

薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学

准教授：平澤 明



研究概要

ゲノム創薬はゲノム情報を利用して新しい薬やより効果の高く副作用の少ない薬を開発する分野です。私たちは、細胞膜に存在して生体反応で重要な役割を果たしている G 蛋白共役型受容体 (GPCR) や、網羅的な遺伝子解析手法として脚光を浴びているマイクロアレイ技術、そしてゲノム情報などの情報を解析するバイオインフォマティクスを中心として研究を行っています。

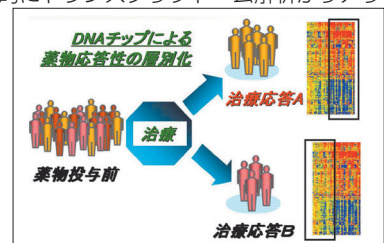
GPCR ゲノム創薬において最も実績があり多くの研究者・企業が取り組んでいる標的分子ファミリーが G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) を代表とする薬物受容体です。ホルモンなどの生理活性物質の多くは、受容体に結合することにより細胞内に情報を伝達しています。中でも G 蛋白質と共役して情報伝達する受容体群が GPCR です。GPCR は細胞膜を 7 回繰り返し通すという特徴的な共通構造をもっています。これまでは作用する物質 (リガンド) が先に見つかっていて、次に対応する GPCR が同定されてきました。最近この特徴的な構造を手掛かりにゲノム DNA や cDNA の配列解析から直接 GPCR 遺伝子を *in silico* で見出すことが可能になってきています。しかしこれらの多くはリガンドが未知であり「オーファン受容体」と呼ばれています。GPCR が関与している生理現象の大部分が未開拓の領域といえます。一方、GPCR は疾患と関連している場合も多いので、医薬品の開発のための主要な標的の一つでした。市販の医薬品で受容体を標的とする薬物は非常に多く、その対象疾患の領域は中枢神経系、内分泌系、循環器、呼吸器、泌尿器、消化器、生殖器等多岐にわたります。受容体分子の細胞内移行に着目したスクリーニングシステムを用いて、新規受容体 GPR120 の天然リガンドとして脂肪酸を同定しました。さらに GPR120 が食事性の脂肪酸刺激により GLP-1 等のペプチドホルモンの分泌を促進し、これを介してインスリン分泌、食欲の制御を行うことを示しました。この結果は、GPR120 が肥満、糖尿病、摂食異常等の疾患に対して効果的な予防と治療の標的であることを示すとともに、当研究室のアプローチが、創薬標的分子の迅速な同定と解析に有効であることを示しています。

マイクロアレイ (DNA チップ) ゲノム創薬において最も重要なことの一つは、創薬ターゲットとする分子の決定です。マイクロアレイ (DNA チップ) は種々の病態に特異的な遺伝子発現パターン (プロファイル) を同定し、医薬品開発のターゲットを迅速に発見することを可能にします。たとえばゲノムワイドな遺伝子発現プロファイル解析法であるマイクロアレイ DNA チップを用いると、各種疾患動物モデルや細胞生物学現象における体系的かつ網羅的な遺伝子発現解析を行うことができます。また、生理、生化学、細胞生物学データを遺伝子変動と関連して有効に活用できるデータベースの構築を行い、生物学的検証を加えて疾患・治療関連遺伝子群を絞り込み、これら候補遺伝子群の細胞生物学的機能解析、それらを標的とする低分子化合物の選択ができるようになります。当研究室では遺伝子発現プロファイル・データベースの構築のため、遺伝子情報がまだ充実していない動物モデルの各臓器別標準ライブラリー cDNA チップを作製し、数種の疾患動物モデル動物における病態遺伝子発現の解析と生理、生化学、組織学変化などの相関より、変動する発現遺伝子群を絞り込む手法を用いて研

究を行っています。

ファーマコゲノミクス ヒトゲノムの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、診断から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、いわゆるテーラーメイド医療が提供されるであろう。このゲノム情報、技術を基に患者各人に個別に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 (Pharmacogenomics) という新しいコンセプトが登場した。また、この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ますます加速化されつつある。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、更には医療を変貌しつつある。当講座では薬理ゲノミクスを実践するべく、具体的には網羅的遺伝子発現解析に基づく治療の個別最適化を志向している。

最近遺伝子発現解析により細胞の種々の状態における動的な遺伝子の働きを解析し、発現変化と病態、薬物応答性を関連づけて解析することにより遺伝子機能を推測し、創薬標的遺伝子の探索、薬物作用機構の解析、更には作用、副作用を予測しようとする試みがなされつつある。高密度マイクロチップおよびマイクロアレイでは数千の遺伝子の発現パターンを同時に探索出来るため、遺伝子解析をパラレル (同時並行) に行うことができる。このパラレル遺伝子解析により、正常および異常な遺伝子発現パターンを明らかにでき、これまで不可能であった各種の複雑な生命現象 (例えば、発生、分化の過程、病態分子機構、ヒト病態動物モデルの評価、薬剤の効能、特異性、毒性等) の相互ネットワーク解析に有用である。この技術により、膨大な量のデータ (情報) が生成され、この膨大な量のデータを包括的に考察し、意味のある物を抽出する。その経済性、網羅性の点からマイクロアレイ法は現在飛躍的にその普及性をのばしており、その応用はヒト及びマウス等のゲノムプロジェクトより得られつつある遺伝子情報と相まって、今後遺伝子機能解析の最有力な技術となることが期待されている。我が国においても本格的にトランスクリプトーム解析がリアルタイムに向かおうとしている状況である。



主要論文

- Takeuchi M, Hirasawa A, Hara T, Kimura I, Hirano T, Suzuki T, Miyata N, Awaji T, Ishiguro M, Tsujimoto G. FFA1-selective agonistic activity based on docking simulation using FFA1 and GPR120 homology models. *Br J Pharmacol.* **168**(7): 1570-1583, 2013.
- Ichimura A et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature.* **483**(7389): 350-354, 2012.
- Hirasawa A et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.* **11**: 90-94, 2005.