

第一回創薬インフォマティクス研究会

2004年6月30日

東京大学医科学研究所 第一講堂にて

主催 日本バイオインフォマティクス学会 (JSBi)
(<http://www.jsbi.org/society.html>)

進行予定表

- 13:00-13:10 研究会発足のご挨拶 宮野悟 (JSBi 会長)
(第一部) 座長 江口至洋 (研究会副査)
- 13:10-13:50 新規標的探索におけるバイオインフォマティクス利用
河合隆利 (エーザイ株式会社・シーズ研究所)
- 13:50-14:05 「一押し製品」ショートプレゼンテーション 1
インフォコム株式会社
- 14:05-14:45 システムバイオロジーによる解析
上田泰己 (山之内製薬株式会社・分子医学研究所)
- 14:45-15:00 「一押し製品」ショートプレゼンテーション 2
CTC ラボラトリーシステムズ株式会社
- 15:00-15:30 (休憩)
(第二部) 座長 白井宏樹 (研究会主査)
- 15:30-16:10 創薬におけるバイオインフォマティクス利用
宮嶋伸行 (武田薬品工業株式会社・開拓研究所)
- 16:10-16:25 「一押し製品」ショートプレゼンテーション 3
株式会社 菱化システム
- 16:25-17:05 リード創製・最適化におけるバイオインフォマティクス利用
松末朋和 (持田製薬株式会社・創薬研究所)
- 17:05-17:45 ファーマコゲノミクスにおけるバイオインフォマティクス利用
斎藤仁之 (ヒュービットジェノミクス株式会社・事業開発部)
- 17:45-17:50 総括：第二回創薬インフォマティクス研究会の御知らせ
江口至洋 (研究会副査)

創薬インフォマティクス研究会発足の意図

日本バイオインフォマティクス学会 会長

(東京大学・医科学研究所 教授)

宮野悟

本研究会主査(山之内製薬株式会社・分子医学研究所・
Bioinformatics グループリーダー)

白井宏樹

本研究会副査(三井情報開発株式会社・常務取締役

・バイオサイエンス本部 管掌)

江口至洋

このたび日本バイオインフォマティクス学会におきまして創薬インフォマティクス研究会を発足致しましたのでご案内申し上げます。

「ゲノム創薬」という用語が使われるようになってから久しい間がありますが、確かにここ数年間で、機能未知であった新規な遺伝子について、多型解析、ノックアウト動物を用いた表現型の解析、発現情報解析、プロテオーム解析などにより機能を同定し、疾患との関連を明らかにすることで、新規な医薬品ターゲット分子の候補が多数見つかるに至っています。そしてこれら様々な手法におけるデータ解析や、互いの情報を相互に有効活用できる仕組みを用いる際に、バイオインフォマティクス技術が利用されています。しかしながら、今まで以上に効果的に情報を導き出すことが求められており、それには個別の実験技術におけるより強力な解析法の開発・利用と並行して、既知情報の相互利用をさらに促進し相乗効果を発揮できるように洗練されたシステムの構築・導入などが必要です。

一方、バイオインフォマティクス技術は創薬の別のステップにも有効活用されるに至っています。リード創製段階で行われる化合物のハイスループットスクリーニング(HTS)やコンピュータ上での仮想スクリーニングについては、現状ではコンピュータ化学の技術が有効に利用されていますが、今後バイオインフォマティクス技術を併用することで、より多角的な解析が可能になると考えられます。またファーマコジェノミクスにおいては、多型解析技術を利用した新規疾患関連遺伝子を見出すときと同様にハプロタイプ推定技術の進展や、多型情報を調べるゲノム上の位置を合理的に絞り込む手段の開発が望まれます。トキシコジェノミクスにおいては、生物試料の状態をより詳細に分類するなどの試みが必要と思われる。

このようにバイオインフォマティクスは今や創薬の全ての段階にまたがって利用されるに至っていますが、いずれの段階においても確定的な利用法は存在せず、常に改良が加えられている状況といえましょう。方法論に進展があると、それに応じて実験プロトコルや実施計画・コストの変更が起こり、ひいては全体的な研究戦略にまで影響を与えます。この点を考慮しますと、バイオインフォマティクス技術の進展を創薬に反映させる試みは、創薬戦略にまで影響を与

える大きな課題であるといえます。今までの「実験主導型；個別の経験主導型創薬」の時代から「インフォマティクス駆動型創薬；経験・知識の統合型創薬」の時代を切り開く推進力となる研究会でありたいと考えます。

今では製薬企業だけでなく、その他の生物系企業や情報系企業、さらには大学など公的研究機関においてもバイオインフォマティクスの創薬への活用に興味を持たれるに至っております。

したがって、関係者の有意義な情報交換の場となることを期待しまして、このたび日本バイオインフォマティクス学会において、創薬インフォマティクス研究会を発足するに至りました。

当研究会の内容は下記の通りです。

- 1) 新規ターゲット探索や検証のための新規バイオインフォマティクス技術の開発や応用例に関する研究；それらを支援するシステムの構築に関する研究
- 2) リード化合物創製や最適化のための新規ターゲット探索のための新規バイオインフォマティクス技術の開発や応用例に関する研究；ケモインフォマティクスとの融合、HTS データの有効利用に関する研究およびそれらの支援システム構築に関する研究
- 3) 前臨床、臨床、市販後再調査のための新規バイオインフォマティクス技術の開発や応用例に関する研究；臨床インフォマティクスとの融合、ファーマコジェノミクス研究
- 4) 上記を総合的に統括して「インフォマティクス駆動型創薬」の基盤整備を進めるための研究・議論；日本発の技術の有効利用による欧米に先駆けた戦略的創薬の実現を目指す、総合的な討論の場

研究会発足にあたり、会員の皆様のご意見を広く募集したいと考えております。皆様ご意見、ご質問、ご要望などを学会事務局 (jimu@jsbi.org) までお知らせ頂ければ幸いです。

講演 2 要旨

Systems Biology on Complex and Dynamic Biological Phenomena

山之内製薬株式会社 分子医学研究所
(現所属：理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
システムバイオロジー研究チーム)

上田泰己 (Hiroki R. Ueda uedah-tky@umin.ac.jp)

2003年のヒトゲノム配列の完全解読をはじめとして数多くの生物のゲノム配列が次々と解読され、DNAチップをはじめとしてゲノム規模の情報・マテリアルを活用した実験技術の開発が進んでいます。このようなゲノムプロジェクトに基づくゲノム規模の研究資源(情報・マテリアル・技術)を背景として、生命を理解する枠組み(パラダイム)が大きく変わろうとしています。システム生物学という新分野は、ダイナミックで複雑な生命現象を「システム」として理解することを目的として形成されつつある生命科学分野で、生命現象を「分子」の言葉で理解しようとする分子生物学の次を担う生命科学として期待されている分野です。特にゲノム規模の研究資源(情報・マテリアル・技術)を、どのように動的で複雑な生命現象のシステムの理解に役立てていくのか、さらには医学・創薬といった応用へと高めていくのかが、いま問われています。セミナーでは、システム生物学の現在について哺乳類の体内時計をモデル系とした試みについてお話させていただきます。

体内時計をモデル系として選んだのは、フィードバックやタイミングが重要な直感的理解が困難な動的で複雑な生命現象であること、一周期が24時間とタイムスケールが長く転写・翻訳が重要な働きを担っているためゲノム配列情報・ゲノムワイドな転写発現情報を生かすことが可能であること、時間的には複雑だが空間的には均一な系であるため現在の技術レベルで包括的なシステムダイナミクスの取得が可能であること、といった三つの理由があります。

私達は 経時的且つ包括的な遺伝子発現解析による概日振動遺伝子の抽出、これら概日振動遺伝子のヒト相同遺伝子を対象とする包括的な転写開始点決定、バイオインフォマティクスによる転写開始点近傍の推定プロモーター上の転写因子応答配列と概日発現振動との相関関係の探索、*in vitro*実験系による時計制御因子応答配列の決定、の4つの技術を用いて哺乳類体内時計のシステム同定に取り組んでおり、これまでに体内時計を構成する転写ネットワークを明らかにしてきました。セミナーでは現在までの成果を紹介すると共に、以上のようなシステム同定の手法を体内時計とは異なった生命現象にどのようにして応用していくのかについても議論したいと考えています。

講演 3 要旨

創薬研究における実用的バイオインフォマティクス

武田薬品工業株式会社・開拓研究所

宮嶋伸行

ヒトゲノム配列解読から多くのデータが蓄積されるようになったが創薬研究という立場から見た場合、ゲノム研究の進歩に見合うように新薬がたくさん出る、という状態には現時点では至っていない。創薬ターゲットらしいものを発見する効率は良くなったが、実際にそれを最終的に薬として完成させることが困難なのが現状である。生物体内の生理現象を全て把握するには十分な情報が集まっていないこと、ヒトと動物間の種差についての情報が不足していることなどが主な原因と考えられる。したがって、ひたすら創薬ターゲットらしいものを探すことに力を入れるとコストがかかるばかりで最終的なプロダクトがなかなかできない、という状況に陥ってしまう。このような現状の中で、限られた予算の中でいかにして最大の成果を出すかにつき、バイオインフォマティクスの立場から実際にどうすべきか、またバイオインフォマティクス学会に期待したいことについて述べたい。

また創薬研究はいろいろな分野の知識、技術が総合的に必要であり、化学、薬学、生物、医学、バイオ/ケムインフォマティクスとそれぞれの分野間の連携をとることが重要であるが、個々の分野の進歩が早く、自然と垣根ができてくるのが実情である。各部門の連携をとりながら、各個人の motivation を維持しつつ、全体のパフォーマンスを向上させるのにどうしていくべきかについても考察する。

講演 4 要旨

リード創製・最適化におけるバイオインフォマティクスの利用

持田製薬株式会社 創薬研究所

松末 朋和

先日、大学時代の恩師の退官記念パーティに参加した。私の大学時代の研究室では、微生物資源を産業応用することを目的とした講座であったため、スクリーニングを目的として様々な場所の土壌を収集し、そこから単離した放線菌等の培養液を用いて有用な物質を探索していた。幅広い場所から（多様性）、ユニークな菌株（オリジナリティ）を拾い上げ、多くの菌株由来の培養液を用いて新規生理活性物質の探索（マススクリーニング）を試みていた日々を思い出していた。恩師の判断を仰ぎながら、どのサンプルが目的に適しているかの考察や（シードの選抜）、如何に効率よく目的物質を精製するかも日々の楽しみであった（リードの創製）。

時代は流れ、製薬メーカーで初期探索を担当するようになり、リード創製のために全力を注いでいる現状がある。様々な情報の中から選別した医薬品標的候補の可能性を確認する目的で組換えマウスを作製するなどのバリデート実験を行う。標的としての担保が確認されれば、テーマコンセプトが協議され、自社テーマとして採択される。このコンセプトに、合致し得る医薬品を創製するために、工夫がなされたアッセイ系のフローチャートが練られ、ロボット化（HTS化）も行われる。単なるマススクリーニングの時代は過去のものになりつつあり、HTS用にダイバーシティや薬らしさを考慮したスクリーニングセットが設計されるだけでなく、様々な情報に基づきカスタマイズされた各医薬品標的用のフォーカスライブラリが用意される。これには、*in silico* screening も併用される。

ヒットが出た後には、HTSヒットのSARデータを活用し、周辺化合物に対してフィンガープリントを用いたシミュラリティサーチや、ケミカルスペースを活用し、先行品情報とあわせた形でのファーマコフォア解析が行われ、濃縮されたライブラリに対して再探索も実施される。

理想的には、タイムリーに探索動態・毒性試験がフィルタリングとして差し込まれ、得られてくるデータは、データベース上に蓄積され、そのデータは、他のテーマにおいて知識として昇華され活用されていく。蓄積されたデータベース上の初期探索・動態・毒性の情報は、シードやリード候補の優先順位付けにも活用されるし、多くのテーマでヒットするような化合物に関しては、非特異的な化合物としてフラッグが提示される。メディシナルケミストの目をサポートするような解析ツールも入手可能となり、HTS結果などのマステーカ

らのラフなSAR情報解析が容易な時代となった。

リード創製に向けての合理的な合成（例えばSBD）も応用の域に達しつつある。探索合成と同時に、結晶化可能な標的においては、後付けではなく、タイムリーにシードもしくは、リード化合物との共結晶構造が提供され、ケミストとデザイナー、構造生物学者が同じテーブルで議論を行い、合成候補化合物が絞り込まれていくし、リードホッピングを期待した化合物創製さえも試みられていく。

少人数でこれだけのことが可能な時代になってきた背景には、コンピュータやソフト、IT技術の進歩と同時に、ロボット技術、SPRING-8などの放射工施設の充実、アウトソーシングによる委託研究の急速な進展が理由として挙げられる。これらのツールや情報をうまくつなげて、創薬に生かしていく、すなわち、単なるデータや分散している情報は、整理統合され、知識に昇華され、これがマネージメントされることで医薬品探索の効率化がなされていく時代がまさに来ているわけである。

機会があり、イギリスのシェフィールドで開催された、ケムインフォマティクスに関連した国際シンポジウムに参加した。大手製薬メーカーを始め、多くの研究者が、インフォマティクスを活用した探索・創薬戦略を惜しげもなく公開している現状があった。なんら秘密ではないということである。すなわち、情報の活用は当たり前前の時代になりつつある。

本演題とは全く無関係であるが、今現在、「人材の育成」に情報が活用できないかということに興味を有している。探索研究において成果を上げうる人間の特性解析とは可能であろうか？また、意味はあるのであろうか？有能な研究をし得る人材の育成のための情報の蓄積とその応用によって、創薬を推進する能力を発揮し得る人材の創出や育成にも期待したいと思うが、なかなか難しいテーマである。

講演 5 要旨

ファーマコゲノミクスにおけるバイオインフォマティクス利用

(多型解析の現状と将来展望について)

ヒュービットジェノミクス株式会社・事業開発部

齋藤仁之

多型解析を主体とする個人差研究は、現在では医学系研究機関、さらには製薬企業においても疾患感受性遺伝子探索などにおいて利用されている、また今後さらに整備されるであろうファーマコゲノミクスにおいては主要となる技術である。これまで多型マーカー測定技術や解析技術では日本も世界に伍して競争できる力を蓄えてきた。多型解析では、ヒトの血液からDNAを抽出することで容易に遺伝子型を決めることができる反面、「良質」のサンプルを多数必要とする特性があり、それらサンプルの倫理的な取り扱いも重要になる。現時点でもっとも熟考すべきはこのサンプル(検体)についてと思われる。

これまでの多くのケース・コントロール研究では、有病症例をあつめて、正常集団と比較する横断研究的なサンプル収集法がメインとなっている。しかしこの方法では疾患感受性遺伝子として浮かび上がる多型マーカーが真の発症リスク因子とはなっておらず、検証実験研究を伴った形でしか仕事が完結しないという問題が残されている。また研究対象となる「ありふれた病気」が連鎖不平衡解析の基礎となる、common disease, common variant, common origin の仮説を満たす単一集団(病気の原因が共通祖先)となっているかや、疾患の表現型分類による亜集団化の試みなどもまだまだ十分に考慮されているとはいえない。

さらに、創薬研究の観点から考えると、現行のスタイルの研究から得られる疾患感受性遺伝子が、製薬企業が必要とする真の創薬標的分子であるところの、「患者さんのQOLを改善する分子」に直接なっていないところにも問題がある。現状のケース・コントロール研究による疾患感受性遺伝子探索から始まる創薬戦略は、往々にして「疾患の成因を完全に理解を経た上での、『創薬標的探索』」という、壮大な道のりの果てにのみ達成される、お題目的なものとなりがちであり、このあたりが創薬研究段階に多型解析がなじまない要因の1つとなっているのではないかと思われる。

もし疾患をよく理解し、疾患の分類を細分化していいサンプル収集を目論むなら、疫学の知識に基づくサンプリングが有用となる。コホート集団やRCTで使われる集団からのネスティッド・ケースコントロール研究などは非常に質の高い研究となるだろう。そのためには臨床情報などのサンプルに付随する情報の充実が必須であり、特に時系列をもつコホート研究から得られる知見は大

いに有用だと思われる（時間軸の中での臨床データの変化を利用しての疾患の亜集団への分類などにおいては、発現変動解析で培われたバイオインフォマティクスの技術やノウハウが今後投入され利用されることを大いに期待している）。

薬剤疫学に代表される、薬剤の応答の表現型差の暴露要因研究は、今後の製薬企業での多型解析応用に有用な基盤を提供することになる。主要な暴露要因が遺伝的要因となった薬剤疫学こそがファーマコゲノミクスであり、これはすなわち「遺伝疫学＋薬剤疫学」であることを考えると、その基本には常に「疫学」が必要であることを決して忘れてはならない。

薬剤に起因する表現型差は急性の反応であれば、表現型差に基づく多型関連解析研究によって検出される感受性多型マーカーは、「リスク評価」に用いることが可能となる。さらにこの感受性マーカーには代謝関連酵素のみならず、薬剤の標的分子上の多型が含まれる場合もある。いま薬剤に興味あるサイドエフェクト（副作用）が存在し、しかもその表現型に個人差が存在する場合には、サイドエフェクトの標的分子に関連する多型マーカーが得られる可能性がある。この標的分子探索手法はヒトでの薬剤による表現型差から直接標的分子をつかみ出す手法であり、しかもこの場合には標的分子に相互作用をする化合物知見も同時に得られるところが従来の疾患感受性遺伝子探索による創薬標的探索と異なる。

今後の多型解析利用の研究には用いる検体に関する情報の充実が不可欠であり、現状の研究で早急に改善・充実させていくべき部分であると感じる。これはすなわち臨床データの充実であり、特に疾患を亜集団に分類できるだけの臨床パラメータ測定、時間軸に沿ったかたちでのサンプリング、さらには薬剤利用でのイベントの記録などを充実させた「疾患コホート」の形成が重要となってくるだろう。特に探索的ゲノム研究ではゲノム倫理指針に基づいた説明と同意や研究計画の倫理審査委員会での承認が必須であり、これらの要件をすべて満たした環境基盤の充実こそが今後のファーマコゲノミクスの活用の要となるだろう。