

トキシコゲノミクス研究の 現状と展望

住友化学工業(株) 生物環境科学研究所

山田 徹
住田 佳代
斎藤 幸一

Overview of Current State of Affairs and Perspectives on Toxicogenomics.

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Environmental Health Science Laboratory

Toru YAMADA

Kayo SUMIDA

Koichi SAITO

In the field of toxicology, recent advances in genomics research has led to the development of toxicogenomics, a novel research field enabling us to analyze chemical toxicities or side-effects at the level of gene expression. While participating in public toxicogenomics projects, we are also concentrating on in-house toxicogenomics studies to establish novel and efficient toxicological screening methods and to clarify the mechanisms of toxicants. Here, we will review current trends and perspectives on toxicogenomics, including examples from our own research.

はじめに

近年のゲノム研究の進展により、ヒトだけではなくラットやマウスといった実験動物に関するゲノム情報が充実し、毒性研究の分野においてもゲノム技術を取り入れた手法が盛んになってきた。従来から単一遺伝子、あるいは数個の遺伝子の動きを調べ、化学物質の毒性機構を解析する研究が行なわれてきたが、最近の遺伝子情報の膨大な集積と、網羅的に遺伝子の動きを解析できるDNAチップ(DNAマイクロアレイとも言う)の開発により、従来とは全く異なった、次元の高い解析が可能となった。この技術的革新が、トキシコゲノミクスと呼ばれる新しい毒性研究の分野を切り開いた。

当所においても安全性研究の深遠化と高速化を目標に、効率的な医薬品開発のためのスクリーニング系の構築や、毒性発現機構解明を目指して、住友製薬ゲノム科学研究所と共同で、トキシコゲノミクス研究に対して取り組んでいる。また、他機関と共同を形成し、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)のトキシコゲノミクスプロジェクトに対しても積極的に参画している。本稿で

は、トキシコゲノミクス研究の世界的な情勢と展望について概説するとともに、当所の取り組みの一部についても紹介する。

トキシコゲノミクスについて

1. トキシコゲノミクスとは

トキシコゲノミクスとは、トキシコロジー(毒性学)とゲノミクス(ゲノム科学)を合わせた造語であり、化学物質が特定の臓器・組織に及ぼす毒性や副作用を遺伝子レベルで解析する研究のことである¹⁾。広義には、タンパク質の動きを研究するプロテオミクスや、代謝物の挙動を網羅的に把握するメタボノミクスも含むいわゆる「-オミクス」全体を利用した毒性研究を指す場合もある。生体内では常にさまざまな反応が起きているが、この反応を引き起こす源をたどると遺伝子の量的な動き、即ち遺伝子発現の変動に行き着く。生物は外的な変化に対応し生命を維持するために、遺伝子の発現量を変化させ、生体内の反応を様々に制御している。今、生体が化学物質に曝露されたとすると、その化学物質の影響を受け、遺伝子の発現状態が変化する(Fig. 1)。生体の反応

性は再現性がよいため、同じような影響を受ければ類似の遺伝子発現の変動を示すと考えられている²⁾。このような仮定のもと、遺伝子発現の類似性を基礎にして、化学物質の毒性を検知することがトキシコゲノミクスの考え方である。

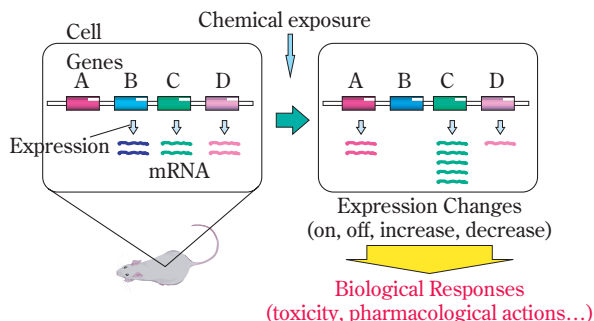


Fig. 1 Gene Expression Changes after the Treatment with Chemicals

2. トキシコゲノミクス研究の進め方

本研究で用いられる手法はパターン認識であり、解析の対象となる遺伝子は機能が必ずしも既知である必要はない。網羅的な解析により、化学物質の毒性・副作用を特徴づける遺伝子群を選択し、そのパターンを把握すればよい。薬理作用を遺伝子発現から解析するファーマコゲノミクスという手法があるが、手法的には違いはない。トキシコゲノミクスとファーマコゲノミクスの違いは、対象としている化学物質の作用が、毒性であるか、あるいは薬理活性であるかの違いだけである。トキシコゲノミクス研究の実際的手法としては、まず種々の毒性作用を持つ化学物質の遺伝子発現を調べてデータベースを作っておく。用いる実験系はラットなどの実験動物の場合もあれば、培

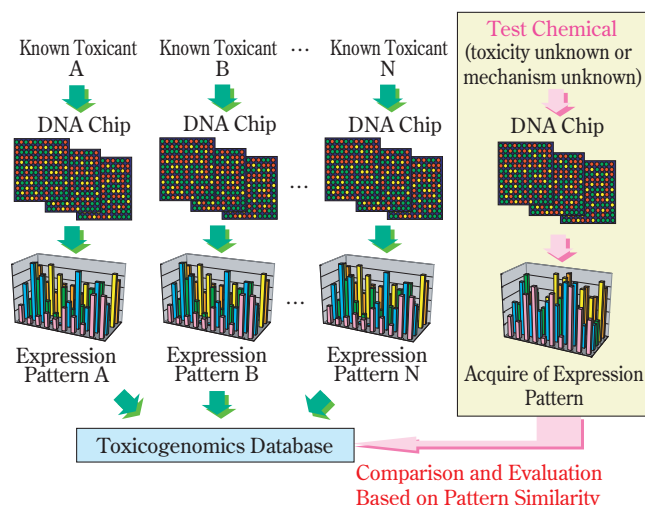


Fig. 2 Representative Method for Toxicogenomics

養細胞を用いたin vitroの系も可能である。次に、新たな化学物質の遺伝子発現を同じ実験条件下で調べ、データベースにある既知化学物質の遺伝子発現と比較する (Fig. 2)。最終的には、データの類似性をもとに化学物質の毒性を判定する。また、既存の文献情報などから、多くの遺伝子は、その性質が良く知られている。従って、データベースがない状況下でも、発現変動を示す遺伝子の性質を調べ、その発現変動の意義が理解できれば、化学物質の毒性を把握することが可能な場合もある。

3. トキシコゲノミクス研究の応用性と支える技術

本研究の利用目的としては、(1)特定の臓器、組織に対する毒性を特徴付けるマーカー遺伝子群の発掘や、(2)これを利用した化学物質の毒性予測スクリーニング系の構築に用いることが挙げられる。また、(3)毒性発現機構が同定されていない化学物質について、その毒性機構を解明する手がかりとして、発現の変動する遺伝子を調べることも用いられる。トキシコゲノミクスの手法を支える技術は網羅的遺伝子発現解析であり、DNAチップがその代表例である。DNAチップの手法に関しては、既報^{3,4)}を参照されたい。トキシコゲノミクス研究では取り扱うデータ量も膨大であり、かつパターン認識や類似パターンの同定・抽出といった操作が解析上不可欠である。このようなデータの整理、保存、解析には情報科学的な手法が必須となってくる。このようにトキシコゲノミクスは従来の毒性学に加えて、ゲノム科学や情報科学を融合した土壌の上に成り立っている研究分野である。

トキシコゲノミクス研究の一般動向

以前から、遺伝子の発現変動を調べ、化学物質の毒性機構の解明に利用する研究が行われてきた。その結果、特定の毒性を持つ化学物質は、特有の遺伝子発現の変動を惹起することが明らかとなった。その後、DNAチップが開発され網羅的な発現解析に時代は移った。この流れの中で、網羅的な遺伝子発現解析の有用性にいち早く着目し、毒性研究への応用を進めたのが米国の国立環境健康科学研究所 (National Institute of Environmental Health Science, NIEHS) および発現解析に特化したベンチャー企業である。以下に現在のトキシコゲノミクス研究の動向について概説する。

1. 公的・非営利研究機関の取り組み

NIEHSは米国国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) の毒性部門の研究機関であり、2000年初めに毒性研究用のDNAマイクロアレイToxChip

を開発し、トキシコゲノミクス研究を開始した。この成果を基にNIEHSは、2000年9月には国立トキシコゲノミクスセンター（National Center for Toxicogenomics, NCT）を組織した⁵。NCTはNIEHS内でのトキシコゲノミクス研究のまとめ役を果たすだけでなく、外部との共同研究を行い、米国におけるトキシコゲノミクス研究の推進役を果たしている。現在、NCTはNIHから3,700万ドルの研究費を獲得し、米国内の5つの公的研究機関と共同で研究コンソーシアムを立ち上げ、トキシコゲノミクス研究を行っている。この研究コンソーシアムを通じて、遺伝子発現実験および解析手法の標準化や解析ツールの開発、種差や用量反応性を考慮した毒性化学物質特異的な遺伝子発現パターンの評価や毒性マーカーの発掘、トキシコゲノミクスデータベースの構築を目指している。この他米国では、食品医薬品安全局（Food and Drug Administration, FDA）傘下の研究機関であるNational Center for Toxicological Researchにおいても医薬品関連のトキシコゲノミクス研究が進められている他、各大学ではそれぞれの研究領域に応じた毒性研究にトキシコゲノミクスの手法を用いている。

欧州ではドイツのFraunhofer研究所の毒性・実験医学研究所がトキシコゲノミクスプロジェクトを進めている。このプロジェクトは州政府等からの資金を基に、医薬品や農薬、典型的な毒性化学物質の初代培養ヒト肝細胞、ラット肝細胞およびラットにおける遺伝子発現データを採取し、データベースの構築を目指している。彼らは2002年度で既に30以上の化学物質のデータを取得している⁶。

産官学が協力する国際NGOの国際生命科学協会（International Life Science Institute, ILSI）では、その環境保健科学研究所において、メカニズムに基づくリスクアセスメントへのゲノミクスの応用研究委員会（通称ゲノミクス研究委員会）を発足させ、トキシコゲノミクスに関する国際的な共同研究を開始した。対象とする毒性は肝傷害、腎傷害および遺伝毒性の3種類で、それぞれワーキンググループを組織し、マイクロアレイ実験を推進した。現在、第一段階の実験とデータ分析は完了し、つい先般その結果が学術誌に発表された⁷。また、ILSIは欧州分子生物学研究所（European Bioinformatics Institute, EBI）と共同でデータベースの開発および分析ツールの開発を行っている。構築されるデータベースは今後公開される予定である。ILSIの共同研究の特徴は、各研究機関が現在利用しているDNAマイクロアレイ/DNAチップのシステムを利用したものであり、各機関まじまじのシステム、解析方法をそのまま統一してデータベースにするというマルチプラットフォームに対応したものである。

我が国においても、現在、トキシコゲノミクス研究が盛んとなってきており、以下に述べるNEDOおよび厚生労働省のプロジェクトでは、欧米に先んじた研究成果が得られつつある。

2. NEDOトキシコゲノミクスプロジェクト

(1) プロジェクトの目的

化学物質の総合的な管理の観点から、化学物質の持つ有害性（ハザード）を評価することは重要である。有害性の評価上、長期毒性（発がん性、催奇形性等）を調べることは重要であるが、多額の費用（1物質当たり2～3億円程度）、長期間（1物質当たり3年程度）および多数の動物を必要とする。このため、評価の迅速化と低コスト化が緊急の課題となっている。本プロジェクトではトキシコゲノミクス研究を応用し、発がん性評価のためのDNAマイクロアレイを開発及び実験手順を策定し、高精度で低コストかつ短期間で発がん性予測手法を開発することを目的としている。目標としては、従来の長期毒性試験に比べてコストを約1/100、期間を1/50～60程度にする新規な予測手法を開発することを目指している。

(2) 組織・運営体制

本プロジェクトは、名古屋市立大学の白井智之教授をプロジェクトリーダーとして、財団法人化学物質評価研究機構、株式会社三菱化学安全科学研究所、および当社が研究共同体を形成し（Fig. 3）平成13年度から5カ年計画で実施している。トキシコゲノミクス研究開発本部に有害性評価システム開発推進委員会（委員長：名古屋市立大学 伊東信行名誉教授）を配し、関連分野の専門家から助言を受けている。

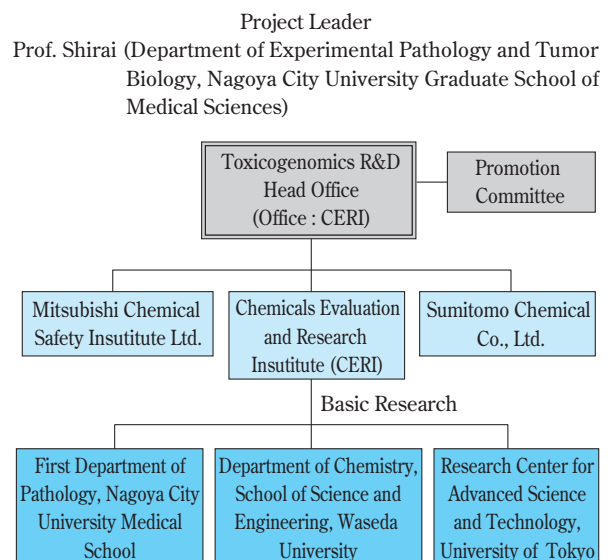


Fig. 3 Organization of NEDO Project

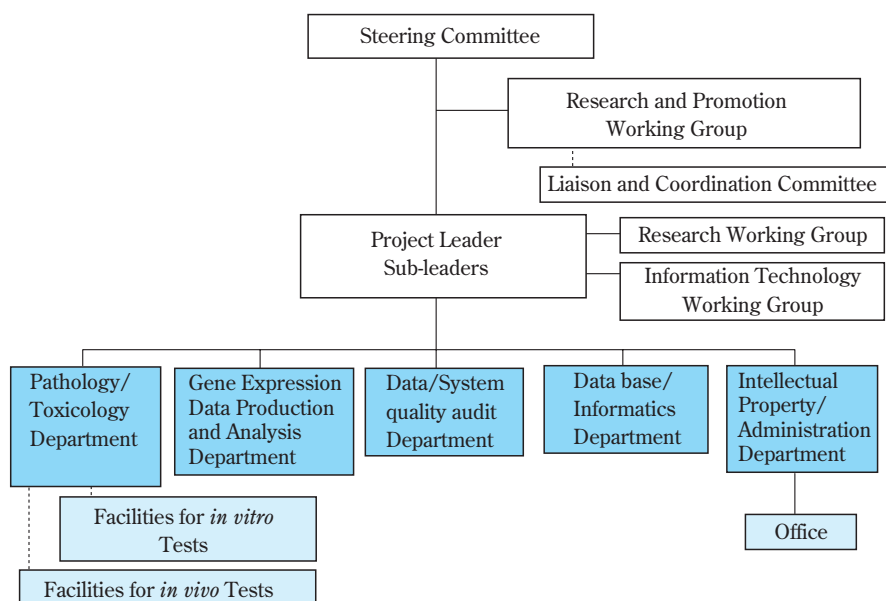


Fig. 4 TGP Project Organization Chart

(3) 研究概要

本プロジェクトの目標として、変異原性及び発がん性の有無が既に判明している化学物質の遺伝子発現プロファイルデータを収集・解析し、発がん性物質に特有の遺伝子発現パターンや特異的マーカー遺伝子を決定することにある。この目的のためにDNAマイクロアレイを自製するとともに、投与方法や、臓器の採材・凍結保存方法などを含む標準プロトコルを確立した。その上でラットに対し化学物質を28日間反復投与し、経時的に採材して遺伝子発現解析を行っている。計画では、合計で約90物質の遺伝子発現プロファイルデータを収集し、血液生化学的検査及び病理組織学的検査の結果と併せて総合的に解析することにより化学物質の発がん性を評価・予測する手法の確立を目指している。また、基礎研究としてタンパク質の発現解析（プロテオミクス研究）、有害性評価の補完情報を収集するためのラット及びヒトの肝細胞を用いた遺伝子発現プロファイルの比較なども行なっている。

3. 厚生労働省トキシコゲノミクスプロジェクト

(1) プロジェクトの目的

新医薬品の候補物質をヒトに投与する前には、種々の非臨床試験によって幾重にも安全性の確認が行われる。しかしながら、それでも実際にヒトに投与した際、予期せぬ副作用が発生することがある。また、副作用の発生頻度が低いために投与規模の比較的小さい臨床試験では見過ごされ、市販後に初めて明らかとなるような副作用もまれに存在する。このような観点から、本プロジェクトでは、ヒトでの医薬品による副作用報告が多い肝毒性および腎毒性を対象に、ど

の化学物質がどの遺伝子に影響して副作用を起こすかを解明することによって、副作用がより少ない医薬品づくりを可能とする安全性の評価・予測システムを構築することを目的としている。

(2) 組織・運営体制

医薬品の安全性予測のための大規模データベース構築は、個々の研究施設、大学、あるいは単独の製薬企業では費用（資金）、時間（期間）の面で困難である。そこで国立医薬品食品衛生研究所と製薬企業17社が共同し、各参加組織が専門知識、人材、コストを出し合って、平成14年度から5年計画でトキシコゲノミクスプロジェクトをスタートさせた。本プロジェクトについては、住友製薬が参加している。組織体制として、インフォマティクス分野担当企業も含めた共同体制をとっている（Fig. 4）。

(3) 研究概要

化学物質をラット、ラット初代肝細胞及びヒト培養肝細胞に暴露した際の標的組織における経時的な遺伝子発現プロファイルを、マイクロアレイを用いて網羅的に解析するとともに、従来型の毒性マーカーについても測定を行なっている。主な標的組織として肝臓・腎臓を設定している。これらの情報を基に毒性データベースを構築する。データベース構築の考え方として、毒性変化に関連して変動する遺伝子群を解析し毒性発現メカニズムを解明すること、および既知毒性物質との発現変動遺伝子群の比較情報から未知化学物質の毒性を予測するという2つの視点をおいている。具体的な目標としては、医薬品を含む約150の化学物質の曝露実験を計画している。インフォマ

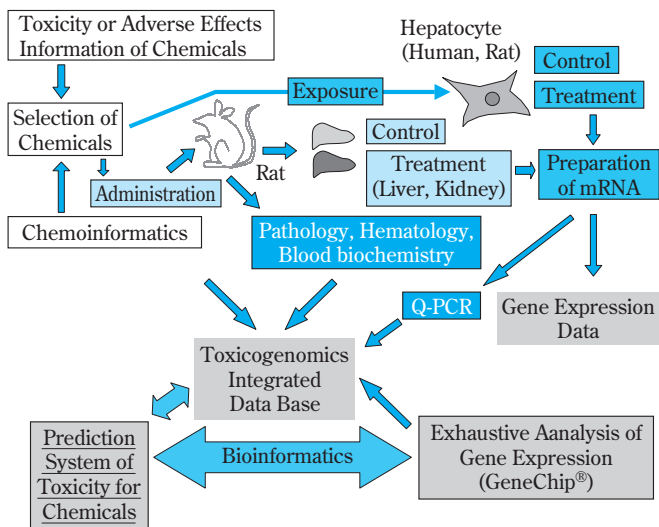


Fig. 5 Schematic Overview of the Project

トキシコゲノミクス技術を活用することにより、創薬研究の早期段階で医薬品候補化合物の安全性を評価・予測するシステムの開発を目指している (Fig. 5)。

4. 製薬企業、ベンチャー企業

公的機関が中心となって実施されているプロジェクトが進行しつつある一方で、米国を中心とした遺伝子発現解析に特化したベンチャー企業がトキシコゲノミクスを事業展開している。その代表例として、Gene Logic 社や Iconix Pharmaceuticals 社などが挙げられる。各社ともそれぞれ特徴をもったトキシコゲノミクスデータベースを構築し、これを基にした毒性予測を事業として行なっている (Table 1)。

欧米の大手製薬企業は、自社独自の取り組みで、あるいは上記ベンチャー企業と共同で、医薬品の開発プログラムにトキシコゲノミクス研究を導入している。初期スクリーニングの段階で *in vitro* の細胞を用いたトキシコゲノミクスを利用し、薬剤の粗いふるい落としをしている。また、リード化合物最適化の後期の段階で、ラットを用いた *in vivo* のトキシコゲノ

Table 1 List of Bioventures concentrating on Toxicogenomics Businesses

Company	Gene Expression Platform	Toxicogenomics Database/Prediction	Features
CuraGen	GeneCalling®	Predictive Toxicogenomics Screen (PTS)	Hepatotoxicity prediction services and contract gene expression profiling
Gene Logic	Affymetrix GeneChip	ToxExpress/ToxSuite/ToxScreen	Reference database subscription and contract prediction services
Iconix	Amersham CodeLink	DrugMatrix	Profiling of structurally-related pharmaceuticals and toxicants (total 2000)

ミクス評価系を利用して、薬剤の最終選抜を行っているようである。この段階では、例えば以前毒性が問題となった化学物質と類似の遺伝子発現パターンを示す薬剤を除外する、といった利用がなされている。彼らの主な関心は肝傷害や腎傷害物質の予測であり、トキシコゲノミクスを用いることで、ドロップアウトのない成功確度の高い薬剤の選抜と、医薬品開発のコスト削減を図っている。

5. データベースの構築状況

トキシコゲノミクス研究は遺伝子発現のパターンを解析することが重要であるから、参照する化学物質の遺伝子発現データベースの良し悪しが研究の鍵を握っている。このため、各研究機関ともそれぞれの研究領域に応じて独自のデータベースを構築している。一方、研究のインフラ整備というべき公的データベースについても徐々に充実が図られてきている (Table 2)。現在データベースの閲覧が可能なのは National Center for Biological Institute (NCBI) の Gene Expression Omnibus (GEO)⁸⁾ および EBI の ArrayExpress⁹⁾ である。これらは遺伝子発現データ全般を一般から収集しデータベース化したもので、トキシコゲノミクス専用ではないが、一部毒性化学物質に係わるデータが記載されている。その他のデータベースについては、現在開発中であり、今後一般に公開される予定となっている。

Table 2 List of Public Toxicogenomics Databases

Constructor	Database	Aim of database construction	Current state
NIEHS	Chemical Effects in Biological Systems (CEBS)	Evaluation for environmental pollutants	Under development
NCBI	Gene Expression Omnibus (GEO)	General gene expression database repository	Open for public through website
EBI	ArrayExpress	General gene expression database repository	Open for public through website
ILSI/HESI	ILSI Microarray Database (IMD)	Multiplatform, for ILSI toxicogenomics project	Available near soon
NCTR	ArrayTrack	Proprietary researches	Limited access at NCTR
Fraunhofer Institute	ToxSAYS	Prediction of pharmaceutical toxicity	Under development
NEDO	(No name)	Carcinogenicity prediction	Under development
MHLW	(No name)	Hepato- and nephrotoxicity prediction	Under development

6. 魚類のトキシコゲノミクス

これまでトキシコゲノミクス研究は哺乳動物、特にラットまたはマウスのげっ歯類を用いた毒性研究が

主に行われてきた。これに加えて、最近、環境毒性や発生毒性を対象とした魚類のトキシコゲノミクス研究が新たな流れとなってきた。魚類の中でもゼブラフィッシュは、大量の個体が取扱いできること、体外受精が容易であること、胚が透明で発生過程や毒性変化を追うことが容易なことなどから、実験系として有望視されている。既に三重大学の田中教授をリーダーとするエンブリオアレキシシステムと呼ばれるトキシコゲノミクスプロジェクトが経済産業省の支援で開始した他、ベンチャー企業のExcelixis社やPhylonix社などがゼブラフィッシュのゲノミクスを手がけている。また、米国環境保護局（Environmental Protection Agency, EPA）がファットヘッドミノールを用いた水系環境影響評価のためのゲノミクス研究に着手したほか、英国ではカレイを用いて環境汚染物質の評価のためゲノミクス研究を行っている機関もある¹⁰⁾。

7. 規制当局の対応

トキシコゲノミクスは未だ発展途上にあるため、現状では農医薬品などの申請データとしては直ちに利用される訳ではない。しかし各規制当局ともその有用性は認識しており、今後規制データとして利用するための評価方法などを現在検討している段階である。

米国EPAは2002年6月25日にゲノミクス研究に対する考え方として、Interim Policy on Genomicsを公表した¹¹⁾。このPolicyの内容は、①ゲノミクス手法の有用性は認めるものの、現時点では毒性との関係は明確ではなく、ゲノミクスデータ単独では判断材料としては不十分であること、②リスクアセスメント目的では、ケースバイケースでゲノミクスデータを考慮すること、③ゲノミクスデータを受け付ける前提として、データの質、代表性、再現性を考慮すること、などである。

同じく米国FDAは、2003年11月3日にファーマコゲノミクスデータ提出に関するドラフトガイダンスを公表し、意見収集を行った¹²⁾。このガイダンスは、トキシコゲノミクス研究も包括するものである。その内容は、①臨床試験や前臨床試験など申請試験の実施の際に理論的根拠として用いられたトキシコゲノミクスデータは、その薬剤の申請の際データ提出が必須、②使用制限等、薬物のラベルに記載する目的でトキシコゲノミクス研究を行った場合にもデータ提出が必須、③これら以外の研究目的で実施したトキシコゲノミクス研究のデータの提出義務はないが、自発的提供を推奨、というものである。本ガイダンスに対するFDAの意図としては、今後の規制方針を形成する上で、広く一般からデータを入手し、データの性質、取扱方法、判断方法などを検討するねらいが含

まれている。FDAはまた、Affymetrix社やAgilent Technologies社などのDNAチップ製造企業と共同研究を行なう一方、Gene Logic社やIconix Pharmaceuticals社のようなデータベース企業と契約し、自らも積極的に情報収集を行なっている。

国内を含めたその他の規制当局に関しては、トキシコゲノミクスに対する見解は現時点では特に公表されていない模様である。

トキシコゲノミクス研究の具体例

当所は経済産業省プロジェクトへの参画以外にも、住友製薬ゲノム科学研究所と共同でトキシコゲノミクス研究を推進している。この研究には当所独自の取り組みに加えて、Gene Logic社の遺伝子発現データベースおよび毒性予測サービスの利用も含まれている。これらを通じて創薬の場における安全性研究の効率化と高速化を目指している。以下に組織傷害性化学物質の遺伝子発現解析の実例を2つ紹介する。

1. マーカー遺伝子の同定

上述したようにトキシコゲノミクスの手法を用いて、特定の臓器、組織に対する毒性を特徴付けるマーカー遺伝子を発掘することが可能である。このマーカー遺伝子の発現変動を調べることにより、これまで適当なマーカーがなく評価が困難であった毒性を検出することや、既存の毒性マーカーよりも早期かつ鋭敏に毒性を捕らえることができると考えられる。我々は生殖器における毒性を評価する目的で、種々の毒性化学物質を投与し生殖器における遺伝子発現を調べた（Fig. 6）。その結果、化学物質の毒性によりホルモン濃度が増減し、その変動と相関して発現が変動する遺伝子（図中ではGene 5）を見出した。この遺伝子は、これらの化学物質の毒性を評価するマーカー遺

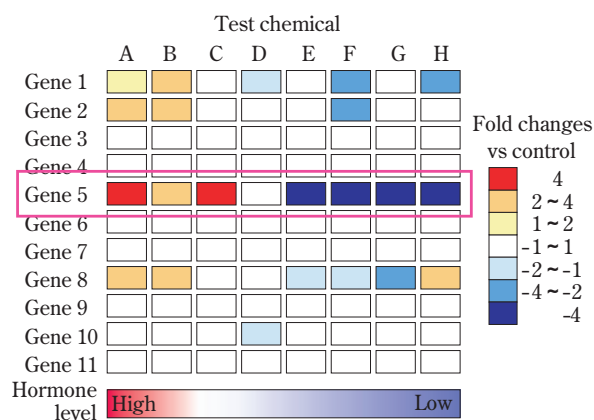


Fig. 6 Marker Gene Identification : Gene Expression Changes in Genital Organ

伝子の候補として期待される。

2. 組織傷害性化学物質の遺伝子発現による評価

医薬品の開発で、ラットなどの実験動物で肝臓、腎臓、心臓や肺などの組織に傷害がみられた場合、薬剤の開発の方針を決定するため、あるいはバックアップ薬剤の創薬研究にフィードバックするために、その発現機構を解明する必要がある。この毒性発現機構の解明の手がかりを得る上で、トキシコゲノミクスの手法は非常に有効である。我々は、種々の組織傷害性を有する化学物質をラットに投与し、その遺伝子発現データを取得した。このデータを解析し、化学物質で特異的に変動する遺伝子を同定した。続いてこれらの遺伝子群の発現データを基に主成分分析と呼ばれる数学的手法を用いて、遺伝子発現パターンの類似性を調べた (Fig. 7)。主成分分析では、類似性の高いデータは図中の3次元空間でお互い近い場所に位置する結果となる。今回の解析の結果、同じ種類の組織傷害性を有する化学物質のデータは、空間上にまとまった傾向を示した。すなわち、類似の組織傷害性を持つ化学物質の遺伝子発現データはお互い類似性が高いことが分かった。以上のことから、遺伝子発現データを基にして組織傷害性を分類できることが示唆された。

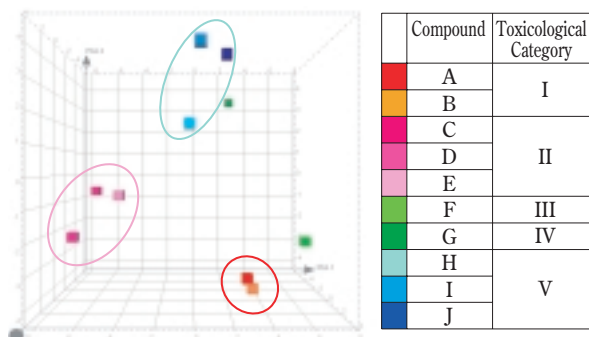


Fig. 7 Evaluation of Organ Toxicity with a Toxicogenomic Method
–Principal Component Analysis of Gene Expression Data–

トキシコゲノミクス研究の直面する課題

トキシコゲノミクスは発展途上の研究分野であるために、克服しなければならない課題・問題点がある。考えられる問題点を以下に列記する。

1. データの互換性

どのような方法で遺伝子発現データを取得するかによって、データの性質が微妙に異なるという問題がある。端的に言えば、使用するDNAチップの種類により、

得られるデータに偏りが生じることが分かっている。従って、異なる手法、DNAチップを用いて得られたデータを比較する際には慎重に行なう必要がある。また、他者とデータをやり取りする際の基準がなく、互換性を確立することが大きな問題となっている。データやり取り時の標準については、Microarray Gene Expression Data Society (MGED) と呼ばれる国際的な団体が、MIAME-Tox という基準を発表しており¹³⁾、今後これが世界標準となる可能性がある。

2. データの解析方法

マイクロアレイで得られるデータは膨大であり、既存のデータ解析法では対応が困難となっている。また、遺伝子情報についても、名称すら付与されていないものや、機能未知の遺伝子等、現時点では数多く存在する。これら遺伝子の発現変動の意義を考えると不可能であるため、情報科学的な手法により解析を行なう必要がある。

3. 評価方法

毒性を評価する上での遺伝子発現データの評価方法が、現時点では全く確立されていない。毒性学的に意義のある遺伝子発現とは何かといった定説はまだなく、また、無影響量の考え方を含む既存の毒性学との相関性などの情報は限られている。現時点では機能未知や毒性学的に問題ないとされた遺伝子の発現変動が、将来、重篤な毒性に関わっていると判明する場合もあり得る。このような状況を想定すると、遺伝子情報が十分ではない現状で安全性をどう担保すべきかという問題に直面する。トキシコゲノミクスデータを規制当局への申請・登録用のデータとして利用可能となるためには、以上のような問題点をひとつずつ解決し評価法を確立する必要がある。

おわりに

トキシコゲノミクス研究の世界的な情勢について、当所での取り組み事例を含めて概説した。上述した課題はあるものの、トキシコゲノミクスは有望な手法である。毒性を早期に効率的に予測する手法として期待が高いほか、毒性機構の解明研究にも有効性を発揮すると考えられている。また、これまで毒性学上の大きな問題であった種差の問題や、前臨床試験データと臨床試験データの橋渡しについても、遺伝子という共通言語をもとにして問題を克服できる可能性も高い。データベースの構築に時間を要する点や、企業のデータは秘密保持の観点から公にされないなどの理由で、現時点では公表されるデータが少なく、期待先行の面が多分にある。しかしながら、技術的

な課題や評価に関する問題点については、今後の研究の進展により次第に解消されていくと思われる。また、解析装置やDNAチップ、マイクロアレイの価格低下が更に進むことにより、トキシコゲノミクス研究は一層普及すると考えられる。その一方で、現在進行中や今後新たに始まるであろう公的プロジェクトにより、閲覧可能なデータベースが構築され、公的な情報インフラが次第に整備されてゆくであろう。

最近、種々の生命現象を分子ではなくシステムで捉えようとするシステムズバイオロジーの考え方が注目を浴びている¹⁴⁾。網羅的な遺伝子発現解析、即ち狭義のトキシコゲノミクスに加え、プロテオミクスやメタボノミクスの情報を融合することで、この取り組みを毒性学に応用することは十分可能となると思われる。この流れのなか、実験的手法、情報科学の手法がますます深化し、毒性から生じる生体の影響をより総合的に調べるのが可能となり、毒性学は飛躍的な発展を遂げるであろう。当社としても、参画中の国家プロジェクトに今後とも積極的に関わっていくとともに、社内での研究を推進し、医薬品を含めた化学物質の安全性研究に活用してゆく予定である。

引用文献

- 1) E. F. Nuwaysir, et al. : *Mol. Carcinog.*, 24, 153 (1999)
- 2) K. T. Morgan : *Toxicol. Sci.*, 67, 155 (2002)
- 3) 小島, 木村 : 住友化学, 2003- II, 4 (2003)
- 4) J. A. Kramer & K. L. Kolaja : *Expert Opin. Drug Saf.*, 1, 275 (2002)
- 5) R. Tennant : *Environ. Health Perspect.*, 110, A8 (2002)
- 6) Fraunhofer Institut Toxicologie und Experimentelle Medizin : *Jahresbericht 2002*, 29 (2002)
- 7) W. Pennie, et al., *Environ. Health Perspect. Toxicogenomics*, 110, 417 (2004)
- 8) R. Edgar, et al. : *Nucleic Acids Res.*, 30, 207 (2002)
- 9) A. Brazma, et al. : *Nucleic Acids Res.*, 31, 68 (2003)
- 10) J. D. Williams, et al. : *Aquat. Toxicol.*, 65, 141 (2003)
- 11) Environmental Protection Agency : <http://www.epa.gov/osp/spc/genomics.pdf> (2002)
- 12) Food and Drug Administration : *Federal Register*, 68, 62461 (2003)
- 13) MGED Tox working Group : <http://www.mged.org/Workgroups/tox/tox.html> (2001)
- 14) A. Bugrim, et al. : *Drug Discov. Today*, 9, 127 (2004)

PROFILE



山田 徹
Toru YAMADA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員 薬学博士



齋藤 幸一
Koichi SAITO

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 工学博士



住田 佳代
Kayo SUMIDA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員 農学博士