

CBI学会8月3日研究講演会—背景資料

I. 講演会の背景

1. 1 はじめに

この講演会を企画するに当たっては、6月2日行われた「創薬ターゲット探索のためのバイオインフォマテックス」を意識し、それとはあまり重なることなく、そこでの議論を敷衍し、相補う内容のものにしたいと考えた。この2つの講演会に共通するのは、次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer, NGS) と、それに随伴する技法の進歩と、それらの疾病の理解と医薬品研究開発 (創薬) へのインパクトを探ることである。急速に台頭してきたこれらの研究技法を理解することは、現実にその研究の場にはいない人間にとっては、極めて難しいことである。かくいう世話人の一人である私 (神沼) 自身、この分野の素人である。そこで最先端で仕事をされている講演者たちの話題になんとかついてゆけるように、今回の若手の講演者の助けを借りて、簡単な背景資料を作成してみた。この資料が講演会参加者の参考になれば幸いである。なお、この資料に挙げた参考文献のほとんどは、google scholar 経由で入手できたものである。

1. 2 加速される生物医学研究と新しい研究基軸

今世紀初め (2001-2003年頃) のヒトゲノム解読計画 (Human Genome Project) の完了は、ゲノム医学の幕を開けた。ヒトゲノム解読計画の核心は、DNAの配列を高速に決定する Sequencing 技術であるが、決定された配列の意味を理解するためには、同じように超高速 (High-Throughput) な計測技術が必要である。とくに関連が深いのが、DNAの転写物 (Transcripts) である RNA断片の存在を網羅的に探索する技術 Transcriptomics (DNAチップやマイクロアレイ) や、それらが翻訳され修飾された産物であるタンパク質を網羅的に同定する Proteomics、さらには生体 (細胞内) の2次代謝物を網羅的に検出する Metabolomics (あるいは Metabonomics) などのいわゆる omics である。さらに、酵母の中で強制的にタンパク質を発現させてタンパク質をタンパク質の相互作用有無をしらべるいわゆる Yeast 2 hybrid とよばれている技術は、タンパク質とタンパク質の相互作用 Protein-Protein Interaction (PPI) を網羅的に計測と解析技術する技術 (Interactome) として他の系にも拡張されるようになった。かくして様々な Omics は、生物医学のゲノム革命を推進する DNAの塩基配列決定技術に随伴する記述として注目され、急速に普及するようになった。

Genome と Omics 技術が大躍進したのは、1990 年代であったが、それらの技術と合流したのが、経路網 Pathway/Network の同定である。ここでいう経路網とは、細胞外からの分子的な信号 (Signal) を、核 (DNA) まで伝達して、遺伝子発現からタンパク質の産生を促す、一連の分子的な玉突きのような事象である。このような経路網が認識され始めたのは、がんの研究、つまりがん遺伝子とその産物が同定されるようになった 1980 年代においてである。この経路網に係わっている分子としては kinase (リン酸化酵素) が多く発見された。ここからがんを「信号経路伝達の乱れとして捉える」考え方が自然に広がってきた。また、インターネットが解放された (1994 年) 頃から、そうした信号経路網をデータベースとして整理しようという試みが競って始まった。2000 年には、経路網に話題を絞った雑誌が Nature と Science から出版され、生物医学の中の基礎用語として定着した。

さらに、経路網の知識を基礎にして遺伝子発現 (Transcriptome) データを解析することも、広く行われるようになってきた。さらに、これらの網羅的な計測と解析技法をがんなど、疾患の解析に応用する研究が始まった。このようにして、ゲノムの解読と各種のオミックスによる網羅的計測と経路網の同定や動態の解析は、生物医学研究の新しい基軸 (Axis) となり、“form genome to pathway/network to ...” 多くの生物医学研究の枕詞になった (ここで、“...”にくるのは、disease, drug discovery, toxicity, ...などである)。

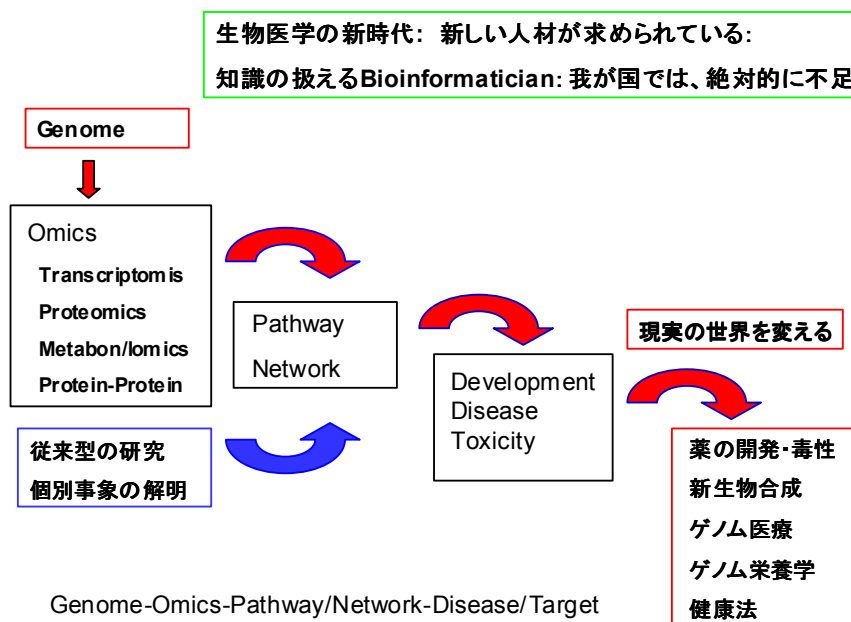


図 1. 生物医学研究の新しい基軸

かくして、Genome Medicine, Network Medicine, Systems Medicine などと呼ばれる新しいスタイルの研究が活発になってきた。同じ潮流は、医薬品の研究開発でも起きており、こちらは、Network Pharmacology, Systems Pharmacology などと呼ばれている。

追記：昨年、すなわち Human Genome Project が完了して約 10 年経過しと考えられた頃から、ゲノム解読の成果が、何を生み出しているかについての Review 論文が出された。よく知られているのは、Nature 誌の 2011 年 2 月 10 日号の次の 3 つの Review 論文である。その最後の Green らの論文は、この講演会の基本文献の一つである。

- ・ E. S. Lander, Initial Impact of the sequencing of the human genome, Nature, Vol. 470, 187-197, 2011.
- ・ E. R. Mardis, A decade's perspective on DNA sequencing technology, Nature, Vol. 470, 198-203, 2011.
- ・ E. D. Green, M. S. Guyer, and National Human Genome Research Institute, Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside, Nature, Vol. 470, 204-213, 2011.

### 1. 3 Translational Science の重視

納税者意識が高い米国では、巨費を投じたヒトゲノム解読計画が国民への医療サービスを変えることに寄与することを証明するために、NIH が、(from bench to bedside をめざした) Translational Research を加速する Roadmap を策定した。その目標は明確で、疾病を理解することと、治療手段としての新薬を世に出すことを、後押しすることである。この Roadmap は、ザフニ E. Zerhouni が長官となった時 2003 年に発表されたが、その後を継いだのは、米国のヒトゲノム解読のリーダーだったコリンズ F. Collins である。ここで重要視されたのが、基礎研究を臨床医学に生かし、医療サービスに違いをもたらす Translational Research である。

コリンズの下で、NIH は新たに the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) を設立した。ここで提唱されたのが、国の研究機関と製薬企業や大学との関係、Public-private partnerships (PPP) である。同じような動きは欧州にもあり、そこでは EC (the European Commission) が欧州製薬工業会 (the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) の意見を入れて医薬開発を推進するための the Innovative Medicine Initiative (IMI) を設立して、多くの共同事業を推進する体制を整えた。

#### 1. 4 この講演会の世話人の問題意識

欧米が揃って、本来は民間の製薬企業の仕事である薬づくりの後押しに乗り出した背景には、「ゲノム解読がなされれば、画期的な新薬が出る」という期待に応えられていない厳しい現実があるからだと察せられる。そのような期待は、当時 CBI 学会を運営していた我々にもあった。ヒトゲノム解読計画の医薬品開発への最もわかりやすいインパクトは、遺伝子の同定が加速することで、薬物の標的の数が何倍にもなるということだった。

- ・ J. Drews, Drug discovery: a historical perspective. *Science*, 287: 1960-1964, 2000.
- ・ J. Drews, Genomic sciences and the medicine of tomorrow, *Nature Biotechnology*, 14, 1516 - 1518 (1996)
- ・ The International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature*, 409, 860-921, 2001 (483 drug target)
- ・ Overington et al., How many drug target are there?, *Nature Reviews Drug Discovery* 5 : 993-996, 2006.

もう一つの期待は、SNPs の探索である。CBI 学会は、2005 年の大会に、当時 GSK の研究担当副社長であった A. Roses (Alzheimer 疾患と関連が深い遺伝子 ApoE の発見者) を招聘している。ビッグファーマである GSK は、財団 (Wellcome Trust、<http://www.wellcome.ac.uk/>) を介して英国のヒトゲノム解読計画に多大な関与をしたが、他の製薬企業を誘って SNP Consortium を仕掛け、Pharmacogenomics (PGx) への関心を高めた。このことに関与していたのが Roses であった (本人の談)。

- ・ David B. Goldstein, Sarah K. Tate and Sanjay M. Sisodiya, PHARMACOGENETICS GOES GENOMIC, *Nature Reviews Genetics*, 4: 937-947, 2003

大変皮肉なことは、ヒトゲノム解読計画の完了が宣言されてから後の約 10 年間に、新薬が出る率は、上昇するどころか、むしろ低下し続けていることである。その原因は、ブロックバスターと呼ばれる (毎年 1000 億円を売り上げる) 医薬品が相次いで特許切れとなったことにもあるだろう。こうした厳しい状況を打破するために欧米では、製薬企業も国も、新しい研究開発モデルを模索するようになった (下記の Scannel<sup>12</sup>)。かくして pre-competitive research collaboration や、open innovation を標榜した研究 consortium が多く立ち上げられた。この状況を親しく伝えてくれたのが、2010 年の CBI 学会の大会に招聘した (当時は、英国の GSK におられ) M. Barnes 博士である。その後、このような動きは、拡大しているようである (Khanna<sup>12</sup>; この論文は、多田幸雄博士のご指摘による)。

- J. W. Scannel, et al, Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficacy, Nature Reviews Drug Discovery, 11: 191-200, March 2012.
- M. R. Barnes, et al. Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery. Nature Rev. Drug Discovery, 8, 701–708 (2009).
- I. Khanna, Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends, Drug Discovery Today, May 2012.

残念ながら、我が国は NIH のような医学研究の司令塔が存在しない。それは優れた音楽奏者を擁しながら指揮者がいない、オーケストラのような状況にある。それゆえに、医薬品の研究開発に関心のある研究者たちは、爆発的な進歩を続けるゲノム生物学の研究成果を活用するための、情報交換と交流の機会をつくるための、自主的な努力をすることが求められているのではないかと考えている。また、この講演会をそうした機会の一つにできたらと考えた。

ただ、この領域は広く、しかも急拡大を続けているので、限られた時間にお呼びできる限られた講師の方々の話だけでは、背景を理解していただくことが難しいと考えた。そこで、次には、各講師の話を理解していただく予備的な情報を提供し、その後で、改めて問題を論じてみることにする。

## II. 講演を理解するための参考文献

ここでは、講演者たちの話を理解するための全体的な観点に立った簡単な解説と参考文献をあげてみる。もちろん講演者は、それぞれご自身の話題の参考文献を挙げられると思うので、それらとはできるだけ重複しないようにしたが、重なっている部分については、お許し願いたい。

### 2. 1 配列解析装置の進歩

このことについては、本年6月1日に開催されたCBI学会の講演会で、とくに谷嶋茂樹講師（三菱スペースソフトウェア株式会社）と川原弘三講師（ワールドフュージョン株式会社）が優れた現状解説をされている。残念ながらその時に配布資料には文献が記されていないので、多少補っておきたい。

DNAの塩基配列を読み取る装置の度合いは、猛烈で半導体の微細加工技術に基づく、計算機の進歩であるムーアの法則Moor's Lawを凌駕すると予測されている。ムーアの法則(Gordon Moore's Law)とは、最初(1965年頃)は「半導体の集積密度は18~24ヶ月で2倍となる」と表現されていたが、現在、この進歩は、さらに加速している。

Sequencerの実際の進歩は、速さだけでなく、精度、装置の簡便さ、操作の簡便さ、費用が係わっているから単純な比較は難しい。発表されている性能で言えば、最速はOxfordのNanoporeが最速だと言われているが、読み取りの誤り率が比較的高いとされている。

後でも紹介しているが、次の論文は、この講演会全体にわたる基本的な参考文献として推奨したい：

・D. G. MacArthur and M. Lek, The uncertain road towards genomic medicine, Trends in Genetics, 28(7): 303-305, 2012.

・I. S. Kohane et al., Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome, Genetics in Medicine, 14: 399-404, 2012.

・R. C. Green, H. L. Rehm, I. S. Kohane, Challenge in the clinical use of genome sequencing, (Ginsburg and Willard (eds.), Genomic and Personalized Medicine (2<sup>nd</sup> ed.), 2012, in press. 草稿は入手可能)

最後に、構造決定が難しい膜タンパクの3D構造を、進化的な視点に立ち、異なる生物種の膜タンパクを比較することで予測するという方法が提案されている例を紹介する。

・ T. A. Hopf et al., Three-Dimensional Structures of Membrane Proteins from Genomic Sequencing, 149: 1-12, 2012.

## 2. 2 GWAS

これについては、最初の演者である、鎌谷講師とそのグループの優れた解説があるので重複するものであるが、ネットから入手できた以下を挙げておく。

・ 鎌谷直之、全ゲノム関連解析 (GWAS) の統計的手法、日本統計学会誌、38 (2) : 189-198, 2009.

・ 鎌谷直之、臨床ゲノム研究の現状と Pharmacogenomics (PGx) のガイドラインの整備、YAKUGAKU ZASSHI, 131(2): 263-268, 2011.

・ 上辻茂男、遺伝統計学へようこそ! BTJ ジャーナル、2009 年特別号 (連載のまとめ)

GWAS の技法は、2002 年頃から発表されていたが、最初は、“Whole Genome Association Studies” とも呼ばれていた。この技法による疾患関連遺伝子の同定が急に報告されるようになったのは、2007-2008 年頃で、「それまで同定されていた遺伝子の数を上回る数の遺伝子が発見された」と Science 誌は、その年の暮に報告している。

・ R. W. Lawrence, Prospects and pitfalls in whole genome association studies, Phil. Trans. R. Soc. B, 360, 1589–1595, 2005.

・ T. A. Manolio, Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease, New England Journal of Medicine, 363: 166-176, 2010.

・ S. M. Wolf, Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets, Genetics in Medicine, online March 2012.

### CBI 学会での過去の GWAS に関する話題

CBI 学会では、これまで幾度か GWAS 関連の講演をしていただいている。最初は、2008 年の大会における、「核内受容体とメタボリックシンドローム」と題する、香川 靖雄 (女子栄養大学) 講師の講演であり、次が 2010 年の大会における、「ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の現状と展望」と題する徳永勝士 (東大院) 講師の人類遺伝学の話、さらに細菌叢の網羅的解析についても講演会で、話していただいたことがある。去る 6 月 1 日の講演会では、田代啓講師 (京都府立医科大) より、緑内障についての GWAS が報告されている。

・ M. Nakano et al., Common Variants in *CDKN2B-AS1* Associated with Optic-Nerve Vulnerability of Glaucoma Identified by Genome-Wide Association Studies In Japanese, PLoS One, 7(3): e33389, March 2012.

ヒトのある部分に共生する微生物を網羅的に解析することは、Metagenome の一種であり、疾病や免疫機能との関係で、関心が高まっている。

・ P. J. Turnbaugh et al., The Human Microbiome Project, Nature 449: 804-810, 2007.  
The NIH HMP Working Group, The NIH Microbiome Project, Genome Research, 19: 2317-2323,

・ S. Geenblum et al., Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammation bowl disease, PNAS, 109(2): 594-599, 2012.

医薬品開発の立場からは、寄生虫対策、感染症の治療薬や耐性菌の問題などがあり、健康食品開発では、腸内細菌叢と免疫系と相互作用、肥満との関係など、重要な課題があるが、この講演会では、ふれることができないと思われる。

## 2. 3 Omics データ解析の進歩

オミックスデータの解析は、茂櫛講師が話されるが、総説的な文献を挙げておく。

・ L. Tian et al., Discovering Statistically significant pathways in expression profiling studies, PNAS, 102(38): 13544-13549, 2005

・ A. Subramanian et al., Gene Set Enrichment Analysis: A Knowledge-Based Approach for Interpreting Genome-wide Expression Profiles, Proc. Natl. Acad. Sci. US A, 2005

・ D. Cavalieri, C. D. Filippo, Bioinformatic methods for integrating whole-genome expression results into cellular network, Drug Discovery Today, 10(10): 727-734, 2005.

・ P. G. Febbo et al., Application of Oligonucleotide Microarrays to Assess the Biological Effects of Neoadjuvant Imatinib Mesylate Treatment for Localized Prostate Cancer, Clinical Cancer Research Vol. 12, 152-158, 2006

下記は、Omics を Translational Science の立場から見た現状報告である。

・ G. Bebek et al., Integrative-omics for taranslational, Science , 2011.

最近、個人の Omics 計測値 (omics profiling) が、相当ダイナミックに変動しているとい



う報告がなされている。このような **profiling** のコストが低下すれば、**Omics** は、個人の健康状態を示す指標 **Biomarker** になる可能性がある。

・ R. Chen et al., Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes, *Cell*, 148: 1293-1307, 2012.

## 2. 4 Genome-omics から Pathway/Network の推定

Network/systems medicine/pharmacology の前提は、経路網の推定が正確になされていることである。ここでは、**Protein-Protein Interaction (PPI)** の網羅的な解析が知られているが、最近注目されているのは、抗体や質量分析器を利用した **phospho-proteomics** と呼ばれるタンパク質のリン酸化状態の網羅的な解析である。膜から転写因子にいたる、細胞内の典型的な信号伝達系の実態は、**kinase** (リン酸化酵素) が、バケツリレーのように次々とリン酸化することであるから、こうした計測の意義は、理解しやすい。このリン酸化状態を戻すのは脱リン酸化酵素 **phosphatase** である。これらの酵素阻害剤は、創薬の視点から広く研究されている。

・ C. Choudhary and M. Mann, Decoding signaling networks by mass spectrometry-based proteomics, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11: 427-439, 2010.

・ J.Cox and M. Mann, Quantitative, High-Resolution Proteomics for Data-Driven Systems Biology, *Ann. Rev.Biochem.* 80: 273-299, 2011.

・ C. Terfve and J. Saez-Rodriguez, Modeling signaling networks using high-throughput phosphor-proteomics, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 736(1):19-57, 2012,

・ D. Dana and S. Kumar, Covalent inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases, *Chemistry and Biology Interface*, 2(2): 1-11, 2012.

## 2. 5 Genome/Network/Systems Medicine と P 4(5)Medicine の時代

経路網、Pathway/network の推定技術が進歩してからは、経路網を前提して医学の問題を考えると意識がより鮮明なり、Genome Medicine、Network Medicine、Systems Medicine などの言葉が盛んに使われるようになってきた。これらの言葉は Network よりさらに汎用の System を冠する Network/Systems Biology などと並列に使われるようになってきている。言葉や表現に多少の違いはあるが、訴えようとしてことは、いずれも上で述べたような「Genome-Omics-Pathway/Network (GOP/N) という網羅的な計測解析技術

の猛烈な進歩が、新しい医療サービスや画期的な薬をもたらすであろう」、ということである。

そうした医療の特徴は、Predictive, Preventive, Personalized, Participatory、すなわち予測的、予防的、個別的、参加型であり、その頭文字をとって P4（あるいは 4P）と呼ばれている（Tian11）。最近では、実際にそうした医療を実現するには、政治的な動きをしなければならぬということから Political を加えて、P5 と称することもある。

- ・ R. C. Green, H. L. Rehm, I. S. Kohane, Challenge in the clinical use of genome sequencing, (Ginsburg and Willard (eds.), Genomic and Personalized Medicine (2<sup>nd</sup> ed.), 2012, in press. 草稿は入手可能)
- ・ G. Bebek et al., Integrative-omics for translational, Science , 2011.
- ・ W. G. Feero, A.E. Guttmacher, F. S. Collins, Genome-Medicine — An Updated Primer, New England Journal of Medicine, 362 (21): 2001-2011, 2010.
- ・ T. A. Manolio, Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease, New England Journal of Medicine, 363(2): 166-176, 2010
- ・ A. del Sol et al., Diseases: as network perturbation, Current Opinion in Biotechnology, 21: 566-571, 2010.
- ・ Q. Tian and P & L. Hood, Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine, Journal of Internal Medicine, 271: 111-121, 2011.
- ・ M. Vidal, M. Cusick, A-L. Barabási, Interactome Networks and Human Diseases, Cell, 144, March 18: 986-998, 2011.
- ・ A-L. Barabási, N. Gulbahce, J. Loscalzo, Network medicine: a network-based approach to human disease, Nature Reviews Genetics, 12: 56-68, 2011.

## 2. 6 Pathway/Network to Drug Discovery

「経路網からの薬の発見」が Nature に出たのは 2005 年であるが、それは事実を追認したに過ぎず、そうした思想は、1980 年代から言われていたことである。しかし、ここでもゲノム解読とそれに随伴する omics が、さらなる進歩をもたらした。このことは、「薬づくりの出発点は、druggable gene (protein) ではなく、druggable pathway の同定だ」、ということの意味する。この言葉を製薬関係者から最初に聞いたのも、GSK の A. Roses からである。当時、GSK は、Alzheimer 疾患を「脳の糖尿病」と捉え、核内受容体の PPAR $\gamma$  を標的にした糖尿病薬を Alzheimer 疾患に使ってみるという、drug repositioning を試みていた。

- ・ M. C. Fishman and J. A. Porter, A new grammar for drug discovery, *Nature*, 437: 491-493, 2005.
- ・ A. L. Hopkins, Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery, *Nature Chemical Biology*, 4:682-690, 2008.
- ・ J. T. Erler and R. Linding, Network-based drugs and biomarkers, *Journal of Pharmacology*, online, 2009.
- ・ I. J. Farkas et al., Network-Based Tools for the Identification of Novel Drug Targets, *www.SCIENCESIGNALING.org*, 4(173): 17 May 2011.
- ・ F. Cheng et al., Prediction of Drug-Target Interaction and Drug Repositioning via Network-Based Inference, *PLoS Computational Biology*, online 8(5): May 2012.

## 2. 7 標的 Target の探索と検証

薬の標的候補は、ゲノム解読で画期的に増大するであろうと予測されていた。2001年に発表されたヒトゲノム解読の概要版の論文では、「現在知られているのは483であるが、その数は増大するだろう」という意味の記述がある。しかし、その部分の引用文献のどこにも、この数の記載は、見当たらない。その後、Overington (Overington06) らは、その3倍ぐらいの潜在的な標的があるのではないかと推定していた。そうした推定方法は、すでに知られている、GPCR, Ion Channel, Enzyme, Kinase, Nuclear Receptors などのように、ある共通のグループに分類されるタンパク質の数から、標的の数を推定する方法である。

だが、生物医学が進歩すれば、個々のタンパク質に関する知識は、自然に増えていくから、薬の標的候補も、Epigenetic protein, (HDACs など)、proprotein convertases, oncogene products, HSP, . . .、longevity pathway (sirtuin など) というように、いくらでも増えてくる。最近では、PPI (Protein-Protein Interaction) を阻害する薬というように、生体分子への結合ではなく、タンパク質同士の結合阻害剤も探索されている。また、DNA の特定の領域に結合するとか、特定の RNA 鎖に結合するというような戦略もある。そこで重要なのは、標的の検証である。

最近では、実験的な検証と相補的な”Druggability”に対応する”Receptorbiligy (受容体らしさ)” “というような指標が考えられないか、という発想に沿った研究が報告されるようになってきた (Gashaw11)。それを Network Pharmacology からアプローチしたのが長谷講師らの仕事である (Hase09)。

こうした仕事には、Network Bioinformatics と呼べるような理論が研究されているが、これとは反対に、結合する化合物の類似性から受容体を分類して、標的らしさを吟味する研究もある (Campillons08, Keiser10)。このような発想は、既存の薬の適応拡大にも使え

るかもしれないという指摘がある (Aubé12)。

- The International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature*, 409, 860-921, 2001
- C. Smith, Hitting the target, *Nature*, 422:341-347, 2003.
- Overington et al., How many drug target are there?, *Nature Reviews Drug Discovery* 5 : 993-996, 2006.
- Z. Spiro, I. A. Kovacs, P. Csermely, Drug-therapy networks and the prediction of novel drug targets, *Journal of Biology*, 7:20, online, 2008.
- I. Gashaw et al., What makes a good drug target? *Drug Discovery Today*, 16(23/24): 1037-1043, 2011.
- T. Hase et al., Structure of protein interaction networks and their implication on drug design, *PLoS Computational Biology*, 5, e1000550, 2009.
- K. Campillons, Drug Target Identification Using Side-Effect Similarity, *Science*, 321, 263, 2008.
- M. J. Keiser, J. Irwin, B. K. Shoichet, The Chemical Basis of Pharmacology, *Biochemistry*, 49: 10267-10276, 2010.
- J. Aubé, Drug Repurposing and the Medicinal Chemist, *ACS Me. Chem. Lett.* 3: 442-444, 2012.

標的の選択は、製薬企業にとっては、薬づくりの出発点となる大事な仕事であり、慎重にも慎重を期すことになる。それは結局、問題となる疾患や症状との関係で決まってくるだろう。疾患と標的経路と標的との関係は、複雑であり、それを解明することは、すなわちその疾患を理解することに他ならないだろう。ゆえに、ここではあらゆる知識が動員されるのが自然である。

- K. Blundy, Pathways and targets-opposite approaches to success? *Drug Discovery Today*, 17(5/6): 183-184, 2011.

いずれにしても、標的の数とデータや知識が増えるに従い、データベースとして整理されるようになってきた。こうしたデータベースは、いわゆる教育のための Docking Study にはとくに、有用であろう。

- F. Zhu et al., Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery, *Nucleic Acid Research*, 40: D1128-D1136, 2012.

## 2. 9 疾患と標的 Disease-Target

主要な疾患に関する薬は、どの程度経路網から推定された標的に対して開発されているのだろうか。あるいは、そもそも主要な疾患は、どの程度経路網から理解されているのだろうか。このことについて神沼は、数年前に、HOBEERY と呼ぶ下記のサイトの中の一部のコンテンツとしてまとめてみたことがある。

([http://hobeey.bee-lab.jp/hobeeydb/db04/hobeey04\\_31.html#ac05](http://hobeey.bee-lab.jp/hobeeydb/db04/hobeey04_31.html#ac05))。

今回、この講演会のために、改めて文献を調査してみると、興味深い新しい知見が沢山報告されていることに気がついた。説明は省略するが、疾患領域ごとに、いくつかの特徴的な文献を挙げておく。ここでは、がんは **kinase**、代謝性疾患は核内受容体、神経精神疾患は **Ion Channel**、炎症と免疫疾患は **TLR** というように、薬物治療の標的となるタンパク質のファミリーが違うことがわかる。

### (1) がん

がんは、**kinase** の経路網が主役のように見えるか、実際は、多様な種類の細胞の集団で、しかも、ミクロ環境の中で、周囲の細胞からの作用を受け、投薬を含む環境の変化に対応してダイナミックに性質が変わるという特徴がある。したがって単一の（そして標的も単一の）薬だけではうまく制御できず、多剤併用となる。さらにそれらの薬剤への抵抗性も生まれてくる。

・ D. Hanahan, R. A. Weinberg, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, 144: 646-674, 2011.

・ J. C. M. Utidehaag et al., A guide to picking the most selective compounds for pharmacological validation of drug targets, *British Journal of Pharmacology*, 166: 858-876. 2012.

### (2) 代謝性疾患とその関連疾患

CBI 学会では、2008 年の大会を、この問題に当てた。その折、核内受容体とメタボリックシンドロームに関する知識基盤 Portal を試作している。

・ F. M. Sladek, What are nuclear receptor ligands? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010.

・ R. Müllenbach, S. N. Weber, F. Lammert, Nuclear Receptor Variants in Liver Disease, *Journal of Lipids*, online, 2012.

・ J. Loscalzo, Personalized Cardiovascular Medicine and Drug Development: Time for a New Paradigm, *Circulation*, 125: 638-645, 2012.

### (3) 神経精神疾患の標的探索

神経精神疾患や痛みの治療標的と考えられているのは、Ion channel である。下記は、そうした標的探索の例であるが、Bartfai らの仕事は、Next Generation Sequencer を用いた単一細胞の転写物の配列決定に関するものである (Bartfai<sup>12</sup>、Bartfai は、CBI 学会から刊行されている訳書、「薬づくりの真実」の原本の共著者の一人)。

• G. J. Kaczorowski et al., Ion Channel as Drug Targets: The Next GPCR, *J. Gen. Physiol.* 131(5): 399-405, 2008.

• T. Bartfai et al., Drug Targets: single-cell transcriptomics hastens unbiased discovery, *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(1): 9-16, 2012.

### (4) 神経変性症 (Alzheimer など)

今回、これについては、萩島講師がふれてくださる予定である。

• K. Regan et al., Translation Mendelian and complex inheritance of Alzheimer's disease genes for predicting unique personal genome variants, *J. Am. Med. Assoc. Inform. Assoc.* 19: 306-316, 2012.

### (5) 炎症と免疫疾患

血球のような遊離細胞の働きによる適応免疫は、昔から知られていたが、ハエのような下等動物にも存在する自然免疫 Innate Immunity の存在が知られるようになったのは、比較的最近のことである。また、この仕事に関しては、大阪大学の審良 (あきら) 静雄教授らの仕事が世界的に著名である。熊谷講師は、その審良研究室にあって、情報計算技法 (理論) を駆使して、経路網解析などの仕事をされており、今回は、そうした話をさせていただく予定である。

• S Akira, S Uematsu and O Takeuchi, Pathogen recognition and innate immunity, *Cell*, 124(4), 783-801, 2006.

• T Kawai and S. Akira TLR signaling, *Cell Death Differ.* 13(5), 816-25, 2006.

下記の論文のうち、Newton らの論文は、自然免疫の経路網がよく整理されている。その中の共通の転写因子である NF- $\kappa$ B は、がんの経路網の主役タンパク質の p53 と同じように多様な顔をもち、しかも両者が関係していることもわかってきている。

• K. Newton and V.M. Dixit, Signaling in Innate Immunity and Inflammation, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, doi: 10.1101/cshperspect.a006049.

• S. Ghosh, M.S. Hayden, Celebrating 25 years of NF- $\kappa$ B research, *Immunology Review*,

246: 5-13, 2012.

腸内細菌叢と腸管免疫系とは関係が深い。下記は、最近を知見をまとめている。

・ L. V. Hooper, D. R. Littman, A. J. Macpherson, Interaction between the Microbiota and the Immune System, *Science*, 336: 1268-1273, 2012.

免疫系が関与する関節リウマチなどは、がんと同じく多様性があり、個別的な診断と治療が求められる **Personalized Medicine** の典型である。したがってこれらの疾患は、**Translational Research** の観点からも興味深い研究対象になってきている。そうした研究を実際にどう進めていくかということ論じているのが下記の論文で、大変示唆に富んでいて興味深い。

・ B. Roep et al., The problems and promises of research into human immunology and auto immune diseases, *Nature Medicine*, 18(1): 48-53, 2012.

・ P. Miossec et al., Biomarkers and personalized medicine in rheumatoid arthritis : a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies, *Ann Rheum Dis*, 2011.

・ R. S. Blumberg et al., Unraveling the autoimmune translational research process layer by layer, *Nature Medicine*, 18(1): 35-40, 2012.

#### (6) 長寿経路網 Longevity Pathway を標的とする薬の開発

酵母、線虫、ハエ、マウス、サルまで、生物種を越えて、カロリー制限が寿命を延ばすことは、すでによく知られている（詳しくは、前出の **HOBEEY** の頁を参照されたい）。

・ J. A. Baur et al., Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan, *Nature Reviews Drug Discovery*, 11: 443-461, 2012.

上記の区分で (1) - (4) は、疾患ごとの分類であるが、(6) の長寿というのは、疾患横断的な効果が期待される標的である。同じく、小胞体 ER ストレスや炎症 **Inflammation** に対する介入法も、疾患横断的な効果が期待されている。それは例えば、炎症はがんをもたらす、肥満は炎症をもたらすというような因果関係が認められているからである。このような疾患横断的な効果が期待できる介入法 **Intervention** は、予防医学に通ずるものである。同じように、抗酸化に係わる **keap1/Nrf2/ARE** 経路網は、健康食品成分 (ブロッコリ) の標的であり、抗がん剤の標的としても研究されている。これは、**Genome Medicine** が **Preventive** と言われる事例となっていると考えられよう。

### III. 展望と提案

ここでは、この背景資料の準備をしながら考えたことと、提案を述べさせていただく。神沼は 1990 年代の終わりに、ゲノム解読やオミックスの急激な進歩を見て、CBI 学会がそれに対処することに意図的な努力を払ってきた。それがどのような効果を挙げたかは別に、台頭しつつあるゲノム解読とそれに随伴する技術がどのような影響を生物医学にもたらすかには、大変関心があった。

#### 3. 1 ゲノムがもたらした変化

2005 年頃、それを次のようにまとめてみた：

- (1) 生物医学の進歩が加速度的となる
- (2) 大量のデータ、情報計算の技法と専門家に依存
- (3) ヒト遺伝学が医学の中核知識基盤になる
- (4) 酵母、線虫、ハエなどモデル生物による比較（進化）ゲノム学が盛んになる
- (5) 疾病概念：臓器ごとから遺伝子と経路網を基礎とするようになる
- (6) 個別的な医療が求められる
- (7) 予防あるいは予兆的段階での対策が関心惹くようになる
- (8) 医療の提供者と利用者が情報知識を共有するようになる

それから 7 年ほど経った現時点から見ると、だいたい上記のことが実現しているように思われる。(1) と (2) は、明白だろう。(3) は、医師教育でとり挙げられていないようであり、まだ実感が伴っていない。(4) も、実現しているが、この資料の中ではふれていない。これについては、下記の論文を例として挙げておくが、このようなアプローチは我が国ではあまり人気がないような気がする。

V. A. Rudrapatna, R. L. Cagan, T. K. Das, *Drosophila* Cancer Model, *Developmental Dynamics*, 241: 107-118, 2012.

上記 (5) は、まさに “Genome-Omics-Pathway/Network to ...” という研究スタイルへの関心のたかまりとして、現実なってきた。(2) と (5) は、モデルベースなアプローチが盛んになるという意味では Predictive Medicine に関係している。

問題は、(6) – (8) である。(6) は、Personalized Medicine であり、(7) は Preventive, (8) には、「健康や医療サービスの受け手である生活者（英語では Consumer）が、健康や医学についての最新の情報知識をうる努力をするようになり、自ら積極的に健康の維持や医療に係わるようになる」、という Participatory Medicine の時代への期待が込められて



いた。このことが現実になったとは言えないが、そのような状況を待望する声もある (Topol12) し、そうしたそうしたことを実践しようとしているグループいる (Swan09)。

Systems Biology の旗振り役の一人である、Hood は、News Week 誌に、上記の P4 Medicine の時代が来るという未来医学の予言を発表している (Tian11)。P4 の考えは、欧州でも受け入れられていることは、すでに述べたが、上の箇条書きは、研究の内幕についての話と実践医療の双方にまたがっているところが違うが、大筋では同じことを言っている。

Q. Tian and P & L. Hood, Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine, Journal of Internal Medicine, 271: 111-121, 2011.

### 3. 2 次なる健康と医学：創造的破壊 Creative Destruction の時代

ここで、注意したいのは、Personalized Medicine は、Participatory Medicine にならざるをえないということである。その理由は、個人個人のゲノムの違い (平均 2400 万塩基) が大きいことにある。現在、ヒトの集団のゲノム解析研究の研究者の間で、被験者を単なる患者としてではなく、研究のパートナーと考えるべきであるという声があがってきている。こうしたことは結局、医療サービスの受け手としての生活者 Consumer の意識改革をうながし、生活者が先導する健康対策 Consumer-driven health や患者を中心にした医療 patient-centric medicine への道が開かれなければならないことを意味している。

このことをとくに強調しているのが、循環器医であり、ゲノム研究の草分けであり、Merk が取り下げた Vioxx に係わる訴訟に巻き込まれてクリーブランドを追われて現在は、サンディエゴに移った E. Topol 博士である。彼が今年初めに出したと医学の創造的破壊 (The Creative Destruction of Medicine) という本は、非常な評判を呼んだが、彼が言っていることは、「医学は (そして医療も) 革命期にあるが、医学界は因習に囚われているのでそれへの対処ができない、だから Empowered Consumer に期待したい」ということである。ここで Empowered Consumer とは、正しい最新の情報と知識を有し、wearable/wireless な生体計測装置と、スマートフォンやタブレット PC、クラウドと呼ばれているようなネットの第 2 革命を先導している技術の組み合わせを駆使して行動する、賢い生活者である。

いまや生活者は、このような道具を活用して、自らの健康状態を自ら記録し、クラウドに転送する時代となってきた。私たちは、このような技術を (Mobile/Ubiquitous/Cloud の意味で) MUC と呼び、昨年の大会に発表しているが、問題は、そのようなクラウドに集積されるデータをどう活用するかである。このような生活者の出現は、まちないなく、医薬品の臨床試験などにも影響を与えるだろうと予想される (このことについては、Bartfai ら

も、「薬づくりの真実」の最後の部分、未来の薬づくりのところで言及している)。

Topol 博士が期待するような生活者が先導する実験をしているのが、DIYgenomics (Do it yourself genomics) を率いる M. Swan 氏らである。これは、ゲノム解読サービスを利用して生活者が自分たちのゲノムをしらべ、自分たちで選んだサプリメントの効能を試験するという実験を始めている (Swan09)。こうし潮流は、ゲノムという先端的な医療技術が Commodity となってしまう日が近いことを示唆している。

・ E.Topol, "The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care", Basic Books, 2012.

・ T. Bartfai & G. V. Lees, Drug Discovery: from Bedside to Wall Street, Academic Press/Elsevier, 2006. (日本語訳: 神沼二真 訳、多田幸雄、堀内正 監修、薬づくりの真実、CBI 学会、2008.)

・ M. Swan, Emerging Patient-Driven Health Care Models: An Examination of Health Social Networks, International Journal of Environmental Research and Public Health, 6: 492-525, 2009.

### 3. 3 提案

この講演会の準備をしながら考えたのは、生物医学とその応用領域となる健康医療（そして介護）の領域では、「情報計算技法を駆使して、爆発的に増大するデータと知識を扱うことを専門とする研究者や専門家が、大量に必要なになっている」という状況になっており、そうした専門家をどう養成するかや、ゲノムやオミックスなど、科学と技術の進歩を、健康や医療サービスにどう結びつけるかが、焦眉の急だということである。

そうした専門家が活躍する分野一つは、間違いなく医薬品の研究開発とそれを使う現場である。私が提唱している、CADU Platform 構想は、その実現をめざしているが、これについては、この講演会の後に予定されている、「CBI 学会の事業引継ぎに関する説明会資料」に譲る。

このような専門家に活躍していただきたいもう一つの分野は、予防医学、健康の分野であり、それは、私たちが新たに立ち上げたサイバー絆研究所の HII Cloud 事業が関係している (HII は、Health Innovation Initiative の略、HII Cloud は、クラウド技術を駆使した、健康イノベーションへの取り組みを意味する)。おそらく CBI 学会の関係者を始め、こ

の講演会に参加してくださる方々も、CADU Platform はともかく、MUCテクノロジーとか、HII Cloud 計画などが、自分たちに係わることだとは、思われないであろう。しかし、状況は、予想を遥かに超えた速さで変化しているように思われる。ご関心のある方は、ぜひ、Topol 博士や Swan さんの本や論文をお読み下さり、ご意見をお寄せいただきたい。

### 3. 4 あとがき

この講演会を準備した背景には、これまで（2010 年度まで）研究講演会を企画、運営に関与してきた者として、やろうとしてできなかったことを、試してみたいという意図があった。例えば、講演会の内容を文書として CBI News に紹介するとか、ビデオで配信するとか、個々の講演会だけでなく、相互に関係している講演会を有機的に関連づけるというようなことである。また CBI 学会は、極めて学際性が強いので、参加者が必ずしも、講演者と同じ専門とは限らず、講演内容を理解しようとしても、予備知識がなく、せつかくの機会を十分生かせないという事情がある。

このような思いはあったものの、このようなことに対応するには、かなりの準備と時間がかかるため、実際にはほとんど対応できていなかった。昨年度より、講演会の世話人は、年 1 回となったため、これまで考えていたことを試してみようと、まず、昨年多少の努力をしてみたが、思ったほどのことができなかった。今回も、かなり事前から準備を始めみたが、やはり領域が広く、講演者の助けを借りながらも、まとめきれなかった。

また、この草稿は、協力していただいている方々の意見を入れて直す時間がなかった。誤りがあれば、執筆者の責任である。お読みになった方々のご意見、ご批判を歓迎する。

### 参考情報

- ・ 神沼への連絡は、これまでどおり [kaminuma@cbi-society.org](mailto:kaminuma@cbi-society.org) で結構です。
- ・ ICA のサイト ;
  - (1) サイバー絆研究所の主サイト (<http://join-ica.org/ica/index.html>)
  - (2) HII Computing Forum (<http://join-ica.org/hiicomp/>)
  - (3) HII Public Forum (<http://join-ica.org/hiipub/index.html>)
  - (4) HII Cloud 事業 (<http://join-ica.org/hiipub/project/cloud.html>)

神沼二眞（CBI 学会特別顧問、サイバー絆研究所理事長）