

20094000/A

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 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 菅野 純

平成 22(2010)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 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 菅野 純

平成 22(2010)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 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 菅野 純

平成 22(2010)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

医薬品等の有効性・安全性評価に資する遺伝子発現解析の
国際的標準化に関わる研究

菅野 純 1

(資料 1) RNA 標準化年表 9

(資料 2) 平成 21 年度動向の要約 (班会議資料抜粋) 11

(資料 3) Percellome プロジェクト進捗 (ICT/TIES2009 発表資料より) 15

(資料 4) MAQC 進捗状況 55

(資料 5) 11th MAQC Project Meeting Agenda
SEQC – The Sequencing Quality Control Project (MAQC-III) 59

(資料 6) ICT/TIES における MAQC 発表 63

(資料 7) ERCC 標準 RNA 試料リリース 報道資料 73

(資料 8) NIST SRM2374 (ERCC 標準 RNA 試料) 発表要旨
(第 5 回バイオアナリシス標準化連絡会) 75

(資料 9) PMDA 平成 21 年度計画抜粋 77

(資料 10) 宇山佳明”Current PMDA projects to promote Global Drug
Development including Japan” (22nd Annual EuroMeeting, DIA) 79

(資料 11) I. Zineh (FDA) Summary of Meeting (5th Workshop in a Series
on Pharmacogenomics Generating and Weighing Evidence in
Drug Development and Regulatory Decision Making) 97

(資料 12) EPA “An Approach to Using Toxicogenomic Data In U.S. EPA
Human Health Risk Assessments: A Dibutyl Phthalate Case Study”
抜粋 105

(資料 13) W. Tong (NCTR/FDA) “Prediction of liver toxicity in the animal study
using the mechanistically relevant in vitro screening assay data” 125

(資料 14) F. Goodsaid (FDA) “Biomarker Qualification Process”
(DIA meeting) 137

(資料 15) W. B. Mattes (Critical Path Institute) “FDA’s Critical Path Initiative,
The Critical Path Institute, and the Predictive
Safety Testing Consortium” 145

I . 総括研究報告書

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

国際的整合性を旨とする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)

研究代表者 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

医薬品を始めとする人の身体が摂取し得る物質等の有効性・安全性評価に於いて、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、薬理的あるいは毒性学的研究を実施している国内の研究者と情報交換を行い、また、関連有識者、研究者を招聘し、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、国内に於ける情報交換、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、米国に於ける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していく。

以上により、医薬品等の有効性・安全性評価に遺伝子発現情報を活用する際の条件設定等について、海外に於いて急速に標準化に向けた活動が盛んになり事実上の国際標準(デファクト・スタンダード)になる可能性があることも想定し、活動当初から当該活動に対し関与し提言等を行い、今後の標準化に向けた課題抽出や条件設定の提言等を行う。また、これにより、現在国内で検討を進めている、ファーマコゲノミクス関連のガイダンス案に資することも可能となる。

これは医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業に於いて、安全性、有効性及び品質の評価に対して、科学的合理性を付与するための研究を通して保健衛生及び国民生活の質の向上に資するものとして重要である。

研究分担者

油谷 浩幸 東京大学先端科学技術研究センター
ゲノムサイエンス部門
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 第一三共株式会社 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

主席研究員

山田 弘 (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
サブプロジェクトリーダー
宇山 佳明 (独) 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部
審査役

ス関連のガイダンス案に資することも可能とな
る。 主席研究員

これに対し国内では、国立衛研に於いて、
RNA 等の生物試薬の品質管理等に関する中心
的研究を実施し、また製薬企業 17 社と連携して
開始したプロジェクトや、Percellome Project にお
ける定量的標準化の経験を有しており、RNA 等
の標準品の品質管理面と、実際の運用に関わる
生物学的定量性判定の両面が揃っている。

A. 研究目的

本研究は、主に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、
国際的な動向を調査し、国内での情報交換によ
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、国際的標準化に向けた活動へ
の技術的関与を検討することを目的とする。

遺伝子発現解析技術については、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。

2006 年に米国が遺伝子情報解析の標準化に
向けた検討を開始し、ERCC (External RNA
Control Consortium) が中心となり標準化に向け
た検討が、またこれと連動して、米国 NIST
(National Institute of Standards and
Technology) が RNA ライブラリーの構築に向けた
活動を開始した。これらが事実上の国際標準に
なることが想定されている。Percellome Project の
実績等により国立医薬品食品衛生研究所(国立
衛研)に参加要請等が届いたことから、当初から
積極的に関与している。これにより国際的動向を
把握し、今後の国際的標準化に向けた検討に
我が国の意向を反映することが可能となる。また
現在国内で検討を進めているファーマコゲノミク

本研究の特色・独創性は、研究レベルで用い
られてきた高密度マイクロアレイや定量的
RT-PCR 等による遺伝子発現情報を、医薬品等
の有効性・安全性評価に適用する際に問題とな
る、それらの遺伝子発現解析の標準化に関する
問題点を整理することである。また、各班員は医
療・創薬・化学工業製品・毒性・精度管理、行政
の各方向を網羅する布陣をとっている。

B. 方法

本研究が対象とするテーマは、『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、遺伝子発現情報を活用する際に
課題となる遺伝子発現解析の標準化』である。こ
の問題には、少なくとも厚労省担当課及び(独)
医薬品医療機器総合機構が窓口となる分野が
含まれており、国外での ERCC (External RNA
Control Consortium) と米国 NIST (National
Institute of Standards and Technology) が活動を
開始している内容と重なる部分がある(更に別途
USFDA でも類似の活動が行われている)。そこ
で、国外に対して適切に対応する受け皿を設け、
リードすべき部分については国内を可能な限り
一本化して対処する体制を整えるために、頭記
の陣容を配し、

1. マイクロアレイ実施経験とデータ利用(審査や研究取りまとめ、等)経験者による問題点の抽出

1.臨床関連: 東京大学・先端研 油谷浩幸 教授

2.創薬関連: 第一三共・安全性研究所 矢本敬 第七グループ長

3.化学工業品関連: 住友化学・生物環境科学研究所 住田佳代 主任研究員

4.トキシコゲノミクス関連: 国衛研・毒性部 菅野純 部長、医薬基盤研・TGP 山田 弘 サブリーダー

II. RNA 試薬・管理に関する専門的見地からの問題点の抽出

5.国衛研・生物薬品部 山口照英 部長

III. 行政対応における問題点の抽出

6.(独)医薬品医療機器総合機構 宇山佳明 審査役

7.オブザーバー厚労省側担当: 医薬食品局審査管理課 担当専門官

を行い、その解決に必要な提言(提案)をまとめる。

この為に、国内の研究者と情報交換を進め、必要に応じて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情報集約と問題点の抽出を行う。さらに、国際的な動向を調査するとともに、米国等と情報交換を進め、遺伝子発現解析の国際的標準化への関与を強めていく。

H21 年度は最終局面に入っている MAQC、ERCC といった国外の標準化主要団体への参画をさらに強化し、動向を注視する。国内においても国立衛研 Percellome プロジェクトと同規模のラットトキシコゲノミクスデータベースを有する(独)医薬基盤研のトキシコゲノミクスプロジェクト(TGP)の山田弘 TGP サブリーダーを分担研究

者に迎え、共同研究体制をさらに推進するほか、両者のデータベースを組み合わせ、毒性評価の基盤となる標準化データベースの構築を検討する。また(独)医薬品医療機器総合機構にて行われているファーマコゲノミクス利用に関する取り組みを通じた標準化方針の検討を行い、さらには経済産業省を主務官庁としバイオチップ関連の産業促進・市場創出を目的とした国内メーカー団体(JMAC、Japan MicroArray Consortium)等の業界動向を注視しつつ、国民生活の安全性確保のための標準化作業を推進する。

C. 結果

本研究は、主に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調査し、関連する諸分野の専門家との情報交換により、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、国際的な標準化活動への技術的関与を検討することを目的とする。

今年度も引き続き、国内外における mRNA 測定・評価の標準化に関する技術的・行政的な動向を調査し、また新しい mRNA 測定技術である次世代シーケンサの調査・評価を行った。

国際的に主要な mRNA 標準化団体(米 MAQC、米 ERCC 等)から成果の公式発表(論文発表)はなかったが、その動向には注目すべき点があった。まず RNA 測定技術の遷移の先駆けとして、MAQC がマイクロアレイ関連の研究を事実上終え、次世代シーケンサ技術を利用した RNA 測定技術の評価・標準化(SEQC)に重点を移している。ただし、先端的な研究機関での次世代シーケンサの導入は増えてきているものの、国内外の一般的な研究機関や企業においては直ちにマイクロアレイが次世代シーケンサに置き換えられるよう

な状況にはなく、とりわけ遺伝子発現解析分野での導入はSEQCによる評価や技術進歩(スループット性の向上や初期および運用時コストの削減)を待っているものと予想される。一方、ERCC では外部標準 RNA ライブラリに関する開発・評価研究をほぼ終え、これを US National Institute of Standards and Technology(NIST)が standard reference materialとして2010年内にも供給を開始する予定となった。これにより研究施設間のデータ共有や様々なプラットフォーム間のデータ互換性確立など、様々なRNA標準化が進むものと期待される。

国内でも産学官の各領域においてマイクロアレイの活用が広がっており成熟期を迎えている。国衛研 Percellome プロジェクト、医薬基盤研トキシコゲノミクスプロジェクトなどマイクロアレイを利用したトキシコゲノミクス大規模データベース構築・運用も順調に進んでおり、これを利用して毒性評価・予測技術を確立するためのインフォマティクス研究も本格的に始まっている。

行政面では、PMDA、FDA、EMA の三極でゲノミクスデータ利用の検討を進めており、ICH E17 ベースでのガイドライン策定が検討されている。

1) mRNA 測定、特にトキシコゲノミクス応用における標準化手法に関する動向(菅野)

a. RNA 標準化に向けた国際動向

米 FDA が主催している MAQC は、平成 21 年には研究対象をマイクロアレイから次世代シーケンサに移した模様。マイクロアレイを対象として実施した2つめの研究成果については引き続き取りまとめ作業を行っているが、まだ公式発表(論文発表)に至っていない。

一方 ERCC においては、外部標準 RNA ライブラリに関する開発・評価研究をほぼ終え、さらにこれを

US National Institute of Standards and Technology(NIST)が standard reference materialとして供給する準備を完了した模様。NIST からの供給開始は2010年内と発表している。この外部標準 RNA ライブラリは国産の RNA 標準化技術である Percellome 法でも利用可能であり、このような標準品が安定供給されるようになった暁には、研究施設間のデータ共有や様々なプラットフォーム間のデータ互換性確立など、様々な RNA 標準化が進むものと期待される。

b. RNA 標準化に向けた国内動向

国衛研の Percellome プロジェクトでは強制経口(単回投与・反復投与 and/or 多臓器サンプリング)実験、シックハウス症候群物質を中心とした吸入暴露(単回暴露・反復暴露)、個体発生時暴露に関する研究、および化合物暴露による急性および遅発性の行動影響解析を継続的に進め、今年度もそのトキシコゲノミクスデータベース(Percellome データベース)の規模を拡大した。公開されている Web 版 Percellome データベースは H21 年度に旧システムの使用を終了し、RNA 標準化にも活用可能な高機能のユーザーインターフェイスを実現すべく、in house 開発に移行した。平成 22 年度初めには新システムのβ運用を開始する予定である。データ解析技術開発としては H21 年度から Percellome データベースを活用したバイオインフォマティクス研究を本格的に開始し、SBI 北野らとの共同研究に注力している。

c. 遺伝子発現(mRNA)測定技術としてのマイクロアレイ技術

遺伝子発現解析用マイクロアレイの市場シェアは著変無く Affymetrix 優位で推移している。Affymetrix Exon アレイや microRNA アレイについては、

Affymetrix と共同研究ベースで定量性向上の検討を継続中。国衛研・毒性部では最近、クロスハイブリダイゼーション補正技術 (MLANG) を確立しつつあり、定量 PCR や次世代シーケンサによる遺伝子発現データとの互換性実現に向け、実用化を急いでいる。

d. 次世代高速シーケンサ技術

年々性能が向上しており、その割合はコンピュータの性能向上曲線をも上回っている。昨年の段階では全 mRNA を定量 PCR 相当の感度をもって測定するには速度的に性能不足であったが、平成 22~23 年にはそれに足る基本性能を達成できる見込みである。ライブラリ作成などの前処理に於ける系統誤差発生への懸念は解消されていないが、今後の標準プロトコル改良により改善される可能性が高い。ランニングコストは年々低下しており、今後数年でマイクロアレイと同程度のコストパフォーマンスを実現できる見込みである。

2) トキシコゲノミクスの標準化に関する調査研究 (山田)

a. RNA 標準化に関連する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) の活動

TGP2 では RNA 標準化の一環として、各種マイクロアレイを用いたバリデーション試験を実施し、遺伝子発現データの施設内及び施設間での相関性等に関する評価を行っている。平成 20 年度までには、Affymetrix GeneChip を用いてのバリデーション試験を完了させ、当試験に参加したいずれの施設においても施設内でのデータの高い相関が認められた。また、施設間で多少の SOP の差異があっても殆ど遺伝子発現データに影響を与えることなく、施設間で良好な相関が示されることも確認した。平成

21 年度は、Agilent マイクロアレイを用いて同様のバリデーション試験を行った。サンプルは、0、300、1000mg/kg の acetaminophen を単回経口投与し、24 時間後に採取したラットの肝臓を用いた。その結果、Agilent マイクロアレイを用いた場合においても、良好な施設内再現性及び施設間再現性が示された。遺伝子ごとにみた場合、施設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、その内の 20 Pathway が全施設で選択された。Affymetrix と Agilent マイクロアレイのプラットフォーム間比較を行ったところ、発現値で比較したときの相関は低いものの、対照群に対する発現比で比較した場合には高い相関が認められた。以上より、発現比を用いることにより、異なるプラットフォーム間における遺伝子発現データの比較も可能であると結論付けた。

これまでの検討結果より、設計の悪い遺伝子プローブが存在する場合、Ratio で値を取り扱う際において control 群の発現値が低い場合、Ratio で値を取り扱う際において発現値が高く飽和していると考えられる場合等では、個々の遺伝子の発現変動を論じる際に注意が必要になるものと考えられた。

以上の研究成果については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の関係者と情報共有を行った。現在、バリデーション試験の成績について、論文化の作業を進めている。

b. RNA 標準化に関連する OECD の活動

In vitro 試験を中心としたトキシコゲノミクス技術の開発を目指す OECD 拡大アドバイザ

リーグループ (OECD Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics) は例年通り face-to-face の国際会議を平成 21 年 10 月 26, 27 日にパリにて開催し、11 カ国 (Canada, France, Germany, Hungary, Italy, Japan, Korea, Netherlands, Norway, UK, US) 及び 3 団体 (EC(European Commission), BIAC(Business and Industry Advisory Committee), OECD) からの出席者を集め、初日に米国 ToxCast 計画 Phase1~Phase2 の進展や関連活動に関する情報共有を行い、2 日目には環境毒性スクリーニングに関する各国状況について重点的に議論した。

●Day1 (2009/10/26)

1. Opening
2. Report from OECD Secretariat
3. Progress of the ToxCast™ Program
4. Progress of the work of the subgroups under the OECD Molecular Screening Project
 - (ア) Overview of subgroups
 - (イ) Chemicals Nomination
 - (ウ) Databases
 - (エ) Thyroid Signalling
 - (オ) Cancer Epidemics
 - (カ) Sensitization/Immunotoxicity
 - (キ) Developmental & Reproductive Effects
 - (ク) PPAR alpha Associated Pathways
 - (ケ) Developmental Neurotoxicity
5. Other relevant activities by member countries/organisations
 - (ア) EC-JRC(EU)
 - (イ) CarcinoGenomics project(EU)
 - (ウ) Osiris project(EU)
 - (エ) ChemScreen project(EU)
 - (オ) NEDO, Japan

6. Work on pathways in the context of the (Q)SAR Project

●Day2(2009/10/27)

7. Ecotoxicological screening- Current and future research by member countries
8. Discussion on future steps etc.
9. Extended Advisory Group Meeting in 2010
10. Any other business

この会議で、ToxCast が PhaseI として、320 化学物質について 467 項目にわたるハイスループット in vitro 試験を終えたこと、及び引き続きナノマテリアルや著名な化学物質についてパイロットもしくはバリデーションを目的に試験を行うことが報告された。今後、当アドバイザリーグループの中に編成されているサブグループ (Chemicals Nomination group) において、Phase II で評価する化合物の選択及び優先順位に係る検討が行われることになっている。

3)RNA 等、基準物質の精度管理に関する調査研究(山口)

RNA 製品の製造・配布(販売)における品質維持・安定供給等の技術的な問題は解決済みである。

4)臨床における mRNA 測定の標準化に関する動向(油谷)

臨床領域での RNA を対象とする遺伝子発現解析技術利用は探索的な研究用途に限定されている。一方、DNA を対象とする遺伝子解析技術は、がん治療などでの治療法選択に利用が進んでいる。DNA サンプルであれば、臨床現場においても安定して試料の取得が可能という技術的側面もさること

ながら、次世代シーケンサの急速な性能向上により、コスト面でも個々人の全ゲノム解読が現実的になりつつあるため、今後も医療においては多型解析など遺伝子解析応用が主流となるだろう。

なお次世代シーケンサはイルミナがトップシェアを維持し、ライフテクノロジー(旧 ABI)が追従。解読速度は平成 22 年度中に 100GB/run に達する見込みで、全ゲノム解析には十分な性能に到達しつつあるが、遺伝子発現解析への応用にはなお解読速度の向上が必要。PCR 増幅やライブラリ作成等のバイアス発生要因への対策も考慮しなければならず、デジタルだからといって必ずしも絶対発現量が直読できるわけではない点に留意しなければならない。

5) 創薬における mRNA 測定の標準化に関する動向(矢本)

マイクロアレイ技術の応用はすでに成熟期を迎えており、創薬を中心に利用されている。次世代シーケンサの導入については各社とも検討を始めているが、必ずしも遺伝子発現解析を目的としていない。

海外に比べ本邦では、薬物安全性評価のためのトキシコゲノムクスデータ共有など、毒性(安全性)に関する情報交換のための業界内体制が整っておらず、産業振興や国民の安全・安全のためにも行政サイドの関与を期待したい。

6) 化学工業製品の安全性確保における mRNA 測定の標準化に関する動向(住田)

化学工業界における製品の安全性確保を目的とした mRNA 測定に関して、標準化という観点から見た場合、依然として統一的な標準化レベルに至っていない。昨年度報告したとおり、mRNA 測定に使用する機器は国内外で広く普及しているものを用い、

また、提供されているプロトコルあるいは基準に従って実施しており、局所的な標準化はある程度進んでいると考えられる。

一方、化学工業製品、特に、農薬などの登録に関わる当局からは未だトキシコゲノムクスデータをリスクアセスメントに利用するにあたって特別なガイダンスは示されていない。しかしながら、米国 EPA による官報(2010 年 1 月 13 日付け)によると、ガイダンスを示しているわけではないが、トキシコゲノムクスデータを場合によっては weight-of-evidence を基本として利用することを奨励している。そこで、トキシコゲノムクスデータをリスクアセスメントに利用するにあたっての系統だったアプローチを開発すること、また、Case Study(モデル化合物:ジブチルフタレート(可塑剤))を提示することを目的にプロジェクトを実施し、その報告書を開示している。現在、この報告書を参考にしながら必要な要件や試験デザインを検討し、トキシコゲノムクスデータのリスクアセスメントへの利用を進めている。

7) 医薬品審査過程における mRNA 情報の標準化に関する動向(宇山)

PMDA、FDA、EMA の三極でゲノムクスデータ利用の準備を進めている。ICH E16:「薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー(Genomic Biomarkers Related to Drug Response: Context, Structure and Format of Qualification Submissions)」に続いて、ゲノムクスデータ利用のためのガイドラインを ICH E17 ベースで検討中である。将来のゲノムクス解析のためのサンプルやデータを治験段階で採取することを推奨するエージェンシーは世界的にも、まだないが、病理などの他の関連情報と同様に、提出されたゲノムクスデータの利用および共有化は、三極中心で実現しつつある。

以上のように、ファーマコゲノムクス(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。

E. 結論

本研究により得られた成果は、医薬品等の有効性・安全性評価に遺伝子発現情報を活用する際の標準プロトコル作成に向けた課題抽出や条件設定検討に直結する。特に厚生労働行政の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業に於いて、安全性・有効性および品質の評価に科学的合理性を付与するための研究を強力にサポートし、これを通じて保健衛生および国民生活の質の向上に資する。

本研究班は今年度をもって三年間の調査研究を終える。この間の基礎・基盤研究における様々な遺伝子発現研究の進捗を吸収した MAQC, ERCC 等の標準化団体の活動も結実し始めている。これに呼応して国内外の規制当局に於ける対応体制も整いつつあり、本研究班の当初の目的はほぼ達成された。

今後も継続的に最新の研究・技術情報を行政サイドに還元する必要があるが、実務的な研究班・研究体制の立ち上げについては関係当局(厚生労働省医薬食品局審査管理課等)と協議する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許第4415079号、2009年12月4日登録、

遺伝子の絶対発現量測定方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



MAQC(SEQC)

- MAQC-III=SEQCに移行
- 2009年度のミーティングもSEQCを主題として開催された。“The 11th MAQC Project Meeting SEQC – The Sequencing Quality Control Project (MAQC-III)”, March 9-10, 2009 in Little Rock, AR
- MAQC-IIとしては、活動をほぼ終了し、成果をNature Biotechnologyに投稿中

ERCC

- Telecon6回、face-to-face1回(PhaseIV result workshop)開催
- publicationは準備中のまま
- 実験内容は“PhaseV”に移行～リファレンスサンプルの安定性評価、添加量検討など
- NIST standard reference material作成

OECD

- MEETING OF THE EXTENDED OECD/IPCS
ADVISORY GROUP ON MOLECULAR SCREENING
AND TOXICOGENOMICS (OECD Headquarter, Paris
26-27 Oct 2009)

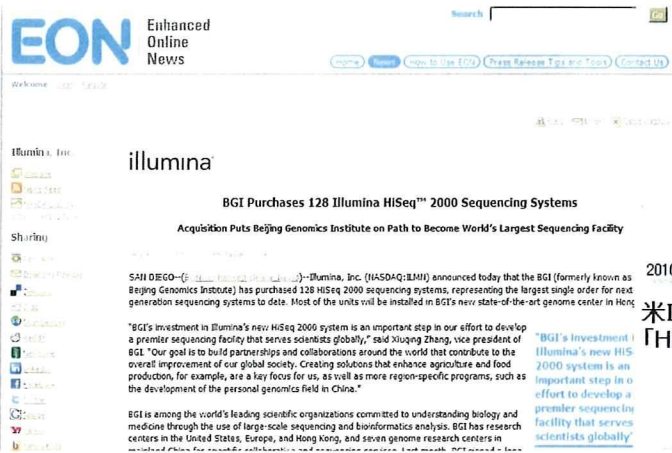
>>> 山田先生出席

Percellome Project

- Percellome法：特許化
- 化合物数100超：
 - 単回、反復、吸入、複合、発生、脳神経・行動
- Candidate Geneの(半)自動抽出→化合物間類似度判定
- マイクロアレイデータの補正アルゴリズム(MLang)により、
クロスハイブリおよび飽和現象のin silico補正が実現

次世代シーケンサ

- 世界的には大量導入が始まっている。



2010-01-13 13:38:43

有料

米Illumina社、高速シーケンサーの新製品「HiSeq2000」を発売、中国BGIは128台一括購入



米Illumina社は、1回の稼働で2人のヒトゲノムを30倍のカバレッジで解読できる高速シーケンサーの新製品「HiSeq2000」を発売したと、2010年1月12日に発表した。中国BGI(旧名Beijing Genomics Institute)はこの新製品を128台購入し、香港のBGIの研究所は世界で最も多く同社のシーケンサーを設置しているセンターとなる。
Copyright(c) Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved

次世代シーケンサ

- 受託サービスも充実してきたが、主たる用途としてはゲノム(変異)解析

The screenshot shows the Takara Bio website. The main navigation includes "製品情報", "受託サービス", "新製品情報", "お知らせ", "文献", "テクニカルサポート", and "資料請求". Under "受託サービス", there are options for "Quick Search" and "製品コード検索". A section titled "お問い合わせ窓口(A):ドラゴングェノミクスセンター" provides contact information: TEL: 077-543-7331, FAX: 077-543-7265. Below this, it lists "【サンプル受付先】 Takara Bio (株)ドラゴングェノミクスセンター" with the address: 三重県四日市市役所7870番地15, 〒512-1211, TEL: 059-329-8560.

< 機器の特長 >

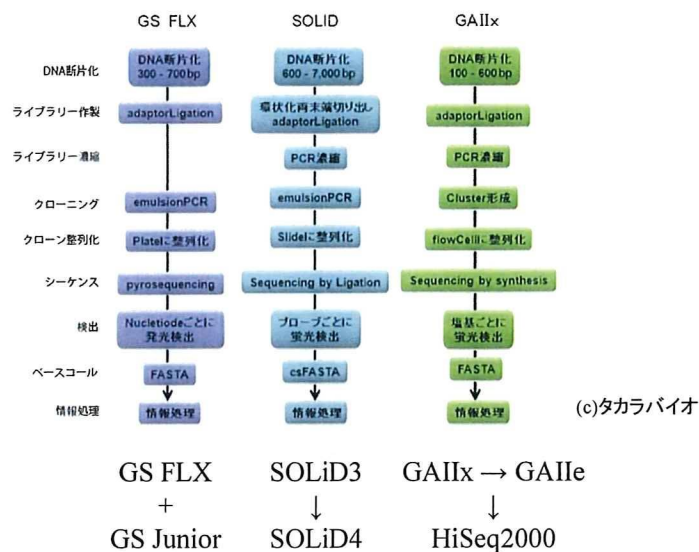
	GS FLX	SOLID	GAIIx
リード長	300~400 base	50 base	75 base
1ランあたりのデータ量	約400 Mb/ラン	約10~20 Gb/ラン	約6~12 Gb/ラン
解析手法	Pyrosequencing	Sequencing by Ligation	Sequencing by Synthesis
配列データ	FASTA形式 例) ACGTAGT	csFASTA形式 例) T012103201	FASTA形式 例) ACGTAGC
アプリケーション例	新規ゲノム解析 cDNA解析 各種PCR産物解析	ゲノム変異解析	ゲノム変異解析 ChIP解析 small RNA解析 cDNA解析

ピロシーケンス法はポリベース領域の解析が弱点

断片が短いため、リファレンス配列を用意してそこにマッピングしていく方式(サンプル処理によってはイントロン断片により、マイクロアレイに於けるクロスハイブリに似た現象が発生し得る)

- 遺伝子発現解析用途では、コスト・スループット性とも今一歩(ただし、マイクロアレイと同等のデータであれば同レベルに到達した)

次世代シーケンサ



- 各社とも、性能向上および低価格化を図っている
- 次々世代型とは当面棲み分けか。

次世代シーケンサ

- Percellome Projectでの取り組み
 - 標準サンプル(LBM4点・duplicate)のWhole Transcript解析を実施予定
 - 基本性能とマイクロアレイデータとのデータ互換性の評価を行う

Percellome Toxicogenomics Project toward Informatics Stage for Predictive Toxicology

Division of Cellular and Molecular Toxicology,
Biological Safety Research Center,
National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Satoshi KITAJIMA and Jun KANNO

1



HISTORY

The National Institute of Health Sciences (NIHS), which was established in Tokyo in 1874 as the Tokyo Drug Control Laboratory, is now a major organization within the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW). It is the oldest health research institute in Japan and is now composed of the headquarter with 21 divisions 5 of which from the Biological Safety Research Center (BSRC), the Pharmaceuticals and Medical Device Evaluation Center (PMDEC) with 5 divisions, the Osaka Branch with 3 divisions, and 4 Experimental Stations for Medicinal Plants which are located in Hokkaido, Tsukuba, Wakayama, and Tanegashima, areas whose climates range from the subarctic to the subtropics.

2

Toxicology is

a study to analyze interaction between living organisms and xenobiotics.

The final goal is to secure the safety of humans and environment in modern life where various products and technologies are used.

3

Advantage of Phenotype-Independent Toxicogenomics

- Chemicals
- Food
- Food Additives
- Pesticides
- Quasi-drugs
- Pharmaceuticals

Integrated Assessment
based on Mechanism-
based Toxicology

- Toxicity
 - Mortality as endpoint
 - LD50, MTD
 - Non-mortality endpoints
 - » Memory
 - » Visual sense
 - » Auditory
 - » Reproductive
 - » Receptor-Mediated Toxicity (malformation/ dysfunction)
 - » Genotoxicity

4