

## 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題

### 中間評価報告書

|          |                                       |
|----------|---------------------------------------|
| 研究開発課題名  | 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発 |
| 代表機関名    | 国立国際医療研究センター                          |
| 研究開発代表者名 | 清水 孝雄                                 |
| 全研究開発期間  | 平成27年度～平成31年度（予定）                     |

#### 1. 研究開発成果

革新的創薬と治療効果の予測可能なバイオマーカーの探索は現代の医療の大きな課題である。本研究開発課題は、企業の持つ開発能力、創薬ノウハウと、アカデミアが持つ良質な臨床試料・情報や、医療・医学における経験知、さらに先進的なオミックス解析技術を繋げるAMED発の本格的な産学官共同研究プロジェクトであり、前向き臨床研究が中心である。疾患拠点と企業とのマッチングにより個別疾患解析戦略を立案し、解析拠点と共同して実行する一方、企業戦略の機密性に配慮しつつ、全体会議で科学的な情報交換と討論を行い、また、日本医療研究開発機構（AMED）からの基盤的予算も実績と必要に応じて機動的・弾力的に配分する仕組みを作り、成果の最大化を図っている。

疾患拠点1では、肺がん及び膵がんの腫瘍内浸潤リンパ球の解析及びオミックス解析を行う体制を構築し、予備的検討として、臨床試料の処理・保管・輸送方法の確定や免疫解析パネルの作製を行い、SOP（標準作業手順書）を策定した。これまでに、合計139例以上の外科切除標本（腫瘍と正常組織）を収集し、フローサイトメーターによる免疫解析やRNAシーケンスによる網羅的遺伝子発現解析を行い、統合データベースの構築、がんの免疫微小環境の分子基盤を明らかにするための検討を開始した。

疾患拠点2では、免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果を的確に予測できる非臨床評価システムの構築と、新規がん免疫賦活剤およびバイオマーカー同定を目指している。現在、臨床試料からがん細胞と免疫関連細胞を分画し、共培養することによって、細胞傷害活性を測定できることが示されつつある。前向き臨床研究については、がん種、患者数、試料の取り扱い手順、解析項目を決定し、人材の配置などの研究体制を構築した。

疾患拠点3では、大腸がん患者から摘出された組織を用いて、*in vitro*系としては3次元培養法により、*in vivo*系としては高度免疫不全マウスに組織片を直接移植することにより評価系の樹立を進め、企業から供与された候補物質の反応性評価を開始した。元のがん組織と*in vitro*/*in vivo*評価系に対法によるプロテオーム解析を行い、対象症例の絞込みに用いるバイオマーカー探索を進めている。

疾患拠点4では、気分障害や統合失調症に罹患した患者と健康成人の脳脊髄液と血液試料を当初の目標の年間150検体を上回るペースで収集できた。生物試料に付随して詳細な臨床情報

も得た。多層的オミックス解析を開始した。メタボローム解析では、精神疾患のバイオマーカー／治療標的分子として有望な分子を複数同定した。企業との共同研究により、向精神薬の候補化合物群の薬理作用について、ヒト・霊長類・げっ歯類・培養神経細胞を用いて検討し、向精神作用をもつことを支持する結果を得た。

疾患拠点5では、糖尿病腎症を中心とした慢性腎臓病について、詳細な病理組織所見を伴う生検腎組織のオミックス解析を中心とした探索的パネル（パネル1研究）と、糖尿病腎症の重症化に関連するバイオマーカー探索を目的とする前向きコホート（パネル2研究）を構築し、臨床試料、及び情報の収集を開始した。また、各種オミックス解析の実施に向けて、腎組織試料等を用いた予備的検討により解析プロトコルを確立し、血漿、尿メタボローム解析についてはパネル1研究試料の解析を開始した。

## 2. 総合評価

- ・優れている

### 【評価コメント】

（総括）

疾患領域により多少のばらつきはあるものの、概ね順調に研究が進捗しており、コンソーシアム全体が研究開発代表者のもとで統括されていることを確認できた。ただし、当初計画していた前向き臨床研究の実施に遅れが認められる疾患領域もあり、今後この点を加速する必要がある。この為にも疾患拠点と解析拠点がより有機的に協働し研究推進していくことが望まれる。また、事業終了時まで、終了後のデータおよび臨床検体の利用・管理方法を具体的に検討していただきたい。

（疾患1）〈がん領域1〉 腫瘍免疫システム

解析の体制は計画通り整備され、切除標本の収集も順調に進んでいる。構築したデータベースを解析し、がんのステージ、種類、部位別等の解析を進めていただき、前向き臨床研究を早く開始することが望まれる。

（疾患2）〈がん領域2〉 免疫療法剤

計画している ex vivo 免疫応答評価系の構築は新規性のある研究であり、高く評価できる。この評価系がヒト生体におけるがん微小環境を反映しているかどうかという点にも留意しながら研究を推進していただきたい。

（疾患3）〈がん領域3〉 微小環境抗がん剤

大腸がんのスフェロイド、オルガノイドなど3次元培養により樹立した細胞株やPDX系を用い、新規抗がん剤の探索を行う系を構築したことは評価できる。非臨床 POC の構築はこれからであり、前向き臨床研究を早く開始することが望まれる。

（疾患4）〈精神疾患領域〉治療標的分子

一部計画通り進行していない解析はあるが、オミックス解析をそれぞれの解析拠点で行うことで、研究が概ね順調に進められている。臨床試験に移行できる候補分子の同定に留意して研究を推進していただきたい。

（疾患5）〈慢性腎疾患領域〉糖尿病腎症疾患標的分子

糖尿病性腎症患者の腎組織を含めたオミックス解析をする重要な課題である。ただし、リクルート出来ている症例数が少なく、条件検討に留まる部分がみられるなど、計画通り進行していないところがあった。今後は、サンプル数を追加する等方策をとりつつ研究の一層の加速が望まれる。

以上