

キーワードは曲者？

ーノイズを減らす検索は意外に難しい！ー

アジア特許情報研究会 10周年記念講演会

2018年 11月29日（木）

岡紀子

話題な研究成果とその論文さがし

- ◆ 超高価ながん治療薬登場 「オプジーボ」 小野薬品
その大元の発見が、PD-1だった！
- ◆ 日本人は意外と知らなかったこの功績
アフリカで、世界中で活躍している感染症薬
「イベルメクチン」
- ◆ 実はノーベル賞をとり損ねた「クローン羊 ドリー」
iPS細胞の功績につながった再生医療

ノーベル生理・医学賞 本庶佑教授（2018年度）

がん治療薬に大きな期待！

感染症におけるペニシリンと同レベルの研究成果といわれている

従来の治療方法

1. 手術でがん細胞を取り除く
2. 放射線療法
3. 抗がん剤などの化学療法

ここに 第4の道が切り開かれた

「**がん免疫療法**」 医薬品として、オプジーボ



- ・ 効果は？ がんの進行を遅らせたり、がんを小さくする
- ・ 経緯 皮膚がんで効果が実証され、その後、腎臓がん、胃がんなど臓器のがんさらに 肺がん、食道がん、肝臓がんなどを対象とする臨床実験中
- ・ 課題 免疫療法で効果がある人は肺がんで20パーセント前後どの場合も全員ではなく数十%の割合で効果が発現

PD-1 (Programmed death-1)

自己反応性を獲得した危険なTリンパ球 (T細胞) が、アポトーシスで自死する際に重要な役割をはたすもの
T細胞上に発現するI型膜たんぱく質。

通常的作用：活性PD-1はT細胞の過剰な免疫応答を沈静化する。



新規な作用：抗体でPD-1の機能を阻害することにより、T細胞を活性化し、宿主の免疫力でがん細胞を駆逐するという考え方

医薬品：オプジーボ (ニボルマブ) 2014年9月発売 (小野薬品)

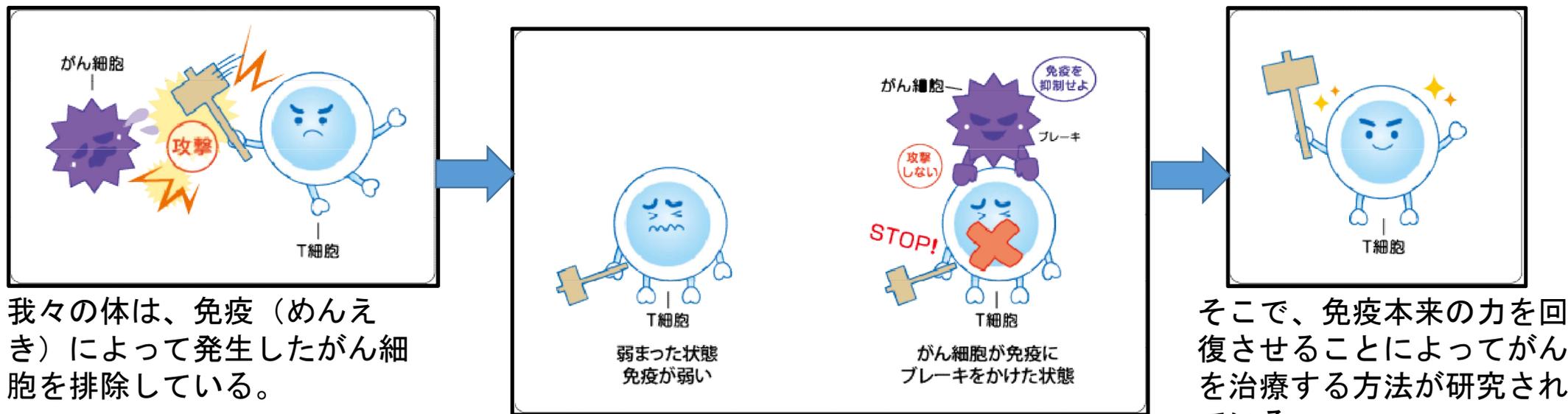
従来の医薬品は免疫力にアクセルを踏む方法だったのに対して、
本剤は免疫反応のブレーキをはずすことによる免疫力を高める方法。

対象がん： メラノーマ、非小細胞肺癌、腎細胞がん、
ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、膀胱がん、胃がん

免疫療法とは

免疫療法とは、免疫本来の力を回復させてがんを治療する方法。近年注目されており研究が進められている。ただし、ほとんどのものには、有効性が認められていない。

現代、オプジーボのような臨床での研究で効果が明らかにされている免疫療法は、一部に限られる。これが「がん細胞が免疫にブレーキをかける」仕組みに働きかける免疫チェックポイント阻害剤



我々の体は、免疫（めんえき）によって発生したがん細胞を排除している。

ところが、免疫が弱かったり、がん細胞が免疫にブレーキをかけたりすることにより、私たちの体ががん細胞を異物として排除しきれないことがある。

PD-1 本庶佑教授による発見！この話題性 (2018年度)

2018年のノーベル生理学・医学賞

！ガンの治療薬だ！ 効果のある高価な医薬品



• そもそもは . . .

免疫学の基礎研究から⇒新しい物質を発見

治療に活用できる！ という信念

⇒共同できる企業探し

⇒医薬品の開発・製造

⇒2014年9月発売開始

PD-1発見 本庶佑教授の最初の論文

1992年11月の論文
(論文受理は6月10日)

和文標題：プログラム細胞死での免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーの新しい一員, **PD-1**の誘導発現

英文標題：Induced expression of **PD-1**, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death.

著者名：ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, HONJO T (Kyoto Univ. Fac. Medicine, Kyoto, JPN)

資料名：EMBO J

JST資料番号：A0911B ISSN：0261-4189 CODEN：EMJODG

巻号ページ(発行年月日)：Vol.11 No.11 Page.3887-3895 (1992.11) 写図表参：写図5, 表1, 参44

資料種別：逐次刊行物(A)

記事区分：原著論文(a1)

発行国：イギリス(GBR) 言語：英語(EN)

抄録：消去式ハイブリダイゼーション法により2B4.11とIL-3欠乏LyD9から**PD-1**を分離し,その特徴を解析した。**PD-1**産物は,免疫認識受容体関連シグナル伝達ポリペプチドの細胞質側の共通配列の変異型であった。この遺伝子は両細胞でのみ発現し,ほかのアポトーシスで認めなかった。このマウスmRNAは胸腺に局限され,胸腺細胞死で増加した。**PD-1**遺伝子活性化が古典的プログラム細胞死の範ちゅうに属すると示唆

分類コード：EF02010S, ED04020L (576.32/.36, 577.18)

シソーラス用語：[アポトーシス](#), [遺伝子発現](#), [免疫グロブリン](#), [転写【遺伝】](#), [翻訳【遺伝】](#), [cDNA](#), [mRNA](#), [アミノ酸配列](#), [ヌクレオチド配列](#), [相同性](#), [制限酵素地図](#), [培養細胞](#), [マウス](#), [遺伝子](#)

準シソーラス用語：[PD-1遺伝子](#)

著者ID：石田靖雅 (201550000222502031), 梶保年 (201550000054333962), 柴原慶一 (200901100537163936), 本庶たすく (201750000365787210)

機関ID：京都大学 (201551000097281374)

リンク情報：[pubmedlink](#) [RightFind](#) [MyCollection](#)

Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death

Yasumasa Ishida, Yasutoshi Agata,
Keiichi Shibahara and Tasuku Honjo¹

Department of Medical Chemistry, Kyoto University Faculty of
Medicine, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

¹Corresponding author

Communicated by J.Tooze

The classical type of programmed cell death is characterized by its dependence on *de novo* RNA and protein synthesis and morphological features of apoptosis. We confirmed that stimulated 2B4.11 (a murine T-cell hybridoma) and interleukin-3 (IL-3)-deprived LyD9 (a murine haematopoietic progenitor cell line) died by the classical type of programmed cell death. Assuming that common biochemical pathways might be involved in the deaths of 2B4.11 and LyD9, we isolated the PD-1 gene, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, by using subtractive hybridization technique. The predicted PD-1 protein has a variant form of the consensus sequence found in cytoplasmic tails of signal transducing polypeptides associated with immune recognition receptors. The PD-1 gene was activated in both stimulated 2B4.11 and IL-3-deprived LyD9 cells, but not in other death-induced cell lines that did not show the characteristic features of the classical programmed cell death. Expression of the PD-1 mRNA in mouse was restricted to the thymus and increased when thymocyte death was augmented by *in vivo* injection of anti-CD3 antibody. These results suggest that activation of the PD-1 gene may be involved in the classical type of programmed cell death.

Key words: apoptosis/growth factor deprivation/immunoglobulin superfamily/programmed cell death/subtractive hybridization

of actinomycin D or cycloheximide on the death of nerve growth factor (NGF)-deprived rat neurons (Martin *et al.*, 1988) and that of mouse thymocytes induced by glucocorticoids (Cohen and Duke, 1984) or by an endogenous superantigen (MacDonald and Lees, 1990). These facts suggest that at least a few genes, if not specific ones, must be expressed to cause programmed cell death.

The term 'apoptosis', on the other hand, is used to describe the morphological characteristics of a class of cell death (Kerr and Harmon, 1991). In cells dying by apoptosis, the chromatin condenses around the periphery of the nucleus, while the mitochondria and other organelles are unaffected. A unique biochemical feature of apoptotic cells includes fragmentation of DNA into oligonucleosomal pieces. Apoptosis is often associated with programmed cell death, but some of the cells undergoing programmed cell death apparently do not show the characteristic features of apoptosis (Lockshin and Zakeri, 1991). In addition, there are apoptotic cell deaths that can be induced in the absence of any macromolecular synthesis (Golstein *et al.*, 1990). Thus, it is important to note that apoptosis is not synonymous with programmed cell death.

Here we refer to the apoptotic cell death that is dependent on *de novo* synthesis of RNA and protein as the classical type of programmed cell death. A well-known case included in this type is the death of self-reactive immature lymphocytes (Smith *et al.*, 1989; MacDonald and Lees, 1990). Cells triggered for the classical type of programmed cell death are likely to determine their fate by turning 'death-inducing' genes. In order to isolate such genes, it is essential to establish the experimental system in which the classical type of programmed cell death can be easily induced. Four murine cell lines shown below, which die by apoptosis upon stimulation, are good candidates to be used for the purpose. Like immature T lymphocytes, a T-cell hybridoma 2B4.11 (Ashwell *et al.*, 1987) dies when

The EMBO Journal の論文

プログラム細胞死での免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーの新しい一員, PD-1の誘導発現
1992年 Vol11 No11 pp3887-3895

Introduction

Developmentally and physiologically controlled cell deaths can be observed in almost all tissues of various animals (Truman, 1984; Ellis *et al.*, 1991; Golstein *et al.*, 1991; Oppenheim, 1991). Such cell deaths are generally considered 'programmed' and distinguished from 'accidental' deaths that occur by pathological mechanisms (Lockshin and Zakeri, 1991). Most of the cells undergoing programmed death have been shown to require *de novo* synthesis of RNA and protein. Examples are: the death of the intersegmental muscle of the moth *Manduca sexta* after its metamorphosis (Schwartz *et al.*, 1990), the metamorphic cell death in the tadpole tail (Tata, 1966) and the neuronal death in the chick embryo (Oppenheim *et al.*, 1990). In all of these cases, cell death can be blocked by the inhibitors of macromolecular synthesis, such as actinomycin D or cycloheximide. There are also the *in vitro* experiments showing the inhibitory effect

© Oxford University Press

it is stimulated with its cognate antigen (I-E^k + pigeon cytochrome *c*) or with a combination of ionomycin and phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) (Ucker *et al.*, 1989). An immature B-cell line WEHI-231 (Lanier and Warner, 1981) can be induced to die when its surface IgM molecules are crosslinked by anti-IgM antibodies (Benhamou *et al.*, 1990; Hasbold and Klaus, 1990). A lymphoid/myeloid progenitor cell line LyD9 (Palacios *et al.*, 1987; Kinashi *et al.*, 1988) and a cytotoxic T-cell line CTLL-2 (Gillis and Smith, 1977) require interleukin-3 (IL-3) and interleukin-2 (IL-2), respectively, for their survival and proliferation, and the two cell lines die upon deprivation of the growth factors from the culture.

In this report, we examined whether *de novo* RNA synthesis is required for the apoptotic cell deaths of the above four cell lines and confirmed that it is required for the deaths of 2B4.11 and LyD9, but for that of WEHI-231 or CTLL-2. Assuming that common biochemical pathways might be involved in the classical programmed deaths of

3887

「PD-1」 キーワードだとノイズが多い 1992年以前にも出現？

キーワード検索では部分一致検索される
英文字スペルによる略称名での検索では、ノイズが避けられない。

PD-1関係文献2488件の件数年度推移



JDreamⅢ JSTPLUS
PD-1 (同義語含む) 検索

1992年以前の論文に発現するPD-1・・・とは

IPD-1151T、PD-113270等々 PD-1の部分一致で検索されたもの
これらは抗腫瘍抗生物質、あるいはアレルギー薬名称など・・・本目的ではノイズ

和文標題 : 新規な抗腫瘍物質ホストリエシン(CI-920),PD113270 および PD113271 の抗真菌効果 ↓
英文標題 : Antimycotic effects of the novel antitumor agents fostriecin (CI-920), PD 113,270 and PD 113,271. ↓

省略

抄録 : in vitroおよびin vivoで抗腫瘍活性を示すポリエンラクトンリン酸エステル化合物ホストリエシン(I),PD113270(II)およびPD113271(III)は抗菌活性は示さないが酵母に対してはMIC3~300μg/mlで阻害活性を示した。Candida sp.12株中10株はいずれの化合物にも非感受性でSaccharomyces sp.の14株中11株はいずれかに感受性を示した。なおIとIIIの脱リン酸化した物質には抗真菌活性はなかった。酵母に対する活性をがん細胞に対する取り込みや活性の研究と関連づけた ↓
分類コード : GX05040Y, GW17060K (615.33.015.1:615.277, 615.282) ↓
シソーラス用語 : 抗腫瘍抗生物質, ラクトン, ポリエン, ヒドロキシ化合物, 酵母菌属, 抗真菌作用, 酸素複素環化合物, リン酸誘導體, 無機酸エステル, 抗生物質 ↓
準シソーラス用語 : 抗かび作用, ホストリエシン, CI-920, PD-113270, PD-113271, ヒドロピラン誘導體, リン酸エステル ↓

和文標題 : 新しい抗アレルギー薬,IPD-1151T ↓
英文標題 : A new antiallergic agent, IPD-1151T. ↓

省略

抄録 : IPD-1151Tはマウスの抗体産生に対して、免疫後5日間の経口投与によりIgM,IgG抗体産生に対してはほとんど影響を及ぼさないが,IgE抗体産生を特異的に抑制する。また本剤はI型アレルギー反応の初期相のみならず,効果相に対しても抑制作用を示す。本剤は化学伝達物質遊離抑制作用を併せもつ新しいタイプの抗アレルギー薬としての開発が期待されていることを示した ↓
分類コード : GW06010V (615.218) ↓
シソーラス用語 : 抗アレルギー薬, 新薬, マウス, 経口投与, 免疫抑制, 免疫グロブリンE, 即時型アレルギー, 抗アレルギー作用, アナフィラキシー ↓
準シソーラス用語 : IPD-1151T ↓

JDreamⅢJSTPlus 検索結果から

異なるPD-1もある・パラジウム (pd) の元素記号→分野違い ・医療分野にも違うPd-1 →歯科治療分野

整理番号 : 82A0047313
和文標題 : PD - 1 非鉄検定標準金属粉
英文標題 : PD-1: A certified non-ferrous reference dust.
著者名 : STEGER H F, BOWMAN W A (CANMET, Energy, Mines and Resources Canada), McDONNELL B D, PUPP C (Air Pollution Technology Centre, Environment Canada)
資料名 : CANMET Rep (Can Cent Miner Energy Technol)
JST資料番号 : A0471A
巻号ページ
(発行年月日) : No. 81-7E Page. 17P (1981.07) **写図表参** : 写図1, 表7, 参10
資料種別 : 技術報告(T)
記事区分 : 原著論文(a1)
発行国 : カナダ(CAN) **言語** : 英語(EN)
抄録 : 非鉄金属粉の検定標準物質用として, Hadson Bay Mining and Smelting社から提供された金属粉(PD - 1)の検定を実施。化学組成と粒度分布を調べ, 均一性を確認。さらに, 26の研究所に, 鉛, ひ素および水銀の分析を依頼。これらの結果を統計処理した結果, 鉛2.75%, ひ素0.77%, 水銀389 μg/gの結果を得た
分類コード : WD02010E (669.2/.8)
シソーラス用語 : [非鉄金属](#), [金属粉末](#), [非鉄製錬](#), [企業](#), [標準](#), [検定](#), [研究所](#), [鉛](#), [ヒ素](#), [水銀](#), [粒度分布](#), [化学組成](#), [化学分析](#), [マニトバ州](#)
準シソーラス用語 : [マニトバ](#)

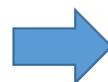
整理番号 : 86A0382801
和文標題 : 歯科鑄造用Co - Pd - Cr系三元合金の研究
英文標題 : Studies on Co-Pd-Cr dental casting alloys.
著者名 : 中野つよし (東京医歯大医用器材研), 清水彰 (東京医歯大医用器材研), 石崎雅一郎 (東京医歯大医用器材研), 奥野攻 (東京医歯大医用器材研), 三浦維四 (東京医歯大医用器材研)
資料名 : 東京医科歯科大学医用器材研究所報告
JST資料番号 : F0296B **ISSN** : 0082-4739 **CODEN** : IKKHBS
巻号ページ
(発行年月日) : Vol. 19 Page. 1-13 (1985) **写図表参** : 写図11, 表3, 参18
資料種別 : 逐次刊行物(A)
記事区分 : 原著論文(a1)
発行国 : 日本(JPN) **言語** : 日本語(JA)
抄録 : 新しいCo - Pd - Cr - Mo合金を機械的性質, 組織, 耐食性の点から調べた。組成範囲は10~80%Co, 10~70%Pd, 10~30%Cr, 1~5%Mo。50Co - 40Pd - 10Cr, 40Co - 40Pd - 20Cr合金は歯科用として有用であり, この合金へのMoの添加は伸びを約20%以上に増加させた。耐食性試験における変色は認められなかった。破面形態は延性破壊によるディンプルを示した
分類コード : WB03030B, WB02030U, GT06000B (669:620.193/.196, 669.017:539.4.01, 616.314-7)
シソーラス用語 : [コバルト合金](#), [パラジウム含有合金](#), [クロム含有合金](#), [パラジウム合金](#), [コバルト含有合金](#), [モリブデン添加合金](#), [三元合金](#), [歯科用材料](#), [鑄物](#), [引張強さ](#), [機械的性質](#), [延性破壊](#), [破面検査](#), [金属組織](#), [耐食性](#), [硫化ナトリウム](#), [塩酸](#), [塩化ナトリウム](#), [変色](#), [脂肪族アルコール](#), [脂肪族カルボン酸](#)
準シソーラス用語 : [乳酸](#)

ノイズが多い：キーワード検索の問題 解消のために

ノイズ例 1

「PD-1」というキーワードで検索した場合
まずはJSTPlusなど日本語のDBで検索した場合

→キーワードが部分一致されてしまう
ことによるノイズがある



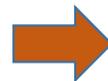
英語のDBで検索したなら、問題ない

⇒例えばProquestで確認してみると
(検索履歴が残り、集合間検索も可能)

ノイズ例 2

「PD-1」というが正しく検索された場合

→ 研究分野の異なるノイズがある



分野に特徴的なキーワードで限定

⇒ ・ Proquest : MeSH利用できるが、索引されていないものがある
・ JDreamIII : JSTシソーラス利用できるが、索引作業がまだのものがある。

分類コードで限定

⇒ ・ Proquest : 分類コード付与がない。
・ JDreamIII : 索引作業のまだの場合、分類コード付与もまだ。(これは抄録作業まだのものに相当)

日本語のDB JDreamⅢ 科学技術用語シソーラス

検索範囲設定

- 同義語／英語表記で検索範囲を広げる
 サブヘディングで検索範囲を絞り込む

※ 選択した同義語が検索に加わります。

- 全て選択
- プログラム死1受容体
 - プログラム細胞死1受容体
 - CD279抗原
 - PD-1受容体
 - PD1受容体

※ 選択した関連物質が検索に加わります。

関連物質はありません。

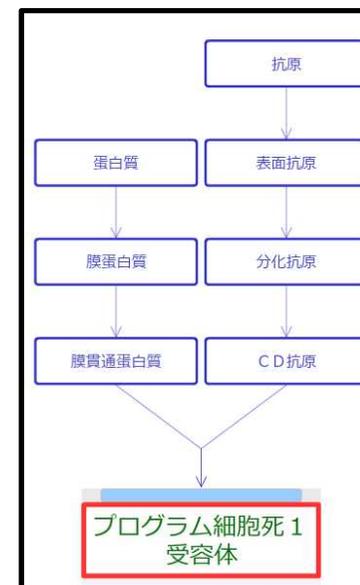
※ 選択した同義語（英語表記）が検索に加わります。

- 全て選択
- CD279 antigen
 - PD-1
 - PD-1 receptor
 - PD1 receptor
 - Programmed Cell Death 1 Receptor
 - Programmed death 1 receptor

※ 選択した関連物質（英語表記）が検索に加わります。

関連物質（英語表記）はありません。

検索



CC-5013	ソラフェニブ	イビリムマブ	生物学的製剤	抗体	CTLA-4抗原	免疫療法	CD抗原
	デキサメタゾン	腫瘍浸潤リンパ球	併用効果	腫瘍	T細胞	分子標的治療薬	膜貫通蛋白質
	ドセタキセル	抗PD-L1抗体	腫瘍細胞	免疫反応	腫瘍免疫	抗腫瘍薬	ヒト
	フルオロウラシル	エベロリムス	抗PD-1抗体	副作用	ニボルマブ	モノクローナル抗体	薬物療法
	メトトレキサート	ゲムシタビン	バイオマーカー	抗腫瘍作用	癌免疫療法	膜蛋白質	CD274抗原

共出現語

関連シソーラス用語一覧（リンククリックで、その語の索引語画面に切り替わります）

「PD-1」に關係しているシソーラス用語

上位シソーラス用語群	膜貫通蛋白質 CD抗原
関連シソーラス用語群	

対象	キーワード	分類	著者名	著者名	追加キーワード	件数	備考
検索語	PD-1(合同義)	E?/CC;G?/CC	本庶佑 Honjo T	石田靖雅 Ishida Y	限定用キーワード *		
	○					4359	①
			○			1078	
				○		2495	
	○		○			80	
	○			○		9	
	○		○	○		4	
	○		○ + ○			85	②
	○	E?/CC				1988	
	○	G?/CC				2488	
	○	E?/CC+G?/CC				3620	分類付与なしのモレあり
	○	E?/CC+G?/	○ + ○			73	③
	②	not ③				12	分類なし
	○				○ * 全キーワ	2485	
	○	(E?/CC + G?/CC) + 限定用キーワード				3799	④ほぼ相当分
	①	not ④				560	ノイズ

日本語のDB JDreamⅢJSTPlus で 検索した場合

* 限定用キーワード（分類付与なし分の文献を検索するための上位概念のキーワード）

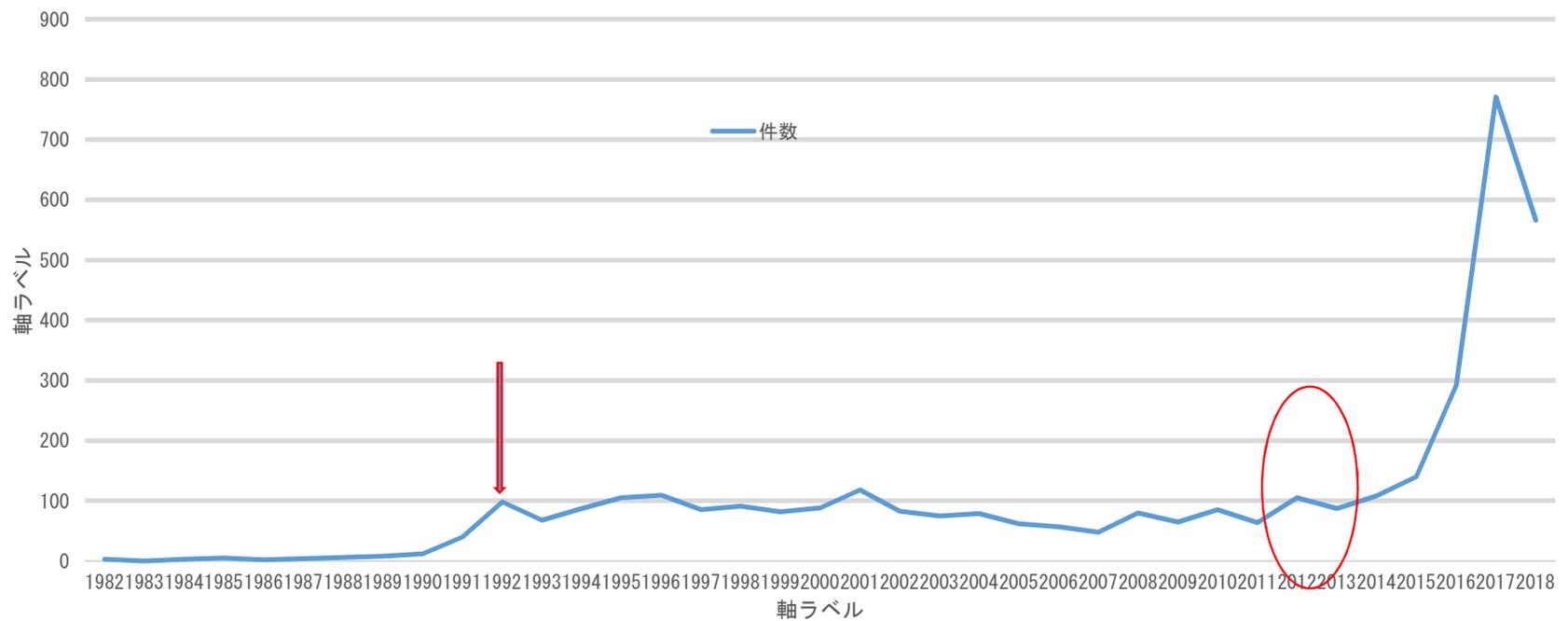
(“ Programmed cell death 1”/al or T細胞/al or 自己免疫/al or 免疫疾患制御因子/al or 免疫疾患/al or 膜表面分子/al or 遺伝子/al or gene/ale or 計画的細胞死/al or lymphocyte/ale or Thymus/ale or こう原病/al)

(“CD抗原”)/AL OR (“膜貫通蛋白質” OR “経膜蛋白質” OR “膜横断蛋白質” OR “トランスメンブラン蛋白質”)/AL)

(抗体製剤/al or 免疫療法/al or がん治療/al)

PD-1 分類と関連キーワードで絞込み (JSTPlus)

E?/CC G?/CC と関連キーワードで限定した全3799件の年度推移



英文のDB MeSHタームを調べる

Programmed Cell Death 1 Receptor

An inhibitory T-lymphocyte receptor that has specificity for CD274 ANTIGEN and PROGRAMMED CELL DEATH 1 LIGAND 2 PROTEIN. Signaling by the receptor limits T cell proliferation and INTERFERON GAMMA synthesis. The receptor also may play an essential role in the regulatory pathway that induces PERIPHERAL TOLERANCE.

Year introduced: 2012

PubMed search builder options

[Subheadings:](#)

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> administration and dosage | <input type="checkbox"/> chemistry | <input type="checkbox"/> isolation and purification |
| <input type="checkbox"/> agonists | <input type="checkbox"/> deficiency | <input type="checkbox"/> metabolism |
| <input type="checkbox"/> analysis | <input type="checkbox"/> drug effects | <input type="checkbox"/> pharmacology |
| <input type="checkbox"/> antagonists and inhibitors | <input type="checkbox"/> etiology | <input type="checkbox"/> physiology |
| <input type="checkbox"/> biosynthesis | <input type="checkbox"/> genetics | <input type="checkbox"/> radiation effects |
| <input type="checkbox"/> blood | <input type="checkbox"/> immunology | <input type="checkbox"/> therapeutic use |

Restrict to MeSH Major Topic.

Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy.

Tree Number(s): D12.776.543.750.705.222.875, D23.050.301.264.894.790, D23.101.100.894.790

MeSH Unique ID: D061026

Entry Terms:

- PD-1 Receptor
- PD 1 Receptor
- Receptor, PD-1
- CD279 Antigen
- Antigen, CD279
- PD1 Receptor
- Receptor, PD1
- Programmed Cell Death 1 Protein
- Antigens, CD279
- CD279 Antigens

Previous Indexing:

- [Antigens, CD \(1997-2011\)](#)
- [Antigens, Surface \(1997-2006\)](#)
- [Apoptosis Regulatory Proteins \(1977-2011\)](#)

See Also:

- [Immunoglobulin Domains](#)

[All MeSH Categories](#)

[Chemicals and Drugs Category](#)

[Amino Acids, Peptides, and Proteins](#)

[Proteins](#)

[Membrane Proteins](#)

[Receptors, Cell Surface](#)

[Receptors, Immunologic](#)

[Costimulatory and Inhibitory T-Cell Receptors](#)

Programmed Cell Death 1 Receptor

[All MeSH Categories](#)

[Chemicals and Drugs Category](#)

[Biological Factors](#)

[Antigens](#)

[Antigens, Surface](#)

[Antigens, Differentiation](#)

[Antigens, Differentiation, T-Lymphocyte](#)

Programmed Cell Death 1 Receptor

[All MeSH Categories](#)

[Chemicals and Drugs Category](#)

[Biological Factors](#)

[Biomarkers](#)

[Antigens, Differentiation](#)

[Antigens, Differentiation, T-Lymphocyte](#)

Programmed Cell Death 1 Receptor

Proquest 英文のDBで検索した場合 (Health & Medical Collection, Health Management Database)

PD-1又は“PD-1” (含同義語)	Honjo T	Ishida Y	件数
○全文			
○主題 (本文を除く全文対象) 以下同様			6656
	○		77
		○	63
○	○		11
○		○	1
○	○	○	3
○		○ + ○	12
○	正しいPD-1に限定するための各種キーワード		3522
	PD-1の同義語 ・ PD-1の上位語のMeSHtermsを検索 さらにPD-1の正式名称の各種記載をすべて検索 (詳細は省略)		
○	PD-1の記載はあるが、ノイズといえるもの		3153

PD-1の文献検索 考察

■英語のDBの利用

通常のキーワード検索の場合、日本語のDBでは、キーワードを部分一致してしまうため、ノイズが多くなりすぎる。

英語のDBがよい。

■キーワードでの検索＋アルファ

キーワード検索のノイズ対策には、分野や分類記号を利用する。シソーラスの確認なども。

■他の専門DBの利用も必要である。

イベルメクチンとアベルメクチンの功績 大村智教授（2015年度）

2015年のノーベル生理学・医学賞

大村智北里大学名誉教授(米ウィリアムキャンベル名誉研究フェローと共に)による業績



メルク社のウィリアム・キャンベル・スクリーニング部
部長とメルク社での写真（1990年）この二人が今
回、ノーベル生理学・医学賞を受賞した。



日本のダヴィンチ？
多彩なタレント性ゆえに

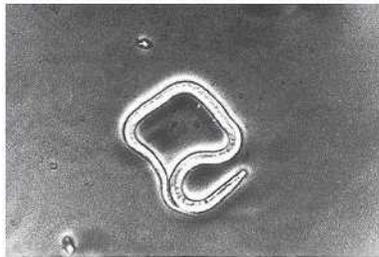
イベルメクチンとアベルメクチンの功績 大村智教授（2015年度）

寄生虫による感染症である熱帯病治療薬の開発。

- ・オンコセルカ症（河川盲目症）

- ・リンパ系フィラリア症（象皮症）足などが肥大して歩行が困難に至る

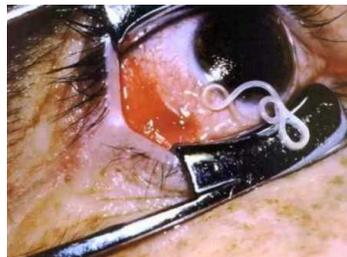
国内のほとんどの日本人には、あまり知られていない治療薬であったこと。しかもその治療薬は、1980年代後半には無料配布されていて、すでにアフリカなどでは10億人を失明から救っていたという大きな貢献度。



Onchocerca volvulus (microfilaria, 290 μm)



<ネツタイエカ>
James Gathany
CDC



オンコセルカ症（河川盲目症）を引き起こす線虫。これが網膜の中に入り込み、白内障や角膜炎を起こして盲目にさせる



<象皮病を発症した患者の様子>



<バンクロフト糸状虫マイクロフィラリアの顕微鏡写真> CDC

CDC フィラリア症（象皮症）は、フィラリアという寄生ぜん虫を病原体とする病気。ハマダラカ属、イエカ属、ヤブカ属などの蚊に媒介されて感染する

発見と生成の歴史

アベルメクチン



化学修飾
(ジヒドロ誘導体を合成)



イベルメクチン

国内でも販売開始

大日本製薬
1987年 犬用フィラリア症予防薬
販売商品名: カルドメック錠68

塩野義製薬
1988年、牛・豚用の寄生虫薬を販売
販売商品名: アイボメック注

1978年: 大村智教授により、土壌に住む細菌(放線菌)が生成する物質(抗生物質)を発見。

メルク社と共同開発

オンコセルカ症(河川盲目症)(ブヨが媒介する寄生虫が原因)の治療薬

1981年: 商品化

1983年: 動物薬として販売(商品名メクチザン)以降世界の売上第一位

1988年: WHOでアフリカなどで集団投与
リンパ系フィラリア症(象皮症)にも効果あり

アベルメクチン（エバーメクチンともいう） 大村智の最初の論文

JMED ファイルから

和文標題：新しい生理活性を有するマクロライド抗生物質

英文標題：Macrolide antibiotics having a new physiological activity.

著者名：大村智(北里研), 中川彰(北里大薬)

資料名：ファルマシア

JST資料番号：S0044A ISSN：0014-8601 CODEN：FARUAW

巻号ページ(発行年月日)：Vol.20 No.12 Page.1226-1232 (1984.12) 写図表参：写図2, 表2, 参33

資料種別：逐次刊行物(A)

記事区分：解説(b2)

発行国：日本(JPN) 言語：日本語(JA)

抄録：狭義, 広義のマクロライド抗生物質について簡単に触れ, 広義のマクロライド抗生物質の構造上の特徴, その生物活性として抗がん, 抗ウイルス, 抗寄生虫作用を有することさらにその作用機序について解説した。また, 筆者らの研究室で発見されたマクロライド抗生物質で, 開発途上にあるイルママイシンとエバーメクチンについて, その由来, 構造, 生物活性を述べた

分類コード：GX05020C (615.33.015.1)

シソーラス用語：[マクロライド系抗生物質](#), [ラクトン](#), [抗腫瘍作用](#), [抗ウイルス作用](#), [抗原虫作用](#), [農業殺菌剤](#), [駆虫薬](#), [放線菌属](#), [線虫類](#), [動物用医薬品](#), [ピラノシド](#), [ケトン](#), [アルコール](#), [大環状化合物](#), [カルバミド酸エステル](#), [グルコシド](#), [二糖類](#), [スピロ化合物](#), [農薬](#), [ポリオール](#), [酸素複素環化合物](#)

準シソーラス用語：[低毒性農薬](#), [イルママイシン](#), [エバーメクチン](#), [ヒドロピラン誘導体](#), [オキシラン誘導体](#), [テトラヒドロフラン誘導体](#), [四環](#)

著者ID：大村智(200901100338920922), 中川彰(201550000153144144)

機関ID：北里大学(201551000096047920)

DOI情報：[doi:10.14894/faruawpsi.20.12.1226](https://doi.org/10.14894/faruawpsi.20.12.1226)

リンク情報：[jstagelink](#) [cinii_banner](#) [doilink](#) [MyCollection](#)

1984年12月の論文

イベルメクチン、大村智の最初の論文

JMED ファイルから

和文標題 : 天然型アベルメクチン生産菌Streptomyces avermitilisから単一成分を生産する菌株の構築

英文標題 : Construction of a Single Component Producer from the Wild Type Avermectin Producer Streptomyces avermitilis

著者名 : IKEDA H, PANG C-H, ENDO H, OHTA T, TANAKA H, **OMURA S** (Kitasato Univ., Tokyo, JPN)

資料名 : J Antibiot

JST資料番号 : G0489A ISSN : 0021-8820

巻号ページ (発行年月日) : Vol.48 No.6 Page.532-534 (1995.06) **写図表参** : 写図2, 参16

資料種別 : 逐次刊行物(A)

記事区分 : 短報(a2)

発行国 : 日本(JPN) **言語** : 英語(EN)

抄録 : アベルメクチンB2a(I)のみを生産する変異菌を得る方法を検討した。1)標題菌の組換え菌のK2038をN - メチル - N' - ニトロ - N - ニトロソグアニジン処理してH48株を得た。2) K2038のC - 22, 23 - 脱水素化段階を含む領域フラグメントをクローニング化, 増幅, 不都合領域を遺伝子転換法にて転換して転換体K2099を得た。H48とK2099はIの他にオリゴマイシンも生産したのでK2099の関連トランスポゾンTn4560を転換して目的菌とした (K2101)

分類コード : GX02000L (615.33:579.24)

シソーラス用語 : [Streptomyces](#), [抗生物質産生菌](#), [突然変異体](#), [ニトロソアミン](#), [遺伝子クローニング](#), [遺伝子増幅](#), [形質転換](#), [トランスポゾン](#), [高速液体クロマトグラフィー](#), [炭酸誘導体](#)

準シソーラス用語 : [Streptomyces avermitilis](#), [アベルメクチンB2a](#), [グアニジン誘導体](#)

物質索引 : アベルメクチンA1a ([J91.849K](#), 65195-51-9), アベルメクチンA1b ([J91.850D](#), 65195-52-0), アベルメクチンA2a ([J33.373E](#), 65195-53-1), アベルメクチンA2b ([J91.851B](#), 65195-54-2), アベルメクチンB1a ([J33.374C](#), 65195-55-3), アベルメクチンB1b ([J33.375A](#), 65195-56-4), アベルメクチンB2a ([J33.376I](#), 65195-57-5), アベルメクチンB2b ([J91.852K](#), 65195-58-6), ~~イベルメクチン~~ B1a ([J122.684C](#), 71827-03-7), ~~イベルメクチン~~ B1b ([J122.685A](#), 70209-81-3)

著者ID : 池田治生 (201550000300210212), PANG C - H ([200901100348170387](#)), ENDO H (201550000286909631), OHTA T (201550000024680412), 田中晴雄 (200901100534836638), 大村智 (200901100338920922)

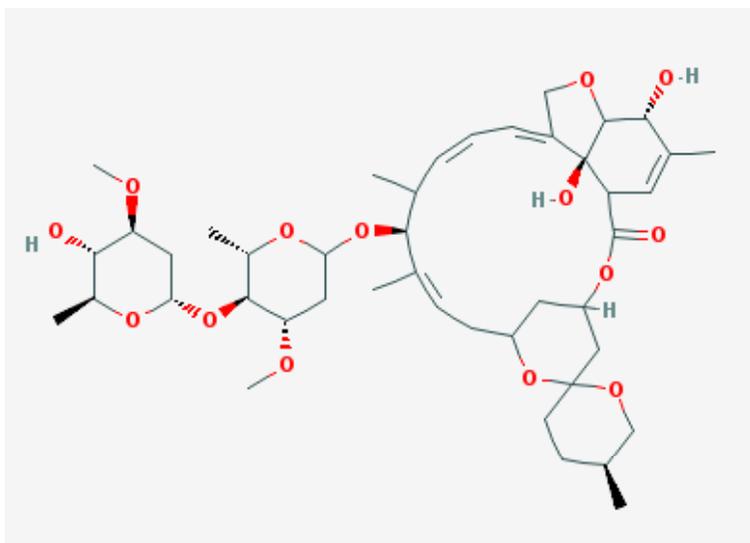
機関ID : 北里大学 (201551000096047920)

DOI情報 : [doi : 10.7164/antibiotics.48.532](#)

リンク情報 : [pubmedlink](#) [doilink](#) [RightFind](#) [MyCollection](#)

1995年6月の論文

いったいどんな化合物なのか？ マクロライド化合物



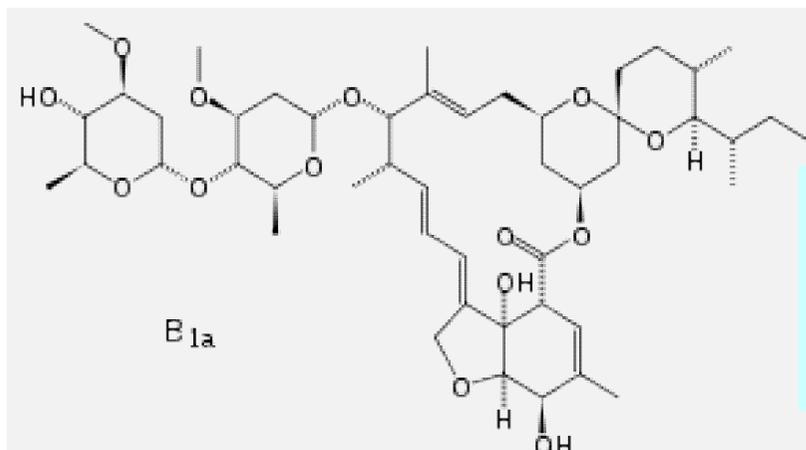
アベルメクチン

Avermectin, Avermectin A1a

73989-17-0

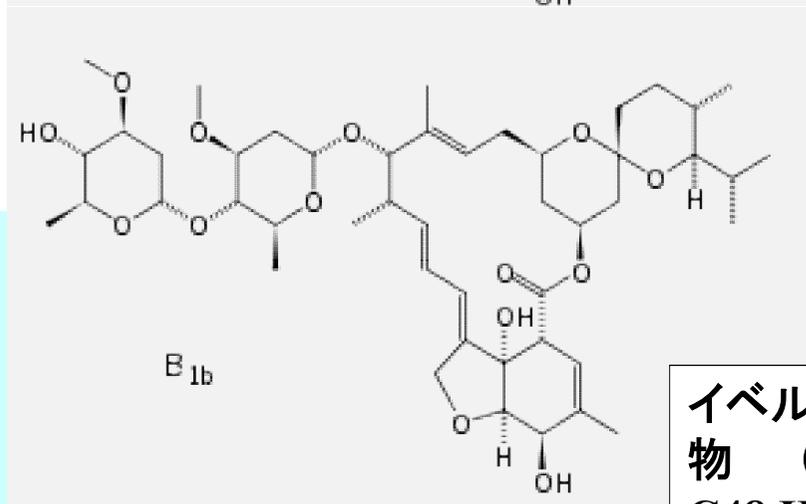
C₄₄H₆₆O₁₄

自然界に存在する物質なので複数あり、これはPubCHEM, ChemIDPlusの情報



B1a

イベルメクチン B1a : R=CH₃
22,23-Dihydroavermectin B1,
MK-933 71827-03-7
C₄₈H₇₄O₁₄



B1b

イベルメクチン B1b :
R=H 70209-81-3
C₄₇H₇₂O₁₄

イベルメクチン B1a とB1bの混合物
(70288-86-7)も存在する
C₄₈H₇₄O₁₄, C₄₇H₇₂O₁₄

REGISTRYに収載されている化合物情報

AVERMECTIN (73989-17-0) と AVERMECTIN B1 (71751-41-2)

RN 73989-17-0 REGISTRY

ED Entered STN: 16 Nov 1984

CN Avermectin (CA INDEX NAME)

OTHER NAMES:

- CN Aifuding
- CN Aversect 2
- CN Aversectin C

MF Unspecified

CI COM, MAN

*** STRUCTURE DIAGRAM IS NOT AVAILABLE ***

RN 71751-41-2 REGISTRY

ED Entered STN: 16 Nov 1984

CN Avermectin B1 (CA INDEX NAME)

OTHER CA INDEX NAMES:

- CN Spiro[11,15-methano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzodioxacyclooctadecin-
- 13,2'-[2H]pyran], avermectin B1 deriv.

.....

- CN Mectin
- CN MK 936
- CN Phytoverm

.....

ENTE A mixture of **Avermectin B1a (at least 80%) and Avermectin B1b**

MF Unspecified

CI COM, MAN

*** STRUCTURE DIAGRAM IS NOT AVAILABLE ***

Registry に収載されている化合物情報 Ivermectin 70288-86-7 (71827-03-7 と 70209-81-3の混合物)

RN 70288-86-7 REGISTRY
 CN Ivermectin (CA INDEX NAME)
 OTHER NAMES:
 • CN 22,23-Dihydroivermectin B1
 • CN Bagomectina
 • CN Bimectin
 • CN Bovinet
 • CN Cardomec

 • CN Mectizan
 • CN MK 933
 • CN Noramectin
 • CN Noromectin
 • CN Oramec
 • CN Oramectin

 ENTE A parasiticide containing mostly ivermectin B1a (RN 71827-03-7) with lesser amounts of ivermectin B1b (RN 70209-81-3)
 MF Unspecified
 CI COM, MAN

RN 71827-03-7 REGISTRY
 ED Entered STN: 16 Nov 1984
 CN Avermectin A1a, 5-O-demethyl-22,23-dihydro-
 (CA INDEX NAME)

 CN Ivermectin B1a

Absolute stereochemistry.

RN 70209-81-3 REGISTRY
 ED Entered STN: 16 Nov 1984
 CN Avermectin A1a, 5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-
 22,23-dihydro-25-(1-methylethyl)- (CA INDEX NAME)

 CN Ivermectin B1b

Absolute stereochemistry.

イベルメクチン アベルメクチン文献検索 考察

■化合物Registry番号での検索

CAS系データベースなら、Registry登録番号で網羅的に検索できる。

最適な方法だが、高価なため誰でも利用することができないのが難。

■キーワード(この場合は化合物名称)での検索

Registry登録番号を利用できない文献データベースの場合、化合物名称で検索する。この場合は、できる限り慣用名なども含めて検することで、主題として索引されているような文献ならばほぼ問題なく検索できる。

アベルメクチン・イベルメクチンの場合は、化合物は様々な種類があるが、名称検索でほぼ問題はない。

クローン羊 「ドリー」の夢は、 今

世界初の哺乳類の体細胞クローンの雌羊。

生年月日 : 1996年7月5日

生まれ : イギリス スコットランドロスリン研究所

研究者 : イアン・ウィルムット博士 (Sir. Ian Wilmut)

誕生の発表 : 1997年2月22日

死亡 : 2003年2月14日 6歳

子供 : Rosie、Cotton、Bonnie、Lucy、Sally、



Ian Wilmut, manden der
klonede det første pattedyr
Dolly

当時のニュース（日経テレコン記事）

クローン羊が誕生、英で成獣の細胞使い成功。

1997/02/24 日本経済新聞 夕刊 16ページ 636文字

【ロンドン23日＝共同】成長した羊から取り出した細胞を使って、もとの羊と遺伝的に全く同一のクローン羊を世界で初めてつくることに英国・エディンバラ近郊のロスリン研究所が成功したことが二十三日、分かった。つくり出されたクローン羊は「ドリー」と名付けられ、生後七カ月の現在も無事に育っている。

クローン動物づくりは、受精後間もない胚（はい）から取り出した細胞を別の未受精卵に移植する方法が確立され、優秀な牛の繁殖に応用されているが、**成長した動物の細胞からクローンをつくるのに成功したのは初めて。**

生物学上の画期的な成果といえる一方で、理論上は人間にも使える技術だけに今後、議論を呼びそうだ。

クローンづくりに成功したのは同研究所の**イアン・ウィルムット博士**ら。

博士らは成長した羊の乳腺（せん）から取り出した細胞からDNA（遺伝子の本体）が入った核を採取し、ほかの羊の未受精卵に移植。化学処理で刺激した後、代理母の子宮に移した。昨年七月、もとの羊と全く同じ遺伝子を持った羊が生まれた。

実験の成功で、優秀な家畜と全く同じ子供を大量に生産したり、成長に伴って遺伝子がどう変化していくかを親の遺伝子と比べることで、老化の研究が進むなどの成果が期待される。

一方、専門家らによると、同様の手法を用いれば、ある人間と遺伝的に全く同一のクローン人間をつくることも理論的には可能。しかし、ウィルムット博士は「倫理的に許されないし、そのようなプロジェクトに参加する気は全くない」と話している。

他の記事

同日発行のNature誌に取り上げられたとの情報もあり

「クローン羊」成功、人間へ応用巡り生命倫理論議に——政治・法律問題にも発展。

1997/03/01 日本経済新聞 朝刊 11ページ 1399文字

クローン羊成功の博士、「人間への応用禁止する法を」——英議会特別委で見解。

1997/03/07 日本経済新聞 夕刊 16ページ 398文字

進歩するクローン技術——倫理・自主規制を、人間への応用は慎重(サイエンス・アイ)

1997/03/08 日本経済新聞 朝刊 10ページ 1249文字

クローン動物相次ぎ誕生——人間への応用に現実味

1997/03/09 日本経済新聞 朝刊 14ページ 1862文字

Natureの記事を探す

- キーワード検索

考えられるキーワード：クローン、ヒツジ、ドリー 他
⇒ ところが意外にも、簡単には見つからない

⇒ 日本語のDB（JSTPlus）で検索してみた。

⇒ キーワードが問題？

⇒ 別の事項から絞り込む

研究者	イアンウィルムット
研究所	ロスリン研究所
年代	1996年に誕生 1997年に論文発表

最初の文献 (JSTPlus)

- 整理番号 : 97A0312340
- 和文標題 : 胎児及び成体ほ乳類細胞由来の生存可能な子孫
- 英文標題 : Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells.
- 著者名 : WILMUT I, MCWHIR J, CAMPBELL K H S (Roslin Inst. Edinburgh, Midlothian, GBR), SCHNIEKE A E, KIND A J (PPL Therapeutics, Midlothian, GBR)
- 資料名 : Nature (Lond)
- JST資料番号 : D0193B ISSN : 0028-0836
- 巻号ページ(発行年月日) : Vol. 385 No. 6619 Page. 810-813 (1997. 02. 27) 写図表参 : 写図2, 表2, 参22
- 資料種別 : 逐次刊行物(A)
- 記事区分 : 短報(a2)
- 発行国 : イギリス(GBR) 言語 : 英語(EN)
- 抄録 : 特定の分化段階で胎児由来の単一核を除核未受精卵に移入する方法を用いて, 成体乳腺, 胎児, はいから樹立した3種類の新規細胞集団から生存している子ヒツジを誕生させた。子ヒツジが成体細胞由来という事実から, この細胞の分化には必要な遺伝子物質の不可逆的変化がないことを確認した。分化した胎児及び成体細胞からの子ヒツジ誕生も, ドナー細胞を静止状態にすることで, 広範な分化細胞から正常な発達をさせることが可能という説を支持した
- 分類コード : EF02020D, EJ16020W (576. 35, 591. 3. 05)
- シソーラス用語 : [核移植](#), [胎児](#), [胚](#), [成体](#), [乳腺](#), [ヒツジ](#), [細胞分化](#), [細胞周期](#), [顕微鏡写真](#), [サテライトDNA](#), [遺伝子型](#), [線維芽細胞](#), [上皮細胞](#), [クローン](#)
- 準シソーラス用語 : [マイクロサテライトDNA](#), [クローン動物](#)
- 著者ID : WILMUT I (200901100478082978), SCHNIEKE A E (200901100466558942), MCWHIR J (201550000120623144), KIND A J (201550000263784238), CAMPBELL K H S (200901100346460752)
- 機関ID : Roslin Inst. (edinburgh), Midlothian, Gbr (201551000077986843), PPL Therapeutics, Midlothian, GBR (201551000088970639)
- DOI情報 : [doi : 10.1038/385810a0](https://doi.org/10.1038/385810a0)
- リンク情報 : [pubmedlink](#) [doilink](#) [RightFind](#) [MyCollection](#)

実はこんなタイトルだった！ 最初の文献（JSTPlus）の抜粋

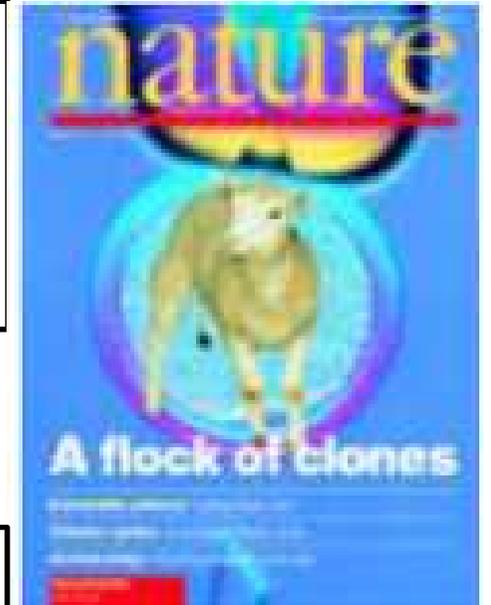
タイトルにクローンもヒツジも存在しない！

- **和文標題** : 胎児及び成体ほ乳類細胞由来の生存可能な子孫
英文標題 : Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells.
- **抄録** : 特定の分化段階で胎児由来の単一核を除核未受精卵に移入する方法を用いて、成体乳腺、胎児、はいから樹立した3種類の新規細胞集団から生存している子**ヒツジ**を誕生させた。子ヒツジが成体細胞由来という事実から、この細胞の分化には必要な**遺伝子物質**の不可逆的変化がないことを確認した。分化した胎児及び成体細胞からの子ヒツジ誕生も、ドナー細胞を静止状態にすることで、広範な分化細胞から正常な発達をさせることが可能という説を支持した
- **シソーラス用語** : 核移植, 胎児, 胚, 成体, 乳腺, ヒツジ, 細胞分化, 細胞周期, 顕微鏡写真, サテライトDNA, 遺伝子型, 線維芽細胞, 上皮細胞, クロー

進シソーラス田誼 . マイクロサテライトDNA クローン動物

• 資料名 : Nature (Lond)
JST資料番号 : D0193B ISSN : 0028-0836
巻号ページ(発行年月日) :
Vol. 385 No. 6619 Page. 810813 (1997. 02. 27)

・ 著者名 : WILMUT I, MCWHIR J, CAMPBELL K H
S (Roslin Inst. Edinburgh, Midlothian,
GBR), SCHNIEKE A E, KIND A J (PPL
Therapeutics, Midlothian, GBR)



Viabile offspring derived from fetal and adult mammalian cells

I. Wilmut, A. E. Schnieke*, J. McWhir, A. J. Kind* & K. H. S. Campbell

Roslin Institute (Edinburgh), Roslin, Midlothian EH25 9PS, UK
* PPL Therapeutics, Roslin, Midlothian EH25 9PP, UK

Fertilization of mammalian eggs is followed by successive cell divisions and progressive differentiation, first into the early embryo and subsequently into all of the cell types that make up the adult animal. Transfer of a single nucleus at a specific stage of development, to an enucleated unfertilized egg, provides an opportunity to investigate whether that stage involved irreversible genetic differentiation. We report the birth of live lambs from embryos derived from nuclear transfer from an embryo-derived cell that had been induced to become quiescent¹. Using these techniques we have established from adult mammary gland cells that a lamb was derived from a cell that had differentiated from that cell did not require the presence of genetic material required for

原著論文

© 1997 Nature Publishing Group

letters to nature



Figure 2 Lamb number 6LL3 derived from the mammary gland of a Finn Dorset ewe with the Scottish Blackface ewe which was the recipient.

Table 2 Delivery of lambs developing from embryos derived by nuclear transfer from three different donor cell types, showing gestation length and birth weight

Cell type	Breed of lamb	Lamb identity	Duration of pregnancy (days)*	Birth weight (kg)
Mammary epithelium	Finn Dorset	6LL3	148	6.6
Fetal fibroblast	Black Welsh	6LL7	152	5.6
	Black Welsh	6LL8	149	2.8
	Black Welsh	6LL9†	156	3.1
Embryo-derived	Poll Dorset	6LL1	149	6.5
	Poll Dorset	6LL2‡	152	6.2
	Poll Dorset	6LL5	148	4.2
	Poll Dorset	6LL6‡	152	5.3

* Breed averages are 143, 147 and 145 days, respectively for the three genotypes Finn Dorset, Black Welsh Mountain and Poll Dorset.

† This lamb died within a few minutes of birth.

‡ These lambs were delivered by caesarian section. Overall the nature of the assistance provided by the veterinary surgeon was similar to that expected in a commercial flock.

後日談

- 2008年4月、日本に招かれたウィルムット博士とガードン博士が日本に招かれ、山中教授とともにシンポジウムに登壇したことがあった。当時、主催者が「将来、この3人がノーベル賞を同時受賞するかもしれません」と紹介していた。
- ジョン・ガードン博士（英国ケンブリッジ大）は、1960年代にオタマジャクシの体細胞の核を移植した卵からカエルを誕生させた最初の研究者（つまりカエルのクローンに成功した）としての功績により、山中教授とともにその後ノーベル賞を受賞されている。
- ではなぜ、1996年に世界で初めて哺乳類の体細胞からクローン羊ドリーをつくり出したイアン・ウィルムット博士は選ばれなかったのか？



左から（2008年）
山中博士 イアン・ウィルムット博士
ジョン・ガードン博士の3人

後に山中博士は、キャンベル博士やウィルムット博士ら研究が、iPS細胞の研究に進んだ要因であると話している

残念だったイアン・ウィルムット博士

- ノーベル賞委員会の補足資料によると、「イアン・ウィルムットと（共同研究者の）キース・キャンベル(2012年死去)の実験方法は、技術的な修正を加えた以外は、ガードンの仕事を基本にしたものだ」とのこと。
- つまりクローン羊は1960年代のクローンカエルの技術に少しだけ手を加え、改良した成果にすぎないとみているわけだ。
- ノーベル生理学・医学賞は、自然科学3賞の中で最も授賞条件が厳しいとされ、「改良」とみなされる業績には授与されない。社会に与えた衝撃の大きさよりも、独創性と、科学的な価値の大きさを重視しているのだろう。

参考文献：クローン技術は、期待のiPS細胞研究につながる！

2012年ノーベル賞を山中博士とガートン博士が受賞した。ウィルムット博士は…
(2012年11月22日読売新聞から抜粋)