

## 課題の概要

- 課題名 「結核とリーシュマニアの新規治療標的の探索」  
○研究代表者名 「鈴木 治和」  
○代表機関名 「独立行政法人理化学研究所」  
(実施予定期間：平成22年度～平成24年度)

### 1. 共同研究の内容

相手方が持つ独自の遺伝子改変モデルマウスを用いて、結核やリーシュマニア症の急性期、潜伏期、再活性化期での病原体感染サンプルを作成し、日本側が保持する革新的な大規模トランスクリプトーム解析を実行する。バイオインフォマティクスで宿主-病原体の相互作用を解析し、関与する宿主側の遺伝子、情報伝達経路を同定する。これら遺伝子の詳細な役割を精査し、最終的に薬剤標的になる重要遺伝子を絞り込む。

### 2. 研究実施体制

代表機関である独立行政法人理化学研究所が研究を主導する。オミックス基盤研究領域の研究者が主として研究をおこなう。研究推進部が、事務的な面、資金管理をサポートする。国外参画機関として、南アフリカ共和国・ケープタウン大学の Frank Brombacher 教授のグループが、試料の提供、知的インプット、候補因子の評価を行なう。

### 3. ネットワーク構築の実現可能性

南ア国 Frank Brombacher 教授とは、相互訪問を含めて共同研究の話し合いを十分に行なっている。また、過去に別件で、共同研究契約書を締結した経験を有している。さらに、研究成果の帰属、発生しうる知財に関する協議は既に終わっているため、共同研究契約を含めた速やかなネットワーク構築の実現が可能である。

### 4. 本制度により取組を支援する必要性

技術の主体が、次世代シーケンサーを用いた高度なトランスクリプトーム解析であり、特殊設備を必要とするため、ODA 等による現地への技術供与にはなじみにくい。また、当研究の目的は、対象とする病原体の感染・潜伏・再活性化に関わる宿主側因子の同定とそのメカニズムの解明にあるため、産業界主導の研究開発段階ではない。

### 5. 継続性

本提案により得られる、創薬ターゲットとなりうる宿主因子について、そのメカニズムをさらに詳細に解析することが必要となる。そのため、相手方のトランスジェニックマウスの作出とそれ用いた日本側のトランスクリプトーム解析について、共同研究を継続する予定である。さらに、産業界を加えた創薬スクリーニングへと共同研究を発展させてゆきたい。

### 6. 相手国・地域との政府レベルでの協力関係の強化・構築への発展性

結核やリーシュマニア症といった感染症が、アフリカ諸国で蔓延している状況下において、南アフリカ共和国政府はこれらの感染症を指定して、治療に繋がる研究の強化を切望している。「日・南ア科学技術協力協定」が両国の間で締結されているが、現状では南ア国とは、その豊かな鉱物資源を背景とした貿易や産業に関する経済交流が主である。科学や分化における交流がもっと盛んとなり、バランスの取れた協力関係が創出されれば、政府レベルでの協力関係が、より堅固となると考えられる。

# 実施体制

## 「結核とリーシュマニアの新規治療標的の探索」

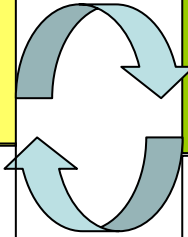
### 代表機関

#### 独立行政法人理化学研究所

(オミックス基盤研究領域)

結核とリーシュマニアの感染サンプルを用いた大規模トランスクリプトーム活動

- ・微量サンプルを用いたトランスクリプトーム解析のための予備解析
- ・NanoCAGE法と次世代シーケンサーによる網羅的トランスクリプトームデータの取得
- ・マイクロアレイ等の他の手法を用いたトランスクリプトーム解析
- ・バイオインフォマティクスによる解析
- ・疾患治療のための宿主遺伝子ファクター候補の選択
- ・検証サンプルのトランスクリプトーム解析
- ・研究のまとめ、論文化、知財化



### 国外参画機関

#### ケープタウン大学

(Prof. Brombecher)

独自の実験動物を用いた感染試料の作成と宿主遺伝子ファクター候補の検証活動

- ・Mac-IL4Ra KOマウスとT cell-IL4Ra KOマウスを用いた結核およびリーシュマニアの感染サンプルの作成
- ・疾患治療のための宿主遺伝子ファクター候補の選択
- ・培養細胞等を用いた、選択された候補遺伝子の検証

# 実施内容「結核とリーシュマニアの新規治療標的の探索」

## 独自の遺伝子改変マウスを用いた感染サンプルの作成

Mac-IL-4R $\alpha$  KO



マクロファージでのみ  
IL-4R $\alpha$ 発現が欠損

- ・別経路で活性下されるマクロファージ(aaMph)が存在しない
- ・TH2応答は普通におきる
- ・結核の病状進行が遅延

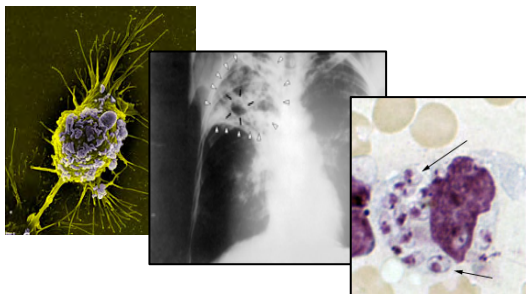
T-cell IL-4R $\alpha$  KO



T細胞でのみ  
IL-4R $\alpha$ 発現が欠損

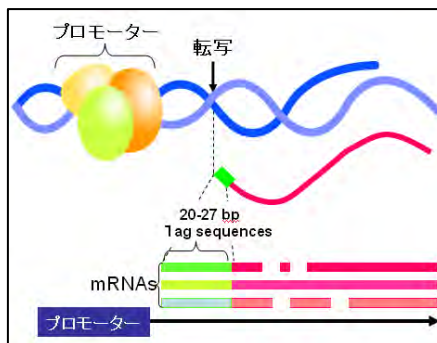
- ・マクロファージは普通
- ・TH2応答がおきない
- ・リーシュマニア耐性になる

## 両疾患の学術知識

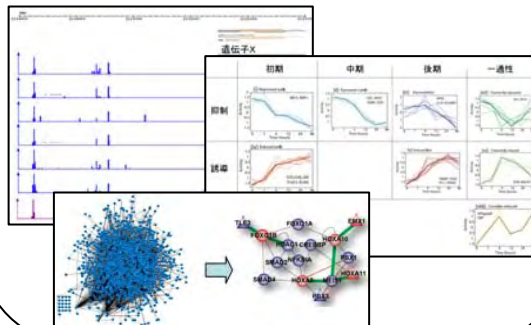
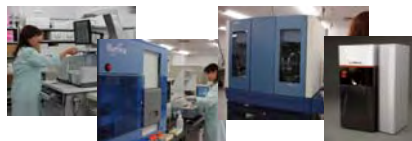


宿主ファクター候補の選択には、進化上で保存されている遺伝子に特に注意する。

## 革新的な大規模トランスクリプトーム解析



- ・独自技術であるCAGE法
- ・プロモーターレベルの解析
- ・次世代シーケンサーの利用
- ・独自のインフォマティクス解析



## 宿主ファクター候補の評価

### 哺乳類細胞を用いた評価



### ヒト由来サンプルを用いた評価



- 1、宿主因子や情報伝達の同定
- 2、宿主因子の役割解明
- 3、標的分子の同定(知財化)

- ・新規薬物・ワクチンの開発推進
- ・両感染症根絶へ向けた貢献

## ミッションステートメント

- 課題名 「結核とリーシュマニアの新規治療標的の探索」
  - 研究代表者名 「鈴木 治和」
  - 代表機関名 「独立行政法人理化学研究所」
- (実施予定期間： 平成22年度～平成24年度)

### (1) 共同研究の概要

相手方が持つ独自の遺伝子改変モデルマウスを用いて、結核やリーシュマニア症の急性期、潜伏期、再活性化期での病原体感染サンプルを作成し、日本側が保持する革新的な大規模トランスクリプトーム解析を実行する。バイオインフォマティクスで宿主-病原体の相互作用を解析し、関与する宿主側の遺伝子、情報伝達経路を同定する。これら遺伝子の詳細な役割を精査し、最終的に薬剤標的になる重要遺伝子を絞り込む。

### (2) 実施期間終了時における具体的な目標

研究成果の目標は、1) 独自の遺伝子改変マウスを用いた感染サンプルのトランスクリプトームデータを生産し、論文発表すること、2) 結核やリーシュマニア症について病原体の侵入、生存、caMph や aaMph 内での増殖に重要な役割を果たす宿主側の遺伝子や情報伝達経路を同定すること、3) 培養細胞等を用いて宿主側の遺伝子ファクターの役割解明すること、4) 上記の2点で得られた成果を複数のインパクトの高い論文として発表することである。

協力関係の構築においては、「日・南ア科学技術協力協定」が締結されているが、現状では南ア国とは、その豊かな鉱物資源を中心とした貿易や産業に関する経済交流が主である。よって、科学や分化における交流をもっと盛んとし、両国関係がバランスの取れた協力関係となるよう努力する。具体的には、ケープタウン大学との強固な共同研究パイプラインを確立し、これを通じて両国間の科学における協力関係を推進することを目標とする。また、社会的な実利において当提案の終了時点で、薬剤標的になる新規ターゲット遺伝子について、両国が権利を持つ知財の特許化を目標とする。

### (3) 実施期間終了後の取組

本提案により得られる、創薬ターゲットとなりうる宿主因子について、そのメカニズムをさらに詳細に解析することが必要となる。そのため、相手方が得意とするトランスジェニックマウスの作出とそれ用いたトランスクリプトーム解析に関して、共同研究を継続発展させる予定である。また、見つけたターゲットの薬物スクリーニングについて、産業界を加えた3者による共同研究へと発展させることで、以降の研究費の捻出を図りたい。