

セミナー

創薬とトキシコゲノミクス

—Perce llome Project の進捗とその応用性—

日時：2012年10月30日(火)13時半より

場所：(独)医薬基盤研究所 大会議室

演者：国立医薬品食品衛生研究所・
安全性生物試験研究センター・

毒性部長 菅野 純 先生

菅野先生は、基盤研のトキシコ立ち上げの際に尽力して頂きました方です。現在は、マウスを用いて研究を進めておられます。我が国の毒性学の代表的研究者で、人体病理解剖医でもあり、より人間に近い観点から講演して頂きます。

連絡先； 難病・疾患資源研究部創薬等モデル動物研究プロジェクト
TEL； 072-641-9845, 9853, 9832 FAX； 072-641-9854
E-mail； n5nomura@nibio. go. jp

創薬とトキシコゲノミクス

—Percellome Project の進捗とその応用性—

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純

科学の進歩により毒性学も他の生物学同様に生体内で引き起こされる反応の分子レベルから形態レベルまでのメカニズム記述を基礎とするものへと変貌しつつある。これに対応する transcriptome data の効率的な取得・解析法を考察した結果、mRNA の最も重要な変化は形質が実際に現れる以前の初期の段階に惹起される場合が多いことから、transcriptome は形質発現に非依存的 (Phenotype-independent) に解析せざるを得ないと前提する必要があると考えるに至った。即ち、形質発現の前段階に於ける transcriptome data を独立に扱いつつ生体内で生じているシグナル伝達経路を描出することが直近の研究課題となる。

その目的の為に開発した Percellome 手法^(*) が軌道に乗り、網羅的定量的遺伝子発現データベース作出に関わるプロジェクトを推進する機会を得、現在まで、マウス肝を主標的とした約 140 化合物の単回暴露時 (平均 2 臓器について) の延べ 5 億 8 千万余のプローブセットデータの蓄積を得た。反復暴露や多臓器間の関連の解析等に関わる研究を加える一方、これらの蓄積データを生物学的意義を確認しつつインフォマティクスに組み込み、化学物質が誘発する反応の解析から、見落としの無い網羅的な遺伝子発現ネットワークの動的な描出を目指している。Percellome 法による mRNA の絶対量化が可能とした、情報の 3 次元可視化 (surface data) は、インフォマティク処理過程での生物学者によるデータ追跡を容易にし、時間と用量を一体化したデータ処理法の開発の基礎となっている。Pharmacogenomics と Toxicogenomics とは、原理的に一枚のコインの裏表の関係にあるとの認識の元、両者を不可分なものとして検討を進めている。

本講演では、標的が多岐にわたるデヒドロ酢酸、肝における糖代謝とアセフェート、香料エストラゴールがクロフィブレートそっくりであること、AhR 別名ダイオキシン受容体のノックアウトマウスと野生型マウスのデータを用いての、ダイオキシン (TCDD) と 3-メチルコランスレン (3-MC) の遺伝子発現ネットワークの差分の解析、サリドマイドの多臓器影響、四塩化炭素の標的臓器、単回暴露と反復暴露の分子毒性学的考察、等を概説し、毒性評価のみならず、創薬への展開への貢献の方向性について言及する。

最近の医学・生物学には多因子疾患・多因子形質発現制御の概念が導入され、『21 世紀初頭までは、患者の遺伝子多型を調べずして治療を行っていた時代』として、『血液型を調べずに輸血していた時代』と並び称される様になるかもしれない勢いである。この様な多因子概念の世界に於いては、生体反応の既述は「有 (100%)」「無 (0%)」の組み合わせではなく、「70%」「50%」「90%」といった半端な数の組み合わせによることになる。その際の網羅的トランスクリプトームデータにとって、定量化と標準化は必須の要件と考える。その確保は、これから更に進むであろう proteomics 等の基盤としても重要となると考える。(本研究は厚生労働科学研究費補助金等による)

^(*) 全ての mRNA の発現量を共通の尺度である『コピー数/細胞』として絶対量測定する手法。解析に際して加減乗除が容易であり、実験間のみならず異なった臓器間等、データの直接比較が行える ("Per cell" normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays. BMC Genomics 2006, 7:64)。