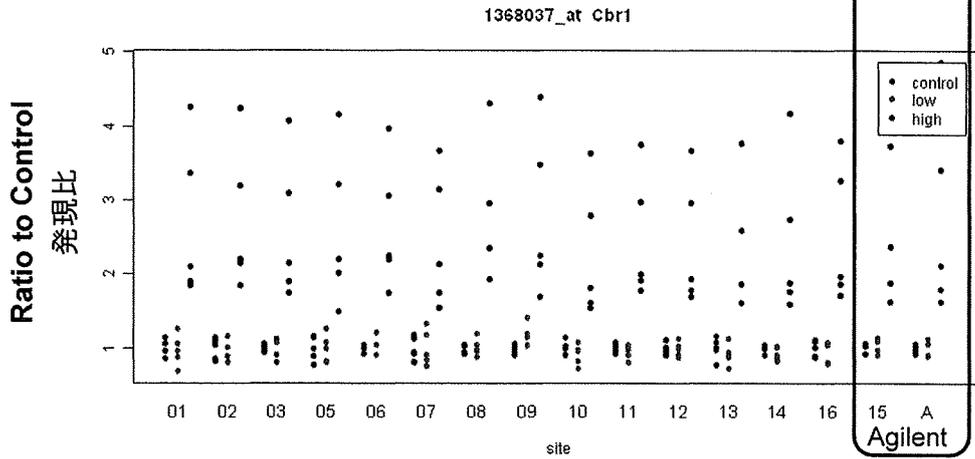
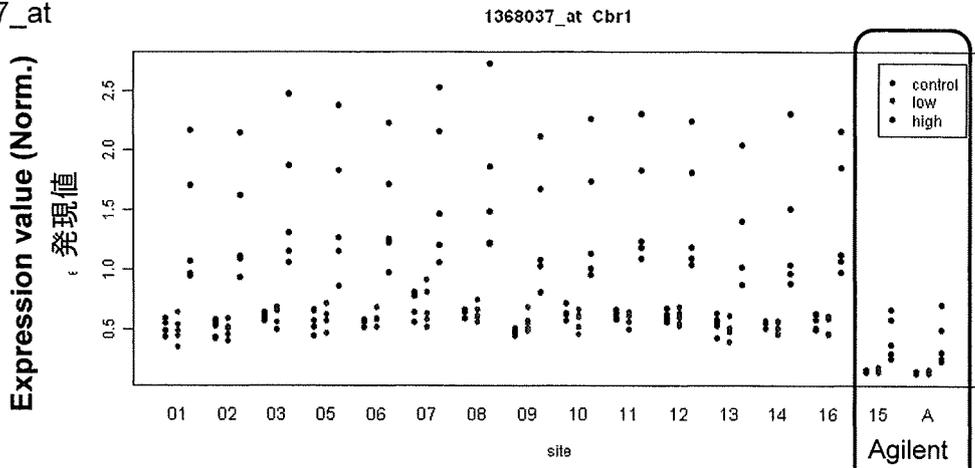
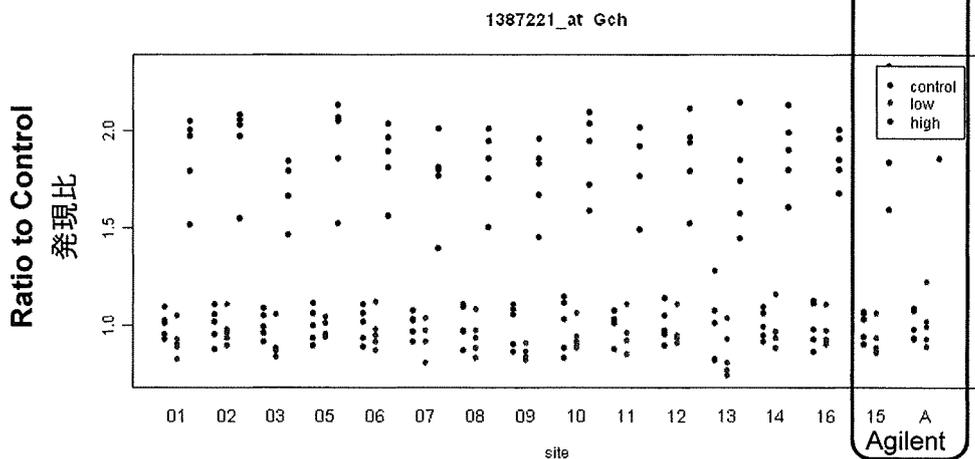
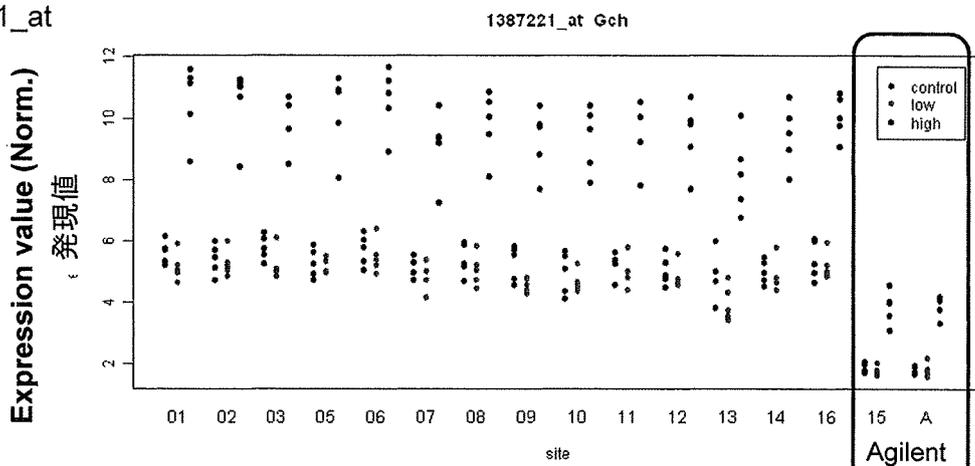


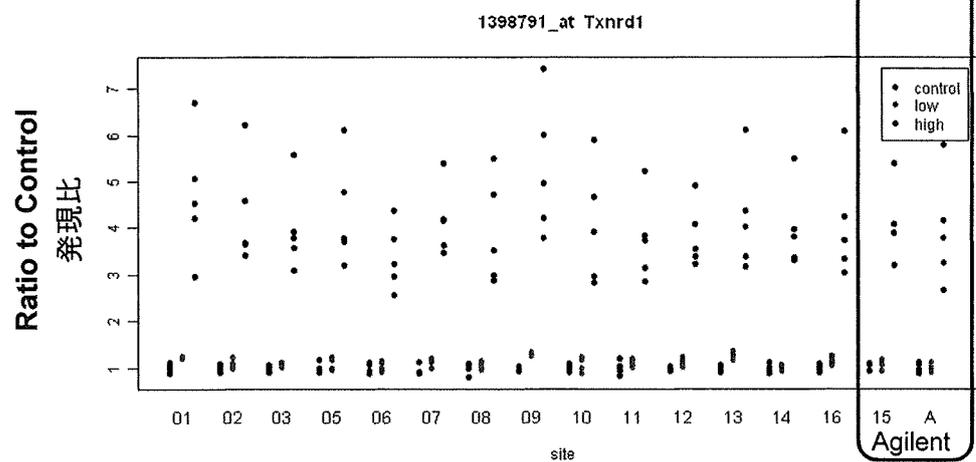
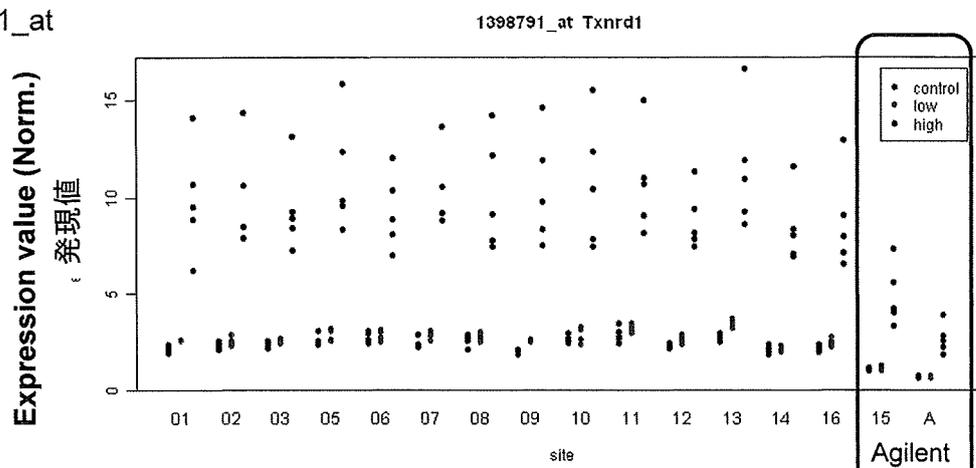
1368037\_at  
Cbr1



1387221\_at  
Gch



1398791\_at  
Txnrd1

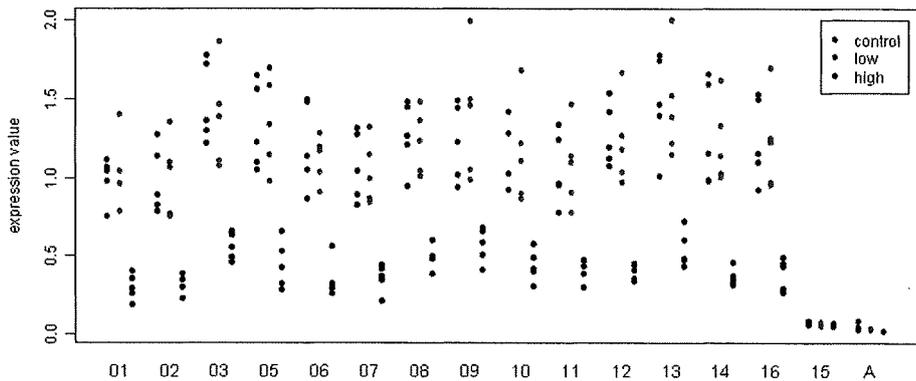


解析において  
注意すべきProbe set

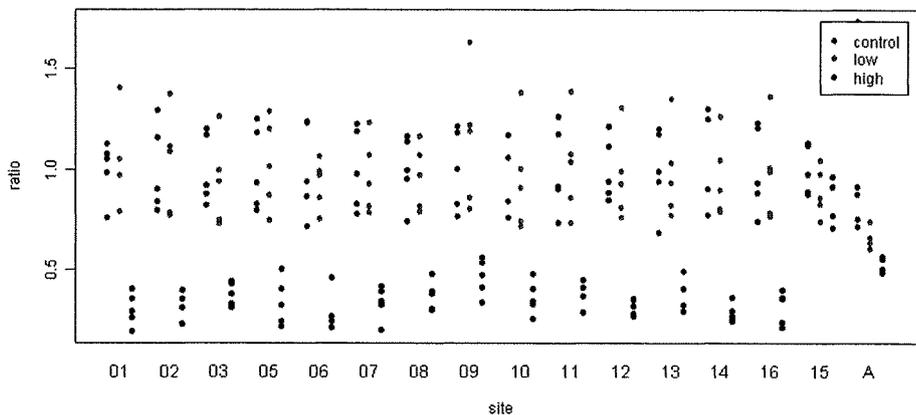
P<0.01 AND FC≧0.5  
Affyのみ14siteで抽出

プローブの設計が悪い遺伝子

1373814\_at



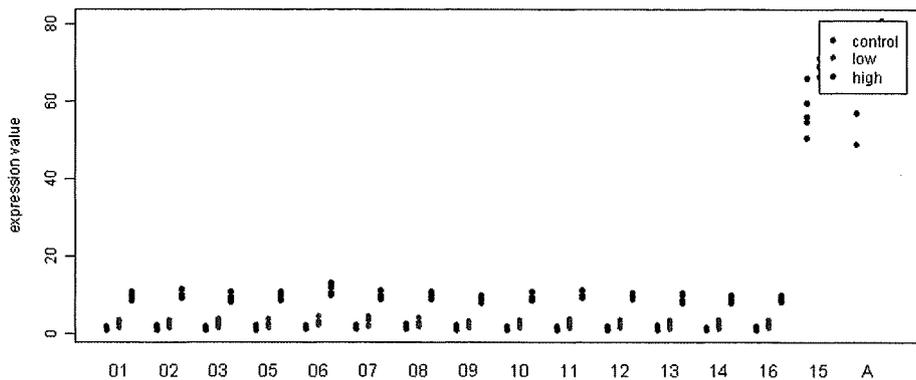
1373814\_at



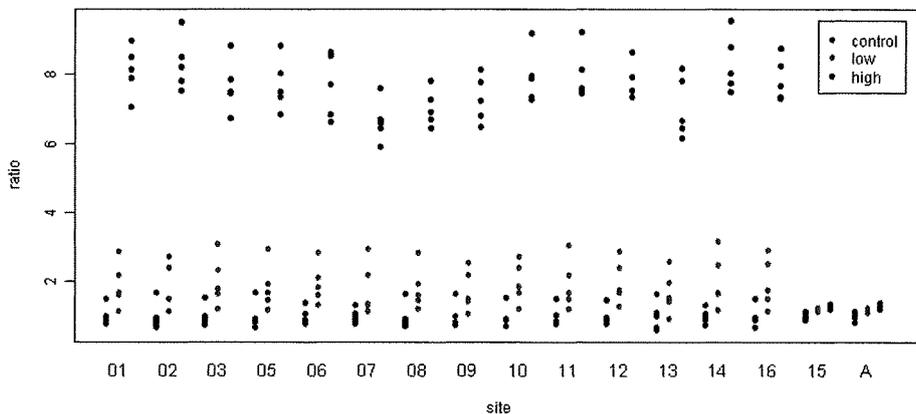
P<0.01 AND FC≧2.0  
Affyのみ14siteで抽出

測定系で飽和に近いと考えられる遺伝子

1371089\_at



1371089\_at



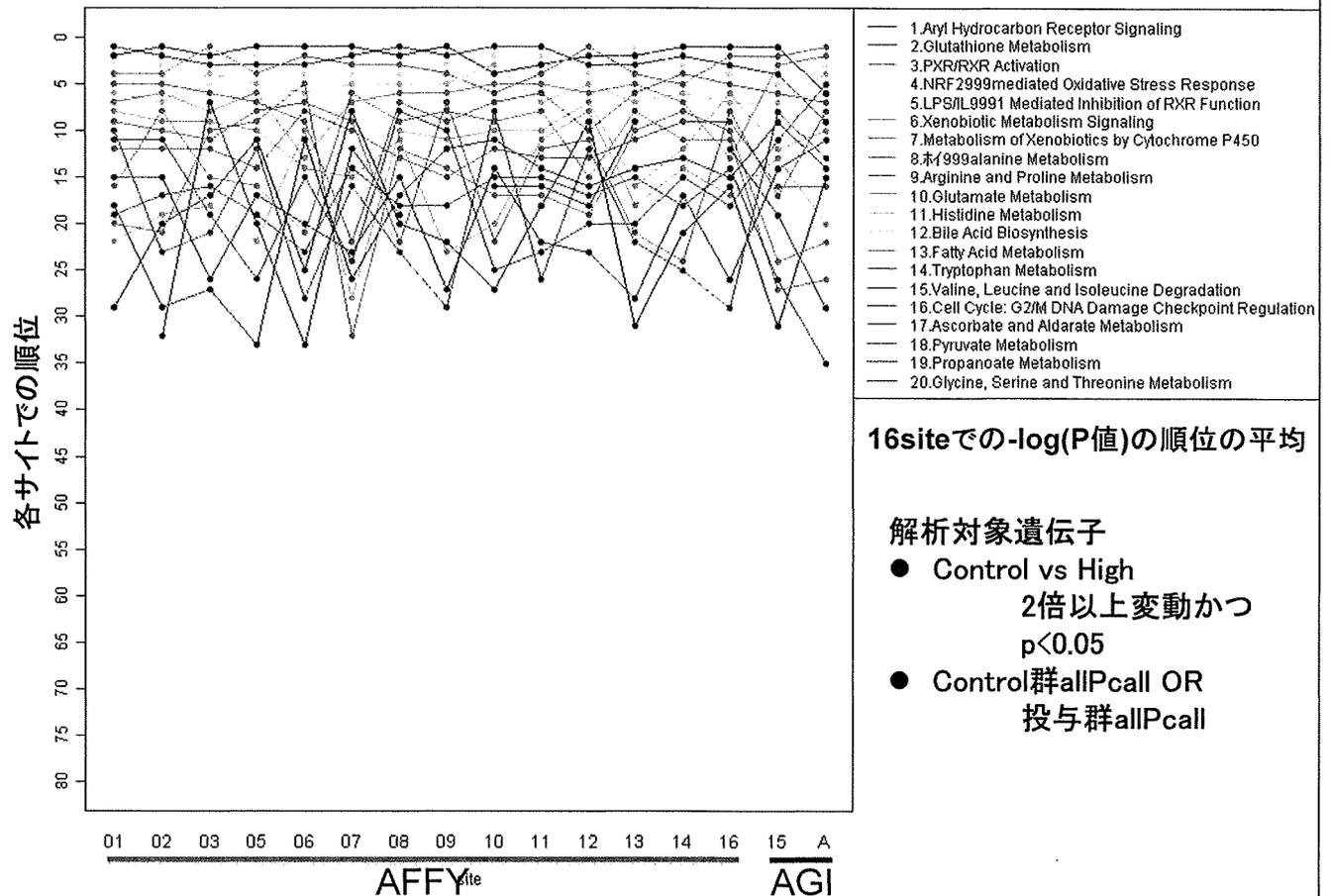
IPA TOX analysis

## AFFYMETRIX AND AGILENT

### Pathway解析

- ・ 解析対象 probe set
  - Control vs High ( $FC \geq 2$  OR  $FC \leq 0.5$ ) AND  $p < 0.05$
  - 各サイトごとに, Control群 allPcall OR 投与群 allPcall
- ・ IPA Canonical Pathway解析結果
  - 遺伝子数  $\geq 3$  の canonical pathway
- ・ –  $\log(p\text{-value})$ による順位変動グラフ

## 16siteでの $-\log(P)$ の順位の平均 1-20位/92Pathway中 (16 siteでplot)



## バリデーション試験の要約

- Affymetrix, Agilentともに施設内再現性, 施設間再現性がよかった。
- Affymetrix, Agilentのプラットフォーム間比較においては, 発現値自体の相関は低い, 対照群に対する発現比で表すと高い相関が見られた。
- 遺伝子ごとに検討すると, サイト間で共通して発現変動を示す遺伝子(2倍以上変動,  $p < 0.01$  or  $0.05$ )は60~80%程度であった。一方, IPAのCanonical Pathwayによる解析で上位21位までにランクされたPathwayについては, その20 Pathwayが全サイトで選択された。
- 薬剤応答性遺伝子に関しては, 発現比を用いると異なるプラットフォーム間の比較も可能である。

# データベースの公開

1. データベースの内容は2010年度までに  
公共データベースへ格納

2. 毒性概要と病理組織は印刷物として刊行

監修: 三森国敏教授(東京農工大)

## TGP2共同研究体制

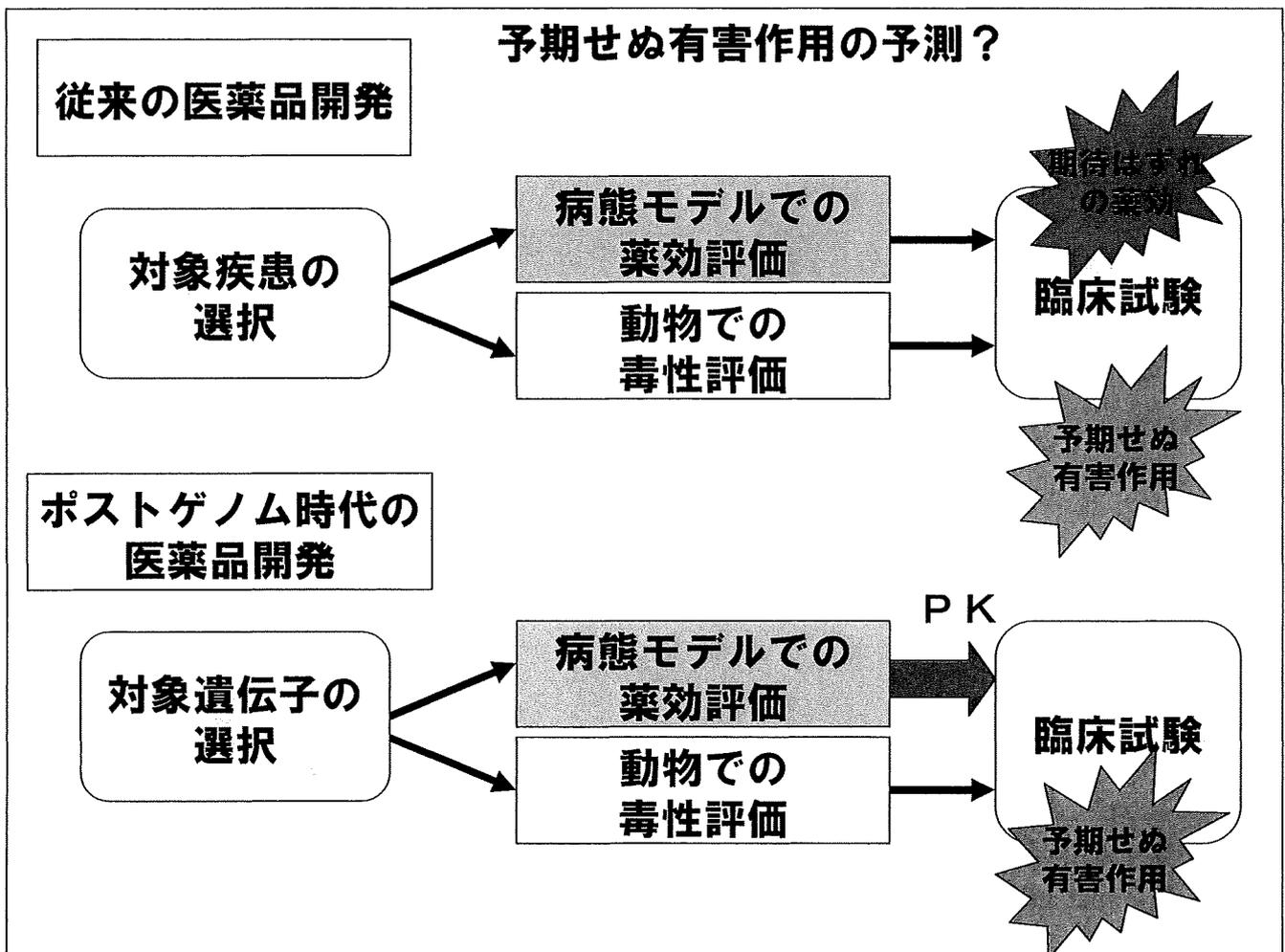
- リーダー : 大野泰雄(国立医薬品食品衛生研究所)
- サブリーダー : 漆谷徹郎(基盤研、同志社女子大)
- 基盤研サブリーダー : 山田 弘
- 基盤研顧問 : 奥野恭史(京都大学)
- 医薬基盤研究所: 中津則之、箕輪洋介、五十嵐芳暢
- 国立医薬品食品衛生研究所: 菅野純(分担研究者)、小野敦(TG-GATEs WG)
- 同志社女子大学薬学部: 水川裕美子(分担研究者)
- 東京農工大学: 三森国敏(分担研究者)
- 製薬企業13社: アステラス、エーザイ、大塚、小野、キッセイ、三和化学、塩野義、住友化学、第一三共、大日本住友、武田、田辺三菱、中外
- バイオマーカーWG: 小野敦(リーダー・国衛研)、廣出充洋(チームAリーダー・武田) 中津則之(チームBリーダー・基盤研)、住田佳代(チームCリーダー・住友)、堀之内彰(チームDリーダー・武田)
- 血液ゲノミクスWG: 神吉将之(リーダー・アステラス)、宮本実(サブリーダー・武田)
- バリデーションWG: 矢本敬(リーダー・第一三共)
- 研究支援部門: 矢本敬(第一三共)、新田浩之(小野)、廣出充洋(武田)、上原健城(塩野義)、宇波明(アステラス)、垣内太(エーザイ)

# わが国におけるトキシコゲノミクス研究の 現状と将来への期待

(独)医薬基盤研究所  
トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト  
同志社女子大学薬学部病態生理学

漆谷徹郎

第69回薬事エキスパート研究会 2009. 12. 18



# トキシコゲノミクス Toxicogenomics

## 2つのストラテジー

### 1. ゲノミクス Genomics

臨床においてジェノタイプと作用・副作用(疾患)の関連を解明

例) 副作用=目的変数、遺伝子=説明変数としたロジスティック回帰分析によるオッズ比の計算

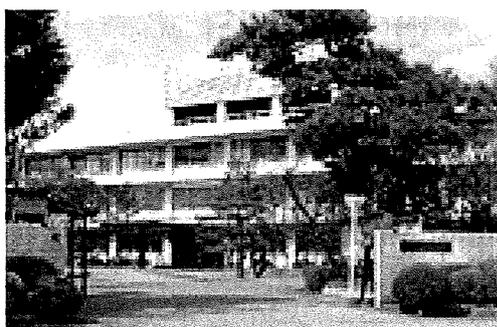
臨床に直結、説明変数にぶれがない ⇔ 新薬には適用できない

### 2. トランスクリプトミクス Transcriptomics

マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析

新薬に適用できる ⇔ 臨床から遠い、説明変数に生物学的なぶれがある

## 第1期 トキシコゲノミクスプロジェクト(TGP1) H14~18年度



立ち上げ

プロジェクトリーダー:長尾拓・国衛研所長

国立医薬品食品衛生研究所・菅野毒性部長

プロジェクト本拠:

国立医薬品食品衛生研究所(東京・用賀)

平成16年度まで

医薬基盤研究所(大阪・茨木市彩都)

平成17年度より



### 参加企業

中外製薬、第一製薬、大日本製薬、エーザイ、藤沢薬品、キッセイ薬品、三菱ウェルファーマ、持田製薬、大塚製薬、小野薬品、三共、三和化学、塩野義製薬、住友製薬、武田薬品、田辺製薬、山之内製薬

## プロジェクトの特徴

- 1) 定量性に優れたAffymetrix 社GeneChipを採用。DNA量に基づいたSpike RNAを添加して細胞1個あたりのmRNA量を評価する手法も採用
- 2) 全被検化合物 150は標準的医薬品が中心であり、臨床で副作用が明らかとなり開発・市販中止となった薬物や、企業提供の独自化合物を多く含む
- 3) 十分な用量・時間設定のもとに得られた各種毒性学的データのフルセットを、遺伝子発現データとリンクさせ、かつ関連情報と有機的に結びつけ、統合データベースとして構築する
- 4) 種差のブリッジングを考慮している

## 完成したデータベース規模

**化合物数：150**

**動物数：24,000匹**

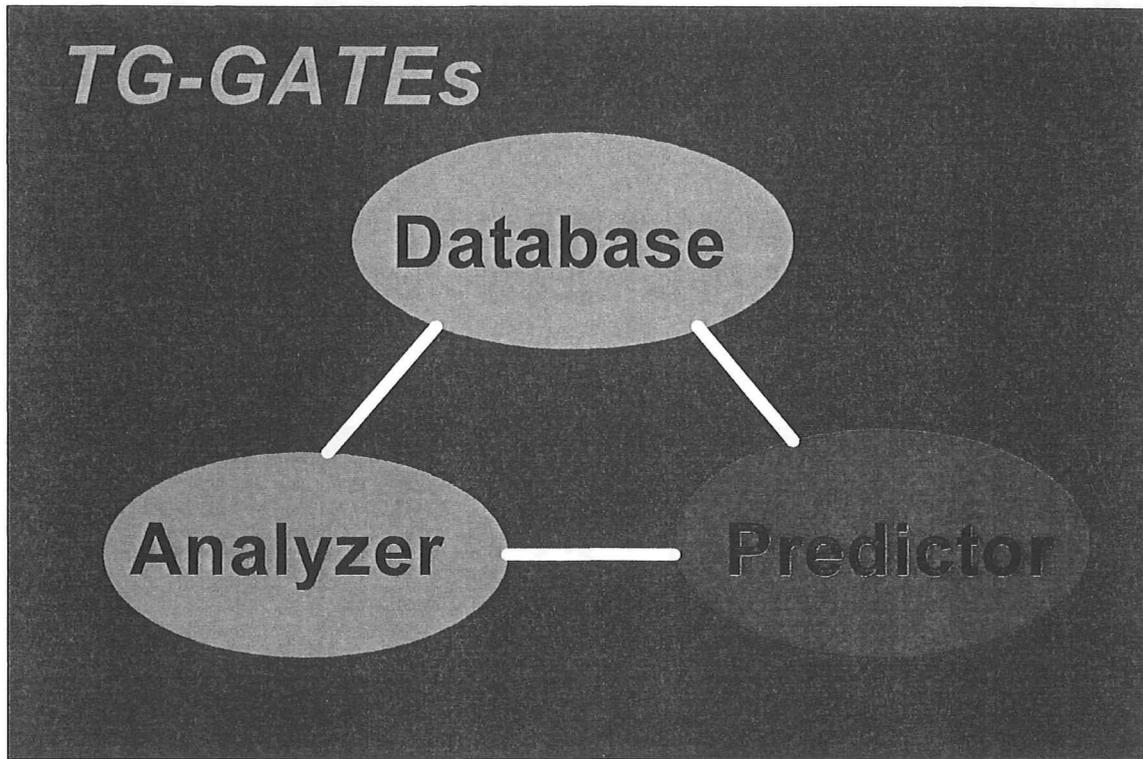
**GeneChip数：24,000**

**測定遺伝子数：約800,000,000**

**測定検査値：2,880,000項目**

**病理組織標本：48,000**

# Genomics-Assisted Toxicity Evaluation System created by Toxicogenomics Project Japan



## 検索：実験条件，血液生化学値・病理データ

The image displays three screenshots of the TG-GATEs search interface, each with explanatory text in Japanese:

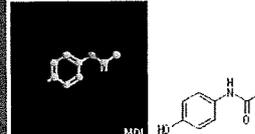
- Experimental Conditions:** The screenshot shows a search form for experimental conditions. The text "化合物情報 一文献情報・化合物名・IDなど" (Compound information - literature information, compound name, ID, etc.) is overlaid on the interface.
- Pathology & Clinical Parameters:** The screenshot shows search options for pathology and clinical parameters. The text "病理変化 一部位・種類・強さを組み合わせて検索" (Pathological changes - search by combining site, type, and intensity) is overlaid.
- Biochemistry Parameters:** The screenshot shows search options for biochemistry parameters. The text "血液生化学検査など 一検定の有意性や測定値、項目を組み合わせて検索" (Blood chemistry tests, etc. - search by combining significance, measured values, and items) is overlaid.
- Supplemental Parameters:** The screenshot shows search options for supplemental parameters. The text "追加パラメーター 一追加測定した各種項目を追加登録・検索" (Additional parameters - add and search for various items measured in addition) is overlaid.
- Experimental Information:** A separate list of search criteria is provided:
  - 動物種 (Animal species)
  - iv vivo/in vitro
  - 溶媒 (Solvent)
  - CRO
  - アレイの種類 (Array type)
  - 時点 (Time point)
  - 投与量群 (Dose group)
  - etc

# 化合物情報

薬効, 構造式, 動物での毒性, ヒトでの副作用

**Compound Identification**

Compound No: TGP-00001  
 TGI Name (JPN): 7-ヒドロキシ-2-アセトアミノフェン  
 TGI Name (ENG): acetaminophen  
 TGI Abbr.: APAP  
 Chemical Name: acetaminophen  
 Synonym: paracetamol, 4-acetamidophenol  
 CAS Number: 103-90-2



Molecular Weight: 151.16  
 Drug Class: Analgesics and anesthetics, anti-inflammatory agents  
 Major Use: antipyretic, analgesic  
 Pharmacological Action: cyclooxygenase inhibitor

**Toxicity**

Type of Effect	Species	Toxicity
Hepatotoxicity	Human	Chronic hepatic necrosis 16, Fatal hepatic necrosis 1
	Rat	Hepatotoxicity 10
	Other	Mouse: Hepatotoxicity 3, 10; Mouse: Hepatic necrosis 13
Nephrotoxicity	Human	Acute renal failure 2, Transient azotemia 2
	Rat	Cell damage of S2 segment proximal tubules 22, Nephrotoxicity 22
	Other	Mouse: Nephrotoxicity 3; Mouse: Cell damage of S1 and S2 p. tubules 22

**Reference**

Serial	Year	Author	Publication	Vol (No)	Page	Name of Journal or Book	Publisher
1	1993	Goodman & Gilman, eds	1993	301 ed	656	Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics	NY: Pergamon Press
2	1963	Goodman & Gilman, eds	1963	5th ed	702	Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics	NY: McGraw-Hill Co. Inc.
3	1993	Davis AM et al	1993	74 (2)	249	AMJ MED	
4	1975	Goodman GI	1975	A-10		Handbook of Introductory Medication of Organic Compounds	Wiley, New York
5	1902	Goldberg G. et al	1902	56 (3)	539	Toxicol Acad Pharmacol	
6	2005	Shen G, Shen C, Farn C, Taylor B, Taylor B, Vredt H	2005	74 (1)	28	Journal of Applied Toxicology	
7	2001	Bassett JL, Vrederind A	2001	31 (1)	55-133	Critical Reviews in Toxicology	
8	1993	Zaver H, Wenzel H, Bruno M, Luss AM, Stamm G, Cramer G, Kretzschmar H	1993	152 (1)	199	Toxicol Acad Pharmacol	
9	1992	Miyatake C, Takahashi H	1992	92 (1)	15-22	Toxicology Letters	

**Probable Mechanism**

Human: Multinuclear desferrioxamine; Human: Peroxisome formation; Human: Reactive metabolite formation and protein binding; Mouse: Formation of epoxides and a radical by peroxidase-like activity; Rat: Oxidative metabolism and a disacetylation; Rat: Metabolism of active substance; Mouse: Oxidative binding or addition of the reactive metabolite of acetaminophen to hepatic cells; Mouse: Transformation to a toxic metabolite in acute toxicokinetic study.

**Drug Metabolism**

Human: Multinuclear desferrioxamine; Human: Peroxisome formation; Human: Reactive metabolite formation and protein binding; Mouse: Formation of epoxides and a radical by peroxidase-like activity; Rat: Oxidative metabolism and a disacetylation; Rat: Metabolism of active substance; Mouse: Oxidative binding or addition of the reactive metabolite of acetaminophen to hepatic cells; Mouse: Transformation to a toxic metabolite in acute toxicokinetic study.

# 発現値の可視化

特定の化合物に関して  
多数のバイオマーカー遺伝子発現変動スコアを表示

ToxicoGenomicsSystem  
 DataBase and Analysis

Data Query  
 View Data  
 Gene Chip  
 User Data  
 Data Manager  
 Search Condition  
 Analysis  
 MENU

1. Clustering (File)  
 2. PAM (Cluster)  
 3. Base View

Data Management  
 Registration  
 Data Update  
 Log View  
 User Admin

**DB内化合物選択**

Selected Sample	Detail
acetaminophen	Detail
isoniazid	Detail
carbon tetrachloride	Detail
phenobarbital	Detail
valproic acid	Detail
clofibrate	Detail
methotrexate	Detail
rifampin	Detail
allopurinol	Detail
naphthylisothiazolone	Detail
alkylal	Detail
phenylbutazone	Detail
omeprazole	Detail
edifen	Detail
aspirin	Detail
indomethacin	Detail
chlorpromazine	Detail
thioacetamide	Detail
carbamazepine	Detail
diclofenac	Detail
nitrofurantoin	Detail
benzhexamine	Detail
hexachlorobenzene	Detail
diazepam	Detail
cyclophosphamide	Detail

**in vivo**

COM_NAME	MARKER_NAME	Top	Top	Top															
APAP	uehara16_36_37	0.1	1.1	1.7	3.1	1.9	1.9	2.6	3.2	-5.2	-2.2								
APAP	mat_nongenotoxic							3.1	0.9	3.4		2.4							
APAP	APAP_v24H-v24							3.7	2.6										
APAP	BBr Repeat TGI	2.7	-0.2	3.6		3.6	-1.5	-1.0	0.7	1.6	-3.2	0.0	3.7	-7.7	-4.3	-3.6	0.4		
APAP	omura050708																		
APAP	PHO_CSH_113prob																		
APAP	TAA_Single Pear	0.2	0.5	2.6	1.1	-0.6		-1.5	2.7	-6.5	0.0	-1.7	-8.5	4.4	3.1	-5.9			
APAP	PHOグルタチオン代謝マーカー																		
APAP	EffectSize-Down	-1.5	0.0	-0.3	-4.3	-0.7	-0.5	-0.6	-1.3	1.2	3.2	-3.5		1.3	-3.4	-6.4	-3.6		
APAP	APAP_CCI4_PtB	2.6	1.2	0.0			2.0	0.8	-0.5	2.4	1.6	-1.5	0.3		6.3	2.7	0.4	2.0	

**in vitro**

COM_NAME	MARKER_ID	Top	Top	Top	Top	Top	Top
APAP	uehara16_36_37						
APAP	mat_nongenotoxic						
APAP	APAP_v24H-v24	2.8			8.6		
APAP	TAA_Single Pear	-4.6			-5.0		
APAP	BBr Repeat TGI	-9.7			-2.3	-3.2	
APAP	omura050708	-4.8			-4.8	-10.6	
APAP	Methyltestoster	2.7			6.6		
APAP	PHO_CSH_113prob						

**変動スコア**  
 バイオマーカー遺伝子  
 全体の発現変動の指標

低 ← → 高



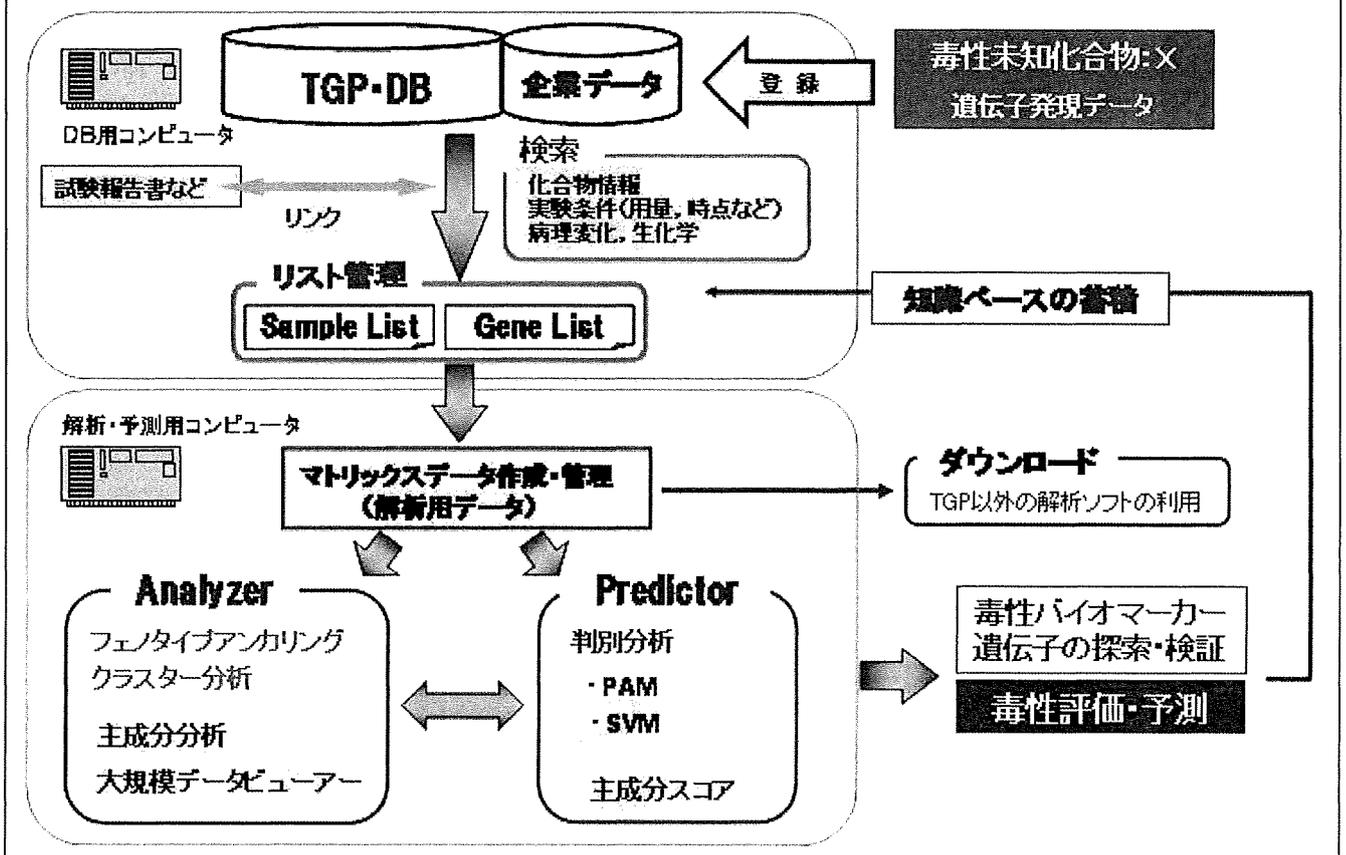
# 発現値の可視化

Livingomics Database - Microsoft Internet Explorer

バイオマーカー情報の管理, データベースの効率的解析から  
個別の遺伝子の詳細な発現解析までを階層的に支援するツール

The screenshot displays the Livingomics Database interface. On the left, a table lists various CMA markers with columns for COM\_NAME, MARKER\_NAME, and MAR. The main area features a 'BarChart(リンク)' and a 'Dose\_Chart: Rat' plot showing signal levels for Reporter 1368121 across different conditions. On the right, a 'UniGene(リンク)' profile is shown for Aldo-keto reductase family 7, member A3 (AKR7A3), including details on protein similarity and gene expression.

## TG-GATES



# 公共／市販のトキシコゲノミクス支援DB

Database	Availability	URLs
Array Track <b>FDA</b>	non-commercial	<a href="http://www.fda.gov/nctr/science/centers/toxicoinformatics/ArrayTrack/">http://www.fda.gov/nctr/science/centers/toxicoinformatics/ArrayTrack/</a>
ArrayExpress	non-commercial	<a href="http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/">http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/</a>
Chemical Effects in Biological Systems (CEBS) <b>NCT</b>	non-commercial	<a href="http://cebs.niehs.nih.gov/">http://cebs.niehs.nih.gov/</a>
CIBEX	non-commercial	<a href="http://cibex.nig.ac.jp/index.jsp">http://cibex.nig.ac.jp/index.jsp</a>
Comparative Toxicogenomics Database (CTD)	non-commercial	<a href="http://ctd.mdibl.org/">http://ctd.mdibl.org/</a>
dbZach	non-commercial	<a href="http://dbzach.fst.msu.edu/">http://dbzach.fst.msu.edu/</a>
EDGE	non-commercial	<a href="http://edge.oncology.wisc.edu/">http://edge.oncology.wisc.edu/</a>
Gene Expression Omnibus (GEO)	non-commercial	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/</a>
PharmGKB	non-commercial	<a href="http://www.pharmgkb.org/">http://www.pharmgkb.org/</a>
SYMATLAS	non-commercial	<a href="http://symatlas.gnf.org/SymAtlas/">http://symatlas.gnf.org/SymAtlas/</a>
Toxicogenomics Project in Japan	non-commercial	<a href="http://wwwwtgp.nibio.go.jp/index-e.html">http://wwwwtgp.nibio.go.jp/index-e.html</a>
Tox-MIAMExpress <b>HESI, NCT, FDA</b>	non-commercial	<a href="http://www.ebi.ac.uk/tox-miamexpress/">http://www.ebi.ac.uk/tox-miamexpress/</a>
Gene Logic	commercial	<a href="http://www.genelogic.com/">http://www.genelogic.com/</a>
Iconix Pharmaceuticals	commercial	<a href="http://www.iconixpharm.com/">http://www.iconixpharm.com/</a>

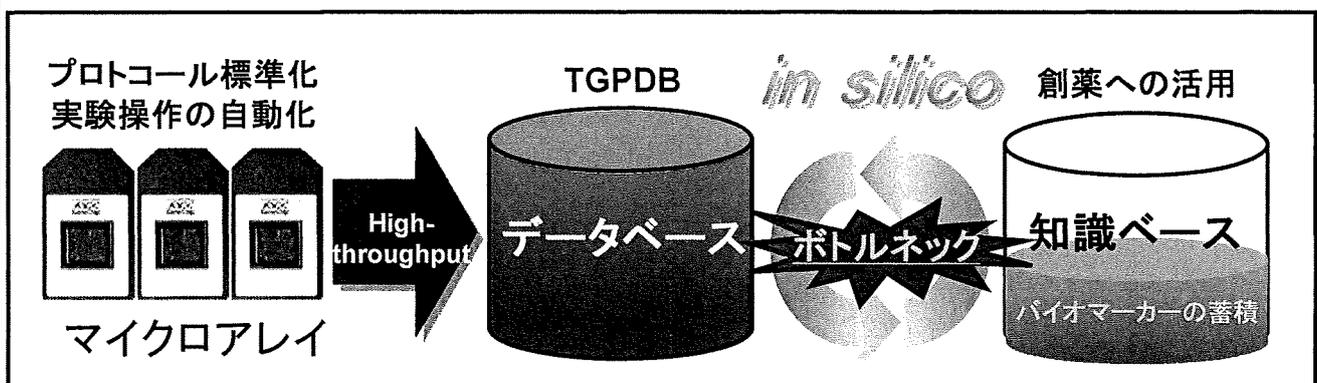
・同一研究機関内  
・大規模プロトコール  
・高品質データ

**NIBIO, Japan**

市販

(Boverhof and Zacharewski, Toxicol Sci 2006, 89(2):352-60)

## トキシコゲノミクス研究のボトルネック



マイクロアレイ技術の発達により、網羅的遺伝子発現データ取得のスループットは劇的に向上した一方で、データベースからの知識探索・活用は自動化できないためにスループットは低い

**TGP大規模DBの資源を有効活用するため、知識(バイオマーカー遺伝子セット)を効率的に探索・活用する必要性**

## 世界の動向

### 米国

- 2005 Guidance for Industry –Pharmacogenomics Data Submission-  
FDA:トキシコゲノミクス関連のデータ取扱いに関するガイダンスの公表
- 2005 MicroArray Quality Control (MAQC)  
FDA,関連企業:マイクロアレイ技術の標準化検討開始
- 2006 Liver Toxicity Biomaker Study  
Predictive Safety Testing Consortium  
FDA,製薬企業など:肝毒性予測マーカーなどの開発に着手

### 欧州

- 2006 The InnoMed consortium  
製薬企業、大学など:毒性予測システムの開発に着手

### 日本

- 2002 トキシコゲノミクスプロジェクト開始
- 2005 厚生労働省:ファーマコゲノミクス関連のデータ提供などに関するガイダンスの公表
- 2007 ポストトキシコゲノミクスプロジェクト開始

## 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) H19~H23

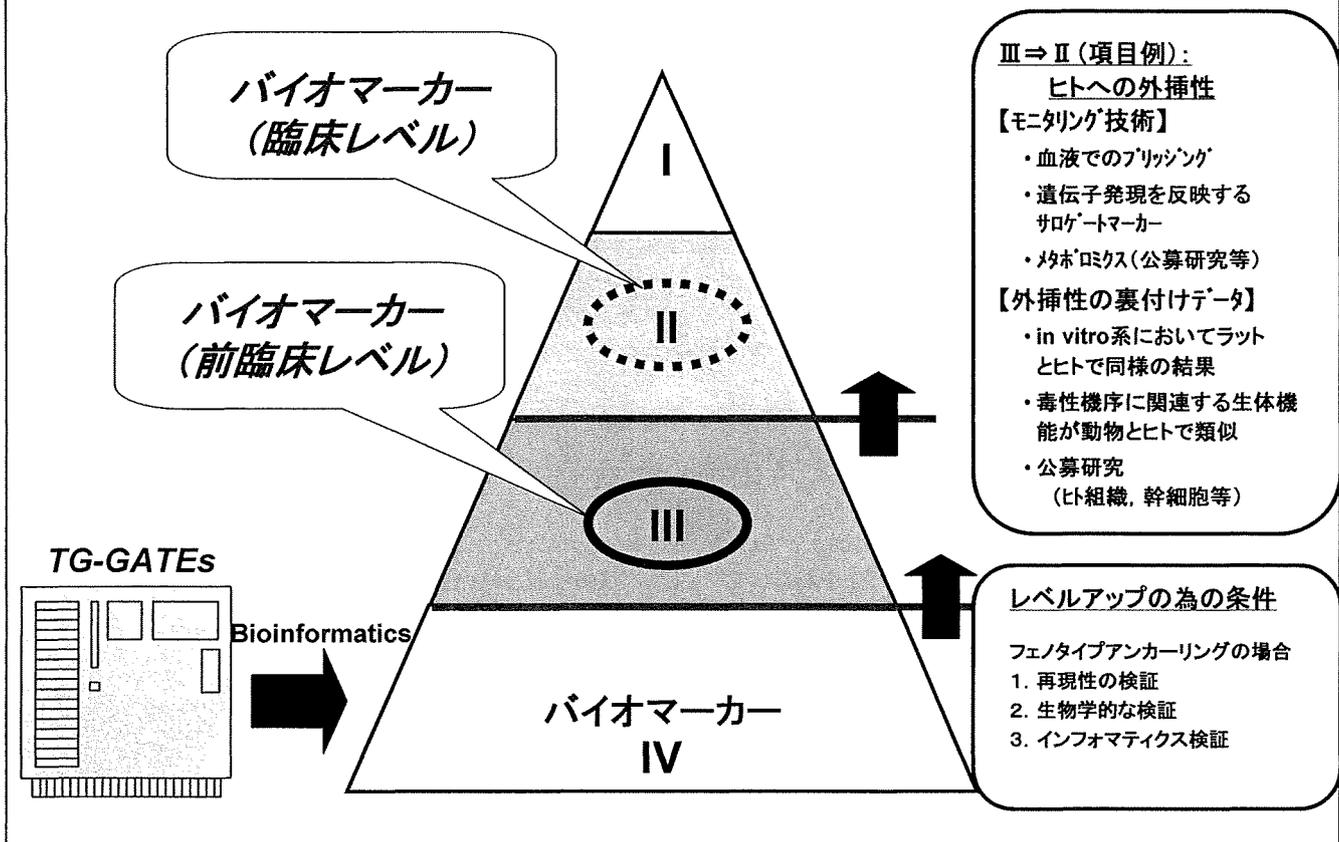
- 1) TGP1の成果(TG-GATEs)を活用してバイオマーカー候補を創出する
- 2) トランスクリプトームで種差の壁に挑戦する
- 3) トキシコゲノミクス手法の施設間バリデーションを行い、レギュラトリーサイエンスへの応用の基盤を整備する

# バイオマーカーの定義 (FDA)

- A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.

バイオマーカーとは生物学的プロセスや病理学的プロセス、あるいは治療に対する薬理的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目である。

## バイオマーカー探索の概要



## 望ましいバイオマーカー（Grade III）の条件

1. 使用目的が明確であること
2. 有効範囲が明確であること
3. 性能（予測率や診断精度）が明確であること
4. 再現性が保障されていること
5. 毒性メカニズムに関する情報を与えること

\* 臨床への外挿性を一義的には問題にしない

\* 汎用性を一義的には問題にしない

## バイオマーカー取得のストラテジー

チームA: フェノタイプアンカーリング

病理対応型バイオマーカーの取得と検証

血液生化学、病理変化の標準化(?)

チームB: メカニズムに基づく遺伝子リストの取得

既知の毒性学的パスウェイ

メカニズム既知化合物、病態モデルのデータ

他チームのメカニズム解析支援

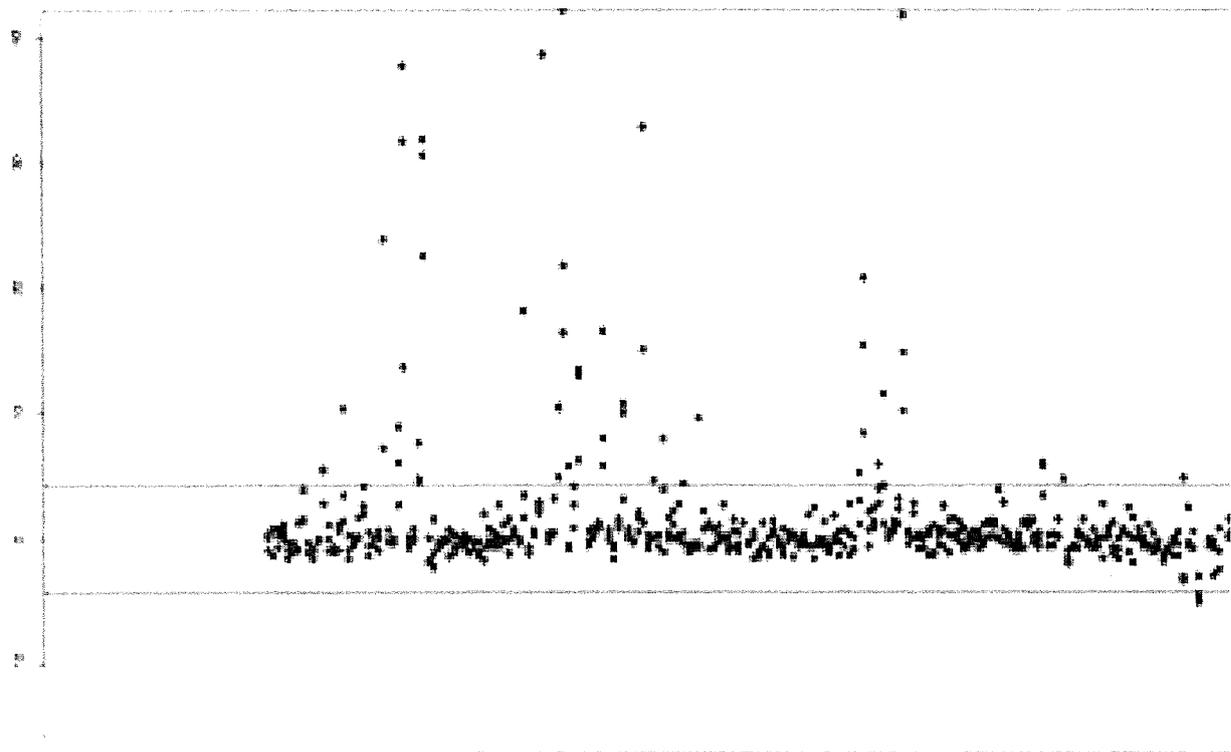
チームC: 培養細胞

培養細胞のデータからバイオマーカー取得

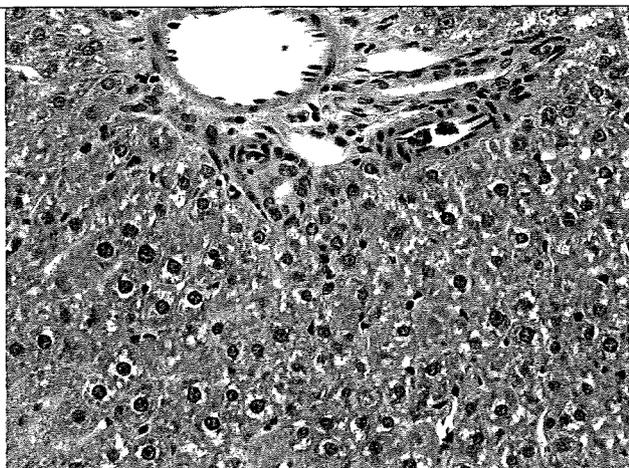
チームD: その他の戦略

# 逸脱酵素

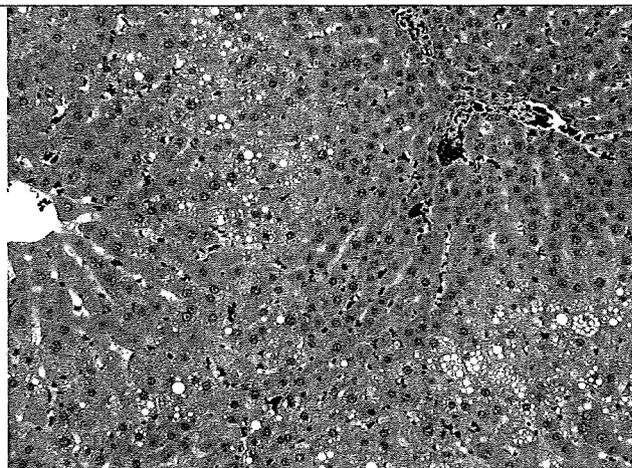
ALP(U/L)



21



Compound: imipramine  
Dose: High  
Sacrificed Day: 15D (Repeat)  
Histopathological Finding: Vacuolization,  
cytoplasmic/Kupffer cell  
069rep\_14dH4014\_LIV1.jpg



Compound: imipramine  
Dose: High  
Sacrificed Day: 29D (Repeat)  
Histopathological Finding:  
Hypertrophy/Centrilobular; Vacuolization,  
cytoplasmic/Midlobular  
069rep\_28dH4019\_LIV1.jpg

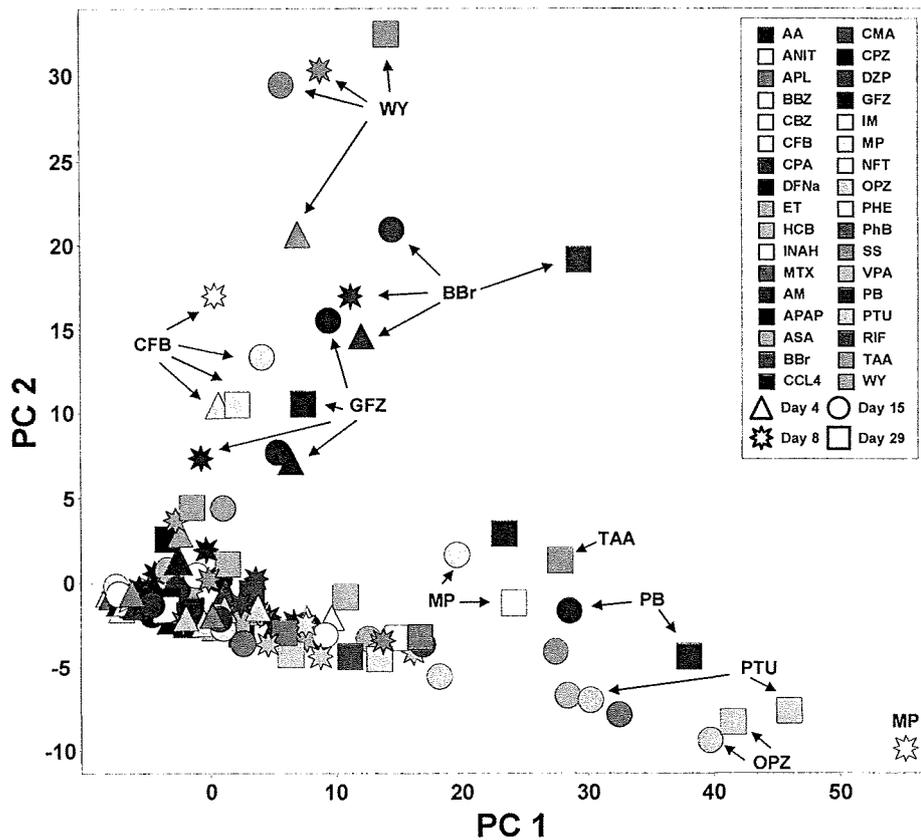
Morphology	Time Point (days)			8			15			29		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	15	50	150	15	50	150	15	50	150	15	50	150
Hepatocyte / Single cell necrosis	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2
very slight			1			1			1			2
Hepatocyte, centrilobular / Hypertrophy	0	0	0	0	0	3	0	0	5	0	0	5
very slight						3			2			1
slight						5			3			4
Hepatocyte / Inclusion body, intracytoplasmic	0	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	5
very slight						5			2			2
slight									3			3
moderate												3
Hepatocyte, centrilobular / Degeneration, vacuolar	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	5
very slight									2			
slight									1			5



標準化？



# 解析例: 血中脂質低下マーカー



Omura et al., J. Toxicol. Sci. 32:387- 2007

## 研究成果 (2/5)

マーカー (IV)	内容
7 胆汁鬱滞マーカー I	このマーカーは、39プローブセットからなり、反復投与によるデータを用いると、線形判別分析によって予測精度94%で薬剤誘起性胆汁鬱滞を検出できるというものである。
8 胆汁鬱滞マーカー II	連続投与により血中ビリルビン値が上昇した化合物に共通する遺伝子を抽出することにより、59プローブセットからなるマーカーを得た。これを用いたPCAをおこなうと、そのPC1によって、胆汁鬱滞リスクを定量的に評価することができた。更に、高用量単回投与のデータを用いることにより、連続投与で発症する胆汁鬱滞を、24時間以内で予測できる可能性を示した。
9 くもり硝子変性マーカー	肝臓にくもり硝子変性を共通に認める化合物で、変動している遺伝子を統計フィルターによって選別した。病理学へのアンカーリングをチューニングすることにより、24プローブセットを得た。この遺伝子セットを用い、線形判別分析法によりマーカー遺伝子セットをバリデートした。これと、80プローブセットからなる陰性化合物判別マーカーを組み合わせることによって、肝重量増加が生じたときのメカニズムをくもりガラス変性(酵素誘導型)と判定することが可能となる。
10 好酸性顆粒状変性マーカー	肝臓に好酸性顆粒状変性を共通に認める化合物で、変動している遺伝子を統計フィルターによって選別した。この遺伝子セットを用い、線形判別分析法によりマーカー遺伝子セットをバリデートした。これと、80プローブセットからなる陰性化合物判別マーカーを組み合わせることによって、肝重量増加が生じたときのメカニズムを好酸性顆粒状変性(PPARアゴニスト型)と判定することが可能となる。以後、肝重量増加を呈しながら5, 6のどちらにも属さない化合物の判定について検討する必要がある。

## 研究成果 (3/5)

マーカー (IV)	内容
11 腎尿細管障害診断マーカー	薬剤誘起性腎障害のうち、腎尿細管障害を起こした化合物に共通して変動する遺伝子群をフィルター法により抽出し、線形判別分析器を構築した。検出力は90%であり、障害が発生するより低用量から陽性と判別でき、病理診断より感度の高いものであった。
12 腎尿細管障害予測マーカー	薬剤誘起性腎障害のうち、腎尿細管障害を起こした化合物において、早期から共通して変動する遺伝子群をフィルター法により抽出し、線形判別分析器を構築した。こうして選別した72個のマーカーによれば、腎尿細管障害が発生するはるか以前から陽性と判別でき、障害予測マーカーとして使用できる可能性が見出された。
13 肝臓での貧血診断マーカー	ラットでは成熟後も肝臓において髄外造血が見られるため、貧血が生じると、肝臓においても当然変化が生じる。薬剤性の貧血が生じ、網状赤血球数が上昇した化合物に関して、網状赤血球と相関して変動する肝臓の遺伝子を抽出し、マーカーとした。
14 血液での貧血診断マーカー	薬物による各種障害に伴って、貧血が見られることがある。これは網状赤血球の増加を伴い、血液を用いたトランスクリプトミクスにより判定できる可能性があった。後述の血液ゲノミクスのテーマにおいて得られたデータを用い、網状赤血球と相関のある遺伝子を抽出した。予測マーカーとしては困難が予想されるが、診断マーカーとしては使用可能であると判断された。

## 研究成果 (4/5)

マーカー (IV)	内容
15 リン脂質症マーカー I	これは78プローブセットからなり、現在臨床において適当なバイオマーカーが存在していない肝臓リン脂質症リスクをもつ化合物を、PCAのPC1値によって分別するものである。このマーカーの特長は、空胞化を生じても、リン脂質症でないフェノタイプを区別できることがある。更に、通常リン脂質症は長期に連続投与して初めて発現する病変であるが、化合物によっては、単回高用量投与を受けたラット肝臓の24時間後の発現データを用いても判定できるという利点がある。
16 リン脂質症マーカー II	これは、25プローブセットからなり、前者と異なって、遺伝的アルゴリズムによって抽出されたものである。これらは、単回投与のデータから4週間後の肝臓におけるリン脂質症誘発能を高精度で予測することができる。なお、このプローブセットには上記マーカーと共通なものはほとんど含まれず、異なる機序に基づくマーカーと考えられる。
17 リン脂質症マーカー III	これは、上2者と異なり、SVMを用いて、リン脂質症誘発リスクを判別するモデルを構築しようとしたものである。結果として、この判別器によってリン脂質症の線形判別は可能であったが、未だノイズが残っており、改良の余地がある。
18 肝脂肪化マーカー I	肝細胞に脂肪蓄積が見られた6種の化合物を陽性対照として抽出したプローブセットであり、TG-GATEsに標準準備されているPAMをもちい、高い精度で脂肪蓄積を判別する判別器が得られた。また、一部は脂肪蓄積より2週間前の時点でも陽性判定でき、予測マーカーとして使用できる可能性が見出された。
19 肝脂肪化マーカー II	肝脂肪化を指標として学習セットを設定し、線形判別分析法を適用した。5 fold cross validationによる判別性能評価の結果、感度97%、特異性90%を得た。この判別器によりデータベース内全150化合物を検討すると、脂肪化について病理では不明瞭とされた化合物の一部が陽性と判定されたため、性能を評価する上で、これらの検証が必要である。