

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
事後評価報告書**

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	国立研究開発法人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～令和元年度

1. 研究開発成果

事後報告書（下 URL）参照

<https://www.amed.go.jp/content/000066004.pdf>

2. 総合評価

・ 優れている。

【評価コメント】

【総括】：

本プロジェクトにおいて、多様な目的を持つ幅広いメンバーからなる組織をよく統率し、産学官共同創薬研究の新しい枠組みを構築するために、産学官のギャップを埋め、成果を引き出したことは評価できる。このプロジェクトは5つの疾患領域で構成され、それぞれ質の高い多層的オミックスデータベースを構築した。さらに、その解析拠点において、ゲノム、プロテオーム、トランスクリトーム、メタボローム、特にエビゲノム解析拠点が成果の創出に貢献している。

今後、収集した臨床検体と構築された多層的オミックスデータベースについて、それらの管理方法、活用方法を検討するとともに、さらに今回の成果が多くの研究機関での創薬研究へ活用されていくことを目指して、データシェアリングを実現する方策についても検討を重ねて頂きたい。

【疾患1】：

本疾患領域では、肺がんと膵がんを対象に外科切除標本を用い、主に CAF など間質細胞と浸潤 TIL の解析を行った。結果、膵がんでは IL-6 を介する CAF の活性化ががん免疫抑制に繋がる可能性を示し、さらに IL-6R 抗体の効果を検証する医師主導治験の完了に到達したことは高く評価できる。

今後、本研究で得られた免疫環境の分子基盤に関する知見や医師主導治験の結果も踏まえて、新規治療法の開発につなげて頂きたい。

【疾患2】：

本疾患領域では、胃がんや卵巣がんの腹水を用いた多色 FCM やアレイ解析を行うと共に、*ex vivo* 免疫応答評価系の構築やニボルマブ投与患者の前向き臨床研究とオミックス解析を行った。結果、IFN γ 応答遺伝子群の高い症例でニボルマブの効果が期待できる可能性や、PD-1、TIGIT、TIM3 の抗体併用療法の重要性などを示唆したことは評価できる。

今後、腹水のオミックス解析が行われ、免疫チェックポイント阻害剤を用いた有効な治療法が示されることを強く望む。

【疾患 3】:

本疾患領域では、大腸がん手術検体を用いて、CAF との共培養を含む、オルガノイドやスフェロイドなど 3 次元培養系ならびに PDX 系評価系を構築し、Wnt シグナルのモジュレーターである薬剤候補分子 E7386 の有効性に関する POC を取得するためのオミックス解析を行った。さらに、臨床試験に向けたバイオマーカーを探索した。結果、がん細胞の CAF の応答性が E7386 の有効性と相関することなどを示唆したことは評価できる。

進行中である臨床試験の付随試験で取得する生検検体を用いたバイオマーカーの検証については、引き続き進めて頂きたい。

【疾患 4】:

本疾患領域では、統合失調症、気分障害など精神疾患患者の血液、脳脊髄液の多層的オミックス解析を行い、疾患の治療ターゲットや診断に有用なバイオマーカーを同定することを目的として研究を進めた。疾患との関連が示唆されるメタボローム解析の結果を得たことや、エクソソーム中の miRNA の変動などを明らかにしたことは評価できる。特に、エピゲノム解析では生殖細胞系列でリスク遺伝子と考えられていた幾つかの遺伝子で DNA メチル化に異常が見られること、また、血液試料でマーカー遺伝子の CpG 領域での DNA メチル化に異常が見られることなどを明らかにしたことは新規性のある成果として高く評価できる。

ただし、研究成果である化合物 A のヒトへの臨床試験(First in Human)が海外で実施されることになったのは非常に残念である。

【疾患 5】:

本疾患領域では、糖尿病性腎症 (DMN) の早期診断、治療法の確立を目指し、困難が予想される生体腎生検組織やパラフィン切片、尿を用いたオミックス解析を行った。メタボローム解析である種の代謝物濃度の変動が DMN の病態の鑑別や予後予測に利用できる可能性を示唆したことは評価できる。

今後、取得されたオミックス解析データをさらに精査し、病態解明や早期診断法、創薬標的の同定などへの活用を進めて頂きたい。

以上