

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 1 回シンポジウム

テーマ：ゲノム創薬・医療フォーラムからゲノム創薬・創発フォーラムへ

日時：2019 年 6 月 18 日 (火) 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

1998 年に発足したゲノム創薬フォーラムは 2011 年 3 月の東日本大震災での帰宅時のご無理が災いし急逝された野口照久先生のご遺志を受け継いで、新井賢一先生を代表として、創薬だけでなく iPS 細胞の利用をはじめとする様々な医療分野への展開を考慮してゲノム創薬・医療フォーラムへ衣替えを致しました。しかしながら、2018 年 4 月に新井先生が思いもよらず急逝されました。約 20 年間にわたり、ゲノム創薬およびゲノム医療の分野に少なからず貢献してきたフォーラムの存在意義を感じた有志によって、ここでフォーラムを終わりにするのではなく、従来のフォーラムは一旦終了するも、進歩を続ける情報科学の手法も取り込んで、さらに発展した形で継続させるべくフォーラムを「ゲノム創薬・創発フォーラム」として新たな気持ちで立ち上げることに致しました。新フォーラムの趣意書にありますが、創発とは部分の性質の単純な総和にとどまらない性質が全体として現れることを意味し、異なる分野の専門家が議論することにより、所定の意図を超えたイノベーションが誘発されることを意味するもので、これは野口照久先生が創薬科学を定義した際に用いた学融（金属が融合すると全く性質の異なる合金になることを例に）のサイエンスに通じるものです。できるだけ異なる分野の方が大勢参加することにより、思いがけない発見や発想が得られ、日本の創薬や医療の分野で大きく貢献できることを期待し、さらには日本の科学全般に活力を齎していきたいと願っています。

代表

松島 綱治（東京理科大学）

第 1 回シンポジウムプログラム

- 13:00-13:05 東京理科大学 生命医科学研究所教授 松島 綱治 先生
「開会の辞」
- 13:05-13:45 東京理科大学 生命医科学研究所教授 松島 綱治 先生
「がん免疫療法と遺伝子関連技術：我々の取り組み」
- 13:45-14:25 東京大学 医学部社会予防医学教授 石川 俊平 先生
「スキルスがん組織の免疫ゲノム解析による新規がん抗原と抗腫瘍抗体の同定」
- 14:25-15:05 大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学教授 岡田 随象 先生
「ゲノム情報解析による海外での創薬の進展」
- 15:05-15:20 コーヒーブレイク
- 15:20-16:00 医薬基盤研究所バイオインフォマティクスプロジェクト 水口 賢司 先生
「AI 創薬基盤としてのデータ統合とデータベース開発」
- 16:00-16:30 塩野義製薬株式会社医薬研究本部創薬疾患研究所 六嶋 正知 先生
「統合データベースを活用したターゲット探索」
- 16:30-17:10 アステラス製薬 AI 室長 角山 和久 先生
「AI やアナリティクスを活用したデータ駆動型創薬」
- 17:10-17:50 中外製薬 創薬基盤研究部長 角田 浩行 先生
「多層的オミックスデータベースを活用した創薬開発」
- 18:00- 懇親会（事前申込制）

がん免疫療法と遺伝子関連技術：私たちの取り組み

東京理科大学生命医科学研究所

炎症・免疫難病制御部門 教授

松島 綱治

私が協和発酵キリンと共同開発した強力な ADCC 活性を有する脱フコシル化抗 CCR4 抗体（モガムリズマブ）は、成人型 T 細胞白血病 ATL に対して劇的な臨床効果を示し、3 分の 1 の患者に完全寛解をもたらすが数ヶ月から 1 年で多くの患者において再発が観られ cure をもたらさない。現在、唯一 cure をもたらす治療は、同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）である。一方、allo-HSCT の 5 年生存は未だに 50% である。私達は、マウスにおいて allo-HSCT 施行数日以内に CD4⁺ 細胞除去抗体を投与することで、抗腫瘍 GVL/T 効果を維持したまま全身性の致死性 GVHD のみならず造血・免疫不全を軽減し、安全性を向上できることを見いだした。ヒト化脱フコシル抗 CD4 抗体（IT1208）産生 CHO 株を協和発酵キリンが保有していることが判明し、2013 年に本抗体の事業化のために IDAC Theranostics, Inc. を創設し、ライセンスを受けた。しかし、IT1208 単剤としての first in human 第 I 相臨床試験を allo-HSCT で開始することは非常に困難である、という結論に至った。

そうした中、私達は様々なマウス腫瘍モデルにおいて CD4 細胞欠失抗体単剤としてのみならず、抗 PD-1/PD-L1 抗体との併用で衝撃的な抗腫瘍効果があることを見出し特許化した。担癌マウスに抗 CD4 抗体を投与すると、所属リンパ節での抗原特異的 CTL の増殖が誘導され、effector/memory CTL が末梢血に増加し、腫瘍部位へ浸潤、Th1 サイトカイン環境が形成された。T 細胞受容体 TcR repertoire 解析において、oligoclonal CTL expansion ならびに所属リンパ節、末梢血、腫瘍部位間の overlapping clones の増加が観察された。Treg 除去による自己免疫様症状も全く観られなかった。これらの前臨床研究に基づき、国立がん研究センター東病院にて消化器がん患者を対象とした IT1208 単剤としての first in human 医師主導第 I 相臨床試験を実施した（0.1mg/kg 4 例、1mg/kg 4 例）。安全性が確認されるとともに、一部の投与患者において抗腫瘍効果と長期延命効果が観察された。付随研究として実施した TcR repertoire 解析、腫瘍部位における遺伝子発現検索において、マウス実験結果の再現が観られた。一方、腫瘍部位に浸潤し T 細胞免疫を抑制する TAM/M-MDSC を制御することも重要である。私達は、CCR2 会合分子 FROUNT 阻害剤 Disulfiram と抗 PD-1 抗体が相乗的に抗腫瘍効果を有することを見出し、現在、国立がん研究センター東病院にて Disulfiram と抗 PD-1 抗体併用特定臨床研究を実施中である（胃がん患者 16 例）。この試験においては、Disulfiram と抗 PD-1 抗体投与前後における腫瘍部位の遺伝子発現を私達の開発した single cell transcriptome 解析を全例に実施予定である。

スキルス胃癌組織の免疫ゲノム解析による新規がん抗原と抗腫瘍抗体の同定

東京大学 医学部・大学院医学研究科

衛生学教室 教授

石川 俊平

演題要旨：

スキルス胃癌は胃癌のなかの主要なサブタイプであり、間質中に単一細胞～少数細胞の状態が存在し強い播種・浸潤能を持つという特異な臨床病理学的特徴を持つ。スキルス胃癌は極めて予後の悪い難治がんであり、ゲノム解析においても他の胃癌のサブタイプに比較して RTK(Receptor Tyrosine Kinase)増幅や PIK3CA 変異などの分子標的となる体細胞ゲノム異常が低頻度であり、現行の治験・上市分子標的治療薬の良いターゲット群とはなっていない。またゲノム変異の数やそれによって生じるネオアンチゲンの数が絶対的に少なく、免疫チェックポイントも不応であることが治験の結果からも明らかになってきた。スキルス胃癌の免疫学的特徴を詳細に捉え介入ポイントを見いだすべく、多数の胃癌症例の詳細な免疫ゲノミクス解析を行なった。トランスクリプトームデータの deconvolution によってスキルス胃癌は特異な免疫環境を持ち、細胞性免疫の活性が低い一方で B 細胞の浸潤が相対的に多い事が示された。またリンパ球の抗原受容体のレパトア解析によって、T 細胞と B 細胞のレパトアでは腫瘍環境内で異なる反応が見られ特に特定の B 細胞クローンが腫瘍組織内で増殖していることを見いだした。またこのような腫瘍環境でドミナントな B 細胞クローン由来の配列から実際に抗体を合成して探索を行なうことにより、スキルス胃癌症例の 3 割～4 割で最もドミナントなクローンが硫酸化グリコサミノグリカンという糖鎖を認識することが判明し、この硫酸化糖鎖がスキルス胃癌の主要な液性がん抗原であることを見いだした。さらに腫瘍由来のドミナントクローンから合成した抗体は、腫瘍に対する結合活性・増殖抑制活性・取り込み活性などの性質を持ち、抗体医薬品としての可能性が考えられた。スキルス胃癌は従来免疫治療に不応性の難治がんであるが、これらの結果によって明らかになった特徴的な液性免疫を用いた介入の可能性が考えられる。

ゲノム情報解析による海外での創薬の進展

大阪大学大学院医学系研究科 教授

岡田 随象

新規創薬におけるコスト増加と成功率の低下を受け、ヒト疾患ゲノム情報を活用したゲノム創薬への期待が高まっている。ゲノム配列解読技術の発達により、大容量の疾患ゲノム情報が日常的に構築される時代が到来している。UK バイオバンクが数十万人・1000 形質の疾患ゲノム解析結果を一般公開するなど、以前は手の届かなかった大規模疾患ゲノム・表現型情報を、誰もが手にすることが可能になった。しかしながら、それらの膨大なリソースをどのように解釈し、新規創薬というゴールに向けて実装するかについては、試行錯誤が続いている。既に疾患ゲノム情報が創薬を効率化することについてはコンセンサスが得られており、機械学習など最新の情報解析技術の導入も含め、各国の製薬企業において取り組みが始まっている。即ち、ゲノム創薬のボトルネックは、「ゲノム・表現型情報をどのように手に入れるか」から、「手に入れた情報をいかに自社のパイプラインに効率的に組み込むか」へとシフトしている。FINNGEN（フィンランド）のように、いずれ一般公開されるゲノム解析結果を先行して入手するために製薬企業が多額の費用を支出する例や、deCODE（アイスランド）のように、製薬企業の出資でゲノムバイオバンクが運営される例が報告されている。バイオバンク規模のゲノムシーケンスを安価で請け負い、表現型情報と共に製薬企業向けに提供することで対価を得るビジネスモデルも生み出された。一方本邦では、ゲノムデータ解析研究者の人材不足が指摘されている。

そのような状況下で我々は、アカデミアから可能なゲノム創薬への貢献の一環として、疾患ゲノム情報を多彩なサンプル集団から取得されたオミクス情報と分野横断的に統合する、「横断的オミクス解析（trans-layer omics analysis）」に取りくんできた。大規模疾患ゲノム解析の成果と細胞組織特異的エピゲノム情報との統合を通じて、疾患ネットワークの解明や疾患病態の鍵となる細胞組織の同定、新規創薬標的の同定が可能となることが明らかになった。希少難病だけでなく、一般的な疾患においてもゲノム情報に基づくインシリコ・ドラッグ・リポジショニングが可能なることを証明した。WHO ATC 分類に基づく治療薬ネットワークを用いることで、さらに効率的なドラッグ・リポジショニングが可能と期待される。非線形機械学習手法の適用によるオミクス情報層の統合や、疾患ゲノム情報とマイクロ RNA ネットワークの統合によるバイオマーカー探索など、新規手法開発にも手応えを感じられるようになってきた。本講演では我々の取り組みに加え、「遺伝統計学・夏の学校@大阪大学」など、今後の若手人材育成についても紹介したい。

UK バイオバンク解析結果ダウンロード URL

<http://www.nealelab.is/uk-biobank>

<http://geneatlas.roslin.ed.ac.uk/>

FINNGEN

<http://results.finngen.fi/about>

AI 創薬基盤としてのデータ統合とデータベース開発

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

水口賢司

コンピュータフレンドリーな形に整理されたデータをどれだけ利用できるかが、人工知能開発の成否に大きな影響を与える。しかし、創薬・疾患研究においては、データ活用を妨げる幾つかの問題が存在する。例えば、薬物動態モデリングにおいては、必要な実験結果は公共のデータソースからある程度入手可能だが、実験条件が統一されていない、化合物の記述が不正確などの理由により、高精度の機械学習モデルの作成が進んでこなかった。医療テキストや分子生物学データなど、他の幅広い領域においても同様の問題が存在している。

本講演では、この分野におけるデータ統合、データベース構築の重要性について、ターゲット探索、薬物動態モデリングなどの具体例を用いて議論する。薬物動態の基礎データベースとそれに基づく物性・薬物動態関連パラメータの予測モデル構築プロジェクトでは、マニユアルキュレーションによって質を高めた訓練データセットを利用することで、薬物動態パラメータを予測する機械学習モデルの精度を向上させられることを示した (Esaki et al., Mol. Inform., 2019)。また、企業連携や自然言語処理技術の利用により、より幅広いデータソースからデータを取得、拡充することを試みている。

創薬初期の探索研究を支援する TargetMine データウェアハウス

(<https://targetmine.mizuguchilab.org>) では、複数のデータベースから遺伝子と疾患・表現型、遺伝子と発現組織などの関係性に関わるデータを取得しているが、これらを統合して有効な解析ツールにするためには、用語や概念の統一が大きな課題になっている。これらは、個別の研究領域における例ではあるが、データ整備、オントロジーなど、人工知能技術の応用における共通の基本課題に示唆を与えるものと考えている。

統合データベースを活用したターゲット探索

塩野義製薬株式会社

六嶋 正知

ターゲット分子の質は創薬活動全体の命運を握ると言っても過言ではない。事実、メガファーマの最近の分析から、質の高いターゲットにフォーカスすることで、創薬の生産性が大幅に向上することが明らかになりつつある (Nat Rev Drug Discov. 2018, 3:167)。一方で、創薬ターゲットの評価には多様・多面的な情報が必要であり、また、それらの個々の情報を提供している有益な公共データベースは世の中に多数存在する。しかしながら、これらのデータベースは、各機関が個別に構築・公開しているため、情報収集という点では大きな問題がある。この問題を解決するために、医薬基盤・健康・栄養研究所は、創薬に有用な各種データベースのコンテンツを収集・統合した TargetMine を開発し、現在 HP より公開している。また、弊社・塩野義製薬は、TargetMine のデータベース拡充を行う共同研究を、同研究所と実施させて頂いている (F1000Res. 2019, 8:233)。本講演では、TargetMine 含めた各種データベースを活用したターゲットアセスメントやターゲット探索について、弊社内での取り組みを紹介したい。また、統合データベース拡充の pre-competitive 化の可能性についても議論させて頂きたいと考えている。

AI やアナリティクスを活用したデータ駆動型創薬

アステラス製薬株式会社
アドバンストインフォマティクス
& アナリティクス室
角山和久

近年における情報科学技術の革新的な発展は、いわゆるビッグデータ時代をもたらし、医療分野にも大きな影響を与えています。製薬会社もビッグデータを活用して、短期間で確度の高い創薬をおこなおうとしています。長い間冷遇されていた AI 研究も第三次ブームを迎え、急激に発展するその技術を取り込もうと現在盛んに応用がおこなわれています。AI やアナリティクスを活用したデータ駆動型創薬は、データ量の爆発的な増加、計算能力の飛躍的な向上、AI ブームの再来が相まって生み出した、製薬業界における一つの潮流と言えます。

例えば、大量のヒトゲノム配列を得ることによって可能になった GWAS 研究のデータは、創薬標的のタンパク質や創薬の対象となる疾患を選ぶ際に大きな情報源になります。テキストマイニングは、日々公表される多数の論文や知財の情報から創薬に関する新しい知見や仮説を見出すために用いられています。くすりの候補品の創出や選出には、薬効予測、体内動態予測、或いは、毒性予測を目的に AI やデータマイニングを用いることで、そのスピードの向上を目指しており、低分子創薬では、新規の化合物構造のデザインを AI でおこなうといった、AI 技術の発展に後押しされたチャレンジが始まっています。リアルワールドデータと呼ぶ、臨床現場で得られるデータも注目を集めており、アンメットニーズの探索や、臨床試験計画の策定、より効果的な営業戦略の立案、上市品の市販後の調査、医療経済評価などに用いられます。センシング技術やモバイル技術も発達していますので、カルテデータでは得られない、対象のより深い表現型の情報も得ることができます。

創薬研究に AI やアナリティクスを活用することは、多くの企業が試みている新しいアプローチですが、真にその恩恵を得るまでには多くの課題を解決しなければなりません。また、創薬研究以外でも、AI やアナリティクスは製薬会社のバリューチェーンの中で活用することができますので、全体的に最適化された有機的な連携も求められます。

本発表では、私たちがおこなう AI やアナリティクスを活用したデータ駆動型創薬を紹介するとともに、今後解決したい課題についても取り上げたいと思います。AI やアナリティクスをより効果的に活用するために、皆さんと議論する良い機会になればと考えます。

多層的オミックスデータベースを活用した創薬研究

中外製薬株式会社

創薬基盤研究部

角田 浩行

近年の生体試料測定技術の進歩により、ゲノム配列や遺伝子発現などのオミックスデータが短期間に低コストで取得できるようになった。このような環境変化の中で、当社でも複数の疾患の患者検体や細胞株等の創薬ツールを用いて多層的なオミックスデータを取得し、データベースを構築することで創薬に活用する取り組みを行ってきた。具体的には、1) 500 種類以上のがん細胞株の RNA-seq、Exome-seq データの取得、2) 300 種類以上のがん細胞株の薬剤応答性アッセイパネルを用いた大規模データの取得、3) TCGA 等の公共ドメインに存在する臨床および非臨床サンプルのオミックスデータの収集を行い、得られたデータを有機的に統合したデータベースの構築および多くの研究員が解析できる環境整備を行い、様々な創薬活動に活用している。

また、現在、国立がん研究センターとの共同研究により、がん免疫環境の分子基盤解明を目的としたオミックスデータベースの構築を進めている。具体的には、300 例を超える肺がん外科切除標本を集積し、腫瘍組織の臨床情報、RNA-seq、Exome-seq、免疫組織染色画像、マルチカラーフローサイトメーターを用いた免疫細胞ポピュレーションデータなどの多層的なオミックスデータの取得を進めている。こうした膨大なデータを統合した解析を可能とするためのインターフェース整備も進め、創薬研究の基盤強化に取り組んでいる。

本発表では、当社における多層的オミックスデータベースの開発と、創薬活動における活用事例を紹介する。