

難病克服に向けた研究の推進



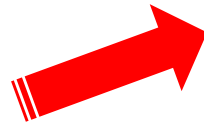
各大学医学部・病院など

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



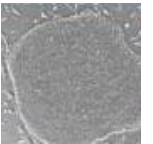
研究成果をフィードバック

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



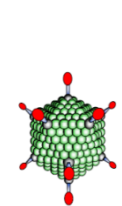
創薬基盤研究部

- 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



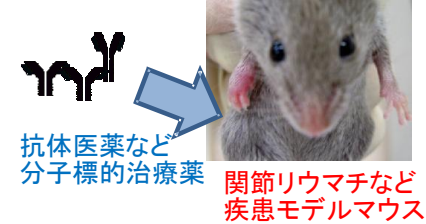
バイオ医薬

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。

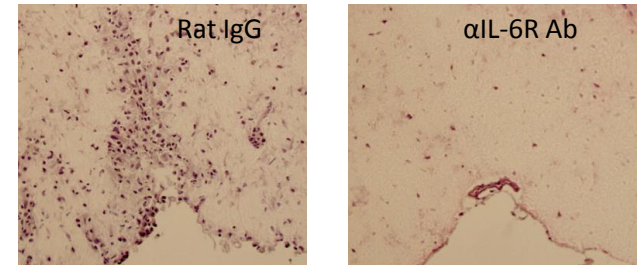
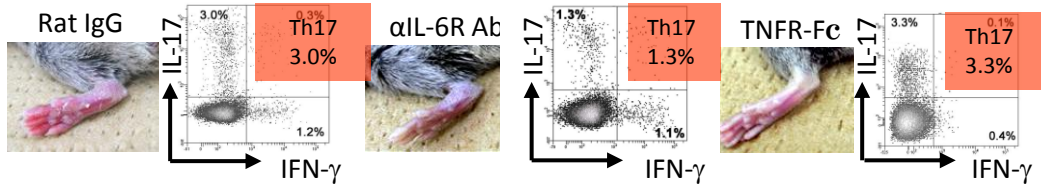


関節炎モデルや炎症性腸疾患モデルにおいて、IL-6阻害療法とTNF阻害療法の間の作用機序の相違点を明らかにしました

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

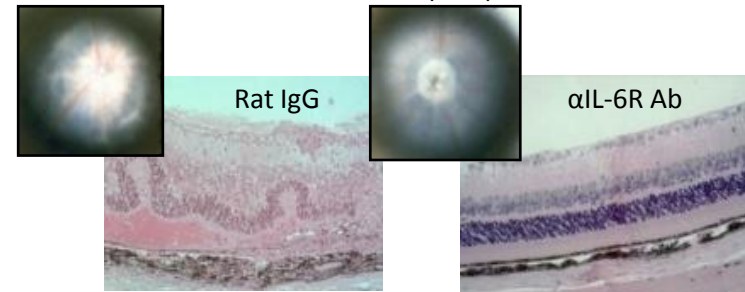
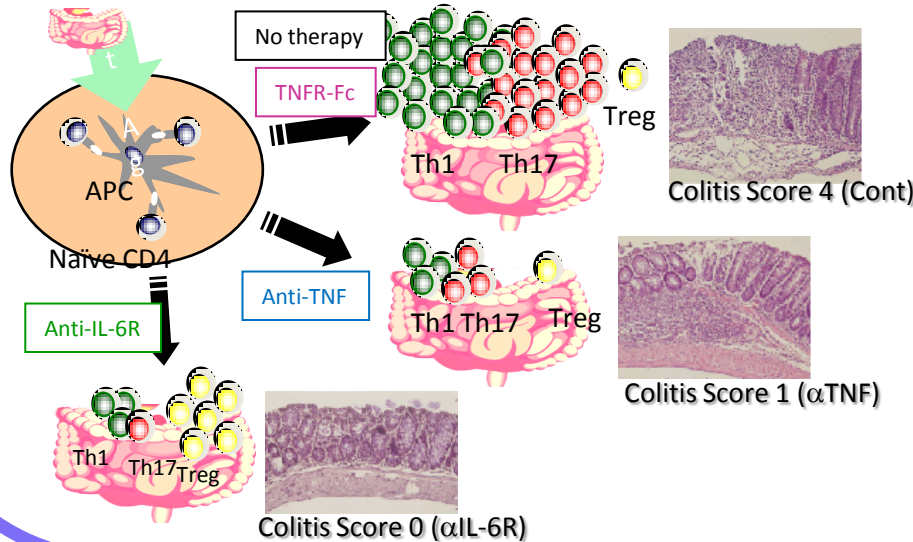
(関節リウマチ) Fujimoto et al *Arth Rheum* 2008 ラーゲン関節炎 (CIA)

(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)

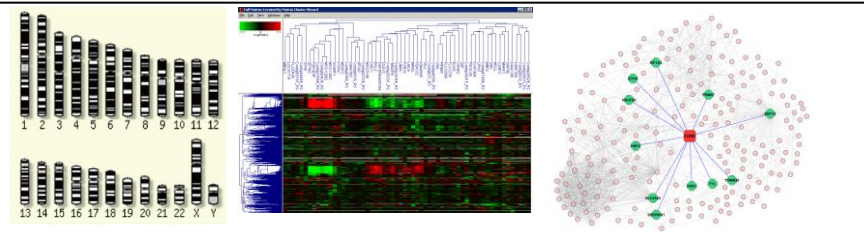


研究成果は、生物製剤選択の基準作りや、新たな適応疾患の拡大に役立つと考えられます

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

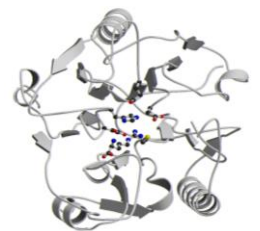


The screenshot shows the TargetMine web interface. It includes sections for 'Data Categories' (Genes, Proteins, Pathways, etc.), 'Templates' for creating queries, and 'Lists' for saving query results. A 'Query Builder' section is also visible. On the right, there are panels for 'KEGG Pathway Enrichment' and a table of results.

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

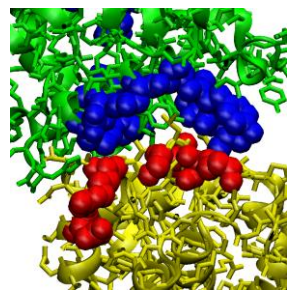
難治性疾患の
創薬ターゲット候補のバリデーション

相互作用部位予測



立体構造予測

FUGUE



The screenshot shows the PSIVER web interface, which provides protein-ligand interaction analysis. It includes a 'PSIVER Protein Book' section and a graph showing interaction scores for various residues.

新規創薬へ

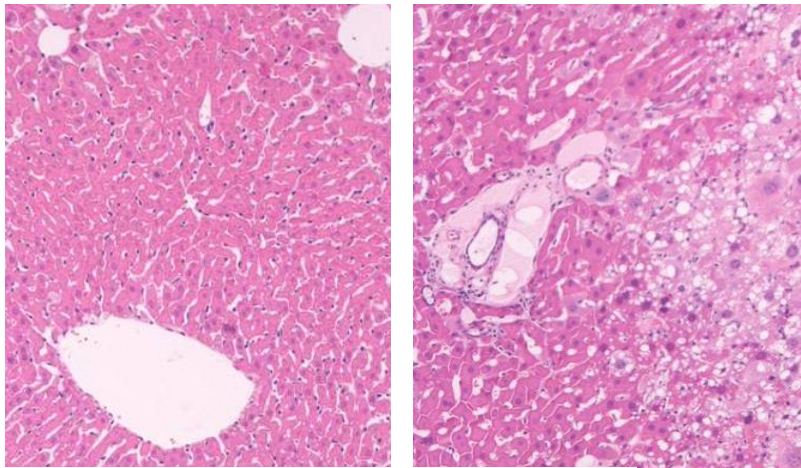
難病研究の概要③:

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

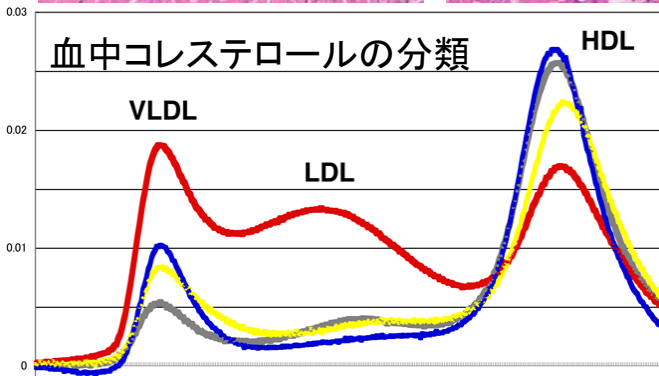
CREBと呼ばれる転写因子の
活性化不全が疑われる

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



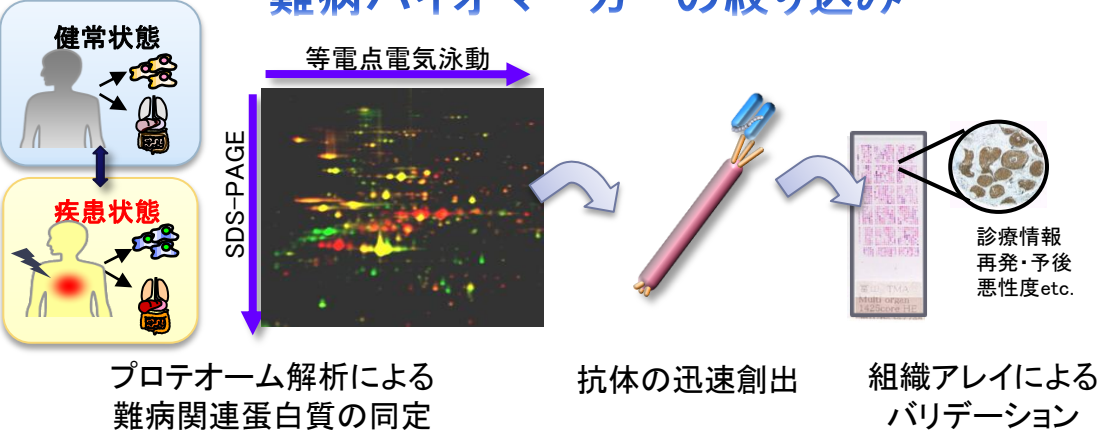
炎症性時(赤)に
上昇するVLDLが
薬や新素材で
減少しました。

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

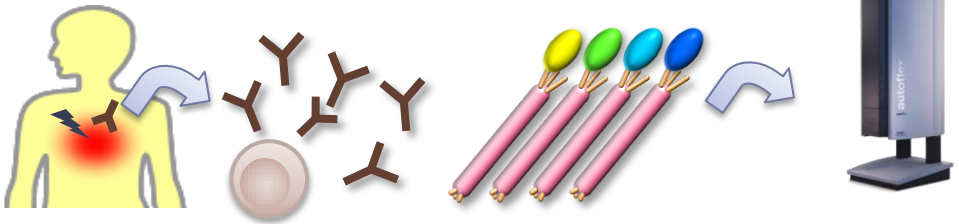
角田 慎一 バイオ創薬プロジェクトリーダー



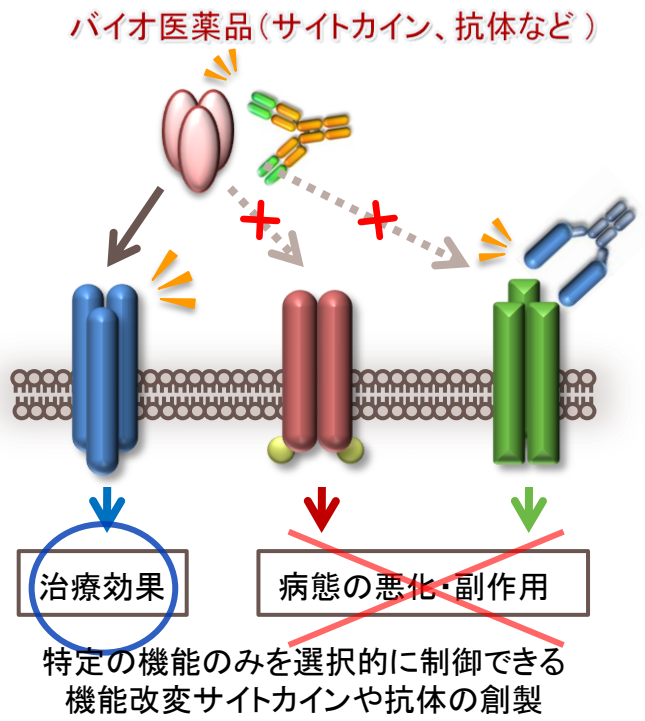
1. 抗体プロテオミクス技術による難病バイオマーカーの絞り込み



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

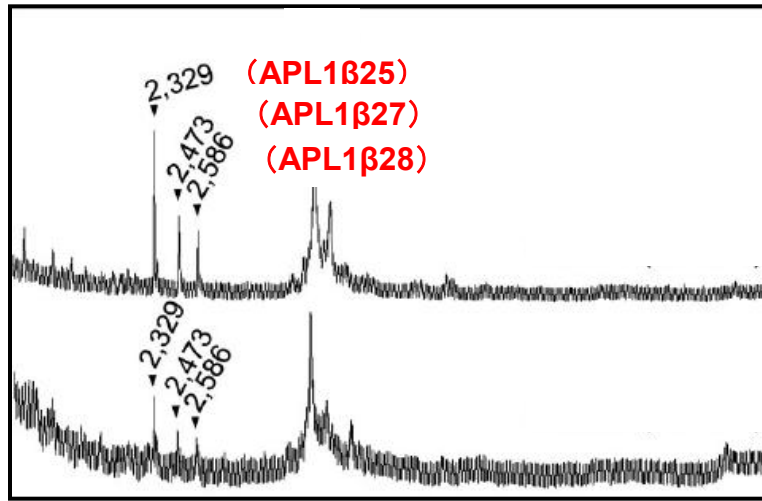
アルツハイマー病の新規バイオマーカー探索

- ・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_{25, 27, 28}

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

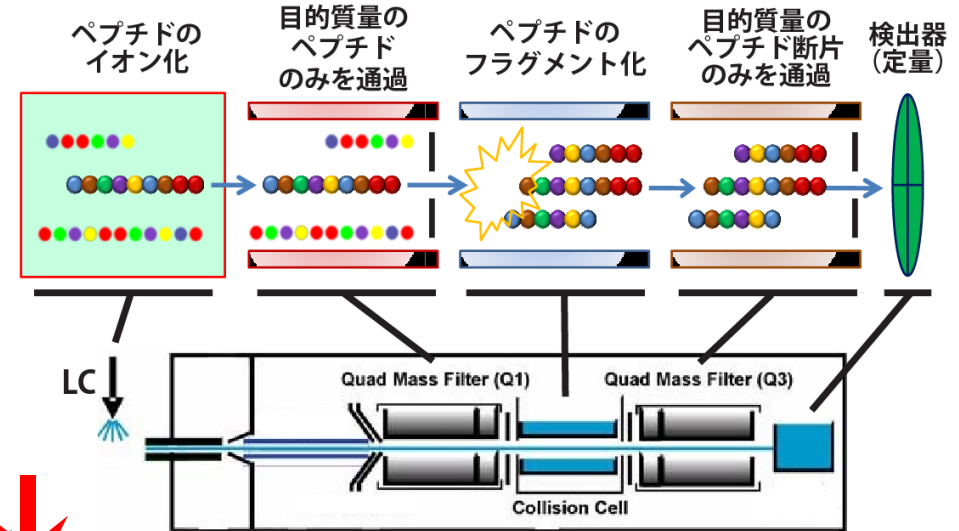


(APL1β)

---⁵⁴⁸RKVNASVPRGFPFHSSEIQRDELAPAGTGVSR⁵⁹⁷EA²⁵VSGLLIMGAGGSLIVLSMLLR²⁷RRK²⁸---

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