

2014年3月期 決算説明会



～人々の健康と豊かな暮らしのために～

<http://www.transgenic.co.jp>

2014年5月28日
株式会社トランスジェニック

注：当資料に記載された内容は、現時点において一般的に認識されている経済・社会等の情勢および当社が合理的と判断した経営計画に基づき作成しておりますが、経営環境の変化等の事由により、予告なしに変更される可能性があります。また、今後の当社の経営成績及び財政状態につきましては、市場の動向、新技術の開発及び競合他社の状況等により、大きく変動する可能性があります。

I. 2014年3月期 連結決算概要

II. 2015年3月期 連結業績予想

III. 中長期経営Vision

IV. 研究開発状況

V. 技術紹介

VI. 研究トピックス

VII. (株)ジエネティックラボ技術紹介



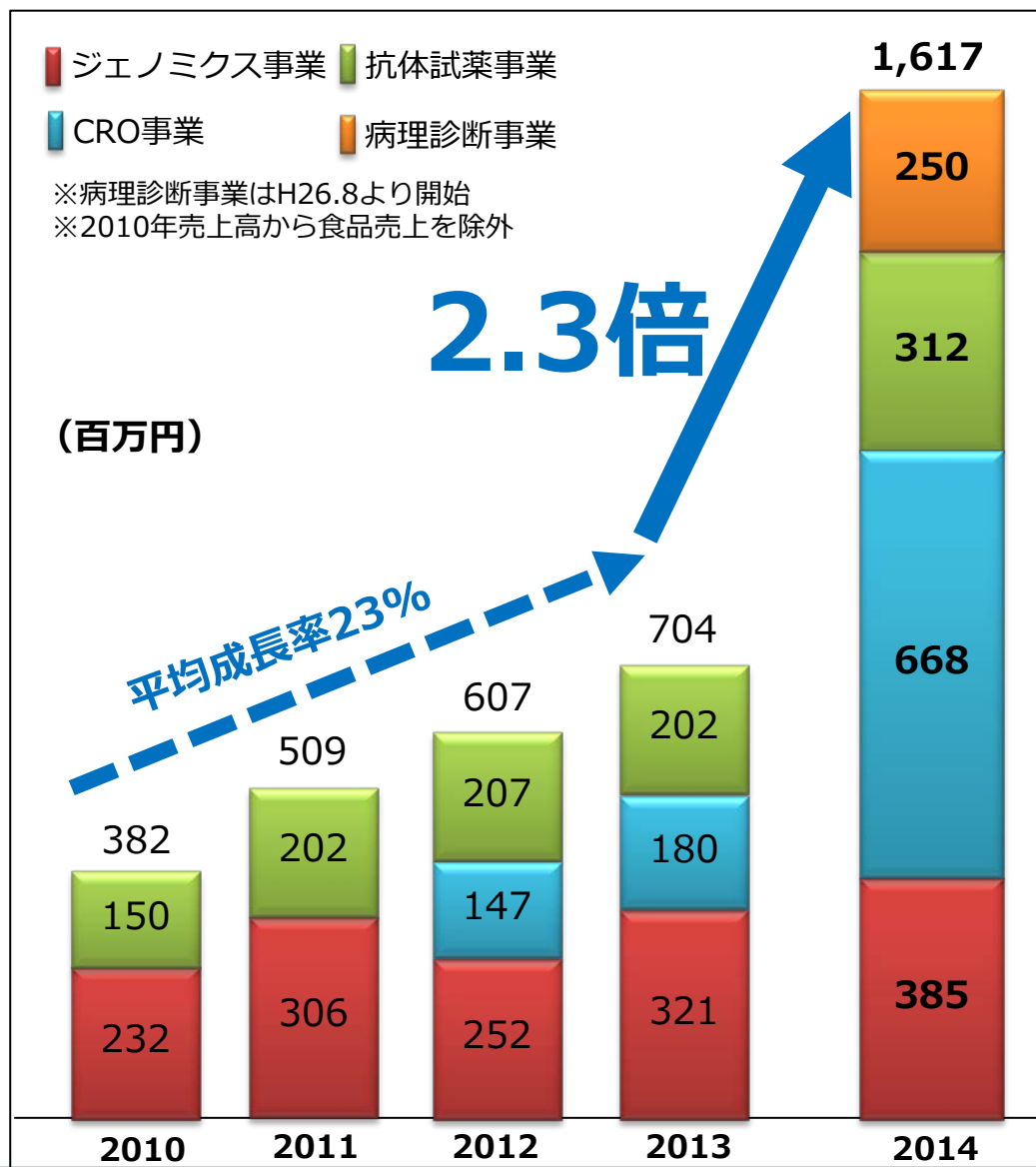
I .2014年3月期 連結決算概要

継続成長を支えるグループ骨格構築を今期は優先

- M & A 効果により売上高は2.3倍に拡大
- 営業損益及び経常損益は、買収後における一時的な管理費用増、買収調査等の関連費用及び資金調達費用発生により損失幅が拡大

単位：千円	2013年3月期	2014年3月期	増減額
売上高	704,067	1,617,572	913,505
売上原価	430,584	1,106,149	675,565
売上総利益	273,482	511,422	237,940
販管費	309,893	596,445	286,552
営業損失	▲36,411	▲85,022	▲48,611
経常損失	▲31,737	▲122,231	▲90,494
当期純利益	27,048	▲113,642	▲140,690

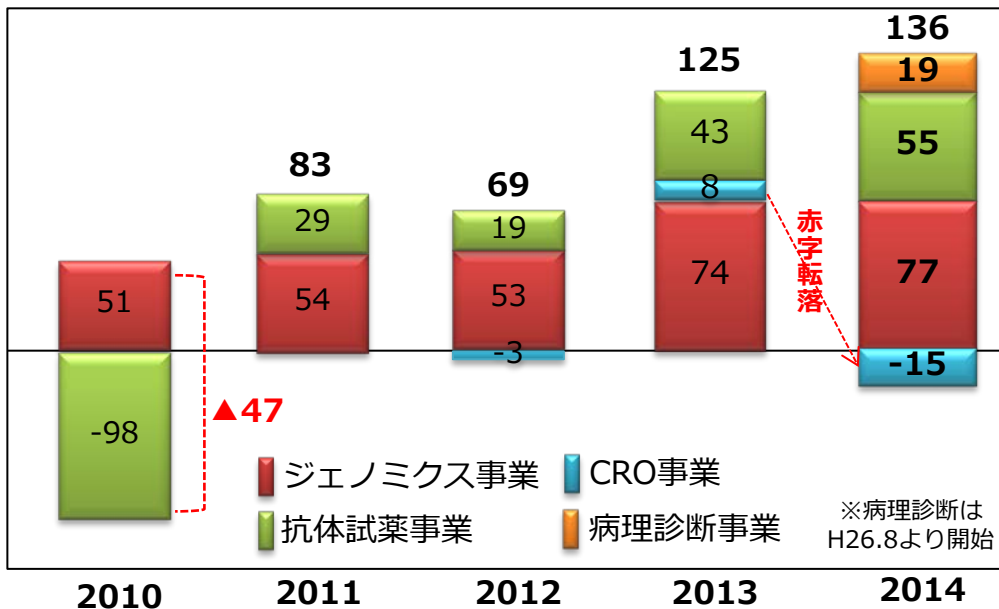
過去5年間の売上高推移



**各事業部門の強化・
 新規事業開発推進により**
**これまで、每期20%
 以上の売上成長を実現**
今期はM&A効果により
売上高は2.3倍に拡大

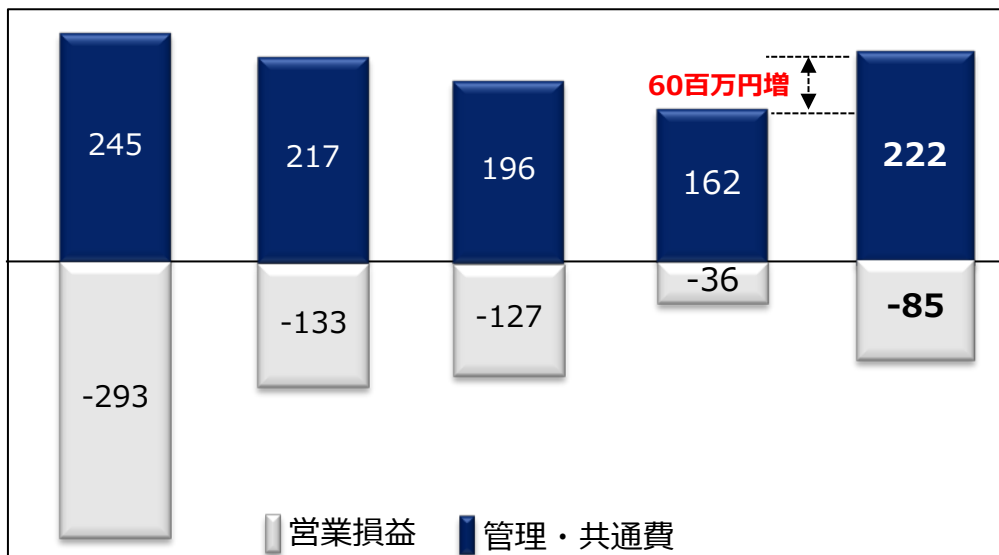
過去5年間の営業損益推移

事業部損益推移



(百万円)

管理費・営業損益推移



営業損失拡大は、一時的な要因でありトレンドに変化はない

(事業部損益概況)

- 全体損益は売上拡大に伴い順調に拡大
- CRO事業は前期黒字から当期赤字に転落

要因①：神戸研究所事業の不調（受注獲得時期の遅れにより翌期繰越）

要因②：事業譲受に伴う諸手続により機会損失発生（上期受注不調、但し、下期に回復）

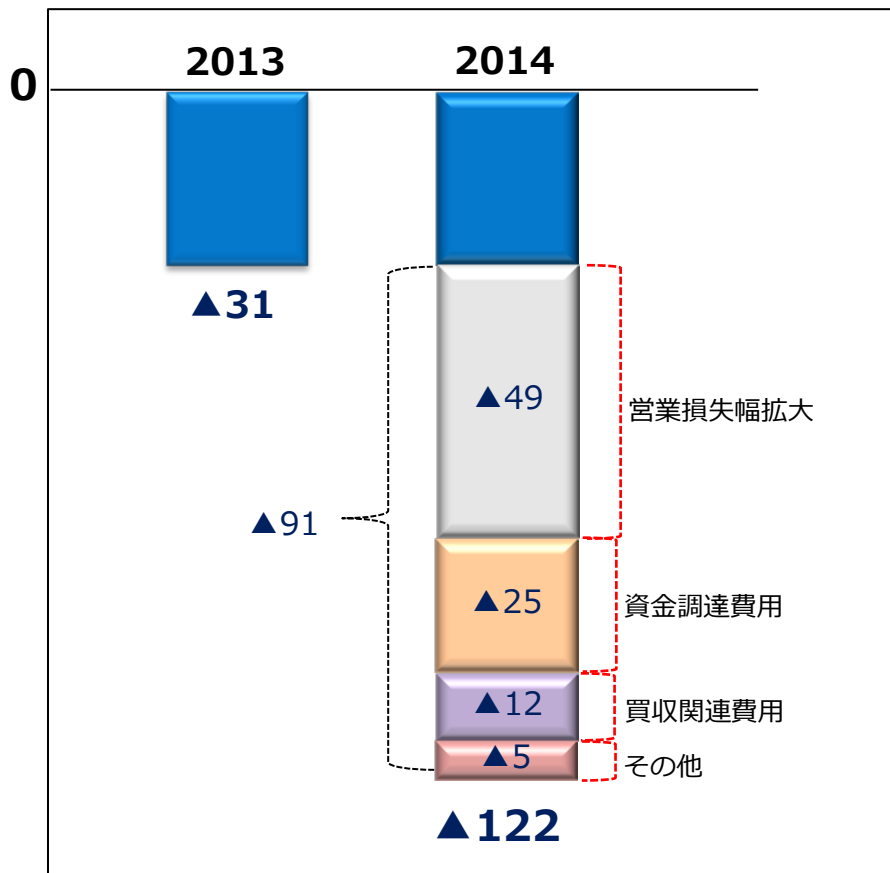
(営業損益概況)

- CRO事業不調の影響により事業部損益微増の中、一方で、グループ拡大に伴う管理・共通コストが増加し営業損失拡大

増加した60百万円の内容は、主として、買収した2社の管理・共通部門に係る費用。人員削減をはじめとするグループ経営効率化推進により来期は2013年度並みに戻る見通し。

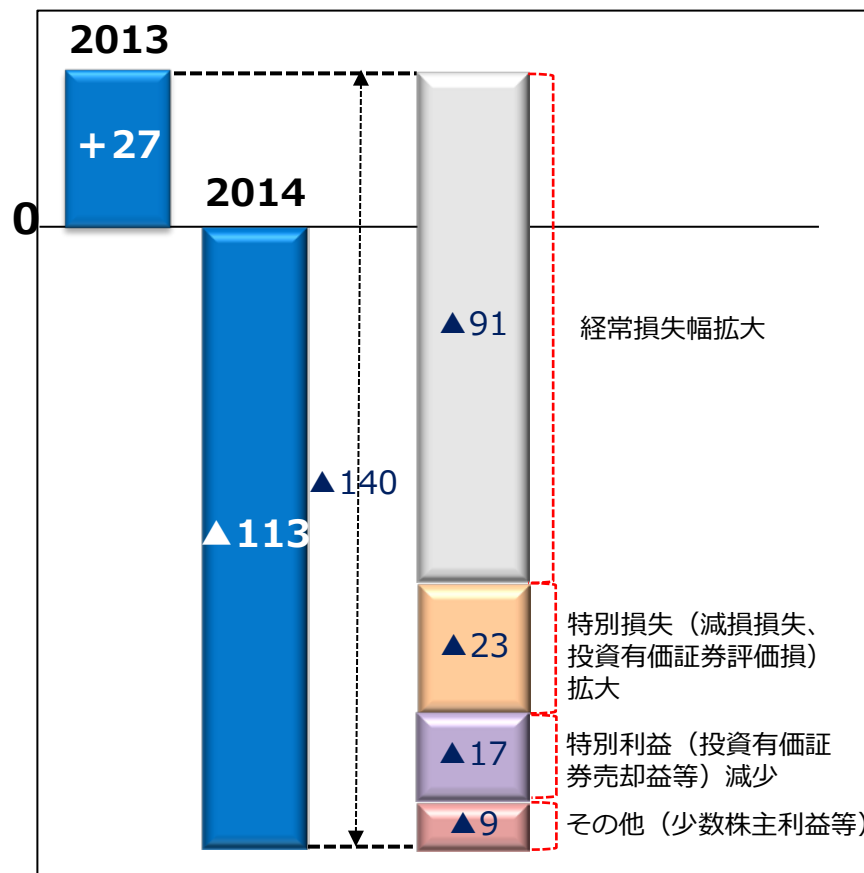
経常損益（百万円）

営業損失拡大及び、資金調達・M&A
関連費用負担により経常損失が拡大



当期純損益（百万円）

経常損失拡大、及び一時損失の増加に
より当期純損失が拡大

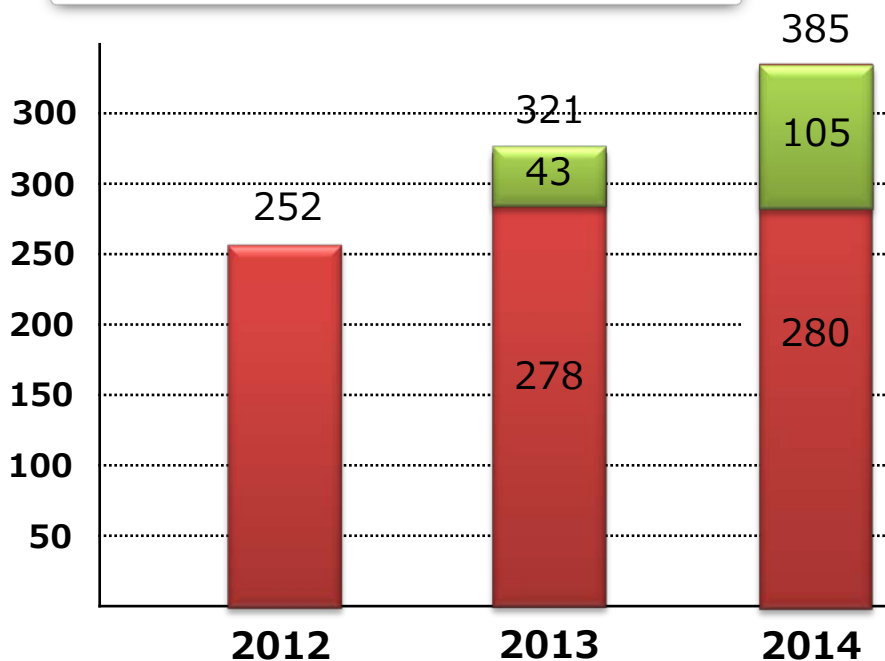


セグメント別業績概要：ジェノミクス事業

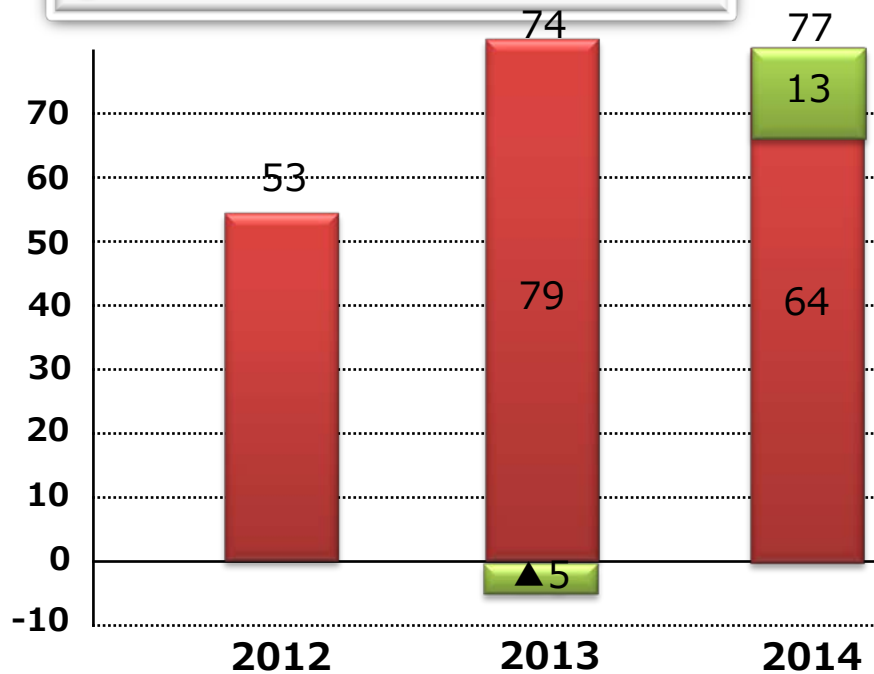
ジェノミクス事業

遺伝子改変マウス作製受託が順調に推移したことに加え、子会社化したジェネティックラボの遺伝子解析事業売上合算により増収増益

売上高



営業利益



■ 遺伝子破壊マウス事業

■ 遺伝子解析事業：来期に先端医療事業（旧抗体試薬事業）に移管。

■ なお、当期8カ月業績を取り込んだジェネティックラボ社の同事業売上は62百万円

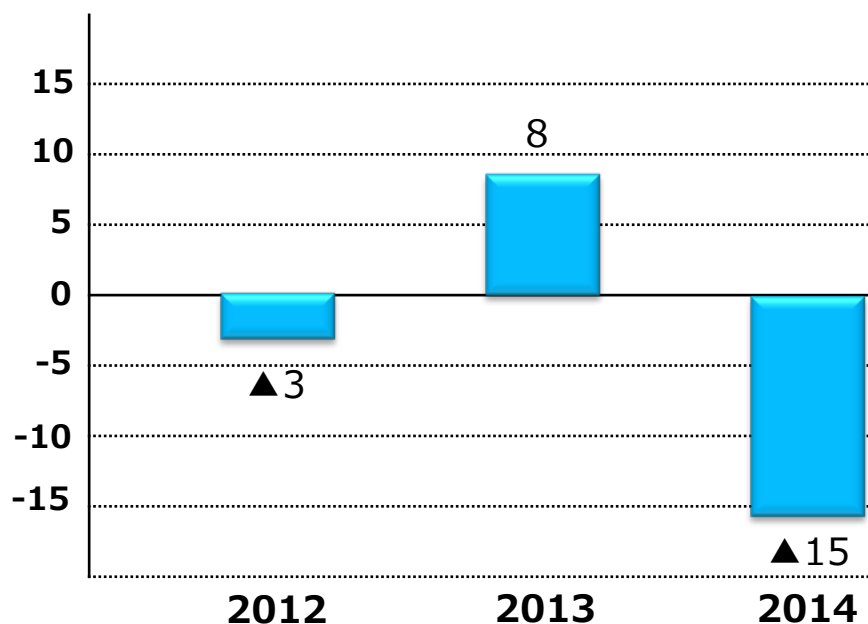
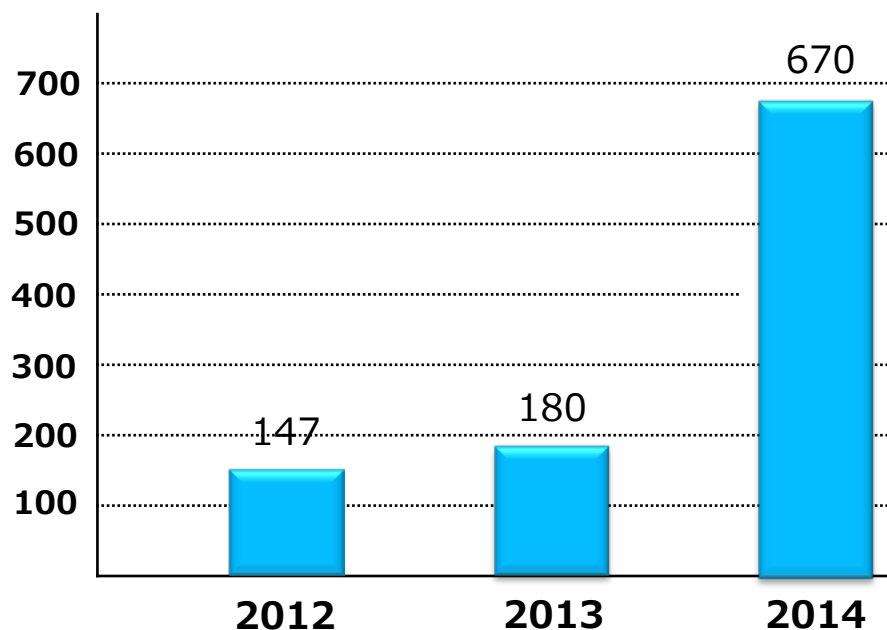
セグメント別業績概要：CRO事業

CRO事業

新薬リサーチセンター売上合算により売上高は大幅増加。損益については当社CRO事業の不振及び事業譲り受けに係る各種作業に時間を要し当期は赤字

売上高

営業損益



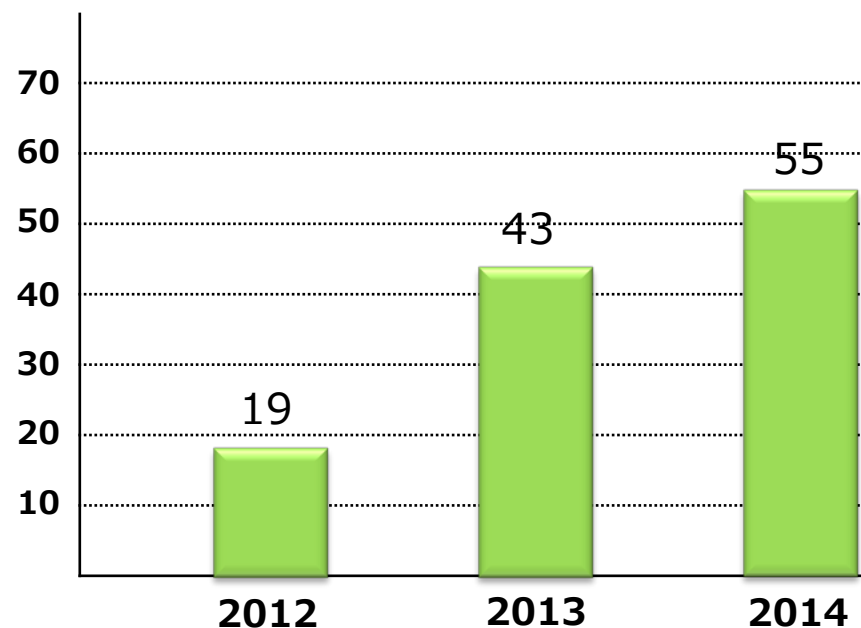
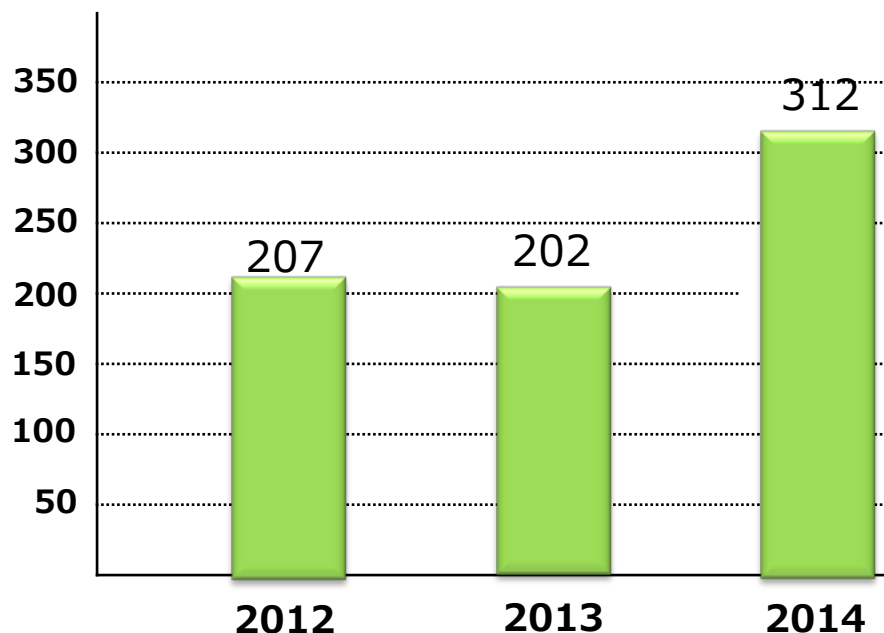
※新薬リサーチセンターの今期業績貢献は11カ月。当期業績は売上高550百万円

抗体試薬事業

子会社化したジェネティックラボ子会社の先端医療開発事業売上合算により、増収増益

売上高

営業利益



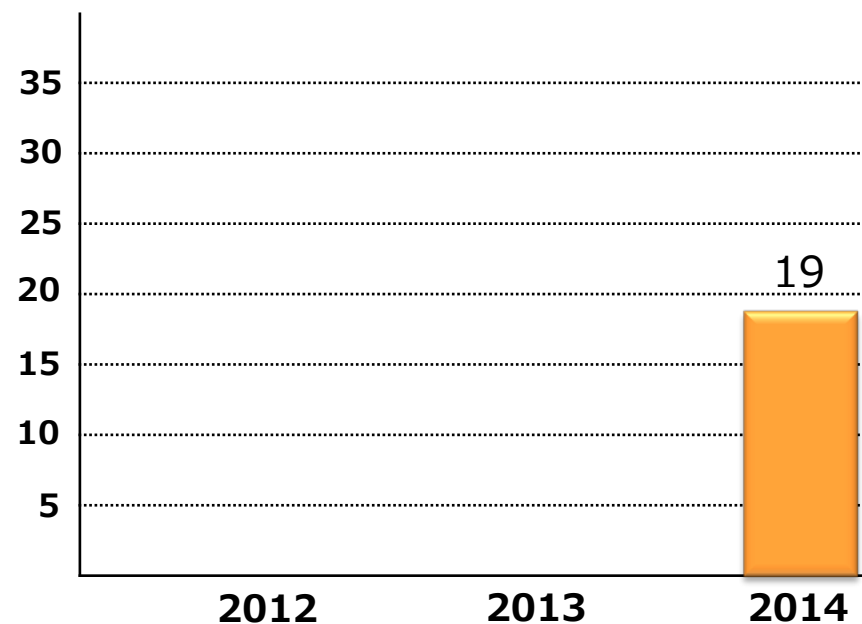
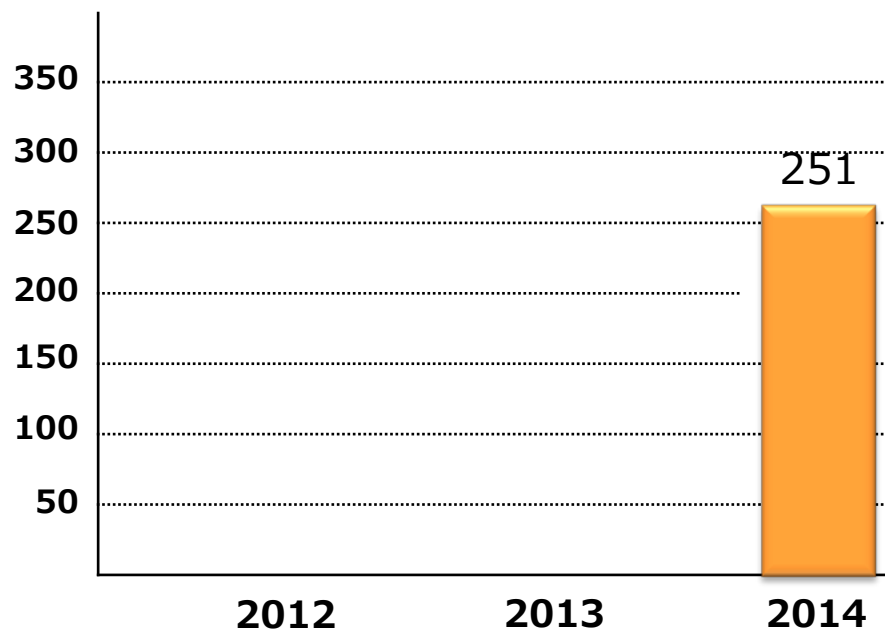
※ジェネティックラボの今期業績貢献は8カ月。当期業績は売上高144百万円

病理診断事業

ジェネティックラボ子会社化により病理診断サービスが新規事業として追加

売上高

営業利益



※ジェネティックラボの今期業績貢献は8カ月

新規連結子会社2社の業績概要：新薬リサーチセンター



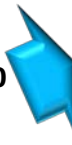
- 当期は4月に事業譲受を行ったため実質的に11カ月の稼働
- 事業承継に係る手続きに時間を費消し、上期受注が伸び悩んだが下期以降は回復

(業績推移 単位：千円)

単位：千円	2012年1月～ 2012年12月	2013年5月～ 2014年3月	増減額
売上高	614,330	549,506	▲64,824
営業費用 (内のれん償却)	643,339 (-)	539,500 (21,560)	▲103,839 (21,560)
営業損益 (償却前営業損益)	▲29,008 (▲29,008)	10,006 (31,566)	39,014 (60,574)



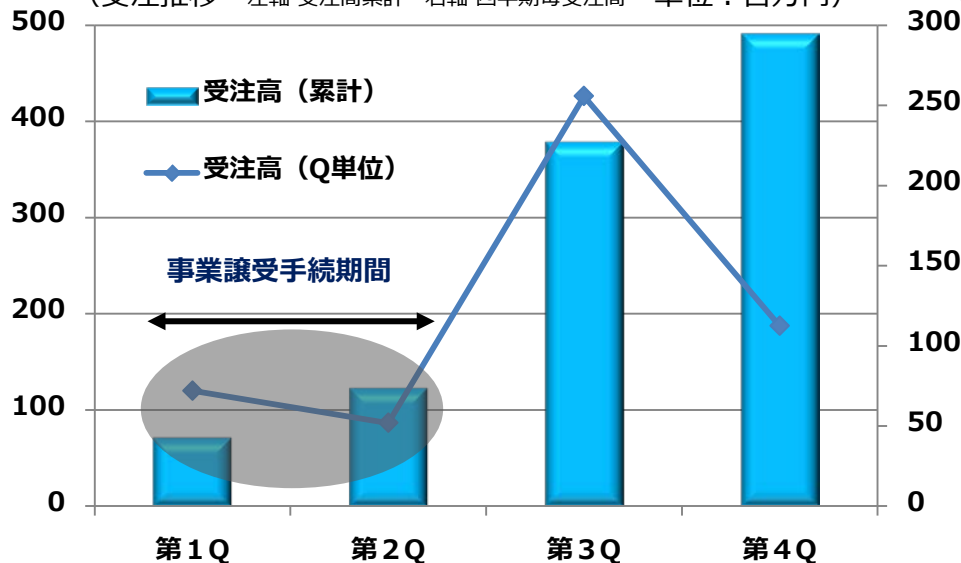
当期は11カ月稼働のため、売上高は前年比9割弱に留まるも、固定費削減をはじめとする経営効率化により黒字を確保



➤ 事業譲受手続、主として顧客に対する譲り受けた新会社の経営体制、方針等の説明に時間を要し、上期は受注が伸び悩む。(上半期月次受注高24百万円、下半期月次受注高61百万円)

➤ 当年度の受注状況は、5月26日現在で76百万円(月次38百万円)であり、前年同期に比較し大幅改善

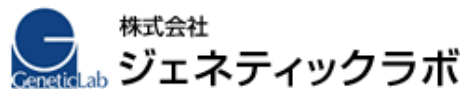
(受注推移 左軸 受注高累計 右軸 四半期毎受注高 単位：百万円)



ラボ所在地：北海道恵庭市
 施設規格：医薬品GLP、医療機器GLP、化審法GLP適合
 施設面積：8,732㎡
 施設能力：マウス10,000匹、ラット6,000匹、モルモット600匹、ウサギ150匹収容可能



新規連結子会社2社の業績概要：ジエネティックラボ



- 当期は8月から業績を取り込んだため実質的に8カ月の稼働
- 財務体質の改善、経営効率化推進により収益性が大幅改善

(業績推移 単位：千円)

単位：千円	2013年7月期	2013年8月～ 2014年3月	増減額
売上高	614,334	458,886	▲155,448
営業費用	664,959	438,805	▲226,154
営業損益	▲50,625	20,081	70,706



当期は8カ月稼働のため、売上高は前年比7割5分弱に留まるも、固定費削減をはじめとする経営効率化により黒字を確保



(部門別売上 前年同期間比 単位：千円)

単位：千円	2012年8月～ 2013年3月	2013年8月～ 2014年3月	増減額 (増減率)
売上高	416,697	458,885	42,188 (10.1%)
病理診断	257,531	251,712	▲5,819 (▲2.3%)
先端医療	159,166	207,175	48,009 (30.2%)
製薬関係	67,659	126,417	58,758 (86.8%)
その他	91,507	80,758	▲10,749 (▲11.7%)



- 病理診断事業は月により若干の変動はあるが、概ね毎月同水準売上（30～35百万円）を確保
- 先端事業の当期売上高伸び率（約30%）の主要因は病理診断と先端医療解析事業を組み合わせた個別化医療支援事業の需要が伸びてきているため。なお、当該売上高の伸び率は約87%

ラボ所在地：札幌市
 施設規格：CAP認証施設
 病理専門医：5名（内常勤3名）
 獣医師：1名
 薬剤師：1名
 臨床検査技師23名（内、国際細胞検査士7名、細胞検査士7名）





Ⅱ.2015年3月期連結業績予想

2015年3月期 連結業績予想

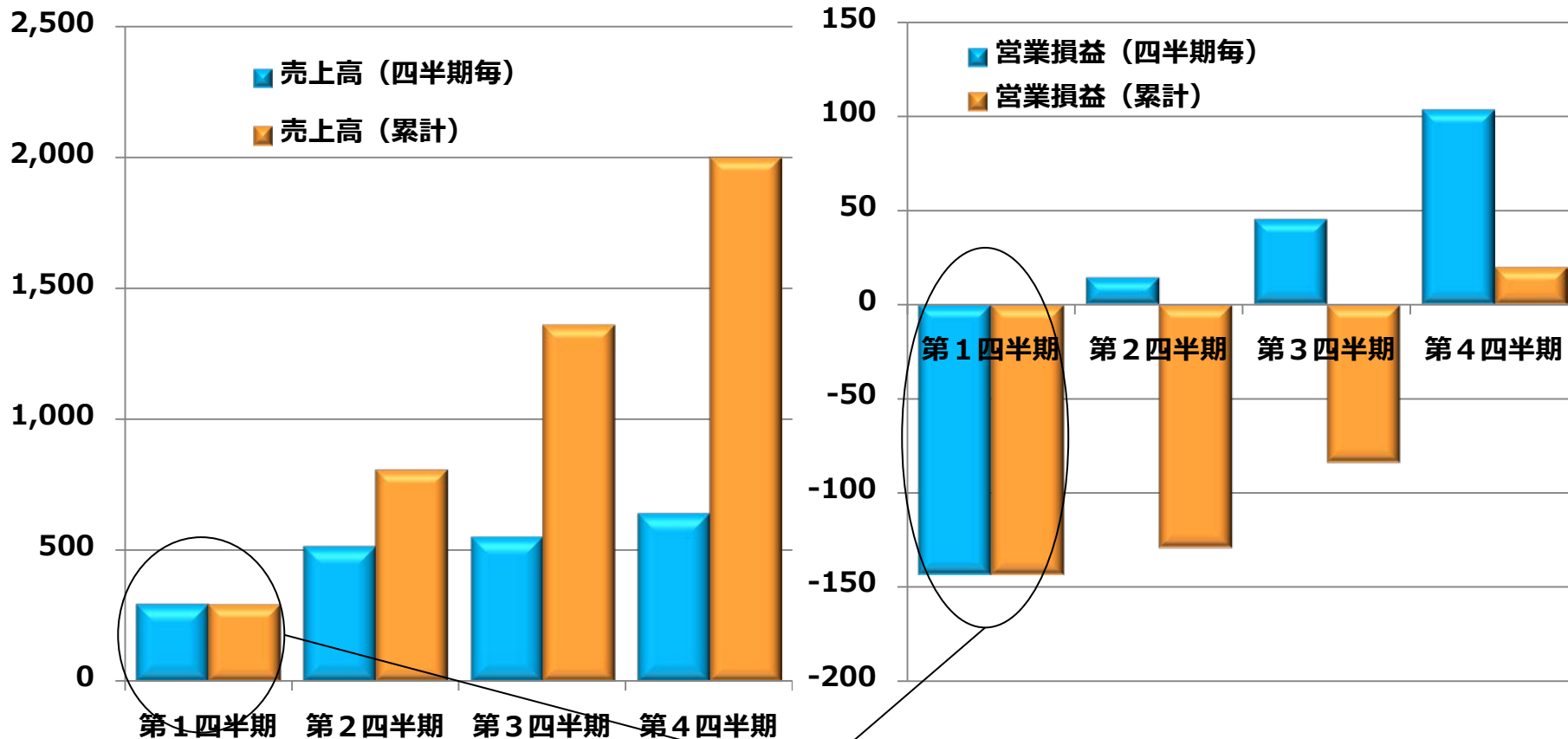
2015年3月期は業績が1年間フルに取り込まれるジェネティックラボとCRO事業の復調により、売上高20億、営業、経常及び最終損益の黒字化を予想

単位：千円	2014年3月期 (実績)	2015年3月期 (予想)	増減	コメント
売上高	1,617,572	2,000,000	+382,428	
ジェノミクス事業	385,162	280,000	▲105,162	遺伝子解析事業は先端医療事業へ移管 マウス事業は保守的に前期並を設定
CRO事業	668,477	820,000	+151,523	下期より回復した受注状況から当期大幅増収を見込む
先端医療事業	312,995	520,000	+207,005	遺伝子解析事業の受入及びジェネティックラボ受入効果が前期8カ月より当期12カ月に拡大
病理診断事業	250,935	380,000	+129,065	前期8カ月だった受入効果が当期は12カ月へ
営業費用	1,702,594	1,980,000	+277,406	売上増に伴い増加
営業利益	▲85,022	20,000	+105,022	
経常利益	▲122,231	20,000	+144,231	買収関連及び資金調達費用消失
当期純利益	▲113,642	15,000	+128,642	

2015年3月期 連結業績予想

グループ損益構造は下期偏重型のため、四半期毎の業績は下記のイメージで推移する。

単位：百万円



大学・公的研究機関案件は3月末納期が多く売上高は第4四半期に集中する。結果、第1四半期の売上高が一番小さく、赤字額が一番膨らむ傾向となる。今期は第2四半期以降の売上・利益で、当該赤字を吸収していくことを計画している。



Ⅲ. 中長期經營Vision

経営目標

長期経営Vision
2020

オンリー・ワンの創薬トータル支援企業

中期経営Vision
2017

長期経営Vision2020の経営基盤構築

業績目標

長期経営Vision
2020

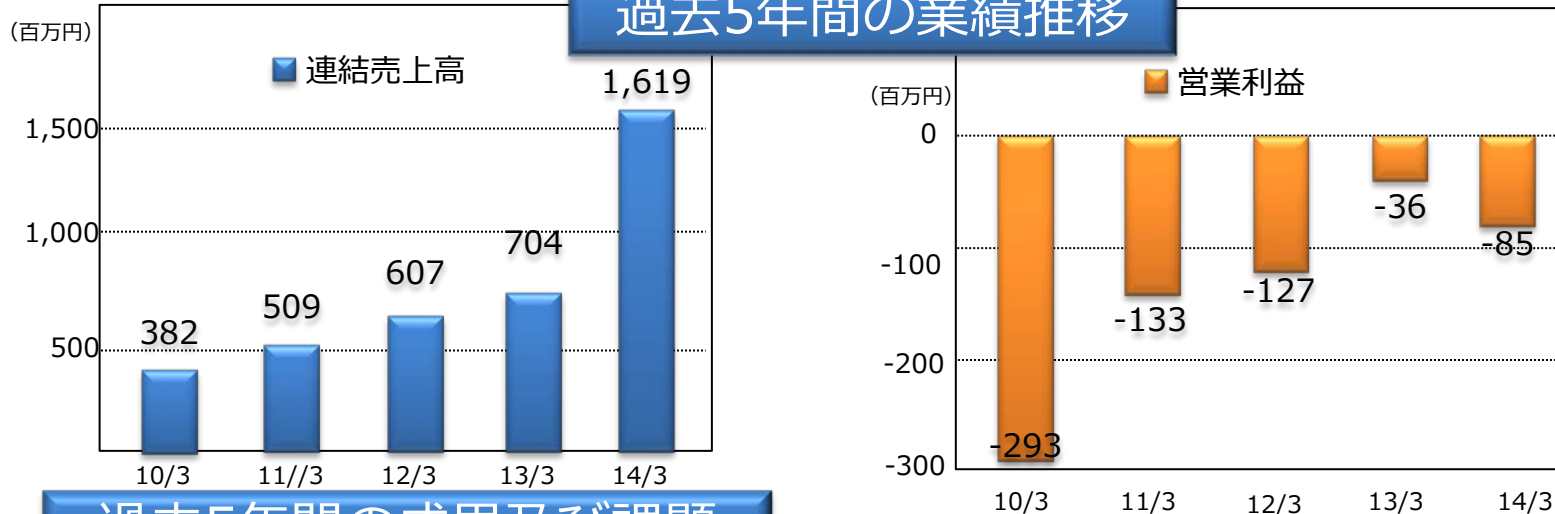
売上高40億円 営業利益10億円

中期経営Vision
2017

売上高25億円 営業利益2.5億円

当社の現状及び過去5年間の総括

過去5年間の業績推移



過去5年間の成果及び課題

成果

- | | |
|--------|----------------|
| ①領域の拡充 | ①創薬トータル支援企業へ変貌 |
| ②規模の拡大 | ②連結売上高は4倍強に拡大 |
| ③経営効率化 | ③収益拡大で2億円強損益改善 |

課題

- ・ 収支構造の強化（黒字化）
- ・ 各社潜在能力の顕在化
- ・ グループ総合力の顕在化

課題克服に向けたアクション

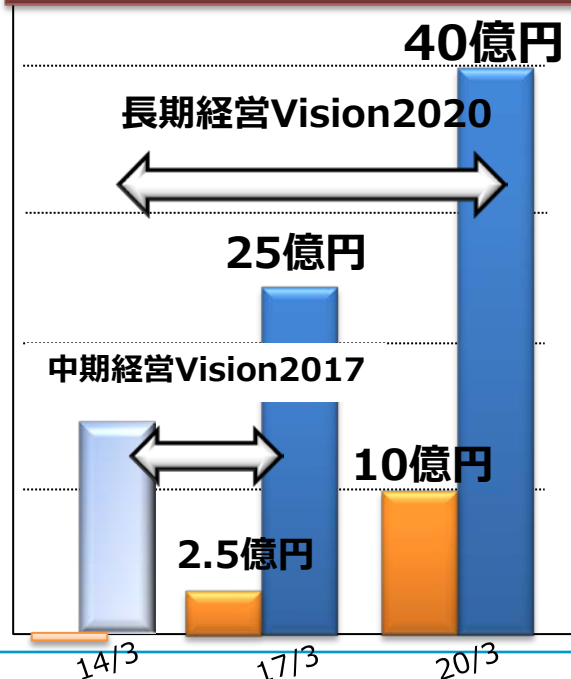
事業領域・規模・人材がレベルアップした今、課題克服に向けて
 長期経営Vision2020及び中期経営Vision2017の策定を行い
 グループ全体の方針・目標を明確化し、グループ全社員と共有する

長期基本方針

基礎研究から診断までの各領域に強みをもつ**オンリー・ワンの創薬トータル支援企業**を目指し、持続的成長を実現して企業価値向上を図る。

長期業績目標

- 連結売上高 40億円
- 連結営業利益 10億円



長期基本戦略

○事業戦略

- 遺伝子から臨床試験までを網羅する創薬トータル支援事業の展開
- 診断薬開発、個別化医療開発支援領域での事業化推進
- 海外展開
- M&A推進

○組織戦略

- 事業戦略を支える組織体制の構築
- グループ間シナジーを創出する弾力的組織構築
- プロフェッショナル人材の育成

○グループ戦略

- 俯瞰的な視点に立ったグループ再編・強化と機能分担

基本方針

長期経営Vision2020達成に向けた
経営基盤構築のための基本戦略の推進

基本戦略

○事業方針

- ・顧客の求めるベストソリューション提供のための、技術力・営業力の強化
- ・創薬トータル支援での収益モデルの確立
- ・個別化医療に係る事業での成長戦略推進

○組織改革

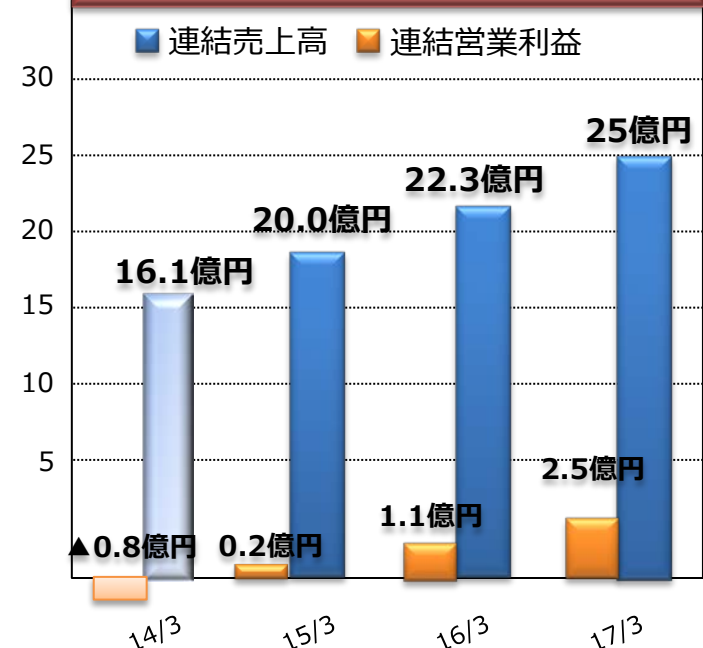
- ・機動的グループ体制の構築（持株会社への移行開始）

○投資計画

- ・成長ドライバー創出のための研究開発推進、技術導入
- ・機能強化を目的としたM&A推進
- ・グループ維持・拡大を支える設備投資

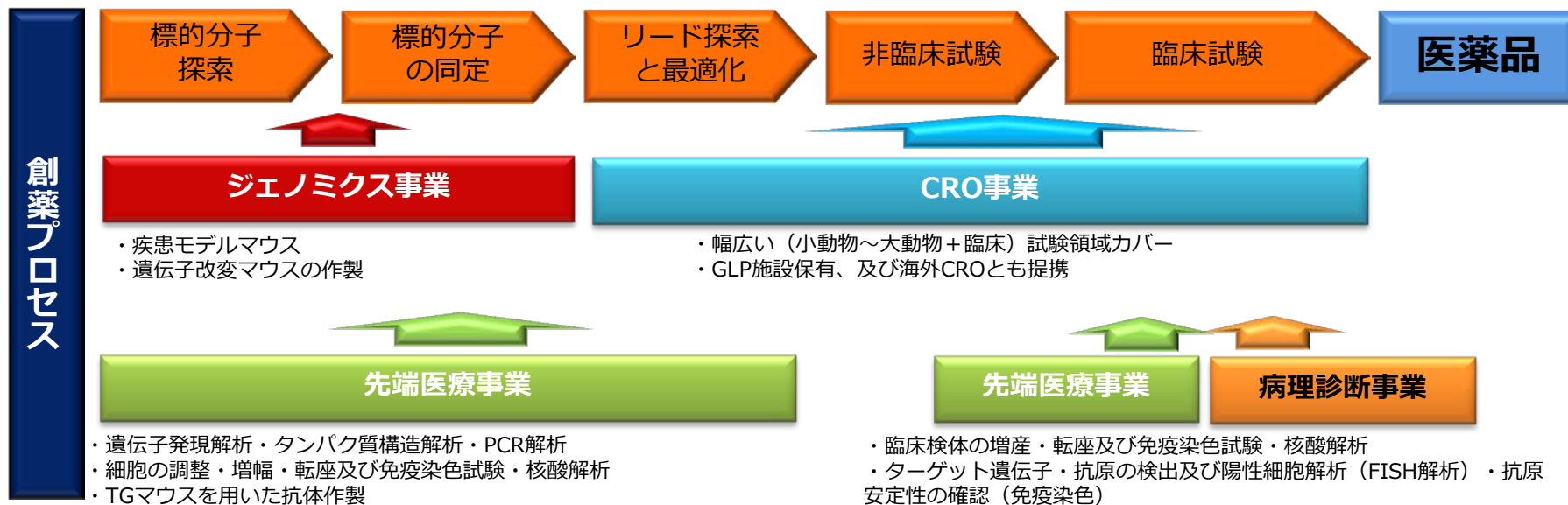
業績目標（17年3月期）

- 連結売上高 25 億円
- 連結営業利益 2.5億円

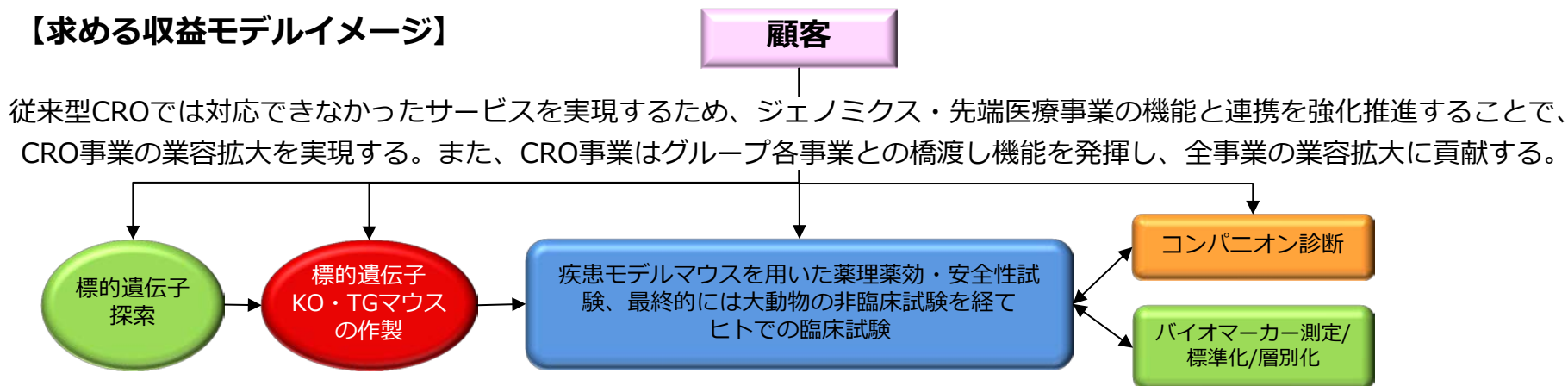


基本戦略 – 事業方針 –

○強みを活かした創薬トータル支援での収益モデルの確立



【求める収益モデルイメージ】



基本戦略 – 事業方針 –

○強みを活かした創薬トータル支援での収益モデルの確立 (強みであるジェノミクス事業の市場・成長性分析)

遺伝子操作技術の発達

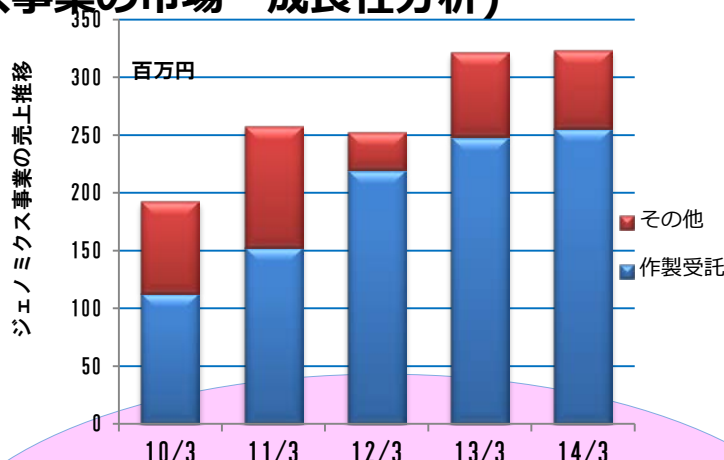
CRISPR/Cas9
受精卵から直接、
コンベンショナルKOマウス

約半年で
完成

変異導入率
最大50%

**導入遺伝子発現
の高い安定性**

Rosa26 Knock-In マウス



遺伝子破壊マウス作製は通常1年前後の期間を要すること、また、個別オーダーのマウス作製は相応のコストがかかるため、これまでは、開発期間を重視する製薬企業、研究予算に制約がある研究者からの受注は限定されていた。

しかし、近年の遺伝子操作技術発達による作製期間の短縮や、様々なモデルマウスの登場により、遺伝子破壊マウスに係る市場ニーズ・その規模は拡大傾向にある。

モデルマウスの充実

新しい研究支援ツール

細胞ストレス
小胞体ストレス
酸化ストレス
を可視化する
TGマウス

- 非侵襲
- 経時的
- 長期的

蓄積された信頼と実績

TGマウス作製の成功率
2012年4月～2013年4月実績
95%

組織特異的
プロモーター

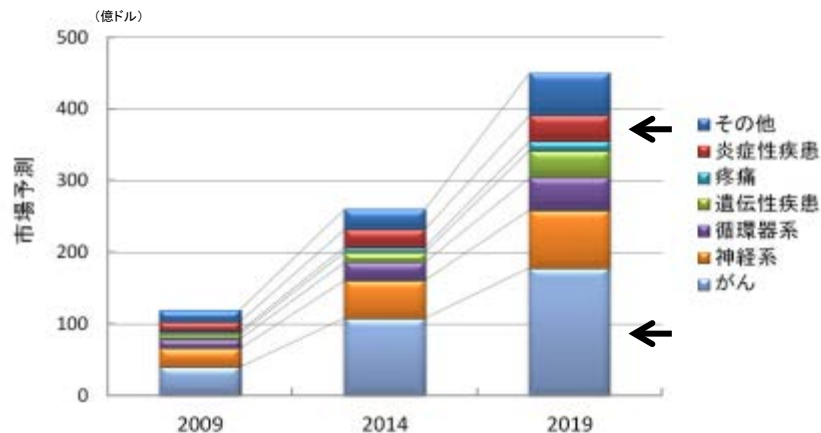
【当社の優位性】

- ・ 遺伝子破壊マウス事業のパイオニアとして成長市場の一定シェアを既に確保。
- ・ 蓄積した信頼・実績をもとに過去4年間の受託作製売上成長率は平均23%。
- ・ 遺伝子破壊マウスの作製のみならず、GLP施設でのTGマウス実験まで受託可能。

競合他社が限定されている当該市場における当社の事業売上成長率は15%前後と見込まれる

○ 個別化医療に係る事業での成長戦略推進（市場・成長性分析）

市場予測（領域別）



南雲明、「薬物治療における個別化医療の現状と展望」(2013年3月)

Jain, K.K.「Personalized Medicine-Scientific and Commercial Aspects-」

個別化医療に関連した世界市場は、09年の120億ドルから2019年には450億ドル



市場は年率15.8%の拡大予想

- ・患者に適切な治療を提供する個別化医療は、分子標的薬という新しい薬剤の創薬手法とも重なり、医療の柱の一つとなると考えられる。様々な面からベネフィットをもたらすとされる個別化医療の流れは、製薬業界にとっても無視できない。
- ・個別化医療関連の創薬の発展に伴い、これまで補助的であったバイオマーカー、診断薬が重視されるが、製薬企業とパートナーシップを組める受託解析会社、診断薬企業は限定される（海外では製薬企業と診断薬企業の連携が進んでいる）。

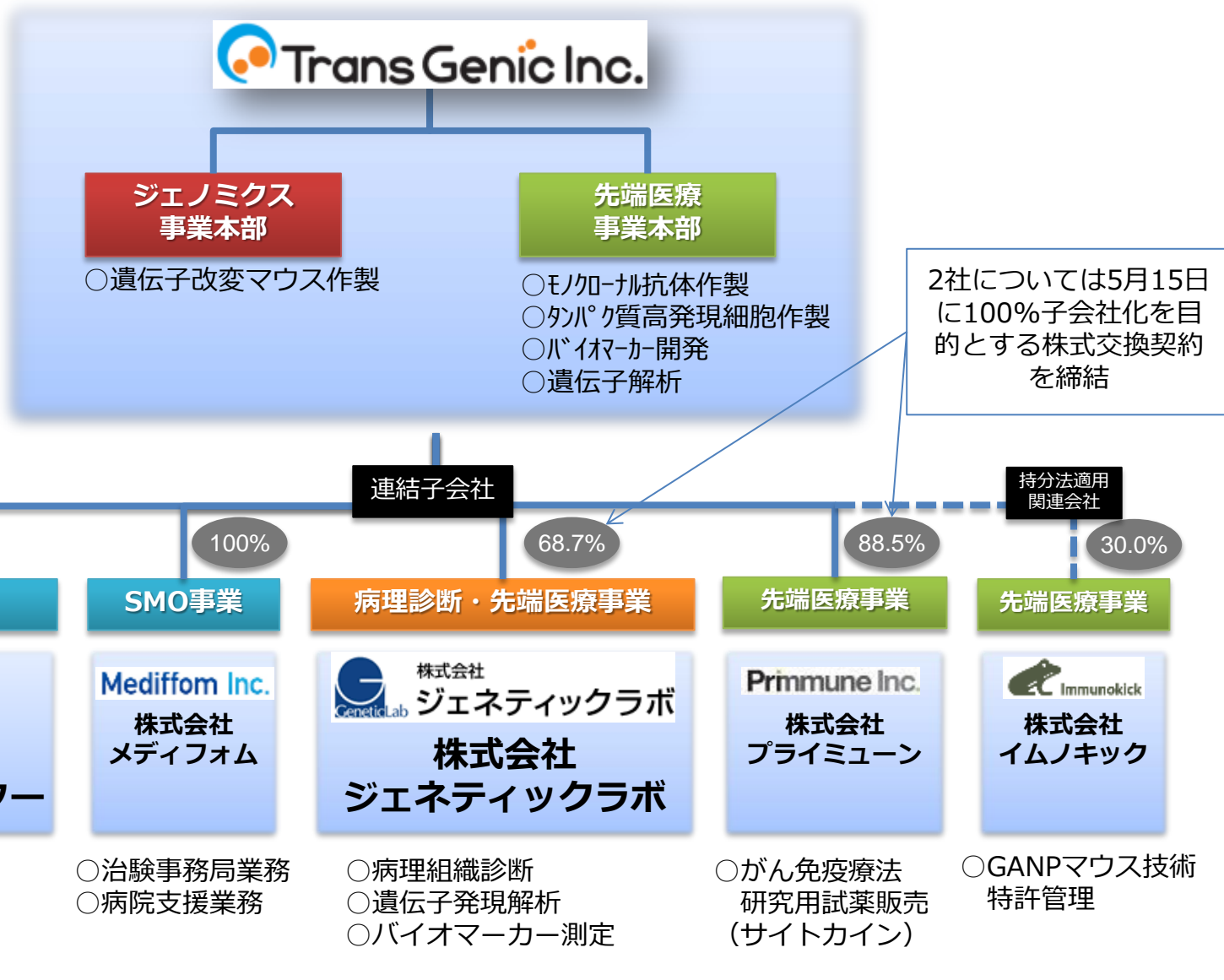


- 【当社の優位性】
- ・個別化医療の中心となるがん領域、炎症性疾患領域において豊富な病理診断実績を有する
 - ・病理診断と遺伝子発現解析が同時に可能
 - ・既にこの融合技術による受注実績あり ⇒ 2014年3月期は前年同期比40%の売上拡大

製薬企業等と提携可能な数少ない企業である当社の事業売上成長率は当面、年平均20%程度と見込まれる

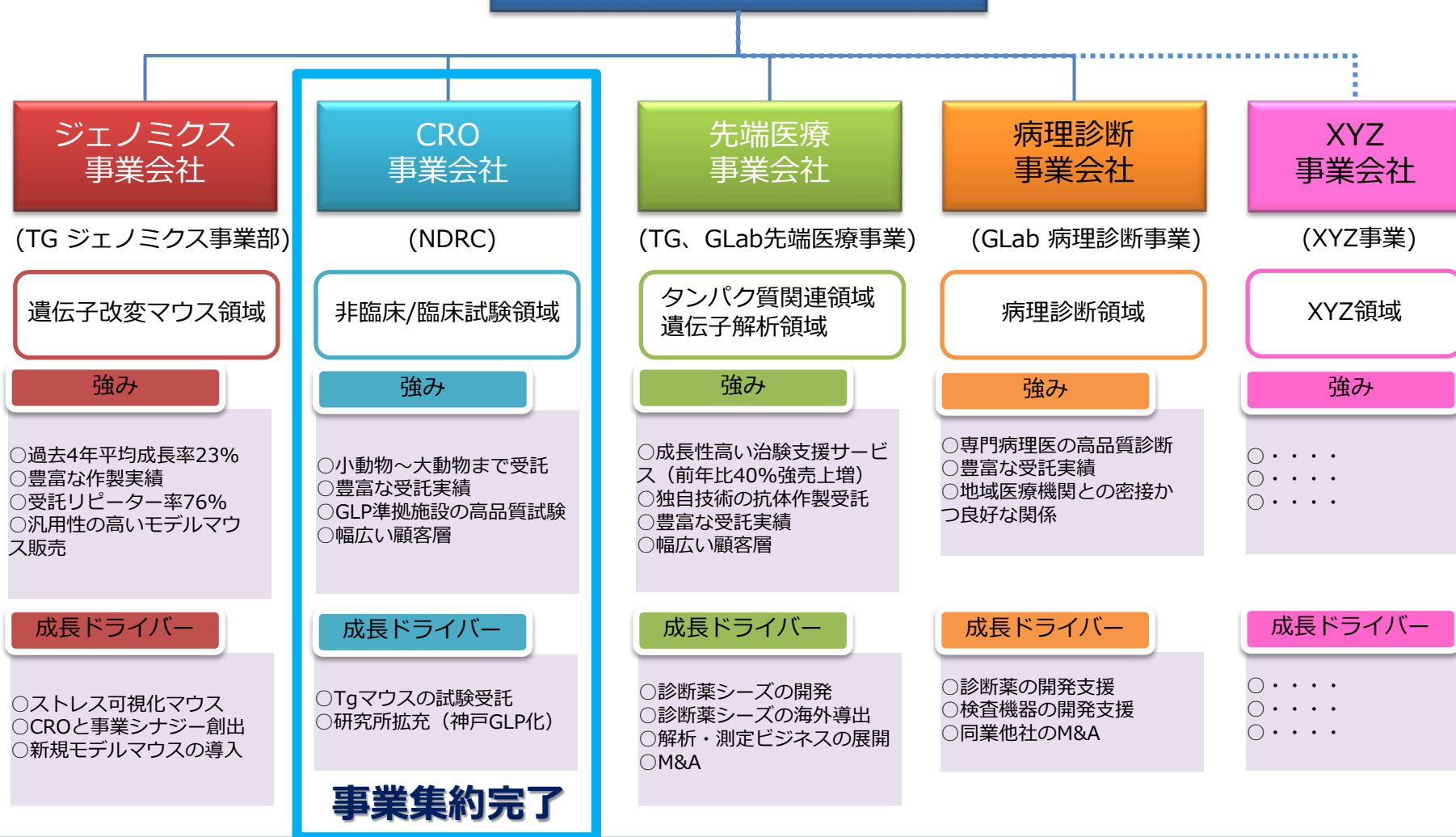
グループ構成図

(2014年4月1日現在)



持株会社イメージ

純粋持株会社 (HD)



○事業区分と投資方針

事業区分	対象事業	投資方針	
ジェノミクス事業	マウス作製受託	作製・飼育能力拡大を目的とする設備投資	設備投資
	ヒト化マウス開発	事業化に向けて資源投入	研究開発
CRO事業	研究設備・機能の拡充	研究所機能の最適化・最大化	設備投資
先端医療事業	バイオマーカー開発	有用シーズ導入に向けて資源投入	研究開発
	タンパク質関連	既存事業の基盤強化のためのM&A	M&A
	個別化医療支援	成長分野への資源投入	研究開発
病理診断事業	診断・検査事業	自動検査拡充・M&A	M&A

○投入資源規模

研究開発

この3カ年は売上高比3~5%前後を每期投入

M&A

2020年迄に売上高約5億円前後の事業買収を計画

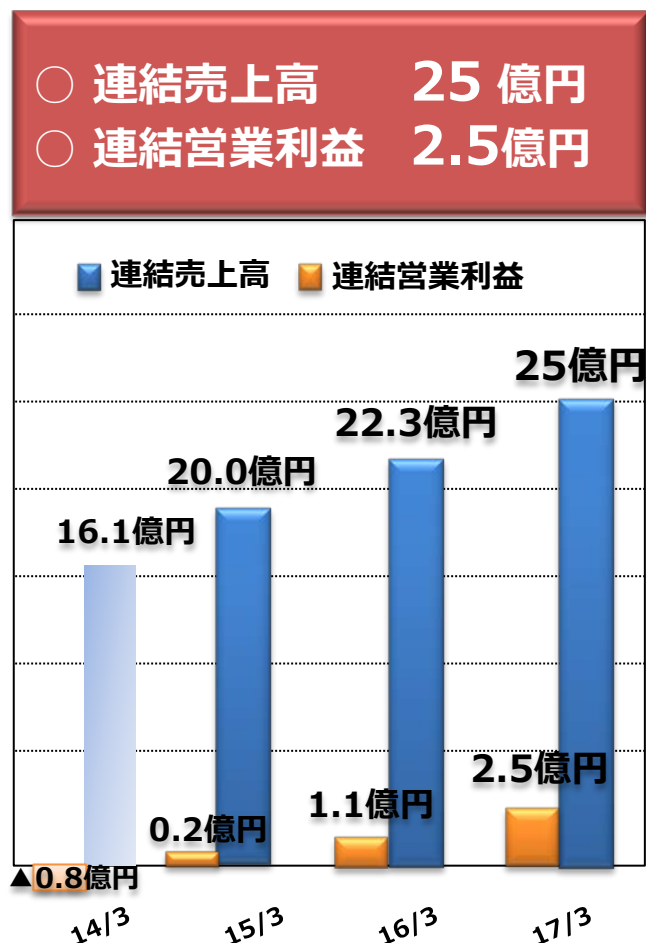
設備投資

研究所機能拡充に向けて3か年で4億円前後を投入

事業別中期業績計画(2/2)

- 2017年3月期の目標は売上高25億円（1.5倍）、営業利益2.5億（10%）
- 売上高・営業利益を牽引するのはCRO事業および先端医療事業
- CRO事業を支えるジェノミクス・先端医療事業は高収益体質を確立

(億円)



事業別売上	15/3	16/3	17/3
ジェノミクス事業	2.8	3.2	3.6
CRO事業	8.2	9.0	10.0
先端医療事業	5.2	6.2	7.4
診断事業	3.8	3.9	4.0
連結売上合計	20.0	22.3	25.0

事業別営業利益	15/3	16/3	17/3
ジェノミクス事業	0.5	0.5	0.7
CRO事業	0.7	1.0	1.5
先端医療事業	0.5	1.0	1.7
診断事業	0.1	0.2	0.2
管理・共通コスト	▲1.6	▲1.6	▲1.6
連結営業利益合計	0.2	1.1	2.5

長期経営Vision2020と中期経営Vision2017の関係

- ・中期経営Vision2017はグループ事業・収益モデルの確立・強化が目標。
- ・長期経営Vision2020は中期経営Vision2017の成果・路線を強化推進し、**オンリー・ワンの創薬トータル支援企業グループ**となることが目標。





IV. 研究開発状況

4月

「トラップマウス技術」に関する特許が中国にて成立

5月

メタボリックシンドロームマーカーに関する研究成果が『Cell Reports』に掲載

GANP®マウス技術に関する研究成果が『Nature Communications』に掲載

『病態可視化マウス』のパフォーマンスを更に向上させて提供開始

『Rosa26遺伝子を用いたKnock-inマウス』作製受託サービスを開始

6月

『ヒトAIM測定用ELISAキット』の発売

第13回日本蛋白質科学会に出展

9月

第86回日本生化学会 バイオインダストリーセミナーにてランチョンセミナー開催

11月

日本人類遺伝学会 第58回大会に出展

12月

第36回日本分子生物学会年会に出展

GANP®マウス技術に関する新たな知見が『The Journal of Immunology』に掲載

トラップマウス技術

『AU778719』 オーストラリアにて成立
『US7,312,075』 米国にて成立
『EP1201759』 欧州にて成立
『ZL00812904.5』 中国にて成立
『HK1048830B』 香港にて成立
『JP4664554』 日本にて成立
『ZL200510084464.6』 中国にて成立

2005年4月
2007年12月
2010年3月
2010年6月
2010年12月
2011年2月
2013年4月

GANP®マウス技術

『ZL2003801028324』 中国にて成立
『AU2003277620』 オーストラリアにて成立
『EP1559318』 欧州にて成立
『JP4426728』 日本にて成立
『KR941905』 韓国にて成立
『JP4478577』 日本にて成立
『US7,919,674』 米国にて成立
『ZL200710193915.9』 中国にて成立
『HK1124363B』 香港にて成立
『JP5080597』 日本にて成立

2008年7月
2009年2月
2009年4月
2010年1月
2010年3月
2010年4月
2011年4月
2011年9月
2011年12月
2012年9月

尿中がんマーカー：尿サンプルによる癌診断の測定系

『JP3816512』 日本にて成立
『US7,700,741』 米国にて成立
『JP4608432』 日本にて成立（早期がんの診断）

2006年6月
2010年4月
2010年11月

腫がんマーカー：抗体ならびにその診断応用

『JP4319700』 日本にて成立

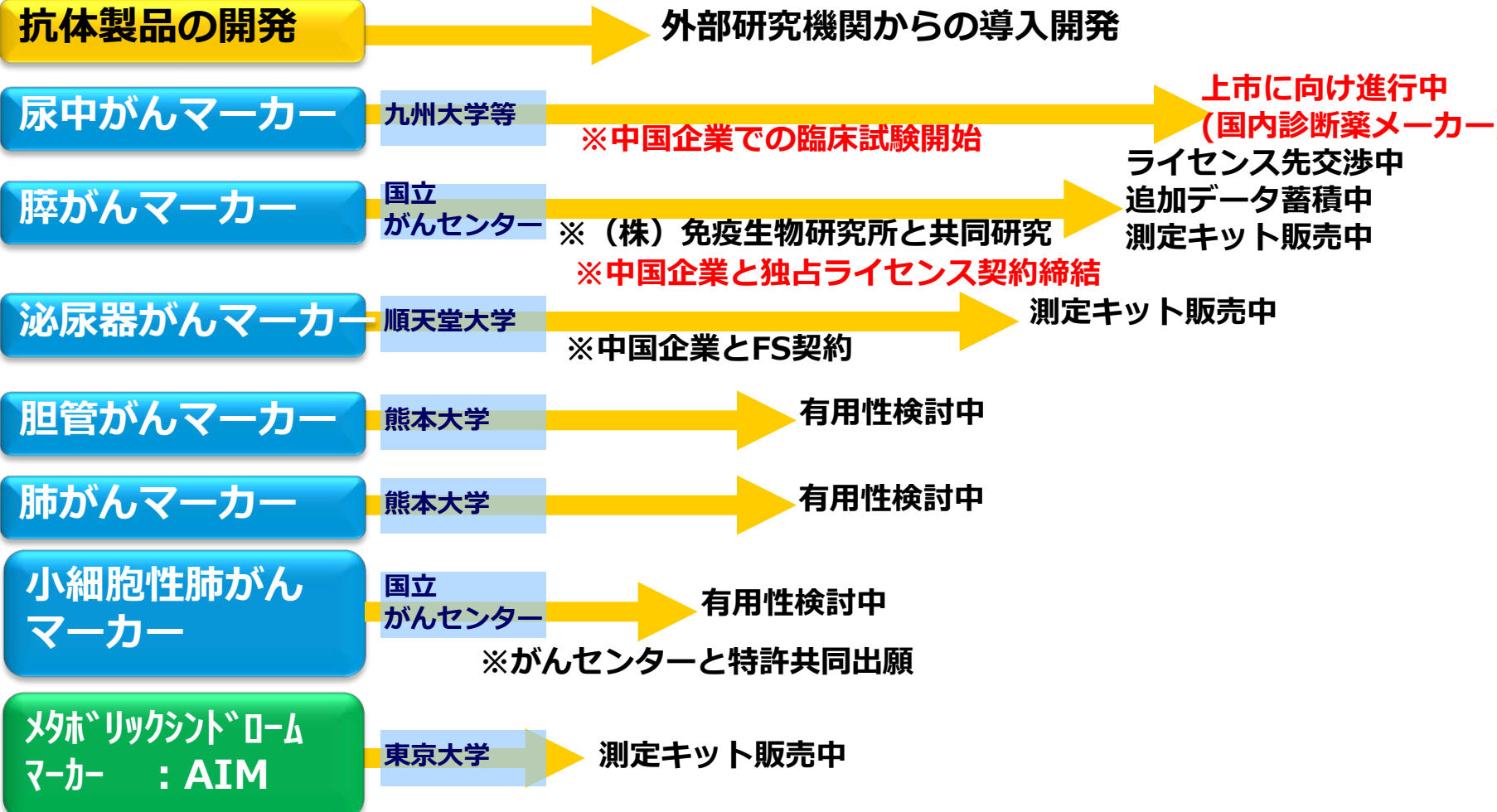
2009年6月

開発パイプライン状況



短期

中期





V.技術紹介

トランスジェニック社の

Rosa26 遺伝子改変マウス作製受託

導入遺伝子発現の**高い安定性**

270 万円（税別価格）から



Rosa26

Knock-In マウス

平成26年5月よりサービス開始

トランスジェニックマウス

(遺伝子を異所的に、過剰に発現させる)

利点 ;

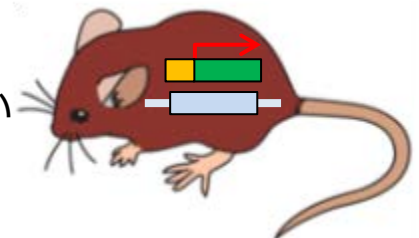
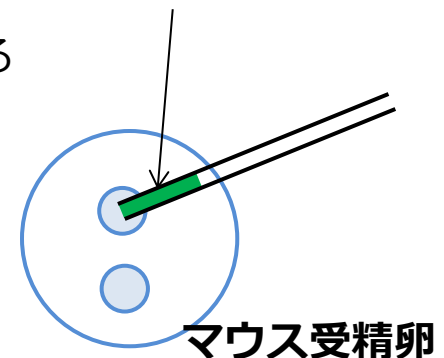
- 発現させるベクターの構造が単純なので、比較的手軽に作成できる
- 発現させる遺伝子の数 (コピーナンバー) が異なるものが得られる

欠点 ;

- ゲノム上のどこに入るかわからない
 - 入った場所によっては発現が抑制されてしまう
 - 想定される発現パターンが得られない場合がある
 - 入った場所にある遺伝子を破壊してしまう可能性がある
- コピーナンバーのコントロールができない
- 多くの系統を樹立し、発現のよい系統を選択しなければならない

トランスジェニックベクター

プロモーター 発現させたい遺伝子



ばらつきのない導入遺伝子発現の高い安定性 :
Rosa遺伝子座位ノックインマウス

Phillipe Sorianoらによって、ROSA (Reverse Orientation Splice Acceptor) ベクターを用いたジーントラップ法で同定された遺伝子座の一つ (Friedrich and Soriano, 1991)

ROSA26遺伝子座へのノックインの利点

- Rosa26に導入された遺伝子はほぼ全ての細胞、組織で発現する
- Rosa26遺伝子が破壊されても、マウス個体に異常を生じない
- 他の発現ユニットを挿入した場合に、その発現が抑制されることがなく、想定される発現を得ることができる。
- ES細胞における相同組換え率が高く、相同組み換えES細胞クローンを得やすい

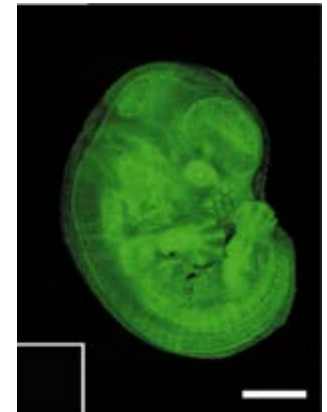
ノックインベクター



遺伝子導入

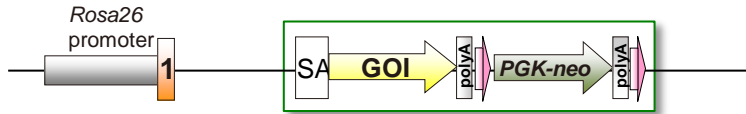


相同組み換えES細胞クローンの選択



Kisseberth et al., 1999

1. Rosa26 promoterよりの発現 → 全身での発現

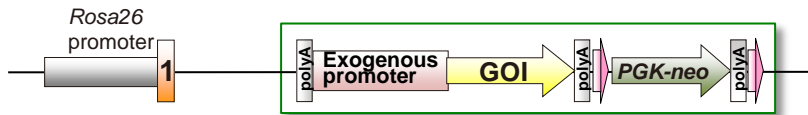


GOI → 発現させたい遺伝子

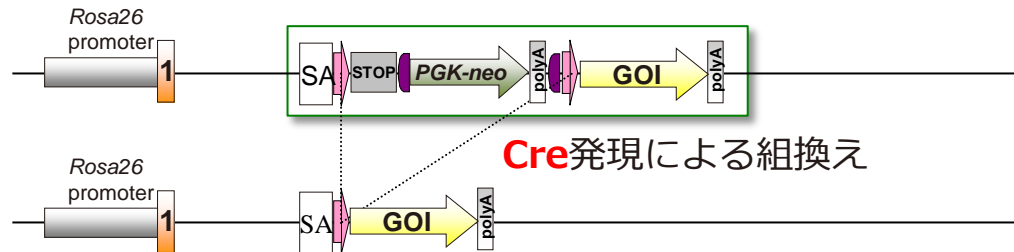
Exogenous promoter (組織特異的、過剰発現等)

loxP (Creにより組換え)

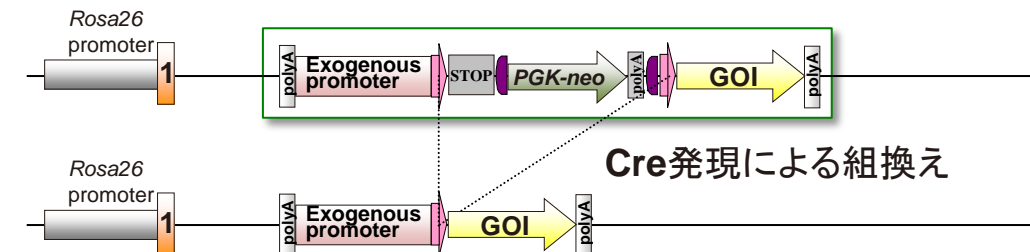
2. 外来promoterよりの発現 → プロモータ特異的なパターンの発現



3. Rosa26 promoterよりの発現をLSL (loxP-stop-loxP) で制御 → 組織、時期特異的な発現誘導



4. 外来promoterよりの発現をLSL (loxP-stop-loxP) で制御 → 組織、時期特異的な発現誘導



Rosa26遺伝子Knock-inマウスに特化したサービス

- ベクターバックボーンをあらかじめ準備することにより、ベクター構築を容易にした。
- 相同組換え頻度が高いため、E S細胞株樹立作業が軽減した。

標準的なノックインマウス作製

工程名	標準価格
1. 相同組換えベクターのデザイン、構築	110万円
2. 組換え E S 細胞株の樹立	180万円
3. キメラマウスの作製	70万円
4. ヘテロマウスの取得	70万円
標準合計価格	430万円

Rosa遺伝子改変マウス作製

工程名	標準価格
1. 相同組換えベクターのデザイン、構築	30万円
2. 組換え E S 細胞株の樹立	100万円
3. キメラマウスの作製	70万円
4. ヘテロマウスの取得	70万円
標準合計価格	270万円

サービス開始以来、11件の受注（～2014年4月）

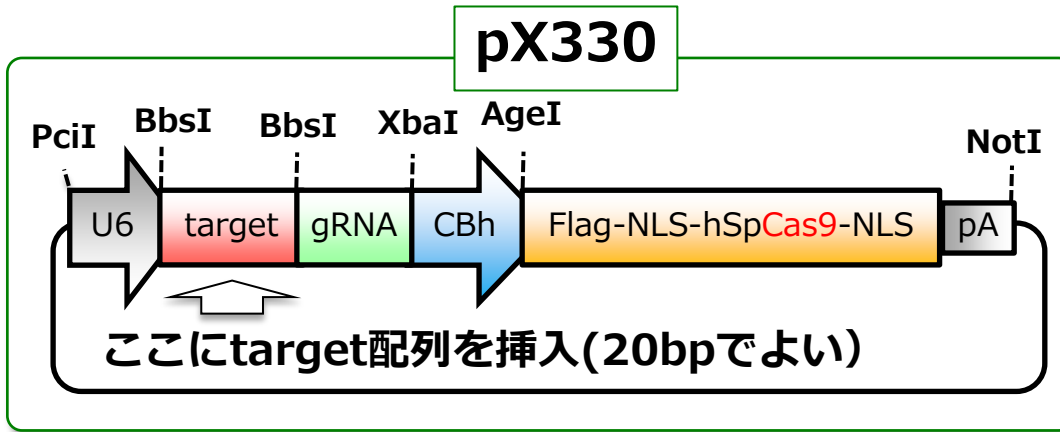
トランスジェニック社の

ノックアウトマウス作製



サービス開始キャンペーン (先着5件まで)

1 標的遺伝子 = (税別) **95** 万円から



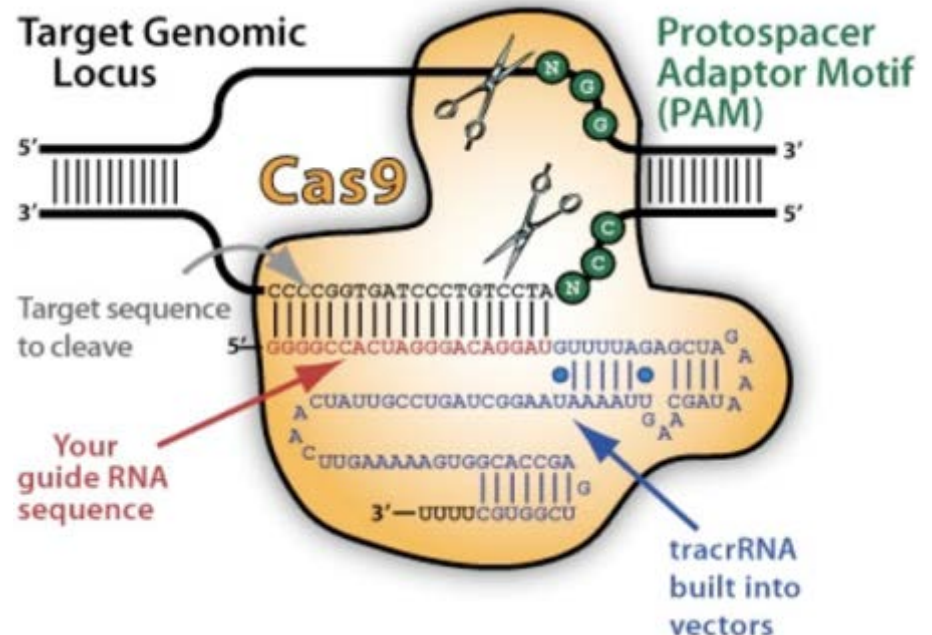
上記のベクターを受精卵に注入

mRNAの発現

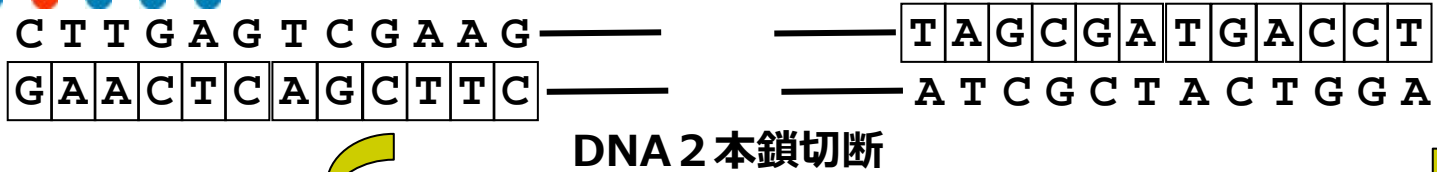
Target配列を認識

Cas9がその部分を切断

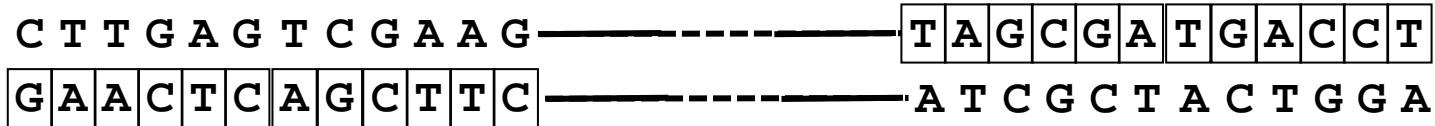
DNA修復が起こる



2本鎖切断の結果

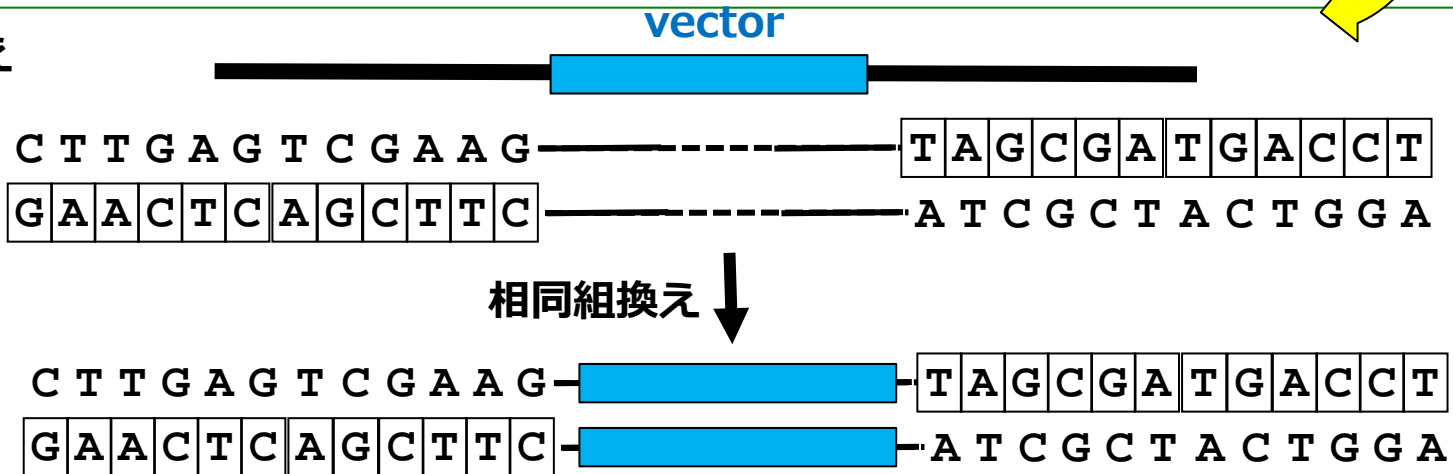


Nonhomologous end-joining



DNA修復過程で欠失や挿入が起こる⇒遺伝子破壊

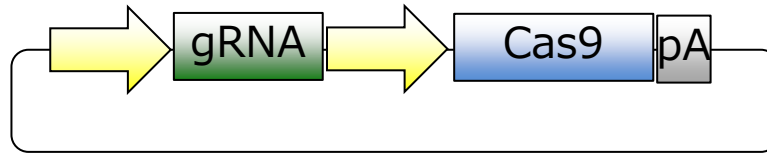
相同組換え



相同領域が存在すると⇒相同組換えによる修復

gRNA, Cas9発現ベクター

H1 promoter CAG promoter



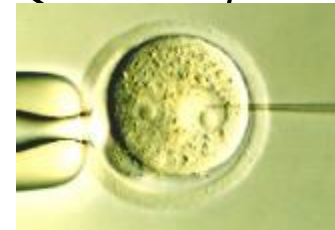
ドナーDNA (KIの場合)



変異導入頻度が高いため、
受精卵インジェクションで
ノックアウト、ノックイン
マウスが作製できる



マウス受精卵



マウス受精卵



ノックアウトマウス



ノックインマウス

CRISPR/Cas9によるノックアウト、ノックインマウス作製サービス

- ・ 受精卵でのノックアウト、ノックインマウスにより、期間短縮
- ・ 薬剤耐性マーカーを必要とせず、1塩基置換のような微小変異を挿入可能

標準的なノックアウトマウス作製

工程名	期間
1. 相同組換えベクターのデザイン、構築	2ヶ月
2. 組換えES細胞株の樹立	2ヶ月
3. キメラマウスの作製	3ヶ月
4. ヘテロマウスの取得	3ヶ月
標準合計期間	10ヶ月

CRISPR/Cas9によるマウス作製

工程名	期間
1. gRNAの設計	2週間
2. 遺伝子特異的なCRISPR/Cas9ベクターの構築	1ヶ月
3. 標的配列の切断活性の検討	1ヶ月
4. マウス受精卵インジェクション	4ヶ月
4. 遺伝子変異個体の特定	1ヶ月
標準合計期間	7.5ヶ月

サービス開始キャンペーン 先着5件を受注



VI. 研究トピックス

1. 常染色体優性遺伝病

2. 臨床症状

(1) 発症年齢: 20-45 years of age

(2) 主症状: 末梢及び自律神経障害

(3) 予後: 発症後 10 – 20 年で死亡

3. 病因

Mutant Transthyretin  **Amyloid 沈着**
(例: **TTR Val30Met**)  他の要因

4. 有効な治療法: 肝臓移植

より簡便な治療法の開発が急務

日本での患者数：約1,000人

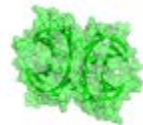
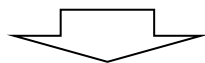


研究者も製薬企業も興味を持たない
Neglected disease

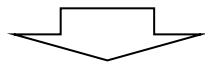


大学等の研究機関が主となり
研究と治療法の開発を行う必要がある

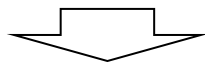
マウスTtr遺伝子が残存



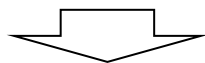
マウスTTRはヒトTTRと雑種4量体を形成



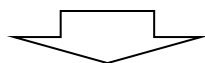
雑種4量体は、ヒトのホモ4量体よりも安定



アミロイド沈着が起こりにくい

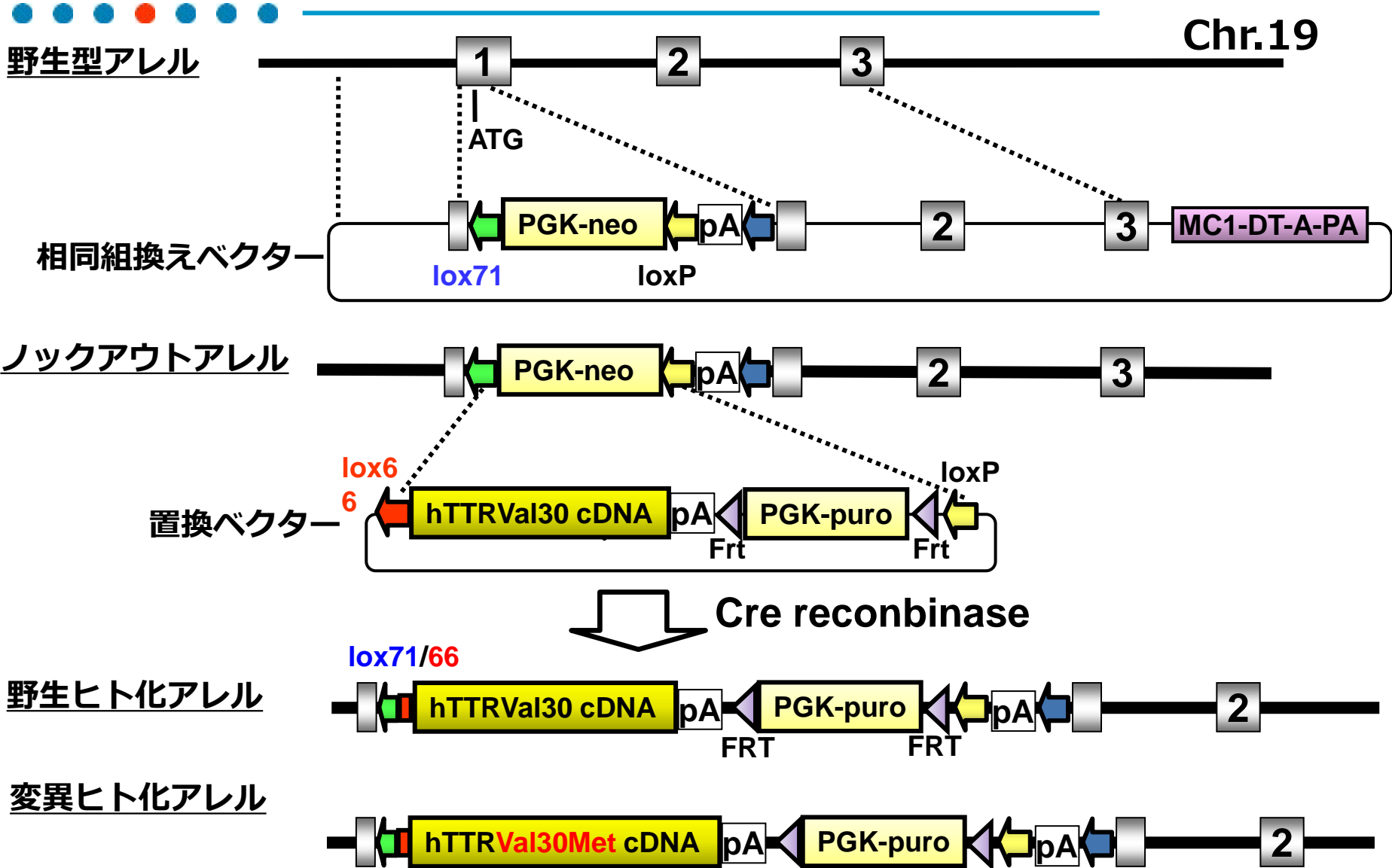


マウスモデルでの病態はヒトを反映しない



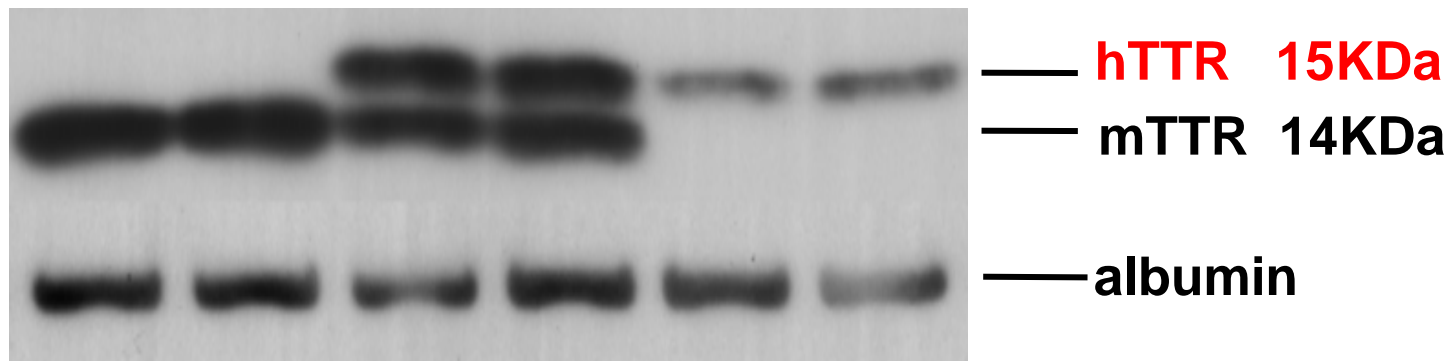
理想的なモデルではない
治療法の開発には適さない

マウスTtr遺伝子座のヒト化マウス



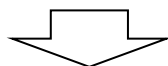
ヒトと同様ヘテロ接合体が作製できる

Ttr^{+/+} **Ttr^{+/hTTR}** **Ttr^{hTTR/hTTR}**



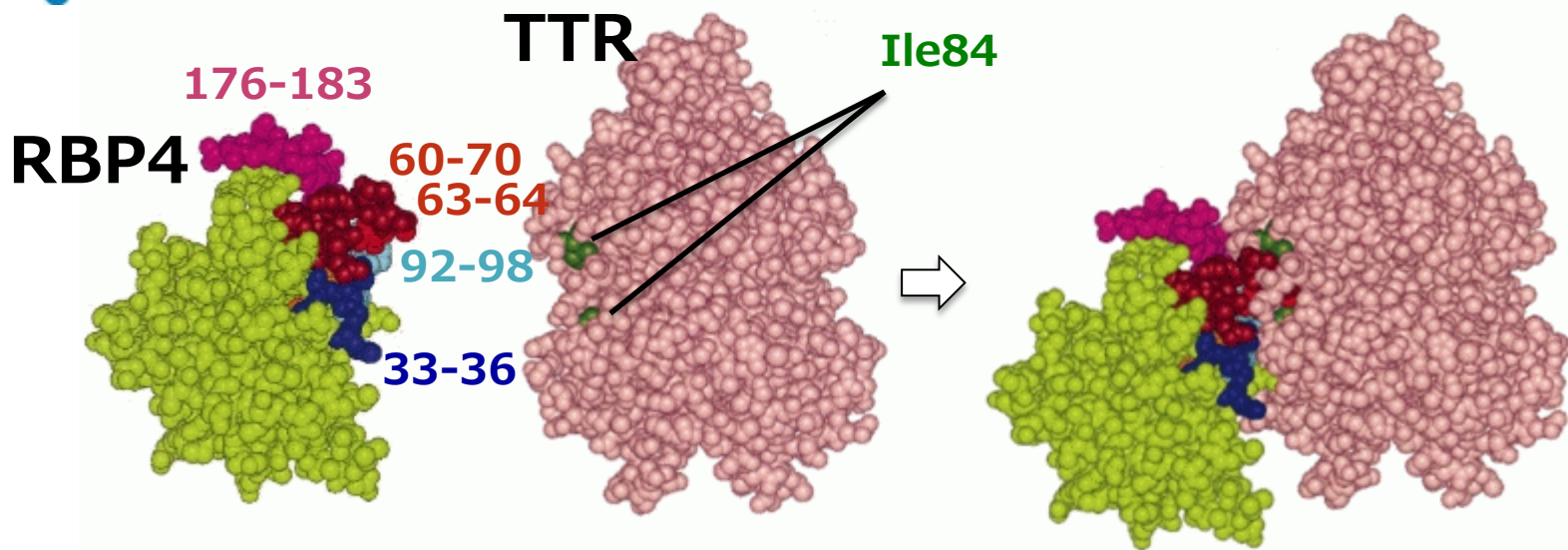
ところが、血中のhTTR量は、ホモのほうが低い!!!

in vivo解析の重要性を示唆!!!



ヒトTTRの4量体は不安定

TTRとRBPの結合部位



TTR

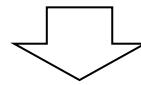
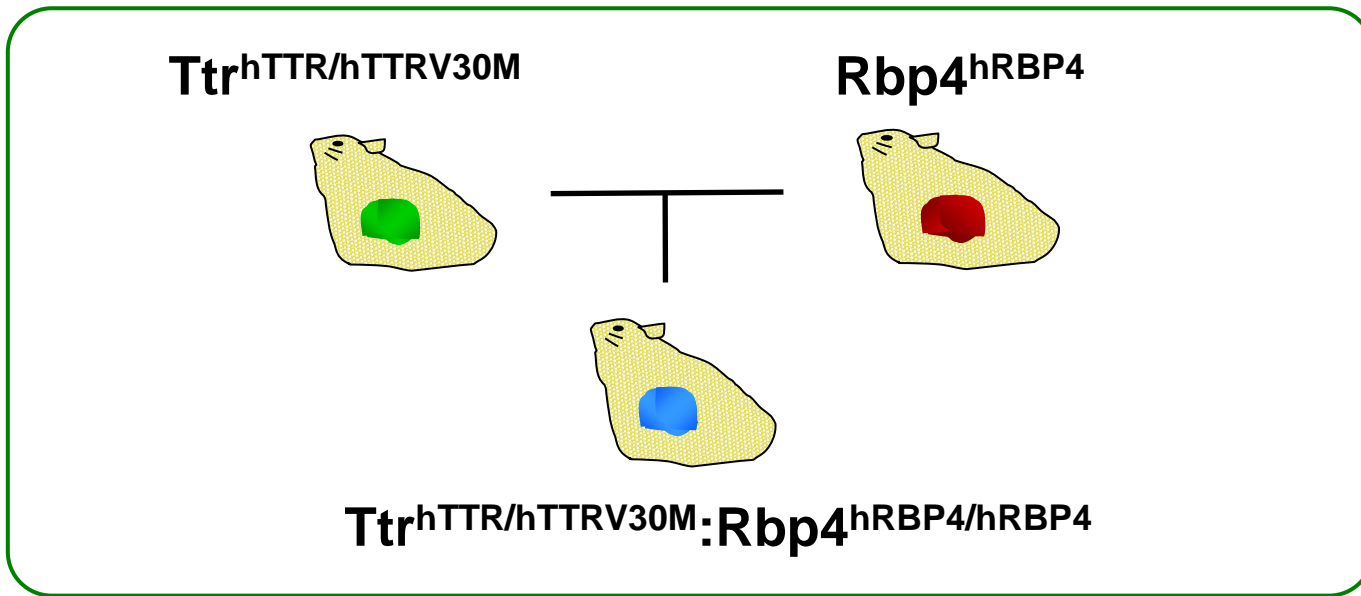
	20-21	83-85	99-100	114
Human:	A V R G	L G I S P	N D S G	P Y S
Mouse:	A V R G	L G I S P	N D S G	P Y S

TTR分子の中で、RBPとの結合に関与するアミノ酸は、ヒトとマウスで**同じ**

RBP4

	35	67	89	91	99	176	183
Human:	G L F	N W D	M K Y W	G V A S F L Q K G	G R S E R N L L		
Mouse:	G L F	N W D	M K Y W	G V A S F L Q R G	S R P S R N S L		

RBP分子の中で、TTRとの結合に関与するアミノ酸は、**5つ異なる**



理想的なヒト疾患モデル

1. 病因・病態解析
2. 治療法の開発

ヒト化マウスは、治療法の開発に極めて重要

薬剤ターゲットが
枯渇しつつある

Misfolded protein diseases
アルツハイマー病やFAP



希少疾患にも注目せざるを得ない状況



製薬企業からのモデルマウスの供給依頼が増えている
米国、イギリス、イタリア、スイス



Ⅵ. (株)ジエネティックラボ技術紹介



(株)ジェネティックラボ

- 2009.9.29
CAP (College of American Pathologists)
米国病理学会認定を取得
- 2012.11.19
ISO9001認証を取得



品質マネジメントシステムに基づく品質管理・品質保証施設



病理事業本部

病理細診断事業

主要顧客

北海道全域の病院、クリニック、
総合検査センター



先端医療事業部

受託解析事業/研究開発事業

主要顧客

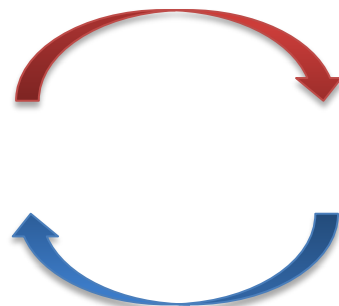
・製薬・食品・化粧品・機器メーカー
・大学、大学病院・国立研究所

Phenotype
病理学
形態学

- ・組織構造全体・細胞サイズ
- ・細胞形状・核のサイズ
- ・核の形状・クロマチン構造

Genotype
分子生物学
生化学

- ・遺伝子変異・増幅/欠失/転座
- ・遺伝子/タンパク質発現
- ・microRNA発現・DNAメチル化

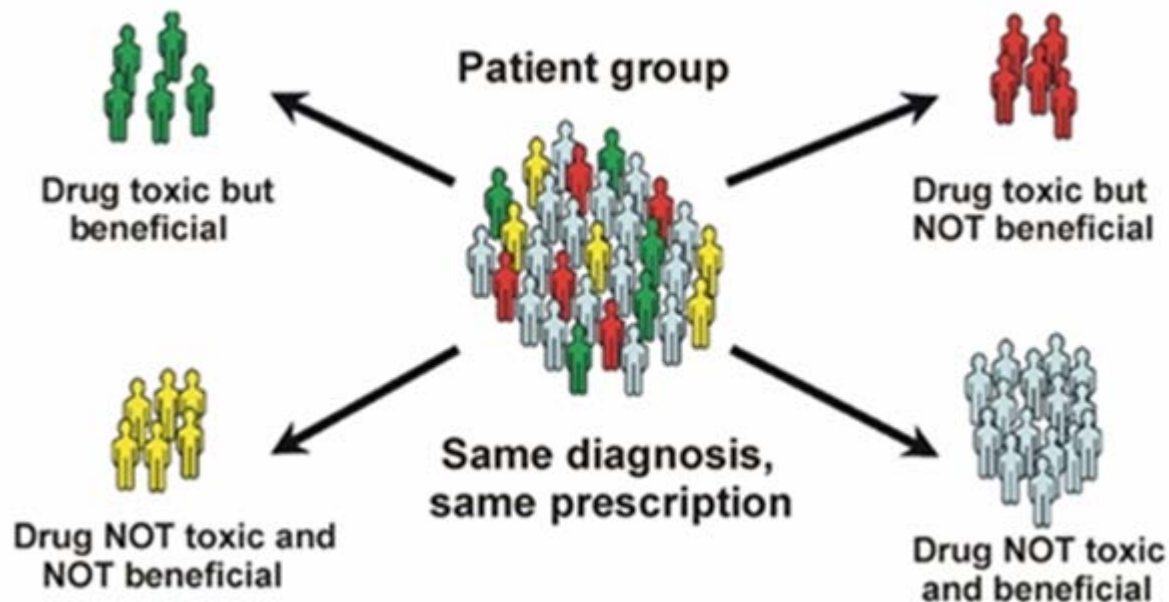


新しいバイオマーカー



個別化医療/コンパニオン診断
臨床試験プロトコール化

患者の生理的状态や疾患の状態などを考慮して、**患者個々に治療法を設定する**医療。
特に、**ゲノムバイオマーカー**を利用した遺伝子診断などに基づく治療の個別化に関して使用されることが多いが、“年齢、性別、体重、腎機能などを考慮した薬物投与設計”も、広い意味では個別化医療の一手法といえる。
※薬学用語集より改変



<http://www.jyi.org/features/ft.php?id=1047>

<http://pganddrugresponse.blogspot.com/2009/03/personalized-medicine-vs-genome-based.html>

製薬企業はもはやバイオマーカーなしに薬の研究開発はできない。



HER2検査

乳がん※にHER2阻害剤のハーセプチンを投与する時に、病理組織標本におけるHER2タンパク質発現をIHCで、HER2遺伝子の増幅をFISHで確認する。（※転移性乳がん、術後補助化学療法）



EGFR検査

肺がん※にEGFR阻害剤であるGefitinib (Iressa®)を投与する時に、腫瘍組織のEGFR遺伝子の変異（エクソン19、21）を調べる。（※手術不能または再発非小細胞肺がん）



KRAS検査

大腸がん※にEGFR阻害剤であるCetuximab (Erbix®)を投与する時に、腫瘍組織のKRAS遺伝子の変異（コドン2,13）を調べる。

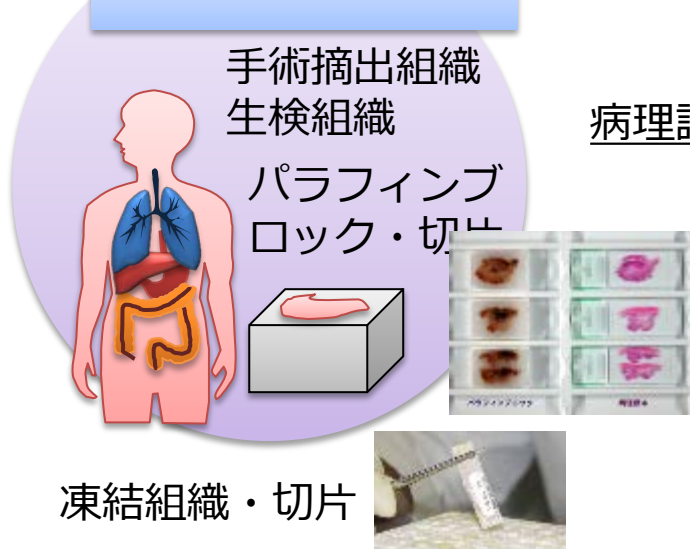
（※EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）

血液（体液）



低侵襲検査

病理サンプル



病理診断

ゲノムDNA

- ・ 染色体転座による遺伝子融合
- ・ 遺伝子増幅
- ・ Circulating Tumor DNA

mRNA

microRNA

- ・ Oncogenic miRNAs
- ・ Tumor suppressor miRNAs

血中サイトカイン タンパク質リン酸化

血中循環がん細胞CTC

- ・ phenotype
- ・ genotype

Powerful Discovery Platform

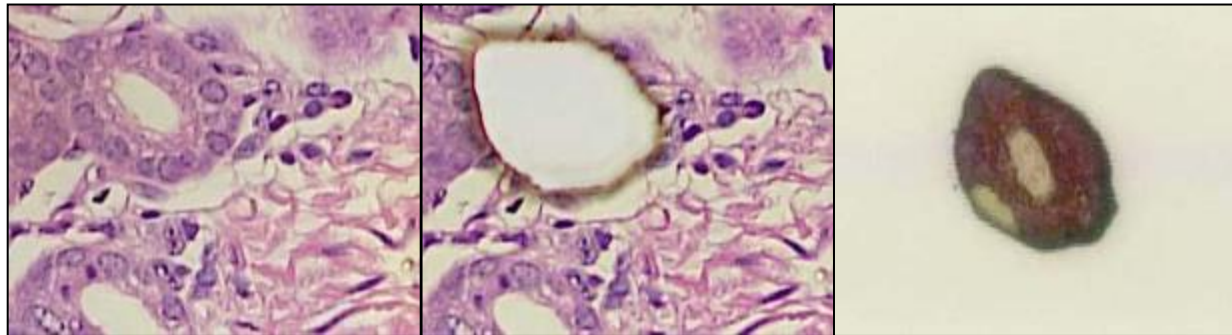




Laser Captured Microdissection (LCM)

FFPE切片 凍結切片 細胞診（スメア） 標本

病理医による領域指定



PCR・シーケンス

- ・体細胞変異解析
- ・LOH検出

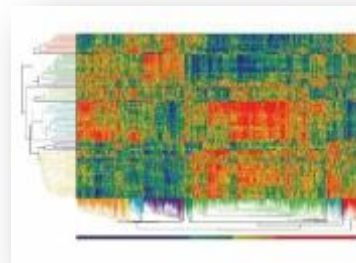
qPCR

- ・高精度発現定量
- ・コピー数解析

DNAアレイ

- ・網羅的発現
- ・染色体コピー数解析

Affymetrix GeneChip®

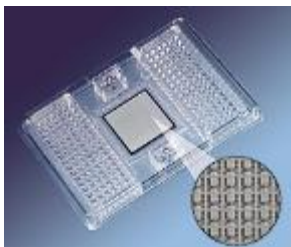


- Expression Array
 - 網羅的遺伝子発現解析
- Gene Array
 - 全転写産物での遺伝子発現解析
- Exon Array
 - エクソンレベルの発現解析
- miRNA Array
 - ヒト (microRNA 874種, snoRNA 900種, scaRNA 22種)
 - マウス (609種) ・ ラット (351種)
- Genome-Wide Human SNP Array6.0 (900 K SNPs)
- CytoScan HD (2,700 K、2.7M)
 - 癌化によるCopyNumberの変化を全ゲノムにわたり解析
 - 非多型マーカー (CNV) の数 : 1,953,246
 - SNPマーカーの数 : 743,304
 - 遺伝子型を同定可能なSNPマーカーの総数 : 749,157



BioMark®

Fluidigm™



● ダイナミックアレイ

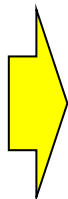
- ・ 96サンプル × 96ターゲット (約9,000反応/回・チップ)
- ・ シングルセル解析 (96細胞 × 96遺伝子)

● デジタルアレイ

- ・ 超高感度の絶対定量
- ・ 12 or 48サンプル/チップ
- ・ 超微量サンプル中の遺伝子のコピー数を絶対定量可能
- ・ 解析例
 - ✓ 血液中の核酸
(母体血の胎児由来DNA、血中循環腫瘍DNA)
 - ✓ 1細胞の転写産物のコピー数を測定
 - ✓ LCMで回収した組織や細胞の解析



Pipette



Load



Cycle & Scan

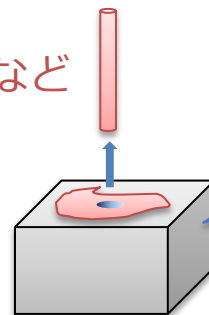


Analyze

組織アレイの構築



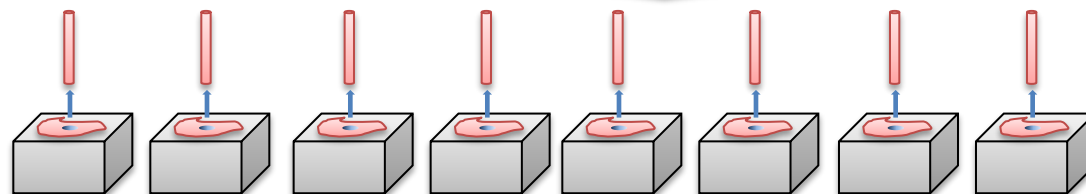
患者のがん組織など



事前に病理医がHE標本を確認して位置決め

Donor Blockからコアくりぬき($\phi 0.6-3\text{mm}$)

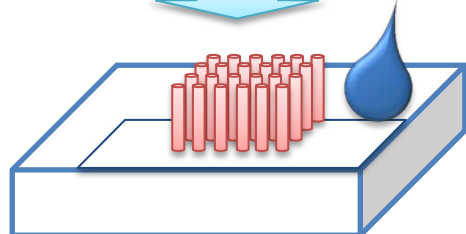
ティシューマイクロアレイヤー



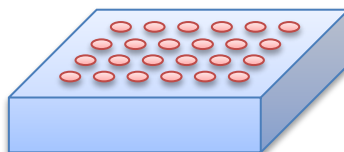
多くの患者から集めて

...

溶解パラフィン



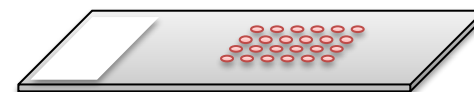
パラフィン包埋カセット



TMAブロック



一枚のスライドに搭載



TMAスライド

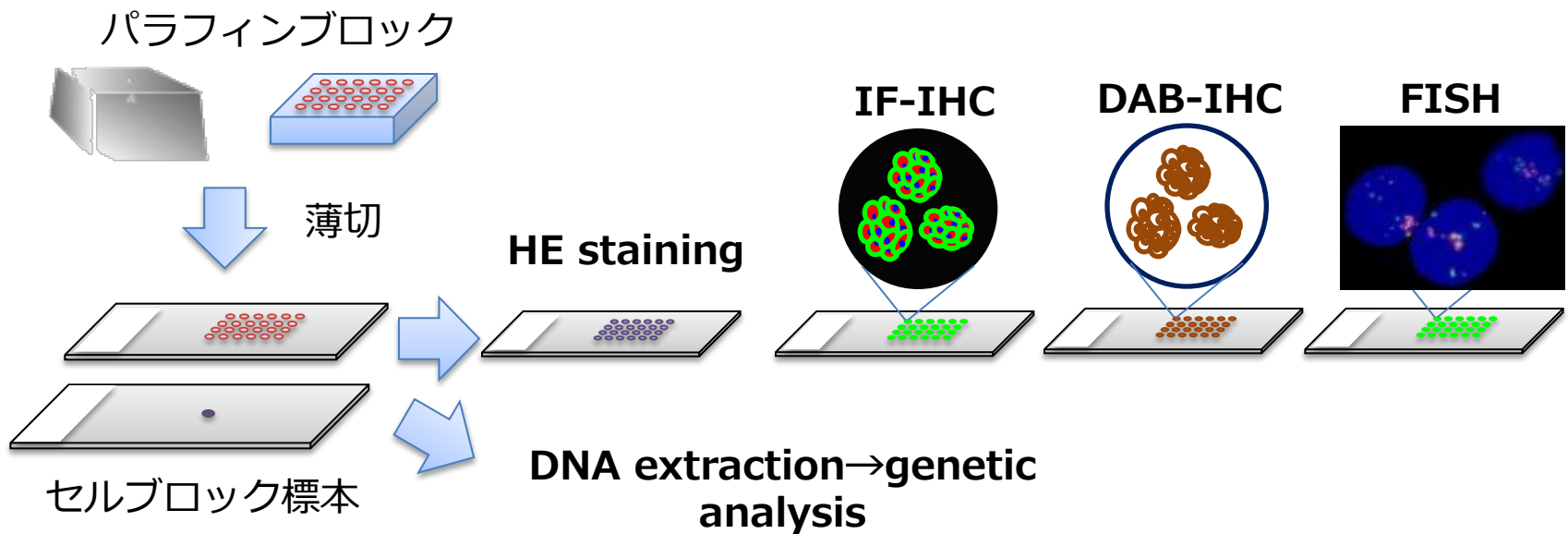
→一度に多くの患者の発現レベルや薬効を観察することができ効率化を図ることが可能となる

セルブロックアレイ

がんなどの培養細胞をホルマリンで固定した後、パラフィンで包埋した組織アレイと同様に複数の細胞株を一枚に搭載した切片

細胞株はターゲットタンパクの発現や遺伝子発現、ゲノム構造が既知であることから、

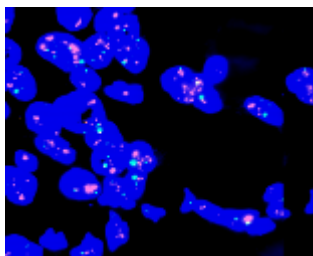
- ・免疫染色(IHC)や蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)検出のコントロール切片として活用
- ・探索研究のツールとしても使用可能



◎ 従来の免疫染色（DAB発色）による自動スコア化

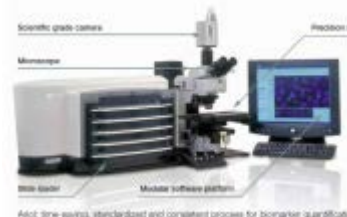
免疫染色→

FISH ↓



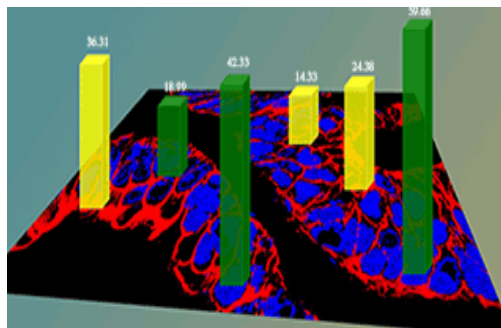
	スコア	HER2 タンパク 過剰発現
	0	なし
	1+	なし
	2+	あり
	3+	あり

目視では客観的判断が困難な場合



遺伝子の増幅・欠失をスコアリング化
染色強度を判定（0～3+）

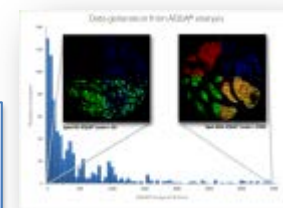
◎ 自動定量解析 AQUA解析



蛍光多重蛍光免疫染色により
シグナル値を定量



連続的・客観的に定量、数値データを取得し、
統計解析やクラスタリング解析などに利用



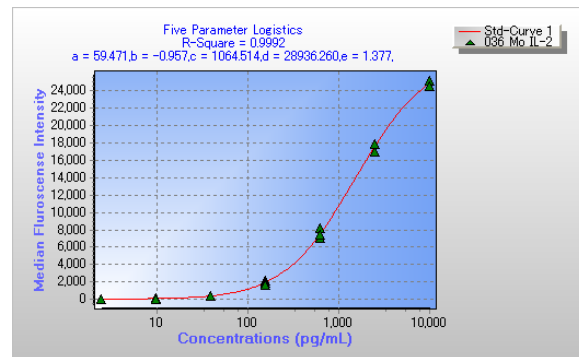
Luminex®

マルチプレックスアッセイシステム

血液・体液サンプル、培養上清、組織・細胞ライセート中の
多項目タンパク質濃度の同時解析



Luminex® System
xMAP Technology
(Suspended Array)



血中循環腫瘍細胞の算定

採血

血液からCTCの分離
蛍光免疫染色と濃縮

磁性抗体とMagNest
で細胞の二次元化

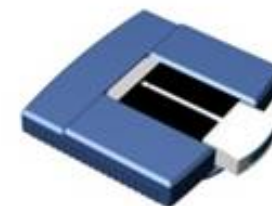


CellSave検体保存管

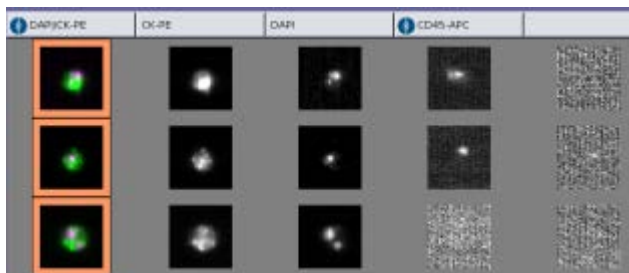
- 採血から72時間以内
- 15-25℃で保存・輸送



CellTracks® Autoprep® System



目視による画像の判定 (CTCの同定)



蛍光染色した細胞の画像撮影と分析



CellTracks® Analyzer® II

結果：CTC数 / 7.5m L

探索研究

非臨床試験

臨床試験

治療



グループの有する技術を結集することで、
さらに個別化医療に向けた
上流から下流まで創薬支援を可能とします



～人々の健康と豊かな暮らしのために～

<http://www.transgenic.co.jp>