

# 発現プロファイルを用いた肝毒性in vivo/vitroブリッジと類似性検索 toxBridge & toxRank

○福井一彦<sup>1)</sup>、五十嵐 芳暢<sup>2)</sup>、山縣 友紀<sup>2)</sup>、植沢 芳広<sup>3)</sup>、山田 弘<sup>2)</sup>、堀本勝久<sup>1)</sup>



- 1) 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
- 2) 医薬基盤・健康・栄養研究所 トキシコゲノミクス・インフォマティクス プロジェクト
- 3) 明治薬科大学 医療分子解析学研究室



## 研究の概要

肝毒性は、多くの薬剤に見られる副作用であり、医薬品開発の効率的な開発および医薬品の安全性確保のため、利用可能な肝毒性評価技術の発展が強く望まれています。

本プロジェクトでは、発現プロファイルに基づくトキシコゲノミクス解析は、薬物安全性評価の改善および強化の有効な方法と考え、医薬品を中心とした約170の化合物によるラットin vivo/vitro及びヒトin vitroの遺伝子発現データを用いて、in vivo - in vitroやin vitroヒト-ラット間のブリッジングに着眼したデータベース (toxBridge) 及び発現情報に基づいた肝毒性の類似化合物を検索可能とするwebサーバー(toxRank)の開発を行っています。

## データ

Gene expression	Data	# testing compounds	# dose	# time points	Enzyme
In vivo	Rat.in_vivo.Liver.Single.lst	158	3	4	AST/ALT/ALP
In vivo	Rat.in_vivo.Liver.Repeat.lst	143	3	4	-
In vitro	Rat.in_vitro.Liver.lst	158	3	3	LDH
In vitro	Human.in_vitro.Liver.lst	145	3	3	LDH

• In vivo: 3h, 6h, 9h, 24h, 4d, 8d, 15d, 29d  
 • In vitro: 2h, 8h, 24h

**Rat.in\_vivo.Liver.Single.lst**  
 • # drugs: 158  
 • Dose: Low, Middle, High

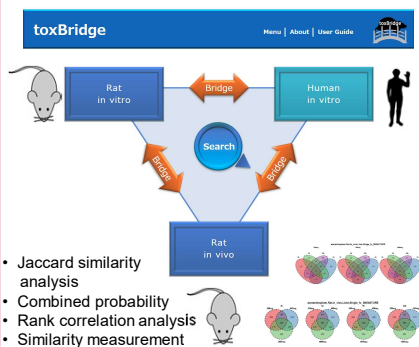
**Rat.in\_vivo.Liver.Repeat.lst**  
 • # drugs: 143  
 • Dose: Low, Middle, High

**Rat.in\_vitro.Liver.lst**  
 • # drugs: 145  
 • Dose: Low, Middle, High

**Human.in\_vitro.Liver.lst**  
 • # drugs: 158  
 • Dose: Low, Middle, High

## toxBridge (<https://toxbridge.molporf.jp/top>)

Statistical analyses of gene expression data for bridging



Bridging Gene/Pathway | Bridging Compound

Search

相関指標による分子選択

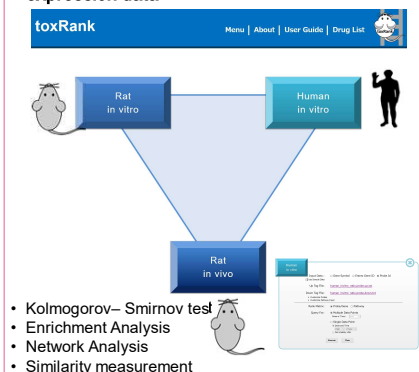
肝毒性パネル構成分子群の候補取得

化合物の検索

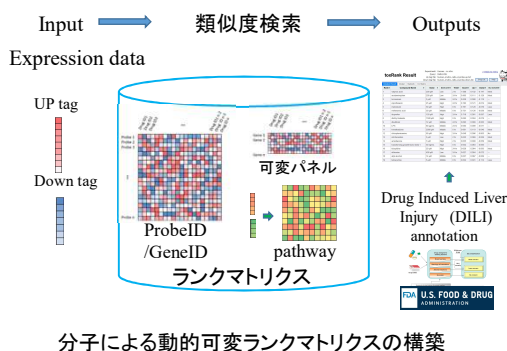
パスウェイを基に検索

## toxRank (<https://toxrank.molporf.jp/>)

Similarity search of drugs based on gene expression data



ランクマトリクスによる類似毒性化合物の探索



類似度ランク

クラスタリング

DILIによる毒性分類

エンリッチメント解析

化合物一分子

化合物一パスウェイ

## まとめ

toxBridge:

- in vivo - in vitroやin vitroヒト-ラット間のブリッジングに着眼し、発現プロファイルのブリッジ間における様々な相関指標をデータベースに格納
- 各種相関指標による化合物や遺伝子・パスウェイの検索

toxRank:

- 遺伝子刻印に基づいて既知肝毒性化合物の類似性を予測
- パネル構成分子群のランクマトリクスを用いた類似性検索

## 謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」の支援を受けました。



Licensed under a Creative Commons 表示4.0 国際ライセンス  
(c)2019 福井一彦 (産業技術総合研究所)