

○課題名 「ヒト疾患のシステム生物学の創成」
 ○研究代表者名 「児玉 龍彦」
 ○中核機関名 「東京大学先端科学技術研究センター」

研究の目標・概要

- 1.目標** 生命活動を多数の制御系の集積として解析するシステム生物医学を創生する。ゲノム、トランスクリプトームの情報から疾患にかかわる多数のフィードバック経路を解析し、治療薬標的最大の遺伝子群G蛋白共役型受容体(GPCR)とZnフィンガー蛋白(ZFP)の包括的解析手段を一気に確立し産学連携でリードコンパウンドを発見する。
 1年目・・3万遺伝子の従来型発現解析と3次元高感度での標的2千遺伝子発現解析
 2年目・・ZFP、GPCR各100個単位での蛋白レベルでの機能解析システム樹立
 3年目・・受容体を標的とする医薬品のスクリーニング法確立と産学連携でのリード発見
- 2.内容** ヒト疾患発症で中心的役割を果たす多数の生体内のセンサー系がなすフィードバック系のシステム生物医学を創生する。ゲノム、トランスクリプトーム情報から医薬品標的、特に中心となるZFP、GPCRのインフォーマティクスを進め、重要200蛋白を発現し機能解析と、医薬品ハイスループットスクリーニング法を確立する。TLO、起業支援を通じて民間でのスクリーニングに供し新薬のリードコンパウンドを3年内に発見する。
- 3.緊急性** ゲノム解読から世界でゲノム創薬競争が一斉にスタートした。成人疾患の多くは多数因子が関与し、個別での新薬開発は長期巨額化し副作用での脱落も多い。遺伝子情報、材料は世界の様々な機関に分散している。ゲノム、トランスクリプトーム情報をもとにヒト細胞のシステム解析を進める学問を創成し、創薬標的遺伝子群の包括的スクリーニング法を確立するパブリックセクターが必要。
- 独創性本研究は「ウェットなシステム生物医学」を創成する。そのために①多数のデータを同時に取得するシステム、②得られたデータと従来の知識から標的遺伝子をしづらこみ設計するインフォーマティクスを平行して開発する。医薬品標的の天王山であるZFP、GPCRでの100個単位でスクリーニング法を開発し産学連携での創薬を短期に可能とする。蛋白レベルでのGPCR、ZFPの包括的な発現、相互作用解析技術を樹立している。
- 4.独創性** ①本研究はウェットなシステム生物学を創成する。②システム解析には細胞、臓器から多数のデータを同時に高感度に取得し、特に核および膜蛋白複合体の発現と相互作用解析が必要である。③治療薬標的のGPCRとZFPの2000個に対象をしづらり、3次元高感度DNAチップでの情報からプロファイリングを進め、モノクロナル抗体クラスター、膜受容体発現ウイルスチップで蛋白の発現、相互作用の系統的解析を行い、④機能性リードコンパウンドの短期間に網羅的にスクリーニング法を開発する。
- 5.他の競争的資金にはなじまない理由** ①あらたな基礎科学のシステム生物医学の創成と、知識統合システム、機器開発、産学連携での創薬を一氣に行う複合プロジェクトである。②システム生物医学ラボラトリーや産官学連携のミッション組織で通常の官庁予算に馴染まない。

諸外国の現状等

- 1.現状** システム生物学はインシリコで盛んであるが、ウェットな科学としては多数データ取得の困難からシトルのISB、マウス細胞でのコンソーシアム程度である。
- 2.我が国の水準** 我が国では、シンシリコ研究と大腸菌メタボローム解析が始まった段階。我々はヒト疾患のシステム生物医学初の産官学連携組織。製薬企業ではオーファン受容体の個別研究はさかんだが、我々はGPCR、ZFPの包括的解析システムの特許や実績をもつ。

研究進展・成果がもたらす利点

- 1.世界との水準の関係** 疾患に関わる様々なフィードバック系、受容体からのシグナルを系統的に解析する学問分野が世界ではじめて創生される。多数の生物データ取得と解析系が確立し、それを用いてのG蛋白共役型受容体、核内受容体などを対象としたシステム創薬が可能になる。医薬品開発時に関連受容体群の同時解析から作用点の特異性と副作用が可能となる。
- 2.波及効果** 急速に高齢化社会を迎える我が国において、癌や動脈硬化の画期的治療薬を開発する時間とコストを3/1にしうる。生物学のシステム解析の発展は人間理解、人工物開発のロジックに大きな寄与となる。

ヒト疾患のシステム生物学の創成:組織体制

DNAチップ企業
生命情報企業

1. システム生物学のための資源、機器開発と癌の解析

東京大学国際産学共同センター 油谷教授

医療機関
検査機関

ソフトウェアメーカー
コンピューター企業
通信関連企業

2. 疾患のシステム的解析のための生命情報統合システム

東京大学先端科学技術研究センター 井原教授

世界の研究機関
大学

3. 膜蛋白システムの解析と創薬

東京大学先端科学技術研究センター

浜彥、柴崎教授、先浜助教授

データの
ウェブへの
公開

4. 核蛋白システムの解析と創薬

東京大学先端科学技術研究センター

児玉教授 南、野口助教授

CASTI

知的所有権を包括的に移
転するベンチャー

製薬企業
化学企業
食品企業
試薬、研究機

ASTEC

器企業
その他

高品質の蛋白を発現、診断用、治療
用抗体を產生するベンチャー

医薬品企業との連携でハイスクールスクリーニング

癌、動脈硬化など生活習慣病のゲノム創薬へ