

## ゲノム創薬・創発フォーラム 第 2 回シンポジウム

テーマ：ゲノム情報に基づく創薬の挑戦

日時：2019 年 9 月 11 日 (水) 13:00 – 18:00

会場：東京大学医科学研究所附属病院 A 棟 8 階 トミーホール

### 開催趣旨

本フォーラムは1998年に故野口照久先生を代表としてゲノム創薬フォーラムとして第一回が開催され、2013年よりは網羅的なゲノム解析による横の広がり疾患の治療（医療）という縦の広がりを加えたゲノム創薬・医療フォーラムとして故新井賢一先生を代表として受け継がれ、2018年4月に新井先生がご逝去されたことで20年の歴史に幕を閉じましたが、創薬だけでなく様々な医療分野への展開を考慮して2019年より再び松島網治先生を代表にゲノム創薬・創発フォーラムが開催される運びとなりました。この創発という言葉には、単純な部分々々の総和ではなく、全体として現れる相乗的な性質を意味し、異なる分野の専門家が議論することにより、新たなイノベーションが誘発されることを意味しています。6月の第一回フォーラムでは東大医科研病院棟トミーホールが満席となる盛況のなか、人工知能AIに基づく創薬を始め様々な最先端の議論が活発に行われ、参加者個々に創発の理念が培われたのではないかと思料しております。参加者、本フォーラム初回を企画運営頂いた関係者の多大なご尽力に感謝します。

本第二回フォーラムにおきましても異なる分野、研究者の融合により、思いがけない発見や発想が触発され、日本の創薬や医療の分野さらには日本の科学全般の発展に大きく寄与貢献できることを願っています。第二回においては、精神・神経疾患 希少難病 がん、炎症など、病態解明から診断やBMの重要性、そして治療の「モダリティ」としてのIT、薬剤その他との融合によるソリューションの姿が見えてくるフォーラムを企画できたのではないかと期待しています。

### オーガナイザー

千葉県がんセンター 研究所長 永瀬浩喜

田辺三菱製薬株式会社創薬研究本部 フロンティア創薬ユニット長 山内理夏子

## 第 2 回シンポジウムプログラム

- ・ 日時：2019年9月11日（水）13-18時（+懇親会）
- ・ 場所：東大医科研病院棟 8F
- ・ アジェンダ：ゲノム情報に基づく創薬の挑戦

13:00-13:10 千葉県がんセンター研究所長 永瀬 浩喜先生  
「開催趣旨」

13:10-13:50 東京大学 先端科学技術研究センター教授 油谷 浩幸先生  
「統合ゲノム解析による腫瘍化メカニズムの解明」

13:50-14:30 千葉県がんセンター研究所長 永瀬 浩喜先生  
「薬剤によるゲノム構造介入と疾患治療の試み」

14:30-15:10 田辺三菱製薬株式会社 フロンティア創薬ユニット 主席研究員 塩谷 正治先生  
「遺伝子創薬への挑戦：One-Size-Fits-All approach との協奏」

15:10-15:30 コーヒーブレイク

15:30-16:10 東京大学医科学研究所特任教授 渡辺 すみ子先生  
「網膜視細胞変性の治療戦略—炎症制御と遺伝子治療—」

16:10-16:50 第一三共株式会社 モダリティ研究所 主席 小泉 誠 先生  
「修飾核酸 ENA を用いた DMD エクソンスキッピング治療薬の創製」

16:50-17:30 エーザイ株式会社 チーフデータオフィサー（兼）筑波研究所長（兼）hmc データクリエーションセンター長 執行役 塚原 克平先生  
「5D 創薬 (Data Driven Drug Discovery & Development)」

17:30-17:50 総合討論

18:00- 懇親会（事前申込制）

## 統合ゲノム解析による腫瘍化メカニズムの解明

東京大学先端科学技術研究センター

ゲノムサイエンス分野教授

油谷 浩幸

TCGA を含む ICGC プロジェクトにおいて 25,000 症例のゲノム情報が収集された。また、エピゲノム解析や一細胞解析技術も急速に進展し、腫瘍化メカニズムの解明が進んでいる。肝細胞がんや大腸がんにおいては CTNNB1 や APC 遺伝子変異によって Wnt シグナルの活性化が生じており、幹細胞マーカーとしての LGR5 の高発現をもたらしている。β カテニン標的遺伝子の転写制御に関わる lncRNA を統合ゲノム解析により探索し、Wnt シグナル伝達の新たな制御レイヤーと考えられる lncRNA について紹介する。

## 薬剤によるゲノム構造介入と疾患治療の試み

千葉県がんセンター研究所 研究所長

永瀬 浩喜

我々は有機合成と分子生物学的研究さらに物理や情報工学分野の研究者らと、DNA 副溝結合有機化学分子 (MGB: minor groove binder) による創薬技術開発の共同研究を積み重ね、ユニークなゲノム・エピゲノムへの介入技術として幅広い分野の研究領域への応用を検討してきた。すなわち、ゲノムへの配列特異的介入技術として DNA 結合機能性有機化合物と様々な機能性低分子化合物の複合体 (Pyrrole-Imidazole polyamide-drug conjugate: PDC) を創出し、ゲノムの特定配列に直接機能性低分子を送達させることで培養系や実験動物でゲノム構造や生体機能を変更すること、さらに疾患特異的変異もしくは多型ゲノムを標的とすることで疾患治療や診断への応用の可能性を報告してきた。さらに化合物の化学的・生物学的安定性、動態、細胞内・組織内局在、生体への投与法、合成技術を改善することで、直接、薬物送達技術 (DDS) 無しに実験動物の肝臓や腎臓などへの移行、EPR 効果 (Enhanced permeation and retention effect) による腫瘍集積・貯留性、さらに細胞内局在を調節し核内もしくはミトコンドリア DNA を選択的に標的にする技術革新を行ってきた。これらの成果は疾患治療薬に留まるものではなく、エピジェネティックな遺伝子調節機構を制御し iPS 様細胞の誘導、ダイレクトリプログラミング技術の開発、ゲノム配列変更を伴わない品種改良等の可能性、そしてさらに新規の体液診断法技術の開発などに至っている。さらに物理や農学の分野との共同研究により新たに創出される様々な生命体のゲノム、エピゲノムへの介入技術として幅広い研究領域へ発展することを期待している。本講演では、これまで我々が取り組んできたゲノム配列を標的にした中分子創薬の取り組みを中心に様々な本分野の発展の可能性を議論したい。

## 遺伝子創薬への挑戦:One-Size-Fits-All approach との協奏

田辺三菱製薬株式会社

創薬本部フロンティア創薬ユニット 主席研究員

塩谷 正治

ヒト全ゲノムが解読されておよそ 20 年が経過した。当時は解析を実施することの賛否や、その価値についていろいろな議論があったものの、時を経て今ではライフサイエンス分野のみならず日常にもこれらの情報が入り込み、重要な位置を占めていることは言うまでもない。

当時製薬企業のトップがコメントしていたことのうち、非常に印象的で記憶に残っている内容が二つある。一つは「これで生命現象や病気のメカニズムのすべてを明らかにすることができる。」、もう一つは「この成果により製薬産業のビジネスモデルはハイリスク・ハイリターンからローリスク・ハイリターンに転換できる。」という趣旨である。これらは現時点で本当に達成されているのだろうか。前者は大きく前進はしているものの No、後者については Partly Yes といえるごく少数の企業以外は No、というのが現状ではないだろうか。すなわち、創薬や医療応用のみに限って言えば、私たちは価値ある遺伝子情報をまだまだ十分に使いこなせてはいない。ゲノム DNA 配列解析情報一つをとっても、最新の解析方法では、これまで不明だった新たなスプライシング調節や、リピート伸長変異などを明らかにすることを通じて新たな疾患原因・標的が見出されることが期待されるなど、遺伝子情報を活用した創薬にはいまだに大きな伸びしろがあり、いろいろな方向性が潜んでいる、といえる。

現在私たちは、遺伝子情報を活用した創薬、遺伝子を利用した創薬の可能性、さらに、見出した標的が医療に与えるインパクトを推し量るための検証をどの時点で、どのように進めるか、を見つめなおしている。本演題では、コモンディーズである 2 型糖尿病にて実施された典型的な One-Size-Fits-All approach により創出された治療薬の事例を遺伝子創薬という切り口でレトロスペクティブに検証し、精密医療、先制医療、個別化医療に代表されるような、症状や疾患治療をゲノム情報や医療情報に基づき細分化、導き出した最適解に基づく治療を試みる取り組みや、次の創薬にどのようにつなげていくことができるのか、その足掛かりについて議論したい。

## 網膜視細胞変性の治療戦略—炎症制御と遺伝子治療—

東京大学医科学研究所 再生基礎医学教授

渡辺 すみ子

私たちは網膜視細胞変性症の発症と病態解析の分子基盤の検討をマウスモデル、ヒト iPS 細胞などを用いて行ってきた。網膜で神経細胞死が始まると、マイクログリア、マクローファージの活性化が観察され、これらの細胞は、サイトカイン類を多数放出し、ファゴサイトーシスで死細胞を除去するなどマクローファージを始めとする免疫細胞様の働きをする。障害を受けた視細胞と、マイクログリア、マクローファージを中心とした網膜内細胞により形成されるローカルなやりとりが、眼内炎症像を構築し、視細胞変性の進展の修飾のみならず、発症にも正負に関わることを仮定し研究を進めている。一方、黄斑変性、遺伝病である網膜色素変性症の発症は加齢と密接に関係する。加齢による、何ものかの視細胞内の蓄積が仮定される一方、末梢／全身の炎症が、眼内免疫担当細胞に弱い炎症をもたらし、これがストレスとなって視細胞変性の発症の背景となるとする考えもある。こうした視点の、私たち、ならびに海外の基礎研究をご紹介します、また後半では欧米で急速に進む視細胞を標的とした遺伝子治療について、私たちの試みも含めてご紹介したい。

## 修飾核酸 ENA を用いた DMD エクソンスキッピング治療薬の創製

第一三共株式会社

バイオロジクス本部 モダリティ研究所 主席

小泉 誠

「核酸医薬」は、低分子化合物や抗体医薬では標的とすることができない分子に対して治療薬を設計することができる創薬モダリティとして注目されている。2016年にアンチセンス核酸の技術を活用した、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）治療薬「eteplirsen」と脊髄筋萎縮症治療薬「nusinersen」が承認され、2018年にはトランスサイレチン型家族性アミロイドーシス治療薬「patisiran」と「inotersen」が承認され、これらを合わせて現在までに9品目が核酸医薬として承認されている。特に「patisiran」は、初の siRNA の技術を利用した核酸医薬となっている。さらに、数多くの化合物が核酸医薬として前臨床・臨床試験に進んでいる。海外の企業による核酸医薬の研究開発は、30年近く前より進められてきているが、近年国内の企業による核酸医薬の研究開発も活発に進められている。

大阪大学の小比賀先生と今西先生は、RNAの2'-酸素原子と4'-炭素原子をメチレンで架橋したヌクレオシド、2',4'-Bridged Nucleic Acids/Locked Nucleic Acids (2',4'-BNA/LNA)を見出している。我々は、今西先生との共同研究よりRNAの2'-酸素原子と4'-炭素原子をエチレンで架橋した2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids (ENA)を創出している。ENAは、相補鎖RNAに対する結合力が非常に高く、ヌクレアーゼに対する耐性が高く、アンチセンス核酸として理想的な特性を有している。

本発表では、エクソンスキッピング能を有するENAオリゴヌクレオチドによるDMD治療薬の研究について紹介する。DMDは、新生男児の約3,500人に1人の割合で発症することが知られており、年齢を経るに従って筋力の低下が進行する。医療技術の進歩により生命予後は延びているが、多くは20～30歳代で死に至ってしまう重篤な遺伝性疾患である。DMDは、責任遺伝子であるジストロフィン遺伝子の一部が欠損することによりジストロフィン mRNA のコドンの読み取り枠にずれを生じ（out-of-frame）、ジストロフィンタンパク質が全く産生されないことが原因になっている。本治療薬は、ENAオリゴヌクレオチドを用いて原因となるジストロフィン pre-mRNA のエクソンをスキッピングし、コドンの読み取り枠を out-of-frame から in-frame として、ジストロフィンタンパク質を産生できるようにするものである。

## 5D 創薬

イーザイ株式会社  
チーフデータオフィサー（兼）筑波研究所長  
（兼）hhc データクリエーションセンター長 執行役  
塚原 克平

私達は第4次産業革命を「データによって生み出される価値を用いて今迄見たこともないものや状況を造り出すこと」と捉えている。これからはデータから生まれる新しい仮説が競争力の源泉となる。これにより新しいターゲット発見や治療モダリティの創出、革新的な臨床開発が可能となり、これまでになかったイノベーティブな新薬を低コストで成功確率高く創出することができるようになる。そのために新たなデータ獲得と新仮説生成を強力に推進する。さらに医療ビッグデータが整備され個人ヘルスケアデータの利活用が進めば、創薬のみならず疾患リスクの予測・予防・治療後のケア、さらにはアクセスの改善など、人々のライフコースに新しい価値を提供することができるようになる。私達はこの新しいビジョンを5D(Data Driven Drug Discovery & Development)と呼び、創薬のあらゆるプロセスを刷新し新しい価値を生み出すことに挑戦している。