

遺伝子診断とゲノム創薬

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻臨床薬学講座

薬物治療学

塚元 和弘

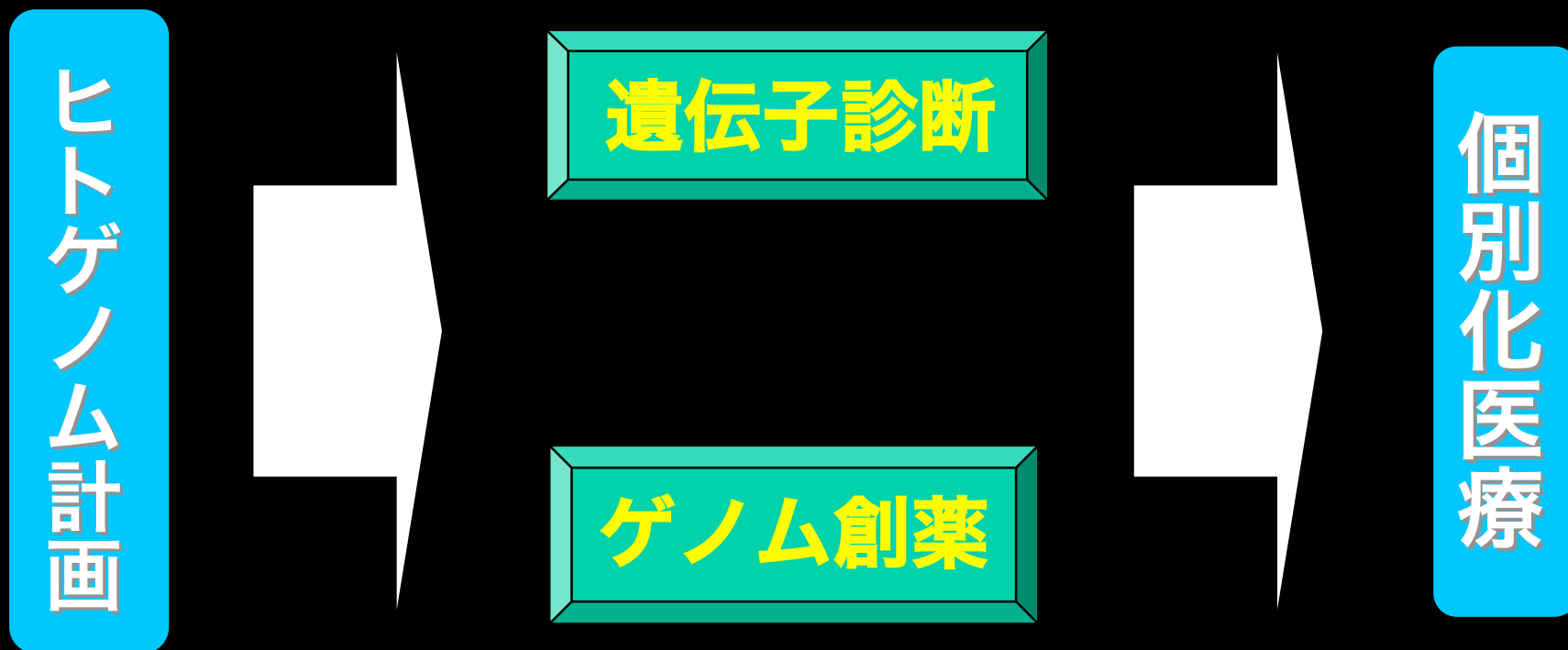
21世紀の医療

- ・ ゲノム医療
- ・ 再生医療
- ・ 予防医療

ゲノム医療のキーワード

- ・ ヒトゲノム計画
- ・ 遺伝子診断
- ・ ゲノム創薬
- ・ 個別化医療

ゲノム医療の関連図



ゲノム

遺伝子の総体であり、生命の設計図と
いうべき生物の全遺伝情報が書き込ま
れている一セットをいう。

配偶子（精子や卵子）がもつ遺伝情報

遺伝子の概略

- 約10~20万個の機能する蛋白質が存在する。
- 約3万5000個の遺伝子が存在する。
- 一遺伝子・一蛋白質の概念が崩壊した。
- 父方と母方由来の2つの遺伝子が存在し,
どちらか一方の遺伝子しか発現していない

ヒトゲノム計画の結果

- 3×10^9 塩基対の全塩基配列が決定された。
 - 2003年4月で99%
- 約35,000個の遺伝子を単離する。
 - 約30,000個の遺伝子が単離
- 全人類は99.9%の共通した遺伝情報をもつ。
- 人類とチンパンジーの違いはたったの1%。
- **ポスト・ゲノム研究**
 - 遺伝子の機能解析
 - 疾患の原因遺伝子の同定
 - IT技術の活用

多因子疾患

複数の遺伝因子と環境因子が相互に関与して発病する疾患群をいう。

- 多数の原因遺伝子が存在する。
- 原因遺伝子の変異だけでは発病しない。

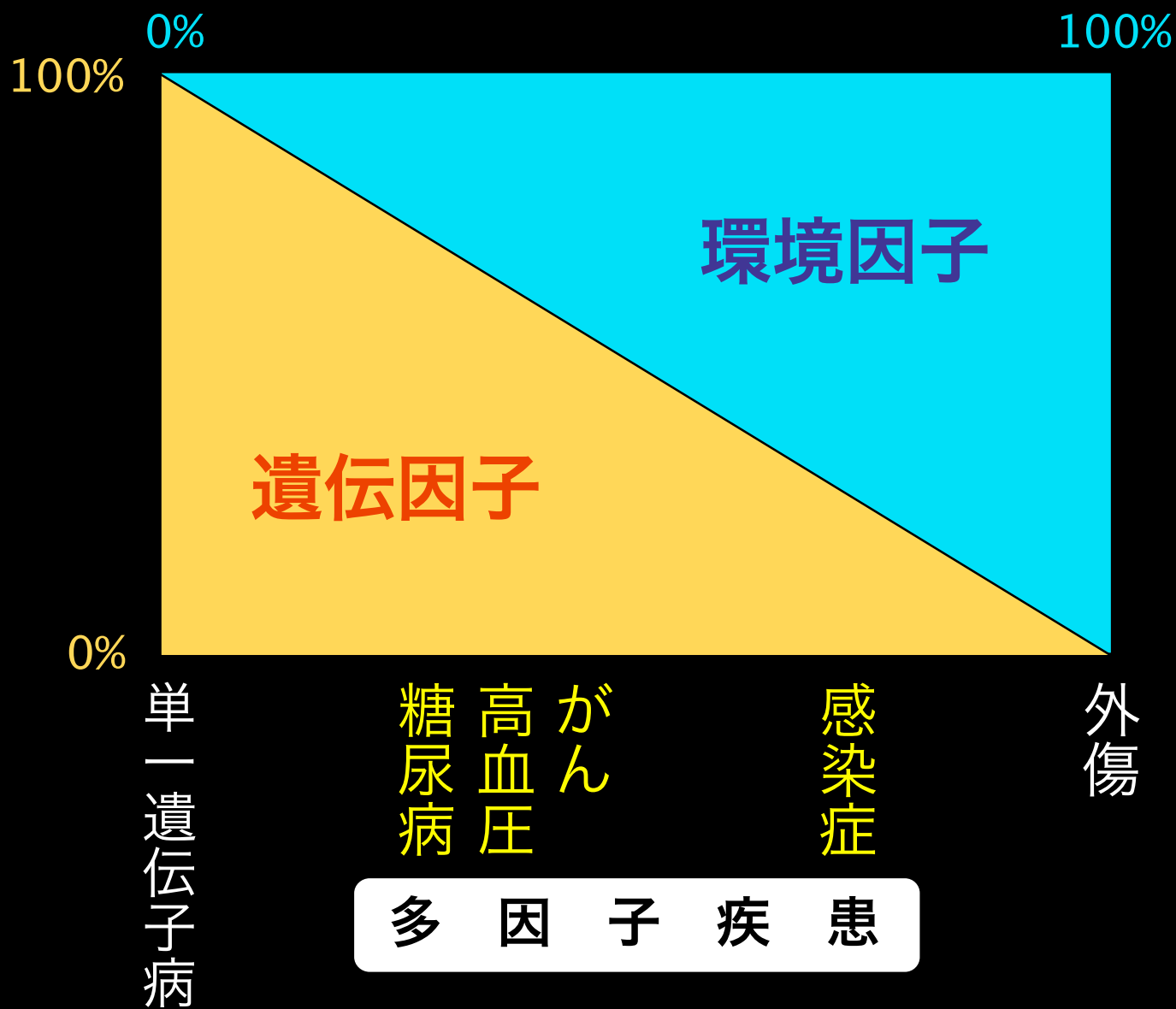
高血圧
がん

糖尿病
脳卒中

高脂血症
骨粗鬆症

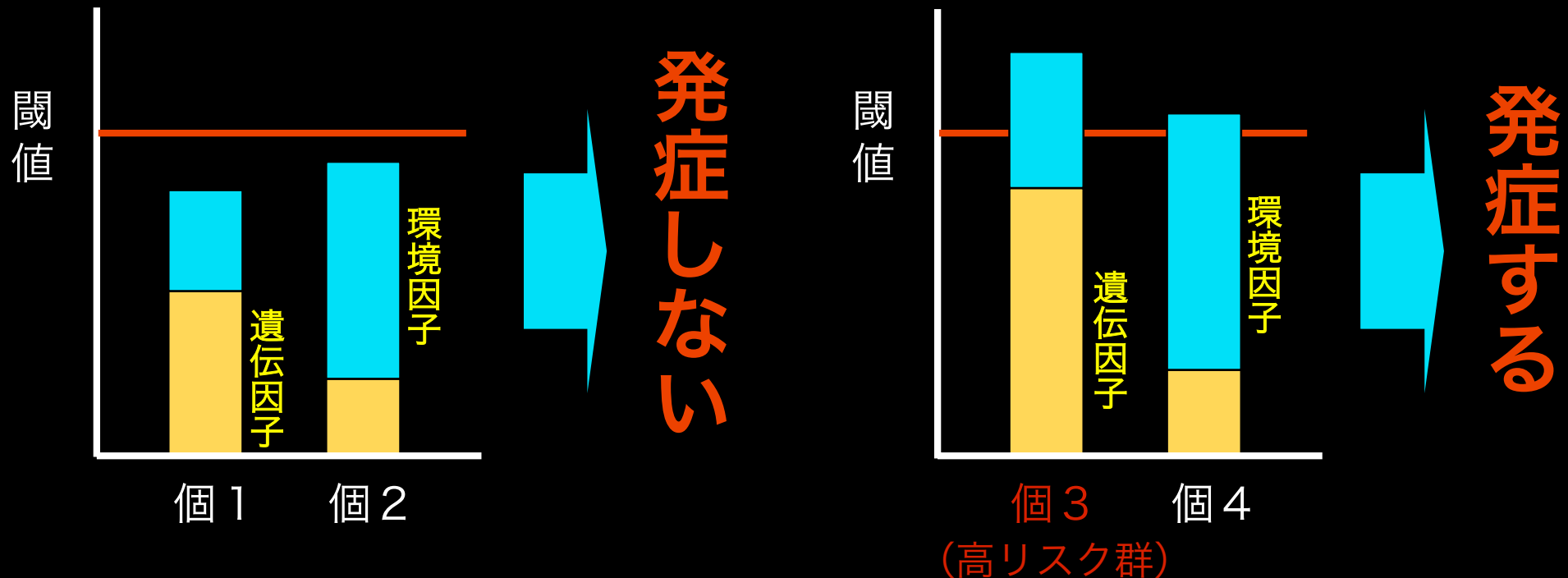
(生活習慣病はすべて含まれる)

単一遺伝子病と多因子疾患



発症の閾値

遺伝因子と環境因子の総和が病気の
閾値を超えたときに発症する



遺 伝 因 子

病気のなりやすさが遺伝する
病気が遺伝するのではない。

(原因遺伝子の変異や周辺の遺伝子多型を意味する)

自閉症
てんかん
精神分裂病
アルツハイマー病
がん
高血圧
消化性潰瘍
慢性関節リウマチ

性格
記憶力
神経質
外向性
言語認識
絶対音感

遺 伝 子 診 断

被検者のDNAやRNAを用いて
疾患の原因遺伝子や関連遺伝子の
遺伝子変異を調べること



- ・ 診断
- ・ 発病時期の予測
- ・ 治療薬の選択
- ・ 副作用の出現予測
- ・ 分類
- ・ 重症度の予測
- ・ 治療効果の予測
- ・ 予後判定

抗がん剤の投与前診断 (1)

遺伝子変異から治療効果を予測する。

例) β -tubulin — Taxol

肺がん細胞の β -tubulin異常とTaxolの効果

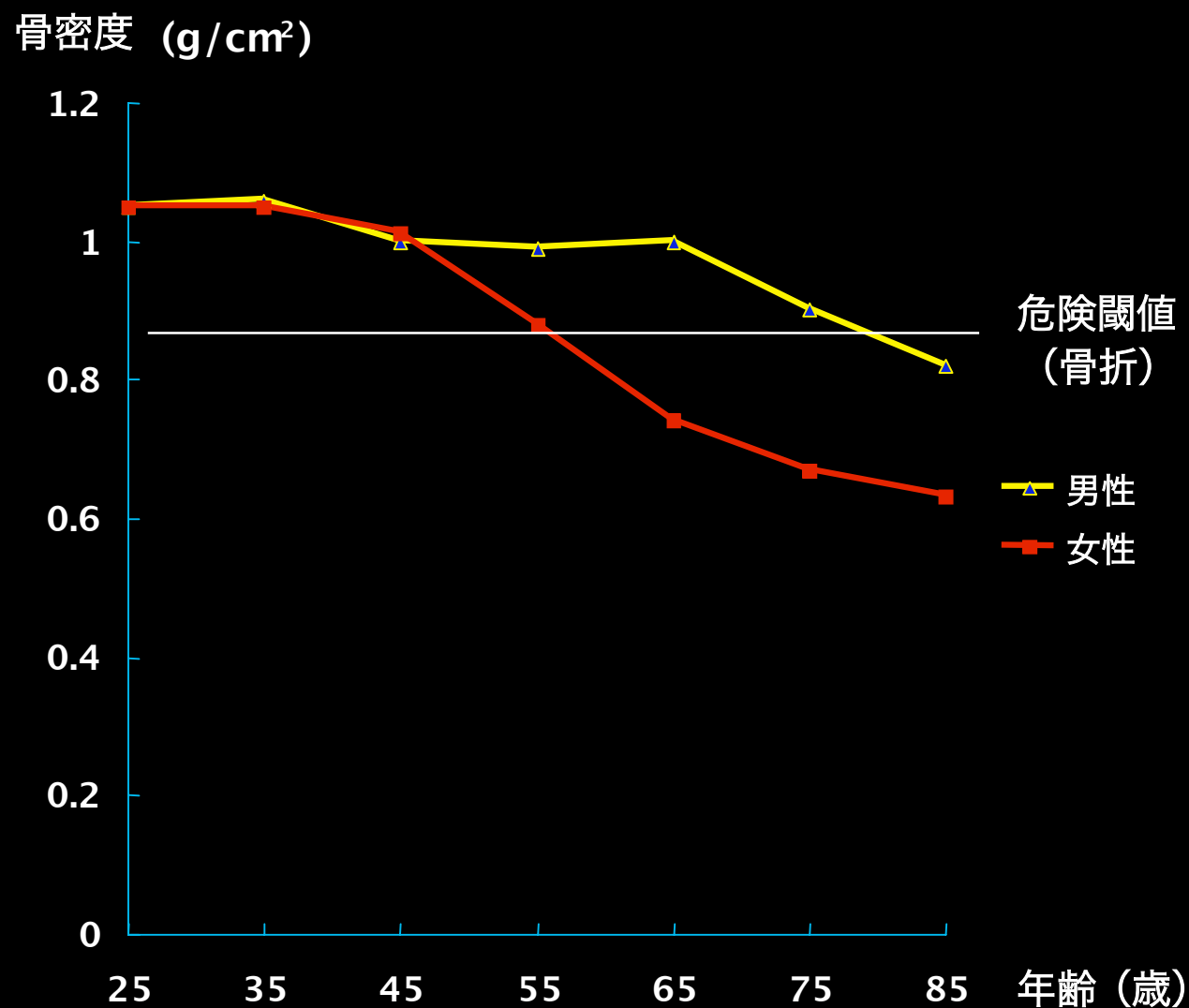
遺伝子変異	患者数	奏効率	生存期間 中央値
あり	16	0%	3 M
なし	33	40%	10 M

(J Clin Oncol 17: 1786-1793, 1999)

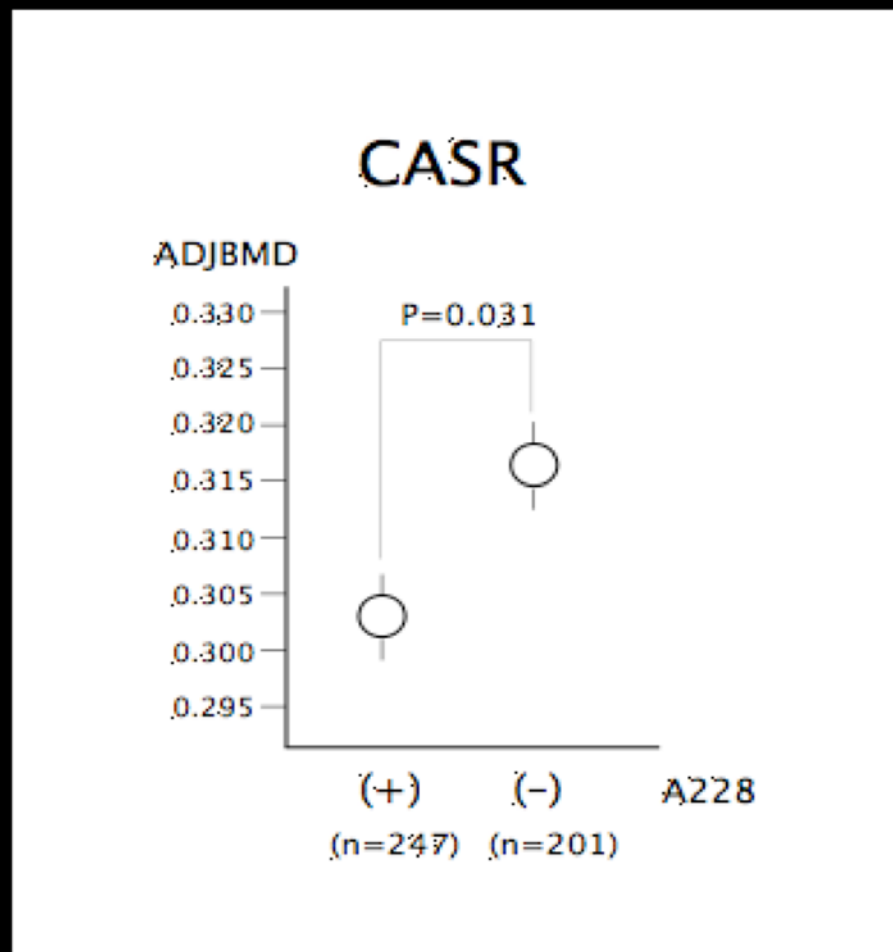
骨粗鬆症

骨が質的にはほぼ正常で、
量的に減少する病態であり、
多因子疾患の一つである。

性別および年齢別の腰椎骨密度の正常値



CASR遺伝子多型と骨密度



A228を持つものは骨粗鬆症になりやすい

ゲノム創薬

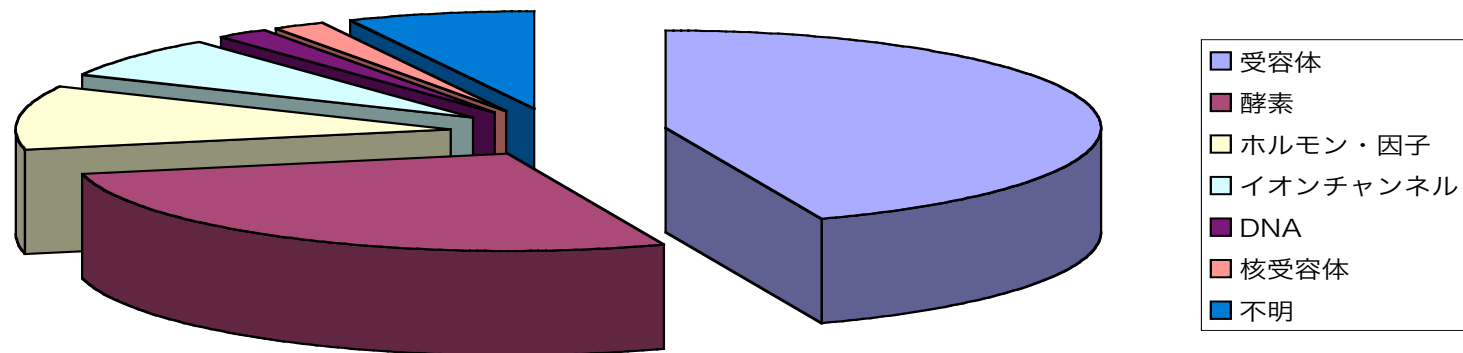
疾患の原因となる遺伝子産物を標的分子とした新薬開発

同一疾患の中でも対象となる症例が限定される

- ・ 受容体のアゴニストやアンタゴニスト
- ・ 分泌酵素阻害剤
- ・ 抗体
- ・ シグナル伝達物質の刺激剤や阻害剤
- ・ 蛋白質修飾阻害剤

医薬品となった標的分子の内訳

N = 483



(*Science* 287: 1960–1964, 2000)

ゲノム創薬の流れ

ゲノム解析

疾患関連
遺伝子の同定

遺伝子機能解析

創薬標的の特定

【学問・学際】

ゲノム解析

疾患関連
遺伝子の同定

遺伝子機能解析

創薬標的の特定

リード化合物
発見と最適化

前臨床試験

臨床試験

発 売

ゲノムシーケンス

解析

解析

遺伝子発現解析

遺伝子改変動物作製

蛋白質立体構造解析

ドッキング解析

解析

解析

解析

解析

【技術・方法論】

がんの分子標的治療の種類

Ras阻害剤	R 115777 • SCH 66336 • L-778123
PI3K阻害剤	CCI-779
PKC阻害剤	UCN-1 • Bryostatin • CGP 41251
CDK阻害剤	Flavopiridol • CDP-60474 • E-7070
BCR-ABL阻害剤	imatinib (Glivec®)
PDGF阻害剤	SU 6668
PTK阻害剤	gefitinib (Iressa®) • OSI 774 (Tarceva®)
VEGF阻害剤	angiostatin • endostatin • TNP-470
MMP阻害剤	marimastat • prinomastat • neovastat
抗EGFR抗体	trastuzumab (Herceptin®) • IMC-C225
抗CD20抗体	rituximab (Rituxan®)
抗VEGF抗体	抗ヒトVEGF-A抗体
Bcl-2阻害剤	Bcl-2 antisense
遺伝子治療	p53 adenovirus • HSV-tk retrovirus

imatinib (STI 571/Glivec®)

転座t(9;22)(q34;q11)を認めるPhiladelphia染色体(Ph¹)
陽性の慢性骨髄性白血病(95%)と急性リンパ球性白血病
(20%)の分子標的治療薬

- t(9;22)(q34;q11)の切断点からBCR-ABL融合遺伝子単離
- 細胞内のチロシンキナーゼを強力に活性する
- 融合遺伝子のATP結合部位にATPと競合的に結合する
- 健常者ではBCR-ABL融合遺伝子は存在しない
- 腫瘍細胞のみに作用する特異性の高い経口薬

imatinibの今後の展望

- ・ 適応の拡大

グリ~~ン~~ー消・管化間腫質~~の~~小・細胞肺がん~~の~~

- ・ 抗がん剤との併用

CML — IFN α + imatinib

ALL — DNR + VCR + PSL + imatinib

- ・ 薬剤耐性の出現

*BCR-ABL*遺伝子の~~変異~~

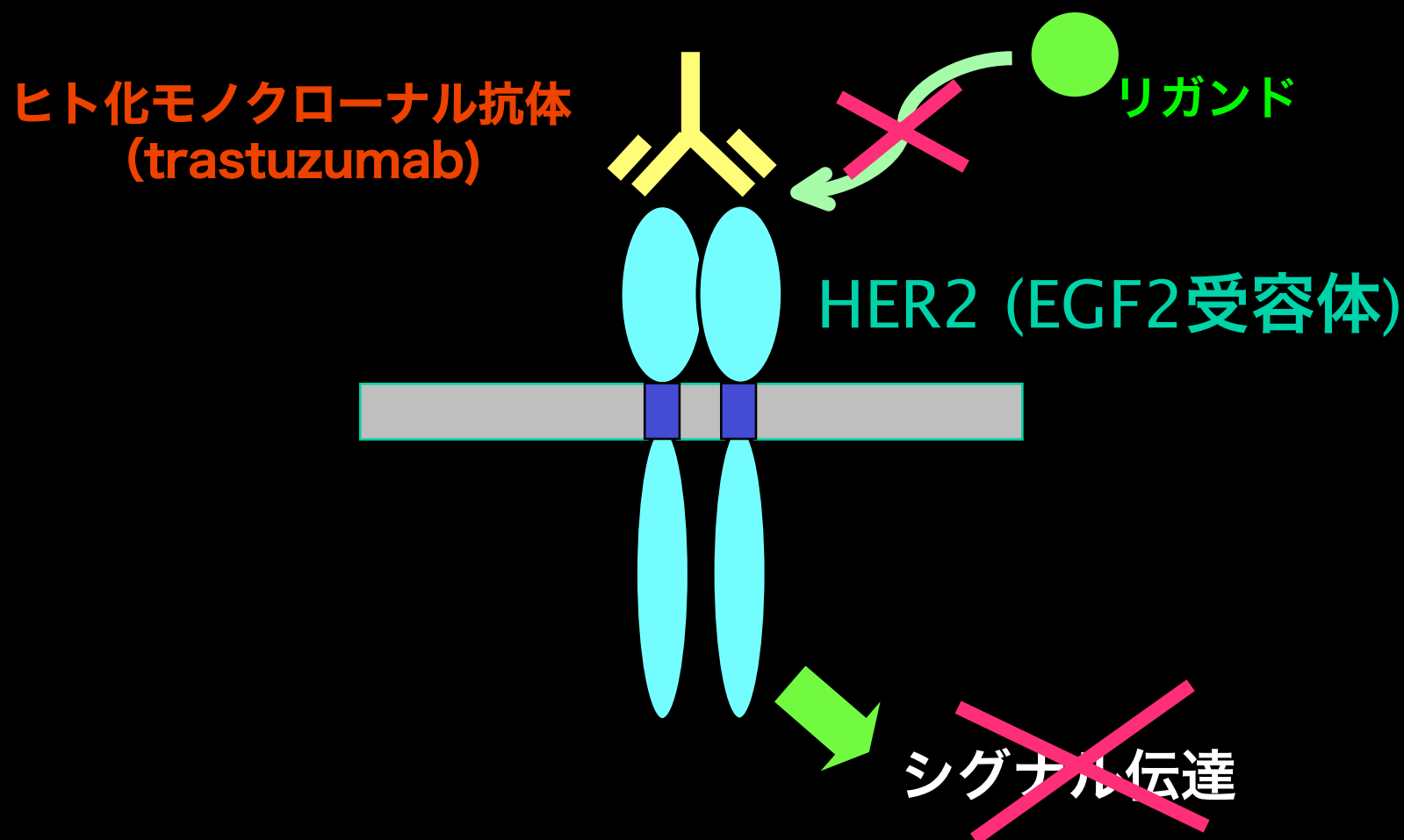
下流のシグナル伝~~達~~系の活~~性~~化

P糖タンパクの誘導発現

ATP結合ドメインのアミノ酸~~置換~~

trastuzumab (Herceptin®)

乳がんや卵巣がんで*HER2*遺伝子の増幅や過剰発現 (25~30%)
増幅している症例は治療抵抗性で予後不良



trastuzumabの問題点

- *HER2*過剰発現陽性乳がん

らに有効な集団を選別するためこのbiomarker選つけられた

- 未治療例の一次治療薬

- 既治療例の二次・三次治療薬

- 副作用：初回投与時発熱・悪寒(40%)
2回目以降は3%未満
心毒性が4.7%と高頻度

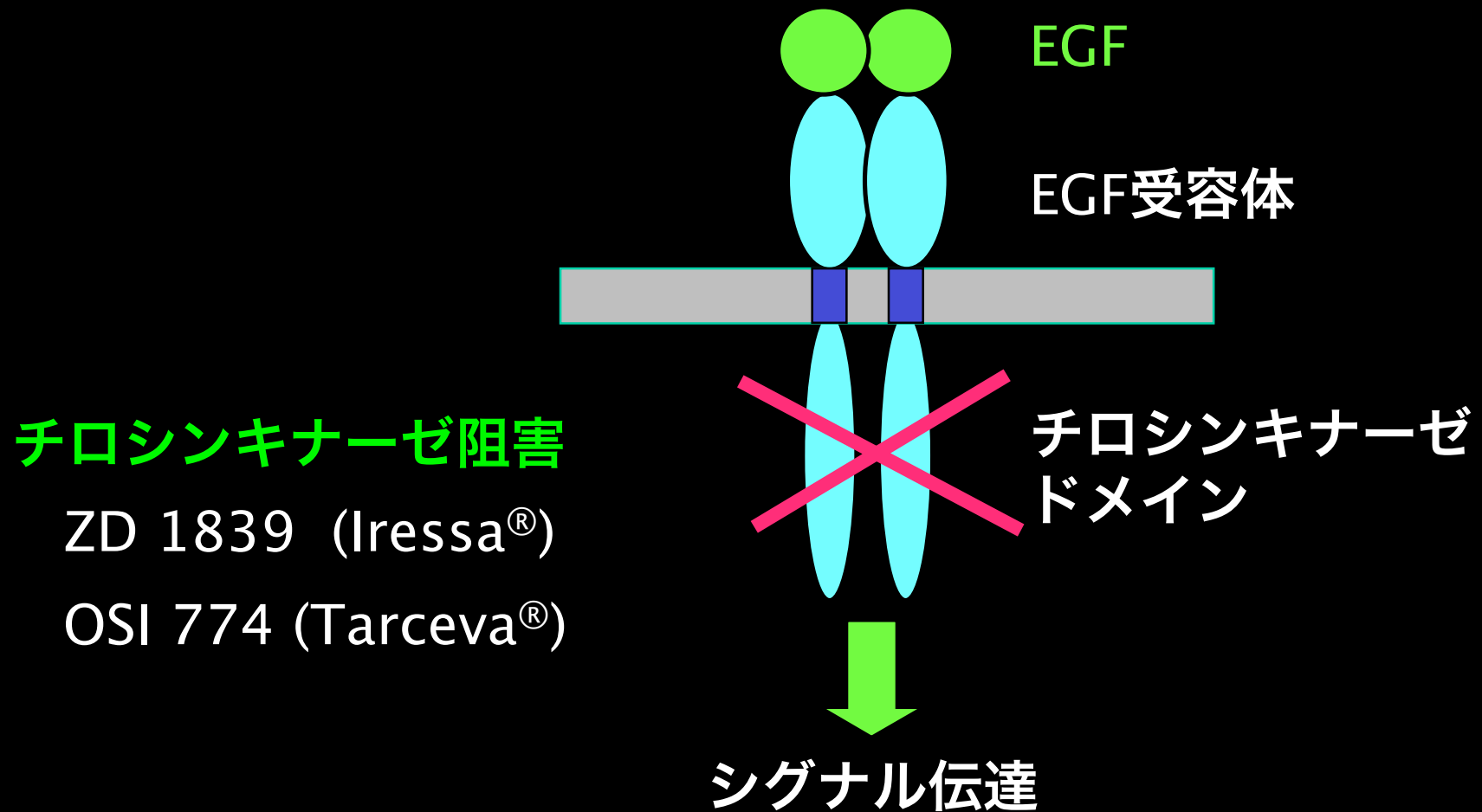
gefitinib (ZD 1839/Iressa®)

EGF受容体の細胞内ドメインにある
チロシンキナーゼのATP結合部位に
ATPと競合的に結合する阻害剤

作用機序

- EGF受容体の自己リン酸化阻害
- *c-fos*遺伝子の発現抑制
- p27を介したCDK2活性の抑制
- MAPK活性阻害
- TGF- α ・VEGF・bFGFの生成抑制
- 抗がん剤の抗腫瘍効果の増強

EGF受容体阻害



gefitinibの問題点

- 女性の肺腺がんで非喫煙者に著効する。
奏効率は10-28%である。

さらに有効な集団を選別するためのbiomarkerを見つける

- 著効例では転移巣にも奏効する。
- 他の抗がん剤との併用効果はない。
- 副作用：皮疹・悪心・下痢・肝障害
急性肺障害の頻度が高い

gefitinib肺障害の概略

- 正確な発生頻度や原因は不明
- 全国集計（2002年12月，アストラゼネカ資料）
 - 推定発症率 358人 / 19,000人 (1.9%)
 - 死亡率 114人 / 358人 (31.8%)
 - 内服後1ヶ月以内が大半である
- 死亡率は性別・年齢・化学療法・放射線療法の有無とは関係ない

個別化医療

- ・ 安全で最適の治療法や治療薬が選択される。
- ・ 自ら環境因子を改善することで予防できる。
- ・ 患者のQOLが向上する。
- ・ 医療費を抑制される。
- ・ 遺伝子情報や副作用情報がICカードに保存。
- ・ プライバシーの保護の問題。