ゲノム創薬・創発フォーラム 第 19 回シンポジウム

The 19th Sympodium of Genome Drug Discovery and Emergence Forum

「自己免疫疾患と難病における疾患病態解明と創薬」

“Pathophysiology and Drug Discovery in Autoimmune and Intractable Diseases”

2025 年 6 月 30 日 (月) 13:00 – 17:20

東京大学医科学研究所 1 号館 1 階講堂

開催趣旨

ゲノム創薬・創発フォーラムはヒトゲノム解明が進みつつあった 1998 年に発足したゲノム創薬フォーラムに源流をもちます。2013 年には創薬だけでなく様々な医療分野への展開を目指したゲノム創薬・医療フォーラムとなり、2019 年より、異なる分野の専門家の議論によるイノベーションを誘発したいという思いが「創発」という言葉に込められ、新たにゲノム創薬・創発フォーラムとして発足しました。

今回のシンポジウムでは、「自己免疫疾患と難病における疾患病態解明と創薬」をメインテーマとして、その発症メカニズム解析と創薬活動に焦点を当てます。自己免疫疾患や難病の多くは、これまでは病態メカニズムの理解不足から、満足な治療を受けられない状況が続いてきました。しかしながら、近年、オミクス解析等の新たなアプローチにより、病態の核心に迫る研究成果が続々と報告されており、また、それらの知見を応用した創薬が進展しつつあります。

本シンポジウムでは、自己免疫疾患・難病の空間オミクス解析や scRNA-Seq 等による機序解明から、それらの疾患に対する治療薬開発まで、幅広い視点から議論を行います。病態解明については、自己免疫疾患研究の第一人者をアカデミアからお招きし、最新の知見について発表いただく予定です。また、具体的な自己免疫疾患に対する医薬品の開発研究の取り組みを、製薬企業の最前線で活躍されている研究者からも発表頂きます。本シンポジウムが、アカデミア研究者や製薬企業の皆様にとって実践的かつ革新的なアプローチを取り入れる一助となることを期待しています。多くの方々のご参加を心よりお待ちしております。

オーガナイザー：

東京大学大学院医学系研究科 教授 石川 俊平

塩野義製薬株式会社 ワクチン開発研究所 ワクチン基盤研究部門長 六嶋 正知

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 19 回シンポジウム

The 19th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2025 年 6 月 30 日（月）13:00-17:20 / Time & Date: 13:00-17:20, June 30th, 2025

場所：会場およびオンライン会議 / Venue: On-site and Web Meeting
東京大学医科学研究所 1 号館 1 階講堂 / Auditorium at Building 1, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

主要テーマ：「自己免疫疾患と難病における疾患病態解明と創薬」
Main Theme: " Pathophysiology and drug discovery in autoimmune and intractable diseases "

座長：東京大学大学院医学系研究科 教授 石川 俊平
塩野義製薬株式会社 ワクチン開発研究所 ワクチン基盤研究部門長 六嶋 正知
Chairs:
Shumpei Ishikawa, MD, PhD, Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
Masatomo Rokushima, PhD, Senior Director, Head of Vaccine Discovery Technologies Unit, Vaccine R&D Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

プログラム： / Program**:**

13:00-13:05「開会挨拶」東京理科大学生命医科学研究所 教授 松島 綱治
"Opening Remarks" Kouji Matsushima, MD, PhD, Professor, Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science

13:05-13:15「開催趣旨」東京大学大学院医学系研究科 教授 石川 俊平
"Organizing Purposes" Shumpei Ishikawa, MD, PhD, Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

13:15-14:05 1.「新たに判明した T 細胞のセルフとネオセルフの識別能による自己免疫疾患発症機構」
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 微生物病研究所 免疫化学分野 教授 荒瀬 尚
"Self and Neoself Discrimination by T cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases", Hisashi Arase, MD, PhD, Professor, Immunochemistry, Immunology Frontier Research Center and Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka

14:05-14:55 2.「機能遺伝学による自己免疫疾患の病態解明」
慶応義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授 石垣 和慶
"Autoimmunity Pathology Elucidated by Functional Genetics Studies",
Kazuyoshi Ishigaki, MD, PhD, Professor, Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine

Break

15:10-15:50 3.「アトピー性皮膚炎および結節性痒疹に対する抗 IL-31 受容体 A ヒト化モノクローナル抗体 nemolizumab の創製」
中外製薬株式会社 研究本部 バイオロジー基盤研究部長 大山 創平
"Development of Nemolizumab, a Humanized Monoclonal Antibody Against IL-31

Receptor A, for Atopic Dermatitis and Prurigo Nodularis“, Sohei Oyama, Head of Biological Technology Dept., Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

15:50-16:30　4.「全身性エリテマトーデスの治療を企図した抗ヒトTLR7 抗体（DS-7011a）の開発」

第一三共株式会社　研究開発本部 ディスカバリー第二研究所 プリンシパルサイエンティスト 萬野 篤

“Development of DS-7011a, an Anti-human TLR7 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus”, Atsushi Manno, PhD, Principal Scientist, Discovery Research Laboratories II, R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

16:30-17:10　5.「自己免疫疾患ヒト皮膚検体を用いた統合的な空間オミクス解析」

アステラス製薬株式会社 早期臨床開発・トランスレーショナルサイエンス トランスレーショナル&バイオメディカルサイエンス，バイオマーカー探索・開発　主任研究員 新田 克章

“Integrated Spatial Omics Analysis of Autoimmune Disease Skin Specimens”, Katsuaki Nitta, PhD, Senior Researcher, Biomarker Discovery & Development, Translational & Biomedical Science, Early Development & Translational Science, Astellas Pharma Inc.

17:10-17:20「閉会挨拶」

塩野義製薬株式会社 ワクチン開発研究所　ワクチン基盤研究部門長 六嶋 正知

“Closing Remarks” Masatomo Rokushima, PhD, Senior Director, Head of Vaccine Discovery Technologies Unit, Vaccine R&D Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

新たに判明したＴ細胞のセルフとネオセルフの識別能による自己免疫疾患発症機構

大阪大学　免疫学フロンティア研究センター　微生物病研究所　免疫化学分野　教授
荒瀬　尚

免疫細胞の自己と非自己の識別機構は、免疫学の基本概念となっているが、自己（セルフ）と非自己（ノンセルフ）だけでは、なぜ自己免疫疾患では特定の自己抗原に対する免疫応答が惹起されるかの説明が困難であった。また、特定の MHC クラス II 遺伝子がほとんどの自己免疫疾患において最も強く影響を与える宿主遺伝子であるが、なぜ特定の MHC クラス II アリルが自己免疫疾患の発症に影響を与えるかも不明である。MHC クラス II 分子は T 細胞に抗原を提示することで免疫応答において中心的な役割を担っているが、我々はウイルス感染等により MHC クラス II 分子の抗原提示機能に異常が引き起こされると、正常な MHC クラス II 分子には提示されない自己抗原であるネオセルフ抗原が提示されることを発見した。さらに、正常な MHC クラス II 分子に提示されるセルフペプチド抗原と異常な MHC クラス II 分子に提示されるネオセルフ抗原は同じ自己抗原由来であるにもかかわらず、T 細胞は両者を識別することが判明した。正常な状態ではネオセルフ抗原は MHC クラス II 分子に提示されていないため、T 細胞はネオセルフには寛容になっていない。そのため、EB ウイルスの繰り返される再活性化等で MHC クラス II 分子の機能異常が引き起こされネオセルフ抗原が提示されると、T 細胞が自己分子であるネオセルフを異物として認識して攻撃をすることが明らかになった。実際、全身性エリテマトーデスの患者さんにおいてクローナルに増殖している細胞の約１０%もがネオセルフ応答性であることが判明し、ネオセルフが自己応答性 T 細胞の主要な標的抗原であることが明らかになった。このように、これまで考えられてきたセルフは、さらにセルフとネオセルフに分類され、MHC クラス II 分子によるネオセルフの提示が自己免疫疾患の理解に重要である。

略歴

1990 年 3 月　北海道大学 医学部 卒業
1994 年 3 月　北海道大学 大学院医学博士課程 修了
1994 年 4 月　千葉大学 医学部 附属高次機能制御研究センター 遺伝子情報分野 助手
2000 年 8 月　カリフォルニア大学 サンフランシスコ校 研究員
2002 年 8 月　千葉大学 大学院医学研究員 遺伝子制御 助教授
2004 年 2 月　大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 助教授
2006 年 6 月　～大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 教授
2007 年 10 月～大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室 教授
2019 年 4 月　～大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 副拠点長

参考文献

Mori et al. Neoself-antigens are the primary target for autoreactive T cells in human lupus. ***Cell*** 187:6071-6078 2024

機能遺伝学による自己免疫疾患の病態解明

慶応義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授
石垣 和慶

大規模ゲノム解析により、自己免疫疾患のリスク多型が多数特定されている。これらのリスク多型の多くは、免疫細胞のプロモーターやエンハンサー領域に集中している。こうした事実は、リスク多型が遺伝子発現調節メカニズムに与える影響に焦点を当てることで、自己免疫疾患の病態解明が進む可能性を示唆している。

近年の実験技術や解析手法の進歩により、多層オミックスデータを活用した多角的なリスク多型の機能推定が可能となり、機能遺伝学の研究が大きく進展している。たとえば、自己免疫疾患患者を含む多数のドナーから採取した免疫細胞を用いた大規模なバルクトランスクリプトーム研究では、疾患発症の原因と考えられる候補遺伝子やスプライシングイベント、さらに自己免疫疾患の発症に関与する経路（例えば、関節リウマチの発症における TNF サイトカイン経路の活性化など）が成功裏に同定されている。また、単一細胞トランスクリプトーム研究により、リスク多型のもたらす動的な遺伝子調節の変化も明らかになってきた。さらに、クロマチンの開閉状態や転写因子の結合部位を調査するエピゲノム解析を通じて、病態に関わる候補の細胞種や細胞状態、転写因子を特定している。さらに、ゲノム編集によって作製された人工多型も、リスク多型の機能推定において強力な研究ツールとなっている。

本講演では、こうした分野での最近の重要な進展と、私たちの最新の研究成果について紹介する。

略歴

2005 年 東京大学医学部医学科卒業
2014 年 東京大学大学院医学系研究科医学博士
2016 年 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 統計解析研究チーム 特別研究員
2018 年 Harvard Medical School (Divisions of Genetics and Rheumatology, Brigham and Women’s Hospital)/Broad Institute, Research Fellow
2021 年 理化学研究所 生命医科学研究センター ヒト免疫遺伝研究チームリーダー（2024 年から兼任）
2024 年 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授

アトピー性皮膚炎および結節性痒疹に対する抗 IL-31 受容体 A ヒト化モノクローナル抗体 nemolizumab の創製

中外製薬株式会社　研究本部　バイオロジー基盤研究部　部長

大山 創平

アトピー性皮膚炎（AD）や結節性痒疹（PN）などの慢性炎症性皮膚疾患において、難治性の掻痒は患者の QOL を著しく低下させる主要な症状である。中外製薬では 1990 年代後半から数多くのサイトカイン受容体様タンパク質の cDNA クローニングを実施し、1999 年に世界で初めてヒト IL-31 受容体 A（IL-31RA）の同定・クローニングに成功した。その後、IL-31 が主に Th2 細胞から産生されるサイトカインであり、強力な掻痒誘発因子として機能することが 2004 年に解明された [1)]。この発見を基に、私たちは IL-31 シグナル伝達を特異的に阻害する抗 IL-31RA 抗体の開発に着手し、高い特異性と親和性を持つヒト化モノクローナル抗体 nemolizumab の創製に成功した。非臨床研究では、サルを用いた薬理評価実験において IL-31 投与による激しい掻痒行動が nemolizumab の投与によって即時に抑制されることを確認し [2)]、IL-31 誘発性の掻痒と皮膚炎症を有意に抑制することを動物モデルで証明した。

臨床開発においては、第 I 相試験で nemolizumab の安全性と薬物動態を確認した後、中等度から重度の AD 患者を対象とした第 II 相試験を実施した。その後、AD に対する M525101-01[3)]、ARCADIA 試験 [4)]、PN 患者に対する M525101-11[5)]、OLYMPIA 試験 [6)]（第 III 相）が実施され、nemolizumab の有効性と安全性が検証された。これらの臨床試験の良好な結果に基づき、2022 年に日本で「ミチーガ®」として、2024 年には米国で「NEMLUVIO™」として承認された。

nemolizumab は、IL-31RA をターゲットとする世界初の抗体医薬品であり、掻痒に特化したサイトカインを標的とする点で独自性がある。これらの研究成果は、IL-31/IL-31RA 経路が掻痒を伴う炎症性皮膚疾患の病態生理において重要な役割を果たすことを実証するとともに、nemolizumab が新たな治療選択肢として、従来の治療では十分な効果が得られなかった患者に希望をもたらす可能性を示している。本発表では、基礎研究から臨床応用に至るまでの一連の研究開発過程を振り返り、IL-31 を標的とした治療戦略の意義と今後の展望について議論する。

略歴

2004 年	京都大学大学院 農学研究科 修士課程 修了
2004 年	中外製薬株式会社 創薬研究第一部 入社
2017 年	中外製薬株式会社 創薬基盤研究部 兼 （株）未来創薬研究所 主席研究員
2018 年	中外製薬株式会社 創薬薬理研究部 イムノロジー２G グループマネジャー
2023 年	中外製薬株式会社 バイオロジー基盤研究部長
現在に至る	

引用文献

1) Dillon SR et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;**5**:752-60.
2) Oyama S et al. Cynomolgus monkey model of interleukin-31-induced scratching depicts blockade of human interleukin-31 receptor A by a humanized monoclonal antibody. *Exp Dermatol*. 2018;**27**:14-21.
3) Kabashima K et al. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med* 2020;**383**:141-150.
4) Silverberg JI et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2024;**404**:445-460.
5) Yokozeki H et al. Efficacy and safety of nemolizumab and topical corticosteroids for prurigo nodularis: results from a randomized double-blind placebo-controlled phase II/III clinical study in patients aged ≥ 13 years. *Br J Dermatol.* 2024;**191**:200-208.
6) Kwatra SG et al. Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis. *N Engl J Med* 2023;**389**:1579-1589.

全身性エリテマトーデスの治療を企図した
抗ヒト TLR7 抗体（DS-7011a）の開発

第一三共株式会社
研究開発本部 ディスカバリー第二研究所 プリンシパルサイエンティスト
萬野 篤

Toll 様受容体 7 (TLR7) は、病原体に特異的な構成成分を認識して自然免疫応答を担う TLR ファミリーの一つであり、一本鎖 RNA などの核酸を認識する核酸センサーとして機能する因子である。病原体由来の核酸と宿主由来の核酸は類似した構造を持つため、TLR7 をはじめとする核酸認識 TLRs は、病原体由来の核酸のみならず宿主由来の核酸に応答することによって、自己免疫疾患の病態に寄与することが示唆されている。近年、*TLR7* 遺伝子の機能獲得型変異により小児期に全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus, SLE)を発症する報告が相次いでおり、ヒトにおいて TLR7 の活性化が SLE 発症に寄与するエビデンスが蓄積されつつある[1, 2]。

そこで、我々は東京大学医科学研究所（現 千葉大学）の三宅健介教授との共同研究において TLR7 活性化に対する阻害作用を持つ抗マウス TLR7 抗体および抗ヒト TLR7 抗体を樹立し、ヒト化抗ヒト TLR7 阻害抗体（DS-7011a)を創生した[3, 4]。非臨床における上記抗 TLR7 抗体の機能を評価した後、第 1 相臨床試験を実施し、DS-7011a の忍容性、および安全性について確認した[5]。現在、SLE 患者を対象にした第 1b/2 相臨床試験を実施している。本発表では、これまでに得られている研究成果について紹介し、TLR7 活性化を阻害することにより SLE の治療へとつながる可能性について議論したい。

略歴

京都大学 理学部、京都大学大学院 生命科学研究科 修士課程・博士課程を経て、
2009 年 4 月 アスビオファーマ株式会社入社
以降、免疫疾患の非臨床薬理研究に従事。
2015 年 4 月 第一三共株式会社への出向・転籍を経て、現在に至る

引用文献

[1] Brown GJ et al., Nature. 2022 May; 605(7909): 349.
[2] Stremenova Spegarova J et al., J Clin Invest. 2024 May 16;134(13): e179193.
[3] Kanno A et al., Nat Commun. 2015 Feb 4; 6:6119.
[4] Murakami Y et al., Front Immunol. 2021 Nov 11; 12:777197
[5] Senaldi G et al., J Clin Pharmacol. 2025 Jan; 65(1): 41.

自己免疫疾患ヒト皮膚検体を用いた統合的な空間オミクス解析

アステラス製薬株式会社 早期臨床開発・トランスレーショナルサイエンス 主任研究員
新田 克章

アステラス製薬では研究開発戦略の根幹を成す要素として疾患/バイオロジー/モダリティの３つを掲げており，これら３つの要素から多面的なアプローチを展開する創薬研究に挑戦している．特に「疾患」と「バイオロジー」の関係性に関する理解不足は「対象とする創薬標的」や「評価に使用する動物モデル」の妥当性に対する不十分な評価ひいてはトランスレーショナルリサーチ(e.g. バイオマーカーの設定)の確度低下に繋がり得る．これらの観点から創薬プロセスにおける適切な Go/No Go 判断および最終的な創薬成功確度の向上を達成するためには各疾患を構成するバイオロジーをより早期の段階で深く理解することが推奨される．当該事項に関して将来的に開発候補品を臨床開発に進めることを踏まえると上記の検証には臨床情報が付随しているヒト臨床検体を用いた詳細な解析を行うことが効果的であり，ヒト検体を用いた解析は創薬研究における非臨床研究と臨床研究を強く結ぶための 1st アプローチになり得る．

上記の観点から我々のチームでは「疾患」と「バイオロジー」の関係性の解明に取り組んでおり，本発表では自己免疫疾患を一事例として取り上げる．自己免疫疾患は全身性の疾患である一方で，IME と呼ばれる免疫微小環境における各細胞の相互作用によって複雑な病態が形成されていることから，それらの相互作用を理解することは疾患の根底を成すバイオロジー理解に繋がることが期待される．現在までに scRNAseq を用いた組織中の各細胞におけるリガンド/レセプターの発現レベルから細胞同士の相互作用を予測する手法が報告されているが，本手法では細胞同士の空間的な位置関係を考慮不可能であることから最終的に算出される相互作用候補には擬陽性が含まれる点が課題点として生じ得る．

そこで我々のチームではヒト検体組織切片において，①空間情報を伴う遺伝子発現解析を実施可能な Visium，②１細胞遺伝子発現情報を取得可能な scRNAseq ならびに③/④空間情報および１細胞タンパク質発現/遺伝子発現情報を取得可能な免疫多重染色/多重蛍光 ISH の計 4 つの手法を統合的に活用することで，細胞同士の空間的な位置関係を考慮に入れた細胞間相互作用解析の実施を試みている．なお本研究ではオミクス解析においてサンプル選定の際に肝となる「表現型」の把握が比較的容易な皮膚疾患バイオプシーサンプルを対象とした．

本発表では上記に関する解析結果を本研究を通じて見えてきた課題と共に示すと共に，それらを踏まえた今後の展望に関しても議論したい．

略歴

2019 年 日本学術振興会 特別研究員 DC2
2021 年 大阪大学大学院 工学研究科 生命先端工学専攻 博士(工学)
2021 年 アステラス製薬株式会社 研究本部 薬物動態研究所 入社
2025 年 アステラス製薬株式会社 早期臨床開発・トランスレーショナルサイエンス TS 研究に従事