

1. 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探索

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

山田 弘

ゲノミクス、プロテオミクスおよびメタボロミクス、いわゆるオミクス技術に関わる基盤科学が革新的に進歩したことに伴い、医薬品開発へのオミクス技術の導入が進んでいる。本講演では、これらの新しいテクノロジーの中からゲノミクス技術に焦点をあて、第 1 期プロジェクトでのデータベース構築、第 2 期プロジェクトの研究活動の中から安全性バイオマーカー探索を取り上げ、その研究成果および応用について紹介する。

平成 14～18 年度に実施した「トキシコゲノミクスプロジェクト」(TGP) では、独立行政法人医薬基盤研究所(基盤研)、国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)および製薬企業 15 社が参加し、毒性情報および遺伝子発現情報などを集積した大規模データベースを構築した。データベースの構築においては、肝臓や腎臓への副作用報告がある医薬品、肝臓や腎臓での副作用発現のために開発を中断あるいは市場から撤退した医薬品に加え、肝毒性・腎毒性を有することが知られている毒性学的モデル化合物や毒性メカニズムが知られている化合物から約 150 化合物を選定し、*in vivo* 系では製薬企業における毒性情報が最も豊富な動物種であるラット(肝臓および腎臓が評価対象臓器)、*in vitro* 系ではラット初代培養肝細胞およびヒト初代培養肝細胞を用い、選定した化学物質を曝露した際の遺伝子発現情報を Affymetrix 社の GeneChip® マイクロアレイにより取得した。また、ラットを用いた実験では、単回投与および 28 日間反復投与を実施し、遺伝子発現の用量相関的变化および経時的变化を確実に捉えるため、単回・反復それぞれ 4 用量・4 時点という十分な用量段階およびサンプリング時間を設定し、全ての用量・時点で、臓器重量、血液学、血液生化学、病理変化等の毒性学データを取得し、データベースに格納した。さらに、プロジェクト活動期間内には、データベースに解析および毒性予測機能を加え、毒性評価支援システム(TG-GATEs: Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system)の開発を行った。

これらの研究成果を発展させるべく、基盤研、国立衛研および製薬企業 13 社は、TGP の継続研究として「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)を平成 19 年度より 5 年計画で開始した。本研究は、TG-GATEs を最大限に活用し、①安全性予測の向上・安全性バイオマーカーの開発、②ゲノミクスデータの応用によるヒトの副作用予測性の向上、③医薬品審査での安全性評価におけるゲノミクスデータの応用の 3 点を達成しようとするものであり、非臨床試験・臨床試験の効率化を目指している。安全性バイオマーカーの開発においては、既に 20 種を越える肝障害および腎障害に係るバイオマーカーを特定している。

医薬品の安全性評価に用いる Mechanistic Tool Box の開発の進展は目覚ましく、ハイスループット且つ網羅的な毒性データの取得を実現するシステムが登場している。将来は、systems biology に係る研究の進展に伴い、生命の挙動を解析し、自動的に生命現象をシミュレーションするような優れた *in silico* システムも登場すると予想される。これら Mechanistic Tool Box の充実に係る研究においても、オミクス技術を応用したバイオマーカー探索研究の成果は重要な役割を担うと考えられる。