

2023年8月21日

## サンスター、化学物質の皮膚感作性を 定量的に予測するAIを独自に開発 ～第50回日本毒性学会学術年会にて発表～

サンスターグループ(以下、サンスター)は、化学物質が皮膚に接触した場合にアレルギー反応を引き起こすリスクを評価する試験(皮膚感作性試験)において、アレルギーが誘発される強度を予測するAIを独自に開発しました。皮膚感作性は従来、動物実験によって評価されてきました。しかし近年では、動物愛護の観点から、動物を使用しない試験方法の開発が強く求められています。今回開発したAIでは、動物実験を実施せずに化学物質の皮膚感作性強度を予測することができます。

本研究成果を、「第50回日本毒性学会学術年会」(2023年6月19日(月)～6月21日(水)、於:パシフィコ横浜)にて発表しました。

### ◆研究の背景・目的

皮膚感作性は化粧品安全性において重要な評価項目のひとつとされています。化学物質の皮膚感作性は従来、動物実験によって評価されてきました。しかし、EUにおいて動物実験が実施された原料を含む化粧品の販売が全面禁止となったことを契機に、動物を使用しない皮膚感作性評価法の開発が強く求められています。

化学物質の皮膚感作性の「有無」を判断する定性的な評価手法は、「ハザード」評価法と呼ばれます。このハザード評価においては、標準的な試験方法として広く普及している公定法\*1で、動物実験を行わない方法が複数存在します。その一方で、化学物質が皮膚感作性を示す場合にその「強弱」を定量的に評価する「リスク」評価においては、AIを含む動物を使用しない方法の開発と検証が進められている状況です\*1,2。

そこで本研究では、サンスター独自に皮膚感作性リスク評価を実施可能なAIを構築し、その予測精度を検証しました。AIによる皮膚感作性リスク評価を実現することで、化粧品に配合される化学物質について、アレルギーの引き起こしやすさ(強弱)に関する安全性評価を、動物実験に頼ることなく効率的に実施可能になることが期待されます。

\*1 OECD. Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation. 2021. OECD Publishing.

\*2 Kleinstreuer NC et al. Non-animal methods to predict skin sensitization (II): an assessment of defined approaches, Critical Reviews in Toxicology, 2018, 48:5, 359-374

## ◆方法

既存の文献情報から、動物実験で皮膚感作性の強さを示す EC3 値<sup>\*3</sup>が公開されている 195 物質のデータを取得し、以下の 3 つの役割に振り分けました。

①学習用 117 物質: AI を学習させるためのデータ

②内部検証用 39 物質: 学習した AI が、①以外のデータでも機能するように修正するためのデータ

③外部検証用 39 物質: ①と②から構築された AI が、それ以外のデータでも機能することをテストするためのデータ

AI の構築に関与していない③のデータによって、客観的に AI の予測精度を評価することができます(図1)。

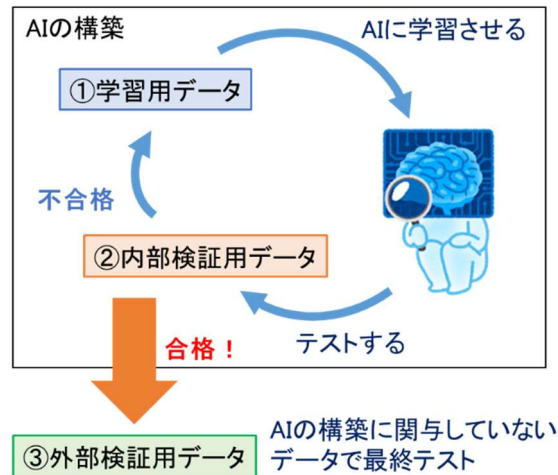


図1 AI の構築と評価の流れのイメージ

今回構築した AI には、機械学習においてよく利用される手法のひとつである CatBoost モデルを組み込んでいます。予測精度を上げるため、皮膚感作性の有無にかかわらず予測可能な機械学習モデル A に加え、皮膚感作性のある物質に対して、特に予測精度の高いモデル B を組み合わせています。すでに確立されている皮膚感作性の有無を評価するハザード評価の公定法を用いることで、2 つの機械学習モデル(モデル A と B)が 1 つの AI として有効に機能するように組み合わせました(図2)。

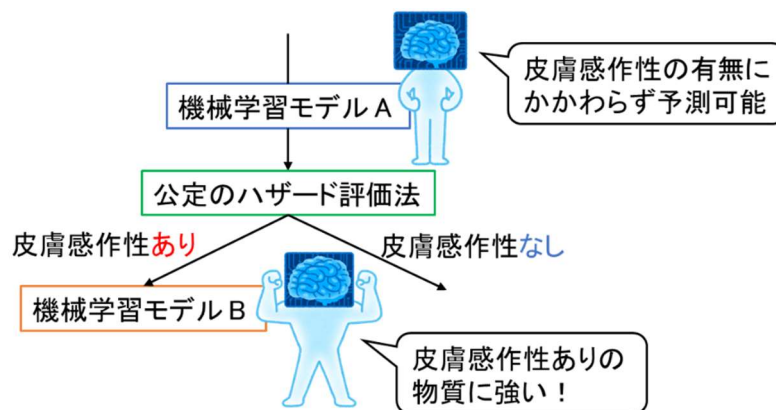


図2 AI の構成イメージ

\*3 EC3 値は化学物質がアレルギーを引き起こす濃度を意味し、値が小さいほどより低い濃度でアレルギーを引き起こす、つまり、皮膚感作性が強い物質であることを示します。

また、AIに皮膚感作性を予測させるための入力データ(説明変数と呼ぶ)として、細胞等を使用した実験から得られる値や、分子量のような化学物質の性質を使用することの有用性が、先行研究によって示されています。本研究ではこれらのデータに加えて、「類似物質に関する数値」を7つ\*4定義し、説明変数として利用しました(図3)。この変数は、毒性学において「未試験物質の毒性や性質を試験データのある類似物質から推計する手法」であるリードアクロス手法の考え方に基いて考案されました。被験物質に類似した物質のEC3値が高ければ被験物質のEC3値も同じく高いことが推測され、この考えをAIの学習に組み込んでいます。

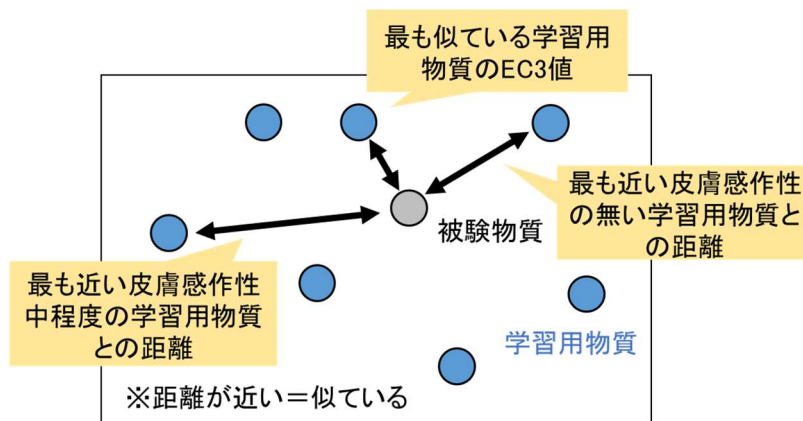


図3 「類似物質に関する数値」のイメージ

#### ◆研究結果

構築したAIを評価したところ、予測精度の指標である $R^2$ 値として①学習用物質で0.995、②内部検証用物質で0.787、③外部検証用物質で0.824であり、良好な予測精度を示しました(図4)。 $R^2$ 値は1に近いほど予測精度が高く、0.7~0.8以上で十分に良いとされる指標です。また、図4のとおり、正解の値の1/5~5倍の範囲(5-fold)内に90%以上の物質が収まっており、予測の誤差が少ないことが確認できました。

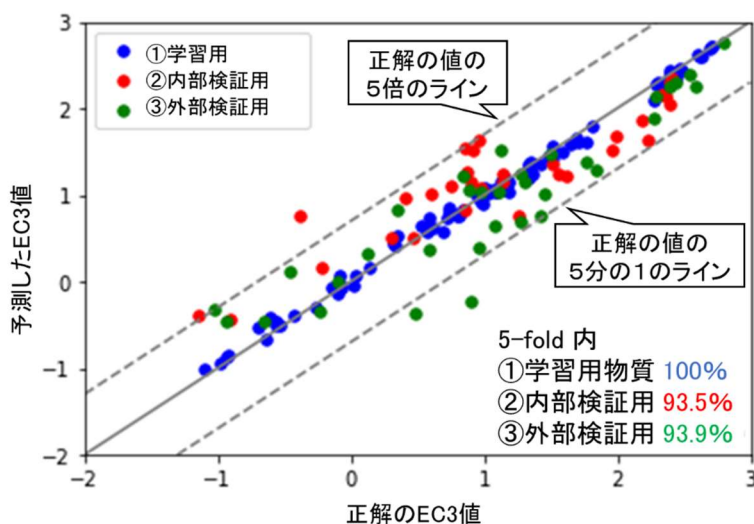


図4 AIの予測精度の評価

\*4 「最も近い皮膚感作性 NS(陰性)物質との距離」、「最も近い皮膚感作性 Weak(弱い)物質との距離」、「最も近い皮膚感作性 Moderate(中程度)物質との距離」、「最も近い皮膚感作性 Strong(強い)物質との距離」、「最も近い皮膚感作性 Extreme(非常に強い)物質との距離」、「最も近い物質のEC3値(%)」、「最も近い物質のEC3値( $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$ )」の7変数

## ◆今後の展望

本研究では、皮膚感作性を定量的に予測する AI をサンスター独自に開発し、その予測精度を検証しました。本 AI の活用により、アレルギー誘発リスクの低い安全な処方設計への貢献が期待できます。今後は本 AI の実用化に向けて、適用範囲の明確化や他データでの十分な検証を実施する予定です。サンスターは最新の技術を活用した安全性評価法の開発を行い、お客様に安心してご使用いただける製品開発を進めて参ります。

## <学会タイトルと著者>

演題: 複数の *in silico* モデルを組み合わせた皮膚感作性定量予測系の開発

発表者: 浅井 崇穂、梅下 和彦、櫻井 光智子、坂根 慎治

サンスター株式会社 研究開発推進部

## 【サンスターグループについて】

サンスターグループは、持株会社サンスターSA(スイス・エトワ)を中心に、オーラルケア、健康食品、化粧品など消費者向けの製品・サービスをグローバルに統括するサンスター・スイス SA(スイス)と、自動車や建築向けの接着剤・シーリング材、オートバイや自動車向け金属加工部品などの産業向け製品・サービスをグローバルに統括するサンスター・シンガポール Pte.Ltd.(シンガポール)を中核会社とする企業グループです。

## 100年 mouth 100年 health

人生 100 年時代、サンスターが目指すのは、お口の健康を起点とした、全身の健康と豊かな人生。毎日習慣として行う歯みがきなどのオーラルケアは、お口の健康を守り、そして全身の健康を守ることにもつながっています。100年食べ、100年しゃべり、笑う。一人ひとり、自分らしく輝いた人生、豊かな人生を送るためにも、お口のケアを大切にしていきたいと考えています。今後もお口の健康を起点としながら全身の健康に寄与する情報・サービス・製品をお届けすることで、人々の健康寿命の延伸に寄与することを目指していきます。

