

Title	A practical guideline of genomics-driven drug discovery in the era of global biobank meta-analysis
Author(s)	難波, 真一
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/93033">https://hdl.handle.net/11094/93033</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	難波 真一
論文題名 Title	A practical guideline of genomics-driven drug discovery in the era of global biobank meta-analysis (国際バイオバンクメタ解析時代におけるゲノム創薬の実践的ガイドライン)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>新しい治療薬候補を効率的に探索することは薬剤開発を加速させるために不可欠であるにもかかわらず、創薬にかかる時間やコストは年々増加し、成功率は下がってきている。創薬を加速させる有望な解決策として、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) によって同定された疾患感受性多型情報に基づいて治療標的を探索するゲノム創薬が注目されている。しかし、直接的に治療薬候補を同定する遺伝統計学的手法は数少なく、ゲノム創薬の方法論は確立されていない。</p> <p>近年、複数人種集団を対象にしたGWASメタ解析が盛んに行われるようになっており、疾患の鍵となる生物学的知見が明らかになってきている。複数人種集団のGWASメタ解析からゲノム創薬を行うことでより有効な治療薬候補を探索できると考えられるが、これまでのゲノム創薬は欧米人に対するゲノムワイド関連解析に基づいており、複数人種集団のゲノムワイド関連解析に基づくゲノム創薬はほとんど行われた例がない。人種集団間でアレル頻度や連鎖不平衡等の遺伝的背景が異なるため、複数人種集団のGWASメタ解析に基づいてゲノム創薬を行うためには単一人種集団に対するゲノム創薬手法をそのまま適用することはできず、専用のフレームワークが必要である。</p> <p>本研究では、複数人種集団に対するGWASメタ解析に基づいたゲノム創薬の実践的ガイドラインを提案し、提案手法を複数の疾患に適用することで有用性を実証することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>3つの創薬手法を用いて包括的に薬剤候補の同定を行う枠組みを提案し、世界各国のバイオバンクの協力のもと大規模な複数人種集団のGWASメタ解析が行われた13疾患 (<math>N_{\text{exam}}=1, 329, 242</math>) に適用した。13疾患には罹患率の高い疾患から比較的稀な疾患までが含まれており、具体的には、喘息、原発性開放隅角緑内障、痛風、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、静脈血栓塞栓症、甲状腺がん、腹部大動脈瘤、心不全、特発性肺線維症、脳梗塞、子宮体癌、急性虫垂炎、肥大型心筋症であった。</p> <p>3つの創薬手法はそれぞれ(a) 疾患関連遺伝子のエンリッチメント解析、(b)メンデルランダム化及び共局在解析、(c)疾患の遺伝的要因による遺伝子発現量制御と負に相関する作用を持つ化合物の <i>in silico</i>探索である。(a)では疾患関連遺伝子を5つの手法を統合することで同定し、それらの遺伝子のうち既存薬剤と同じ治療薬分類に強く濃縮した14の薬剤標的遺伝子および対応する154の薬剤候補を抽出した。(b)では遺伝子多型がタンパク質発現量制御を通じて疾患に寄与するモデルを用いて、病因タンパク質を18個同定し、83の薬剤候補を抽出した。(c)では疾患ゲノムが遺伝子発現量全体に与える影響を推定し、有意に逆方向の発現量変化作用を有する31化合物を同定した。</p> <p>各手法は相補的に候補薬剤を同定しており、既知の疾患-薬剤対応関係への濃縮を評価することで各手法を体系的に検証した。3手法を統合することで合計266の網羅的な候補薬剤カタログが得られた。得られた治療薬候補の中には、疾患の治療に役立つことを支持する実験データなどが報告されている薬剤が数多く存在し、とくに有望な治療薬候補であると考えられた。また、単一人種集団のGWASに基づいてゲノム創薬を行った場合と比べたところ、複数人種集団のGWASメタ解析を用いたことで治療薬候補をより多く得られていた。特に静脈血栓塞栓症では凝固系に関連する薬剤標的が多く検出され、凝固系を標的とする既存薬剤を静脈血栓塞栓症に転用することが有効と考えられた。痛風ではインターロイキン-4/-13シグナル経路に含まれる薬剤標的が3手法によって相補的に検出されており、複数のゲノム創薬手法を用いることが網羅的な治療薬候補探索に重要であると示す結果であった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>本研究では複数のゲノム創薬手法を用いて網羅的に薬剤候補の同定を行う枠組みを提案し、13疾患に適用することで有用性を実証した。また、複数人種集団を対象にしたGWASメタ解析に基づいたゲノム創薬が有効であることを示した。本研究で構築した創薬の方法論はGWASの知見を用いた創薬のベストプラクティスとして機能することで、幅広い疾患に対する治療薬探索に寄与すると期待される。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 難波 真一

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 岡田 随象
	副 査 大阪大学教授 河原 行郎
	副 査 大阪大学教授 松本 博志

## 論文審査の結果の要旨

創薬にかかる時間やコストは年々増加しており、創薬を加速させる有望な解決策として、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって得られた疾患感受性多型情報の知見を用いた治療薬開発 (ゲノム創薬) が期待されている。しかし、直接的に治療薬候補を同定する遺伝統計学的手法は数少なく、ゲノム創薬の方法論は確立されていなかった。特に、近年盛んに行われてきている複数人種集団GWASメタ解析の知見を用いたゲノム創薬はほとんど研究されていない。本研究では上述の課題を解決するため、複数の手法を用いて包括的に薬剤標的遺伝子および薬剤候補の同定を行う創薬の方法論を構築した。本方法論を大規模な複数人種集団GWASメタ解析が行われた13の疾患に適用することで有用性を検証し、網羅的な候補薬剤カタログを作成した。これらの知見は疾患感受性多型情報の創薬への応用を促進すると期待され、博士 (医学) の学位授与に値する。