

モデル生物系によるスクリーニングのデータと解析
(Data Analyses in Development of Models Using Model Organisms)

神沼 二眞 (サイバー絆研究所 (ICA))

ここでいうモデル生物とは、主に線虫 (*C.elegans*) やハエ (ショウジョウバエ) やゼブラフィッシュを意味する。それらは多細胞動物でありながら扱いが簡便で、一つの実験に多数の個体が使え、遺伝学的、分子生物学的な解析が精密に行えるという利点がある。また分子レベルの経路網解析が進んだ結果、簡便な系であっても疾患一般の分子的な機序の理解や、薬物標的の探索や、薬の開発の前臨床と呼ばれる段階の安全性の評価や、環境汚染化学物質の生体への影響予測など、多様な基礎および応用研究の実験材料としての有用性が実証されている。

こうしたモデル生物と ESC/iPSC/MSC などを含むヒト由来の培養細胞と計算 *in Silico* 技法の組み合わせが、マウスやヒトの実験を代替できないまでも、相補的な役割は果たせると期待されている。また、各種のスクリーニング実験や発生を含む細胞の3次元集合体における細胞間の相互作用解析には、共通性の高い装置や計測機器が使われ、そこで産生されたデータの扱いの共通性も高いと考えられる。ゆえに、こうした簡便なモデル生物を使った実験や装置類の開発、そこから産生されるデータの扱いに関わっている専門家のコミュニティがあればよいと考える。この視点からいくつかの事例を紹介する。

もっとも知られているのは、化学物質の危険性の検知のためのスクリーニングである。その例は米国の NTP (National Toxicology Program) である。この事業は、規模が大きいだけでなく、ゲノム解読後の毒性研究を革新する方法論を模索している Tox21 計画においても先導的な役を果たしており、国際的な影響力も大きい。この計画においても、WormTox と呼ばれる線虫 (*C.elegans*) を活用する研究が行われている(Boyd10)。こうした大規模、迅速、かつ簡便な安全性(毒性)試験は、これまでは多細胞動物では行えず、単細胞の細菌が用いられていた。だが、そのような系では、神経系や内分泌系のような個別臓器への影響や、運動などへの影響は、しらべることができなかった。だから線虫やゼブラフィッシュなどのモデル生物を用いた試験法は、大腸菌類似の細菌による試験 (Ames Test など) とマウスによる試験の間隙を埋める、安全性研究を革新する技法として、精力的に研究されるようになっていく。

安全性試験の対極に位置するのが、ヒトの疾患の分子的な機序の解明につながる研究である。線虫もハエもゼブラフィッシュも、それぞれの特性を生かして疾患の解明を目的とした研究に使われている。そうしたことが可能なのは、それらのモデル生物とヒトとの間に遺伝子や(細胞内の分子信号)経路網のレベルで共通するところが多いからである。また、アポトーシス(プログラム細胞死)の現象や RNAi の技術が線虫で発見され、自然免疫研究の嚆矢となった Toll 様受容体 (Toll Like Receptor) が、ショウジョウバエで見つかり、寿命に関係すると思われる遺伝子が(酵母と)線虫で見つかったことなどは、多細胞生物に共通する現象の研究が、簡便なモデル生物で可能なことを証明した。そうしたことから、今では、医学部や医薬品研究の研究室でも、簡便なモデル生物を材料とする研究が盛んになっている。

とくに興味をもたれているのは、抗加齢 Anti-aging や抗酸化作用をもつ食品やサプリメント成分の研究である。そうした成分を食品や Phytochemical と呼ばれている植物中の微量な化合物から見つける技法は、安全性(毒性)スクリーニングと共通するところが多い。実際、食品や天然物中の活性成分は、

摂取量が少なければ有効性を示し、量が多ければ毒性を示すという、ホルミシス **Hormesis** 効果を検証するような研究が線虫でなされている（三輪 11）。この研究は、抗酸化に関係したヒトの **Keap1/Nrf2/ARE** 経路（と類似した経路）が、線虫（**C.エレガンス**）にも存在していることが基礎になっている。

こうした研究から、多細胞生物（後生動物）が生きていくために摂取するもの（エネルギー）の取り込みと代謝には、外界物質の **Sensor** と、その信号の伝達（転写）機構（**Transducer**）、それによって生成される処理系（**Processor**, タンパク質）という共通のフィードバック系があることが、最近わかってきた。このことは、これまでのような毒性（安全性）研究と、薬効の研究と健康食品（成分）の研究とが三位一体の関係にあることを示している。そのインパクトが大きいのは、健康食品やサプリメントの安全性と効果の研究であろう。例えば抗酸化作用は、これまでは活性酸素種（分子）と有用候補物質との直接の反応で調べられることが多かったが、これからは生体内の分子的な応答機序をしらべることが普通になってくるだろう。そのような研究は、医薬品開発や疾病の分子機序を基盤とした薬物の標的分子あるいは標的経路をしらべる研究と基本的に同じやり方である。

そうしたスクリーニング系の開発は、ヒトに限りなく近いが、迅速、簡便、かつ大規模（実験対象となる個体数が大きい）な代替系を開発することに通じる。これは実験医学研究の聖杯とも呼ぶべき課題であり、現在のところ構造活性相関のような計算機による取り組みと、**ES/iPS** 細胞あるいは **MSC**（間葉系幹細胞）のような人為的に運命を変えたヒト由来の培養細胞を使う方法が揃ってきている。また、ヒトの培養細胞の集合体を基盤とする **Body/Human-on-a-chip/dish** のような野心的な系の研究もなされている。しかし、その簡便性と経費を考えると、モデル生物を使ったウェット実験系の価値が低下することはないであろう。

とくに人為的に運命を変えたヒトの培養細胞のコストを考えると、モデル生物を駆使した実験がもっと注目されてもよいであろう。こうした研究は、装置や計測機器の進歩とコストダウンで、医薬品や農薬や健康食材の開発、化学物質の安全な管理、化粧品開発など幅広い分野で有用な（例えばフェノタイプスクリーニング）実験系に進化していくと思われる。

以下にこれからの課題を要約してみる：

（1）自動化されたスクリーニング系の開発：現在でも、モデル生物を使った試験は、非常に自動化されている。とくに線虫（**Boyd10**）やゼブラフィッシュを使った系（**Webster14**）の開発が進んでいるが、分析、計測、撮像機器の進歩は著しく、それらの機器から産生されたデータの扱いも高度になっているから、さらなる進歩が期待できる。

（2）ヒトとモデル生物、さらには **ES/iPS/MS** 細胞を使った研究の間の交流が深まる必要があるが、それを媒介するのは情報計算技法（*in Silico*）である。例えば、**iPS** 細胞づくりは、他のモデル生物でも可能であり、また **Genome editing** のような新しい技術もモデル生物と **iPS** 細胞で使えるから、こうした情報交換は、有益であろう。

（3）薬や毒物などの生体への影響をしらべる研究で、新たに浮上してきたのは、環境要因の影響である。シーケンサー（**NGS**）の進歩で、生体の遺伝子やゲノム（**G**）をしらべることは現実的になってきたが、食物や共生微生物（腸内細菌）やその他の環境因子の影響が重要なことが認識されてきている。環境要因の全体を **Exposome** と呼び、その影響解析が、新たな課題として浮上しているが、モデル生物

はこれについても、有用な「モデル」になる可能性がある（Hägerbäumer15）。

（4）ヒトの健康や疾患とそれを治すための薬の開発などの研究は、次第に体系化されるようになってきている。そこで重要になってきたのが ICT の活用である。ビッグデータという言葉は、そうした時代精神を表している言葉であるが、実態ははっきりしない。情報計算技法の専門家の位置づけも理解されていない。

上記の課題の中で、我が国でとくに認識すべきは、ICT（情報計算技法）のための専門家の養成と、健康と環境の学際領域の研究の必要性である。例えば、今世紀になってから、欧米は、ゲノム解読の成果を生かすべく、毒性の評価法を革新するための野心的な計画（例えば Tox21）を打ち出したが、そこでは Informatics の専門家の参加を非常に重要視している。また、環境と健康の学際的な領域の研究を担う国の研究機関（例えば NIEHS、National Institute for Environmental Health Sciences）が存在する。また、大学の研究としてもモデル生物と計算技法を組み合わせたマラリア予防のための蚊対策としての Repellants の探索などがある（Kain13）。我が国でも個々に優れた研究はあるが、それらを束ねた戦略的な研究や研究体制づくりの視点が欠けている。

最後に、データが多いという意味でのビッグデータの視点からは、これらのモデル生物とそれ以外のウニなどを使った発生過程の追尾観察の実験がある（Rizzi14）。

参考文献

- ・ A. Boyd et al. MEDIUM- AND HIGH-THROUGHPUT SCREENING OF NEUROTOXICANTS USING C. ELEGANS, Neurotoxicol Teratol. 32(1): 68, 2010.
- ・ 三輪錠司、長谷川浩一、毒即薬 薬即毒、遺伝、65（1）：98-104, 2011.
- ・ T. M. U. Webster et al. Effects of Glyphosate and its Formulation, Roundup, on Reproduction in Zebrafish (Danio rerio), Environ. Sci. Technol. 48: 1271-1279 2014/
- ・ A. Hägerbäumer et al. Experimental Studies with Nematodes in Ecotoxicology: An Overview, Journal of Nematology, 47(1):11-27. 2015
- ・ P. Kain et al. Odour receptors and neurons for DEET and new insect repellents, Nature, 502:507-12, 2013.
- ・ B. Rizzi, N. Peyrieras, Towards 3D in silico modeling of the sea urchin embryonic Development, J Chem Biol, 7:17-28, 2014.

略歴

1940年神奈川県に生まれる。自然科学と情報計算学の境界領域の研究者。

東京都臨床医学総合研究所、国立医薬品食品衛生研究所を経て、大学院教育や人材養成にも関わる。

薬や毒性研究への計算機の活用をめざす情報計算化学生物学会(CBI学会)を1981年に設立。

その後30年、運営に関わる。専門論文、著書、訳書多数。

現在、NPO法人サイバー絆研究所の責任者。