofol	5.02	5.02	5200-7000	農薬	N
3.769	2.612	-1.156	Hydrazine, 1,2-bis(2-chlorophenyl)-	3.33	3.33	3140-5870	難燃剤	A
2.356	1.212	-1.144	Acetic acid, 2-[[[2-chloro-4-fluoro-5-[[[tetrahydro-1(2H)-pyridazinyl]thioxomethyl]amino]phenyl]thio]-, methyl ester			227	難燃剤	N
2.916	1.783	-1.133	Octadecylamine(N-B)triphenylborane			824	難燃剤	A/C
2.196	1.091	-1.105	2H-1-Benzopyran-2-one, 7-[[[4-(diethylamino)-6-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-3-phenyl-			157		N

5.1.2 試験魚

試験魚として、コイ (Common carp, *Cyprinus carpio*) を用いた。本試験魚は分担者である仲山慶先生の研究室で昨年度、幼魚を購入し、飼育したものである。

- 成熟個体：オス n = 7、メス n = 10
- 平均体重：オス 66.8 g、メス 91.8 g
- 平均体長：オス 13.7 cm、メス 15.2 cm
- 平均全長：オス 17.8 cm、メス 19.6 cm

肝臓は摘出後直ちに脱血処理を行い、冷却下でホモジナイズした。その後、4°C、15,000g、10 分間の遠心分離を行い、上清を S9 画分として分取した。得られた S9 画分は-80°Cで保存した。

5.1.3 S9 代謝試験

S9 画分を用いて被験物質を添加し、一定温度条件下で反応を開始した。反応は所定の時間間隔でサンプリングし、母化合物濃度の経時変化を測定した。母化合物濃度は LC-MS/MS により定量し、一次反応速度式に基づき代謝速度を評価した。

5.1.4 評価指標

代謝挙動の評価には、以下を指標として用いた。

- 母化合物の残存率
- ln 濃度と時間の回帰直線

5.2 結果

5.2.1 過大評価物質の代謝挙動

過大評価群から選定した 15 化学物質について肝臓 S9 画分を用いた代謝試験を試みた (表 2)。表 2 に示す 15 物質のうち、薄い灰色で示す 9 物質については、標品の購入や分析技術の確立が困難であると判断し、代謝試験から除外した。濃い灰色と水色で示す 6 物質について、標品を購入し、代謝試験を試みた。このうち濃い灰色で示された 5 物質については、分析精度が基準値を満たさなかったため、結果を表示していない。

過大評価群の代表物質として Tri-n-butyl phosphate (TBP) を用い、コイ肝臓 S9 画分における母化合物濃度の経時変化を評価した (図 4)。図 4 では、活性条件 (act1, act2) において母化合物の ln 濃度が時間とともに明確に低下し、不活化条件 (inact1, inact2) では濃度低下がほとんど認められなかった。すなわち、母化合物の減少は非特異的な分解や吸着ではなく、S9 画分中の酵素活性に依存した反応であることが示された。

活性条件における ln 濃度と時間の関係は高い直線性を示し、回帰式は

- $y = -3.1968x + 5.2063$
- $R^2 = 0.9904$

であった (図 4)。この結果は、TBP の消失が一次反応速度式に概ね従うことを示している。

また、回帰直線の傾きから、見かけの消失速度定数は

- $k = 3.1968 \text{ h}^{-1}$

と推定される。これより、半減期は

- $t_{1/2} = \ln 2 / k \approx 0.217 \text{ h}$ (約 13 分)

となり、TBP は S9 画分中で比較的速やかに代謝 (消失) する挙動を示した。

以上より、TBP については、BCF 回帰モデルで高蓄積側に予測され得る一方で、実測で蓄積が抑制

論文掲載用のため非公開

図 4 肝臓 S9 画分を用いた化学物質の代謝試験 (過大評価)

5.2.2 過小評価群の代謝挙動

過小評価群から選定した 15 化合物のうち、分析手法が確立できた 4 物質について代謝試験を実施した。この結果、以下に示すとおり顕著に代謝されにくい挙動を示したのは UV-328 のみであった。他の 3 物質では、程度の差はあるものの代謝進行が確認された。この結果から、過小評価群における BCF 予測誤差は、必ずしも「代謝されにくさ」だけで説明できるものではないことが示唆された。

(1) UV-350

活性条件下における回帰式は

- $y = -0.35x + 6.1929$

- $R^2 = 0.9409$

見かけの消失速度定数と半減期は以下となり、であり、一定程度の代謝進行が認められた。

$$k = 0.35 \text{ h}^{-1}, t_{1/2} \approx 1.98 \text{ h}$$

(2) UV-328

活性条件下における回帰式は

- $y = -0.0559x + 5.7475$
- $R^2 = 0.6626$

見かけの消失速度定数と半減期より、母化合物濃度の低下は極めて緩徐であった。

$$k = 0.0559 \text{ h}^{-1}, t_{1/2} \approx 12.4 \text{ h}$$

この結果は、UV-328 が S9 画分中で代謝を受けにくい可能性を示唆する。

(3) 2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diaminodiphenylmethane

活性条件における回帰式は

- $y = -2.6843x + 5.3208$
- $R^2 = 0.9204$

見かけの消失速度定数と半減期は以下のものであり、比較的速やかな代謝が確認された。

$$k = 2.6843 \text{ h}^{-1}, t_{1/2} \approx 0.26 \text{ h} \text{ (約 16 分)}$$

(4) Oxadiazon

活性条件における回帰式は

- $y = -0.4694x + 2.9991$
- $R^2 = 0.9784$

見かけの消失速度定数と半減期は以下であり、緩やかながら明確な代謝進行が認められた。

$$k = 0.4694 \text{ h}^{-1}, t_{1/2} \approx 1.48 \text{ h}$$

論文掲載用のため非公開

図5 肝臓 S9 画分を用いた化学物質の代謝試験（過小評価）

5.3 考察

本研究項目では、BCF 回帰モデルにおける予測誤差の要因を明らかにするため、外れ値分類モデルおよび肝臓 S9 画分を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。

5.3.1 過大評価群：代謝による排除の関与

過大評価群では、Tri-*n*-butyl phosphate において明確な一次反応的減少が確認され、半減期は約 13 分と算出された。この結果は、構造情報から高 BCF と予測されたにもかかわらず、実測 BCF が低値であった要因として、代謝による排除が実際に関与している可能性を示すものである。

すなわち、疎水性により高蓄積と予測された分子でも、代謝を受けやすい構造を有する場合には、実際の体内では排除が進行する。という機構が支持された。

5.3.2 過小評価群：代謝のみでは説明困難

一方、過小評価群では 4 物質中 1 物質（UV-328）のみが顕著な代謝抵抗性を示した。他の物質では一定の代謝が確認されており、過小評価群全体を「代謝されにくい群」と単純に位置付けることはできなかった。このことから、実測 BCF が高値を示す要因は、必ずしも代謝速度のみで決定されるものではないことが示唆された。

また、本研究課題 2 では分類モデルの精度の低さもあり、予測が間違っている可能性が考えられる。このことから、分類モデルの精度向上が必要であることが明らかとなった。

以上の結果より、

- 過大評価誤差の一部は代謝で説明可能
- 過小評価誤差は単一要因では説明できない

という非対称性が明らかとなった。

これは、従来の BCF 予測が「疎水性依存」に偏重している可能性を示すとともに、代謝情報を組み込んだ多因子型予測モデルの必要性を示唆するものである。

6. 結論

本研究では、AI 技術を用いて魚類における「代謝されにくさ」を決定づける化学物質の特徴を探索した。まず、BCF 回帰モデルを構築し、疎水性および極性表面積関連指標が予測に寄与することを確認した。次に、予測誤差の大きい外れ値物質を分類モデルにより抽出し、SHAP 解析により誤差に寄与する構造特徴を同定した。その結果、過大評価群ではヘテロ原子関連結合や電子特性が、過小評価群では生体分子相互作用特性や部分構造配置が関与する可能性が示唆された。さらに、肝臓 S9 画分を用いた *in vitro* 代謝試験により、過大評価群の一部では実際に代謝が進行することを確認した。一方で、過小評価群では代謝抵抗性を示す物質は限定的であり、BCF 予測誤差は代謝のみでは説明できない可能性・モデル予測精度向上の必要性が示された。以上より、BCF 予測誤差の背

景には、疎水性のみならず、電子構造特性や官能基配置、さらには代謝以外の排除機構など、複合的要因が関与していることが明らかとなった。

7. 政策的意義と社会実装可能性

本研究は、AI 技術を活用して魚類における「代謝されにくさ」を構造情報から推定する枠組みを構築し、BCF 予測誤差の機構的要因を検証したものである。本成果は、化学物質管理行政の高度化および社会実装に向け、以下の政策的意義を有する。

(1) 企業の研究開発効率向上への貢献

本研究で構築した予測モデルは、BCF 試験実施前の段階において、代謝挙動に基づくリスクの事前スクリーニングを可能とするものである。

これにより、

- 届出前段階でのリスク予見性の向上
- 優先評価物質の合理的選定
- 専門家判断の効率化

が期待される。

特に、疎水性指標に依存した従来型評価を補完し、代謝特性を考慮した判断支援が可能となる点に意義がある。

(2) 規制の効率化および負担軽減

in silico による事前評価により、代謝されにくい可能性のある化学物質を抽出することで、精密な実測試験を必要物質に集中させることが可能となる。

これにより、

- 試験資源の最適配分
- 動物試験の削減可能性
- 審査の迅速化

といった規制効率化への波及効果が期待される。

本研究は、科学的根拠に基づくリスク評価プロセスの高度化に資する基盤的知見を提供するものである。

(3) 設計段階での安全性組込み (Safe-by-Design) の推進

本研究では、代謝されにくさに関与する構造的特徴を可視化した。これにより、企業において設計段階から代謝特性を考慮した物質設計を行うための科学的指針が得られる。

すなわち、

- 代謝されにくい構造パターンの回避
- グリーンケミストリー設計への反映
- 機構理解に基づく設計支援

が可能となる。

これは、事後的な規制対応から、設計段階での安全性組込み型アプローチへの転換を支えるもので

ある。

(4) 国際整合性および競争力強化

本研究の枠組みは、OECDにおけるQSAR活用原則（科学的妥当性・透明性・再現性）と整合的である。代謝という機構的視点を統合した予測手法は、国際的な評価体系の中で位置付け可能なポテンシャルを有する。本成果を発展させることで、国際動向に沿った規制科学基盤の強化および、我が国の化学物質管理における国際競争力の維持・向上に寄与することが期待される。

本研究は、BCFという結果指標のみを評価するのではなく、「なぜ代謝されにくいのか」という機構的理解を通じて、事前予測型・設計支援型の化学物質管理へと発展させる基盤技術を提示するものである。

8. 今後の展開

本研究により、BCF予測誤差の背景には代謝挙動が関与する場合がある一方で、単一要因では説明できない複合的要素が存在することが明らかとなった。本研究の最終目標は、BCF予測において過小評価に外れやすく、かつ代謝されにくい可能性が高い物質を事前に抽出するための構造・物理化学的特徴を同定することである。今後は、(1) 過小評価リスクを推定する分類モデルと、(2) S9代謝試験で定義した代謝抵抗性（例：半減期が6時間以上）を推定する分類モデルを併用し、両リスクが高い物質を優先検証対象として抽出する枠組みを整備する。これにより、代謝抵抗性に起因する高蓄積性が見落としリスクを低減し、機構に基づく事前スクリーニングの高度化を図る。今後は、これらの知見を基盤として、以下の方向性で発展を図る

(1) 過小評価リスクを推定する分類モデルの改良

今回は、モデルの精度を重視してモデル構築を行ったが、報告会の質問に対応する形で、過小評価群約200物質を用いて、「どのような構造をもつ物質が過小評価されやすいのか」を学習する分類モデルを構築する。本研究の目的は、BCFが低く予測された物質の中から、「実際には高蓄積である可能性がある物質」を事前に見つけ出すことである。このため、モデルの評価においては「過小評価をどれだけ見逃さないか」を最も重視する。つまり、「低BCF」と予測された物質の中に、実は高蓄積のものが混ざっていないかを見つける“注意喚起モデル”を作る。このモデルは、“見逃しを防ぐ”ことを最優先に設計する。このモデルが重要視する構造や特徴を見つけることで、「代謝されにくさ」の要因を探索する。

(2) 回帰モデルの改良とS9代謝試験による検証実験

今回のモデルの学習時には、SMILESのみからイオン化が確認される物質を除外した。一方で実際の代謝試験や生体内環境中では、pH7.5付近でイオン化する物質も考慮に入れる必要がある。そこで、イオン化を考慮したオクタノール/水分配係数(log D)、あるいはイオン化する化合物を除外する。これには、log Dを推定するシミュレーションソフト（Chemicalize, chemaxon社など）などの有料ソフトウェアが必要となることから、来年度

の申請時にはこれらのイオン化する化合物を見つけるためのシュミレーションソフトウェアの使用料も計上する。課題（1）で得られた過小評価されやすい物質の特徴を踏まえ、過小評価しにくい回帰モデルを構築する。さらに代謝実験の際には、log Kow: 3 以上の物質は、BCF に寄与する肝代謝の割合が増えてくると考えられるため、log Kow: 4 以上の化合物について in vitro 代謝試験の重要性・有用性を評価する。

(3) 規制制度との連携可能性の検討

本研究で構築した予測モデルについては、今後、TSCA および REACH に登録されている既存化学物質を対象に体系的な適用を行う。具体的には、各登録物質の化学構造情報を入力し、以下の3点を算出する。

- BCF 予測値
- 過小評価リスク

得られた予測結果については、公開されている既存の実測データ（BCF 値や代謝関連情報）と照合し、予測の妥当性や見逃しの有無を検証する。これにより、本モデルが実際の物質群に対してどの程度有効に機能するかを客観的に評価する。

参考文献

1. Gros M, Blum KM, Jernstedt H, Renman G, Rodríguez-Mozaz S, Haglund P, et al. Screening and prioritization of micropollutants in wastewaters from on-site sewage treatment facilities. *J Hazard Mater.* 2017;328.
2. Verdonck F, Jansen L, Csiszar SA, Davis C, Di Paolo C, Gouin T, et al. REACH assessment of humans exposed to chemicals indirectly via the environment: screening modeling in EUSES versus state of the science. *Integr Environ Assess Manag.* 2025;21:20–34.
3. Lunghini F, Marcou G, Azam P, Patoux R, Enrici MH, Bonachera F, et al. QSPR models for bioconcentration factor (BCF): are they able to predict data of industrial interest? *SAR QSAR Environ Res.* 2019;30.
4. Yao J, Shou Y, Sheng N, Ma Y, Pan Y, Zhao F, et al. Predicting Bioconcentration Factors of Per- and Polyfluoroalkyl Substances Using a Directed Message Passing Neural Network with Multimodal Feature Fusion. *Environ Sci Technol.* 2025;59:10286–98.
5. Zhao L, Montanari F, Heberle H, Schmidt S. Modeling bioconcentration factors in fish with explainable deep learning. *Artif Intell Life Sci.* 2022;2.
6. Dong X, Zhao H, Liu Y, Qu B, Liu S, Xiao B. Identification of key factors bioconcentration potential of organic chemicals in fish by integrating multimodal learning and ensemble learning strategies. *J Hazard Mater.* 2025;498.
7. Eisenbrand G, Pool-Zobel B, Baker V, Balls M, Blaauboer B., Boobis A, et al. Methods of in vitro toxicology. *Food Chem Toxicol.* 2002;40.
8. Grisoni F, Consonni V, Villa S, Vighi M, Todeschini R. QSAR models for bioconcentration: Is the increase in the complexity justified by more accurate predictions? *Chemosphere.* 2015;127.
9. Patlewicz G, Richard AM, Williams AJ, Grulke CM, Sams R, Lambert J, et al. A chemical category-based prioritization approach for selecting 75 per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) for tiered toxicity and toxicokinetic testing. *Environ Health Perspect.* 2019;127.
10. Maculewicz J, Świacka K, Kowalska D, Stepnowski P, Stolte S, Dołzonek J. In vitro methods for predicting the bioconcentration of xenobiotics in aquatic organisms. *Sci Total Environ.* 2020;739.
11. 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 化学物質データベース：生物濃縮係数 (bcf) データ. 2024. <https://www.nite.go.jp/data/000064113.xlsx>. Accessed 4 Feb 2025.
12. Landrum G, Tosco P, Kelley B, Rodriguez R, Cosgrove1 D, Vianello R, et al. RDKit: Open-source cheminformatics. 2025. doi:<https://doi.org/10.5281/zenodo.591637>.
13. Moriwaki H, Tian Y-S, Kawashita N, Takagi T. Mordred: a molecular descriptor calculator. *J Cheminform.* 2018;10:4. doi:10.1186/s13321-018-0258-y.
14. AlvaDesc. alvaDesc Molecular Descriptors. 2026.
15. Si S, Zhang H, Keerthi SS, Mahajan D, Dhillon IS, Hsieh C-J. Gradient boosted decision trees for high dimensional sparse output. In: *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning - Volume 70. JMLR.org*; 2017. p. 3182–3190.

16. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn.* 2001;45:5–32. doi:10.1023/A:1010933404324.
17. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2016. p. 785–794. doi:10.1145/2939672.2939785.
18. Cover T, Hart P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Trans Inf Theor.* 2006;13:21–27. doi:10.1109/TIT.1967.1053964.
19. Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. In: *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*. Red Hook, NY, USA: Curran Associates Inc.; 2017. p. 3149–3157.
20. Lundberg SM, Lee S-I. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. In: *Neural Information Processing Systems*. 2017. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:21889700>.
21. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J Mach Learn Res.* 2011;12 null:2825–2830.
22. Drucker H, Burges CJC, Kaufman L, Smola A, Vapnik V. Support vector regression machines. In: *Proceedings of the 10th International Conference on Neural Information Processing Systems*. Cambridge, MA, USA: MIT Press; 1996. p. 155–161.
23. Akiba T, Sano S, Yanase T, Ohta T, Koyama M. Optuna: A Next-generation Hyperparameter Optimization Framework. In: *Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining*. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2019. p. 2623–2631. doi:10.1145/3292500.3330701.
24. Gissi A, Lombardo A, Roncaglioni A, Gadaleta D, Mangiatordi GF, Nicolotti O, et al. Evaluation and comparison of benchmark QSAR models to predict a relevant REACH endpoint: The bioconcentration factor (BCF). *Environ Res.* 2015;137:398–409. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.019>.
25. Nendza M. QSARs of bioconcentration-validity assessment of log Pow/log BCF correlations. 1991.
26. Miller TH, Gallidabino MD, MacRae JI, Owen SF, Bury NR, Barron LP. Prediction of bioconcentration factors in fish and invertebrates using machine learning. *Sci Total Environ.* 2019;648:80–9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.122>.
27. Chawla N V, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. *J Artif Int Res.* 2002;16:321–357.
28. Chen X, Jeong JC. Enhanced recursive feature elimination. In: *Sixth International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA 2007)*. 2007. p. 429–35.
29. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. The Pharmacological Basis of Therapeutics. In: *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1154973575.

国際学会発表（査読あり・ポスター発表）

- Riku Maeda, Kei Nakayama, Rumi Tanoue, Midori Iida, Identification of features contributing to outliers in BCF prediction, GIW XXXIV ISCB-Asia 2025, 10-13 Dec 2025, Hong-Kong.
- Taishi Yoshimura, Ayumu Muta, Riku Maeda, Kei Nakayama, Rumi Tanoue, Midori Iida, Developing an interpretable model for BCF prediction based on physicochemical descriptors, GIW XXXIV ISCB-Asia 2025, 10-13 Dec 2025, Hong-Kong.
- Analysis of Factors Contributing to Uncertainty in BCF Predictions for Chemical Substances, Riku Maeda, Kei Nakayama, Rumi Tanoue, Midori Iida, 9th Autumn School on Chemoinformatics 2025, 18-20 Nov, Nara, Japan.

国際学会 Proceeding（査読あり・ポスター発表）

- Riku Maeda, Kei Nakayama, Rumi Tanoue, Midori Iida, Identification of features contributing to outliers in BCF prediction, *Briefings in Bioinformatics*, Volume 26, Issue Supplement_1, December 2025, Page i30, <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf631.046>
- Taishi Yoshimura, Ayumu Muta, Riku Maeda, Kei Nakayama, Rumi Tanoue, Midori Iida, Developing an interpretable model for BCF prediction based on physicochemical descriptors, *Briefings in Bioinformatics*, Volume 26, Issue Supplement_1, December 2025, Page i31, <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf631.048>

国内学会発表（査読あり・ポスター）

- 魚類肝 S9 を用いた PPCPs の肝代謝速度定数の解析と生物濃縮性予測モデルの有用性評価, 峯村 悠月, 田上 瑠美, 甲斐 奏, 仲山 慶, 飯田 緑, 野見山 桂, 国末 達也, 第 4 回環境化学物質合同大会（第 33 回環境化学討論会）, 令和 7 年 7 月 15 日（火）～7 月 18 日（金）, 山形
- BCF 予測の不確実性に関与する化学物質の特徴探索, 前田 陸, 仲山 慶, 田上 瑠美, 飯田 緑, バイオインフォマティクス学会, 令和 7 年 9 月 3 日（水）～9 月 5 日（金）, 名古屋
- 環境リスク評価の効率化に向けた解釈可能な BCF 予測モデルの構築, 吉村 泰志, 仲山 慶, 田上 瑠美, 飯田 緑, バイオインフォマティクス学会, 令和 7 年 9 月 3 日（水）～9 月 5 日（金）, 名古屋

受賞

- 魚類肝 S9 を用いた PPCPs の肝代謝速度定数の解析と生物濃縮性予測モデルの有用性評価, 峯村 悠月, 田上 瑠美, 甲斐 奏, 仲山 慶, 飯田 緑, 野見山 桂, 国末 達也, 第 4 回環境化学物質合同大会（第 33 回環境化学討論会）, 令和 7 年 7 月 15 日（火）～7 月 18 日（金）, 山形

国際シンポジウム発表（査読なし・口頭発表）

- Chemical Features Associated with BCF prediction errors, Riku Maeda, Kyushu Academia Environmental Forum in Kuju, 2025, 20-22 sep, Kumamoto.
- Developing Explainable BCF Prediction Models for Accelerating Environmental Risk Assessment, Taishi Yoshimura, Kyushu Academia Environmental Forum in Kuju, 2025, 20-22 sep, Kumamoto