

ゲノム創薬の現状と今後の展望

高山 喜好

要約：近年、医薬品開発のあらゆるステージにおいてトランスクリプトームやゲノミクス手法を積極的に取り入れる、いわゆるゲノム創薬が国内外の製薬企業において潮流となっている。当初トランスクリプトームは、“High-throughput”な創薬標的探索の方法論と考えられていたが、現実にはこれに研究シーズをもとめたもので臨床開発まで至った事例は今だ少ない。一方トランスクリプトームによる疾患や生命現象の解明は、個々の遺伝子に還元して解析する手法に加えて、数十から数百個の遺伝子を巨視的な視点で解析する新たな手法を生み出した。またヒトゲノムプロジェクトにより明らかになった染色体上に点在する564万件以上のSNP（一塩基多型）情報は、生活習慣病などの多因子疾患の病因や薬物の有効性に関わる個体差をヒトで解析することを可能にしつつある。これらの情報の活用により、今後の医薬品開発の成功確率が高まると期待している。

1. はじめに

2000年6月27日のThe New York Times紙の一面は、Collins氏（International Human Genome Sequencing Consortium リーダー）、Venter氏（Celera Genomics 社社長）そしてClinton大統領が、ヒトゲノム（染色体遺伝子情報）の解読が完了したことをホワイトハウスでそろって宣言したと報じた。そして翌年の2月のNature誌(1)、Science誌(2)は両チームのゲノム解読に関するドラフトを詳細に報告した。2004年10月にはInternational Human Genome Sequencing Consortiumが、より精度の高いヒトゲノム情報を公開した(3)。1953年にDNAの構造が明らかにされてから実に50年目の人類の偉業である。ゲノム解読プログラムと同時に、1990年代中頃より、米国ではゲノム関連のベンチャー企業が、国内ではかずさDNA研究所、理化学研究所といった公的研究機関がそれぞれ中心と

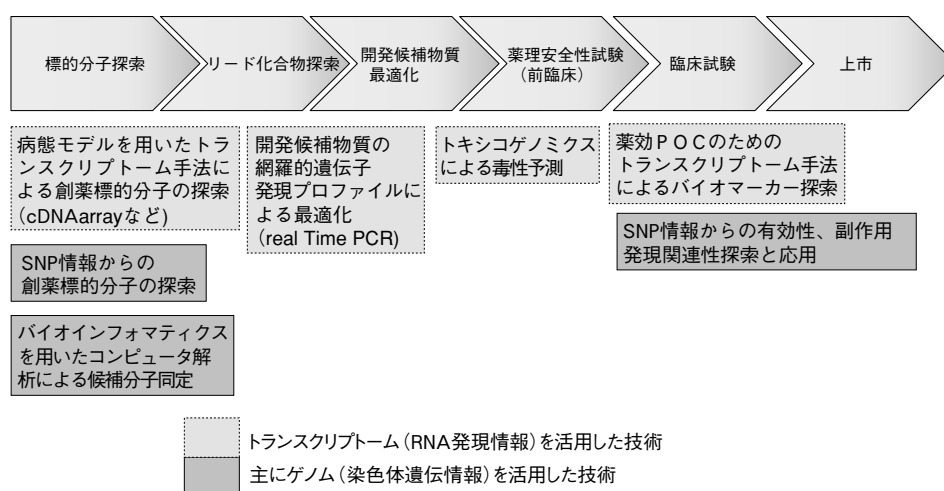


図1 ゲノム、トランスクリプトーム解析と医薬品開発のかかわり

キーワード：ゲノミクス，トランスクリプトーム，SNP

株式会社 エヌビー健康研究所（〒005-0850 札幌市南区石山東7-2-22）

e-mail: ph4k-tkym@asahi-net.or.jp 原稿受領日：2006年10月16日，会誌編集委員会依頼原稿

Title: Perspectives on genome-based drug discovery. Author: Kiyoshi Takayama

なって網羅的完全鎖長 cDNA クローンコレクションとその解読を行い、ヒトやマウスの多くのタンパク質の一次構造を次々に明らかにした。さらに個別遺伝子 (mRNA) の発現情報を High-throughput かつ網羅的に解析する手法が米国バイオベンチャー企業により確立された。これらの出来事は、遺伝子情報を応用した医学研究のパラダイムシフトが訪れたことを強く印象させるものであった。近年、医薬品開発のあらゆるステージにおいてトランスクリプトームやゲノミクス手法を積極的に取り入れる、いわゆる“ゲノム創薬”が国内外の製薬企業において潮流となっている (図 1 参照)。本稿では、トランスクリプトームを mRNA 一次配列 (タンパク質翻訳配列) や個別遺伝子の様々な状況での発現情報、解析技術 (マイクロアレー技術など) と、またゲノミクスを個体の染色体配列情報や多型情報とその解析技術 (SNP 解析など) とそれぞれ定義し、医薬品研究開発とのかかわりについて概説したい。

2. トランスクリプトームと創薬

創薬研究の最も重要なことの一つは、開発対象となる適応疾患 (例えば慢性関節リウマチ、II 型糖尿病) に対しどのような標的分子を選択するかである。全ゲノム情報が解明される以前は、500 種類足らずの創薬標的分子が報告されていた (4)。我々は当初、全ゲノム情報が明らかになれば飛躍的に標的分子が増えると予想していた。しかしながら、International Human Genome Sequencing Consortium が報告したゲノム情報は、28.5 億ベースの染色体上に、ヒトのタンパク質をコードする遺伝子はわずか 25000 種類程度であることを示した (3)。その中で、既知ならびに機能が予想できる遺伝子は約 60% であり、残りは機能予測ができないものであった。さらに、いわゆる“Druggable” (経口医薬品を創出する可能性のある標的。詳細は次号の同シリーズの総説を参照) な標的分子は全ゲノム中 3000 種類余りであり、その中で本当の意味で病態に大きく影響しうるもの、すなわち真の創薬標的分子は最大でも 1500 種類程度と推定されている (4)。ゲノム解読は予想外に少ない創薬標的分子の存在を明らかにした。バイオインフォマティクス (生物情報学。詳細は白井氏の総説を参照) により、創薬標的分子をタンパク質機能別に分類すると、22% がセリン、スレオニンならびにチロシンプロテインキナーゼ、15% が 7 回膜貫通型の G タンパク質結合受容体 (GPCR)、5% がイオンチャネルであることが予想されている (4)。

マイクロアレー技術やシーケンスペースの発現プロファイル (EST, SAGE, Bodyma 手法など) などの

トランスクリプトーム技術は創薬標的探索の手法を変貌させた (5)。ゲノム情報や cDNA 配列情報をもとに、個別の遺伝子を識別できる短い DNA オリゴヌクレオチドを高密度にスポットされたチップ (GENECHIP[®] Affymetrix 社製) や、特定の遺伝子ファミリー (kinase, GPCR) や特定研究領域 (免疫炎症関連分子、癌遺伝子関連分子) にフォーカスをした cDNA クローンの PCR 断片を高密度にスポットした cDNA アレー (各社製) を用いた、体系的、網羅的 mRNA の発現解析技術が開発され、1990 年代中盤より創薬研究に相次いで利用されるようになった (5)。“病態と正常では個々の遺伝子発現状態は変動しており、変動遺伝子は創薬標的になりうる”という仮説に基づき、健常人と患者の特定組織の比較や、病態モデル動物で時系列比較を行い新規の変動遺伝子を創薬標的候補分子として見出してきた。また様々な細胞 (たとえば特定の神経細胞や免疫細胞) を比較して、それぞれの固有の細胞機能を担う遺伝子を見出して、創薬標的分子としての可能性を検証してきた。現在、メタボリックシンドロームの標的分子として注目されているアディポネクチンは、日本でおこなわれた発現プロファイルの成果の一つである (6)。これらの技術が開発された当初は、発現解析をすれば標的候補分子は“High-throughput”に見出されると考えられたが、現在までに上市されたり、臨床開発段階まで至った例は極めて少ない。網羅的 mRNA の発現解析で発見された新しい創薬標的候補の妥当性の検証には、未だに High-throughput な戦略はなく、当該遺伝子産物に対する抗体作成、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスを確立しての解析といった地道な基礎研究が必要となり、従来型の基礎医学研究や創薬候補探索とそれほど throughput は変わらないのが現状である (創薬探索研究のボトルネック)。

一方、マイクロアレー技術や高密度 real-Time PCR プラットフォーム (アプライドバイオシステムズ社など) は、疾患解析を個々の遺伝子に還元して解析する手法に加えて、数十から数百個の遺伝子を巨視的な視点で解析する手法を生み出した。これらの考え方は、クラスター解析 (7) やパスウェイ解析とよばれ、その背景にある真の病態発症のメカニズムやより重要な創薬標的分子に迫ることが出来ると期待されている。さらにこうした理論は、従来作用機序が不明の上市医薬品の分子作用機序を解明することを容易にし、疾患関連のパスウェイの同定に基づくあらたな創薬研究を開始することを可能にした。これまでの著者らの経験からは、マイクロアレーなどのトランスクリプトームの

1次情報（個別の遺伝子発現やパスイ解析）そのものは、新しい創薬標的分子を生み出すと言うより、新たな創薬探索のコンセプトを研究者に気付かせるツールであると考えている(8)。そして、トランスクリプトーム技術は、従来型の基礎医学研究の手法やその他の“オーム”と称される網羅的解析研究、プロテオーム（タンパク質）、メタボローム（生体内低分子代謝物）、リピドーム（脂質関連分子）との組み合わせにより創薬標的分子探索の強力なツールとなりうると信じている。

近年、マイクロアレー技術や高密度 real-Time PCR プラットフォームは、創薬標的分子探索以外の医薬品開発ステージにも応用されつつある（図1）。例えば、特定の創薬標的分子をあらかじめ設定せず、細胞レベルでの表現型としてトランスクリプトームの1次情報のある種のサロゲートマーカー（あるいはバイオマーカー）として化合物の最適化、生物活性の差別化に应用している(9)。また、医薬品開発で失敗の原因となる化合物の毒性予測において、前臨床段階でトキシコゲノミクスといった手法が導入されつつある。トキシコゲノミクスは、例えば肝障害を *in vivo* で引き起こすことが知られている化合物を肝細胞に添加した時のトランスクリプトーム情報をあらかじめデータベース化する。新規に創出された化合物でのトランスクリプトーム解析の結果を巨視的に比較し、毒性発現が予想される化合物を開発候補から初期段階で除外することが出来る(10)。さらに、臨床試験における薬効評価のサロゲートバイオマーカー探索として、マイクロアレーに基づくトランスクリプトーム解析が利用されつつある。

一方、抗体医薬やリコンビナント製剤といった医薬品においては、cDNA クローンのコレクション解析から、臨床開発段階に到達している事例がある。Human Genome Sciences（米国）は1995年より、全鎖長 cDNA クローンをコレクション、網羅的シーケンシングを行った。バイオインフォマティクス手法より、そのN末端配列の分泌シグナルを有する分泌サイトカインや受容体を選択的に選別し、機能解析を行ってきた。その結果、自己免疫疾患治療の標的分子として有用な分泌タンパク質 BLySTM（B lymphocyte stimulator）の発見に至った(11)。同社は、これに対する特異抗体 LymphoStat-BTM（belimumab）を開発し、2006年中の臨床試験第III相開始を目指している。

3. ゲノミクスと創薬

極めて精度の高いヒトゲノム解読(2004年解析終了

時で10万塩基当たり1塩基以下のエラー）とともに注目されているのが、ゲノム上に点在する SNP（single nucleotide polymorphism 一塩基多型）である。2006年5月現在、dbSNP（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>）には564万件以上の有効な SNP が登録されている。遺伝子上のさまざまな領域の SNP は、タンパク質の直接的な機能変異を誘発し、特定のタンパク質の量を変動させる可能性が示されている（図2参照）。様々な SNP の組み合わせはまさに個人の体質や個性差、病気のなりやすさを規定する要因として考えられており、その研究成果はゲノム創薬、ファーマコゲノミクス、オーダーメイド医療にと今後ますます応用されていくと考えられる。SNP 解析もトランスクリプトーム同様、ゲノムサイズで解析可能になりつつある。TaqMan[®] SNP（アプライドバイオシステムズ社）は200万に及ぶ SNP をカバーできるプローブをすでに作成し、real-Time PCR プラットフォームでの解析を可能にしている。また、Mapping 500K Array Set（Affymetrix 社製）は50万個の SNP を同時解析することを可能にし、実際に医学、生物学研究の方法として活用されている(12)。

現在もっとも大きな課題となっているのは、罹患率の高い生活習慣病（高脂血症、高血圧、糖尿病）に関する疾患関連遺伝子の同定である。これらの疾患は、遺伝的素因も多因子であり、これまでのような、1つだけの疾患関連遺伝子では、病態発現への相対的危険度は低く、複数の関連遺伝子を同時に解析することが求められている。膨大な SNP データに基づくゲノムサイズの SNP 解析が、臨床研究における、多因子疾患解明を加速すると考えられる。実際に2006年後半より、歴史的な循環器疾患の疫学調査である Framingham Heart Study のサンプルを用いた、Affymetrix

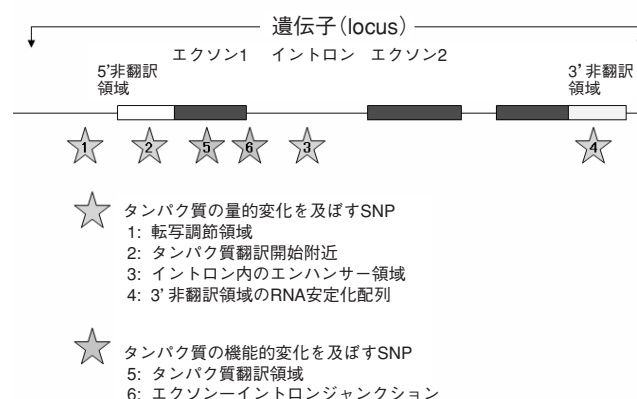


図2 SNPと生物学的表現形の変化

社のプラットフォームによる SNP 解析が開始される。これらの結果の解析から、信頼度の高い疾患パスウェイが発見され新規の創薬標的分子の創出の潮流が生まれるであろうと期待している。

薬物応答（有効性と副作用）における個体差を生み出す影響因子の解明は、ヒトを対象とした臨床試験において医薬品開発の成功確率を高め、開発コストを軽減する上で、重要な課題である。前述した通り SNP はまさに個人の体質や個体差を規定する要因となりうることから、薬物動態関連遺伝子を中心に SNP を応用した解析が進められている。また、最近、米国 FDA から SNP を利用した臨床開発の際の薬物応答に関するファーマコゲノミクスの積極的運用に関する行動指針が出され、臨床開発の大きな流れとなることが予想される。

最後に、21 世紀初頭に、産学の垣根を越えて、人

類共通の財産としてのゲノム情報を手に入れることができた。今後これらの情報がさまざまな技術と融合して大いに活用され、人々の健康や福祉に貢献することを期待する。

文 献

- 1) Baltimore D. Nature. 2001;409:814-816.
- 2) Venter JC, et al. Science. 2001;291:1304-1351.
- 3) International Human Genome Sequencing Consortium. Nature. 2004;431:931-945.
- 4) Hopkins AL, et al. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:727-730.
- 5) Ruan Y, et al. Trends Biotechnol. 2004;22:23-30.
- 6) Maeda K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1996;221:286-289.
- 7) Eisen MB, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:14863-14868.
- 8) Takayama K, et al. J Biol Chem. 2002;277:44147-44154.
- 9) Yokoi A, et al. Mol Cancer Ther. 2002;1:275-286.
- 10) Lettieri T. Environ Health Perspect. 2006;114:4-9.
- 11) Moore PA, et al. Science. 1999;285:260-263.
- 12) Matsuzaki H, et al. Nat Methods. 2004;1:109-111.