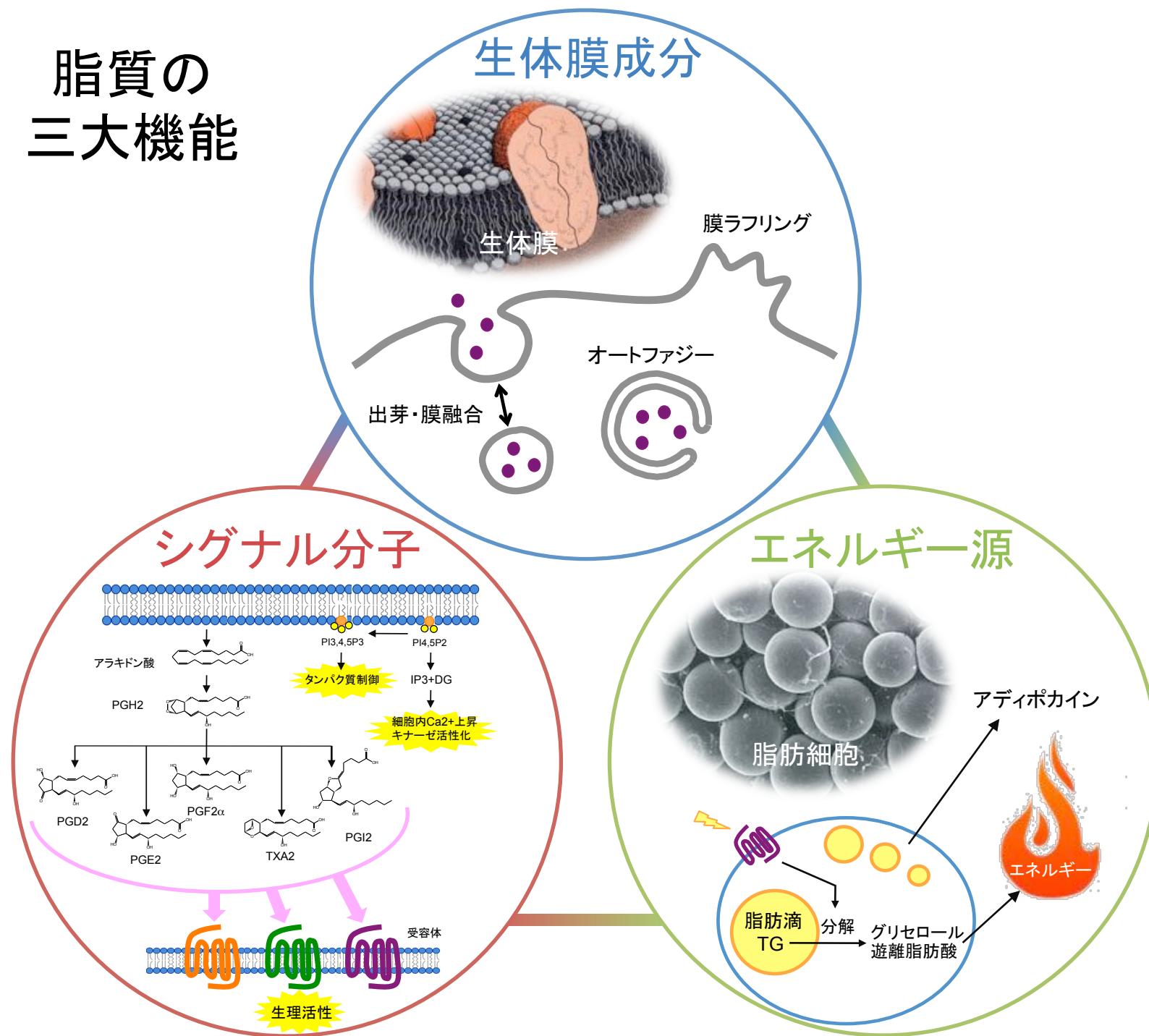
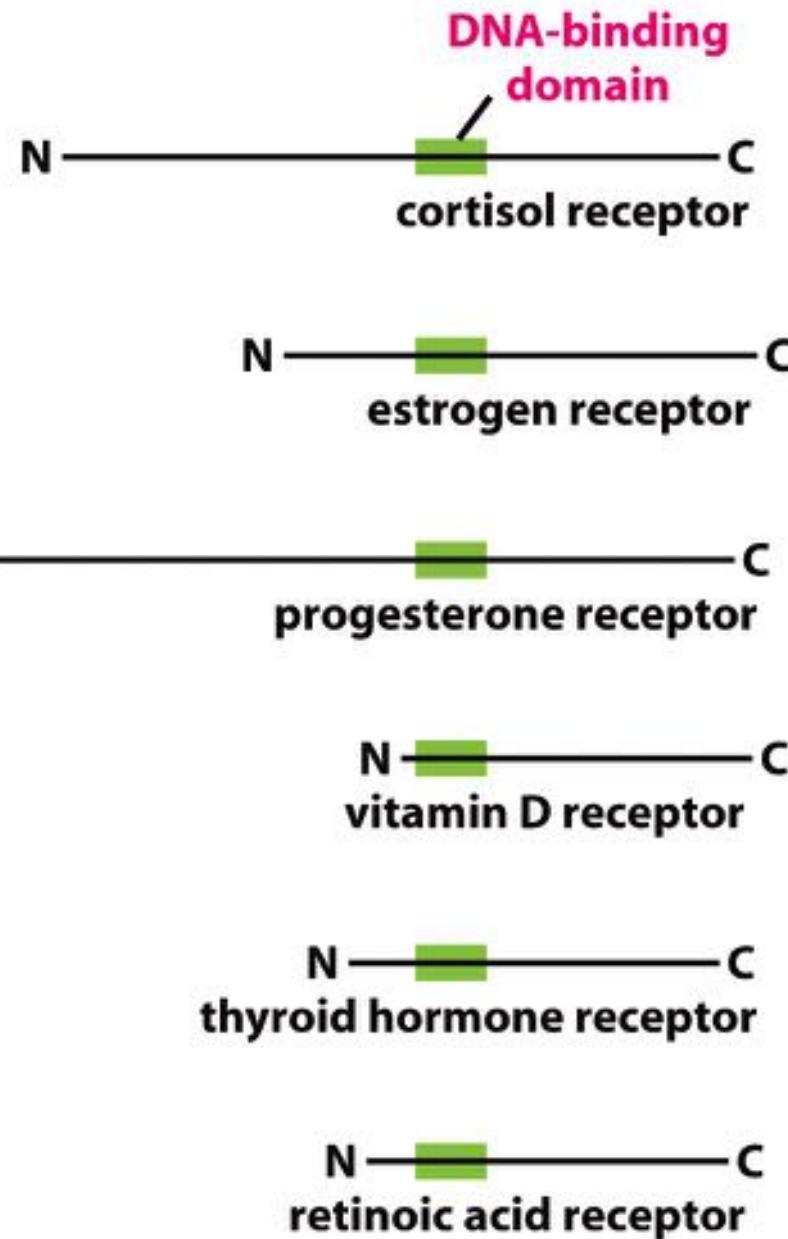


生理活性脂質

脂質の 三大機能

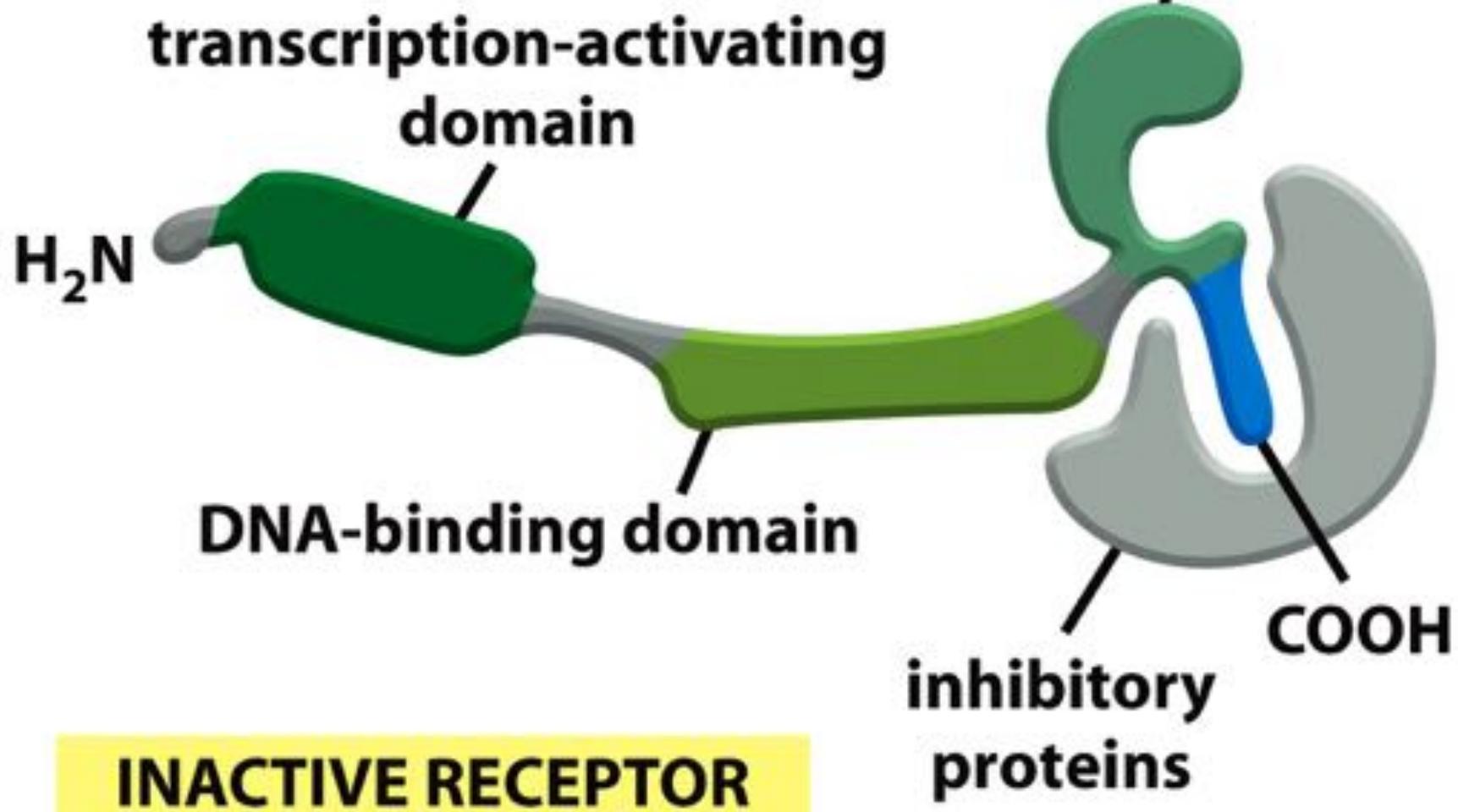


核内受容体

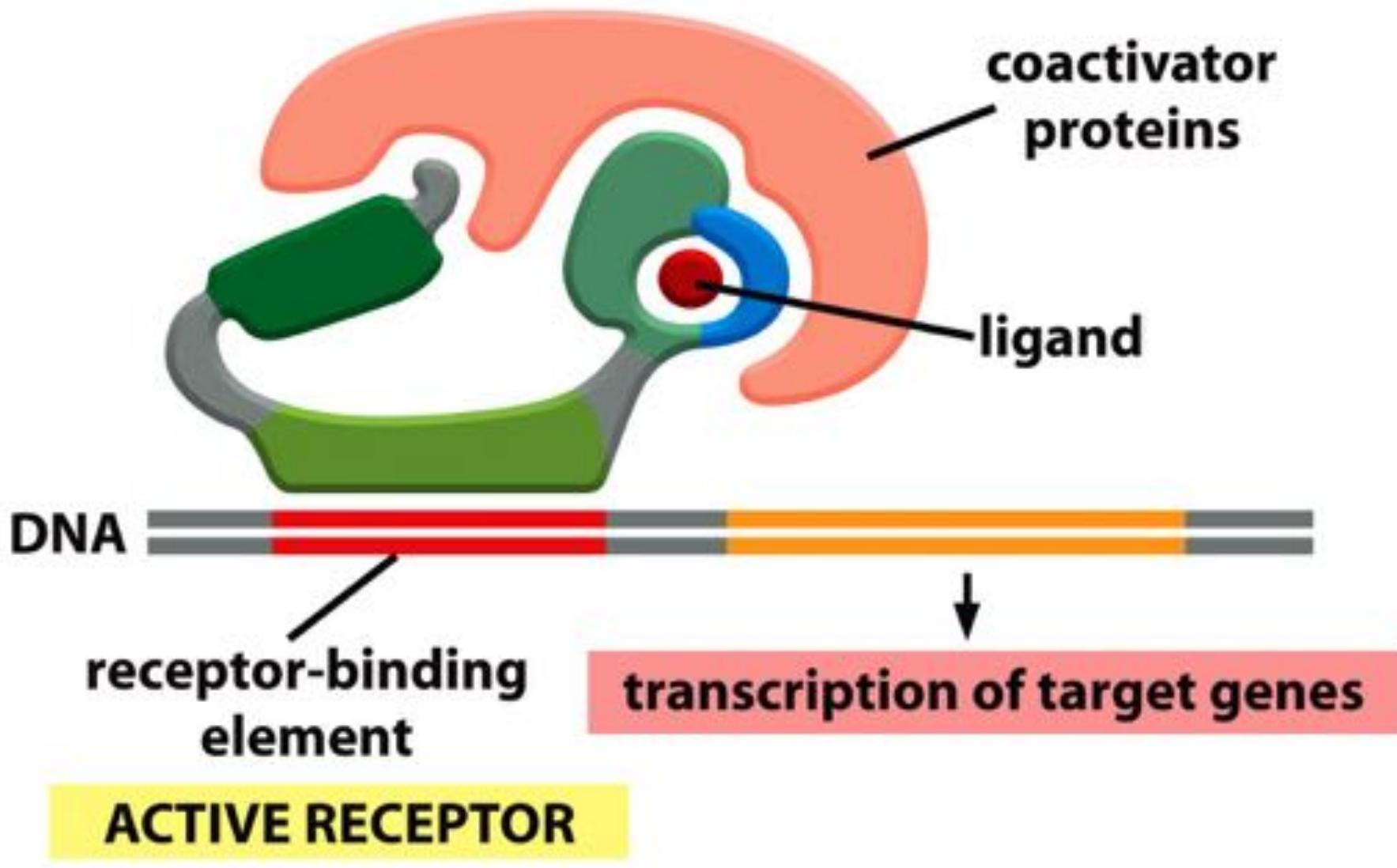


ヒトでは48種存在

核内受容体の構造 (不活性化体)



核内受容体の構造(活性化体)



fatty acid chains of outer
lipid monolayer of plasma membrane

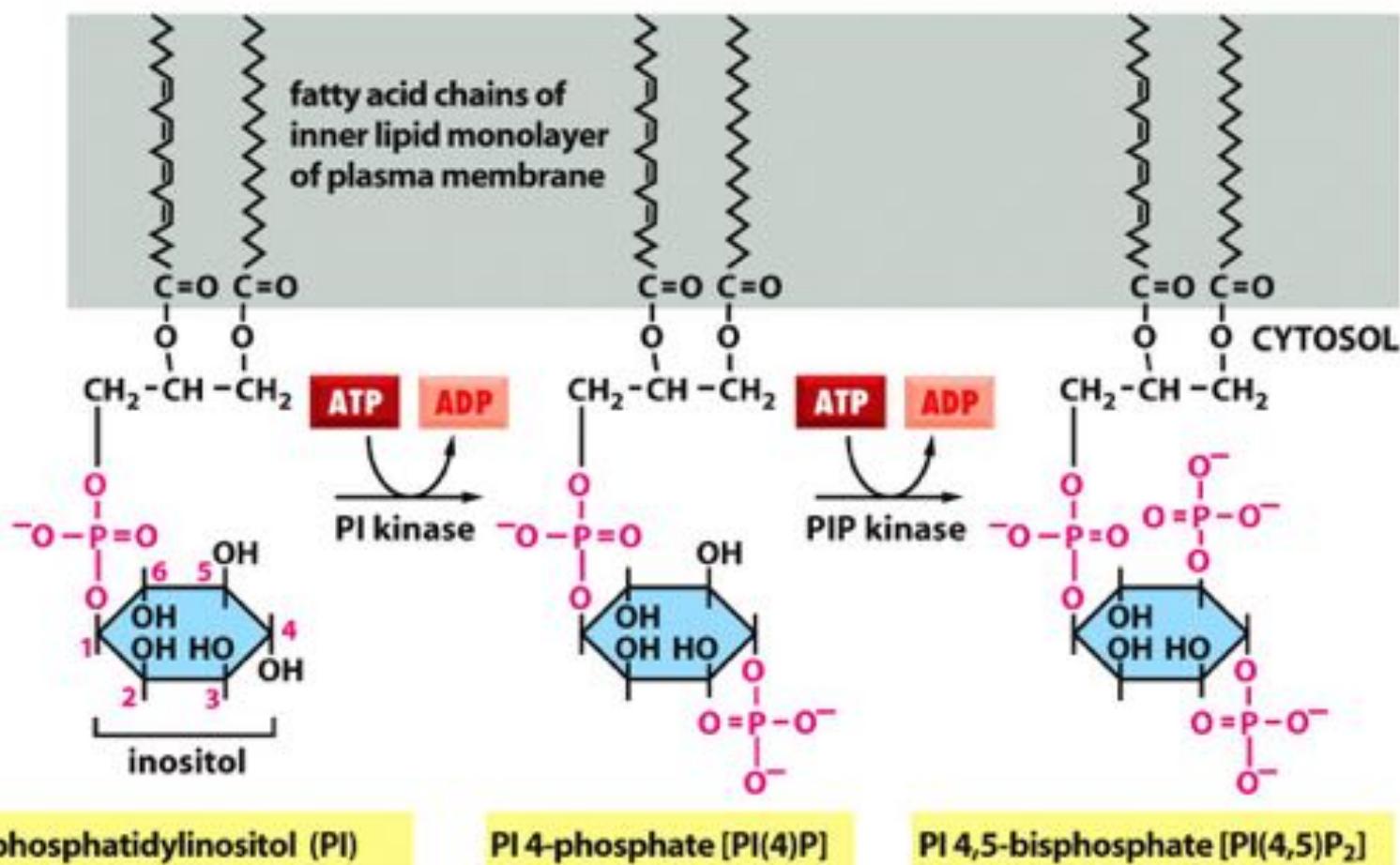


Figure 15-37 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

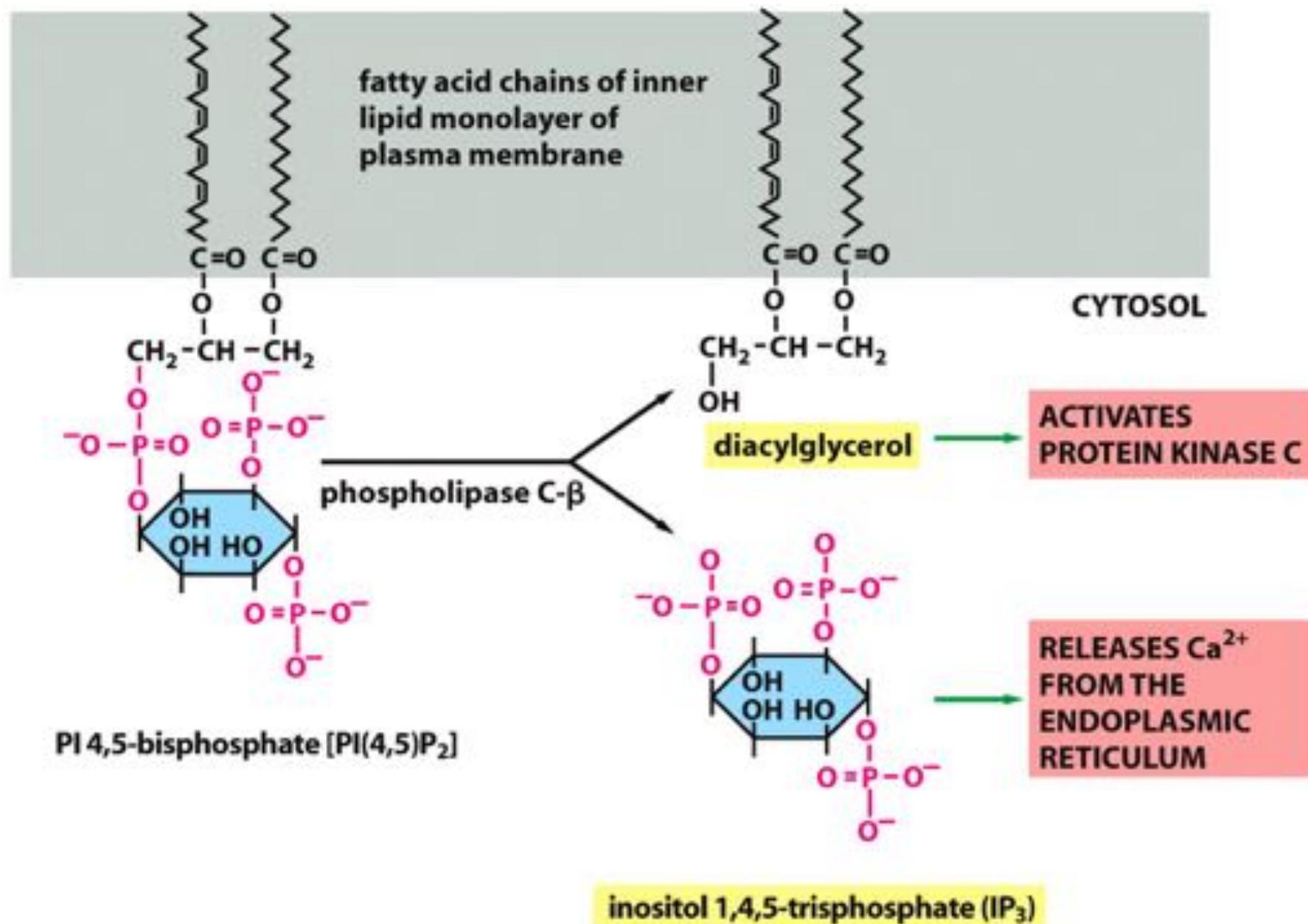


Figure 15-38 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

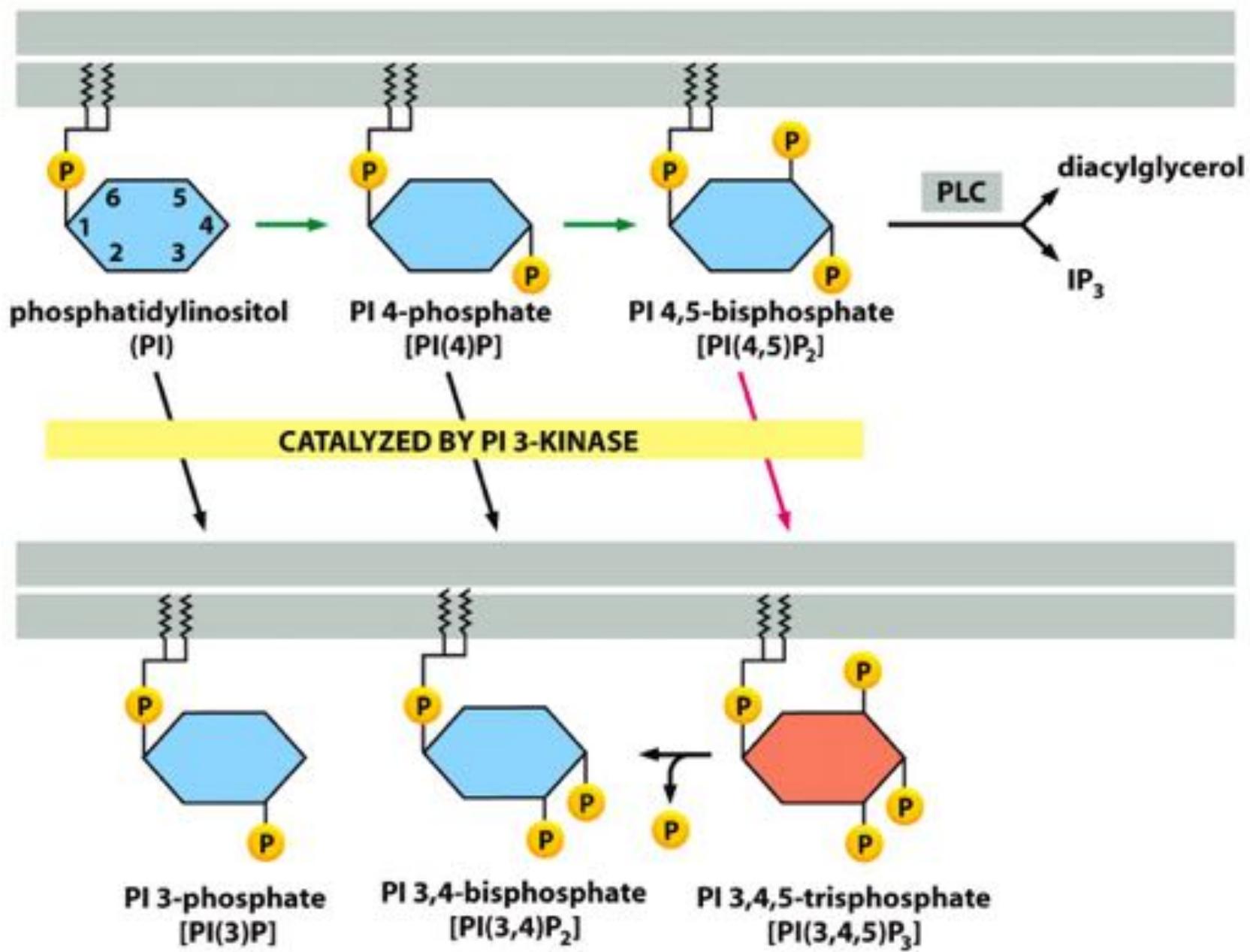


Figure 15-63 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

ASSEMBLY OF SIGNALING COMPLEX ON PHOSPHOINOSITIDE DOCKING SITES

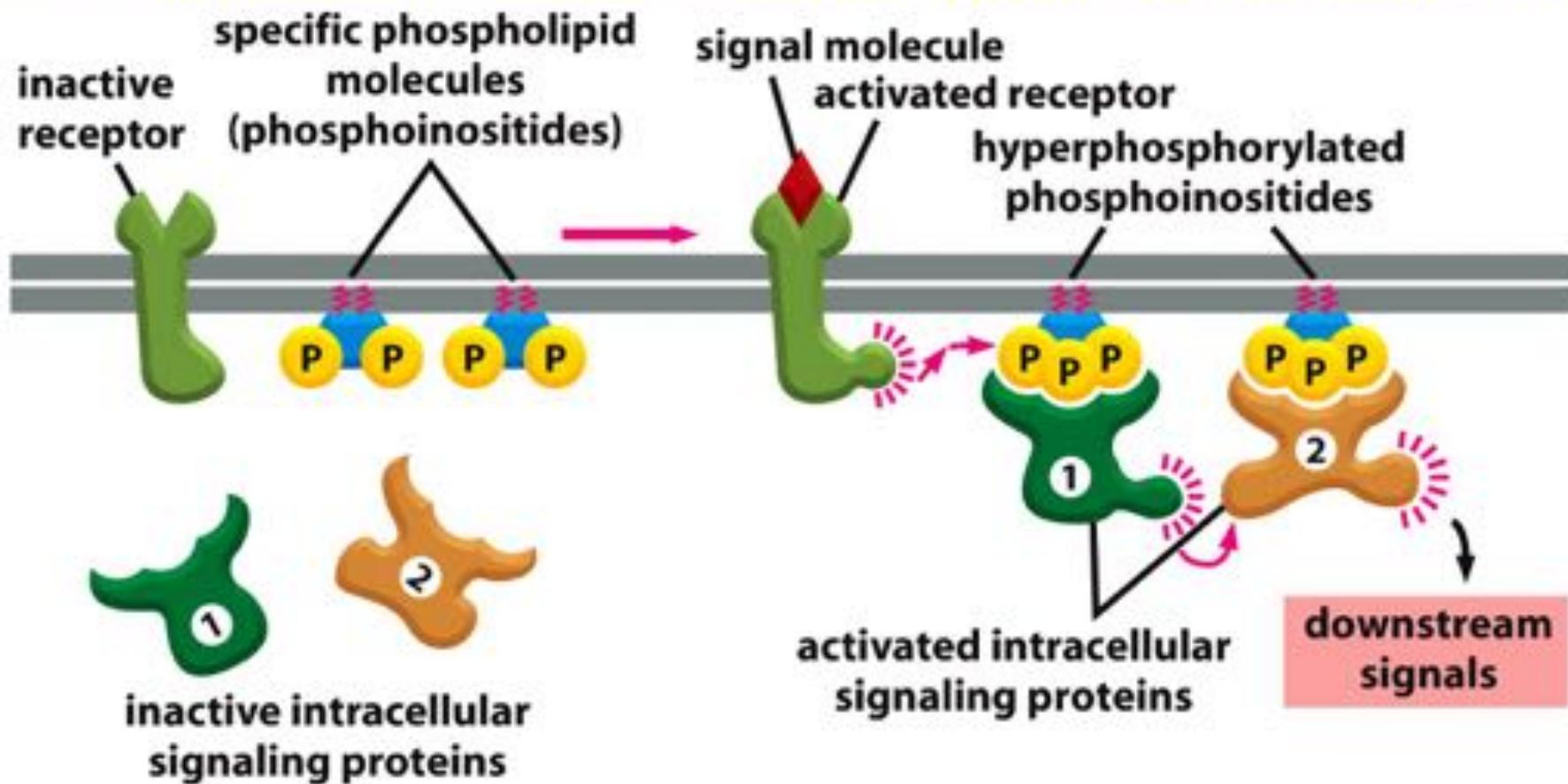
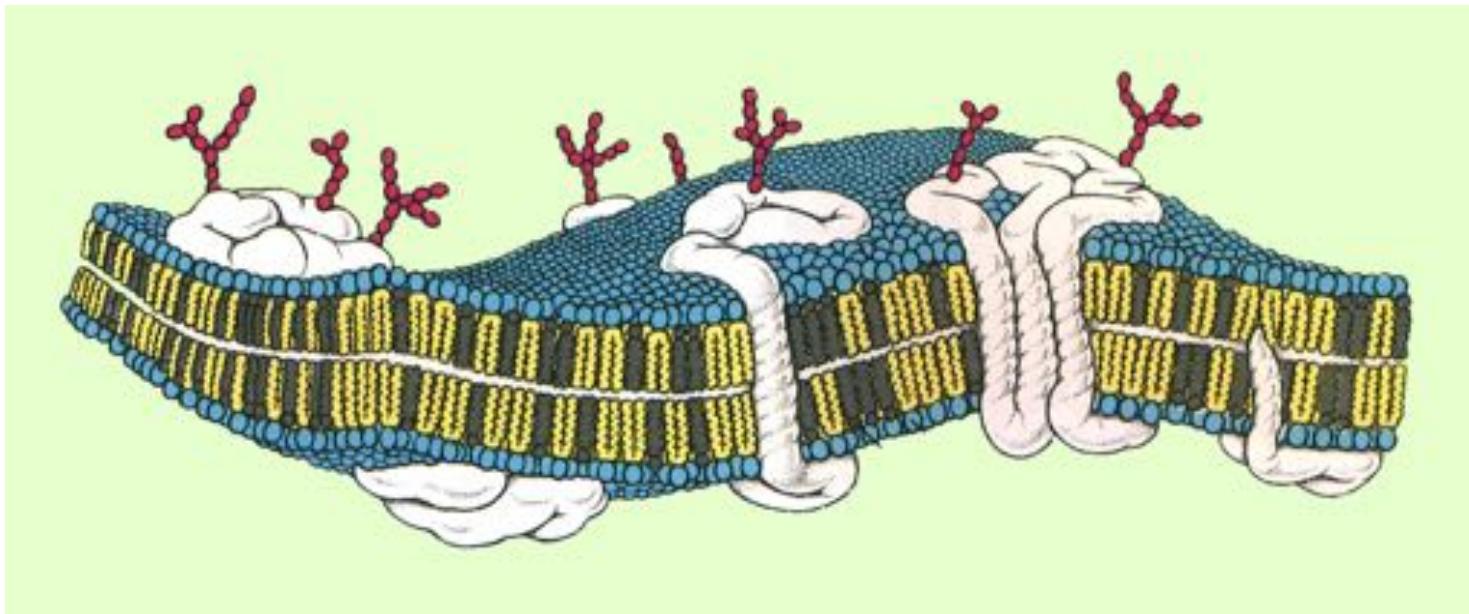


Figure 15-21c *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

生理活性脂質

- ・ プロスタグランジン、ロイコトリエン、リゾリン脂質、etc.
→ Gタンパク質共役型受容体(GPCR)
- ・ ステロイド、性ホルモン、ビタミンD、胆汁酸、etc.
→ 核内受容体
- ・ イノシトールリン脂質(PI(3,4,5)P3、IP3、DAG、etc.)

生体膜とその構成脂質



コレステロール

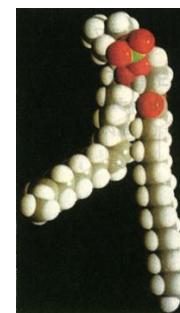


リン脂質



スフィンゴ
ミエリン

糖脂質



レシチン



GM1

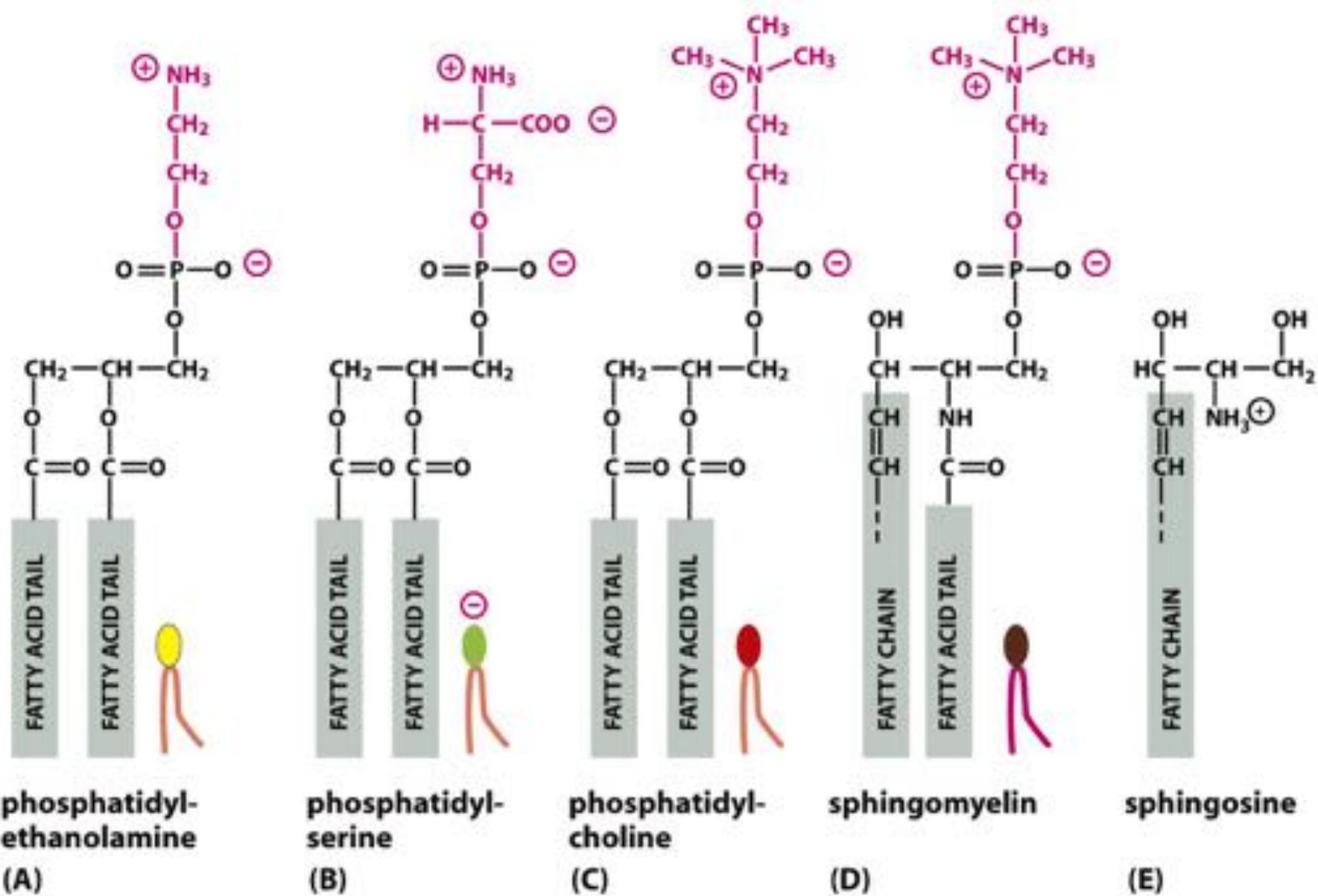
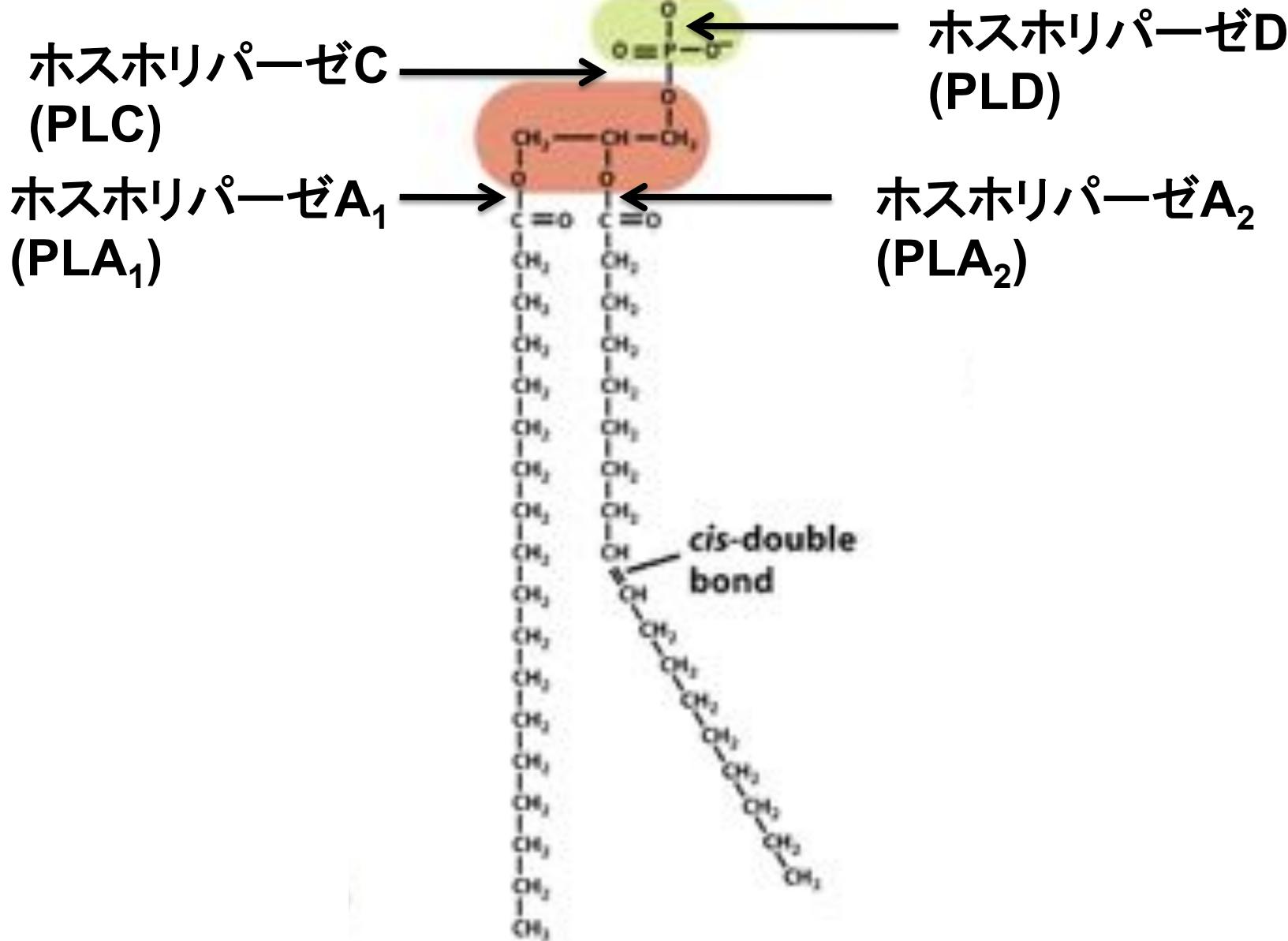


Figure 10-3 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

リン脂質脂肪酸の非対称性



ホスホリパーゼ

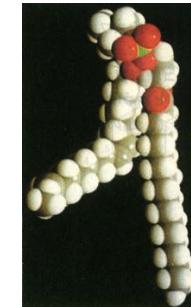


生理活性脂質の產生と作用点

コレステロール



リン脂質



スフィンゴ
ミエリン

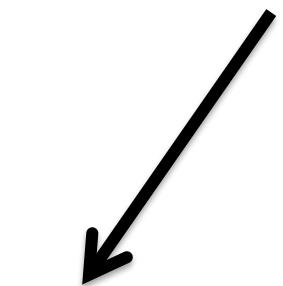
ホスファチジルコリン
ホスファチジルイノシトールなど

ステロイドホルモン
ビタミンD
性ホルモン

スフィンゴシン
1リン酸

プロスタグランジン
ロイコトリエン
リゾホスファチジン酸

ジアシルグリセロール
ホスホイノシタيد



核内受容体

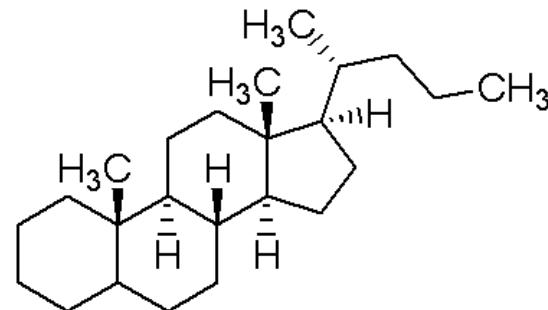
GPCR

細胞内酵素など

生理活性脂質

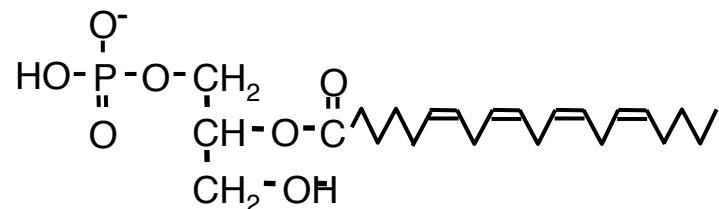
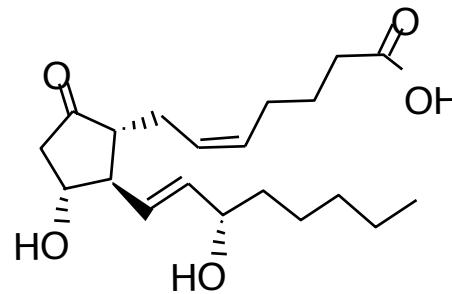
第一世代の生理活性脂質

ステロイドホルモン
プロスタグランジン
ロイコトリエン



第二世代の生理活性脂質

リゾソスファチジン酸
リゾホスファチジルセリン



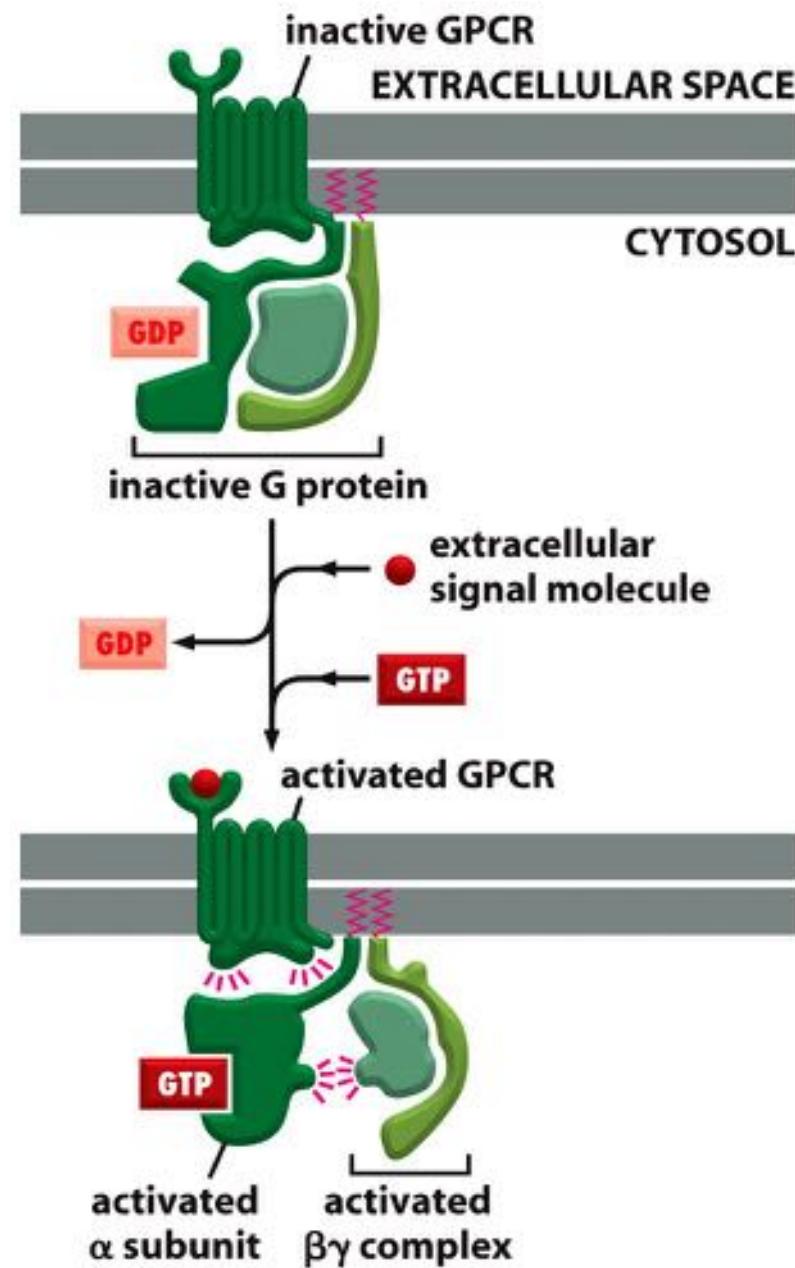


Figure 15-32 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

核内受容体のリガンド

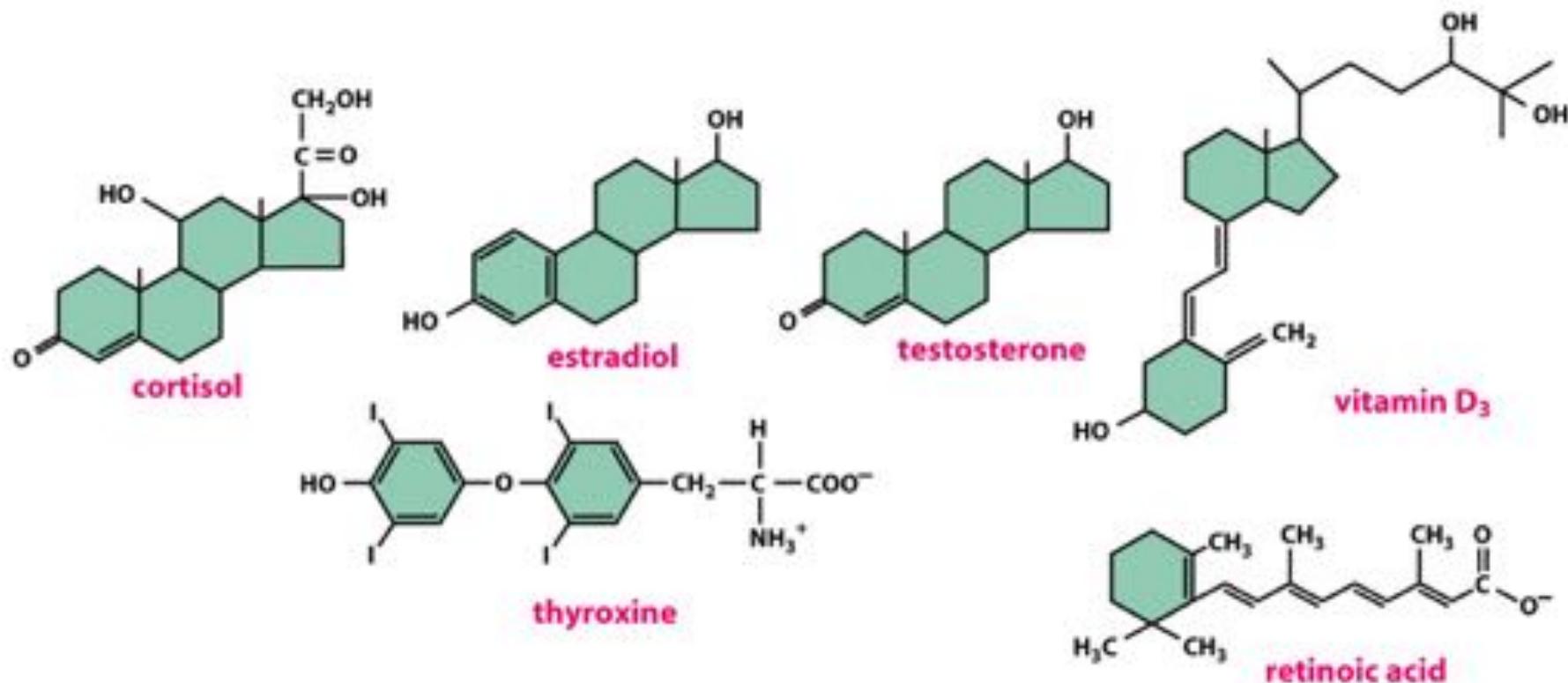
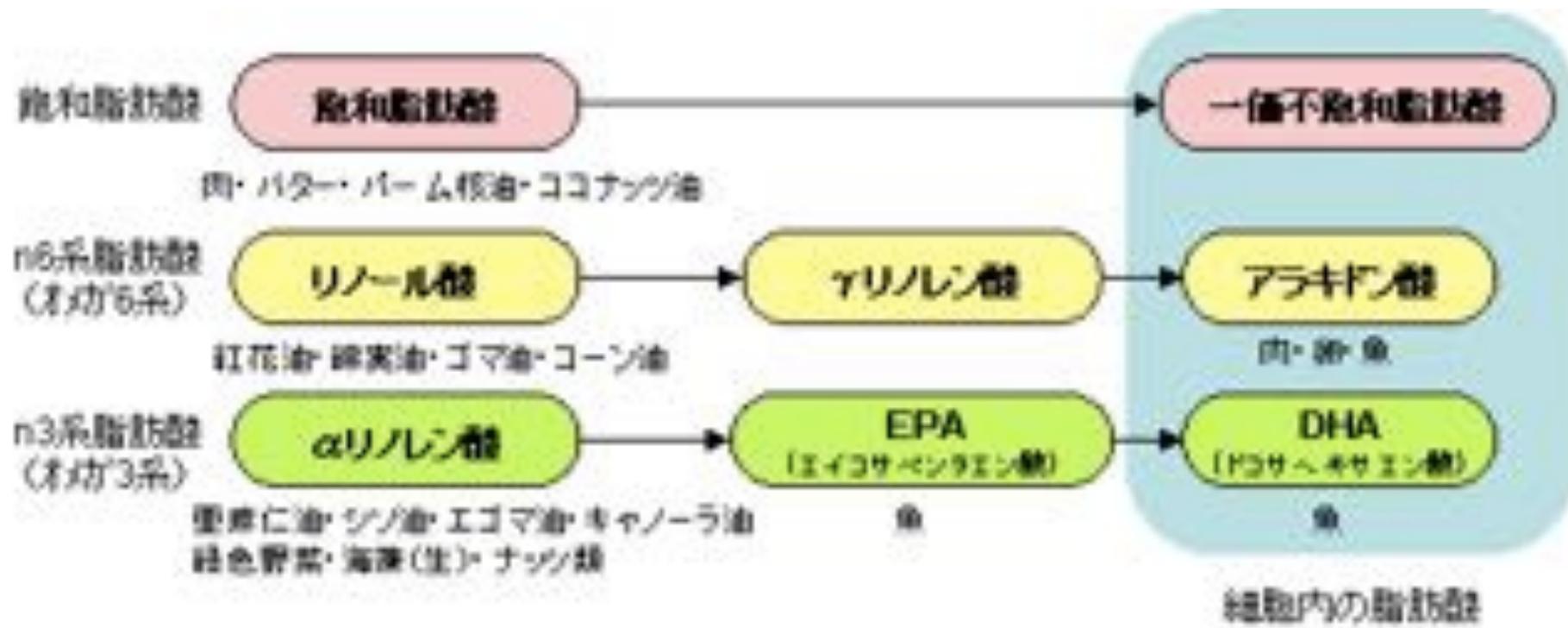
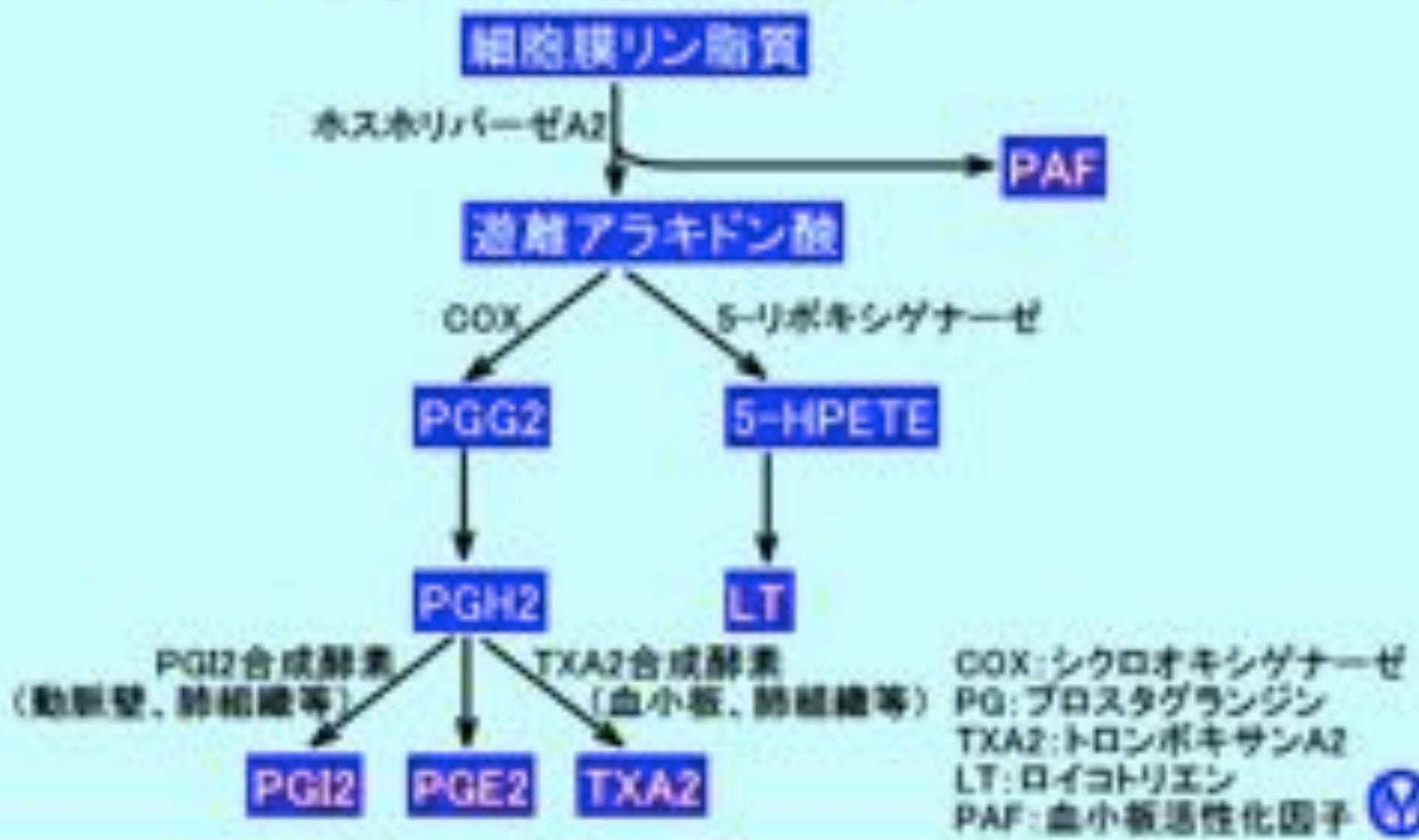


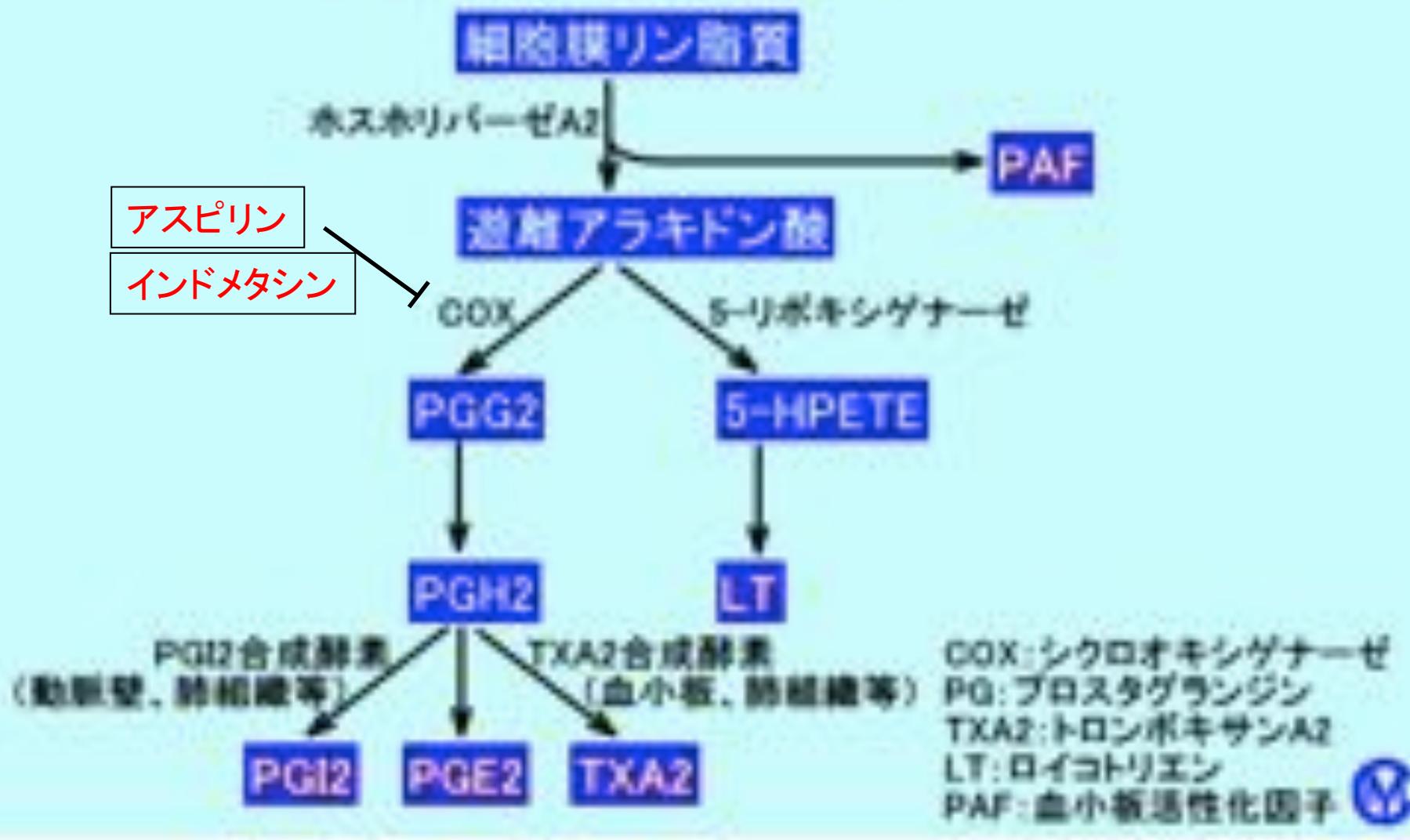
Figure 15-13 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



アラキドン酸カスケード



アラキドン酸カスケード



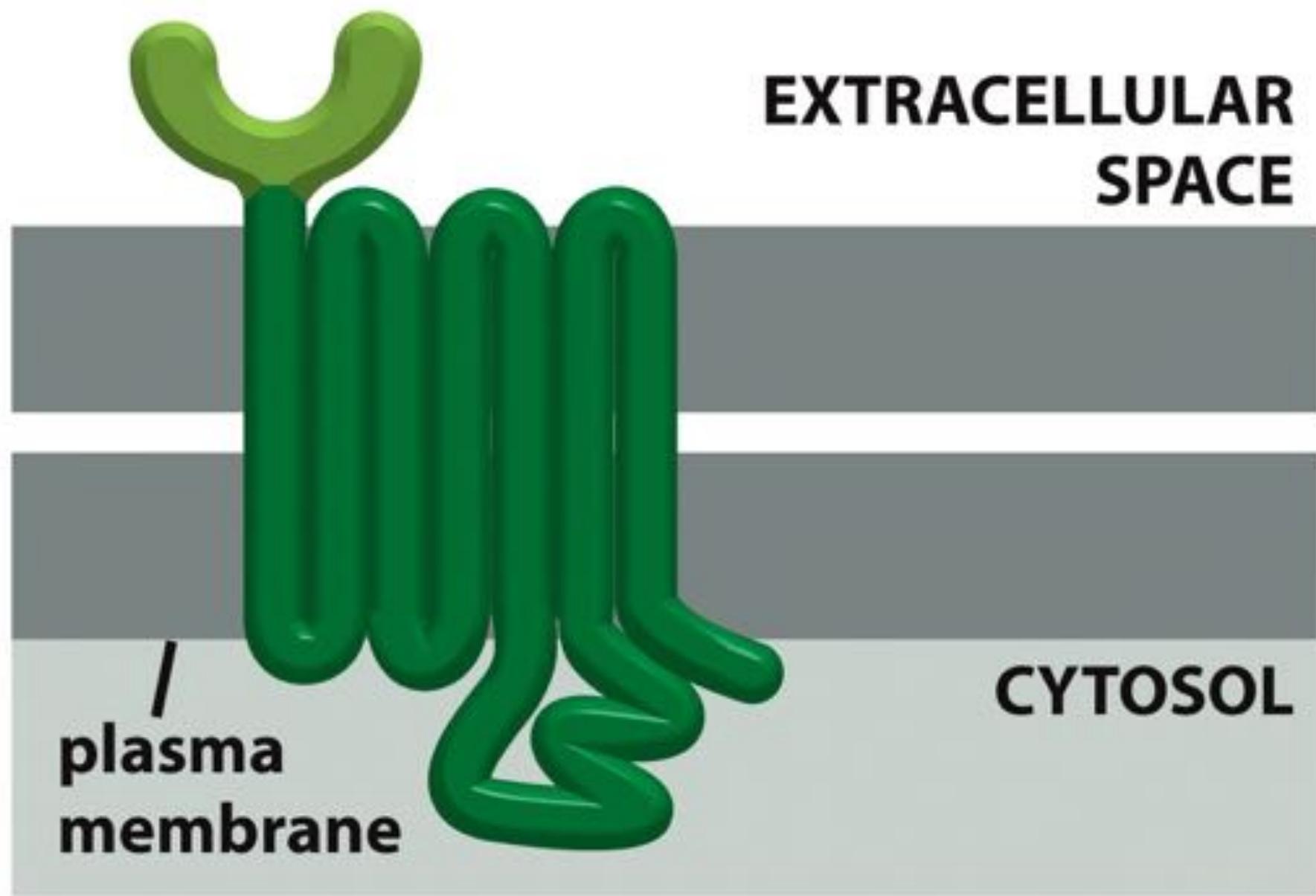


Figure 15-30 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

G protein-coupled receptors (GPCRs) は重要な創薬標的である

(A) GPCR-targeting drugs in top 20 (B) First-in-class drugs (after 2010)

Rank	Name	Disease	Targets
2	Clopidogrel	Thrombosis	P2Y12
7	Salmeterol	Asthma	β 2
9	Valsartan	Hypertension	AT1
10	Quetiapine	chizophrenia	D2, 5-HT2
11	Montelukast	Asthma	CysLT1
12	Aripiprazole	chizophrenia	D2, 5-HTR
18	Olanzapine	chizophrenia	D2, 5-HTR
20	Candesartan	Hypertension	AT1

Name	Disease	Targets
Fingolimod	Multiple sclerosis	S1P1
Mogamulizumab	T cell lymphoma	CCR4
Lorcaserin	Obesity	5-HT2C
Mirabegron	Incontinence	β 3
Icatibant	Angioedema	B2
Vismodegib	Cancer	SMO
Ramelteon	Insomnia	MT1, 2

World sales in 2011 (more than \$4 billion)
From Cegedim Strategic Data

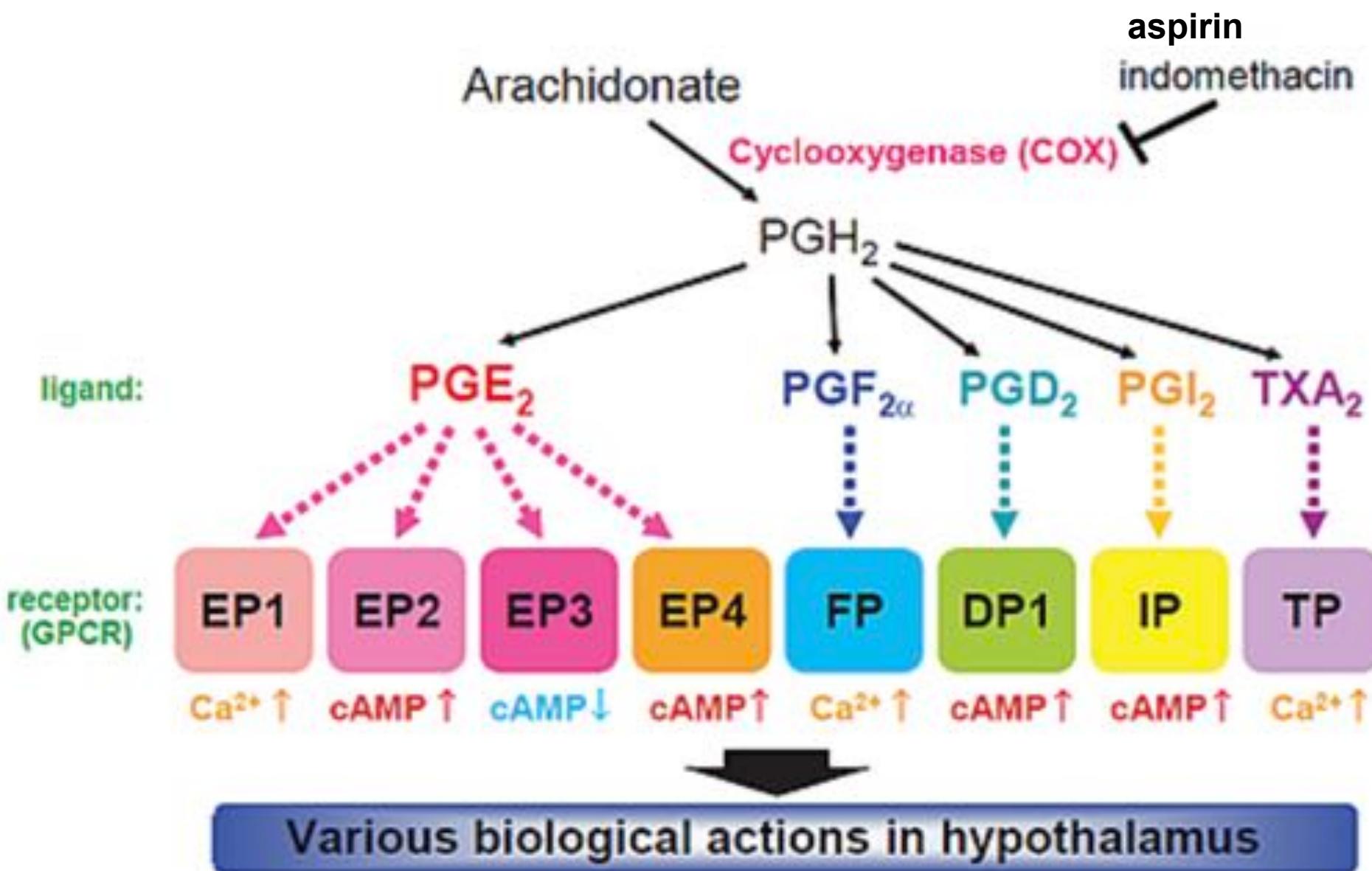
From Nat. Rev. Drug Discov. and ChEMBL databases

First-in-classとBest-in-class

医療用医薬品で新規に厚生労働省の承認を得て、薬価基準に収載されたものを新薬(新医薬品)と呼ぶ。**First-in-class**(画期的医薬品)は、特に、新しい標的を有し、新規性・有用性が高く、化学構造も従来の医薬品と基本骨格から異なり、従来の治療体系を大幅に変えるような独創的医薬品をいう。新薬の薬価算定における3つの補正加算のうちの1つ、「画期性加算」がつけられる。新薬としては、「ピカピカの新薬」が縮まって、業界用語では「ピカ新」と呼ばれている。

First-in-classは、同じ効果を持つ対象医薬品の1.4~2倍の薬価(類似薬効比較方式)が付けられるため、製造開発する製薬企業としてはそれだけ利益が大きい。一方、既存品を真似せずに、新しい化学構造の化合物を、時間と人を費やし試行錯誤をくりかえして開発をするため、膨大な研究開発費がかかっている。

なお、**First-in-class**は、市場に一番手で登場したときには最も優れている薬であるが、その後に出てくる改良型医薬品はこの画期的医薬品の欠点を補っていることが多い。他の既存薬に対して明確な優位性を持つ薬を、欧米では **Best-in-class**と呼んでいる。



TXA_2
(トロンボキサン A_2)

- 血小板凝集促進 など

PGE_2
(プロスタグランジン E_2)

- 胃粘液分泌促進
- 子宮収縮

- 痛み増強
- 発熱 など

$\text{PGF}_{2\alpha}$
(プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$)

- 子宮収縮 など

PGI_2
(プロスタグランジン I_2)

- 胃粘液分泌促進
- 血小板凝集抑制 など

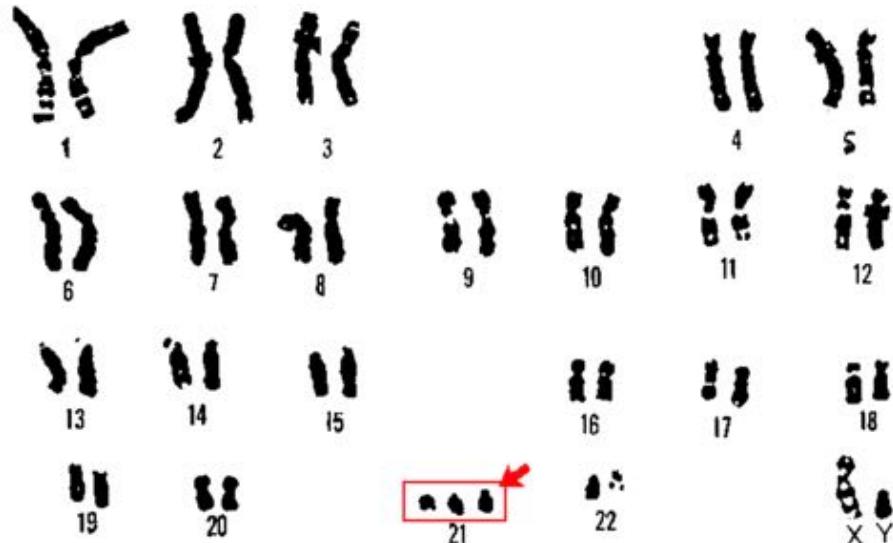
- 痛み増強

性、簡単な遺伝学、 遺伝子改変動物

ダウン症候群

ダウン症 22対の常染色体のうち21番以外の染色体は全て正常な2本組(ダイソミー)だが、21番染色体だけは3本組(トリソミー)になっており、これがダウン症候群を引き起こす原因になる。右下に見えるXとYは性染色体。

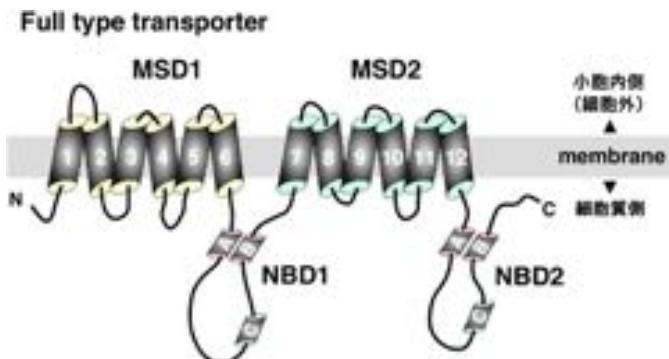
一般的に、肉体的成長の遅延、特徴的な顔つき、軽中度の知的障害に特徴づけられる。ダウン症の青年の平均知能指数は50であり、これは8-9歳の精神年齢と等しいが、これにはばらつきがある。



ヒトの疾患と遺伝子

がんを含めたヒト疾患の多くは先天的、あるいは、後天的な遺伝子の変異によるものである。したがって、ヒトの疾患を理解するためには、どの遺伝子がどのように変異することで疾患が引き起こされるかを調べること、別の言葉で言えば、ヒトに2万5千存在するそれぞれの遺伝子の機能(働き)を理解し、それが変異した時、どのような疾患が引き起こされるかを理解することである。

お耳を挙げ 耳垢と ABCC11

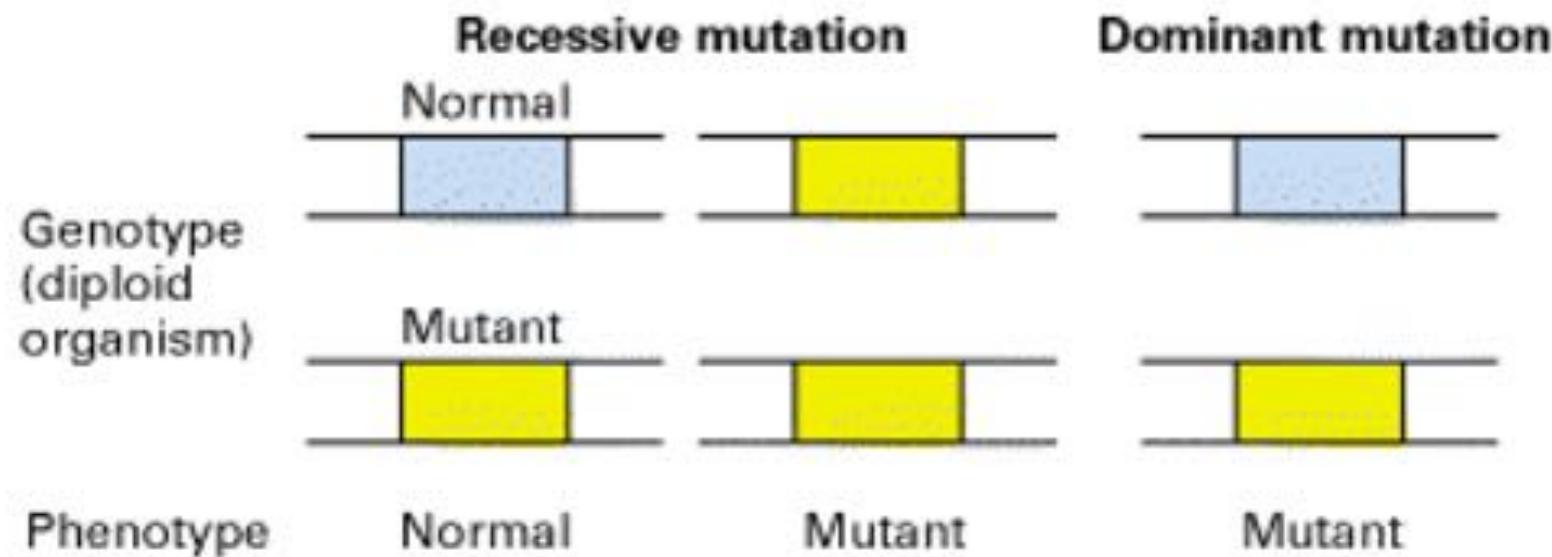


わきがにも関係

何でも、耳垢のべトべととポロポロは、ABCC11 という蛋白質をコードする遺伝子が1塩基だけ違うことに起因するらしい(Nature Genetics 電子版 1/29 新川詔夫)。日本人の8割はポロポロ、欧米人はべトべと。この ABCC11 という蛋白質、ATP 結合カセット蛋白質の一種。おそらく何かのトランスポーターとして機能していると考えられるが、今のところその機能はよく分かっていない。また、それが機能しなくなったからといって、どうなるといった情報もない。ただ、ちらほらとある種の化学療法剤に対するがん細胞の耐性付与に関するとの報告や bile acids, sulfated steroids, estradiol 17-beta-D-glucuronide, and leukotriene C4などの輸送に関するといった報告が出始めている。この辺りがはっきりしてくれれば、耳垢がべトべとかポロポロかを調べるだけで、ある種の薬剤に対する感受性がおおよそ推定できてしまえることになるやも。

メンデル遺伝する変異としない変異

劣性変異(Recessive mutation)と優性変異(Dominant mutation)



(b)

劣性変異 (Recessive mutation)

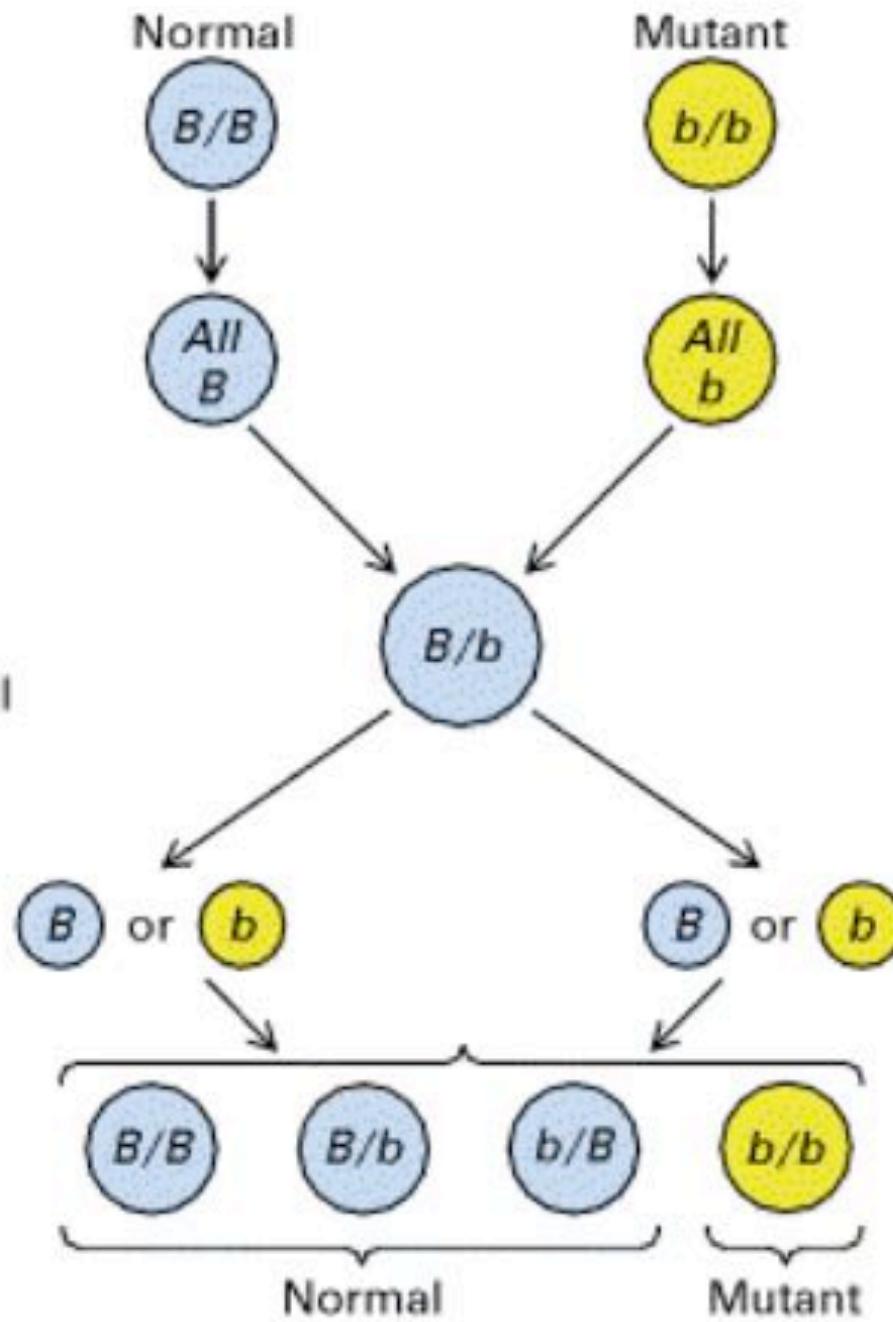
B is the normal allele; b is the recessive mutant allele

Gametes

First filial generation,
 F_1 : all offspring have
 B/b genotype and normal phenotype

Gametes

Second filial generation, F_2 :
 $\frac{1}{4}$ of offspring have
 b/b genotype and mutant phenotype



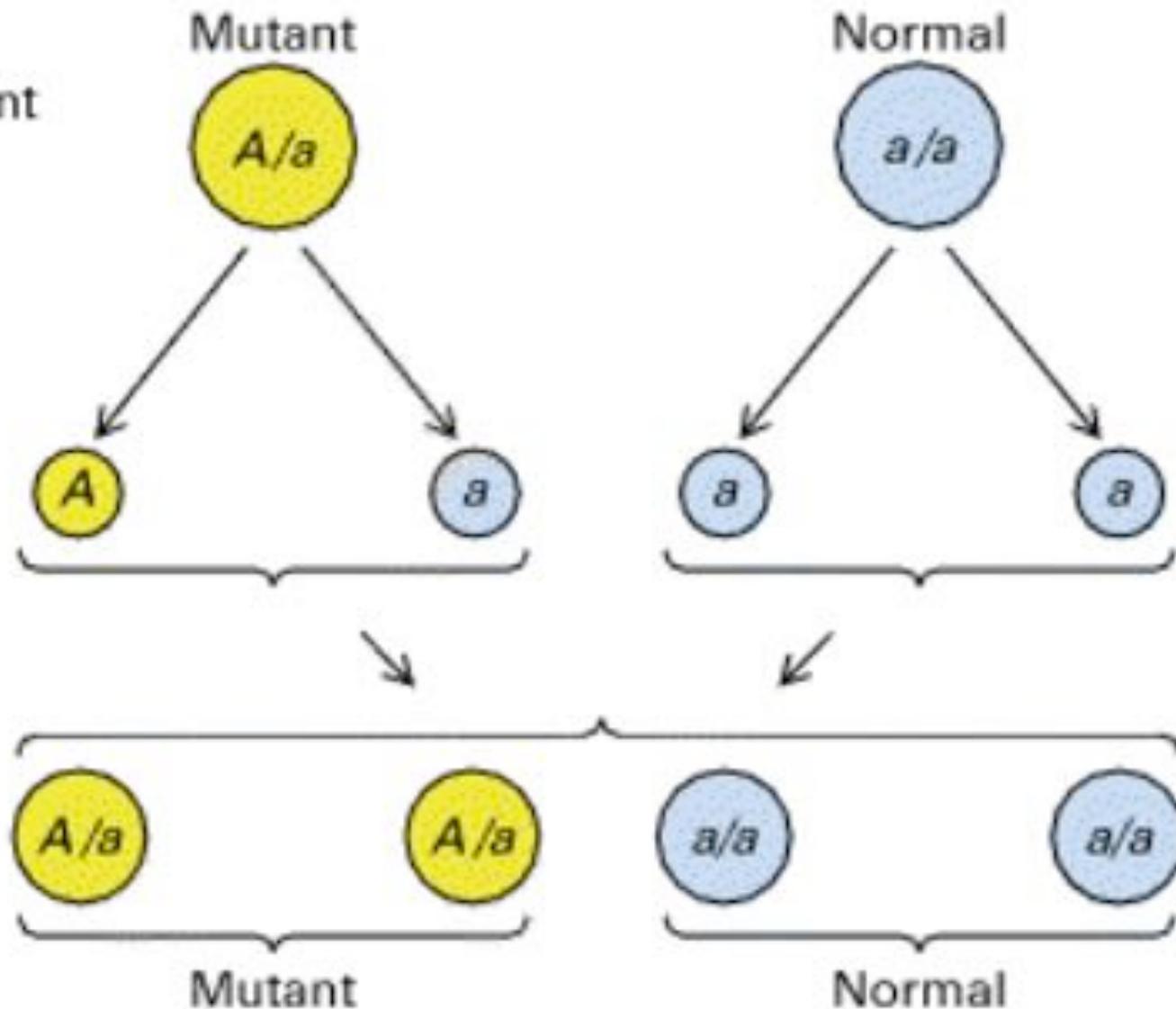
(a)

優性變異 (Dominant mutation)

A is the dominant mutant allele;
 a is the wild-type allele

Gametes

First filial generation,
 F_1 : $\frac{1}{2}$ the offspring
are mutant
 A/a



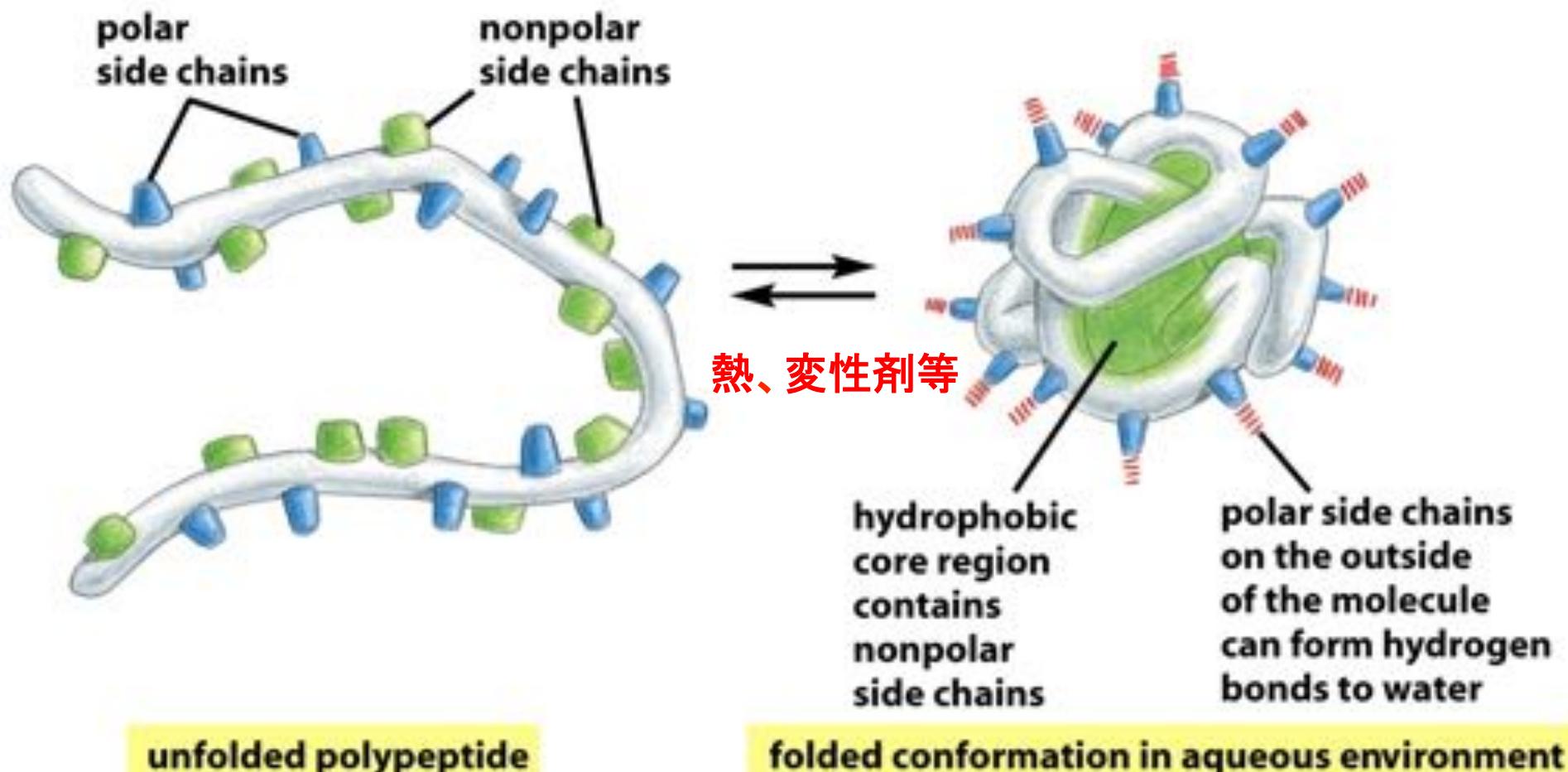
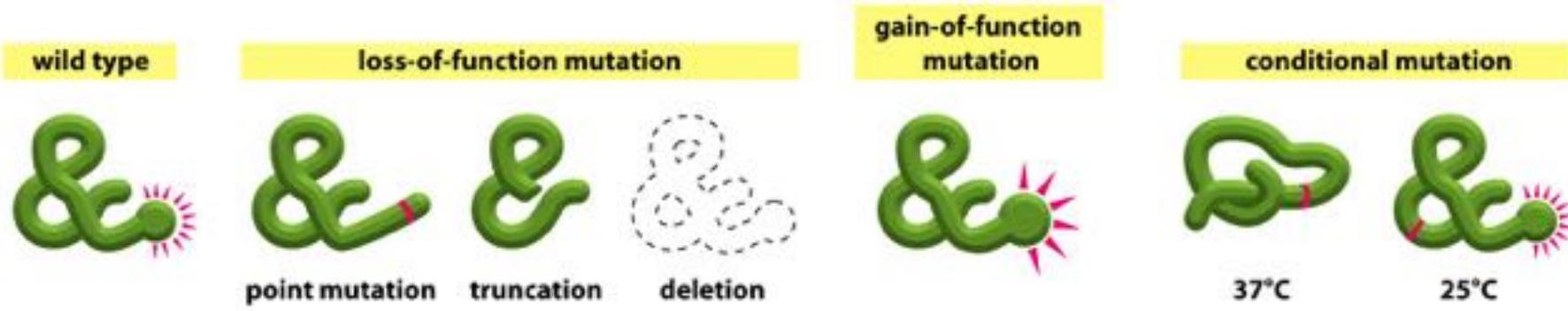


Figure 3-5 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

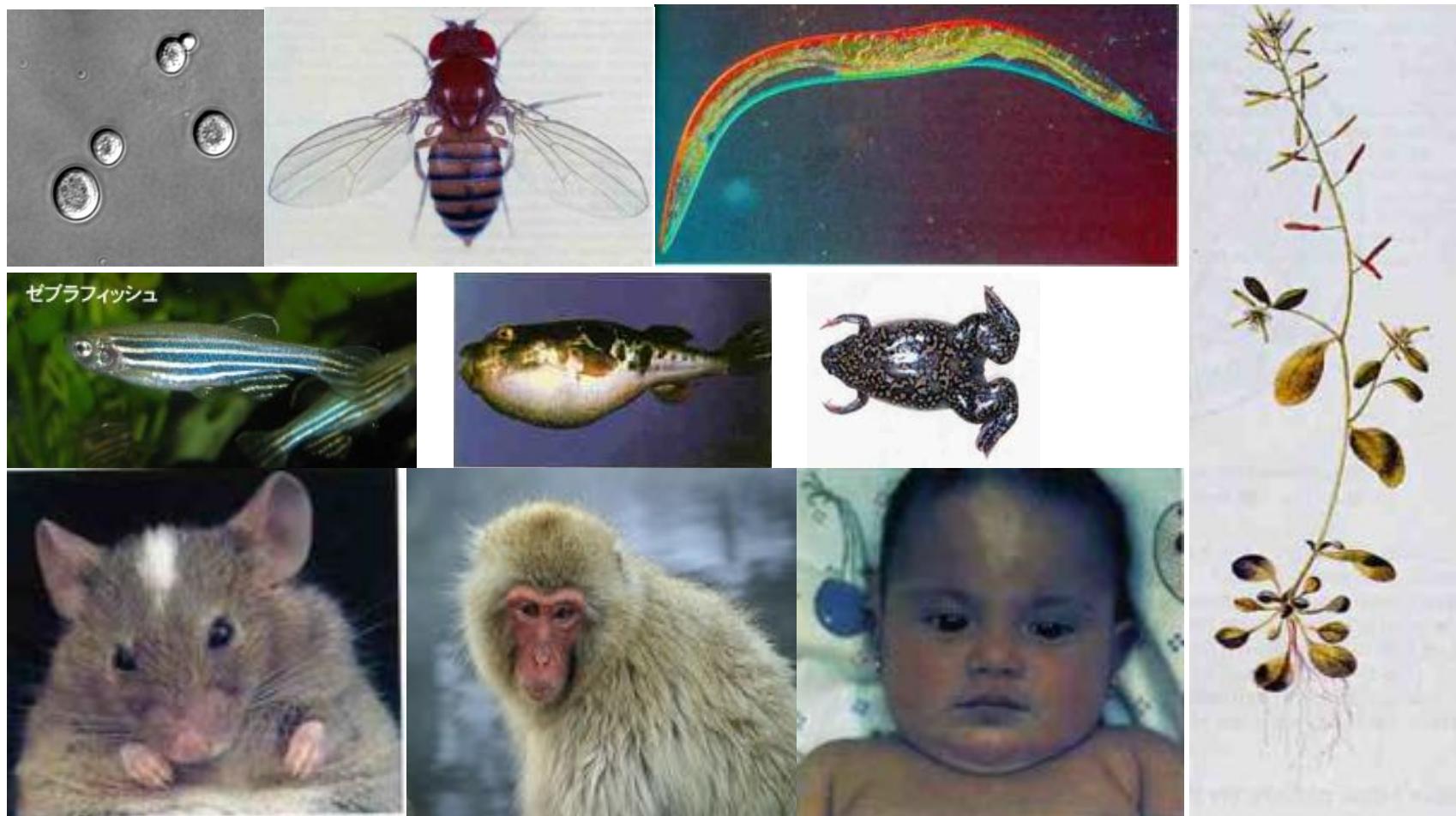


ほとんどの場合
劣性遺伝

優性遺伝

ほとんどの場合
劣性遺伝

モデル生物を利用すると様々な変異体を作り出すことができる



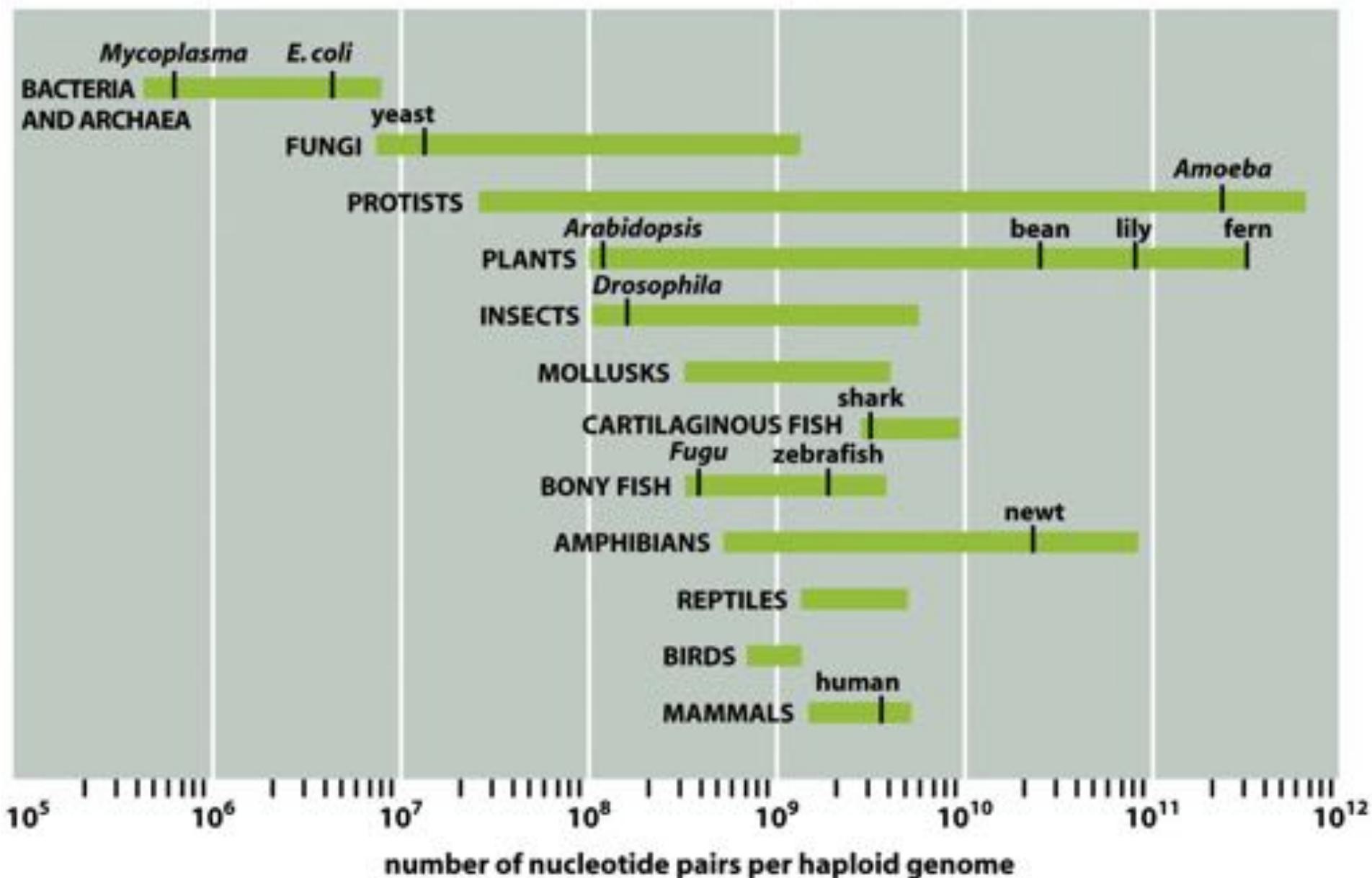
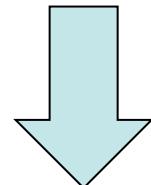


Figure 1-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

モデル生物を利用すると様々な変異体を作り出すことができる

変異体(動物、細胞、
遺伝病患者等)の作製・発見

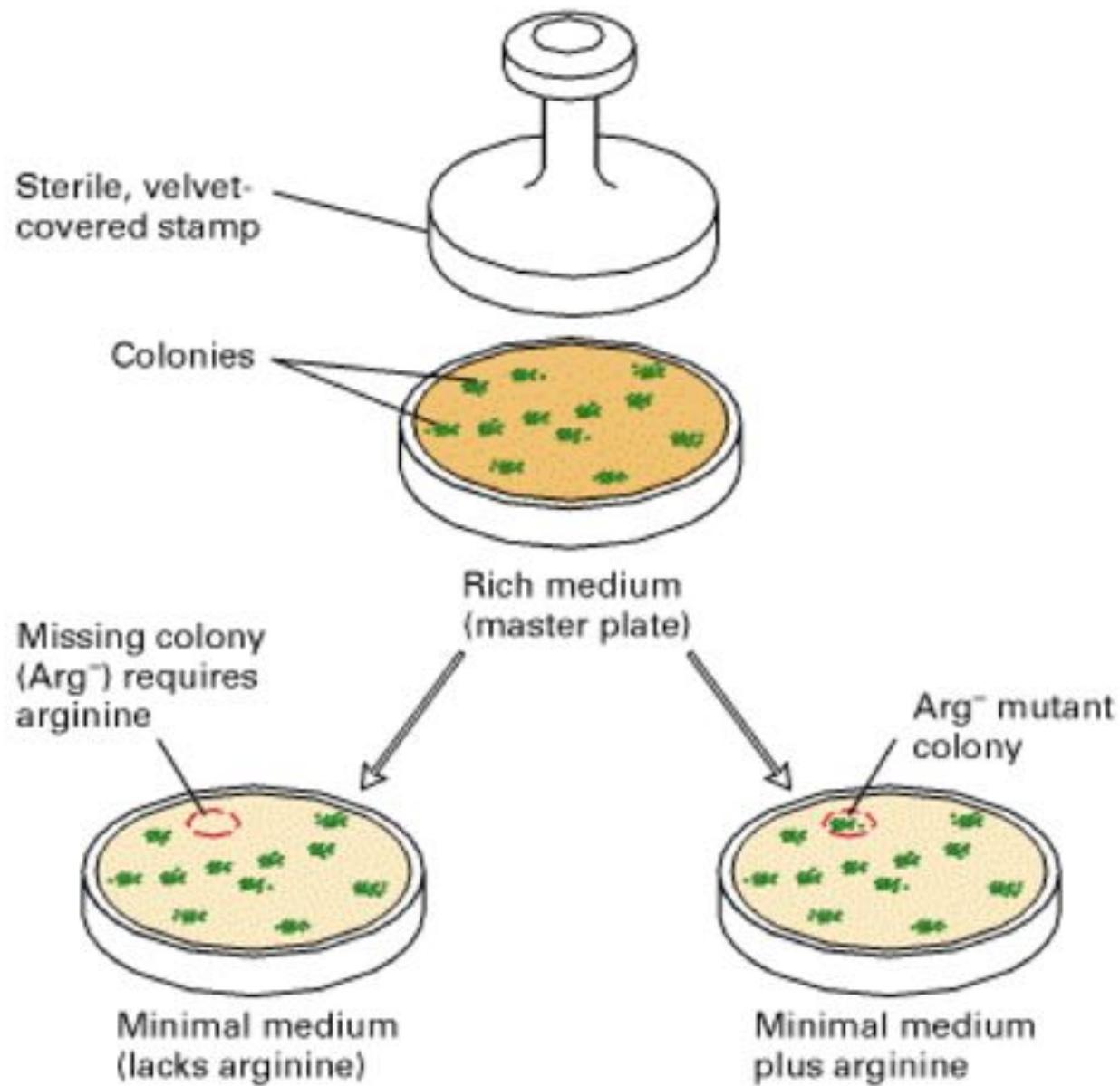
ある表現型に着目して
変異体を見つける



責任遺伝子の同定

遺伝学、生化学、細胞生物学等のさまざまな技術を駆使し、責任遺伝子を同定する

遺伝学を利用してると生化学が研究できる



遺伝学を利用すると生化学が研究できる

アルギニン合成遺伝子A



アルギニン合成遺伝子B



アルギニン合成遺伝子C

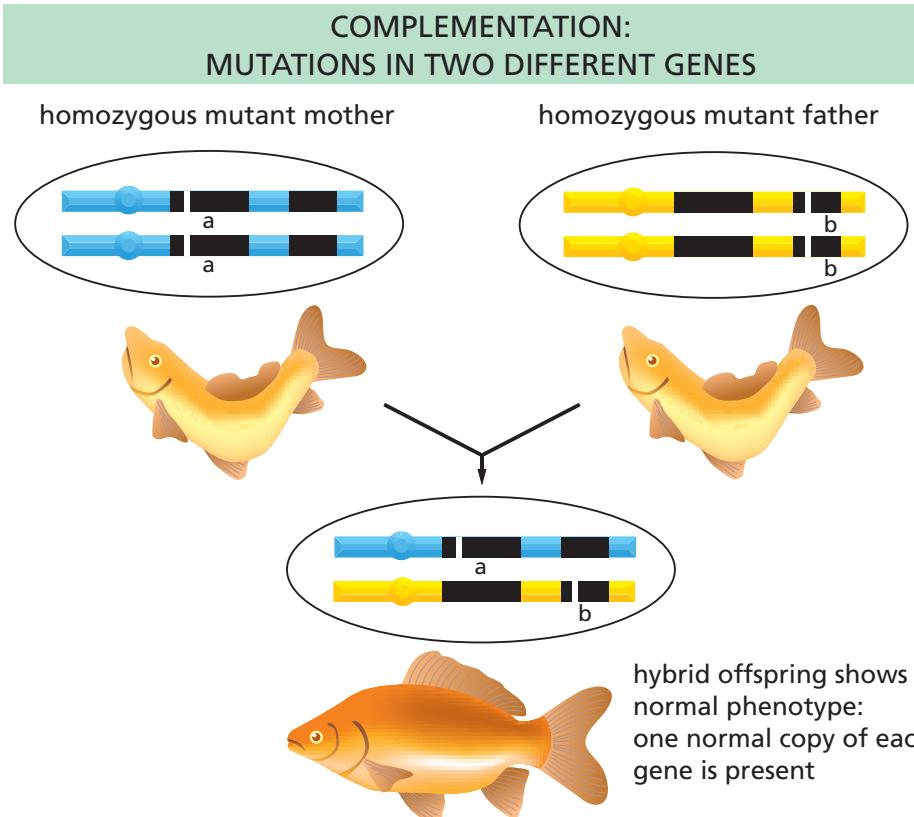


アルギニン

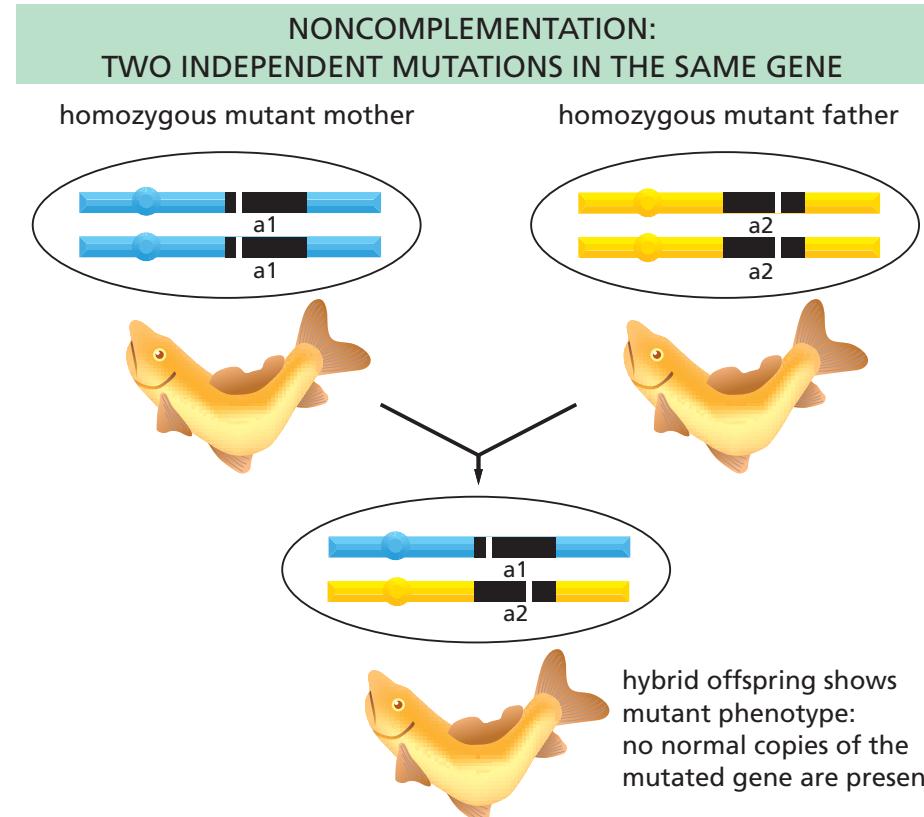
相補性試驗(Complementation test)

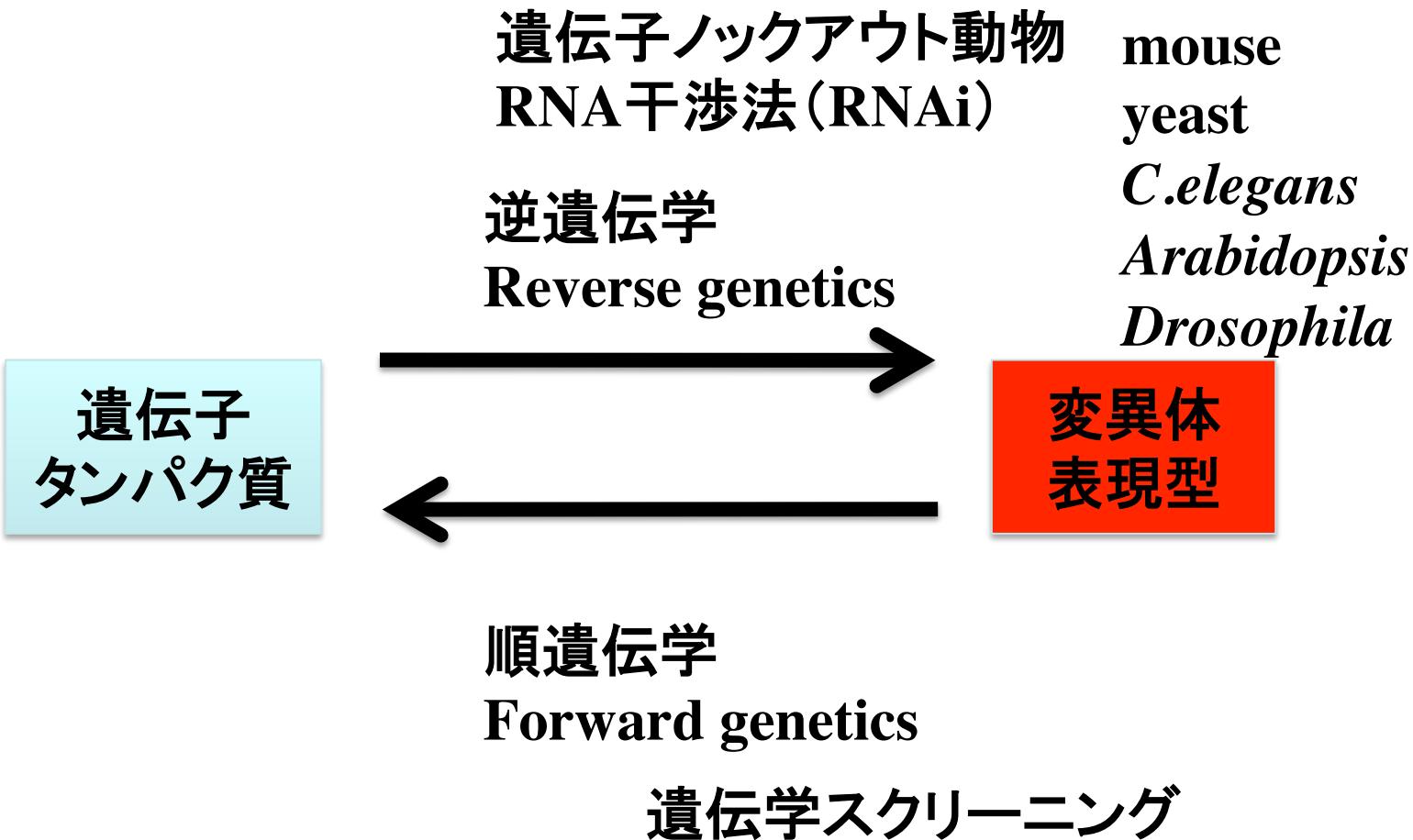
TWO GENES OR ONE?

Given two mutations that produce the same phenotype, how can we tell whether they are mutations in the same gene? If the mutations are recessive (as they most often are), the answer can be found by a **complementation test**.

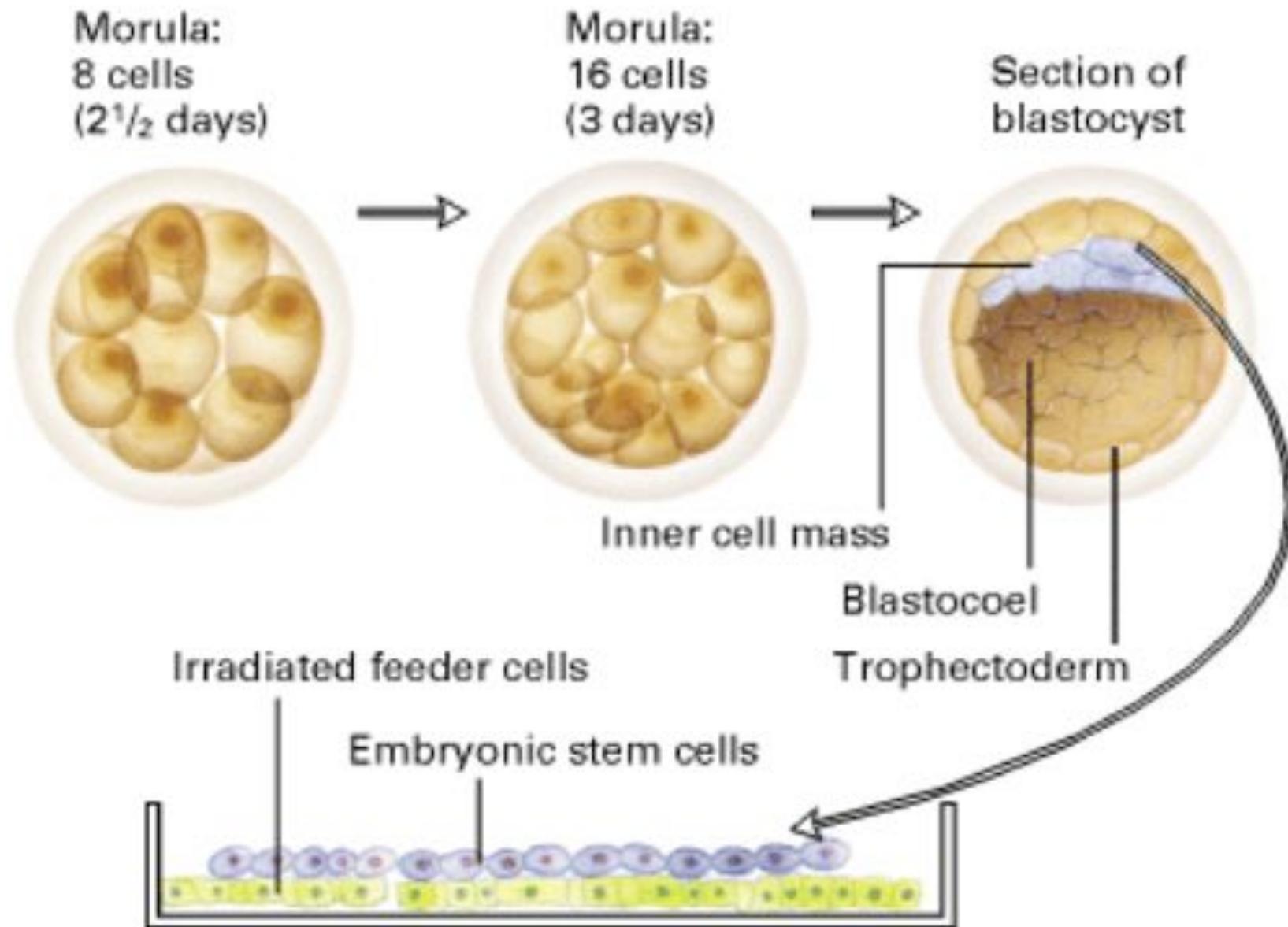


In the simplest type of complementation test, an individual who is homozygous for one mutation is mated with an individual who is homozygous for the other. The phenotype of the offspring gives the answer to the question.

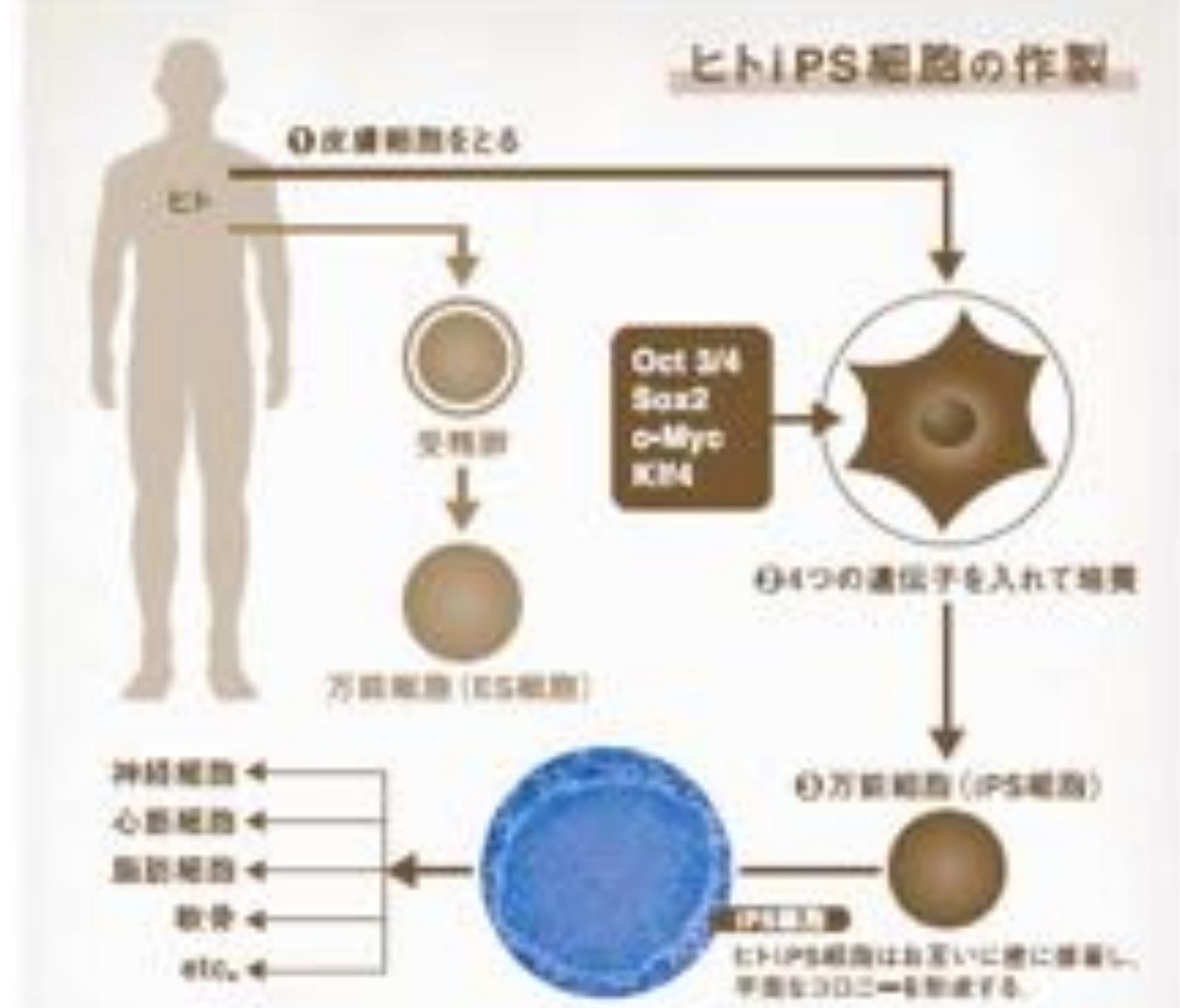




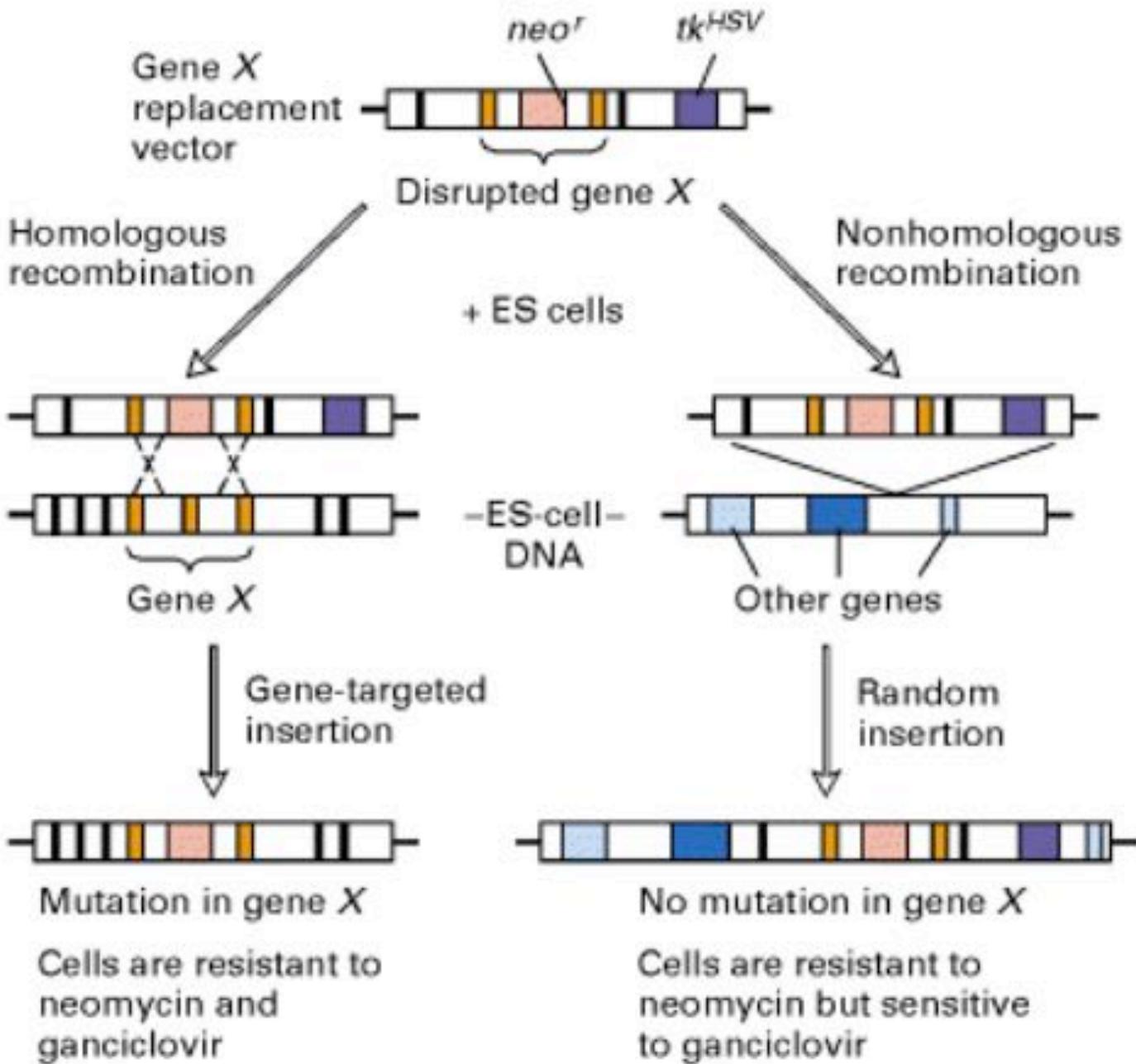
ES (Embryonic Stem cell)



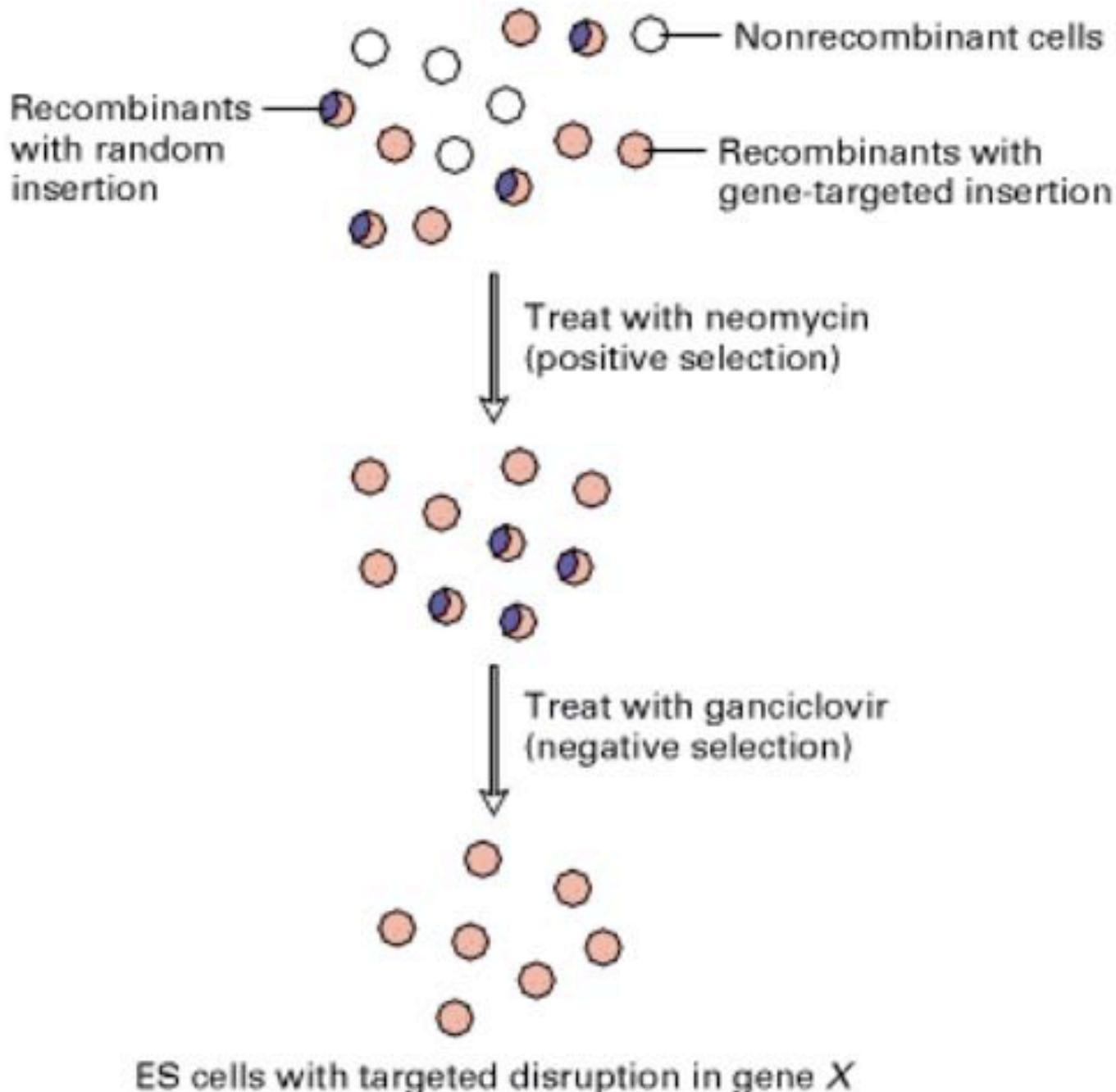
iPS細胞 (induced pluripotent stem cells、人工多能性幹細胞)

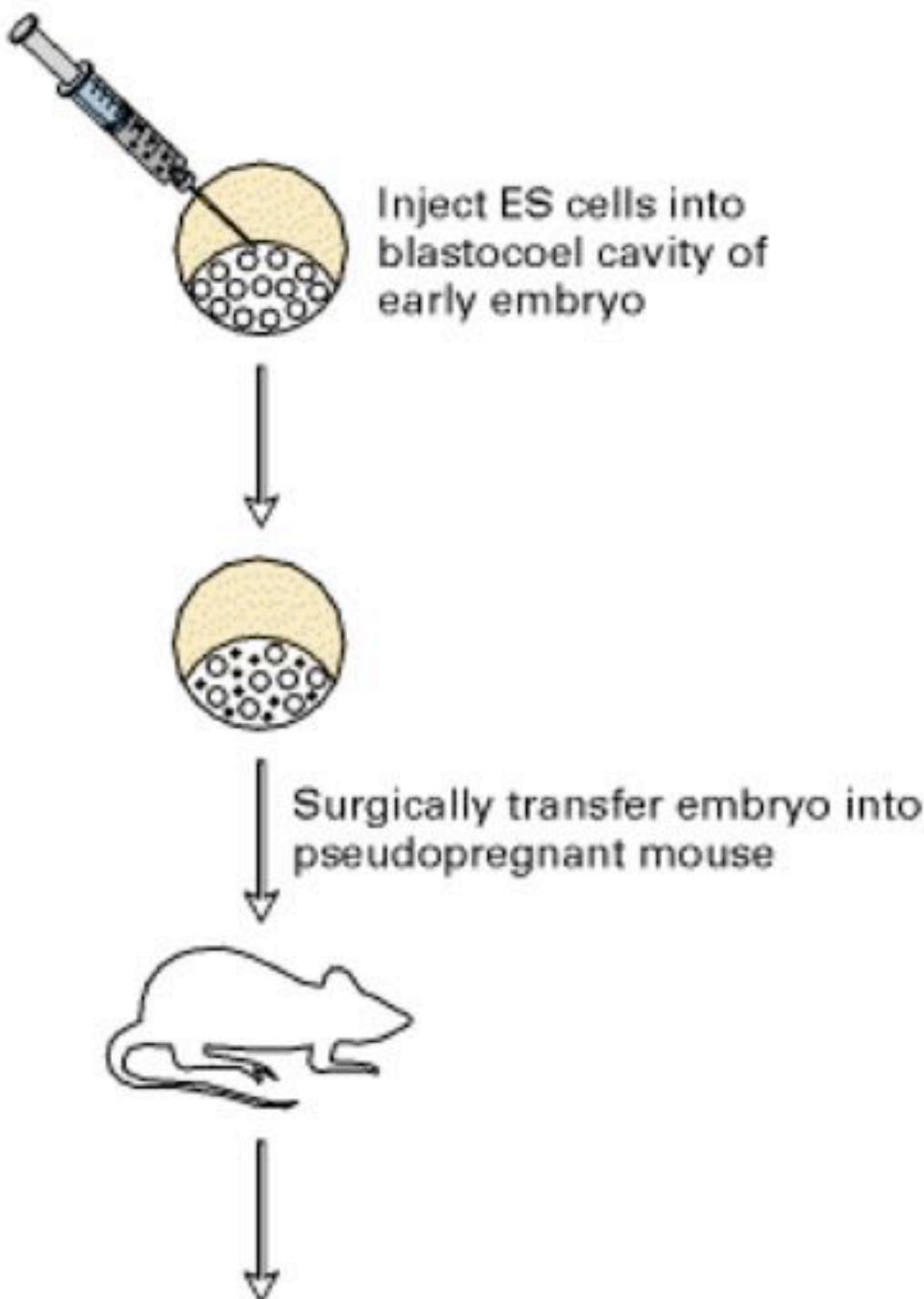


(a) Formation of ES cells carrying a knockout mutation



(b) Positive and negative selection of recombinant ES cells





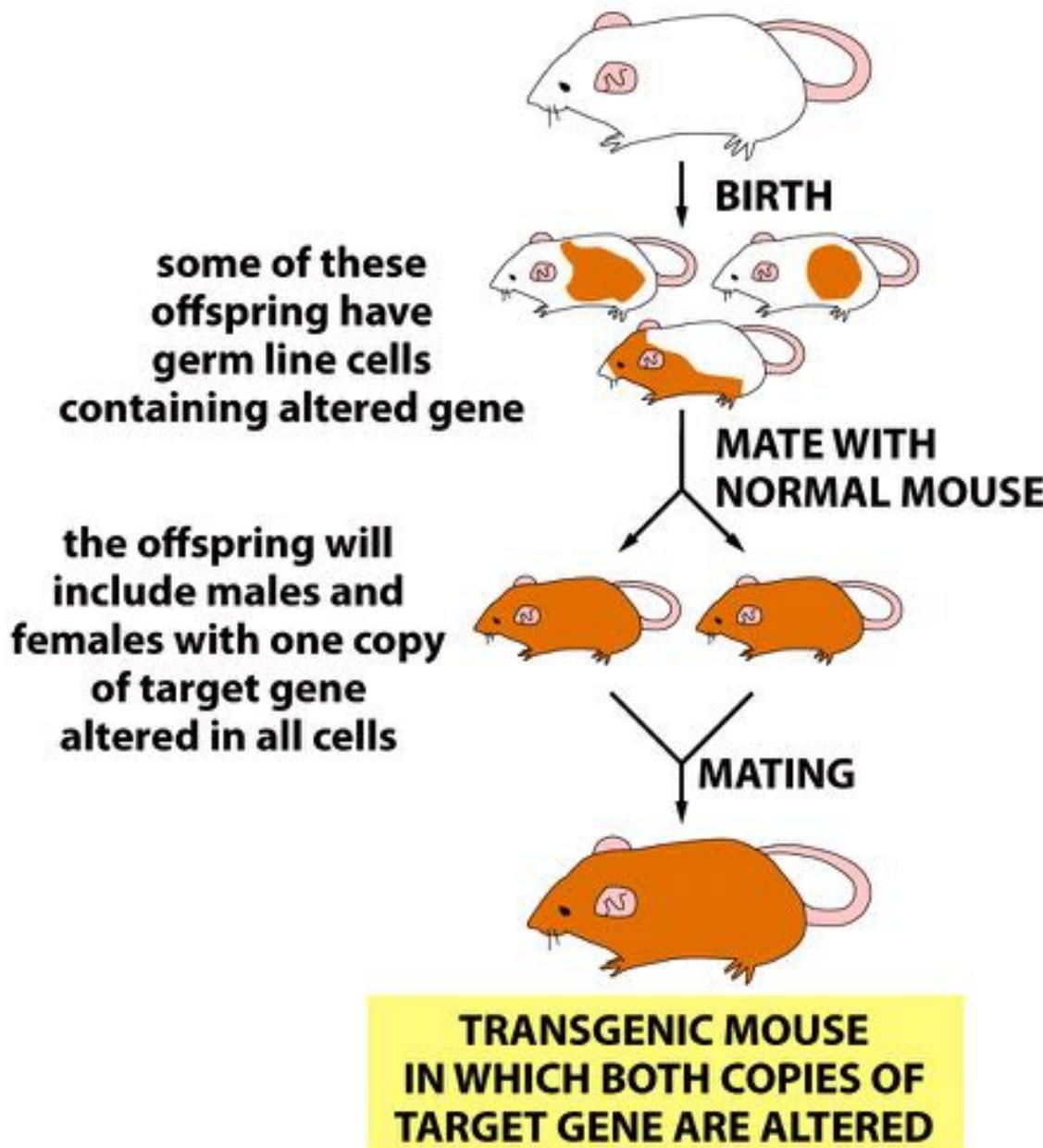
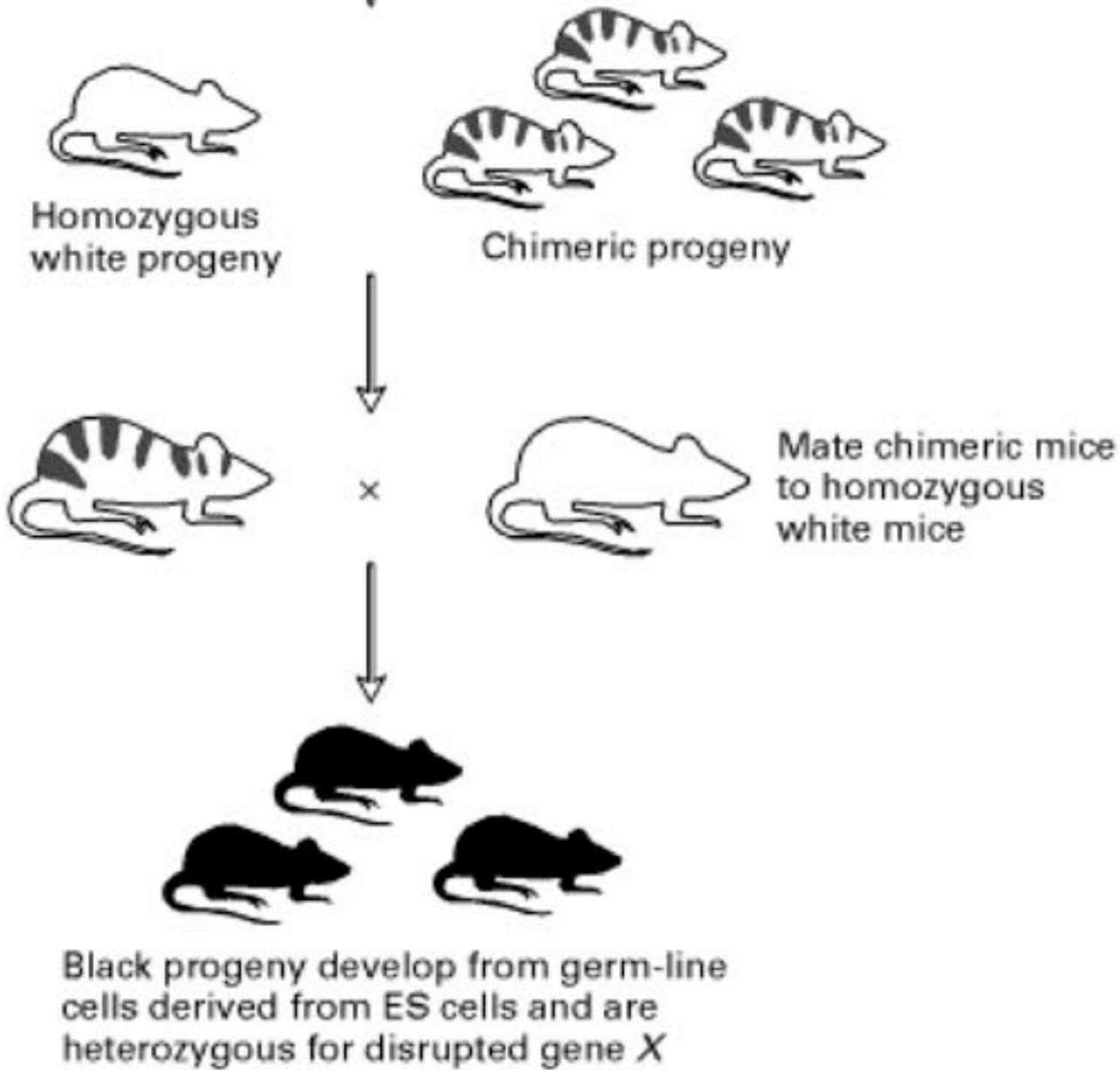
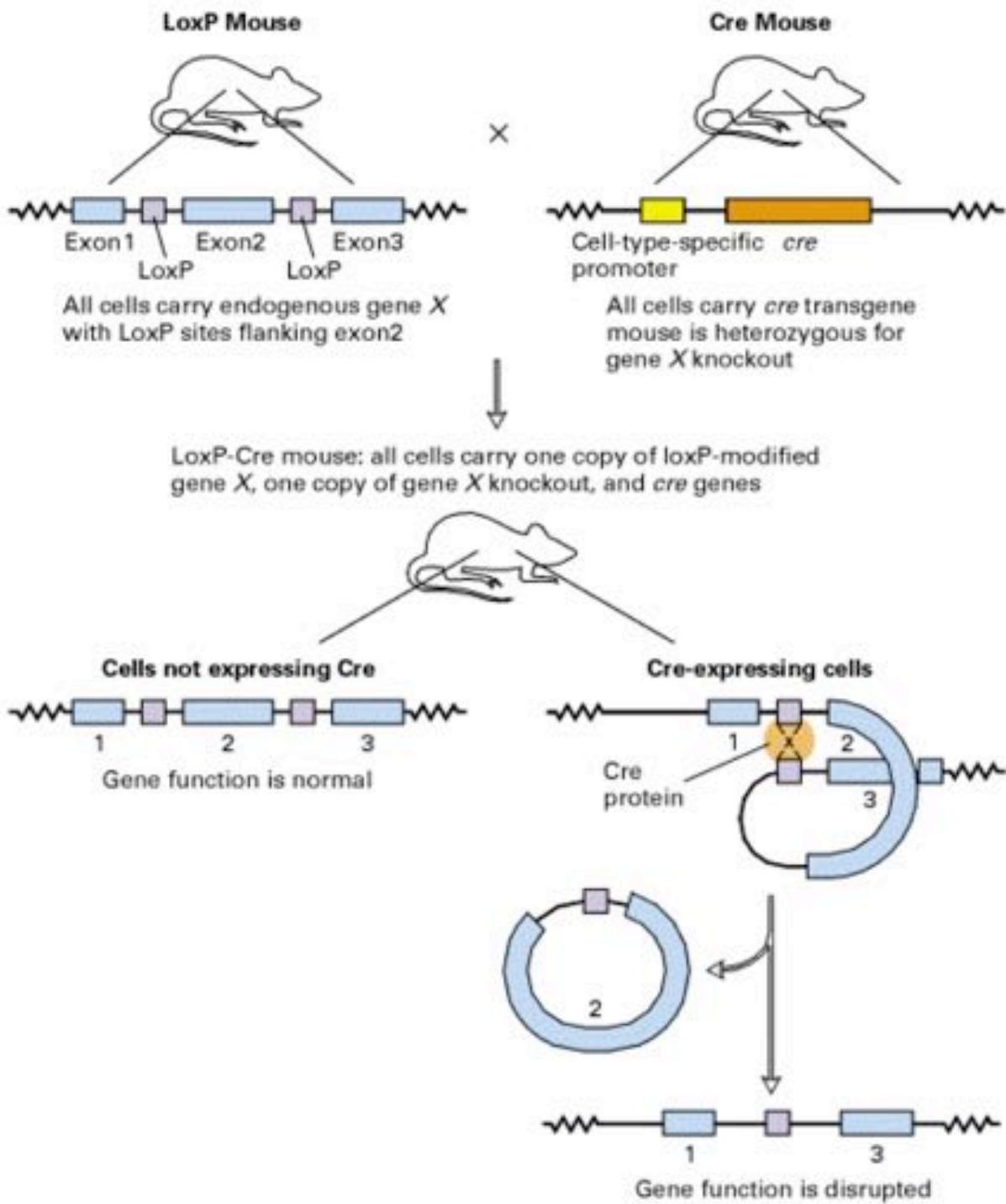
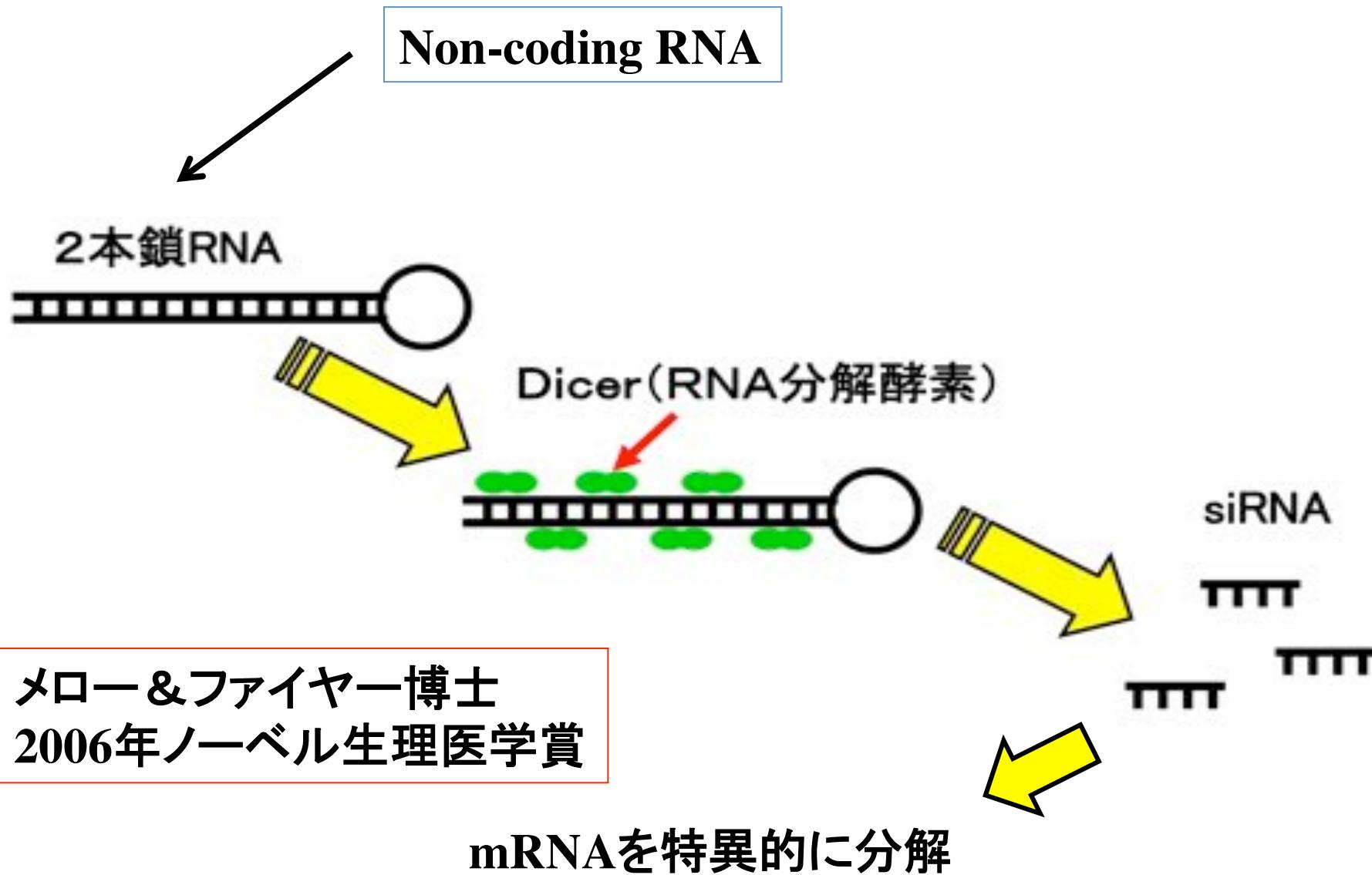


Figure 10-36 (part 2 of 2) *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

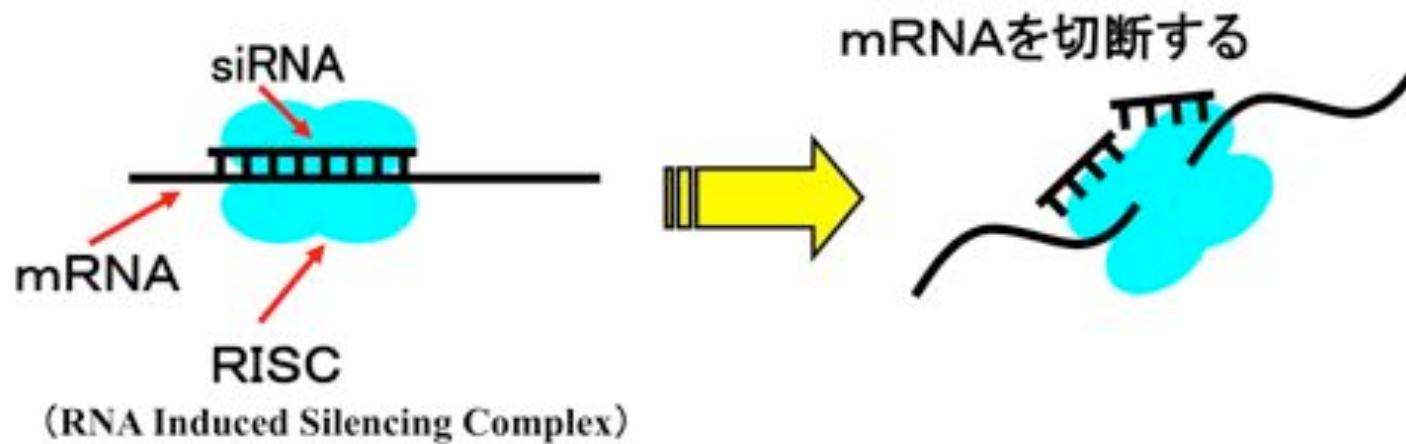




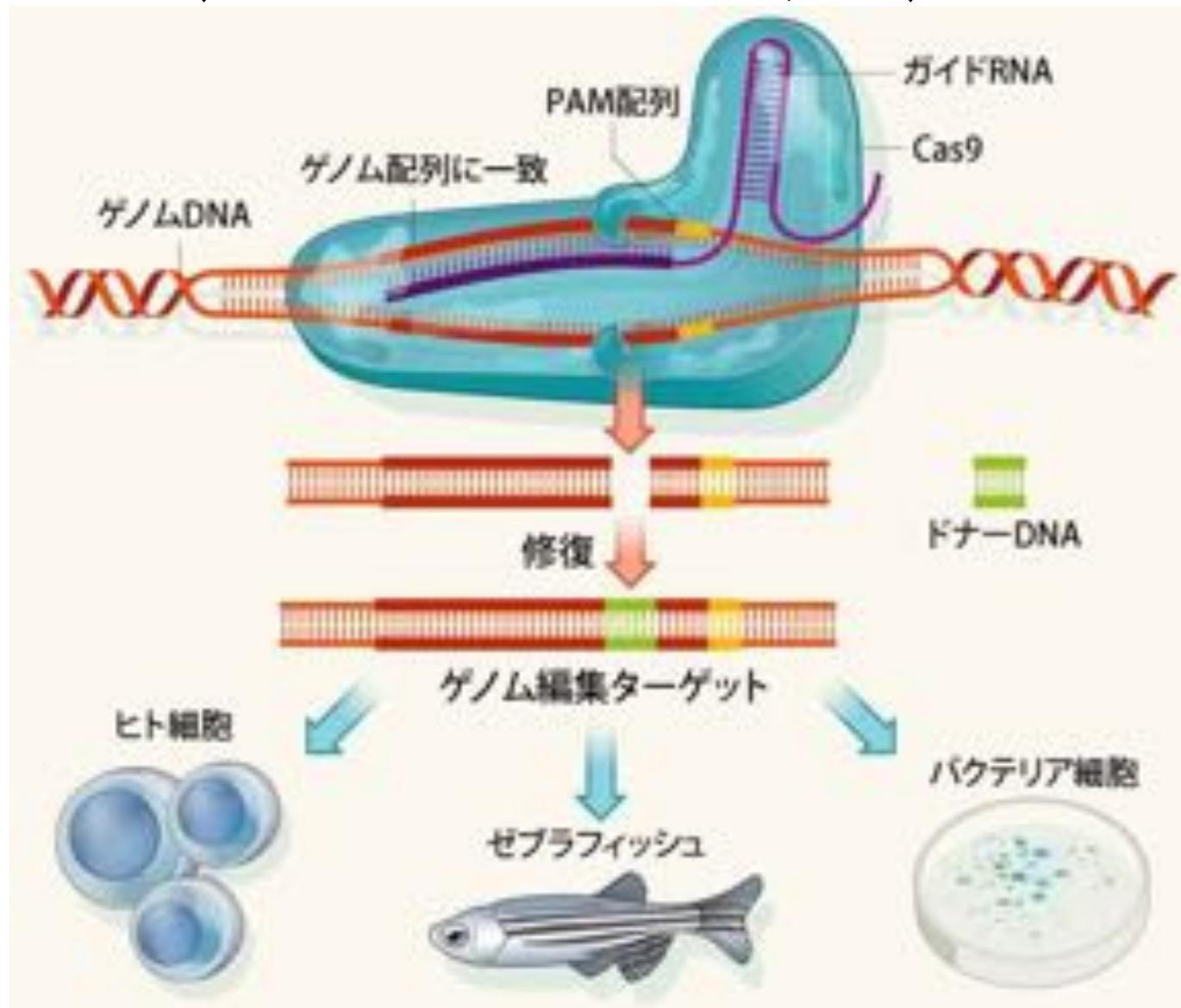
RNA干渉法(RNAi)



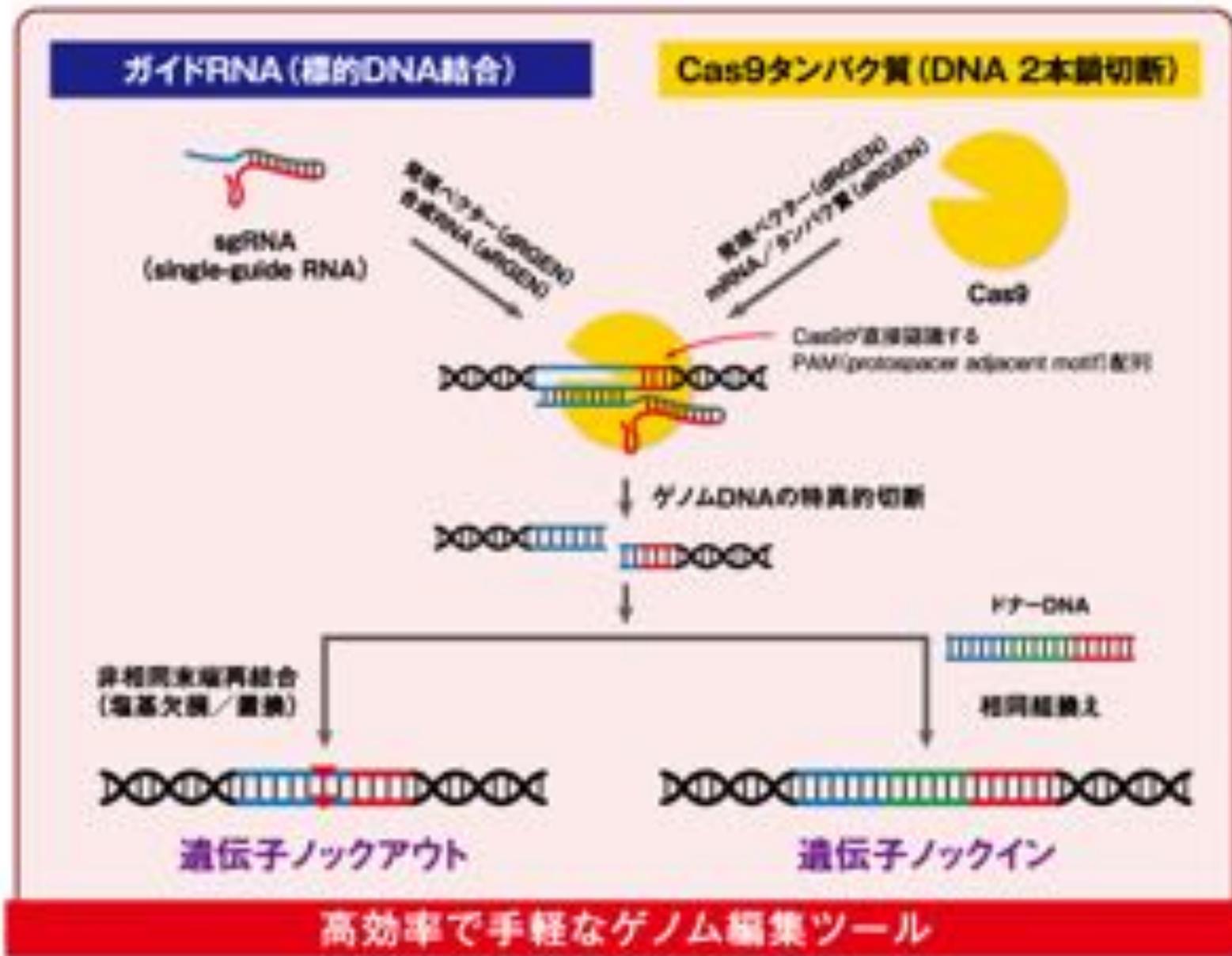
RNA干渉法(RNAi)



新しい変異体作成技術(ゲノム編集技術) (CRISPR Cas9システム)



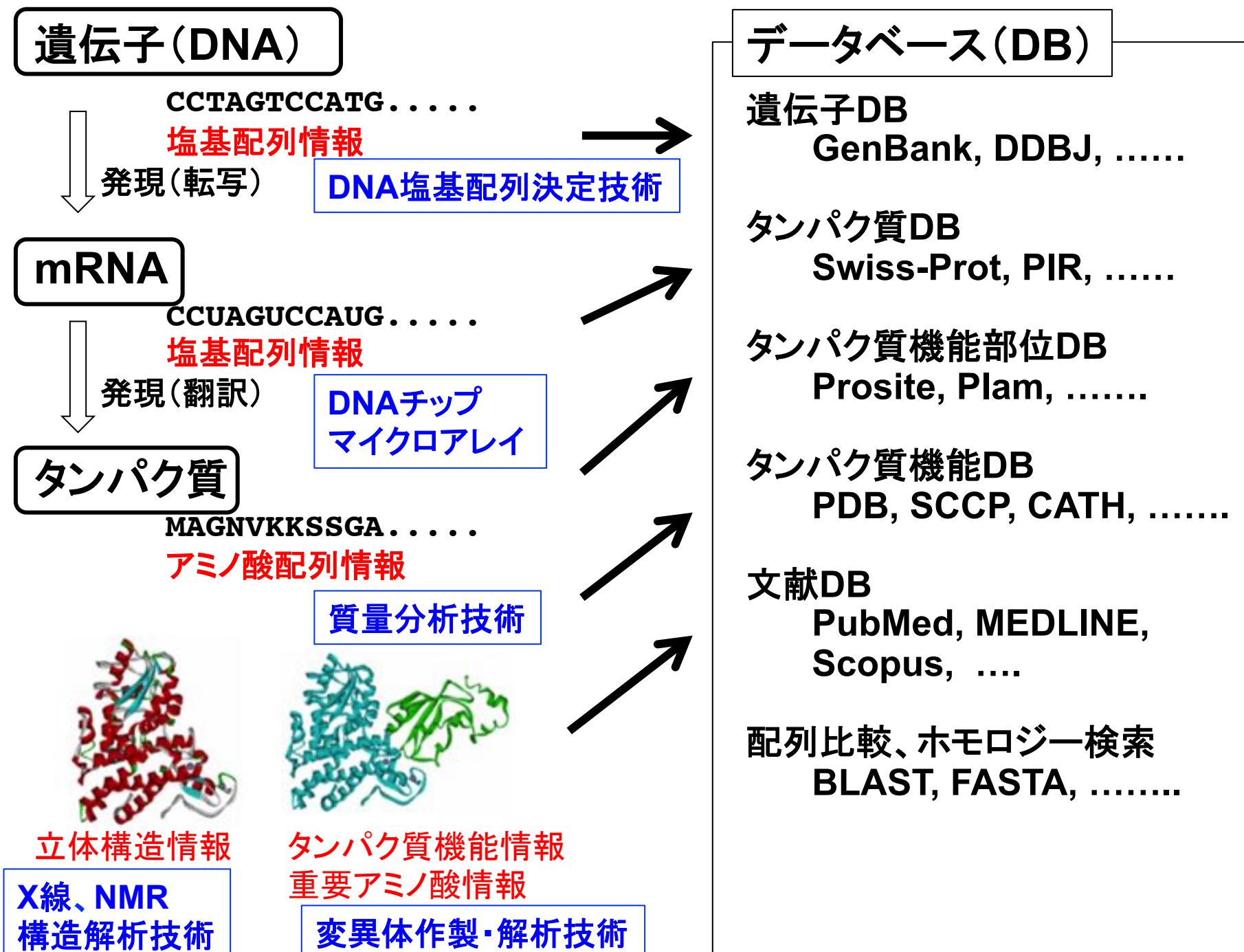
CRISPR Cas9システムを用いた遺伝子ノックアウトとノックイン

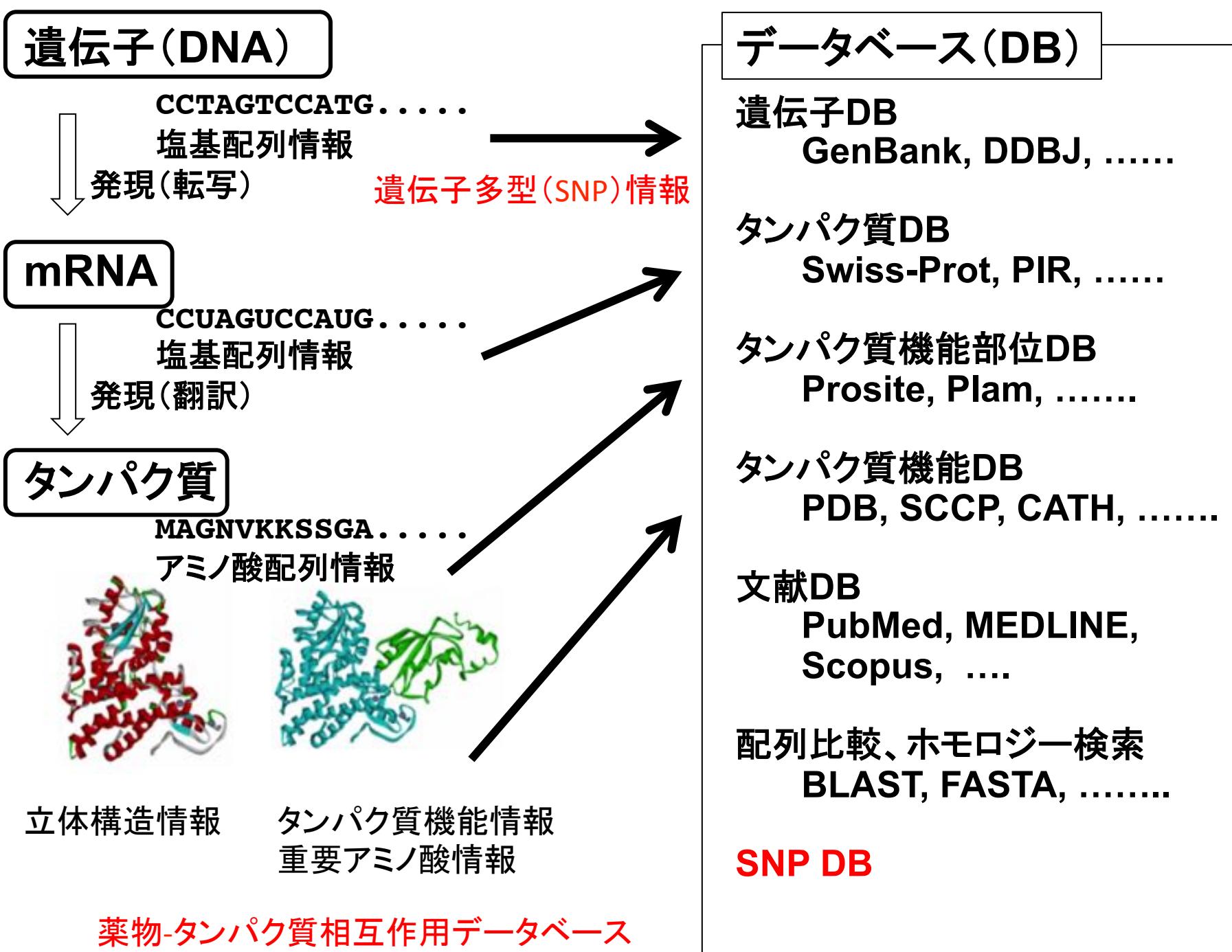


バイオインフォーマティクス

バイオインフォマティクス (Bioinformatics) とは

応用数学、情報学、統計学、計算機科学などの技術応用によって生物学の問題を解こうとする学問である。生物情報学とも訳される。主な研究対象分野に、遺伝子予測、遺伝子機能予測、遺伝子分類、配列アラインメント、ゲノムアセンブリ、タンパク質構造アラインメント、タンパク質構造予測、遺伝子発現解析、タンパク質間相互作用の予測、進化のモデリングなどがある。近年多くの生物を対象に実施されているゲノムプロジェクトによって大量の情報が得られる一方、それらの情報から生物学的な意味を抽出することが困難であることが広く認識されるようになり、バイオインフォマティクスの重要性が注目されている。さらにマイクロアレイなどの網羅的な解析技術の発展に伴って、遺伝子発現のプロファイリング、クラスタリング、アノテーション(注釈)、大量のデータを視覚的に表現する手法などが重要になってきている。こういった個別の遺伝子、タンパク質の解析等から更に一歩進み、生命を遺伝子やタンパク質のネットワークとして捉え、その総体をシステムとして理解しようとするシステム生物学という分野もある。





- 塩基配列からアミノ酸の情報を引き出す
→ 核酸／アミノ酸配列解析ソフトウェア
- 塩基配列／アミノ酸配列の情報からの配列情報を引き出す
→ BLAST (Basic Local Alignment Search Tool)
- タンパク質アミノ酸の機能に関する情報を引き出す
→ PubMed (文献検索)
- 研究者の業績を調べる
→ Scopus (文献検索)

ゲノムの情報は単なる塩基配列である

この単なる塩基配列から如何に有用な情報を引き出すのか？