

バイオバンク動向（主にアジア）、 ゲノム関連研究／ゲノム創薬の潮流

2024年12月20日

JST研究開発戦略センター
ライフサイエンス・臨床医学ユニット
辻 真博



目次

0 1. 【俯瞰図】 ゲノム研究と医療応用

0 2. アジア地域の主なバイオバンクの動向

【中国】 中国嘉道理生物銀行 (China Kadoorie Biobank)

【台湾】 台湾人體生物資料庫 (Taiwan Biobank)

【シンガポール】 PRECISE-SG100K

【韓国】 National Biobank of Korea

0 3. 世界の主なバイオバンクの論文動向

0 4. 世界の産業界の動向 (バイオバンク関連)

0 5. 国内の研究事例 (ゲノム関連研究)

0 6. ゲノム創薬と創薬モダリティの動向

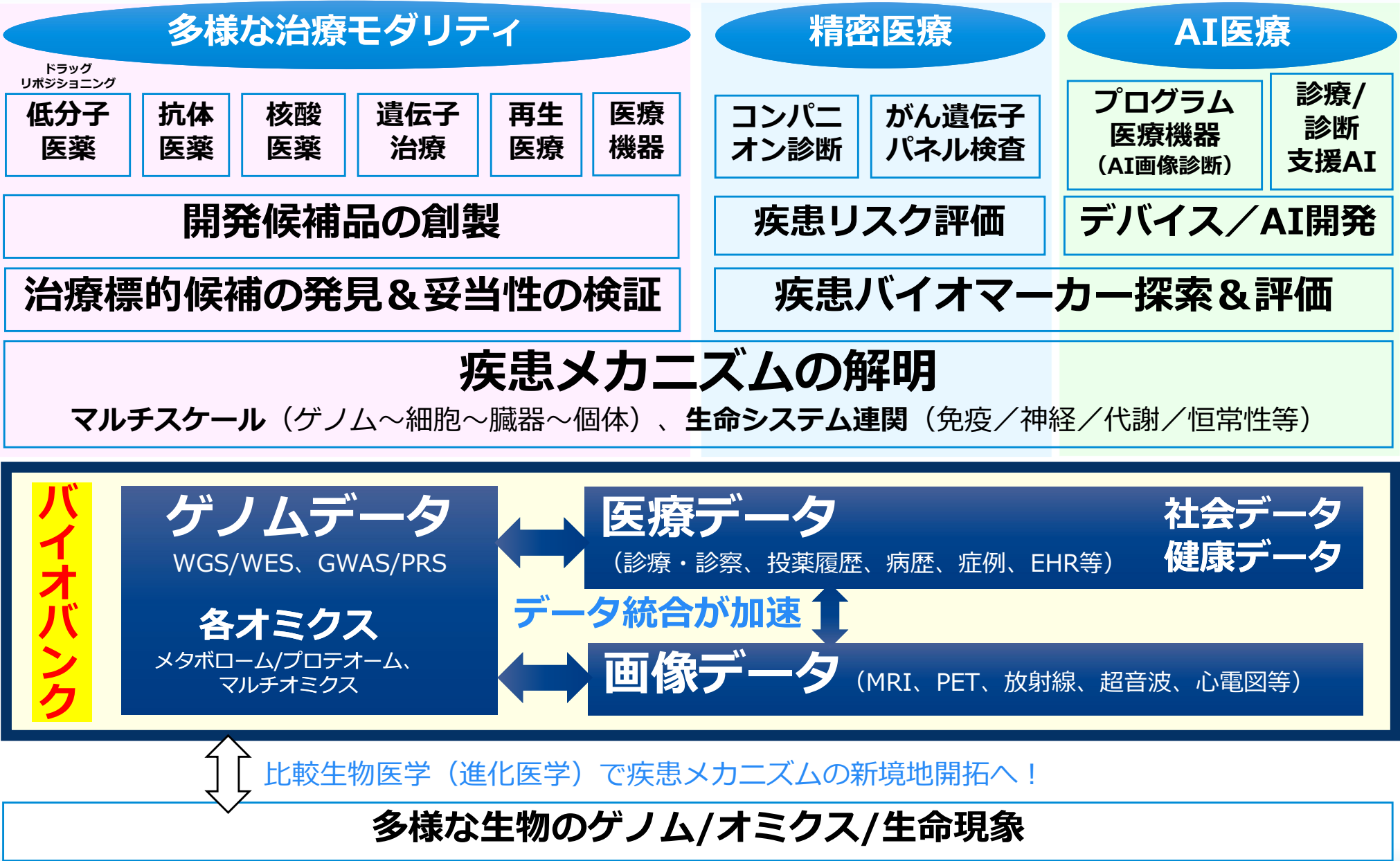
0 7. まとめ

【俯瞰図】ゲノム研究と医療応用

医療
応用

医学

基礎・基盤

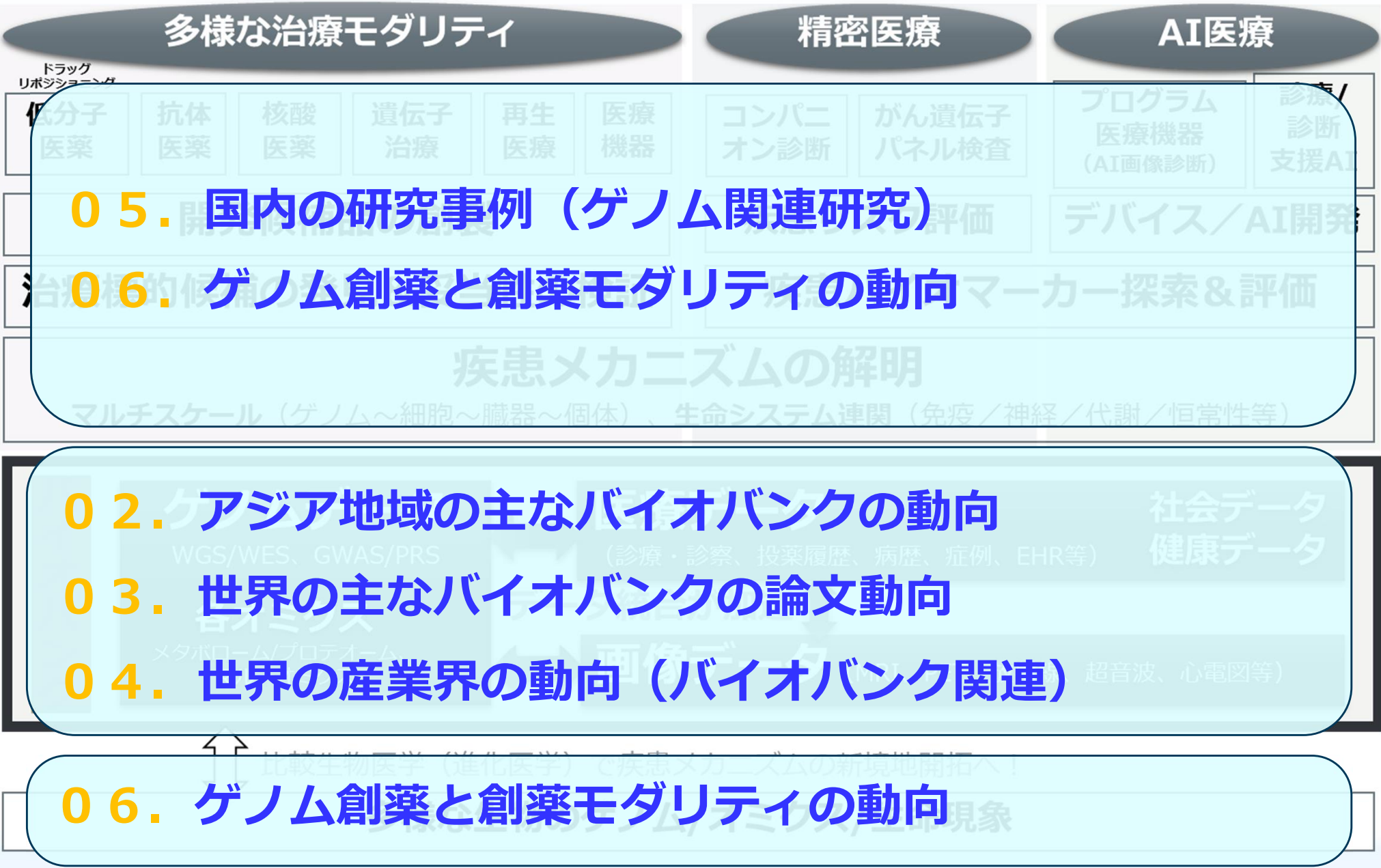


【俯瞰図】ゲノム研究と医療応用

医療
応用

医学

基礎・基盤



【中国】中国嘉道理生物銀行（China Kadoorie Biobank） [1/2]

✓ 中国とイギリスが連携し設立・運営、中国最大の大規模長期追跡コホート／バイオバンク

項目	概要
①規模	512,000人 （2004年～2008年にリクルート、30歳～79歳）
②推進体制	✓ 北京大学とOxford大学が中核的な位置付け ✓ 中国の5つの都市、5つの農村地区に地域センターを設置しコホート運営 ✓ 中国／英国の複数の研究機関がパートナーとして設定 ➢ Oxford大学Nuffield人口保健学部 ➢ 北京大学健康科学センター、中国医学科学院、中国疾病予防管理センター、中国国立心血管疾患センター
③調査方法	✓ ベースライン調査[2004-2008] → アンケート、血液サンプル、身体機能データなど ✓ 第1回追跡[2008]：19,802人 → 再度ベースライン調査 ✓ 第2回追跡[2013-2014]：20,591人 → アンケート、尿サンプル、超音波、骨密度、血中脂質など ✓ 第3回追跡[2020-2021]：20,587人 → アンケート、唾液／糞便／尿サンプル、活動量計(7日間)、網膜画像、骨密度、超音波[肝臓／頸動脈]、血中の各種マーカー、心電図など ✓ 約2万人が2回以上の調査に参加、約1万人が全ての調査に参加
④試料・データ	a. アンケート（食習慣、飲酒、喫煙、運動、睡眠、メンタルヘルス、生殖歴、投薬履歴、病歴など） b. 生体サンプル（血液：全員、尿：第2回/3回調査時、唾液／糞便：第3回調査時） c. 身体機能データ（身体計測、血圧、心拍数、生体インピーダンス、肺機能、呼気一酸化炭素、血糖値） d. 血液マーカー ← 2023年5月公開 ➢ 20,000件[生化学データ17項目] ➢ 7,300件[NMR, 225代謝物] ➢ 400件[MS, 1,200代謝物] ➢ 1,400件[プロテオーム, 92項目] e. 遺伝データ（※Affymetrix Axiomアレイ） ※Affymetrix Axiom Arrayで10万人以上を解析 ● UK Biobankのアレイを漢民族用にカスタム ● 803,030変異を分析する804,496プローブセット（うち340,562はUK Biobankのアレイと共通） ✓ 国民ID番号で死因データ、疾患レジストリ（脳卒中／虚血性心疾患／がん／糖尿病）、健康保険システムと連結し追跡調査、参加者の2%は健康保険非加入でありスタッフが往訪し調査 ✓ 独占利用期間が設定：①CKB関係者[英/中] → ②中国国内の研究者 → ③世界中の研究者

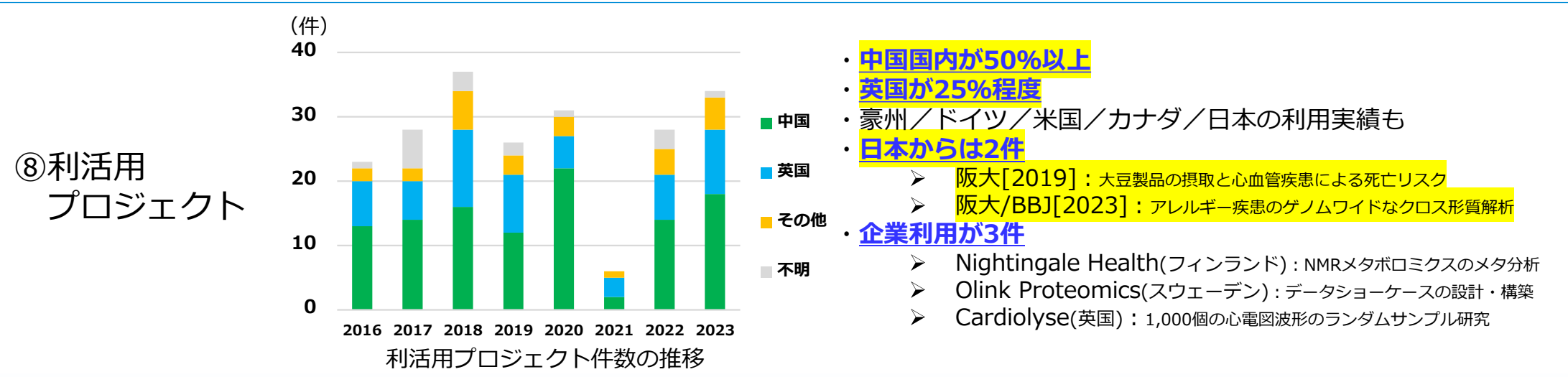


Cell Genom(2023)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10435379/>

【中国】中国嘉道理生物銀行（China Kadoorie Biobank） [2/2]

✓ 中国国内（&イギリス関係者）の利活用が中心、日本からの利用実績も見られる

項目	概要
⑤企業との提携	✓ 今後、官民パートナーシップで512,000人の全ゲノム解析が計画？[Cell Genom(2023)]
⑥国外利用	✓ <u>2015年にデータアクセスが可能</u>に（サンプル量が少ないため、データの利活用が中心） ✓ 研究提案をCKB研究管理委員会が審査 ➢ 中国／香港の研究者は北京大と契約（アクセス料は無し） ➢ 国外の研究者はOxford大とアクセス契約を締結し使用可能（2,500 £ /データセット？） ✓ <u>海外からの遺伝子データ利用は制限されており、CKB研究者との共同研究が前提</u>、利用にあたってのハードルを下げるためのクラウドシステムを開発中
⑦資金源	✓ 発足時のベースライン調査と2回目の調査：<u>Kadoorie財団（香港）</u> ✓ 長期追跡調査 →<u>英国側（Wellcome、UKRI、Cancer Research UK、British Health Foundation）</u> →<u>中国側（国家自然科学基金、中華人民共和国科学技術部）</u>



【台湾】台湾人體生物資料庫（Taiwan Biobank） [1/2]

✓ 台湾最大の大規模長期追跡コホート／バイオバンク

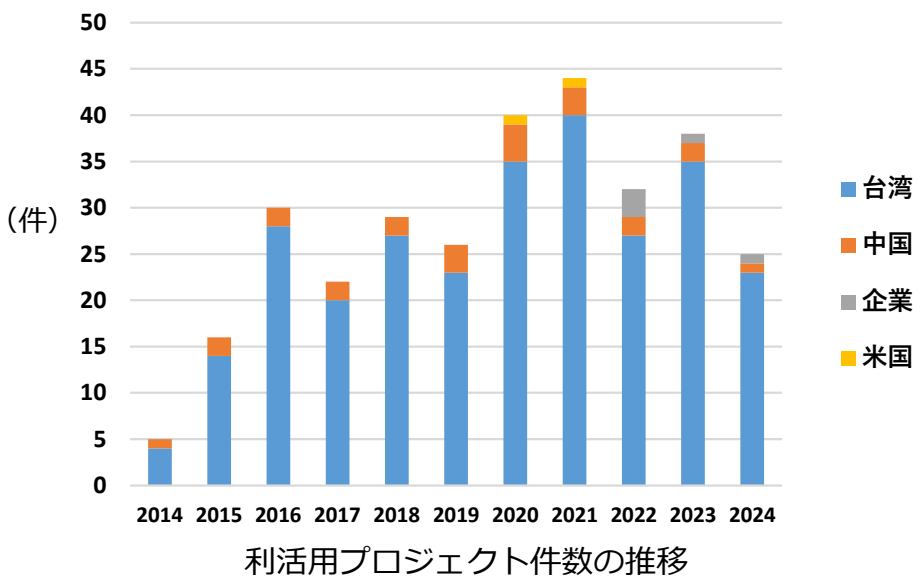
項目	概要
①規模	203,032人 （30歳～70歳、男性36.6％／女性63.4％） ✓ 2012年設立 、台湾最大のバイオバンク ✓ 現在、生活習慣病などの患者も含まれる（高血圧、脂質異常症、痛風、アレルギーなど）
②推進体制	✓ 台湾・中央研究院 のBiomedical Translation Research Centerの中核PJの1つとして推進 ✓ バイオバンク設立にあたって、関連する法整備も併せて実施 された ➢ 2010年：人體生物資料庫管理條例（Human Biobank Management Act）
③調査方法	✓ 第1回追跡 完了：75,308人 ←随時実施中？ ✓ 第2回追跡 完了：7,338人 ←随時実施中？
④試料・データ	a. アンケート、身体検査、血液・尿検査結果[利用料：2,000 \$] b. 遺伝子型 ：約150,000人 c. 全ゲノム ：約2,000人 d. DNAメチル化データ ：約2,400人[利用料：500 \$] e. 尿中分子 ：約1,800人[利用料：500 \$] f. 血漿メタボローム ：約3,000人[利用料：500 \$] g. 画像データ （超音波[甲状腺/頸動脈/腹部]、心電図、DXAスキャン）：約26,000人[利用料：2,000 \$] h. 国民健康保険データ[投薬／治療／病歴など] と連動した分析も可能（ 台湾国内限定 、利用申請の承認が必要）
⑤企業との提携	✓ 公開情報では 見受けられない
⑥国外利用	✓ 海外からのアクセスは制限 、2025年にはアクセス環境を整えて緩和したい？ ✓ 国内研究者は、申請の上で有料でデータにアクセス可能（手数料600 \$）
⑦資金源	✓ 不明（公的資金と思われる）

【台湾】台湾人體生物資料庫（Taiwan Biobank） [2/2]

✓ 台湾国内での利活用が中心、国内新興企業による利用実績も複数見受けられる

項目	概要
----	----

⑧利活用プロジェクト



- ✓ 利活用プロジェクト数は、年間30件前後
- ✓ 台湾国内のアカデミア利用が中心、中国や米国の利用実績もある

- ✓ 台湾国内の新興企業による利用実績も複数見られる
 - 浩峰生物科技股彬有限公司（1999設立、天然物創薬など）
→2022年採択「尿中サイトカイン／代謝産物DB構築」
 - 先見基因科技股彬有限公司（2014設立、遺伝子検査・化粧品評価など）
→2022年採択「台湾人の外見予測モデル構築（2022年）」
 - 鋭準生醫股份有限公司（2020設立、血液マーカー・がん診断）
→2023年採択「血液による早期＆複数種のがんスクリーニング」
 - 新穎生醫股份有限公司（2014設立、早期診断マーカー）
→2022年採択「腎臓病の進行に関連するバイオマーカー研究」
→2023年採択「血中のがんバイオマーカー研究」

【韓国】 National Biobank of Korea[1/2]

✓ 韓国最大のバイオバンクネットワーク（複数の拠点で構成）	
項目	概要
①規模	453,256人（2022年12月31日時点）、 a. 韓国ゲノム疫学研究（KoGES）：211,569人（2022年5月時点） →2001～2013年にベースライン調査、6つの前向きコホートで構成されるコンソーシアム b. 韓国国民健康栄養調査（KNHANES）：104,578人 c. 感染症関連プロジェクト：48,131人 d. その他34プロジェクト：53,830人
②推進体制	✓ 韓国疾病管理庁(KDCA)傘下の韓国国立衛生研究院(KNIH)バイオバンク部門が運営 ✓ 現在第4期が進行中 ➢ 第1期[2008-2012]：50万人のヒト疾患バイオリソース確保（NBK、地域バイオバンク） ➢ 第2期[2013-2015]：特定疾患等のサンプル収集基盤構築 ➢ 第3期[2016-2020]：精密医療に資するバンクを運営（アルツハイマー病、腎臓） ➢ 第4期[2021-2025]：バイオバンク強化（ネットワーク再編[※]、人材育成、教育など） [※]Korean Biobank Network(KBN) A) National Biobank of Korea B) 協働サブネットワーク[10機関, 特定疾患]：カトリック大[血液疾患等]、慶北国立大[炎症性腸疾患]、ソウル国立大[腎疾患]、ソウル国立大学歯科病院[口腔疾患]、アサンメディカルセンター[複数のがん]、スンチュンヒャン大[呼吸器疾患]、亜洲大[肝疾患]、仁済大[女性疾患]、忠北国立大[複数のがん]、全南国立大[複数のがん] C) Biobank Innovation Consortium：国立がんセンター[がん]、BICWALZS[亜洲大等、認知症等慢性脳血管疾患]
③調査方法	✓ 2010年代にKoGESは2年ごとに追跡調査されていた模様、それ以外は不明
④試料・データ	✓ 血液、尿サンプル ✓ アンケート調査結果 ✓ 血液検査結果 ✓ 遺伝子型：72,298人（KoreanChip） ✓ 全ゲノム：2,500人程度？？？ ✓ 脳組織：94件（2019年時点）サムスンメディカルセンター、ソウル国立大、釜山国立大、明智病院で収集

【韓国】 National Biobank of Korea[2/2]

✓ 国内研究者の利用が多い印象、Korean Genome Projectという大型計画も見られる

項目	概要
⑤企業との連携	✓ 不明
⑥国外利用	✓ 国内研究者の利用が前提となっている
⑦資金源	✓ 恐らく政府資金でのみ運営
⑧利活用 プロジェクト	✓ 不明

参考：「[Korean Genome Project](#)」・・・全ての韓国人の全ゲノム解析を目指す（下表）

成果発表年	プロジェクト名	成果概要
2020年	Korea1K	1,094人 の全ゲノム公開
2021年	蔚山1万人ゲノムプロジェクト	1万44人 の全ゲノム解析完了 (2015年開始で180億ウォン投入)
2024年	Korea4K	4,157人 の全ゲノム公開
・ 将来的には全ての韓国人（5,000万人）のゲノム解析を目指している ・ ただし、当初の予定よりも大幅に遅れている模様 2025年：10万人？ 2030年：100万人？ 2040年：5,000万人？		

【シンガポール】PRECISE-SG100K [1/2]

✓ precision medicineの推進のために設立された、大規模コホート／バイオバンク

項目	概要
①規模	✓ シンガポールの国家戦略“National Precision Medicine(NPM)”の一環 ✓ [2017-2021]NPMフェーズ1「SG10K_Health」：1万人の全ゲノム解析（HELIOS） ✓ [2022-現在]NPMフェーズ2「PRECISE-SG100K」：10万人規模のゲノム解析 ➢ 現在79,000人以上リクルート、21歳～84歳、2024年10月に10万人達成目標 ➢ Chinese 60%/Malay系 20%/Indian系 60% ✓ [準備中(2025?-)]NPMフェーズ3：約50万人（シンガポール人口10%のゲノム解析）
②推進体制	✓ NPMフェーズ2の推進のためにPRECISE(Precision Health Research, Singapore)が設立 ✓ シンガポール国内の関係機関と連携し推進 ➢ 南洋理工大学（NTU）のHealth for Life in Singapore（HELIOS）コホート ➢ A*STAR傘下のゲノム研究所 ➢ NovogeneAIT Genomics社（オミクス解析関連企業、2017年設立） などと連携
③調査方法	✓ ベースライン調査、長期追跡予定
④試料・データ	a. 血液、尿、糞便サンプル b. アンケート結果 c. 身体データ（身体測定、肺機能、血圧、心電図、活動量など） d. 画像データ（DXAスキャン、OCT/OCTA、超音波など） e. 生化学データ f. 全ゲノムデータ←今のところ41,000人分完了 g. 臨床データ（TRUSTプラットフォーム(※)と連動） (※) 保健省／政府技術庁／スマート国家デジタル政府オフィス(SNGDO)／Synapxe社が共同開発した健康医療データの官民利活用を促進する公的プラットフォーム □ 社会データ：住居、収入、教育、雇用など □ 疾患レジストリ：腎臓、がん、脳卒中、急性心筋梗塞 □ 臨床データ：診断、臨床検査、放射線検査、投薬、手術／処置、医療費など

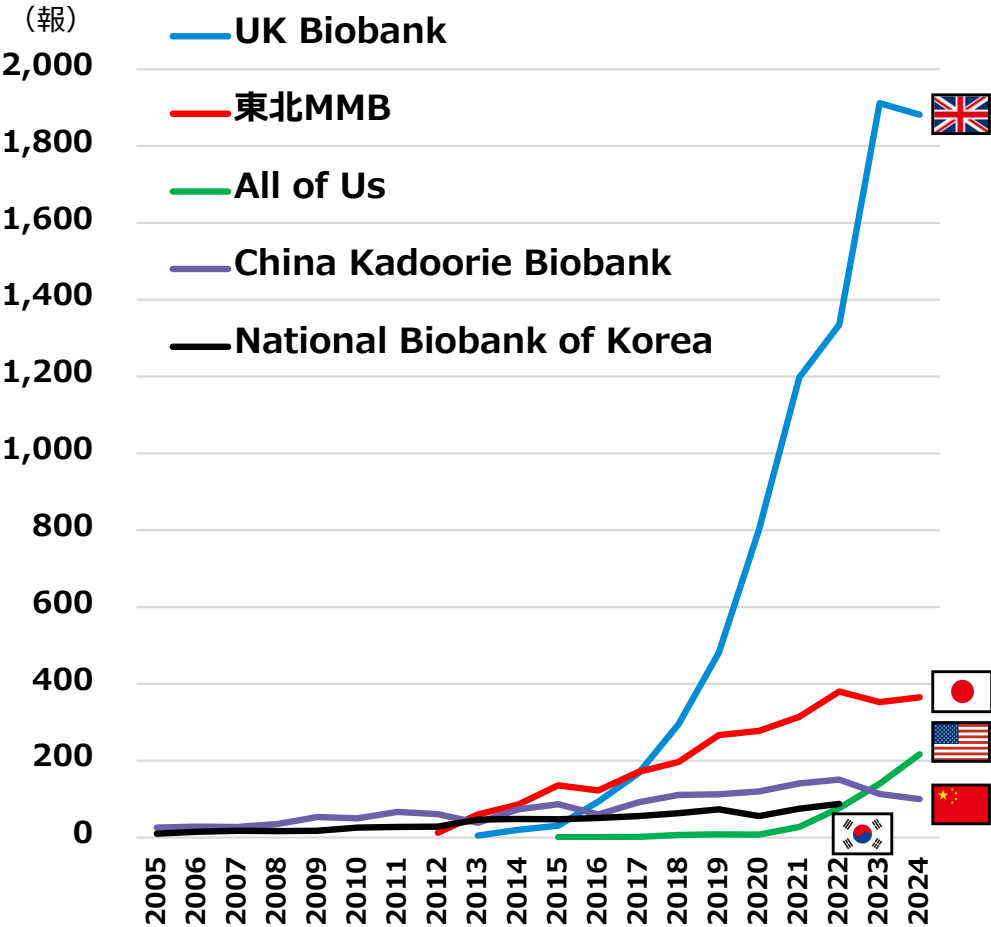
【シンガポール】PRECISE-SG100K [2/2]

✓ 国内の利活用プロジェクトが複数開始、企業とのパートナーシップも見られる

項目	概要
⑤企業との提携	✓ 2023年10月に、Boehringer Ingelheim社とパートナーシップ開始
⑥国外利用	✓ 利用可否は不明（利用実績は見当たらない）
⑦資金源	✓ シンガポールの公的資金 ➢ シンガポール国立研究財団 ➢ シンガポール保健省
⑧利活用プロジェクト	✓ 2021年7月の公募で5件のClinical Implementation Pilotsが採択 （各プロジェクトは150万\$／2年間、合計1,500人以上の患者をリクルート） A) 乳がんスクリーニング、乳がんリスクに基づく乳がん検診の最適化へ B) 遺伝性／家族性がん（乳がん／大腸がんの層別化と費用対効果） C) 家族性高コレステロール血症患者の探索 D) 原発性糸球体疾患の遺伝子検査による医療提供の最適化を検証 E) 先制的ファーマコゲノミクス（遺伝子パネル検査、脳卒中/がん/うつ病治療最適化） ✓ 2023年11月の公募で8件のFlagship Project（下記）と28件のDriver Projectが採択 a. メンタルヘルスにおける疫学的リスクとゲノム関連リスク b. メンデル遺伝病の変異解析、構造変異と短鎖反復配列 c. 脂肪／筋肉量と心代謝疾患のメンデルランダム化分析、リスク遺伝子の機能検証 d. HLA参照パネル構築、自己免疫疾患・薬理ゲノムとHLAアレル解析 e. CKDのリスク因子解析（ゲノム／臨床／社会行動）、リスク評価手法の開発 f. 神経変性疾患におけるタンDEMリピート変異の寄与 g. ファーマコゲノミクス（臨床データとゲノムを統合、医薬品関連遺伝子群を評価） h. クローン性造血と遺伝子変異

世界の主なバイオバンクの論文数推移

✓ **UK Biobankの論文数が急増**（海外研究者の利活用）、日本はどこまで海外に開放すべきか？



◆ **UK Biobankの論文数が著しく増加**

◆ All of Us、東北MMBも増加傾向

◆ China Kadoorie Biobankは微減

注) 各バンクHP掲載の論文リストを集計、
掲載基準が異なる可能性もある

- ✓ 各バイオバンクのHPに2024年12月4日にアクセスし、論文数の情報を入手
- ✓ 東北MMBについては、「東北MMBの論文数」と「外部研究者のバンク利活用論文リスト」が別々に公開されていたため合算した

産業界の動向（主なバイオバンクを軸に整理）[1/2]

✓ UK Biobankは、政府資金をベースに、産業界のリソースも投入され基盤整備が加速

①UK Biobank

- 2017年**：Regeneron/GSKとの官民パートナーシップで**50万人のexomes解析**を開始（2022年完了）
→2018年：UK Biobank Exome Sequencing Consortium設立、AbbVie/Alnylam/AZ/Biogen/BMS/Pfizer/武田が参画し解析完了を前倒し
→データ公開前に独占使用期間が設定
- 2019年**：官民パートナーシップで**50万人の全ゲノム解析**を開始（2023年完了）
→Amgen/AZ/GSK/J&JおよびWellcome/UKRIが資金提供、deCODE社/Sanger研が解析実施
→データ公開前に独占使用期間が設定
- 2020年**：13社の製薬企業の共同研究で**5.4万人のプロテオーム解析**[Olink Explore 3072 PEA]を開始（2023年完了）
→Alnylam/Amgen/AZ/Biogen/BMS/Calico/Genentech/GSK/Janssen/Novo/Pfizer/Regeneron/武田
→データ公開前に独占使用期間が設定
- 2023年**：官民の資金提供で**6万人の画像データの再取得**[MRI、DEXA、超音波]を開始
→Calico/Chan Zuckerberg InitiativeおよびMRCが資金提供
- 2023年**：Eric Schmidt氏[元Google]とKen Griffin氏[Citadel社]が**1,600万 £ を寄付、政府も同額を寄付**
- 2024年7月**：AWSが**約800万 £ 相当を寄付**（クラウドコンピューティングクレジット&AWSのAIサービス）
英国政府も同額を寄付 ←UK Biobankが寄付額累計5,000万 £ 達成
- 2024年11月**：NHS England、UK Biobank、Genomics England、Oxford Nanoporeのパートナーシップを形成
パンデミックのリアルタイム監視システム構築を目指す
→UK BiobankとOxford Nanoporeが連携し**5万人のエピゲノム解析**を開始
- 2026年（予定）**：1億2,760万 £ のUKRI資金でManchester Science Parkへ移転完了、インフラの大幅強化も

産業界の動向（主なバイオバンクを軸に整理）[2/2]

- ✓ FinnGenでは公的資金で構築したバイオバンクのサンプルを製薬企業の資金を軸に解析
- ✓ 23andMeの苦境（ゲノムビジネスの難しさ）

② FinnGen

フィンランドの公的バイオバンクネットワーク（FNBB）で収集した50万人規模のサンプルを解析する官民プロジェクト

FNBBの8つのバイオバンク

1. THL（全国規模、25万人）
2. Arctic（2020-、オウル大）
3. Auria（2012-、複数病院、150万サンプル）
4. Helsinki（ヘルシンキ大(病院)、12万人）
5. Eastern Finland（4病院）
6. Central Finland（2018-、病院など）
7. Borealis（5病院など、200万サンプル）
8. Tampere（複数の大学病院）

2017年：ヘルシンキ大を中核とした産官学パートナーシップでFinnGen1が開始、AbbVie/AZ/Biogen/Celgene/Genentech/Merck/Pfizerが資金提供

2023年：FinnGen3が開始（2023-2027、約5,200億€）

2024年11月：Bayer社が新たに参加し、15の製薬企業とのパートナーシップへ
→ AbbVie/AZ/Bayer/Biogen/BI/BMS/Genentech/GSK/Janssen
/Maze/MSD/Merck/Novartis/Pfizer/Sanofi
→ データ公開前に1年間の独占使用期間が設定

★ FinnGenのこれまでの総予算は1.5億€以上（政府：約0.2億€、製薬企業：約1.3億€）

③ 23andMe社

2006年：設立、消費者向け遺伝子検査サービスで急成長（自身の先祖のルーツ調査など）

2013年：FDAから販売停止命令 ← 同社の遺伝子検査が不正確で消費者にとって危険、とされた

2017年：FDAからの販売停止が解除 ← ただし、診断や治療を決定付ける情報ではなく参考情報としての利用

2018年：GSK社が約3億\$で4年間の独占的治療標的発見期間を設定
→ 50以上の治療標的を発見、1件の臨床試験を開始（CD96標的抗体、P1）

> 2022年：GSK社が5,000万\$で1年延長、2023年：GSK社が2,000万\$で1年延長

現在：かつての勢いは見られない印象（ビジネスモデルの難しさ？ 短期的な創薬応用の難しさ？）

同社の今後の展開と、1,500万人以上の顧客ゲノム情報の取扱いについての懸念する声も？

ゲノムを活用した創薬[1/5]

✓ 創薬において、ヒト遺伝学的なエビデンスに基づくシーズは成功率が高いとの報告有り

- 1) 遺伝学的なエビデンスがある場合、
 - ◆ フェーズ1から上市に至る可能性が約2倍 [Nature Genetics, 2015]
 - ◆ フェーズ1から上市に至る可能性が約2.6倍 [Nature, 2024]
- 2) 2021年にFDAが承認した66%の医薬品(33/50)について、適応症(or表現型)と治療標的タンパク(or関連タンパク)の遺伝子との関係性が見出されていた [Nature Reviews drug discovery, 2022]
- 3) RNAi治療 (核酸医薬) で世界を先導する Alnylam社 の開発成功率は非常に高い[下表]

成功率 (フェーズ移行)	Alnylam社	一般的製薬企業
P 1 → P 2 [※ 1]	<u>約91%</u>	約52%
IND → P3好成績/上市 [※ 2]	<u>60% <</u>	10.3%

[※1]Alnylam社2022年CRLレポート
[※2]Alnylam社2023年CRLレポート

私見：ヒト遺伝学的なエビデンスが現在の創薬の全ての中核とはまだ言えない状況だが、ゲノム創薬の事例が増えており[17-19頁]、中長期的には重要な位置付けになりうる

ゲノムを活用した創薬[2/5]

✓ PCSK9、ANGPTL3では上市事例が複数登場、多様な創薬モダリティの臨床開発が進行

表. 2000年以降の、ヒト遺伝学と疾患(表現型)の関係性の発見を主な起点とする事例[1/3]

遺伝子	ヒト遺伝学的な発見	上市／開発段階	名称	モダリティ	疾患	開発元
PCSK9	2003年 Nat Genetics	2015年	Alirocumab	抗体	(家族性)高コレステロール血症	Regeneron／Sanofi
		2015年	Evolocumab	抗体	(家族性)高コレステロール血症	Amgen
		2022年	Inclisiran	核酸	(家族性)高コレステロール血症	Alnylam／Novartis
		申請[中国]	Recaticimab	抗体	(家族性)高コレステロール血症	江蘇恒瑞製薬
		申請[中国]	Ebronucimab	抗体	(家族性)高コレステロール血症	康方生物(Akesobio)
		P3	Lerodalcibep	タンパク	(家族性)高コレステロール血症	LIB Therapeutics
		P3	Tafolecimab	抗体	(家族性)高コレステロール血症	信達生物製薬
		P3	MK-0616	ペプチド[大環状]	高コレステロール血症	Merck
		P2	AZD-8233	核酸	高コレステロール血症	Ionis／Astrazeneca
		P1	Verve-101	ゲノム編集	(家族性)高コレステロール血症	Verve
		前臨床	Verve-102	ゲノム編集[&GalNac]	(家族性)高コレステロール血症	Verve
ANGPTL3	2010年 NEJM (※1)	2021年	Evinacumab	抗体	家族性高コレステロール血症	Regeneron
		P2	Zodasiran	核酸	家族性高コレステロール血症	Arrowhead
		P2	LNA043	タンパク	変形性関節症	Novartis
		P2	Solbinsiran	核酸	心疾患	Dicerna／Eli Lilly
		P1	CTX-310	ゲノム編集	心血管疾患	CRISPR therapeutics
		前臨床	Verve-201	ゲノム編集	(家族性)高コレステロール血症	Verve

※1：2002年、三共(株)の研究者が低脂血症マウスで遺伝子同定[Nat Genetics]

ゲノムを活用した創薬[3/5]

✓ ゲノム創薬の代表的事例（PCSK9、ANGPTL3）では、多様なモダリティの開発が進む

表. 2000年以降の、ヒト遺伝学と疾患(表現型)の関係性の発見を主な起点とする事例[2/3]

遺伝子	ヒト遺伝学的な発見	上市／開発段階	名称	モダリティ	疾患	開発元
HSD17B13	2014年 PNAS	P2	ARO-HSD	核酸	NASH, ALD	Arrowhead／GSK
		P2	Linustedastat	低分子	子宮内膜症	Forendo／Oreganon
		P2	ALN-HSD	核酸	NASH	Alnylam／Regeneron
		P1	INI-822	低分子	NASH	Inipharma
		前臨床	RBD1073	核酸	NASH	瑞博生物／BI
APOC3	2014年 NEJM	P3	Plozasiran	核酸	・トリグリセリド血症 ・家族性カイロミクロン血症症候群	Arrowhead
		P2	Plozasiran	核酸	脂質異常症	Arrowhead
		P3	Olezarsen	核酸	・トリグリセリド血症 ・家族性カイロミクロン血症症候群	Ionis
ASGR1	2016年 NEJM (※ 2)	P1	AMG 529	抗体	心血管疾患	Amgen
		P1	SZN-043	抗体[E3/ASGR1]	重度アルコール性肝炎	Surrozen
AGTR2	2019年 J Cystic Fibrosis	P1	CFTX-1554	低分子	末梢神経障害性疼痛	Confo／Eli Lilly

※ 2：1971年、ASGR1による糖タンパクのクリアランス機能をAshwellらが報告後、GalNac開発が進展し、現在の核酸医薬のDDS技術（標的特異的リガンド）として幅広く実装

ゲノムを活用した創薬[4/5]

✓ UK biobankなどで発見された標的に対する創薬を、スタートアップが中心に推進中

表. 2000年以降の、ヒト遺伝学と疾患(表現型)の関係性の発見を主な起点とする事例[3/3]

遺伝子	ヒト遺伝学的な発見	上市／開発段階	名称	モダリティ	疾患	開発元
GPR75	2021年 Science (※4)	IND	BEBT-809	低分子	肥満	广州必贝特医药股份有限公司
		IND	OB-002		肥満	ORION
		前臨床	OB-003		肥満	ORION
		研究段階	(antagonist)	低分子	肥満	Confo
		研究段階	(低分子)	低分子	肥満	Regeneron／Astrazeneca
		研究段階	(siRNA)	核酸	肥満	Regeneron／Alnylam
		研究段階	(抗体)	抗体	肥満	Regeneron
CIDEB	2022年 NEJM (※3)(※4)	前臨床	(siRNA)	核酸	NASH	Alnylam／Regeneron
INHBE	2022年 Nat Commun (※4)	P1/2	ARO-INHBE	核酸	肥満	Arrowhead
		前臨床	WVE-007	核酸	肥満	WAVE
		前臨床	ALN-INHBE	核酸	肥満	Alnylam

※3：Regeneron Genetics Center（2014年設立）の研究成果
※4：UK BiobankのWES解析で発見された治療標的

[補足]ヒト遺伝学的なエビデンスに基づく、ドラッグリポジショニングの事例

- SRD5A2：Finasteride（前立腺肥大 → 男性型脱毛症へ適応拡大）
- IL23：Ustekinumab（乾癬 → クローン病へ適応拡大）
- IL17A：Secukinumab（乾癬、関節リウマチ、非感染性ぶどう膜炎 → 強直性脊椎炎へ適応拡大）

ゲノムを活用した創薬[5/5]

ゲノム創薬関連の研究開発潮流

- 1) **創薬モダリティが多様化** (大分類13種類、中分類60種類程度) → **21頁、27頁**
- 2) 新旧様々なモダリティが今後**巨大市場を形成見込み** → **28頁**
 - ＞ **核酸医薬**による**生活習慣病の持続的制御**が期待、**N-of1**は? → **29頁**
 - ＞ **RNA編集**や**エピゲノム編集**などの萌芽的動向も → **30頁**
 - ＞ **低分子医薬の新潮流**：標的分子分解誘導、核酸標的化合物 → **31頁**
 - ＞ **ゲノム編集技術** (CRISPR等) の**遺伝子治療**への実装が進む → **32頁**
- 3) ゲノム等による**(層別化)診断** (がんパネル、リキッドバイオプシー) → **33-34頁**
- 4) Nature Medicine誌「2024年の医学を形作る11の臨床試験」 → **35頁**
- 5) **ゲノム** (セントラルドグマ) の**精密な制御**がこれからの創薬で重要 → **36頁**
- 6) **医療情報基盤の整備**に向けた大型PJ (**SIP3統合ヘルスケア**) → **37頁**
- 7) モダリティ開発だけでなく**基礎医学研究も重要 “進化医学”!!!** → **38-40頁**

ゲノム創薬と関連の深い創薬モダリティ (★)

治療

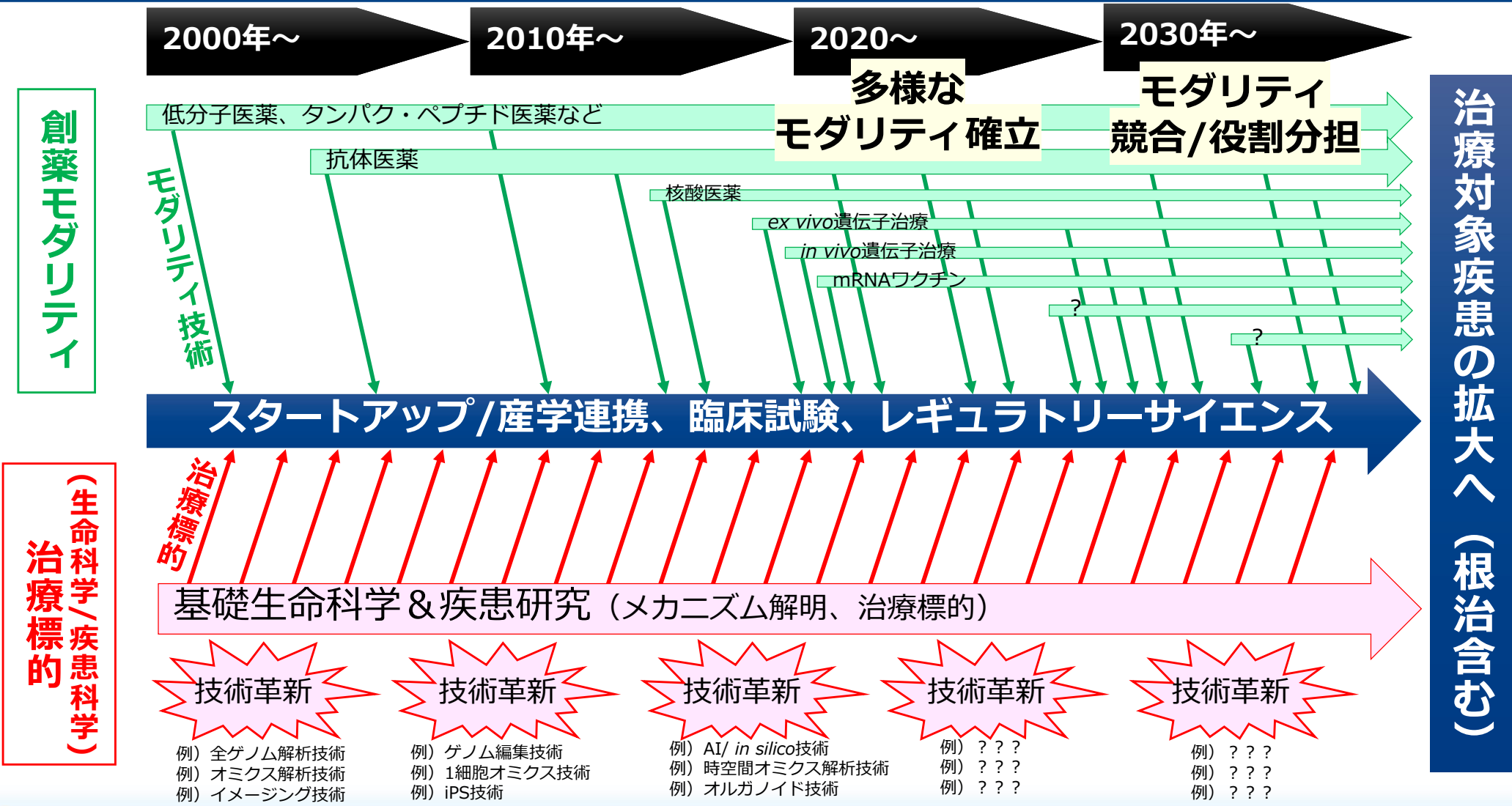
予防

赤：巨大市場を形成
青：製品事例有り（市場未成熟）
緑：基礎研究or臨床開発段階

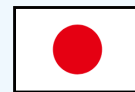
大分類	中分類	大分類	中分類
★①低分子医薬	低分子化合物（化学修飾、人工骨格構造など） 天然化合物 他のモダリティとのコンジュゲート（ADCなど） キメラ化合物、二重特異性化合物	⑦ex vivo 遺伝子治療	造血幹細胞 免疫細胞（CAR-T） 免疫細胞（TCR-T） 免疫細胞（NK, NKT, Treg, マクロファージなど） 組織幹細胞（神経細胞など） iPS由来細胞（iPS CAR-Tなど） ゲノム編集（CRISPRなど、KO, KI, 修復など） 人工合成細胞
★②タンパク/ペプチド医薬	生理活性タンパク・ペプチド タンパク・ペプチドコンジュゲート 融合タンパク・ペプチド 人工構造ペプチド（人工アミノ酸、特殊環状など） 細胞膜透過型ペプチド	⑧細胞治療 [再生医療]	造血幹細胞（骨髄移植など） 培養組織シート（皮膚など） 組織幹細胞/体細胞（軟骨など） 間葉系幹細胞 免疫細胞（T細胞, NK細胞, 腫瘍浸潤細胞など） ES/iPS由来細胞（臍細胞, 神経細胞など） iPS由来培養立体像機 異種移植/胚盤胞置換法（ブタなど）
★③核酸医薬	アンチセンス核酸 siRNA 核酸アプタマー 核酸アジュバント miRNA/人工miRNA エピゲノム編集 RNA編集 tRNA	⑨ウイルス製剤治療	腫瘍溶解ウイルス（ヘルペス, ワクシニアなど） バクテリオファージ（天然or組換え）
★④抗体医薬	モノクローナル抗体 抗体コンジュゲート（ADCなど） 多重特異性抗体 低分子抗体（Fab, scFv, VHHなど） 免疫グロブリン製剤、抗体カクテル 機能性抗体（病態特異的結合など）	⑩細菌製剤治療	マイクロバイーム（FMT, 細菌カクテルなど） 遺伝子改変細菌
⑤mRNA医薬 （感染症以外）	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど） 人工構造mRNA（自己増幅型、環状など） 人工構造DNA	⑪その他	α線/β線核種（他のモダリティとの複合化） ミトコンドリア移植 ホウ素薬剤（BNCT） EV/エクソソーム（天然, 人工）
★⑥in vivo 遺伝子治療	ウイルスベクター（AAV） ウイルスベクター（AAV以外） 非ウイルスベクター（VLP, LNP, pDNAなど） ゲノム編集（CRISPRなど、KO, KI, 修復など） in vivo CAR-T（ex vivo→in vivoへの転換）	⑫ワクチン （mRNA以外）	病原体（弱毒化, 不活化） 病原体由来分子（コンジュゲート, 組換え, VLP, トキソイド, ポリサッカライド, サブユニット） アデノウイルスベクターワクチン
		⑬mRNAワクチン （感染症）	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど） 人工構造mRNA（自己増幅型、環状など） 人工構造DNA

創薬モダリティ技術の洗練と治療標的開拓のバランスの良い推進

- ✓ 創薬モダリティが急速に多様化し、成熟化が進むが、今後は緩やかになりそう
- ✓ 創薬モダリティ技術の洗練と治療標的の探索のバランスの良い推進が重要



ゲノム関連研究の方向性と国内の研究事例



① より大規模に、国内外のバイオバンクも活用したゲノム研究の推進

[事例] 脳卒中ゲノム解析（大規模国際共同研究）、東大・鎌谷教授ら → 41頁

[事例] 糖尿病予測精度の向上（BMI×PRS）、阪大、岡田教授ら → 41頁

[事例] 日本人の量的形質における遺伝多型、理研・寺尾TLら → 42頁

[事例] 遺伝子多型の機能力タログ（免疫）、東大・藤尾教授ら → 42頁

② ゲノム研究&創薬の加速に向けた方法論の開発

[事例] ゲノム創薬手法の開拓、阪大・岡田教授ら → 43頁

[事例] CRISPRスクリーニング、京大・遊佐教授ら → 43頁

③ ゲノムと分子メカニズムの統合的な理解へ

[事例] 免疫細胞&疾患発症の個人差（SNP）、東京科学大・佐藤教授ら → 44頁

[事例] 乳がん発症の自然史解明、京大・小川教授ら → 44頁

わが国で重要と思われる方向性（案） ゲノム／バイオバンク利活用の視点から

（課題0）

B-Cureデータ基盤のさらなる強化

- ゲノム（ロングリード含む）、エピゲノム、プロテオームほか
- 画像データ
- より高品質な医療データ

B-Cure事業の
強化

課題1

ゲノム&疾患の相関関係[GWAS等]の間を埋める生命現象の解明 ～相関から因果、そして創薬へ～

- 1) 非コード領域も含めた、より詳細な相関関係の解明
→xQTLの推進（eQTL、pQTL、sQTL、meQTL/hQTLなど）、AIも！
- 2) 相関関係の根底にある分子メカニズムの解明
例）リードスルー変異による疾患メカニズムの解明 → 44頁
- 3) 治療／診断候補分子の同定と、妥当性の検証

**新規基礎医学研究
事業**の発足

or

AMED基礎事業
における
利活用推奨

課題2

多様な創薬モダリティを活用したゲノム創薬の推進

- 核酸医薬、遺伝子治療、低分子医薬、抗体医薬等 → 21頁、27-32頁

**AMED創薬事業、
スタートアップ
事業**における
利活用推奨,強化

まとめ

★アジア地域では、中国、台湾、シンガポールのバイオバンクが大規模[10~50万人]かつデータ項目も急速に充実、臨床情報の連動も進む

☐：わが国の基盤強化、アジア系のエビデンス創出に向けた連携が重要

★世界各国のバイオバンク基盤で、海外からの利活用に対するスタンスが異なる
サイエンスの発展？ 自国民に対する創薬加速？ 安全保障？

★ゲノム創薬が少しずつ進展し製品も登場、これから着実に存在感を増す

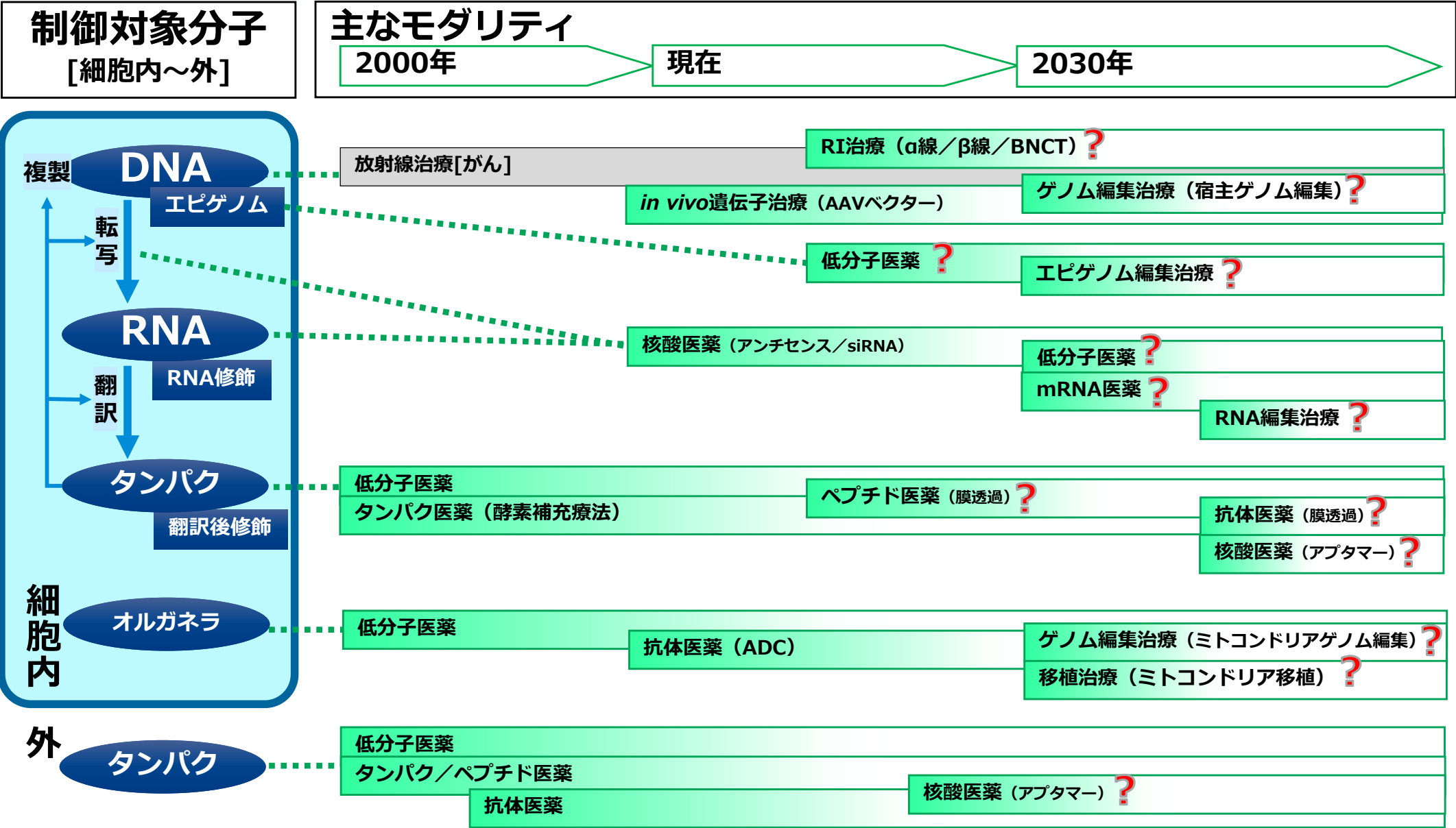
☐：ゲノムと疾患の相関関係の間を埋めるメカニズム研究が重要

★ゲノム創薬では多様な創薬モダリティの開発が活発に進行中

☐：ゲノム創薬での治療標的同定と、多様な創薬モダリティの開発が重要

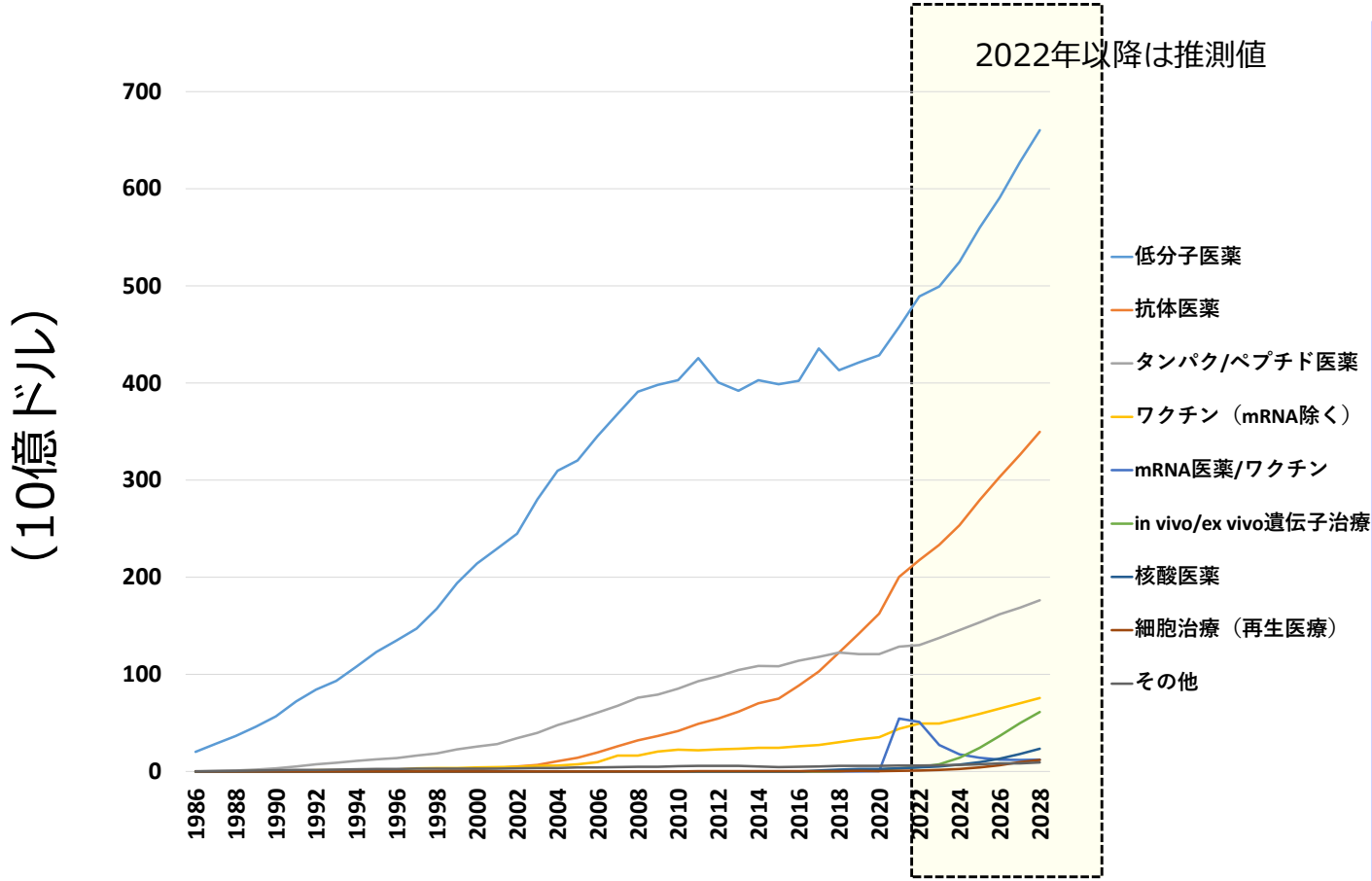
参考資料集

創薬モダリティの進展と制御対象分子の拡大



創薬モダリティ毎の世界市場推移（1986年～2028年）

- 現在、低分子医薬や抗体医薬などの**伝統的なタイプ**のモダリティが巨大市場を形成
- 2028年、**新しいタイプ**のモダリティも新たに市場を形成する見込み



出典：EVALUATE社DB、ベンチャー/製薬企業HP、各種文献などを参考にJST-CRDS辻作成

2028年 (あくまで予測)

伝統的なタイプ

低分子医薬：90兆円？
抗体医薬：50兆円？
タンパク/ペプチド医薬：24兆円？

新しいタイプ

ex vivo遺伝子治療：5兆円？
in vivo遺伝子治療：3.5兆円？
核酸医薬：3兆円？
細胞治療（再生医療）：2兆円？

注) 1ドル=140円換算
注) 治療アプリ除く

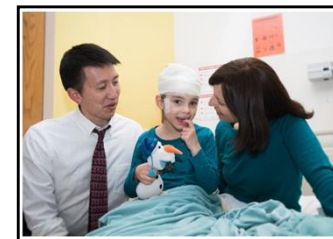
【トピック】 核酸医薬

生活習慣病を核酸医薬で治療

- ✓ 従来、核酸医薬は希少疾患が中心であったが、**生活習慣病[高血圧]に対する臨床試験が推進中**
- ✓ **Zilebesiran® [siRNA, Alnylam×Roche]**
 - 対象疾患：高血圧症（標準治療の降圧薬では制御困難なもの）
 - 臨床試験：フェーズ2完了
 - 投与方法：皮下投与
 - 作用メカニズム：血圧を上昇させるアンジオテンシノーゲンのmRNAを阻害
 - 投与頻度：現状の毎日経口より改善と予想（軽度～中等度高血圧症患者を対象としたP1では、**1回の投与で6ヶ月後**も平均10mmHg以上の収縮期血圧低下）
- ✓ **フェーズ2の結果がJAMAで報告**、3か月or6か月間隔の投与での有意な降圧効果
- ✓ フェーズ3の結果次第であるが、生活習慣病の巨大市場に食い込みうる注目事例

N-of-1 ～究極の個別化医療～

- ✓ **1～10名程度の患者しか存在しない疾患に対する核酸医薬が実現**
- 【事例】 Milasen
 - ◇ 神経細胞トランスクリプター症7型(CLN7)の小児に、**わずか1年間で核酸医薬の開発～投与を完了**
 - 疾患の原因同定
 - 核酸医薬[Milasen]設計
 - 前臨床～臨床試験
 - FDA製造承認
 - 患者投与
 - ◇ 超短期間で成し遂げた背景
 - 全ゲノム解析による標的遺伝子同定
 - 作用機序が近い核酸医薬を参考に*in silico*設計
 - 迅速なスクリーニング・評価（モデル系）
- ✓ **n-Lorem財団：**
米国内の超希少疾患[1～10名]の核酸医薬の開発と治療を支援する財団
- ✓ **わが国の開発体制は？ 費用負担は？**



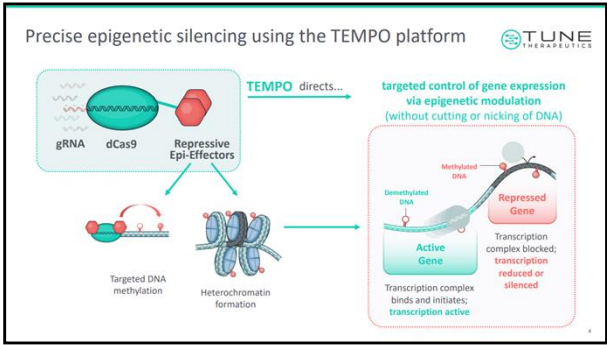
【トピック】 RNA編集、エピゲノム編集

RNA編集

- ✓ 細胞内のRNA配列を置換/挿入/削除することで治療を目指すモダリティ
- ✓ 内在性A-to-I型RNA編集酵素(ADAR)を合成gRNAで誘導、**RNA上の特定のA(アデノシン)を脱アミノ化しI(イノシン)に置換**する技術開発が多く、臨床試験も複数見られる
 - AIMer[Wave LifeScience社]
 - ❑ WVE-006 : P1, AATD, 30塩基
 - Axiomer [ProQR社]
 - RNA編集技術[FREST社]
 - RNAfix[Shape社]
- ✓ mRNA編集効率の向上が課題
 - gRNA改良：環状化、二本鎖RNA追加
- ✓ **pre mRNAの変異エクソンをまとめて正常エクソンに置換**する技術も見られ、臨床試験が推進中
 - ACDN-01[P1/2, ABCA4関連網膜症, Ascidian therapeutics社]

エピゲノム編集

- ✓ **エピゲノムを特異的に操作し遺伝子発現を制御することで治療を目指す**モダリティ
- ✓ DNA切断活性を失わせたゲノム編集技術(dCAS等)にエピゲノム制御分子を結合するタイプの技術開発が多い
- ✓ 精密なエピゲノム編集、核構造への影響回避、dCASによる変異回避、デリバリー法の確立など、技術課題は多い
- ✓ Sangamo社、Encoded社、Chroma社、Tune社、Navega社、モダリス社など
 - Tune社が**PCSK9発現をNHPで9ヵ月以上抑制**[TEMPO platform®、2023年]



https://tunetx.com/wp-content/uploads/2023/12/HEPD_ART_Dec5_Web.pdf

【トピック】 低分子医薬

標的タンパク等分解誘導分子

- ✓ **標的タンパクを分解誘導する化合物のタイプ**
 - ①molecular glue（分子接着剤、IMiDs：レナリドミド®）
 - ②bivalent degrader, trivalent（**PROTAC**など）
- ✓ E3リガーゼ（600種以上）の開拓が進む
- ✓ **様々な品質管理を活用するdegrader創薬へ**
 - a)プロテアソーム活用[細胞内タンパク]
： PROTAC, SNIPER, hybrid-PROTAC, BioPROTAC
 - b)オートファゴソーム活用： AUTAC, ATTEC
 - c)リソソーム活用： LYTAC, AbTAC, KineTAC
 - d)RNAase利用[RNA分解]： RIBOTAC
- ✓ 疾患別研究動向
 - a)臨床試験：血液がん、固形がん[乳、前立腺ほか]
 - b)研究段階：がん以外
 - ・神経変性疾患（AD, ハンチントン病関連分子）
 - ・免疫/炎症関連（リウマチ、免疫チェックポイント関連）
 - ・感染症（ウイルスタンパク、SARS-Cov-2、インフル）
- ✓ **サリドマイド誘導体が複数上市**
→レナリドミド®, ポマリドミド®
- ✓ **PROTACの臨床試験が数多く進行中、P3複数**
- ✓ BMS/Celgene, Eli-Lilly, Arvinas, Kymera/Sanofi

核酸標的型化合物

- ✓ **核酸構造[DNA/RNA]や核酸/タンパク相互作用面に結合し機能制御する化合物**
- ✓ 脊髄性筋萎縮症に対するRisdiplam®（PTC社）が2020年に上市され大きな注目を集める
- ✓ 臨床試験が複数推進中
 - 筋ジストロフィー：PTC社(P3)
 - ハンチントン病：PTC社(P2)、Novartis社(P2)、Skyhawk社(P1)など
- ✓ **RNA立体構造解明、標的特異性の高い化合物設計、スクリーニングが課題**
- ✓ DNA二本鎖副溝結合分子（PIP）、DNA二本鎖中ミスマッチ塩基結合分子（MBL）
- ✓ 阪大, 理研, 京大, Veritas社, 帝人, xFOREST社, Deep Genomics社, PTC社, Novartis社, Skyhawk社, Designed Therapeutics社

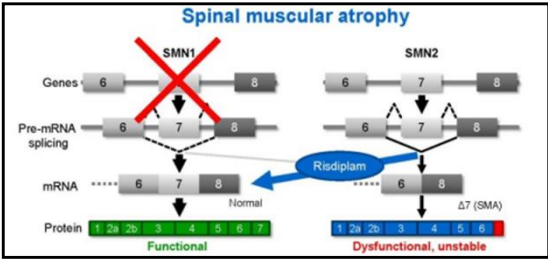


図. Risdiplam®

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210621001/450045000_30300AMX00294_H100_1.pdf

✓ ゲノム編集技術を実装した*in vivo*遺伝子治療の臨床試験が徐々に増加

✓ ゲノム編集技術の洗練が加速

-
- The diagram illustrates the repair process of a DNA double-strand break using a homologous template. The process is shown in four stages:
- Initial State:** A DNA double-strand break is shown. The broken ends are labeled 'X'.
 - Loop Formation:** One of the broken ends is looped back to align with a homologous template DNA strand (labeled 'Y').
 - Repair:** The template DNA strand is used to fill the gap in the broken DNA strand. The template is then removed, and the DNA is sealed.
 - Final State:** The DNA double-strand break is repaired, and the original DNA sequence is restored.

- ✓ ゲノム編集技術（主にCRISPR）を用いて製造するex vivo遺伝子治療製品が登場、開発段階も複数存在

	名称	対象疾患	開発企業	ゲノム編集
承認	Exa-cel®	βサラセミア [改変HSC]	Vertex	CRISPR
P1/2	PM359	慢性肉芽腫症 : p47phox変異体 [NCF1, 修復]	Prime Medicine	CRISPR (PRIME)
P1/2	BIVV003	鎌状赤血球症 [BCL11a, KO]	Sangamo	ZFN
P1/2	UCART20x22	B細胞性非ホジキン リンパ腫 [CD20/CD22 CAR, KI]	Cellectis	TALEN
P1	ALLO-316	転移性腎細胞がん [CD70 CAR, KI]	Allogene	TALEN
P1	P-MUC1C- ALLO1	上皮がん [MUC1-C CAR, KI]	Poseida	CRISPR
P1	CTX130	T細胞性リンパ腫、 腎細胞がん [CD70 CAR, KI]	CRISPR Therapeutics	CRISPR

【トピック】 リキッドバイオプシー、がん遺伝子検査パネル

GRAIL社（イルミナ社）

- **Galleri®** [2023年FDA承認]
- 定価949 \$ <https://www.galleri.com/>
- **血中cfDNAで50種以上のがんを検出**
- 米英で大規模な臨床試験が実施中
- **【英国】NHS-Galleri試験[2021～]**
 - 14万人、3回検査/ 2 年間
- **【米国】REACH study[2024～]**
 - 3年間、最大5万人（メディケア受給者）
 - Galleri®検査希望者群と対照群の比較



NCI-CSRN（がんスクリーニング研究ネットワーク）

- **MCD検査** [Multi-cancer detection] **を臨床試験で厳密に評価**するパイロット試験を開始
- **「Vanguard試験」** [2025～]
 - 最大24,000人、年間7500万 \$
 - 対象群と2つのMCD群
- 試験が成功したら**大規模臨床試験を予定**
 - 最大30万人、対象群と3つのMCD群

Exact Sciences社[1995-]

- **Cancerguard®**：開発段階
- **複数種のがんを検出**
- 2020年、Thrive Earlier Detection社を買収、同社のCancerSEEK®を発展

Foundation Medicine社（/Roche社）

- **FoundationOne® Liquid CDx**
 - FDA承認の**コンパニオン診断**
 - **8種類の分子標的治療が適応**
- 血液でなく組織ベースのコンパニオン診断
「FoundationOne® CDx」も上市
 - 20種の分子標的治療が適用

ゲノムを活用した診断、臨床試験など

①がんゲノム医療

- 1) コンパニオン診断の承認事例が増加
- 2) 遺伝子解析パネルの承認事例が増加
- 3) がんのリキッドバイオプシーの研究が盛ん
 - 臨床開発 (CTC、cfDNA、ctDNA、miRNA (EV))
 - 研究開発 (血小板RNA、ミトコンドリアDNA)
- 4) NCI-MATCH試験(～2023)
 - 標的とする遺伝子変異を有すれば、臨床試験でどのタイプのがんでも登録できる

主な製品	特徴	FDA承認	保険収載
Oncomine™ Dx Target Test	46遺伝子組織検体		2019
MSK-IMPACT™	468遺伝子組織検体	2017	自由診療
Guardant 360® CDx	74遺伝子血液検体	2020	自由診療
OncoGuide™NCC Oncopanel	114遺伝子組織検体		2019
FoundatioOne® CDx	324遺伝子組織検体	2017	2019
FoundatioOne® Liquid CDx	324遺伝子血液検体	2020	2021

②がん以外のゲノム医療

- 1) 診断バイオマーカー研究
 - 出生前診断(自費で実装済み)、
 - 移植後拒絶反応の早期検出 (血中ドナー由来ctDNA等)、神経変性疾患 (タウ、アミロイド等) の研究が進む
- 2) 治療最適化 (投与量変更/代替治療)
 - 米国でも臨床実践は限られる (鎮痛剤コデイン、抗血小板薬クロピドグレル等)

Nature Medicine誌「医学を形作る11の臨床試験」

コホート／
バイオバンク

2023年

ゲノム創薬

2024年

2025年

疾患など	モダリティなど
パーキンソン病	Exenatide（ペプチド、糖尿病治療薬）
卵巣がん	抗体医薬（ADC）
筋ジストロフィー	ex vivoゲノム編集治療
子宮がん	HPVワクチン接種者に対するHPV検診最適化
肥満、太りすぎ	栄養介入（地中海食）
アフリカ睡眠病	低分子医薬
がん転移	CTC検査&低分子医薬
アルツハイマー病	抗体医薬（レカネマブ®） 
COVID-19 [HIV患者など]	COOVID-19ワクチン
鎌状赤血球症	ex vivoゲノム編集治療
前立腺がん	検診システムの最適化

疾患など	モダリティなど
家族性高コレステロール血症[PCSK9]	in vivoゲノム編集治療
肺がん	早期診断（X線画像×AI）
HIV	養子免疫療法（T細胞）
周産期うつ病	治療アプリ
パーキンソン病	再生医療（ES由来ニューロン）
トリアージ [救急医療等]	AIモデル
悪性黒色腫 [手術前補助療法]	抗体医薬（免疫チェックポイント阻害）
マラリア	ワクチン
脳転移 [進行乳がん]	抗体医薬（ADC、Enhertu®） 
乳児メンタルヘルス	精神保健介入モデル
肺がん	CT検査最適化（検査頻度など）

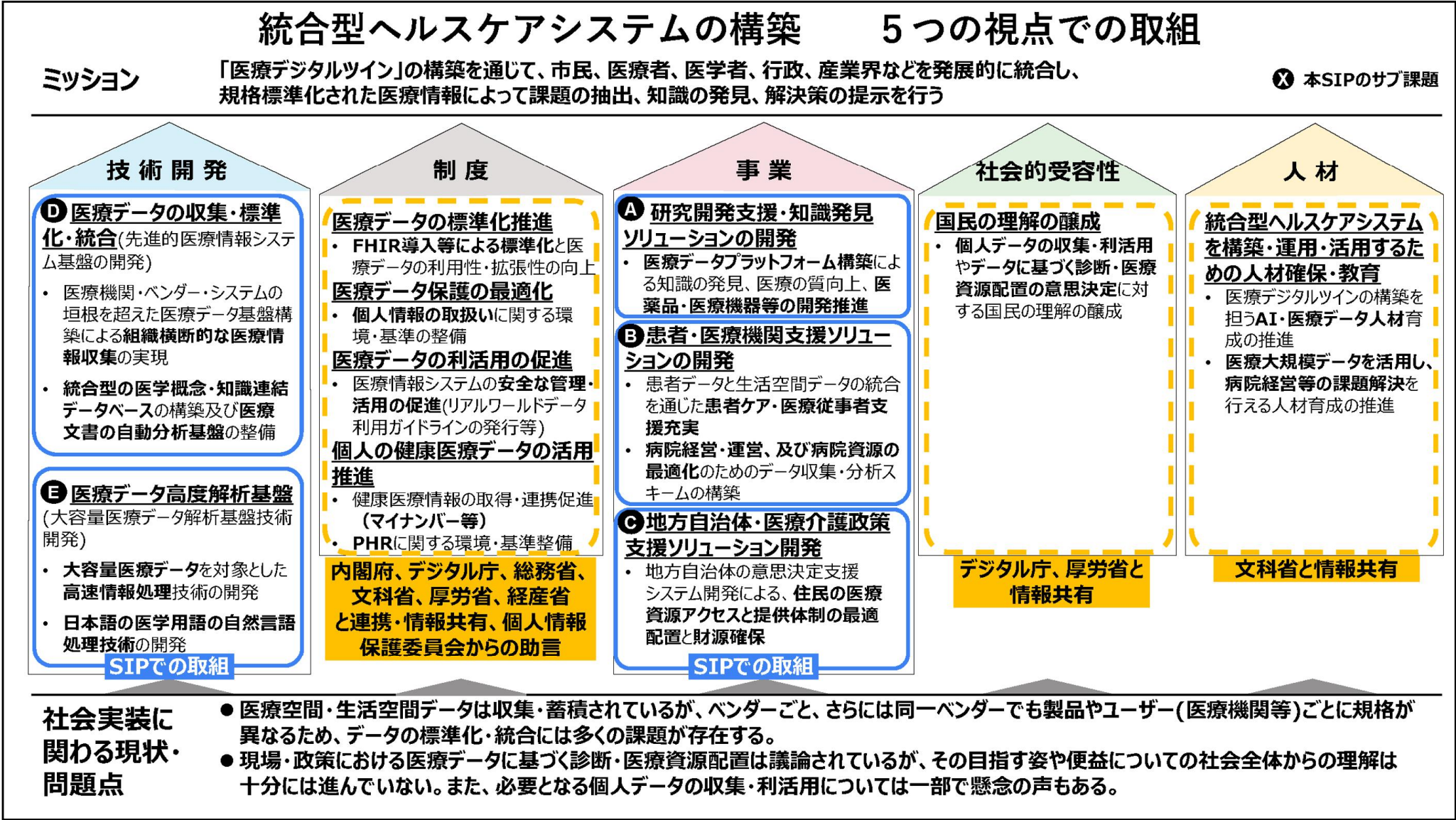
疾患など	モダリティなど
プリオン病	核酸医薬
健康、栄養状態 [米国All of Us]	栄養介入、精密栄養
精神疾患	層別化&早期治療（CBD：麻薬成分）
鎌状赤血球症	ex vivoゲノム編集治療
熱中症	クールルーフ（家屋の屋根のコーティング）
前立腺がん	核医学治療（ルテチウム177）
子宮がん	検診支援チャットボット
メンタルヘルス	モバイルツール
乳がん	層別化検診
栄養失調	気候変動の影響（家庭菜園）
自閉症	治療アプリ

わが国で重要と思われる、次世代の創薬モダリティ技術の方向性

新たな創薬モダリティ概念
探索／評価／製造

主な方向性	概要
A) 多様な分子間／細胞間相互作用の予測、制御	① 天然 ：タンパクータンパク間相互作用[PPI]の制御 ② 人工 ：多重特異的制御[T細胞engager等]、標的分子分解[PROTAC等]
B) セントラルドグマの精密制御 (DNA/RNA等)	① 宿主ゲノム改変 ：in vivo遺伝子治療[CRISPR治療] ② 非改変 ：核酸医薬、エピゲノム編集、RNA編集、tRNA治療
C) 治療用分子／細胞の生体内現地生産	① 分子生産 ：mRNA医薬、in vivo遺伝子治療、プロドラッグ ② 細胞生産 ：in vivo CAR-T治療
D) living therapeutics (細胞／微生物製剤)	① 細胞 ：ex vivo遺伝子治療[CAR-T等]、幹細胞等移植治療 ② 臓器 ：異種移植治療、 ③ 微生物 ：ファージ治療、治療用ウイルス、細菌製剤治療
E) 次世代送達技術 (時空間動態の精緻な制御)	① 創薬モダリティ改良 ：モダリティ骨格、標的特異的リガンド ② 創薬モダリティ搭載 ：投与デバイス、ナノ粒子[免疫調節等]
F) 治療標的の同定 (biology研究とAI含む先端技術)	① 疾患メカニズムの理解に基づく治療標的の同定と妥当性検証 ② 標的分子部位 ：標的分子構造の同定[分子間相互作用の動的構造等] ③ 標的分子群 ：分子ネットワーク制御標的群の同定[合成致死ほか]
G) 医薬品評価 (MPS、大型動物など)	① in vitro ：MPS洗練[organ-on-a-chip、オルガノイド、疾患iPS] ② in vivo ：非ヒト霊長類の確保、ヒト化動物の開発 ③ in silico ：免疫デジタルツイン、創薬評価デジタルツイン
H) GMP製造基盤	① 人材 ：バイオ製造人材の確保・育成 ② 体制 ：治験薬製造体制の構築、CDMO強化

医療情報基盤の整備に向けた大型PJ（SIP3統合ヘルスケア）



<https://sip3.ncgm.go.jp/research/index.html>

創薬における3つの柱とゲノム関連研究

1) 新たな治療標的の開拓

- ①生命科学研究の推進
 - 1) 生命原理の探求、生命現象の解明
→ゲノム、RNA、代謝、恒常性、老化、免疫、神経、臓器関連ほか
- ②基礎医学研究の推進、疾患メカニズムの解明
 - 1) 疾患の深掘り研究、疾患横断的研究
→がん、認知症、神経変性、精神、感染症、感覚器、筋骨格、代謝、自己免疫、生活習慣病、希少疾患ほか
 - 2) “進化医学”：多様な動物種の疾患耐性&脆弱性の比較生物学
- ③Human Biology／ヒト疾患研究、治療標的の同定&妥当性検証
 - 1) ヒトを対象とした研究を通じた新規治療標的の同定
→ヒトサンプル、ゲノム・医療データ、リバースTR、種差横断
 - 2) 治療標的としての妥当性評価 (target validation)
- ④AI／データ駆動型のバイオロジー／疾患研究へ
 - 1) WET研究とAI／ビッグデータ研究の融合加速
 - 2) 疾患メカニズムの掘り下げ、治療標的探索
→ゲノム/オミクス × 疾患 × 医療データ

2) 次世代モダリティ技術の開発/洗練

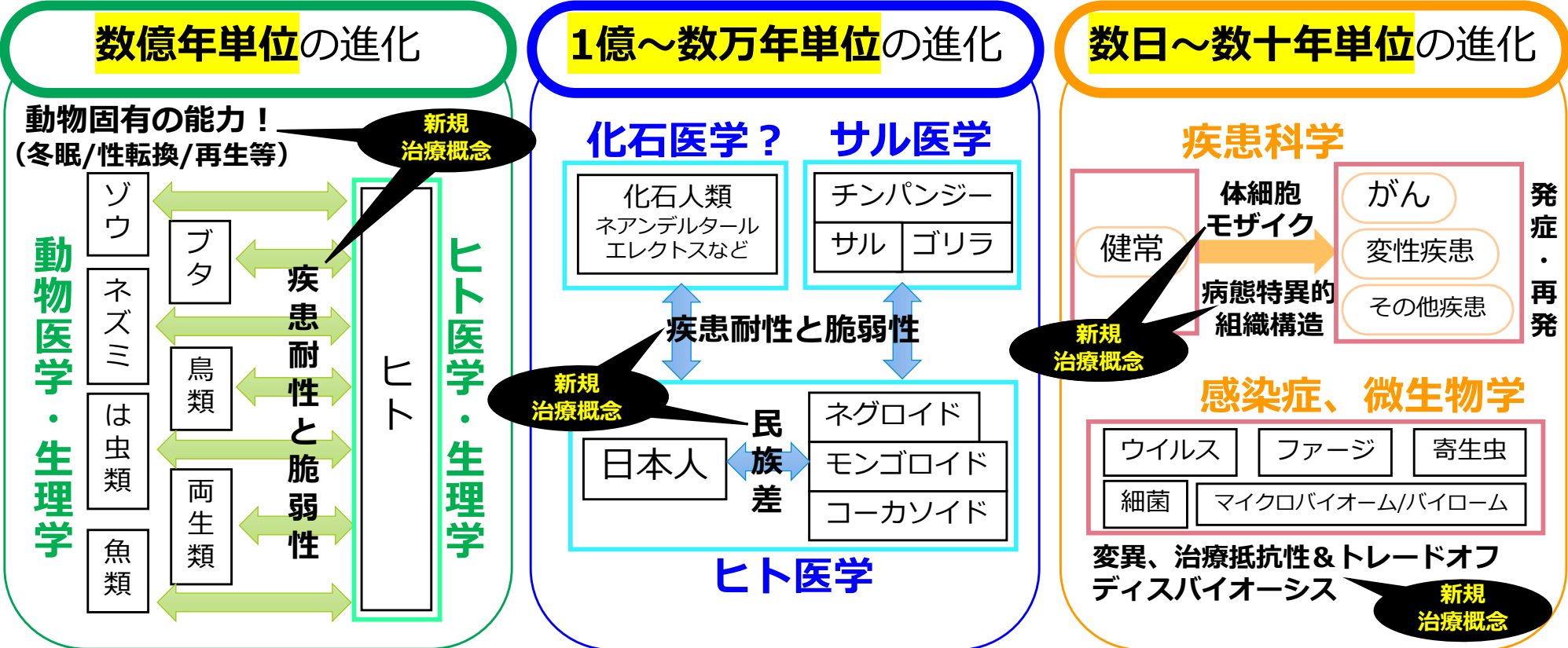
- ①創薬モダリティの洗練、新規開拓
 - 1) 多様なモダリティの次世代技術の開発、洗練、融合
→低分子医薬、タンパク/ペプチド医薬、抗体医薬、核酸医薬、*in vivo/ex vivo*遺伝子治療、mRNAワクチン、細胞治療[再生医療]
 - 2) 新規モダリティ概念の開拓
→ウイルス製剤治療、細菌製剤治療、放射性核種、EV、治療アプリ
- ②創薬基盤技術の開発
 - 1) 次世代送達技術 (時空間制御、病態特異的、デバイスなど)
 - 2) ヒト代替評価系 (MPS、オルガノイド、ヒト化動物、サル)
 - 3) GMP製造技術 (治験薬の迅速供給、ベクター/核酸など)
- ③AI／データ駆動型の創薬、診断、医療提供
 - 1) AI/*in silico*創薬 (標的探索、分子細胞設計、評価予測)
 - 2) AI診断 (医療機器プログラムなど)、診断支援AI
- ④個別化・層別化診断技術の開発 (診断と治療の複合化へ)
 - 1) 疾患バイオマーカー (分子/細胞/画像など)、ゲノム医療 (がん)
 - 2) デジタルバイオマーカー (ウェアラブルデバイス、スマホなど)

3) 創薬エコシステム／創薬を巡る環境整備

- ①有望な開発候補品創製を加速する研究環境の構築
 - 1) 最先端モダリティ技術の開発・洗練、創薬シーズ創出 (医学×工学×情報学)
 - 2) 有望な開発候補品創製に向けたハンズオン支援体制 (治療アイデアの具現化)
 - 3) 臨床試験の環境整備 (First in Human、国際共同治験など)
- ②スタートアップ環境整備、創薬における成功事例の創出
 - 1) スタートアップ関連の人材育成 (製薬企業等専門人材の流動性加速、教育)
 - 2) 真に有望な対象に限定した重点支援 (大型投資、人材、ハンズオン支援等)
- ③生産・製造体制の構築
 - 1) GMP製造基盤の構築 (ベクター/核酸など)
 - 2) Quality by Design
- ④ゲノム/健康医療データ基盤構築と創薬/医療の加速
 - 1) 健康医療リアルワールドデータの収集&利活用基盤構築
- ⑤市場原理だけでは進みづらい創薬領域の制度設計
 - 1) N-of-1 (アンチセンス核酸など)
 - 2) 抗菌薬/ワクチン (Push-Pull型のインセンティブ設計)
- ⑥医療費の最適化へ (持続可能なシステムへ)
 - 1) 医療技術評価[HTA]と適切な社会実装
 - 2) 医療提供の最適化 (疾病管理、服薬コンプライアンス、ICT活用)
- ⑦安全保障の観点 (医療、経済)
 - 1) 国産モダリティ技術基盤の構築 (mRNAワクチンほか)
 - 2) 国内製造基盤、CDMO/CMOの整備
 - 3) 日本人の健康・医療データ基盤の構築

急がば回れの基礎医学研究が重要『進化医学(私案)』 [1/2]

✓ **様々な時間単位での「進化」** 観点から様々な生命現象を紐解くことで、**疾患メカニズム解明**と**新規治療概念の確立**（医薬品など）を加速



【近年の主な技術革新】
ゲノム計測・解析（ロングリード、1細胞、空間オミクス、古生物ゲノム、AI）
ゲノム編集（CRISPRほか）、**iPS細胞**／オルガノイド

急がば回れの基礎医学研究が重要『進化医学(私案)』 [2/2]

✓ 多様な研究分野を、「進化」観点から深掘り＆横断的に推進

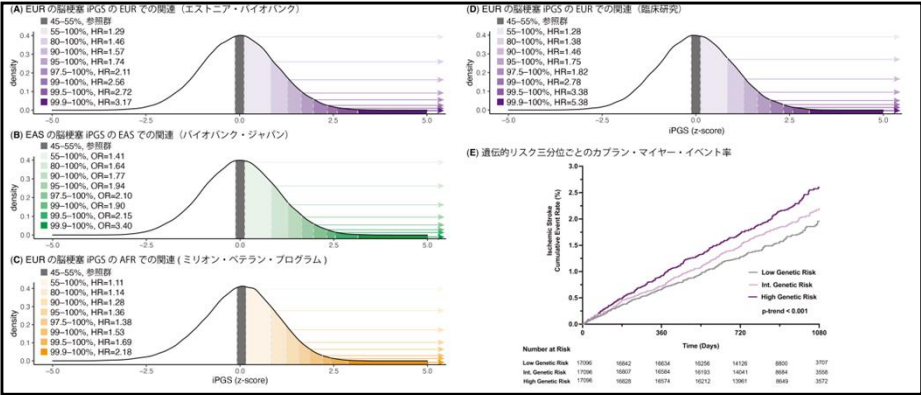
文明／地球	文明（生活／言語／文化／芸術／宗教）			地球（酸素／温度）	
集団	人種差/民族差		ゲノム多様性	集団遺伝学	
個体	性差	生殖	妊娠／閉経	骨格／形態	心理／行動
臓器 ～ 細胞集団 ～ 細胞	脳：こころ／精神／発達		恒常性維持・破綻機構		多臓器連関
	発生再生：形態形成、組織修復			体細胞モザイク／がん微小環境	
	生体：[多細胞]自己免疫／獲得免疫、植物免疫 防御：[単細胞]薬剤耐性微生物、細菌(CRISPR等)				感覚器
	代謝、ネットワーク		栄養	超生命体／マイクロバイーム	
オルガネラ	ミトコンドリア		葉緑体		
ゲノム	変異／修復	重複	多型	性染色体	水平伝播
	トランスポゾン		ncDNA	エピゲノム	
分子	RNA／ncRNA		タンパク	アミノ酸	

わが国のゲノム関連研究事例 [1/4]

脳卒中ゲノム解析（大規模国際共同研究）

東大・鎌谷洋一郎教授ら[Nature, 2022]

- ✓ 脳卒中ゲノム解析を推進する20カ国以上の研究者から成る国際コンソーシアム“GIGASTROKE”の成果（仏・独・エストニア・ナイジェリア・日・米）
- ✓ 250万人サンプルを解析（3分の2が欧州系、ほか東アジア/アフリカ/南アジア/ラテンアメリカなど）
- ✓ 脳卒中と各病型に関連するシグナルを89の独立した遺伝的座位で発見、うち61座位は新規
- ✓ 脳卒中の予防／治療の潜在的ターゲットを同定→F11/KLKB1/PROC/GP1BA/LAMC2/VCAM1
- ✓ 脳卒中の遺伝的予測ツールも開発

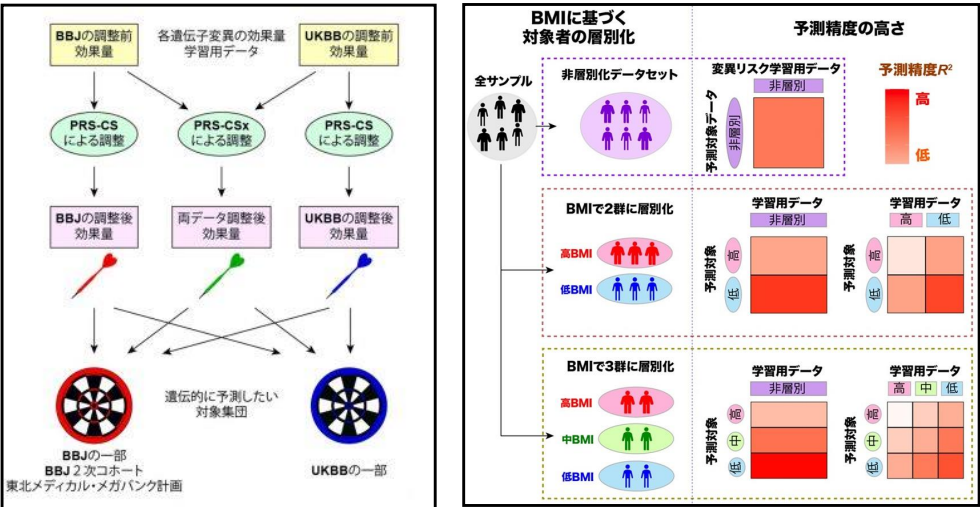


東大プレス発表 (<https://www.k.u-tokyo.ac.jp/information/category/press/9762.html>)

糖尿病予測精度の向上（BMI×PRS）

阪大・岡田随象教授ら [Nat Genetics, 2024]

- ✓ BBJとUK Biobankの2型糖尿病患者[55,284人]と非糖尿病群[140,484人]のゲノムデータを解析
- ✓ BMIの低い集団においてPRSの予測精度が高まることを発見（インスリン分泌不全遺伝子群が関係）
- ✓ 日本／欧米の遺伝的な差異を補正するために機械学習（PRS-CSx）を活用し精度向上
- ✓ 東北MMBとBBJ 2次コホートでの再現性検証でもBMI25以下の集団で高い予測精度が確認

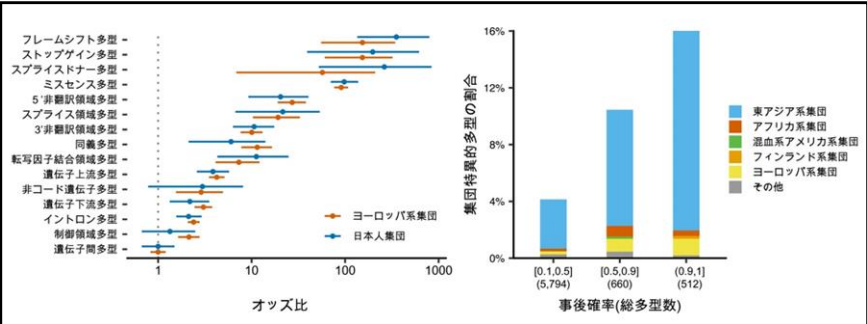


阪大プレス発表 (<https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/okada2024-6-11>)

わが国のゲノム関連研究事例 [2/4]

日本人の量的形質における遺伝多型

- 理研・寺尾知可史TL(静岡県立大)[*Nat Genetics*, 2024]
- ✓ GWASの参照データの多くは欧米由来で、日本人ゲノム情報は不十分、**日本人の全ゲノムをもとに参照データを構築**しGWASを高精度化へ
 - ✓ 日本人集団の量的形質と遺伝多型との関係を解析したところ、63種類の量的形質とゲノム上の4,423領域との関係を発見、うち601領域は従来のGWASでは見つかっていなかった
 - ✓ 量的形質と関係する可能性が高い遺伝多型のリストを作成（身長/体重/血圧/コレステロール）
 - ✓ FLT3遺伝子のイントロン領域の遺伝多型はスプライシングを強く阻害（Splice-AI解析）、RAやSLEのリスク向上、東アジア人集団に特有



静岡県立大プレス発表 (<https://www.u-shizuoka-ken.ac.jp/news/20241003/>)

遺伝子多型の機能力タログ（免疫）

- 東大・藤尾圭志教授ら[*Cell*, 2021]
- ✓ **416例の免疫疾患患者／健常者**から収集した末梢血の28種類の免疫細胞（9,852サンプル）を解析
 - ✓ 全ゲノム／遺伝子発現量の解析で**28種類の免疫細胞のeQTLカタログ“ImmuNexUT”構築**
 - ✓ GWASと“ImmuNexUT”の統合解析で、**免疫疾患の病態理解**が進む

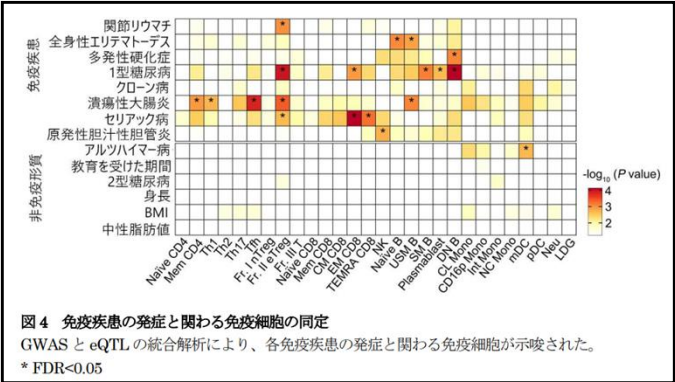
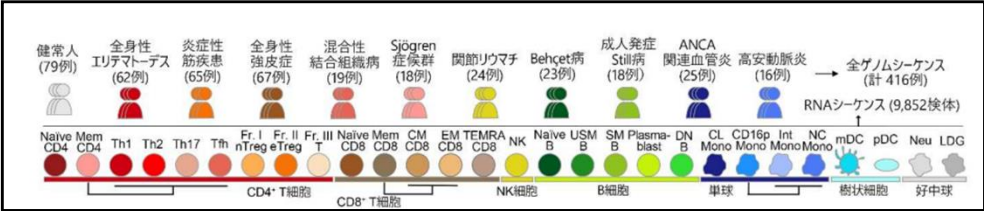


図4 免疫疾患の発症と関わる免疫細胞の同定
GWASとeQTLの統合解析により、各免疫疾患の発症と関わる免疫細胞が示唆された。
* FDR<0.05

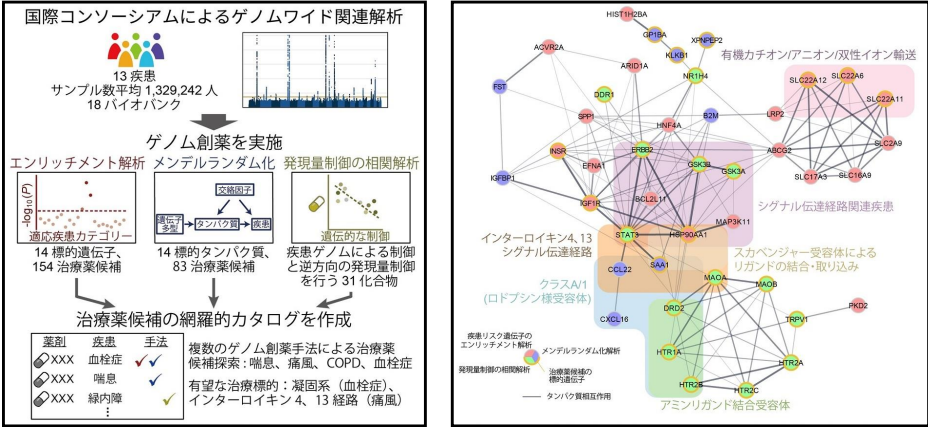
JSTプレス発表
(<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210430/pdf/20210430.pdf>)

わが国のゲノム関連研究事例 [3/4]

ゲノム創薬手法の開拓

阪大・岡田随象教授ら [Cell Genomics, 2022]

- ✓ GBMI[Global Biobank Meta-analysis Initiative]の一環で、ゲノム創薬の実践的ガイドラインを提案
→GBMI：最大180万人のGWAS解析も実施、世界最大規模
- ✓ 3つのゲノム創薬手法
 - ①疾患リスク遺伝子のエンリッチメント解析
→疾患リスク遺伝子を標的とする薬剤を、疾患リスク遺伝子が属する薬剤カテゴリーに基づいて探索
 - ②メンデルランダム化解析
→疾患の原因となるタンパク質を同定し、対応する薬剤を探索
 - ③遺伝子発現量制御の相関解析
→疾患ゲノムによる遺伝子発現量制御を推定し、**遺伝子発現量を逆向きに制御する化合物**を探索

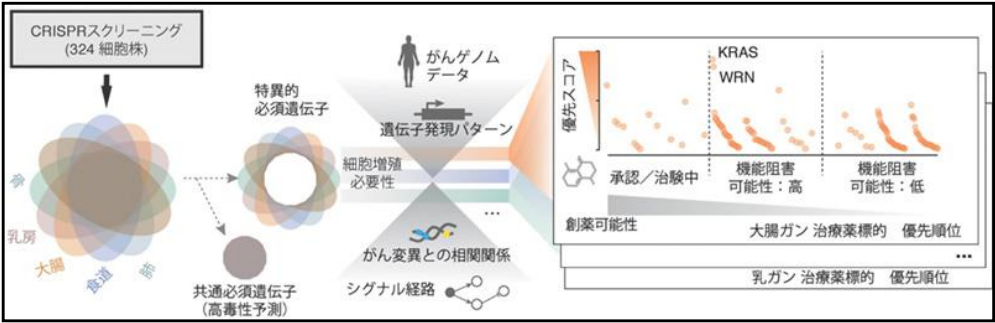
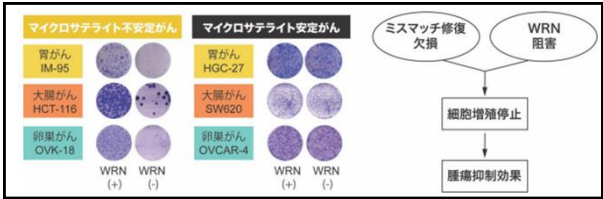


阪大プレス発表 (<https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2022year/okada2022-10-11>)

CRISPRスクリーニング

京大・遊佐宏介教授ら[Nature, 2019]

- ✓ 同教授らは2014年にCRISPR-Cas9を用いた全遺伝子スクリーニング法であるCRISPRスクリーニングを開発[Nature Biotechnology]
- ✓ 30種類のがんの324細胞株に対し同手法を実践、既存のがんゲノムデータと統合解析し各遺伝子と創薬における優先順位を見出した
- ✓ 優先順位の高い遺伝子の例
 - Werner 症候群 RecQ ヘリケース (WRN)



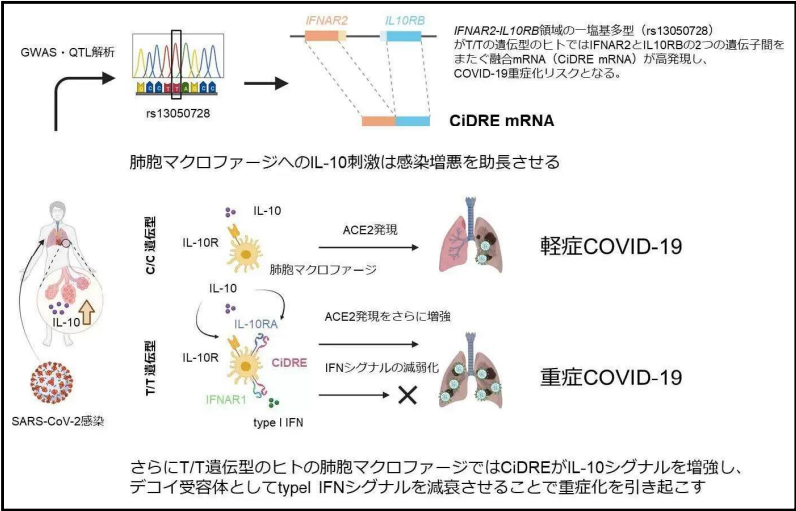
京大プレス発表 (<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2019-05-07>)

わが国のゲノム関連研究事例 [4/4]

免疫細胞 & 疾患発症の個人差 (SNP)

東京科学大・佐藤荘教授[Immunity, 2023]

- ✓ 肺胞マクロファージがIL-10刺激でSARS-CoV-2に対する感染性を獲得、COVID-19の重症化へ寄与
- ✓ COVID-19重症化リスクSNP [rs13050728がT/T遺伝型]がIFNAR2-IL10RB遺伝子間のリードスルー転写を介して受容体CiDREの発現を誘導しIL-10応答が増強されCOVID-19の重症化をさらに促進
- ✓ 遺伝子多型が免疫細胞の機能の個体差となり、病気のなりやすさと関係、他の疾患でも重要

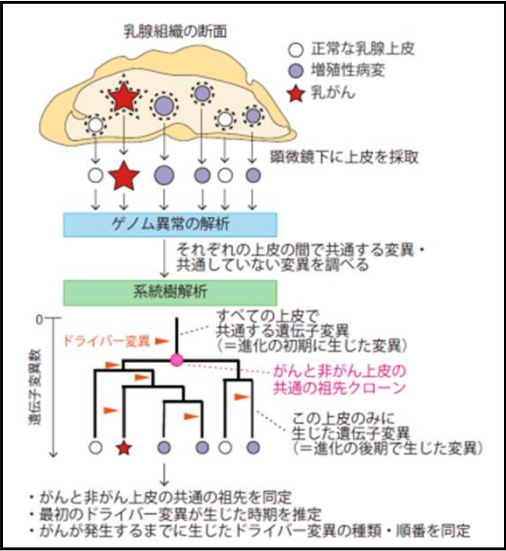


医科歯科大プレス発表 (<https://www.tmd.ac.jp/press-release/20230713-1/>)

乳がん発症の自然史解明

京大・小川誠司教授ら [Nature, 2023]

- ✓ がん細胞の起源と発症に至る経緯を解析
→der(1;16)陽性乳がん[乳がんの約20%]
- ✓ 思春期前後にder(1;16)を獲得した細胞が分裂増殖し、30歳前後にがん起源となる複数の細胞が生じ多中心的にがん発症へ
- ✓ 閉経まで19.5変異/年、閉経後は8.1変異/年、1回の妊娠出産で約50個減少



京大プレス発表 (<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2023-07-28>)

