

**厚生労働科学研究費補助金医薬品（地球規模保健課題推進研究事業）
化粧品等の QSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究**

平成 25 年度総括研究報告

**化粧品等の QSAR/in silico/インフォマテクス技術等の
安全性評価応用に関する調査研究**

研究代表者：石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所薬理部 第三室長）

研究要旨：化粧品等の安全性評価では、動物実験の代替が急がれており、毒性発現の作用機構に基づく評価が求められている。そのため、大量データの処理に必要なインフォマテクス技術、ヒト iPS 細胞由来各種細胞等を利用した新たな試験系との融合により、従来の動物試験では実現できなかったヒトに近い安全性予測モデルの開発が期待されており、欧米では大規模なプロジェクトが開始されている。日本においても、日本発である iPS 細胞を利用した in vitro 試験法の開発や、医薬基盤研 TGP データや MID-NET、MIHARI などのデータベースの活用を通じて、ヒト細胞を利用した毒性評価系とコンピュータが支援する予測系の融合を目指す“計算毒性学”の確立が急務となっている。

キーワード：計算毒性学、iPS 細胞由来臓器様細胞、in vitro 毒性評価、動物実験代替法

研究分担者・所属研究機関・職名

松永 民秀

名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

水口 賢司

(独) 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー

A. 研究目的

医薬品等の安全性評価では、2013 年 3 月 11 日から執行された欧州における化粧品原料に対する動物実験の全面禁止に見られるように、動物実験の代替が急がれている。また、近年は、毒性発現の作用機構に基づく評価が求められている。そのため、培養細胞を用いた in vitro での評価系の開発が盛んにおこなわれるようになってきた。

オミクス技術の進展に伴い in vitro 試験法でも大量のデータに基づき評価が行われ

ている。さらに、近年進歩が著しい細胞の毒性評価手法であるハイコンテアナリシスは複数の細胞機能に基づく活性指標を大量に収集し、細胞障害を評価する。大量データの処理に必要なインフォマテクス技術、ヒト iPS 細胞由来各種細胞等を利用した新たな試験系との融合により、従来の動物試験では実現できなかったヒトに近い安全性予測モデルの開発が期待されており、欧米では大規模なプロジェクトが始まりつつある (EU の SEURAT、米国の Tox21 等)。

本研究では、化粧品国際的規制調和活動の場での日本のリーディングのために必要な行政的提案を行うため、QSAR/インフォマテクス技術などを活用した in silico 解析技術、及びヒト iPS 細胞由来各種細胞等を利用した新たな試験系との融合による安全性評

価の国内外の最新の動向を収集し、安全性予測のヒトへの外挿性や正確性の向上の可能性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

動物実験に代わる代替法の開発は途上にあり、*in vitro* でリスクを定量的に評価できる試験法は確立していない。投与された化合物の生体反応は、肝臓での代謝等の体内動態に大きく影響されること、肝臓の機能等には種差があることや生体から調製した肝細胞等は急速に機能を消失することが知られていることから、iPS 細胞に由来する肝細胞等の活用が期待されている。一方、オミクス解析やハイコンテンツアナリシスの開発の進展により、*in vitro* 試験法は大量のデータを扱うようになってきており、*in silico* 解析技術の支援が不可欠となってきている。このような状況より、本研究では安全性評価に *in silico* 評価法が如何に貢献できるかを検討対象とした。

まず、細胞が持つ多種多機能な細胞活性を考慮し、既存の培養細胞や幹細胞から分化させた細胞を *in vitro* 試験法に使用した際の特質や機能を整理した。ついで、現在ハイスループット化がすすんでいる細胞応答データの収集プラットフォーム(例えばオミクス解析やハイコンテンツアナリシスによる化学物質毒性評価)において、どの程度の規模でデータを収集することが可能かを検討した。

現在国内外で整備され始めている QSAR/*in silico*/インフォマテクス技術を応用した薬物動態予測システムや毒性予測システムの情報収集を行い、*in silico* 解析技術による *in vitro* 試験法支援を行うための指針を提示し、今後収集整備すべき体内

動態及び毒性情報について検討した。

C. D. 研究結果並びに考察

(1) 生命科学の安全性評価への貢献

生命科学はこれまでもいろいろな形で医薬品や化学物質の安全性評価において貢献をしてきた(図1)。1990年代に多用されるようになった、コンピュータモデリングによる構造活性相関や、2000年代になり網羅的遺伝子発現解析の発展などで可能になった(統合)オミクスなどが例として挙げられる。近年では、2007年に山中らにより発表された、ヒトでの細胞の初期化技術すなわち iPS 細胞を用いたヒト臓器細胞様分化誘導細胞の提供もその一つである。

オミクスによる安全性の評価として、研究代表者らによるレチノイドをモデルとした遺伝子発現による活性と毒性の予測系の構築の例を図2に示す(Ishida et al. 2003)。ビタミンA酸の類縁体であるレチノイドは、核内受容体 RAR 並びに RXR からなるヘテロ受容体との結合により遺伝子発現の調節が起こり、生理作用が惹起される。その際の核内受容体への結合性により、レチノイドとレチノイドシナージストの二種に分類され、レチノイドは RAR に結合することで単体でもレチノイド活性を発揮するが、レチノイドシナージストと共存するとその作用が増強される。逆に、レチノイドシナージストは RXR を結合受容体としており、レチノイドシナージストと RXR が結合しただけでは生理活性が発揮されないが、ヘテロ受容体の相手である RAR がレチノイドに結合した際の作用を増強するように働いている。レチノイドにより分化誘導することが知られているヒト骨髄性白血病細胞 HL-60 細胞に天然の

レチノイドである all-trans レチノイン酸、9-cis レチノイン酸を暴露した際に得られた遺伝子発現パターンをもとに、合成レチノイド 2 種とレチノイドシナージスト 3 種を組み合わせることで暴露した際に得られた遺伝子発現パターンから、それぞれの化合物の分類を行った。その結果、大きく 3 種のクラスに分かれることが判明し、更にそのクラス間で応答性の異なる遺伝子群を抽出すると、細胞周期にかかわるものとアポトーシスに係わる複数の遺伝子で発現に差異があることが見いだされた。その発現パターンの違いにより、合成レチノイド単体ではアポトーシスの誘導が少なく、天然のビタミン A 酸である all-trans レチノイン酸に似た活性と細胞毒性が予測され、合成レチノイドとレチノイドシナージストを併用した際には、9-cis レチノイン酸に似た活性と細胞毒性が予測された。レチノイドシナージスト単体では、いずれの天然ビタミン A 酸の作用も発現しないことが予測された。この解析は、化合物群の網羅的遺伝子発現解析を行い、発現パターンによる化合物のクラス分けから、化合物の持つ生理活性や毒性を予測できることを示すものである。

近年では、遺伝子発現などのオミクス解析と並び、ハイコンテンツアナリシスと呼ばれる解析手法が注目を集めるようになってきている。これは、膜電位感受性の色素などとイメージングサイトメトリ と呼ばれる観察手法を組み合わせることで、効率よく細胞の化合物への影響を観察し数値化するものである（図 3）。イメージングサイトメトリ - は、細胞像を取得後、画像処理により、細胞一つ一つを画像上で識別し、各細胞での観察パラメータを数値化し、集団で解析する手法である。従来も、浮遊

細胞ではフローサイトメトリ - として多用されてきているが、本手法は画像解析技術と組み合わせることで、フローサイトメトリ - では困難であった接着性の細胞における細胞応答を 1 細胞レベルで観察できるように開発された。その結果、化学物質等の暴露による細胞障害性の指標として汎用されてきた、細胞膜透過性、ミトコンドリア膜電位、活性酸素産生量、グルタチオン量などを単回の観察で測定数値化することが可能となった。本手法を用いることで、オミクス解析が対象としていた遺伝子（ゲノミクス）、タンパク（プロテオミクス）、代謝基質（メタボロミクス）のような、分子レベルでの化学物質等の作用ではなく、細胞オルガネラレベルでの作用を 1 細胞単位に複数の測定パラメータで数値化し評価する手法が確立されつつあり、新しい化合物評価手法として注目されている。既に肝障害性での比較的大規模な報文（O'Brien et al. 2006, 2010）も報告されており、また、欧米では大規模なデータ取得とデータベース化が進行している。

(2) iPS 細胞

山中らにより開発された多能性幹細胞：iPS 細胞の毒性評価への応用可能性に関しては研究分担者の松永の報告に詳しく述べられているが、研究代表らも市販の iPS 細胞由来肝細胞に関する評価を進めており、昨年度比べ、今年度は品質に改良が加わり、実用化に向けて進歩していることが窺われた。昨年度と今年度の比較の結果を図 4 に示す。現在日本で入手可能な 3 種の iPS 細胞由来肝細胞に関して、薬物代謝酵素の発現並びに誘導剤を用いた発現誘導能、また、化学物質暴露による毒性発現を比較検討した。比較対象としては、現在比較的多用されるようになってきたヒ

ト肝培養細胞 HepaRG を用いた。昨年度の検討（図 4 左カラム）では、HepaRG 細胞と比べ薬物代謝酵素の一つである CYP3A4 遺伝子の発現は 2 ケタ以上低く、リファンピシンによる誘導性も認められなかった。また、複数ロットを用い、アセトアミノフェンによる毒性発現を検討したが、ロットによっては毒性が観察されないなど、再現性に乏しかった。それに対し、本年度の検討（図 4 右カラム）では、CYP3A4 遺伝子の発現で、HepaRG 細胞と比肩できる発現を示す iPS 細胞由来肝細胞が認められ、また、リファンピシンによる酵素誘導も活性の絶対値は低いながらも 3~9 倍程度認められ、肝細胞としての機能の成熟化が認められた。また、アセトアミノフェンに対する毒性発現も検討した 3 社の iPS 細胞由来肝細胞で HepaRG 細胞とほぼ同程度の用量 作用曲線を与えており、再現性の向上が認められた。

(3) 計算毒性学

iPS 細胞からの臓器細胞の提供は従来では入手不可能であったヒト臓器細胞様の細胞を用いた試験系が構築できる期待がある。一方で、肝臓に対する *in vitro* 毒性評価は、現在はヒト初代培養が比較的安定して入手可能なため、初代培養による手法が行われており、iPS 細胞由来肝細胞の結果もそれとの比較検討が可能であり、また、その活性は十分とは言い難い。

そこで、(1)で述べたオミクス解析やハイコンテンツアナリシスと iPS 細胞由来細胞を組み合わせた安全性評価系の構築が提唱されている。オミクス解析やハイコンテンツアナリシスにより導き出される大量のデータをもとに、情報解析技術を用いて生物活性や安全性評価を進める手法はバイオインフォマティクスと呼ばれて

いる。データ解析とその結果のデータベース化については、研究分担者の水口の報告に論じられている。研究代表者は iPS 細胞由来細胞やその周辺技術としての培養技術、複数臓器細胞の共培養系（“body-on-chip”など）、コンピュータシミュレーション又は線虫のようなモデル動物の結果をバイオインフォマティクスにより統合する手法として、“計算毒性学”という領域を創設することで、より精度よくヒトにおける医薬品や化学物質の安全性を外装し予測することが可能となると考えている（図 5）。本手法は、動物実験を *in vitro* 試験に代替することも主眼としているため、動物実験代替法としての意義も大きいと考える。

(4) コンピュータシミュレーション

細胞活動の様々な分子レベルでの情報の取得が可能となってきたり、それらのデータを定量モデルにより統合したコンピュータシミュレーションにより、細胞機能の再構成が盛んに試みられている。その中でも、電気生理学のシミュレーションは以前より盛んに研究されてきており、心筋細胞ではイオンチャンネルやイオンポンプを組み合わせたモデルが提唱されている（図 6）。このようなモデルを用いると心筋における膜電位の変化等をコンピュータ上で再現できるだけでなく、病態時のパラメータを用いることで、病態の再現も可能となっている（図 7）（シミュレーション，Vol. 26, No. 3, pp.3-8, 2007）。

ヒト心筋は初代培養細胞の入手がほぼ不可能なため、ヒト iPS 細胞から分化誘導された心筋を用いた心毒性評価系の構築が期待されている。現在はカリウムチャンネルのみを強制発現させた hERG 試験による QT 延長症候群の予測が *in vitro* 試験

として行われているが、ヒト iPS 細胞由来心筋を用いることでより正確に催不整脈の評価が可能となる可能性がある。しかしながら、心筋の場合も iPS 細胞から分化誘導したものは幼若性が問題となっている。そこで、ヒト iPS 細胞由来心筋により得た測定値を図 6 のようなシミュレーションモデルに還元し、各イオンチャンネルの発現量等を補正し、幼若性の問題を解決する試みがなされており、iPS 細胞技術とコンピュータシミュレーション技術の融合により、強力な評価系の構築に期待がかかっている。

肝臓に関しても、このようなシミュレーションによる肝代謝、肝機能の再構成を試みるプロジェクトが既にスタートしている(米国: The Virtual Liver Project (v-Liver); http://www.epa.gov/ncct/virtual_liver/, 欧州: Virtual Liver Network, <http://www.virtual-liver.de/wordpress/en/>)。

(5) 欧米の動向

欧米においては、動物実験代替法を巡り、化学物質の *in vitro* 評価系の開発が大規模プロジェクトとして進んでいる。特に EU では、EU 化粧品指令(第 7 次改正)により 2013 年 3 月 11 日以降、EU 域外を含め動物実験による安全性評価がなされた化粧品製品や原料を配合した製品の EU 域内での販売が全面禁止となったため、*in vitro* 代替試験法の開発は喫緊の課題である(図 8)。

米国におけるプロジェクトの進行状況について、National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) の Dr. Raymond Tice と情報交換をする機会があったので、得られた情報を以下にまとめた(公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター第 21 回学術講演会)。また、情報

のもととなった発表原稿については、Dr. Tice の許諾のもと、本報告書の後半に掲載した。

米国では毒性が懸念される化学物質が EPA (the U.S. Environmental Protection Agency) だけでも 9,000 種以上にのぼり、それらを従来の実験動物による毒性試験だけで毒性把握をするのは対応しきれない、という点から、より効率の良い(ハイスループット)試験法として、ヒト細胞またはヒト細胞株ベースの *in vitro* 試験法の開発が始まった (Tox21, <http://www.ncats.nih.gov/research/reengineering/tox21/tox21.html>)。Tox21 では、開発した *in vitro* 試験法により、9,000 種以上の化学物質の毒性評価の優先順位を付けるのが一つの目標となっている。それを実現するための基礎は、“有害事象は物理的、化学定期作用因子と細胞の毒性パスウェイとの相互作用により惹起される”という概念に基づいた化学物質の毒性の理解にある。Tox21 には、FDA (米国食品医薬品局)、NICGC/NICATS (NIH Chemical Genomics Center/米国立先進トランスレショナル科学センター)、EPA/NCNT (米国環境保護庁/米国立コンピューショナルトキシコロジーセンター)、NIEHS/NTP (米国立環境健康科学研究所/米国毒性プログラム)が参加している。既に第 1 期(2005-2010)が終了し、定量的ハイスループットスクリーニングの有用性の実証がなされ、ヒトや標準的な毒性試験データとの突き合わせや肝代謝活性化の取り扱いなどの問題点についての議論がされた。それを踏まえ、現在第 2 期(2011-2014)が進行しており、参加 4 機関から提案された 10,000 化合物 (Tox21 10K compound library) の評価を進めてい

る。第2期は本年2014年中頃に終了予定であるが、2013年より第3期がスタートしている。ここでは、より生理学的に合理的な *in vitro* 又は下等動物によるモデルを作ること、生体異物の代謝系を組み込むこと、長期暴露モデルを組み込むこと、*in silico* モデルを活用することなどが盛り込まれている。それらは、例えば、ADMET Predictor という *in silico* 代謝予測モデルや BioPlanet と呼ばれる統合パスウェイデータベースなどの開発がある。また、下等動物としては、線虫やゼブラフィッシュを対象としており、一方で、ヒト幹細胞の利用についての検討も開始されている。第3期の目標は

- ・ より広いパスウェイを取り入れる。
- ・ ヒト正常細胞を用いたハイコンテンツアナリシスの作成に注力する。
- ・ 単一化合物だけでなく混合物の評価を進める。
- ・ 生体異物の代謝評価を高める。
- ・ より複雑な生物システムに取り組む。
- ・ より広範な暴露経路を想定し評価する。
- ・ ビックデータ解析を取り込む。

を挙げている。

Tox21 の成果としては、科学的な適性を持った効率の良い毒性評価が作られ、それにより、大量の未評価化学物質の評価が進むこと、また、それらが毒性発現の分子機構により解析されるようになること、*in vitro* の系の正確性の向上により動物実験の代替が進むことを挙げている。

(6) 日本国内の動向

本研究班による調査研究開始に先立ち、CBI 学会（情報計算科学生物学会）2013年大会において、日本動物実験代替法学会協賛のもと”*in vitro* 試験と代替法をつなぐ

計算毒性学の立ち上げ”というタイトルにて、シンポジウムを行った。プログラムを巻末に掲載する。本シンポジウムでは、*in silico* の予測系に関する概説といわゆる *wet* な実験系からの試験結果との融合をする際の問題点を（株）インシリコデータの湯田氏から提案していただき、有害性未知の化学物質の反復投与毒性を類似物質の試験データより推定する HESS(有害性評価支援システム統合プラットフォーム) について、NITE((独)製品評価技術機構) 櫻谷博士より報告していただいた。また、これまでの化学物質の評価結果が掲載されている毒性試験データベースを活用し、化学物質の毒性発現機序の解明や毒性予測を目指す取り組みを東北大学吉成博士より紹介していただいた。

本シンポジウムに発表内容に関しては、各演者の許諾のもと、本報告書の後半に掲載した。

日本国内でも、上記シンポジウムにあるような取り組みが進んでいるが、欧米での大型プロジェクトの進行状況と比較すると、非常な遅れを取っていることは否めない。簡単な試みとして、”computational toxicology”をキーワードとしてインターネット検索をすると約 72,100 件（2014年3月）のヒットがあるが、“計算毒性学”で検索をするとわずか 240 件のヒットしかない。欧米では、さまざまな研究機関で Center for Computational Toxicology のような研究センターが設立されているが、国内ではまだそのような事例はないのが現状である。

一方、肝毒性のような毒性事例においてはヒトレベルでの情報収集が最終的には必要となるが、薬物性肝障害に関しては例えば PMDA で進んでいる MIHARI プロジ

エクトや厚生労働省主導のMID-NETプロジェクトのような、副作用情報の大規模収集プロジェクトが進んでいる。このようなプロジェクトでの知見と *in vitro* 試験系での知見を統合していくことで、日本国内でも欧米とは異なった視点から（Top-down：ヒト疫学データから *in vitro* データの解釈）効率の良い毒性評価手法とデータベースの構築が可能となると考える（図9）。

このような状況を背景に、2014年3月にCBI学会内に「計算毒性学」研究会が設立された（図10）。“研究分野や研究内容の異なる研究者が「計算毒性学」という新しい研究に関して忌憚なく討論し、国内や国外の情報を交換しあえる共通のサロンとしての役割を担うことを主たる目的”（http://cbi-society.org/home/documents/seminar/2013to16/20140808_dogo.html）としており、今後国内の拠点として発展することが期待されている。

E. 結論

化粧品国際的規制調和活動の場での日本のリーディングのために必要な行政的提案を行うため、QSAR/インフォマテクス技術などを活用した *in silico* 解析技術、及びヒトiPS細胞由来各種細胞等を利用した新たな試験系との融合による安全性評価の国内外の最新の動向を収集し、安全性予測のヒトへの外挿性や正確性の向上の可能性を明らかにすることを目的とし、本研究を実施した。

ゲノミクスに代表されるいわゆるオミクス解析や、細胞のオルガネラレベルでの応答性を数値化するハイコンテンツアナリシスにより、生体異物に対する細胞応答の大規模データの取得と毒性予測への応用が開始されており、先行研究が報告されている。従来は、こ

のような研究には、樹立培養細胞株が用いられてきたが、山中らによるiPS細胞の開発により、ヒト初代培養に近い各種臓器細胞の利用が期待されている。iPS細胞からの臓器細胞の供給に関して、主に、肝実質細胞と小腸の腸管上皮細胞の分化誘導系について検討を加えたが、成人の初代培養細胞と比較して、いずれも細胞の成熟度に問題があるのが現状であった。しかしながら、肝実質細胞に関しては、昨年度に実施された市販細胞の機能評価と比べて、本年度は機能の向上が認められており、今後の開発、供給体制の整備が進むことが望まれた。

医薬品等への肝細胞の毒性応答に関しては医薬基盤研TGPデータ（Open TG-GATEsおよびToxygates）が既に世界的に見ても、質量とも十分なデータベースとして整備されており、今後その活用を推し進める必要がある。また、iPS細胞からのヒト組織様細胞の供給が可能になると、“ヒト”への外挿性の高いデータベースの構築が可能となると考えられる。また、心筋におけるシミュレーションモデルの例にあるように、他の臓器（例えば肝臓）でも、コンピュータによる細胞機能のシミュレーションと *in vitro* 試験系を組み合わせることでより高次のヒトでの毒性予測（“計算毒性学”）が可能になると考えらる。

欧米では、既にそのような方向での大規模なプロジェクトが進行中である（EU:SEURAT、米国:Tox21）。EUはEU化粧品指令への対応を基本とした代替法への移行が主たる流れである。一方、米国は毒性の懸念される化学物質の評価を整理して進めるために、生体異物の生体影響を分子機構に基づき推測する手法の確立を目標に据えている。既に、十分な経験と知見が蓄積され始めており、それと比較するに我が国の対応状況の出遅れは否めない。この分野に

において、欧米との積極的な交流を進める必要性があるが、米国 Tox21 の責任者の一人である National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) の Dr. Raymond Tice も同意見であった。

日本では、医薬品副作用の大規模疫学データベースの構築が厚生労働省主導で進んでおり(MID-NET、MIHARI)、iPS 細胞技術を活用した in vitro 試験系と組み合わせた統合データベースを構築することでヒトレベルでの薬剤性肝障害等の確度の高い予測系の構築が期待できる。

日本における“計算毒性学”の立ち上げが必須の流れと考えられるが、CBI 学会(情報計算科学生物学会)内に「計算毒性学」研究会が設立された。2014 年度にはキックオフミーティングやシンポジウムが企画されており、各方面からの活動の支援が期待される。

F. 研究発表

学会発表

1. 石田誠一:創薬支援に有用なヒト肝 in vitro/in silico 代謝・輸送予測モデルの提案と薬物動態評価における実証、日本動物実験代替法学会第26回大会(2013, 12, 京都)
2. 湯田浩太郎、石田誠一:hiPSC-肝細胞とインシリコへのデータ融合による安全性予測ノメカニズム解析に向けた考察、ヒト iPS 細胞の創薬プロセスへの応用(2014, 2, 東京)
3. 石田誠一:In vitro 肝毒性評価系の計算毒性学への展開、日本薬学会第 134 年会(2014, 3, 熊本)
4. 奥村 啓樹、鵜飼 茜、佐藤 大介、宮本 智美、三好 一郎、平林 真澄、中村 克徳、松永 民秀:プラストシストインジェクシ

ョンによるラット iPS 細胞由来細胞を持つキメラマウスの作出、日本薬学会第 134 年会(2014, 3, 熊本、30pmL-116S)

5. 小野里 太智、佐藤 大介、小枝 暁子、中村 克徳、松永 民秀:カニクイザル皮膚線維芽細胞からの iPS 細胞の樹立、日本薬学会第 134 年会(2014, 3, 熊本、30pmL-117S)
6. 大手 万里子、佐藤 大介、前田 徹、中村 克徳、松永 民秀:糖原病 Ib 型患者由来 iPS 細胞を用いた好中球モデルにおける PKC を介した NOX2 活性化機序の解明、日本薬学会第 134 年会(2014, 3, 熊本、30pmL-118S)
7. 水口 賢司:データ統合とネットワーク解析による創薬初期研究の支援、第3回シメックスプロテインカンファレンス(2013-10-18、品川プリンスホテル)
8. 水口 賢司:データ統合とネットワーク解析による創薬支援、第9回霊長類医科学フォーラム(2013-11-14、文部科学省研究交流センター)
9. 水口 賢司:創薬の初期研究におけるデータ統合:ターゲットと安全性の評価、第345回 CBI 学会研究講演会(2014-1-9、東京大学山上会館大会議室)
10. 水口 賢司:‘アジュバントゲノミクス’に向けた統合データベースの現状、第7回次世代アジュバント研究会(2014-1-21、千里ライフサイエンスセンター)
11. 水口 賢司:データベースは、創薬初期でのターゲット評価と安全性の予測に役立つか?、MEDALS 第三回データベース講習会(2014-1-24、産総研・関西センター)

G. 知的所有権の取得状況

無し

図 1

生命科学の医薬品開発への貢献

(医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.27(2005) より改変)

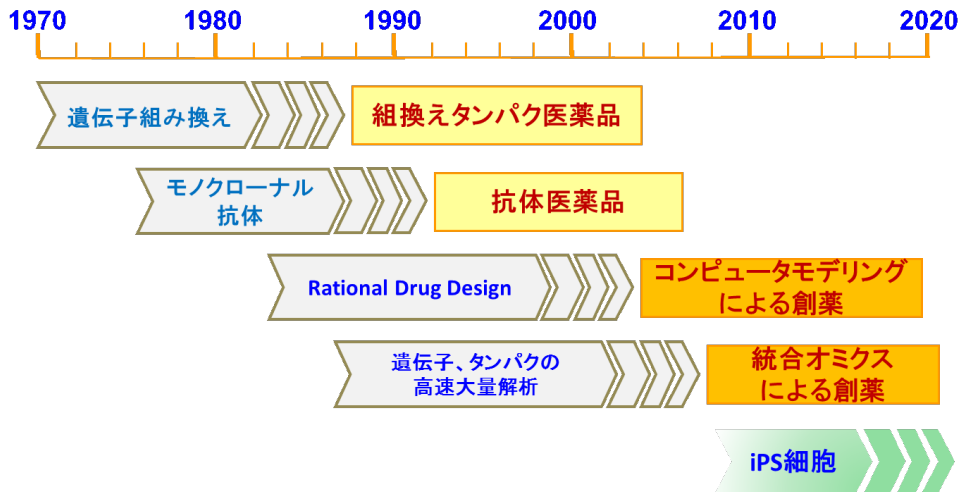
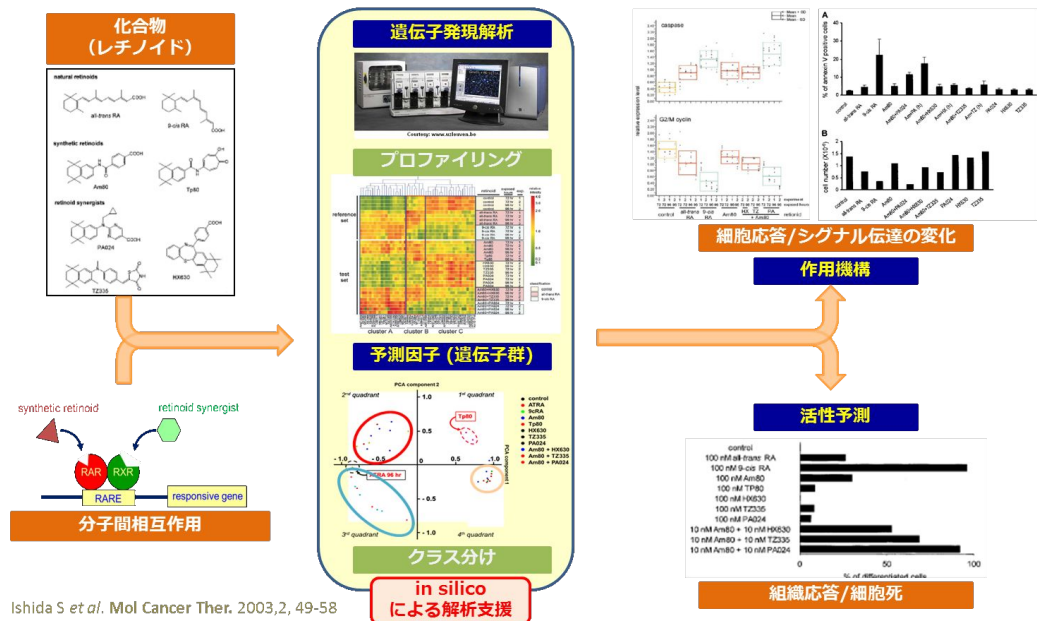


図 2

遺伝子発現情報をもとにした活性予測の例



Ishida S *et al.* Mol Cancer Ther. 2003,2, 49-58

図 3

イメージングサイトメリーによるハイコンテンツアナリシス

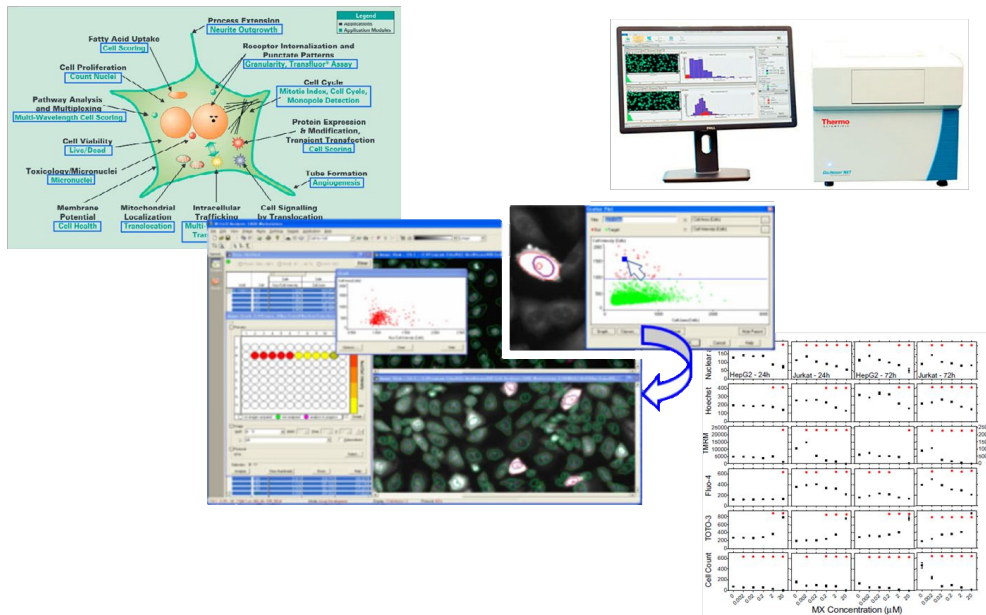


図 4

ヒトiPS細胞由来肝細胞の機能評価 --- 昨年度との比較 ---

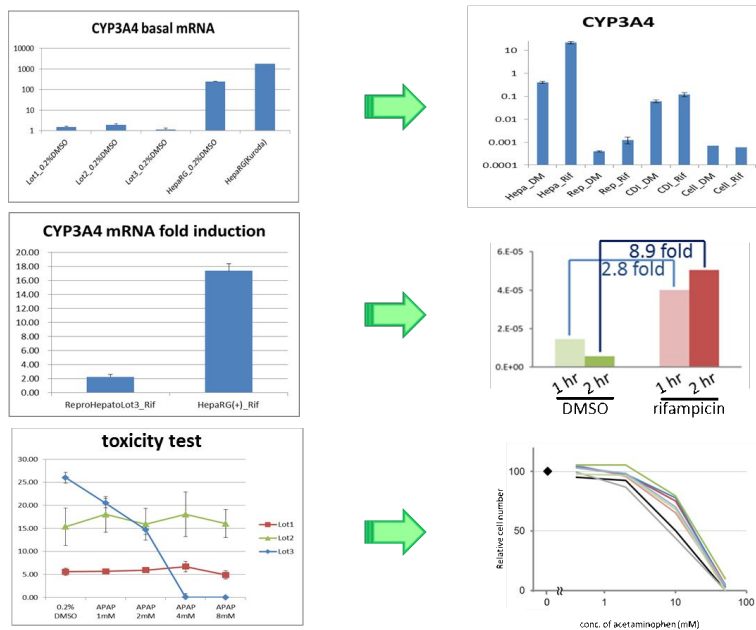


図 5

インフォマティクスを活用した安全性評価の構築

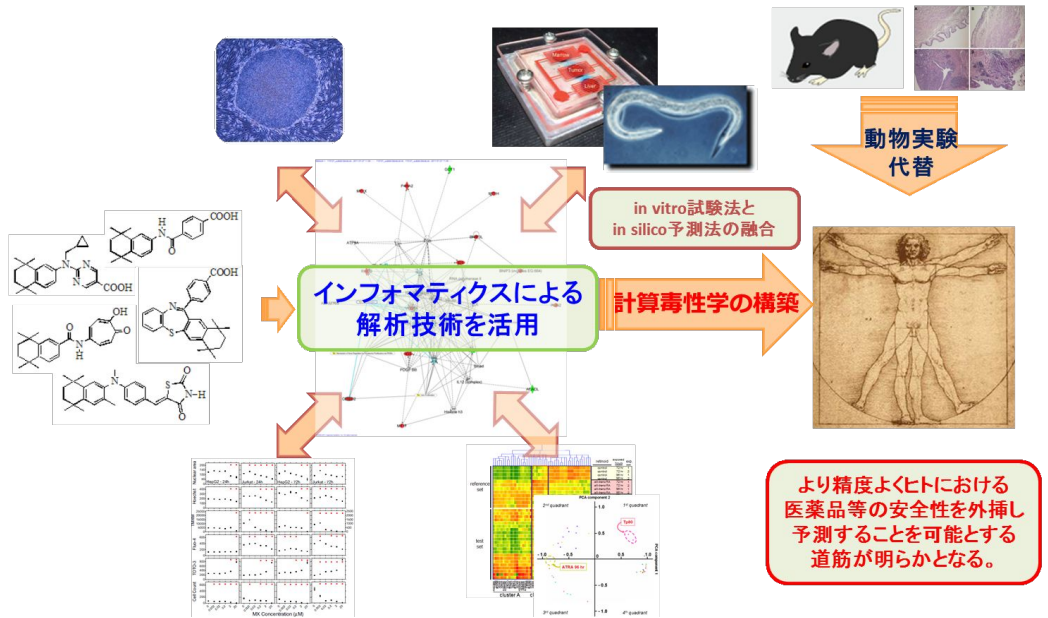
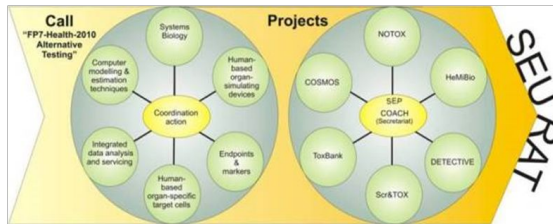


図 8

化学物質の毒性評価を巡る欧米の動向



SEURAT

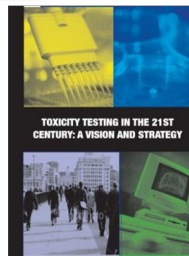


EU化粧品指令(第7次改正):
化粧品に関する動物実験の
禁止を定め、2003年3月に発効

2013年3月11日以降、EU域外を
含め動物実験した製品や、同原
料を配合した製品のEU域内
での販売の全面禁止。



Toxicity Testing in the 21st Century



This 2007 National Academy of Science report envisions a **not-so-distant future** in which virtually all routine toxicity testing would be conducted *in vitro* in human cells or cell lines by evaluating **perturbations of cellular responses** in a **suite of toxicity pathway assays** using **high throughput robotic assisted methodologies**.

図 9

日本における計算毒性学の現状と安全性予測に向けて

- 例えば
“計算毒性学”でGoogle検索をすると …………… 約238件
“computational toxicology”で検索すると… 約72,100件
- 医療情報データベースとin vitro試験系の融合

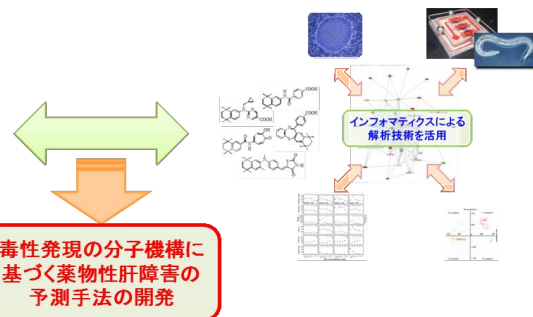
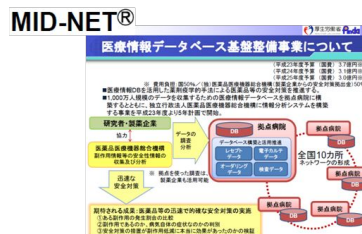
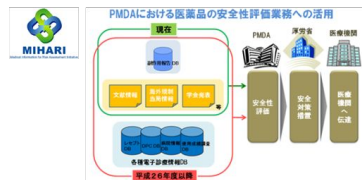


図 10

■「計算毒性学」研究会の設立

2014年3月 CBI学会にて研究会の設立が承認されました

* CBI(the Chem-Bio Informatics society)学会

* 研究会への参加と積極的な活動をお待ち致します

□「計算毒性学」研究会の活動計画(予定)

1. 「計算毒性学」キックオフミーティング

CBI学会の、「CBI夏の合宿2014IN道後」にて実施

日時:2014年8月8日(金)-9日(土)

場所:愛媛県道後温泉

2. CBI学会2014年大会におけるフォーカスセッションにおいて、「計算毒性学」のテーマで討論会設定(10月29日(水))

日時(CBI学会年会):2014年10月28日(火)-30日(木)

場所:東京都江戸川区船堀

□その他の活動予定:「計算毒性学」研究会との連携活動

1. WEB上でのブログ公開(<http://insilicoscreening.blogspot.jp/>)

本ブログでは「計算毒性学」の全体的な討論/質問/意見交換の場を提供

2. 他の関連学会や研究機関との連携模索

「計算毒性学」の関連研究分野である、創薬研究/機能性化合物/環境等、および動物実験代替法関連学会、トキシコゲノミクス等の研究機関との連携模索

✉ 連絡先: contact@insilicodata.com