特別講演 3

薬理ゲノミクスと創薬科学

田中利男、西村有平、角田宏、中充子
三重大学医学部薬理学教室

PHARMACOGENOMICS AND DRUG DISCOVERY

Toshio TANAKA, Yuhei NISHIMURA, Hiroshi TSUNODA, Michiko NAKA

Department of Molecular and Cellular Pharmacology

Mie University School of Medicine

Tsu 514-8507

薬理ゲノミクス (pharmacogenomics, 薬理ゲノム科学) は、ゲノム科学 (genomics) を基盤にして、疾患感受性、薬物応答性、薬物の副作用をゲノムレベルで解析し、創薬を目指す新しい薬理学である。その結果、より安全で有効性の高い医薬品の開発、各個人に適した薬物の投与 (テーラーメイド医療) が可能になる事が期待されている。さらに、有効な患者集団の予測、副作用の回避、既存薬の新規適応症の発見など臨床開発の効率化も、期待されている。ここでは、主に前臨床ゲノム創薬に焦点をあて、新規創薬ターゲット探索とターゲットバリデーションにおける薬理ゲノミクスの役割について、我々の最近の研究成果を基礎に解説を試みる。

1. 創薬における薬理ゲノミクス

創薬は、数多くの課題を克服して初めて達成される総合的テクノロジーであるが、特に前臨床の課題で最大のものは適切な新規創薬ターゲットの決定である。しかしながらこの課題には、すでに多くの困難が内在している。たとえば、(1) その薬物標的分子に作用する医薬品により、確実に病態を改善することが予測あるいは期待できる根拠を示す必要がある (target validation)。 (2) 創薬の前臨床研究の多くは、ヒトではなく実験動物を使用するが、その薬物標的分子において種差の問題を超えた有効性を確保する必要がある (species bridge)。 (3) その薬物標的分子を介した重大な臨床上の

図 1. 創薬における薬理ゲノミクス研究戦略。

副作用が無いことを、保証する必要がある (toxicogenomics)。

すなわち、これらの条件を充たす新規創薬ターゲットをヒトゲノムプロジェクトにより明らかにされつつある約 10 万種類といわれる発現遺伝子から抽出する必要がある。そこで、ゲノムスケールの創薬ターゲット探索研究が不可欠になる。言うまでもなく、セントラルドグマに従い遺伝子は mRNA に転写され、最終的には蛋白質に翻訳されるが、これらをゲノムスケールで包括的に考えるとゲノム (genome) からトランスクリプトーム (transcriptome)、さらにプロテオーム (proteome) における解析が必要となる (図 1)。すなわち、ゲノム解析では主に一塩基多型 (SNPs) などの遺伝子変異 (gene variation)、トランスクリプトーム解析は遺伝子発現 (gene expression) プロフィール、プロテオーム解析は遺伝子産物である蛋白質の機能、プロテオームレベルでの発現変化、機能的ネットワーク解析等遺伝子機能に関する研究が主要なものである (gene function)。薬理ゲノミクスは、これら三種類のレベルにおける包括的解析により新規創薬ターゲットを決定しようとする新しい研究戦略である。言うまでもなく、これら三種類のレベルにおける包括的解析は相補的であり、技術レベルや現状における成果に濃淡はあるが、最終的には総合的に解析することが必要不可欠である。以下にそれぞれについて解説する。

2. 遺伝子多型とゲノム創薬科学

ヒトゲノムプロジェクトの新しい目標は、遺伝子変異解析であり、特に一塩基多型 (SNPs) 解析に関心が集中している。SNPs は、遺伝子多型の最も一般的なものであり、約 500 塩基対に 1 回出現し、環境や治療に対する応答の個人差における根源的基盤とされている。すなわち、SNPs

解析は、癌、糖尿病、循環器疾患、アレルギー疾患、神経疾患などの多因子疾患に関連した遺伝子同定に役立つことが期待されている。さらに、この遺伝子多型は薬効予測 (responder, nonresponder) を可能にすることも期待されている。現時点では、SNPs 解析と疾患感受性や薬物応答性に関する研究が開始されたばかりであるが、今後ゲノム創薬科学における役割や重要性は計り知れないものがある。一方、薬物代謝酵素の遺伝子多型と薬物代謝の関連は、よく研究されており、すでに実用の段階にある。今後さらに、薬物代謝酵素の遺伝子多型や遺伝子発現プロフィールのマイクロアレイ法等によるハイスループット解析が更に普及することが予測される。

3. 遺伝子発現プロフィール解析とゲノム創薬科学

ハイスループットの包括的遺伝子発現プロフィール解析 (comprehensive transcript expression analysis) は、現時点における薬理ゲノミクスの中心的アプローチの一つになっている。その主な理由は技術的基盤の最近の急激な発展にあると思われる (表)。すなわち、現在少なくとも三種類の方法が活用され成果をあげており、かつその技術革新はまだ留まるところを知らない。具体的には (1) cDNA のランダムシーケンシング、(2) mRNA ディスプレイ、(3) ディファレンシャルハイブリダイゼーションなどがあり、世界中で活用されている。

そこで現在我々は、この中で DD, FDD, 高密度 cDNA フィルター、cDNA マイクロアレイなどを使用してハイスループット遺伝子発現プロフィール解析により新規薬物標的分子の探索研究を実施している。すなわち主に病態時に発現が変動する生体防御遺伝子や治療遺伝子 (新規創薬ターゲット) に焦点を当て解析している (図

2)。ここで、一つの事実について注意を喚起したい。それは、現在までの創薬においても、薬物標的分子は必ずしも多因子疾患における疾患遺伝子（産物）ではない事実である。現在の多くの多因子疾患の薬物標的分子は疾患遺伝子（産物）であることを証明することが困難である。そこで、我々は新規薬物標的分子の探索研究における作業仮説として治療遺伝子 (Therapeutic Genes) を提唱している*。すなわち、新規創薬ターゲットの探索研究において、多因子疾患での多数の疾患遺伝子の探索研究に終始しないで、疾患遺伝子ではなくとも新規薬物標的分子になり得ることを仮定して、治療遺伝子探索研究を実施している。具体的には、治療薬により病態改善が認められる場合、病態形成に関与しなくても治癒過程に関与するものを治療遺伝子候補とする。あるいは、病態形成に対して拮抗的作用が明らかな遺伝子（産物）も治療遺伝子候補リストに加えている（図 2）。その理由は、現時点では多因子疾患の SNPs 解

表 包括的遺伝子発現プロファイル解析

- (1) cDNA のランダムシーケンシング
EST; expressed sequence tag,
ボディマップ、
SAGE; serial analysis of gene
expression など
 - (2) mRNA ディスプレイ
DD; differential display,
FDD; fluorescent differential
display,
RAP-PCR; RNA arbitrarily primed
PCR, Molecular Indexing,
GEF; gene expression
fingerprinting,
AFLP; amplified fragment length
polymorphism など
 - (3) ディファレンシャルハイブリダイ
ゼーション
cDNA 高密度フィルター、
cDNA マイクロアレイ、
オリゴマイクロチップなど
-

図 2. 治療遺伝子は必ずしも疾患遺伝子ではない。

析や病態解明がまだ不十分であり、疾患関連遺伝子群は病態マーカーにはなっても、必ずしも治療遺伝子（新規薬物標的分子）と同一ではないことである（図2）。もちろん、病態解析の重要性を否定するものではないが、それだけでは不十分であり当初より治療遺伝子（新規薬物標的分子）に対する戦略的探索研究が必要であると思われる。すなわち、病態解析においては発症に拮抗作用の有る遺伝子群や不完全ながら治療効果の明らかな治療薬により発現変動する遺伝子群に注目し、最終的に治療遺伝子（新規薬物標的分子）を決定する創薬アルゴリズムの構築を試みている*。

具体的には、自家血の大槽内注入によるラット脳血管攣縮モデルを作製した。その結果、脳血管攣縮に明らかに相関して発現が誘導されるヘムオキシゲナーゼ1(heme oxygenase-1,HO-1)遺伝子に注目した。そこで、このクモ膜下出血後のHO-1遺伝子発現誘導の治療学的意義について解析した。すなわち、アンチセンスHO-1オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)により、HO-1遺伝子発現を抑制し、脳血管攣縮への影響を検討した。その結果、アンチセンスHO-1 ODNによりHO-1遺伝子発現を抑制すると、脳血管攣縮は増悪することが明かとなった。

そこで、脳血管攣縮におけるHO-1遺伝子発現誘導は、内因性の抗脳血管攣縮因子であり、新しい創薬ターゲット(治療遺伝子)の可能性が示唆された*。さらに、ラットの虚血や低酸素病態における包括的遺伝子発現プロファイル解析と薬理学研究から新しい治療遺伝子としてのS100Cを見い出した。

今後さらに遺伝子発現プロファイル解析が、マイクロアレイ法等によりハイスループット化されることにより、体系的遺伝子発現データベースの構築が可能になり、創薬への貢献は大きくなると思われる。また、毒科学の新しい研究戦略としても注目されており、今後の発展が期待される。

さらに、ゲノムスケールでの薬物による機能変化を解析するためには、薬理プロテオミクスの確立が近い将来不可欠となる。いずれにしても、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームにおける薬理的解析は、これからの創薬科学における重要な研究戦略であると思われる**。

*J.Clin.Invest.104(1)59-66
(1999)

**21世紀の創薬科学、共立出版、
(1998)

[Abstract] Gene sequencing and gene expression are of particular significance in pharmacogenomics. Sequencing is used to locate polymorphisms, and monitoring of gene expression can provide clue about the genomic response to disease and treatment. Then, we used gene expression profile analysis to identify therapeutic target genes by studying change of gene expression in animal models of oxidative stress and hypoxia. Oxidative stress and hypoxia are important in the pathogenesis of various diseases. We found novel drug target candidates in oxidative stress and hypoxia through this pharmacogenomic strategy. Our results suggest that the pharmacogenomics have the potential for strategy to define novel drug targets in various diseases.