

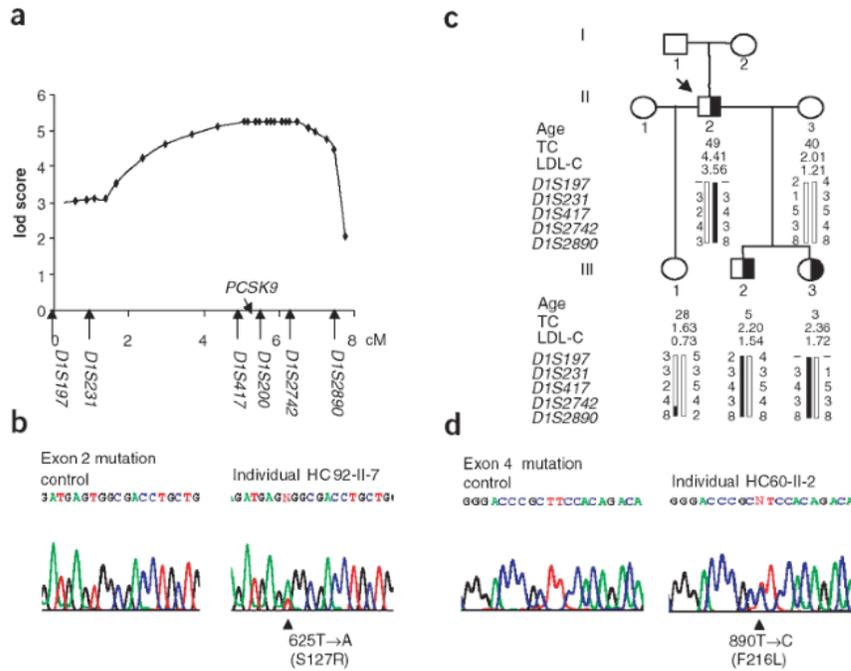
第10回ゲノム医療協議会 ゲノムとオミックス

鎌谷 洋一郎

東京大学新領域創成科学研究科

2022/12/23

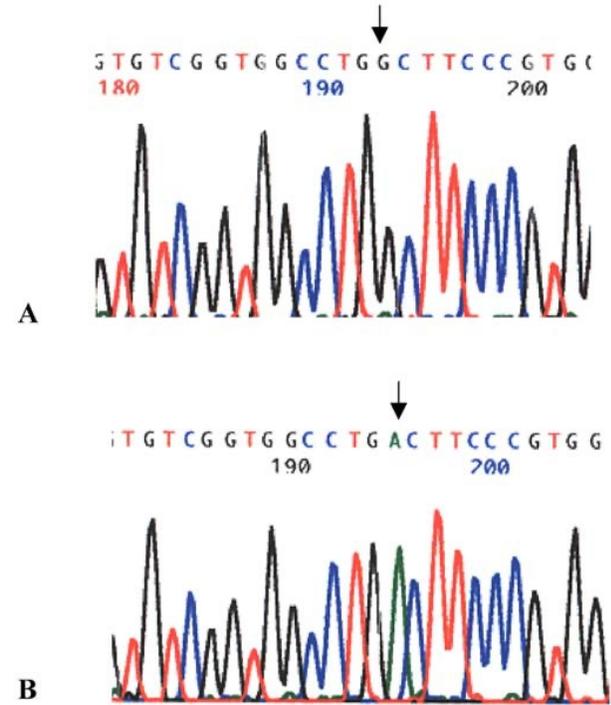
ゲノム研究による因果推論から創薬の例



PCSK9座位の**機能獲得型**変異による高コレステロール血症 (Marianne et al. Nat Genet 2013)。

PCSK9の機能が上がるとコレステロールが高くなる

PCSK9阻害薬

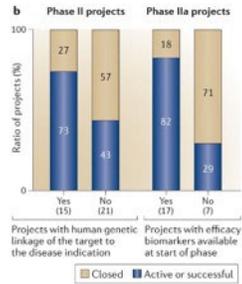


SGLT2の**機能喪失型**変異による腎性尿糖 (van den Heuvel et al. Hum Genet 2002)

SGLT2の機能が落ちると尿中に糖が出るが、健康に大きな影響がない

SGLT2阻害薬

ゲノム創薬の有効性について



ヒト疾患との遺伝的連鎖（**希少難病の遺伝的シグナル**）ターゲットとした創薬は、II相試験を突破する可能性が高い
(Nat Rev Drug Discov 2014)

Table 1 The relative value of genetic support for the probability that a target-indication pair progresses along the drug development pipeline, based on historical drug trial information

Progression	$p(\text{progress} \text{genetic support})/(\text{progress} \text{no genetic support})$		
	GWASdb and OMIM	GWASdb	OMIM
Phase I to phase II	1.2 (1.1–1.3)	1.2 (1.1–1.3)	1.2 (1.1–1.3)
Phase II to phase III	1.5 (1.3–1.7)	1.4 (1.2–1.7)	1.6 (1.3–1.9)
Phase III to approval	1.1 (1.0–1.2)	1.0 (0.8–1.2)	1.1 (0.9–1.3)
Phase I to phase III	1.8 (1.5–2.1)	1.8 (1.4–2.1)	1.9 (1.5–2.3)
Phase I to approval	2.0 (1.6–2.4)	1.8 (1.3–2.3)	2.2 (1.6–2.8)

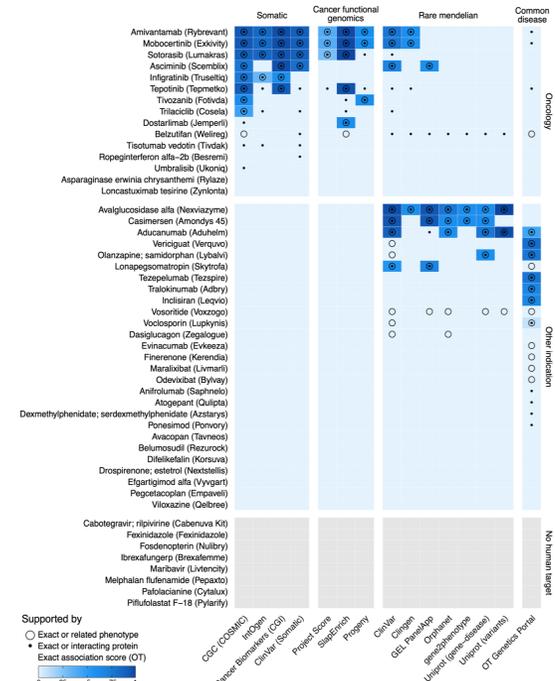
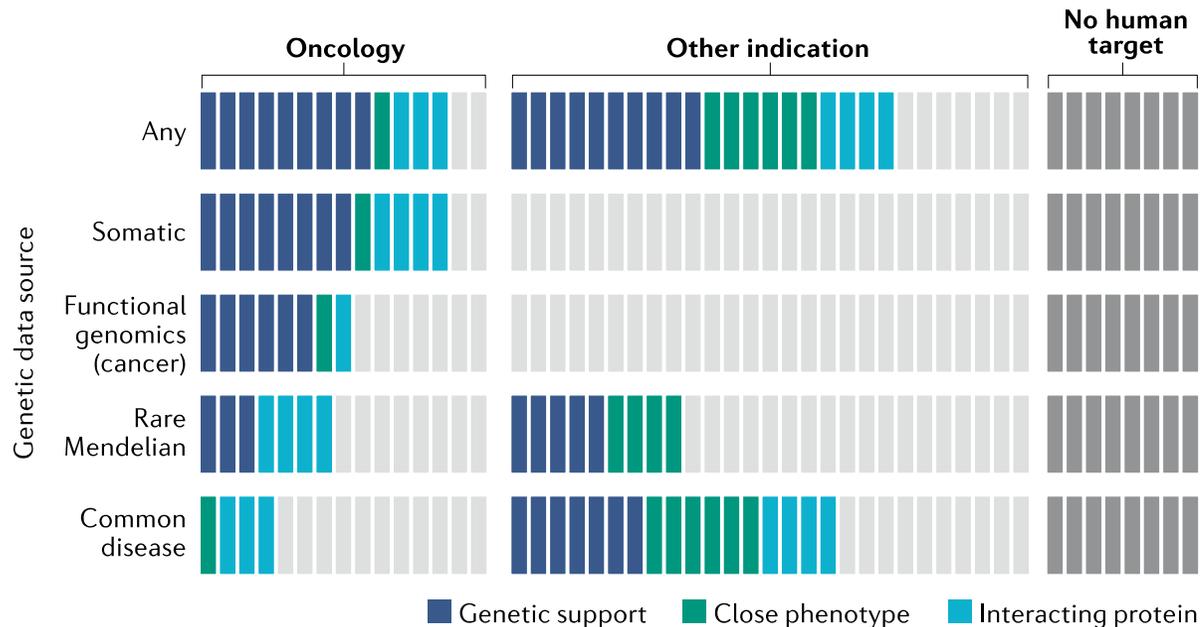
Values give the ratio of the probability of a target-indication pair progressing given genetic support to the probability of progressing without genetic support; 95% confidence intervals are given in parentheses.

GWAS遺伝子をターゲットとして創薬した場合も**希少遺伝性疾患の原因遺伝子をターゲットとした場合と同程度**の3相試験突破率・認可率を示す。
(Nat Genet 2015)

REGULATORY WATCH

Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs

2021年にFDAが承認した薬剤のうち**66%にはHuman genetic evidenceがあった**。
(Nat Rev Drug Discov 2022)



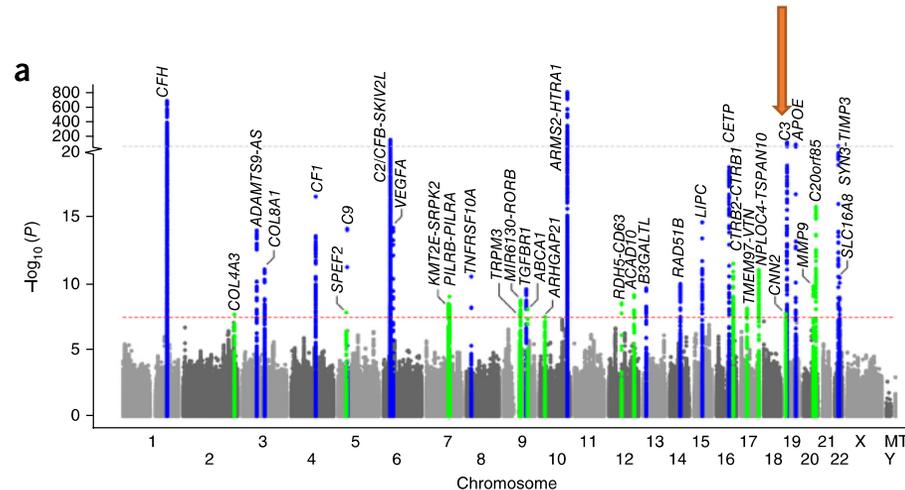
GWAS創薬の実例

News Release

Apellis Announces FDA Acceptance and Priority Review of the New Drug Application for Pegcetacoplan for the Treatment of Geographic Atrophy (GA)

July 19, 2022

Apellis社 2022年7月
C3阻害薬をドライ型**加齢黄斑変性症**の初の
 治療薬としてFDA申請し、**優先審査指定**され
 たとのニュースリリース
 (発作性血色素尿症治療薬のrepurposing)



加齢黄斑変性症GWAS
 Fritsche, Kamatani et al. Nat Genet 2015.

なぜこの遺伝子を加齢
 黄斑変性症の治療ター
 ゲットとしたのか？

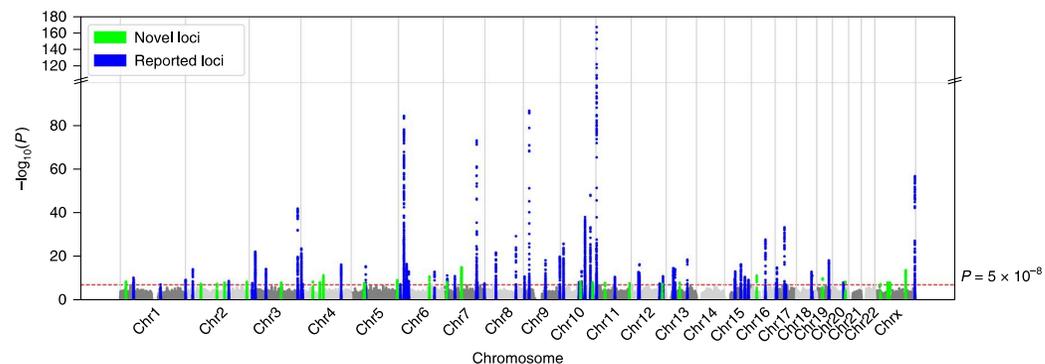
「**C3遺伝子の遺伝的バ
 リアントが加齢黄斑変
 性症のリスクを強く増
 大させることがわかっ
 ている**」から (Liao et al.
 Ophthalmology 2020.)

coalesce, leading to irreversible loss of central vision. Even while visual acuity remains relatively well preserved, GA often causes considerable compromise of visual function as a result of parafoveal scotomas and foveal function abnormalities.⁸ Approximately 50% of patients with unilateral GA demonstrate bilateral GA within 7 years of diagnosis. Geographic atrophy also is common in patients with neovascular AMD, the other form of late AMD.^{8,9} Although neovascular AMD usually can be treated effectively with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, patients frequently demonstrate GA within 5 years of starting therapy.¹⁰ There are no approved treatments for GA.

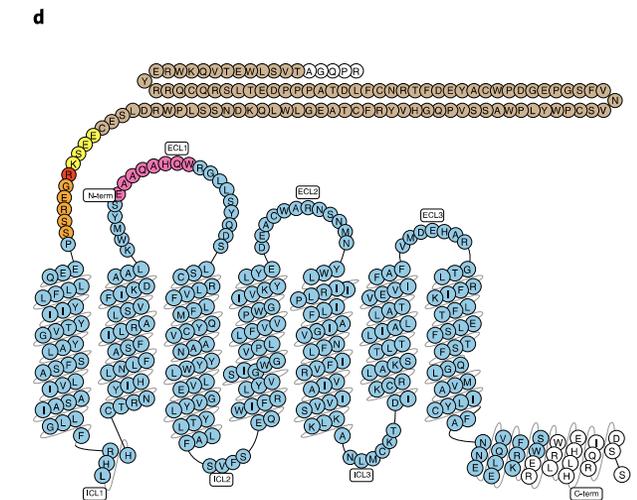
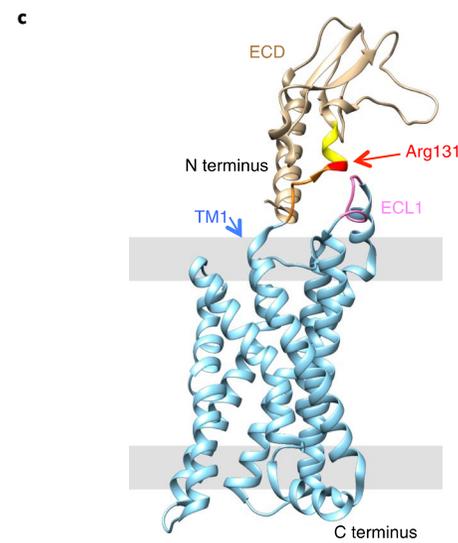
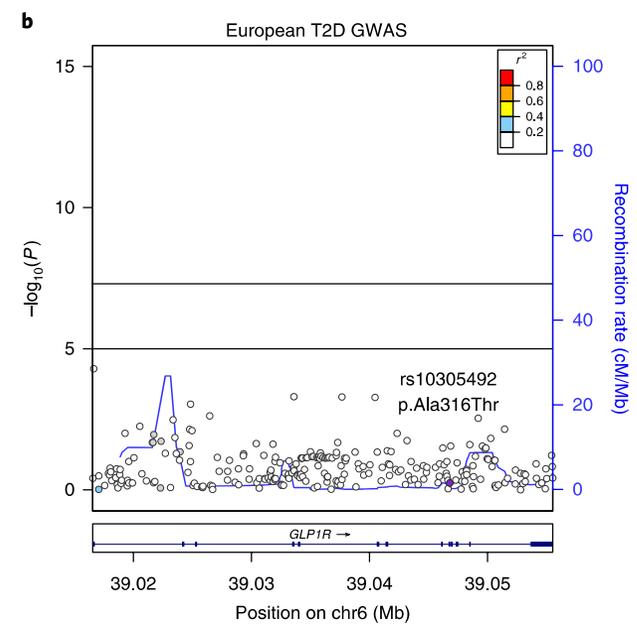
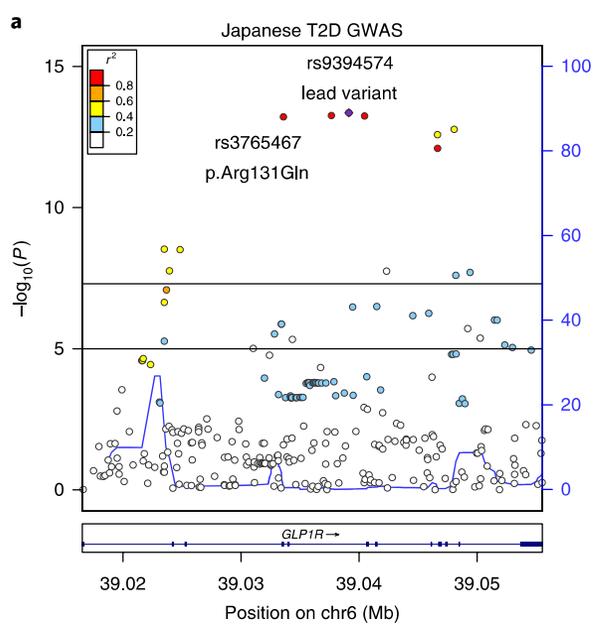
The complement system plays critical roles in both innate and adaptive immunity, contributing to immune surveillance, inflammation, and homeostasis via 3 different activation pathways (classical, alternative, and lectin) and numerous effector molecules.¹¹ Its diverse functions include recruitment and activation of immune cells, opsonization of pathogens to target them for phagocytosis, and direct destruction of pathogens by the membrane attack complex. Under normal conditions, mammalian complement is tightly regulated to avoid damage to host cells. Dysregulation of the complement system seems to be a major contributor to the pathogenesis of AMD. Genetic variants of complement C3—the central component of all 3 complement activation pathways—and variants of CFH, CFI, and CFB—factors that affect C3 activation or degradation of its active fragments—are associated strongly with increased risk of both the exudative and atrophic forms of AMD.¹² Complement activation products have been identified at elevated levels in plasma of AMD patients and locally deposited in ocular tissues, most notably in drusen.^{13–17} Moreover, oxidative stress has been linked to AMD through formation of neoepitopes that bind to autoantibodies capable of activating complement.^{18–23}

Despite considerable investigation,^{24–26} understanding of how different complement activation pathways and effectors contribute to development and progression of AMD remains incomplete. Given the potential involvement of multiple pathways and effectors, C3 is an attractive target in AMD because it is the point of convergence for all 3 activation pathways and is upstream of all major effectors. The Filly phase 2 trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT02503332) was conducted to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravitreally administered pegcetacoplan, a pegylated complement C3 inhibitor peptide, given monthly or every other month (EOM) to patients with GA secondary to AMD.

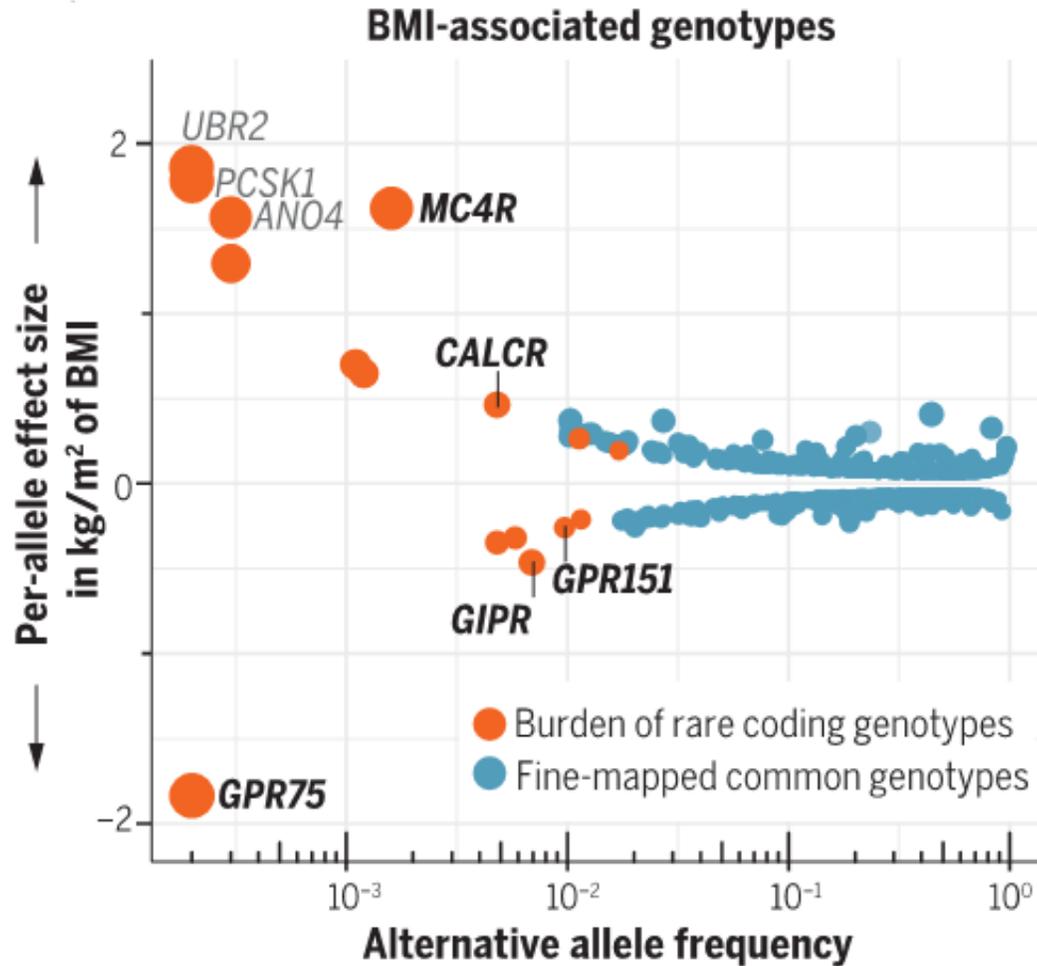
日本人GWASによる特有の創薬ターゲットの可能性



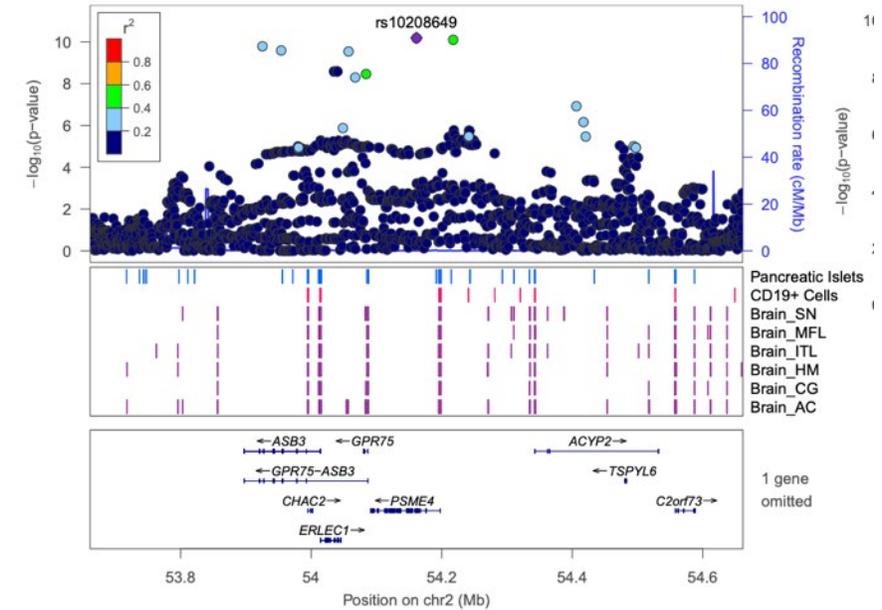
• 日本人の2型糖尿病GWAS



日本人ゲノム解析はターゲットを”先に見つける”



64万人のエクソーム解析から、「痩せる遺伝子」GPR75を発見
(Akbari et al. Science 2021; 373: 6550.)

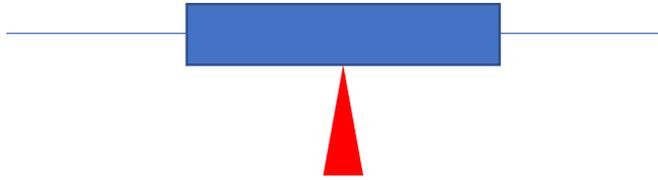


mutations lead to acromegaly¹⁶. We additionally evaluated variants in LD with rarer variant rs10208649 (MAF = 1.2% in EAS), and found the rare coding variant of **GPR75** in moderate LD (rs80328470 ($T > C$); p.Thr27Ala; GenPept NP_006785.1; MAF = 0.8% in EAS; $r^2 = 0.66$), which is monomorphic in Europeans according to 1KGP and ExAC¹⁷.

実は16万人のBBJのBMI GWASが報告した新規座位の一つ
(Akiyama, Kamatani et al. Nat Genet 2017; 49: 1458-67.)

ゲノム解析により見つかるものは何か？

単一遺伝子疾患

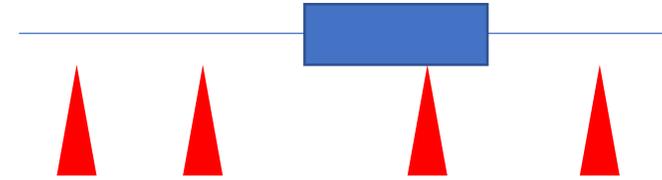


(典型的には) 単一遺伝子に、タンパク機能に強い影響を与える 遺伝的バリエーションが原因

バリエーションが存在する遺伝子が、まさしくその疾患の生物学的メカニズムの根幹をなす。

強い負の進化的選択

多因子疾患



多数の遺伝的バリエーションが原因で、ほとんど全ては影響力は弱い。そのようなものが集積して疾患発症に関与する(ポリジェニックモデル)。

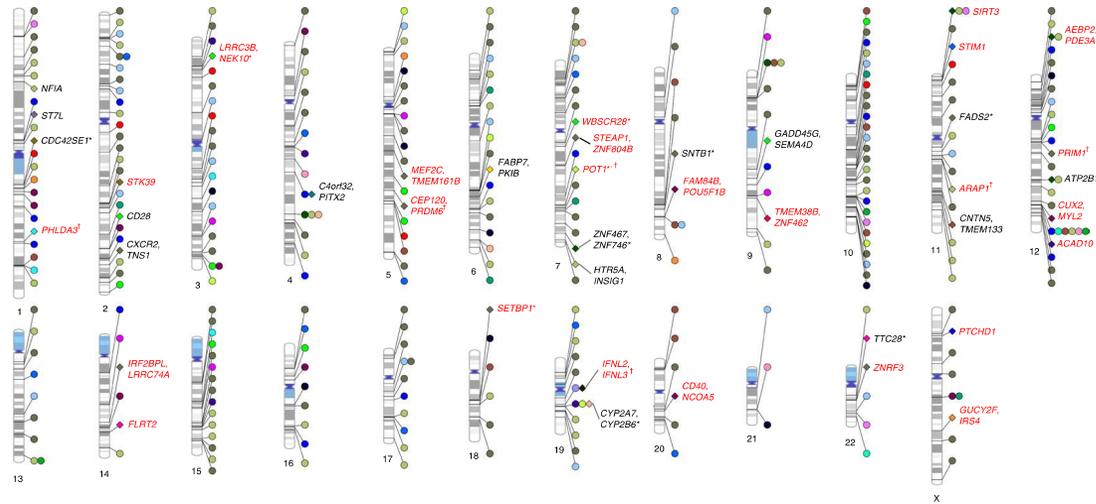
また、ほとんどは遺伝子内の変異ではなく、生物学的意義がわかりづらい。

進化的中立、あるいは弱い選択

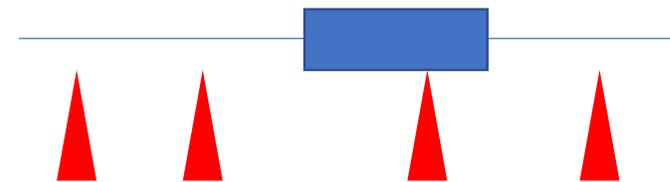
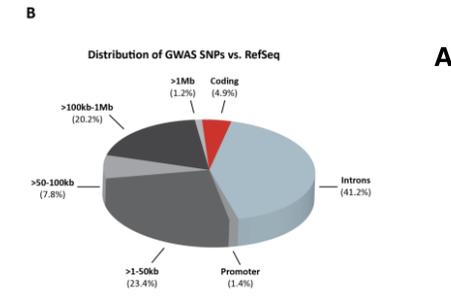
ゲノム解析とオミックスと創薬

GWAS

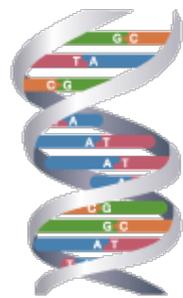
(Ishigaki et al. Nat Genet 2020; 52: 559-79.)



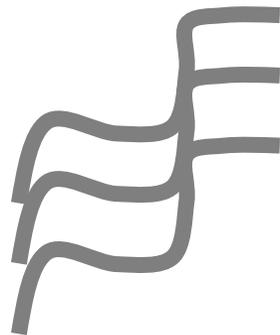
ターゲット同定は容易ではない
(Maurano et al. Science 2012; 337: 1190.)



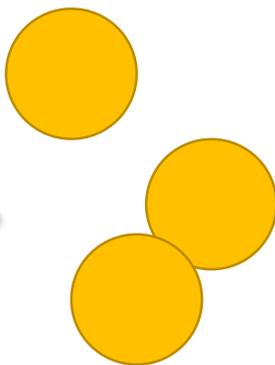
セントラルドグマとオミックス



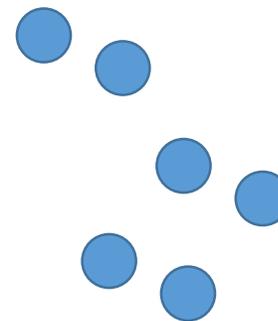
DNA



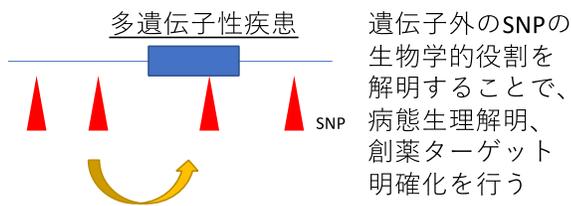
RNA



タンパク質

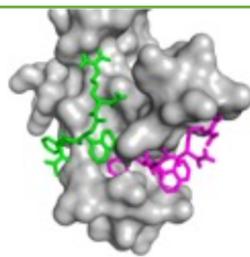


代謝物質

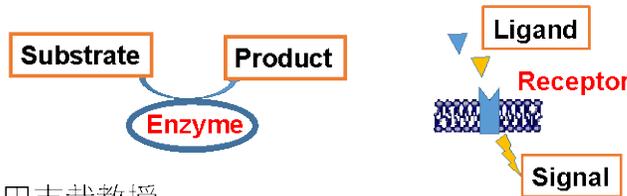


遺伝子外のSNPの生物学的役割を解明することで、病態生理解明、創薬ターゲット明確化を行う

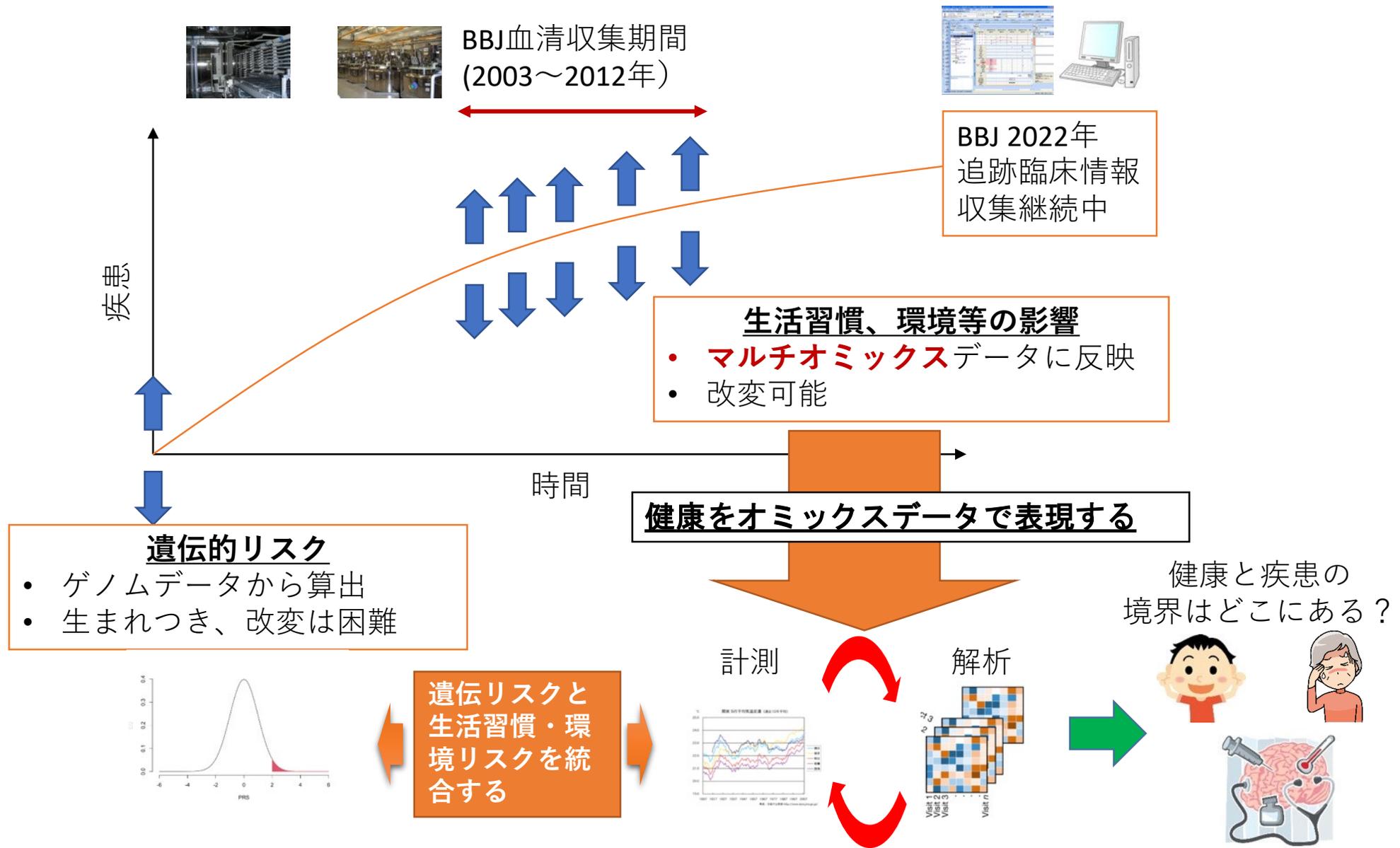
包括的タンパク質解析（プロテオーム）
SNPが影響するタンパク質を調べる



薬剤標的の中で多いのは、**酵素 (Enzyme)**と**受容体(Receptor)**であり、どちらもタンパク質である



時系列オミックスデータの可能性



ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム【B-cure】

(Biobank – Construction and Utilization biobank for genomic medicine REalization)

全体を俯瞰する会議体 (連絡会議)



ゲノム研究プラットフォーム 利活用システム

横断検索システム等

13万 (がん・難病など、高度先進医療)

GRIFIN
課題公募型研究支援

利活用促進

東北メディカル・ メガバンク

TMM

ゲノム研究関連事業 横断的なネットワークの構築

15万 (健常者)

生体試料

次世代医療基盤
を支える
ゲノム・オミックス解析

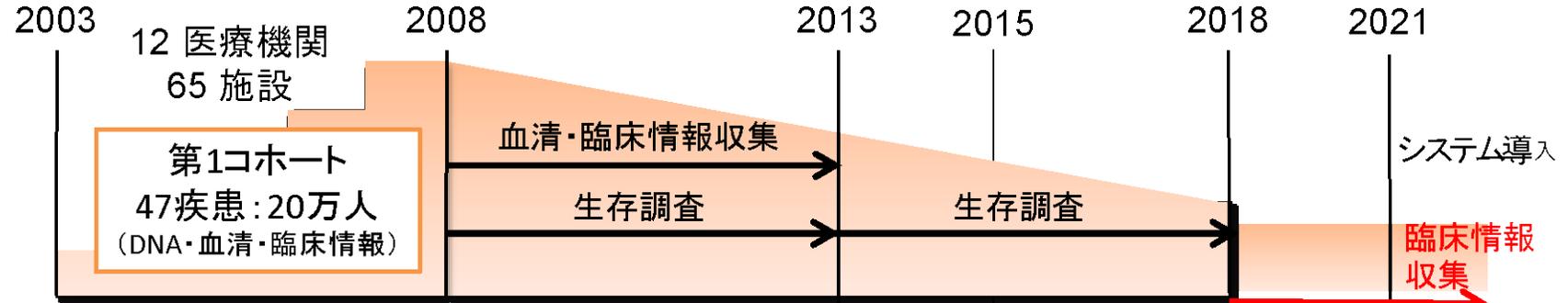
解析データ

ゲノム研究 バイオバンク

27万 (ありふれた
疾患・標準的医療)

*NCBN : ナショナルセンターバイオバンクネットワーク (厚生労働省インハウス)

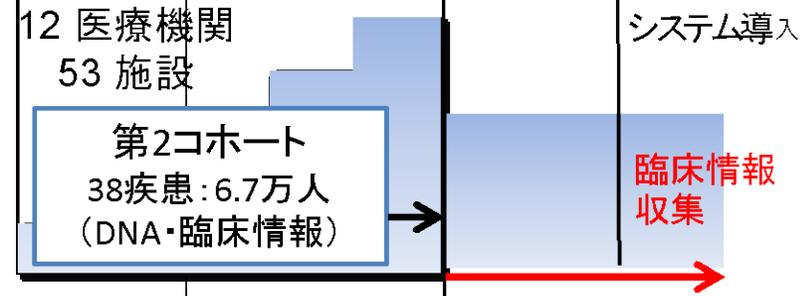
** : 全国各地のコホート・バイオバンク (科研費等)



51疾患:267,307名、441,549症例

疾患名	症例数	疾患名	症例数	疾患名	症例数
高脂血症	70,041	花粉症	6,280	間質性肺炎・肺線維症	1,917
糖尿病	59,562	子宮筋腫	6,216	子宮内腫瘍	1,907
白内障	26,012	緑内障	6,125	卵巣がん	1,610
不整脈	25,354	不安定狭心症	6,121	ネフローゼ症候群	1,179
脳梗塞	21,404	肝硬変	4,800	膵がん	1,091
安定狭心症	20,723	肺気腫(COPD)	4,584	肺結核	1,011
心筋梗塞	16,637	閉塞性動脈硬化症(ASO)	4,568	過敏性症候群(薬疹)	972
大腸・直腸がん	14,886	肝がん	4,267	胆道がん・胆管がん	952
心不全	12,890	歯周病	3,957	ケロイド	896
前立腺がん	11,755	脳動脈瘤・クモ膜下出血	3,941	腎がん	887
胃がん	11,393	てんかん	3,408	認知症	820
乳がん	11,380	アトピー性皮膚炎	3,402	筋萎縮性側索硬化症(ALS)	782
気管支喘息	11,202	造血器腫瘍	2,671	うつ病	541
骨粗鬆症	10,492	B型慢性肝炎	2,666	脳出血	440
C型慢性肝炎	8,810	パセドウ病	2,493	熱性けいれん	341
肺がん	7,866	食道がん	2,427		
尿路結石症	7,027	子宮体がん	2,075		
関節リウマチ	6,743	子宮頸がん	2,025		

(2022年6月時点)



JCOG
JCCG
NHO

REBIND
Repository of Data and Biospecimen of Infectious Disease

全ゲノム解析等
実行計画(がん)

臨床研究G
(DNA・血漿・がん
組織・臨床情報)

日本人の疾患の1%、全国から収集

利活用を目的とした日本疾患バイオバンク

-
- 協力医療機関(12)
- 大阪国際がんセンター
 - がん研有明病院
 - 順天堂大学
 - 東京都健康長寿医療センター
 - 日本医科大学
 - 日本大学
 - 岩手医科大学
 - 徳洲会病院グループ
 - 滋賀医科大学
 - 複十字病院
 - 大阪医療センター
 - 麻生飯塚病院

ケース・コントロール研究

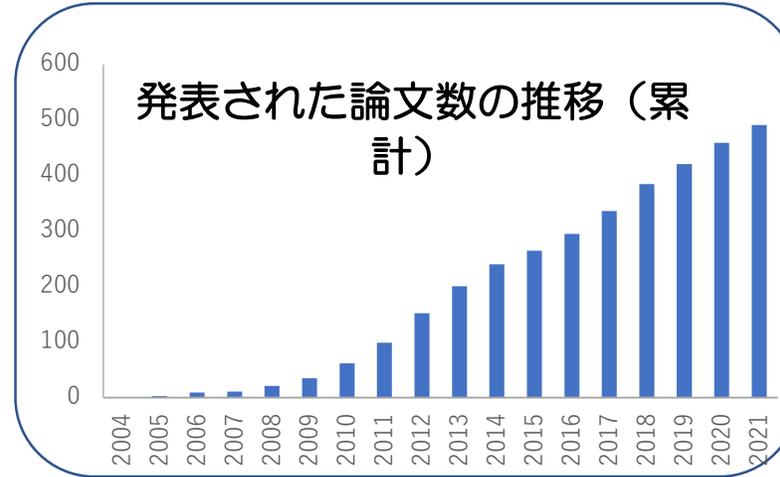
心房細動 (Nat Genet 2017)
 2型糖尿病 (Nat Genet 2019)
 前立腺癌 (Nat Commun 2019)
 42疾患 (Nat Genet 2020)
 冠動脈疾患 (Nat Genet 2020)
 心房細動 (Nat Genet accepted)

量的形質研究

体重 (Nat Genet 2017)
 血液検査値 (Nat Genet 2018)
 初潮/閉経 (Nat Commun 2018)
 身長 (Nat Commun 2019)

他データと組み合わせ

eQTL (Nat Genet 2017)
 miRNA (Nucl Acid Res 2018)
 躁うつ病 (Mol Psychiatr 2018)
 HLA (Nat Genet 2019)
 PRSの人種差 (Nat Genet 2019)
 側弯症 (Nat Commun 2019)
 後天性Y欠失 (Nat Commun 2019)
 集団構造とPRS (Nat Commun 2020)
 PRSと生存期間 (Nat Med 2020)
 クローン性造血 (Nature 2020)



国際共同研究

気管支喘息 (Nat Genet 2018)
 心房細動 (Nat Genet 2018)
 脳梗塞 (Nat Genet 2018)
 腎機能 (Nat Genet 2019)
 遺伝環境交互作用 (Nat Genet 2019)
 尿酸 (Nat Genet 2019)
 統合失調症 (Nat Genet 2019)
 mLOY (Nature 2019)
 2型糖尿病 (Nature 2020)
 赤血球形質 (Cell 2020、2本)
 脳動脈瘤 (Nat Genet 2020)
 前立腺癌 (Nat Genet 2021)
 クローン性造血 (Nat Med 2021)
 統合失調症 (Nat Genet 2021)
 閉経年齢 (Nature 2021)
 トランスバイオバンク (Nat Genet 2021)
 脂質異常症 (Nature 2021)
 統合失調症 (Nature 2022)
 2型糖尿病 (Nat Genet 2022)
 右心機能 (Nat Genet 2022)
 心筋梗塞 (Nat Med 2022)
 脳梗塞 (Nature 2022)
 身長 (Nature 2022)
 関節リウマチ (Nat Genet 2022)
 喫煙・飲酒 (Nature 2022)

レアバリエント解析

乳癌 (Nat Commun 2018)
 前立腺癌 (J Natl Cancer Inst 2019)

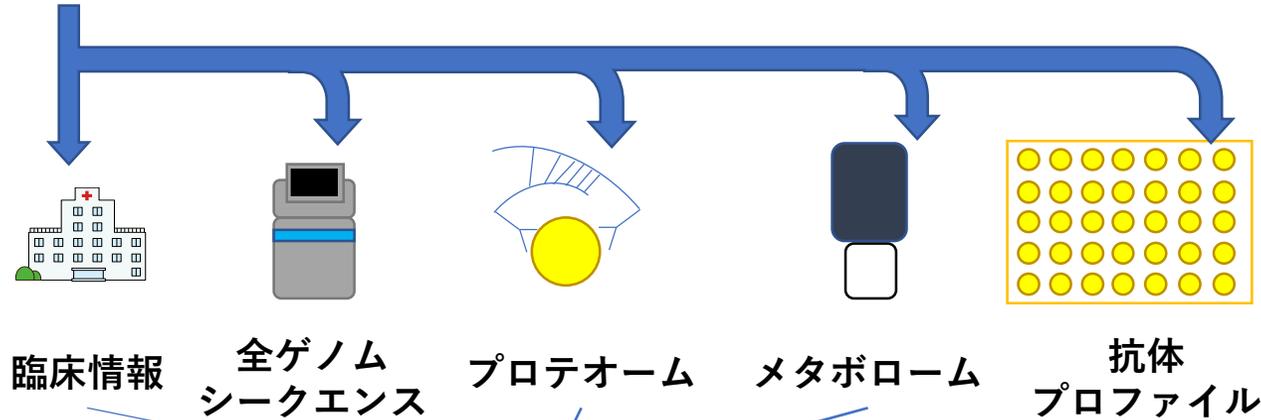
国内共同研究

脳梗塞 (Stroke 2017)
 脳梗塞 (Circulation 2019)
 膵臓癌 (Nat Commun 2020)
 クローン性造血 (Nat Med 2021)

BBJの展開：多層オミックスデータベース構築

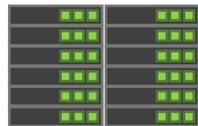
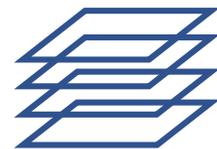


ワクチン開発のための世界トップレベル研究
開発拠点の形成事業（ゲノムサポート機関）



0.5~1万人レベルの**5層ゲノム・オミックス**
参照データセット*の構築

- 東大医科研スパコン SHIROKANEに保管し
研究者が共有しやすい環境を提供



外部資金および企業連携による
大規模ゲノム・オミックス解析から創薬、新規
病態解明へ

産学連携による大規模メタボローム解析の実施（最大65万検体）
データは今年度中より順次公開

Press Release
28 October 2021 at 3:00 p.m. (日本時間)

バイオバンク・ジャパンとナイチンゲールヘルスジャパン
大規模血清メタボローム解析の共同実施で
日本の個別化医療・疾患予防研究推進へ

日本国内で20万人以上の研究参加者の試料・情報を保有するバイオバンク・ジャパン（以下 BBJ）とナイチンゲールヘルスジャパン株式会社（ナイチンゲールヘルス公開株式会社（以下ナイチンゲール社：本社フィンランド）の日本支社、以下 NHJ）は、日本人の疾患リスクを明らかにし、個別化医療と疾患予防を目指す研究を実施することになりました。本共同研究では、2020年11月より、NHJの解析施設にて BBJ が保有する血清検体を用いたパイロット解析を行い、解析方法等の検証を終えています。現在は本解析を進めており、すでに1万件の解析を実施しています。

本共同研究では、BBJ から提供される最大 65 万の血清検体を対象に大規模メタボローム解析（代謝物質のすべて（メタボローム）を対象とした、代謝物の種類や濃度の網羅的な解析）を NHJ が実施します。NHJ で解析された血液のバイオマーカー情報が BBJ に提供され、様々な研究に活用される事で医学研究の発展につながることが期待されます。一度の解析で個々の血清検体について 250 種類のバイオマーカーが測定されます。この解析研究により、さまざまな疾患において、日本人の食習慣、生活習慣、そして遺伝的背景の影響が、世界の他の地域と比べて異なっているかどうかなど、これまでに明らかになっていなかった側面を解明できると考えられます。すでに、この研究成果により、NHJ がこれまでに欧米人でのデータを元に構築した疾患リスク予測方法が日本人でも当てはまることを明らかにしています。