

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 8 回シンポジウム

「多様なゲノム情報活用による創薬の最前線」

2021 年 11 月 4 日 (木) 13:00 – 18:00

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。

近年のゲノム解析技術の更なる発展により、取得されるゲノム情報は患者個々の臓器の単一細胞に至り、解析はより詳細かつ統合的な方向に進んでいる。また機械学習や AI の適応などにより、創薬における活用機会は爆発的に増加してきています。そこで第 8 回目となる今回のシンポジウムは、本フォーラムの趣旨を最新の環境の中で再度認識すべきと考えて「多様なゲノム情報活用による創薬の最前線」というコンセプトで以下の 3 つの視点からプログラムを組みました。

- ・創薬に向けたゲノム情報の整備
- ・AI 活用によるゲノム情報ベースの創薬
- ・ゲノム情報ベースの創薬

御発表いただく演者の方々のお時間の都合から発表順は多少前後しますが、「創薬に向けたゲノム情報の整備」の視点からの最新の成果を東大・藤尾先生、JT 医薬総研・小沼先生、成育医療研・熊坂先生から、創薬への活用を意図したゲノム解析手法開発研究の最前線の成果についてご紹介いただきます。加えて、九州工大・山西先生から「AI 活用によるゲノム情報をベースした創薬研究」についてご紹介いただきます。また、実際に「ゲノム情報をベースにした創薬」の実例として、第一三共・坪内先生と Genentech 社・McCarron 先生から、それぞれ開発中の薬剤の研究についてゲノム情報活用の観点からご発表いただきます。

今回もオンライン開催となりますが、多くの皆様にご参加いただき、専門家との意見交換を通じて、新たな気付き「創発」が得られる会になりますと幸いです。

オーガナイザー：

大阪大学大学院医学系研究科教授 岡田 随象
中外製薬株式会社研究本部 川邊 良樹

ゲノム創薬・創発フォーラム 第8回シンポジウム
The 8th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2021年11月4日 13:00-18:00 / Time & Date: 13:00-18:00, November 4th, 2021

会場：オンライン会議 / Venue: Web meeting

主要テーマ：「多様なゲノム情報活用による創薬の最前線」

Main theme: "Frontline of Drug Discovery Based on Multiple Genome Information"

座長：大阪大学大学院医学系研究科教授 岡田 随象

中外製薬株式会社研究本部 川邊 良樹

Chairs: Yukinori Okada, MD, PhD, Professor, Osaka University Graduate School of Medicine

Yoshiki Kawabe, PhD, Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

13:00-13:05 「開会挨拶」松島 綱治 東京理科大学 生命医科学研究所 教授

"Opening remark" Koji Matsushima, MD, PhD, Professor, Graduate School of Biological Sciences, Tokyo University of Science

13:05-13:10 「開催趣旨」岡田 随象 大阪大学大学院医学系研究科 教授

"Organizing purposes" Yukinori Okada, MD, PhD, Professor, Osaka University Graduate School of Medicine

13:10-13:55 1. "Development of Individualized Neoantigen-Specific Immunotherapy (iNeST) based on the patient's tumor gene mutations"

Mark McCarron PhD, Principal Scientific Researcher, Cancer Immunology, Genentech

13:55-14:40 2. 「免疫細胞の遺伝子多型の遺伝子発現に与える影響のカタログ化」藤尾 圭志 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学 教授

"Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases" Keishi Fujio, MD, PhD, Professor, Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

14:40-15:25 3. 「AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療」山西 芳裕

九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命化学情報工学研究系 教授

"Data-driven drug discovery and healthcare by machine learning" Yoshihiro Yamanishi, PhD, Professor, Department of Bioscience and Bioinformatics, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

Break

15:35-16:20 4. 「大規模疾患ゲノム情報を活用したゲノム創薬手法の開発」小沼 貴裕

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所

"Approach for disease genomics-driven drug discovery based on large-scale genetic data" Takahiro Konuma, Japan Tobacco Inc., Central Pharmaceutical Research Institute

16:20-17:05 5. 「自然免疫応答の遺伝子発現レベルにおける遺伝的多様性を単一細胞分解能で解析するための新たな統計手法の開発」熊坂 夏彦

国立成育医療研究センター研究所エコチル調査研究部 チームリーダー

"Mapping interindividual dynamics of innate immune response at single-cell resolution" Natsuhiko Kumasaka, PhD, Team Leader, Japan Environment and Children's Study Medical Support Center, National Center for Child Health and Development

- 17:05-17:50 6. 「グリオーマに対する選択的変異 IDH1 阻害剤の開発」 坪内 大志
第一三共株式会社研究開発本部臨床開発第二部グループ長
“Development of selective mutant-Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1)
inhibitor for gliomas” Hiroshi Tsubouchi, Senior Director, Clinical
Development Department II, R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 17:50-18:00 「閉会挨拶」 川邊 良樹 中外製薬株式会社研究本部
“Closing remark” Yoshiki Kawabe, PhD, Research Division, Chugai
Pharmaceutical Co., Ltd.

Development of Individualized Neoantigen-Specific Immunotherapy (iNeST) based on the patient's tumor gene mutations

**Mark McCarron, PhD
Principal Scientific Researcher
Cancer Immunology, Genentech**

Cancer-specific mutations can generate neoantigens that are recognized as foreign by the immune system and elicit potent T cell responses against cancer. The identification of neoantigens as drivers of effective anti-tumor immunity has prompted the development of neoantigen-based strategies for the generation of large numbers of tumor-specific T cells. Genentech is currently developing two complementary approaches; therapeutic cancer vaccines (mRNA and DNA) to stimulate and expand the endogenous patient T cell response, and adoptive T cell therapy using TCRs engineered to target patient neoantigens.

One challenge for these approaches is to accurately predict neoantigens. The majority of mutations are unique to each patient and require the tailoring of an individualized therapy. In addition, only a small portion of mutations are presented on MHC class I and are immunogenic, therefore computational selection of immunogenic neoantigens is required. We have used large scale immunopeptidomics to develop deep learning computational models that better predict the likelihood of antigen presentation. Furthermore, we investigated the determinants of neoantigen immunogenicity.

The clinical activity of iNeST vaccines is also dependent on a vaccine platform capable of generating robust anti-tumor T cell responses. Improved understanding of T cell activation and function bolstered the development of novel more potent vaccine platforms, including mRNA and DNA based vaccines. These novel platforms are currently being evaluated in the clinic and overall have been shown to be well tolerated and enhance T cell responses in the majority of patients. I'll review the attributes of these iNeST vaccines.

遺伝子多型が免疫細胞の遺伝子発現に与える影響のカタログ化

東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻アレルギー・リウマチ学 教授
藤尾圭志

近年のテクノロジーの進歩により、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームの網羅的なデータの解析が可能になってきた。さらにシングルセル RNA シークエンスにより、新たなサブセットの同定が進んできている。臨床的にはそのようなサブセットが免疫介在性疾患の原因に関連し、バイオマーカーや治療標的になるかどうか重要である。もし疾患におけるサブセットや免疫経路が遺伝素因に関連すれば原因に近いという推定が妥当となる。大規模ゲノム解析によりこれまでに様々な多因子疾患の疾患感受性多型が同定された。しかし、これらの遺伝子多型の大部分は非コード領域に位置し、その機能は不明である。これらの遺伝子多型の機能を知る事は、病態解明の足がかりになると考えられる。

そこで、遺伝素因すなわち遺伝子多型がどのように免疫システムに影響するか、のカタログとなる機能ゲノムデータベースが重要となり、世界中で機能ゲノムデータベースの構築が進んでいる。アメリカでは Genotype-Tissue Expression (GTEx) が 2017 年と 2020 年に全身の臓器の 17382 サンプルのデータベースを構築した。リンパ球では 2018 年にラホーヤ研究所が DICE という 1544 サンプルのデータベースを報告したが、GTEx よりもはるかに小規模であった。

我々は 2021 年に免疫介在性疾患と健常人 416 例からの 28 免疫担当サブセットの 9852 サンプルから成る ImmuNexUT を構築した。遺伝子発現と遺伝子多型の関連解析である expression quantitative trait loci (eQTL) 解析を行うと、ImmuNexUT では従来のデータベースの 2 倍以上の eQTL が同定可能で、各免疫細胞が特徴的な eQTL を有する事が明らかとなった。これらの eQTL は、免疫の個人差を司る遺伝子多型と言える。ImmuNexUT の解析で、多くの全身性免疫疾患の疾患感受性多型が、免疫細胞の eQTL と一致する事が明らかとなった。これにより、これまで明らかでなかった、各免疫疾患の発症に中心的に関わる免疫細胞や、発症に関わる遺伝子の同定が可能となった。全身性エリテマトーデス (SLE) では eQTL 解析により新たな遺伝子が疾患感受性遺伝子の候補として同定できた。さらに、一部の eQTL 効果が炎症などによって動的に変化する事、つまり遺伝子多型の機能が病的環境下で動的に変化する事が明らかとなった。

この様に eQTL 解析をゲノム解析と組み合わせる事で、遺伝子多型の機能に迫る事が出来る。eQTL 解析を用いた免疫担当細胞のカタログ化と全身性免疫疾患の病態解明は、創薬において非常に重要な基盤になると期待される。

AI によるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療

九州工業大学 大学院情報工学研究院
生命化学情報工学研究系 教授
山西芳裕

近年の生命医科学では、疾患に関するゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、フェノーム、インターラクトームなどのマルチオミクス情報が得られるようになり、生体内分子の網羅的解析が可能になった。同時に、膨大な化合物や薬物に関する生物活性情報も蓄積されている。このようなビッグデータ時代において、人工知能 AI の重要性が高まってきており、多様な医薬ビッグデータの融合解析から創薬や医療に繋げる役割が求められている。

本研究では、疾患に関するマルチオミクス情報・臨床情報、化合物に関する化学構造・遺伝子発現・標的分子情報などの医薬ビッグデータを融合解析し、創薬や医療における様々な課題を解決するための機械学習アルゴリズム（AI 基盤技術）の開発を行った。疾患・生体分子・医薬品候補化合物ネットワークを大規模に予測するデータ駆動型アプローチであることが特色である。医薬品候補化合物の標的タンパク質をオフターゲットも含めて明らかにし、その作用機序をパスウェイレベルで考察することが可能になる。当日は、ドラッグリポジショニング、創薬標的探索、ネットワーク創薬、シナジー創薬、細胞直接変換、医薬品分子構造設計などへの応用例をいくつか紹介する。

大規模疾患ゲノム情報を活用したゲノム創薬手法の開発

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所
小沼貴裕

ゲノム創薬は、ヒトゲノム情報を利用した医薬品開発であり、ヒトゲノム情報による裏付けは創薬プロセスの効率化が期待されることから注目を集めている。近年、UK Biobank (イギリス)や FinnGen (フィンランド)をはじめとする国際的な大規模バイオバンクが数十万人・数千形質の疾患ゲノム解析結果を一般公開し、大規模疾患ゲノム情報の創薬への活用がより一層期待されている。しかし、それらの情報をどのように新規創薬に向けて活用・実装するかについては、試行錯誤が続いている。

ゲノムワイド関連解析(GWAS; genome-wide association study)により見いだされる疾患リスクを有するゲノム上の変異の多くは、疾患感受性に関わる組織や細胞の転写調節領域に多く存在し、様々な遺伝子の発現量を変えるメカニズムを持っていることが明らかになってきている。近年、疾患ゲノム情報と遺伝子発現等のオミクス情報や生物学的データベース情報を分野横断的に統合する、横断的オミクス解析 (trans-layer omics analysis) と呼ばれる解析手法が取り組まれている。横断的オミクス解析により、ゲノム上の変異が疾患感受性に及ぼすメカニズムの詳細解析や、解析結果に基づいたゲノム創薬へのアプローチが期待される。

今回、大規模疾患ゲノム情報、eQTL (expression quantitative trait locus)情報を用いた横断的オミクス解析、および薬剤データベースとの統合解析を組み合わせることで、疾患ゲノム情報に基づく遺伝子の発現量変化を抑制するような薬剤を in silico スクリーニングする手法である Trans-Phar (integration of Transcriptome-wide association study and Pharmacological database)を開発した(Konuma T et al. Hum Mol Genet 2021 30:294-304)。Trans-Phar を数十万人規模の疾患ゲノム情報に適用することにより、新しい治療薬剤候補を見出され、新たな治療薬剤の発見やドラッグ・リポジショニングにつながる事が期待される。

本講演では、大規模疾患ゲノム情報を活用したゲノム創薬の現状と、Trans-Phar を含めたこれまでのゲノム創薬手法のパイプラインについて紹介したい。

自然免疫応答の遺伝子発現レベルにおける遺伝的多様性を 単一細胞分解能で解析するための新たな統計手法の開発

国立成育医療研究センター研究所
エコチル調査研究部 チームリーダー
熊坂 夏彦

感染症や自己免疫疾患のゲノムワイド関連解析(GWAS)において同定された感受性遺伝子座の一部は、細胞の免疫応答の遺伝的多様性に関連していることが示唆されている。本研究では、細胞の異なる環境下における遺伝子発現の遺伝的多様性を解析する GASPACHO (GAuSSian Processes for Association mapping leveraging Cell Heterogeneity)と呼ばれる新たな統計手法を提案し、自然免疫応答下にある2万以上の線維芽細胞の遺伝子発現を解析した。その結果、ゲノムワイドに2,662箇所の応答発現量的形質座位(reQTL)を同定し、その3割が免疫に関係するGWASで同定された感受性座位との間に共局在化を認めた(事後確率50%以上)。一例として、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)との関連が認められたOAS座位のファインマッピングを行い、OAS1遺伝子のスプライシング変異がCOVID-19のリスクを上昇させていることを明らかにした。また実際にCOVID-19に罹患した患者から採取された鼻粘膜上皮細胞と末梢血単核細胞の単一細胞RNA解析による追加検証を行った結果についても紹介する。

グリオーマに対する選択的変異型 IDH1 阻害剤の開発

第一三共株式会社
研究開発本部 臨床開発第二部 グループ長
坪内 大志

急速に発展するゲノム解析から得られた情報は、それまでの疾患の枠組みを変え、治療体系をも変える。オンコロジー領域においては、例えば Bcr-Abl 融合遺伝子、EGFR 変異、ALK 融合遺伝子といった標的に対する治療剤が開発され、診断基準や標準治療を変え、患者の生命予後を大きく改善してきた。

イソクエン酸脱水素酵素 (IDH) 1 型をコードする IDH1 遺伝子の点突然変異の存在は、2008 年に膠芽腫において初めて報告された。その後多数の網羅的ゲノム解析が行われ、IDH1 変異は低悪性度の神経膠腫 (WHO Grade 2 及び 3) で非常に高頻度に認められること、並びに急性骨髄性白血病・軟骨肉腫・胆管癌などの腫瘍でもみられることが明らかになっている。野生型の IDH1 酵素はイソクエン酸を α -ケトグルタル酸 (α -KG) へ変換する代謝酵素であるが、変異型 IDH1 酵素はその機能が変容し、 α -KG を D-2-ヒドロキシグルタル酸 (D-2-HG) へ変換する。細胞内に高濃度に蓄積した D-2-HG は oncometabolite として作用することで腫瘍の発生及び進展に大きな影響を及ぼすと考えられている。

当社は、変異型 IDH1 に対して選択的な阻害活性を示し良好な脳移行性も有する化合物を見出し、現在、神経膠腫に対する初めての分子標的治療剤として開発を進めている。神経膠腫は、原発性悪性脳腫瘍の代表的な疾患であり、正常脳に染み込むように進展するので手術で完全に除去することはできない。血液脳関門の存在のために有効な薬物治療も限られる上に効果は限定的である。現在の治療では根治を得ることは困難であり、治療選択肢が極めて少なく、アンメットメディカルニーズの非常に高い疾患である。

本発表では、当化合物の研究開発について研究段階での薬効評価における国立がん研究センターとの産学連携の話題も含めて紹介するとともに、後半では国内で実施中の First-in-Human 試験の結果も紹介する。