2023/10/11

KATEの操作説明

国立研究開発法人　国立環境研究所環境
リスク・健康領域　環境リスク科学研究推進室
後藤　碧

KATEの操作説明　全体の構成

1.生態毒性QSARと「KATE」の紹介

- 生態毒性QSAR・KATEの大要

2.KATEによる予測の流れ

- 実際に一構造を予測

3.Verify QSAR画面

- 予測結果画面の確認・操作方法

4.その他

- 今回操作してお見せできなかった機能等

1. 生態毒性のQSAR と「KATE」の紹介

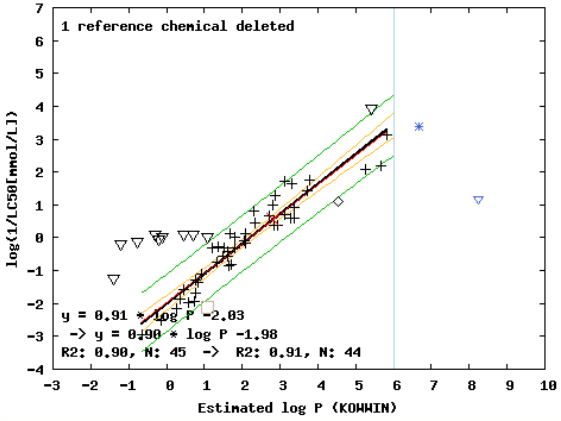
National Institute for Environmental Studies, Japan

QSARとは

QSAR (定量的構造活性相関)
Quantitative Structure-Activity Relationship

- 化学物質の構造上の特徴（物理化学的なパラメータを含む）と生物学的活性（毒性や薬効など）との間に成り立つ関係のこと

- 定性的な関係の場合： SAR
  定量的な関係の場合：QSAR
  両者をあわせて(Q)SARと
  表記する場合もあります



生態毒性予測システム 「KATE 」(ケイト)とは

National Institute for Environmental Studies, Japan

- KATE (KAshinhou Tool for Ecotoxicology)
  環境省の請負業務として、国立研究開発法人　国立環境研究所　環境リスク・健康研究領域において、研究・開発されている生態毒性QSARシステムです。

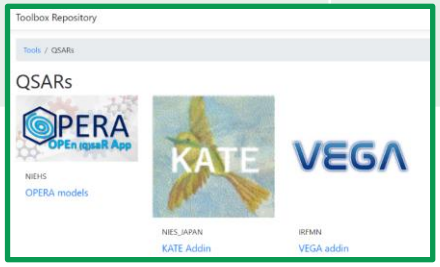
- KATEを構築している参照物質データは、環境省が実施した生態影響試験*結果（魚類、ミジンコ、藻類）及び米国環境保護庁(USEPA) の ファットヘッドミノー・データベースの魚類急性毒性試験結果です。

* 環境省試験は、OECDの定めたテストガイドラインに準拠した方法により、環境省の優良試験所基準 (GLP: Good Laboratory Practice)に適合している試験施設において実施されています。
https://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html

生態毒性予測に関するQSARソフトの例

National Institute for Environmental Studies, Japan

名称	開発元	記述子	予測する毒性の種類	その他
KATE	環境省、国立環境研究所環境リスク・健康領域	logP (オクタノール/水分配係数)	藻類・ミジンコ・魚類の急性毒性と慢性毒性 (2020 ver4.1)	・適用領域の判定：構造、logP(記述子)
ECOSAR	米国環境保護庁 (USEPA)	主にlogP	魚類・甲殻類・藻類急性毒性 魚類・甲殻類・藻類慢性毒性(NOECとLOECの幾何平均(ChV))	・適用領域の判定：log P (記述子)
TIMES	ブルガリア ブルガス大学	logBCFtox, LUMO等	魚類・甲殻類急性毒性等	・適用領域の判定：構造、記述子 ・有償
(参考) OECD QSAR Toolbox	OECD、EU	任意 (ユーザーが選択)	任意	・適用領域：ユーザーが判断 ・ユーザーがQSAR式を構築することも可能



←KATEをAddinとしてOECD QSAR Toolboxに組み込むこともできます。

KATE2020で予測可能な毒性の種類

National Institute for Environmental Studies, Japan

生物群 急性/慢性	生物種	試験	試験期間	毒性指標
魚類急性	メダカ (*Oryzias latipes*) およびファットヘッドミノー（*Pimephales promelas*）	魚類急性毒性試験（OECDテストガイドライン203）	96-hr	LC50
ミジンコ急性	オオミジンコ（*Daphnia magna*）	ミジンコ遊泳阻害試験（OECDテストガイドライン202）	48-hr	EC50
藻類急性	*Pseudokirchneriella subcapitata*[*2]	藻類生長阻害試験（OECDテストガイドライン201）	72-hr	EC50
魚類慢性	メダカ (*Oryzias latipes*)	魚類初期生活段階毒性試験（OECDテストガイドライン210）	–[*1]	NOEC
ミジンコ慢性	オオミジンコ（*Daphnia magna*）	ミジンコ繁殖試験（OECDテストガイドライン211）	21-day	NOEC
藻類慢性	*Pseudokirchneriella subcapitata*[*2]	藻類生長阻害試験（OECDテストガイドライン201）	72-hr	NOEC

[*1] 魚類初期生活段階試験は魚種やふ化日数によって試験期間が異なります
[*2] ムレミカヅキモ (*Raphidocelis subcapitata*)の旧名

2. KATEによる予測の流れ

National Institute for Environmental Studies, Japan

1.KATEによる予測の流れ⓪資料の凡例

注目してほしい項目

説明のポイント

KATEに接続できる方は
実際に操作してみてくだ
さい

1.KATEによる予測の流れ⓪KATEへの接続

- KATE(英語)
  - https://kate.nies.go.jp/
- KATE(日本語)
  - https://kate.nies.go.jp/index.html

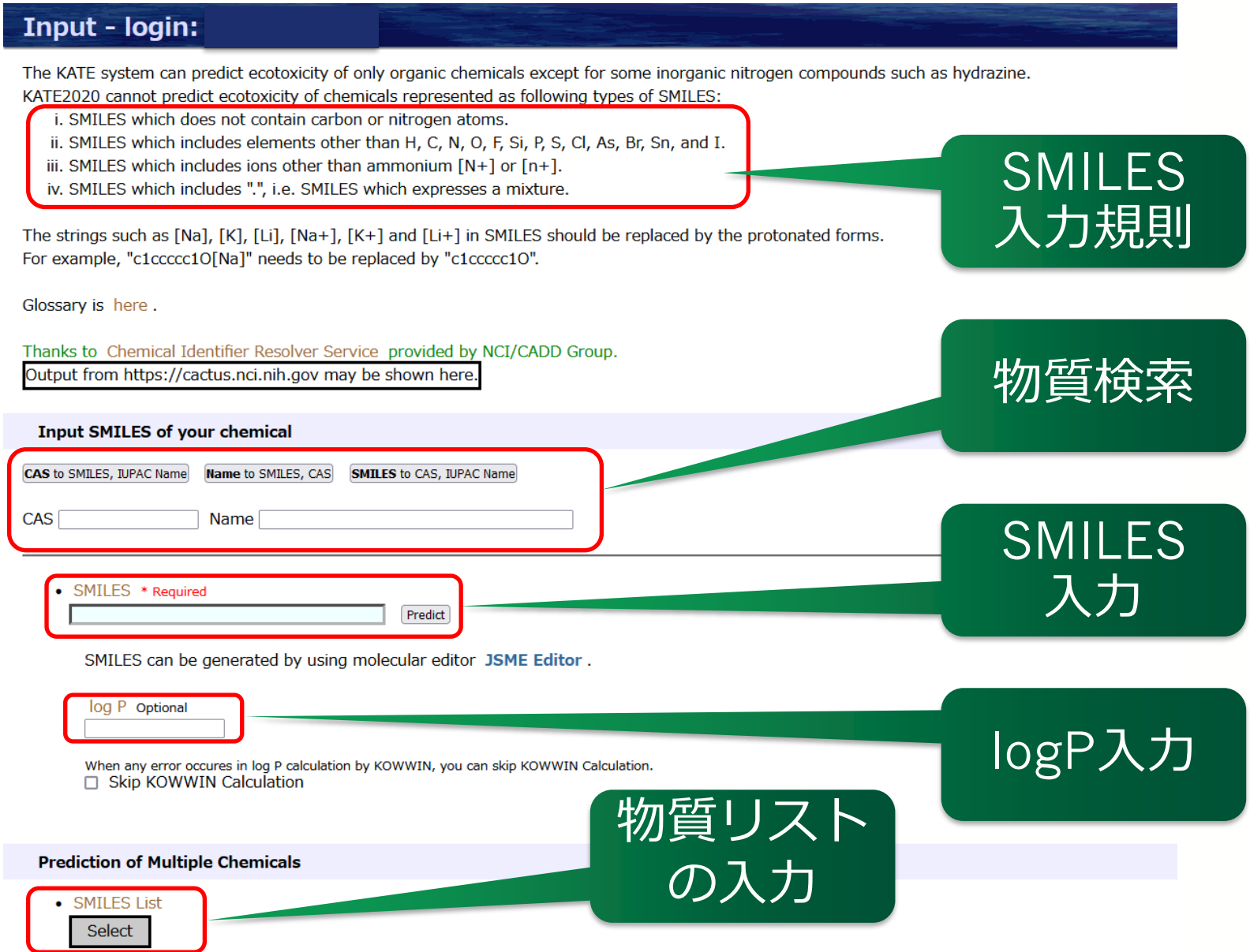
注）ホーム画面は英語と日本語版がありますが、予測セッションはいずれも英語です。

1.KATEによる予測の流れ①KATEモデルの選択

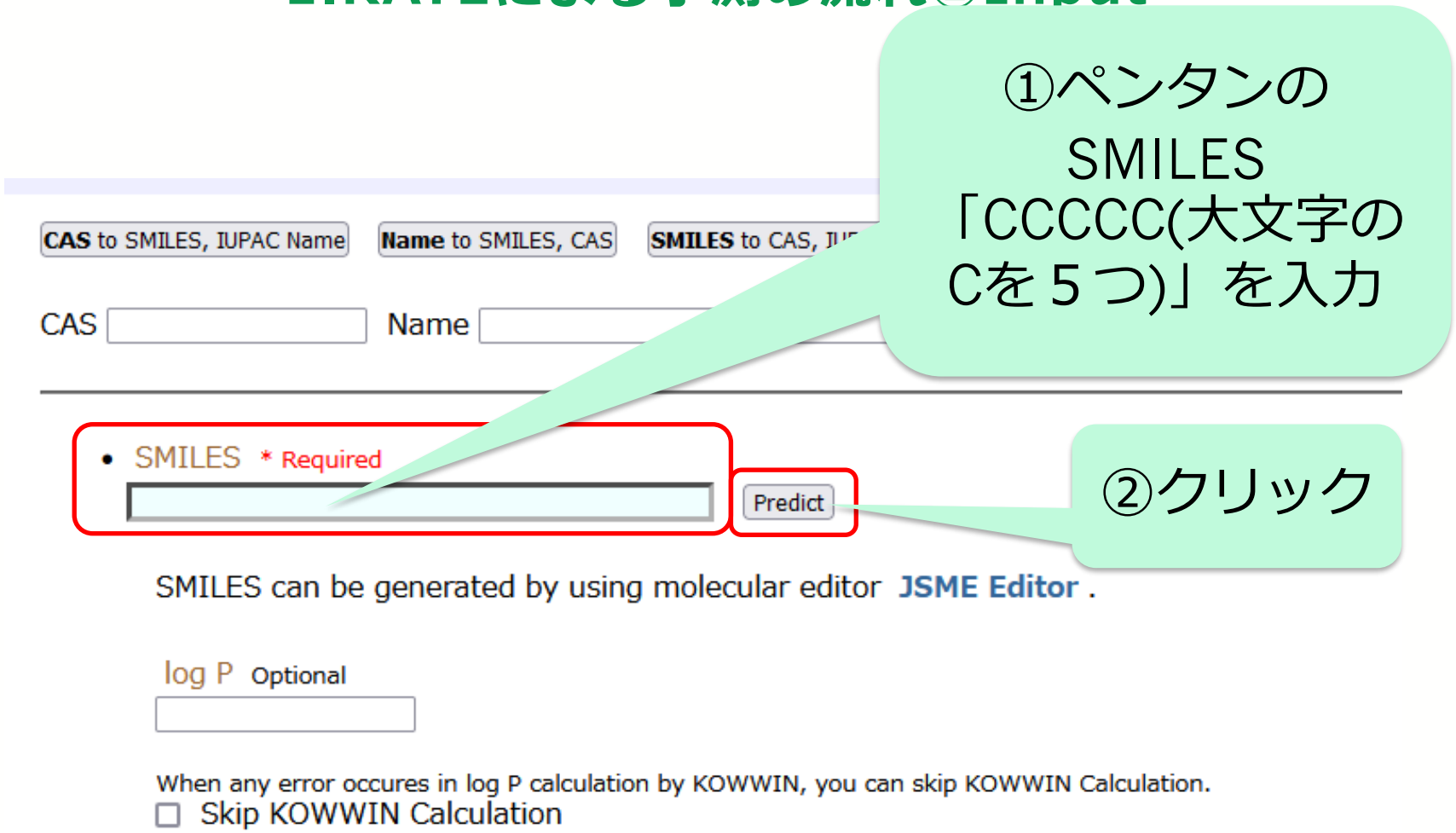
National Institute for Environmental Studies, Japan

1.KATEによる予測の流れ
①'ユーザー登録が不要になりました

1.KATEによる予測の流れ②Input

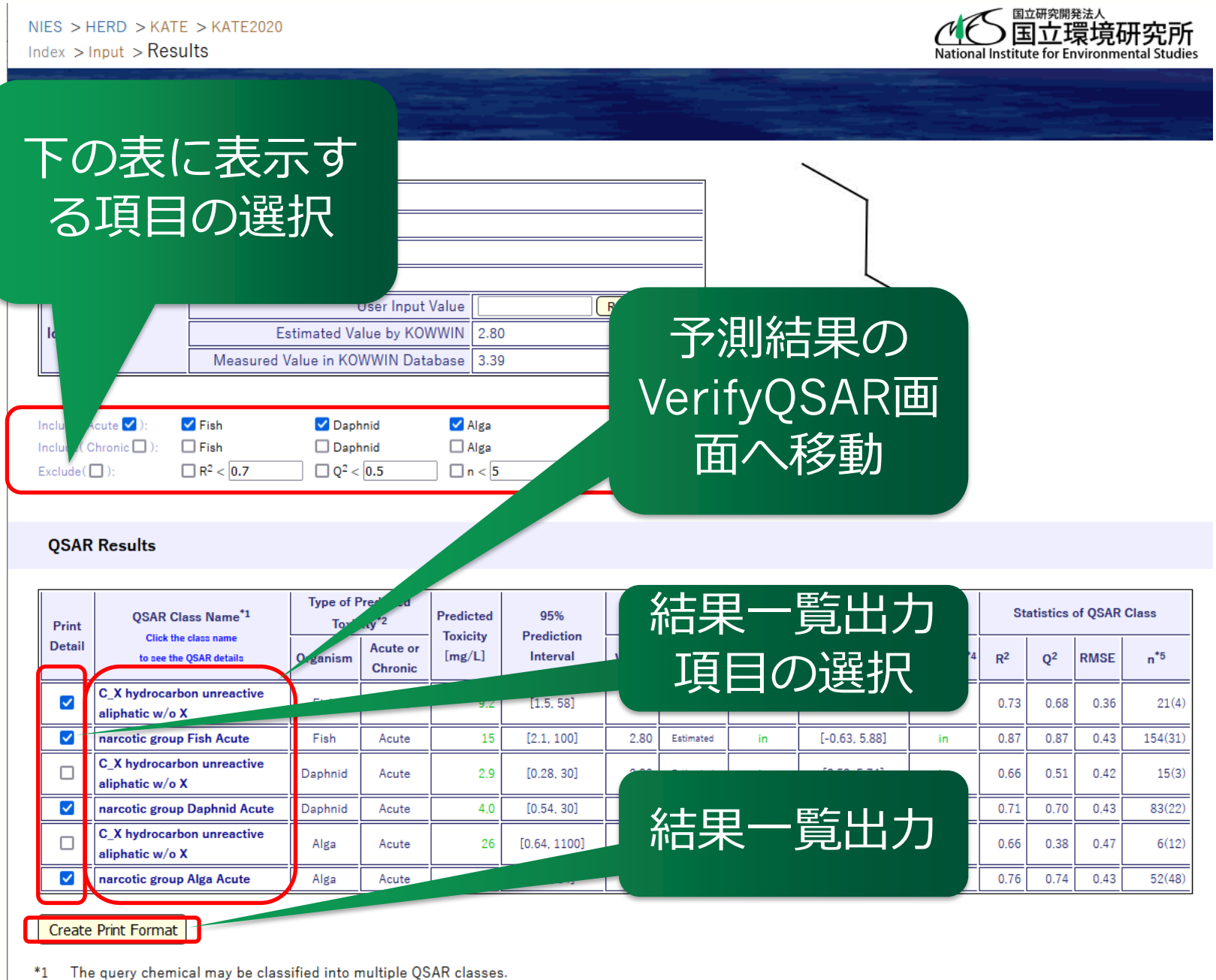


1.KATEによる予測の流れ②Input



1.KATEによる予測の流れ③Results

National Institute for Environmental Studies, Japan



Print Detail	QSAR Class Name*1 Click the class name to see the QSAR details	Type of Predicted Toxicity*2 Organism	Acute or Chronic	Predicted Toxicity [mg/L]	95% Prediction Interval						Statistics of QSAR Class R²	Q²	RMSE	n*5
☑	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X			9.2	[1.5, 58]						0.73	0.68	0.36	21(4)
☑	narcotic group Fish Acute	Fish	Acute	15	[2.1, 100]	2.80	Estimated	in	[-0.63, 5.88]	in	0.87	0.87	0.43	154(31)
☐	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Daphnid	Acute	2.9	[0.28, 30]						0.66	0.51	0.42	15(3)
☑	narcotic group Daphnid Acute	Daphnid	Acute	4.0	[0.54, 30]						0.71	0.70	0.43	83(22)
☐	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Alga	Acute	26	[0.64, 1100]						0.66	0.38	0.47	6(12)
☑	narcotic group Alga Acute	Alga	Acute								0.76	0.74	0.43	52(48)

*1 The query chemical may be classified into multiple QSAR classes.

1.KATEによる予測の流れ③Results

National Institute for Environmental Studies, Japan

CAS RN®	
Chemical Name	
SMILES	CCCCC
Molecular Weight	72.15
log P	User Input Value:
	Estimated Value by KOWWIN: 2.80
	Measured Value in KOWWIN Database: 3.39

Include(Acute ☑): ☑ Fish ☑ Daphnid ☑ Alga
Include(Chronic ☑): ☑ Fish ☑ Daphnid ☑ Alga
Exclude(☑): ☑ R^2 < 0.7 ☑ Q^2 < 0.5 ☑ n < 5

QSAR Results

Print Detail	QSAR Class Name	Type of Predicted Toxicity*2		Predicted Toxicity [mg/L]	95% Prediction Interval
		Organism	Acute or Chronic		
☑	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Fish	Acute	9.2	[1.5, 58]
☑	narcotic group Fish Acute	Fish	Acute	15	[2.1, 100]
☑	narcotic group Daphnid Acute	Daphnid	Acute	4.0	[0.54, 30]
☑	narcotic group Alga Acute	Alga	Acute	11	[1.5, 84]
☑	C_X hydrocarbon unreactive	Fish	Chronic	0.36	[0.033, 3.9]
☑	Cnos_X unreactive Fish Chronic	Fish	Chronic	0.33	[0.030, 3.7]
☑	narcotic group Fish Chronic	Fish	Chronic	0.36	[0.036, 3.5]
☑	narcotic group Daphnid Chronic	Daphnid	Chronic	0.43	[0.037, 4.9]

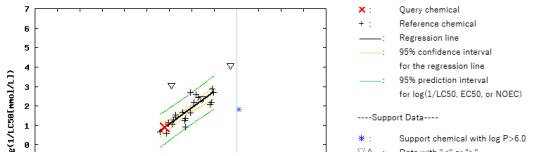
log P	Applicability Domain Judgement

Structural Judgement:

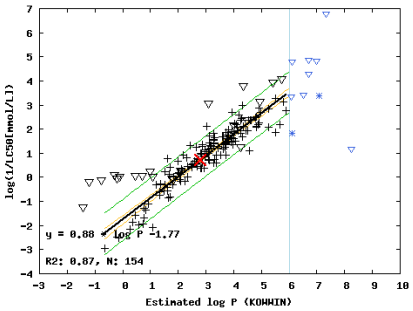
Judgement	FragID	S

Print Detailにチェックを入れたクラスの予測結果一覧とグラフ情報、参照物質一覧をまとめた頁が作成される

Type: Fish (acute) Structure Class ID: G1_21203 QSAR Class Name: C_X hydrocarbo



Type: Fish (acute) Structure Class ID: GF_28999 QSAR Class Name: narcotic group Fish Acute

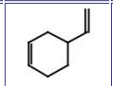
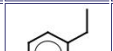


× : Query chemical
+ : Reference chemical
—— : Regression line
—— : 95% confidence interval for the regression line
—— : 95% prediction interval for log(1/LC50, EC50, or NOEC)
----Support Data----
✱ : Support chemical with log P>6.0
▽△ : Data with "<" or ">"
◇ : Outlier
----When "+" is deleted----
□ : Deleted data
—— : Regression line w/o deleted data

Predicted Toxicity [mg/L]: 15
95% Prediction Interval [mg/L]: [2.1, 100]
log P Judgement: in, Structure Judgement: in

Equation	Number of Chemicals used for Regression	Number of Support Chemicals	Applicable Range of log P	R^2	Q^2	RMSE
y = 0.88 * log P -1.77	154	31	[-0.63, 5.88]	0.87	0.87	0.43

Reference Chemicals:

CAS No.	Chemical Name	SMILES	Structure Formula	Similarity	Molecular Weight	Estimated log P	Measured Toxicity Data			
							LC50 [mg/L]	log(1/LC50 [mmol/L])	Reference	Note
100-40-3	4-Vinylcyclohexene	C=CC1CCC=CC1		0.290	108.18	3.73	4.6	1.37	MOE 2000	
100-41-4	Ethylbenzene	CCc1ccccc1		0.185	106.17	3.03	10.5	1.00	USEPA	

1.KATEによる予測の流れ③Results

National Institute for Environmental Studies, Japan

NIES > HERD > KATE > KATE2020
Index > Input > Results

国立研究開発法人 国立環境研究所 National Institute for Environmental Studies

Results

CAS RN®		
Chemical Name		
SMILES	CCCCC	
Molecular Weight	72.15	
log P	User Input Value	
	Estimated Value by KOWWIN	2.80
	Measured Value in KOWWIN Database	3.39

Include(Acute ☑): ☑ Fish ☑ Daphnid ☑ Alga
Include(Chronic ☐): ☐ Fish ☐ Daphnid ☐ Alga
Exclude(☐): ☐ R^2 < 0.7 ☐ Q^2 < 0.5 ☐ n < 5

ドメイン判定結果 (in:内挿、out of: 外挿)

QSAR式統計情報

QSAR Results

Print Detail	QSAR Class Name*1 Click the class name to see the QSAR details	Type of Predicted Toxicity*2		Predicted Toxicity [mg/L]	95% Prediction Interval	log P		Applicability Domain Judgement			Statistics of QSAR Class			
		Organism	Acute or Chronic			Value	Type	log P*3 [Range]		Structure*4	R^2	Q^2	RMSE	n*5
☑	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Fish	Acute	9.2	[1.5, 58]	2.80	Estimated	in	[2.58, 4.98]	in	0.73	0.68	0.36	21(4)
☑	narcotic group Fish Acute	Fish	Acute	15	[2.1, 100]	2.80	Estimated	in	[-0.63, 5.88]	in	0.87	0.87	0.43	154(31)
☐	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Daphnid	Acute	2.9	[0.28, 30]	2.80	Estimated	in	[2.58, 5.74]	in	0.66	0.51	0.42	15(3)
☑	narcotic group Daphnid Acute	Daphnid	Acute	4.0	[0.54, 30]	2.80	Estimated	in	[1.08, 5.88]	in	0.71	0.70	0.43	83(22)
☐	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Alga	Acute	26	[0.64, 1100]	2.80	Estimated	in	[2.58, 4.08]	in	0.66	0.38	0.47	6(12)
☑	narcotic group Alga Acute	Alga	Acute	11	[1.5, 84]	2.80	Estimated	in	[1.08, 5.26]	in	0.76	0.74	0.43	52(48)

Create Print Format

*1 The query chemical may be classified into multiple QSAR classes.

2.KATEによる予測の流れ③Results

National Institute for Environmental Studies, Japan

NIES > HERD > KATE > KATE2020
Index > Input > Results

国立研究開発法人 国立環境研究所 National Institute for Environmental Studies

Results

①Include(Acute)のみにチェックが入った状態にしてUpdate

CAS RN®		
Chemical Name		
SMILES	CCCCC	
Molecular Weight	72.15	
log P	User Input Value	
	Estimated Value by KOWWIN	2.80
	Measured Value in KOWWIN Database	3.39

Include(Acute ☑): ☑ Fish ☑ Daphnid ☑ Alga
Include(Chronic ☐): ☐ Fish ☐ Daphnid ☐ Alga
Exclude(☐): ☐ R^2 < 0.7 ☐ Q^2 < 0.5 ☐ n < 5

Update

QSAR Results

②C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o Xをクリック

Print Detail	QSAR Class Name*1 Click the class name to see the QSAR details	Type of Predicted Toxicity*2 Organism	Acute or Chronic	Predicted Toxicity [mg/L]	95% Prediction										
☑	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Fish	Acute	9.2	[1.5, 58]	2.									21(4)
☑	narcotic group Fish Acute	Fish	Acute	15	[2.1, 100]	2.80	Estimated	in	[-0.63, 5.88]	in	0.87	0.87	0.43	154(31)
☐	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Daphnid	Acute	2.9	[0.28, 30]	2.80	Estimated	in	[2.58, 5.74]	in	0.66	0.51	0.42	15(3)
☑	narcotic group Daphnid Acute	Daphnid	Acute	4.0	[0.54, 30]	2.80	Estimated	in	[1.08, 5.88]	in	0.71	0.70	0.43	83(22)
☐	C_X hydrocarbon unreactive aliphatic w/o X	Alga	Acute	26	[0.64, 1100]	2.80	Estimated	in	[2.58, 4.08]	in	0.66	0.38	0.47	6(12)
☑	narcotic group Alga Acute	Alga	Acute	11	[1.5, 84]	2.80	Estimated	in	[1.08, 5.26]	in	0.76	0.74	0.43	52(48)

Create Print Format

*1 The query chemical may be classified into multiple QSAR classes.

3. Verify QSAR画面

National Institute for Environmental Studies, Japan

National Institute for Environmental Studies, Japan

3. Verify QSAR画面①グラフの見方

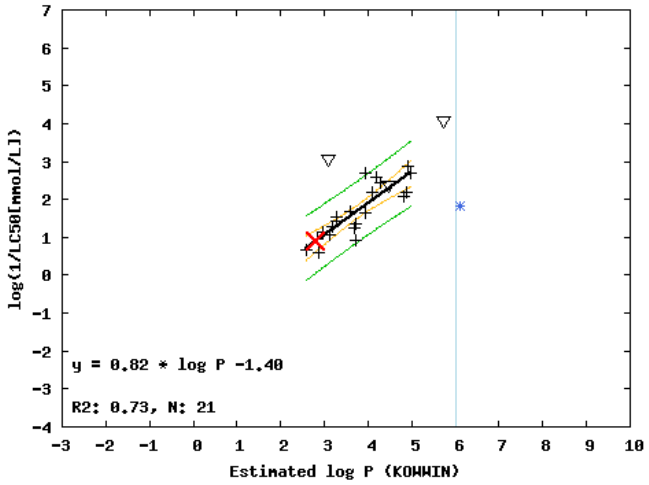
NIES > HERD > KATE > KATE2020
Index > Input > Results > Verify QSAR

Verify QSAR

Type: **Fish (acute)** Structure Class ID: **G1_21203** QSAR Class Name: **C_X hydrocarbon unrea**

グラフの凡例

Horizontal Axis [log P] Go Default



× : Query chemical
\+ : Reference chemical
——: Regression line
——: 95% confidence interval for the regression line
——: 95% prediction interval for log(1/LC50, EC50, or NOEC)

----Support Data----

✱ : Support chemical with log P>6.0
▽△ : Data with "<" or ">"
◇ : Outlier

----When "+" is deleted----

□ : Deleted data
——: Regression line w/o deleted data

Predicted Toxicity [mg/L]: 9.2
95% Prediction Interval [mg/L]: [1.5, 58]
log P Judgement: in, Structure Judgement: in

Shift: L Dn Up R
Zoom: − + X: − + Y: − + Default

Query Chemical

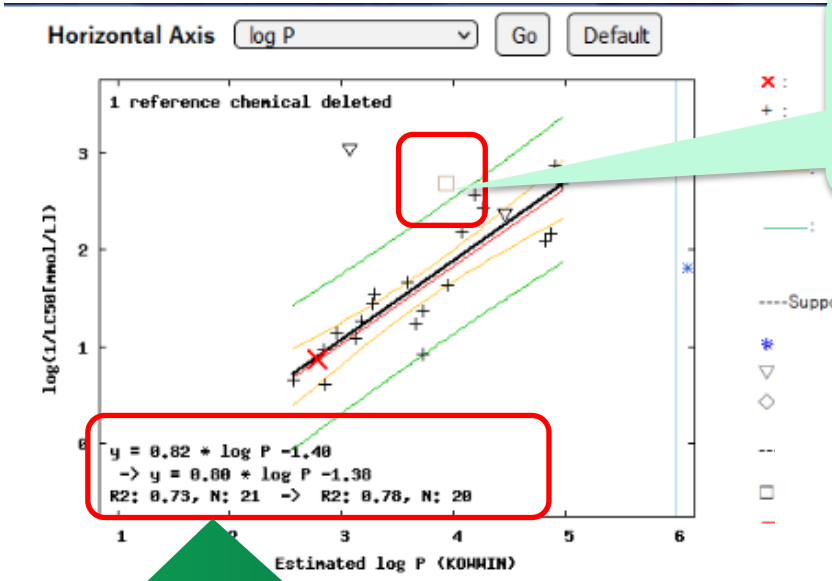
SMILES	CCCCC
Chemical Name (User Input)	
CAS RN (User Input)	

シフトやズームを操作し、グラフを見やすい大きさに調整してください
(おすすめはZoomの「+」を4回クリック)

Equation	Number of Chemicals used for Regression	Number of Support Chemicals	Applicable Ra of log P
y = 0.82 * log P -1.40	21	4	[2.58, 4.98]

Chemical Clicked Last

3. Verify QSAR画面②グラフ上の参照物質の確認



①グラフ上の参照物質をクリック

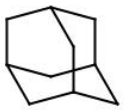
②もう一度参照物質をクリックして選択解除

選択した参照物質を除いたQSAR式の情報

選択した参照物質の情報

Equation	Number of Chemicals used for Regression	Number of Support Chemicals	Applicable Range of log P
y = 0.82 * log P -1.40	21	4	[2.58, 4.98]

Chemical Clicked Last



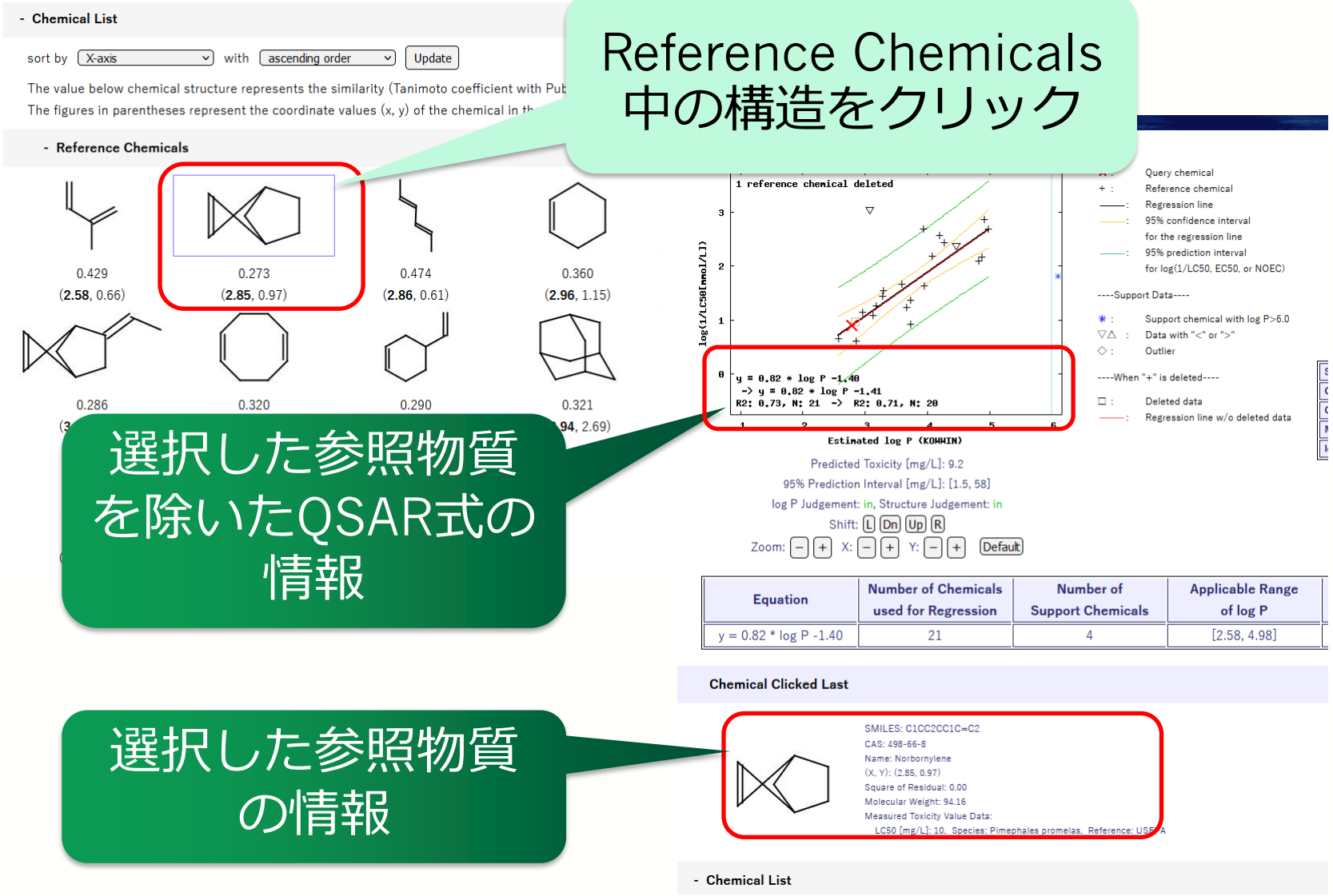
SMILES: C1C2CC3CC1CC(C2)C3
CAS: 281-23-2
Name: Adamantane
(X, Y): (3.94, 2.69)
Square of Residual: 0.75
Molecular Weight: 136.24
Measured Toxicity Value Data:
LC50 [mg/L]: 0.28, Species: Pimephales promelas, Reference: USEPA

3. Verify QSAR画面③参照物質からグラフを確認

Reference Chemicals 中の構造をクリック

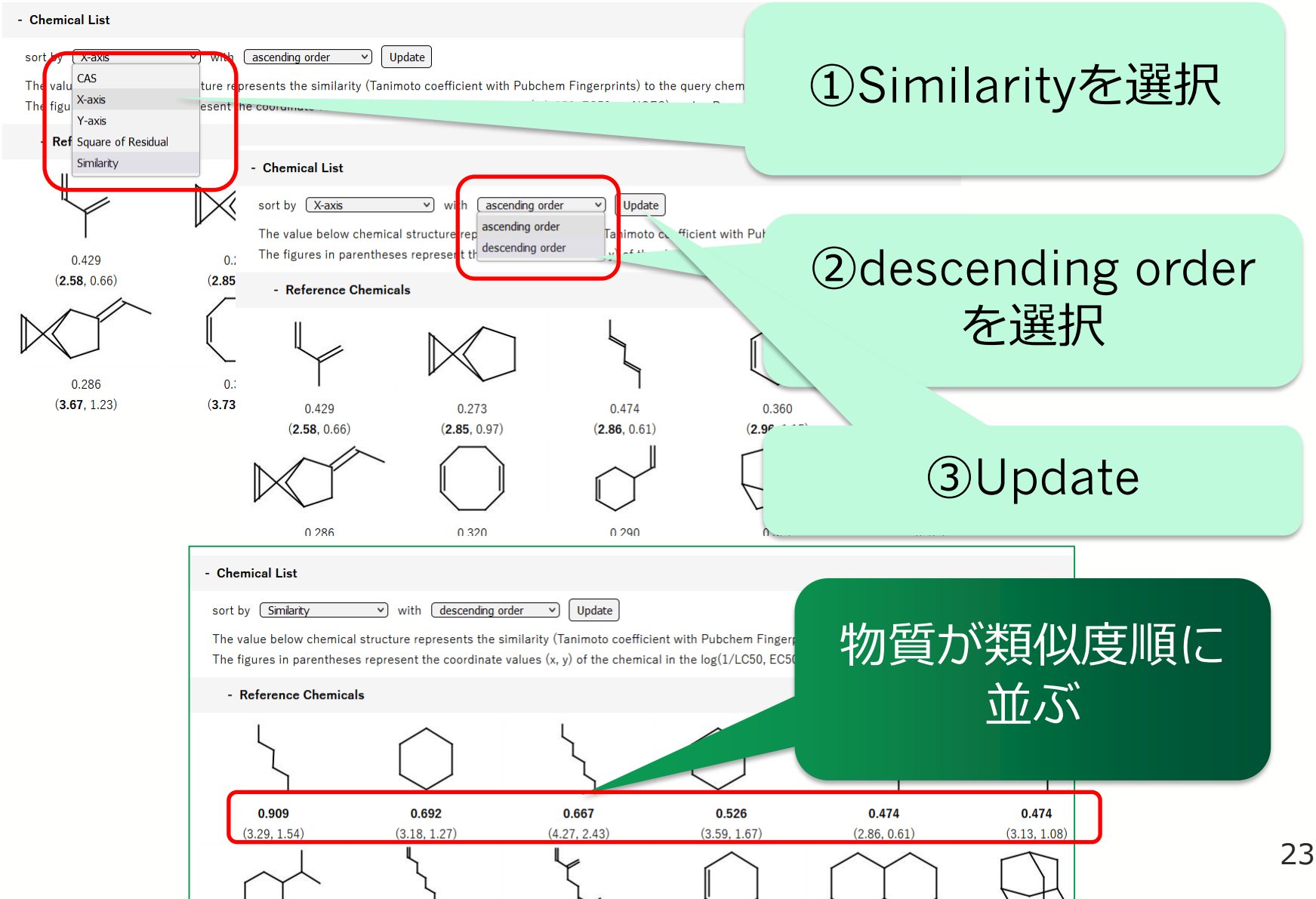
選択した参照物質を除いたQSAR式の情報

選択した参照物質の情報



National Institute for Environmental Studies, Japan

3. Verify QSAR画面④構造類似物質の確認



4. その他

National Institute for Environmental Studies, Japan

4．その他①構造判定結果の確認

構造判定結果を構造(SMARTS)で確認

+ Chemical Data

+ Definition of Structure Class (ID: GA_22075)

- Substructures of the Query Chemical

+ Substructures used only for Structural Classific

- Substructures used for the Judgeme ne Classification

（参考：一例として紹介）
SMARTS可視化サービス　SMARTS PLUS(ハンブルク大学)
https://smarts.plus/

Hide SMARTS

Judgement*1	tagID	Substructure Name	Count	SMARTS
in	5007	Nitrogen [N,n]	4	[#7]
out of	5084	protein binding 9	1	[!$(C=C);!$(C#C)]C(=[O,SX1,N])[O,S,N][CX4,O,S][$(C=O),a,$(C=C),$(C#C),$(C=N),$(C#N)]
out of	5136	IRAC 4 nicotinic AChR agonist	1	nccC[S&$(S(=N)(=O)C),N&X3&!$(NC=[S,O])]

*1 The "Ju ent result.
in: gement" extracted from the reference chemicals in the QSAR class.
in (cond
out of: bstructure is found in "substructures for structure judgement" extracted from the refe nditionally)", that is, the substructure is found in neither the "substructures for structu

農薬や反応性を有する構造の確認も可能

National Institute for Environmental Studies, Japan

4. その他②Batch Mode

ser Login > Input > **Results (batch mode)**

esults - login:

Include: Fish (acute) Daphnid (acute) Alga (acute) Fish (chronic) Daphnid (chronic) Alga (chronic) Update

Exclude: R^2 < 0.7 Q^2 < 0.5 n < 5

複数物質(上限100)まで予測可能。
予め物質リスト(.txtファイル)作成の必要あり

表示結果のInclude、Exclude操作

クラス名をクリックしてVerify QSAR画面へ移動

					Molecular Weight	Estimated log P	Structural Formula	QSAR Class Name*1 Click the name to see details of the QSAR model	Type of Predicted Toxicity*2 Organism	Acute or Chronic	Predicted Toxicity [mg/L]	95% Prediction Interval
					104.15	2.90		C_X unreactive aromatic w/o X, fused R=0	Fish	Acute	13	[3.1, 53]
								narcotic group Fish Acute	Fish	Acute	16	[2.5, 110]
								C_X unreactive aromatic w/o X, fused R=0	Daphnid	Acute	3.3	[0.90, 12]
								narcotic group Daphnid Acute	Daphnid	Acute	4.9	[0.74, 33]
								narcotic group Alga Acute	Alga	Acute	13	[1.6, 110]
								C_X HC unreactive	Fish	Chronic	0.44	[0.031, 6.2]
								Cnos_X unreactive Fish Chronic	Fish	Chronic	0.41	[0.030, 5.5]
								narcotic group Fish Chronic	Fish	Chronic	0.45	[0.036, 5.5]
								C_X unreactive aromatic w/o X, fused R=0	Daphnid	Chronic	1.0	[0.20, 5.5]
2	2		2211001mihannnoub	O=C(OCCCC)C=C	128.17	2.20						No applicable results
3	3		2211001mihannnouc	O=C(OCC(C)C)C=C								No applicable results
4	4		2211001mihannnoud	O=C(OCC(C)C)C(C)=C				ester reactive methacrylate	Fish	Acute	9.7	[1.2, 79]
								COS_X methacrylate	Fish	Acute	11	[1.7, 68]
								ester reactive methacrylate	Daphnid	Acute	22	[0.62, 760]
5	5		2211001mihannnoue	O=C(OCCO)C(C)=C				ester reactive methacrylate	Fish	Acute	95	[9.3, 970]
								COS_X methacrylate	Fish	Acute	150	[18, 1200]
								ester reactive methacrylate	Daphnid	Acute	190	[3.9, 9200]
6	6		2211001mihannnouf	O=C(C=C)O								No applicable results
7	7		2211001mihannnoug	CC(CCC(C)C(OCC1OC1)=								No applicable results
8	8		2211001mihannnouh	CCC(OOC(C)(C)CC)(C)C				narcotic group Fish Acute	Fish	Acute	1.2	[0.17, 7.7]
								narcotic group Daphnid Acute	Daphnid	Acute	0.72	[0.11, 4.8]
9	9		2211001fujunbutsu	CC(OCCCC)=O		.85		CNO_X ester unreactive	Fish	Acute	23	[2.9, 190]
								CNO_X ester unreactive	Daphnid	Acute	51	[6.8, 380]
								CNO_X ester unreactive Daphnid	Daphnid	Acute	54	[6.1, 470]

National Institute for Environmental Studies, Japan

ご清聴ありがとうございました。

KATEの操作方法に対するご質問、
KATEに対するご意見・ご感想等ございましたら
以下のメールアドレスまでご連絡ください。

kate@nies.go.jp