

IV-1

特集 糖尿病の「体質」：発症する人としない人の違いはなにか？

IV. 「体質」の解明の展望とその発展

遺伝因子から創薬へ

水野 彰, 岡田随象
大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝統計学

ゲノム解析技術の発展に伴い、疾患と関連するゲノム情報の探索研究が精力的に行われ数多くの疾患関連遺伝因子が報告されてきた。蓄積されたデータは創薬研究に応用されており、適切な創薬標的を選定できることで創薬の成功度が高くなると期待されている。しかしながら、2型糖尿病のように多数の遺伝素因が複雑に絡み合う疾患については、病態形成への寄与が大きい遺伝因子を見いだすことは容易ではない。このようなありふれた多因子疾患に対する創薬を効率化するためには、複数の低リスク遺伝因子を総合的に評価して創薬標的を選定する新たな方法論が必要不可欠である。本稿では、創薬におけるゲノム情報の活用法について整理した後、複数の疾患関連遺伝因子から創薬標的候補を効率的に抽出する手法について紹介する。また、2型糖尿病に対する今後のゲノム情報活用法についての展望を解説する。

ゲノム情報をどう創薬に活用するか？

近年の次世代シーケンサー普及に伴い、“ゲノム創薬”への期待がますます高まってきている。しかしながら、ゲノム創薬とは「ゲノム情報を活用した創薬」という漠然とした定義からなり、その活用方法について若干の混乱が見受けられる。最初の項では、創薬アプローチの分類をしつつゲノム情報の活用方法について整理してみたい。

非臨床段階における創薬研究の目的は、疾患フェノタイプに効果を示しうる薬物を見いだすことに尽きる。この目的にどう到達するかという観点で、従来の創薬アプローチはPhenotypicとTarget-basedの2つに大きく分けることができる(図1-A)。

Phenotypicアプローチは直接的であり、疾患フェノタイプに対する薬物の作用を観察する(図1-A, 青矢印)。古典的な方法論ではあるが、数多くの薬物が本アプローチにより見いだされてきた。2型糖尿病治療薬を例に挙げれば、ビグアナイド系薬物やスルホニルウレア系薬物は血糖降下作用の直接的な発見を通じて開発されたものである。もちろんヒト個体のフェノタイプは創薬研究で扱えないため、マウスなどの動物もしくは培養細胞のフェノタイプモデルに落とし込む必要があり、ヒト個体の疾患フェノタイプをいかに再現できるかが鍵となる。最近では、ヒト個体のフェノタイプにより近いモデルとして、iPS細胞を用いたPhenotypicアプローチに注目が集まっている。

Target-basedアプローチでは、疾患フェノタイプを特定の分子基盤に落とし込み、標的分子(多くの場合は酵素や受容体などのタンパク質)を選定して、その標的分子

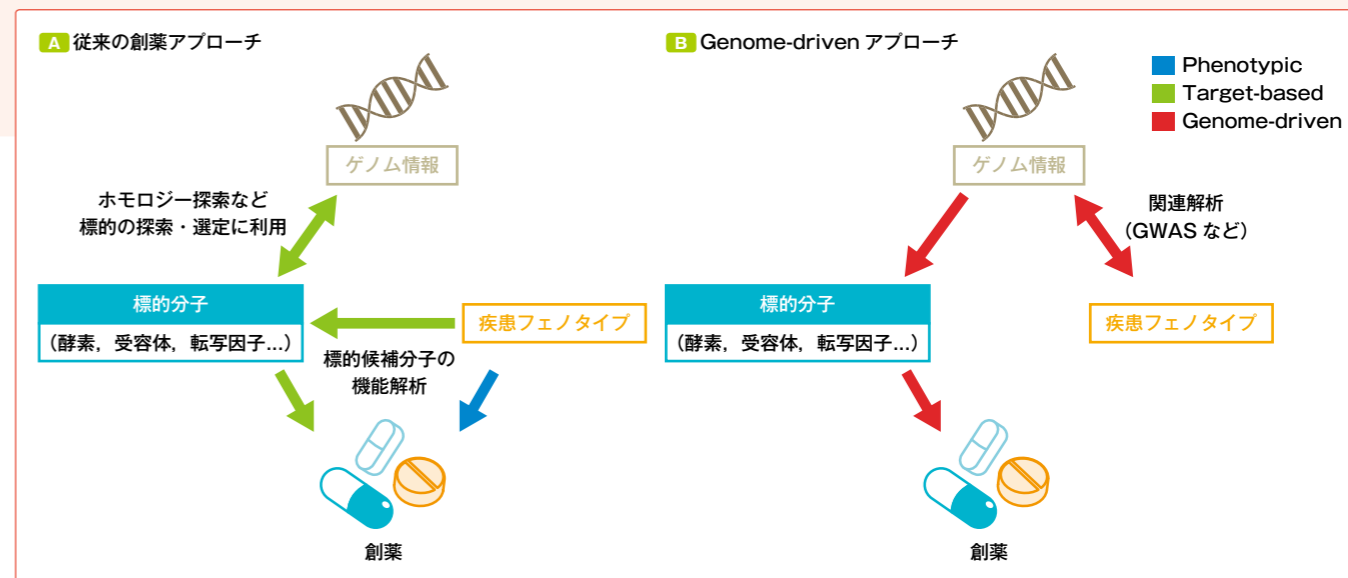


図1 創薬アプローチの分類
A: 従来の創薬における Phenotypic および Target-based アプローチの流れ。Target-based では標的となる分子基盤の側からゲノム情報が利用される。
B: 疾患関連フェノタイプの側からゲノム情報にアクセスする Genome-driven アプローチの流れ。

子に対する作用に基づいて候補薬物を絞り込んでいく(図1-A, 緑矢印)。本アプローチで鍵となるのは紛れもなく、選定した標的分子と疾患フェノタイプとの関連性の高さである。そのため、生化学・生理学実験やノックアウト動物作製など候補分子の機能解析を幾重にも重ねることで疾患フェノタイプとの関連性を精査し、創薬標的を選定していく。2型糖尿病治療薬で例を挙げれば、DPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬が本アプローチに基づいて開発されてきたものであるといえる。どちらの標的とも、長年の基礎研究を通して2型糖尿病に対する創薬標的としてのエビデンスが積み重ねられてきた。

Target-basedアプローチではしばしばゲノム情報が利用される。たとえば、SGLT2阻害薬の開発にはゲノム情報(当時は解読されていなかったためcDNAライブラリー)が重要な役割を果たした。すなわち、家族性腎性糖尿の患者では腎でのグルコース再吸収は不全であるが小腸では正常であるという観察を通じ、すでに知られていたSGLT1のホモロジーを腎組織cDNAから探索した結果SGLT2が見いだされた¹⁾。その後SGLT2の機能解析が進み、家族性腎性糖尿の患者で実際にSGLT2変異が確認されるなどのエビデンスを積み重ね、開発成功に至ったわけである。本

アプローチでのゲノム情報活用の特徴は、“標的となる特定の分子基盤の側からゲノム情報にアクセス”して標的分子の探索・選定に役立てることである。

ホモロジー探索のような手法はゲノム情報の重要な活用方法のひとつであり、モノアミン系受容体サブタイプなど多くの創薬標的の発見に貢献してきた。しかしながら、創薬標的の枯渇が叫ばれているように、明確な分子基盤に基づいてゲノム情報から疾患フェノタイプと関連性の高い新規標的を引き出すことはますます難しくなっている。このような状況において盛んに研究されているのが、“疾患フェノタイプの側からゲノム情報にアクセス”し、標的分子を引き出そうとするアプローチである(図1-B)。ゲノム解析技術の進歩に伴い、ゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study; GWAS)など疾患フェノタイプとゲノム情報の関連解析が多数試みられてきた。個別化医療などの文脈で用いられる“ゲノム創薬”という言葉は、このようなゲノム情報活用を指す場合が多い。すなわち、体質ともいえる個々人のフェノタイプとゲノム情報をつないで創薬を目指すGenome-drivenアプローチである。