

がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

# 全ゲノム解析時代の創薬戦略

説明資料

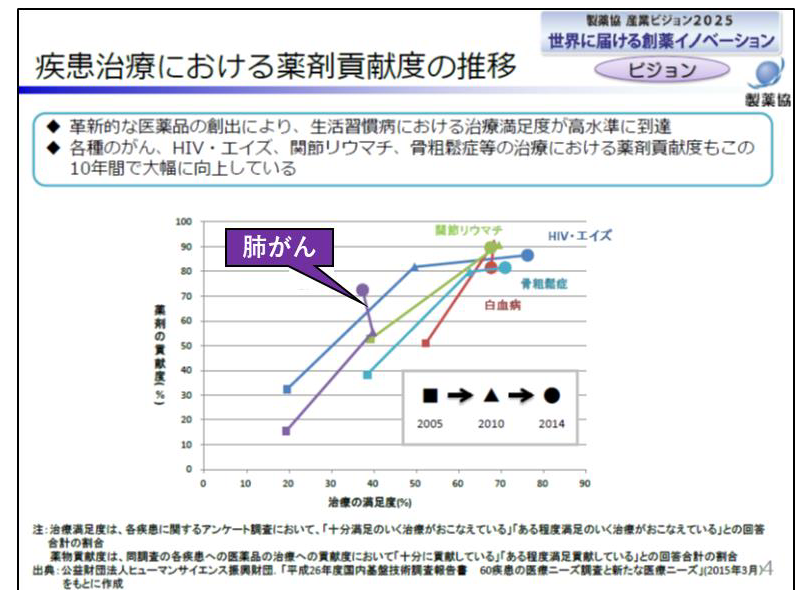
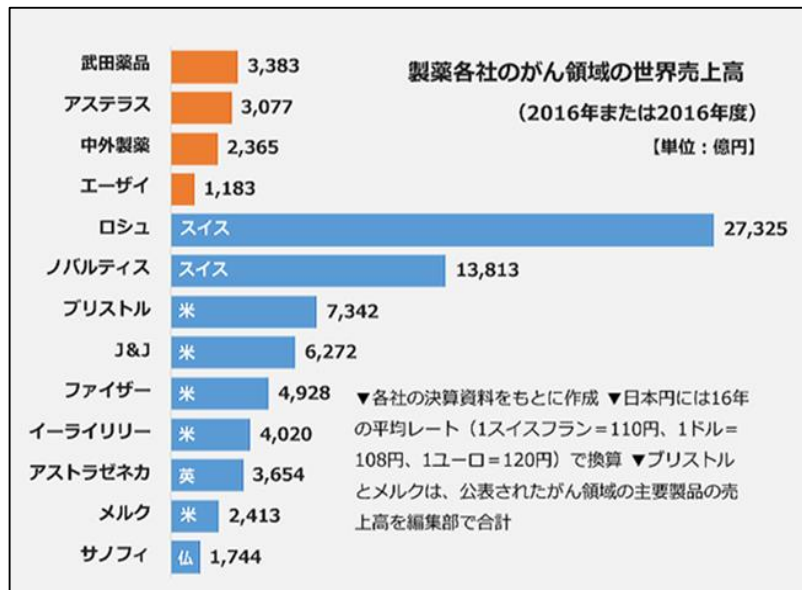
神戸大学医学研究科 榎林陽一

2019. 10. 16

# がん治療薬市場の概要

日本人の2人に1人ががんに罹患、4人に1人ががんで死亡

- 日本のがん治療薬市場サイズ：約1.5兆円（2023年予測 富士経済研究所）
- 世界のがん治療薬市場サイズ：約16兆円（2021年予測 米クインタイルスIMS）
- 製薬企業の研究開発意欲が極めて高い領域

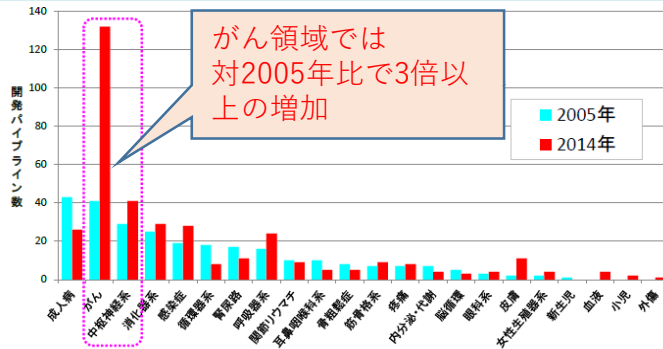


# 主ながん治療薬と最近の開発状況

## アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する医薬品開発状況

製薬協 産業ビジョン2025  
世界に届ける創薬イノベーション  
ビジョン1

製薬協会会員の医薬品開発状況では、アンメットメディカルニーズの高いがん、中枢神経系領域で、近年多くの医薬品が開発されている



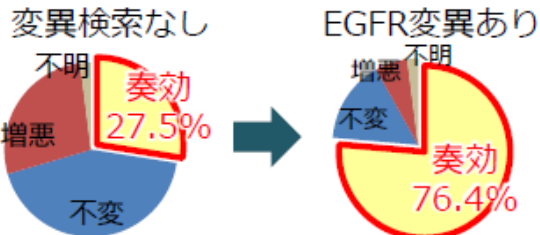
注: 製薬協会常任理事会社を対象  
出所: 各社公表資料および各社への聞き取り(製薬協調べ)

10

## 分子標的薬ラッシュ

### ゲフィチニブ (イレッサ®)

肺腺がんのうち、EGFR\*遺伝子変異がある例では奏効率が大幅に上昇。  
→無効例への投与が回避。



\*epidermal growth factor receptor: 上皮成長因子受容体

## 国内製薬企業が販売する主ながん領域の製品売上高

社名横はがん領域全体の売上高 (カッコ内は前年比)。単位: 億円、%

製品名	適応	16年度売上高			
		日本	前年比	世界	前年比
<b>武田薬品工業</b> *為替影響などを除く実質ベース 3,383億円 (7.5%)					
ベルケイト	多発性骨髄腫	—	—	1,376	▲ 15.1
リュープロレリン	前立腺がん など	486	▲ 9.7	1,142	▲ 8.2
アドセトリス	悪性リンパ腫	33	5.2	301	9.1
ニンラーロ	多発性骨髄腫	—	—	294	617.1
ベクティビックス	大腸がん	188	2.1	—	—
<b>アステラス製薬</b> 3,077億円 (▲4.1%)					
XTANDI	前立腺がん	234	▲ 10.6	2,521	0.0
エリガード	前立腺がん	—	—	159	▲ 9.6
タルセバ	肺がん など	—	—	352	▲ 24.7
ゴナックス	前立腺がん	45	15.9	—	—
<b>中外製薬</b> 2,365億円 (2.2%)					
アバスチン	大腸がん など	921	▲ 1.8	—	—
ハーセプチン	乳がん など	341	4.3	—	—
リツキサン	リンパ腫 など	321	10.7	—	—
ゼローダ	大腸がん など	123	10.8	—	—
タルセバ	肺がん など	115	▲ 0.9	—	—
パージェタ	乳がん	119	12.3	—	—
アレセンサ	肺がん	119	48.8	156	83.5
カドサイラ	乳がん	83	13.7	—	—
<b>大塚ホールディングス</b> —					
ロンサーフ	大腸がん	39	16.5	301	220.6
ディーエスワン	胃がん など	269	▲ 8.4	—	—
アブラキサン	乳がん など	207	0.2	—	—
ユーゼル	大腸がん	97	▲ 7.5	—	—
ユーエフティ	大腸がん など	65	▲ 13.5	—	—
<b>エーザイ</b> 1,183億円 (▲0.1%)					
ハラヴェン	乳がん など	78	14.2	373	▲ 7.1
レンビマ	甲状腺がん	27	75.5	215	87.0
<b>小野薬品工業</b> —					
オブジーボ	肺がん など	1,039	391.3	—	—
カイプロリス	多発性骨髄腫	20	—	—	—

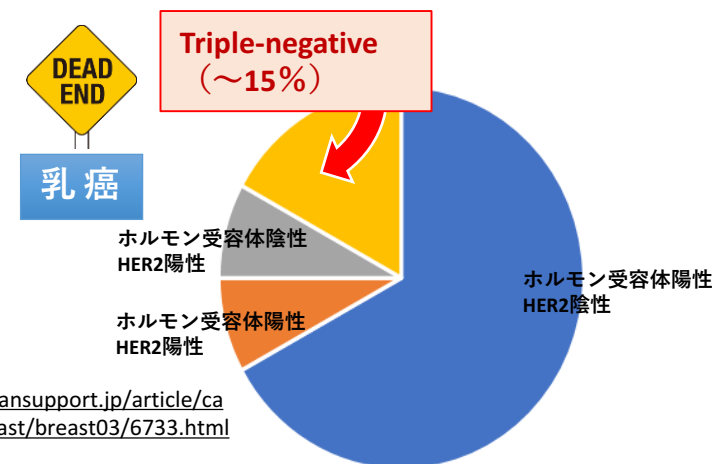
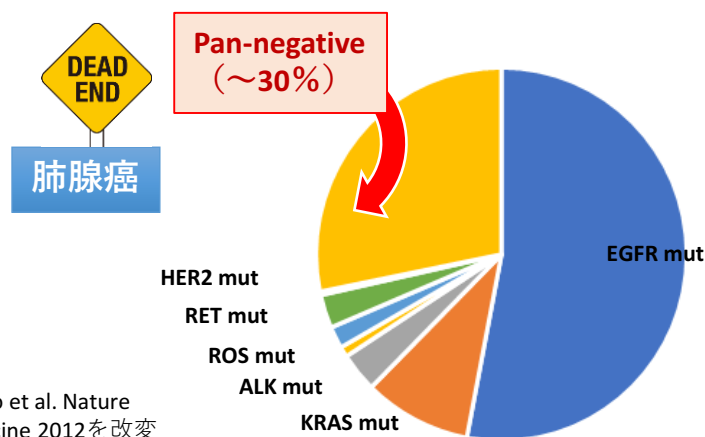
オブジーボは旧薬価

各社の決算資料をもとに作成

# 全ゲノム配列解析はターゲットスペースを拡大

- ◆ 従来のコーディング領域を対象としたエクソーム解析では創薬の手がかりとなる創薬ターゲットが見つからないがんが数多く残されており、キナーゼ阻害薬および免疫チェックポイント阻害に続く新薬開発が行き詰まっている。
- ◆ 全ゲノム配列の解析により新たながん化メカニズムや薬剤耐性機序の解明が加速され、ターゲット探索空間が大幅に広がることが期待されることから、米・中では政府主導による大規模な研究が進められている。
  - ドライバー変異、発現制御、DNA立体構造、免疫チェックポイント、多因子複合他

## 創薬ターゲットが解明されていないため新薬開発が進んでいないがんの例



# 主要各国の取り組み状況

## ゲノム医療に関する主要国の取組

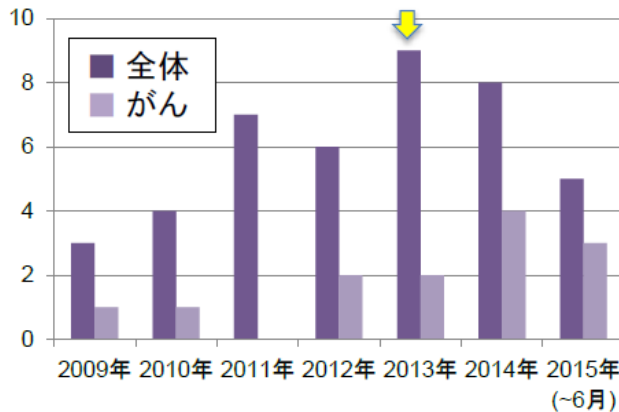
	ゲノム医療計画の概要	対象領域等	ゲノム医療計画の予算	全ゲノム情報解析拠点	統合ゲノムデータ集積拠点	臨床的意義の解析
米国	【GM Program】 期間:2007年～現在 規模:不明	・がん ・希少疾患 ・新生児スクリーニング ・ファーマコゲノミクス等	2015年度予算* 1.33億ドル (約160億円)  *過去数年間の平均で算出	Programごとに複数の拠点 (Broad研究所 Washington大学 Baylor医科大学 他)	ネットワーク型の拠点(ClinGen) (構成機関:North Carolina大学、Stanford大学、Geisinger Inst.他)	ネットワーク型の拠点(ClinGen)において解析し、企業との共同研究等に利用
	【PMI】 期間:2016年～ (2015年1月に発表) 規模:100万人	・がん (その他の疾患にも長期的に応用) ・ファーマコゲノミクス等	2016年度予算案 2.15億ドル (約260億円)	未定	未定	未定
英国	【Genomics England】 期間:2013～2017年 規模:10万人	・がん ・希少疾患 ・感染症等	2013～2017年で 3.1億ポンド (約600億円) ※医療情報(EHR)連携基盤構築費用(約75億円)等は別	Sangerセンター (解析はillumina社と提携)	Sangerセンターにて解析データを保管	参加コンソーシアムを公募
ドイツ	米国・英国のようなゲノム医療計画は公表されていない。 *ゲノム研究事業(2007年より、 <u>メディカルゲノムリサーチプログラム</u> )にて、がん、神経系疾患、心血管病、炎症・感染症を対象とした解析を実施(全ゲノム情報解析拠点はMax Planck分子遺伝学研究所)					
フランス	米国・英国のようなゲノム医療計画は公表されていない。 *ゲノム研究事業(2011～2014年度、希少疾患計画)にて、がん、希少疾患を対象とした解析を実施(全ゲノム情報解析拠点は、希少疾患5機関、がん9機関)					

# ゲノム研究手法の推移

## ゲノム研究の手法的推移と国際的課題

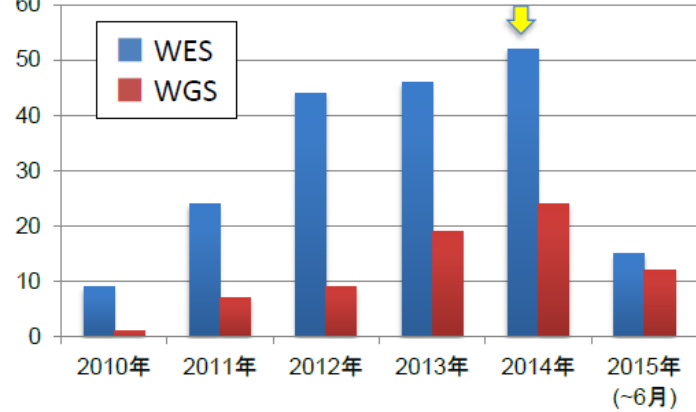
### ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による 大規模メタアナリシス

GWASカタログ (www.genome.gov/gwastudies) を中心に検索



### 全エクソームシーケンス解析 (WES) 全ゲノムシーケンス解析 (WGS)

Nature Genetics 掲載論文で検索



「↓」は、Top Journal での論文採択のピーク。手法のトレンドは、おおむねGWAS → WES → WGSと推移。



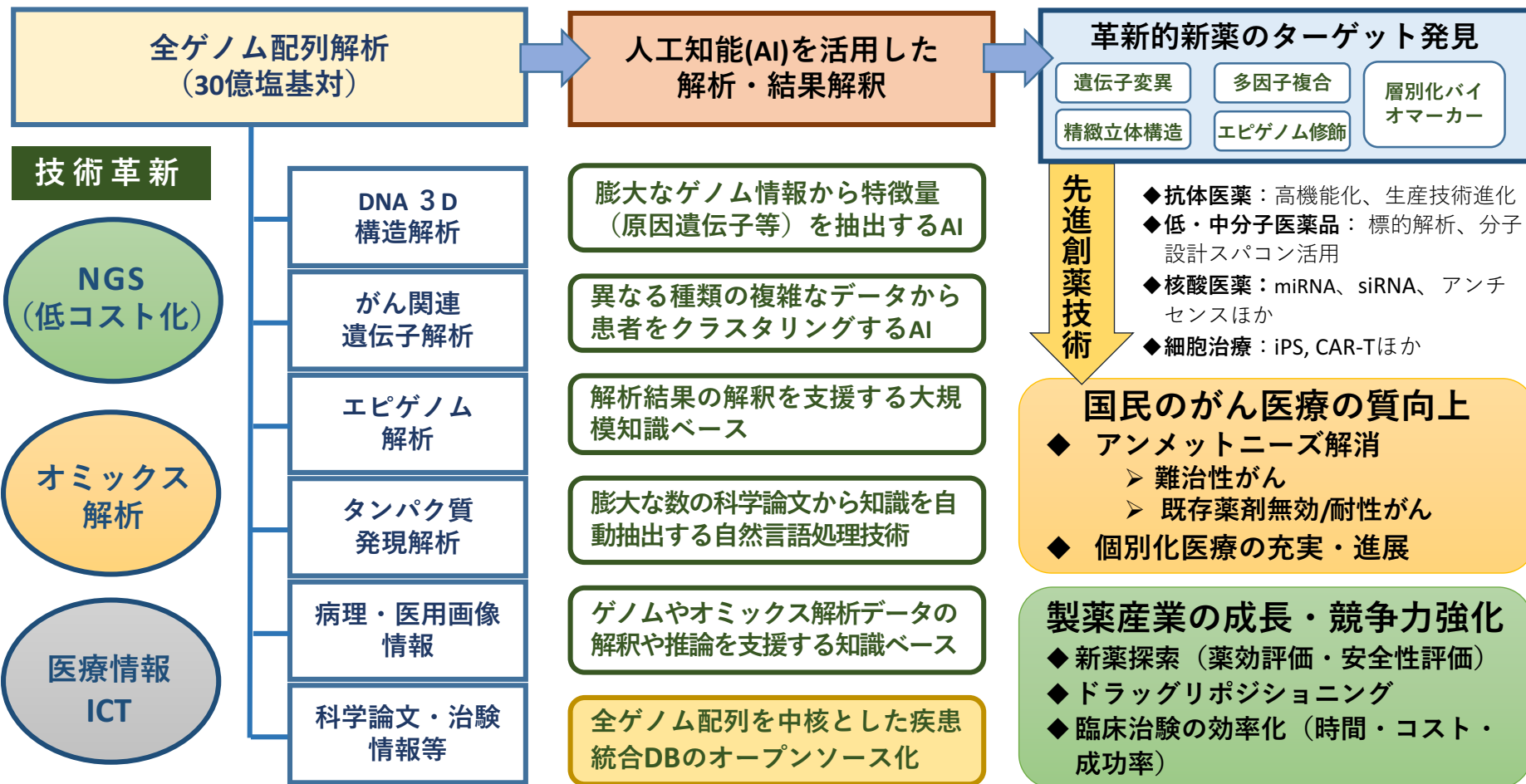
ゲノム研究の手法がWGSにシフトしていくにつれて、膨大なゲノム情報が必要となることから、国内外の研究施設が産学官共同により取り組む必要がある。



データ共有のための国際的なルール作り・仕組み作りが、喫緊の課題となっている。

# がん全ゲノム配列解析が拓く新たながん創薬アプローチ

全ゲノム解析を起点とする新たながん化メカニズム解明や創薬ターゲットの探索には府省連携による人工知能（AI）の進展・革新が必須



# WGSベース創薬に必要なゲノム・臨床等情報の収集

数だけではなく、“質の良い”データを収集することが重要



○症例数 > 500 / 1癌種  
(深層学習解析の場合)

○がん遺伝子配列情報  
(生検/切除がん)

○正常遺伝子配列  
(末梢リンパ球/口腔粘  
膜等)

- WGS
- WES
- Epigenome
- RNA-seq
- ChiP-seq
- Proteomics

必須測定項目

患者の基本情報	年齢、性別、パフォーマンスステータス (PS)、喫煙歴、既往歴 (特に異時性多発がん) 臨床的ステージング (TNM分類、Stage) 治療前生検結果 (病理診断レポート) 遺伝子変異検索結果 (変異遺伝子名、変異部位)
初回治療が根治的治療	初回治療前検査内容 (腫瘍マーカーを含む血液検査、 初回治療開始日時、終了日時 初回治療 = 外科手術 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回治療に術前放射線治療が含まれるケースは除く</li> <li>・ 病理診断レポート (特に、病理学的ステージング、病理学的残存の有無、組織型、遺伝子変異、可能であれば背景肺情報)</li> <li>・ 遺伝子変異検索結果 (変異遺伝子名、変異部位)</li> <li>・ 術後補助療法の有無、その内容</li> </ul> 初回治療 = 化学放射線治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 放射線治療処方線量</li> <li>・ 化学療法の内容 (同時併用、逐次併用)</li> </ul>
初回治療が延命を目的した化学療法	再発後治療と同様
再発後治療の場合	再発診断日時、再発形式 (局所、領域、遠隔) 再発診断時PS 再発治療開始日時、終了日時 再発治療内容 (レジメン名、投与予定コース数、投与実施コース数) 治療効果判定日 治療効果判定内容
転帰	NCCHにおける最終診断日 最終診断時の生存情報 他院からの情報も含む最終診断日と生存情報

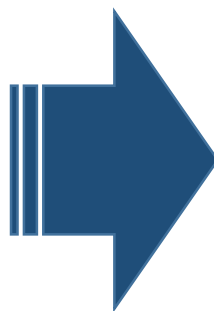


# 電子化知識の洪水

解析結果を解釈し、創薬標的の推論を効率化するAIと知識ベースが必要



- PubMed (NIH) 2,600万件
- がんに関する論文 20万件超 (2016)
- 薬の特許件数 1,500万件超 (2015)
- 5,448,850 coding mutations are reported by human reading of 25,807 papers (COSMIC)



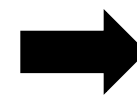
## 自然言語処理技術

膨大な科学論文や治験情報等から知識を自動抽出



科学論文  
特許情報・治験情報  
電子カルテほか

知識抽出



データベース

## 人工知能・ 知識ベース

解析結果の解釈・  
推論を効率化

## Watson for Genomics



疾患や生体分子間  
相互作用に関する  
大規模知識ベース  
(医薬健栄研)



# 全ゲノム配列解析時代の体制整備

## ◆ 「がんゲノム医療推進コンソーシアム計画」に沿ったインフラ整備

- 「がんゲノム情報管理センター」の早期設置@国立がんセンター
- ゲノムデータの標準化・収集・管理
- 国民からの意見募集及びがんゲノム医療普及のための活動

## ◆ ゲノムデータ、医療データの利活用推進

- 「データの囲い込み」問題の解決→ オープンソース化
- データサイエンティストがゲノム情報、医療情報にアクセスしやすい環境・仕組み作り

## ◆ 全ゲノム配列解析コストの低減

- 現状の国内委託で“1000ドルゲノム”は無理！？→ ゲノム解析システムの国産化が必要
- ゲノム解析のコスト高は日本におけるゲノム創薬の弱み

## ◆ 産学官医連携の推進

- がんゲノム医療中核拠点病院：質の良いゲノム・臨床等情報収集、人材育成
- 産業界：医薬品開発、医療機器開発、AI開発（IT系企業）
- アカデミア：戦略的な研究事業への参画

# 主要国全ゲノム情報解析拠点の整備状況

## ゲノム医療に関する主要国の取組(まとめ)

### <全ゲノム情報解析拠点の整備>

- **米国**のGenomic Medicine Programでは、複数の拠点でゲノムコホート研究を進めており、既存のゲノムコホートを有機的に連携させている(**ネットワーク型**)。
- **英国**のGenomics Englandでは、全ゲノム情報の解析から統合ゲノム情報の集積までを一つのセンターにて実施している(**拠点型**)。

### <政府主導のゲノム医療計画>

- **米国**では、2015年1月に、**100万人以上のボランティアからなるゲノムコホートの設立**等を含む、ゲノム情報を活用した個別化医療の実現に向けた計画(PMI)を発表した。
- **英国**では、英国保健省(DH)の主導により、2013年から2017年までの5か年計画として、**約10万人を対象に**、官民連携によるがん、希少疾患等についてのゲノム情報の解析・研究を行っている(Genomics England)。

⇒ 我が国においても、全ゲノム情報をどのように利用するかを意識したデータの蓄積、正確な医療情報との効率的な突合に必要な仕組みの導入を行うべきではないか。

## 参考資料

(医薬基盤・健康・栄養研究所の取り組み)

# 新薬創出を加速する人工知能の開発

- ◆ 内閣府・厚労省・文科省による府省横断型連携プロジェクト
- ◆ パンネガティブ肺癌と特発性肺線維症の新規創薬ターゲット発見
- ◆ 元施策とアドオンによる2階建構造

事業経費 2  
(アドオン)

事業経費 1  
(元施策)

## 新薬創出を加速する人工知能の開発

内閣府：官民研究開発投資拡大プログラム  
Public/Private R&D Investment Strategic Expansion  
Program：PRISM（2018・2019）  
医薬基盤・健康・栄養研究所／JST／理研

厚生労働省：新しい日本のための優先課題推進枠  
医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）  
（2017.4～2022.3）

（内閣府HP抜粋）

官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）は、平成28年12月に総合科学技術・イノベーション会議と経済財政諮問会議が合同で取りまとめた「科学技術イノベーション官民投資拡大イニシアティブ」に基づき、600兆円経済の実現に向けた最大のエンジンである科学技術イノベーションの創出に向け、官民の研究開発投資の拡大等を目指して、平成30年度に創設される制度です...

## 元施策の 加速・充実化\*

- （参画機関）
- 医薬・健・栄研  
（代表機関）
  - JST
  - 理研
  - 産業界

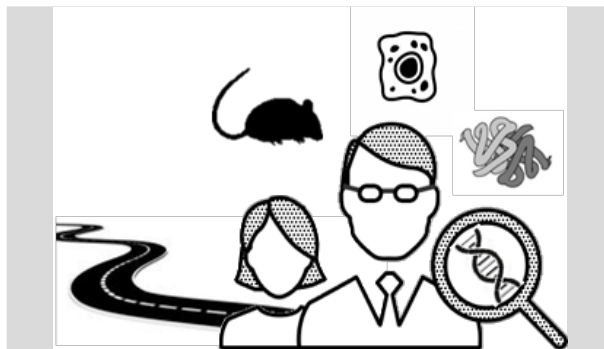
\* 必要に応じて課題を決定

# 人工知能によるターゲット探索の効率化

## 従来の研究手法

動物実験や限定的な臨床研究のデータと先行論文等から、研究者が病気の原因を推定し、創薬標的を選択

(膨大な実験量、長期にわたる基礎研究、患者での臨床試験の成功確率が低い)



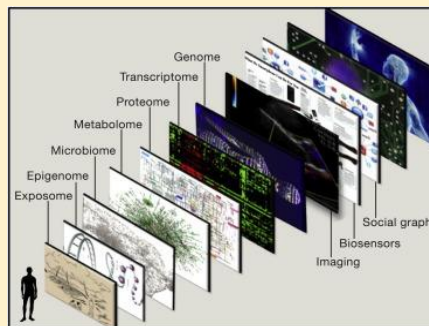
- 先行研究レポート検索・精読
- 細胞・動物を用いた実験
- G W A S
- シングルオミックス
- 統計的手法による仮説検定

## PRISMが目指す新しいアプローチ “AI導入による研究者の標的探索能力拡張”

”患者”の全ゲノム解析を始め網羅的オミックスデータ、医用画像、診療データの解析、論文要旨からの情報抽出、分子間相互作用の推論等の様々な場面でAIを活用し、標的探索能力を大幅に拡張 (Augmentation)

(実験量減少・時間短縮・成功確率増加)

人智・人力を超えた大量データ



AI導入による能力拡張



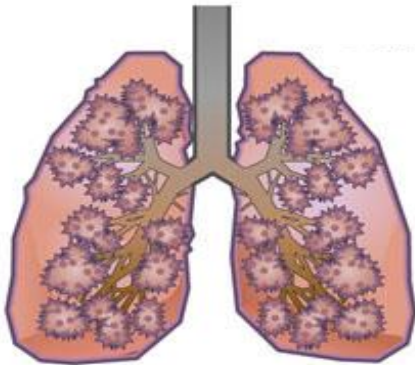
- 患者 (N > 1500)
- 全ゲノム解析 (~500)
- エピゲノム解析、RNA、タンパク質等
- 医用画像、電子カルテ

- ゲノム解析アルゴリズム
- 患者層別化アルゴリズム
- パスウェイ推論
- 自然言語処理
- 知識ベース

# 特発性肺線維症と肺がん

特発性肺線維症

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)



A condition in which the lungs become scarred and breathing becomes increasingly difficult.

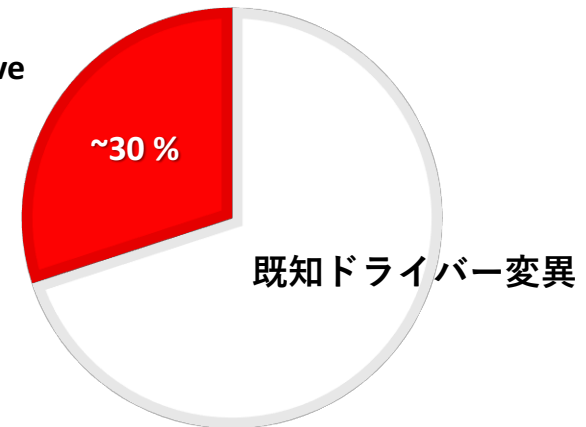
Cause is unknown, but it usually affects people around 70-75 years of age and is rare in people under 50.

there's currently no treatment that can stop or reverse the scarring of the lungs.

パネガティブ肺腺癌

Lung Cancer

Pan-Negative



20~30 % of patients with IPF develop lung cancer, with a risk nearly five times as high as that of the general population

# 事業実施体制



**JST**  
P D：江村克己  
A I P ネットワークラボ

連携

**医薬基盤・健康・栄養研究所**  
P D：樽林 陽一  
(全体戦略・計画取り纏め)  
A I 健康・医薬研究センター

連携

**理化学研究所**  
P D：上田修功  
革新知能統合研究センター

国立がん研  
究センター  
東京大学  
京都大学  
九州工業  
大学

委託・共同研究

**産業技術総合  
研究所**  
人工知能研究  
センター

**大阪大学**  
医学研究科

**北海道大学**  
先端生命科学  
研究院

平成30年度参画機  
関 18機関

PRISM(文科省)の枠組みで参加  
PRISM(厚労省)の枠組みで委託



# プロジェクトの全体構成

対象疾患：特発性肺線維症（IPF） + 肺がん

## 元施策（厚労省）

## PRISM アドオン（厚労省・文科省）

データ  
収集

### IPFデータ取得

- ・診療情報計画的取得
- ・患者の網羅的オミックス情報取得



データ  
解析

### AI（IPF）

- ・患者を層別化する新しいアルゴリズムを開発



結果解釈  
仮説創出

### AI（知識ベース）

- ・生体分子に関わる統合データウェアハウス（TargetMine）の拡充



仮説検証

### 疾患モデル（IPF）

- ・検証実験に使用する疾患モデルの作成
- ・検証用ツール物質取得



### IPFデータ取得

- ・マルチオミックス解析
- ・臨床データ自動取得



### 肺がんデータ取得

- ・全ゲノム配列
- ・エクソーム配列
- ・エピゲノム/RNA/プロテオーム
- ・ChiP-seq



AI（自然言語処理）  
自由記載のカルテ等から診療情報を自動抽出



### AI（IPF/肺がん）

- ・新NP問題がある状況でも使える深層学習を開発
- ・患者を層別化し機能分子を特定するアルゴリズムを開発



### AI（知識ベース）

- ・疾患や生体分子に関わる知識を論文から自動抽出する技術の開発
- ・生体分子間の相互作用を推定する技術の開発
- ・生体分子に関わる統合データウェアハウス（TargetMine）拡充



### AI（検証ツール）

- ・創薬標的候補と結合する仮説検証を目的とした実験用ツール物質（化合物・交代）の効率的な分子設計と検証実験



# 平成30年度 研究代表者・参画機関

肺がんデータ取得・  
データ解析



国立がん研究センター研究所  
研究代表者：浜本隆二  
がん分子修飾制御学分野  
分野長

検証ツール設計  
(抗体)



東京大学大学院  
研究代表者：津田宏治  
メディカル情報生命大規模知  
識発見分野  
教授

情報自動検索・抽出



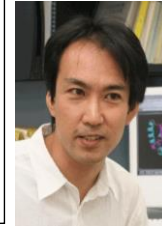
産業技術総合研究所  
研究代表者：高村大也  
人工知能研究センター  
研究チーム長

エクソソーム  
オミックス解析



北海道大学大学院  
研究代表者：西村紳一郎  
先端生命科学研究院  
教授

医薬基盤・健康・栄養研究所  
研究代表者：水口賢司  
A I 健康・医薬研究センター  
長



IPF・肺がんデータ取得・  
データ解析

理化学研究所  
研究代表者：上田修巧  
革新知能統合研究センター  
副センター長



IPF・肺がんデータ解析

京都大学大学院  
研究代表者：黒橋禎夫  
情報学研究科  
教授



自然言語処理

九州工業大学大学院  
研究代表者：山西芳裕  
情報工学研究院  
教授



検証ツール設計  
(低分子・中分子)

大阪大学医学研究科  
研究代表者：熊ノ郷 淳  
呼吸器・免疫内科学  
教授



IPF臨床情報収集

# 新薬創出を加速する人工知能の開発

- ◆一つの目標を共有して、様々な領域の専門家が領域を超えて緊密にコラボするステージを創造している唯一の医療領域での人工知能開発事業
- ◆人工知能（AI）を使いこなし、自らの研究機能を拡張(augmentation)できる医師や生命科学系研究者の育成が鍵
- ◆ゲノム情報を中核とした疾患統合データベースのオープンソース化

医学・生物学のドメイン知識  
を持つデータサイエンティスト  
の育成



## 新薬創出を加速する人工知能の開発

医学 生物学 データサイエンス SE



疾患統合データベースのオープンソース化  
(ゲノム情報・診療情報)