

V.オミックス技術を用いた評価に関する調査

1.調査目的及び方法

1.1. 調査目的

オミックス技術は、生体内での応答を DNA、遺伝子、タンパク質や代謝物のレベルで網羅的に解析できる技術であることから、食品安全分野を含めた幅広い分野のリスク評価における応用が期待されている。オミックス技術を用いた評価の食品安全分野における利用可能性に関して、EFSA (2014) や欧州 JRC (2014) で検討された文書が公表されており、作用機序の解明を含む様々な活用が期待されている一方、多くの課題も見出されている。

本調査項目では、食品に係る新たなリスク評価方法としてのオミックス技術、具体的にはゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスについて、主要文書を中心に現状を把握、分析するとともに、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察し、実用化に向けた具体的方策の提案を取りまとめることを目的とする。

1.2. 調査方法

成果報告書の冒頭にある「調査の概要」に示した検索対象データベース及び国際機関等のウェブサイトにおいて、「*omics AND food AND “risk assessment*”」等をキーワードとして検索を行い、関連があると考えられる文書等についてリスト化した (200 件超)。その上で、過去 3 年以内に発行されている文書についてその要約、目次等を確認し、以下の文書を中心として情報の収集、整理を行った。なお、下記文書に引用されている文書/論文等の詳細な内容を確認する必要があると考えられた場合には、個別に論文等を入手した。

和訳については、成果報告書には含めず、別添資料とした。

EFSA (2014) SCIENTIFIC REPORT OF EFSA. Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. (目次、エグゼクティブサマリーの和訳)

JRC (2014) Alternative methods for regulatory toxicology – a state-of-the-art review. (目次、要約の和訳)

Pielaat A et al. (2013) EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT. A foresight study on emerging technologies: State of the art of Omics technologies and potential applications in food and feed safety. (目次、要約、結論の和訳)

2.方法論の概要等

「オミックス (omics)」は、生物学の分野では非常に大規模なデータ収集及び解析の際に用いられており (同時に多数の変数に関する測定を行い、プロファイルする)、化合物の作用機序 (mode of action) の研究や疾病等に係る過程の知見を得るために広く使用されている。

オミックス技術で用いられる技術には大きく、ゲノミクス、プロテオミクス及びメタボロミクス/メタボノミクスがある。

ゲノミクスでは、遺伝的多型を含む細胞内の DNA の配列を解読し、全ゲノム mRNA や miRNA の発現をプロファイルする。この際、遺伝物質上のエピジェネティックな修飾のプロファイルも含まれる。このうち、mRNA の発現量を扱うトランスクリプトミクスが最も利用されている。近年は、マイクロアレイ以外の方法として、ハイスループット・シーケンシング (又は次世代シーケンシング; NGS) による技術が発展してきており、一度に数十万のシーケンシングが可能となっている。

プロテオミクスでは、細胞や組織全体でのタンパク質の発現を扱う。そのため、ゲノミクスが遺伝子発現を主に扱うのに対し、プロテオミクスでは遺伝子から生成されるタンパク質を解析する。具体的な技術の例としては、二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (2D-DIGE) やマススペクトロメトリー (MS) によるタンパク質の分離及び解析がある。

メタボロミクスでは、細胞、組織、臓器及び生物全体等の生体内での代謝物の特定及び定量を扱う。血中や尿中代謝物のプロファイリングについてはメタボノミクスとも呼ばれる。最もよく使用される分析技術としては、LC-MS、GC-MS 及び NMR がある (Pielaat A et al., 2013)。

2.1. 活用が期待されている利用分野

EFSA (2014) によれば、オミックス技術は食品安全分野のリスク評価において以下の活用が期待されている；

- ・用量反応をモデル化するためのヒト及び実験動物におけるバイオマーカーの特定
- ・種間差とヒトとの関連性に関する研究
- ・ヒトの変動性の考慮 (年齢の違い、民族間の違い、遺伝子多型)
- ・AOP に係るメカニズム情報の取得
- ・食品に係る喫緊の課題の特定

なお、オミックス技術をリスク評価に利用する方法について、現時点で確立された手法はない。

3.主要国での実用化動向/開発状況

3.1.欧州

欧州では、食品安全分野だけでなく幅広い分野の安全性評価にいかにおミックス技術を用いることができるかの検討が行われている (Pielaat A. et al., 2013; EFSA, 2014; JRC, 2014)。食品安全分野に関しては、EFSA に提出された Pielaat A et al. (2013) の外部の科学報告書 (External Scientific Report) では、文献調査等を実施し、食品に関連した 61 のケーススタディについてレビューし、以下の結論が示されている；

- ✓ 食品に係るオミックス研究の多くが、トランスクリプトミクスを用いたバイオマーカーの探索や作用機序 (Mode of action) の特定に焦点が当てられている。これらは、生物学的なハザード特定に関連する指標ではあるが、重要な因果関係を見出せるものではない。
- ✓ 公衆衛生における予測を行うためには、実験系及び (統計学的な) データ解析について、試験間の調整が必要である。
- ✓ 作用機序 (mode of action) を明らかにする上での有用性は示された。
- ✓ いずれの試験も実際の食品におけるばく露量に近い用量が適用されておらず、リスク評価全体におけるこれらの試験の価値は限定される¹。

特に食品を対象としているわけではないが、関連するオミックス技術に関する研究開発として、欧州では MIMOmics が行われている²。MIMOmics は、“Methods for Integrated analysis of multiple Omics datasets (複数のオミックスデータの統合的解析方法)”の略で、2012 年 10 月～2017 年 10 月までリーデン大学のメディカルセンター (Leiden University Medical Center) が調整役となって実施されている。MIMOmics では、多様な研究から得られるオミックスデータ (ゲノミクス、グリコミクス (糖鎖生物学)、プロテオミクス、メタボロミクス) のデータを統合的に解析する統計手法の構築及び、オミックスに基づくバイオマーカーを特定、解釈するために必要な解析方法の統計学的なフレームワークの構築を目指している。これらが達成されることで、以下が実現できることが期待されている²；

- ・ 関連のある生体内分子プロファイルの特定
- ・ 重要な生物学的パスウェイの特定
- ・ 特定した分子マーカープロファイルと影響との因果関係があるかの特定 等

¹ 食品に関わる物質で行われている試験のほとんどが高用量で実施されているため

² MIMOmics のウェブサイト [<http://www.mimomics.eu/>] (2016 年 3 月 20 日アクセス確認)]

3.2.米国

U.S. EPA では、オミックス技術のリスク評価への潜在的な利用性を検討する取り組みを進めており、2009 年には、フタル酸ジブチルをケーススタディとしたトキシコゲノミクスデータを用いたリスク評価の検討を行っている (U.S. EPA, 2009)。また、ToxCast 等で取得した *in vitro* データやオミックス技術等の新規の分子生物学的アプローチをリスク評価に適用するためのプロジェクトとして「NexGen プロジェクト」を行っており³、2014 年に「Next Generation Risk Assessment: Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology (次世代リスク評価：分子、計算及びシステムスバイオロジーにおける近年の進展の導入)」の報告書を公表している。内容としては、優先順位付けから詳細評価に至る段階で、メカニズムを考慮した、オミックス技術を含む各新規技術で得られたデータを活用した評価のケーススタディを例示しながら課題抽出などを実施している。オミックスデータを用いたリスク評価の事例として、Thomas et al. (2007, 2011) による事例が紹介されており、オミックスデータを定量的なリスク評価に利用できる例としている。なお、この Thomas et al. (2007, 2011) によるトランスクリプトミクスデータの活用によるリスク評価の事例は、「4.主要国における評価事例等」の表 V.-1 でも取り上げている。

U.S. FDA における食品分野へのオミックス技術の活用検討のひとつとして、CFSAN⁴が行っている、食事経由の病原体を分離、識別するための迅速な遺伝子検出及び識別方法をデザイン/開発する等の研究に利用されている。

4.主要国における評価事例等

オミックス技術（ゲノミクス、プロテオミクスあるいはメタボロミクス）を用いた評価事例がほとんどないため、主要なケーススタディ及び Pielaat A et al. (2014) による食品に関わるケーススタディについても整理した。結果を表 V.-1 に示す。

オミックス技術により取得されたデータを直接的に食品に関わる評価に利用した事例はなかった。ただし、EFSA の ANS パネルによる食品添加物であるプロピル没食子酸塩の再評価の事例で、評価に必要な情報の収集の際に、オミックスデータの収集も行われており、評価に適用できるかの判断が行われていた。この食品添加物の事例では、収集されたトランスクリプトミクスのデータは、毒性影響が認められていない

³ U.S. EPA の NexGen に関するウェブサイト
[<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recorddisplay.cfm?deid=286690>
(2016 年 3 月 20 日アクセス確認)]

⁴ Center for Food Safety and Applied Nutrition

用量であった等の理由により結果を解釈できないと結論されていた (EFSA ANS Panel, 2014)。

オミックス技術により取得されたデータを食品のリスク評価に用いるケーススタディが Pielaat A.ら (2013) によって行われており、オミックス技術のデータを用いたメカニズム推定が実施できる可能性を示している。

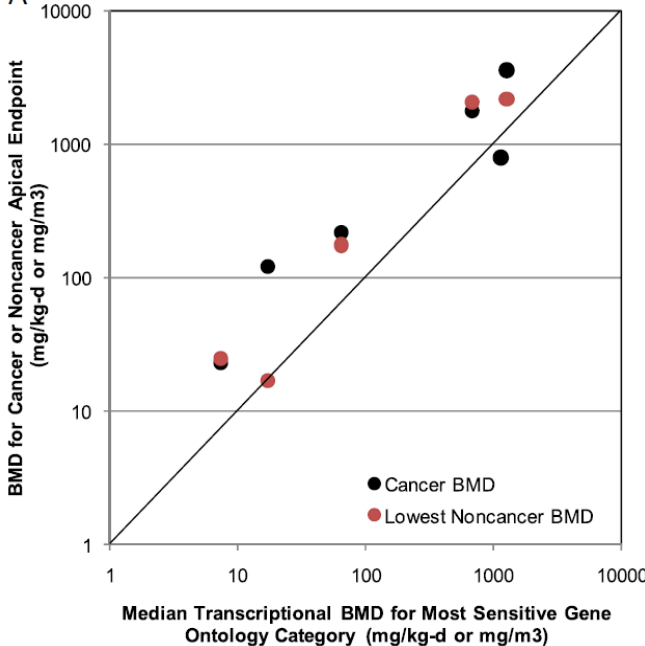
オミックス技術を用いた定量的リスク評価に関する潜在的な検討事例として U.S. EPA の NexGen プロジェクトの報告書 (U.S. EPA, 2014) や EFSA (2014) の文書において、Thomas ら (2007, 2011) の研究が紹介されている。Thomas らの研究は、2 年間の発がん性試験により発がん性及びその標的臓器が既知の 5 物質について、それぞれの物質をマウスに 13 週間処置し、発がんする標的臓器の遺伝子発現量変化のデータを定量的なリスク評価の指標 (POD) に用いる検討を行った研究事例である (詳細は表 V.-1 を参照 (Thomas et al., 2007; 2011))。この研究事例では、5 遺伝子以上を含む最も感度が高かった GO (Gene Ontology⁵) から算出した BMD あるいは BMDL 値を、発がん性及び非発がん性の BMD あるいは BMDL 値と比較し、相関がある結果が得られたことに基づき、遺伝子発現量変化に基づく BMD は定量的なリスク評価の POD として利用できる可能性がある、としている (Thomas et al., 2011)。しかしながら、その考察において、物質数を増やすことで相関及び GO カテゴリーの選定が変わる可能性がある (Thomas et al., 2011)、としている等、今後もさらなる研究が必要になると考えられた。なお、Thomas らは、その後も関連した精力的な研究を行っており、シグナリングパスウェイに基づく BMD 値との比較を行っており、投与期間を 5 日～13 週間にした場合においても特定のパスウェイに基づく BMD 値が発がん性及び非発がん性の BMD と相関があるとの結果を報告している (Thomas et al., 2011; 2012; 2013)。

⁵ Gene Ontology コンソーシアムから無償で提供されている遺伝子関連の情報であり、生物学的プロセス、細胞の構成要素及び分子機能の 3 つのカテゴリーがある [<http://geneontology.org/>]。

表 V.-1 主要国における評価事例等

評価目的	評価対象物質	実施機関	内容	評価の結論	引用文献
食品添加物 欧州域内で認可されている酸化防止剤の食品添加物であるプロピル没食子酸塩 (E310) の安全性に関する再評価	プロピル没食子酸塩 (Propyl gallate) (E 310)	EFSA ANS パネル	・生物学的及び毒性学的データにおける「その他の研究」のひとつとして、オミックスに関する情報が報告されている。 SD ラットにプロピル没食子酸塩を 20.4, 49.9, 160.0, 359.6 あるいは 658.4 mg/kg /day で 28 日間混餌投与した実験で、肝臓における 8 つの遺伝子 (CD74 antigen, sub maxillary gland alpha-2U globulin, EST, ID2 protein, cdc25A, ATP citrate lyase, Sth2 sulfotransferase hydroxysteroid gene 2, electron transfer flavoprotein alpha-subuni) がプロピル没食子酸塩投与により変動したが、プロピル没食子酸塩単体あるいは BHT、クルクミン及びチアベンダゾールとの混合ばく露でも毒性影響は認められなかった。	この研究では、関連する毒性を示す用量が使用されていないこと、あるいはそのようなレベルに外挿できないことから、リスク評価を目的としたトランスクリプトミックスの結果を解釈は実施できなかった、とこの文書では報告されている。	EFSA ANS Panel (2014)
食品に接する材料 (Food Contact Material)	フタル酸エステル類	ケーススタディ ⁶	・精巣毒性の評価に適用 データ 1; 妊娠期間に DBP にばく露した雄胎児の精巣又はウォルフ管を用いて、マイクロアレイ又は qPCR により発現上昇した遺伝子を解析した。 この結果、精巣において、ステロイド生合成パスウェイ、脂質/ステロール/コレステロール輸送パスウェイ、PPAR シグナリングやアポトーシスパスウェイ等が抑制されていた。 データ 2; ラットの全胚培養におけるトランスクリプトームにおいてフタル酸モノ(2-エチルヘキシル) (MEHP) 及びフタル酸モノメチル (MMP) の用量依存的な影響を解析し、異常形態発生との関連性を調査した結果、形態学的変化と同様に、遺伝子発現量変化においても MMP より MEHP は影響が強く、全胚培養における発達毒性の増加とともに、用量相関性のある脂質/ステロール/コレステロール代謝及びアポトーシスパスウェイが影響されていた。	DBP については用量相関性のあるデータが欠落している。そのため、DBP の雄の生殖発生に係る作用機序/機構 (mode and mechanism of action) の仮説は立てられるが、定量的なリスク評価は行えない。MEHP/MMP の試験からは定量的な解析が行え (例えば、BMD10 値の決定)、ハザードの特定に利用できる可能性がある (詳細不明)、と評価されている。	Pielaat et al. (2013)
食品原料及び包装	2-Isopropyl thioxanthone (ITX)	ケーススタディ	・AhR 介在性の応答評価に適用 ラットの肝がん由来細胞株 (H4IIE) に 5 µM の ITX 又は 150 pM の TCDD を 6 又は 24 時間ばく露した <i>in vitro</i> 試験において、TCDD で亢進された 54 の遺伝子が ITX においても亢進されたことから、ITX が AhR を活性化させたことが強く示唆された、との報告がある。	観察された内容は作用機序 (mode of action) の特定に関するものであるが、 <i>in vitro</i> 法によるアプローチのため、リスク評価における関連性は限定的である、と評価されている。	Pielaat et al. (2013)
食品添加物	Butylated hydroxyanisole (BHA) 及び Butylated hydroxytoluene (BHT)	ケーススタディ	トランスクリプトミックス及びプロテオミクス技術を用いてげっ歯類、肝臓組織又はミズを用いた解析報告があるが、その多くは高用量 (例えば 200 mg/kg/day) で実施されている。 プロテオミクスでは 20-50 のタンパク質の発現変動があり、1 つのトランスクリプトミクスでは 1000 以上の遺伝子の変動が報告されている。両研究においてグルタチオン-S-トランスフェラーゼの亢進が示されている。しかし、代謝パスウェイに関わる体系的な報告は含まれていない。	オミックス研究は THA 又は BHT のばく露に関連した変化として、Nrf2 依存적 遺伝子群を明確に特定し、部分的にメカニズム探索も行った。ただし、オミックス情報が閾値に関連した不確実性を削減する証拠はない、と評価されている。	Pielaat et al. (2013)

⁶ Pielaat et al (2013) では、EFSA が実施した評価とされているが、2005 年の食品に接する材料のための DBP 及び DEHP に対する科学的意見において、オミックスデータに関する記載はない (EFSA AFC Panel, 2005a; 2005b)。

遺伝子発現量プロファイルからPODを求めるための検討	・ 1,4-Dichlorobenzene (DCBZ) ・ 1,2,3-trichloropropane (TCPN) ・ propylene glycol mono-t-butyl ether (PGBE) ・ Naphthalene (NPTH) ・ methylene chloride (MECL	—	論文ベースの報告 ※但し、EPA の NexGen プロジェクト等でオミックスデータを用いた POD 推定の具体例として、しばしば取り上げられている。 ■動物試験：雌 B6C3F1 マウス（5-6 週齢）に下記の物質及び用量でそれぞれ 13 週間投与（経口では 5 日/週、吸入では 6 時間/日×5 日/週(全身吸入チャンバー)) Chemical Treatment and Associated Doses Used in the Study <table><thead><tr><th>Chemicals</th><th>Route^a</th><th>Doses^b</th><th>Tumor site</th></tr></thead><tbody><tr><td>DCBZ</td><td>G</td><td>100, <u>300</u>, 400, 500, and <u>600</u> mg/kg-day</td><td>Liver</td></tr><tr><td>PGBE</td><td>I</td><td>135, <u>406</u>, <u>1622</u>, 4326, and <u>6488</u> mg/m³</td><td>Liver</td></tr><tr><td>TCPN</td><td>G</td><td>2, <u>6</u>, <u>20</u>, 40, and <u>60</u> mg/kg-day</td><td>Liver</td></tr><tr><td>MECL</td><td>I</td><td>347, 1737, <u>6948</u>, 10,422, and <u>13,896</u> mg/m³</td><td>Liver and lung</td></tr><tr><td>NPTH</td><td>I</td><td>2.6, 15.7, <u>52.4</u>, 104.9, and <u>157.3</u> mg/m³</td><td>Lung</td></tr></tbody></table> ^aG, gavage; I, inhalation. ^bUnderlined doses overlap those in the original NTP rodent cancer bioassay. ■遺伝子発現量解析：Affymetrix Mouse Genome 430 2.0 arrays (5 匹/群) ■遺伝子オントロジー (GO) カテゴリーごとの BMD/BMDL 算出:図 V.-1 の手順で算出→5 遺伝子以上を含む GO カテゴリーごとに BMD あるいは BMDL の中央値を算出→GO カテゴリーで BMD あるいは BMDL が最も小さな (sensitive) 値を 2 年間試験の発がんエンドポイント及び非発がんエンドポイントの BMD あるいは BMDL と比較 ■GO に基づく BMD あるいは BMDL とヒトのばく露量データを比較	Chemicals	Route ^a	Doses ^b	Tumor site	DCBZ	G	100, <u>300</u> , 400, 500, and <u>600</u> mg/kg-day	Liver	PGBE	I	135, <u>406</u> , <u>1622</u> , 4326, and <u>6488</u> mg/m ³	Liver	TCPN	G	2, <u>6</u> , <u>20</u> , 40, and <u>60</u> mg/kg-day	Liver	MECL	I	347, 1737, <u>6948</u> , 10,422, and <u>13,896</u> mg/m ³	Liver and lung	NPTH	I	2.6, 15.7, <u>52.4</u> , 104.9, and <u>157.3</u> mg/m ³	Lung	■結果： ・発がんエンドポイント及び非発がんエンドポイントの BMD のいずれも最も感度の高かった GO の BMD と相関があった (BMDL でも同様)。 ・GO に基づく BMD とヒトのばく露量データを比較したところ 5 物質のばく露マージンは 1900-5400 であった。 ■結論： ・遺伝子発現量変化に基づく BMD は定量的なリスク評価の POD として利用できる可能性がある。 A 	Thomas et al. (2007, 2011),
Chemicals	Route ^a	Doses ^b	Tumor site																										
DCBZ	G	100, <u>300</u> , 400, 500, and <u>600</u> mg/kg-day	Liver																										
PGBE	I	135, <u>406</u> , <u>1622</u> , 4326, and <u>6488</u> mg/m ³	Liver																										
TCPN	G	2, <u>6</u> , <u>20</u> , 40, and <u>60</u> mg/kg-day	Liver																										
MECL	I	347, 1737, <u>6948</u> , 10,422, and <u>13,896</u> mg/m ³	Liver and lung																										
NPTH	I	2.6, 15.7, <u>52.4</u> , 104.9, and <u>157.3</u> mg/m ³	Lung																										

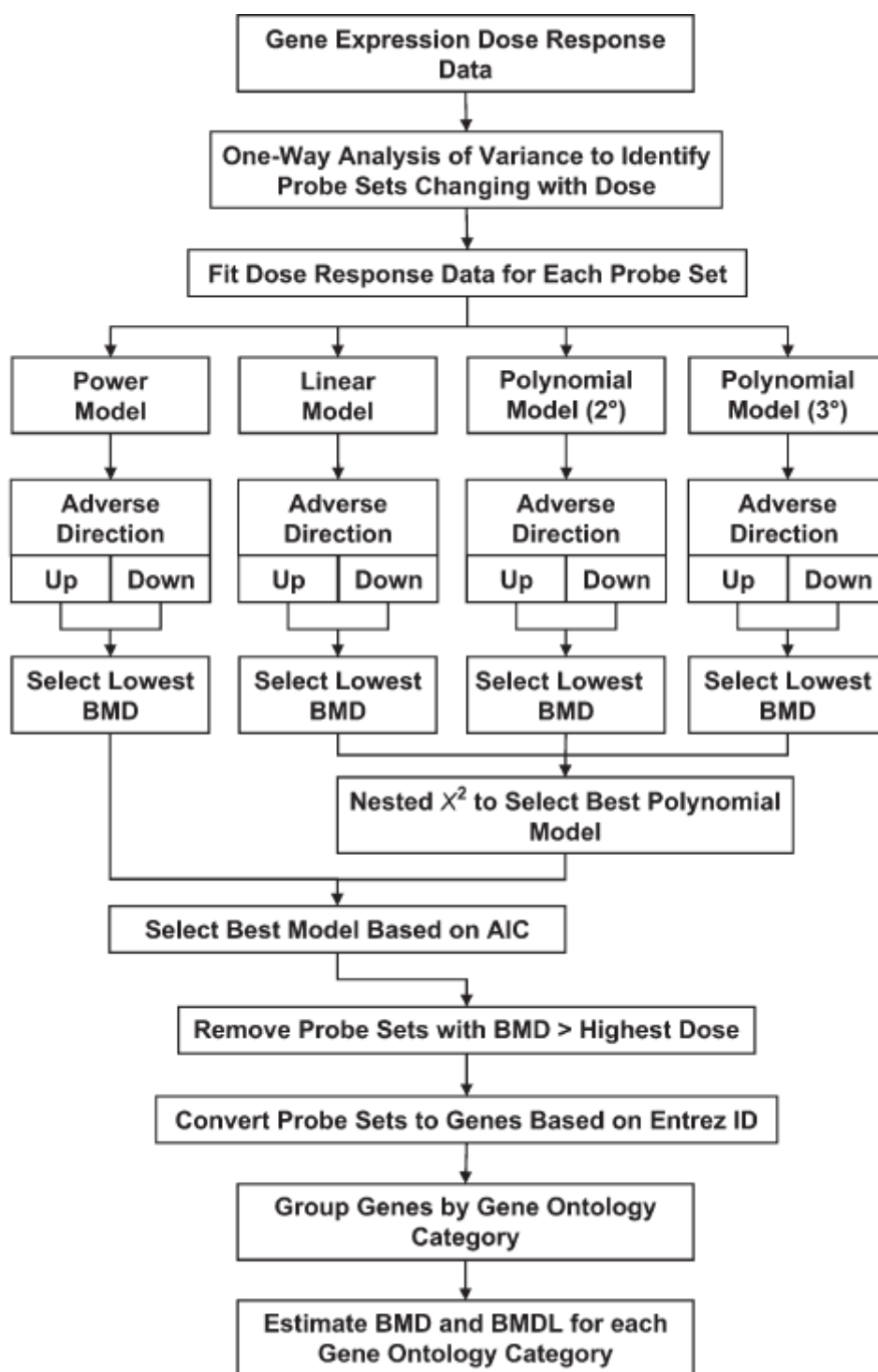


図 V.-1 Thomas et al (2007) による GO カテゴリーごとの BMD/BMDL 算出 (抜粋)

5. 実用化のためのガイダンス、データベースの整備状況等

5.1. ガイダンスの整備状況

EFSA、FAO/WHO や OECD において、食品安全分野での安全性評価のガイドラインに新規のゲノミクス技術の有用性を取り入れるための議論が始まっている段階である (Pielaat et al., 2013)。

5.2. 潜在的な利用が考えられるデータベース

表 V.-2 に潜在的な利用が考えられるデータベースをまとめている。In vitro 由来のオミックスデータを用いたリスク評価への利用は現時点では考えにくいことから、本調査では、in vivo 由来のオミックスデータを収載しているデータベース等を中心に整理した。

表 V.-2 潜在的な利用が考えられるデータベース

名称/開発者等/URL	備考
ArrayExpress/ http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/	遺伝子の機能等を収集できる。
Gene Expression Omnibus (GEO)/ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/	
NCBI のサイトに含まれる遺伝子機能情報や遺伝子発現量データ等のデータベース http://www.ncbi.nlm.nih.gov/	上記の GEO を含む多様なデータベースが収載されている。
NTP DrugMatrix Database https://ntp.niehs.nih.gov/drugmatrix/index.html	・ 遺伝子発現量データ；ラットの GeneChip® array データ（投与期間の違いによる経時変化のデータ含む） ・ 物質数；638 物質。医薬品、工業化学物質を含む。
TG-GATEs/ トキシコゲノミクスプロジェクト (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が運営)/ http://toxico.nibiohn.go.jp/index.html	・ 遺伝子発現量データ；SD ラット(雄)ラットに単回投与後 3、6、9、24 時間、又は 4、8、15、29 日の反復投与（肝臓/腎臓、3 用量）、さらにヒト及びラット肝細胞（3 用量）のデータ（GeneChip® データ） ・ 動物試験報告書 ・ 病理組織写真 ・ 遺伝子発現量データ取得に係る SOP ・ 物質数として 170 件（医薬品等含む）
Toxygates http://toxygates.nibio.go.jp/toxygates/	
Percellome http://percellome.niehs.go.jp/percellome/web.dll/EXEC	・ 遺伝子発現量データ；
Tox-Omics http://www.cerij.or.jp/research_assistant_project/tox_omics.html	・ 遺伝子発現量データ；SD ラット(雄)ラットに 1、7、14、28 日の反復投与（肝臓/腎臓、2 用量）（Agilent 社カスタムアレイ） ・ 動物試験報告書（HESS にも収載済み）

6. 取りまとめ

6.1. トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスのメリット/デメリットの整理

本調査対象としたオミックス技術（トランスクリプトミクス/ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス）について調査した結果として、それぞれの技術のメリット、デメリットを以下に整理する。なお、近年は得られる情報が質的に異なることから、これらの技術を相補的に用いる研究も進められている。

	メリット	デメリット
ゲノミクス/ トランスクリプトミクス	・網羅性が高い（数万単位） ・そのため、メカニズムの推定が行い易い（考察し易い）。 ・マイクロアレイを用いる場合、スループットがよく、安定した品質の定量データが取得できる。	・プロテオミクスやメタボロミクスに比べ、実験が繊細で、高度な実験技術を要する。 ・通常行われているリスク評価関連の解析では臓器等サンプルを必要とする（研究ベースでは血液の解析も実施されている）。 ・（共通）単独ではメカニズムの推定に限界がある。
プロテオミクス	・遺伝子発現量変化では見えない実際の機能を果たしているプレイヤーを測定できる ・タンパク質修飾（例；リン酸化）を測定することができるため実際にシグナル伝達が活性化しているかわかる。	・網羅性が低い（数千単位） ・分析プラットフォームが決まっておらず方法として多様性があるため、データ間の比較が困難である。 ・（共通）単独ではメカニズムの推定に限界がある。
メタボロミクス	・非侵襲的に得られるサンプル（尿、血液）を扱え、そのようなサンプルから見出されたマーカーは非侵襲的に測定できる。 ・表現型に近い指標を測定できる。 ・食品そのものをサンプルにできる（例；酒成分の分析）。	・トランスクリプトミクス/プロテオミクスに比べ網羅性が低い（数百単位）。 ・分析プラットフォームが決まっておらず方法として多様性があるため、データ間の比較が困難である。 ・（共通）単独ではメカニズムの推定に限界がある。

6.2.食品のリスク評価において期待できるオミックス技術の活用場面

オミックス技術では、従来に比べ圧倒的な数の生体内分子の測定が可能となり（例；遺伝子レベルでは数万、タンパク質レベルでは数千、代謝物レベルでは数百）、従来は成し得なかった、生体内分子（遺伝子、タンパク質、生体内代謝物等）を網羅的に解析でき、生体内応答の詳細な情報が得られる。このような情報は作用機序の解析において有用であるとともに、短期間かつ低コストに情報が得られる。このようなメリットがある技術である一方、オミックス技術は、複雑かつ繊細な技術が必要なことに加え（EFSA, 2014a）、オミックス解析のサンプルを得る試験デザイン（例えば、生物種/細胞種/標的臓器/ばく露時間・期間/ばく露濃度/オミックスに関する実験手法（例 マイクロアレイの違い）等）によって、最終的に得られるデータは大きく異なるため、現時点では物質による影響の類似性/違いの評価が行えないといったデメリットがある。また、得られた大量のデータの中から、意味のある情報を取り出すために、複雑なバイオインフォマティクス技術を要する（EFSA, 2014a）。毒性未知の物質等に適用する場合には、新たにオミックスデータの取得が必要となる。

以下に期待できる活用場面と従来法との比較によるメリット/デメリットについて表 V.-3 まとめた。

(1)毒性作用に関する潜在的バイオマーカーの特定

(2)毒性学的な作用機序 (MoA/AOP) の評価又はそのサポート情報

(1)毒性に係る新規のバイオマーカー探索/特定(Pielaat A et al., 2013) 及び(2)毒性学的な作用機序に関する知見を得(Pielaat A et al., 2013) に利用できると考えられる(Pielaat A et al., 2013)。バイオマーカーについては、トランスクリプトミクスやメタボロミクスで見出されたものが臨床的に利用されている。また、作用機序については多くの場合、網羅性の高い情報が得られることからトランスクリプトミクス（遺伝子発現量解析）が用いられている（Pielaat A et al., 2013）。このようなオミックス技術を用いるメリットとしては、従来よりも短期間の試験でバイオマーカー探索/特定あるいは作用機序解析のためのデータが得られる点にある。特定されたバイオマーカーや作用機序は、今後の食品のリスク評価への利用（すなわち、毒性影響の検出）や開発ターゲット分子の特定につながり、動物試験、試験期間及び費用の削減に繋がる可能性がある。さらには、現在活発な開発が行われている AOP や IATA/ITS の検証に利用できる可能性がある。

一方、まだ生体内における機能がわかっていない生体内分子が多く、作用機序について導いた結論の中に不確実な要素がある。バイオマーカーについては、変動するマーカーが複数検出された場合の結果の解釈が複雑化する可能性がある。さらに、見出

した作用機序やバイオマーカーの妥当性評価等に新たなリソースが必要となるという意味でのデメリットが考えられる。

(3)ハザード特定への利用

オミックス解析で得られたデータ、特にメカニズム情報やバイオマーカーを活用したハザードの特定が考えられる。特に、(1)で得られるメカニズム情報等を活用し、最終的に発現する毒性を特定できる可能性がある。その際には、従来の試験よりも短期間で潜在的なハザードを特定しうるメリットがある。しかし、解析対象としてどのようなサンプルが適切かの考え方や解析のための技術が新たに必要となる。現時点でも部分的には実施可能であるが、リスク評価で要求されている全てのエンドポイントで結論を導けるレベルではない。

(4)(定量的)活性-活性相関のためのパラメータとしての利用 (OECD, 2015)

(Q)SAR モデルは、従来化学構造に基づくパラメータを主に用いて構築されていたが、オミックス技術から得られるデータを用いた生体内応答をパラメータに基づく(Q)AAR ((定量的)活性-活性相関)を構築することで、メカニズムに基づく解析が可能となり、予測結果の妥当性(信頼性を含む)を向上させることができる(OECD, 2015)。近年、このような研究開発が活発化しており、肝臓のトランスクリプトミクス(遺伝子発現量変化)に基づく肝臓における発がん性の有無の判定や肝臓における非変異型発がん性の有無を予測する研究等が行われている(Uehara et al., 2011; Matsumoto et al., 2009; 2011; 2014)。

ただし、(Q)SARとは異なり、実際に(Q)AARモデルを適用するには評価対象物質に関するオミックスデータを取得する実験が必要となるというデメリットがある。

上記(1)～(4)については既に実用化されている、あるいは研究が進んでいる分野であるが、以下(5)～(7)については、潜在的な利用が期待できるものの、実際に利用するには今後、多くの研究が必要な分野である。

(5)Read-across 等のためのグルーピングの根拠データとしての活用

まだ多くの課題はあるものの、潜在的な活用場面として、read-across等のグルーピングを行う際の生体内応答の類似性を示す根拠データとしての活用が考えられ、これにより生体内応答に基づくメカニズム情報が得られるため従来の構造に依存した説明を精緻化できる可能性がある。ただし、グルーピング根拠を示すためのオミックスデータ取得のための実験が必要になるというデメリットがある。

(6)定量的リスク評価への利用

(5)と同様、まだ多くの課題があるが、オミックスデータを定量的なリスク評価に利用できる可能性がある。この評価を行うメリットとしては、特にトランスクリプトミクスを用いる場合には、従来よりも高感度で影響を検出できる可能性があることと、従来よりも短期の試験あるいは *in vitro* の試験により知見が得られる可能性があることである。しかし、現時点では、リスク評価に利用できる PoD の決定が困難であり（確立された手法がない）、影響を示唆するオミックスデータの生物学的意味（生物学的応答なのか、毒性学的応答なのか）を区別できなければ、過度のリスクを見積もることになる。

(7)ヒトへの外挿、個体間差の削減

毒性メカニズムが明らかになることにより、動物試験データのヒトへの外挿の妥当性根拠になり、評価における不確実性が低減する。また、ヒトと実験動物で共通のバイオマーカーの使用により不確実性が削減できる可能性がある。しかし、これらメリットを得るための研究には、多くのヒトサンプルにおけるデータが必要となる。

なお、食品安全においては GMO や微生物によるハザードに関するリスク評価があり、そのような分野におけるオミックス技術の利用性についても調査したが、現時点では GMO や微生物への利用に関する研究自体が少なく、リスク評価への利用には更なる基礎研究等が必要であると言える。

表 V.-3 オミックス技術を適用するための分析及び考察

オミックスを活用することで実現可能な活用場面	従来法と比較したメリット/デメリット(評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
(共通事項)	- 従来法に比べ、圧倒的な数の生体内分子の測定が可能となり、従来法では得られなかった生体内応答の詳細な情報が得られる。 - 特に遺伝子は、従来の試験よりも低濃度からの生体内応答の情報が得られる。 (<i>in vivo</i> の作用機序に係る試験を実施することを前提とした場合) 従来試験に比べ短期間かつ低コストでより多くの作用機序に関する知見が得られる。	- 複雑かつ繊細な実験技術、及び複雑なバイオフィンフォマティクス技術が必要 (EFSA, 2014a)。 - 現時点では、試験デザイン、データ解析法の違い等によりデータの横並び比較が難しく (EFSA, 2014a)、物質による影響の類似性/相違性の評価が行えない。 - 情報量が多いため、適切な情報を取出す困難さがある。 - 非常に多くのデータが得られ、様々な仮説が立て易い一方、リスク評価を行う上での妥当性の困難さがある。 - 毒性未知の物質等に適用する場合にはデータ取得のための実験が必要となる。
(1) 毒性学的な作用機序 (MoA/AOP) の評価又はそのサポート情報 (Pielaat A et al., 2013)	従来実施できなかった詳細なメカニズム同定や従来使用されてきたマーカーに比べ高感度なバイオマーカーの特定、検出対象毒性の拡大等が期待できる。	機能が不明な生体内分子についてまだ解析できないため、現在入手できる知見の正しさに不確実性がある。
(2) 毒性作用に関する潜在的バイオマーカーの特定 (Pielaat A et al., 2013)	- 動物試験代替のための <i>in vitro</i> 試験開発のサポートに利用できる可能性がある (Pielaat A et al., 2013) (例 ; 開発ターゲット分子/機序の特定)。 - 作用機序/バイオマーカーの特定により短期間の動物試験あるいは <i>in vitro</i> で毒性影響を検出できる可能性がある。 → 動物試験、試験期間及びコストの削減に繋がる。 - AOP に基づく IATA/ITS の検証が可能となり、動物試験の削減、予測手法の構築実現が促進される。	- 影響を受けるマーカーが複数検出された場合等、解析が複雑化する。 - 見出した作用機序やバイオマーカーの妥当性評価等にリソースが必要となる。

オミックスを活用することで実現可能な活用場面	従来法と比較したメリット/デメリット(評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
(3)ハザード特定への利用	従来の試験よりも短期間で潜在的なハザードを特定できる可能性がある。	解析対象としてどのようなサンプルが適切であるかの考え方や解析のための技術が新たに必要となる。
(4)(Q)AAR*のためのパラメータとしての利用(OECD, 2015)	メカニズムに基づく生体内のパラメータを用いることで結果の妥当性(信頼性を含む)を向上させることができる(OECD, 2015)。	(Q)AARを構築するためのオミックスデータの取得及びモデル構築が必要である。 (Q)SARとは異なり、実際に(Q)AARモデルを適用するには評価対象物質に関するオミックスデータが必要となる。
(5)Read-across等のためのグルーピングの根拠データとしての活用	メカニズム的観点の情報が得られるため、従来の説明を精緻化できる可能性がある。	根拠となるオミックスデータの取得が必要となる。
(6)定量的リスク評価への利用	- 従来の試験より高感度(低濃度)で影響を検出できる可能性がある。 - 従来試験よりも早期に変化が捉えられるため、短期ばく露又は<i>in vitro</i>でも検出できる可能性がある(Pielaat A et al., 2013)。	- 現時点ではリスク評価に利用できるPoDを得ることが難しい(確立された手法がない)。 - 意味のある変化をとらえなければ、過度のリスクを見積もることになるが(EFSA, 2014a)、とらえた変化の生物学的/毒性学的意味が必ずしも明確ではない。
(7)ヒトへの外挿、個体間差の削減(Pielaat A et al., 2013)	- 毒性メカニズムが明らかになることにより、動物試験データのヒトへの外挿の妥当性根拠になり、評価における不確実性が低減する。 - ヒトと実験動物で共通のバイオマーカーの使用により不確実性が削減できる可能性がある。 - 個体間差(年齢、民族、多型等)の解析ができる(Pielaat A et al., 2013)。	研究のためのヒトサンプルにおけるデータが必要とある。

*(Q)AAR ; (定量的)活性-活性相関((Quantitative) activity-activity relationship)

6.3.オミックス技術を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案

現時点で考えられるオミックス技術を食品のリスク評価に実用化する上での課題と具体的解決策の提案について表 V.-4 にまとめた。

現行のオミックス技術を具体的にリスク評価に用いるためには、EFSA (2014)、U.S. EPA (2014)、NRC (2007)、Pielaat A et al. (2013) 等でも、多くの課題があることが指摘されており、少なくともオミックスデータそのものを用いたリスク評価にはまだ時間を要すると考えられる。

A. 評価に活用できるオミックスデータの質等の受入れ基準等

例えば、*in vitro* から得たデータでも良いのか等、リスク評価に活用する目的（作用機序特定、ハザード特定、グルーピング根拠等）に応じて必要となる目的に依存した、オミックスデータに求められる品質の質的な違い特定をする。

現時点では、食品のリスク評価においてオミックスデータを活用できる機会が少ない。これは、データ取得された際の目的が異なることに主に起因しており、結果として物質間の比較も困難となる。また、オミックス技術は非常に複雑かつ繊細な技術を要するが、非常に多くのデータが得られるメリットとは裏腹に、論文等の公知のデータについても、その品質については専門的な判断を要する。このような背景から、中長期的な主要課題のひとつには、オミックスデータの取得方法の標準化あるいはデータの受入れに関するガイダンス策定が上げられる。しかしながら、オミックス技術には多くの日進月歩の技術が含まれており、直ちに標準化を行うことは難しい。そこで、オミックスデータの活用に関するビジョン、データ/評価結果受入れのための考え/課題を整理、公表し、段階的な解決を図る必要がある。

また、食品分野で行われているオミックス解析の多くは遺伝子発現量変化に基づくものであるが (Pielaat A et al., 2013)、臓器特異的な遺伝子発現量データを取り扱う際の、標的臓器を特定する等の事前戦略等についても検討を行う必要がある (例；トキシコキネティクス試験の実施等)。

B. 目的に応じたデータの解析方法の構築と標準化

オミックスデータは、遺伝子発現量解析であれば、1 個体、1 臓器のサンプルで数万の遺伝子の発現量に関するデータが得られる。このように非常に大量のデータが得られることから、その中から有効な情報を取り出すことは困難であるとともに、取り出した結果の妥当性の評価も難しくなる。しかし、現在盛んに研究が行われている分野であり、短期的に画一的な解析手法に集約することは困難である。そのため、中長期的な計画として、得られた結果の妥当性の担保を行うためにも、目的に応じたデータの解析手法が構築されることが望ましい。

C. AOP 等のメカニズム情報の集積

D. 毒性学的な意味合いとの十分な紐付け (適用応答と毒性に繋がる応答との区別を含む)

オミックス技術は作用機序の解明にも役立つが、解明された機序に基づいた毒性影響の評価にも活用できる可能性がある。しかし、そのためには、AOP 等のメカニズム情報の集積は不可欠である。しかし、生体内における毒性メカニズムは非常に多様であり、一部の研究で網羅できるものではないことから、OECD の AOP プロジェクトのような国際的な共同作業を通じて、メカニズム情報の集積を行っていく。また、合わせて、作用機序に基づく毒性影響の解釈に関する方法論の構築を進める。その際、適応応答と毒性に繋がる応答を区別する方法論を構築する必要がある (NRC, 2007, Pielaat A et al., 2013)。また、得られる情報の不確実性を低減していくために、機能が未知の生体内分子の機能解明に向けた研究開発を行う必要がある。

E. グルーピング評価を行う際の根拠データとしての利用可能性に関する検討

短期的には、どのようなデータを用いて (例 ; *in vitro* 由来でも良いか等)、どのような解析によりグルーピング根拠に利用できるのか、具体的な検討を行う。方法論を確立できた場合には、オミックスデータをグルーピング評価に利用するための具体的なガイダンスを策定する。

F. オミックス、毒性及びメカニズムデータが関連付けられたデータベースの構築

オミックスデータを活用する際の最も単純な問題は、オミックスデータの入手性である。既に多くのオミックスデータのデータベースが存在しているが、研究促進や実際の評価に活用する上でも、可能な場合には統合されることが望ましい。また、オミックスデータだけではなく、毒性情報やメカニズム情報等との紐付けも必要であり、将来的には、標準化された手法で取得されたデータを集積していく必要がある。また、現在は、食品に係る分野で取得されるオミックスデータのほとんどが高用量のみで実施されているため、今後、定量的なリスク評価に活用していくために複数用量で実施されたデータが取得されることが望ましい。

G. バイオマーカーの利用

オミックス技術の活用により進展する研究が、毒性に関連するバイオマーカーの探索/特定であり、現在も活発に行われている研究である。しかしながら、実際に見出されたバイオマーカーをリスク評価に利用するためには、短期的には、バイオマーカーの受け入れに関する行政指針を明らかにしていく必要がある。これによりどのような開発を行えばよいのか等の方向付けに寄与することが期待される。また、長期的には、バイオマーカーの種類やバイオマーカーの変化により評価する評価項目に応じて有用

性や限界性の判断は異なるが、動物削減等の観点から *in vitro* の試験で見出されるバイオマーカーの変化についての有用性や限界性について明らかにしていく必要がある。さらに、リスク評価を行う上でのバイオマーカーに要求される品質等（毒性に係るパスウェイとの関連性等の妥当性、バイオマーカーの検出法、結果の解釈等）についての国際的な合意形成を行っていく必要があると考えられる。

H. 技術動向の急激な変化

本調査の結果、現在食品安全分野において実施されているオミックス研究の多くは、メカニズム解析やハザード特定に関するものであるとともに、用量反応性が得られる知見は少なく、直ちにリスク評価に利用できる段階にはなく、今後も更なる研究が必要な分野であることが明らかとなった。しかしながら、オミックス技術については、現在どのように活用できるかのケーススタディが実施される等、各国において潜在的な利用が検討されている。その理由としては、動物試験削減を志向した IATA/ITS⁷ による評価や *in silico/in vitro* の試験に基づく毒性試験のパラダイムシフトに関連する欧米での動きがあるためである。このような背景から、世界的にも関心が高い分野であり、特に欧米では巨費を投じた研究が継続されており、その成果や技術動向については継続的に把握していく必要があると考えられる。なお、その際には調査対象をアダクトミクス等の新たなオミックス技術の応用研究やオミックス技術で見出したマーカーを用いた評価の動向等を含める。このような継続的な動向把握を行う中で、前述したようなリスク評価等に活用するための課題が解決されてきた段階で、必要があれば、リスク評価のための取り組みについて検討を行う。

⁷ IATA ; Integrate Assessment and Testing Approach, ITS ; Integrated Testing Strategy

表 V.-4 オミックス技術を食品のリスク評価に実用化するための課題と具体的解決策の提案

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
A.評価に活用できるオミックスデータの質等の受入れに関する基準等 (EFSA, 2014)	・国内外動向を把握する。 ・バイオマーカー探索、作用機序の特定、ハザード特定、グルーピング根拠、定量的リスク評価等の目的に依存した、オミックスデータに求められる品質の質的な違い特定をする。 ・オミックスデータ活用に関するビジョン、データ受入れのための考え/課題を整理し、公表することで、将来的な段階的解決を図る。 ・臓器特異的なオミックスデータを取り扱う際の、標的臓器を特定する等の事前戦略の構築に関する検討を行う(例；トキシコキネティクス試験の実施あるいは推定等)。	・国内外動向の把握を継続する。 ・必要に応じた、データ取得方法の標準化を策定する (EFSA, 2014a)。 ・利用目的に応じた、オミックスデータの受入れ基準の検討を行う。 ・可能な場合には、目的に応じたオミックスデータ受入れに関するガイダンスを作成する (EFSA, 2014)。 ・可能な場合には、データ取得方法の標準化を行う。 ・臓器特異的なオミックスデータを扱う際の標的臓器の特定等の事前戦略に関するガイダンスを策定する。
B.目的に応じたデータの解析方法の構築 (EFSA, 2014a)	・オミックス技術の利用目的に応じた利用可能な技術、試験デザインの収集、整理を行う。	・可能な場合には、目的に応じたデータの解析方法/解釈に関するガイダンスを作成する (EFSA, 2014)
C.AOP 等のメカニズム情報の集積	・国際的な共同作業 (例；OECD AOP プロジェクト) によるメカニズム情報の集積を継続する。 ・作用機序に基づく毒性影響の解釈に関する方法論を構築する。 ・適用応答と毒性に繋がる応答とを区別する方法論を構築する (NRC, 2007, Pielaat A et al., 2013)。 ・機能が未知の生体内分子の機能解明に向けた研究開発を行う。	
D.毒性学的な意味合いとの十分な紐付け (適用応答と毒性学的応答の区別を含む)		

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
E. グルーピング評価を行う際の根拠データとしての利用可能性に関する検討	・ グルーピング根拠とするために必要なデータ(例; <i>in vitro</i> 由来でも良いか等)、解析方法等について検討する。	・ 方法論が確立できた場合、オミックスデータをグルーピング評価に利用するためのガイダンスを策定する。
F. オミックス、毒性及びメカニズムデータが関連付けられたデータベースの構築	・ 既存データベースの収集及び可能な場合には統合	・ (標準化された手法で取得された) オミックスデータの集積
G. リスク評価におけるバイオマーカーの利用	・ 行政におけるバイオマーカー受入れに関する指針を策定する (どのようなレベルを求めているのかの明確化)。	・ <i>in vitro</i> オミックスデータの有用性/限界性を明確にする。 ・ リスク評価で利用する際にバイオマーカーに要求される品質等 (パスウェイとの関連性評価等の妥当性、バイオマーカーの検出方法、結果の解釈方法等) についての国際的な合意形成を行う。
H. 進展が著しい分野であり、主要国等での検討も継続しているため、現状のステータスに大きな変化がある可能性がある	・ 継続的な動向把握 (アダクトミクス等のオミックス技術の応用研究、オミックス技術で見出したマーカーによる評価の動向等の調査を含む)	・ 継続的な動向把握 ・ 必要に応じた、リスク評価への利用のための取組み検討

7.参考文献

- European Food Safety Authority (EFSA) (2014) SCIENTIFIC REPORT OF EFSA. Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. EFSA Journal 2014, 12(4):3638.
- EFSA Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (EFSA AFC Panel) (2005a) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. EFSA Journal (2005) 243, 1-20
- EFSA Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (EFSA AFC Panel) (2005b) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. EFSA Journal; 242, 1-17.
- EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2014) SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the re-evaluation of propyl gallate (E 310) as a food additive. EFSA Journal; 12(4):3642.
- Joint Research Center (JRC) (2014) Alternative methods for regulatory toxicology – a state-of-the-art review. JRC Science and Policy Reports.
- National Research Council (NRC) (2007) Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. The National Academies Press.
- OECD (2013) Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Series on Testing & Assessment No. 184.
- Pielat A., Barker G, Hendriksen P, Hollman P, Peijnenburg A and Ter Kuile BH (2013) EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT. A foresight study on emerging technologies: State of the art of Omics technologies and potential applications in food and feed safety. EFSA supporting publication 2013: EN-495.
- Thomas RS, Allen BC, Nong A, Yang L, Bermudez E, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. (2007) A method to integrate benchmark dose estimates with genomic data to assess the functional effects of chemical exposure. Toxicol. Sci., 98(1):240-8.
- Thomas RS, Clewell HJ 3rd, Allen BC, Wesselkamper SC, Wang NC, Lambert JC, Hess-Wilson JK, Zhao QJ, Andersen ME. (2011) Application of Transcriptional Benchmark Dose Values in Quantitative Cancer and Noncancer Risk Assessment. Toxicol. Sci., 120(1):194-205.
- Thomas RS, Clewell HJ 3rd, Allen BC, Yang L, Healy E, Andersen ME. (2012) Integrating pathway based transcriptomic data into quantitative chemical risk assessment: A

five chemical case study. *Mutat. Res.*, 746(2):135-43.

Thomas RS, Wesselkamper SC, Wang NC, Zhao QJ, Petersen DD, Lambert JC, Cote I, Yang L, Healy E, Black MB, Clewell HJ 3rd, Allen BC, Andersen ME. (2013) Temporal concordance between apical and transcriptional points of departure for chemical risk assessment. *Toxicol Sci.*, 134(1):180-94.

U.S. EPA (2009) An approach to using toxicogenomics data in US EPA human health risk assessments: A dibutyl phthalate case study.

U.S. EPA (2014) Next Generation Risk Assessment: Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology (Final Report).

付属資料 V.-1：オミックス技術に関する用語集

下記用語集は、OECD (2013) に基づくものである。下記用語集で引用されている論文の詳細（書誌情報）については OECD (2013)⁸を参照されたい。（アルファベット順）

用語	用語説明												
Adaptive Response 適応応答	毒性学の点において、細胞又は生物体が機能を損なわずに生体異物を含む新たな環境で生存できるように細胞又は生物体が生体異物に反応を示すプロセス (Keller et al., 2012)。												
Adverse effect 有害影響	機能的能力の障害、追加的ストレスの代償能の障害、又は他の影響に対する感受性の増加となる細胞又は個体、系又は (亜) 集団の形態、生理、成長、発生、生殖、又は寿命の変化 (Keller et al., 2012)。 機能的能力の障害、追加的ストレスの代償能の障害、又は他の影響に対する感受性の増加となる個体、系又は (亜)集団の形態、生理、成長、発生、生殖、又は寿命の変化 (IPCS, 2004)。												
Adverse event 有害イベント	有害影響を引き起こす出来事 注：臨床試験における有害イベントは、研究プロジェクトに参加するヒト被験者におけるあらゆる有害反応である。施設内審査委員会に報告しなければならない有害イベントなど (心理的反応の場合もある) である (Duffus et al., 2007)。												
Adverse Outcome Pathway (AOP)	AOP は図 1 に示すように定義できる。AOP は個体レベル (ヒトの健康) 又は個体群レベル (生態学的エンドポイント) での個体又は個体群の化学物質へのばく露から最終的な有害 (毒性) 影響までの一連のイベント。AOP の重要なイベントは限定できるものでなければならず、生理学的及び生化学的観点からの意味がある。AOP は有害影響に関する毒性パスウェイ及び作用機序を組み込んでいる。AOP はその他のメカニズム及びパスウェイ、さらに解毒パスウェイと関連する可能性がある。 <table><tr><th>毒物</th><th>巨大分子相互作用</th><th>細胞応答</th><th>臓器応答</th><th>個体応答</th><th>個体群応答</th></tr><tr><td>化学的特性</td><td>受容体／リガンド相互作用 DNA 結合 タンパク質の酸化</td><td>遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナリングの変化</td><td>生理機能の変化 恒常性障害 組織発生／機能の変化</td><td>致死 発生障害 生殖障害</td><td>発達 絶滅</td></tr></table>	毒物	巨大分子相互作用	細胞応答	臓器応答	個体応答	個体群応答	化学的特性	受容体／リガンド相互作用 DNA 結合 タンパク質の酸化	遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナリングの変化	生理機能の変化 恒常性障害 組織発生／機能の変化	致死 発生障害 生殖障害	発達 絶滅
毒物	巨大分子相互作用	細胞応答	臓器応答	個体応答	個体群応答								
化学的特性	受容体／リガンド相互作用 DNA 結合 タンパク質の酸化	遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナリングの変化	生理機能の変化 恒常性障害 組織発生／機能の変化	致死 発生障害 生殖障害	発達 絶滅								

⁸ OECD (2013) Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways.
[[http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/jm/mono\(2013\)6&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/jm/mono(2013)6&doclanguage=en) (2016 年 3 月 20 日アクセス確認)]

用語	用語説明
	図 1 多くのパスウェイを参考に描いた Adverse Outcome Pathway (AOP) の模式図 AOP は生物学的組織の複数のレベルにまたがる。AOP は多くの場合最初から経時的プロセスとして描写されるが、既存の知識及び評価の必要性の両方の機能として、AOP 範囲内では分子開始イベントと有害アウトカム間のパスウェイの極めて多くの詳細かつ直線的な特徴付けが可能である (ENV/JM/MONO(2011)8)。 個体又は個体群レベルでの分子開始イベントと有害アウトカムとの因果関係に関する既存の知識の提示 (Ankley et al., 2010)。 各 Adverse Outcome Pathway は化学的、生化学的、細胞性、生理学的、行動性、その他の反応のセットであり、これは特定の MIE に起因する生物学的影響のカスケードを特徴づける。「Adverse Outcome Pathway」という用語は、焦点を「オミックス」及び <i>in vitro</i> データのハイスループットに合わせた『21 世紀の毒性試験：展望及び戦略 (Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy)』で米国研究評議会が使用した「毒性パスウェイ」という用語と混同しないように選択された (Schultz, 2010)。 リスク評価のために分子レベルの開始イベントを有害影響との関連性と関連付ける概念的枠組み (Villeneuve and Garcia-Reyero., 2011) 個々の生物細胞体又は個体群における細胞応答と有害アウトカム間の一連のイベントが AOP である (Watanabe et al., 2011)。
Adverse response 有害反応	結果的に機能的能力の障害を起こす変化。恒常性の状態へ回復するための適応応答の能力を超える傷害を理由とすることが多い。アウトカムは生物体の形態、発生、寿命、又は成長の変化を含む可能性がある。分子レベルでの定義は困難であるが、潜在的に有害反応は遺伝子発現、タンパク質合成、又は細胞調節の変化を含む可能性がある (Council of Canadian Academies, 2012)。

用語	用語説明
Apical (final) endpoint 最終的な (最終) エンドポイント	伝統的に、<i>in vivo</i> 試験において直接的に測定された全生物体のばく露のアウトカム。一般的に死亡、生殖不全、又は発達機能障害 (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。Villeneuve and Garcia-Reyero (2011) に示される一覧は包括的ではなく他の測定値もあることに注意すること (例としてがん又は腫瘍、器官系機能障害、免疫的影響は、到達エンドポイントでありうる)。 試験動物における毒性化学物質へのばく露の観察可能な影響。この影響はかなりのばく露期間後の動物の相対的な肉眼変化を反映する (NAFTA. 2011)。 臨床徴候又は病理学的状態など、毒物へのばく露から生じうる疾患状態を示す全生物体において観察可能なアウトカム (Krewski et al., 2011)。
Applicability Domain 適用範囲 ⁹	物理化学的、構造的、又は生物学的空間及び(Q)SAR モデルの開発に使用された情報、及びそのモデルから一定の信頼性レベルを有する予測を得るための情報 (Netzeva et al., 2005)。 (Q)SAR モデルの適用範囲は、モデルから一定の信頼性を有する予測が得られる反応及び化学構造空間である (Netzeva et al., 2005)。 適用範囲は、(Q)SAR モデルのトレーニングセット化合物の制約を定義し、ユーザーは最も適切なモデルを選択する、あるいはその独自の予測能の範囲内で既存モデルの使用が可能となる (Hewitt, and Ellison, 2010)。 (Q)SAR モデルの適用範囲は、モデルから一定の信頼性を有する予測が得られる化学構造及び反応空間である。モデルから信頼性のある予測が得られることが予測される多次元空間における理論範囲と考えられる。これはトレーニングセットの化学物質の性質及びモデル開発に使用された方法に応じて異なり、新規化学物質の予測の信頼性のモデルユーザーによる判定を支援する (North American Free Trade Agreement NAFTA. 2011)。
Bioavailability 生物学的利用能	体循環に到達する、又は生理活性部位で利用できる投与量の割合。通常、物質の生物学的利用能は親化合物に関連するが、その代謝産物と関連する可能性もある。単一の化学形態のみを考慮する。生物学的利用能及び吸収は同じではないことに注意されたい。たとえば、経口吸収 (すなわち、腸壁及び門脈循環に存在) と生物学的利用能 (すなわち、全身の血液内及び組織内) との相違は腸壁代謝又は腸管腔に戻る排出輸送又は肝臓内の全身循環以前の代謝、その他の要因による化学物質の化学分解から生じうる (Barton et al., 2006)。

⁹ 適用領域に関して入手した全ての定義は QSAR に適用するが、この用語は現在の *in vitro* 方法の多く及びオミックスにも使用できる。したがって、将来 AOP に適した定義を開発する必要がある。

用語	用語説明
	毒性成分（親化合物又は代謝産物）の生物学的利用能は、外部無毒性量からの内部値の誘導のためのヒトのリスク評価において重大な意味を持つパラメータである（高から低用量への外挿、パスウェイの外挿）。経口投与による肝臓の影響には、十分な経口吸収がある。しかし、進入路以外でのそれぞれの影響に関しては、これは、吸収ではなく、一般にリスク評価での追加使用のための信頼性のより高いパラメータである生物学的利用能である（OECD, 2010）。 リスク評価の目的において、全身的に利用可能な化学物質質量を知ることが不可欠である。浸透（皮膚バリアを通過して、生きている表皮から吸収）量は、生物が利用可能と考えなければならない（Steiling et al., 2001）。
Biochemical pathway 生化学パスウェイ	生きている生物における特定の生理的イベントに関連する、一般に酵素に触媒される一連の反応（Council of Canadian Academies, 2012）。
Bioinformatics バイオインフォマティクス	ライフサイエンスで生成された多様かつ複雑なデータを統合し、それを理解できるコンテキストに組織化するための情報科学の使用（Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011）。 器官及び組織における継続的な摂動（perturbation）の標的特定及び影響に関連するハイスループットスクリーニング及びゲノムアッセイからの複雑な多変量データの解釈（Andersen et al., 2010）。
Biomarker バイオマーカー	ストレスに対するばく露又は結果としての影響の推定に使用できる生物体における生化学的、生理的、又は組織学的変化又は異常（Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011）。 バイオマーカーの特徴の 1 つは、生理学的及び病理学的プロセスの指標又は治療的介入に対する薬理学的反応の指標として、客観的に測定及び評価できることである（Jain, 2010）。 生物システム又はサンプルにおけるイベント又は状態を伝達し、ばく露、影響又は感受性を測定する指標 注：このような指標は生物体内の測定可能な化学的、生化学的、生理的、行動性の、又はその他の変化である可能性がある（Nordberg et al., 2004）。 環境化学物質へのばく露又は環境化学物質の毒性影響に関連しうる生物学的応答の変化（分子応答から細胞応答及び生理的応答までの範囲）（Huggett et al., 1992）。
Cellular response	化学物質の結合が対応する受容体にシグナルを出し、最終的にその挙動を変化させる細胞内のイベ

用語	用語説明
細胞性応答	ントを誘導する。これらの細胞内イベントの性質は受容体のタイプに応じて異なる。また、同じ化学的なシグナルは異なる細胞型において異なる応答を誘発できる (http://global.britannica.com/EBchecked/topic/101396/cell/37445/Cellular-response)。
Chemical category ケミカルカテゴリー	物理化学的及びヒトの健康及び／又は環境毒性学的特性及び／又は環境運命特性が類似する、あるいは構造的類似性（又はその他の類似の特徴）の結果として規則的パターンを取る可能性のある化学物質グループ (OECD, 2007)
Computational toxicology 計算毒性学	毒性学分野の予測力を高めるためにモデリング及び計算科学により分子生物学及び化学における進歩を融合させている研究領域 (Kavlock et al., 2008)。 データ要件の（環境保護庁の）政府機関の優先順位付け及び化学物質のリスク評価を向上させるための分子生物学による現代のコンピュータ処理及び情報技術の統合 (U.S. EPA, 2003)。 化学、生物学、薬理学、及び毒性学にまたがる学問分野。これは研究活動の比較的新しい領域であり、学界及び産業における異なる分野からの科学者の注目に値する。毒性影響を予測する正確なモデルの開発はこれら全ての学問分野を含む協同の取り組みを通してのみ達成できる (Nigsch et al., 2009)。
Effectopedia エフェクトペディア	Effectopedia は知識集約型の協同的な公開ツールであり、百科事典的な様式で AOP を記述する手段を提供する。Effectopedia は、化学物質と生物システムとの分子相互作用並びに分子効果がどのように多くの生物学的な組織レベルでの有害影響を引き起こすのかを実証する生物学的応答モデルを記述する、同じ AOP に取組む異なる経歴を持つ科学者を支援するようにデザインされている (Veith, personal communication)。 Effectopedia は、知識の集約に使用されるグラフィカルなパスウェイツールであり、AOP を記述する方法を提供する。これはオープンソースの wiki ベースの技術であり、ユーザー向け及び寄与者向けの 2 つの主要なインターフェースを有する。ユーザー向けインターフェースでは、二次元の 2D リレーショナル様式で n 次元 AOP の閲覧が可能になる。寄与者向けインターフェースは(1)AOP の構築、(2)内容の編集、(3)追跡記録の設定、(4)フリージング開発 (freezing development)、及び(5)ソーシャルネットワークを介した討論への参加のためのツールを提供する (Schultz, personal communication)。
Endpoint エンドポイント	化学的方法 (<i>in chemico</i>)、<i>in vitro</i> アッセイ又は <i>in vivo</i> アッセイに由来する記録された観察 (ENV/JM/MONO(2011)8)。 化学的又は生物学的特性の測定値。化学物質の規制における評価では多数のエンドポイントが使用

用語	用語説明
	される。これらには、疎水性、求電子性、致死性、発癌性、免疫学的応答、臓器への影響、発生・生殖への影響などがある。QSAR 解析では、個々の毒性関連エンドポイントに関するモデルを開発することが重要である (North American Free Trade Agreement NAFTA, 2011)。
Key Events 重要なイベント	重要なイベントは中間のイベント (分子開始イベントと到達アウトカムとの間のイベント) であり、これは到達アウトカムに毒性学的に関連し、実験的に定量化できる (Schultz, personal communication)。 重要なイベントは、パスウェイをさらに進んだ追加イベントであり、有害アウトカムを引き起こし、有害イベントと実験的又は毒性学的に関連している (ENV/JM/MONO(2011)8)。 重要なイベントは作用機序の必要な要素である、又は当該要素の生物学的マーカーである経験的に観察可能な前触れ段階である (米国 EPA, 2005; Boobis et al., 2008)。 重要なイベントは、それ自体が作用機序の必要な要素である、あるいは当該要素の生物学を基盤としたマーカーである経験的に観察可能な前触れ段階である (OECD, 2008)
Levels of biological organization 生物学的組織のレベル	細胞小器官、細胞、組織／器官、及び組織 (必要な場合) の集団 (OECD 2011, Schultz, 2010)。 原子、分子、細胞、組織、器官、器官系、生物体 (個体)、集団、共同体、生態系、生物圏 (用語(AOP)の図 1 参照) (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。
Mechanism of action 作用メカニズム	化学物質の有効用量の吸収から標的器官における特定の生物学的応答の生成までを導く一連のイベントを意味する。化学物質のメカニズムを理解するには、特定の毒性エンドポイントに繋がる段階間及び関連の生物学的標的における化学物質の有効用量に繋がる段階間の因果関係及び時間的關係を正しく認識する必要がある (Schultz, 2010)。 毒性の作用メカニズムは、癌又はその他の健康エンドポイントの誘導における重要なイベントの詳細な分子的記述である。作用メカニズムは、作用機序が意味するよりも詳細な理解及びイベントの記述を表す (North American Free Trade Agreement NAFTA, 2011)。 MOA の基礎をなす毒性アウトカムに繋がる一連のイベントの各すべての段階の完全かつ詳細な理解 (ECETOC, 2007)。
Metabolomics メタボロミクス	代謝に関連する化学的プロセスの研究。メタボロミクスは転写－翻訳パラダイムと関連しないこと

用語	用語説明
	から¹⁰、トランスクリプトミクス及びプロテオミクスと異なる (Schultz, personal communication)。 メタボロミクスは、血漿又はホモジネートの質量分析又は核磁気共鳴分析から導き出した組織又は器官の内因性代謝産物プロファイルを扱う。代謝プロファイリングでは組織の生理的状態の即時の像が得られる (OECD, 2008)。 低分子代謝産物の網羅的解析、及び一般に核磁気共鳴や質量分析によるそれらの相対的存在量 (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。 生物学的プロセスの生成物の研究。当該生成物の栄養、ストレス、疾患状態などに対する反応の変化 (National Research Council US., 2007)。 関与する代謝プロセスの決定、当該物質へのばく露に起因する中間の代謝プロセスにおける破壊の評価、又は、変化の原因であるゲノム部分の決定のための、特定の物質へのばく露に続く内在性代謝産物レベルにおける細胞、組織、又は生体液の評価 (Nordberg et al., 2004)。
Mode of action 作用機序	MOA の定義はその適用の経験に伴い経時的に進化している。MOA は現在 WHO により「ロバストな実験的観察及びメカニズムデータにより裏付けられる、観察された影響に繋がる生物学的に妥当と思われる一連の重要なイベント。作用機序は、論理的枠組みにおいて重要な細胞学的かつ生化学的なイベント (いずれも測定可能で観察された影響に必要) を記述するもの」と定義されている。世界保健機関(WHO) (2009) 環境保健クライテリア(EHC)240：食品における化学物質のリスク評価に関する原則及び方法 (Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food) WHO、ジュネーブ (定義より)¹¹。
Molecular Initiating Event 分子開始イベント	パスウェイを開始する生物体内の化学的 - 生物学的相互作用の開始点 (ENV/JM/MONO(2011)8)。 化学物質と特定の生体分子との直接的相互作用 (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。 生物システムにおいて化学的に誘導される分子レベルの摂動 (perturbation) (Schultz, personal communication)。 特定の有害アウトカムを引き起こす分子標的での化学相互作用 (Schultz, personal communication)。

¹⁰ 他に、トランスクリプトーム、プロテオーム、及びメタボロームをそれぞれ構成する転写物 (約 100,000)、タンパク質 (約 1,000,000) 及び内在性代謝産物 (約 2,400) の推定数を観察により明らかにすることも含められる。この数の多さから AOP の発見及び開発におけるこれら技術の使用の課題が明確になる。

¹¹ http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm

用語	用語説明
	化学物質の生物学的標的との影響力の大きな相互作用 (DNA 結合、タンパク質酸化、又は受容体／リガンド相互作用) (Schultz, personal communication)。
Molecular screening 分子スクリーニング	カテゴリー解析に生化学的かつ細胞性のゲノム法を適用する目的で、分子スクリーニングは迅速なスクリーニング方法とトキシコゲノミクスを組み合わせる。毒性の分子スクリーニングの前提は1つの型の細胞標的との相互作用により導かれ、懸念される適切な標的を特定しなければならず、懸念される化学物質との相互作用の可能性の評価には適切なアッセイが必要である (OECD, 2008)。
Non-apical endpoint 最終的ではないエンドポイント	代替、亜生物体レベル、 <i>in vitro</i> 反応、バイオマーカー、QSAR、ゲノミクス (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。 到達エンドポイントのものより下位の生物学的な組織レベルの中間のイベント又は段階 (Schultz, personal communication)。
Pathway perturbation パスウェイの摂動	有害な健康への影響が生じるかもしれない程度まで正常な生物学的機能を障害しうる環境化学物質又はその代謝産物による毒性パスウェイの重大な変化 (Krewski et al., 2011)。 薬理学的又は毒性学的スクリーニング (Pharmacological or toxicological Screening) 薬理学的又は毒性学的スクリーニングは、一連の化合物を薬理学的特性及び毒性学的特性で分類し、用量-効果及び用量-反応関係を構築するために特定した一連の手順で構成される (Duffus et al., 2007)。
Proteomics プロテオミクス	プロテオミクスはゲノムにコードされるタンパク質の細胞及び組織全域にわたる発現を扱う。プロテオミクスはオミックス研究におけるトランスクリプトミクス後の次の段階である。特定のゲノムは多かれ少なかれ一定であるが、産生されるタンパク質は細胞型によっても、あるいは同じ細胞型であっても異なることから、プロテオミクスはゲノミクスよりも複雑である (OECD, 2008)。 プロテオミクスはタンパク質の存在を確認し、定量化する。Merrick 及び Bruno は、健康、毒性又は疾患の間を区別する発現したタンパク質の明確なセットを「毒性サイン (toxicity signature)」と名付けた (Merrick and Bruno, 2004)。 サンプルにおけるタンパク質の網羅的解析及びその相対的存在量又は修飾 (Pharmacology Study Guide, 2007)。 タンパク質の集合であるプロテオームの研究。タンパク質は遺伝子にコードされた機能を実施するものである (National Research Council US., 2007)。
Rapid screening methods	迅速なスクリーニング方法には分子特性又は <i>in vitro</i> 反応を評価する技術が含まれる。これは単純な

用語	用語説明
迅速なスクリーニング方法	構造活性解析から、ハイスループットの化学的 (<i>in chemico</i>) 及び細胞アッセイ、中レベルのスループットの <i>in vitro</i> 及び <i>ex vivo</i> アッセイに及ぶ (OECD, 2008)。
Response matrix 反応マトリックス	反応マトリックスは対象とする有害影響と MIE との間にある中間のイベントを集めたものである (Schultz, personal communication)。 作用部位 (Site of action) 作用部位は化学物質と相互作用する生物学的分子である、あるいは、受容体のリガンド結合領域など、対象とする巨大分子上のより特異的な部位を指す。作用部位はまた、分子開始イベントが発生する特定の細胞又は組織型の関連において見られる (Schultz, personal communication)。 起源からアウトカムまでのパスウェイ (Source to Outcome Pathway) 起源からアウトカムまでのパスウェイは用語(AOP)の図 1 のように定義できる。それ自体が、環境汚染から共同体レベルの影響までの化学物質影響の完全な理解に関連する。これには AOP 概念が組み込まれており、したがって毒性パスウェイ及び MoA が組み込まれる。 環境への排出から始まり有害アウトカムで終わる測定可能なイベントの連続体又はカスケード (米国 EPA, 2005)。
Structural alerts 構造アラート	構造アラートは、分子に存在する場合に、化合物が特定の分類に入れられることを示す原子ベースのフラグメントである (Schultz, 2010)。
Systems biology システムバイオロジー	多くの異なった相互作用するコンポーネントの統合システムとして複雑な生物学的プロセスの基礎となるメカニズムの研究。 注：これには(1)大規模な実験データセットの収集 (ハイスループット技術、及び／又は、還元論的な分子生物学及び生化学の文献のマイニングによる)、(2)このデータセットの少なくともいくつかの有意な側面を説明できる可能性がある数学的モデルの提唱、(3)数値的予測を得るための数学的方程式の正確なコンピューターによる解決、及び(4)数値シミュレーションと実験的データの比較によるモデルの品質の評価が含まれる (Duffus et al., 2007)。 システムバイオロジーは動的に (dynamic) 相互作用するネットワークとして定義される。これには多様な分析プラットフォームのみならず、バイオインフォマティクス、データの統合、モデリングの

用語	用語説明
	使用が必要である (Jain, 2010)。 生物システムの要素間の生物学的情報の関連及びフローに関する研究であり、これらのシステムの出現した特性を理解し、予測することを目的とする (Hood and Perlmutter, 2004)。
Toxicity Pathway 毒性パスウェイ	毒性パスウェイは用語 (AOP) の図 1 のように定義できる。それ自体、分子開始イベントから細胞影響までの正常な生化学的なパスウェイの摂動 (perturbation) に関連する。これは MoA 及び AOP の概念の中心にあるが、最終的な影響と直接的に関連しない。 十分な摂動 (perturbation) がある場合、結果として有害健康影響が予測される細胞性応答のパスウェイは毒性パスウェイと呼ばれる (NRC, 2007)。 毒性物質が標的臓器に到達後、細胞応答をもたらす分子開始イベントを引き起す。これは毒性パスウェイと呼ばれている (Watanabe et al., 2011)。
Toxicogenetics 毒性遺伝学	個々の生物体に対する潜在的な毒性物質の影響に対する遺伝因子の影響の研究 (Duffus et al., 2007)。
Toxicogenomics トキシコゲノミクス	トキシコゲノミクスは従来の毒性学、バイオインフォマティクス、ゲノミクスの統合であり有害物質に対するゲノム応答の研究と定義される (OECD, 2008)。 トキシコゲノミクスは 3 つの主要なオミックス (-omics) 技術、すなわち、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスを使用する (U.S. EPA, 2005)。 トキシコゲノミクスはゲノム技術 (例として、遺伝学、ゲノム配列解析、遺伝子発現プロファイリング、プロテオミクス、メタボロミクス、及び関連するアプローチなど) の応用として定義され、ヒトの健康及び環境に対する環境化学物質及び医薬品の有害影響を研究する。トキシコゲノミクスは毒性学を情報が濃いゲノム技術と組み合わせて、遺伝子、タンパク質、及び代謝産物の発現パターンの毒物特異的な変化を、細胞、組織、及び個体の表現型応答と統合する。トキシコゲノミクスは遺伝子環境の相互作用及び摂動に対する生物学的パスウェイ及びネットワーク応答への洞察を与える。トキシコゲノミクスでは、毒性ばく露評価 (toxicity exposure assessment) 又はヒトの健康に対する影響の予測に現在使用されている情報よりも判別性があり、予測ができ、更には感度の高い情報が得られる可能性がある (NRC, 2007)。 生物の遺伝的な構造が毒性物質への応答にどのように影響するのかを決定するために毒性学とゲノミクスを組み合わせた科学の下位分野 (subdiscipline) (Duffus et al., 2007)。
Transcriptomics トランスクリプトミクス	トランスクリプトミクスは、mRNA 量を推定可能な DNA マイクロアレイ及びその他のハイスループ

用語	用語説明
ス	ット技術を用いて mRNA 発現をゲノムワイドな規模で扱う (米国 EPA, 2005)。 トランスクリプトミクス研究は、mRNA 量を推定可能な DNA マイクロアレイ及びその他のハイスループット技術を用いて規定の期間、組織又はその他の細胞集団の mRNA 発現レベルを検討する (National Research Council US, 2007)。 トランスクリプトミクス (又は遺伝子発現プロファイリング) は mRNA の研究、すなわち遺伝子が活性 (休眠又はサイレントと反対) であることを示す遺伝子とタンパク質間の中間段階である (National Research Council US, 2007)。 トランスクリプトミクス (発現プロファイリングとも呼ばれる) では DNA マイクロアレイ (市販又は特別仕様のアレイ) を使用し、逆転写酵素を用いて RNA の DNA コピーを作成する。発現プロファイリングでは、遺伝子プロファイルは遺伝子発現サインにクラスター化される。この理論的根拠は、当該サインが伝統的テストガイドラインからのアウトカム (病理組織など) よりも感度がよく正確な方法であることである (Merrick and Bruno, 2004)。