

では、両メカニズムで共通に変動する遺伝子の変動幅の違いがメカニズムの判定に大きく寄与していたなどが考えられたが、この遺伝子セットをマーカーとして利用可能にするためには別の手法での検討が必要であることがわかった。

今回作成した *in vitro* の判別子では、トレーニングセットについては比較的よい判別率が得られたが、テストセットについては陽性と判定されたがリン脂質症の情報のない化合物が多く存在するため、今後さらにフェノタイプアッセイを行って検証を続ける必要がある。

分担研究 (菅野)

hPXRki マウスを用いた全身臓器を対象にしたトランスクリプトーム解析によって、PXR 依存型発現変動を示す遺伝子が多い臓器は肝及び小腸であることが明らかになった。今後は応答細胞が臓器内の特定の細胞に限られる可能性も考慮しつつ、*In situ hybridization* などによる局在解析を含めた慎重な解析を進める必要があると考えられる。

PXR 依存型発現変動を示す遺伝子のプロモーター配列を解析した結果、必ずしも PXR が結合する配列が見出されるわけでは無かった。検索した数 kb のプロモーター領域外に PXR 結合配列が存在する可能性もあるが、PXR が他の DNA 結合性タンパク質と協調して転写を制御している可能性もあり、PXR の機能メカニズムの観点から有用な情報である。

E. 結論

プロジェクト本体において、レベルⅢ以

上のマーカー36種を開発し、当初の目標である30種を上回る成果を上げることができた。このうちメタボロミクスとゲノミクスを組み合わせることによって、レベルⅠとⅡのマーカーが一つずつ得られ、これも目標を上回る成果である。更に、データベースの内容に関しては、冊子体とウェブという、異なった方法での公開を達成し、好評を得ている。これらの成果は、創薬に直接利用できるばかりでなく、毒性研究者の資質向上、後継研究者の育成にも多大な貢献をすることを確信している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

漆谷徹郎、大野泰雄

Toshihiro Kai, Henrik T Yudate, Mikio Aoki, Yohsuke Minowa, Toru Yamada, Toru Kimura, Atsushi Ono, Hiroshi Yamada, Yasuo Ohno, and Tetsuro Urushidani.
Identification of a novel set of biomarkers for evaluating phospholipidosis-inducing potential of compounds using rat liver microarray data measured 24-hours after single dose administration. *Toxicology in press*

Sumida K, Igarashi Y, Toritsuka N, Matsushita T, Abe-Tomizawa K, Aoki M, Urushidani T, Yamada H, Ohno Y.
Effects of DMSO on gene expression in human and rat hepatocytes. *Hum Exp Toxicol*. 30(10) 1701-1709, 2011.

Uehara T, Minowa Y, Morikawa Y, Kondo C, Maruyama T, Kato I, Nakatsu N, Igarashi Y, Ono A, Hayashi H, Mitsumori K, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T. Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat hepatocarcinogens using a large-scale toxicogenomics database. *Toxicol Appl Pharmacol.* 255(3): 297-306, 2011

Yasushi Okuno, Yohsuke Minowa, Hiroshi Yamada, Yasuo Ohno and Tetsuro Urushidani. In Silico Toxicology Prediction Using Toxicogenomics Data. In "Handbook of Systems Toxicology" ed. by Daniel A. Casciano, Saura C. Sahu, John Wiley & Sons, 2011 pp. 591-598.

Low Y, Uehara T, Minowa Y, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T, Sedykh A, Muratov E, Kuz'min V, Fourches D, Zhu H, Rusyn I, Tropsha A. Predicting drug-induced hepatotoxicity using QSAR and toxicogenomics approaches. *Chem Res Toxicol.* 24(8): 1251-1262, 2011

2. 学会発表

Takeki Uehara, Yohsuke Minowa, Yuji Morikawa, Chiaki Kondo, Toshiyuki Maruyama, Ikuo Kato, Noriyuki Nakatsu, Yoshinobu Igarashi, Atsushi Ono, Hitomi Hayashi, Kunitoshi Mitsumori, Hiroshi Yamada, Yasuo Ohno, and Tetsuro Urushidani. Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat hepatocarcinogens using a large-scale

toxicogenomics database. 第51回 Society of Toxicology 学術年会 2012年3月(San Francisco, USA)

Yoshinobu Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Hiroshi Yamada, Atsushi Ono, Yasuo Ohno, Tetsuro Urushidani. Improvement of toxicogenomics profile comparison to predict protein-protein interactions. 第51回 Society of Toxicology 学術年会 2012年3月(San Francisco, USA)

天ヶ瀬葉子、森田華奈子、池永真帆、山本有寿、小野敦、山田弘、大野泰雄 NADEの肝臓癌への関与に関する検討 第85回日本薬理学会年会2012年3月(京都)

水川裕美子、森川裕二、中津則之、小野敦、山田弘、大野泰雄、漆谷徹郎 ラット肝トランスクリプトームデータベースを用いたペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) α アゴニストの検出とその検証 第85回日本薬理学会年会2012年3月(京都)

大野泰雄 「医薬品行政への毒性病理の貢献と今後に期待するもの」 第39回日本毒性病理学会(特別講演)2012年2月(仙台)

山田 弘, 漆谷徹郎, 大野泰雄 大規模トキシコゲノミクスデータベースの構築と公開 トーゴの日シンポジウム2011 2011年10月(東京)

山田弘: 大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した安全性バイオマーカー 関西実験動物研究会 2011年9月(大阪)

山田弘：安全性バイオマーカー探索と医薬品開発への応用 安全性評価研究会フォーラム 2011年9月（長野）

南 圭一、上西千晶、五十嵐 芳暢、木野潤一、神吉将之、阿部香織、堀之内 彰、小野 敦、山田 弘、漆谷徹郎、大野泰雄 アセトアミノフェン誘導性肝障害バイオマーカーの比較研究. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

弓立恭寛, 甲斐敏裕, 箕輪洋介, 青木幹雄, 山田徹, 木村徹, 小野敦, 山田弘, 大野泰雄, 漆谷徹郎.

単回投与ラットの肝臓の遺伝子発現プロファイルを用いた、リン脂質症予測マーカーの探索と検証. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

上原健城. Predictive Value of Chemical and Toxicogenomic Descriptors for Drug-induced Hepatotoxicity. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

半田 千彰, 武藤 信一, 中津 則之, 赤羽 敏, 山田 弘, 大野 泰雄, 漆谷 徹郎. ラットにおける薬剤誘発性肝線維化を予測する遺伝子マーカーの検証結果. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

森川裕二, 上原健城, 箕輪洋介, 中津則之, 奥野恭史, 小野敦, 五十嵐芳暢, 山下智也, 山田弘, 大野泰雄, 漆谷徹郎. トキシコゲノミクスによる細胞障害性肝発がん化合物のリスク評価マーカーの探索および予測モデルの構築. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

五十嵐芳暢、山田弘. トキシコゲノミクスデータを用いた肝・腎毒性の安全性バ

イオマーカー探索. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜) 毒性オミクスシンポジウム

中津則之、山田弘、漆谷徹郎、大野 泰雄. ラット血液における肝毒性由来遺伝子マーカー候補の探索. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

殿村優, 上原健城, 山本絵美, 鳥井幹則. 尿中バイオマーカーの評価における補正方法の検討. 第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜)

南 圭一. 血漿中 miRNA の急性毒性バイオマーカーへの応用を目指した基礎研究-トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトの成果-第38回日本トキシコロジー学会 2011年7月(横浜) シンポジウム「毒作用発現における microRNA とエピジェネティクスの役割」

山田弘 毒性バイオマーカーを考慮した戦略 日本食品機械研究会セミナー 2011年5月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトにおける安全性バイオマーカー探索

(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

2012.2.27

トキシコゲノミクス Toxicogenomics

医薬品安全性研究のパラダイムシフト

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

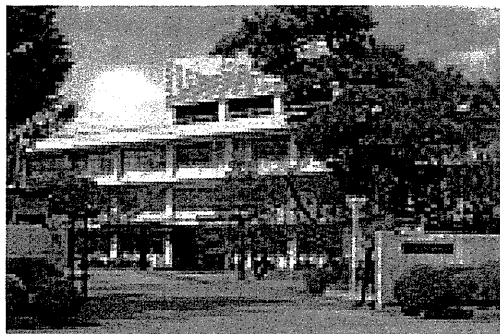
臨床に直結、説明変数にぶれがない \longleftrightarrow 新薬には適用できない

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: 毒性試験に代わりうるか?

新薬に適用できる \longleftrightarrow 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、三菱ウエルファーマ、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

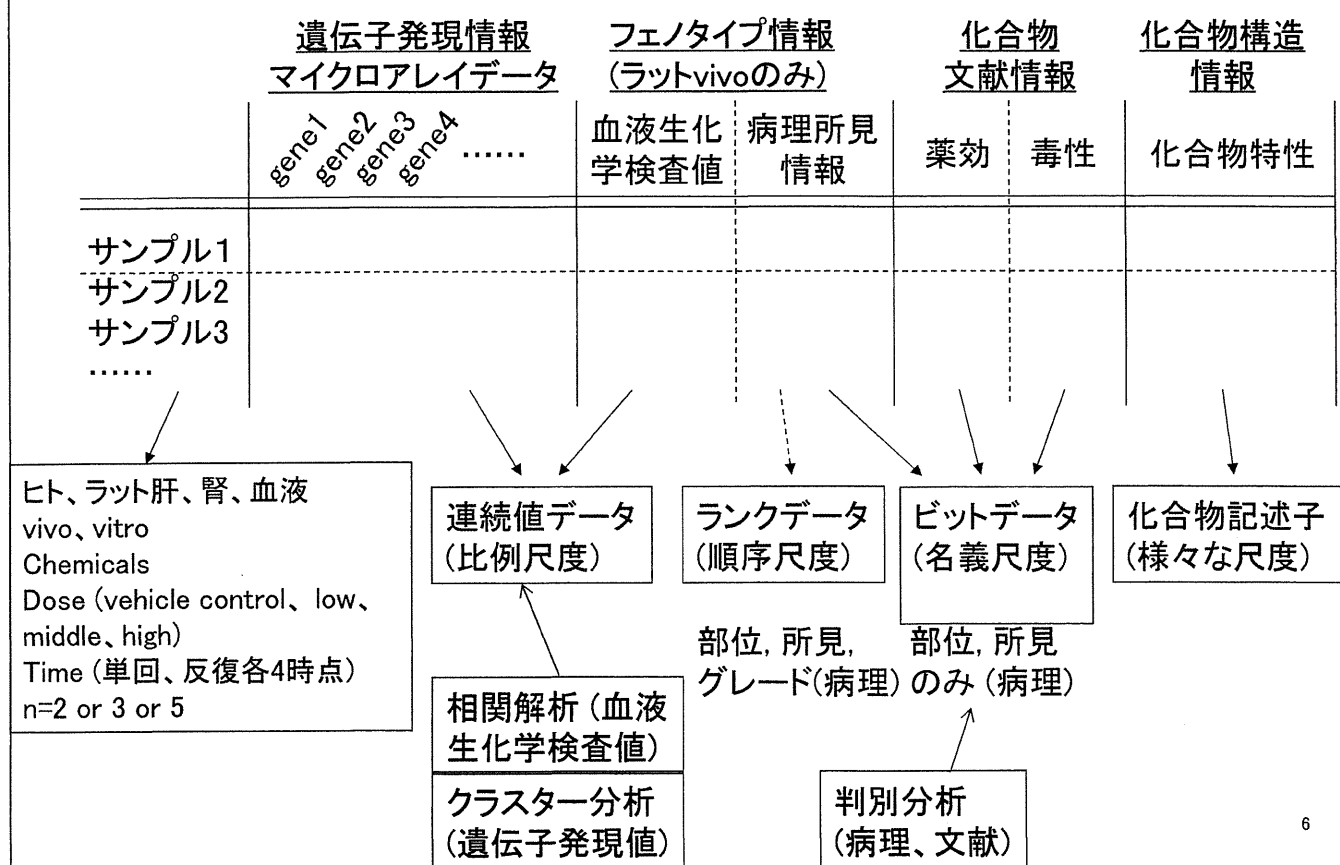
GeneChip数：24,000

測定遺伝子数：約800,000,000

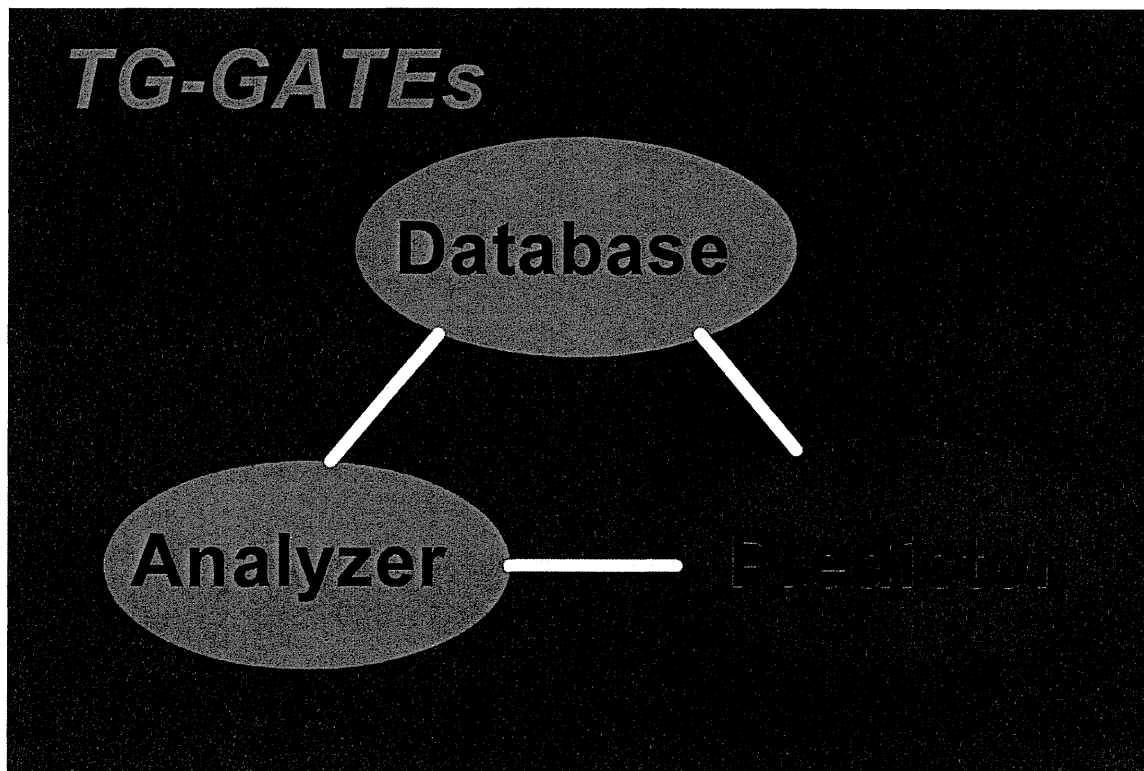
測定検査値：2,880,000項目

病理組織標本：48,000

TGPデータのデータ構造・尺度

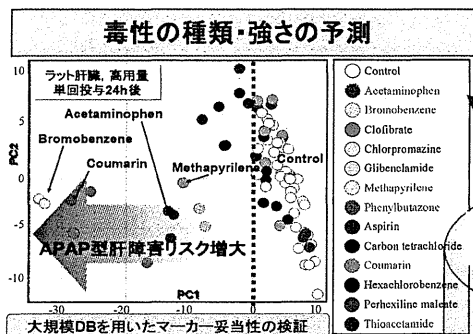


Genomics-Assisted Toxicity Evaluation System created by Toxicogenomics Project Japan



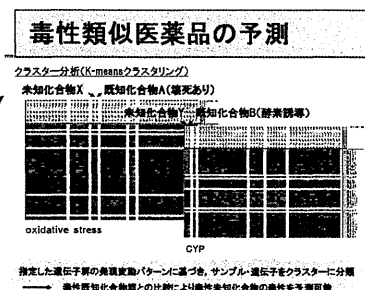
TGP Analyzer - Predictor

主成分分析



毒性未知化合物 X

クラスター分析

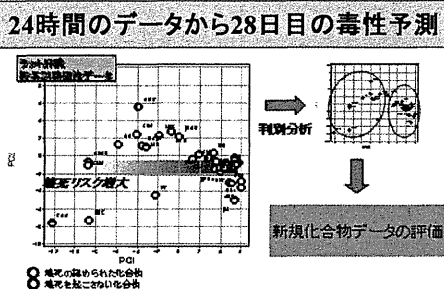


Analyzer - Predictor

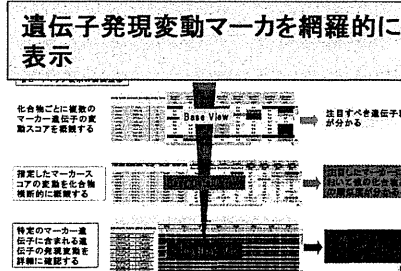
医薬品候補化合物の選択

- ・毒性の種類・強さの予測
- ・毒性類似医薬品の予測
- 毒性予測
 - ・単回データ(24時間)から反復データ(28日)の毒性予測
 - ・in vivo - in vitroの反応性比較

判別分析



大規模データビューワ

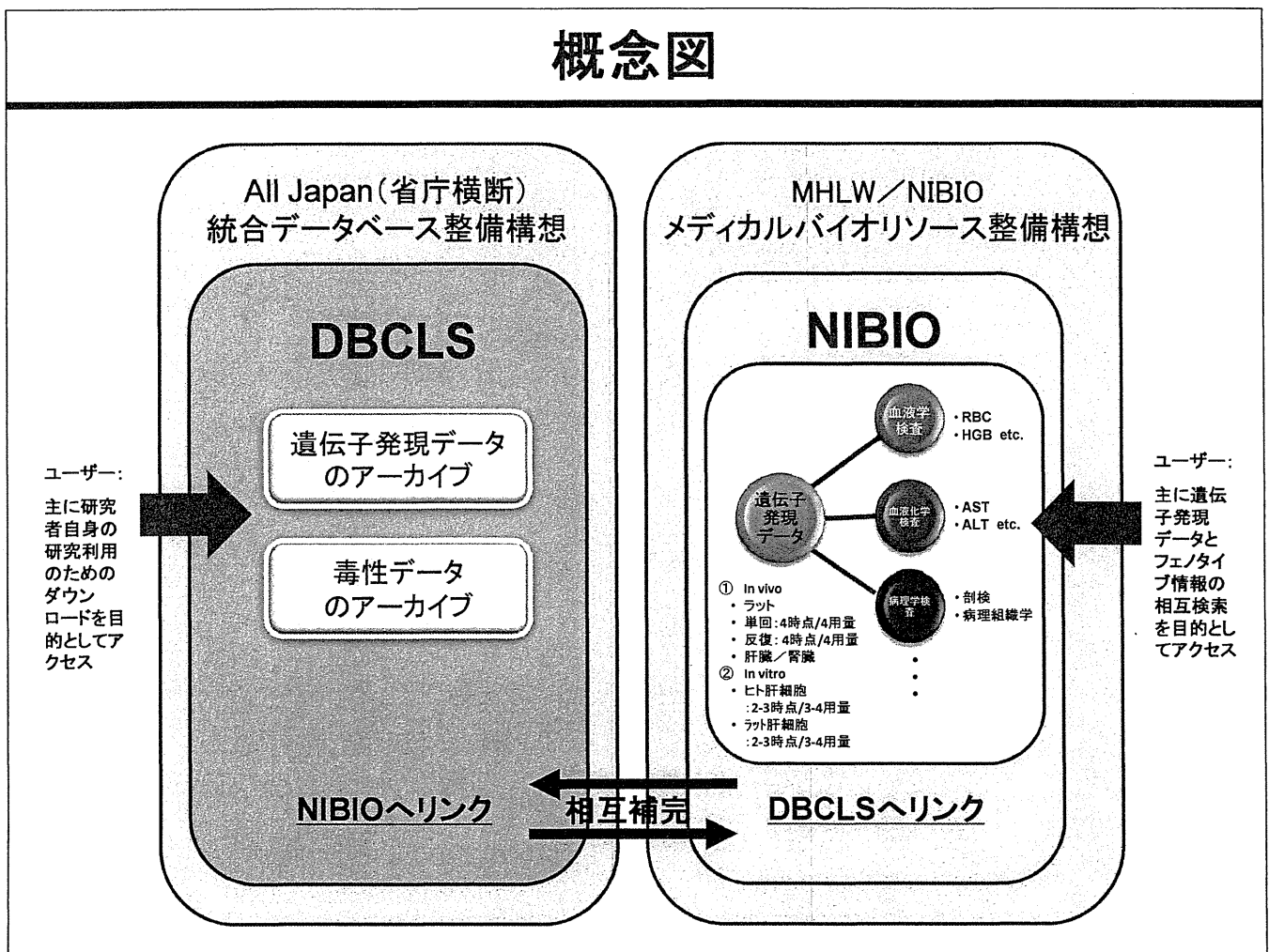


医薬品研究開発の初期段階における候補化合物の効率的な毒性スクリーニング

データベースの公開 (運営委員会決定事項)

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)
関係各位には無償配布

概念図



2011年2月25日 TGP1データ
2012年1月18日 TGP2データ

データベースが一般公開されました



独立行政法人 医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

Open TG-GATEs



<http://toxico.nibio.go.jp>



独立行政法人 医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

Open TG-GATEs



[このDBについて](#)

[データ検索](#)

[公開データ一覧](#)

[利用許諾条件](#)

[お問合せ](#)

このDBについて

TGP (Toxicogenomics Project, トキシコゲノミクスプロジェクト) は、独立行政法人医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所および製薬企業 (15社) が参画した官民共同プロジェクトであり、平成14年度から平成18年度までの5年間をかけて、150の化合物 (医薬品等) をラット個体およびラット・ヒト肝細胞へ暴露した際の遺伝子発現情報および毒性情報を取得し、大規模かつ良質なトキシコゲノミクスデータベースを構築しました。さらに当データベースに解析および毒性予測システムの機能を付加したTG-GATEs (Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system) の開発も達成しています。

Open TG-GATEsは、TGPの研究成果を幅広い研究者に活用して頂くために開発した一般公開用のトキシコゲノミクスデータベースであり、TG-GATEsに格納されているデータの中から131化合物に係るデータを公開しています。データの絞り込みにおいては、化合物名を起点とした検索と臓器別病理所見を起点とした検索を行うことが出来ます。また病理所見等のフェノタイプデータに紐付けされた遺伝子発現データをCELファイルとしてダウンロードすることが可能です。

Open TG-GATEsは、以下の厚生労働科学研究費補助金およびプロジェクト参加企業からの共同研究費による研究成果の一部を公開したものです。

1. 研究課題名: トキシコゲノミクス手法を用いた医薬品安全性評価予測システムの構築とその基盤に関する研究 (課題番号(ID): H14-トキシコ-指定-001)
2. 研究課題名: トキシコゲノミクスデータベースを活用した毒性メカニズムに基づく医薬品安全性評価に関する研究 (課題番号(ID): H19-トキシコ-指定-001)

データベース公開にあたり、プロジェクトに参加した多数の研究者・技術員およびIT関係者の皆様に感謝致します。

独立行政法人 医薬基盤研究所
創薬基盤研究部
トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

Open TG-GATEs

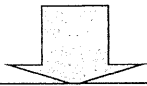
このDBについて データ検索 公開データ一覧 利用許諾条件 お問い合わせ

公開データ一覧

公開対象 *in vivo*データ

化合物名 (ID)	化合物名 (英)	薬効分類	臓器	単回経口投与量 (mg/kg)			反復経口投与量 (mg/kg)			備考	
				Low	Middle	High	Low	Middle	High		
1	アセトアミノフェン	acetaminophen	中枢神経系用薬	Liver/ Kidney	300	600	1000	300	600	1000	
2	イソニアジド	isoniazid	化学療法剤	Liver	200	600	2000	50	100	200	
3	四塩化炭素	carbon tetrachloride	化学物質 (肝障害)	Liver	30	100	300	30	100	300	
4	フェノバルビタール	phenobarbital	中枢神経系用薬	Liver	100	150	300	10	30	100	
5	バルプロ酸	valproic acid	中枢神経系用薬	Liver/ Kidney	45	150	450	45	150	450	
6	クロフィブラート	clofibrate	循環器用薬	Liver/ Kidney	30	100	300	30	100	300	
7	リファンピシン	rifampicin	抗生物質製剤, 化学療法剤	Liver/ Kidney	20	60	200	20	60	200	
8	ナフチルイソチオシアネート	naphthyl isothiocyanate	化学物質	Liver	15	50	150	1.5	5	15	
9	アリルアルコール	allyl alcohol	化学物質 (肝障害)	Liver/ Kidney	3	10	30	3	10	30	
10	フェニルブタゾン	phenylbutazone	中枢神経系用薬	Liver/ Kidney	20	60	200	20	60	200	
11	オメプラゾール	omeprazole	消化器用薬	Liver/ Kidney	100	300	1000	100	300	1000	
12	エチオニン	ethionine	化学物質 (肝障害)	Liver/ Kidney	25	80	250	25	80	250	
13	アスピリン	aspirin	中枢神経系, 血液・体液用薬	Liver	450	1000	2000	45	150	450	
14	インドメタシン	indomethacin	中枢神経系用薬, 循環器用	Liver/ Kidney	5	15	50	0.5	1.5	5	
15	クロルプロマジン	chlorpromazine	中枢神経系用薬	Liver	45	150	NoData	4.5	15	45	
16	チオアセタミド	thioacetamide	化学物質 (肝障害)	Liver/ Kidney	4.5	15	45	4.5	15	45	
17	カルバマゼピン	carbamazepine	中枢神経系用薬	Liver	30	100	300	30	100	300	
18	シクロフェナク	diclofenac	中枢神経系用薬, 感覚器用, 外用	Liver	10	30	100	1	3	10	
19	ニトロフラントイン	nitrofurantoin	合成抗菌剤	Liver/ Kidney	100	300	600	10	30	100	
20	ベンズブロマロン	benzbromarone	代謝性医薬品	Liver	20	80	200	20	80	200	
21	ヘキサクロロベンゼン	hexachlorobenzene	化学物質	Liver/ Kidney	300	1000	2000	30	100	300	
22	ジアゼパム	diazepam	中枢神経系	Liver	25	75	250	25	75	250	
23	シクロホスファミド	cyclophosphamide	腫瘍用薬	Liver/ Kidney	15	50	150	1.5	5	15	

Continued



Open TG-GATEs

このDBについて データ検索 公開データ一覧 利用許諾条件 お問い合わせ

> Top

CompoundかPathologyのどちらか一つの検索条件を選択し[Search]をクリックしてください。

Compound List

select compound

- acarbose
- acetamidofluorene
- acetaminophen
- acetazolamide
- adapin
- ajmaline
- allopurinol
- allyl alcohol
- amiodarone
- amitriptyline

上記化合物を一つ選択してください



生物種・実験条件の選択画面に進みます

Pathology List

select organ

Liver Kidney

LiverかKidneyのどちらかを選択してください



病理所見の選択画面に進みます

Detail Data

Compound	Species	Test Type
methapyrilene	Human	in vitro
Organ	Time(Sacrifice)	Dose Level
Liver	24 hr	High
Dose	Chip Type	Sample ID
600 μM	HG-U133_Plus_2	5090121LRA

Barcode	CEL File
003016020014	Download

Cell Viability

Cell Viability (%) (LDH)	
Cell Viability (%) (DNA)	

DLされるのは
CEL Fileです！

Detail Data

Compound	Species	Test Type
methapyrilene	Rat	in vivo
Organ	Time(Sacrifice)	Dose Level
Liver	29 day	High
Dose	Chip Type	Sample ID
100 mg/kg	Rat230_2	0174162LRB

Barcode	CEL File
003017651022	Download

Hematology

RBC (x10 ⁹ /μL)	930	Neutrophil (%)	29
Hb (g/dL)	16.6	Eosinophil (%)	0
Ht (%)	48.4	Basophil (%)	0
MCV (fL)	52	Monocyte (%)	5
MCH (pg)	17.8	Lymphocyte (%)	65
MCHC (%)	34.3	PT (s)	15.5
Ret (%)	1.8	APTT (s)	19.4
Plat (x10 ⁹ /μL)	98.5	Fbg (mg/dL)	158
WBC (x10 ² /μL)	189.4		

Biochemistry

ALP (IU/L)	2131	Cl (meq/L)	108
TC (mg/dL)	63	Ca (mg/dL)	9.8
TG (mg/dL)	19	IP (mg/dL)	6.7
FL (mg/dL)	153	TP (g/dL)	5
TBIL (mg/dL)	0.38	RALB (g/dL)	2.8
DBIL (mg/dL)	0.36	A/G	1.2
GLC (mg/dL)	130	AST (GOT) (IU/L)	345
BUN (mg/dL)	16	ALT (GPT) (IU/L)	59
CRE (mg/dL)	0.2	LDH (IU/L)	348
Na (meq/L)	141	gamma-GTP (IU/L)	16
K (meq/L)	4.3		

Continued

Organ Weight

Terminal Body Weight (g)	293		
Liver (g)	13.76	Relative Liver Weight (%)	4.7

Organ Weight

Terminal Body Weight (g)	293		
Liver (g)	13.76	Relative Liver Weight (%)	4.7
Kidney Total (g)	2.42	Relative Kidney Total Weight (%)	0.83
Kidney Right (g)	1.19	Relative Kidney Right Weight (%)	0.41
Kidney Left (g)	1.23	Relative Kidney Left Weight (%)	0.42

Reserve

Total Glutathione (µmol/g)	4.340	Reduced Glutathione (µmol/g)	13.320
----------------------------	-------	------------------------------	--------

Body Weight

Day	1	3	7	10	14	17	21	24	28
g	202	219	245	269.3	286.4	291.5	294.3	297	291.3
Amount of Change		17	26	24.3	17.1	5.1	2.8	2.7	-5.7

Food Consumption

Day	8	11	15	18	22	25	29		
g/day	25.6	30.9	32.3	28.2	25.6	25.3	22.6		
Amount of Change		5.3	1.4	-4.1	-2.6	-0.3	-2.7		

Pathology

Pathology Glossary

Organ	Topography	Finding	Grade	Comment	Sp.
Liver	Hepatocyte	Anisonucleosis	slight		
Liver	Hepatocyte	Hyperplasia	slight	with basophilic polygonal cytoplasm show sometime acinar or glandular pattern in periportal	
Liver	Hepatocyte	Hypertrophy	slight	with granular or vacuolar cytoplasm	
Liver	Hepatocyte	Increased mitosis	slight	periportal	
Liver	Hepatocyte	Single cell necrosis	slight	periportal	
Liver	Interlobular	Proliferation, bile duct	moderate		
Liver	Periportal	Cellular infiltration, mononuclear cell	slight	consist of mainly lymphocyte, with a few macrophage or sometime neutrophile	
Kidney	Tubular epithelium	Desquamation	slight	Cortex	o
Kidney	Tubular epithelium	Dilatation	slight	Cortex	o
Kidney	Tubular epithelium	Necrosis	slight	Cortex	o
Kidney	Tubular epithelium	Regeneration	moderate	Including degeneration, basophilic change and increase in mitosis of cortical and medullary tubular epithelium	o

Image Data

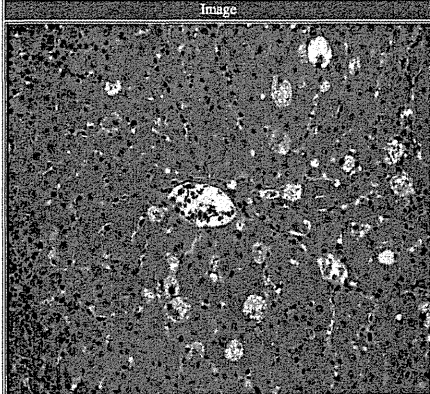
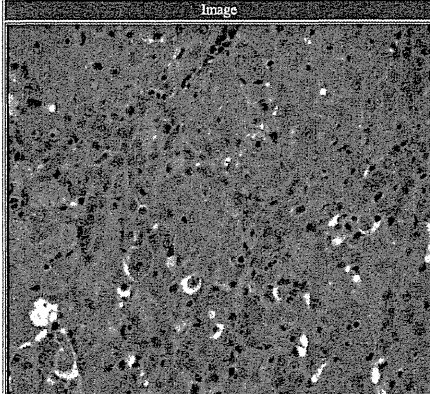

Image	Caption	
	Image Name	025rep_28dH1316_LIV1.jpg
	Stain	HE
	Findings	Anisonucleosis/Hepatocyte; Hypertrophy/Hepatocyte

Image	Caption	
	Image Name	025rep_28dH1316_LIV2.jpg
	Stain	HE
	Findings	Deposit, pigment/Periportal; Single cell necrosis/Hepatocyte

Continued



Image	Caption	
	Image Name	025rep_28dH1316_LIV3.jpg
	Stain	HE
	Findings	

Open TG-GATEs



このDBについて

データ検索

公開データ一覧


利用許諾条件

お問合せ

データベース利用許諾条件

1. 本データベースは、トキシコゲノミクスプロジェクトおよびトキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトにより作成されました。
2. 本データベースの利用においては、データベースの全部または一部に自由にアクセスし、データの取得、再配布および二次的著作物の作成・配布ができます。但し、本データベースの利用にあたっては、以下で定める利用許諾条件を遵守して下さい。
 - a. 本データベースの全部または一部、あるいは二次的著作物の配布に際しては、本データベースの作成者のクレジットを表示して下さい。本データベースのクレジットは、トキシコゲノミクスプロジェクト (Toxicogenomics Project) およびトキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト (Toxicogenomics Informatics Project) です。
 - b. 本データベースの全部または一部のデータを利用して作成された二次的著作物は、この利用許諾を継承して配布して下さい。
 - c. 本データベースを利用して研究を行い、その成果を論文に記載する場合は、論文中に必ず本データベースを引用して、本データベース名称 (Open TG-GATEs) とURL (<http://toxico.nibio.go.jp>) を記載して下さい。
 - d. 本利用許諾で許諾されていない事項については、以下の問合せ先に連絡をとり、利用許諾を求めて下さい。

問い合わせ先
独立行政法人 医薬基盤研究所
創薬基盤研究部
トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8
TEL:072-641-9826

EMAIL:  opentggates@nibio.go.jp

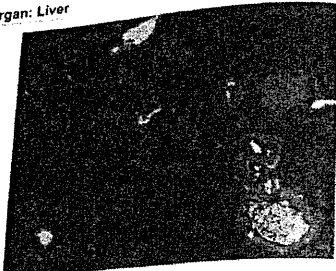
Copyright (C) 2008-2011 National Institute of Biomedical Innovation, All Rights Reserved



TGP-058

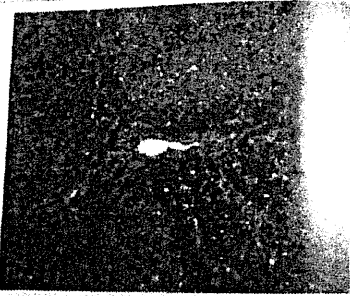
Monocrotaline

Organ: Liver



Necrosis/Hepatocyte/Multifocal; Change, eosinophilic/Hepatocyte/Diffuse; Fibrosis/Periportal (Original findings); Necrosis/Hepatocyte/Change; Acidophilic/Hepatocyte; Fibrosis/Periportal; High dose group (30 mg/kg, Day 15)

Organ: Liver



Fibrosis/Centrolobular; Hemorrhage/Centrolobular; Hypertrophy/Kupfer cell/Diffuse; Cellular infiltration; mononuclear cell/Diffuse (Original finding(s)); Fibrosis/Centrolobular; Hemorrhage/Centrolobular; Hypertrophy/Kupfer cell; Cellular infiltration/Sinusoid; High dose group (30 mg/kg, Day 15)

TGP-058

Monocrotaline

Organ: Liver



Hypertrophy/Hepatocyte/Diffuse; Change, eosinophilic/Hepatocyte/Periportal (Original findings); Hypertrophy/Periportal; High dose group (30 mg/kg, Day 15)

Organ: Liver

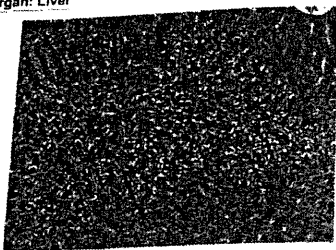


Necrosis, single cell/Hepatocyte/Diffuse; Hypertrophy/Hepatocyte/Diffuse; Change, eosinophilic/Hepatocyte/Diffuse (Original findings); Change, acidophilic/Hepatocyte; Single cell necrosis/Hepatocyte; High dose group (30 mg/kg, Day 15)

TGP-138

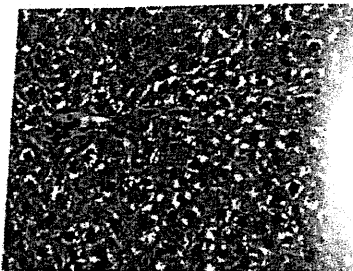
Phenacetin

Organ: Liver



Deposit, brown pigment/Kupfer cell/Periportal (Original findings); Deposit, hemosiderin/Periportal; High dose group (1000 mg/kg, Day 29)

Organ: Liver

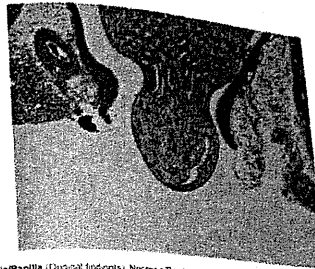


Deposit, brown pigment/Kupfer cell/Periportal (Original findings); Deposit, hemosiderin/Periportal; High dose group (1000 mg/kg, Day 29)

TGP-138

Phenacetin

Organ: Kidney



Necrosis/Papilla (Original findings); Necrosis/Papilla; High dose group (1000 mg/kg, Day 15)

Organ: Kidney



Necrosis/Papilla (Original findings); Necrosis/Papilla; High dose group (1000 mg/kg, Day 15)

TGP-048
テトラサイクリンのラットにおける単回及び4週間反復投与毒性試験

総括および結論

資料投与試験
100%の毒性CryC6SDHGSラット16例中に、0.5%ノルセルロース15 mL/kgに懸濁したテトラサイクリンの、100、200、1000 mg/kgを3、7、14及び28日間反復投与し、その毒性を評価した。その結果、血液検査では、Retの低下が4日目の200 mg/kg以上の投与群に、Nouの低下が8、15日目のテトラサイクリン投与群に、Lymの増加が15日目の200 mg/kg以上各投与群に認められた。血液検査では、TCの増加が5日目の1000 mg/kg投与群に、TPの低下が15日目の200 mg/kg以上各投与群に、ASTの上昇が29日目の1000 mg/kg投与群に認められた。

Tetracycline: Summary of the single dose toxicity study in rat

Compound	Species	Dose (mg/kg)	Route	Frequency	Duration	Observations
Tetracycline	Rat	100, 200, 1000	Oral	3, 7, 14, 28 days	16 rats	Ret ↓, Nou ↓, Lym ↑, TC ↑, TP ↓, AST ↑

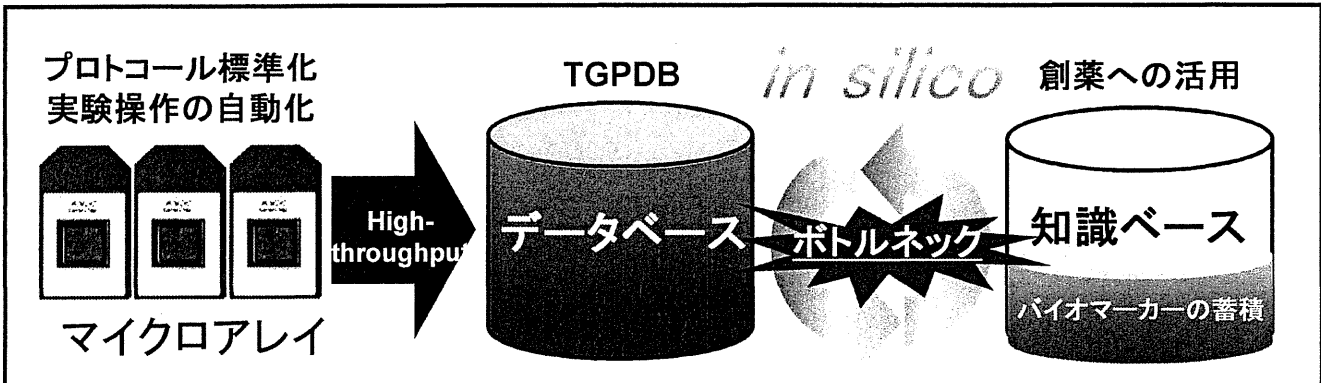
反復投与試験
100%の毒性CryC6SDHGSラット16例中に、0.5%ノルセルロース15 mL/kgに懸濁したテトラサイクリンの、100、200、1000 mg/kgを3、7、14及び28日間反復投与し、その毒性を評価した。その結果、血液検査では、Retの低下が4日目の200 mg/kg以上の投与群に、Nouの低下が8、15日目のテトラサイクリン投与群に、Lymの増加が15日目の200 mg/kg以上各投与群に認められた。血液検査では、TCの増加が5日目の1000 mg/kg投与群に、TPの低下が15日目の200 mg/kg以上各投与群に、ASTの上昇が29日目の1000 mg/kg投与群に認められた。

Table 1. Summary of the single dose toxicity study in rat

Compound	Species	Dose (mg/kg)	Route	Frequency	Duration	Observations
Tetracycline	Rat	100, 200, 1000	Oral	3, 7, 14, 28 days	16 rats	Ret ↓, Nou ↓, Lym ↑, TC ↑, TP ↓, AST ↑

【参考文献】
1. ...
2. ...
3. ...
4. ...
5. ...
6. ...
7. ...
8. ...

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
- 2010 eTOX
製薬企業、大学が参加する 毒性のIn Silico prediction

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

プロジェクトリーダー:大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長

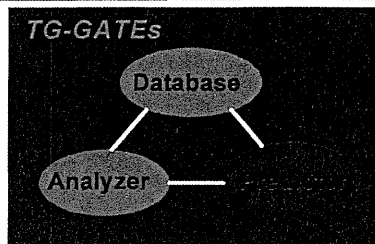
- 1) TGP1の成果(TG-GATEs)を活用してバイオマーカー候補を創出する
- 2) トランスクリプトームおよびそれ以外の手法を用いて種差の壁に挑戦する
- 3) トキシコゲノミクス手法の施設間バリデーションを行い、レギュラトリーサイエンスへの応用の基盤を整備する

創薬(安全性)バイオマーカーの開発

→わが国の新薬開発の加速化・効率化

指定研究 2007~2011

医薬基盤研 製薬企業13社



安全性バイオマーカーの探索

種差の壁の克服

トランスクリプトームデータバリデーション

研究推進
委員会

公募研究 2008~2010

藤村昭夫 (自治医科大学)
水島 徹 (熊本大学)
増田智先 (京都大学)

分担研究

菅野純(国衛研)
ヒト型マウスの作製

水川裕美子(同志社女子大)
バイオマーカーの検証

三森国敏(東京農工大)
病理レビュー(~2010)

安全で有効な
医薬品の創製
国際競争力の向上

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)を活用してハ
イオマーカー候補を創出する(目標:30種)
- 2) トランスクリプトーム解析ひそれ以外のイ
法を用いて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

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

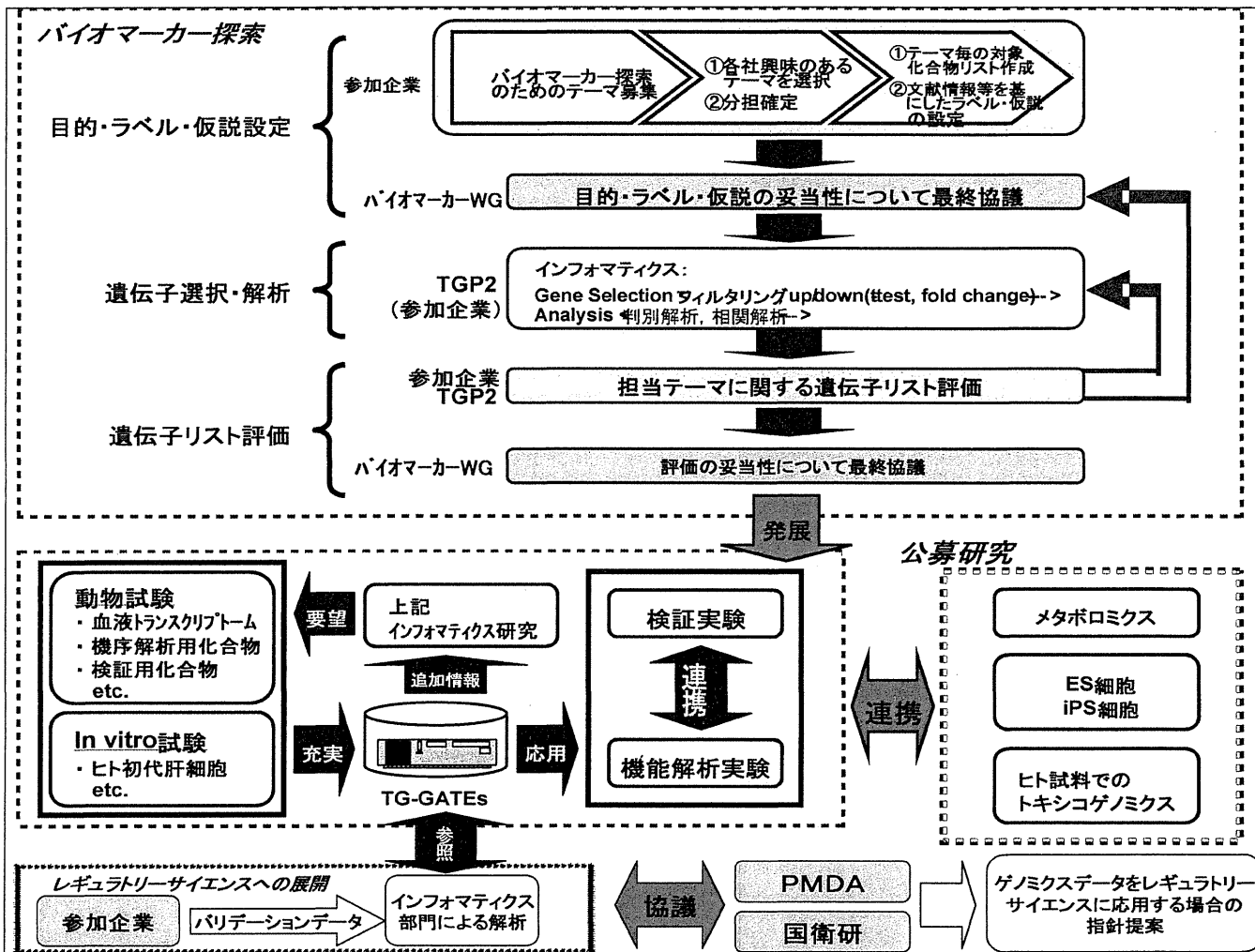
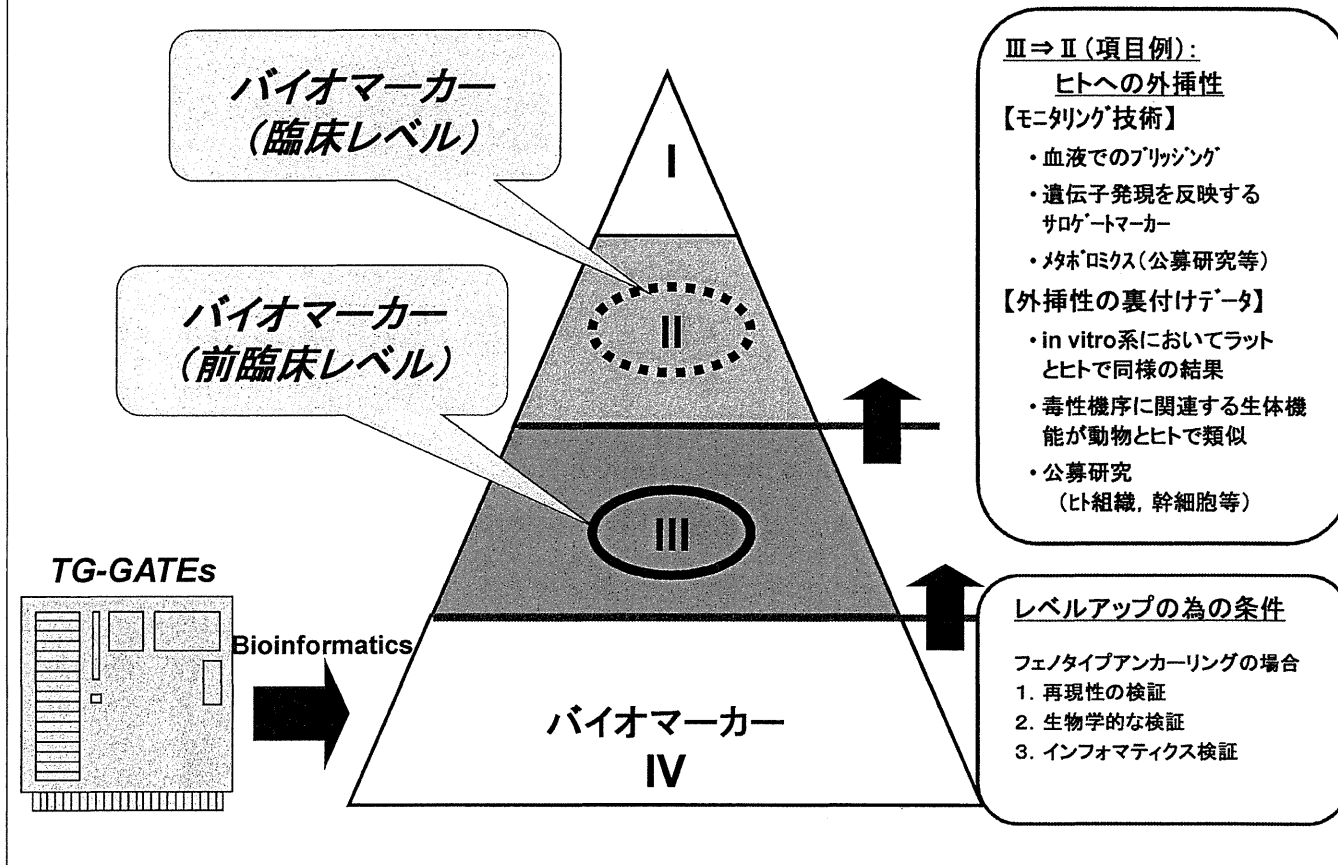
- 1) TGP1の成果(TG-GATEs)を活用してバイオマーカー候補を創出する:目標 30種
- 2) トランスクリプトームおよびそれ以外の手法を用いて種差の壁に挑戦する
- 3) トキシコゲノミクス手法の施設間バリデーションを行い、レギュラトリーサイエンスへの応用の基盤を整備する

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学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



バイオマーカーWGの構成

チームA: フェノタイプアンカリング

チームB: チームAのプロダクトの生物学的裏付け
パスウェイ型マーカーの創出

チームC: 培養細胞

チームD: トランスクリプトーム以外の技術応用

チームE: プロダクトのシステムへの組み込み

バイオマーカー抽出のストラテジー (フェノタイプアンカリング型: チームA)

