

ポストゲノム新時代の創薬基盤技術開発研究  
～創薬バイオマーカーの探索研究を例に～長野一也,<sup>\*,a</sup> 鍋師裕美,<sup>b</sup> 角田慎一<sup>a,b</sup>Forefront Researches of Drug Innovation Technology in the Post-genomic Era  
—Studies of Biomarker Discovery for Drug Development—Kazuya NAGANO,<sup>\*,a</sup> Hiromi NABESHI,<sup>b</sup> and Shin-ichi TSUNODA<sup>a,b</sup><sup>a</sup>National Institute of Biomedical Innovation, 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan,and <sup>b</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,

1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

2003年にヒトゲノム解読が完了し、「ヒトの設計図」は二万数千種類の遺伝子で描かれていることが明らかとなった。しかし、これら遺伝子の機能を具現するのは、RNAとして機能する場合を除き、最終産物であるタンパク質である。このタンパク質は、遺伝子からmRNAに転写された後、翻訳される過程で種々の発現調節を受けるため、mRNAとタンパク質の間には、往々にして量的な相関関係が成立しないことが明らかとなっている。また、タンパク質は酸化的修飾やリン酸化等の翻訳後修飾によって、機能的にも調節されることから、これら複雑なプロセスが反映されない遺伝子(ゲノム・トランスクリプトーム)の解析だけでは、生命現象の解明は困難である。

プロテオームとは、細胞・個体の生命活動に係わるタンパク質群をひとまとめに捉えた概念であり、遺伝子から翻訳され、部分的消化や翻訳後修飾等を受け、種々生体内分子と相互作用しつつ機能している全発現タンパク質を意味している。したがってプロテオームには、組織や細胞の状態(分化・老化・疾患等)を反映した情報が濃縮されていることになる。われわれの身体の中では、約二万種類以上の遺伝子の産物が様々な調節・修飾を受け、結果として十萬種類以上ものタンパク質として存在し得るもの

と考えられており、ある特定の組織・細胞、特定のタイミングにおいては、そのうちの一部(数千-五千種類)が機能的に発現しているものと推定されている。これら発現タンパク質の「種類」や「量」、「時空間的な局在性」を網羅的に解析することで、健全状態における挙動とは異なったタンパク質を探索し、分化や老化といった生命現象や、疾患の発症や悪化に関連するタンパク質群を見出し、細胞や個体の状態(分化・老化・病態等)を分子レベルで理解しようとする研究がプロテオーム解析(プロテオミクス)であり、生命現象や種々疾患のメカニズム解明のみならず、得られた情報・知見を活用し、安全性と有効性に優れた医薬品の開発等に大きく貢献するものと期待されている。

このような背景のもと、『がん、糖尿病、高血圧、痴呆症、アレルギー性・炎症性免疫疾患』といったわが国の五大疾患を始めとする種々難治性疾患に対して、(1)疾患の発症や悪化といった病態を的確に診断するための疾患バイオマーカータンパク質、(2)疾患の発症や悪化に関与している創薬ターゲットあるいは疾患の治癒に係わる医薬品シーズタンパク質、さらには(3)合併症の発症、予後、医薬品あるいはその候補の有効性や安全性などを高精度に予測・評価できる有効性/安全性バイオマーカータンパク質の探索を目指した創薬プロテオミクス研究が全世界で推進されている。これらのバイオマーカーの探索研究は、臨床現場での最適医療の提供に寄与するだけでなく、安全・安心かつ有効な医薬品の開発に際しての圧倒的な競争力の獲得に直結する

<sup>a</sup>独立行政法人医薬基盤研究所(〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8)、<sup>b</sup>大阪大学大学院薬学研究科(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6)

\*e-mail: knagano@nibio.go.jp

日本薬学会第129年会シンポジウムGS6序文

ため、これまでに類を見ないほど、熾烈な国際競争が繰り広げられており、中でも、アメリカやドイツ、スイス等、欧米各国は既に、2000年以降、大量の国家予算を投じ、メガファーマやバイオベンチャーを巻き込んで、創薬プロテオミクス研究に大規模着手している。しかしながら、ゲノミクス・トランスクリプトミクス研究で欧米に出遅れたわが国は、上記の創薬プロテオミクスにおいても、ゲノム創薬以上に立ち後れているのが現状である。したがって、資源に乏しく、知的創発に頼らざるを得ないわが国にとって、国民の健康と福祉の向上のみならず、知的財産立国・技術立国を標榜していくためにも、創薬プロテオミクス研究を推進し、種々のバイ

オマーカーを探索していくことは、緊急課題となっている。

本誌上シンポジウムは、上記課題に対して取り組む若手研究者の研究を紹介した、昨年日本薬学会大学院生シンポジウムに基づいた企画である。安全性バイオマーカーの同定を目指したトキシコキネティクス/プロテオミクス研究を鍋師らの稿で、創薬を志向した翻訳後修飾タンパク質の解析を田代らの稿で、腫瘍血管特異的マーカーの探索と抗体創製検討を山下らの稿で、バイオマーカータンパク質の効率的な探索基盤技術の開発を長野らの稿で紹介する。これらが次世代の創薬研究の一助になれば幸いである。