

# 藥物開發新利器：人工智慧皮膚致敏性評估平台

甘鴻霖<sup>1</sup>、王珊珊<sup>1</sup>、童俊維<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 財團法人國家衛生研究院生技與藥物研究所

E-Mail: cwtung@nhri.edu.tw

## 一、前言

藥物開發是一段複雜、耗時且昂貴的過程，涵蓋藥物探索、臨床前試驗，以及最終的臨床試驗，期間可能長達 10-15 年的時間，並且可能耗費高達約 600 億台幣。藥物安全性評估是臨床前試驗中至關重要的一個階段，由於涉及大量的體外篩選和動物試驗，並且因為各監管機構對評估標準的嚴格要求，約有三分之一的藥物開發失敗是由於安全性問題所致。繁雜的臨床前毒理研究、動物實驗與人體試驗之間的差異、以及上述測試背後龐大的成本問題使得新藥的進展變得緩慢，而隨著大數據與人工智慧領域的迅速發展，電腦模擬方法拓展了新的藥物開發策略，除了能有效率地在早期藥物設計階段評估藥物潛在毒性，更可以因應國際間對於取代(Replacement)、減量(Reduction)及精緻化(Refinement)的「3R」研究趨勢。

皮膚致敏性是藥物開發中一項重要的臨床前毒理終點，由於製藥過程中對於化學物質的接觸可能，以及未來開發皮膚給藥劑型的需求，早期評估化學物質的皮膚致敏毒性潛在風險相當重要。為此，本研究即為透過數據整合建立皮膚致敏性物質資料庫，並開發電腦輔助人類皮膚致敏性評估工具，以利在早期藥物設計階段評估藥物潛在皮膚致敏毒性風險。

## 二、背景介紹

皮膚致敏性是安全性評估中重要的毒性終點，也是化學物質監管決策的重點之一。具有致敏性的化學物質在以半抗原的形式與蛋白質分子結合後，將可能啟動 T 細胞介導的免疫反應，並最終導致過敏性接觸皮膚炎。

傳統的皮膚致敏性測試包含天竺鼠極大化試驗(guinea pig maximization test, GPMT)與貼布試驗(Buchler Test)，這些動物試驗雖然準確，但相對冗長與複雜，並且存在著一些侷限性，例如佐劑的使用以及排除皮膚作為天然屏障的可能性。而隨著全球對於實驗動物福祉的重視，小鼠局部淋巴結試驗(murine local lymph node assay, LLNA)提供了動物減量與精緻化的新興選擇，並成功納入經濟合作暨發展組織(Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD)之第 429 號測試指南。該試驗透過測量皮膚致敏試驗期間淋巴細胞的增殖，提供 EC3 值（相對於對照組，淋巴細胞增殖刺激指數達到三倍所需的測試物質有效濃度），以評估人類接觸過敏原的皮膚致敏風險。

然而，隨著各國政府對動物替代相關措施的加強，例如歐盟於 2013 年開始禁止對化妝品成分進行動物測試，現在急需開發動物替代測試方法來識別皮膚致敏物質。基於化學結構的定量結構-活性關係(QSAR)方法可以作為預測皮膚致敏物質的良好策略，但由於大多這類方法是針對單一皮膚致敏終點(GPMT 或 LLNA)進行開發，因此其預測並不能為皮膚致敏的相

關機制提供解釋。近年來，皮膚致敏性機轉有關的危害結局路徑(Adverse Outcome Pathway, AOP)被完整建立，整體路徑包括四個關鍵事件，蛋白質結合、角質細胞活化、樹突細胞活化，以及 T 細胞活化。各專家學者開始根據這些關鍵事件開發多種替代方法，例如直接胜肽反應測定(direct peptide reactivity assay, DPRA)、角質細胞致敏試驗(KeratinoSens®)，以及人類細胞株活化試驗(human Cell Line Activation Test, h-CLAT)，分別可以量化化學物質與蛋白質分子結合的可能性、評估角質細胞的活化情形，以及確定樹突細胞的活化程度。而使用 AOP 關鍵事件集成來評估皮膚致敏性物質的表現也優於單一模型，因此，為促使基於 AOP 的電腦預測方法發展，我們彙整已發表之相關文獻，建立名為 SkinSensDB 的資料庫，其中共包含 710 種化學物質及其相關之試驗結果，包含 DPRA、KeratinoSens、h-CLAT，並藉由上述資料進行人類皮膚致敏性評估工具建立，以提供化學物質的人類皮膚致敏性預測以及近似化學物質之試驗數據搜尋。

### 三、平台建構流程

#### (一) 皮膚致敏性物質資料庫

SkinSensDB 資料庫包含化學物質之基本資訊和收錄於 OECD 中與四個關鍵事件有關的皮膚致敏性檢測方法(圖 1)。化學物質的結構與物化特性資訊是使用 PubChem 提供的 PUG REST 程序從 PubChem 資料庫中進行資料擷取，相關資訊包括 CAS 編號、IUPAC 名稱、分子量等。對於化學物質的蛋白質結合能力，收集了 DPRA/PPRA 直接胜肽反應測定結果，包含文獻來源、胜肽濃度、胜肽消耗百分比等資料。化學物質的角質細胞活化能力 KeratinoSens 和 LuSens 的測試數據為主，其中包含螢光素酶被誘導活化 1.5、2、3 倍所需的化學物質濃度，細胞活性等。化學物質樹突細胞活化能力則以 h-CLAT 相關測試資料為主，包含相對螢光強度與達到誘導標準之化學物質濃度等。化學物質 T 細胞活化能力的則以 LLNA 的測試結果為主，包含誘導後能產生淋巴結細胞增殖三倍之化學物質濃度，以及 LLNA 結果等資訊。

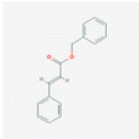
SEARCH

BROWSE

RESULTS - BENZYL CINNAMATE

Basic info

Structure



Properties

NAME

Benzyl cinnamate

CAS No.

103-44-3

IUPAC NAME

benzyl 3-phenylprop-2-enoate

InChI

InChI=1S/C16H14O2(c17-16(12-11-14-7-3-1-4-8-14)18-13-15-9-5-2-6-10-15)1-12H 13HQ/s12-11+

IUPAC InChIKey

NQHCXYTTCBQCCJWJYYXSRFSAH

Molecular Formula

C16H14O2

Canonical SMILES

C1=CC=CC=C1C(=O)OCC=CC=C(C=C1)C=C1

Isomeric SMILES

C1=CC=CC=C1C(=O)OCC=CC=C(C=C1)C=C1

H-bond Acceptor

2

H-bond Donor

0

Molecular Weight

238.286

TPSA

26.3

External link

[PubChem: CID5273469](#)

Download SDF file

[2D structure](#) - [3D structure](#)

DPRA/PPRA

[ 2 record(s) ]

| Result | PMID     | Assay | HRP | [Cys] Peptide Conc. | [Cys] Chemical Conc. | [Cys] % peptide depletion | [Cys] SD | [Lys] Peptide Conc. | [Lys] Chemical Conc. | [Lys] % peptide depletion | [Lys] SD | [Glu] Peptide Conc. |
|--------|----------|-------|-----|---------------------|----------------------|---------------------------|----------|---------------------|----------------------|---------------------------|----------|---------------------|
| ✓      | 25824844 | DPRA  | -   | 0.5 mM              | 5 mM                 | 1.3                       |          | 0.5 mM              | 25 mM                | 0                         |          |                     |

KeratinoSens/LuSens

[ 1 record(s) ]

| Result | PMID     | Assay        | Imax Fold induction |  | EC1.5 ↑ | IC50  | EC2  | EC3  |
|--------|----------|--------------|---------------------|--|---------|-------|------|------|
| ⚠      | 20207359 | KeratinoSens | 8.7                 |  | 11      | >2000 | 26.4 | 38.3 |

h-CLAT

[ 2 record(s) ]

| Result | PMID     | [CD86] EC150 | [CD86] MAX RFI | [CD54] EC200 | [CD54] MAX RFI | CV75        |
|--------|----------|--------------|----------------|--------------|----------------|-------------|
| ✓      | 25824844 | NO           | NO             | NO           | NO             | >1000 ug/ml |

LLNA

[ 1 record(s) ]

| Result | PMID     | Chemical Class                         | LLNA Vehicle | EC3 (%) ↑ | 1 Conc. (%) | 15I | 2 Conc. (%) | 25I | 3 Conc. (%) | 35I | 4 Conc. (%) | 45I | 5 Conc. (%) | 55I | 6 Conc. |
|--------|----------|----------------------------------------|--------------|-----------|-------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|---------|
| ⚠      | 20137726 | Hydrocarbons, Cyclic; Carboxylic Acids | 1:3 EtOH:DEP | 18.4      | 2.5         | 0.8 | 5           | 1.9 | 10          | 2.1 | 25          | 3.7 | 50          | 5.9 |         |

圖 1. SkinSensDB 資料庫範例圖示

## (二) 人類皮膚致敏性評估工具: 互動式交叉參照評估系統

為了促進基於皮膚致敏性機轉的交叉參照評估，我們透過使用 HTML 與 JavaScript 等程式語言，並結合 AngularJS 等框架系統，建立了互動式交叉參照評估工具網頁。該工具能基於化學物質的化學指紋進行量化評估化學物質間的相似程度，並額外提供了基於 JavaScript 的分子編輯器 JSME，讓使用者能透過繪製化學結構來查詢化學物質(圖 2)。



圖 2. 互動式皮膚致敏性交叉參照評估工具之使用者介面

化學物質之皮膚致敏性分析結果以互動式面板進行呈現(圖 3)，使用者給定的化學物質會以 SMILES 的形式顯示在標題處，多數投票與決策樹的分析結果會依據相似度閾值的互動式變化立即進行計算，並隨即呈現警示或安全的圖示。而依據結構相似化學物質所得到之 AOP 關鍵事件活性表現資訊則顯示在介面下方。

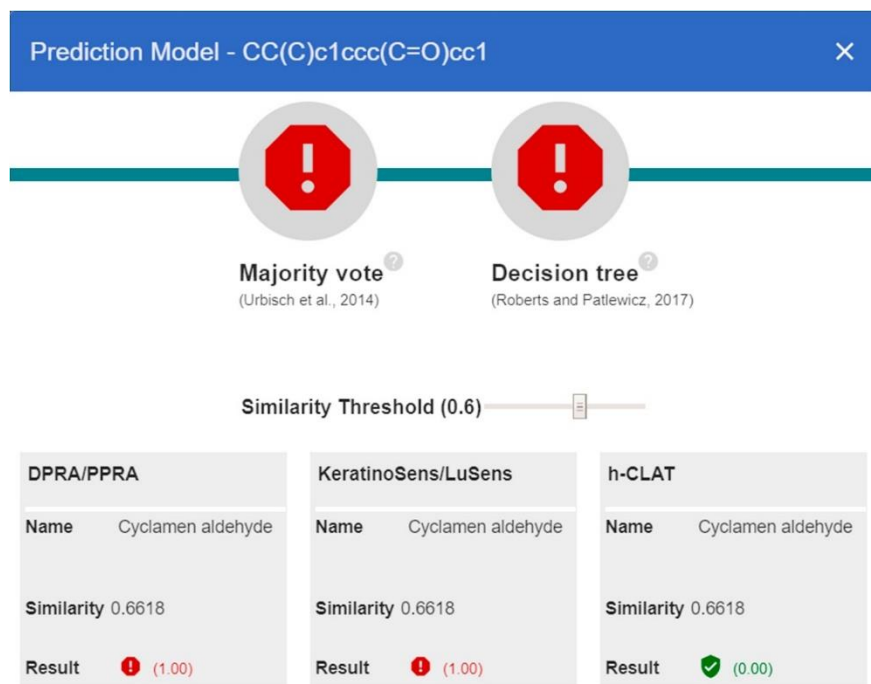


圖 3.互動式皮膚致敏性分析功能介面

### (三) 人類皮膚致敏性評估工具：多任務學習 QSAR 預測系統

儘管交叉參照評估系統在判斷化學物質潛在皮膚致敏風險中發揮了重要功能，但面對數量龐大的未知化學物質，我們需要更穩健的預測模型系統以快速識別高風險化學品。然而，開發這類良好的預測模型通常需要大量的測試資料集，因此通常並不適用於大多數毒性終點，尤其是與人類相關的毒性預測。

我們開發了一項基於多任務學習的預測系統，嘗試解決小型訓練資料集在模型開發上的缺點，我們將 AOP 中三個關鍵事件結合，並透過三者分別對人類皮膚致敏性預測的知識進行遷移學習，以提升整體模型對於評估化學物質的人類皮膚致敏性潛在風險。基於多任務學習方法的 QSAR 預測系統大幅地提升了對於人類皮膚致敏性評估的準確度，從原本單一關鍵事件模型不到六成的正確分類率提升到八成五，甚至超越現有的替代試驗 LLNA 對於人類皮膚致敏性的正確分類率(約七成五)。

## 四、結語

本研究成果成功建構一個整合現有已發表之皮膚致敏實驗數據之資料庫，並提出兩種基於毒理機轉的人類皮膚致敏性評估工具，用於直接評估化學物質導致人類皮膚致敏性之可能，並且可以解讀化學物質對皮膚致敏 AOP 中各關鍵事件之潛在活性表現。

此外，本研究團隊所建立之人類皮膚致敏評估平台除了可以運用在藥物開發與藥理毒理安全性評估等方面，更於 109 年起與農業部農業藥物試驗所合作，建立「新穎之農藥皮膚過敏性評估平台」，提供農藥單一有效成份及混合物成品之皮膚過敏性評估，以減少農藥毒理研究中的實驗動物犧牲。未來本團隊將會持續透過新興實驗數據的納入，與協同各領域之相關測試標準達到提升效能與特定應用層面之推廣。

## 延伸學習

1. SkinSensDB 皮膚致敏物質資料庫：<https://cwtung.nhri.edu.tw/skinsensdb/>
2. SkinSensDB 皮膚致敏物質資料庫文獻：<https://doi.org/10.1186/s13321-017-0194-2>
3. 皮膚致敏交叉參照評估工具文獻：<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.02.014>
4. 皮膚致敏多任務學習 QSAR 預測系統文獻：<https://doi.org/10.1007/s00204-019-02420-x>
5. 新聞稿-「結合人工智慧減少實驗動物犧牲-藥毒所攜手國衛院團隊建立新穎之農藥皮膚過敏性評估平台」：  
<https://www.acri.gov.tw/Item/Detail/%E3%80%8C%E7%B5%90%E5%90%88%E4%BA%BA%E5%B7%A5%E6%99%BA%E6%85%A7%E6%B8%9B%E5%B0%91%E5%AF%A6%E9%A9%97%E5%8B%95%E7%89%A9%E7%8A%A7%E7%89%B2-%E8%97%A5%E6%AF%92%E6%89%80%E6%94%9C>