

W3-1 毒作用機所解明への分子毒性学的探索の意義

堀井 郁夫

ファイザー製薬(株) 中央研究所

創薬の早期段階における分子毒性学的探索：毒作用解明・予測への新たな展開

創薬そのものが Pharmacogenomics の観点から Molecular targeting されるようになり、Combinatorial chemistry 等の新技術の導入に並行して、薬効のスクリーニングのみでなく毒性についても創薬の早期に探索する事が要求されてきている。いわゆる High Throughput Toxicology (HTP-Tox) であるが、それに対応する為に新しい in vitro/in vivo 毒性スクリーニング系の開発・導入の必要性が生じるとともにそれらの手法を組み合わせた Toxicogenomics・Toxicoproteomics 面での毒作用評価がクローズアップされて来ている。即ち、Pharmacogenomics 的アプローチと並行して、「生体に対する毒作用とは、複数の関連遺伝子の異なる遺伝子発現の結果によるものである」という概念から in vivo/in vitro HTP-Tox と Toxicogenomics・Toxicoproteomics を融合したアプローチがなされてきている。

最近では、Genome→Transcriptome→Proteome に続発した変化、即ち Toxicogenomics・Toxicoproteomics の次の段階での変化を捉える Metabonomics の毒性評価への適応が試みられるようになり、種々の分子毒性学的検索における変動パラメーターがそのまま毒性学的安全性評価の新しいエンドポイントとして規定され、更に臨床の場への展開の可能性が示唆されている。

また、毒作用の安全性評価においても生体内暴露の関係から吸収・分布・代謝・排泄に関する要素が求められ、Transporter, P450 などの毒作用発現への関与が明らかにされ、Toxicokinetics から更に Toxicodynamics なる領域の分子薬物動態学的アプローチが分子毒性学領域に融合する形で展開してきている。

その他、毒作用予測のために、市販のデータベースと得られた毒作用関係のデータを蓄積し、創薬の初期に開発すべき化合物の毒作用を予測する目的で構造毒性相関からリード化合物の選定・展開を示唆しようとするデータベースの構築と毒作用予測のためのコンピュータシステムの導入と分子毒性との融合も進められて来ている。

分子毒性学的アプローチの今後の展開と期待

これまで述べたような背景から求められる毒性評価・安全性評価において、創薬に関しては、「創薬の早期における毒性評価」、開発研究では、「人への外挿を考慮した毒性試験実施・評価」、臨床開発研究および市販後調査では、「人での副作用評価」について分子毒性学的解析から示唆される事象をどう取り込みながら利用して行くかが重要課題になって来るであろう。今後は、従来から実施している安全性評価試験に加えて、必要とされる分子毒性に関する新しいテクノロジーを積極的に取り込んだ安全性評価が展開される事が期待される。

Significance of molecular toxicological assessment in investigative toxicology

Ikuro Horii

Preclinical Science, Nippon Roche Research Center