

# 難病克服に向けた研究の推進



各大学医学部・病院など

## 各診療科

呼吸器内科、消化器内科、免疫アレルギー内科、皮膚科、眼科、産婦人科、外科 など

特発性間質性肺炎  
炎症性腸疾患  
レイノー病  
ベーチェット病  
などの難病患者

臨床検体・臨床的知見の提供



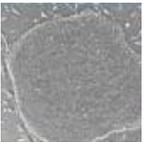
研究成果をフィードバック

医薬基盤研究所



## 難病・疾患資源研究部

- ・不活化細胞、iPS細胞作成
- ・KOマウス、モデル動物等作成
- ・DNA調製、シーケンス解析



細胞・動物

難病研究リソース提供



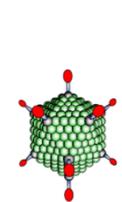
## 創薬基盤研究部

- 遺伝子・細胞・タンパク質工学  
バイオインフォマティクス  
などの先端研究技術
- ・バイオマーカー探索
  - ・診断法、治療薬の開発



質量分析装置

次世代シーケンサー



バイオ医薬

創薬基盤技術による研究成果を臨床にフィードバックし、難病の診断・治療に展開

# 難病研究の概要① 仲 哲治 創薬基盤研究部長兼免疫シグナルプロジェクトリーダー

## 生物製剤を用いた難病の横断的治療

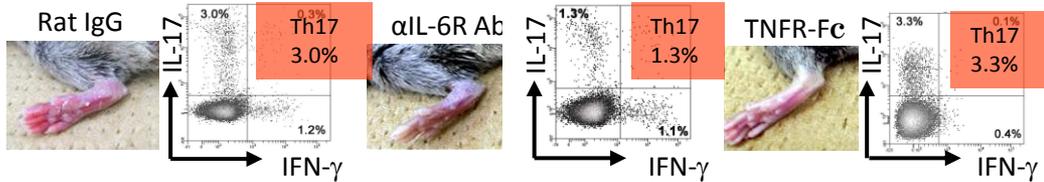
最近、生物製剤（レミケード、エンブレル、ヒュミラ、アクテムラ、オレンシアなど）と呼ばれる新薬が次々と開発されています。これら製剤の多くは、関節リウマチの治療薬として使用されていますが、他の難病治療にも有効である可能性があります。われわれの研究室では、生物製剤の作用の違いを動物モデルで詳しく解析し、各製剤のもつポテンシャルにあわせて、これら製剤を難病の横断的治療薬として応用していく可能性について検討しています。



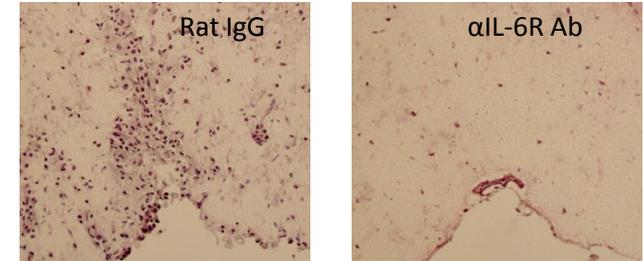
関節炎モデルや炎症性腸疾患モデルにおいて、IL-6阻害療法とTNF阻害療法の間の作用機序の相違点を明らかにしました

生物製剤の効果が期待できるあらたな疾患を提唱しています

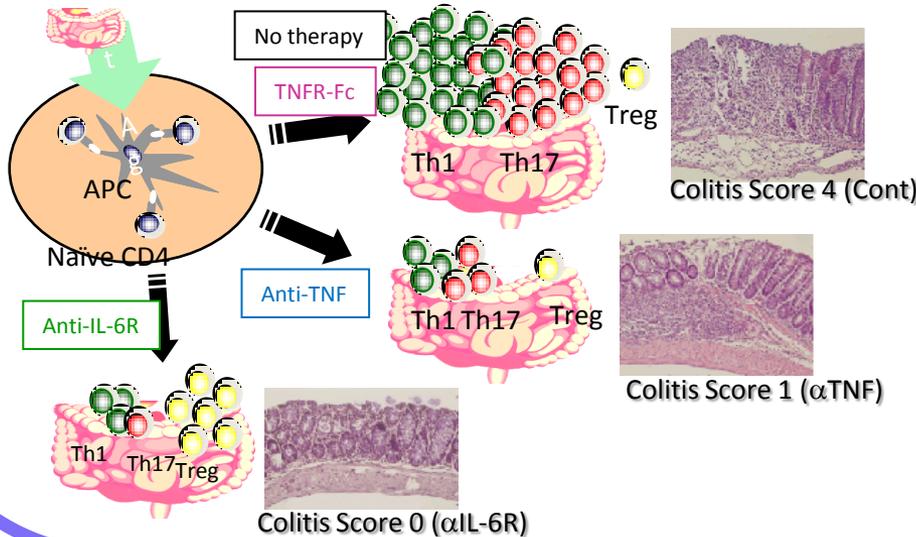
(関節リウマチ) Fujimoto et al *Arth Rheum* 2008 ラーゲン関節炎 (CIA)



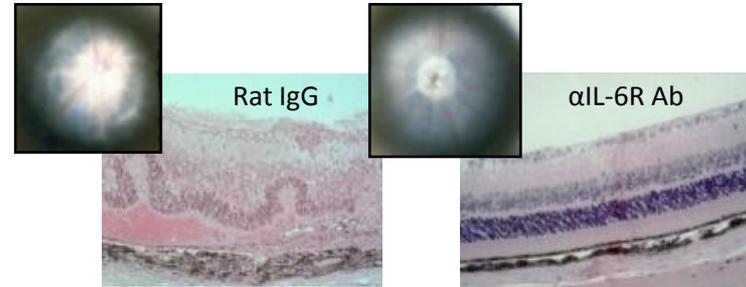
(多発性硬化症) Serada et al *PNAS* 2008  
実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE)



(炎症性腸疾患) Terabe et al *IBD* 2010 トランスファー腸炎



(ぶどう膜炎) Hoki et al. *Exp Eye Res* 2010  
実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU)



研究成果は、生物製剤選択の基準作りや、新たな適応疾患の拡大に役立つと考えられます

## 臨床検体を用いた難病研究

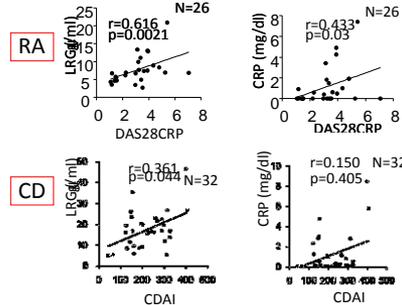
血清などの臨床検体から得られる蛋白をプロテオミクス手法により解析しています。

最新の質量分析計を解析に使用します



クローン病や関節リウマチなど炎症性疾患の活動性を評価する新規血清マーカーを同定

### 現在使用されている炎症性マーカーCRPと新規マーカーLRGとの比較



LRG は新規疾患活動性マーカーとして有用である

関節リウマチ  
炎症判断の物質特定  
1968年  
医療基盤研究 早期発見しやすく

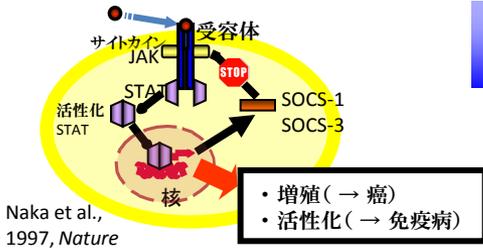
この論文が示すのは、関節リウマチの炎症を判断する物質として、従来のCRPよりも敏感で特異的な物質として、LRGが有用であることを示している。これは、関節リウマチの診断と治療に大きく貢献する可能性がある。

日本経済新聞  
2009年10月28日

Serada et al. Ann Rheum Dis 2010

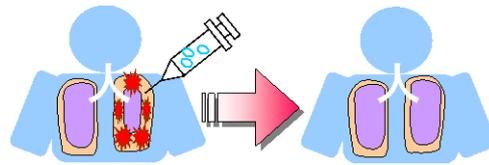
## 難治性の癌に対する新規治療開発

### 新開発のアデノウイルスベクターを用いたSOCS分子導入による遺伝子治療への応用



Naka et al., 1997, Nature

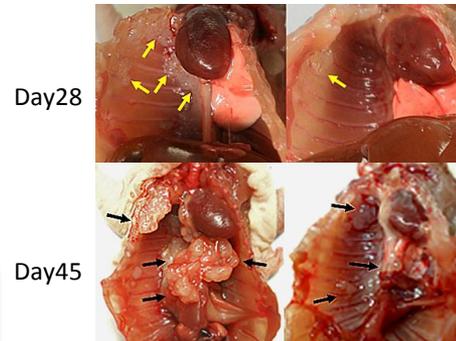
特許出願中(特願2008-301919号)



SOCS (Suppressor of cytokine signaling)と呼ばれる分子群は、癌の増殖因子となるサイトカインシグナルのブレーキ役として生体内で作用しています。SOCSの作用を増強すれば、癌などの治療に応用できると期待されます。

有効な治療法が確立されていない悪性胸膜中皮腫の新規治療として、胸腔内へのSOCS遺伝子治療が有望であることを明らかにしています。

### マウス悪性胸膜中皮腫モデルに対するSOCS遺伝子治療の効果



AdLacZ AdSOCS3

新規治療法として有望

Iwahori et al Int J Cancer 2010

## 中皮腫治療に道

毎日新聞  
2010年10月13日

「ソコス」(石橋) 研究所(大阪府茨木市)が、悪性胸膜中皮腫の新たな治療法として、創薬研究に成功し、12日、発表された。中皮腫の有効治療法として、ソコスの遺伝子治療が有望であることが、大阪府茨木市にある「毎日新聞」に掲載された。

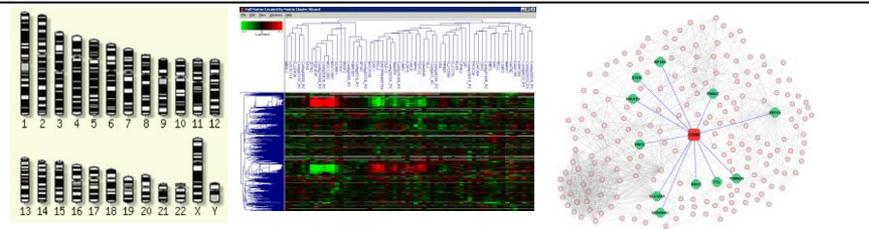
悪性胸膜中皮腫は、がんの中でも最も死亡率が高いがんの一つで、診断された後、平均生存期間は約10年以内とされている。ソコスの遺伝子治療は、がん細胞の増殖を抑制し、免疫系を活性化させることで、がん細胞の増殖を抑制する効果がある。

ソコスの遺伝子治療は、がん細胞の増殖を抑制し、免疫系を活性化させることで、がん細胞の増殖を抑制する効果がある。

# 難病研究の概要② 難病研究支援バイオインフォマティクス研究 (水口賢司 バイオインフォマティクスプロジェクトリーダー)

難治性慢性炎症性疾患、呼吸器疾患...

実験データ  
難治性疾患関連遺伝子候補のリスト



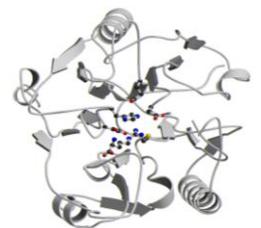
統合データウェアハウスによる候補遺伝子  
(タンパク質)の絞り込み



The screenshot shows the TargetMine v.6.52 web interface. It includes sections for 'Data Categories' (Genes, Proteins, Pathways, etc.), 'Templates' for creating queries, and 'Lists' for saving results. A 'Query Builder' section is also visible. On the right, a 'KEGG Pathway Enrichment' table is shown with columns for Pathway, p-Value, and a checkbox for selection.

Pathway	p-Value
Allograft rejection (KEGG:05330) #	1.0027E-09
Drug metabolism - cytochrome P450 (KEGG:00982) #	4.0049E-10
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 (KEGG:00980) #	3.4843E-10

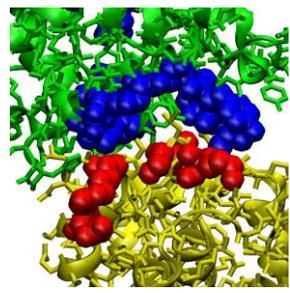
難治性疾患の  
創薬ターゲット候補のバリデーション



立体構造予測

**FUGUE**

相互作用部位予測



The screenshot shows the PSIVER web interface. It includes a 'PSIVER Protein Book' section with a search bar and a 'PSIVER Protein Book' table. Below the table is a graph showing interaction scores for various residues.

Residue	Score
Asp105	1.000
Asp106	0.999
Asp107	0.998
Asp108	0.997
Asp109	0.996
Asp110	0.995
Asp111	0.994
Asp112	0.993
Asp113	0.992
Asp114	0.991
Asp115	0.990
Asp116	0.989
Asp117	0.988
Asp118	0.987
Asp119	0.986
Asp120	0.985
Asp121	0.984
Asp122	0.983
Asp123	0.982
Asp124	0.981
Asp125	0.980
Asp126	0.979
Asp127	0.978
Asp128	0.977
Asp129	0.976
Asp130	0.975
Asp131	0.974
Asp132	0.973
Asp133	0.972
Asp134	0.971
Asp135	0.970
Asp136	0.969
Asp137	0.968
Asp138	0.967
Asp139	0.966
Asp140	0.965
Asp141	0.964
Asp142	0.963
Asp143	0.962
Asp144	0.961
Asp145	0.960
Asp146	0.959
Asp147	0.958
Asp148	0.957
Asp149	0.956
Asp150	0.955
Asp151	0.954
Asp152	0.953
Asp153	0.952
Asp154	0.951
Asp155	0.950
Asp156	0.949
Asp157	0.948
Asp158	0.947
Asp159	0.946
Asp160	0.945
Asp161	0.944
Asp162	0.943
Asp163	0.942
Asp164	0.941
Asp165	0.940
Asp166	0.939
Asp167	0.938
Asp168	0.937
Asp169	0.936
Asp170	0.935
Asp171	0.934
Asp172	0.933
Asp173	0.932
Asp174	0.931
Asp175	0.930
Asp176	0.929
Asp177	0.928
Asp178	0.927
Asp179	0.926
Asp180	0.925
Asp181	0.924
Asp182	0.923
Asp183	0.922
Asp184	0.921
Asp185	0.920
Asp186	0.919
Asp187	0.918
Asp188	0.917
Asp189	0.916
Asp190	0.915
Asp191	0.914
Asp192	0.913
Asp193	0.912
Asp194	0.911
Asp195	0.910
Asp196	0.909
Asp197	0.908
Asp198	0.907
Asp199	0.906
Asp200	0.905
Asp201	0.904
Asp202	0.903
Asp203	0.902
Asp204	0.901
Asp205	0.900
Asp206	0.899
Asp207	0.898
Asp208	0.897
Asp209	0.896
Asp210	0.895
Asp211	0.894
Asp212	0.893
Asp213	0.892
Asp214	0.891
Asp215	0.890
Asp216	0.889
Asp217	0.888
Asp218	0.887
Asp219	0.886
Asp220	0.885
Asp221	0.884
Asp222	0.883
Asp223	0.882
Asp224	0.881
Asp225	0.880
Asp226	0.879
Asp227	0.878
Asp228	0.877
Asp229	0.876
Asp230	0.875
Asp231	0.874
Asp232	0.873
Asp233	0.872
Asp234	0.871
Asp235	0.870
Asp236	0.869
Asp237	0.868
Asp238	0.867
Asp239	0.866
Asp240	0.865
Asp241	0.864
Asp242	0.863
Asp243	0.862
Asp244	0.861
Asp245	0.860
Asp246	0.859
Asp247	0.858
Asp248	0.857
Asp249	0.856
Asp250	0.855
Asp251	0.854
Asp252	0.853
Asp253	0.852
Asp254	0.851
Asp255	0.850
Asp256	0.849
Asp257	0.848
Asp258	0.847
Asp259	0.846
Asp260	0.845
Asp261	0.844
Asp262	0.843
Asp263	0.842
Asp264	0.841
Asp265	0.840
Asp266	0.839
Asp267	0.838
Asp268	0.837
Asp269	0.836
Asp270	0.835
Asp271	0.834
Asp272	0.833
Asp273	0.832
Asp274	0.831
Asp275	0.830
Asp276	0.829
Asp277	0.828
Asp278	0.827
Asp279	0.826
Asp280	0.825
Asp281	0.824
Asp282	0.823
Asp283	0.822
Asp284	0.821
Asp285	0.820
Asp286	0.819
Asp287	0.818
Asp288	0.817
Asp289	0.816
Asp290	0.815
Asp291	0.814
Asp292	0.813
Asp293	0.812
Asp294	0.811
Asp295	0.810
Asp296	0.809
Asp297	0.808
Asp298	0.807
Asp299	0.806
Asp300	0.805
Asp301	0.804
Asp302	0.803
Asp303	0.802
Asp304	0.801
Asp305	0.800
Asp306	0.799
Asp307	0.798
Asp308	0.797
Asp309	0.796
Asp310	0.795
Asp311	0.794
Asp312	0.793
Asp313	0.792
Asp314	0.791
Asp315	0.790
Asp316	0.789
Asp317	0.788
Asp318	0.787
Asp319	0.786
Asp320	0.785
Asp321	0.784
Asp322	0.783
Asp323	0.782
Asp324	0.781
Asp325	0.780
Asp326	0.779
Asp327	0.778
Asp328	0.777
Asp329	0.776
Asp330	0.775
Asp331	0.774
Asp332	0.773
Asp333	0.772
Asp334	0.771
Asp335	0.770
Asp336	0.769
Asp337	0.768
Asp338	0.767
Asp339	0.766
Asp340	0.765
Asp341	0.764
Asp342	0.763
Asp343	0.762
Asp344	0.761
Asp345	0.760
Asp346	0.759
Asp347	0.758
Asp348	0.757
Asp349	0.756
Asp350	0.755
Asp351	0.754
Asp352	0.753
Asp353	0.752
Asp354	0.751
Asp355	0.750
Asp356	0.749
Asp357	0.748
Asp358	0.747
Asp359	0.746
Asp360	0.745
Asp361	0.744
Asp362	0.743
Asp363	0.742
Asp364	0.741
Asp365	0.740
Asp366	0.739
Asp367	0.738
Asp368	0.737
Asp369	0.736
Asp370	0.735
Asp371	0.734
Asp372	0.733
Asp373	0.732
Asp374	0.731
Asp375	0.730
Asp376	0.729
Asp377	0.728
Asp378	0.727
Asp379	0.726
Asp380	0.725
Asp381	0.724
Asp382	0.723
Asp383	0.722
Asp384	0.721
Asp385	0.720
Asp386	0.719
Asp387	0.718
Asp388	0.717
Asp389	0.716
Asp390	0.715
Asp391	0.714
Asp392	0.713
Asp393	0.712
Asp394	0.711
Asp395	0.710
Asp396	0.709
Asp397	0.708
Asp398	0.707
Asp399	0.706
Asp400	0.705
Asp401	0.704
Asp402	0.703
Asp403	0.702
Asp404	0.701
Asp405	0.700
Asp406	0.699
Asp407	0.698
Asp408	0.697
Asp409	0.696
Asp410	0.695
Asp411	0.694
Asp412	0.693
Asp413	0.692
Asp414	0.691
Asp415	0.690
Asp416	0.689
Asp417	0.688
Asp418	0.687
Asp419	0.686
Asp420	0.685
Asp421	0.684
Asp422	0.683
Asp423	0.682
Asp424	0.681
Asp425	0.680
Asp426	0.679
Asp427	0.678
Asp428	0.677
Asp429	0.676
Asp430	0.675
Asp431	0.674
Asp432	0.673
Asp433	0.672
Asp434	0.671
Asp435	0.670
Asp436	0.669
Asp437	0.668
Asp438	0.667
Asp439	0.666
Asp440	0.665
Asp441	0.664
Asp442	0.663
Asp443	0.662
Asp444	0.661
Asp445	0.660
Asp446	0.659
Asp447	0.658
Asp448	0.657
Asp449	0.656
Asp450	0.655
Asp451	0.654
Asp452	0.653
Asp453	0.652
Asp454	0.651
Asp455	0.650
Asp456	0.649
Asp457	0.648
Asp458	0.647
Asp459	0.646
Asp460	0.645
Asp461	0.644
Asp462	0.643
Asp463	0.642
Asp464	0.641
Asp465	0.640
Asp466	0.639
Asp467	0.638
Asp468	0.637
Asp469	0.636
Asp470	0.635
Asp471	0.634
Asp472	0.633
Asp473	0.632
Asp474	0.631
Asp475	0.630
Asp476	0.629
Asp477	0.628
Asp478	0.627
Asp479	0.626
Asp480	0.625
Asp481	0.624
Asp482	0.623
Asp483	0.622
Asp484	0.621
Asp485	0.620
Asp486	0.619
Asp487	0.618
Asp488	0.617
Asp489	0.616
Asp490	0.615

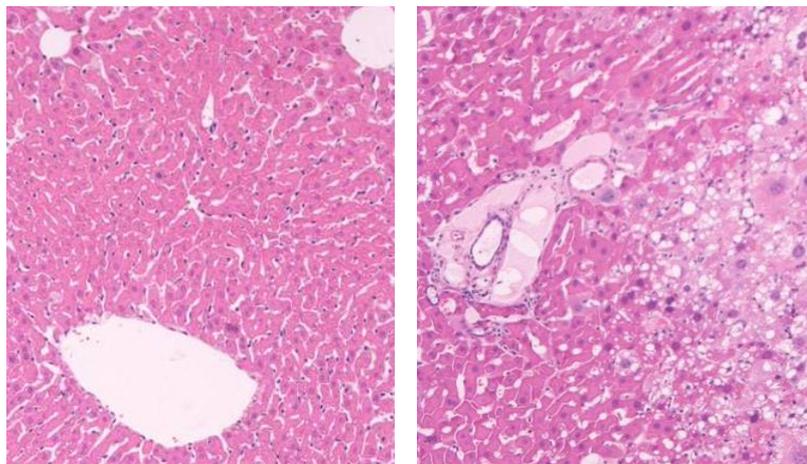
# 難病研究の概要③:

竹森 洋 代謝疾患関連タンパク探索プロジェクトリーダー

- 1) 肝障害性難病の病態軽減に役立つ創薬標的・低分子化合物・素材の探索を行っています。
- 2) 自己免疫性難病の治療予後に関する新たな評価マーカーの探索を行っています。
- 3) 神経変性難病の新たな遺伝子をモデルマウスを活用して同定しています。

正常肝臓

胆汁性障害を受けた肝臓



小脳変性を疑わせるマウス(歩けない)



CT解析

MRI解析

遺伝子発現解析

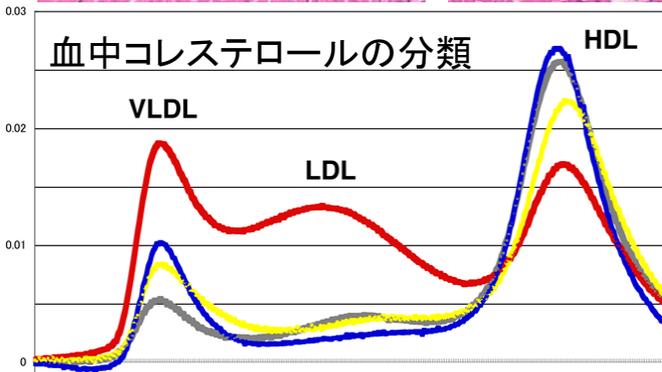
CREBと呼ばれる転写因子の  
活性化不全が疑われる

原因遺伝子・活性化法の探索

例)

遺伝性痙攣性対麻痺・リウマチ・  
原発性胆汁性肝硬変など

血中コレステロールの分類



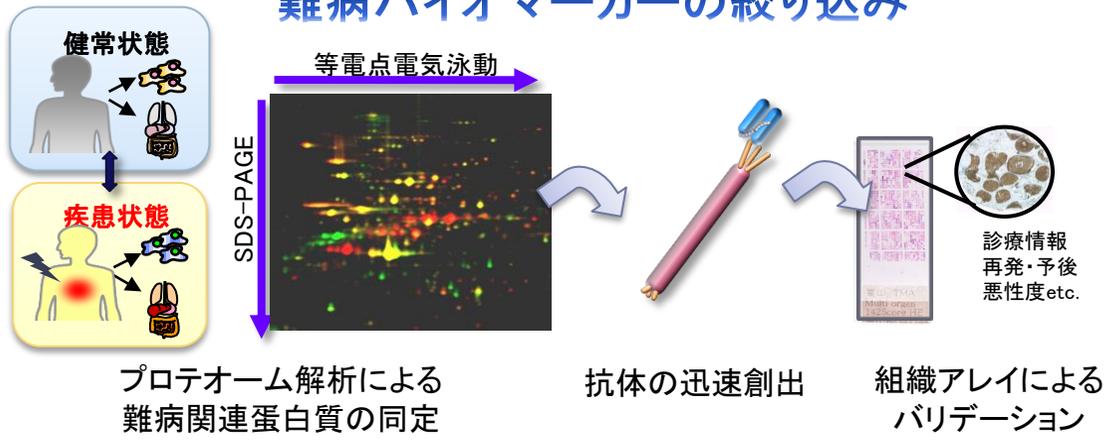
炎症性時(赤)に  
上昇するVLDLが  
薬や新素材で  
減少しました。

# 難病研究の概要④: フェージ表面提示法を駆使した難病に対する創薬基盤技術の開発

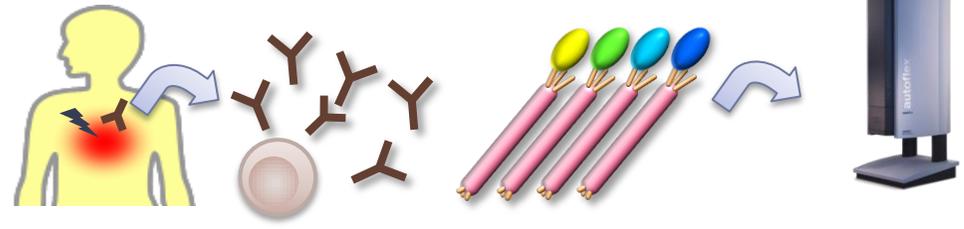
角田 慎一 バイオ創薬プロジェクトリーダー



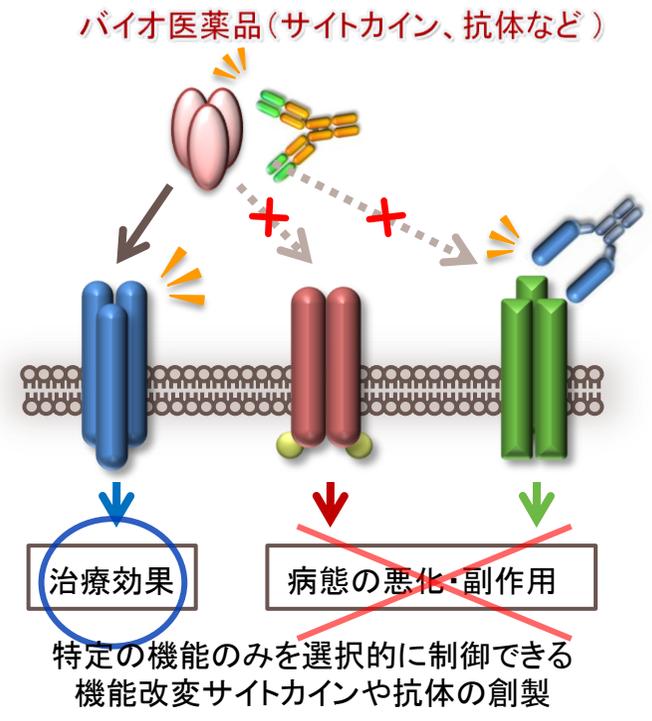
## 1. 抗体プロテオミクス技術による難病バイオマーカーの絞り込み



## 2. 自己免疫疾患に対する自己抗原の探索



## 3. 有効性・安全性を兼ね備えたバイオ医薬品製剤の開発



# 難病研究の概要⑤: プロテオミクスを用いた難病の早期診断治療法の開発

朝長 毅 プロテオームリサーチプロジェクトリーダー

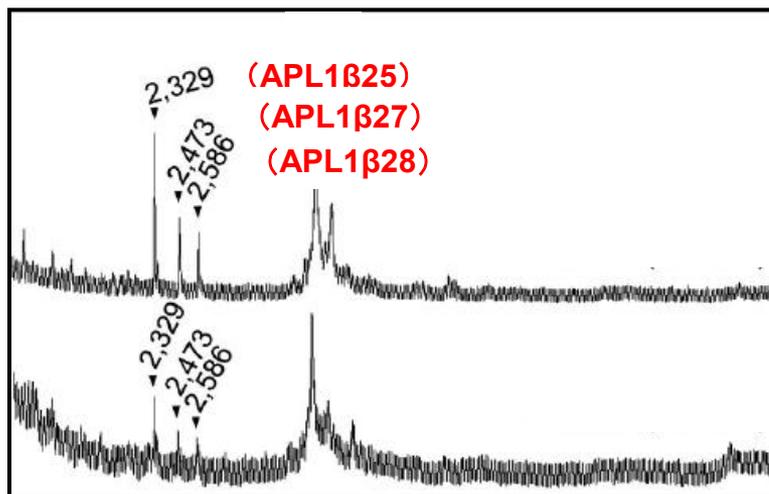
## アルツハイマー病の新規バイオマーカー探索

- ・現在65歳以上の10人に1人はアルツハイマー型認知症を発症する
- ・根本的治療法および早期診断法がない

大阪大学医学部  
附属病院精神科  
との共同研究

プロテオーム解析により見出されたアルツハイマー病患者髄液中の新しいバイオマーカー候補ペプチドAPL1β<sub>25, 27, 28</sub>

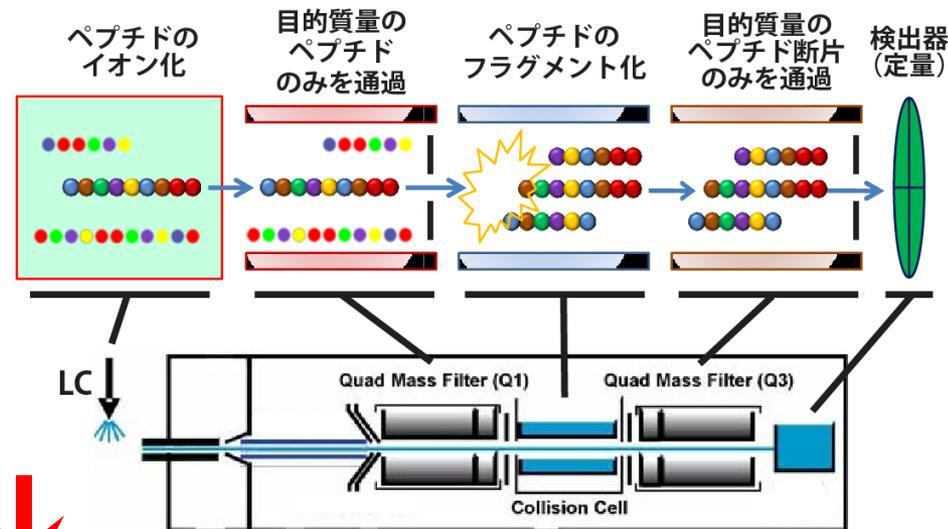
Yanagida K. et al. *EMBO Mol. Med.* 1,223-235, 2009



(APL1β)

血中APL1βは髄液中に比べ超微量である  
→その検出をも可能にする次世代質量分析計

三連四重極型質量分析計を用いた  
Multiple reaction monitoring (MRM) 法



アルツハイマー病の早期血液診断法の開発