



Toxicogenomics Project in Japan

# トキシコゲノミクス

---

背景・現状・展望

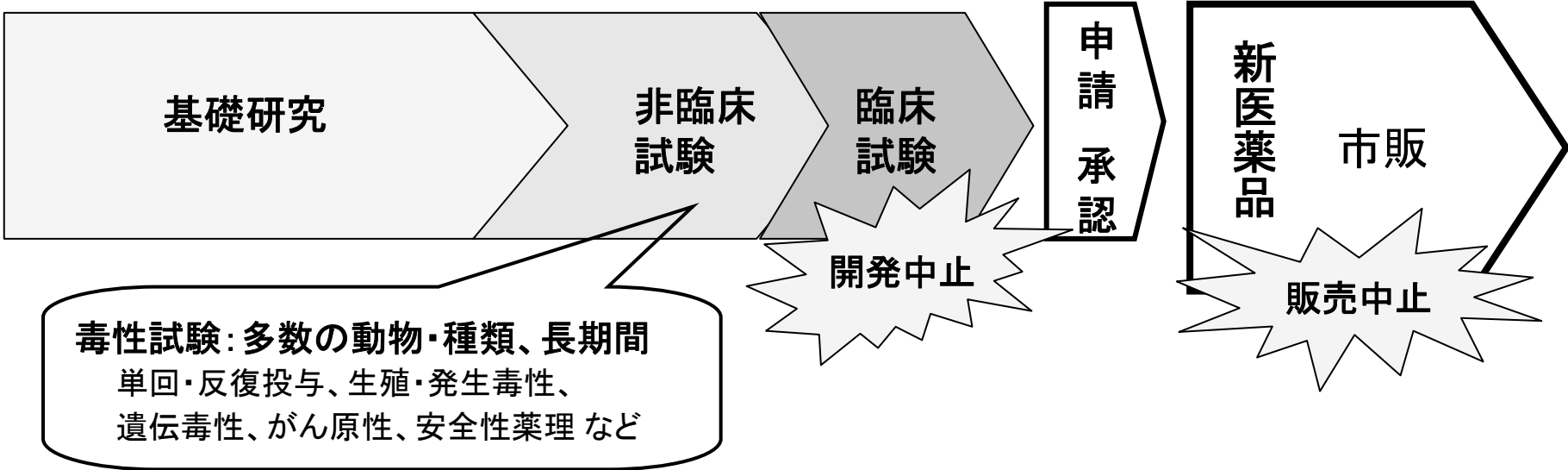
独立行政法人 医薬基盤研究所

トキシコゲノミクスプロジェクト

宮城島 利一

平成19年 3月2日(金)

# 医薬品：研究開発



数多くの医薬品候補化合物が生まれるが、毒性が原因で多くは開発中止



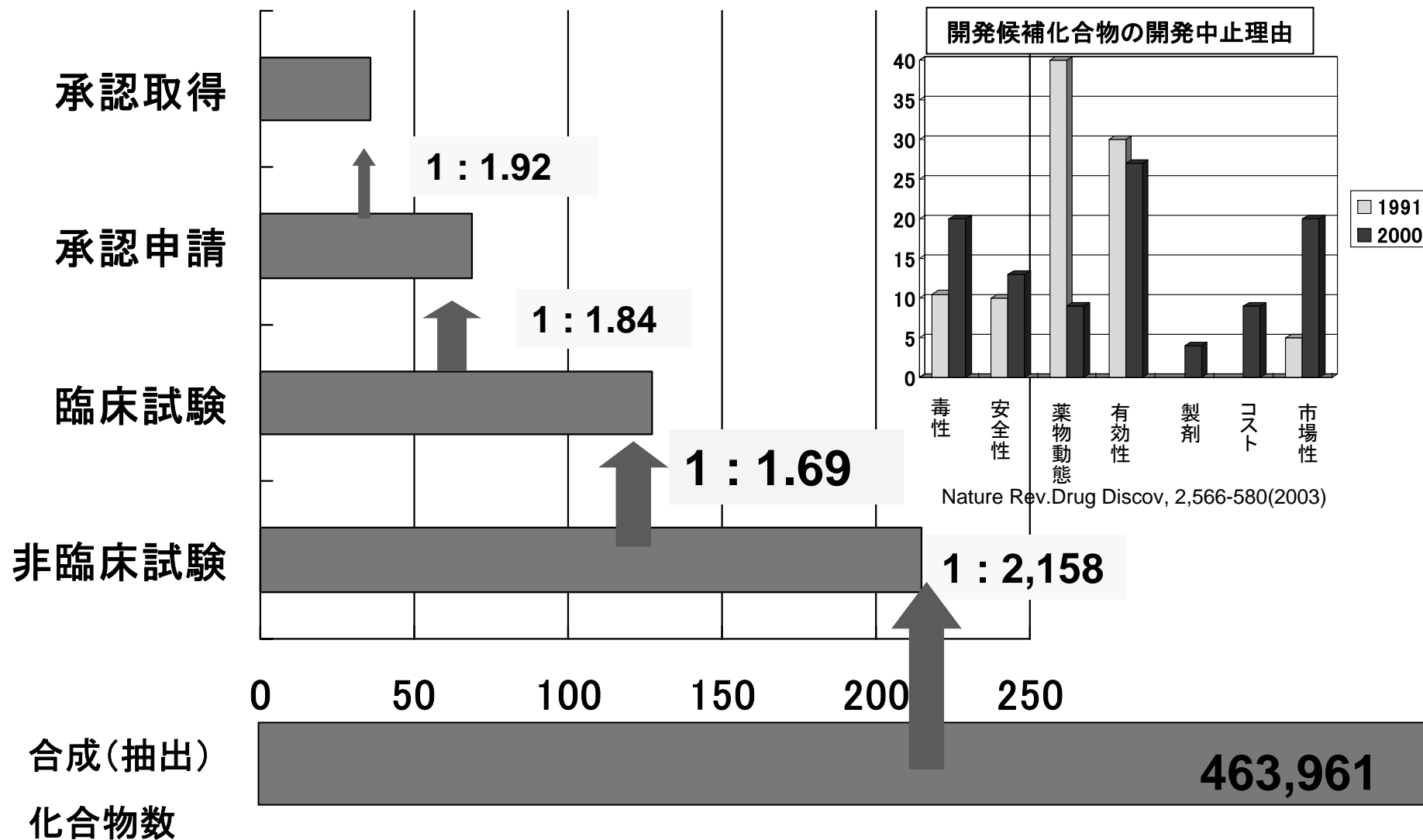
医薬品開発を闇雲に行っても、開発費用・期間が増大



有用な医薬品をより速く開発し、より速く医療の場へ！

安全性予測向上のため、トキシコゲノミクスを活用

# 開発段階別化合物数と承認取得数



# トキシコゲノミクスとは

**トキシコロジー + ゲノム + ミクス**

毒性学

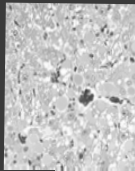
遺伝的情報

包括的手段

医薬品による遺伝子発現の変化を捉えて、毒性を評価・予測する手法

## トキシコゲノミクスの活用

従来の毒性学



毒性発現メカニズムの解明

ラット 共通 ヒト

毒性発現リスクの早期評価・予測  
外挿精度の向上



Human gene  
expression  
profile

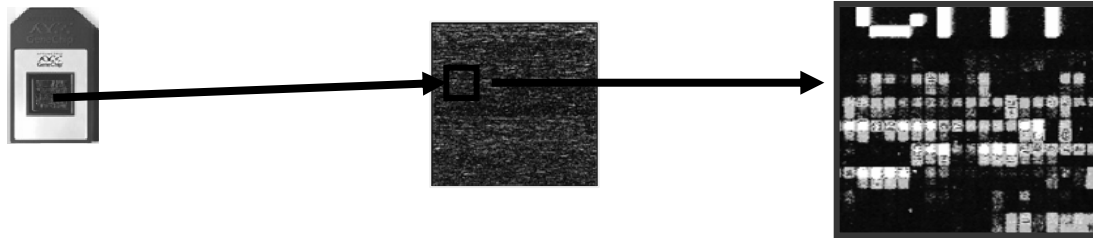
# トキシコゲノミクス研究に必要なもの

## ▪ 大規模な安全性データベースの構築

- 様々な化合物に関する毒性データとそれに対応する遺伝子発現データの蓄積が必要
- 多大な時間と費用が必要

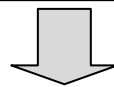
## ▪ マイクロアレイ技術

- マイクロアレイ: 数万個の遺伝子の動きを一度に測定する技術



## ▪ トキシコインフォマティクス

- 毒性学と情報科学との連携



産学官共同プロジェクトが必要

# トキシコゲノミクス・プロジェクト(TGP)

期 間 : 平成14年度(2002)~平成18年度(2006)

研究費(5年間) : 厚生労働科学研究費補助金 27億9500万円

参加企業からの共同研究費 25億8300万円

体 制 : 国立医薬品食品衛生研究所、(独)医薬基盤研究所  
製薬企業(15社)

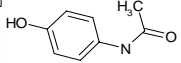
人 員 : 常駐者約30人(企業研究員, 技術員, システム開発員など)

- 目的
- ・毒性データ、遺伝子発現データの集積
  - ・安全性データベースの構築
  - ・安全性を評価・予測するシステムの開発



# トキシコゲノミクス研究の概要


化合物 150化合物



・肝・腎臓で副作用がみられた  
医薬品・化合物

## 毒性試験


*in vivo* 試験



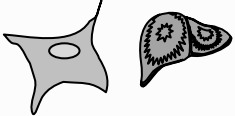
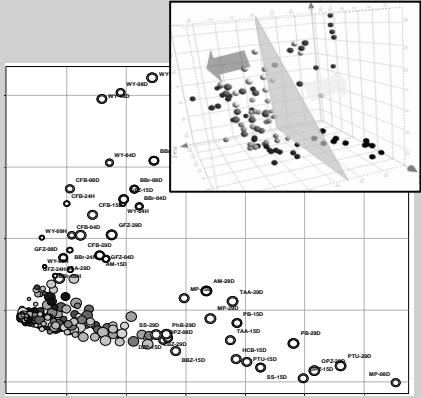
ラット

- ・多様な実験条件を設定
- ・単回投与、反復投与(28日)
- ・豊富な用量設定
- ・対象臓器: 肝臓、腎臓

*in vitro* 試験



ラット: 肝細胞  
ヒト: 肝細胞

安全性評価・予測

文献情報  
動物: 毒性、ヒト: 副作用

毒性データ  
体重、臓器重量、血液学、血液生化学、病理所見

遺伝子発現データ

安全性データベース

## 遺伝子発現解析

- ・同一プラットフォーム
- ・厳密な精度管理



# TGPデータ

データ量・品質：世界最大規模のトキシコゲノミクスデータ

化合物数：150      データ：7億3000万件

## 高品質

- ・同一プラットフォーム
- ・精度管理

## 遺伝子発現データ

マイクロアレイ：>25,000枚

ラット	約 30,000遺伝子
ヒト	約 50,000遺伝子

## データ量

- ・膨大な生データ

### 測定サンプル数

肝臓	ラット	15,000
腎臓	ラット	2,450
肝細胞	ラット	3,600
肝細胞	ヒト	2,050

## 毒性データ

### 毒性データ：

- 体重・臓器重量
- 血液学・血液生化学
- 病理所見
- 病理画像

病理組織標本：50,000枚

## 高品質

- ・GLP準拠
- ・同一プロトコル

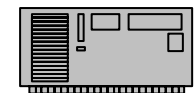
## データ量

- ・豊富な実験条件
- ・膨大な生データ
- ・多様な測定項目
- ・すべての用量・時点でデータ取得

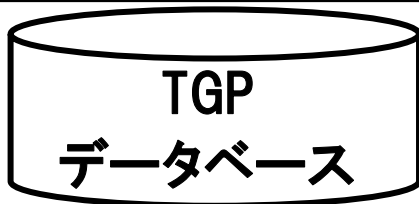
## 文献情報

- 化合物情報
- 遺伝子アノテーション情報

# データ解析・安全性予測



DB用コンピュータ

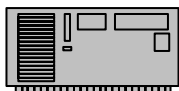


新規化合物の遺伝子発現データ

## データ検索

大規模データベースの毒性に関連する遺伝子情報を効率的な検索・抽出

解析・予測用コンピュータ



## 遺伝子選択

多様で大規模な統計処理

解析

安全性予測

- 用量依存性、経時変化
- 毒性メカニズム・パスウェイ解析

## 安全性予測

単回投与データから長期連投の安全性予測

## 医薬品候補化合物のランク・選択

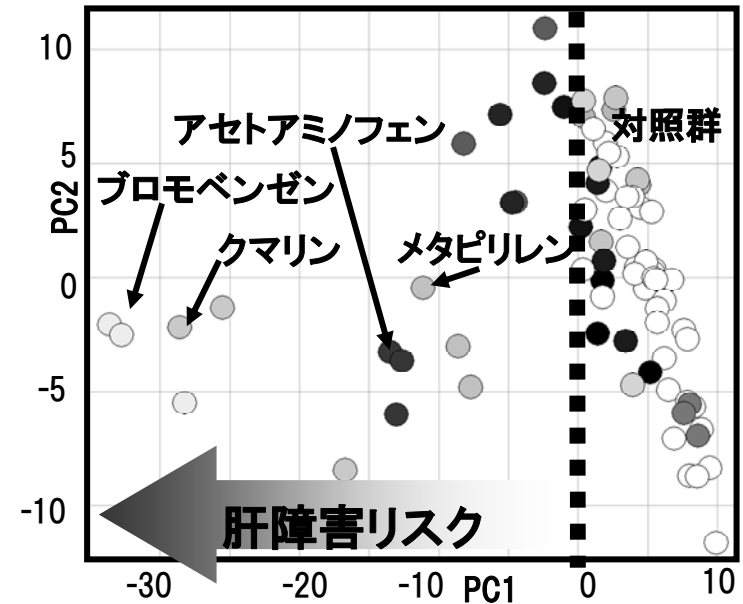
毒性の種類・強さの予測、安全性類似化合物の予測

## *in vivo* – *in vitro*の反応性の比較

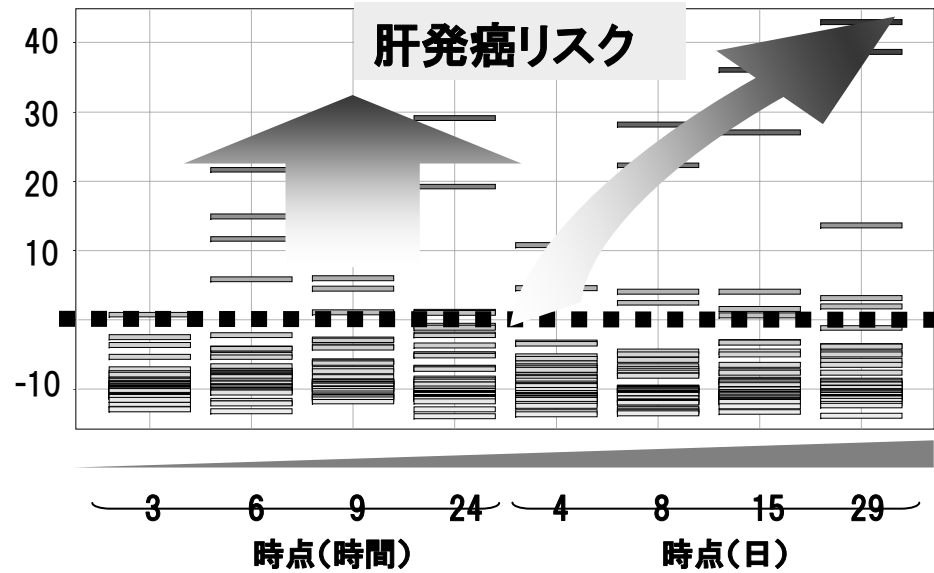
## 安全性バイオマーカーの探索

# TGPデータベースを用いた安全性予測の例

アセトアミノフェン型肝障害の予測  
 バイオマーカー候補: 130遺伝子リスト



非遺伝毒性的肝発癌の予測  
 バイオマーカー候補: 112遺伝子リスト



## 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

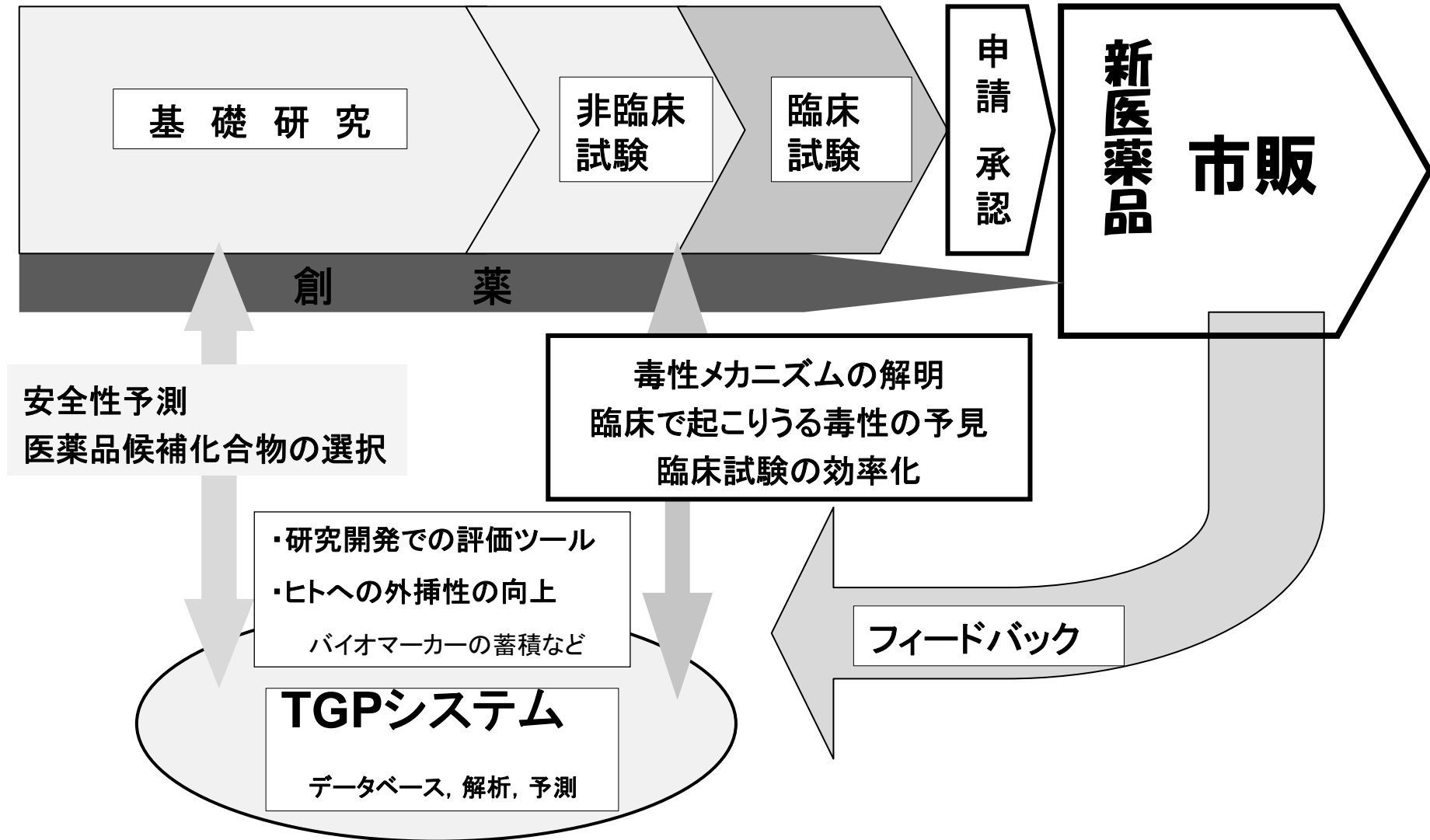
### 欧州

- 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

### 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予定

# 医薬品：安全性研究：より早期，高精度の予測





## トキシコゲノミクスの展望

- 研究開発における評価ツールとして確立  
実験手法およびデータ評価法の標準化
- ヒトへの外挿性を向上し安全性を高める  
安全性バイオマーカーの探索・検証  
毒性メカニズムの解明  
血液の遺伝子発現データ  
プロテオミクス, メタボロミクス

・産学官の綿密な連携による推進