



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

報道の解禁日(日本時間)

(テレビ, ラジオ, インターネット) : 2025 年 4 月 18 日(金) 18 時

(新聞) : 2025 年 4 月 19 日(土) 付朝刊

2025 年 4 月 16 日

報道機関 各位

希少疾患の創薬標的分子を予測できる AI を開発 ～ゲノムと遺伝子発現を融合し、難治性疾患の治療法の開拓へ～

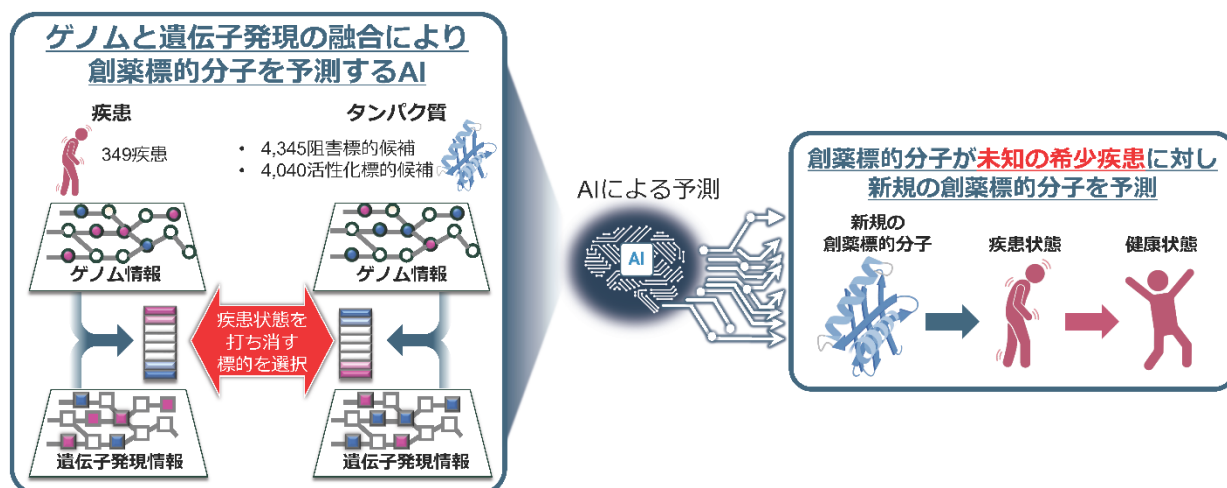
【本研究のポイント】

- ・ゲノムワイド関連解析(GWAS)^{注1)}とトランスクリプトームワイド関連解析(TWAS)^{注2)}の融合により、任意の疾患の病態メカニズムの特徴抽出を行った。
- ・疾患状態を打ち消すタンパク質を探索できる AI・機械学習^{注3)}の開発により、さまざまな疾患に対する創薬標的分子^{注4)}の網羅的な予測を可能にした。
- ・これまで治療法がなかった希少疾患や難治性疾患に対し、新たな治療法の提案や医薬品開発が期待できる。

【研究概要】

名古屋大学大学院情報学研究科の難波 里子 研究員、山西 芳裕 教授の研究グループは、ゲノムワイド関連解析(GWAS)とトランスクリプトームワイド関連解析(TWAS)の融合により、任意の疾患の病態メカニズムを反映した疾患遺伝子発現プロフィール(TRESOR)を構築しました。TRESOR を用いて疾患状態を打ち消すタンパク質を探索する AI を開発し、希少疾患を含むさまざまな疾患に対する創薬標的分子の予測を可能にしました。284 疾患のゲノム情報とトランスクリプトーム情報の横断解析により、治療効果につながる阻害標的分子と活性化標的分子を見出しました。希少疾患に対して新規に予測された創薬標的分子について、大規模な疾患コホートデータを用いて有効性を確認しました。本研究の開発 AI により、これまで治療法がなかった希少疾患や難治性疾患に対する新たな治療法の提案や医薬品開発につながる事が期待されます。

本研究成果は、2025 年 4 月 18 日 18 時(日本時間)付 Nature Research 社『Nature Communications』に掲載されます。



【研究背景と内容】

創薬標的分子(薬剤で制御することにより疾患の治療につながる生体分子)の同定は医薬品開発において最初の過程に相当します。不適切な創薬標的分子を選択すると、後の臨床試験における成功率が大幅に低下します。しかし、病理学的な知識から容易に推定できる創薬標的分子の多くは研究し尽くされており、創薬標的分子の枯渇が世界的な課題となっています。特に、患者数が少ない希少疾患や、病態メカニズムが複雑な難治性疾患では深刻な問題です。

近年、さまざまな疾患に対するゲノムワイド関連解析(GWAS)のデータが蓄積されつつあります。GWAS 解析は疾患の感受性遺伝子^{注5)}を同定するのに有用である一方で、疾患の病態メカニズムの理解には限界があります。そこで、トランスクリプトームワイド関連解析(TWAS)が注目されています。TWAS 解析は、ゲノムの変異に影響を受けた遺伝子発現パターンの変化を推定できるため、疾患の病態メカニズムの解明に有用です。

名古屋大学大学院情報学研究科の難波 里子 研究員、大谷 則子 研究員、山西 芳裕 教授、九州工業大学大学院情報工学研究院 岩田 通夫 准教授、大分大学医学部 濡木 真一 講師の研究グループは、GWAS と TWAS の融合により、希少疾患を含むさまざまな疾患に対して創薬標的分子を網羅的に予測できる AI を開発しました(図1)。

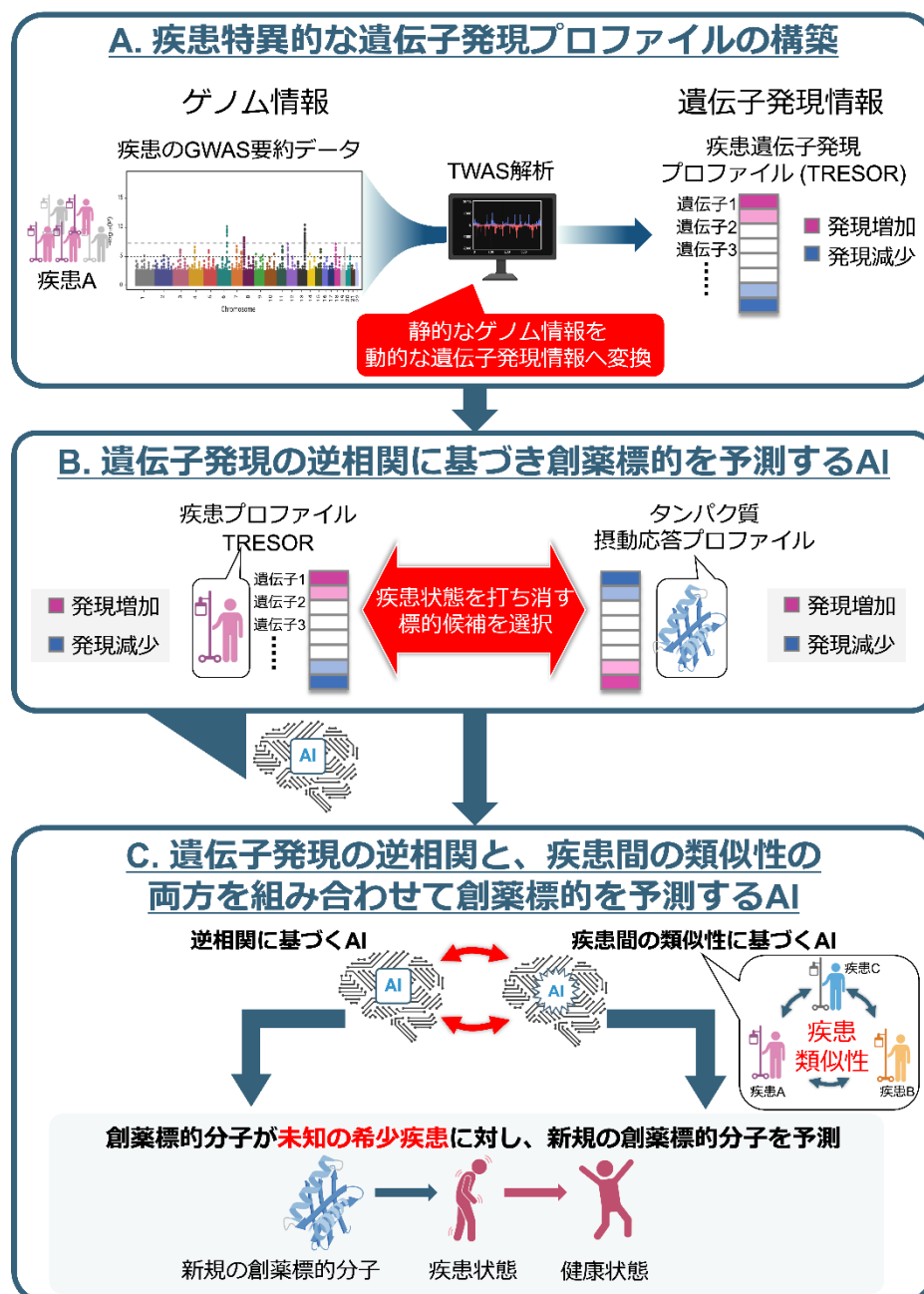


図1. GWAS と TWAS の融合により希少疾患に対し創薬標的分子を予測する、開発 AI の概要
 (A)GWAS と TWAS の融合により疾患特異的な遺伝子発現プロファイル(TRESOR)を構築。疾患の GWAS 要約データに対し TWAS 解析を行うことで、静的なゲノム情報を動的な遺伝子発現の情報へ変換する。(B)遺伝子発現の逆相関に基づき創薬標的分子を予測する AI(逆相関法)。疾患特異的な遺伝子発現パターンを打ち消すことができるタンパク質を、創薬標的分子候補と予測する。(C)逆相関法と疾患間類似性に基づく教師あり学習を組み合わせることで、希少疾患を含むさまざまな疾患に対して創薬標的分子を予測する AI(ベイズ融合法)。

まず、さまざまな疾患の GWAS 要約データ^{注6)}を大規模に収集し、TWAS 解析により疾患遺伝子発現プロファイル(本研究では TRESOR と呼ぶ)を構築しました(図1A)。TRESOR の有用性を確認するために、疾患間の関係性を可視化しました(図2)。例えば神経系疾患に属するアルツハイマー病とパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症は、従来の

疾患プロファイルでは散在していましたが、TRESOR では互いに近くに位置していました。また、呼吸器系疾患に属する特発性肺線維症と喘息も、従来の疾患プロファイルでは離れていましたが、TRESOR では近くに位置していました。このことから、TRESOR は各疾患の特徴や疾患間の関係性を適切に反映できることが分かります。

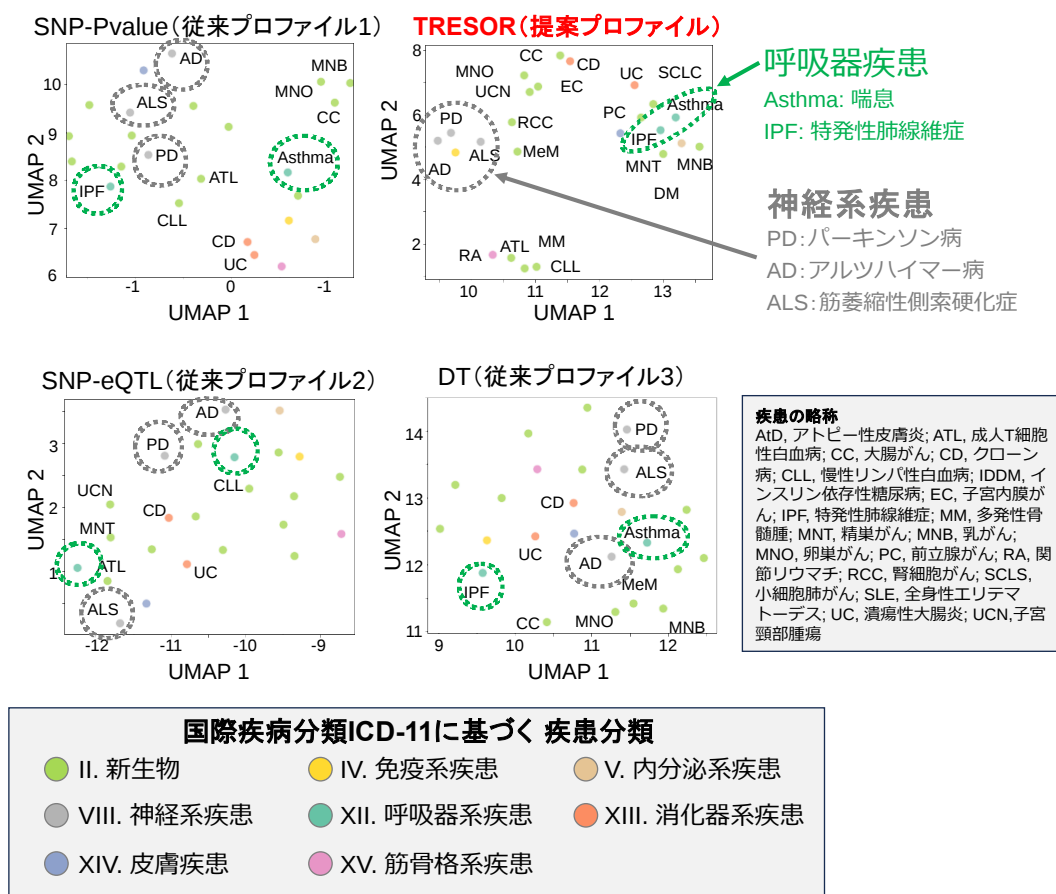


図2. TRESOR と従来の疾患プロファイル間で、疾患間の関係性を比較

疾患プロファイルを用いて、疾患間の関係性を可視化。提案プロファイルは TRESOR、従来プロファイルは SNP-Pvalue、SNP-eQTL、DT に対応する。疾患は、国際疾病分類 ICD-11 に基づく疾患分類に従い色付けされている。

次に、創薬標的分子候補のタンパク質を遺伝子摂動(ノックダウンや過剰発現など)^{注7)}させた際の遺伝子発現プロファイル(タンパク質摂動応答プロファイル)と TRESOR の間の相関に基づいた逆相関法により、創薬標的分子の予測を行いました(図1B)。この方法では、疾患状態を打ち消すようなタンパク質を、疾患の創薬標的分子の候補と予測します。精度を評価したところ(図3)、阻害標的分子^{注8)}と活性化標的分子^{注9)}の予測の両方において、逆相関法は従来手法を上回っていました。

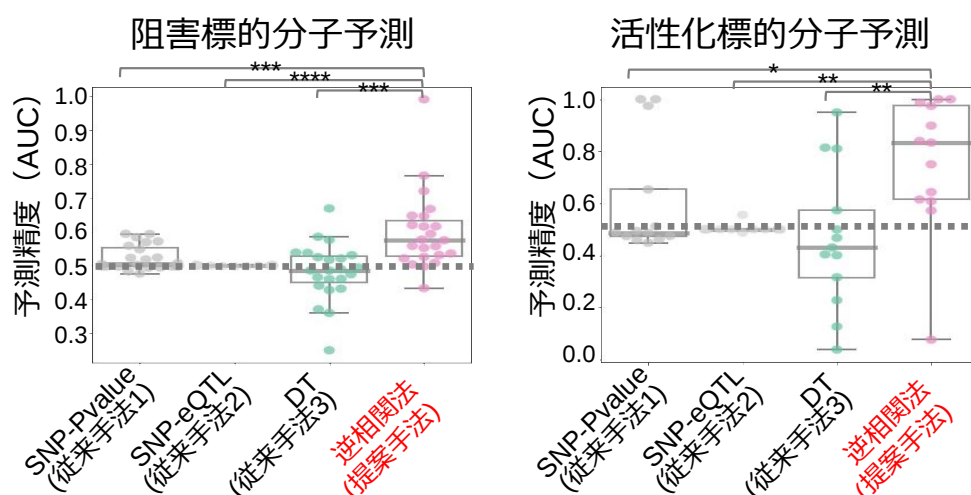


図3. 提案手法と従来手法間での創薬標的分子予測の精度比較

提案手法は TRESOR を用いた逆相関法に対応し、従来手法は SNP-Pvalue、SNP-eQTL、DT に対応する。予測精度は精度指標(AUC)を用いて評価した。AUCが1のとき完全な推論、AUCが0.5のときランダムな推論となっていることを表す。各箱ひげ図は AUC の分布を表す。*は統計的有意水準を表す(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$)。

さらに、逆相関法に加えて疾患間類似性を考慮する教師あり学習を組み合わせたベイズ融合法を提案しました(図1C)。逆相関法は既知の創薬標的分子の情報を必要としない教師なし学習^{注10)}であるため、創薬標的分子が未解明の疾患に対しても適用可能な一方、予測精度が不安定な傾向があります。教師あり学習^{注11)}は、既知の創薬標的分子の情報を必要とするため、予測精度が安定である一方、創薬標的分子が未解明の疾患に対しては適用が困難です。そこで、教師なし学習と教師あり学習をベイズ最適化と呼ばれる機械学習手法により融合させ、両方の長所を取り入れたベイズ融合法を開発しました。図4は既知の創薬標的分子が少ない希少疾患・難治性疾患における予測精度を表します。ベイズ融合法では、従来の手法に比べ大幅に予測精度が向上することが分かりました。

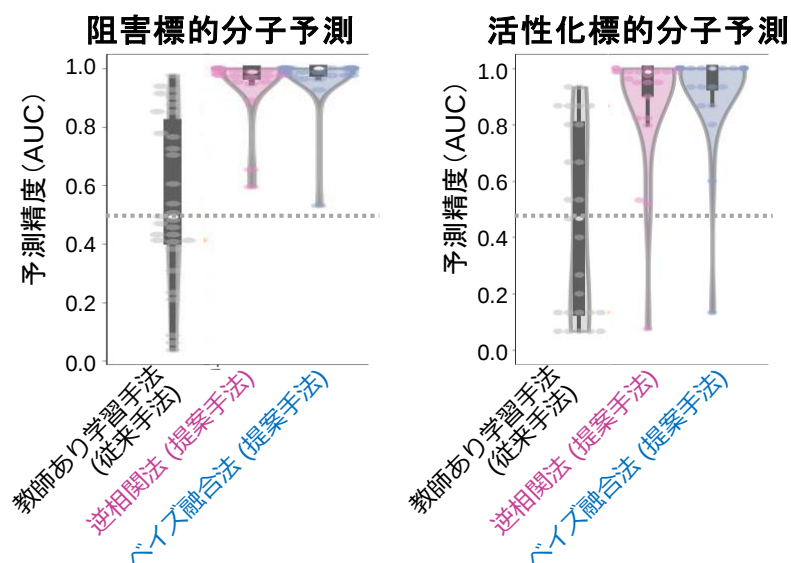


図4. ベイズ融合手法と逆相関法の希少疾患に対する創薬標的分子予測の精度比較

提案手法と従来手法間で、創薬標的分子予測の精度比較を行なった。提案手法はベイズ融合手法、逆相関法に対応し、従来手法は教師あり学習手法に対応する。予測精度はAUCを使って評価した。各バイオリンプロットは、AUCの分布を表す。

ベイズ融合法を用いて、284 疾患に対する阻害標的分子を 4,345 個の候補タンパク質から予測しました。新規に予測された阻害標的候補タンパク質と疾患の関係性を表すネットワークの一部を可視化しました(図5)。例えば、多発性内分泌腫瘍は希少疾患であり、既知の阻害標的分子として RET が知られていますが、有効な阻害標的分子はほとんどありません。ベイズ融合法により新たに BECN1 や FHL2 などのタンパク質が阻害標的分子候補と予測されました。予測された阻害標的分子候補について文献調査を行ったところ、複数の阻害標的分子候補(図中で*で示されている)で妥当性が確認できました。

同様に、151 疾患に対する活性化標的分子を 4,040 個の候補タンパク質から予測しました。例えば、特発性肺線維症は難治性疾患であり、既知の活性化標的分子として FFAR1 が知られていますが、有効な創薬標的分子はほとんどありません。新たな活性化標的分子として、SMARCE1 や STIMATE/TMEM110 などが予測されました。文献調査により、複数の活性化標的分子候補で妥当性が確認できました。これらのことから、提案手法のベイズ融合法は希少疾患や難治性疾患に対しても、多くの有望な創薬標的分子候補を予測できることが分かりました。

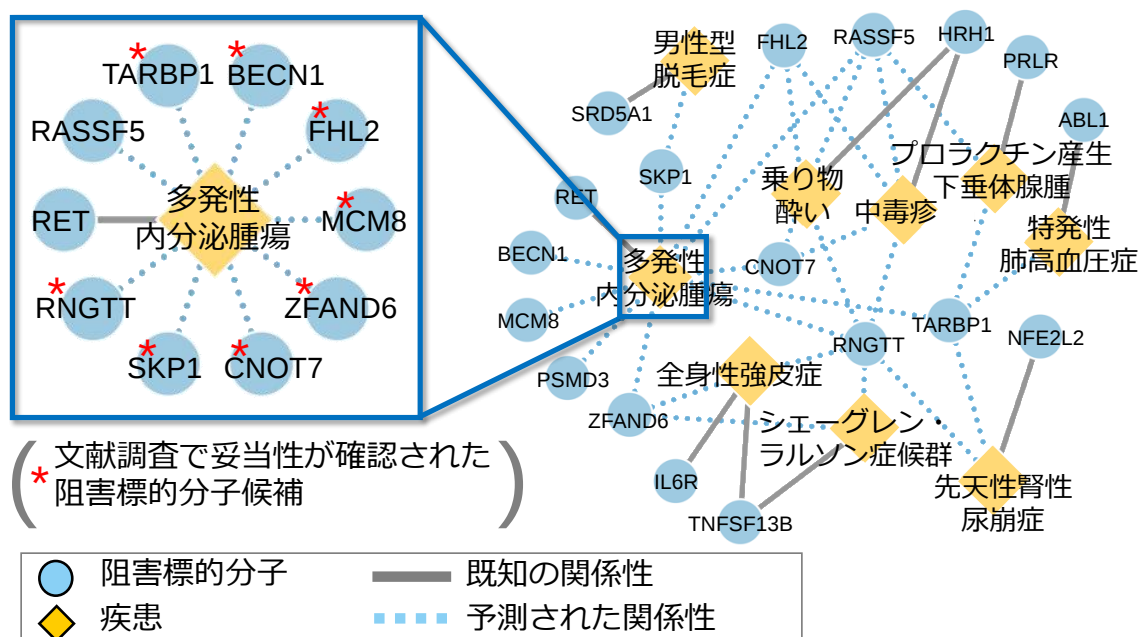


図5. 新規に予測された阻害標的分子-疾患の関係性を表すネットワークの一部

水色の丸は阻害標的分子、黄色の菱形は疾患、グレーの線は既知の阻害標的分子と疾患の関係性、水色の点線は新規に予測された阻害標的分子と疾患の関係性を表す。左の四角内のネットワークは、多発性内分泌腫瘍に対する既知または新規の関係性を表す。*は、文献調査で阻害標的分子としての妥当性が確認された阻害標的分子候補を表す。

最後に、創薬標的分子が未解明の疾患に対して、創薬標的分子の予測が可能か検証しました。神経変性疾患であるタウオパチーに対して、新規の創薬標的分子を予測しました。タウオパチーに対する阻害標的分子として上位に予測された RAB1B について、大規模コホートデータ(107 人の患者からなる)を用いて検証しました。タウオパチーの神経病理学的な特徴として知られる、リン酸化タウタンパク質の量を、RAB1B の低発現ドナーと高発現ドナー間で比較しました(図6)。脳の 4 領域のうち前頭葉と頭頂葉、側頭葉において、RAB1B の低発現ドナーでリン酸化タウタンパク質の量が有意に少ない傾向がありました。したがって、RAB1B の阻害がタウオパチーの治療につながる可能性が示唆されました。提案手法は創薬標的分子の手がかりが全くない疾患に対しても、潜在的な創薬標的分子の予測が可能であることが期待されます。

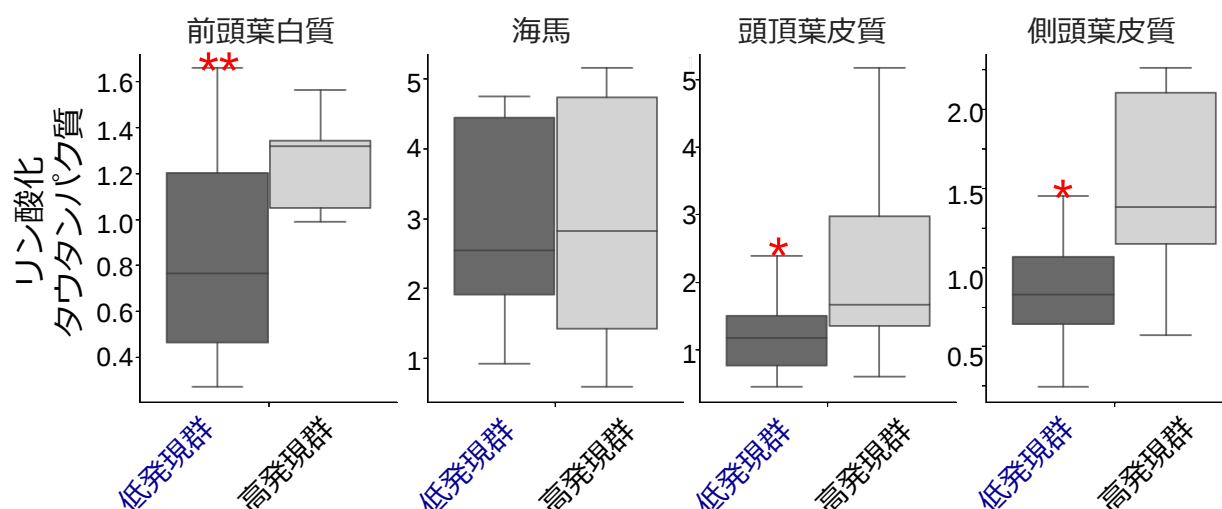


図6. 大規模コホートデータを用いたタウオパチーに対して予測された阻害標的分子 RAB1B の妥当性検証

大規模コホートデータ(107 患者)を用いて、タウオパチーに対して予測された阻害標的分子 RAB1B の妥当性を検証した。タウオパチーの神経病理学的特徴であるリン酸化タウタンパク質の量を、脳の 4 領域において RAB1B の高発現群と低発現群で比較した。箱ひげ図は、リン酸化タウタンパク質の分布を表す。*は統計的有意水準を表す(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)。

【成果の意義】

本研究では、GWAS と TWAS の融合により、さまざまな疾患に対する創薬標的分子を予測できる AI を開発しました。創薬標的分子を阻害標的と活性化標的に区別して予測できるのが特長です。創薬標的分子が既に知られている疾患だけでなく、創薬標的分子が知られていない希少疾患や難治性疾患に対して有望な創薬標的分子を見出すことができます。患者数が少ない希少疾患や難治性疾患は開発コストの視点から取り残されがちですが、本研究はアンメット・メディカル・ニーズ^{注12)}に応えることが期待されます。

本研究の提案手法は創薬標的分子の予測だけでなく、予測された創薬標的分子の作用メカニズムや、疾患間の共通性の解析への応用も期待されます。

本研究は、JSPS 科学研究費補助金・基盤研究 A 21H04915「医療ビッグデータから難治性疾患の創薬標的を予測する革新的 AI 手法の開発」(研究代表者:山西芳裕)と JSPS 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B)20H05797「シナジー効果を有する化合物群の AI による探索と設計」(研究代表者:山西芳裕)の支援を受け行われました。

【用語説明】

注1) ゲノムワイド関連解析(GWAS):

GWAS は疾患と関連する遺伝的特徴(感受性遺伝子や一塩基多型など)を網羅的に推定する解析手法。

注2) トランスクリプトームワイド関連解析(TWAS):

TWAS は疾患と関連する遺伝的特徴に影響を受けた遺伝子発現パターンを網羅的に推定する解析手法。

注3) 機械学習:

データからパターンを学習し、新しい予測や分類を自動化する情報技術である。AIを支える技術として活用されている。

注4) 創薬標的分子:

薬剤などで制御(阻害や活性化)することにより疾患の治療につながる生体分子。

注5) 感受性遺伝子:

疾患のリスクを高める遺伝子。GWAS などで同定することができ、多くは遺伝子変異(一塩基多型など)を有する。

注6) GWAS 要約データ:

GWAS の結果をまとめた統計データ。疾患と関連する遺伝的特徴の位置や、関連の強さを表す統計値が含まれる。個人を特定するゲノム情報を含まないため、公共データベースなどで広く公開されている。

注7) 遺伝子摂動:

特定の遺伝子をノックダウン(発現量を減少・消失させる)または過剰発現(増加させる)ことで、遺伝子機能を阻害または活性化すること。

注8) 阻害標的分子:

薬剤によって阻害することで疾患の治療につながる生体分子。

注9) 活性化標的分子:

薬剤によって活性化することで疾患の治療につながる生体分子。

注10) 教師なし学習:

機械学習の一種で、既知のラベル情報なしにデータの構造や特徴を抽出し、分類や予測を行う情報技術である。

注11) 教師あり学習:

機械学習の一種で、既知のラベル情報をもとにデータの構造や特徴を抽出し、分類や予測を行う情報技術である。

注12) アンメット・メディカル・ニーズ:

有効な治療法がない疾患に対する医療ニーズ。患者数の少ない希少疾患や難治性疾患において顕著であり、新薬や新規の治療法の開発が求められている。

【論文情報】

雑誌名:「Nature Communications」

論文タイトル: Therapeutic target prediction for orphan diseases integrating genome-wide and transcriptome-wide association studies

著者: Namba, S.(名古屋大学), Iwata, M.(九州工業大学), Nureki, S.(大分大学), Yuyama Otani, N.(名古屋大学), and Yamanishi, Y.(名古屋大学)

DOI: 10.1038/s41467-025-58464-4



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

