

毒性学

毒性の高精細解析に向けてのトキシコゲノミクス

Toxicogenomics for high-resolution toxicology

毒性学は生体と化学物質との相互作用を研究する分野であり、目的は“ヒトの安全”である。日常遭遇する化学物質(医薬品や食品を含む)が摂取された際の安全性を担保するため(毒性評価)に、実験動物の毒性所見をヒトに外挿することが行われてきた。これは実験動物もヒトも基本的に同等の生体反応を示すという前提に基づいている。そして呼吸鎖阻害、DNA損傷、活性酸素種生成など、非特異的な標的がおもな対象となってきた。これに加え、現在の分子毒性学は、生体反応メカニズムに踏み込み、受容体、転写因子などとの選択的結合によるシグナル伝達障害など標的特異性の高いものや、エピジェネティックな遅延影響などを対象とするようになり、基礎分子生物学と直結する時代に入っている。

医薬品の開発ストラテジーも標的特異性が高いものを追うものとなっており、医薬品審査行政の面からも同じことが毒性学に要求されている。そしてヒトボランティアに対するバイオ医薬品の微量投与が全員をICU送りにした最近の事件は、種差を含む分子毒性評価の重要性とその現状を示していると考えられる。また、インターネット上にはバイオ医薬品紛いの効能を謳いあげるサプリメントやダイエット/健康食品が氾濫している。これらについても場合によっては医薬品と同等の慎重さをもって評価にあたる必要がある。

胎児や子どもといった、ボランティアによる毒性評価がほとんど不可能と思われる対象のみならず、ヒトの安全のための毒性学には今後とも動物実験が必要であると考えられ、その高精度化のひとつの手段としてトキシコゲノミクス

は必須であるとの認識に変わりはなく、著者らは定量PCRやマイクロアレイから細胞1個当りのmRNAコピー数を得るPercellome法¹⁾と、そのデータ解析のためのMillefeuilleシステムを開発し、この3年間でマウス肝を中心とした約90化合物(毒性学的情報の豊富なもの)の単回曝露による初期応答遺伝子データベースを構築するとともに、シックハウス症候群を考慮した低用量域での吸入トキシコゲノミクス、発生毒性についての胎児トキシコゲノミクス、また*in situ* hybridizationによる局在確認系を立ち上げた。今後の3年間で、反復曝露による慢性毒性、および、多臓器間の関連性を検討する研究を行う。

III 今後の課題

トキシコゲノミクスの有効性がいまだに発揮されていないのかんばしくない評価を耳にすることがある。しかし、著者らの経験から、それには、すくなくとも2つの解決可能な理由があると考えられる。

第1に、mRNAの変動は、思いのほか速いので、いままで以上に実験の管理を厳重にしなければ有意なデータが得られない点である。マウス肝で有意に発現する12,000(いずれかの時点で3コピー/細胞以上)の遺伝子のうち、概日変動を示す遺伝子が3,600以上あり、激しい遺伝子では数十倍以上の発現差がみられる。まず、動物飼育施設の明暗サイクルを2週間以上一定に保ちマウスの概日リズムを安定化する。そのうえで、マウスに検体を投与する時刻、および、サンプルを採取する時刻を±30分以内に限定することで始めて正確なデータが得られ

る。肺や腎も同様の注意が必要である。第2に、蛋白、とくにリン酸化をはじめとする蛋白合成を伴わない早い反応とのリンケージが取れないとの指摘である。この問題点についてもPercellome法を用いた高精度解析によって間接的ながら解決策を提供できることが示されつつある。すなわち、リン酸化により制御される転写因子の働きが、時間差はあるものの、その遺伝子発現の変動として捕捉されている。

III おわりに

従来の毒性学に対してのトキシコゲノミクスは、たとえ話としては光学顕微鏡に対しての電子顕微鏡のような立場にある。すなわち、より高精度な情報を得る手段であるため、いままでの実験設計と精度では不十分な場合がある。そして真の実用化には“新しい教科書”を書く時間が必要であることも事実である。一方で、電子顕微鏡と異なるのは網羅的かつ膨大なデジタル情報が得られる点であり、インフォマティクスの助けが必須な理由である²⁾。分子毒性学の実用化のために、トランスクリプトームデータを相互に直接比較できるPercellome法の特徴を生かしたコンソーシアムの構築をめざし、共同研究を含めたさまざまな生体反応研究を進めているところである。臨床の最先端から分子生物学の最先端まで連携をさらに広げる際のひとつのきっかけとなれば幸甚である。

(厚労科研費 H13-生活-012, H13-生活-013, H14-トキシコ-001 および H15-化学-002)

- 1) Kanno, J. et al.: “Per cell” normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays. *BMC Genomics*, 7: 64, 2006.
- 2) Matsumoto, S. et al.: Mass Distributed Clustering: A New Algorithm For Repeated Meas-

measurements in Gene Expression
Data. *Genome Informatics*, **16**
(2) : 183-194, 2005.

菅野 純 / Jun KANNO
国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物
試験研究センター毒性部