

第9回 核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム
(日本核酸医薬学会 RS 部会サテライトシンポジウム)

核酸医薬創出に資する DNA/RNA データベース整備の現状と課題

日時：平成30年1月29日(月) 13:30-16:40 (13時開場)

場所：ニッショーホール(東京・虎の門)

参加費：無料, 定員150人(先着順)

*参加申し込みURL: <https://ssl.form-mailer.jp/fms/dfc9138d543454>

*定員を超えた場合には各機関毎に参加人数の調整をお願いする場合があります。

プログラム

13:30-13:35 開会挨拶 AMED 基盤研究事業部バイオバンク課 笹又 理央

13:35-13:50 講演1 製薬業界からの提言：DNA/RNA データベース利活用に望むこと
日本製薬工業協会 太田 哲也

13:50-14:20 講演2 AMED「核酸医薬創薬に資する霊長類 RNA データベースの構築」 研究班に
おける取り組み
理化学研究所 河合 純

14:20-14:35 講演3 FANTOM5 で構築されたヒトのトランスクリプトーム・アトラス
理化学研究所 川路 英哉

14:35-15:05 講演4 核酸医薬創出を支援するためのデータベース・ウェブツール
ライフサイエンス統合データベースセンター 内藤 雄樹

15:05-15:20 講演5 AMED で行われているゲノム関連データベース整備事業について
AMED 基盤研究事業部バイオバンク課 虎島 泰洋

15:20-15:40 -- 休憩 --

15:40-16:40 パネルディスカッション(質疑応答&意見交換)

モデレーター：国立医薬品食品衛生研究所 井上 貴雄

パネリスト：太田 哲也、河合 純、川路 英哉、内藤 雄樹、虎島 泰洋

主催：日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会

後援：日本医療研究開発機構(AMED)

【問い合わせ先】

日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会 代表幹事

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第2室(核酸医薬室)

井上 貴雄 E-mail: takao@nihs.go.jp

TEL: 03-3700-9217 (2017年12月8日まで), 044-270-6536 (12月9日以降)

製薬業界からの提言：DNA/RNA データベース利活用に望むこと

太田 哲也

日本製薬工業協会

近年、siRNAやアンチセンス等の核酸医薬品が、次世代の医薬品として存在感を増してきている。核酸医薬品は、従来の医薬品では標的にできなかったRNAを標的にできることから、これまで治療が困難であった難治性の遺伝疾患を中心に、アンメットメディカルニーズを満たす新規モダリティとしての地位を確立しつつある。

有用な核酸医薬品を創製するためにはRNA全長から有効性・安全性に優れた最適な配列を標的として選択する必要がある。しかし、ヒトの全ゲノムは2003年に解明されているにも関わらず、標的となるヒト pre-mRNAのデータベースは未だ整備されていない。薬効モデルを構築して核酸医薬品の薬理評価を行う際には、ヒトとモデル動物との標的RNA配列の類似性に関する情報が極めて重要である。また、毒性評価に用いる適切な動物種の選定時にも、ヒトと動物のRNAの類似性はオンターゲット毒性を評価する上で重要な情報となる。これらの非臨床試験で汎用される動物種の全ゲノムについては必ずしも解明されておらず、そのデータベースの整備も不十分である。更に核酸医薬品では、図1に示す「狭義のオフターゲット毒性」を動物で評価できないため、標的以外の配列とのハイブリダイゼーションの可能性の有無を、網羅的に検索する目的でもヒトRNAの情報が必要となる。

本演題では核酸医薬品の開発過程での非臨床試験全般における諸種DNA/RNAデータベース活用時の課題や問題点について整理し、創薬に資するデータベースへの要望について考えてみたい。

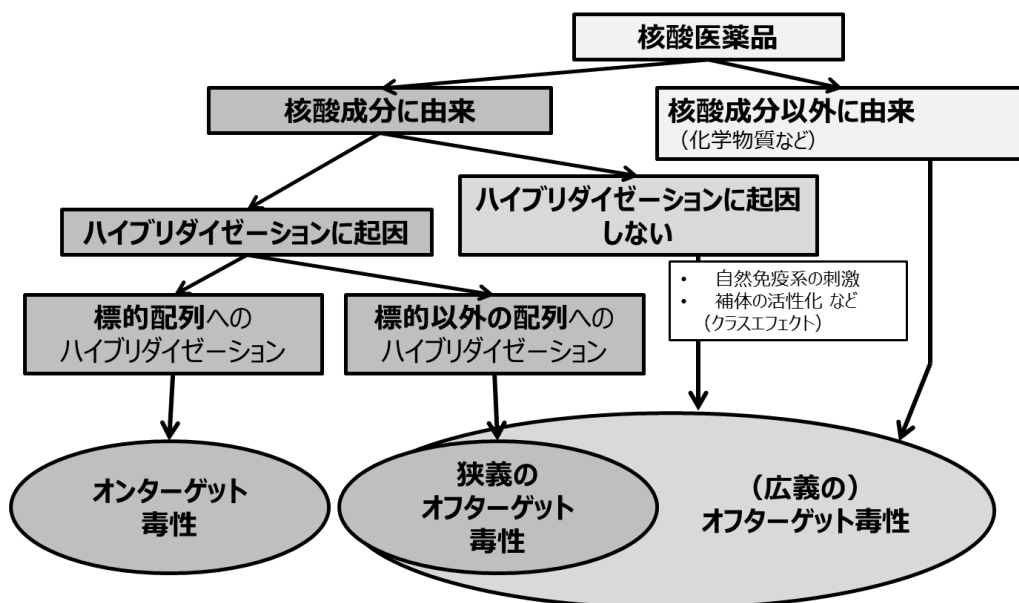


図1 核酸医薬品による毒性の分類
AMED「核酸医薬創薬に資する霊長類 RNA データベースの構築」
研究班における取り組み

河合 純

理化学研究所 予防医療・診断技術開発プログラム

AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業の支援のもと、「核酸医薬創薬に資する霊長類オミックスデータベース(PrimateOmicsDB) (仮称)」の2019年度の公開をめざし、開発を進めている。またそれに先立ち2018年初夏にテスト版を公開する予定である。本シンポジウムにおいてデータベースのコンセプトや仕様アイデアを紹介し、利用する可能性のある方々と意見交換をしたい。

核酸医薬の開発においてヒトおよび実験動物のゲノム配列およびRNAの構造と発現情報はきわめて基本的で重要な情報である。医薬は望ましくは疾患に関連する臓器や分子に対する特異性が高く薬効を発揮しつつかつ副作用が生じないことであり、そのためにモデル動物を用いた治療効果と有害事象を評価する前臨床試験も実施される。したがってヒトのデータと同様に、モデル動物として利用されるカンクイザルなどのゲノムやRNAのデータも研究基盤として重要である。

2017年4月、アカデミア4機関(理化学研究所、実験中央研究所、滋賀医科大学、慶応大学)はAMEDの支援を受け、標題の研究班を立ち上げた。研究班は開発にあたり創薬に役立つデータベースとはどうあるべきかをユーザーになりうる方々の現場の要望に立脚すべきと考え、これまで限定的ながら意見を集めてきた。

目標は、ヒトおよびカンクイザルなどの霊長類のゲノムDNA(配列)と、各種臓器に発現しているRNAの全長構造と発現情報を格納したデータベースを構築し、創薬関係者が利用しやすいインターフェースを添えて公開することである。核酸医薬のターゲットとなりうるRNA分子の構造や核酸医薬が送達される臓器におけるRNA発現の情報はもとより、正確なゲノム塩基配列情報やRNAアイソフォームの全長構造の情報も重要であろう。データの提供形態として、利用者がパッケージされたデータセットをローカルサイトに一括ダウンロードできるようにするとともに、遺伝子名による検索とゲノムブラウザによるインターフェースを提供する。また相同性検索ツールなど外部ツールとの連動を可能にし、利用者に最新の検索ツールを提供できるデータベースとしたい。

要件や要求は多くあろうが限られたリソースで早期に公開するために適切に優先順位を設定する必要がある。本シンポジウムでは研究班が現在、考えているデータベースの概要や仕様を紹介するとともに、未来におけるデータベースが完成した後の継続的な更新と発展のための課題などを取り上げ、創薬に関わる企業や官庁やアカデミアの方々のご意見を広くいただき、よりよいデータベースの開発に活かす契機としたい。

FANTOM5 で構築されたヒトのトランスクリプトーム・アトラス

川路 英哉

理化学研究所 情報基盤センター 予防医療・ゲノミクス応用開発ユニット

ヒトを構成する数十兆個の細胞は、役割や状況に応じて発現する遺伝子の種類や量を変化させることで、胚発生や恒常性の維持、環境応答といった様々なプログラムを実現している。その多様性やダイナミズムを理解するため、20ヶ国・200人以上の研究者が参画した国際共同研究プロジェクトFANTOM5では、多様な細胞種や時系列からなる約3,000のサンプルに対して転写物の網羅的プロファイリング（トランスクリプトーム解析）を実施した。特にヒトを対象とした研究では、健常人に由来する初代培養細胞を中心としながらも細胞株や臓器をカバーする試料収集を行い、理化学研究所独自の技術であるCAGE（Cap Analysis of Gene Expression）法をはじめとする複数の技術を適用した。その測定結果を元に、遺伝子発現を近位より制御するプロモータ（Nature 507: 462-470, 2014; Science 347: 1010-1014, 2015）や遠位より制御するエンハンサー（Nature 507: 455-461, 2014; Science 347: 1010-1014, 2015）、タンパク質をコードしない長鎖RNA（Nature 543: 199-204, 2017）、microRNA（Nat Biotechnol. 35:872-878, 2017）に関するアトラス・データベースを構築した（<http://fantom.gsc.riken.jp/5/> , Genome Biol. 16:22, 2015）。ゲノムワイド関連解析（GWAS）等によって表現型との統計的関連が示された遺伝的多型の大部分がタンパク質コード領域に存在しないという問題意識と共に、我々だけでなく世界中の研究者が現在も活発に機能未知領域の研究に取り組んでいる。これまでは見過ごされてきたゲノム上の機能領域が続々と明らかにされつつあるものの、その全貌解明は未だ途上にあるといえよう。

本発表では我々が構築したアトラスを中心にヒト転写産物の複雑性を概観する。臓器でなく細胞種毎の網羅的解析によってはじめて明らかになった転写産物、細胞種毎に塩基単位で異なるRNAの5'端、ゲノム上で離れた位置より転写を制御するエンハンサーがその近傍領域の転写を活性化させた結果合成されるRNA（エンハンサーRNA）、細胞種特異的に発現する非タンパク質コードRNA、遺伝子構造の多様性といった側面は、核酸を対象とする創薬の可能性をこれまで以上に広げるものであろう。これまでに蓄積されてきたデータや、現在用いられているゲノム・細胞解析技術の特徴や限界を踏まえ、ゲノム機能情報の活用についても議論したい。

核酸医薬創出を支援するためのデータベース・ウェブツール

内藤 雄樹

ライフサイエンス統合データベースセンター (DBCLS)

アンチセンスやsiRNAなどの核酸医薬品は、細胞内で本来の標的とは無関係なRNAと結合することにより副作用を生じる場合がある(ハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット効果、または「狭義の」オフターゲット効果)。狭義のオフターゲット効果をインシリコに予測する方法として、塩基配列検索プログラムを用いてゲノムあるいは転写産物のデータベースを検索する方法が有効と考えられる。しかしながら、汎用の塩基配列検索プログラムとしてよく利用されるBLASTやBLATは、検索に時間がかかるうえに、20塩基前後の短い配列の検索において見落としが多いという欠点がある。我々が構築している統合遺伝子検索GGRNAや高速塩基配列検索GGGenomeというウェブツールは、20塩基前後の短い配列を全転写産物あるいはゲノム全体から高速に検索することができ、BLASTやBLATでは検索の困難な、ミスマッチや挿入・欠失を含む塩基配列も漏れなく探すことができる。本講演では、GGRNAやGGGenomeを活用して狭義のオフターゲット効果を適切に評価する方法を中心に、核酸医薬創出に役立つデータベースやウェブツールを紹介する。また、これらのデータベースやウェブツールは、核酸医薬品だけでなく、近年注目されているゲノム編集の安全性評価にも適用できる部分があるため紹介したい。

ウェブサーバ

- 統合遺伝子検索 GGRNA(ググルナ) - <http://GGRNA.dbcls.jp/>
(遺伝子を Google のように検索できる統合検索エンジン)
- 高速塩基配列検索 GGGenome(ゲゲゲノム) - <http://GGGenome.dbcls.jp/>
(比較的短い塩基配列を高速に検索するためのウェブツール)
- siDirect - <http://siDirect2.RNAi.jp/>
(哺乳類細胞で活性が高く標的遺伝子に特異的な siRNA の設計ウェブツール)
- CRISPRdirect - <http://crispr.dbcls.jp/>
(CRISPR-Cas9 システムによるゲノム編集のためのガイド RNA 設計ウェブツール)

AMED で行われているゲノム関連データベース整備事業について

虎島 泰洋

日本医療研究開発機構（AMED）基盤研究事業部バイオバンク課

日本医療研究開発機構(AMED)は平成27年に発足し、我が国の医療研究開発に関する研究費をとりまとめ、政策や研究の動向を踏まえ大学や研究機関等が行う研究を支援し、研究開発やそのための環境の整備に取り組んでいる。

ゲノム医療分野においては、平成26年に閣議決定された「健康・医療戦略」の中で、ゲノム医療の実現に向けた取組を推進するとともに、我が国の高度な科学技術を活用した各疾患の病態解明及びこれに基づく遺伝子治療等の新たな治療法の確立、ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)及び革新的医薬品、医療機器等の開発等の強化を図ることが求められた。AMED 研究「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」の中で当課が支援している「ゲノム創薬基盤推進研究事業」は、ゲノム情報の医療への実利用を進めるためゲノム創薬研究の成果の患者還元に係る諸課題の解決、ゲノム情報を活用した薬剤の開発等を目的とし、平成28年度より人材育成や検査品質・精度確保等に関する課題や、創薬探索基盤整備として製薬業界から要望の高いサルの mRNA のデータベース構築を行う課題を公募・採択している。

平成28年度より開始された「臨床ゲノム情報統合データベース事業」は、比較的エビデンスが蓄積された医療への実利用に近い領域であるがん、希少疾患・難病、感染症、認知症等の個々の症例から得られた臨床情報とゲノム情報を集積・統合する臨床ゲノム情報統合データベースを構築している。1次公募で採択された研究班は、対象疾患のゲノム解析等を実施し、患者の疾患情報と統合し遺伝子と疾患との関連性を検証しつつ、2次公募研究班が構築する統合データベースへ登録を行う。統合データベースは、疾患の枠を超えて遺伝子変異・多型(遺伝子型)が疾患の発症(表現型)とどのように関連づけられるかを評価・検証し、世界へ向けて公開することを目標としている。

それらと平行し、ゲノム情報を効率的・効果的に共有することを目的とした公的データベース AMED Genome group sharing Database(AGD)を構築し、平成29年2月より運用を開始した。NBDC/DDBJと連携し、研究者間の合意に基づきデータの共有を行うこと(制限共有)で、研究推進の促進を図っている。

これを実現するため、「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」ではデータシェアリングポリシーを策定し、研究者の権利保護とデータシェアリングによる研究の推進を両立するための枠組みを示し、原則として、「ゲノム解析終了後2年」又は「論文採択時」のいずれか早い時点までに、AMEDが指定する公的データベースへ登録し公開しなければならないこととするデータシェアリングを義務付けした。

難治性疾患領域においても同様の取組が始まった。AMED 研究「難病克服プロジェクト」においても同様のデータシェアリングポリシーを策定し、さらに平成29年2月より開始された「難病プラットフォーム」は、難治性疾患実用化研究事業(AMED 研究)および難治性疾患政策研究事業(厚労事業)を対象とした情報基盤として構築され、難病情報を最大有効活用すべく平成30年度の本格稼働を目指している。