

日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 (患者層別化マーカー探索技術の開発) 事後報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究
(英語) Feasibility study of technology platform for innovative drug discovery,
enabled by the identification of subclinical disease markers

研究開発実施期間: 令和元年10月30日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 夏目徹
(英語) Tohru Natsume

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 首席研究員
(英語) Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced
Industrial Science and Technology, Prime Senior Researcher

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

高度高齢化社会の進行に伴い、国内の認知症患者は軽度認知障害(MCI)も含めると800万人以上にのぼり、認知症などの中枢神経系疾患に関する精密医療や創薬の実現は、増加する介護費用等を抑制するため喫緊の課題となっているが、現状根本的な治療薬は存在しない。中枢神経系疾患に関する治療法の開発が遅れている原因の一つとして、中枢神経系疾患は症状が出てからでは治療が困難であるため、病気の前段階での診断、治療を行う必要があるが、その診断が困難であるということが挙げられる。近年、この問題を解決するために血液など、簡易、低侵襲で得られる生体試料に含まれるタンパク質や脂質、低分子代謝物な多数の分子種に対する定量解析(マルチオミクス解析)によって中枢神経系疾患に関わる病気の前段階を表す潜在疾患マーカーを取得し、分子的な患者層別化を試みた研究が多くなされているものの、医療現場で日常的に使われている成功例はあまりない。その真因のひとつは、データの質が個人の手技と経験に大きく依存しており再現性が乏しいことである。一般のマルチオミクス解析では、測定データ取得のための血液や尿、組織などの臨床検体の前処理サンプルの調製を行い、測定装置でのデータ取得が行われるが、前処理サンプルの調製が人の手で行われるため、サンプル調製の精度が技術者の熟練度に依存してお

り、技術者の個人差、人為的エラー、同じ技術者での日間差などにより得られる測定データ再現性が乏しく結果的に有用な潜在疾患マーカーの取得や利用が妨げられるという問題が起きている。こうした状況を打破し、優れたマーカーや解析手法を広く臨床拠点や製薬研究の現場に普及させるためには、ロボットによるサンプル調製の自動化とオミクス分析の高度化を組み合わせ、再現性の高い高品質実験データを産出する技術基盤が必須である。そして、得られる高品質実験データを用い、AI 技術によるデータ統合解析を行うことで、創薬の起点となる情報を見出し、医療現場で利用可能な潜在疾患マーカーセットの創出、患者層別化を行うことができると期待できる。さらに、高品質実験データを用いることで、病態の詳細な記述が可能となり、疾患進行の原因や原因経路についてのモデル構築による創薬ターゲットの創出にもつながり、ひいては、診断からの早期治療につながると期待できる。

上記のような現状の問題点を踏まえ、本プロジェクトでは、ロボティクス技術を用いて測定された血中の様々な分子種の高品質のオミクスデータに加え、MRI 画像やデジタルデバイスから得られる情報などのマルチモーダルなデータを包括的に取得し、AI 技術によりデータの統合解析を行う基盤技術を確立すること、そして、この基盤技術を用い潜在疾患マーカーを定量指標とした潜在患者群の層別化を可能とし、創薬の起点となりうる知識・情報を生み出し利用することを基本構想としている。本フイージビリティ研究 (FS) の目的は、上記の基本構想の実現性を示すことである。

本 FS では、まず、潜在疾患マーカー同定のための基盤技術として、高性能の汎用ヒト型ロボットを用いたサンプル調製自動化技術を用い、国内に先駆けて行った Proximity Extension Assay (PEA) 法によるプロテオミクス解析技術や大規模リポドミクス解析技術への利用有用性を検証し、汎用ヒト型ロボットを用いることにより熟練した技術者と同等かそれ以上の制度でのサンプル調製が可能であることを示すとともに、大規模な網羅的メタボローム解析技術、AI によるマルチオミクス解析技術、MRI 画像の AI 解析による MCI 層別化技術、データの共有における PLR(Personal Life Repository) といった基盤技術を一貫通貫で利用できる体制を確立した。次に、アルツハイマー病に至る軽度認知障害 (MCI) 状態を標的とし、患者層別化及び潜在疾患マーカー同定における本基盤技術の有効性を検証した。患者層別化及び潜在疾患マーカー同定には、解析サンプルの品質も非常に重要であるため、国立長寿医療研究センター (NCGG) との連携を強化し、健常人、アルツハイマー病 (AD) への進行性 MCI 患者、非進行性 MCI 患者の層別化を解析できる信頼性の高い血漿バイオバンクサンプル (計 352 検体) を入手することに成功した。そして、本 FS で構築された測定基盤技術を用い、これらのバイオバンクサンプルに対し、共通のクオリティーコントロールサンプルによる徹底した精度管理の下、プロテオーム解析、リポドーム解析、メタボローム解析という 3 種類の主要な血中分子種についてのマルチオミクス解析を行った。その結果、健常者群と AD に進行する MCI 患者群等での群間比較において、優位な差をもつ複数の分子種を取得することに成功した。それらの分子種の中には、認知症との関連が報告されているものが含まれており、我々の測定技術の確からしさが示せたことに加え、今まで認知症との関連は報告されておらず、新規の潜在疾患マーカー候補と期待できるものとして、少なくとも 3 種類の分子を同定することに成功した (特許出願中)。また、得られたデータとこれまでの知見を合わせることで、アルツハイマー型認知症の病態メカニズムの仮説構築にも成功しており、今後の創薬ターゲットの創出につながると期待できる。このように、本 FS におけるマルチオミクス解析では、新規の潜在疾患マーカー候補を発見することができたが、これは、個別のオミクスデータそれぞ

れに再現性の高い高品質実験データを産出できていることが大きな要因である。また、高品質実験データは、創薬の起点となりうる情報を生み出す AI 技術による統合的データ解析にも欠かせない。そこで、この高品質のマルチオミクスのデータを用い、AI 技術によるデータの統合解析を行い、患者層別化のための計算モデルの構築が可能かどうか検証を行った。その結果、構築されたモデルは、非常に高い判別精度で健常者と MCI 患者との判別を行うことができ、本プロジェクトの基盤技術が患者層別化においても有効であることが明らかとなり、本プロジェクトのフィービリティを十分に実証できたものと考えられる。認知症を含む中枢神経疾患に対する血液を用いた患者層別化、創薬標的の探索は、世界的にも競争の激しい分野でもある。そのような状況の中、上述のような成果が得られたことは、①信頼性の高いバイオバンクサンプルの活用、②ロボティクス、オミクス解析の高度化による高精度データ産出システムの構築とマルチモーダルな解析への挑戦、③高精度オミクスデータを用いた AI 技術の患者層別化への有用性の実証、という本プロジェクトの持つ優位性によるものであり、本プロジェクトの基本構想の実現性を十分に示す結果と考えられる。

今後は、得られたマーカー候補分子について他サンプルでの検証を行い、マーカーとしての有用性を実証すること、さらに、本プロジェクトで得られたマーカー候補分子の周辺分子についての解析データを蓄積することにより病態のメカニズムを解明し、創薬ターゲットの創出に向けて研究を進めることが重要な課題である。また、本マルチオミクスデータによる MCI 患者群における非進行性、進行性 MCI 患者の判別は、健常者と MCI 患者との判別と比べると、その判別精度は低い。これは、MCI 患者群がヘテロな集団であることを反映してると考えられ、MCI 患者群の高い精度での層別化も今後解決すべき、重要な課題である。これに対しては、ゲノムデータ、MRI データ、デジタルデバイスデータ、臨床データ等も考慮したマルチモーダルなデータの AI 解析を行うことで、MCI 患者群の高精度での層別化が行えると期待できる。本プロジェクトのマルチモーダルなデータと AI 解析を組み合わせた患者層別化へのアプローチは、汎用性の高いものである。この汎用性の高さを活用し、これら技術を他の疾患においても実証していくことも、実用化に向けた重要なプロセスであると考えられる。

The realization of precision medicine and drug discovery for central nervous system diseases such as dementia is an urgent issue for controlling the increasing cost of long-term care. However, there is currently no widely used therapeutic drug treatment. One cause of the delay in the development of treatments for central nervous system diseases is the difficulty of treating central nervous system diseases after the onset of symptoms, making it necessary to diagnose and treat individuals at the pre-illness stage of the disease. However, it is difficult to make diagnoses at the pre-illness stage. In recent years, to address this problem, researchers have investigated a latent disease marker that represents the pre-illness stage of several diseases related to the central nervous system using quantitative analysis of a large number of molecular species (multiomics analysis) contained in biological samples obtained with minimally invasive specimens, such as blood. Although many studies have been conducted to stratify patients, there are few successful cases in which this method has been used on a daily basis in the medical field. An important limitation of this approach is that the reproducibility of obtained data is poor because the pretreatment of the clinical sample is performed manually. As a result, the acquisition of useful latent disease markers is hindered. The basic concept of the current project is to build an

artificial intelligence (AI)-based data analysis platform to integrate high-quality omics data obtained using robotics technology and multimodal data obtained using magnetic resonance imaging and digital devices, to enable stratification of the potential patient group to generate and ultimately utilize knowledge and information that contribute to drug discovery. The purpose of this feasibility study (FS) is to test the feasibility of the basic concept described above. In this FS, we first established a system that allows us to use the following basic technologies simultaneously: 1. High-purpose humanoid robot that can prepare samples with the same accuracy as a skilled technician; 2. Latest omics analysis technology; 3. Multiomics analysis technology using AI; 4. Mild cognitive impairment (MCI) stratification by AI analysis of magnetic resonance images; and 5. PLR (Personal Life Repository) for data sharing. Next, we targeted MCI conditions leading to Alzheimer's disease and performed multiomics analysis using 352 samples (plasma samples including healthy individuals, patients with progressive MCI to Alzheimer's disease, and patients with non-progressive MCI) obtained from the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG) Biobank. As a result, we succeeded in obtaining multiple molecular species with statistically significant differences in a comparison between the healthy subject group and the MCI patient group that progresses to AD. Some of these molecular species are reported to be associated with dementia, demonstrating the effectiveness of our measurement technologies. Furthermore, we successfully identified at least three molecules that we expect to operate as new potential disease marker candidates (patent pending). Furthermore, we conducted an integrated analysis of these high-quality multiomics data using AI technology to verify whether it is possible to construct a computational model for patient stratification. The results revealed that the constructed model can discriminate between healthy subjects and MCI patients with extremely high discrimination accuracy. These results are considered to demonstrate the feasibility of the basic concept of this project. In future, we will verify the obtained marker candidate molecules with other samples to confirm their usefulness as markers, and accumulate analytical data on the peripheral molecules of the marker candidate molecules obtained in this project for pathological conditions. It will be important for future studies to elucidate the mechanisms involved, and move toward the creation of drug discovery targets.