



Toxicogenomics Project in Japan

トキシコゲノミクス

背景・現状・展望

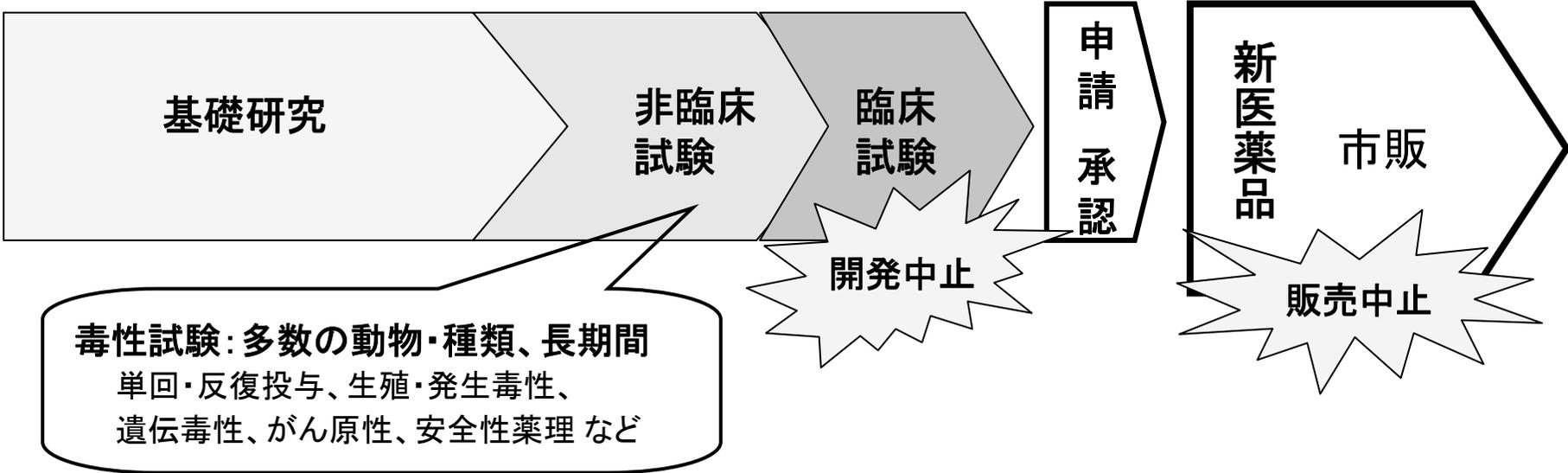
独立行政法人 医薬基盤研究所

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



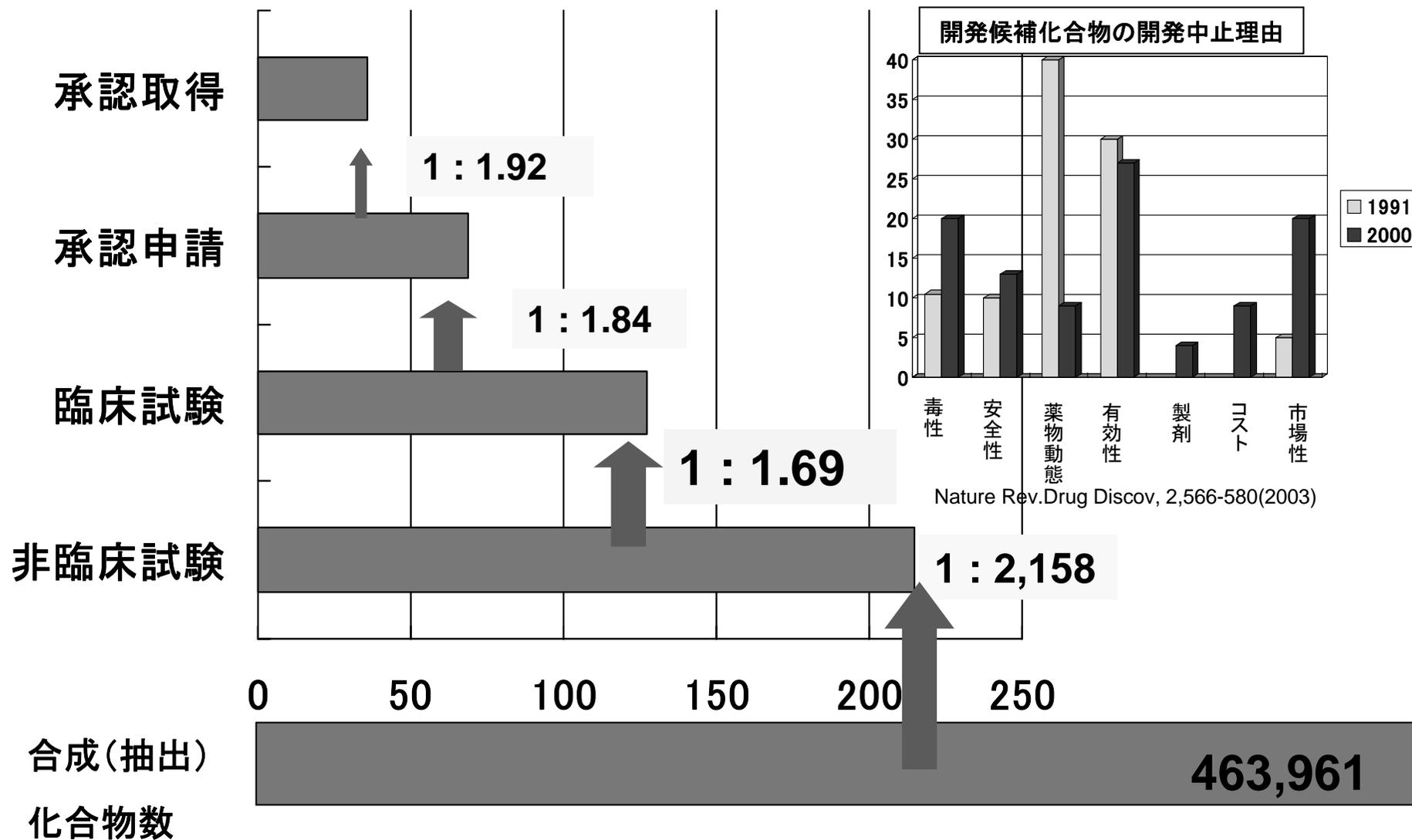
医薬品開発を闇雲に行っても、
開発費用・期間が増大



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

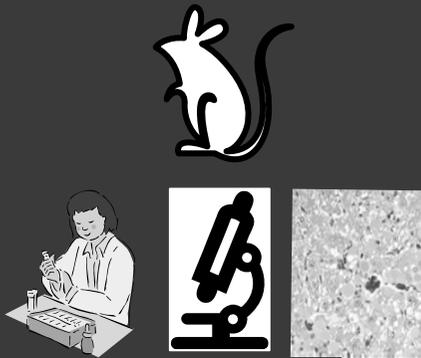
遺伝的情報

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

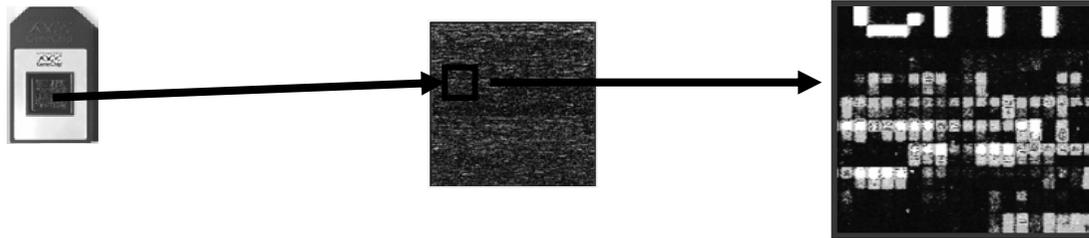
トキシコゲノミクス研究に必要なもの

▪ 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

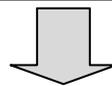
▪ マイクロアレイ技術

- 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)

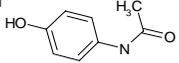
人 員 : 常駐者約30人(企業研究員, 技術員, システム開発員など)

- 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



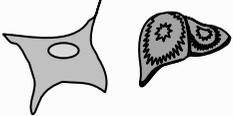
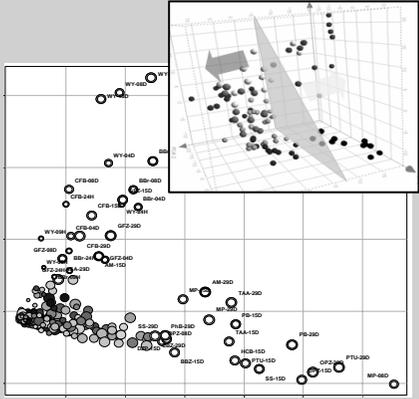
ラット

- ・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

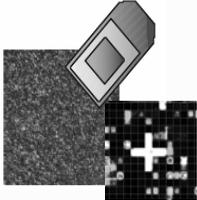
毒性データ
体重、臓器重量、血液学、血液生化学、病理所見

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

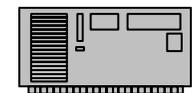
病理組織標本：50,000枚

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

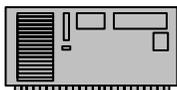


新規化合物の遺伝子発現データ

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

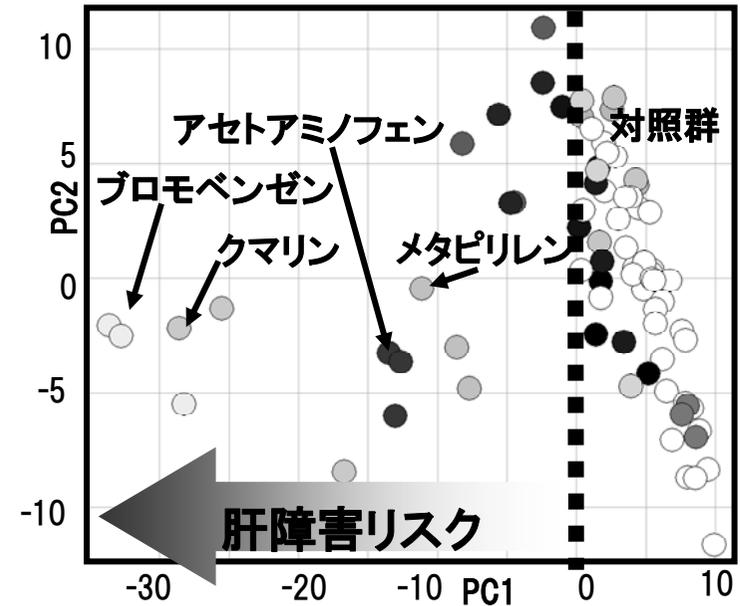
毒性の種類・強さの予測、安全性類似化合物の予測

in vivo – *in vitro*の反応性の比較

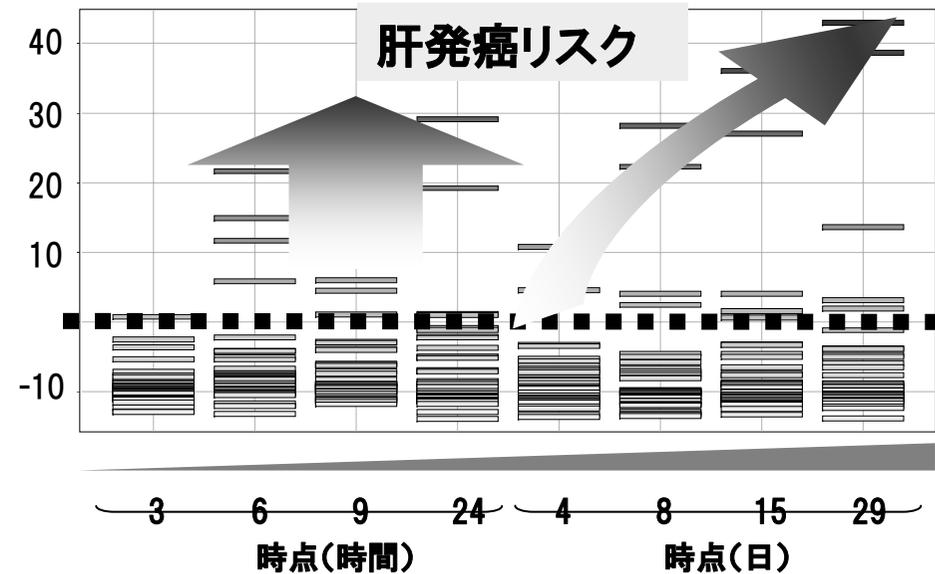
安全性バイオマーカーの探索

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

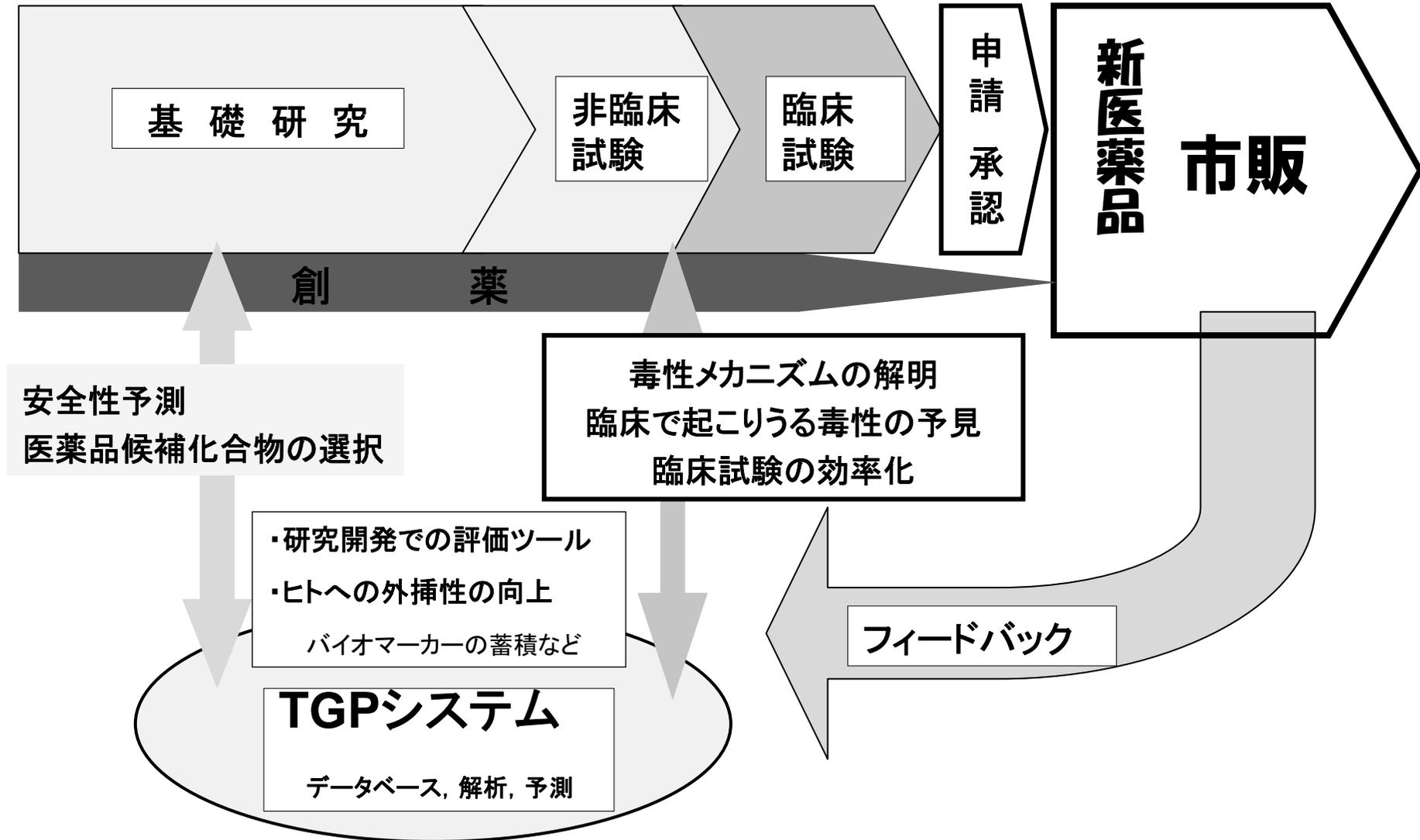
欧州

- 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