

# プロジェクト概要説明資料（公開）

- I. 事業の位置付け・必要性
- II. 研究開発マネジメント
- III. 研究開発の成果
- IV. 実用化の見通し

NEDO 環境部

# 本日の説明内容

## AM 概要

- I. 事業の位置づけ・必要性
- II. 研究開発マネジメント  
(NEDO 西川)

資料6

- 研究開発項目A  
培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

- III. 研究開発成果
- IV. 実用化の見通し  
(田中PL)

資料6

- 研究開発項目B-2  
28日間反復投与試験結果と相関する  
遺伝子発現データセットの開発

- III. 研究開発成果
- IV. 実用化の見通し  
(渡辺PL)

資料6

## PM 詳細

- 研究開発項目A  
培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

### III. 研究開発成果の詳細説明

- ・発がん性予測試験法 (食薬センター 佐々木)
- ・催奇形性予測試験法 (住友化学 齊藤)  
(鎌倉女子大 秋田)
- ・免疫毒性予測試験法 (東北大学病院 相場)
- ・基盤技術 (産総研 近江谷)
- IV. 実用化の見通しの詳細説明 (田中PL)

資料7-1-1~5

- 研究開発項目B-2  
28日間反復投与試験結果と相関する  
遺伝子発現データセットの開発

- III. 研究開発成果の詳細説明 (渡辺PL)
- IV. 実用化の見通しの詳細説明 (渡辺PL)

資料7-2

# I. 事業の位置づけ・必要性

# II. 研究開発マネジメント

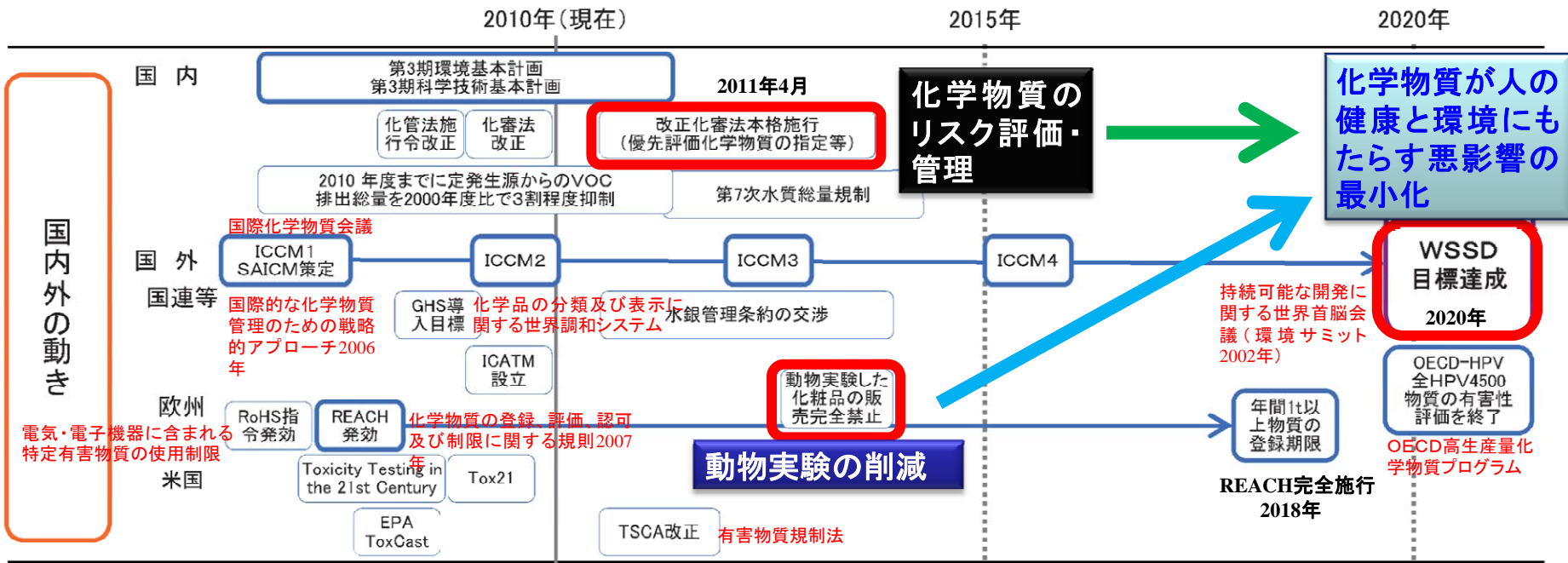
# I. 事業の位置付け・必要性 背景

## 背景：化学物質管理の世界的な進展

### 化学物質総合評価管理分野の導入シナリオ

目標

- 行政、企業等による化学物質の科学的なリスク評価とその評価結果を踏まえた化学物質の使用
- 行政、企業、国民等間のリスクコミュニケーションを通じた化学物質管理についての理解促進
- 化学物質の排出削減が進むことによる、環境負荷の低減への寄与、国民の健康の保護と生活環境の保全
- 日本の産業の国際競争力の強化



# I. 事業の位置付け・必要性 背景

## OECDの環境健康安全(EHS)プログラム

### ●化学品プログラム

#### ◆国際調和と役割分担

#### ・テストガイドライン

- ・優良試験所基準 (GLP)
- ・データの相互受入れと非加盟国の参加
- ・新規化学物質
- ・既存化学物質 ~ HPVプログラム
- ・有害性の分類と表示の調和 ~ ILOと共同でGHSを策定

国際標準化の  
推進

国内外の関係法令  
での新試験法活用

#### ◆意志決定のためのツール

- ・定量的構造活性相関 (QSAR) ~ Application Toolboxを開発
- ・暴露評価 ~ 排出シナリオ文書の作成
- ・リスク管理と持続可能な化学

### ●その他のプログラム

- ・PRT R
- ・農薬
- ・バイオサイド
- ・化学事故
- ・バイオテクノロジーにおける規制の調和
- ・新規の食料・飼料の安全性
- ・工業ナノ材料の安全性

# I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性

## ● 国の政策

### ○ 第3期科学技術基本計画の分野別推進戦略

(平成18年3月、総合科学技術会議)

◆ 環境分野 → 重要な研究開発課題「多様な有害性の迅速な評価技術」

～ 正確で迅速な有害性評価を可能にする新技術

・ 新手法を開発する

◆ エネルギー分野 → 重要な研究開発課題「石油精製・利用技術」

～ 多様化する石油精製物質等に対応して、簡易で迅速に有害性（発ガン性等）を評価可能な技術等を開発する

## ● 経済産業省の政策

○ 産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質政策基本問題小委員会  
中間取りまとめ（平成18年12月／平成19年3月）

○ イノベーションプログラム基本計画（平成20年4月）

◆ 環境安心イノベーションプログラム基本計画

◆ エネルギーイノベーションプログラム基本計画

○ 技術戦略マップ2010（平成22年6月）

◆ 化学物質総合評価管理分野

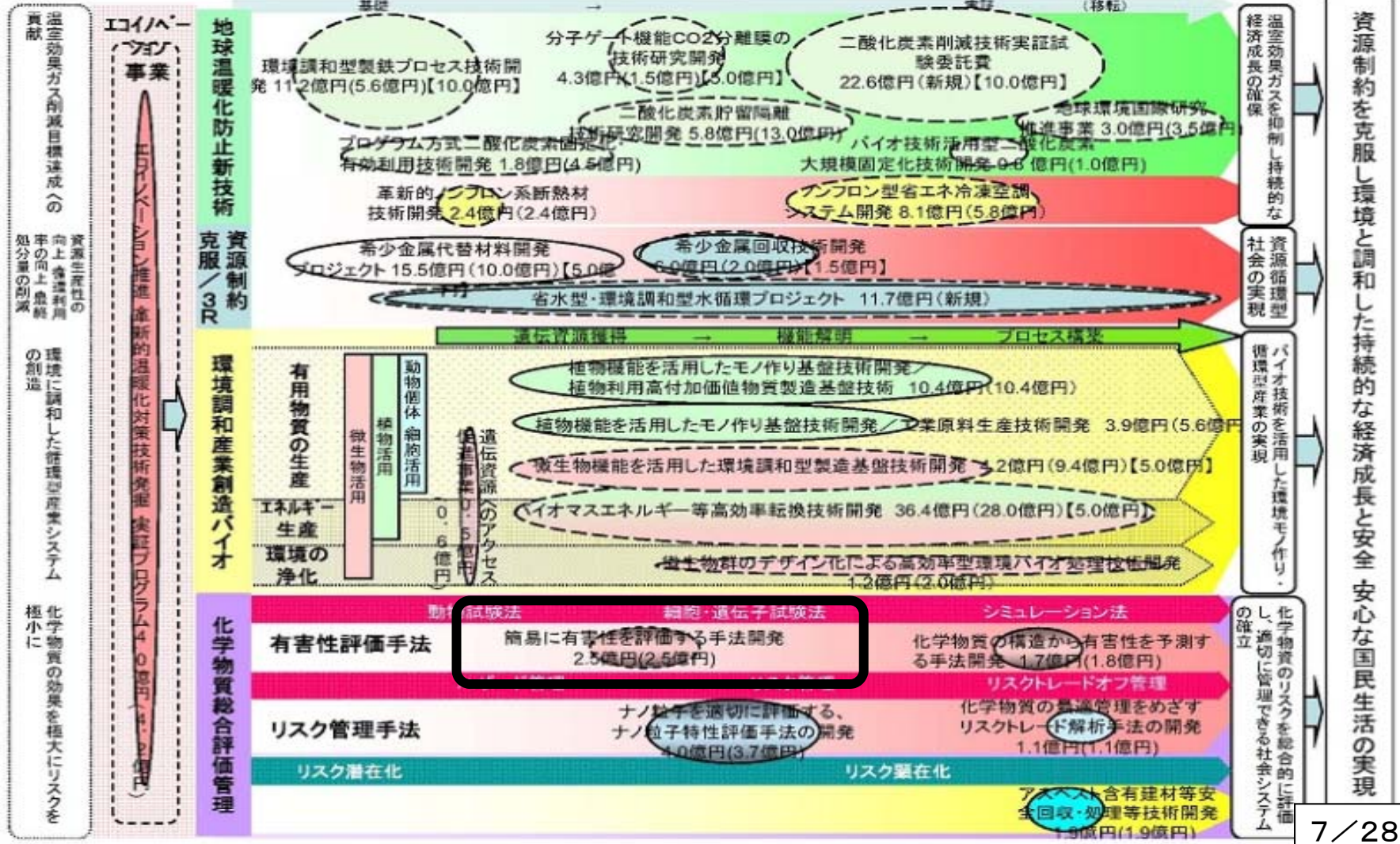
「発がん性、生殖毒性、神経毒性等、高コスト・長期を要する毒性の  
高度な評価手法」として（in vitro: 簡易、ハイスループット／in vivo: 高速）

# I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性

## 5. 環境安心イノベーションプログラム

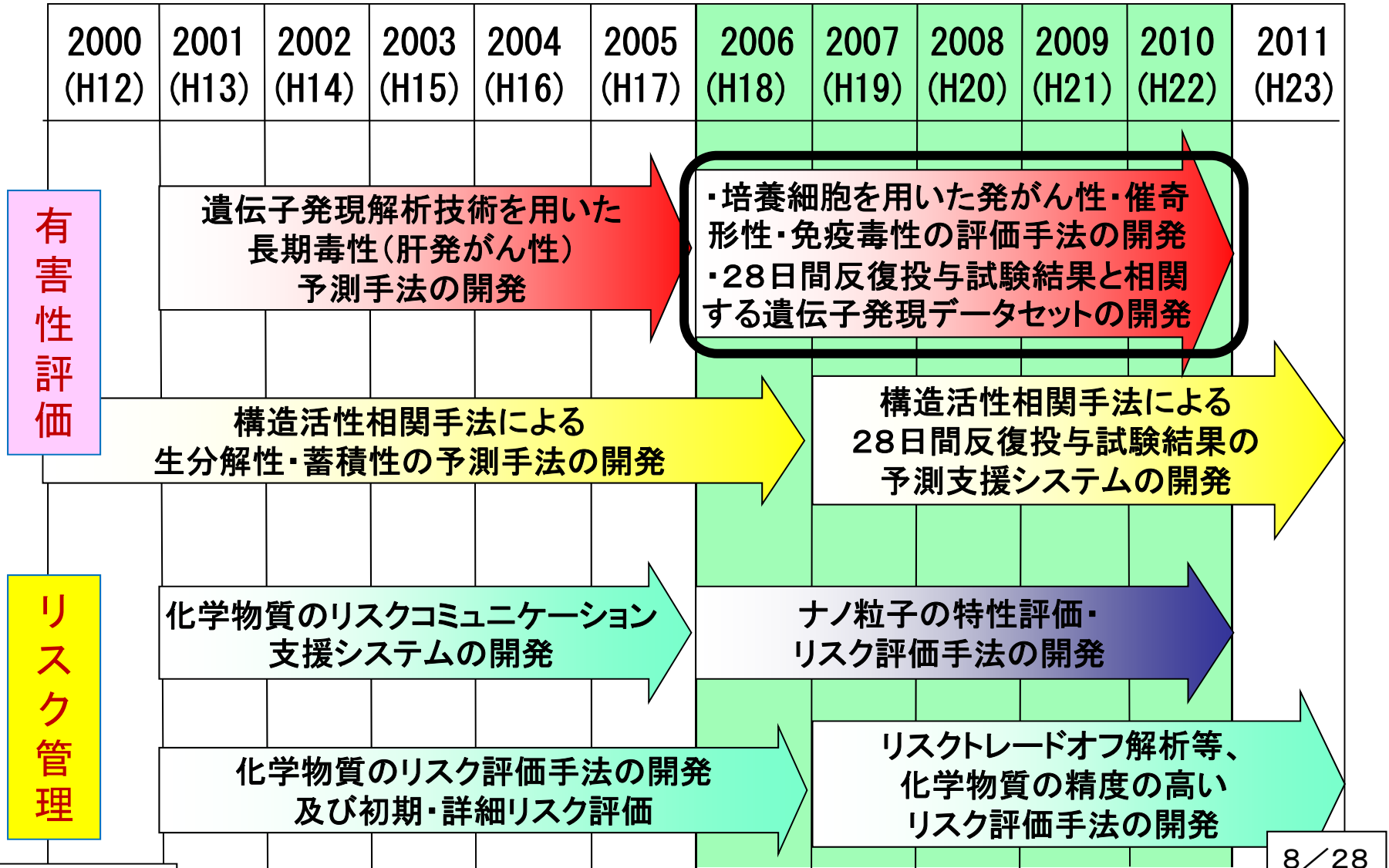
【平成21年度予算額：165億円】

※各プロジェクト毎の予算額は21年度予算(20年度予算)【20年度補正予算】



# I. 事業の位置付け・必要性 NEDOが関与する意義

## NEDOによる化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発





# I. 事業の位置付け・必要性

## NEDOが関与する意義

### 本事業で成果を活用する主な先行NEDO事業

#### ●研究開発項目A 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

- ①「細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発」平成14～18年度  
→ 多色多様生物発光システムを利用した細胞内マルチ標識技術の開発成果の活用
- ②「化学物質の有害性評価手法の高度化に関する調査」平成16年度
- ③「化学物質の有害性試験方法開発の動向に関する調査」平成17年度  
→ 両調査で把握したシーズとニーズから、本事業の計画を立案

#### ●研究開発項目B-1 遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測手法の開発

- ①「高機能・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」平成13～17年度  
（遺伝子発現解析技術を用いた長期毒性（肝発がん性）予測手法の開発）  
→ 上記①の後継PJとしてB-1がスタート

#### ●研究開発項目B-2 28日間反復投与試験結果と相関する 遺伝子発現データセットの開発

- ①「タンパク質機能解析プロジェクト」平成12～14年度
- ②「タンパク質機能解析・活用プロジェクト」平成15～17年度  
→ 合成DNAマイクロアレイシステムの開発成果の活用

# I. 事業の位置付け・必要性

## NEDOが関与する意義

### ●化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発

- ・化学物質のリスクに係る国民の理解増進のための基礎
- ・事業者が自ら化学物質管理を行うための基盤
- ・国が規制等の施策を講ずる際の手段

### ●先行するNEDO事業の成果の活用

- ・多色多様生物発光システムを利用した細胞内マルチ標識技術
- ・合成DNAマイクロアレイシステム

### ●OECDテストガイドライン化を目指した長期的な取組

- ・経済産業省、JaCVAM(日本動物実験代替法検証センター)との連携

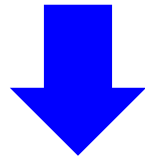


**NEDOの研究開発マネジメント機能を提供して実施することが適当**

# I. 事業の位置付け・必要性 実施の効果

## 研究開発項目

- 研究開発項目A 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発
- 研究開発項目B-1 遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測手法の開発 **平成19年8月末中止**



●研究開発項目A  
培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

●研究開発項目B-2  
28日間反復投与試験結果と相関する  
遺伝子発現データセットの開発  
**平成19年12月開始**

代替法の開発が進んでいない「技術の空白域」の毒性

H17年度NEDO調査事業

発がん性、生殖・発生毒性、  
皮膚感作性(免疫毒性)

慢性毒性

事業原簿: I-14

# I. 事業の位置付け・必要性 事業費

## 事業の支出額の推移（単位：百万円）

	平成18 年度	平成19 年度	平成20 年度	平成21 年度	平成22 年度	計
総支出額 (うち加速)	479	388	360 (122)	315 (79)	249 (35)	1,790 (236)
研究開発項目A (うち加速)	353	299	251 (80)	254 (68)	204 (35)	1,361 (183)
研究開発項目B-1	126	9	—	—	—	135
研究開発項目B-2 (うち加速)	—	80	109 (42)	61 (11)	45 (0)	294 (53)

# I. 事業の位置付け・必要性 効果

## 本プロジェクトの効果

有害性評価手法の高度化、成果実用化の着実な推進

本プロジェクトの成果に基づき、平成23年度以降経済産業省においてOECDテストガイドライン化推進事業、新たな有害性評価手法開発プロジェクトを実施

## 「化学物質有害性評価手法」完成時の有効性

- 発がん性等、高コスト・長期を要する毒性評価の安価・高速化
- 効率的なリスク評価(緊急性の高い物質等の優先順位を合理的に決定、必要性により安価・高速な試験／動物試験を選択)が可能になる

・改正化審法への対応(優先評価化学物質のスクリーニング評価等に活用)

・動物の愛護及び管理に関する法律の配慮義務履行

- 化学物質を用いる産業の健全な発展
- 化学物質による健康被害の未然防止

# I. 事業の位置付け・必要性

## 事業の目的

### ○従来の化学物質のリスク評価

培養細胞等を用いた簡便な試験や動物を用いた長期間の毒性試験によって評価の基礎となる有害性情報を取得

欠点

=

毒性情報の種類が  
少ない

+

高額な費用、効率が悪い

### ○これらの欠点を補う手法

#### ◆培養細胞を用いた手法

近年急速に発展してきた遺伝子導入、幹細胞分化誘導、遺伝子発現解析等の最先端の生命科学手法と組み合わせることにより、短期間で精度良く効率的に有害性情報を取得する、簡便な試験系を実現する。

#### ◆遺伝子発現解析を用いた手法

毒性既知の物質を実験動物に投与して遺伝子発現の変動を解析・データベース化すると共に、毒性未知の物質を投与した場合の毒性を予測する手法を検討する。

事業の目的：高機能で簡易な有害性評価手法を開発すること

## Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業の目標と設定根拠(A)

### ●研究開発項目A 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

#### 最終目標(平成22年度末)

遺伝子導入技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術等を適用した培養細胞を用いて、試験期間1ヶ月程度で発がん性、催奇形性及び免疫毒性を予測評価できる試験方法を開発し、標準的な試験プロトコールを取りまとめる。

#### 設定根拠

- 発がん性・催奇形性・免疫毒性予測試験法については、**迅速で安価に化学物質の毒性を評価できる動物実験代替法がないため、本開発で予測試験法を確立する。**
- 多色発光細胞化技術を用いる理由として、生物発光レポーター遺伝子の導入により、細胞毎に時系列で同時に2～3のマーカー遺伝子の発現量を迅速に計測できるという利点が挙げられる。

## Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業の目標と設定根拠(B-2)

- 研究開発項目B-2 28日間反復投与試験結果と相関する  
遺伝子発現データセットの開発  
平成19年12月開始

### 最終目標(平成22年度末)

遺伝子発現解析技術を短期動物試験に適用し、28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子情報データセットを完成させる。また、標準的な試験プロトコルを取りまとめる。

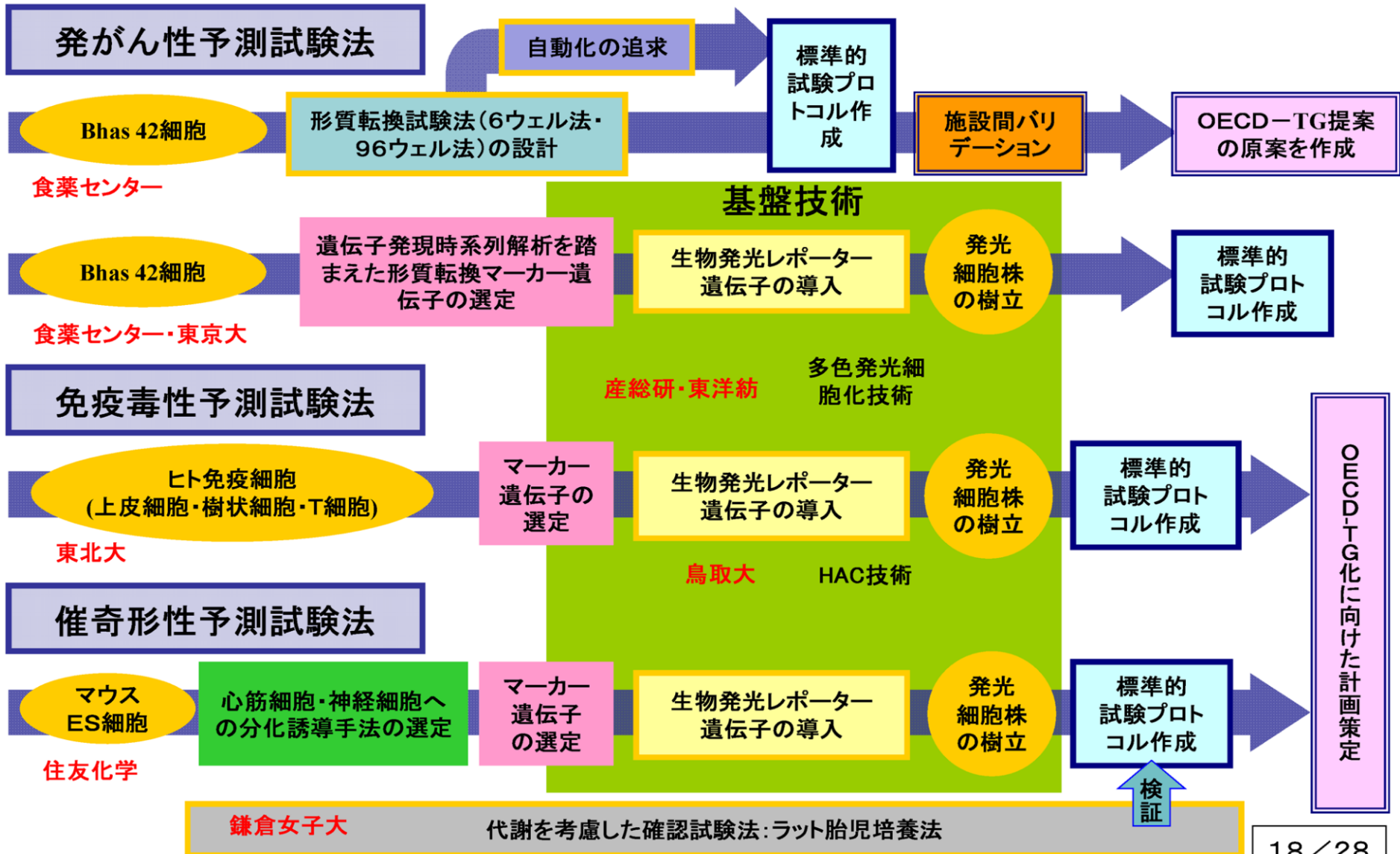
### 設定根拠

- 28日間反復投与試験の結果が既知の化学物質を用いた短期動物実験を行い、多数の臓器の遺伝子発現状況をマイクロアレイにより解析する。
- 化学物質の構造別あるいは臓器等の毒性別などに特有な遺伝子発現情報データセットを取得し、**毒性学的知見とゲノム学的知見の統合に資する。**



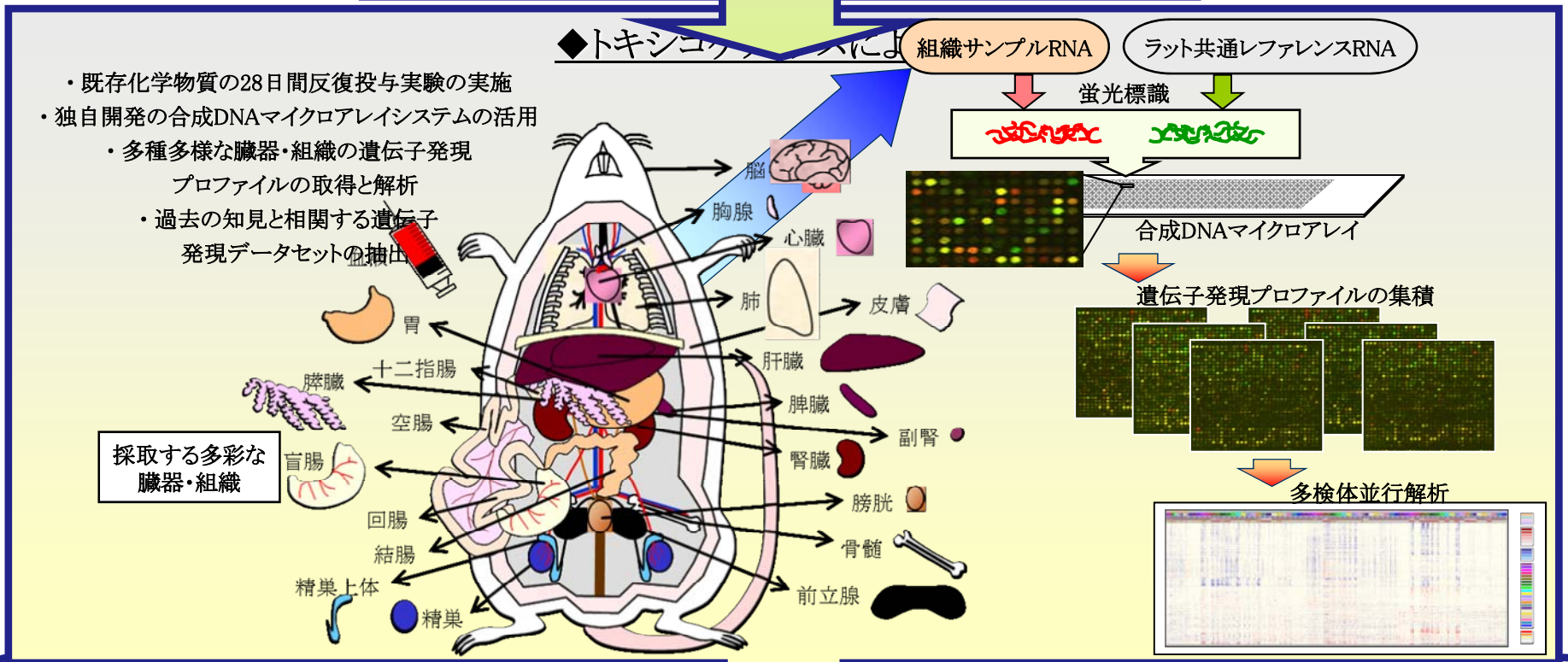
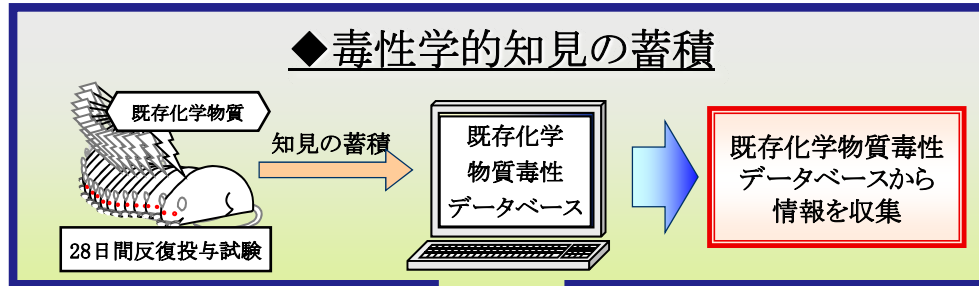


# Ⅱ. 研究開発マネジメント 研究開発内容(A)



# Ⅱ. 研究開発マネジメント 研究開発内容(B-2)

### 28日間反復投与 試験結果と相関 する遺伝子発現 データセットの開発



#### ◆国立遺伝学研究所からデータベースを公開

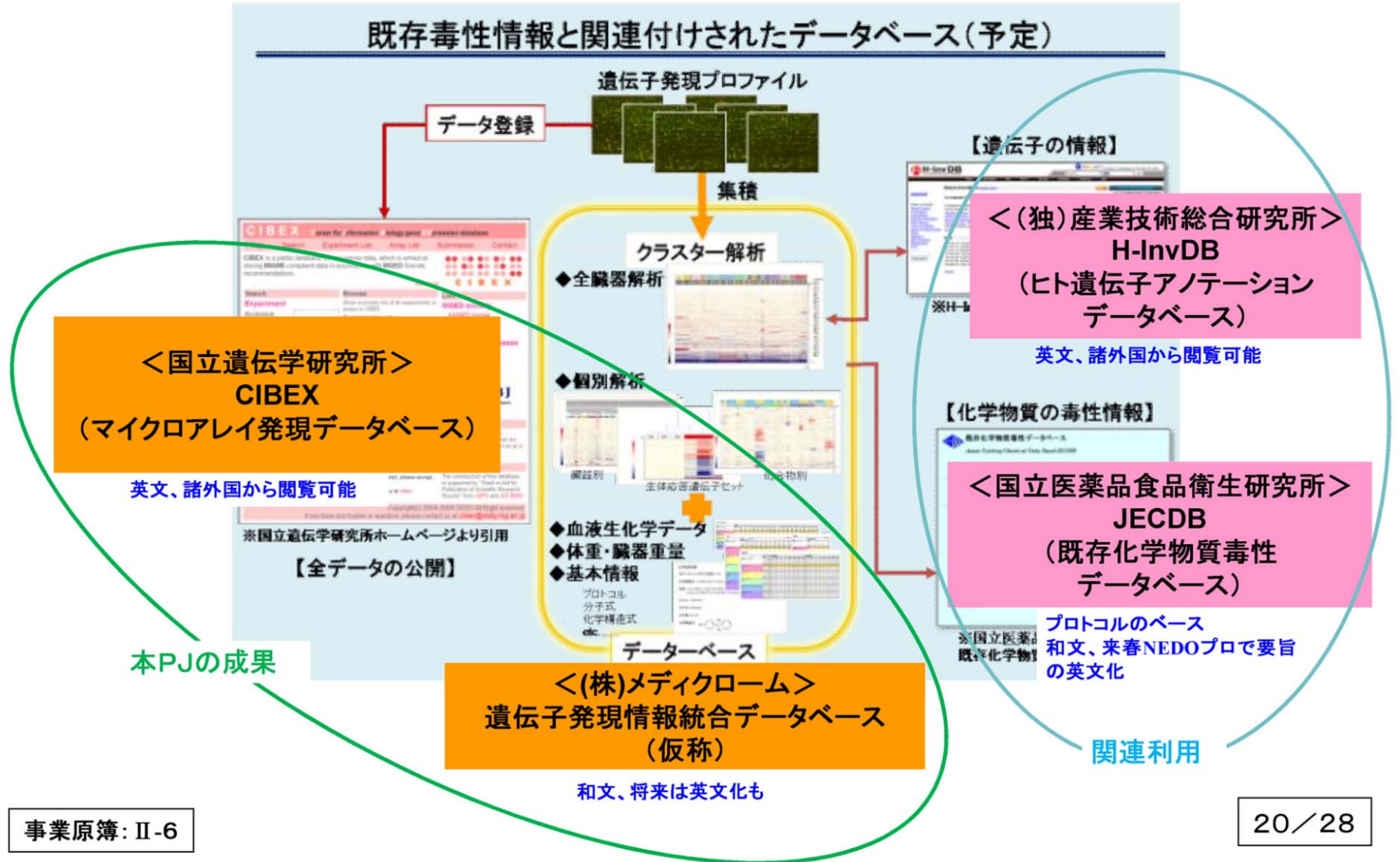
- すべてのデータの登録と開示
- 広く利用可能なデータベースとして公開

事業原簿: II-5

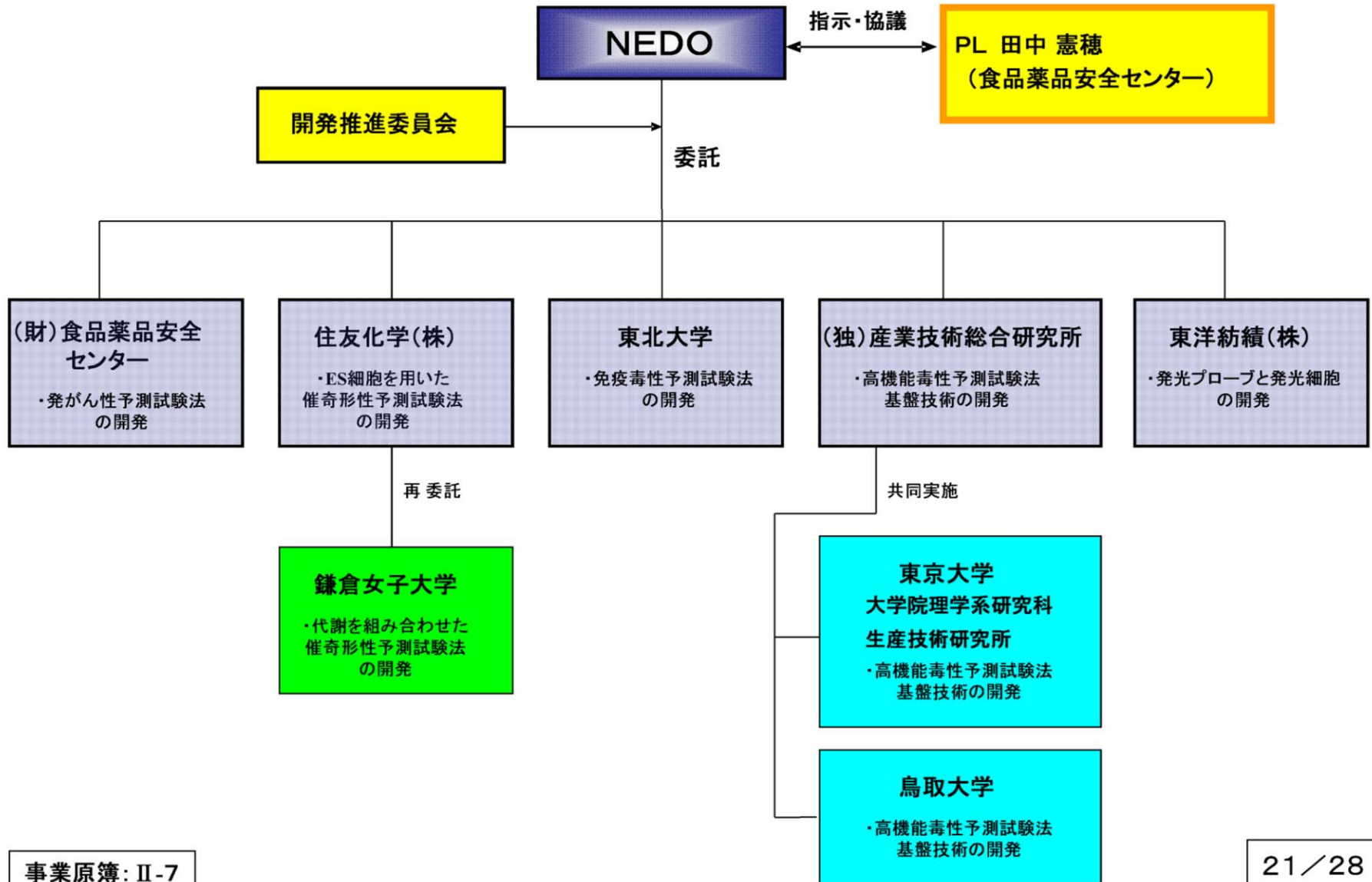


# Ⅱ. 研究開発マネジメント 研究開発内容(B-2)

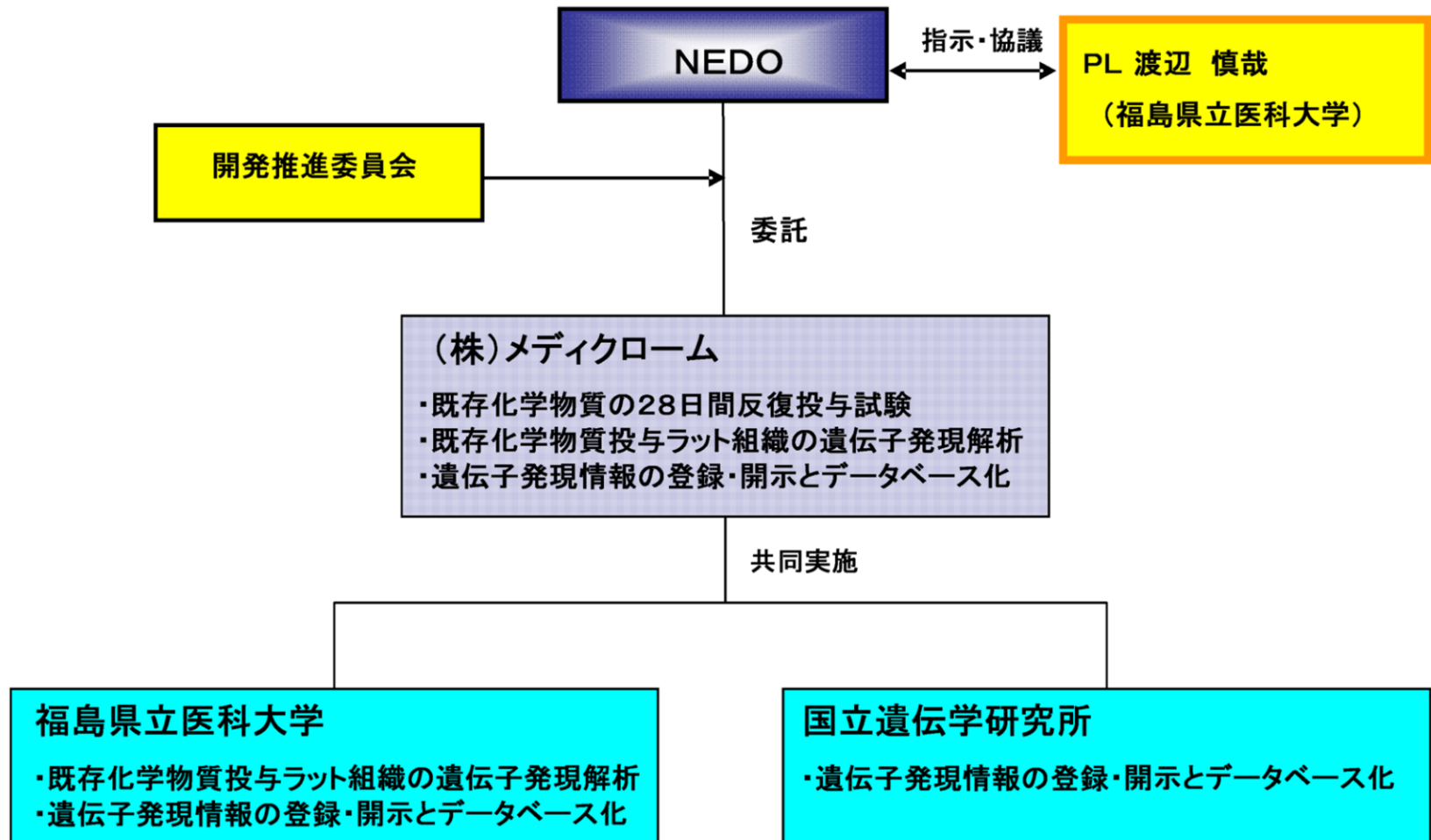
## 既存毒性情報と関連付けされたデータベース(予定)



## Ⅱ. 研究開発マネジメント 実施体制(A)



## Ⅱ. 研究開発マネジメント 実施体制(B-2)



## Ⅱ. 研究開発マネジメント 運営管理／実用化戦略

### ● 研究開発項目A 培養細胞・・・

- ・開発推進委員会 10回
- ・運営会議 16回
- ・研究調整会議 9回
- ・研究現場訪問 9回

委託先の情報交換、討議

PLの指導、調整

運営  
管理

- ・VMT委員会 3回  
(バリデーションマネジメントチーム)

日、米、欧の専門家による国際共同研究に対する助言・指導

実用化戦略

動物実験代替法バリデーション

### ● 研究開発項目B-2 28日間反復投与試験結果・・・

- ・開発推進委員会 6回
- ・研究成果の実用化等に関する検討委員会 2回

外部有識者(国立衛研、NITE、食薬センター、METI他)によるPJ成果の実用化に対する助言・意見交換

運営管理

実用化戦略

## Ⅱ. 研究開発マネジメント 知財マネジメント

### ●研究開発項目A 培養細胞・・・

- ・ 当初から知的財産権の取得を前提として開発を進めており、積極的に特許出願を実施してきた。
- ・ 平成19年度1件、20年度2件、21年度7件、22年度1件

特許出願 11件

### ●研究開発項目B-2 28日間反復投与試験結果・・・

- ・ 中間評価において、「ホームページ上での遺伝子発現プロファイルの公開は本プロジェクトの公益性に鑑みて評価できるが、知的財産権の取得を前提として開発を進めて欲しい。」との指摘を受けた。
- ・ 遺伝子発現プロファイルの全てを直ちに公開し、特許出願はしないという当初の方針から、新規性・有用性があるものを選択し特許出願等の知的財産権確保措置を実施後に公開する方針へ変更した。
- ・ 平成20年度1件、21年度4件、22年度5件  
(但し、平成23年度10件追加)

特許出願 10件



## Ⅱ. 研究開発マネジメント 情勢変化への対応

1. 平成17年度に終了した先行プロジェクト「高精度・簡易有害性評価システム開発」の事後評価結果(平成19年3月28日)を踏まえ、平成19年8月で、研究開発項目B-1「遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測手法の開発」を中止した。

研究開発項目B-2「28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発」に変更、公募により新たな委託先を採択、平成19年12月から研究開発を開始した。

研究開発項目  
Bの変更

- 2-1. 研究開発項目Aでは、平成19年度下期から、より効率的な発光細胞製作のため、共同実施先として鳥取大学を追加し、押村研究室が有するHAC技術を導入した。

研究開発項目  
Aの共同実施  
先変更

- 2-2. 研究開発項目B-2では、平成22年度に重点的に、先に取得した遺伝子発現変動データの高度活用のため、肝臓等で毒性が発現する際に特徴的に影響を受ける遺伝子の解析に取り組んだ。

研究開発項目  
B-2の開発項  
目追加

3. 平成20年度～22年度は、食品薬品安全センター、産総研／鳥取大、東北大学、住友化学、メディクロームに加速資金を投入し、開発を推進した。

加速資金投入

## Ⅱ. 研究開発マネジメント 情勢変化への対応

### 加速資金(236百万円)投入の効果

研究開発項目	テーマ	項目	平成22年度末の加速前目標設定と加速後目標達成状況	
			加速前	加速後
A	(a) 発がん性予 試験法の開発	OECD-TG化	提案に必要な詳細レビューペーパーの原案作成まで	計画よりも1年以上先行し、平成21年度中に提案申請を行った。
	(b) 催奇形性予 試験法の開発	OECD-TG化	試験法の標準プロトコルの確定まで	樹立した評価用発光細胞の品質安定性を明確にし、施設間差確認試験を先行実施した。
	(c) 免疫毒性予 試験法の開発	OECD-TG化	試験法の標準プロトコルの確定まで	多くの遺伝子と候補細胞を効率的に選別し、評価用発光細胞を多数樹立した。細胞の品質安定性を明確にし、施設間差確認試験を先行実施した。
	(d) 基盤技術	評価用発光細胞の樹立と標準化	発光細胞の樹立まで	発光細胞の樹立に加えて、国際バリデーションに必須の発光標準酵素の安定化と発光測定の標準化を確立した。
B-2	28日間反復投与 試験結果と相関 する遺伝子発現 データセットの開 発	遺伝子発現 データセットの 充実化	ターゲットは5~10臓器	マイクロアレイ作成装置の増強により、26臓器の情報を獲得することができ、78のデータセットを特定した。
		知財権の確保	考慮せず	新規性、有用性があるバイオマーカー遺伝子を選択し、特許出願を10件(但しH23年度に10件追加)実施した。

## Ⅱ. 研究開発マネジメント 中間評価結果への対応

### 中間評価(総合評価)

#### (5. 評価に関する事項

事業原簿: Ⅱ-26

)

- 予測性が高く効率的な有害性評価手法の開発は、国民の安全な生活を確保する上で重要性が高く、安全な化学物質の開発促進にもつながることから、NEDO の事業として意義がある。
- 本事業では目標が明確に設定され、チャレンジングな課題に対し先端技術を応用して動物実験代替法の開発につながる成果を上げ、中間目標を達成している。
- 化学物質のリスク評価・管理に関して、世界をリードする技術開発であり、グローバルスタンダードに向けた技術確立に十分資すると評価する。
- 日本発のOECD テストガイドラインの実現に向けた試験法バリデーションの実施には、本事業終了後も予算面を含む長期的なフォローアップが必要であり、かつ、早い段階からの**グローバルな発信**が必要である。
- 既に良い結果が得られている試験法については、**多施設バリデーションなど早期に取り組むこと**が望ましい。
- 研究テーマ間で進捗内容に差がみられることから、課題の絞り込みや**研究資源の再配分・重点化**なども検討すべきである。
- 生み出された技術の保護・活用のためには、特に**知的財産権の視点を重視**した研究マネジメントが必要である。

## Ⅱ. 研究開発マネジメント 中間評価結果への対応

### (1) 総論への対応

- 実施方針・実施計画書に反映
- 開発成果の公表と普及
- プロジェクト間の研究協力
- 知的財産権の重視

### (2) 個別テーマへの展開

#### ● 研究開発項目A 培養細胞・・・

- 評価用細胞の性状解析と品質管理、試験法バリデーションの実施、OECDテストガイドライン化、代謝影響と視覚評価のための全胚培養法の確立、標準プロトコールの共有化、免疫毒性評価システムの構築等に注力した。

#### ● 研究開発項目B-2 28日間反復投与試験結果・・・

- 開発項目AのPLの開発推進委員長就任、被検化学物質の増大、知的財産権確保、遺伝子発現データベースの構築、得られたデータの信頼性向上、毒性バイオマーカーの抽出等に注力した。

# 研究開発項目A 「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発」

## Ⅲ. 研究開発成果(概要)

## Ⅳ. 実用化の見通し(概要)

# Ⅲ. 研究開発成果 (当初の目標)

公開

## 従来動物試験と高感度in vitro試験法

### 動物試験

### 高機能簡易型in vitro試験

発がん性: 動物発がん性試験  
2-3年、  
ラット、マウス

- ・ Bhas 42 CTA (形質転換試験)  
目標: 1ヶ月以内  
多検体実施可能
- ・ 発光によるレポーターアッセイシステム  
目標: 約2週間、  
多検体実施可能

免疫毒性: 感作性試験、抗原性試験  
2-3ヶ月、  
モルモット

発光によるレポーターアッセイシステム  
目標: 約2週間、  
多検体実施可能

催奇形性: Seg II (Study C)  
約3-5ヶ月  
ラット

発光によるレポーターアッセイシステム  
目標: 約2週間  
多検体実施可能

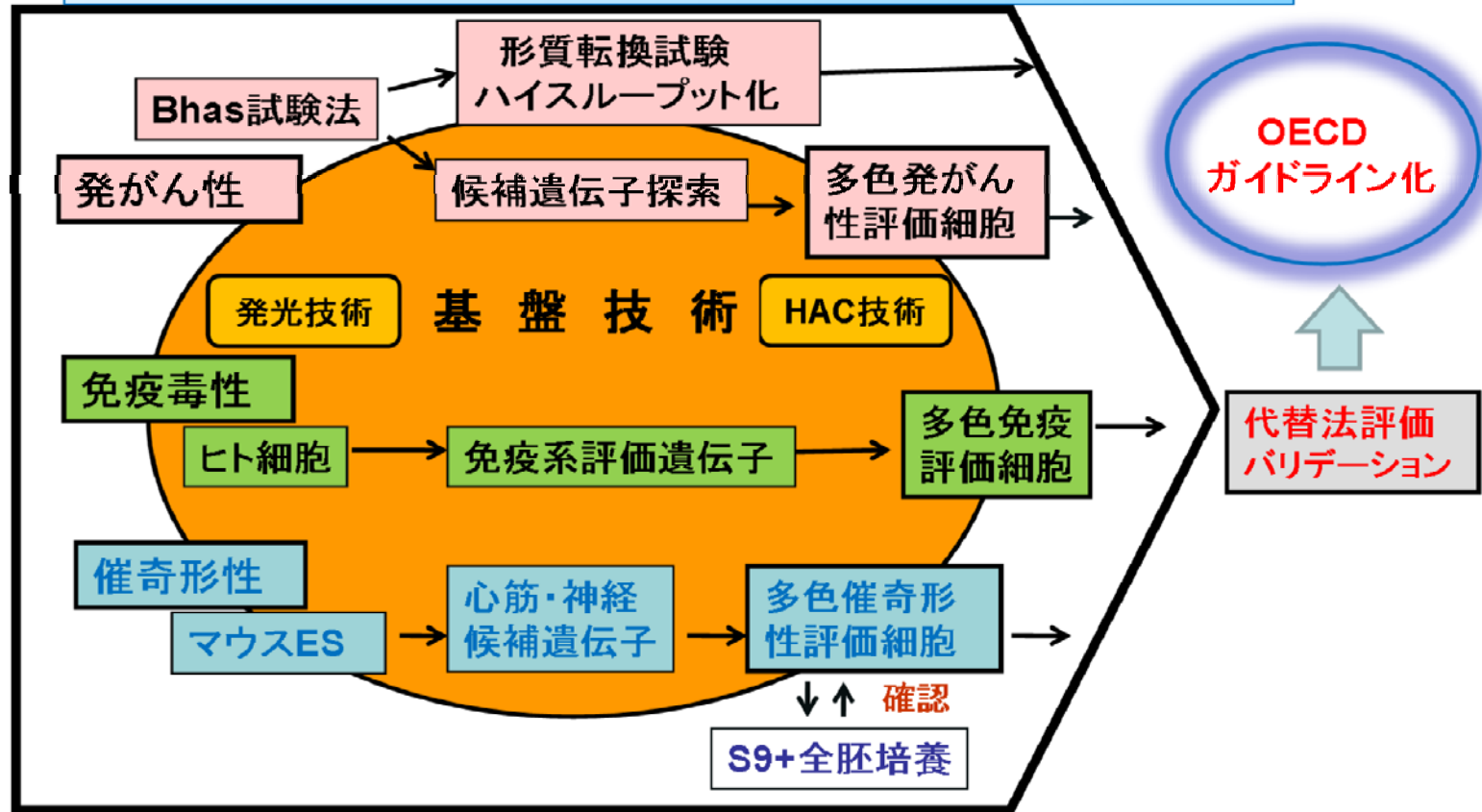
# Ⅲ. 研究開発成果(目標達成への効率的な研究体制)

公開

## 研究の流れ

### 信頼された有害性評価法の開発

2006-----2008-----2011-----



①緊密な研究連携  
開発推進委員会・2回/年  
運営会議……4回/年  
その他研究調整会議、  
連携打ち合わせ等を  
適宜行った。

②支援団体との連携  
日本動物実験代替法学会  
JaCVAM(日本)  
ECVAM(EU)  
ICCVAM/NICEATM(US)

# Ⅲ. 研究開発成果 =論文、著書、特許、報道、講演=

公開

平成18年8月～平成23年7月

年度	論文	総説、解説、著書	特許	報道	講演、学会発表
平成18年度	1	3	0	2	25
平成19年度	10	17	1	3	40
平成20年度	15	3	2	0	32
平成21年度	10	1	7	2	41
平成22年度	14	1	1	0	26
<b>計</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>164</b>

## 特許出願内容

- 特願2007-312466 タンパク質短寿命化ペプチドをコードする遺伝子及びその使用方法(産総研)
- 特願2008-145433 化学物質が有する発生毒性の予測方法(住友化学)
- 特願2008-231694 哺乳動物形質転換細胞の選択方法(食薬センター)
- 12/554,133(米国出願)哺乳動物形質転換細胞の選択方法(食薬センター)
- 09 169 631.0(欧州出願)哺乳動物形質転換細胞の選択方法(食薬センター)
- 特願2009-206686(国内優先権主張)哺乳動物形質転換細胞の選択方法(食薬センター)
- 特願2009-125077 化学物質が有する発生毒性の予測方法(住友化学)
- PCT/JP2009/060410 化学物質が有する発生毒性の予測方法(住友化学)
- 特願2009-199543 バイオイメージングに特化した赤色発光ルシフェラーゼ変異体(産総研、東洋紡)
- 特願2009-199503 安定化赤色発光ルシフェラーゼ変異体(産総研、東洋紡)
- 特願2010-151362 多色発光細胞を用いた免疫毒性評価システム(東北大、産総研、東洋紡)



## Ⅲ. 研究開発成果 —国際化—

特に、ここ1年間における海外での成果報告活動は活発である。

### Bhas 42 CTA試験(佐々木、酒井、田中):

- \* ロンドンで開催されたNC3Rsでの Cell transformationのワークショップで講演 (2010年11月)
- \* ベルリンで開催されたEUの代替法国際会議(AXLR8)でNEDOプロジェクトの成果を報告 (2011年5月)
- \* WC8(国際代替法会議)にて報告(2011年8月)

### 免疫毒性レポーターアッセイ(相場):

- \* パリで開催されたEU-ColipaやECVAMの会議で報告(JaCVAM小島) WC8(モンリオール)にて講演 (2011年 8月)

### 技術サポートグループ(近江谷):

- \* ベルリン、イスラ、韓国にて多色発光レポーターアッセイについて講演 (2011年1月及び6月)

## Ⅲ. 研究開発成果の概要

1. 培養細胞を用いた、いずれの開発項目(発がん性、催奇形性、免疫毒性予測試験法)も順調に進捗し、簡便で精度の高い試験法を確立できた。
2. 「**発がん性**」におけるCTAは、多施設バリデーションを終了し、OECDへのGL提案(SPSF)を2010年1月に提出し、審議が進められることとなった。
3. 「**免疫毒性**」は、毒性発現のメカニズムに応じた細胞株の樹立を果たし、2色あるいは3色発光レポーター細胞を用いた試験法を確立し、実用化に向けて今年度本格的バリデーションを計画している。
4. 「**催奇形性**」は分化に関連したマウスES細胞を用いて、これまでにない新規の試験法開発に取り組み、心筋及び神経分化過程におけるマーカー遺伝子を導入した発光レポーター細胞株を樹立し、試験法を確立した。来年度本格的なバリデーションを計画する。
5. 試験法開発に用いた**発光細胞技術**を応用した検出システムは、培養細胞の系に望ましい画期的な方法であり、この基盤技術支援が試験法確立に対して極めて有効に機能し、世界に先駆けた試験系を確立する事ができた。

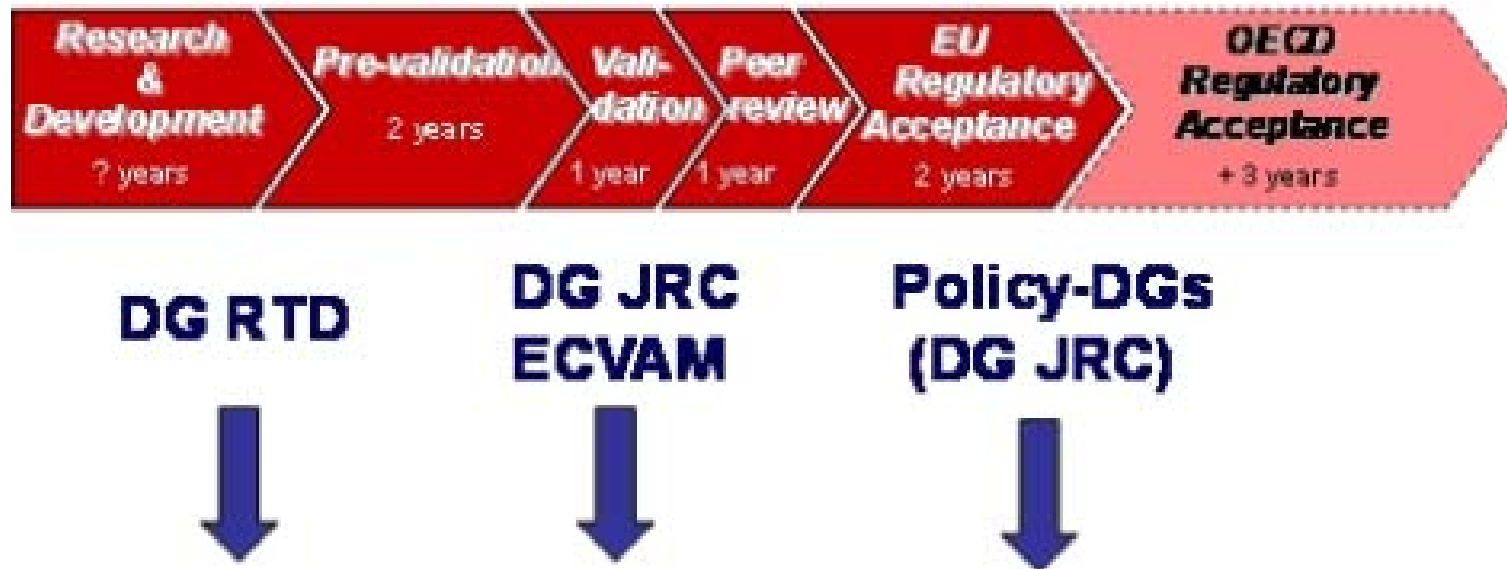
## Ⅲ. 研究開発成果 最終目標の達成度

研究開発項目	最終目標	研究開発成果	達成度
A 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発	遺伝子導入技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術等を適用した培養細胞を用いて、試験期間1か月程度で発がん性、催奇形性及び免疫毒性を予測評価できる試験方法を開発し、標準的な試験プロトコールを取りまとめる。	3つの予測評価試験方法を開発し、標準的な試験プロトコール作成を終了。発がん性では、OECD-TG提案済み。催奇形性及び免疫毒性では、OECD-TG提案に向けてプレバリデーションを実施した。	◎

◎大幅達成 ○達成 △達成見込み ×未達

# IV. 実用化の見通しについて

最終目標の達成に向けて、着実に進展し、「OECD-TG化に向けた国際提案」についても、発がん性、免疫毒性、催奇形性の3予測試験法のうち、発がん性予測試験法として、Bhas 42細胞を用いた形質転換試験法の提案書を平成22年1月末にOECDに提出し、3月のOECD-WNT会議において説明し、ガイドライン化に向けて作業を進めることが了承された。現在、本格的なOECDでの審議に向け、準備を進めている。



Collaboration with academia & industry:

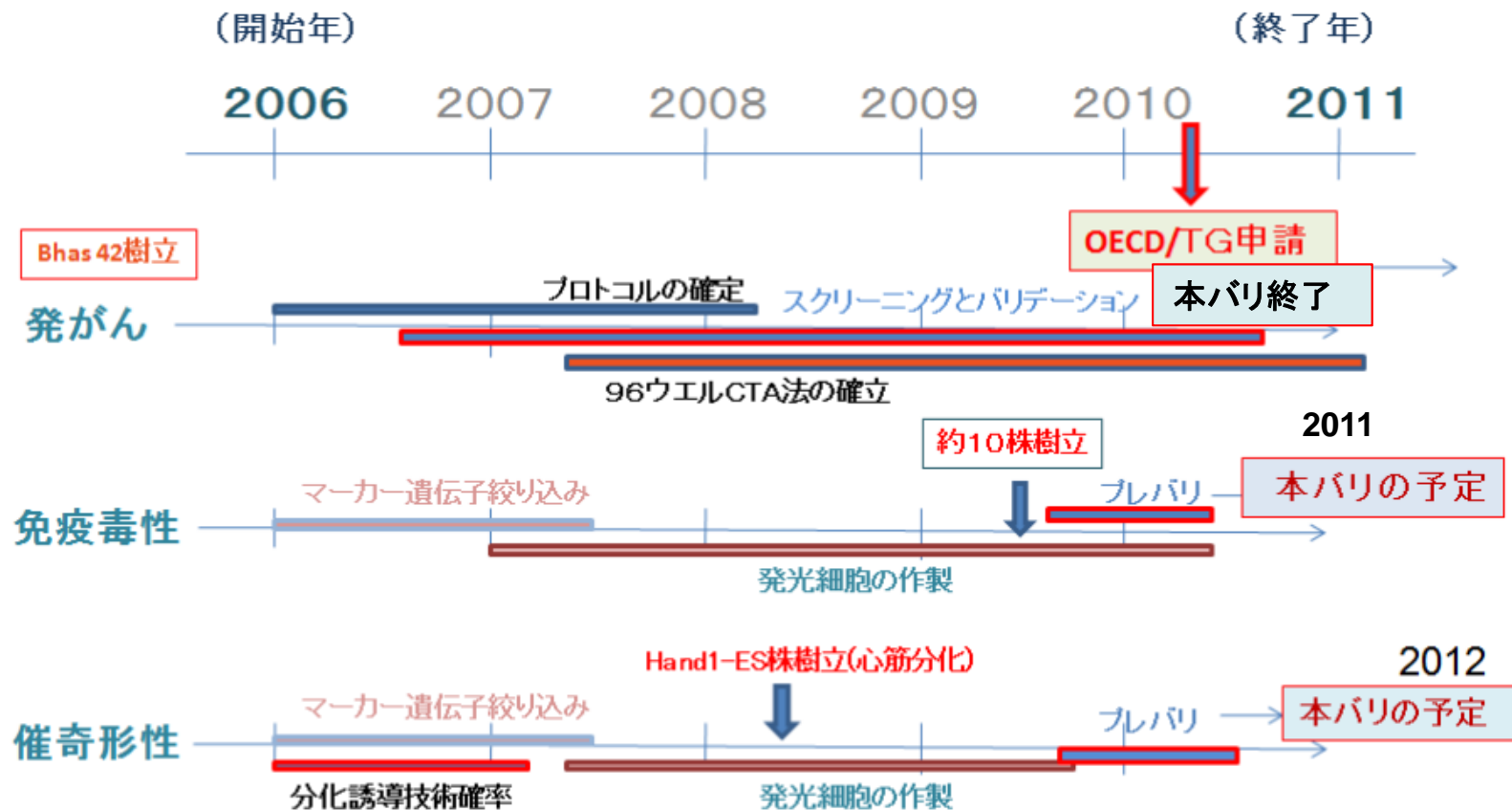
research, *in vivo* data, reference chemicals and in-house methods

From EC/AM report

# IV. 実用化の見通し(全体として)

公開

新規試験法の国際標準化・OECD-TG化に当たっては、日米欧評価機関の中核、JaCVAM(日本)、ICCVAM(米国)及びECVAM(EU)の協力を得て、国際協調の下でバリデーションを行うことが必須であり、本事業による新規試験法の場合も、事業終了後5年以上かかるとの見通しに立ちつつ、これら機関と密接に連携をとりながら、OECD-TG化に向けた取組を着実に進める必要がある。発がん性予測試験法については現在OECDでの審議が開始されたところであるが、免疫毒性、催奇形性予測試験法についても、平成23年度及び平成24年度から、METIのフォローアップ事業として、それぞれのバリデーションを実施するべく準備を進めている。



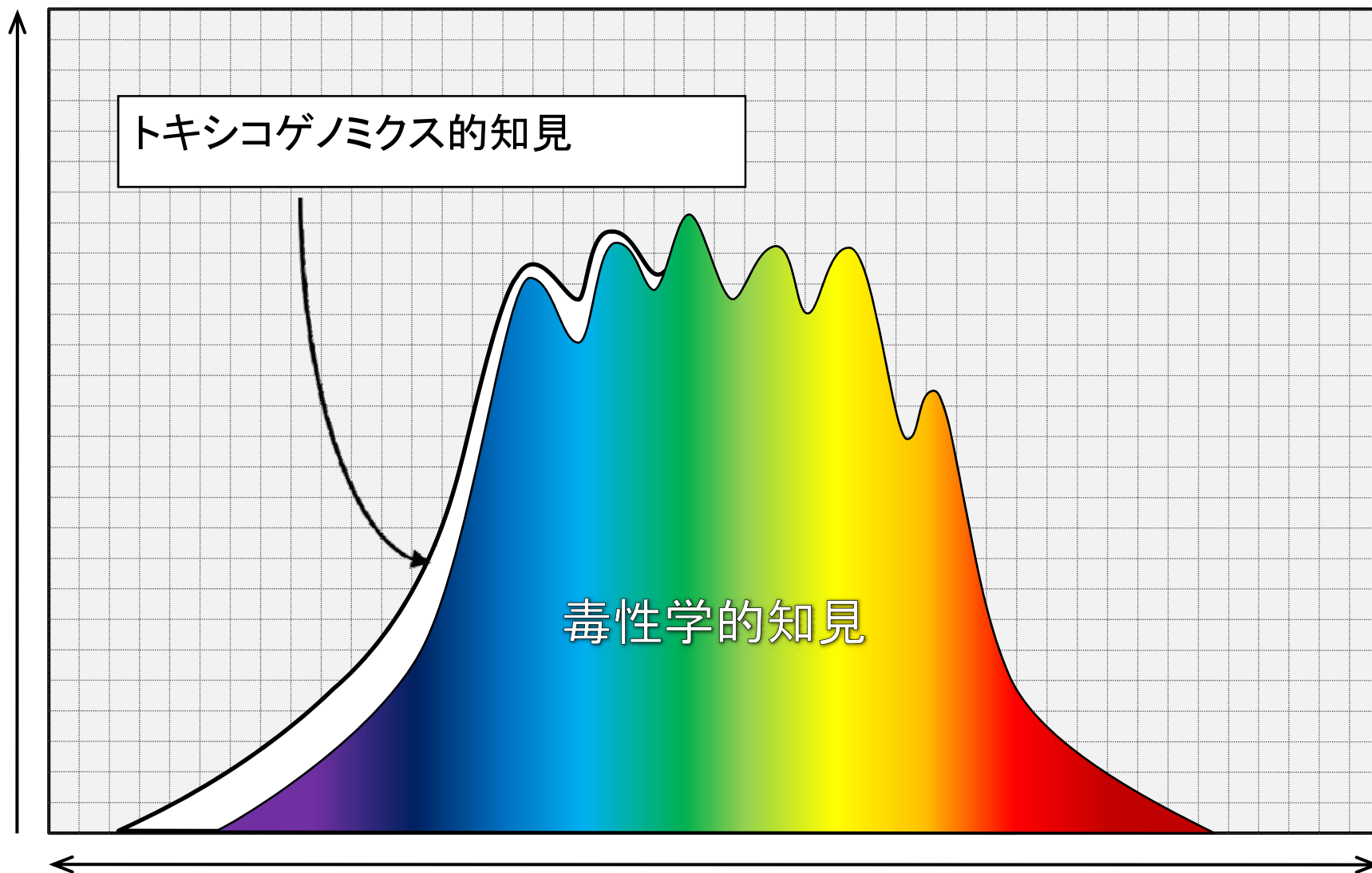
# 研究開発項目B-2 「28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発」

## Ⅲ. 研究開発成果(概要)

## Ⅳ. 実用化の見通し(概要)

## Ⅲ. 研究開発成果 背景と目標

## ■ 本プロジェクトのコンセプト



### Ⅲ. 研究開発成果 背景と目標

#### ■ 本プロジェクトのコンセプト





## ■ 研究開発の流れ

### ◆ 毒性学的知見の蓄積

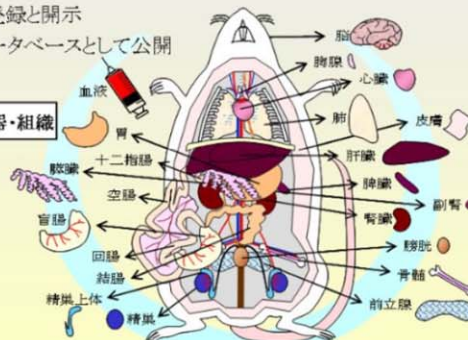
- ・ 28日間反復投与試験
- ・ 既存化学物質毒性データベース



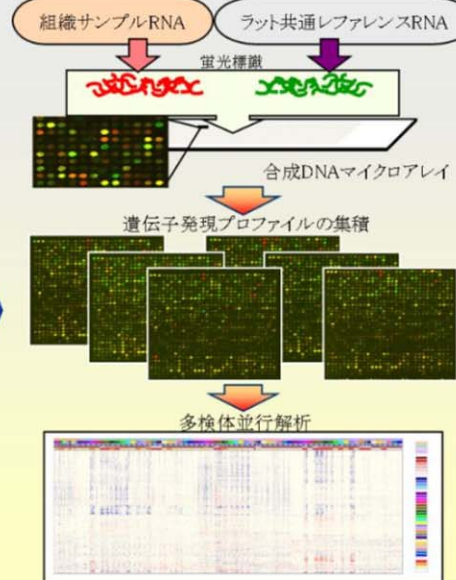
### ◆ トキシコゲノミクスによる展開

- ・ 既存化学物質の28日間反復投与実験の実施
- ・ 独自開発の合成DNAマイクロアレイシステムの活用
- ・ 多種多様な臓器・組織の遺伝子発現プロファイルの取得と解析
- ・ 過去の知見と関連する遺伝子発現データセットの抽出
- ・ すべてのデータの登録と開示
- ・ 広く利用可能なデータベースとして公開

採取する多彩な臓器・組織



組織サンプルRNA



### ◆ 化学物質リスク評価・管理システムの高度化

### ◆ 環境と調和した健全な産業活動 & 安心・安全な国民生活

### Ⅲ. 研究開発成果 最終目標に対する達成度

#### ■ プロジェクト基本計画に定められた最終目標

最終目標(平成22年度)	研究開発成果	達成度
<p>遺伝子発現解析技術を短期動物試験に適用し、28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットを完成させる。また、標準的な試験プロトコルを取りまとめる。</p>	<p>40種類の化学物質を反復投与し、最大26臓器で1,028種類の遺伝子発現プロファイルを取得・解析し、78種類の生体応答遺伝子発現データセットを同定した。また、新規に「遺伝子発現情報データベース」のプロトタイプを構築した。</p>	<p>◎</p>

◎ 大幅達成、○達成、△達成見込み、×未達

## Ⅲ. 研究開発成果

## 最終目標に対する達成度

## ■ 研究開発テーマごとの最終目標

研究開発テーマ	最終目標	研究開発成果	達成度
①既存化学物質の28日間反復投与実験	合計40種類程度の化学物質を対象として28日間反復投与実験を実施し、約2,200種類のラット臓器・組織サンプルを取得・保存する。	[化学物質投与]40種類の化学物質の投与実験が完了している。 [臓器・組織サンプル]3,611種類の臓器・組織サンプルの取得・保存が完了している。	◎
②既存化学物質投与ラット組織の遺伝子発現解析	研究開発テーマ①で取得・保存したサンプルから厳選し、1,000～1,100種類の遺伝子発現プロファイルを取得・解析を行う。	[遺伝子発現プロファイルの取得・解析]1,028種類の遺伝子発現プロファイルを取得し解析が完了している。 [生体応答遺伝子発現データセット]合計78種類の生体応答遺伝子発現データセットを取得している(一部は特許出願済み)。	◎
③遺伝子発現情報の登録・開示とデータベース化	取得・解析した遺伝子発現プロファイル(必要に応じ知的財産権を確保した後)を登録・開示する。また、取得した遺伝子発現プロファイルを単一のデータ集合体に編纂し、毒性参照データベースのプロトタイプを構築し公開する。	[遺伝子発現プロファイルの登録・公開]データ集合体への編纂作業が完了し、知的財産権の確保の後、速やかに登録・公開を行っている(特許出願10件[但しH23年度に10件追加]、登録・公開97件[1,025プロファイル])。	○

◎ 大幅達成、○達成、△達成見込み、×未達

## Ⅲ. 研究開発成果 成果の概要

## ■ 知財と標準化、成果の普及

	H19	H20	H21	H22	計
特許出願	0	1	4	5	10件 (但しH23年度 に10件追加)
論文(査読付き)	0	0	0	1	1件
研究発表・講演	0	0	0	1	1件
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	1	1件
データ登録・公開件数 (公開プロフィール数)	0 (0)	0 (0)	11 (113)	86 (912)	97件 (1,025)

## ■ 成果の実用化可能性

研究開発テーマ	課題	実用化
①既存化学物質の28日間反復投与実験	遺伝子発現変動解析用の28日間反復投与実験の protocols の確立	実験 protocols の公開により一般利用可能
②既存化学物質投与ラット組織の遺伝子発現解析	生体応答遺伝子発現データセットの開発	知的財産権の活用(実施権等)キットの商品化
	毒性バイオマーカー遺伝子による有害性評価技術の開発	受託解析による事業化
③遺伝子発現情報の登録・開示とデータベース化	有害性評価情報の統合	一般利用可能
	新規データベースの構築	一般利用可能

IV. 実用化の見通しについて

研究開発成果の応用分野

■ 実用化までのシナリオ

	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H25~H28	
有害性評価書情報統合・新規データベースの構築 [(株)メディクローム]			従来の28日間反復毒性試験と 相関のある遺伝子発現情報を取得		全データ登録・開示 新規データベース公開	一般利用可能	実用化	
キット・受託ビジネス展開 [(株)メディクローム、その他試薬・検査薬メーカー等]					知的財産権確保	定量系への移行 有効性の評価	製品化	事業化(受託事業)
研究開発促進・公的な有害性評価試験法認定 [化審法等に基づく毒性試験等]						定量系への移行 有効性の評価	システム化	事業化(予定)

