

り、毒性メカニズム解析を進めることが先決であることになる。したがって、この分野で画期的成果を上げるためには、前述のメタボロミクスとの融合など、別の戦略が必要であり、次項もその一環である。また、分担研究でヒト型核内受容体をノックインした遺伝子改変マウスが作成され、それが毒性評価に使用可能であることが示された。培養細胞と丸ごとの動物の性質があまりに異なることが明らかとなっている現在、最も有望な戦略の一つと考えられる。ただしこの方法は、既知の重要な毒性学的ターゲットにのみ適用可能であり、毒性学的パスウェイがかなりのところまで明らかとなって初めて実用化されるものである。また、スループット性も低く、何らかのブレークスルーが必要であろう。

2. 血液ゲノミクス

血液を対象としたトランスクリプトミクスから臓器毒性を診断あるいは予測するという事は、理論的には可能性があるにしても、現実的には困難な課題であった。今年度までの研究により、当然ながら特異的変動を示す遺伝子群は、サイトカイン関連遺伝子が多く認められている。このことは、サイトカインネットワークに関してラットとヒトとの間の種差の壁を克服する必要性を示している。その意味で、血中サイトカインの網羅的測定も行った。更にこの戦略において、血中の他の遺伝子情報、すなわち miRNA と逸脱 mRNA の定量を行い、広範なターゲットを設定した。この領域から得られたバイオマーカーは 2 種であったが、今回のバ

イオマーカーのカテゴリーにはなじまない種々の知見が得られたことから、これを公表し、以後の検討に期待したい。

3. バリデーション

TGP1 および本プロジェクトが開始された当時、世界、特に米国 FDA の趨勢は、トキシコゲノミクス手法を申請データに積極的に取り込もうとするものであった。しかしながら、全世界で行われた研究結果から、単純にゲノミクスデータを組み込んだところで、問題の解決にはならないことが見えてきた。最近の FDA を筆頭とするトレンドは、ゲノミクス手法も、バイオマーカーという形に落とし込まないと、その有用性は担保できない、というものになってきたといえよう。

TGP2 発足当時は、ゲノミクスデータ取得とその解析法の標準化が喫緊の課題であり、PMDA 等と協力しながら、TG-GATEs をベースとしてこれを世界に発信することを一つの目標としてきた。しかしながら、上記の状況から、むしろ良質のバイオマーカーを多数提案することこそが緊急の課題であることが明らかとなり、現在のように、バイオマーカー創出に最大限の力を注ぐこととした。

勿論、その基盤となるデータ取得とその解析は重要な問題であり、バリデーション WG において、標準的な手法を纏め上げ、バリデーション試験の結果と併せて英文論文として投稿した。

4. データベース公開

簡易探索機能つきデータベースである Open TG-GATEs は 2011 年 2 月 25 日正午

公開され (<http://toxico.nibio.go.jp>)、統合データベース DBCLS への登録も完了した。また TGP2 で得られたデータのデータベースへの登録もほぼ完了し、印刷版の毒性データ集も配布された。これによって、全世界の毒性研究者にとって、非常に貴重な情報、特に次世代の毒性研究者に対する教育研究の資料として多大な貢献ができたと自負している。プロジェクトで得られたバイオマーカーの活用により創薬研究が加速することはもとより、毒性研究が近代化され、トランスクリプトミクスの面から毒性発現メカニズムの解明がすすむことが期待される。

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。

なお、本プロジェクトは平成22年度内閣府の第8回産学官連携功労者表彰(日本学術会議会長賞)を受賞した。これは、産学官連携が効率的に行われて大きな成果が得られたことの証左であろう。

F. 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

Weihua Gao, Yumiko Mizukawa, Noriyuki Nakatsua, Yosuke Minowaa, Hiroshi Yamadaa, Yasuo Ohno and Tetsuro Urushidani. Mechanism-based biomarker gene sets for glutathione depletion-related hepatotoxicity in rats. *J. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 247(3) 211-221, 2010.

Uehara T, Ono A, Maruyama T, Kato I, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T. The Japanese toxicogenomics project: Application of toxicogenomics. *Mol. Nutr. Food Res.* 54(2):218-227, 2010

漆谷徹郎. トランスレーショナルリサーチ④ トキシコゲノミクスプロジェクトと安全性試験. *日本薬理学会雑誌* 136 (1) 46-49, 2010

漆谷徹郎 「トキシコゲノミクス」 バイオチップ実用化ハンドブック 金子周一、堀池靖浩編、NTS 2010、pp268-274

大野泰雄 マイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床試験データ *臨床薬理* 41:9-16, 2010.

大野泰雄 日本薬理学会の動物実験指針と動物実験の第三者評価について *実践行動薬理学* 日本薬理学会編、金芳堂 pp.337-347 2010

M. Hirode, A. Horinouchi, T. Uehara, A. Ono, T. Miyagishima, H. Yamada, T. Nagao, Y. Ohno, T. Urushidani. Gene expression profiling in rat liver treated with compounds inducing elevation of bilirubin. *Human Exp. Toxicol.* 28: 231-244, 2009

Mitsuhiro Hirode, Ko Omura, Naoki Kiyosawa, Takeki Uehara, Toshinobu Shimuzu, Atsushi Ono, Toshikazu Miyagishima, Taku Nagao, Yasuo Ohno and Tetsuro Urushidani. Gene expression profiling in rat liver treated with various hepatotoxic-compounds inducing coagulopathy. *The Journal of Toxicological Sciences* 34 (3) 281-293, 2009

Chiaki Kondo, Yosuke Minowa, Takeki Uehara, Yasushi Okuno, Noriyuki Nakatsu, Atsushi Ono, Toshiyuki Maruyama, Ikuo Kato, Jyoji Yamate, Hiroshi Yamada, Yasuo Ohno and Tetsuro Urushidani. Identification of genomic biomarkers for concurrent diagnosis of drug-induced renal tubular injury using a large-scale toxicogenomics database. *Toxicology* 265:15-26, 2009

漆谷徹郎 トキシコゲノミクス *日本薬理学雑誌* 133:112-116, 2009.

- A. Sanbuissho, M. Yoshida, S. Hisada, F. Sagami, S. Kudo, T. Kumazawa, M. Ube, S. Komatsu, Y. Ohno. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity by repeated-dose and fertility studies in female rats. *J. Toxicol Sci.* 34: SP1-SP22, 2009.
- M. Yoshida, A. Sanbuissho, S. Hisada, M. Takahashi, Y. Ohno, A. Nishikawa. Morphological characterization of the ovary under normal cycling in rats and its viewpoints of ovarian toxicity detection. *J. Toxicol Sci.* 34: SP189-SP197, 2009.
- Takeki Uehara, Atsushi Ono, Mitsuhiro Hirode, Naoki Kiyosawa, Ko Omura, Toshinobu Shimizu, Yumiko Mizukawa, Toshikazu Miyagishima, Taku Nagao and Tetsuro Urushidani. A Toxicogenomics approach for early assessment of potential non-genotoxic hepatocarcinogenicity of chemicals in rats. *Toxicology* 250:15-26, 2008.
- T. Uehara, N. Kiyosawa, M. Hirode, K. Omura, T. Shimizu, A. Ono, Y. Mizukawa, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Gene Expression Profiling of Methapyrilene-Induced Hepatotoxicity in Rat. *J. Toxicol. Sci.* 33:37-50, 2008
- T. Uehara, N. Kiyosawa, T. Shimizu, K. Omura, M. Hirode, T. Imazawa, Y. Mizukawa, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Species Differences in Coumarin-Induced Hepatotoxicity as an Example of How Toxicogenomics Help Assessing Risks for Human. *Hum. Exp. Toxicol.* 27:23-35, 2008.
- T. Urushidani. Prediction of Heptatotoxicity Based on the Toxicogenomics Database. in "Heptatotoxicity: from Genomics to in vitro and in vivo Models" Ed. by S. C. Sahu, John Wiley & Sons, 2008, pp.507-529
- M. Hirode, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, Y. Ohno, and T. Urushidani. Gene expression profiling in rat liver treated with compounds inducing phospholipidosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 229(3):290-299. 2008.
- S. Sakai, R. Matsuda, R. Adachi, H. Akiyama, T. Maitani, Y. Ohno, M. Oka, A. Abe, K. Seiki, H. Oda, K. Shiomi, A. Urisu. Interlaboratory evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assay kits for the determination of crustacean protein in processed food. *J. AOAC International* 91, 123-129, 2008
- T. Oguchi, M. Onishi, Y. Chikagawa, Y. Minegichi, T. Kodama, H. Akiyama, Y. Ohno, S. Futo, A. Hino, S. Furui, K. Kitta. Development of event-specific quantitation method for GA21 maize, which is a GM event without CaMV35S promoter. *J. Food Hyg. Soc. Japan* 49, 16-22, 2008

T. Ashikaga, H. Sakaguchi, K. Okamoto, M. Mizuno, J. Sato, T. Yamada, M. Yoshida, N. Ota, S. Hasegawa, T. Kodama, Y. Okamoto, H. Kuwahara, N. Kosaka, S. Sono, and Y. Ohno. Assessment of the human cell line activation test (h-CLAT) for skin sensitization: Results of the first Japanese inter-laboratory study. AATEX 13, 27-35, 2008.

H. Kojima, T. Ando, K. Inagaki, M. Ohhira, T. Kosaka, Y. Nakamura, H. Torishima, N. Morikawa, J. Kanno, M. Kuboki, M. Genno, M. Nokata, T. Harada, T. Morimoto, I. Yoshimura, Y. Ohno: Validation of human skin models for skin corrosivity tests in Japan. AATEX 13, 36-44, 2008

漆谷徹郎 医薬品安全性研究の動向～マイクロドーズ試験を含めて～ 新薬展望 44 : 229-234、2008

K. Omura, N. Kiyosawa, T. Uehara, M. Hirode, T. Shimizu, T. Miyagishima, A. Ono, T. Nagao, T. Urushidani. Gene Expression Profiling of Rat Liver Treated with Serum Triglyceride-Decreasing Compounds. J. Toxicol. Sci. 32: 387-399, 2007.

N. Kiyosawa, T. Uehara, W. Gao, K. Omura, M. Hirode, T. Shimizu, Y. Mizukawa, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Identification of

Glutathione Depletion-Responsive Genes Using Phorone-Treated Rat Liver. J. Toxicol. Sci. 32:469-486, 2007

漆谷徹郎 レクチャーノート トキシコゲノミクスプロジェクト(2) Drug Metab. Pharmacokinet. 22(2): 13-15, 2007

大野泰雄: 日本薬理学会の奨める動物実験-苦痛の評価と軽減-「はじめに」および日本薬理学会の新動物実験指針: 日本薬理学雑誌 129, 5-9, 2007.

Y. Shinozaki, Y. Sato, S. Koizumi, Y. Ohno, T. Nagao and K. Inoue. Retinoic acids acting through retinoid receptors protect hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation-mediated cell death by inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase. Neuroscience 147(1):153-63 (2007)

Sato K, Akaishi T, Matsuki N, Ohno Y, Nakazawa K.: beta-Estradiol induces synaptogenesis in the hippocampus by enhancing brain-derived neurotrophic factor release from dentate gyrus granule cells. Brain Res. 1150:108-120. 2007.

S. Ichida, H. Tanabe, Y. Shinozaki, S. Koyano, H. Kagechika, K. Shudo, S. Ozawa, J. Sawada, Y. Ohno, K. Inoue. How DNA microarray technology contributes

to the retinoid evaluation. Vitamin A: New Research. Ed. By I. T. Loesing pp. 71-92. 2007.

大野泰雄：動物福祉と動物実験代替法への考慮の必要性について。Biophilia 3, 4-5 (2007)

大野泰雄、小野俊介：マイクロドーズ試験ガイドランスの検討について、医薬品研究 38, 623-638, 2007.

大野泰雄：動物実験代替法の国際動向。Fragrance Journal 10, 20-28 (2007)

内藤真策、古田 盛、吉田武美、北田光一、笛木 修、海野 修、大野泰雄、小野寺博志、河村信之、黒川美佐男、佐上文郎、篠田和俊、中澤隆弘、山崎恒義：医薬品開発における代謝物の安全性評価についての考え方。医薬品研究 38, 495-498 (2007)

Naito S., Furuta S., Yoshida T., Kitada K., Fueki O., Unno T., Ohno Y., Onodera H., Kawamura N., Kurokawa M., Sagami F., Shinoda K., Nakazawa T, Yamazaki T.: Current opinion: Safety evaluation of drug metabolites in development of pharmaceuticals. J. Toxicol. Sci. 32, 329-341 (2007)

Seiki K., Oda H., Yoshioka H., Sakai S., Urisu A., Akiyama H., Ohno Y.: A reliable and sensitive immunoassay for the determination of crustacean

protein in processed foods. J. Agric. Food Chem. 55(23): 9345-50 (2007)

大野泰雄：WC6（第6回国際動物実験代替法会議）を終えて。日本動物実験代替法学会 News Letter. 34, 2-4. 2007.

水川裕美子

Weihua Gao, Yumiko Mizukawa, Noriyuki Nakatsua, Yosuke Minowaa, Hiroshi Yamadaa, Yasuo Ohno and Tetsuro Urushidani. Mechanism-based biomarker gene sets for glutathione depletion-related hepatotoxicity in rats. J. Toxicol. Appl. Pharmacol. 247(3) 211-221, 2010.

Takeki Uehara, Atsushi Ono, Mitsuhiro Hirode, Naoki Kiyosawa, Ko Omura, Toshinobu Shimizu, Yumiko Mizukawa, Toshikazu Miyagishima, Taku Nagao and Tetsuro Urushidani. A Toxicogenomics approach for early assessment of potential non-genotoxic hepatocarcinogenicity of chemicals in rats. Toxicology 250:15-26, 2008.

T. Uehara, N. Kiyosawa, M. Hirode, K. Omura, T. Shimizu, A. Ono, Y. Mizukawa, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Gene Expression Profiling of Methapyrilene-Induced Hepatotoxicity in Rat. J. Toxicol. Sci. 33:37-50, 2008

T. Uehara, N. Kiyosawa, T. Shimizu, K. Omura, M. Hirode, T. Imazawa, Y. Mizukawa, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Species

Differences in Coumarin-Induced Hepatotoxicity as an Example of How Toxicogenomics Help Assessing Risks for Human. *Hum. Exp. Toxicol.* 27:23-35, 2008.

Takeki Uehara, Atsushi Ono, Mitsuhiro Hirode, Naoki Kiyosawa, Ko Omura, Toshinobu Shimizu, Yumiko Mizukawa, Toshikazu Miyagishima, Taku Nagao and Tetsuro Urushidani. A Toxicogenomics approach for early assessment of potential non-genotoxic hepatocarcinogenicity of chemicals in rats. *Toxicology* 250:15-26, 2008.

T. Uehara, N. Kiyosawa, M. Hirode, K. Omura, T. Shimizu, A. Ono, Y. Mizukawa, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Gene Expression Profiling of Methapyrilene-Induced Hepatotoxicity in Rat. *J. Toxicol. Sci.* 33:37-50, 2008

T. Uehara, N. Kiyosawa, T. Shimizu, K. Omura, M. Hirode, T. Imazawa, Y. Mizukawa, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, T. Urushidani. Species Differences in Coumarin-Induced Hepatotoxicity as an Example of How Toxicogenomics Help Assessing Risks for Human. *Hum. Exp. Toxicol.* 27:23-35, 2008.

菅野純

Arase S, Ishii K, Igarashi K, Aisaki K, Yoshio Y, Matsushima A, Shimohigashi Y, Arima K, Kanno J, Sugimura Y., Endocrine Disrupter Bisphenol A

Increases In Situ Estrogen Production in the Mouse Urogenital Sinus., *Biol Reprod.* 2011 Apr;84 (4) :734-42.

Yoshida T, Sekine T, Aisaki KI, Mikami T, Kanno J, Okayasu I., CITED2 is activated in ulcerative colitis and induces p53-dependent apoptosis in response to butyric acid., *J Gastroenterol.* 2011 46(3):339-49.

Suzuki A, Igarashi K, Aisaki KI, Kanno J, Saga Y., NANOS2 interacts with the CCR4-NOT deadenylation complex and leads to suppression of specific RNAs., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 23;107 (8) :3594-9.

Matsunaga N, Kanno J, Hamada C, Yoshimura I. An experimental design for judging synergism on consideration to endocrine disruptor animal experiments. *Environmetrics* 2009; 20:1-13.

Ishimaru N, Takagi A, Kohashi M, Yamada A, Arakaki R, Kanno J, Hayashi Y. Neonatal exposure to low-dose 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes autoimmunity due to the disruption of T cell tolerance. *J Immunol.* 2009 182(10):6576-6586.

Upham BL, Park JS, Babica P, Sovadinova I, Rummel AM, Trosko JE, Hirose A, Hasegawa R, Kanno J, Sai K. Structure-activity-dependent regulation of cell communication by perfluorinated fatty acids using in

vivo and in vitro model systems.
Environ Health Perspect. 2009
Apr;117(4):545-51.

Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, Harada Y, Azuma Y, Krust A, Yamamoto Y, Nishina H, Takeda S, Takayanagi H, Metzger D, Kanno J, Takaoka K, Martin TJ, Chambon P, Kato S. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell*, 130:811-823, 2007.

Nakatsu N, Nakamura T, Yamazaki K, Sadahiro S, Makuuchi H, Kanno J, Yamori T. Evaluation of action mechanisms of toxic chemicals using JFCR39, a panel of human cancer cell lines. *Mol Pharmacol*. 2007 Aug 16

Aisaki K, Aizawa S, Fujii H, Kanno J, Kanno H. Glycolytic inhibition by mutation of pyruvate kinase gene increases oxidative stress and causes apoptosis of a pyruvate kinase deficient cell line. *Exp Hematol*, 35:1190-1200, 2007.

Kato Y, Ikushiro S, Takiguchi R, Haraguchi K, Koga N, Uchida S, Sakaki T, Yamada S, Kanno J, Degawa M. A novel mechanism for polychlorinated biphenyl-induced decrease in serum thyroxine level in rats. *Drug Metab Dispos*, 35:1949-1955, 2007

菅野 純, 北嶋 聡, 相崎健一, 五十嵐勝

秀, 中津則之, 高木篤也, 小川幸男, 児玉幸夫 Percellome Project による毒性トランスクリプトミクスの新しい試み
細胞工学(2007) 26: 71-77

菅野 純, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 中津則之, 児玉幸夫, 高木篤也 トキシコゲノミクスの新展開: Percellome プロジェクトによる 2, 3, 7, 8-TCDD-2, 3, 7, 8-TCDF 比較 *細胞工学*(2007) 26: 1391-1396

菅野 純, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 中津則之, 児玉幸夫, 高木篤也 トキシコゲノミクスの新展開: Percellome プロジェクトによる 2, 3, 7, 8-TCDD-2, 3, 7, 8-TCDF 比較 *細胞工学*(2007) 26: 1391-1396

2. 学会発表

漆谷徹郎、大野泰雄、水川裕美子

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)

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」

Low Y, Uehara T, Minowa Y, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T, Zhu H, Rusyn I, Tropsha A. Predictive value of chemical and toxicogenomic descriptors for drug-induced hepatotoxicity. 50th Annual Meeting of Society of Toxicology 2011年3月(Washington DC, USA)

Henrik T. Yudate, Toshihiro Kai, Yohsuke Minowa, Mikio Aoki, Toru Yamada, Toru Kimura, Atsushi Ono, Hiroshi Yamada, Yasuo Ohno, Tetsuro Urushidani. Evaluation of phospholipidosis-inducing potential of compounds from oral single-dose rat liver gene expression profiling 50th Annual Meeting of Society of Toxicology 2011年3月(Washington DC, USA)

Yoshinobu Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Hiroshi Yamada, Atsushi Ono, Yasuo Ohno, Tetsuro Urushidani. Comparison of toxicogenomics profiles to discover co-regulated genes. 50th Annual Meeting of Society of Toxicology 2011年3月(Washington DC, USA)

上原健城: 医薬品安全性評価におけるインフォマティクスの活用 システム薬学研究機構/日本バイオインフォマティクス学会 シンポジウム 2011年1月(東京)

山田弘: 大規模トキシコゲノミクスデータベースの構築と安全性バイオマーカーの開発. 平成22年度 NEDO 委託事業:「28日間反復投与試験結果と関連する遺伝子発現データセットの開発」の研究成果の実用化等に関する第2回検討委員会 2010年12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新規安全性バイオマーカーの開発 BTJ プロフェッショナルセミナー 2010年11月(東京)

Hiroshi Yamada and Ikuo Horii. Utilization of Omics Technology to Improve Mechanistic Tool Box for Safety Assessment. Annual meeting of the Korean Society of Applied Pharmacology 2010年11月(韓国)

堀之内 彰： 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肝
毒性バイオマーカー探索 北陸質量分
析談話会 2010年11月（金沢）

上原健城，鳥井幹則，加藤育雄
Utilizing toxicogenomics and urinary
biomarkers for
nephrotoxicity into drug safety
screening. the 8th Annual Congress
of International Drug Discovery
Sciences and Technology 2010年10
月（中国，北京）

山田弘 医薬品開発のためのトキシコゲ
ノミクスデータベースとその活用 日本
食品機械研究会セミナー 2010年10月
（東京）

Motooki Ashihara, Hironori Mutoh,
Hiroschi Ohmori. Examining parameter
selection to discover biomarker genes
by machine learning. CBI annual
meeting 2010 2010年9月（東京）

五十嵐芳暢、南圭一、神吉将之、阿部(富
澤)香織、木野潤一、上西千晶、小野敦、
山田弘、堀之内彰、漆谷徹郎、大野泰雄。
メタボロミクスとトランスクリプトミク
スを用いたグルタチオン枯渇毒性診断方
法の開発. 第5回メタボロームシンポジウ
ム 2010年9月（鶴岡）

堀之内 彰 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肝毒
性バイオマーカー探索. 第5回メタボロー

ムシンポジウム 2010年9月（鶴岡）

中津則之. ラット血液における新規肝毒
性由来遺伝子マーカー候補の探索 アジ
レントゲノミクスフォーラム 2010年7
月（大阪）

山田弘. 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. 第31回ヒューマン
サイエンス基礎研究講習会 2010年6月
（大阪）

Yoshinobu Igarashi, Yasushi Okuno,
Yosuke Minowa, Noriyuki Nakatsu,
Atsushi Ono, Hiroshi Yamada, Yasuo Ohno,
Tetsuro Urushidani. The comparison of
toxicogenomics data using the gene set
enrichment analysis for bridging
between in vivo and in vitro. The 49th
Annual meeting of Society of Toxicology,
2010.

箕輪洋介、中津則之、小野敦、神吉将之、
奥野恭史、山田弘、大野泰雄、
漆谷徹郎. Discrimination between gene
expression changes in blood that arise
from liver necrosis and fluctuation of
hematocytes using canonical
correlation analysis. The 49th Annual
meeting of Society of Toxicology, 2010.

神吉 将之，太田 聖子，南 圭一，中津 則
之，五十嵐 芳暢，堀之内 彰，小野 敦，
山田 弘，漆谷徹郎，大野 泰雄. 血漿中
miRNA の網羅的解析による肝障害バイオ

マーカー創出の取り組み. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

Kaori ABE-TOMIZAWA¹, Yohsuke MINOWA¹, Katsumi MORISHITA, Hiroshi YAMADA, Tetsuro URUSHIDANI, Yasuo OHNO. Use of toxicogenomic profiling in single-dose studies for predicting the type of liver weight increase. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

五十嵐 芳暢, 清澤 直樹, 南 圭一, 神吉 将之, 太田 聖子, 堀之内 彰, 小野 敦, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. 遺伝子発現情報を用いたメカニズムベースのグルタチオン枯渇評価系の構築. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

棚治 隆史, 奥山 学, 田川 義章, 松本 幸治, 小野 敦, 山田 弘, 大野 泰雄. TGPデータベースを利用した肝細胞壊死を伴わない血中 ALT 上昇バイオマーカーの探索. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

上田 晴子, 上原 健城, 箕輪 洋介, 中津 則之, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. ラット腎臓における尿細管障害マーカー遺伝子の発現変動の局在に関する研究. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

清澤 直樹, 新野 訓代, 渡辺 恭子, 眞鍋

淳, 三分一所 厚司, 小野 敦, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄, 矢本 敬. トキシコゲノミクスデータベースを用いた遺伝子セットレベルのネットワーク解析. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

大村 功, 松田 喬, 木上 大輔, 田村 幸太朗, 神吉 将之, 宇波 明, 小堀 正人, 渡部 浩治, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. ラットにおける肝細胞壊死に関連した遺伝子マーカー探索と判別モデル構築. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

住田 佳代, 五十嵐 芳暢, 鳥塚 尚樹, 松下 智哉, 阿部 香織, 青木 幹雄, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. DMSO がヒト凍結肝細胞の遺伝子発現に与える影響. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

松下 智哉, 武藤 裕紀, 芦原 基起, 三島 雅之, 山田 弘, 大野 泰雄, 漆谷 徹郎. トキシコゲノミクスデータベースを用いた薬剤誘発性胆管増生マーカー遺伝子の探索. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

中津 則之, 神吉 将之, 山田 弘, 大野 泰雄, 漆谷 徹郎. 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37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

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探索と評価. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

甲斐 敏裕, 弓立 恭寛, 青木 幹雄, 山田 徹, 木村 徹, 漆谷 徹郎, 山田 弘, 大野 泰雄. 反応性代謝物生成に関連したバイオマーカーの探索. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

鳥塚 尚樹, 中津 則之, 小野 敦, 山田 弘, 大野 泰雄, 漆谷 徹郎. TGP 大規模データベースにおけるラット肝の小胞体ストレス関連遺伝子の発現解析. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

南 圭一, 五十嵐 芳暢, 神吉 将之, 太田 聖子, 堀之内 彰, 小野 敦, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. クロスオミクスによるグルタチオン枯渇型肝障害バイオマーカーの探索. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月(沖縄)

Noriyuki Nakatsu, Hiroshi Yamada, Tetsuro Urushidani, Atsushi Ono, Yasuo Ohno. Multicenter validation study of gene expression in rat liver. 第32回分子生物学会年会 2009年12月(横浜)

神吉 将之, 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36回日本トキシコロジー学会学

術年会 2009年7月(盛岡)

木上 大輔, 松田 喬, 田村 幸太朗, 大村 功, 神吉 将之, 宇波 明, 小堀 正人, 渡部 浩治, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. ラットにおける胆汁鬱滞に関連した遺伝子マーカー探索と判別モデル構築. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

弓立 恭寛, 青木 幹雄, 箕輪 洋介, 山田 徹, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄, 木村 徹. 単回経口投与ラット肝臓の遺伝子発現変動プロファイルを用いた化合物のリン脂質誘発能の評価. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

五十嵐 芳暢, 箕輪 洋介, 奥野 恭史, 中津 則之, 小野 敦, 山田 弘, 大野 泰雄, 漆谷 徹郎. パスウェイ情報を用いた遺伝子発現プロファイルの網羅的な比較と可視化の検討. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

中津 則之, 山田 弘. バイオマーカー探索に向けた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アプローチ. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

南 圭一, 新田 浩之, 箕輪 洋介, 小西 幹夫, 七野 裕, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. TG-GATEsを用いた薬物誘導性の肝脂肪化予測マーカーの探索. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会

2009年7月(盛岡)

K. Abe-Tomizawa, Y. Minowa, K. Morishita, H. Yamada, T. Urushidani and Y. Ohno. Use of toxicogenomics for discrimination between the types of liver weight increase. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

清水 俊敦, 中津 則之, 小野 敦, 奥野 恭史, 山田 弘, 漆谷 徹郎, 大野 泰雄. TGP データベースを利用したラット肝臓における Nrf2 制御下遺伝子の発現解析. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

上原健城, 箕輪洋介, 近藤千晶, 中津則之, 奥野恭史, 小野敦, 五十嵐芳暢, 丸山敏之, 加藤育雄, 山田弘, 大野泰雄, 漆谷徹郎. トキシコゲノミクスによる薬剤誘発性腎尿細管障害の評価マーカーの探索. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

箕輪 洋介, 上原 健城, 近藤 千晶, 中津 則之, 奥野 恭史, 小野 敦, 五十嵐 芳暢, 丸山 敏之, 加藤 育雄, 山田 弘, 大野 泰雄, 漆谷 徹郎. トキシコゲノミクスによる薬剤誘発性腎尿細管障害の予測マーカーの探索. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

半田 千彰, 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

肝線維化を誘導する化合物の遺伝子発現解析. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

山田 文博, 箕輪 洋介, 住田 佳代, 片岡 正樹, 斎藤 幸一, 漆谷 徹郎, 山田 弘, 大野 泰雄. 非遺伝毒性化合物に対する肝発がん性マーカー遺伝子の探索. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会 2009年7月(盛岡)

W-H Gao, Y. Mizukama, H. Yamada, N. Nakatsu, Y. Minowa, Y. Ohno, and T. Urushidani, "Mechanism-based biomarker gene sets for glutathione-depletion related hepatotoxicity in rat liver." 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2009年3月, Baltimore, MD, USA

Y. Minowa, C. Kondo, T. Uehara, Y. Okuno, N. Nakatsu, A. Ono, T. Maruyama, I. Kato, H. Yamada, Y. Ohno, T. Urushidani. Identification of genomic biomarkers that predict future onset of drug-induced renal tubular injury. 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2009年3月, Baltimore, MD, USA

松田喬, 木上大輔, 田村幸太郎, 宇波明, 小堀正人, 漆谷徹郎, 大野泰雄
Prediction Model Construction for Cholestasis by Toxicogenomics Approach
第36回構造活性相関シンポジウム
2008年11月(神戸)

中津 則之, 小野敦, 山田弘, 宮城島利一, 漆谷徹郎, 大野泰雄 ラット肝臓における遺伝子発現測定実験の施設間バリデーション. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会、2008年 6月 (東京)

高衛華、中津則之、箕輪洋介、山田弘、宮城島利一、漆谷徹郎、大野泰雄 メカニズムに基づくグルタチオン枯渇関連遺伝子バイオマーカー. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会、2008年 6月 (東京)

T. Urushidani, A. Ono, N. Nakatsu, T. Miyagishima, and Y. Ohno. The second stage of the Toxicogenomics Project in Japan: a multicenter validation study of gene expression in rat liver. 47th Society of Toxicology, Seattle, USA, Mar., 2008.

M. Hirode, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, Y. Ohno, and T. Urushidani. Gene expression profiling in rat liver treated with compounds inducing phospholipidosis. 47th Society of Toxicology, Seattle, USA, Mar., 2008.

T. Uehara, A. Ono, T. Miyagishima, T. Nagao, Y. Ohno, and T. Urushidani. Toxicogenomics of drug-induced proximal tubular injury by analyzing gene expression profiles in the kidney. 47th Society of Toxicology, Seattle, USA, Mar., 2008.

Y. Ohno. Results and perspectives of the first stage of the Toxicogenomics Project in Japan. 第81回日本薬理学会年会シンポジウム、2008年3月 (横浜)

大野泰雄: 第1期トキシコゲノミクスプロジェクトの成果と今後—バイオマーカーの探索 第9回創薬ビジョンシンポジウム、2008年1月 (東京)

漆谷徹郎: トキシコゲノミクスからみえてくること 薬学会関東支部シンポジウム 2007年11月 (東京)

漆谷徹郎: トキシコゲノミクスデータベース (TG-GATEs) を用いた肝毒性の予測 第14回日本免疫毒性学会学術大会特別講演 2007年9月 (神戸)

菅野純

Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project and its application to studies on anticancer agents., the 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2011.3.8, Washington D.C., USA, Poster Presentation

菅野純、インフォマティクス局面にある Percellome トキシコゲノミクスの食品・食品添加物への適用、第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6.16) (沖縄)、口演

菅野純、相崎健一、北嶋聡、Percellome

トキシコゲノミクスの抗がん剤研究への
応用、第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.24) (大阪) 口演

Natalia Polouliakh, Jun Kanno, Yukiko
Matsuoka, Ken-Ichi Aisaki, Richard
Nock, Frank Nielsen, Keigo Oka, Satoshi
Kitajima and Hiroaki Kitano, Discovery
of Gene Network Regulated by the
Toxicity Equivalent Factor of
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin
(TCDD) and
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran
(TCDF) chemicals. the 11th
International Conference on System
Biology (2010.10.11) (Edinburgh, UK),
Poster Presentation

Jun Kanno, Katsuhide Igarashi, Kentaro
Tanemura, Hirotugu Asano, Kinichi
Nakashima, Glucocorticoid induces
expression of astrocyte marker GFAP
mRNA in mouse neural stem cells. 14th
International Congress of
Endocrinology, 2010.3.29, Kyoto,
poster

Kanno J, RISK MANAGEMENT FOR OOD SAFETY
AND INTRODUCTION TO THE SCIENCE AND
TECHNOLOGY, Risk Management Seminar
2009, 2009年3月27日、東京、講演

菅野純、相崎健一、Percellome トキシコ
ゲノミクスプロジェクトの進捗ーインフ
ォマティクス構築へー、第36回日本トキ
シコロジー学会学術年会、2009年7月7

日、岩手、口演

菅野純、分子メカニズムとヒト影響を結
ぶツールとしてのパーセローム系の開発、
第3回 In vivo 実験医学シンポジウム、
学士会館、平成21年12月9日

荒瀬 栄樹、石井 健一朗、五十嵐 勝秀、
相崎 健一、小倉 友二、今村 哲也、吉尾
裕子、有馬 公伸、菅野 純、杉村 芳樹、
ビスフェノールA経胎盤投与によるマウ
ス泌尿生殖洞でのSF1発現誘導、第96回
日本泌尿器科学会総会、2008年4月
25-27日、横浜

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35回日本トキシコロジー学会
学術年会、2008年6月26日、東京、口
演

北嶋 聡、菅野 純、トキシコゲノミクス
による毒性評価法の高精細化、第35回日
本トキシコロジー学会学術年会、2008年
6月27日、東京、口演

種村健太郎、五十嵐勝秀、相崎健一、北
嶋聡、菅野 純、エストロゲン受容体 (α
型) ノックダウンマウスの神経行動解析、
第35回日本トキシコロジー学会学術年
会、2008年6月27日、東京、ポスター

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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

菅野純

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

(出願済)

独立行政法人医薬基盤研究所
特願2010-136687、2010年6月16日出
願、肝障害検査用バイオマーカー及び
それを用いた肝障害の予測方法

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

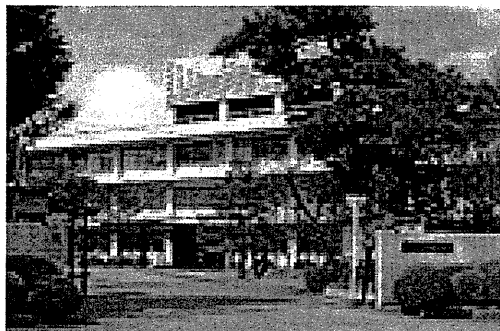
臨床に直結、説明変数にぶれがない \longleftrightarrow 新薬には適用できない

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