

200735038A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

国際的整合性を目指す有効性及び安全性に於ける
遺伝子発現情報の標準化に関する研究
(H19-医薬-一般-001)

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 菅野 純

平成 20(2008)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

国際的整合性を旨ず有効性及び安全性に於ける
遺伝子発現情報の標準化に関する研究
(H19-医薬-一般-001)

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 菅野 純

平成 20(2008)年 3 月

別添 1

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

国際的整合性を旨す有効性及び安全性に於ける
遺伝子発現情報の標準化に関する研究

(H19-医薬-一般-001)

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 菅野 純

平成 20(2008)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

国際的整合性を旨す有効性及び安全性に於ける遺伝子発現情報の 標準化に関する研究—mRNA 測定標準化手法に関する調査研究総括・ トキシコゲノミクスの標準化に関する調査研究— 菅野 純 1
(資料 1) International Science Forum (Computational Toxicology) 17
(資料 2) OECD/IPCS Advisory Group on Toxicogenomics 43
(資料 3) The Microarray Quality Control (MAQC) project 61
(資料 4) Plenary Meeting of the HESI Technical Committee on Genomics in Mechanism-based Risk Assessment 121

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

国際的整合性を目指す有効性及び安全性に於ける遺伝子発現情報の標準化に関する研究

主任研究者 菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部・部長

研究要旨

本研究は、遺伝子発現情報を医薬品・食品・工業化学物質等の有効性及び安全性を評価するための定量的かつ高精度の指標として利用するために必要な RNA 標準化要件や関連情報を調査して、厚生労働省・日本政府が方針を定めるための基礎情報を提供するために実施するものであり、本年度は3カ年計画の初年度であり、RNA 標準化に必要な技術情報の収集・検討に重点を置くと共に、国内外の関係団体の動向を調査した。

分担研究者

油谷浩幸 東京大学先端科学技術研究センター
教授

山口照英 国立医薬品食品衛生研究所
生物薬品部
部長

矢本敬 三共株式会社安全性研究所
第七グループ長

住田佳代 住友化学株式会社生物環境科学研究
所
主任研究員

宇山佳明 (独)医薬品医療機器総合機構
審査役代理

mRNA の高密度マイクロアレイや PCR による測定値情報の活用が急速に進展しつつある一方で、従来の遺伝子発現解析は定性的あるいは定量的であっても、相対的な基準が用いられてきたことから、その標準化が国際的な問題となっている。米国を中心に急速に進みつつある「mRNA 測定に関わる標準化」に呼応して、国際的な動向を早急に調査するとともに国内での情報交換を行うことにより、遺伝子発現解析に関する標準化に向けた提言を行うとともに、国際的標準化活動への技術的関与を検討する。

B. 方法

医薬品等の有効性・安全性評価に係る非臨床試験及び臨床試験において、遺伝子発現情報を活用する際に課題となる遺伝子発現解析の標準化に資することを目的として、高密度マイクロアレイや定量的 PCR 等を用いた生物学的、薬理的

A. 研究目的

遺伝子発現解析の標準化については、医薬品等の有効性・安全性評価に係る非臨床試験及び臨床試験に於いて、遺伝子発現情報、即ち

あるいは毒性学的研究を実施している国内の研究者と Ad hoc 会合を行うことにより、遺伝子発現解析の標準化に関する国内の意見交換を行う。また、RNA の外部標準試薬を用いる場合に、標準試薬として求められる品質、品質管理、供給体制に関する情報収集や、国内における調査、知識の集約を行う。さらに、国際的な動向を調査するとともに、米国等と技術的な情報交換等を進め、遺伝子発現解析の標準化に向けた活動への技術的関与を検討する。

本研究は、遺伝子発現情報を医薬品・食品・工業化学物質等の有効性及び安全性を評価するための定量的かつ高精度の指標として利用するために必要なRNA標準化要件や関連情報を調査して、厚生労働省・日本政府が方針を定めるための基礎情報を提供するために実施するものであり、特にゲノミクス情報を用いた医薬品等審査に於いて国内外で同じ評価基準を持っていれば安全性の確保や審査の迅速化などに有効であるため、国際的な整合性を確保することに重点を置いている。

本年度は3カ年計画の初年度であり、RNA 標準化に必要な技術情報の収集・検討【「1) RNA 標準化に必要な技術情報」に重点を置くと共に、国内外の関係団体の動向【2) 国内外の関連情報】を調査した。

C. 結果

1) RNA 標準化に必要な技術情報

新規化学物質の安全性評価に利用するための RNA 標準化技術は、以下の特性を有する必要がある。

- (a) 定量 RT-PCR や種々のマイクロアレイに共通して適用可能なこと
- (b) 測定の時期・場所に拠らず普遍的な尺度に基づくこと
- (c) 測定の再現性があること
- (d) 操作が平易であること

様々な標準化技術が提唱されているが、現時点でこれらの条件に最も良く適合するのは、細胞1個あたりの mRNA コピー数を測定する Percellome 法(菅野純ら、2006)であった。即ち 1-a~c の条件を満たし、1-d についても分注ロボットによる完全自動化がほぼ完成していることに加え、本手法を利用した化合物曝露実験がマウス・ラットに於いて実施され、100 種類以上の化合物によるトランスクリプトームデータベースが既に構築されており、医薬品等の審査過程において参照可能であることが特記される。

2) 国内外の関連情報

RNA 標準化を謳う団体は国内外に複数あり、米国を中心に進められている。国内にもいくつかの団体が RNA 標準化に最近着手した。

(a) 国内動向

国内では製薬企業 13 社と医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所からなる民官共同研究、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト (TGP2) がレギュラトリーサイエンスへの基盤整備として遺伝子発現解析のバリデーションやガイドライン案策定を目指している。

また経済産業省(生物化学産業課)の関与の元、バイオチップ関連メーカーを中心とした 70 社が参加する日本バイオチップコンソーシアム(Japan MicroArray Consortium、JMAC)が 2007 年に活動

を開始し、産業促進・市場創出を目的に標準化への関与を表明している。

臨床医療領域、創薬領域、化学工業品製造領域に於いては、国民生活の安全を守り、未知の毒性に対応するためには網羅的なゲノミクスデータ添付が必要であって、必然的にデータや解析技術の標準化技術の導入が審査側で必要となることについて大筋で理解が得られているものの、各分野での自発的な標準化技術の導入については従来通り消極的であり、行政による取りまとめを求める意見もあった。

(b) 国際動向

海外での主要な関連団体は、MicroArray Quality Control Project (MAQC、米)および External RNA Consortium (ERCC、米)であり、European Medicines Agency (EMA、欧)も標準化に関連した活動を開始している。特に MAQC や ERCC はマイクロアレイメーカー、試薬メーカー、製薬企業、アカデミア、行政が参加する強力な団体であり、本年度中には論文等の目立ったアウトプットはなかったものの、計画を確実に進めつつ、ミーティングを定期開催し、他国・他団体の情報も貪欲に取り込んでいる(例えば 2007 年度には Percellome Project や JMAC のヒアリングを行っている)。

D. 考察

様々な専門領域のいずれも遺伝子発現解析技術に通じている研究者が分担することで産学官の全ての関連分野に於ける遺伝子発現解析技術の利用状況を幅広く調査し、各領域における標準化の必要性及び実施の可能性を評価

した。さらに標準化に必要な基本技術の選定と、運用上の問題点の洗い出しを行った。

1) 国内・国際動向について(分担:菅野、宇山)

a) 国内動向

国内では製薬企業 13 社と医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所からなる民官共同研究、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(TGP2)がレギュラトリーサイエンスへの基盤整備として遺伝子発現解析のバリデーションやガイドライン案策定を表明している。TGP2の拠り所となっている厚生労働科学研究には菅野が分担研究者として参画しており、情報交換や RNA 標準化に関する共同研究の可能性を検討中である。

また経済産業省(生物化学産業課)の関与の元、バイオチップ関連メーカーを中心とした 70 社が参加する日本バイオチップコンソーシアム(Japan MicroArray Consortium, JMAC)が 2007 年に活動を開始し、産業促進・市場創出を目的に標準化への関与を表明している。米 MAQC の第 8 回会合では Session I-A: MAQC-II Overview and Working Group Updates において JMAC の概要を紹介するなど一定の活動が認められる。

臨床医療領域、創薬領域、化学工業品製造領域に於いては、国民生活の安全を守り、未知の毒性に対応するためには網羅的なゲノミクスデータ添付が必要であって、必然的にデータや解析技術の標準化技術の導入が審査側で必要となることについて大筋で理解が得られているものの、各分野での自発的な標準化技術の

導入については従来通り消極的であり、行政による取りまとめを求める意見もあった。

b) 国際動向

国際的には活発な標準化検討活動が行われている。主要な団体は、MicroArray Quality Control Project (MAQC、米) および External RNA Consortium (ERCC、米) であり、European Medicines Agency (EMA、欧) も標準化に関連した活動を開始している。特に MAQC や ERCC はマイクロアレイメーカー、試薬メーカー、製薬企業、アカデミア、行政が参加する強力な団体であり、本年度中には論文等の目立ったアウトプットはなかったものの、計画を確実に進めつつ、ミーティングを定期開催し、他国・他団体の情報も貪欲に取り込んでいる。MAQC の第 7 回会合の Session II-C: Data Analysis Strategies に於いては、菅野が Percellome Project の紹介を行い、技術的独創性と基盤となるデータベースの充実度から注目された。

その他、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) では、ゲノム薬理学に関する用語の定義 (E15) が 2007 年 10 月に最終合意 (ステップ 4) に達しており、近々本邦においても通知される予定となっている。これにより、ゲノム薬理学に関する基本的な用語の定義が統一され、理解の促進に役立つものと考えられる。

2) 医薬品審査過程における RNA 標準化に関する調査 (分担: 宇山)

米国 FDA では、2007 年 6 月にファーマコゲノミクス (PGx) 遺伝子検査を申請するにあたってのポイントを示すガイダンスを公表している。また、EMA との合同会議、PGx に関するワークショップなどを積極的に開催している。

欧州 EMA では、2007 年 11 月に信頼性の高い PGx データを収集するためのポイントに関してコンセプトペーパーを公表している。

(独) 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) では、ゲノム薬理学に関する企業との非公式な意見交換が活発に行われ、2007 年 7 月及び 10 月にはバイオマーカーのバリデーションに関する FDA/EMA 合同会議に PMDA がオブザーバーとして初めて参加した。また日本臨床薬理学会に依頼していた「医薬品評価におけるファーマコゲノミクスの利用に関する現状と課題に関する報告書」の作成においても協力し、最終的な報告書が最近公表された。

以上のように、PGx に関連する行政的な取り組みは着実に進められており、今後も、海外での動向等を注視しながら、本邦での取り組みを検討していく必要がある。

3) 国内の臨床医療における遺伝子発現解析技術利用について (分担: 菅野、油谷)

測定コストの問題やサンプル収集の問題 (臨床サンプル量は少なく、マイクロアレイ測定を実施するには足りない事が多い) から、遺伝子発現情報の臨床応用は依然として研究レベルに止まっている。

4) 国内製薬企業の創薬過程での遺伝子発現解析技術利用について(分担:菅野、矢本)

創薬部門及び安全性評価部門においては遺伝子発現解析技術の利用は順調に拡大しているが、得られた情報は社内利用に限定され、特殊なケース(*in vitro* 実験など)を除き、Percellome 等の標準化技術が利用されるケースは少ない。技術レベルは一定水準にあり、制度制定により標準化技術導入が必要になった場合、比較的速やかに導入が進むと考えられる。

5) 国内化学工業企業の安全性確保活動での遺伝子発現解析技術利用について(分担:住田)

国内化学工業企業の安全性確保活動において遺伝子発現解析技術は利用される方向に進んでいるものの、社内利用など非常に限定されている。そのため、未だ遺伝子発現解析の標準化のレベルには至っていない。NEDO で開発した発がん性予測について、プロジェクト終了後、その性能の検証や汎用性の評価が実施されており、予測法の改良なども含めた応用研究が進んでいる。標準化関連事項として、NEDO プロジェクトにおける遺伝子発現解析の施設間バリデーション試験結果が報告され、同一プラットフォーム・プロトコールに従って取得されたデータは施設ごとに著しく異なるものではなく、データの比較解析に耐え得るものであることが示唆された。

6) RNA 標準化に必要な基本技術の調査(分担:菅野)

まず測定技術として、定量 RT-PCR やマイク

ロアレイの信頼性について検討した。

定量 RT-PCR については定量性能については定評がある。しかしながら、プライマー設計(位置や塩基配列)に注意が必要なこと、多数の遺伝子発現を同時に測定し、複数のサンプル間で比較を行う場合には、マイクロアレイと同様、何らかの手法によりサンプル間の標準化が必要であることを留意しなければならない。

マイクロアレイについては未だ普遍的な信頼を得ていないが、MAQC の報告(Nat Biotechnol., 24, 1151-61, 2006 など)などにもある通り、実用レベルの性能を有していると評価できる。

ただし、2 色マイクロアレイについては、測定サンプルと標準サンプルの競合ハイブリダイゼーションを利用するという基本原理ゆえ、信頼性・再現性をもって測定できるのは測定サンプル中と標準サンプル中での量比のみであり、2 色マイクロアレイのみで mRNA 測定標準化を実現するためには全世界共通の標準サンプルを大量に用意するしかなく、現実的ではない。また全世界共通の標準サンプルを準備したとしても、標準サンプルで発現していない遺伝子や、測定サンプルで大過剰発現している遺伝子については、測定サンプルと標準サンプルでの量比が 100:0 となり、測定サンプル中での遺伝子発現レベルが不明となる。これは網羅性を損ねるため正確な評価の妨げとなる。従って今後、医薬品等の安全性審査のための遺伝子発現測定には 2 色マイクロアレイの使用を極力控えるべきである。

新規化学物質の安全性評価に利用するため

の mRNA 測定標準化技術は、以下の特性を有する必要がある。

- (a) 定量 RT-PCR や種々のマイクロアレイに共通して適用可能なこと
- (b) 測定の時期・場所に拠らず普遍的な尺度に基づくこと
- (c) 測定の再現性があること
- (d) 操作が平易であること

統計手法や内部コントロールを利用するものなど、様々な標準化技術が提唱されているが、現時点で上記の条件に最も良く適合するのは、細胞1個あたりの mRNA コピー数を測定する Percellome 法(菅野純ら、2006)であった。即ち、定量 PCR、Affymetrix GeneChip、Agilent Microarray などで利用実績があること(1-a 対応)、細胞1個あたりの mRNA コピー数という普遍的な絶対量で測定/評価を行うこと(1-b 対応)、後述する Percellome データベース構築の過程において再現性についても実用レベルでの確認が取れていること(1-c 対応)、および技術的には高度であるものの分注ロボットによる完全自動化がほぼ完成していること(1-d 対応)の通りである。

さらには、Percellome 法を利用した化合物曝露実験がマウス・ラットに於いて実施され、既に100種類以上の化合物によるトランスクリプトームデータベースが構築されており、医薬品等の審査過程において参照可能であることは注目に値する(データは一般公開されはじめている)。

上述の基本的要件以外では、①臨床材料な

ど極く微量のサンプルへの適用が難しいこと、②二色マイクロアレイへの適用が限定的である、などの課題を残している。

①については定量PCR技術を利用したDNA含量測定プロトコル(策定中)により対応の見込みが立っている。②については上述したような2色マイクロアレイの性能上の問題によるものであり、Percellome 法の問題ではない。つまり、標準サンプルで発現していない遺伝子や、測定サンプルで大過剰発現している遺伝子については、Percellome 法を適用しても2色マイクロアレイだけでは絶対量を推定する事が出来ず、遺伝子毎に定量RT-PCRや単色マイクロアレイによる再測定が必要である。

なお、2色マイクロアレイへの Percellome 法適用は以下の通りである。

- a) 標準サンプルを作成する。これに Percellome 法適用し、あらかじめ単色マイクロアレイで測定して mRNA の絶対量を求めておく。
- b) Percellome で用いる外部標準 RNA (Graded-dosed Spike Cocktail, GSC)を測定サンプル、標準サンプルの双方に DNA 含量に応じて添加(単色マイクロアレイの場合と同じく RNA 抽出前にホモジナイズ液に添加する必要有り)した上で、2色マイクロアレイによる測定を行う。
- c) 測定データにおける各 Spike の測定サンプル/標準サンプル間の量比を求める。
- d) 測定サンプル中の mRNA コピー数は、以下の式で推定される。

測定サンプル中の mRNA コピー数]=

[2色マイクロアレイによる測定サンプル/

標準サンプル量比] ×

[単色マイクロアレイによる標準サンプルの mRNA コピー数] ×

[2 色マイクロアレイ用での GSC の測定サンプル/標準サンプル量比]

7) RNA 標準化運用上の技術的問題点について(分担:山口、菅野)

標準化技術の運用に於いては、Percellome 法などで RNA 標準化のために用いられる RNA 試薬の製造・供給体制、保存状態、品質のバリデーション等、取り扱いには細心の注意が求められる。このうち、RNA 試薬の製造・管理は既に実用化されており、技術的な問題は少ない。特に米 MAQC、米 ERCC では試薬メーカーが複数参加するコンソーシアム体勢で標準化検討を進めており、実運用の際には必要な RNA 試薬は市販製品として安定供給されるであろう。むしろ測定を行う現場での保存や品質チェックのプロセスを規格化することが求められるが、運用規則が極端に厳しくなり標準化技術導入の支障にならぬよう配慮する必要がある。

E. 結論

本年度は、国内に於いても RNA 標準化を謳う団体が複数発足した。医薬品等の審査業務での利用を念頭に置けば、RNA 標準化技術の国際標準運用は不可欠であり、MAQC や ERCC などの海外標準化コンソーシアムとの交渉においては、国内団体の有機的な連携が望まれる。

RNA 標準化技術においては、我が国も Percellome 法など、国際的に評価されている独創的な基本技術とそれを用いた巨大な基盤データベース

を有しており、十分な影響力・競争力を維持している。今後はこれらのリソースを基に、国際的な標準化プロセスに積極的に関与し、ガイドラインの策定に向けた活動を活性化させなければならない。

Percellome 法については、利用に必要な標準 RNA サンプルやデータ品質検査や解析のための独自アプリケーションソフトウェアの配布は共同研究ベースで国内外の研究グループに対して既に行われており、化合物曝露トランスクリプトームデータベースも一部公開が開始されている。このような研究活動は国際貢献の観点からも国策として支援するべきであり、基盤研究事業として継続的な実施が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

菅野 純、Chemosphere-Biosphere Interaction 解析ツールとしての Percellome Toxicogenomics、第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会 特別講演 2007 年 6 月 27 日、東京

北嶋 聡、相崎健一、五十嵐勝秀、中津 則之、菅野 純、モデル催奇形性物質を用いた発生トキシコゲノミクス(Percellome 手法)解析、第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会、2007 年 6 月 27-29 日、東京

五十嵐 勝秀、種村健太郎、中津 則之、相崎健一、北嶋 聡、菅野 純、化学物質によるエピジェネティック制御機構障害の神経幹細胞をモデルにした Percellome 解析、第 34 回日本トキシ

コロジー学会学術年会、2007年6月27-29日、東京

Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project and its possible contribution to 3R's, 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences(WC6:第6回国際動物実験代替法会議)(Aug.21-25, 2007), Aug.23, Tokyo Oral
種村 健太郎、五十嵐 勝秀、北嶋 聡、菅野 純、エストロゲン受容体 α 型の非翻訳領域遺伝子改変マウスの脳構造および脳機能解析、第24回日本疾患モデル学会総会、2007年8月31日-9月1日、つくば、口演

Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Nakatsu N, Kodama Y, Takagi A, Kitajima S, TCDD-TCDF COMPARISON OF THE MOUSE LIVER TRANSCRIPTOME BY PERCELLOME ANALYSIS - A SEARCH FOR TEF GENE BY TIME AND DOSE-DEPENDENT RESPONSES -, Dioxin 2007(Sep2-7, 2007) Sep.4, 2007, Tokyo Oral

菅野 純、相崎健一、中津則之、北嶋 聡、児玉 幸夫、小川幸男、Percellome Toxicogenomics for the Development of Mechanism-based Predictive Toxicology 第66回日本癌学会総会、シンポジウム「がん創薬におけるイノベーション」2007年10月3日、横浜、口演

Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project for Predictive Toxicology, 8th International ISSX meeting (Oct.9-12, 2007) Oct 9 short course speaker, Sendai

種村 健太郎、五十嵐 勝秀、北嶋 聡、菅野 純、エストロゲン受容体(α 型)非翻訳領域遺伝子改変マウスの脳構造および脳高次機能解析 第100回日本繁殖生物学会大会、2007年10月19-22日、東京

五十嵐勝秀、北嶋聡、種村健太郎、菅野純、エストロゲン受容体 α 型の妊娠維持への関与 第

100回日本繁殖生物学会大会、2007年10月19-22日、東京

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Satoshi Kitajima, Yukio Kodama, Yukio Ogawa,, PERCELLOME TOXICOGENOMICS PROJECT FOR MECHANISM BASED PREDICTIVE TOXICOLOGY: AN APPROACH TO MINIMISING TOXICITY IN DRUG DEVELOPMENT. The 1st Asia Pacific Regional Meeting (APISSX) of International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX), December 3-6, 2007, invited speaker

菅野 純、トキシコゲノミクス(Percellome Project)を基盤とした分子毒性学の展開の試み、第145回日本獣医学会学術大会、比較薬理学・毒性学会 教育講演 2008年3月28日、横浜、口演

H. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

高次元データを塊に分割する装置:特願
2004-219285 平成19年8月10日取得

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



FINAL AGENDA

DAY 1 – Monday, May 21, 2007

- 10:00 AM** Registration Desk Opens (*Rotunda*)
- 1:15 PM** Welcoming Remarks – **Robert Kavlock, U.S. EPA/ORD/NCCT** (*Auditorium*)
- 1:30 PM** Opening Address – **George Gray, Assistant Administrator for Research and Development and EPA Science Advisor, U.S. EPA**

Session I: Plenary Session (*Auditorium*)

Virtual Tissues – The Next Big Step for Computational Biology Implications for Toxicology and Risk Assessment

Session Chairs: **Richard Corley, Pacific Northwest National Laboratory**
 and **Rory Conolly, U.S. EPA/ORD/NCCT**

- 2:00 PM** Introduction – *Multi-Scale Modeling of Tissues* – **Rory Conolly, U.S. EPA/ORD/NCCT**
- 2:10 PM** *A Quantitative Understanding of Dynamic Cellular Processes During Detoxification in Human Hepatocytes (Research Network Within HepatoSys)* – **Matthias Reuss, Universität Stuttgart, Institut für Bioverfahrenstechnik**
- 2:40 PM** Break (*Room C112 and Auditorium Foyer*)
- 2:55 PM** *The National Biomedical Computation Resource: Computing Technology to Support Development of Computational Tissues* – **Wilfred Li, San Diego Supercomputer Center, University of California, San Diego**
- 3:25 PM** *Towards the Virtual Human: Development of Three Dimensional Organ Models for Human Health Risk Assessment* – **Richard Corley, Pacific Northwest National Laboratory**
- 4:15 PM** *Mechanistic Cardiac Modeling and Risk Assessment* – **Anna Georgieva, Novartis**
- 4:45 PM** *The Virtual Liver Project at the U.S. EPA's National Center for Computational Toxicology and Its Implications for the EPS Mission to Protect Human Health* – **Imran Shah, U.S. EPA/ORD/NCCT**
- 5:15 PM** Break

Evening Sessions

- 5:30 PM** **Poster Session: Computational Approaches to Risk Assessment**
Hors d'oeuvres will be served (Building B Atrium)
- 7:30 PM** Evening Address – *Climate Change: Understanding the Past and Forecasting the Future* – **Gabriele Hegerl, Duke University** (*Auditorium*)
- 8:30 PM** Adjourn

DAY 2 – Tuesday, May 22, 2007

7:00 AM Registration Desk Opens (Rotunda)

Session II: Concurrent Sessions

**Track A
(Rooms C11A & C113)**

**Signaling as a Determinant
for Systems Behavior**

Session Co-Chairs: Timothy Elston,
University of North Carolina and
Imran Shah, U.S. EPA/ORD/NCCT

8:00 AM Computational and Experimental Analysis of Feedback
Regulation in Signal Transduction Pathways – **Timothy
Elston, University of North Carolina**

8:30 AM PDGF Receptor-Mediated Signal Transduction: From
nm to cm – **Jason Haugh, North Carolina State
University**

9:00 AM Temporal Coding of ERK Signaling Network – **Shinya
Kuroda, University of Tokyo**

9:30 AM Combined Data-Driven Biomedical Outcome Prediction
and Interaction Network Inference from Molecular
Profiling Data – **Roland Somogyi, Biosystemix, Ltd.**

10:00 AM Break (Room C112 and Auditorium Foyer)

**Track B
(Room C11 B/C)**

Toxico-Cheminformatics

Session Co-Chairs: Steve Bryant, NCBI, NIH
and Ann Richard, U.S. EPA/ORD/NCCT

8:00 AM Session Introduction – **Ann Richard, U.S. EPA/ORD/
NCCT**

8:05 AM Computational Toxicology – Where Is the Data? –
Richard Judson, U.S. EPA/ORD/NCCT

8:20 AM PubChem: An Open Repository for Chemical Structure
and Biological Activity Information – **Steve Bryant,
National Center for Biotechnology Information
(NCBI), National Institutes of Health (NIH)**

8:45 AM Integrative Pharm-Tox and the NCI-60: Genomics,
Proteomics, and Bioinformatics – **John Weinstein,
National Cancer Institute, NIH**

9:10 AM Understanding Toxicity through Chemical and Biological
Fingerprints – **Chihae Yang, Leadscope, Inc.**

9:35 AM Development and Use of Predictive Hazard Modeling in
the Categorization and Screening of Existing
Substances at Health Canada – **Bette Meek, Health
Canada**

DAY 2 – Tuesday, May 22, 2007 continued

Session III: Concurrent Sessions

Track A
(Rooms C111A & C113)
Systems Biology Models of the HPG Axis
 Session Co-Chairs: Karen Watanabe, Oregon Health & Science University and Michael Breen, U.S. EPA/ORD/NCCT

Track B
(Room C111 B/C)
Molecular Modeling for Assessing Chemical Toxicity
 Session Co-Chairs: Sean Ekins, University of Maryland at Baltimore and James Rabinowitz, U.S. EPA

10:30 AM	Mathematical Model of Steroidogenesis in Fathead Minnow Ovaries to Predict Biochemical Responses to Endocrine Active Compounds – Michael Breen, U.S. EPA/ORD/ NCCT	10:30 AM	Introduction – James Rabinowitz, U.S. EPA
–		–	
11:00 AM	A Physiologically-Based Computational Model of the HPG Axis in Fathead Minnows: Predicting Effects of Endocrine-Disrupting Chemical Exposure on Reproductive Endpoints – Karen Watanabe, Oregon Health & Science University	10:35 AM	Motion and Antagonism of the Human Xenobiotic Receptor PXR – Matt Redinbo, University of North Carolina
–		–	
11:30 AM	Driving Towards the Boundary Between Tissue Dosimetry and Dynamics through Integration of Receptor Binding and Pharmacokinetics in a PBPK Model for Estradiol – Justin Teeguarden, Pacific Northwest National Laboratory	11:00 AM	Combining Structure-and-Ligand-Based Approaches to Model Receptor-Mediated Toxic Effects – Markus Lill, Purdue University
–		–	
12:00 PM	Modeling the Ecological Effects of Endocrine Active Compounds on Fish: Scaling from Individuals to Populations – Kenneth Rose, Louisiana State University	11:30 AM	Applications of QSAR to Drug Metabolizing Enzymes – Sean Ekins, University of Maryland at Baltimore
–		–	
12:30 PM		12:00 PM	Mapping of Proteins for the Binding of Functional Groups from Xenobiotics – Sandor Vajda, Boston University
–		–	
12:30 PM	Lunch (on your own)	12:30 PM	

DAY 2 – Tuesday, May 22, 2007 continued

Session IV: Plenary Session (Auditorium)

Computational Tools for Ecological Risk Assessment

Session Chairs: Donald Tillitt, U.S. Geological Survey and Daniel Villeneuve, U.S. EPA/ORD/NHEERL

- 1:30 PM** *Application of Computational Modeling for Assessing the Ecological Risk of Chemical and Non-Chemical Stressors – Nico Van Straalen, Vrije Universiteit*
- 2:15 PM** *Mining Minnows and Building Models: An Integrated Systems Biology Approach to Link Mechanism of Action to Ecologically-Relevant Outcomes – Daniel Villeneuve, U.S. EPA/ORD/NHEERL*
- 2:45 PM** Break (Room C112 and Auditorium Foyer)
- 3:15 PM** *Toxicology Versus Ecology in Population-Level Risk Assessment for Wildlife: What Data Does Your Modeler Really Need? – Matthew Etterson, National Research Council Post-Doc with U.S. EPA/ORD/NHEERL*
- 3:45 PM** *Keystone Genes in Evolving Genetic Networks – Stephen Proulx, Iowa State University*
- 4:15 PM** *It's Not the Warming – It's the When and Where of Water – John Petterson, Sequoia Foundation and Impact Assessment, Inc.*
- 4:45 PM** Adjourn

DAY 3 – Wednesday, May 23, 2007

7:00 AM Registration Desk Opens (*Rotunda*)

Session V: Concurrent Sessions

Track A (Rooms C111A & C113)		Track B (Room C111 B/C)	
Predicting the Environmental Fate and Transport of Chemical Contaminants Session Chair: Eric J. Weber, U.S. EPA		Drug Discovery Techniques for Prioritization Session Co-Chairs: Raymond Tice, NTP/NIEHS and Keith Houck, U.S. EPA/ORD/NCCT	
8:00 AM – 8:30 AM	Predicting Chemical Properties and Fate at the Screening Level Using the Estimation Programs Interface (EPI) Suite of Models – Robert Boethling, U.S. EPA/OPPT	8:00 AM – 8:20 AM	Bioactivity Profiling of Environmental Chemicals – Raymond Tice, NTP/NIEHS and Keith Houck, U.S. EPA/ORD/NCCT
8:30 AM – 9:00 AM	Calculating Physicochemical Properties for Environmental Modeling Using SPARC – Lionel Carreira, University of Georgia	8:20 AM – 8:45 AM	Cellular Systems Biology Profiling of Environmental Chemicals – Kate Johnston, Cellulumen, Inc.
9:00 AM – 9:30 AM	Using CATABOL to Predict Persistence, Biodegradation Pathways and Stable Degradants of Chemicals – Ovanes Mekenyan, Bourgas "Prof. As. Zlatarov" University	8:45 AM – 9:10 AM	Complex Human Cell Systems for Understanding Toxicity Mechanisms – Ellen Berg, BioSeek, Inc.
9:30 AM – 10:00 AM	Modeling Environmental Fate Constants, Vapor Pressure, Partitioning, Solubility, and Environmentally Important Reaction Mechanisms – Christopher Cramer, University of Minnesota	9:10 AM – 9:35 AM	Toxicity Profiling of Nanomaterials – Fanqing Frank Chen, Lawrence Berkeley National Laboratory
		9:35 AM – 10:00 AM	Alternative Models of Toxicity – Thomas Hartung, The European Centre for the Validation of Alternative Methods / Joint Research Centre

10:00 AM Break (*Room C112 and Auditorium Foyer*)

DAY 3 – Wednesday, May 23, 2007 continued

Session VI: Concurrent Sessions

Track A (Rooms C111A & C113)		Track B (Room C111 B/C)	
Dose-Response and Uncertainty Session Co-Chairs: Wout Slob, RIVM and Woodrow Setzer, U.S. EPA		Using Genomics to Predict Potential Toxicity Session Co-Chairs: Rusty Thomas, The Hamner Institutes for Health Research and David Dix, U.S. EPA	
10:30 AM – 11:00 AM	Probabilistic Approaches to Hazard Characterization and Integrated Probabilistic Risk Assessment – Wout Slob, RIVM	10:30 AM – 10:35 AM	Introduction – Predictive Toxicogenomics as a Component of the ToxCast Program – David Dix, U.S. EPA
11:00 AM – 11:30 AM	Characterizing Dose-Response Model Uncertainty Using Model Averaging – Matt Wheeler, CDC/NIOSH	10:35 AM – 11:00 AM	Identifying Gene Expression Biomarkers to Predict Rodent Cancer Bioassays – Rusty Thomas, The Hamner Institutes for Health Sciences
11:30 AM – 12:00 PM	Quantifying Variability and Uncertainty with PBPK Models – Harvey Clewelly, The Hamner Institutes for Health Sciences	11:00 AM – 11:25 AM	Prediction System for Chemical Safety Using Percellome Toxicogenomics – Jun Kanno, National Institute of Health Sciences, Japan
12:00 PM – 12:30 PM	Comparison and Evaluation of Sensitivity Analysis Methods for Probabilistic Risk Assessments – H. Christopher Frey, North Carolina State University	11:25 AM – 11:50 AM	Application of In vitro Toxicogenomics towards Drug Safety Evaluation – Jeff Waring, Abbott Laboratories
		11:50 AM – 12:15 PM	Characteristics of In Vivo and In Vitro Toxicogenomic Signatures Predictive of Toxicological Outcomes – Mark Fielden, Roche Palo Alto LLC
		12:15 PM – 12:30 PM	Utility of Genomics and HTS Approaches for the Assessment of Industrial Chemicals – Philip Sayre, U.S. EPA/OPPT
12:30 PM	Lunch (on your own)		

DAY 3 – Wednesday, May 23, 2007 continued

Session VII: Plenary Session (Auditorium)

Genetic Variation, Gene-Environment Interactions and Environmental Risk Assessment

Session Chairs: Elaine Cohen Hubal, U.S. EPA and Richard Judson, U.S. EPA

- 1:30 PM** *Population Genetics Analysis Techniques for Finding Gene-Environment Interactions* – **Clay Stephens, Motif BioSciences, Inc.**
- 2:10 PM** *Pharmacogenomics: Science and Translation* – **Richard Weinshilboum, Mayo Clinic**
- 2:50 PM** Break (Room C112 and Auditorium Foyer)
- 3:05 PM** *The Epigenetic Determinants of Early Life Programming of Disease* – **Amanda Drake, University of Edinburgh**
- 3:45 PM** Closing Remarks
- 4:00 PM** Adjourn