

日本側拠点機関名	京都大学大学院医学研究科
日本側コーディネーター所属・氏名	医学研究科・武田俊一
研究交流課題名	ビッグデータ解析による診断・治療法開発の国際共同研究ネットワーク
相手国及び拠点機関名	米国・米国国立衛生研究所/国立がん研究所(NIH・NCI)、ドイツ・ボン大学、イタリア・分子腫瘍学財団研究所(IFOM)、英国・MRC分子生物学研究所、カナダ・プリティッシュコロンビア大学、スイス・スイス連邦工科大学チューリッヒ校、フランス・フランス国立科学センター人類遺伝学研究所(CNRS)

研究交流計画の目標・概要

[研究交流目標] 交流期間(最長5年間)を通じての目標を記入してください。実施計画の基本となります。

研究交流目標は、診断・治療法を開発することを目的に、情報学的スキルを持つ若手医師、医学・薬学研究者の養成である。創薬に役立つビッグデータの解析とは以下の3点である。

(A) ヒトゲノム情報などのビッグデータ(変異と遺伝的多型)は、発がんや遺伝病の原因となる遺伝子を同定するのに貢献した。エキソン領域に存在する、発がん原因となる変異を同定することは、変異があるタンパク分子のみを阻害する分子標的薬をもたらした。分子標的薬の最も有名な成功例は、慢性骨髄性白血病に特有の変異タンパクに対する阻害剤である。将来に、転写制御領域に存在するゲノム多型(そこに結合する転写因子)も治療の標的になりうる。

(B) 精密なゲノム編集が可能になった結果、特定の変異やゲノム多型をヒト細胞株やマウス受精卵にノックインできるようになった。その結果、 mutant細胞や mutant動物のライブラリーが構築され、多様な化学物質の、様々な mutantへの生物効果が網羅的に近々に解析される。その結果創られた、遺伝学的解析のビッグデータ(変異と化学物質への応答性との関係)は、新たな創薬ターゲット分子の同定に役立つ。

(C) ビッグデータ(変異と化学物質への応答性との関係)を学習データに利用して、*in silico*創薬の精度が大きく上がる。同様に、特定の変異を持つ患者さんにおいて副作用が出現することを予測しうる。

本申請の目標は、(A)、(B)、(C)の共同研究を進展させ、情報学的スキルをもつ若手研究員を育成することにある。

[研究交流計画の概要] 共同研究、セミナー、研究者交流を軸とし、研究交流計画の概要を記入してください。

本拠点は、以下に具体的に説明するような共同研究を進展させる。そして(A)、(B)、(C)それぞれのビッグデータ解析が実施できる情報学的スキルを持つ若手を育成する。

(A) 小川グループは、クリーブランドクリニック、UCLA、フランス国立保健医学研究機構(INSERM)、ミュンヘン白血病診断ラボラトリ(企業)などと国際共同研究し、2013年以降だけで18報の共著論文を発表した。その中には小川がシニアオーサーとして *N. Eng. J. Med.* 2015に発表した論文や、外国の共同研究者が発表した *Nature Genet.* 2013, 2014が含まれる。ゲノム研究は、より多くの症例を集める為に国際共同研究の重要性が高まっているが、小川教授は卓越した国際的ネットワークを構築し研究業績をあげたのである。小川教授が2014年に京大に着任以来、高折グループ(血液・腫瘍内科)などと共同研究を開始し、京大診療科のゲノム解析を大きくレベルアップした。本拠点では、小川グループの国際共同研究をさらに進展させ、京大の様々な診療領域の若手の、疾患ゲノム解析する情報学的スキルを高める。

(B) 武田グループは、ゲノム編集効率が非常に高いニワトリ細胞株、DT40から100種類以上の遺伝子を破壊した mutant細胞ライブラリーを創った。また、変異DT40細胞を使い、米国拠点(NIH)のケミカルスクリーニングセンター(NCGC: NIH Chemical Genomics Center)において創薬を目的とした、化合物ライブラリー(400,000種類)のハイスループットスクリーニングを実施した。同様の、治療薬シーズの探索を目的にした mutantライブラリーをスクリーニングすることは、酵母でなされてきた。酵母では、各遺伝子破壊された mutantのライブラリーが20年前に実用化された。武田は、酵母 mutantライブラリーを利用した創薬研究を実施している研究所(イタリア拠点(IFOM)、スイス協力機関(FMI・Novartis Foundation))に多くの学生を短期研修させた。遺伝学的解析のビッグデータを創る現場を理解させ、ビッグデータを適切にマイニング・解析できる若手を養成する。

(C) JB. ブラウン博士は、米国の大学を卒業後に京大で学位をとり、2015年、医学研究科に講師(独立)に採用された。博士は、Schneider教授(スイス拠点)とBajorath教授(ドイツ拠点)と共同研究する準備を進めている。前者は *in silico*(計算)創薬と実験創薬をつなげる研究基盤を立ち上げ、後者は化学構造の違いによる薬理活性の変化を予測する研究を展開している。両者は *in silico*創薬に貢献する。

[実施体制概念図] 本事業による経費支給期間(最長5年間)終了時までには構築する国際研究協力ネットワークの概念図を描いてください。

5年後の目標: *In silico* 創薬と 細胞治療・生物製剤の開発 を目指すネットワーク構築

大学での、従来の創薬研究

新しい研究手法

新しい研究手法への対策

