

ゲノム解析技術および 疾患特異的 iPS 細胞を用いた 心筋症に対する革新的な医薬品開発研究



小室 一成

Issei Komuro

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授

Professor, The University of Tokyo

Drug Discovery for Cardiomyopathy
Using Patient-derived iPS Cells

Profile

1982年 東京大学医学部医学科卒業
1985年 東京大学医学部附属病院 医員
1989年 ハーバード大学医学部留学
1993年 東京大学医学部 助手
1998年 東京大学医学部 講師
2001年 千葉大学大学院医学研究院 教授
2009年 大阪大学大学院医学系研究科 教授
2012年 東京大学大学院医学系研究科 教授
専門領域: 循環器医学

1982 The University of Tokyo
1985 Intern Doctor, The University of Tokyo Hospital
1989 Harvard Medical School
1993 Assistant Professor, The University of Tokyo
2001 Professor, Chiba University
2009 Professor, Osaka University
2012 Professor, The University of Tokyo
Area of specialization : Cardiovascular medicine

Abstract

心筋症は心機能障害を伴う心筋疾患と定義されている難治性疾患である。ゲノム異常が原因で心筋細胞に起こる異常のために発症することが推測されているが、その病態については不明な点が多く、病態に根ざした治療薬の開発は進んでいない。心筋症に対する革新的な治療薬を開発するためには、心筋症患者のゲノムおよび心筋細胞の異常を解明することが必要である。

本研究では心筋症患者のゲノムおよび心筋症患者から樹立したiPS細胞を分化誘導した心筋細胞 (iPS由来心筋細胞) を解析することで病態を明らかにするとともに、製薬企業と共同でiPS由来心筋細胞を用いた創薬スクリーニングを行い、同定した遺伝子異常およびiPS由来心筋細胞の異常を個々の心筋症患者の予後予測や治療方針決定等に应用するための戦略を確立することで、革新的な治療戦略を開発する。

現在までに心筋症患者40名からゲノムDNAを収集し、Haloplex法を利用して心筋症の原因遺伝子として報告されている95遺伝子のエクソン領域の解析を進めている。また、文部科学省「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」で樹立された肥大型心筋症患者から樹立された8名由来16クローン、拡張型心筋症患者から樹立された4名由来8クロンのiPS由来心筋細胞を解析するとともに、iPS由来心筋細胞を用いた表現型スクリーニング系を確立し製薬企業と共同で心筋症治療薬の開発を行っている。

Cardiomyopathy is a disease of heart muscle in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal. Many gene mutations are identified in the patients of cardiomyopathy however, mechanistic link that connects gene mutation and abnormality of the heart muscle remains elusive. The aim of our project is to develop a new strategy for the treatment of cardiomyopathy through analyzing the gene mutations in the patients of cardiomyopathy and the phenotype of cardiomyocytes made from patient-derived induced pluripotent stem cells. We are also challenging to establish a screening system using cardiomyocytes made from patient-derived induced pluripotent stem cells to develop a new drug against cardiomyopathy.

We have already collected DNA samples from 40 patients with familial cardiomyopathy and currently analyzing the gene mutations responsible for the disease. We have also analyzed the morphological and physiological phenotype of iPS-derived cardiomyocytes from 8 patients (16 clones) with familial hypertrophic cardiomyopathy and 7 patients (14 clones) with familial dilated cardiomyopathy and established a phenotypic screening system for discovery of new drug against hypertrophic cardiomyopathy.

マルファン症候群及び類縁疾患についての 治療薬剤スクリーニングとモデル動物を 用いた評価に関する調査研究



森崎 隆幸

Takayuki Morisaki

国立循環器病研究センター 部長

Director, Department of Bioscience and Genetics,
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

Drug Screening and In-Vivo Evaluation
on Marfan Syndrome and Related Disorders

Profile

1980年東京大学医学部卒、医学博士、臨床研修、東京大学助手、Duke大学/Pennsylvania大学、1998年国立循環器病センター部長
専門領域：分子遺伝学

1980 M.D. University of Tokyo
1986 Ph.D. University of Tokyo
Clinical Training; Associate, Institute of Medical Science University of Tokyo; Duke University; University of Pennsylvania, National Cardiovascular Center Research Institute
Specialty: Molecular Genetics

Abstract

本研究では、稀少難治性疾患であるマルファン症候群および類縁疾患について、QOLを著明に改善できる治療薬を、ドラッグリポジショニングにより見出し、その早期開発を進める。これまでに、既承認薬であるトラニラストの線維化の抑制作用を網羅的in vitroスクリーニングにより同定している。本研究では、患者ならびにモデル動物由来細胞を用いて同薬剤の有効性を検証し、さらに、他のより有効性の高い薬剤を既承認薬ライブラリーより探索する。

これまでに、既に500名を超える患者を登録し、患者由来細胞の検体の収集を進めている。また、患者と同じ遺伝子変異を有し骨格兆候、大動脈病変、水晶体偏位などを有するマルファン症候群ブタおよび患者の脂肪細胞から、脈管系や筋・腱等の組織への分化誘導が可能な脱分化脂肪細胞 (DFAT) の誘導に成功した。一方、患者線維芽細胞・iPS細胞・血管系に誘導した細胞の蓄積が進んでいる。DFATとこれらの細胞と共に使用してトラニラストの効果を検証し、新たに既承認薬と類縁化合物の網羅的・複合的なin vitroスクリーニングを展開して、トラニラストに続く薬の同定をめざす。

さらに、計画後半にはマルファン症候群ブタへの候補薬剤の投与を行い、薬効・有害事象評価を行う予定である。患者登録情報は後の臨床試験の際に参照可能にして活用予定である。

This project is trying to seek for a potential therapeutic drug for Marfan syndrome and related disorders by comprehensive screening among drugs already available for other diseases. We have already found that tranilast has suppressive effects on fibrotic changes by comprehensive in vitro screening. In this study, we will first check the efficacy of tranilast on cells derived from the patients as well as the model animals, and then we will select drugs having more effects on these diseases among the chemical library. We have already collected clinical information as well as cells from more than 500 patients with Marfan and related disorders. In addition, we can use iPS and vascular cells established from Marfan and related patients. Furthermore, de-differentiated cells, DFAT, from Marfan-model pigs can be utilized for this study. In the later stage, we will try to check the drug efficacy on Marfan-model pigs and will go further towards the clinical study.

稀少小児遺伝性血液疾患に対する 新規責任遺伝子の探索と 遺伝子診断システムの構築に関する研究



小島 勢二

Seiji Kojima

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授

Professor, Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine

Gene mutation analysis for inherited blood diseases in children using next generation sequencing

Profile

1976年 名古屋大学医学部卒業
1984年 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科
1999年 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授
専門領域: 小児血液腫瘍学

1970 Nagoya University School of Medicine
-1976
1984 Division of Hematology and Oncology, Children's Medical Center, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
-1999
1999 Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine

Abstract

過去5年間に、日本小児血液・がん学会による稀少小児血液疾患を対象にした中央診断事業でこれまでにレビューした症例数は1250例に達し、わが国で発症するほぼ全例を網羅していると考えられる。従来の遺伝子診断では、小児遺伝性血液疾患の半数以上の症例では原因遺伝子が不明であった。従来法で診断されなかった375例に対して全エクソーム解析を施行したところ、94例(25%)において遺伝子診断が可能であり、複数の新規遺伝子変異の同定に成功した。

また、稀少小児血液疾患の原因遺伝子として報告されている約200遺伝子を対象に、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンスを導入した。稀少小児血液疾患全体で298検体の解析を行った。臨床的に遺伝性骨髄不全症と診断された99症例のうち、43例(43%)について、遺伝子診断に成功した。一方、臨床診断とターゲットシーケンスによる遺伝子診断の不一致例も複数例認められ、ターゲットシーケンスの臨床的有用性が示された。形態診断、ターゲットシーケンスや全エクソーム解析を有機的に結合することで、効率的に稀少小児血液疾患の検体収集、原因遺伝子の同定、新規原因遺伝子の発見が可能であった。しかし、原因遺伝子を確定できない検体を研究班として250検体以上保有しており、今後はとりわけ、両親・罹患者のトリオ検体を用いた全ゲノム解析による新たな研究が新規疾患遺伝子同定に向けて必要であると考えられる。

We have reviewed 1,250 patients registered to pathology/morphology central review system of Japanese Pediatric Hematology/Oncology Society in last 5 years. To achieve more precise diagnostic system, we applied whole-exome sequencing for 375 patients without genetic diagnosis by conventional Sanger sequencing. We have successfully achieved molecular diagnoses in 94 patients (25%), and identified / reported several new causative genes for congenital bone marrow failure syndromes (CBFs). Moreover, we have developed target-sequencing system covering >200 genes associated with CBFs with relatively low cost, and successfully sequenced 298 patients with bone marrow failure syndromes. Restricted to patients clinically suspected to have CBFs, 43% (43/99) patients were genetically diagnosed. Clinical diagnosis and genetic diagnosis were mismatched in a part of patients, which showed obvious benefit of our target-sequencing analysis.

In summary, we could have developed integrative diagnostic system comprised of morphological review system and comprehensive sequencing analysis. However, we have clinical samples of >250 patients without molecular diagnosis even with whole-exome sequencing analysis. Whole-genome sequencing analysis for trio-specimen (proband and parents) would be a pathbreaking approach to find new causative genes and develop new treatments for patients with CBFs.

疾患特異的 iPS 細胞を活用した 特発性造血障害の病態解析と 新規治療法開発



高折晃史

Akifumi Takaori

京都大学医学研究科 教授

Professor

Department of Hematology/Oncology,

Graduate School of Medicine, Kyoto University

Analysis on pathogenesis and pathophysiology of idiopathic bone marrow failure using iPS cell technology and development of a novel therapeutic strategy for these diseases

Profile

1986年 京都大学医学部卒業

1995年 博士号取得

1995- 米国UCSFグラッドストーン研究所研究員

1996年

2000年 京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学 助教 講師
教授

専門領域: 血液学・ウイルス学

Graduated from Kyoto University Medical School in 1986.

Obtained a doctor degree in 1995.

Worked in the Gladstone Institute for Virology/Immunology from 1995 to 1996.

Have been working in the current department since 2000 and become the professor in 2010.

Specialties : Hematology/Virology

Abstract

特発性造血障害は、様々な形態の造血障害により惹き起こされる難治性疾患の総称である。個々の疾患は様々な病因・病態を持つが、その疾患の希少性や適切な疾患モデルがないことにより、十分な病態解析や治療法開発がなされていない。そこで、本研究は、iPS細胞技術を導入することにより、それらの克服を図り、より詳細な病態解析や新規治療法の開発に寄与することを目標とする。本研究計画は、特発性造血障害のなかで、特に1) 骨髓異形成症候群、2) 自己免疫性骨髓不全、3) 先天性骨髓不全の3疾患に焦点をあて、研究を推進する。それらの患者検体を用いてiPS細胞を樹立し、1) 3) に関しては、①iPS細胞レベルでの全ゲノム解析、②iPS細胞から誘導した造血前駆細胞レベルでのトランスクリプトーム解析、エピゲノム解析、③iPS細胞を用いた低分子化合物スクリーニングを行う。2) に関しては、④iPS細胞由来造血前駆細胞に対するCTLの樹立・単離によりその免疫学的機序を解析する。以上のように iPS細胞技術の導入により、難治性かつ希少な特発性造血障害の病態解明、新規治療の標的分子の同定、及び新規治療開発を目指したい。

The aim of this study is to elucidate the pathogenesis and pathophysiology of idiopathic bone marrow failure diseases using iPS cell technology. We will establish iPS cell lines from patient samples of these diseases and analyze their pathogenesis and pathophysiology. We will analyze whole genome sequences of disease-derived iPS cells and transcriptome and epigenetics of hematopoietic progenitor cells induced from these iPS cells. We will further perform a drug screening of small molecules using these iPS cells.

後天性凝固異常症の P.O.C. テストによる 迅速診断システムの開発



一瀬 白帝

Akitada Ichinose

山形大学医学部 教授

Professor and Chairman, Yamagata University

Development of a rapid diagnostic system by
P.O.C. tests for acquired coagulopathies

Profile

1978年 鹿児島大学医学部 卒業、研修医
1983年 同 医員
1983年 ワシントン大学医学部 上級研究員
1987年 同 研究助教授
1989年 同 研究准教授
1992年 山形大学 教授
専門領域: 分子病態学

Univ. Kagoshima : M.D. in 1978, Kyushu Univ.;
Ph.D. in Science in 1988, Univ. Kagoshima; Ph.D. in
Medicine in 1989, Univ. Washington; Senior Fellow
from 1983, Research Assistant Professor from 1987,
Research Associate Professor from 1989, Yamagata
Univ.; Professor and Chairman from 1992
Specialities : Molecular and Pathological-Biochemistry and
Pathological-Biology

Abstract

自己抗体検出法

- 1) 抗第XIII/13因子(FXIII/13)-Aサブユニット自己抗体検出法の試用; 臨床症例に適用したところ、低反応の検体があるので、混合法+活性化法を開発して感度を改善した。また、偽陰性を防止する為、捕捉抗体を複数化中である。
- 2) 抗FXIII/13-Bサブユニット自己抗体検出法の試作; 7種類の抗体を解析し、捕捉抗体、検出用抗体として最良の組み合わせを検索して、イムノクロマト法を試作した。
- 3) 抗von Willebrand因子(VWF)自己抗体検出法の開発準備; 5種類の抗体を用いて最良の組み合わせを検索して、ELISAシステムを作成中である。
- 4) 抗第VIII/8因子(FVIII/8)自己抗体検出法の開発準備; 開発に必要な検体の収集体制を構築しながら、検査に用いる抗体を選択中である。

FXIII/13活性測定法

FXIII/13活性測定クロマト法の試作; 天然基質のアミノ酸配列を持つペプチドを作成して新しい活性測定法を開発した。

D-dimer測定法

D-dimer全分子量均等測定イムノクロマト法の試作; イムノクロマト法を試作して、均等な反応性を確認した。新凝固スクリーニングシステムの構築

新スクリーニング検査セットの試用開始; 一般検査では異常を検出できないFXIII/13、 α_2 -Plasmin inhibitor、plasminogen activator inhibitor-1、VWFを含む「統一特別検査」を実施してデータを蓄積した。

Detection of autoantibodies

- 1) Trial use and improvement of an anti-Factor XIII/13 (FXIII/13)-A subunit autoantibodies detection assay: applied for 13 new cases and created a mixing assay to detect variant types of autoantibodies
 - 2) Trial production of an anti-FXIII/13-B subunit autoantibodies detection assay; tested on 4 cases
 - 3) Preparation of an anti-von Willebrand factor (VWF) autoantibodies detection assay; tested 5 antibodies
 - 4) Preparation of an anti-factor VIII/8 autoantibodies detection assay; selecting assay antibodies
- Measurement of FXIII/13 activity: developed a new assay using a sequence of a natural substrate
D-dimer assay; developed an immunochromatographic test for all range D-dimer species
New coagulation screening system; developed a new unified coagulation screening system including assays for FXIII/13, α_2 -Plasmin inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1, VWF, etc., and tried the new system for 21 new patients with unexplained hemorrhage.

先天性 GPI 欠損症の診療 ガイドラインの整備と 病態解析及び治療法の開発



村上良子

Yoshiko Murakami

大阪大学微生物病研究所
感染症学免疫学融合プログラム推進室 免疫不全疾患研究分野
(兼) 准教授

Associate professor, Office of combined program on microbiology and immunology, Department of Immunoregulation, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

Inherited GPI deficiency; Establishment of diagnostic guideline, Analysis of pathogenesis and Development of treatment

Profile

1984年 大阪大学医学部卒業 小児科研修医
1985年 兵庫県立西宮病院 小児科医員
1996年 大阪大学微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野
研究生
同 研究員
1998年 同 助手
2005年 大阪大学微生物病研究所 感染症学免疫学融合
2009年 プログラム推進室 免疫不全疾患研究分野 (兼)
准教授
専門領域: 分子生物学・小児科学

1984 M.D., Faculty of Medicine, Osaka University, Japan
1985 Medical staff in pediatric, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital
1996 PhD student, Department of Immunoregulation, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
1998 Research fellow
2005 Assistant professor
2009 Now Associate professor, Office of combined program on microbiology and immunology, Department of Immunoregulation, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
Special Fields : Molecular Biology and Pediatrics

Abstract

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは150種以上の蛋白質を細胞膜に繋ぐ糖脂質でその生合成と修飾に27個の遺伝子が必要である。これらの遺伝子に変異があると重要な機能を担う種々のGPIアンカー型蛋白質 (GPI-AP) の細胞膜上の発現が低下し精神発達障害やてんかん、時に高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症を来す。国内外との共同研究によりこの3年間で15種類の遺伝子変異による先天性GPI欠損症 (IGD) を見つけてきた。好中球のフローサイトメトリー (FACS) 解析が診断に有用でビタミンB6 (ピリドキシン) 補充療法がけいれんのコントロールに有効な症例が少なからずある。また神経症状は生後も進行性で早期治療により症状の軽減が期待される。IGDは広範な症状を示すがGPI-APの発現低下という共通の原因で発症するので独立の疾患として診断し、治療法の開発を目指すべきである。まず政策研究事業の班との連携により診断ガイドラインを作成した上で、多くの患者の症状と遺伝子変異、検査所見を解析し、新規疾患マーカーの検索と補充療法による臨床研究を開始する。また患者の変異を持つ神経細胞株による病態解析とその障害を正常化する薬剤の検索を中心とした研究を開始し、患者の変異を持つマウスモデルを使って薬剤の有効性を検証する。

Glycosylphosphatidylinositol (GPI) is a glycolipid, which anchors 150 or more types of proteins to the cell surface. There are at least 27 genes involved in the biosynthesis and transport of GPI-anchored proteins (GPI-APs). Mutations in these genes lead to the decreased expression of various important GPI-APs, which causes the inherited GPI deficiency (IGD) showing intellectual disability, epilepsy and sometimes hyperphosphatasia. During last three years, we have found many patients with IGD caused by mutations in 15 of 27 genes. Flow cytometric analysis of GPI-APs on granulocytes is useful for diagnosis of IGD and there are cases for which vitamin B6 (pyridoxine) treatment is effective to control seizures. Early diagnosis and treatment should be considered because neurological symptoms are often progressive. Although symptoms of IGD vary, its diagnosis and treatment should be made as one disease entity caused by the common pathogenesis, decreased expression of GPI-APs. After establishment of diagnostic guidelines, we'll accumulate and analyze many samples of patients, search for new diagnostic markers and start clinical trials of substitution therapy. Additionally we'll analyze the pathogenesis using neural cell lines with patients' mutations and search for the drugs which normalize their defects. We'll also test their effectiveness by treating model IGD mice with those drugs.

小児とAYA世代の増殖性血液疾患の診断精度向上と診療ガイドラインの改訂のための研究

Development of diagnosis and revision of guideline of hematological proliferative disorders in children and AYA



林 泰 秀

Yasuhide Hayashi

群馬県立小児医療センター 院長・顧問
群馬県赤十字血液センター 所長

Director and Assistant Director, Gunma Children's Medical Center
Director General, Japanese Red Cross Gunma Blood Center

Profile

昭和49年東京大学医学部卒業、埼玉県立がんセンター、小児医療センター、米国留学、東大小児科を経て群馬県立小児医療センターの院長、顧問、群馬県赤十字血液センター所長。

専門領域：小児血液学、分子遺伝学

Graduated from Univ. of Tokyo, Faculty of Medicine, worked at Saitama Children's Medical Center, St. Jude Children's Hospital, Univ. of Tokyo.

Speciality : Pediatric hematology, molecular genetics

Abstract

小児の増殖性血液疾患は年間発症数が各疾患20例～200例で、致死的経過をたどる例が多く、治療法も統一されていなかった。この疾患は乳幼児に加えAYA (adolescence and young adult) 世代にも発症する。平成21年度以降、一過性骨髄異常増殖症 (TAM班)、血球貪食症候群 (HLH班)、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH班)、自己免疫性リンパ球増殖症候群 (ALPS) および類縁疾患 (RALD) (ALPS/RALD班) の4つの厚労省難治性疾患研究班が発足し、疫学調査、疾患登録、診断基準・診療ガイドラインと長期フォローアップガイドラインの作成、原因遺伝子解析等が行われてきた。今年度より新規疾患としてX-連鎖リンパ増殖症 (XLP) と小児骨髄増殖症 (MPD) を研究対象として加え、6疾患の研究班とし、日本小児血液・がん学会の疾患委員会と連携して中央診断、疾患登録事業等を行った。また、これまでの登録患者検体を次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析を解析し、同定できた遺伝子は診断や重症度の判定に組み込み高精度の診断基準と診療のガイドラインの改訂を行った。さらにNOGマウスにTAM細胞を移植したマウスの系を確立し、RALDについてはRAS陽性と陰性の細胞のiPS細胞を樹立し病態解析を行い、新規治療薬の開発による予後の改善を目指した。

Hematological proliferative disorders were rare and fatal disease, which occurred in 20~200 cases per year in children and adolescence and young adult in Japan. From 2008, disorders of TAM, HLH, LCH, ALPS/RALD were organized by Public Health and Welfare. Register, epidemic examination, diagnostic criteria, guideline of treatment and follow-up, long-term follow-up system and molecular analysis were established in these disorders. XLP and pediatric MPD were involved in this system this year. These 6 disorders were linked to Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (central diagnosis and registration). In this year, molecular analysis using next generation sequencing was performed, and the novel genes identified were involved in the diagnostic system. Furthermore, NOG mouse in which TAM cells were injected was established and analyzed precisely. iPS cells of RALD (RAS positive and negative) were established and used for improvement of prognosis and new anti RAS drug.

ミトコンドリア病診療の質を高める、 レジストリシステムの構築、診断基準・ 診療ガイドラインの策定および診断システムの 整備を行う臨床研究



村山 圭

Kei Murayama

千葉県こども病院代謝科 部長、千葉県がんセンター研究所
主任医長

Director, Department of metabolism, Chiba Children's Hospital,
and Chief, Chiba Cancer Center Research Institute

Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

Profile

1997年 秋田大学医学部卒業

2006年 千葉大学大学院医学研究院小児病態学博士課程
修了

専門領域: 先天代謝異常症、ミトコンドリア病、小児肝疾患

Akita University School of Medicine in 1997

Chiba University Graduate School of Medicine in
2006

Research Areas: Inherited Metabolic Diseases, Mitochondrial
disease, liver disease

Abstract

本邦でのミトコンドリア病診療の質を高めるため、その前提となる新生児・小児・成人のミトコンドリア病に対する診療ガイドラインの策定、レジストリシステムの構築、特殊診断システムの整備・発展を、日本ミトコンドリア学会の全面的バックアップによって、早急に築き上げる。

3年間の3つの柱:

- 1) 学会認定の診療ガイドラインの策定: 本研究班では新生児ミトコンドリア病、肝症、心筋症、Leigh脳症、MELAS、MERRF、KSS/CPEOなどを重点的に作成していく。新生児・小児領域と成人領域ともに小委員会を設置する。
- 2) レジストリシステムの構築: 本研究班ではレジストリ委員会を設置し、新生児～小児期のレジストリを中心に行っていく。成人のレジストリは政策研究・後藤班を中心に構築していく(協力体制を築いていく)。サーバーは千葉県がんセンターに設置し、セキュリティを高く維持しながら登録を行っていく。2015年のうちに実際の登録作業を開始し、軌道に乗せていくことを最大の課題とする。さらに各学会との連携を進めていく。
- 3) 上記を支える診断システムの確立と発展: ミトコンドリア病の診断には、酵素解析、遺伝子解析、病理診断などの特殊診断の連携が必要である。これら特殊診断の連携システムをオールジャパン体制として確立し、効率よく維持・発展させる。平成27年度は学会HPなどに掲載し、診断施設を明確にしていく。そのための調整を行っていく。

To raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, we establish the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems under the strong support from the Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-Mit). This research is based on three pillars.

- 1) Establishment of clinical guideline authorized by J-Mit: Infantile mitochondrial disease (congenital lactic acidosis), hepatopathy, cardiomyopathy, Leigh disease, MELAS, MERRF and KSS/CPEO are enrolled in this guideline. We set up the small working group for each disease.
- 2) Construction of registry systems: In this research, we will make the registry systems of mitochondrial disease of neonate and children. Adult registry of mitochondrial disease will be constructed in Dr. Yuichi Goto Research group. The server is built in Chiba Cancer Center with high security. We will start to use this system from 2015.
- 3) Establishment and development for specific diagnose systems: To diagnose the mitochondrial disease, specific diagnose systems including enzymological, pathological test, and comprehensive gene analysis are needed. We will make the all Japan-collaboration system in each institution, and put on the J-Mit homepage where all doctor access easily everywhere in Japan.

難治性潰瘍性大腸炎を対象とした 医師主導治験のための アドレノメデュリン製剤の作成



北村 和雄

Kazuo Kitamura

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 教授

Professor, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Manufacturing of the investigational new drug for investigator initiated clinical trial for refractory ulcerative colitis

Profile

1980年宮崎医科大学卒業後、大学院に進学。松尾壽之先生、寒川賢治先生の指導で生理活性ペプチドの研究に従事。米国留学から帰国後ペプチド研究を継続することで、アドレノメデュリンを発見し、その後基礎研究からトランスレーショナルリサーチまでを推進している。2006年より現職。

専門領域:循環器・腎臓・消化器内科学、ペプチド化学

Dr. Kitamura graduated from Miyazaki Medical College. He discovered adrenomedullin in human pheochromocytoma tissue in 1993. Since 2006, he has been a professor in the University of Miyazaki. His areas of research interest are internal medicine, peptide chemistry, and translational research.

Abstract

アドレノメデュリン (AM) は本研究代表者等が発見した強力な降圧作用を有した循環調節に重要な生理活性ペプチドである。加えて、炎症性疾患ではAMの産生が増加し、AMが抗炎症・臓器保護因子として作用していることを見出した。炎症性腸疾患モデル動物にAMを投与すると、炎症が抑制され、病態が改善することを明らかにし、AMの炎症性腸疾患治療薬としての特許を取得した。さらに、探索的臨床研究で難治性潰瘍性大腸炎患者にもきわめて有効であることを明らかにした。

本研究では医師主導治験のためのAM製剤の作成とphase I のプロトコルの作成を実施した。AM製剤の作成は順調に進捗しており、現在は原末の製造が終了し富士薬品で製剤化を実施しており予定通り今年度中には治験薬が完成し、来年度にはphase I の医師主導治験が開始できる。また、平成26年3月27日にPMDAでの対面助言を実施し、phase I 開始のための非臨床試験は充足していること、およびphase I (単回投与試験) プロトコルについて助言をいただいた。その後、最終的なプロトコルをPMDAで確認いただき、phase I (単回投与試験) を開始できる状態になっている。

強力な抗炎症作用や粘膜再生作用を有するAMには既存薬にはないmucosal healingでの寛解導入が期待でき、この状態になると長期間の寛解維持が期待できる。さらに、ヒトの内在性物質であり抗原性がないことから、安全に使用できる我が国発の新規医薬品となることが期待される。

Adrenomedullin (AM) is an important biologically active peptide which shows multi-functional properties including potent vasodilatory properties, diuresis, angiogenesis and so on. Indeed, AM infusion shows the beneficial effects in the animal model of hypertension, acute myocardial infarction, arteriosclerosis obliterans. In addition, AM downregulates inflammatory processes in a variety of different colitis models, including acetic acid-induced colitis and dextran sulfate sodium induced colitis. AM works by exerting anti-inflammatory and antibacterial effects and by stimulating mucosal regeneration and supporting maintenance of the colonic epithelial barrier. In addition, the explorative clinical research has clarified that AM is effective in patients with refractory ulcerative colitis causing mucosal healing. In this study we are preparing for the investigator initiated clinical trial phase I study to develop AM as a prescription drug for ulcerative colitis. The investigational new drug for investigator initiated clinical trial has been prepared. On March 27, 2014, face-to-face consultations and advice on clinical trials for AM was performed in PMDA. Preclinical testing and phase I protocol have been approved by PMDA, and we can start investigator initiated clinical trial (phase I) next year. As AM is an endogenous peptide, AM makes a safe and effective drug for refractory ulcerative colitis.

ヒルシュスプルング病及び類縁疾患の 幹細胞を用いた病因病態の解明と 新規治療法の開発



田口 智章

Tomoaki Taguchi

九州大学小児外科 教授

Professor, Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

New therapeutic method and elucidation of the pathogenesis of Hirschsprung's disease and its variants by using the stem cells

Profile

1979年 九州大学医学部卒業
1985年 九州大学大学院修了
1987年 マックギル大学留学
1997年 ピッツバーグ小児病院 Visiting fellow
2006年 九州大学小児外科 教授
専門領域: 小児外科・肝小腸移植・再生医療

1973 Faculty of Medicine, Kyushu University
-1979
1981 Postgraduate School, Kyushu University
-1985
1987 McGill University.
-1988
1997 Children's Hospital of Pittsburgh
-1998
Speciality : Pediatric Surgery, Liver and Small Intestinal Transplantation, Regenerative Therapy

Abstract

小児期に発症し腸管蠕動不全をきたす疾患として、腸管神経節細胞が欠如するヒルシュスプルング病（H病）と神経節細胞は存在するものの、数的質的異常により腸管運動不全となるヒルシュスプルング病類縁疾患（H類縁）がある。H類縁は、その希少性から病態解明や治療法の開発は進み難く、H類縁の腸管神経節細胞僅少症（本症）の生存率は78%と予後不良であり、生存例も静脈栄養の離脱が困難である。本症の現在の治療は姑息的な腸切除や腸瘻造設・人工肛門造設術、中心静脈栄養であり、唯一の根治的治療法は小腸移植であるが、強い拒絶反応など多くの合併症に起因する治療成績不良や保険適応ではないことから本邦での実施は容易ではない。小腸移植の代替治療として、幹細胞を用いた再生医療が注目されている。本症は、腸管神経節細胞の減少が蠕動運動の不良を招いていることから、幹細胞を疾患部位に移植する事で、蠕動不全腸管の神経系を再生し腸管機能を改善させることができれば、患児の腸管を温存し劇的なQOL改善に繋がると考えられる。現在、われわれは、H類縁モデルマウスに対し細胞移植を施すことで表現型の改善を得た。今後は病理組織学・電気生理学・栄養学的評価を行う予定である。

Hirschsprung's disease and its variants are known as disorders with intestinal peristaltic dysfunction developed from childhood. Because of the rarity of variant Hirschsprung's diseases, the pathology and solid therapeutics have not been developed until now. Congenital Hypoganglionosis (Hypo) is a representative disease of the variants with few intestinal ganglion cells. Currently, the patients are treated with bowel resection and enterostomy palliatively. Unfortunately, the survival rate show 78%, and the patients are hard to withdraw intravenous nutrition after the surgery. Small bowel transplantation is the only curative treatment for the patients; however, it is hard to perform in Japan, because of varied problems such as severe immune rejection and expensive cost resulting in severe outcomes. Therefore the alternative therapeutics has been desired. Recently, stem cell-based regenerative therapy has been focused on a variety of refractory diseases. Currently, we transplanted stem cells into Hypo model mice, and improved the phenotype. In this project, we plan to carry out the histopathology, electrophysiology, nutritional evaluation in the model mice. Therefore our novel therapy with stem cells may improve quality of life of the patients with intestinal peristalsis failure.