

「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-)」
基本計画

1. 研究開発の目的、目標及び内容

(1) 研究開発の目的

① 政策的な重要性

機能性化学物質は、IoTに密接に関わる高性能電池や次世代半導体等のイノベーションの源泉であり、優れた機能性を有する化学物質をいかに迅速に、効率的に開発するかが我が国産業の競争力強化に向けた課題である。

一方、機能性と毒性は不可分であり、機能性化学物質の開発段階から安全性を効率的に評価していく必要がある。

現在、化学物質の研究開発コストの削減のため、及び動物愛護の観点から、欧米では動物を使った従来の毒性試験に替わる試験(インビトロ試験及びインシリコ手法)の開発が進展している。これに対し、我が国は、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」に基づき40年間にわたり蓄積された質の高い動物実験データを用い、人工知能技術や毒性学等の最新の研究成果を活用し、既存の(定量的)構造活性相関((Q)SAR)やその他類推法では適用できない領域をカバーする高精度な有害性予測手法を開発することを目指す。

これにより、化学物質の研究開発費の20%を占めるとされる安全性評価に係るコストを大幅に削減し、毒性試験に要する期間を実質的にゼロとし、開発期間の大幅な短縮を可能とする。このように安全性評価の効率化を図ることにより、機能性化学物質の開発を促進し、我が国の機能性材料やこれらを使った製品の開発力、提案力の向上を図る。

また、本事業は科学技術イノベーション総合戦略2016(平成28年5月24日閣議決定)の「統合型材料開発システム(マテリアルインテグレーションシステム)」の中で重点的に取り組むべき課題としても位置づけられている。

② 我が国の状況

化学物質の構造から毒性を予測する手法の開発は世界的な潮流となっており、我が国においても、平成19～23年度実施の「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」プロジェクト(平成19～22年度は国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構、平成23年度は経済産業省が実施)により、反復投与毒性の類推による評価を支援するシステムである有害性評価支援システム統合プラットフォーム(HESS)が開発されている。

しかし、HESSは、動物実験による毒性データが多く存在し、毒性発現メカニズムがよく知られている化学物質群を評価するものであるため、複雑な毒性発現メカニズムを有する可能性のある機能性化学物質への適用性は限定的である。

機能性化学物質全般に適用可能な予測手法を開発するために必要なシーズとして、膨大な動物実験データ、毒性発現メカニズムの解明につながる毒性学研究、このメカニズムを学習させる人工知能技術が、我が国には存在する。

③ 世界の取組状況

欧州では、毒性発現メカニズムに基づくインビトロ試験や(Q)SAR を組み合わせることによって動物試験による反復投与毒性を代替することを目指して、2011 年より5カ年計画で 70 以上の欧州の大学、公的研究機関、産業界研究機関が参加した Safety Evaluation Ultimate Replacing Animal Testing (SEURAT-1)プロジェクトを実施している。

REACH 規制では、欧州委員会により確認された動物代替試験法等の手段により動物の使用を避けるべきであると規定されており、欧州では確実に動物実験代替化への移行が進んでいる。

また、米国では、2006 年に開始された Toxicity Forecaster (ToxCast)プロジェクトで、数千の化学物質についてインビトロ試験のハイスループットスクリーニングデータを取得し、さらに 2008 年からは Toxicology in the 21st Century (Tox21)プロジェクトで、これらデータが公開され、ヒトへの影響についてどの程度の予測が可能であるかを知るための取組が行われている。将来的にはインビトロ試験とトキシコゲノミクス技術により、従来の動物試験に依存した毒性評価を削減した化学物質規制への活用のための戦略構築を目指している。

一方、我が国が目指す次世代の有害性予測手法は、深層学習等の最先端の人工知能技術を活用する点において、現在世界各国で研究されている動物実験代替法の一歩先を行くものである。

(2) 研究開発の目標

人工知能技術や毒性学等の研究成果及びこれらの応用に関するノウハウや知財を有する研究機関・大学等と毒性試験データを保有する企業等を結集し、民間だけでは成し得ない産業界の共通基盤として運用可能な次世代の有害性予測手法を開発する。

(3) 研究開発の内容

本事業の研究開発目標を達成するため、以下の研究開発項目について別紙の研究開発計画に基づき実施する。

- ① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発
 - (a) 薬物動態モデル等を活用した化学物質の体内動態評価技術の開発
 - (b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発
- ② 人工知能を活用した予測モデルの開発(生体レベルでの毒性評価・予測を実現する情報技術の開発)

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本事業は、経済産業省が、企業、大学、研究組合、公益法人等の研究機関(原則、本邦の企業等で、日本国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な部分はこの限りではない。)から公募によって研究開発実施者(研究体)を選定して実施する。

本事業においては、産業創出などの波及効果を最大限ならしめるため、プロジェクトの組織体制、マネジメント手法、知的財産の取扱いルール等を策定し、プロジェクトが適切に推進されていることを定期的に確認することとする。

なお、研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究開発責任者(以下、「プロジェクトリーダー」という。)を置き、その下に研究者を結集して効率的・効果的な研究開発を実施することとする。

(2) 研究開発の運営管理

経済産業省は、プロジェクトリーダー等と密接な関係を維持しつつ、本事業の目的、目標及び理念に照らし適切な運営管理を実施する。具体的には、プロジェクトリーダーが研究進捗状況に応じた柔軟性・機能性の高い研究の実施を行えるよう配慮するとともに、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本事業の期間は、平成 29 年度から平成 33 年度までの5年間とする。

4. 評価に関する項目

経済産業省は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 30 年度及び平成 31 年度、事後評価を平成 34 年度に実施し、中間評価結果を踏まえ、事業の加速・縮小など必要な体制の再構築を含め、後年度の研究開発に反映することとする。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

① 成果の普及

実施者は、得られた研究成果の普及及び保有する知的財産等の活用を含め、シンポジウム等の開催を通じて普及・発信に努めることとする。

② 知的財産権の帰属

募集要領「4. 知的財産マネジメントに係る基本方針」を参照。

③人材の育成

将来の研究開発リーダーの育成を図るため、若手研究者等の参加に努めることとする。

④成果の実用化

得られた研究開発成果のうち、戦略的視点から重要な研究成果(例えば手法等)について、国際機関(OECDやISO等)及び欧米等の国際動向を的確に把握しつつ、国際標準化に向けた取組みを行い、実用化及び普及に努めるものとする。また、取得データは、広く一般に利用できるような適切な条件や方法を立案し、国際動向を踏まえ公開ための取組を進めるものとする。

(2) 基本計画の変更

経済産業省は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画を毎年必要に応じて前倒しも含め見直すこととする。

(3) 担当課

本基本計画の作成責任課は、製造産業局化学物質管理課である。

6. 基本計画の改訂履歴

平成 29 年2月制定

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発

1. 研究開発の必要性

定量的構造活性相関等の既存の予測手法が、多種多様な化学構造を持つ機能性化学物質に対して限定的にしか適用できない最大の要因は、化学物質の生体内の吸収・代謝・排泄機構及び生体内における毒性発現に至るメカニズムに基づいていないためである。

機能性化学物質全般に適用可能とするためには、化学物質の薬物代謝及び体内動態、遺伝子発現やタンパク質機能への影響、ならびに細胞内シグナル伝達ネットワーク等の動的变化を定量化するための試験系を構築し、これらを体系的に利用するとともに、ヒトへの毒性の外挿手法を開発することにより、毒性発現メカニズムに立脚した、精度の高い予測手法を開発する必要がある。また、予測手法の信頼性を確保するために、既存の動物実験データとの検証を十分に行う必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(a) 薬物動態モデル等を活用した化学物質の体内動態評価技術の開発

化学物質による毒性の臓器選択性と毒性の強さは、標的臓器への化学物質の移行とその曝露時間、代謝さらには排泄およびその速度によって決定される。また、毒性は代謝物によって引き起こされることも多い。したがって、化学物質の薬物代謝及び体内動態の予測は、それらの毒性発現予測に欠くことができない。しかし、上記「定量的構造活性相関手法による有害性評価手法開発」プロジェクトで開発されたHESSなどのラットインビボ毒性試験の詳細な試験結果が搭載されたデータベースは毒性発現予測に有用と思われるが、これらにはラットの薬物代謝以外の体内動態情報がまったくない。また、ラット等の齧歯動物とヒトの間にはしばしば薬物代謝や体内動態に種差が認められるため、ヒト毒性予測にはこれらのギャップをつなぐ技術の開発も必要である。そこで本研究では、ラットとヒトにおける薬物代謝や体内動態の種差に関する研究、ならびにヒト肝移植マウスで等を利用したヒトの生理学的薬物動態(PBPK)モデルの構築等を行う。これらの解析と研究開発項目②により、既存のラット毒性試験情報を有効活用し、ラットにおける毒性のヒトへの外挿手法ならびに化学物質のヒト薬物動態の予測手法の確立を目指す。

(b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発

化学物質の毒性は、究極的にはその化学構造から決定されるにも関わらず、肝毒性をはじめとする全身毒性を、化学物質の部分化学構造や物理化学的性状等から予測する手法は確立されていない。これは、予測に用いるための現在の化学物質プロファイリングが不完全であるためと考えられる。そこで、化学物質の生体分子反応性や細胞応答性を評価してそれらを新たなプロファイルとすることで、現在のインシリコ手法の弱点

を補い、将来的に化学構造からの毒性予測を可能とする基盤を構築する。具体的には、毒性既知物質を利用して、細胞内の化学物質センサーとして働く薬物代謝酵素や核内受容体型転写因子等との反応性評価、蛍光セルイメージングシステムを利用した多面的な細胞応答性評価、細胞内の網羅的な遺伝子発現変動評価、毒性発現に関わる細胞内シグナル伝達経路の経時的評価とその相互作用ネットワーク構造のモデル化等のインビトロ試験を実施する。これらにより、化学物質の物理化学的性状とインビボ毒性をつなぐための情報をインビトロ試験により収集し、研究開発項目②での毒性予測モデルの開発へ応用する。

研究開発項目② 人工知能を活用した予測モデルの開発(生体レベルでの毒性評価・予測を実現する情報技術の開発)

1. 研究開発の必要性

化学物質の構造特性から毒性を情報学的に推定する試みは世界的に行われているものの、未だ世界標準と言える精度を有した手法は開発されていない。その一方で、これまで化学物質の毒性に対する研究・調査は世界中で多数実施されており、その多くはデータベース化されている。そこで、これら既存のデータを一元化した同一プラットフォームを構築し、深層学習等の最先端の人工知能技術を基盤とした毒性予測手法の開発を世界に先駆けて開発する必要がある。また、研究開発項目①において確立される毒性発現メカニズムを考慮した毒性評価技術と統合することで、既存データの偏りに左右される従来のブラックボックス型の毒性類推手法と異なった、将来的に出現する多くの未知化学物質にも適用可能な高精度な毒性評価のための基盤プラットフォームを構築することが産業界にて求められている。

2. 研究開発の具体的内容

化学物質にはその化学構造をはじめとする様々な物理化学特性があり、各化学物質の有する毒性については、どの特性が寄与しているかは明らかになっていない。その一方で、毒性評価に関しては世界標準の評価軸が存在し、それぞれの化学物質の有する毒性についての情報量はデータベースとして保存されている。そこで、各化学物質の物理化学特性のうち、毒性に寄与する物理化学特性の選定、およびその特性から導出される毒性のルール抽出を実施することによって、従来の動物実験を必要としない毒性類推手法の基盤技術を確立する。

具体的には、第一に既存データベースとして散在する化学物質の物理化学特性の情報とそれに付随する毒性情報を一元化する、これにより、毒性発現に寄与する物理化学特性を選定するとともに、化学物質の特性が寄与する毒性の種類も明確にする。次に、選定した物理化学特性と既知の毒性間に存在するルールを深層学習等人工知能技術によって明らかにする。さらに、明らかにされたルールを元に新規化学物質の物理化学特性から、その化学物質の発現しうる毒性を高精度に類推する情報基盤技術を確

立する。最終的には本研究で構築した情報基盤技術を研究開発項目①で得られる生体メカニズムと融合することで、現存する毒性判定実験に代わる化学物質の生体への影響予測基盤プラットフォームとして構築する。

3. 研究開発の目標

(1) 最終目標 (平成33年度)

ヒトでの仮想投与時の化学物質暴露量とヒト血中、肝臓中及び尿中濃度の関係を両方向から推定可能な生理学的薬物動態 (PBPK) モデル及び細胞内シグナル伝達に基づくネットワーク構造等から得られる毒性発現メカニズム情報を人工知能プラットフォームに学習させ、機能性化学物質の毒性予測精度を高めるとともに、同プラットフォームを共通基盤として、化学品メーカー等が参画して予測手法の更なる高度化を図るための体制整備を図る。

(2) 中間目標 (平成31年度)

① (a) インビボ肝毒性情報がある学習用化学物質について、ラット及びヒト肝代謝酵素による代謝安定性試験を実施し、ラット及びヒトの薬物代謝の種差情報を取得する。ヒトの体内動態を予測可能な生理学的薬物動態 (PBPK) モデルのプロトタイプを開発する。

(b) インビボ肝毒性情報がある学習用化学物質の生体分子反応性及び細胞応答性を評価し、動物実験データとの検証を行い、毒性と関連する指標の絞込を行う。また、相互作用ネットワーク構造を解明し、動物実験データとの検証を行うことによって、初歩的なインビトロ試験系を構築する。さらに、細胞内シグナル伝達の時系列変動を発光測定により定量化できる測定システム、発光データからのネットワーク構造推定技術、および推定したネットワーク構造のグラフクラスタリング技術を開発し、システムのプロトタイプを構築する。

② 人工知能に既存の毒性学論文や化学物質の構造式・動物実験データを人工知能に学習させる。さらに、上記①の成果として新たに取得できる毒性発現メカニズム情報も学習させ、新規化学物質の毒性を予測する初歩的なシステムを開発し、化学品メーカー等で試行して問題点を抽出する。

(3) 中間目標 (平成30年度)

① 様々な生理学的薬物動態 (PBPK) モデルから導かれるデータ、様々なインビトロ毒性試験データが人工知能に学習させることができるかどうかを検証し、実用化に向け適切と判断できる生理学的薬物動態 (PBPK) モデル及びインビトロ試験系を選択する。

② 既存の毒性学論文やインビトロ試験データ、HESS に搭載されている化学物質の構造式や動物実験による毒性情報を学習させることが可能な様々な人工知能から、実用化 (HESS との連携も視野に入れて) に向けて適切と判断できる人工知能を選択する。