

大学院医学系研究科教授
産学連携医学研究推進機構長

田中利男

たなかとしお
医学博士
専門分野は、薬理ゲノミクス、
ゲノム創薬科学
1950年生まれ

次世代ゲノム創薬科学の実現をめざし、
メタボリックシンドロームの独自モデルを創成



2003年にヒトゲノムシーケンスが読了され、
真のポストゲノムシーケンス時代に突入しました(図1)。
その結果、医学研究にも急激なパラダイムシフトが起きています。
最もインパクトが大きいのは、革新的治療戦略の出現です。
三重大学大学院医学系研究科では、この次世代ゲノム創薬科学を実現するために、
NEDO大学発事業創出実用化研究開発を展開しています。

独自のメタボリックシンドロームモデルを創成

メタボリックシンドロームは、肥満症、脂質異常症、糖尿病、高血圧症を基礎にした代表的な生活習慣病です。最終的には心筋梗塞や脳血管障害などの合併症による心血管死亡リスクを急激に上昇させることから、その対策が世界中の緊急課題となっています。我々はこのメタボリックシンドロームモデルを、三重大学で独自に創成することにより、革新的な薬物療法、食事療法や運動療法を開発することを可能にし、さらにそれぞれの治療ゲノム機構の解析システムを構築しました。

ゼブラフィッシュの比較薬理ゲノミクス(図2)

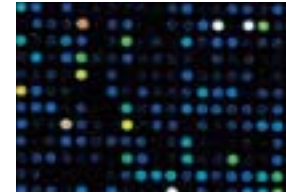
この研究にあたって課題となったのは、モデル動物の選定です。以前から革新的治療法は、優れた疾患モデル動物活用により発見されてきました。医学は、主にマウスとラットを疾



ポストゲノム時代の研究法を提案出版
2000年(図1)



新しいモデル動物ゼブラフィッシュを提案出版
2001年(図2)



ゼブラフィッシュDNAチップ解析法
一部を拡大したもの(図3)



ゲノム創薬科学を提案出版
1998年(図4)



ゲノム研究実験ハンドブックを出版
2004年(図5)



メタボリックシンドロームの血管障害を
可視化するゼブラフィッシュ(図6)

患モデル動物として活用してきましたが、コストや時間、動物愛護の問題が、国際的にも深刻になってきています。その結果、ヒトと同様に脊椎動物であり、ゲノムシーケンスもほぼ完了しつつあるゼブラフィッシュに世界の研究者が注目するようになりました。それは、ゲノムシーケンスにおけるヒトとの相同性だけでなく、薬物応答性における類似性の高さも、明らかにされているからです。そこで、我々はゼブラフィッシュを第三の医学研究モデル動物として導入し、数多くの疾患モデルを創成し、ゼブラフィッシュDNAチップにより解析しています(図3)。

新しい医学モデル動物が、次世代ゲノム創薬科学を実現

ゼブラフィッシュを用いる理由は、ほかにもあります。現代の医学生物学において、酵母や線虫などの中から研究に適したモデル生物を選択し、新しいコンセプトをさきがけて発見し、その後、哺乳類やヒトで確認する研究戦略が確立しつつあります(図4)。ゼブラフィッシュは、ポストゲノムシーケンス時代に不可欠なハイスループット医学を実現する数少ない医学モデル動物であります。さらに、その透明性は、現在世界で急激に発展している分子イメージング研究においても、圧倒的優越性を認めており、我々はこの研究領域においても新しい展開を開始しています。

ゲノム創薬科学(図5)とゲノム創食科学

現在、ゼブラフィッシュのメタボリックシンドロームモデルによる研究を展開しています。メタボリックシンドロームは、典型的な生活習慣病であり、その予防や治療は食事療法や運動療法が基本として重要です。しかしながら、それぞれの病態における食事と運動の作用ゲノム機構を解析することは困難でした。そこで、ゼブラフィッシュの食餌内容、食餌量、食行動、運動量などを定量的に解析することを試みています。その結果、メタボリックシンドロームの治療ゲノム機構の解明だけでなく、現在深刻な社会問題である小児肥満症、拒食症や過食症の疾患遺伝子解析、その治療薬探索をも可能にしています。

多彩な心不全モデル創成と新規治療遺伝子の発見

メタボリックシンドローム(図6)が、心臓に合併症を発現すると、最終的には心不全となり死に至ります。心不全は、多彩な原因疾患により発症しますが、残念ながら現在なお治療が困難な病態です。そこで、我々は心臓弁膜症、心筋症、不整脈などを原因疾患とした心不全モデルを創成しました。さらに、現在ヒト臨床において有効性が証明されている医薬品による治療効果を確立しています。また、この治療ゲノム機構において主役を果たす新規心不全治療遺伝子を発見し、今後の心不全における新しい治療戦略シーズとして展開しています。

単一遺伝子疾患と難病治療への挑戦

我々の研究対象は、メタボリックシンドロームだけでなく、筋ジストロフィにも広がっています。筋ジストロフィのような単一遺伝子の異常により致死的な疾患を発病する単一遺伝子疾患は、難病として人類に残されています。これらの病因遺伝子をノックダウンすることにより、ヒトと同様の症状が発現し、やがて死を迎えることからヒトとゼブラフィッシュの医学研究における類似性が確立されています。そこで、代表的な難病である筋ジストロフィモデルを創成し、新しい治療法開発に挑戦しています。