

IT 創薬とは？…研究と教育

辻本 豪三

In Silico Drug Discovery Science—Research and Education

Gozoh TSUJIMOTO

Department of Genomic Drug Discovery Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Kyoto University, 46-29 Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

(Received June 23, 2008)

Following the completion of Human Genome Project, new discipline of drug discovery has emerged, namely Novel Drug Discovery based on IT. Novel Drug Discovery based on IT would be of importance in performing “Personalized Medicine” based on pharmacogenomics. Also, this must be critical for Japan to keep the leadership in drug discovery science.

Key words—bioinformatics; pharmacogenomics; *in silico* drug discovery science

1. はじめに

創薬研究は、先端的な科学と技術の融合の上になり立っている。したがって、創薬研究のアプローチの歴史を振り返ってみると、それぞれの時代における先端的な科学と技術に基づき、研究コンセプトや開発手法の技術が大きく推移している。近年、各学問領域の中で、生化学、分子生物学、細胞生物学の著しい進展は目をみはるものがあるが、中でも最大の収穫の1つは、ヒトゲノムの全解読とそれに基づく生命科学研究の変貌、また併行して発展してきたコンピュータサイエンスの進展に伴う *in silico* 生命科学、システム生命科学の誕生であろう。

ヒトゲノム構造が明らかとなり、その弾みを受けて現在、世界の研究者の関心は構造（塩基配列）からゲノムに記されている情報（遺伝子の機能）の読解（機能ゲノム科学 functional genomics）へと既にポスト・ゲノム（シークエンス）時代へ突入しつつある。このヒトゲノム計画の影響を最も受けるものは、ヒトの病気の原因解明、診断、治療といった医療分野である。ヒトゲノム計画の成果により、病

気の診断から治療に使用する薬の製造までのすべての過程は大きく影響を受け、近い将来には“ありふれた病気”に対しても個々の患者の遺伝的体質に合わせた処方、治療計画がなされる、いわゆる個別最適化医療（personalized medicine；わが国ではテーラーメイド医療、オーダーメイド医療などと称される）が提供されるであろう。このゲノム情報、技術を活用する患者各人に個別最適化された“テーラーメイド医療”を現実化するため、薬理ゲノミクス（ファーマコゲノミクス Pharmacogenomics）という新しい方法論が登場しつつある。テーラーメイド医療—個別最適化した薬物治療—を実用的にするには、遺伝子情報に合わせた薬の品揃えが必要となるが、いわゆるゲノム情報から薬を理論的に創る「ゲノム創薬」の戦略が、やはりヒトゲノム情報解読により多くの製薬企業で益々加速している。このように、ヒトゲノム構造解読の波及効果として、ゲノム情報、ゲノムテクノロジーの進展は大きなうねりとして基礎、臨床研究、さらには医療、創薬産業を大きく変えつつある。

21世紀医療はテーラーメイド医療を軸として進化するであろう。そのテーラーメイド医療を完成させるためには多くの“仕組み”が必要となる。すなわち、各個人の“体質”（病気になり易さ、薬に対する応答性など）を正確に診断し、さらにその“体

京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学分野（〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29）

e-mail: gtsuji@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第128年会シンポジウム S12 で発表したものを中心に記述したものである。

質”にあった治療，予防がデザインされる。きめ細かな予防，治療のためには，いろいろなバイオマーカーも必要とされる。また，ゲノム科学による影響は，このような臨床医療の現場だけではなく，広く医療関連領域全般に波及効果が考えられる。例えば，治療薬開発の臨床試験も従来の各個人の“体質”を同一と考える集団統計に基づくものではなく，ゲノム解析により層別化された集団（responder, non-responder と呼ばれる効果群，非効果群，また副作用発現リスク群など）を対象として事前にハイリスクな被験者を除いておくことにより小規模で，迅速，低価格化が可能となろう。このように層別化されたある特定の患者集団を対象とするテーラーメイド医療は広範囲な医療，医学革命をもたらす。

このような医療の個別化を完成させ，また推進するものとして，層別化された患者集団に最も至適化された治療薬を創成し提供する方法論が“ゲノム創薬，”“薬理ゲノミクス”である。ゲノム科学に基づき網羅的に疾患関連遺伝子，治療関連遺伝子を探索し，科学的根拠に基づく創薬を行うプロセスが“ゲノム創薬”であり，一方そのようにして創られた薬物を各患者個々の遺伝的背景を元に治療薬選択，投与設計を行う方法論が“薬理ゲノミクス”（Pharmacogenomics；ファーマコゲノミクスとも言われる）である。既にゲノム創薬や薬理ゲノミクスの戦略はかなり確立されつつある。この各層の迅速かつ高効率なシステムが求められている。その最右翼の方法論がバイオインフォマティクスを活用する IT 創薬である。

2. ゲノムで変る医学，医療^{1,2)}

ヒトゲノム，すなわちヒトの DNA の全塩基配列を完全に解読することを目的とした，各種政府機関・民間研究機関による国際的研究プロジェクト（ヒトゲノム計画）により 2003 年 4 月にヒトゲノムの 99% が解読され（データ精度 99.99%），ヒトゲノム解読完了が発表された。読み取られたヒトゲノム情報 30 億塩基対（新聞に換算すると 20 万ページ，約 15 年分に相当）は単なる塩基配列の連続である。よく言われる例えだが，現在ゲノムに書かれている文字は読めたがそこに書かれている内容（生物学的な意義）を解き明かすことがこれからの最重要課題である。膨大なゲノム情報からコンピュータを用いて生物学的な意味を探すアプローチとしてバ

イオインフォマティクス（生物情報学）が生まれた。バイオインフォマティクスは，コンピュータによる演算により生命現象の解明を進めていくという「生命科学」と「情報科学」の融合分野である。現在，ヒトゲノム情報をはじめとする膨大で多種多様な大量生物学情報を効率よく整理・解析し，その生物学的・医学的意味を明らかにするために，バイオインフォマティクスの技術は生命科学研究では必要不可欠になってきている。バイオインフォマティクスによる解析や実際の実験的な証拠から現在ゲノムに存在する，遺伝子の数は約 22000 個程度と推定されている。ショウジョウバエの遺伝子数が 13600 個であり，人の遺伝子はその約 2 倍弱程度しかないにも関わらず，どうしてハエとヒトの違いを生むのかは興味ある点である。いずれにしても，この遺伝子により規定されている遺伝子産物（タンパク質）が直接いろいろな生命現象に関係する役者である。環境因子と従来“体質”と呼ばれている内因的要因である遺伝子のいろいろな機能が異常に低下若しくは亢進した状態が“病気”と考えられ，また薬はこの状態を元に戻すような働きかけをすると考えられる。

ヒトゲノムを丹念に解読すると，各個人の間で少しずつその塩基配列に違いがあることが分かってきている。遺伝子に多型があることは従来分かっていたが，詳細なゲノム構造解析より精密な遺伝子多型（一塩基の遺伝子多型；英語で Single Nucleotide Polymorphism の略で SNP スニップと発音）が見い出された。ヒトゲノム塩基配列は 99.9% が同一で，約 0.1% の違いがあると言われている。すべての遺伝子多型の約 85% はこの SNP であると想定されており，30 億塩基対よりなるヒトゲノムの 0.1% は 300 万塩基に相当し，この違いのほとんどが SNP で，SNP はその数が非常に多いことから，全ゲノムを通して均等に配置されているような SNP を用いた詳細なゲノムの SNP 地図は，各個人の遺伝的背景をまさに個別化するのに最適であると考えられる。すなわち，SNP を各個人のゲノム上に書かれた個人認証のバーコードとして考えられる。

SNP はゲノムに刻印されたバーコードのような構造上のマーカーであるが，一方いろいろな病気や薬の投与のような生体内の環境変化に対応して細胞内で働く遺伝子の量的な変化も生体内の機能を考えるとき重要である。このような遺伝子の量的変動を

分析するツールとして DNA チップ (DNA マイクロアレイ) がある。細胞内でどの遺伝子が働いているか等を 1 つ 1 つ PCR 等を用いて定量分析するのは現実的ではなく、DNA チップを用いると一度に大量の遺伝子発現を分析することができる。以上の、SNP バーコードや DNA チップによりモニターされる遺伝子の発現状況と臨床情報 (発現型) と比較解析する関連研究から、「体質」(特定の病気に対するかかり易さや、薬物応答性; レスポンダー, ノン・レスポンスや、副作用発現に関する遺伝子群の多型) が同定できると期待されている。これらを用いて患者毎の遺伝的特性に合わせて最適の薬を選択し、投与設計を行う「テーラーメイド医療」への応用が期待されている。

3. 薬理ゲノミクス (ファーマコゲノミクス Pharmacogenomics)

上述のように、ヒトゲノムプロジェクトにより整備されてきているゲノム情報、ゲノムテクノロジーといったゲノム科学を新薬の探索研究から開発、臨床使用にまで適応しようとすることに特化するものとしてごく最近急速に進展してきたものが薬理ゲノミクスである。薬理ゲノミクス (Pharmacogenomics) は、最新のヒトゲノム情報、ゲノム解析技術を駆使し網羅的、体系的に、例えば個々の患者における薬物応答性、副作用の発現などを予測する方法論で、ヒトゲノムプロジェクトの最も近未来的な応用として現実味を帯びてきている。

医薬品の臨床効果・副作用などで人種差・個人差があることや、動物実験においても薬効・毒性評価において種差があることなどがよく知られている。一般的に、既存薬を投与しても、そのうちの 1/4-1/3 の患者は応答しない、若しくは応答し難いと言われている。また、米国の報告によると、「1994 年の処方箋が約 30 億に対して約 200 万人が副作用で入院しており、約 10 万人が死亡している。これは全米の死因の第 4 位で、副作用により派生した医療費は約 8.4 兆円にもなる」と考えられている。³⁾ この一因として、今日の医薬品は、その開発の段階で、個人差を無視した集団に対する (古典的平均を目指した) 統計学的情報を、(多様性に富む) 個人個人に適応させているためであると言われている。このような医療経済上も非常に大きな問題である「薬物の至適個別化」の問題は、当然ながら医薬品の承認

申請に関与する当局の重大な関心事でもあり、事実米国 FDA (<http://www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf>) や厚生労働省 (通達「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」(薬食審査発第 0318001 号) http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_yakumu/tuti/genomikusu.pdf) もその方面への取り組みを現実ガイダンス化し、薬理ゲノミクスを推進する製薬企業にはいろいろなインセンティブを与えつつある (承認の迅速化など)。

薬理ゲノミクスという方法論により、どのような遺伝的背景により薬効の個人差になるかを理解することは、新薬の探索研究から、臨床開発、臨床使用 (処方)、さらには医薬品の承認申請にもいろいろの影響が考えられる。探索研究においては、ヒトゲノム情報、ゲノム解析技術によりヒト疾患発症機構解明に基づく疾患関連遺伝子、治療関連遺伝子の絞り込み、同定、さらには、それらを標的とする低分子化合物リードの探索が期待される。また、既存薬物に対するレスポンス、ノンレスポンス、副作用発現群におけるゲノム解析情報から、特定の患者集団に対する新たな医薬品開発も可能となろう。前臨床段階では、各種培養細胞、疾患動物モデル、ヒトやモデル生物の比較ゲノム情報等を基に、ヒトにおける応答性や副作用発現を予測することが期待される。既に、欧米製薬企業ではマイクロアレイ DNA チップによるヒト培養細胞における各種遺伝子発現プロファイル解析データベースを用い遺伝子発現レベルの比較から、新薬の薬効、副作用を前臨床で予測しその後の開発プランの重要な参考データにしている。また、既存薬の再評価も行われ、既存薬より最大の益を得る患者選択もできよう。臨床研究段階においては、治験被験者の層別化 (レスポンス、ノンレスポンス、副作用発現群の特定化) により、臨床治験の効率化 (より小規模、迅速、安全) が図れる。また、薬効の最適化によって他の同類の薬剤との差別化が可能となる。臨床治療においては、安全で効果的な、至適個別化された薬物選択と投与設計 (テーラーメイド医療) が期待される。臨床医学の現在目指している「根拠に基づく医療」Evidence Based Medicine (EBM) は“信頼性の高い最新情報から得られる最善の根拠”を基に個々の患者にとっての最適の医療を考えるものである。薬理

ゲノミクスは、この EBM を強力に推進する方法論であり、また、同時に、テーラーメイド医療による効果のない薬物の使用や副作用の減少は医療費全体の削減にも貢献するであろう。

4. ゲノム創薬

上述のように、21 世紀前半はゲノム科学がもたらすテーラーメイド医療を軸に「医療が大きく変わる」ということを説明してきた。しかし、究極のテーラーメイド医療は、それぞれ遺伝的背景を基に層別化された患者集団に対応する治療の“品揃え”があって初めて完成する。冒頭でも述べたように、創薬は最先端の科学と技術の融合で成立する。したがって、創薬はその時代の最先端科学、技術に大きく影響されてきた。特に、20 世紀後半からの生命科学の進歩、細胞生物学、分子生物学、さらにゲノム科学の著しい進展は創薬に大きな変革をもたらした。従来の「化学ありき」のオーソドックスな創薬が新たな生命科学を基盤とする創薬へと生まれ変わりつつある。また、各種ゲノムデータベースやバイオインフォマティクスの急速なる進展の影響は、生物学研究に留まらず、化学と生命科学の融合であるケミカルバイオロジー (chemical biology 化学生物学) という新しい科学領域の創成にまで至っている。このような基盤科学の進展に伴い、創薬科学に「ゲノム創薬」という新たなパラダイムシフトが生まれ、その可能性に大きな期待が寄せられている。既にゲノム創薬の戦略はかなり確立されつつある。その最右翼の方法論がバイオインフォマティクスを活用する IT 創薬である。

5. IT 創薬：これからのゲノム創薬の鍵

わが国でもゲノム創薬の必要性は、産官学界いずれにも強く認識されているものの、現在、かならずしも要請に十分対応できていない。その主たる要因は、ゲノム生命科学と化学が融合した新たな学際領域の人材不足、またその背景には専門教育の欠如にあると考えられる。特に、ゲノム創薬プロセスは、創薬ターゲット探索から創薬リード探索を経て臨床段階に至る広範で高度に専門化した領域からなる融合学際領域であるため、現状のオーソドックス創薬のための単一学科のみにまとまった専門教育体制ではその修得が困難で、横断的な教育システムが必要とされる。すなわち、急速に進展しつつある「ゲノム生命科学 (特にゲノム情報とゲノムテクノロジー

からなる機能ゲノム科学)」、 「医薬品化学 (特にケミカルゲノミクス)」、そして両者を連関させ革新的な創薬へと昇華する「情報科学 (特にバイオインフォマティクス)」の融合領域を基盤とするゲノム創薬科学の包括的教育とその実践的人材の輩出が、今後のゲノム創薬の発展には急務である。

このような現況を克服する目的で、京都大学大学院薬学研究科ではゲノム創薬科学の礎となる新たな学際領域「創薬バイオインフォマティクス (IT 創薬)」の体系化、及びその基盤知識に基づくゲノム創薬の包括的かつ実践的な指導を行い、今後のわが国における先端的創薬の推進と確立を担う人材輩出を目指す新たな専攻科を計画し、本年度より文部科学省の支援を受けわが国初の IT 創薬専攻「医薬創成情報科学専攻」を設立した。IT 創薬 (医薬創成情報科学) 専攻は次の 3 点の大きな特色を有している。

- (1) 新しい学際領域「創薬バイオインフォマティクス」の体系化とその研究教育
- (2) ゲノム創薬プロセスにそった横断的な研究教育体制の確立
- (3) 新学際領域のための教育カリキュラム作成と実践的ゲノム創薬人材養成コースである。

新しい学際領域「創薬バイオインフォマティクス」の体系化とその研究教育部門の新設：ここではゲノム創薬科学の基盤となる新たな融合学際領域「創薬バイオインフォマティクス」の体系化と教育に取り組む。創薬バイオインフォマティクスは、ゲノム科学時代の生命科学を医薬品化学と連携させる新たな創薬情報学分野であり、従来型のオーソドックス創薬からゲノム創薬への橋渡しを実現するゲノム創薬科学の基盤的専門領域と位置付けられる。創薬バイオインフォマティクスには、創薬のためのゲノム生命科学を担う「機能ゲノミクス」、ゲノム科学時代の先端的医薬品化学を担う「ケミカルゲノミクス」、及び両者を連関させ革新的な創薬へと昇華する「創薬インフォマティクス」の新たな融合領域の大きく 3 領域に対応する部門が必要となろう。

いずれにしろ、このインターネットによる情報グローバル化の今日、いかに効率よく、また迅速に、また網羅的に必要な情報を抽出し、さらにその情報に基づき具体的な創薬研究を効率よく推進する、い

わば WET BIOLOGY と DRY BIOLOGY を適宜使うことが要諦である。そのためには、両者 (WET BIOLOGY と DRY BIOLOGY) に精通した研究者が必要とされるが、わが国の現状はまだ十分とはいえない。

国内外を問わず、基礎的なバイオインフォマティクスの研究教育が普及・定着しつつありその応用の可能性に機運が高まっているが、創薬に特化したバイオインフォマティクスやゲノム創薬科学の体系的な教育システムは国内外ともに構築されていなかった。しかし近年、米国ではポスト・ゲノムの戦略的ロードマップに基づきゲノム情報の創薬への展開が産官学で囲い込まれようとしており、わが国のこの分野での遅れは致命的になりつつある。これら米国におけるゲノム創薬の産学官連携体制に対抗し先行するには、わが国の国家戦略としてのゲノム創薬の推進、取り分けその基盤となる独自の効率的なゲノム創薬教育システムの構築とその人材養成が急務である。特に欧米先進国の創薬戦略のみならず、IT 領域ではインド、中国といった経済成長著しい新興国が、特にインドや東欧は従来より化学合成に実績が高く、またやはりインド、中国などは天然物の宝庫である。今後、これらの国で IT 力と天然物化学、化学合成が合体すれば、その創薬力は飛躍的に伸びるであろう。少子高齢化とゆとり教育で出遅れるわが国はこれらの国の後塵を拝する危険が極めて高いことを危惧する。

2010 年時点では医薬製造業の研究者のかなりの部分が IT のスキルを有するとみられ、現在の医薬品製造の研究者の約 1-2 割に相当する 2000 人程度の人材が必要と試算されている。また、バイオ関連

の情報サービスの雇用も 2010 年には 30 万人以上に急増すると予想され、創薬と IT の両方のスキルを有する人材に限定したとしても数万人レベルの雇用が想定される。さらに同アンケート調査によれば、医薬製造業、情報処理業いずれにおいても、創薬インフォマティクスのスキルを有する人材採用は、即戦力として採用したいとの回答が 2 割以上を占め、自社での育成や外部人材の利用を希望する比率を大きく上回っている。このように、企業における実践的なゲノム創薬研究開発者の人材が不足している現状において、ゲノム創薬研究・開発の実践的人材の需要は高まる一方である。IT 創薬という学際領域の基盤知識・技術に裏打ちされた実践的なゲノム創薬を推進できる人材は、医薬製造業、情報処理業をはじめとした多くの企業でのゲノム創薬の即戦力、あるいはベンチャー企業の創出を促し、経済の発展と社会の福祉に貢献できると期待される。また、IT 創薬を通じて世界を先導するゲノム創薬科学を確立することにより、創薬立国としてのわが国の世界競争における優位性が獲得できよう。国家戦略としての取り組みを早急に期待したい。

REFERENCES

- 1) Genomu souyaku-souyaku no paradaimu shifuto Furuya T., Tsujimoto G., Masuho Y., Matsubara K., Sakaki Y., Nakayama shoten (2001)
- 2) Inshiriko souyaku kagaku —Genomu kaisei-kara souyakue— Fujii N., Tsujimoto G., Okuno Y., kyotohirokawashoten (2008)
- 3) Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N., *JAMA* **279**, 1200–1205 (1998).