

医薬品開発 3

ゲノム創薬 :ゲノム情報に創薬ターゲットを求める

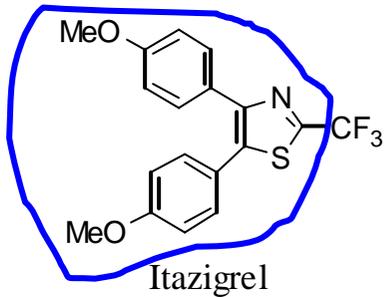
創薬化学

田中明人

問題点 : テーマが無いと何も出来ない!

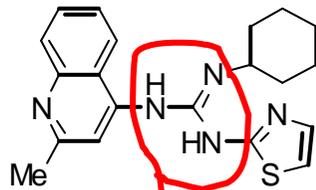
解決案の一つがゲノム創薬

シード化合物
(seed:種)



Itazigrel

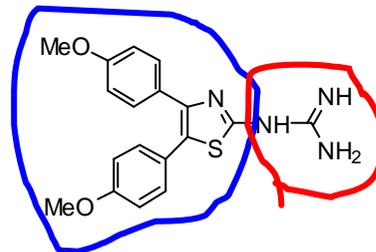
血小板凝集阻害



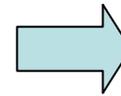
Timegadine

血管拡張作用

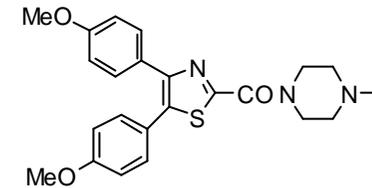
リード化合物
(Lead:導くもの)



弱い血小板凝集阻害
弱い血管拡張作用



目標 (開発品)

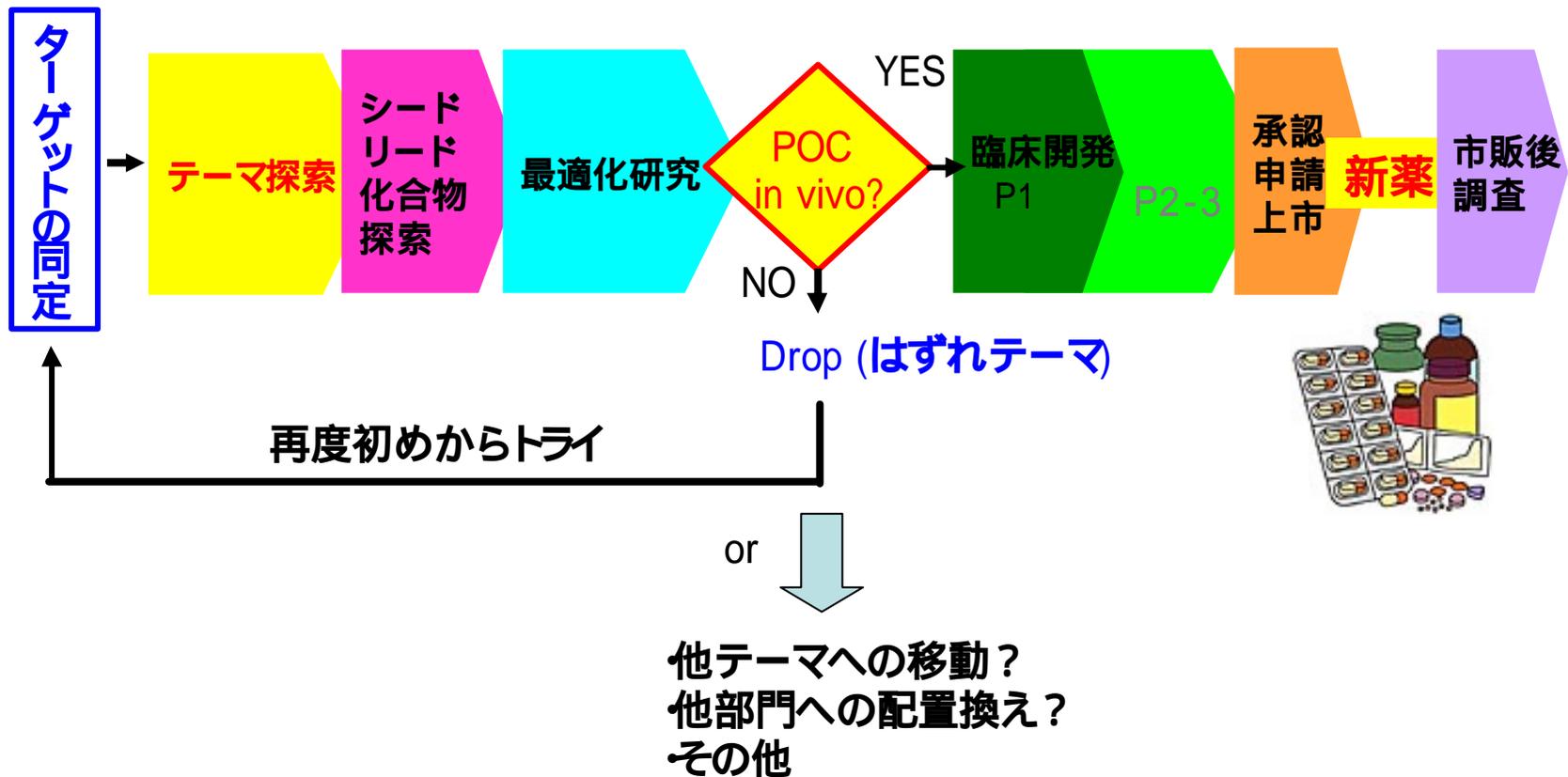


強い血小板凝集阻害
強い血管拡張作用
しかも、胃腸障害無し

最適化研究 : Lead optimization
リード・オプチマイゼーション

創薬テーマ設定はとっても大切

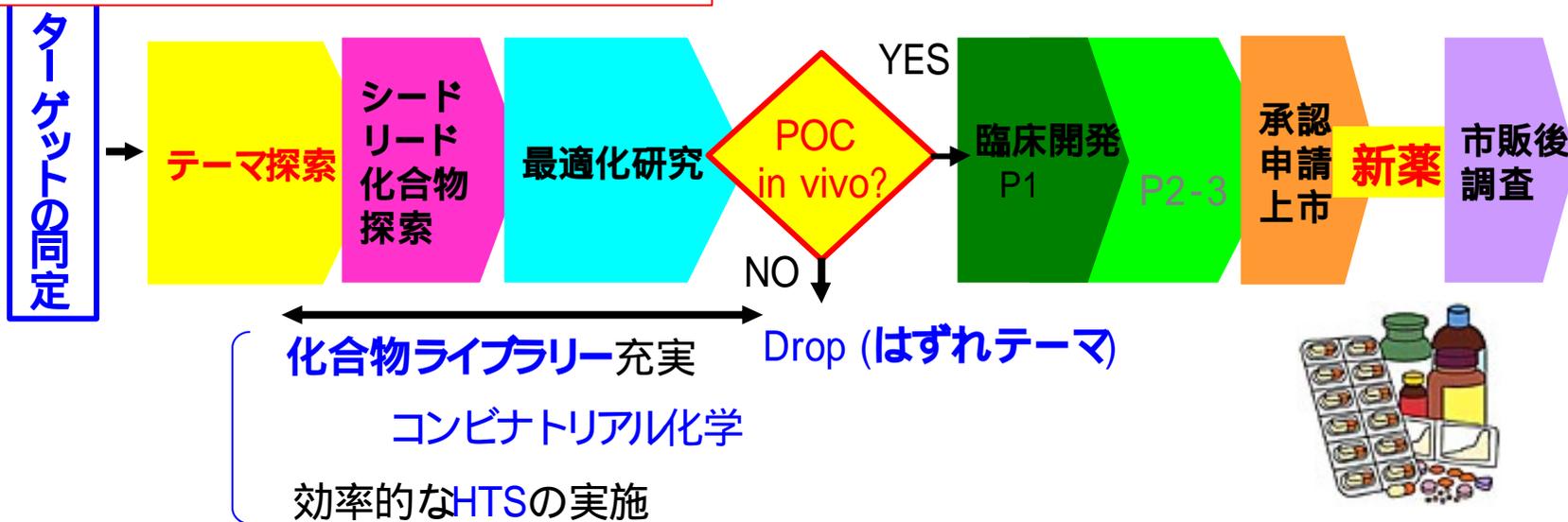
創薬テーマ探索時点で「はずれ」テーマに捕まるととても辛い



創薬テーマ設定はとっても大切

創薬テーマ探索時点で "はずれ" テーマに捕まるととても辛い

良質のテーマ探索が重要に！



SBDDサイクルによる最適化研究の効率化

テーマ設定後の化合物探索はとっても効率化

創薬テーマ探索における“外れテーマ”リスク

安全性



安全を第一にすれば他人の真似が一番良い？

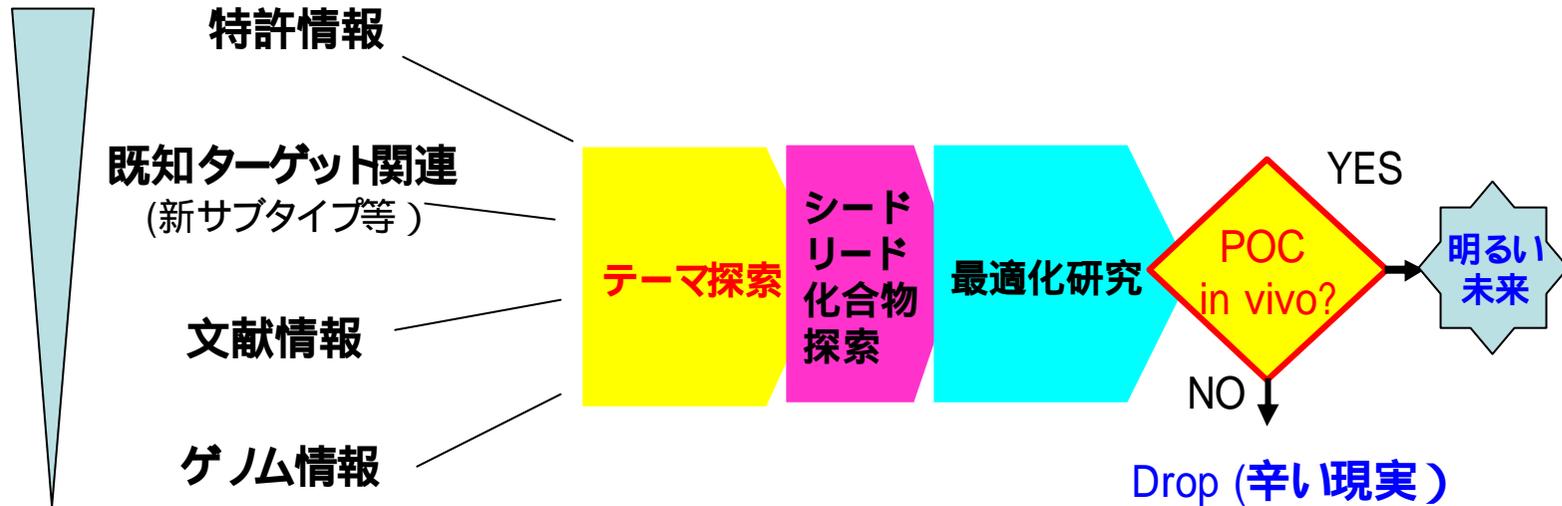
- ✓メルク (世界最強製薬企業) がやっているから信用できる。
- ✓失敗してもメルクが悪い。

創薬テーマ探索における“外れテーマ”リスク

安全を第一にすれば他人の真似が一番良い？

安全性

ただし、世の中そんなに甘くはない



✓ 認可基準が厳しくなり、追撃研究のハードレがアップ

(3番手くらいをキープしないと認可されない?)

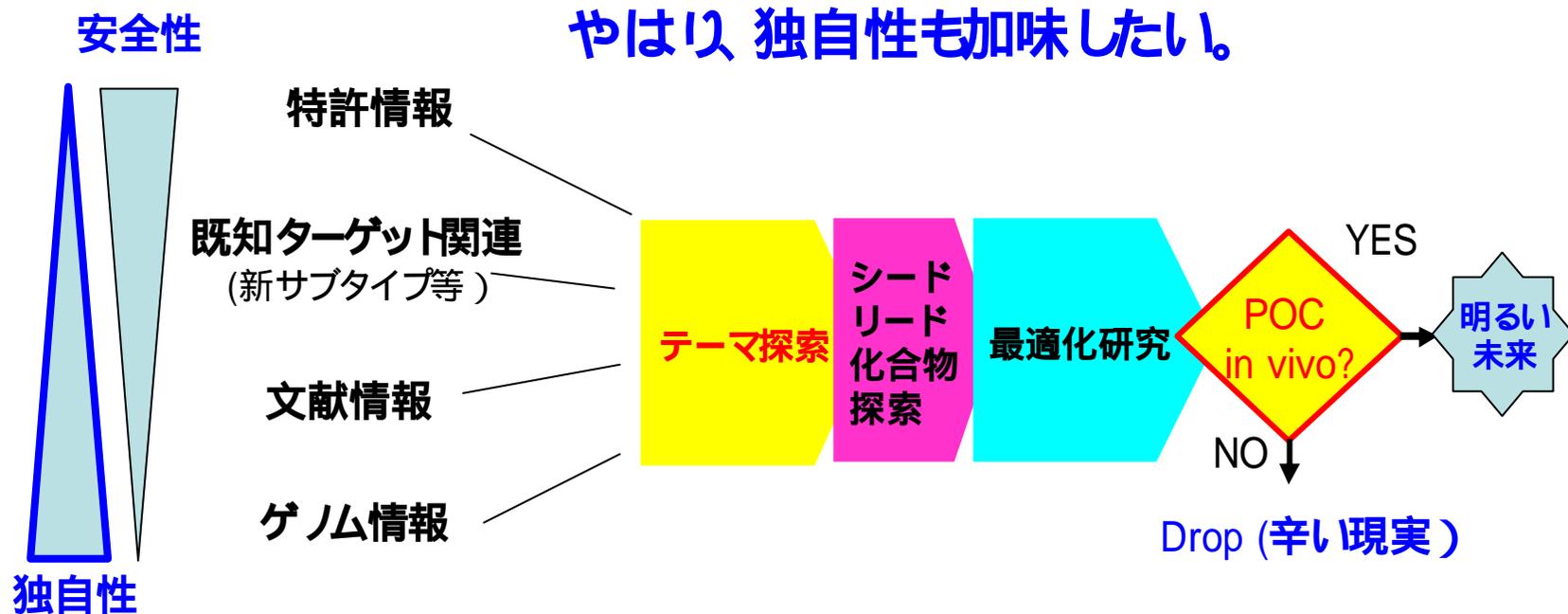
✓ 世界的なテーマ不足の折、世界規模の最適化研究戦争になる

(いつも良いところまで行くが、勝ち残るのは至難の業)

✓ 創薬技術の向上によって、先行企業の囲い込み技術が向上

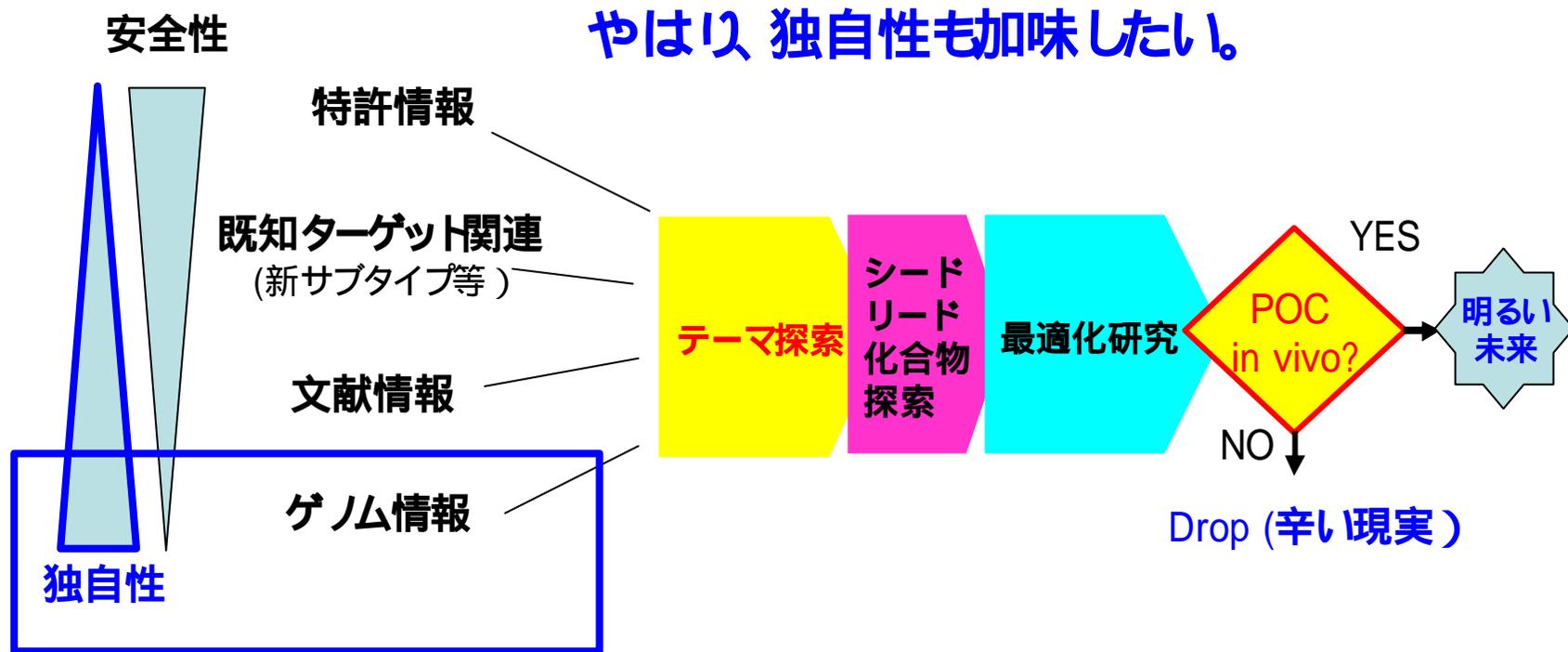
(メガ企業の通った後にはぺんぺん草も生えていない)

創薬テーマ探索における“外れテーマ”リスク



- ✓メルクがやってないテーマこそ、我々でも“薬”に出来る。
- ✓ただし、日本では社内テーマはあまり信用されない。

創薬テーマ探索における“外れテーマ”リスク

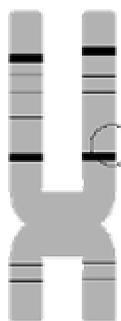


何とかこの部分で安全性の高い創薬テーマを見つけられないか？！

ヒトゲノム計画

人の染色体上の30億ベースペアをすべて読む

1秒1文字解読 30億秒(34,722年)かかる



染色体

DNAの二重らせん構造



DNAの塩基配列

— ATGCCGTGGCA —
— TACGGCACCCT —

G: グアニン
C: シトシン
T: チミン
A: アデニン

塩基

ここまでわかった!! ヒトゲノム

ゲノムが教えてくれる生命の由来
ゲノムとは、地球上の生物のすべてが、ある程度共通なDNAの配列を有している。この共通のDNAの配列を、ヒトゲノムと呼ぶ。

ゲノム: DNA・遺伝子・タンパク質
ゲノムとは、地球上の生物のすべてが、ある程度共通なDNAの配列を有している。この共通のDNAの配列を、ヒトゲノムと呼ぶ。

DNAにかかれた生命の暗号集
あなたを形作る細胞の暗号集。それは、19億文字からなるヒトゲノム(遺伝子)によって決まる。

おじいちゃんも、おばあちゃんも、わたしの中に
おじいちゃんも、おばあちゃんも、わたしの中に。ヒトゲノムは、おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。

アンパ(ワン)より
アンパ(ワン)より。ヒトゲノムは、おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。

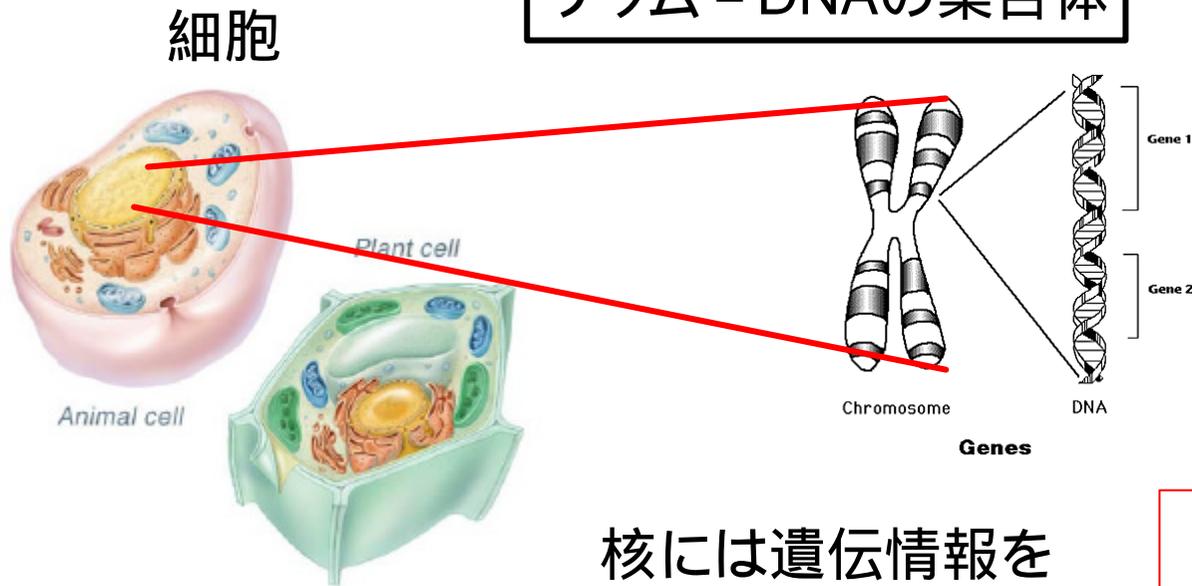
ヒトはヒトゲノム、フグにはフグゲノム
ヒトはヒトゲノム、フグにはフグゲノム。ヒトゲノムは、おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。

ゲノムでできること
ゲノムでできること。ヒトゲノムは、おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。おじいちゃんとおばあちゃんから受け継いだ遺伝子の集合体。

ゲノムって何？

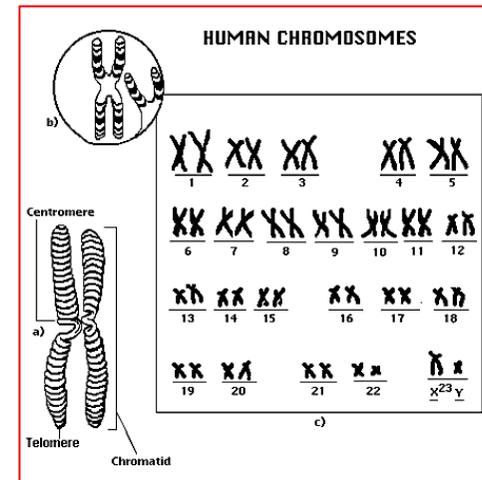
ゲノム = DNAの集合体

染色体はDNAから構成されている



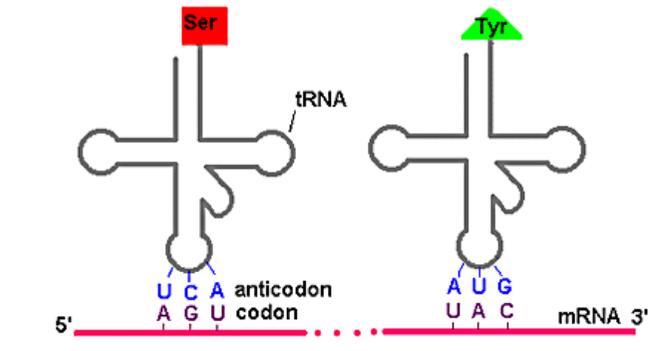
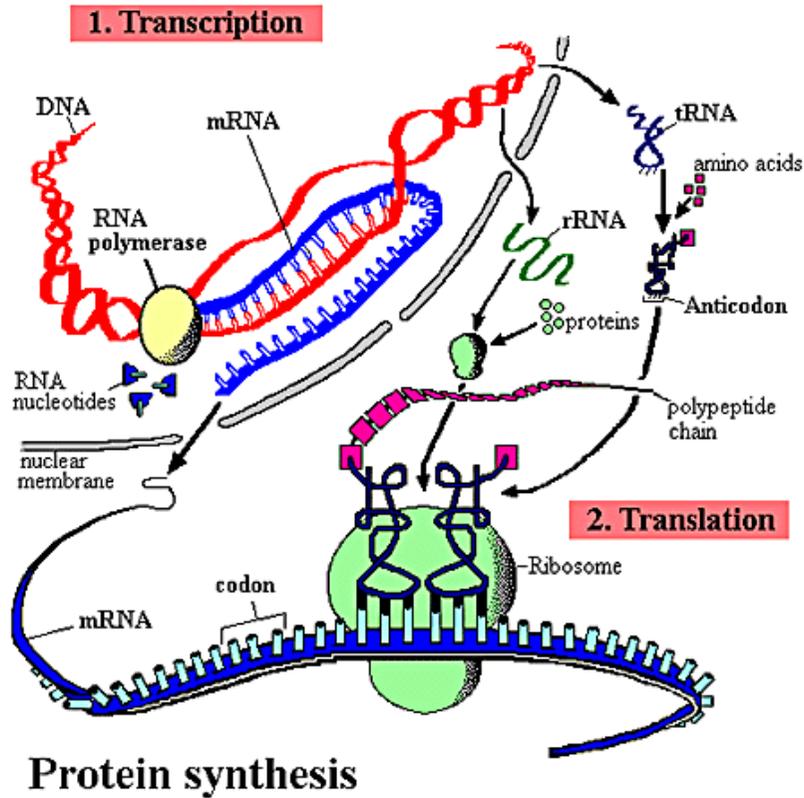
核には遺伝情報を担う染色体がある

ヒトは23組の染色体を持つ
(= ヒトゲノム)



ゲノムって何？

蛋白質はDNA情報のままにアミノ酸を連結させ蛋白質を作る



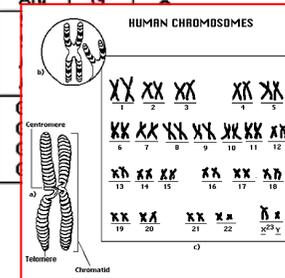
2nd base in codon

	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu	Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP	Cys Cys STOP	U C A G
C	Leu Leu Leu	Pro Pro Pro	His His Gln	Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys		
G	Val Val Val	Ala Ala Ala	Asp Asp Glu		

1st base in codon

3rd base in codon

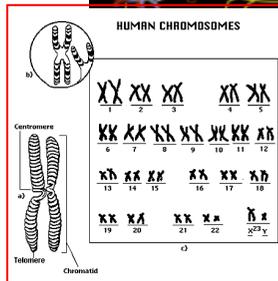
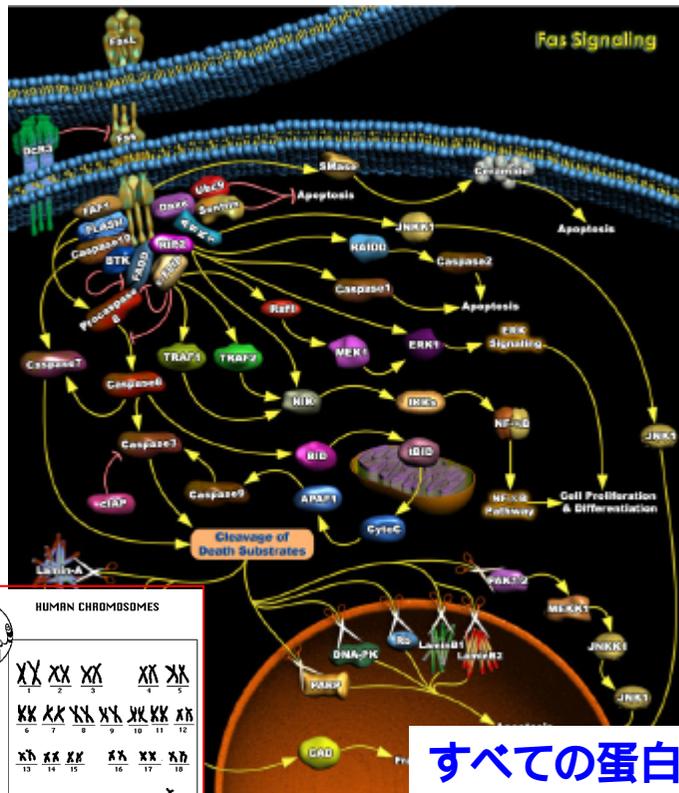
The Genetic Code



ゲノムって何？

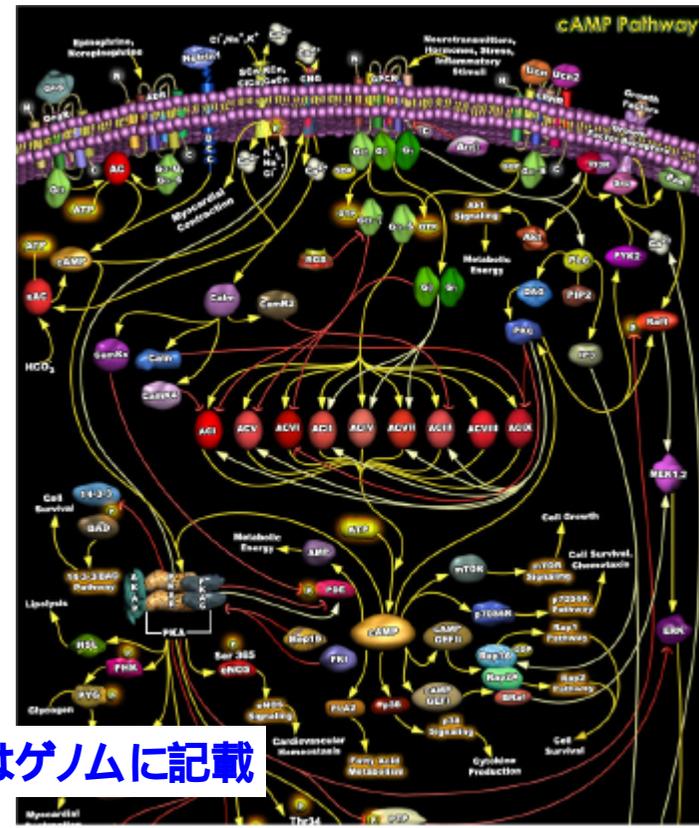
DNA情報からつくられる蛋白質が主に我々の体をコントロール

Fasシグナル



すべての蛋白質情報はゲノムに記載

cAMPシグナル



ゲノムって何？ゲノム解析研究の歴史

ゲノム (Genome=Gene (遺伝子)+-OME (全体の))

基盤技術

1990 ゲノム解析15ヵ年計画開始 (米国)

1995 インフルエンザ菌全ゲノム配列決定

1996 出芽酵母全ゲノム配列決定

1997 **キャピラリー方式の新型シーケンサーの登場**

1998 線虫全ゲノム配列決定、**Celera社発足(ショットガン法)**

本格稼働

2000 ショウジョウバエ全ゲノム配列決定

6月 ヒト全ゲノム配列ドラフト宣言

2001年2月 ヒト全ゲノム配列ドラフト発表

2002年12月 マウス全ゲノム配列決定

2003年4月 ヒト全ゲノム配列決定宣言 (99.99%精度)

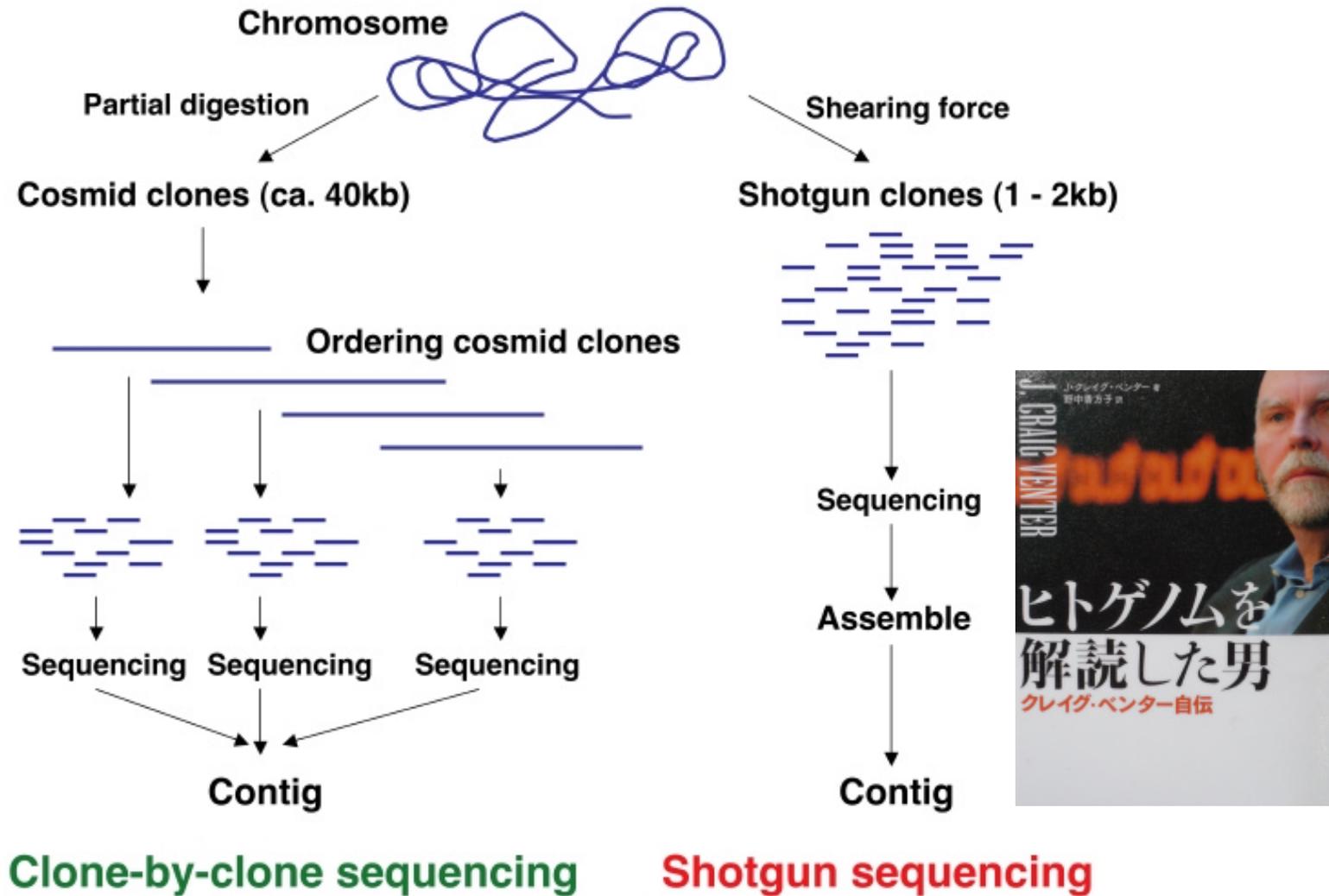
2004年4月 ラット配列決定

2004年6月 *ポストゲノム戦略の発表、具現化*
(GenomeからChemical Genomicsへシフト)

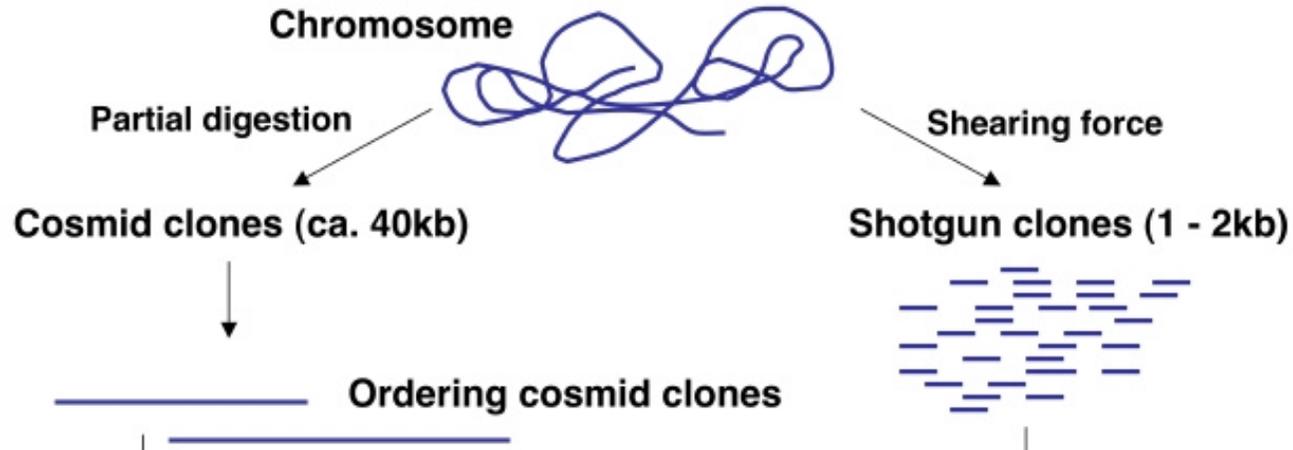
(神原秀記先生、日立)



ヒトゲノム計画を変えたショットガン法とは？



ヒトゲノム計画を変えたショットガン法とは？



	Sequence
Original	AGCATGCTGCAGTCATGCTTAGGCTA
First shotgun sequence	AGCATGCTGCAGTCATGCT----- -----TAGGCTA
Second shotgun sequence	AGCATG----- -----CTGCAGTCATGCTTAGGCTA
Reconstruction	AGCATGCTGCAGTCATGCTTAGGCTA
Clone-by-clone sequencing	Shotgun sequencing

ゲノムって何？ゲノム解析研究の歴史

ゲノム (Genome=Gene (遺伝子)+-OME (全体の))

基盤技術

- 1990 ゲノム解析15ヵ年計画開始 (米国)
- 1995 インフルエンザ菌全ゲノム配列決定
- 1996 出芽酵母全ゲノム配列決定
- 1997 **キャピラリー方式の新型シーケンサーの登場**
- 1998 線虫全ゲノム配列決定、**Celera社発足(ショットガン法)**

本格稼働

- 2000 ショウジョウバエ全ゲノム配列決定
- 6月 ヒト全ゲノム配列ドラフト宣言
- 2001年2月 ヒト全ゲノム配列ドラフト発表
- 2002年12月 マウス全ゲノム配列決定



2003年4月 ヒト全ゲノム配列決定宣言 (99.99%精度)

クリントン大統領

2004年4月 ラット配列決定

ベンダー博士
(セセラ社)

コリンズ博士
(human genome PJ)

2004年6月 **ポストゲノム戦略の発表、具現化**
(GenomeからChemical Genomicsへシフト)

ゲノム情報はwebで簡単に検索可能

NCBI(米国)

The screenshot shows the NCBI Entrez search engine homepage. At the top, there is a search bar with the text "Search across databases" and buttons for "GO", "Clear", and "Help". Below the search bar, there is a "Welcome to the Entrez cross-database search page" section. This section contains a grid of database icons and names, including PubMed, PubMed Central, Site Search, RefSeq, ESI, GSS, Protein, GenBank, Taxonomy, SNP, dMAN, Gene, NIA, BioSystems, HomoloGene, and GEO. The interface is clean and organized, with a navigation menu at the top and a search bar at the bottom.

ExpASy(欧州)

The screenshot shows the ExpASy Proteomics Server homepage. At the top, there is a search bar with the text "Search: ExpASy web site" and buttons for "Go" and "Clear". Below the search bar, there is a header section with the text "ExpASy Proteomics Server" and a navigation menu with links for "Databases", "Tools", "Services", "Mirrors", "About", and "Contact". The main content area features a large red banner with the SIB logo and the text "The ExpASy (Expert Protein Analysis System) proteomics server of the Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) is dedicated to the analysis of protein sequences and structures as well as 2-D PAGE (Disclaimer / References / Linking to ExpASy)".

Databases

UniProtKB, PROSITE, HAMAP, SwissVar, ViralZone, SWISS-MODEL Repository, SWISS-2DPAGE, World-2DPAGE Repository, MAPEGI-DB, ENZYME, GlycoSuiteDB, UniPathway
[details] [full list]

Education & services

Downloads, Protein Spotlight, Protéines à la «Una», e-proxemis, Bioinformatics core facility for Proteomics
[full list]

Tools & Software

Proteomics tools, Blast, ScanProsite, Melanie, MSight, Make2D-DB, SWISS-MODEL, Swiss-PdbViewer
[full list]

Documentation

What's New?, E-mail alerts, UniProtKB documentation, How to link to ExpASy, Advanced search
[full list]

Latest News

World-2DPAGE - Mar 26, 2010
New data uploaded into the [World-2DPAGE Repository](#) and new database linked from the [World-2DPAGE Portal](#). All together, 122 maps for 17 species are currently available and queryable from a single interface. [\[more\]](#)

Protein Spotlight - Mar 23, 2010 [love at first smell](#)
The making of life is demanding. Take any form from fungus to bacteria, and plants to humans the creation of progeny does not just happen. It takes a lot of molecular dialogue to divide *E. coli* to two... [\[more\]](#)

[\[more news\]](#) [\[SIB news\]](#)

モデル生物、人のゲノム概略

	ゲノムサイズ (Mb)	遺伝子総数	全ゲノム決定時期
原核生物			
インフルエンザ菌	1.8	1743	1995年に完了
マイコプラズマ	0.58	470	1995年に完了
枯草菌	4.2	4000	1997年に完了
大腸菌	4.7	4000	1996年に完了
藍藻	3.5	2800	1996年に完了
真核生物			
出芽酵母	13.5	6200	1996年に完了
線虫	100	20000	1998年に完了
シロイヌナズナ	100	15000-20000	2000年に完了
ショウジョウバエ	180	12000-16000	2000年に完了
マウス	2,600	40000?	2001年にドラフト完了
人	2,900	20000弱?	2000年6月にドラフト完了
ラット	2,750		2004年4月(Science, 1 April)

(「バイオインフォマティクスの実際」(講談社2003))

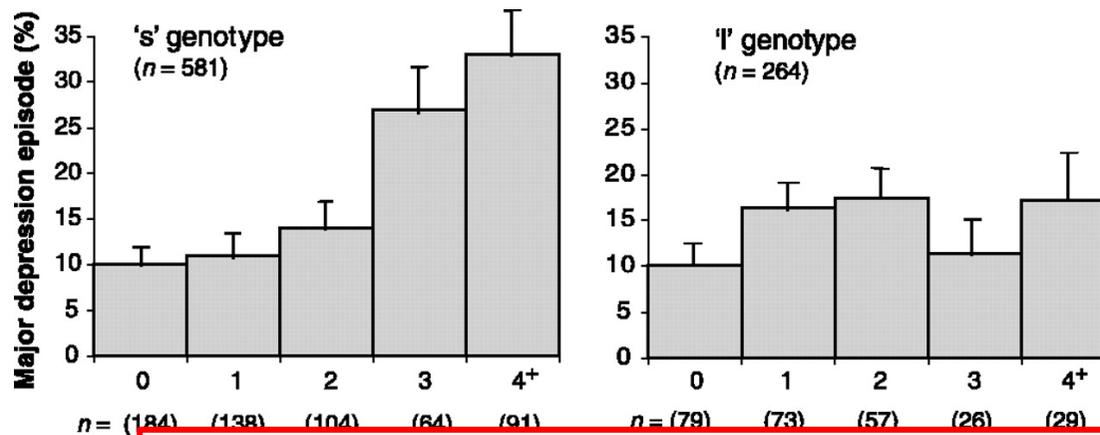
どうしてゲノム創薬？

遺伝子のタイプに違い うつ病発症率で差を確認

神経伝達物質の一種、セロトニンのレベルを調節する5HTTという遺伝子があるが。この遺伝子の調整領域には短いタイプと長いタイプがあり、人間はこの遺伝子を通常2個持つ。調査はニュージーランドに住む21歳から26歳までの847人を対象に実施。15%が過去5年間に失業、離婚、離別など4つ以上の大きなストレス要因を経験していた。

これらの人に絞って遺伝子の違いを調べると、2つとも長いタイプの5HTTを持つ人がうつ病になる率は17%だったのに対し、短いタイプを1つか2つ持つ人の発症率は33%と高かった。

Science 301, 386(2003)



遺伝的要因は人の性格にも多大な影響？！

ゲノム (遺伝子) 解析からどうして新規創薬ターゲット?

ヒトは予想以上に遺伝子影響を強く受けている

	一卵性双子	二卵性双子
身長	95	52
知能指数 (IQ)	90	60
先天性股関節脱臼	41	3
精神遅滞 (IQ < 50)	60	3
躁うつ病	70	15
老人性痴呆症	42	5
糖尿病 Ⅰ型	30~40	6
Ⅱ型	100	10
高血圧	30	10
アトピー	50	4
癌	17	11

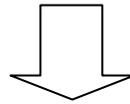
一致率 (%)

遺伝的要因は人の性格にも多大な影響?!

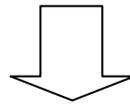
Connor and Ferguson-Smith, 1993の一部

まとめ :ゲノム創薬

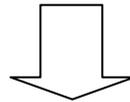
人の体は蛋白質が中心になり機能している (一部RNA, 脂質等も)



すべての蛋白質の構造 (1次配列) は遺伝子に書かれている



すべての病気の原因 & 創薬目標は遺伝子のどこかにヒントがある



すべての遺伝子 (= ゲノム) をベースにした創薬へ
(2003年 4月にヒトゲノム配列決定宣言(99.99%精度))

(従来の遺伝子解析)

同一家系での遺伝病 ⇨ 丹念な原因遺伝子探索 (長期間!)

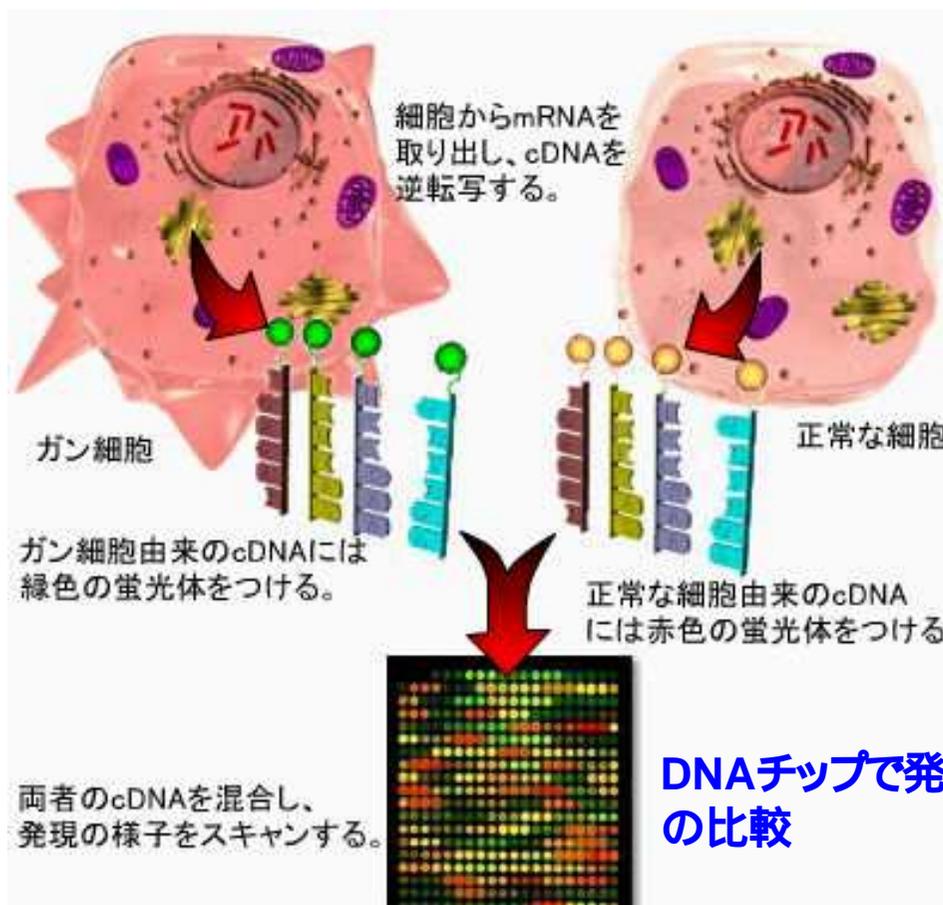
ゲノム創薬の例 1 遺伝子比較 (DNAチップ)

正常組織

病態組織

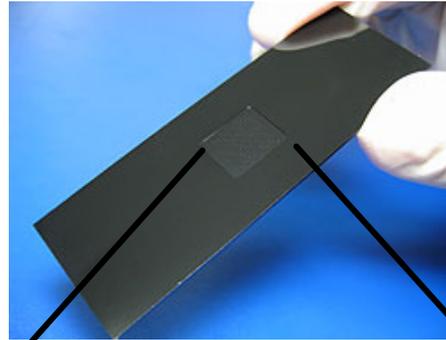
mRNA抽出

mRNA抽出

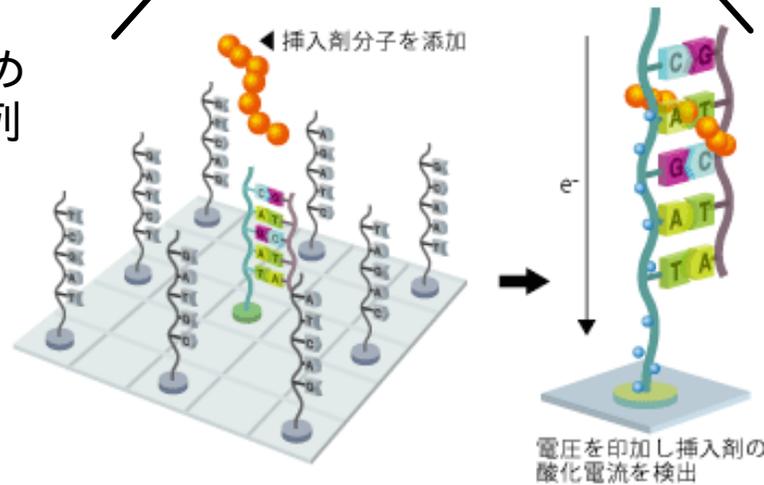


違いのある遺伝子が病気の原因？！

ゲノム創薬の例 1 :DNAチップの簡単な原理



チップ上に予め
対象遺伝子配列



相補的遺伝子が
あれば光る！

簡単に何千という遺伝子比較が可能！

ゲノム創薬の例2:プロテオーム(蛋白質比較)

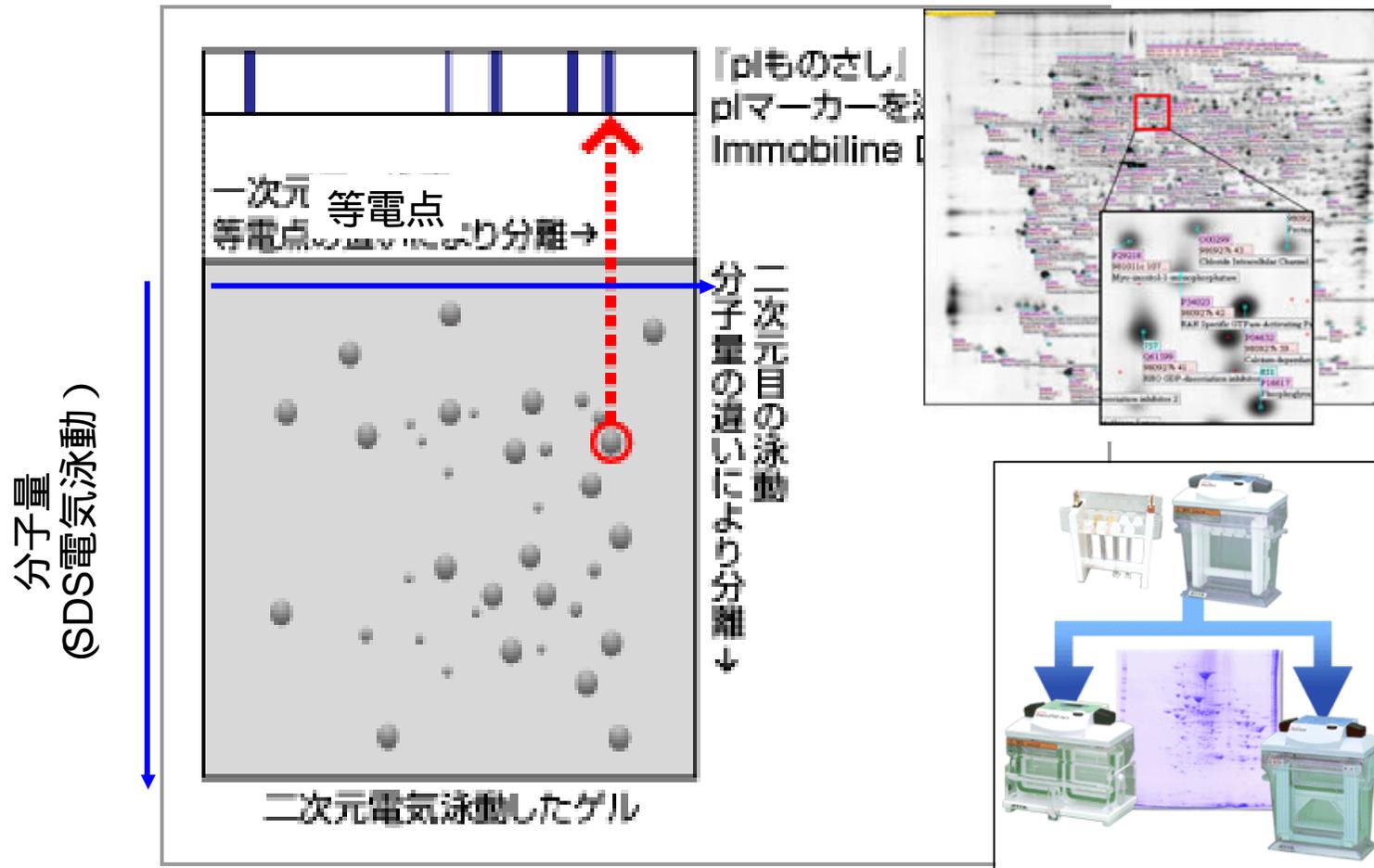
正常組織

病態組織



蛋白質の変化を直接観測可能！

ゲノム創薬の例2:プロテオーム(2D)とは



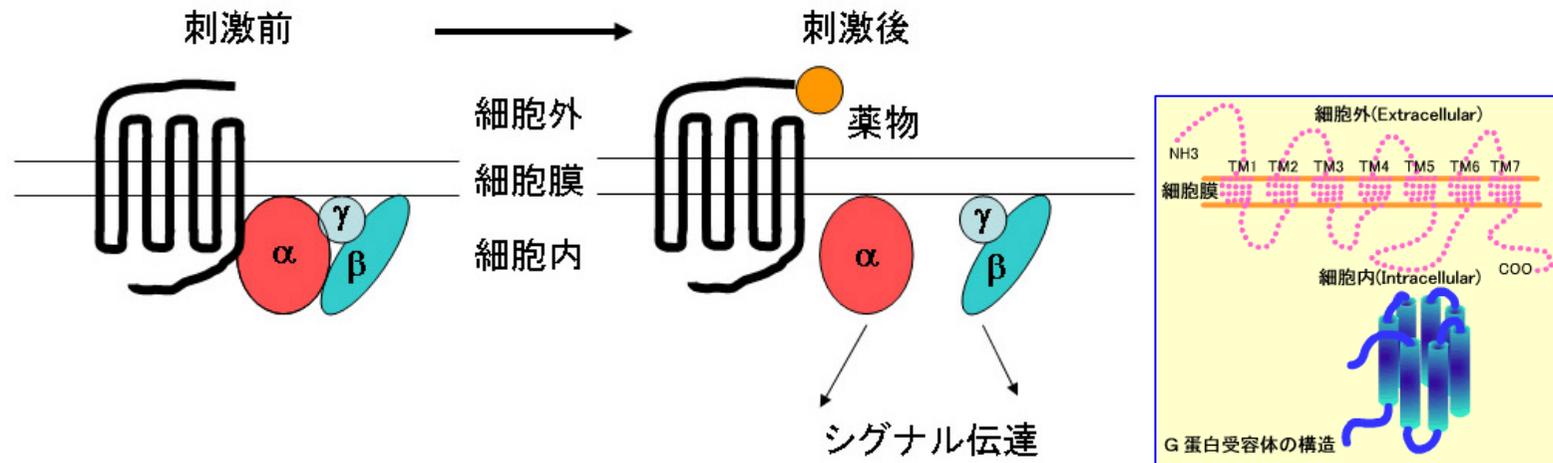
2種類の電気泳動 (等電点と分子重量)で全蛋白質を解析する

ゲノム創薬の例 3 : Bioinformatics

(コンピュータによる遺伝子比較)

既知創薬ターゲットにおけるGPCR

ムスカリン性アセチルコリン受容体
アデノシン受容体、アドレナリン受容体
ドーパミン受容体、ヒスタミン受容体
その他



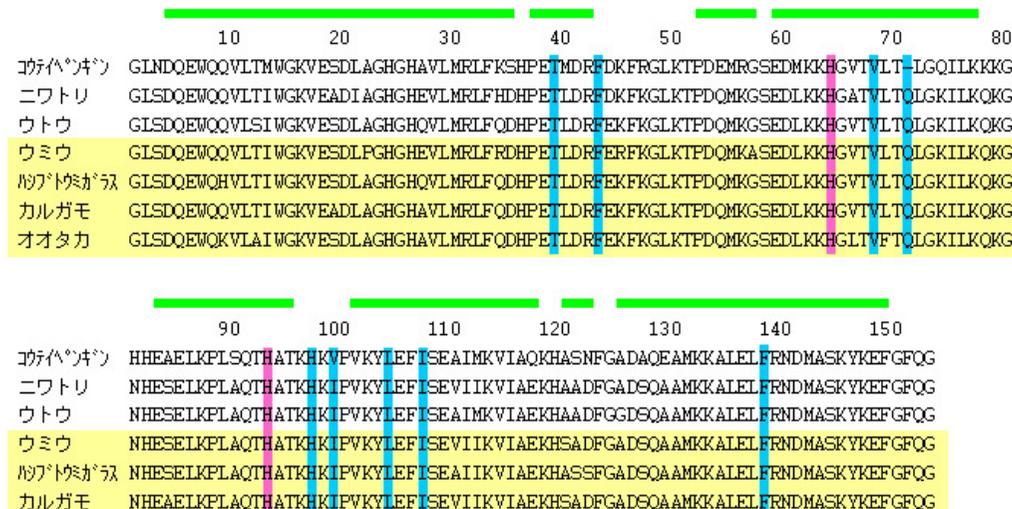
市場売り上げのランキングの20位のうち13品目がGPCR関連

ゲノム創薬の例 3 :Bioinformatics (バイオインフォマティクス) (コンピュータによる遺伝子比較)

既知創薬ターゲットにおけるGPCR

全ゲノム情報からGPCR蛋白質と思われる遺伝子は新規創薬ターゲット?

同定されているGPCR遺伝子数 :7-800遺伝子程度
リガント既知GPCR遺伝子数 約 250程度



コンピュータを用い、全自動でゲノムにあるGPCRを網羅

ゲノム創薬のおもな技術トピックス

バイオインフォマティクス

ゲノム情報 (DNA配列)

	10	20	30	40	50	60	70	80
ニハバシロウ	GLIEGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				
ニフトリ	GLISGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				
ウイトウ	GLISGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				
ウラウウ	GLISGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				
アブトウ	GLISGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				
カムケモ	GLISGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				
オオシカ	GLISGGRVLTINAGQESDC	AGGAAVLRKLFQME	PLIIGGDFPCLKTFPQMGSGE	LSGATLGGKLLKGG				

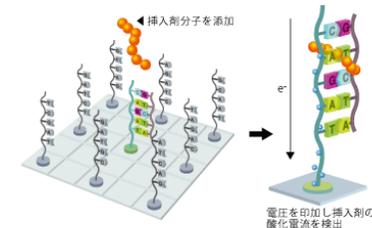
	90	100	110	120	130	140	150
ニハバシロウ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	
ニフトリ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	
ウイトウ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	
ウラウウ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	
アブトウ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	
カムケモ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	
オオシカ	HEKELFLPACATNTHD	LVYVTEFSEKIDVYI	NRKADFGADGCA	MSQALIE	PSQ	NAQRVYRFGCG	

mRNA

DNAチップ

蛋白質

プロテオーム



▲電流検出方式*
*日、米、欧特許取得済み (P2573443、USP5776672、USP5972692、EP0478319)

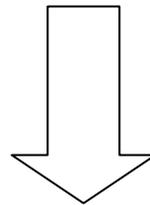
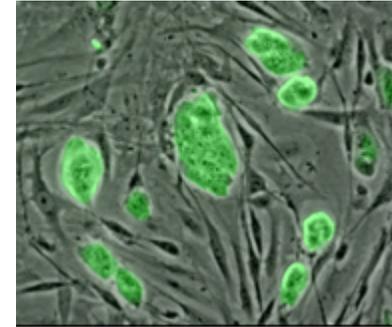


中心仮説

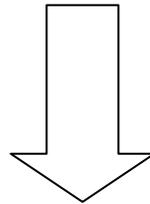
似ている蛋白質は似た働き?
病人と健常人で異なるものが病気の原因?

(おまけ) iPSって何？

ES細胞 (Embryonic stem cells)



すべての臓器になれる
(再生医療になる)

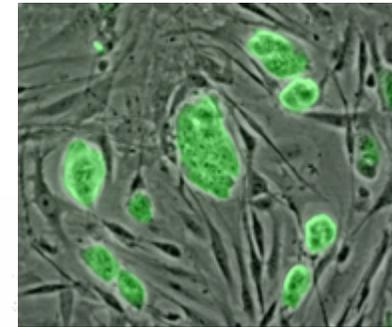
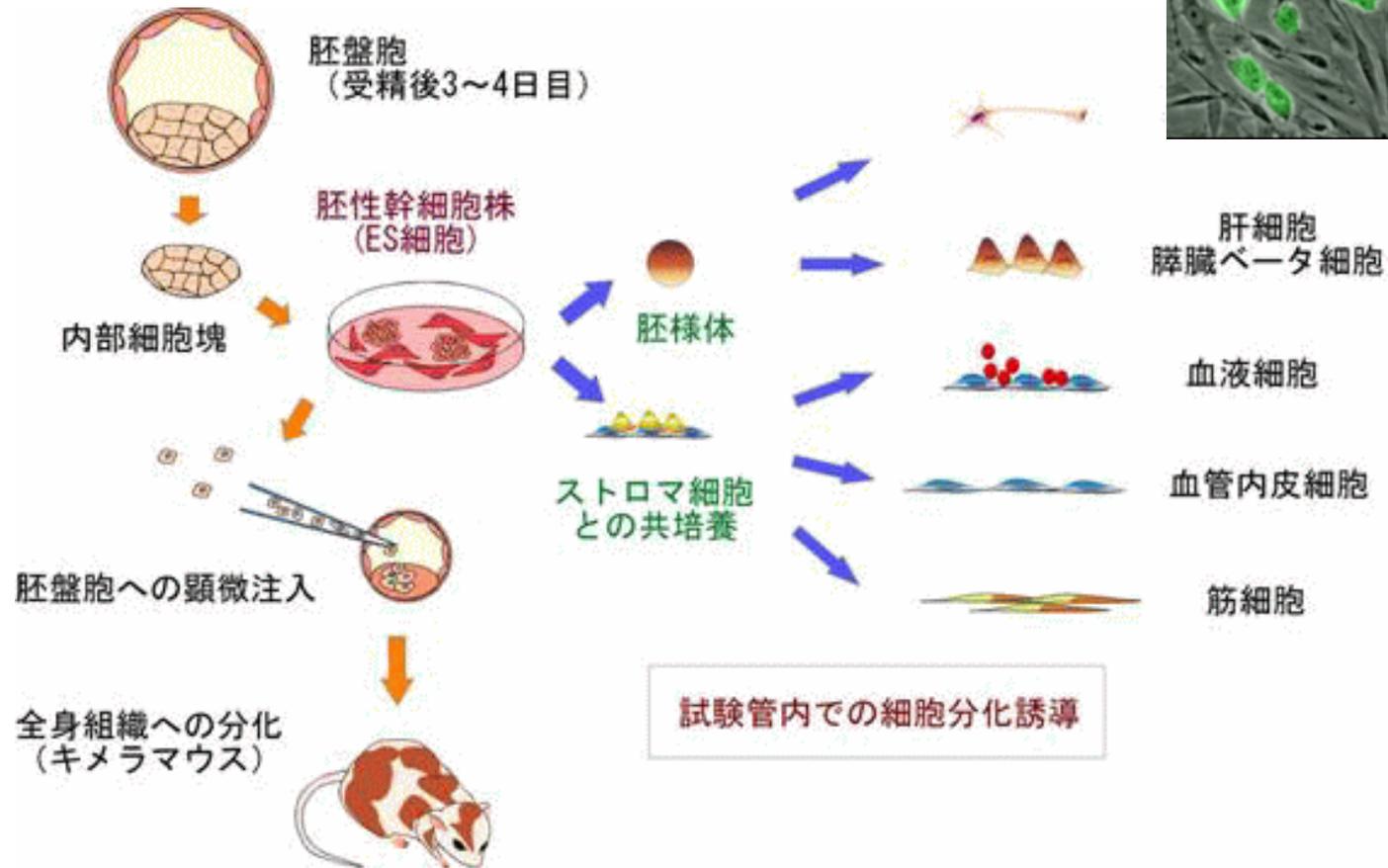


臓器移植が不要に
(自分の細胞が原料)

問題点: 女性の卵細胞を原料に受精卵から得る

(おまけ) iPSって何？

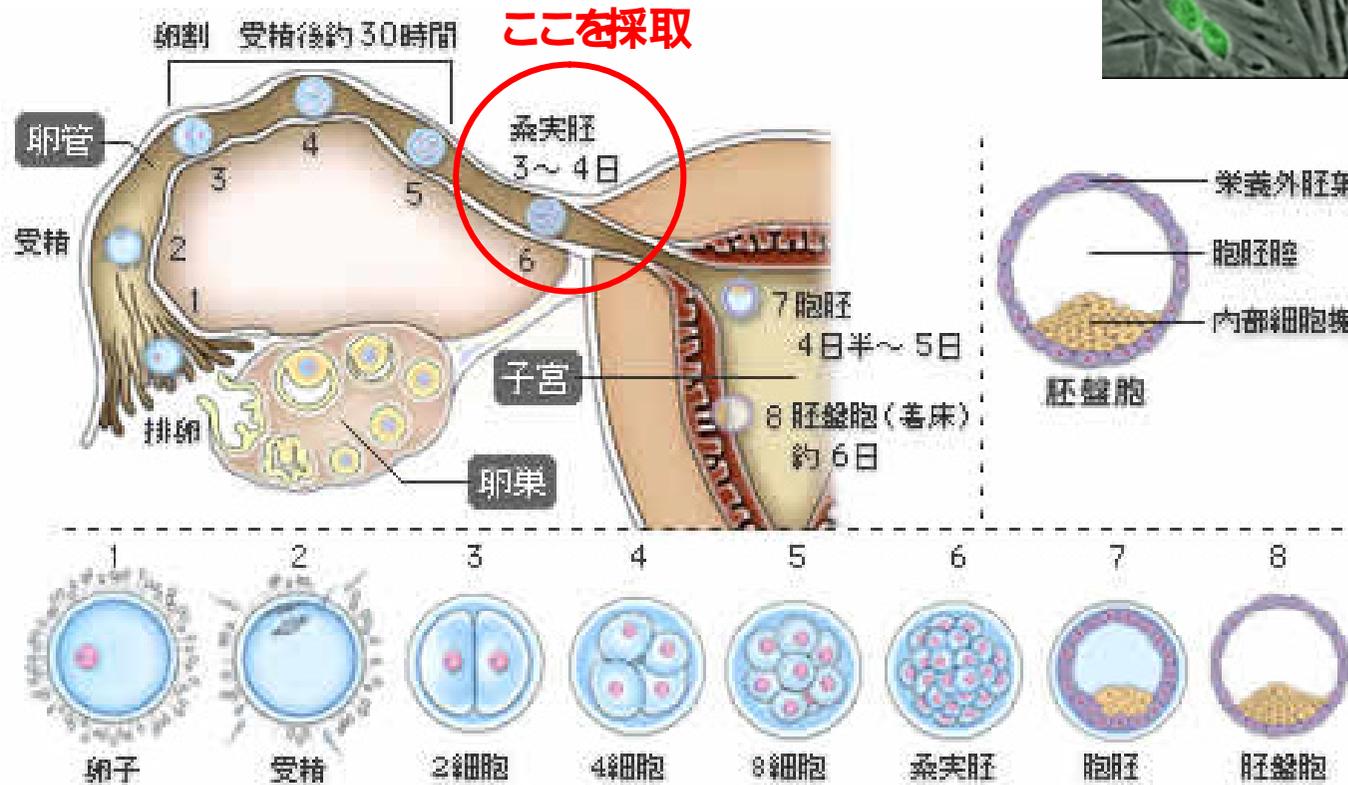
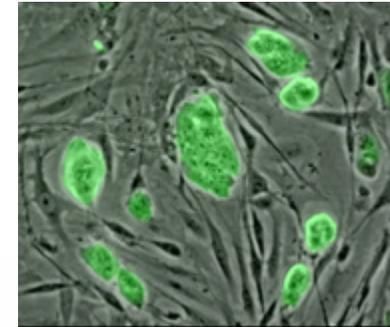
ES細胞 (Embryonic stem cells)



問題点: 女性の卵細胞を原料に受精卵から得る

(おまけ) iPSって何？

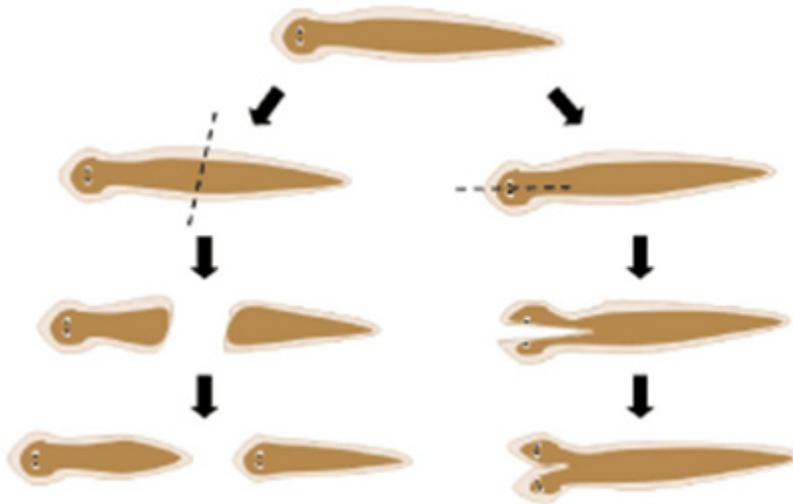
E S細胞 (Embryonic stem cells) 取得法？



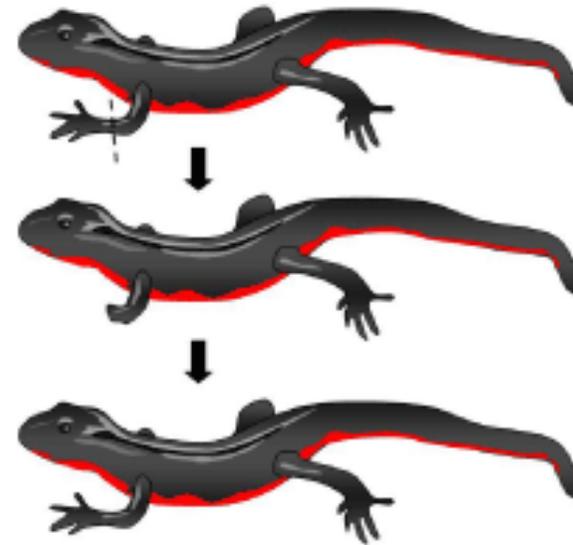
問題点:女性の卵細胞を原料に受精卵から得る

再生能力って？ (ES細胞からの再生)

プラナリアは2つに切ると2匹になる
(完全再生)



高等動物イモリ片手が生えてくる

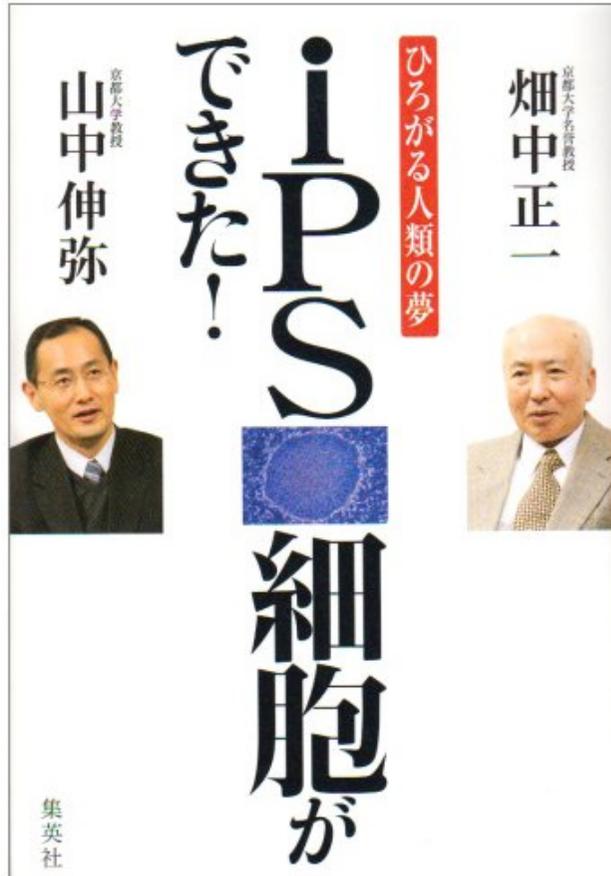


ヒトは？

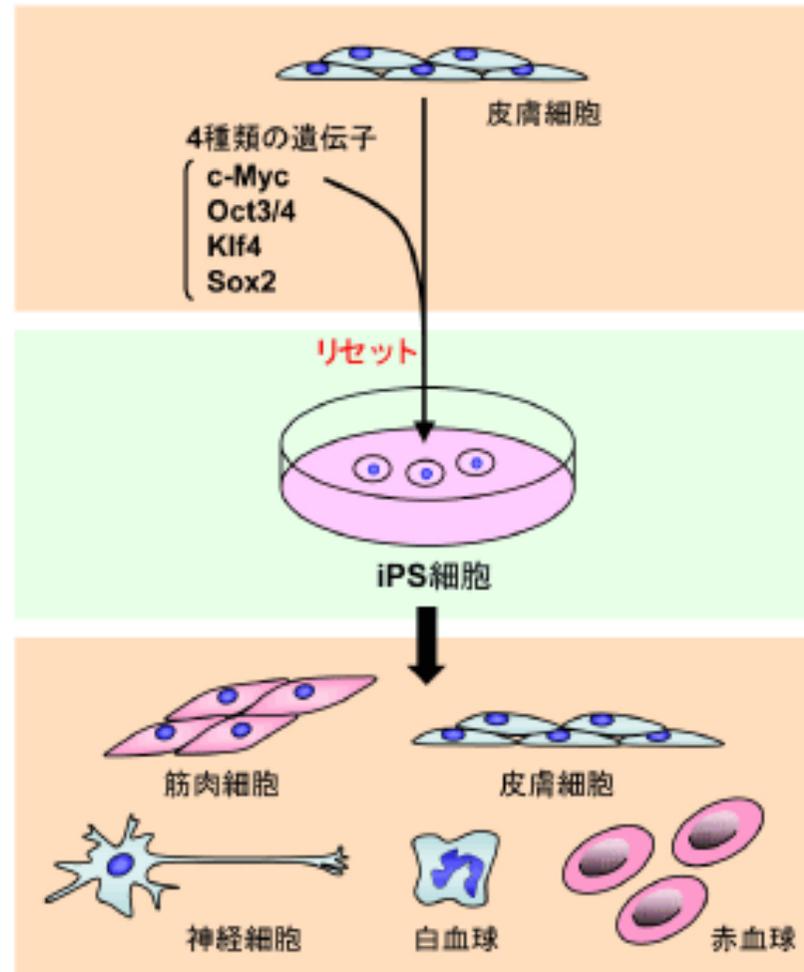
髪の毛
つめ
切り傷
骨折後の治癒

(おまけ) iPSって何？

どうして、iPSはそんなに騒がれる？

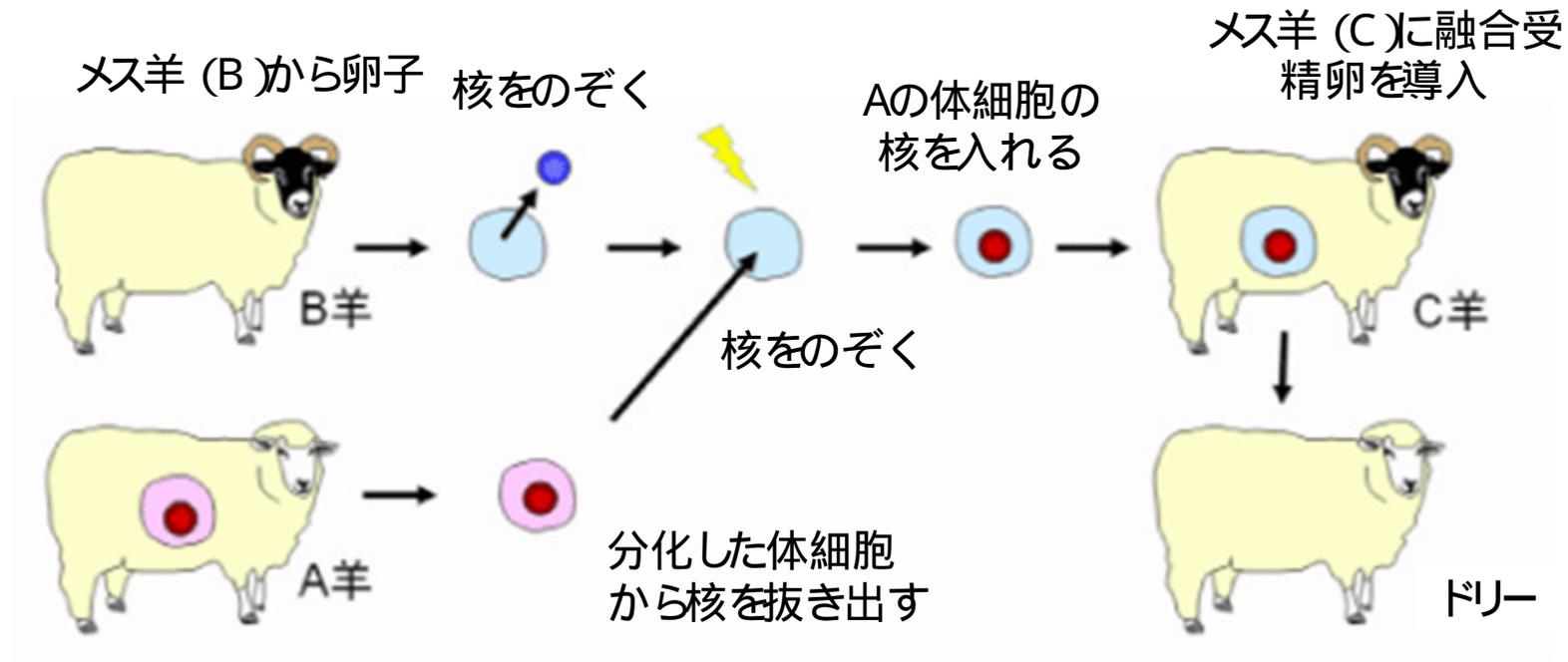


自分の細胞 (皮膚由来の細胞)



iPS細胞発見の夜明け

ドリーの誕生は哺乳類でも可能性を示唆



メス羊 (A) から乳腺細胞

体細胞 (A) から取得した染色体 (核にある) をもつ、新しい娘 (ドリー) が生まれた (ドリーとメス羊 A は理論上 100% 同じゲノムを持つ)

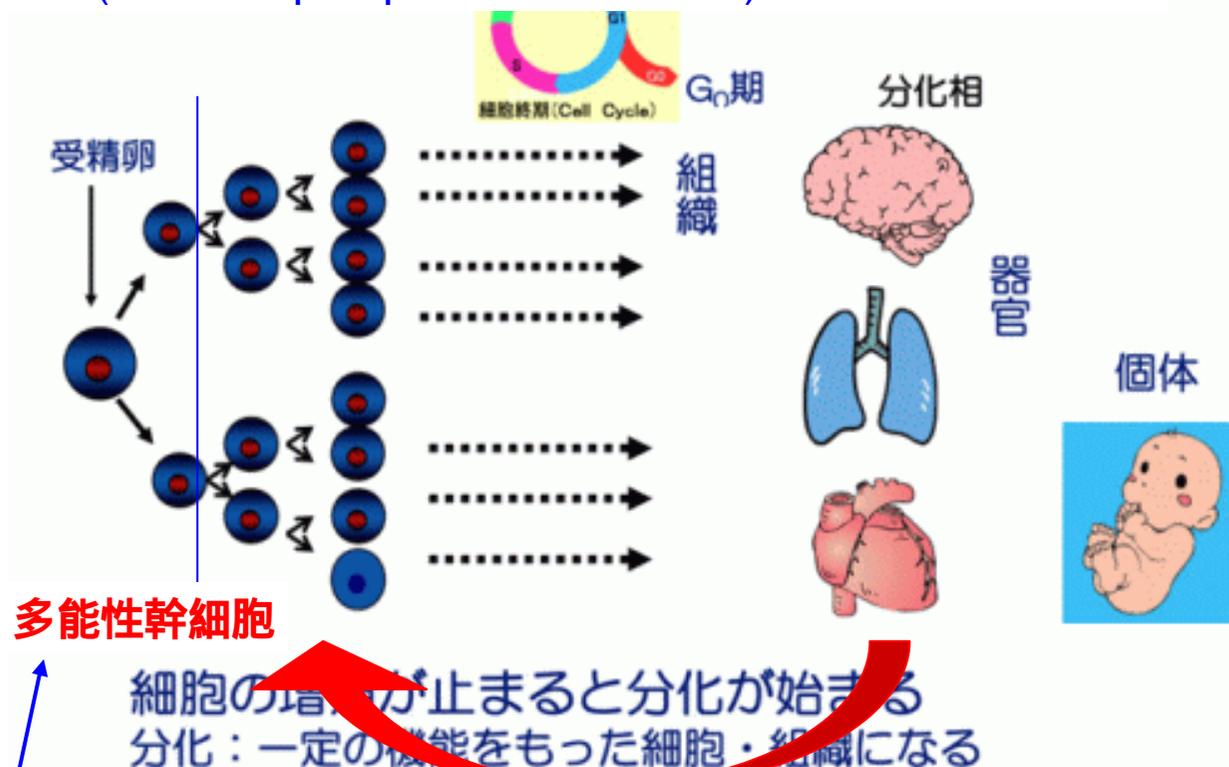
問題点 : メス (B) の生まれるはずだった子供の犠牲 !

再生能力って？ (iPSって何)

分化

逆向きの制御は可能

iPS(Induced pluripotent stem cells):人工多能性幹細胞



多能性幹細胞

細胞の増殖が止まると分化が始まる
分化：一定の機能をもった細胞・組織になる

ES細胞のようなもの

人為的に (遺伝子導入)

iPSは再生医療より 創薬研究に福

音? 自分の細胞 (皮膚由来の細胞)

どうして、iPSはそんなに騒がれる?

