

令和5年度運営評議会

A decorative horizontal bar composed of three parallel lines in blue, green, and orange, matching the colors in the NIBIOHN logo.

難病・免疫ゲノム研究センター

▶ 背景・社会的意義等

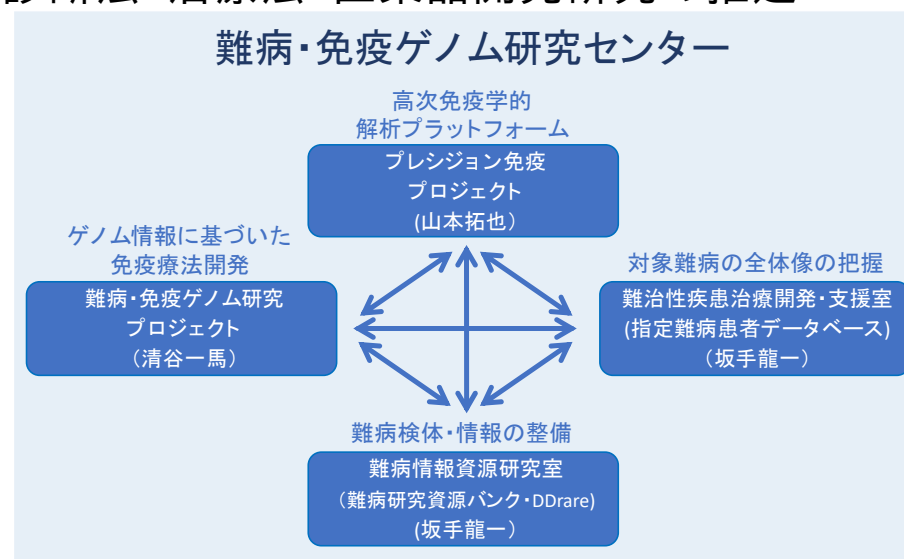
- 昨年度までの「難治性疾患研究開発・支援センター」と「免疫ゲノム研究チーム」を発展的に融合し、中長期計画の「難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究と支援」を担う。
- 医療機関等との包括的連携体制によるがん、感染症等の疾患に対する患者還元型・臨床指向型創薬研究を推進する。

▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

- 目標：難病データベース(DB)管理・運用システムの強化と難病に対する診断法・治療法・医薬品開発研究の推進
実績・成果：難病データ登録AI-OCRシステムの導入によるシステムの効率化
Long-Readシーケンス解析のための検体品質評価システムの構築
DDrareとAI-AAM法の融合による創薬標的探索系の確立
- 目標：がん・感染症等に対する患者還元型・臨床指向型創薬研究の推進
実績・成果：新たなネオアンチゲン候補を同定するための基盤を整備
膵がんの治療効果、予後予測につながる血中バイオマーカーの同定
- 課題：我々の取組を広く伝えるための広報活動

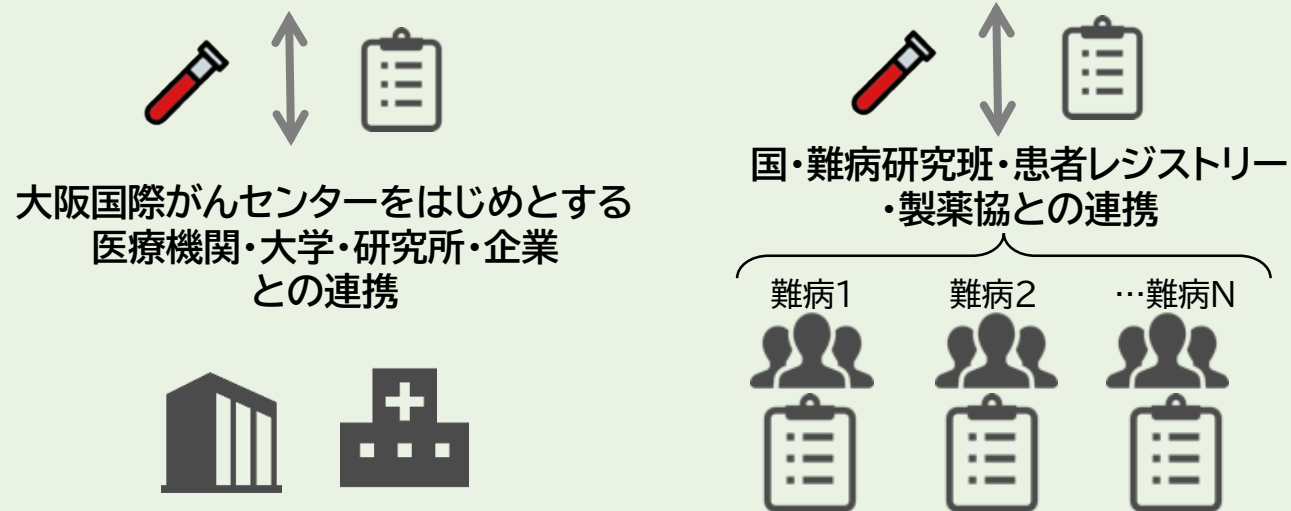
▶ ポイント

- 難病DB入力業務の効率化に伴い、今後入力・管理・運用を合理化できる体制の構築を目指す。
- 非臨床(サル検体)・臨床試験に応用可能な高次免疫学的マルチオミクス解析プラットフォームを活用して、難病、がん、感染症の患者一人ひとりに合った医療の実現を目指す。
- 新型コロナウイルス対策より得られたRNAワクチン開発基盤研究を難病・がん研究にも応用していく。

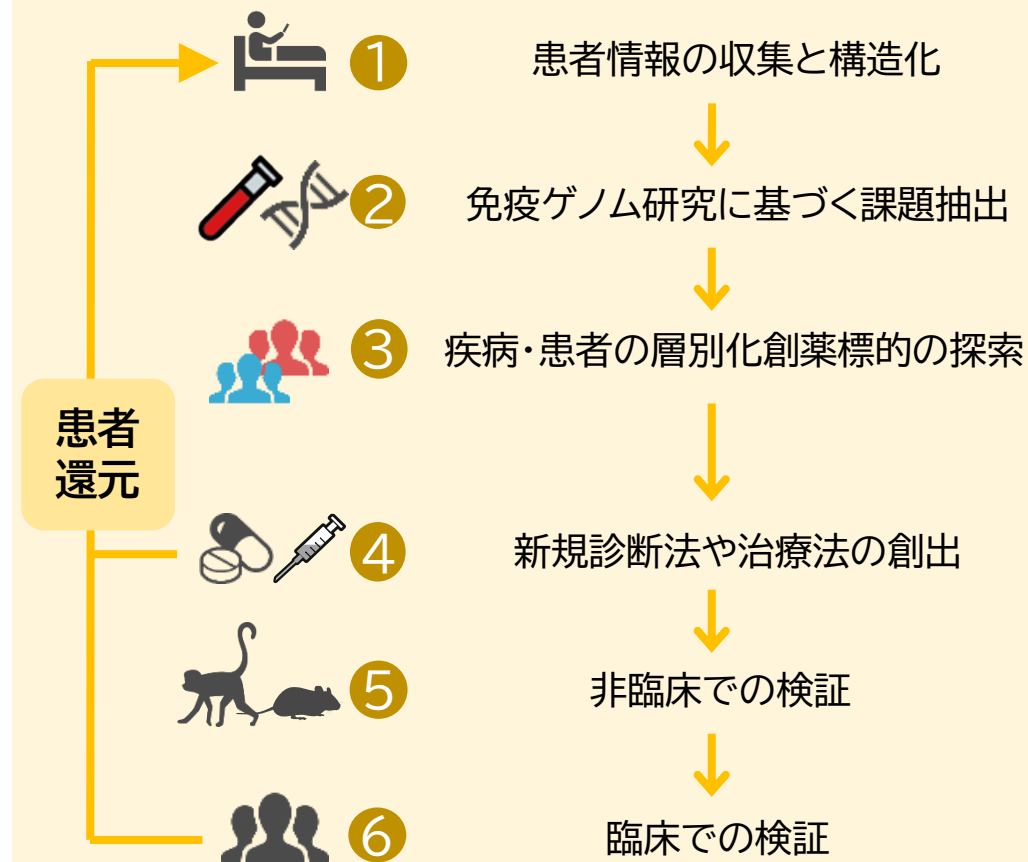


- 免疫ゲノム研究を切り口としたビッグデータの解析に基づく健康長寿社会への挑戦をミッションとする。
- ヒト免疫・がんゲノム・難病資源バンク/DBの高度な専門性を持ったチームが有機的に連携し、難病やがん、感染症等の疾患に挑み、研究成果のタイムリーな患者還元を目指す。

難病・免疫ゲノム研究を推進するための共同研究体制の強化



健康長寿社会実現を目指した 患者還元研究開発のスキーム



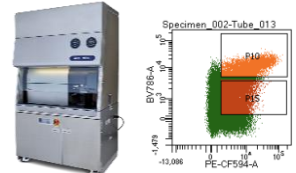
非臨床(サル検体)・臨床試験に応用可能な高次免疫学的マルチオミクス解析プラットフォームの確立

ハイパラメーターフローサイトメーター/セルソーター



BD Symphony A5 SE

- 多検体処理
- レア集団の同定
- 抗原特異的細胞の高感度検出



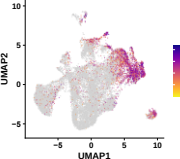
BD Symphony S6

- 単一細胞レベルでの標的細胞の分取

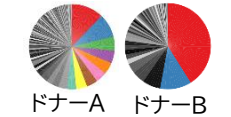
scRNAseq/レパトア解析



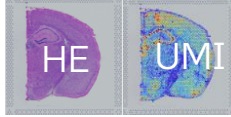
シングルセル遺伝子発現プロファイル



TCRレパトア解析



位置情報付き遺伝子発現解析



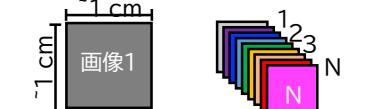
プレジジョン免疫プロジェクト (山本拓也)



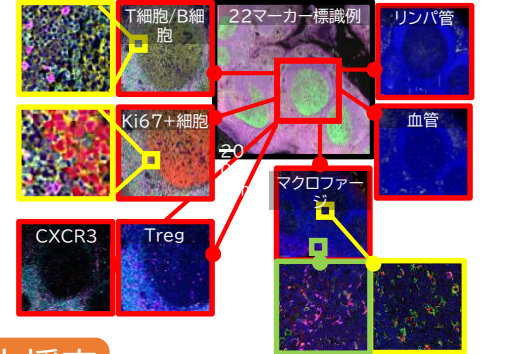
組織微小環境のシングルセル画像解析



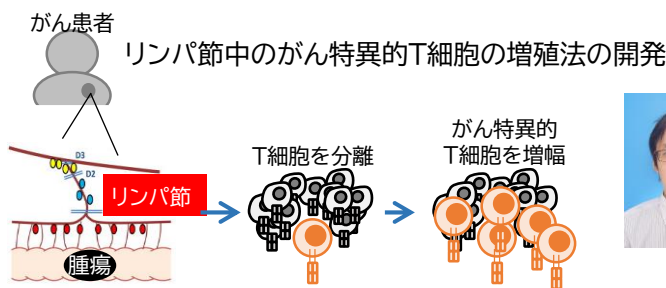
マーカー分子毎の染色像の自動取得



22マーカーでの染色例(ヒトリンパ組織の微小環境)



リンパ節を用いた新規がん免疫療法の開発



難病・免疫ゲノム研究プロジェクト (清谷一馬)

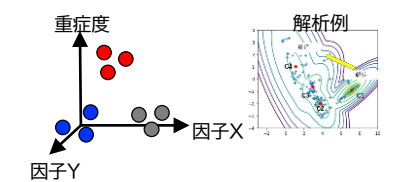
CiDIGの研究ユニットとリーダー

難治性疾患治療開発・支援室 (坂手龍一)

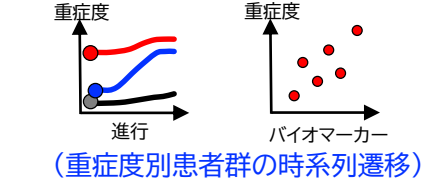


DBに基づくバイオマーカー探索

臨床情報にもとづく患者重症度分類例

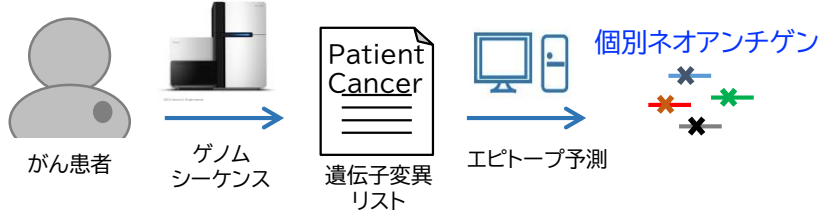


臨床情報にもとづく患者重症度分類例



ゲノム情報に基づく個別化免疫療法の開発

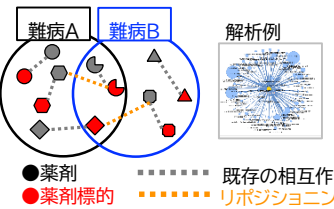
患者ごとに最適なネオアンチゲン予測により、最適ながん免疫療法を選択



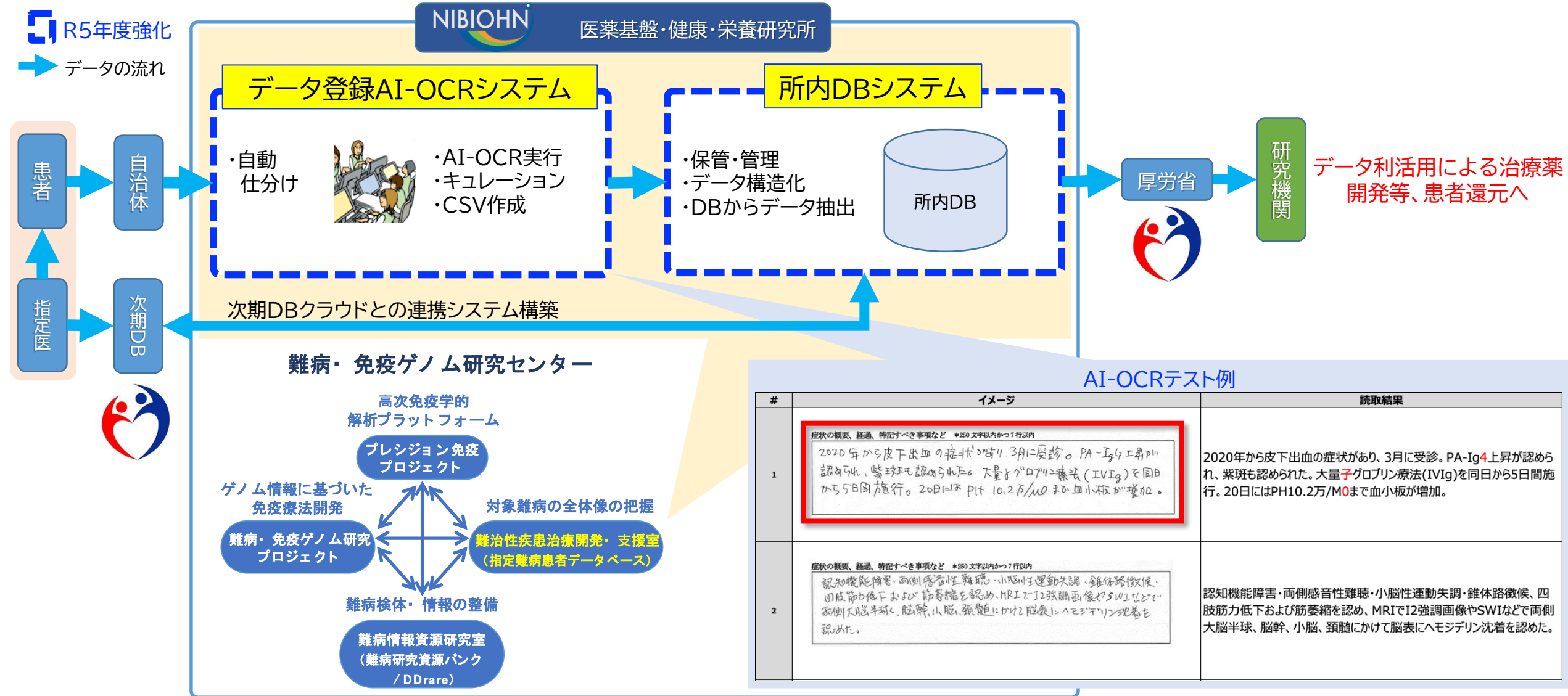
難病情報資源研究室 (坂手龍一)

治療標的分子・治療方法の抽出系

創薬の類似度にもとづく新しい疾患ネットワーク解析 (ドラッグ・リポジショニング評価)

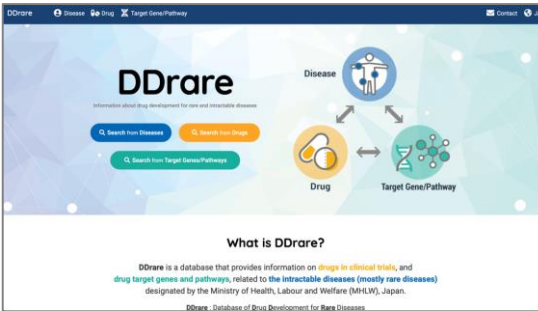


総計4,500,000件の難病患者データ(臨床調査個人票)の登録、システムの強化

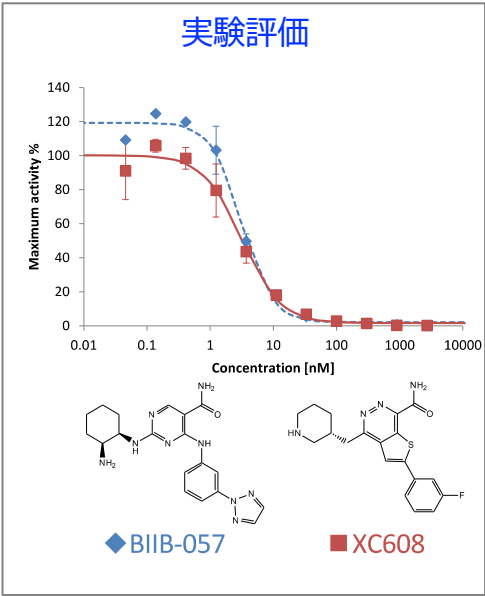
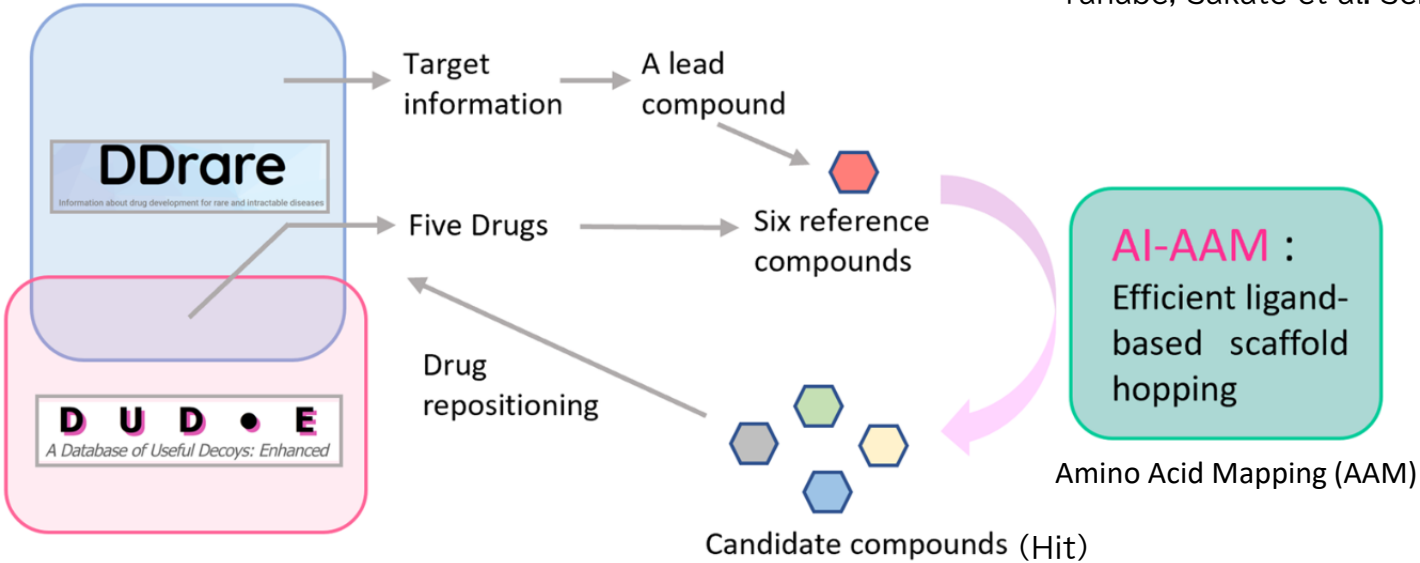


DDrareから化合物を選択し、それらの標的へ結合する他の化合物をAI-AAM法により探索

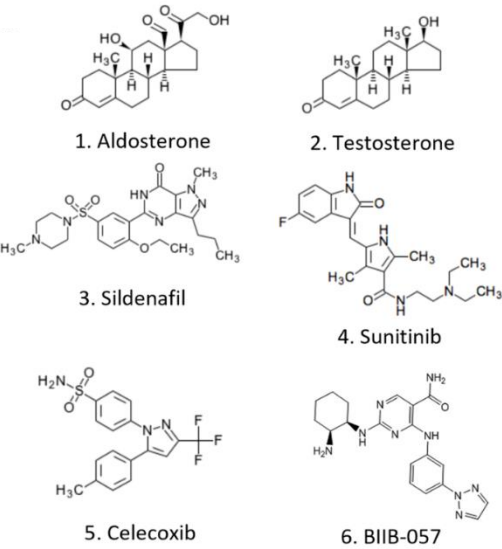
Tanabe, Sakate et al. Sci Rep. 2023(FUJIFILMとの共同研究)



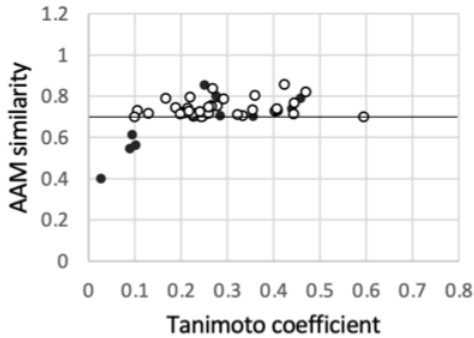
ddrare.nibiohn.go.jp



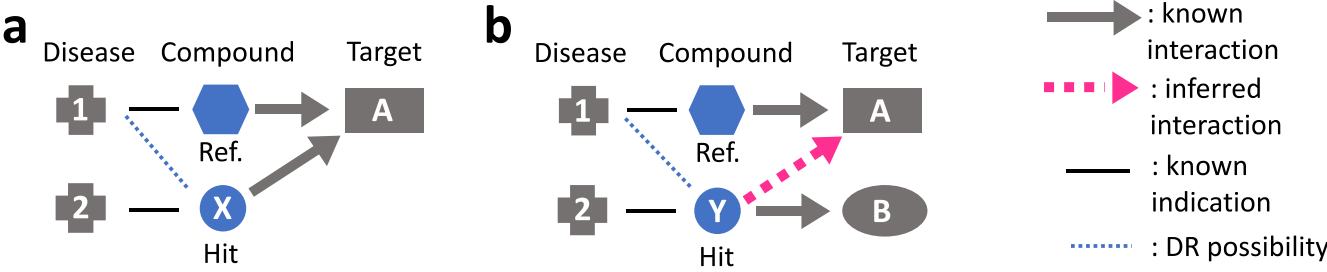
選択化合物



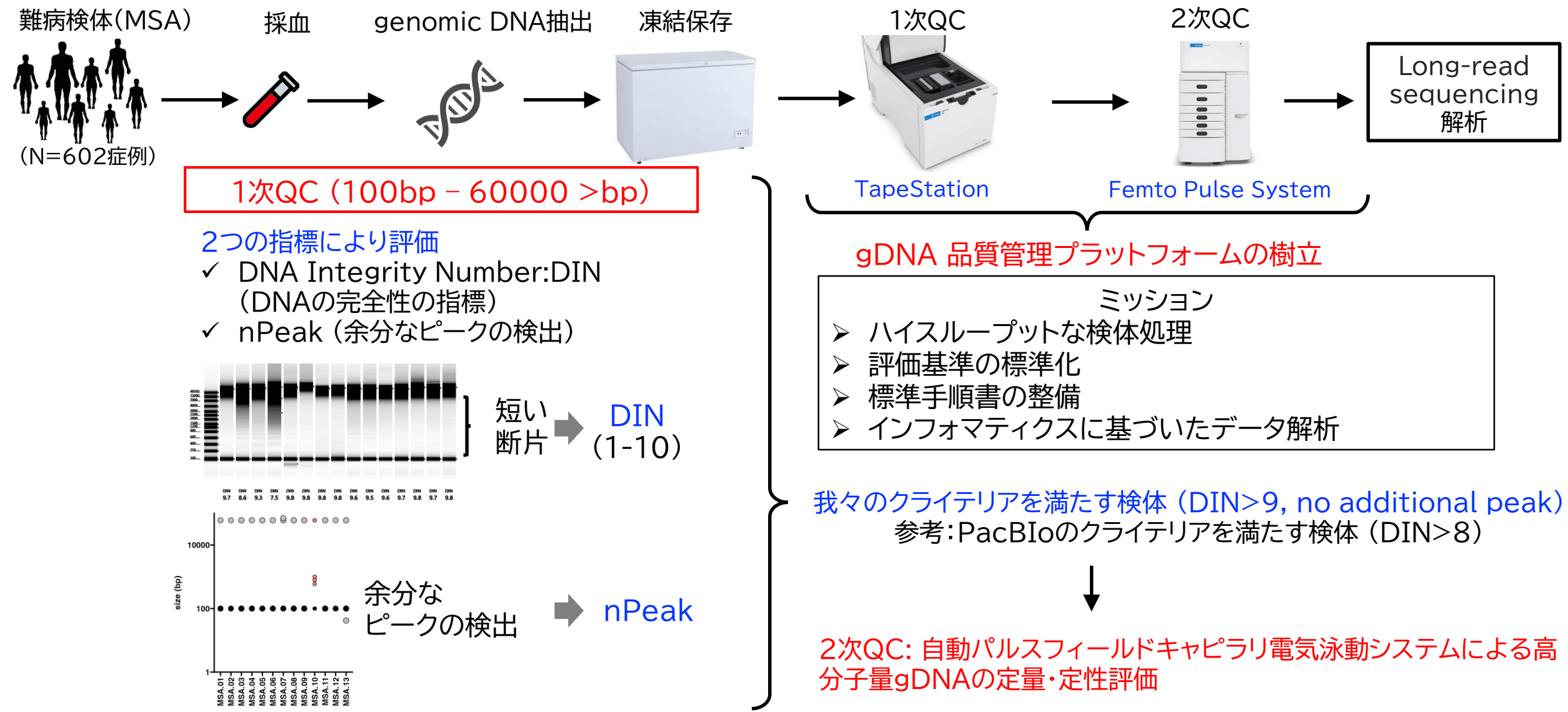
多様な母格構造の候補化合物
(Tanimoto係数:化合物の構造類似度)
例:aldosteroneから探索



ドラッグ・リポジショニング(DR)候補の探索



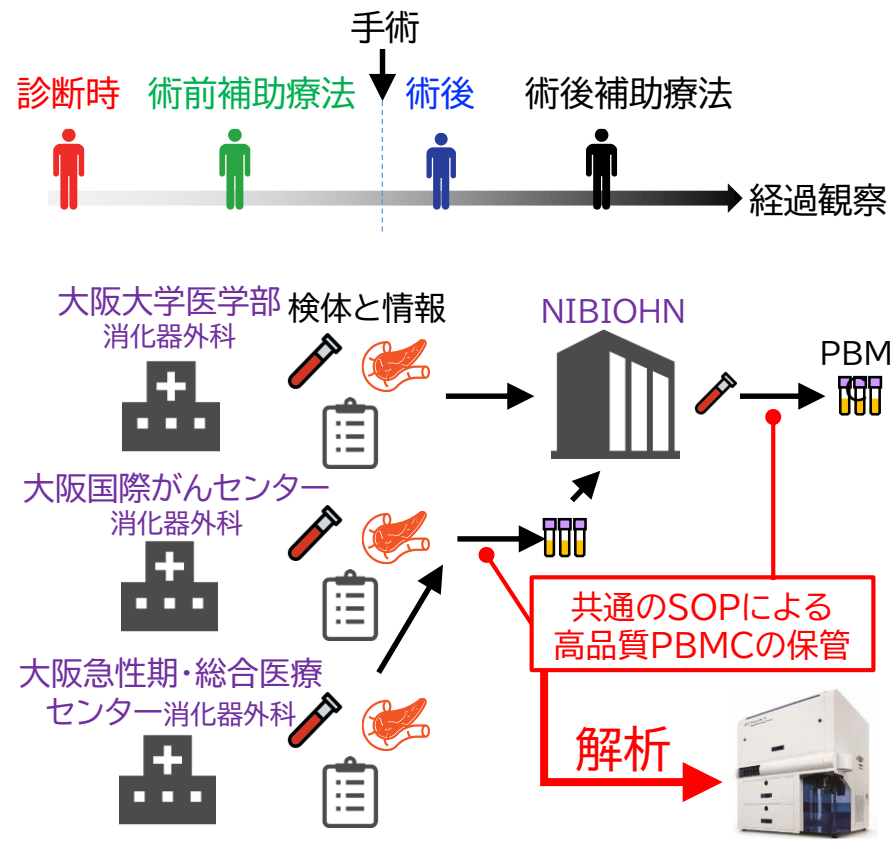
過去に保存されている難病検体を含めてゲノム解析に最大限活用するための品質評価(QC)システムの構築



がん免疫応答が膵がんの抗がん剤治療や術後経過にどのような影響を与えるのか？

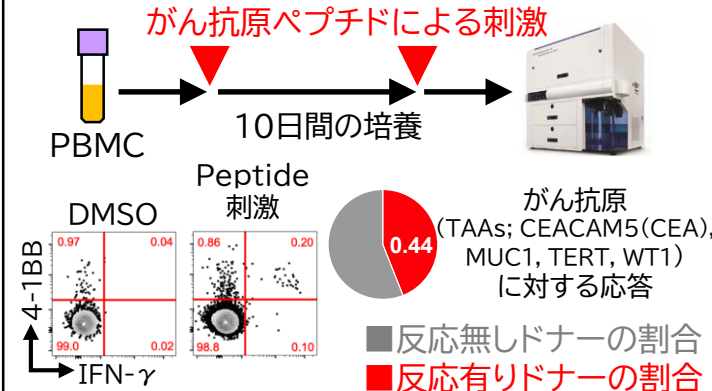
① 臨床検体収集ネットワーク基盤の構築

血液・がん切除検体と臨床データの収集

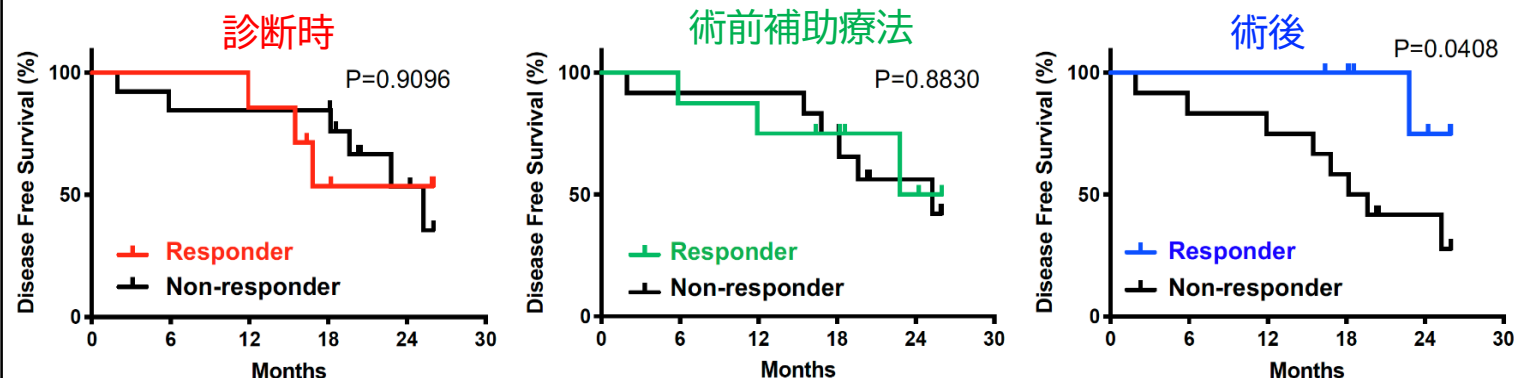


② 高感度がん抗原特異的CD8⁺ T細胞検出系

患者ごとのがん抗原特異的CD8T細胞反応性の検証



④ 経時的解析に基づく予後予測バイオマーカーの選定

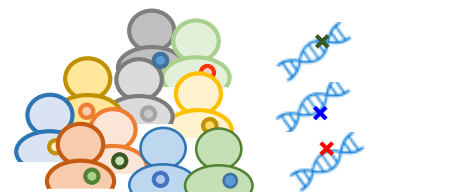


Responder: がん抗原に対する免疫反応が検出される患者群

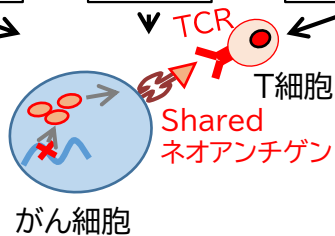
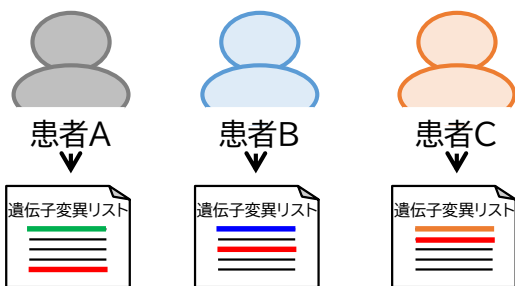
術後に血中でがん抗原特異的CD8⁺ T細胞反応が検出されている患者ほど予後が良い可能性

複数のがん患者を標的可能ながん特異的抗原“Shared ネオアンチゲン”候補の同定

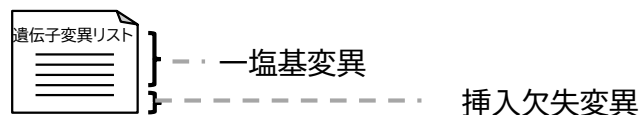
複数の患者で共通する遺伝子
変異由来のがん特異的抗原
“Sharedネオアンチゲン”に注目



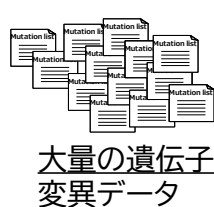
がん患者
ゲノムシーケンス



大量のがん遺伝子変異データを用い、
Sharedネオアンチゲンの候補を抽出



数/エクソーム: 数十個~数百個 数個~数十個
免疫原性: 高い 非常に高い



TCGA エクソームシーケンスデータ:
10,183検体 (33がん種)

一塩基変異: 1,482,002個 挿入欠失変異: 98,650個

1.5%かつ3検体
以上で共通

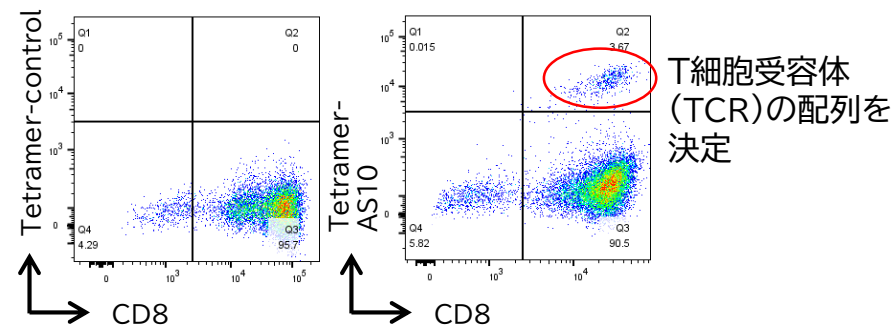
166個の共通する
一塩基変異 107個の共通する
挿入欠失変異

ネオアンチゲン予測

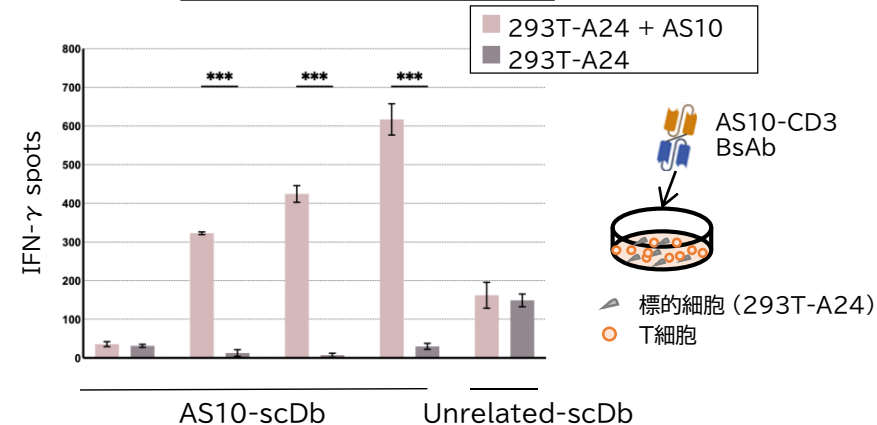
1,229個の
Shared
ネオアンチゲン候補 72個のShared
挿入欠失
ネオアンチゲン候補

大腸がん患者5%で共通するshared
ネオアンチゲン、“AS10”を同定

AS10特異的なT細胞の誘導、T細胞受容体同定



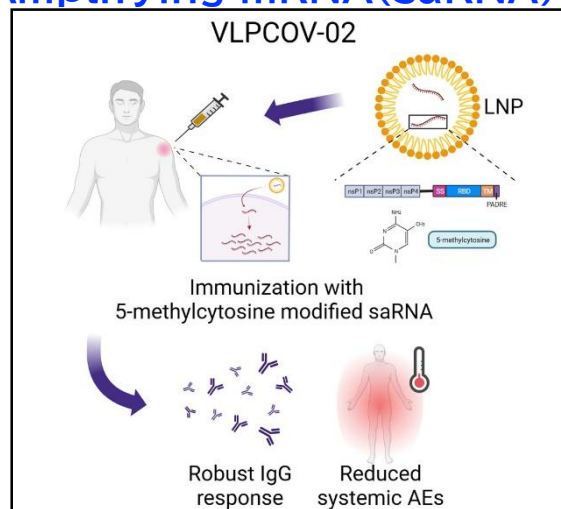
AS10特異的な抗体のスクリーニング、
二重特異的抗体の開発



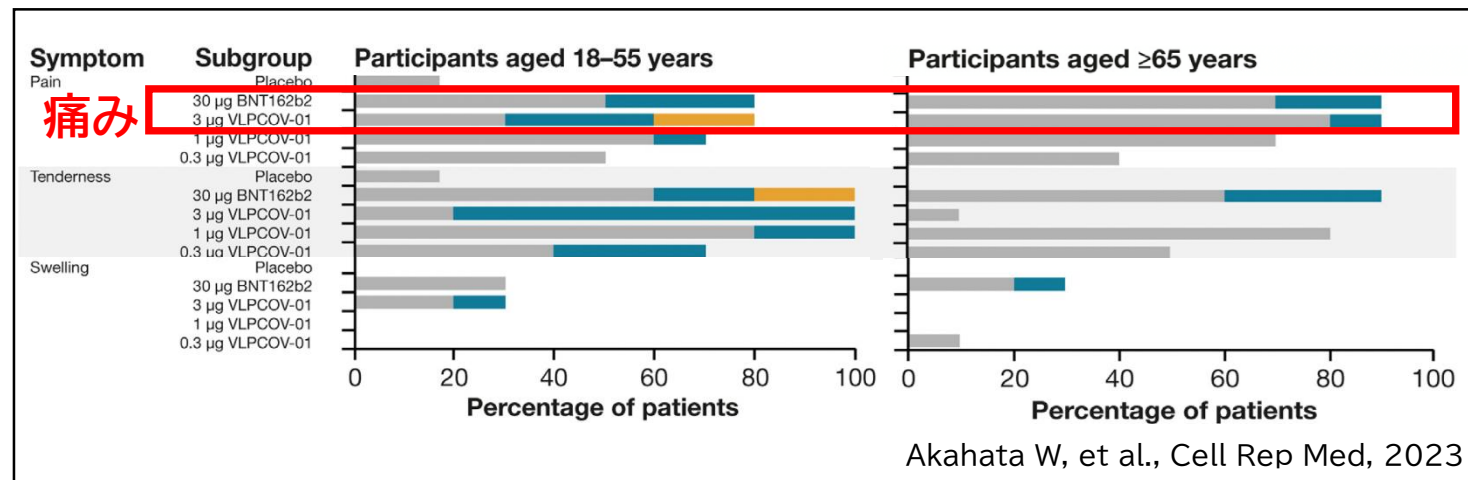
がんワクチン、TCR-T細胞療法、二重特異的抗体開発へ

個人の免疫情報に基づいた安全で有効な国産RNAワクチンの開発を目指して

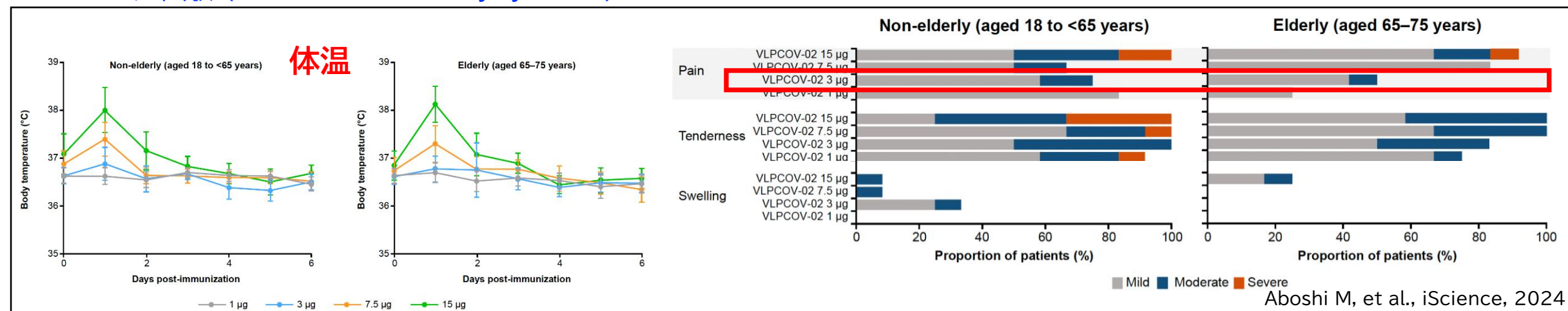
Self-Amplifying mRNA(saRNA)ワクチン



1. FIH試験 (VLPCOV-01: Native RNA)

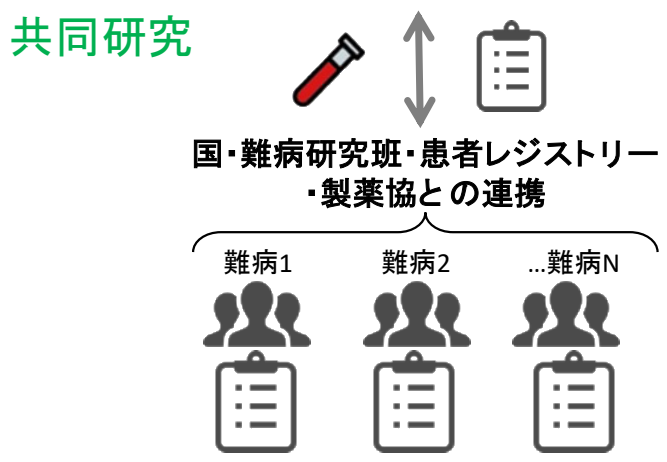
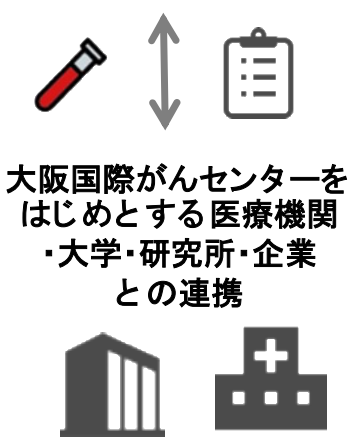
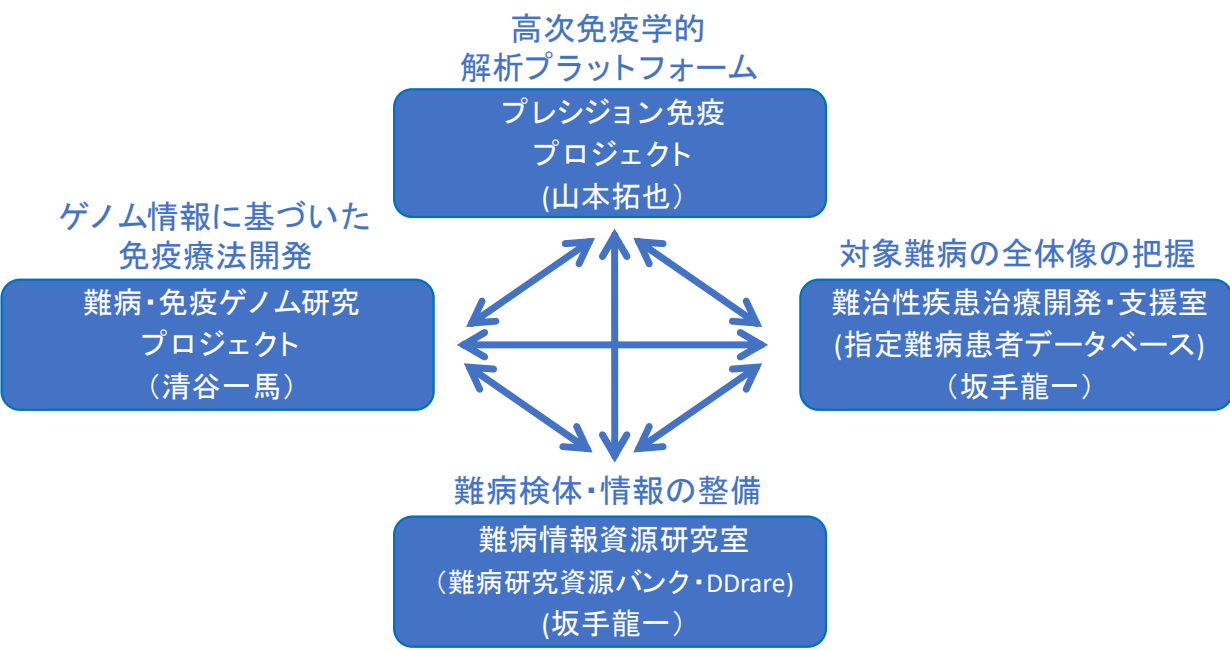


2. Phase1/2試験 (VLPCOV-02:5-methylcytosine)



新しく5-methylcytosineを用いることで副反応を劇的に軽減することに成功。今後がんワクチンへの応用も目指す。

難病・免疫ゲノム研究センター



健康長寿社会実現を目指した患者還元研究開発のスキーム



免疫ゲノム研究を切り口としたビッグデータの解析に基づく健康長寿社会への挑戦