

「高機能簡易型有害性評価手法の開発」 事後評価分科会説明資料

5. プロジェクトの詳細説明

5.1 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果

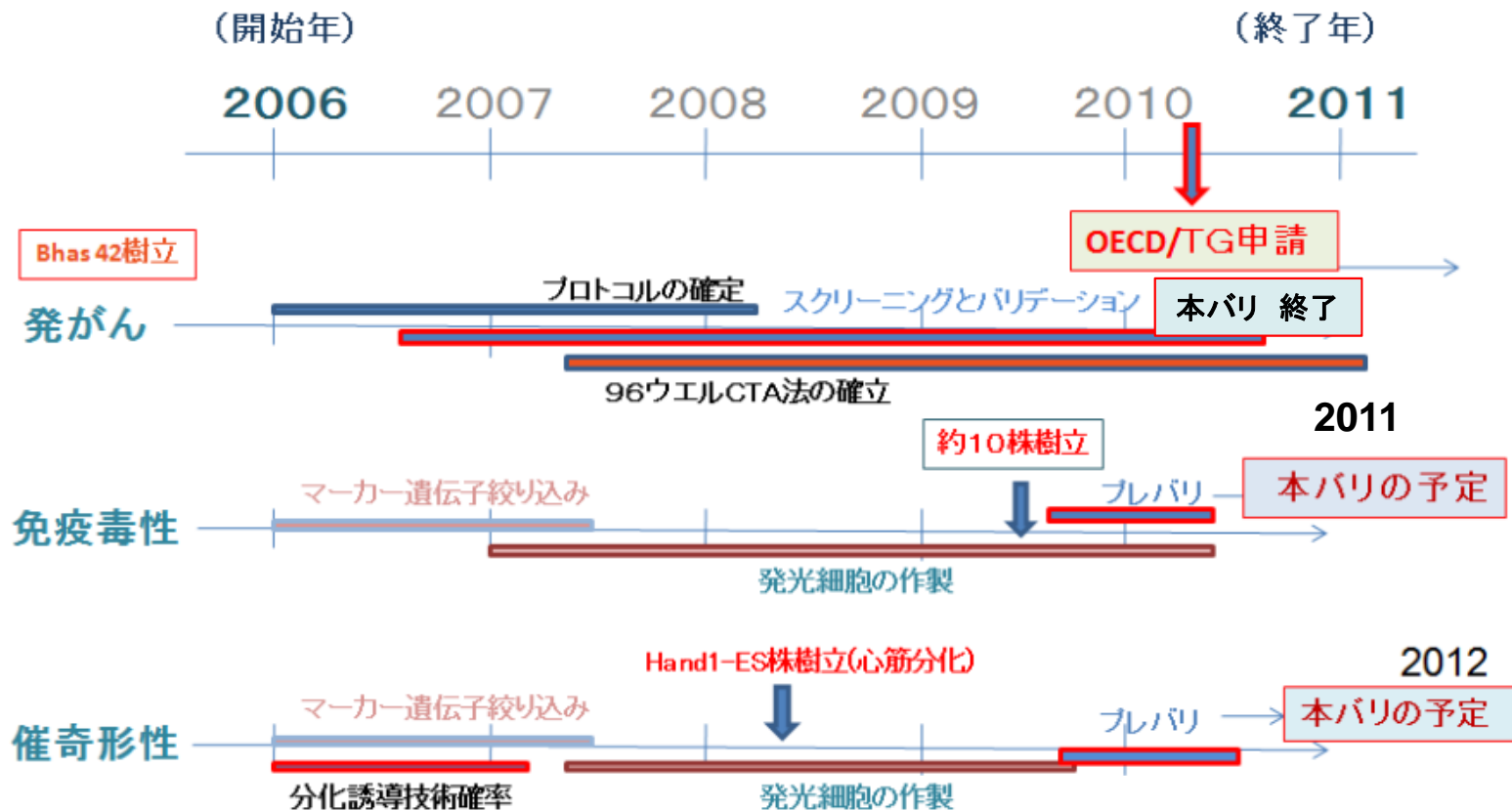
(5) 実用化の見通しの詳細

開発された安全性試験やその技術の実用化

- ① 開発した試験法を国内やOECD、ISOでガイドライン化できると、化審法やREACH(EU)の届けにデータに活用できる。
- ②-1 産業界で化学物質の安全性確認の為のスクリーニングに有効に利用される。
- ②-2 その試験法を用いた化学物質の受託ビジネスが可能となる。
- ②-3 その試験法に付随して開発された、試薬、細胞等が販売できる。

IV. 実用化の見通しについて

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年度からそれぞれバリデーションを実施するよう、現在準備を進めている。



IV. 実用化の見通しについて

「免疫毒性予試験法」については、マーカー遺伝子を選択し、発光細胞の樹立が進み、代表的な免疫毒性物質を用いた施設内バリデーションの段階が終了した。最終的には、免疫毒性マーカーのいくつかのセットごとの評価細胞を樹立した。平成22年度にはいくつかの発光レポータ細胞について、施設間での技術移転の為の共同研究を実施した。今後、本格的なバリデーションを進めるためのプレバリデーションを実施し、平成23年度に本格的なバリデーションを進めるため、METIのフォローアップ事業として推進していく。

Parent cells		Transfected genes			Cell lines
		SLR	SLG	SLO	
Jurkat	Single colour	G3PDH	-	-	#14D1
	Dual colour	G3PDH	IL4	-	#4A4
		G3PDH	-	IFN γ	#2B12
	Triple colour	G3PDH	IL4	IFN γ	#10C6
		G3PDH	IL2	IFN γ	#2B12、#2F12、#2H4、#2A12、#2A5、#7C2、#8D5
U937	Single colour	G3PDH			#UGA12、#9A6
	Triple colour	G3PDH	IL1 β	IL8	#4D5、#6C12、#7A9
THP-1	Single colour	G3PDH	-	-	#TGC17

HaCaT	Single colour	TK	-	-	
	Dual colour	TK	HO-1	-	#HR38H6
U937	Single colour	TK	-	-	#UR2
	Dual colour	TK	HO-1	-	#UR2H4117
THP-1	Single colour	G3PDH	-	-	#TGC17
	Dual colour	G3PDH	IL1 β		#TGC17bA16.19
	Dual colour	G3PDH		IL8	#TGC17EA01
	Triple colour	G3PDH	IL1 β	IL8	#TGC17bA16EA26

IV. 実用化の見通しについて

「**催奇形性予測試験法**」についても、「**免疫毒性予測試験法**」と同様に、マーカー遺伝子を選択し、数種の発光レポーター細胞を作製し、平成22年度にはプロトコルの詰めを行っている。平成23年度にはプレバリデーションを、METIのフォローアップ事業として、平成24年には本格的なバリデーションを進める。

- ・発生毒性マーカー遺伝子の取得
⇒特許出願済み(心筋:13遺伝子、神経:22遺伝子)
- ・**Hand1、Cmya1、Reln遺伝子等**の発現を簡便に評価するレポータージーンアッセイ用ES細胞を作製
⇒規格化のための性状解析も終了
- ・**Hand1-、Cmya1-、Reln-EST法**の確立と検証
⇒ **Hand1-、Cmya1-EST**:オリジナルEST法と同等以上の予測率。代替法として有用性を検証(72被験物質評価)。プレバリデーション試験を実施し、施設間で高い再現性確認
⇒ **Reln-EST法**:試験法の提案
- ・ヒトES細胞でのマーカー遺伝子の有用性を検討

IV. 実用化の見通しについて（まとめ）

発がん性の予知としてのBhas 42細胞の形質転換試験 =すでに実用化段階=

- * OECDに提案され、実質的な審議が開始されている。
- * 安全性試験の分野では、国内、ドイツ、米国の受託機関ですでに実用化され試験が開始されている。
- * 企業内でも、特にプロモーターのスクリーニングに使用されている。
- * 研究分野では、発がん性のメカニズム研究に用いられ論文が報告されている。

免疫毒性の予知として、特に感作性試験の代替法の可能性 =有望性高い=

- * 正式バリデーションはH23年度に予算化されており、2色又は3色発光によるレポーターアッセイ系は、代替法として開発されたLLNA やh-CLAT法に比べて、短時間処理で簡便に精度よく検出できる、極めて有望な系である。

発生毒性の予知としてのES細胞を用いる方法 =有望性高い=

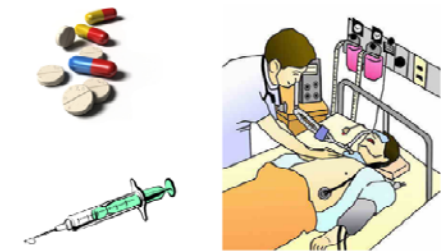
- * 心筋関連遺伝子Hand1, Cmya1, および神経関連Reln遺伝子等の発現を簡便に評価するレポータージーンアッセイ用ES細胞を開発。施設内評価では、Hand1-, Cmya1-EST細胞は、EUで開発されたオリジナルEST法と同等以上の予測率を示している。

IV. 実用化の見通しについて

社会への波及効果

細胞を用いる簡易
有害性評価手法
の開発
一発がん性、催奇
形性、免疫毒性一

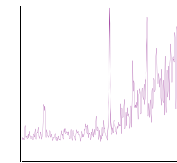
試験期間の短縮
試験費用の削減
動物数の削減



医療分野での
開発促進



国民の安全安心の増大



有用化学物質の開発促進