

# 網羅的な遺伝子発現解析とGene Signatureを活用する創薬研究： 創薬標的探索

後藤 雅将

Therapeutic Area (薬理) リサーチマネージャー

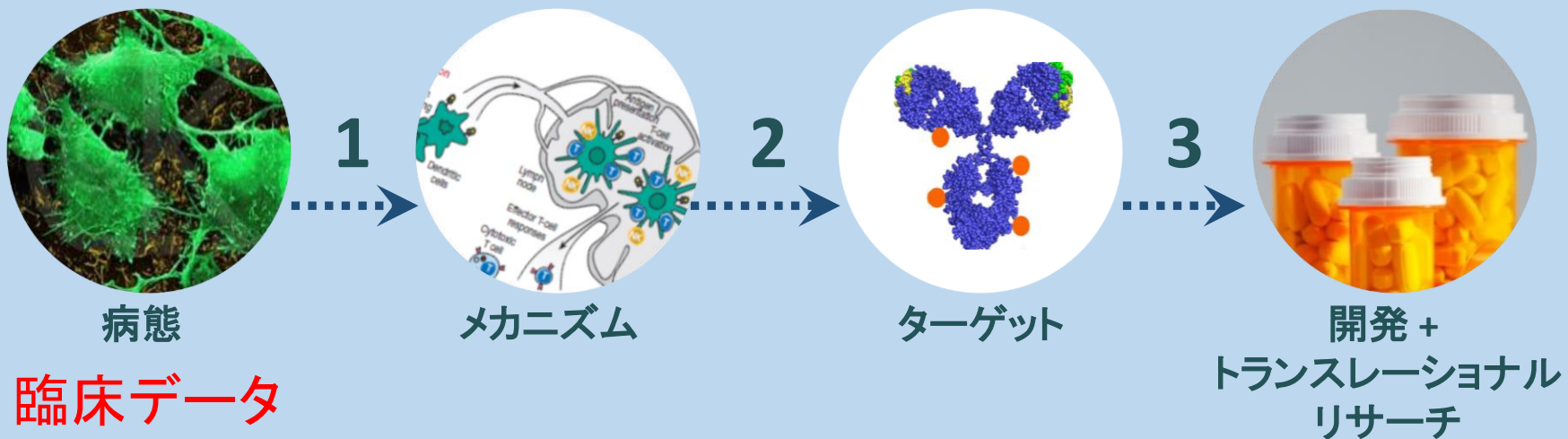
Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

# ”Traditional Approach”から”Translational Approach”へ

## TRADITIONAL APPROACH FROM TARGET DISEASE



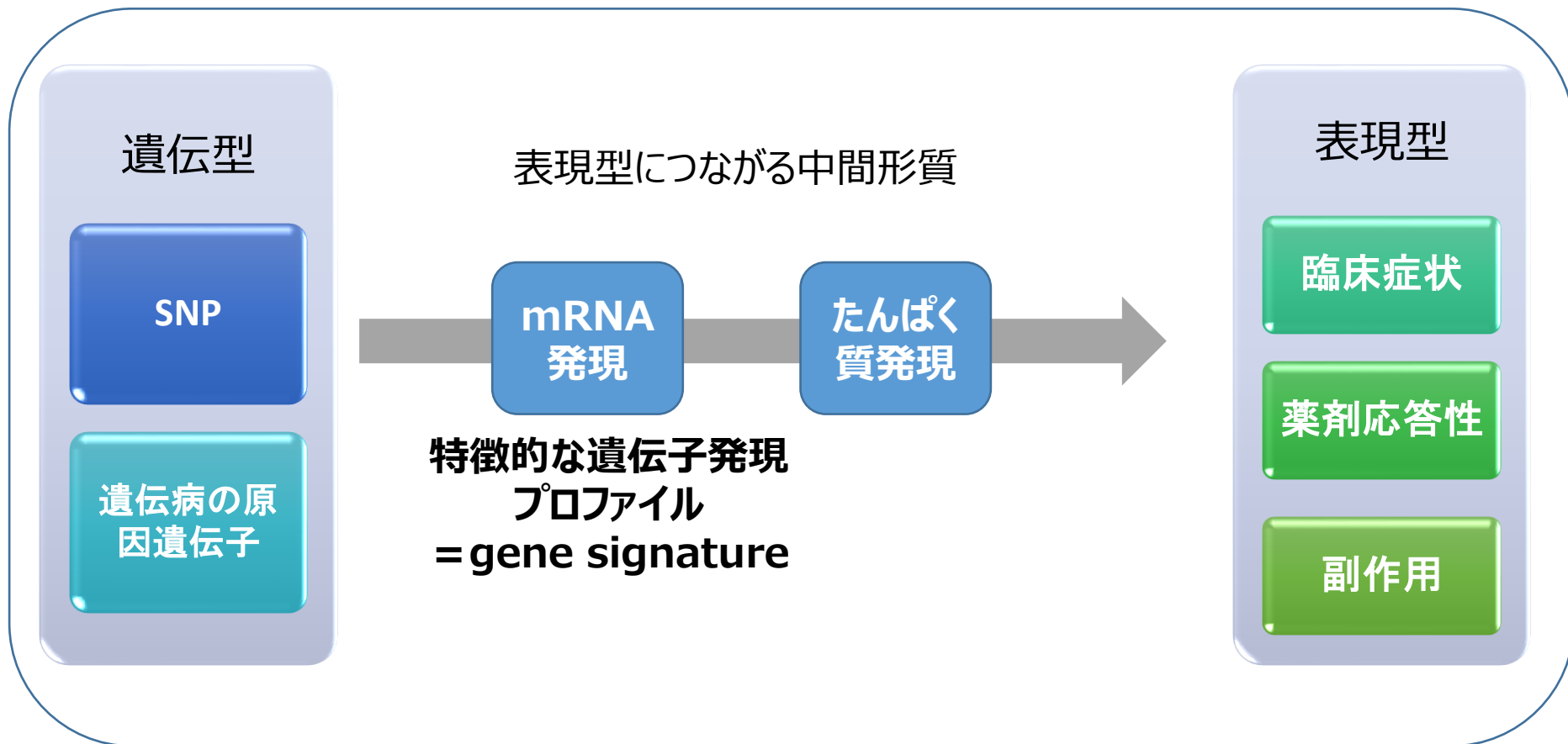
## TRANSLATIONAL APPROACH TO TARGET SELECTION – PATIENT FIRST



# 目次

1. 臨床の網羅的遺伝子発現データから創薬コンセプト(仮説)の探索
2. Gene Signatureを用いた創薬標的の探索
3. In vitro/in vivoにおける仮説の検証

# Gene signatureとは



表現型を説明する指標としてのgene signatureを有効に活用する

# 目次

1. 臨床の網羅的遺伝子発現データから創薬コンセプト(仮説)の探索
2. Gene Signatureを用いた創薬標的の探索
3. In vitro/in vivoにおける仮説の検証

# IBDの腸管上皮における分子病理の解明

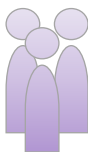
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS one

## Mucosal Gene Expression of Antimicrobial Peptides in Inflammatory Bowel Disease Before and After First Infliximab Treatment

(PLoS One. 2009 Nov 24;4(11):e7984)

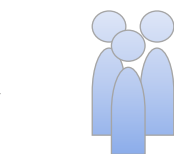
健常人 (Colon N=6)



クローン病患者(CD)\*  
(Colon N=19)



**Infliximab (抗TNF $\alpha$ 抗体)  
処置 (4-6week)**



レスポンドー(Res)\*\*  
(Colon N=12)



ノンレスポンドー(NR)  
(Colon N=7)

腸サンプルの遺伝子発現データ

[GSE16879]

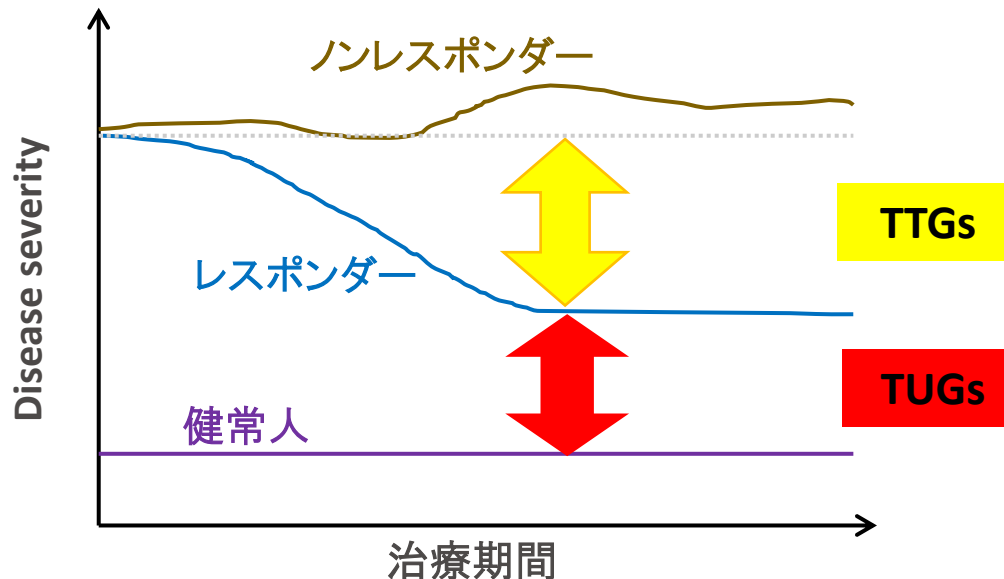
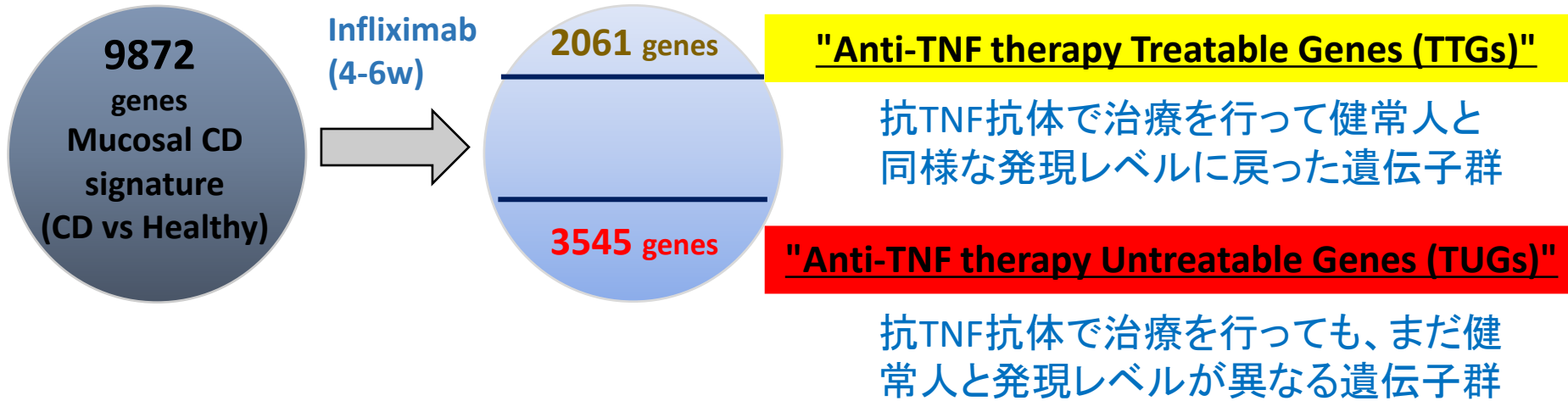
Group	n
Colon_control	6
Colon_CD_After.NR	7
Colon_CD_After.Responder	11
Colon_CD_Before.NR	7
Colon_CD_Before.Responder	12

\* refractory to corticosteroids and/or immunosuppression.

\*\* defined as a complete mucosal healing with a decrease of at least 3 points on the histological score (CDc)

# 抗TNF- $\alpha$ 抗体治療後の腸管における遺伝子発現の異常

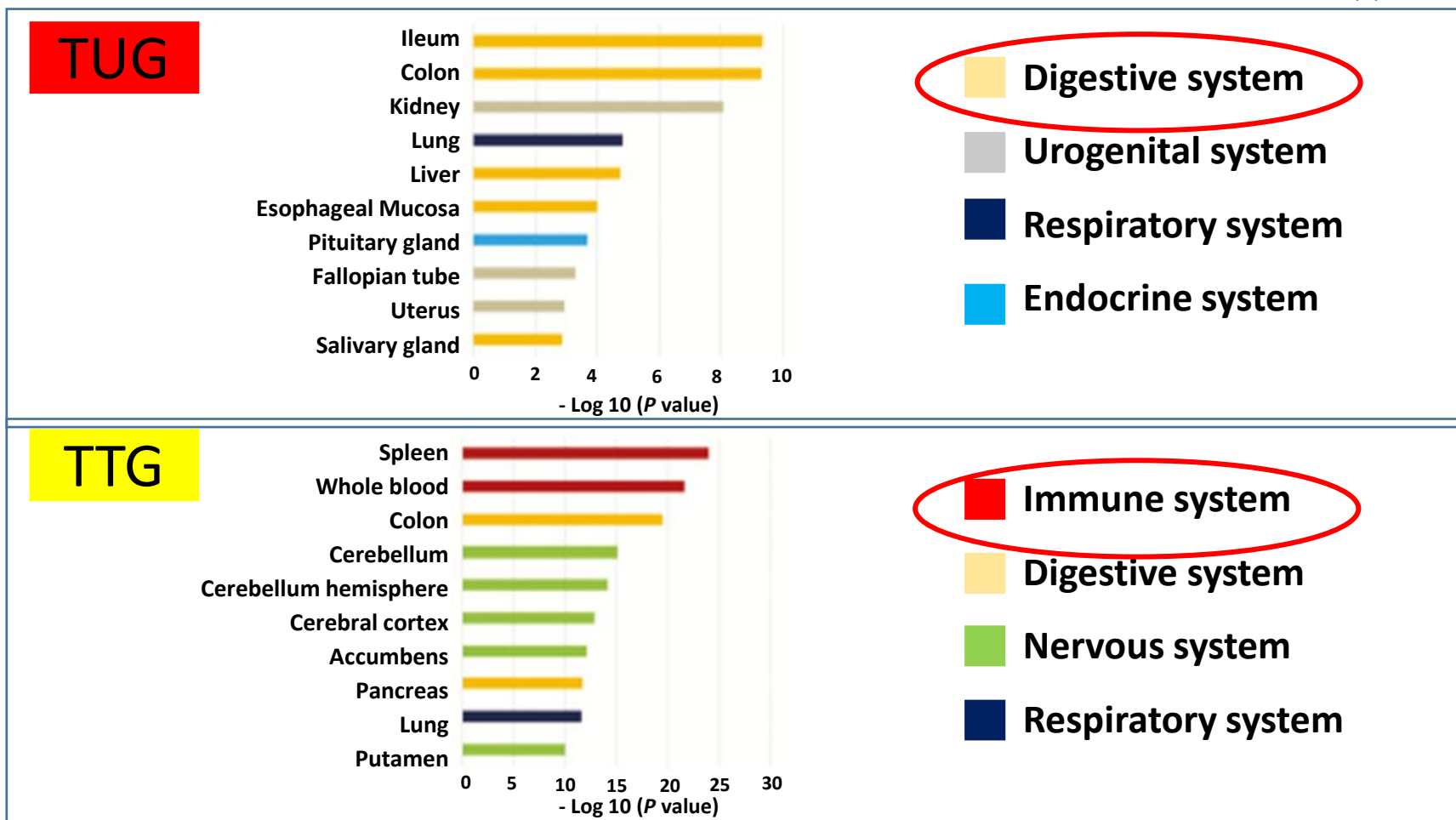
Inflamm Bowel Dis. 2018;24(6): 1251-65



# TUG・TTGの解析

## - RNA sequence-based NextBio Body Atlasによる解析 -

Inflamm Bowel Dis. 2018;24(6): 1251-65



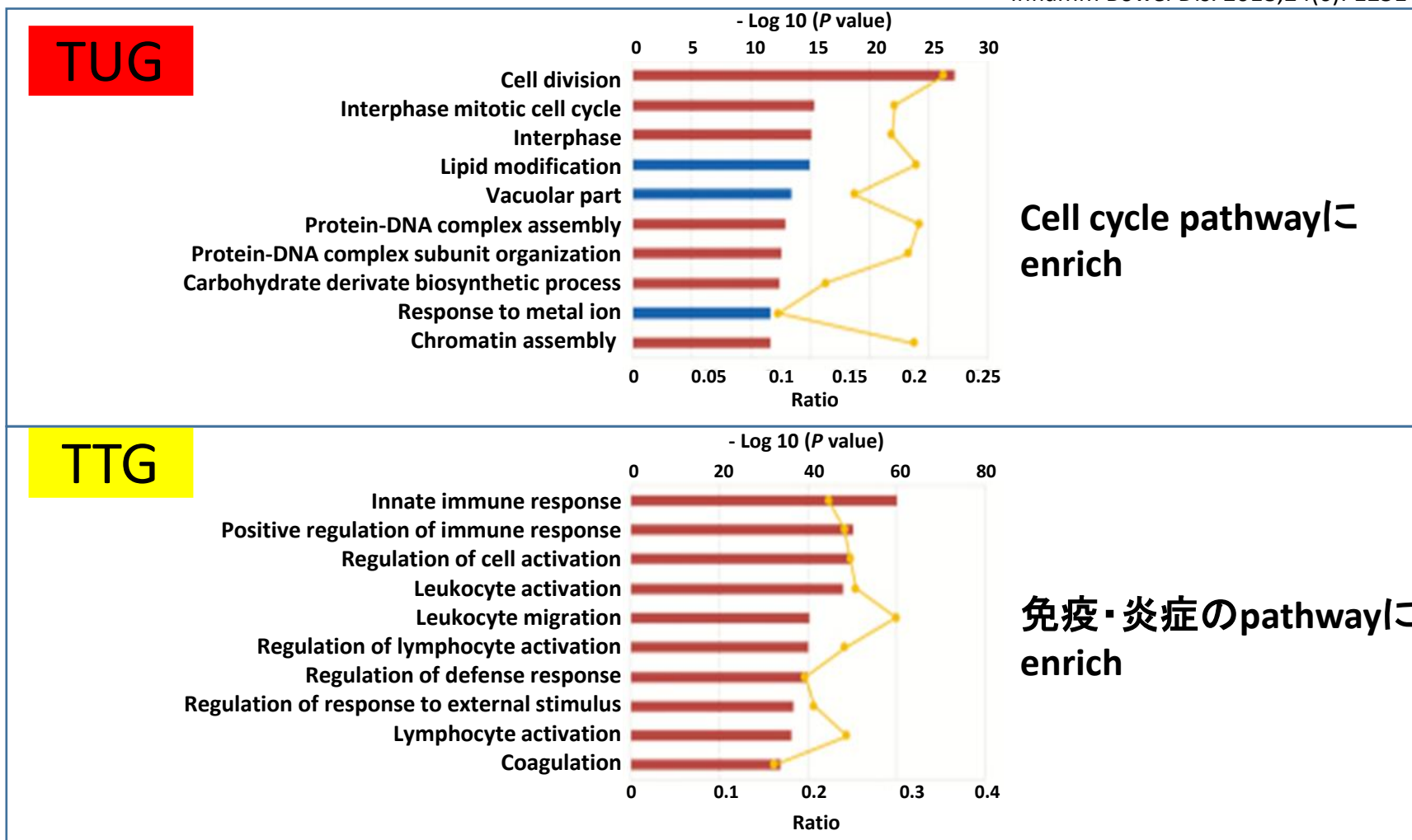
- ✓ TUGは下部消化器器官に発現が集中
- ✓ TTGは脾臓など免疫組織に発現が集中



# TUG・TTGの解析

## - Nextbio Pathway enrichment 解析 -

Inflamm Bowel Dis. 2018;24(6): 1251-65

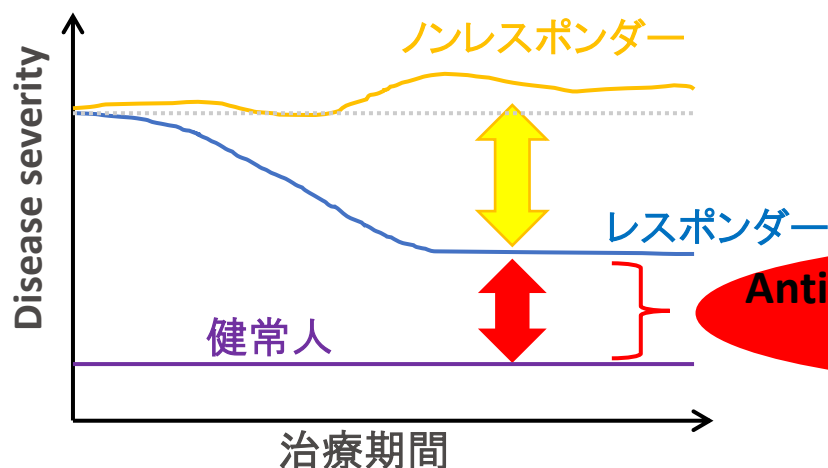


Activityを増進

Activityを減弱

経路における有意な遺伝子の割合

# Anti-TNF therapy untreatable genes (TUGs)解析 からの創薬コンセプト



## ➤TUGのキャラクター

- ✓ 細胞: 大腸や小腸の細胞
- ✓ 生物学的機能

### Biological concepts

1. Cell cycle ↑
2. DNA repair ↑
3. Adherens junction ↓
4. Cancer signaling ↑
5. PI3K/mTORC ↑
6. Hypoxia ↑
7. Lipid metabolism ↑↓



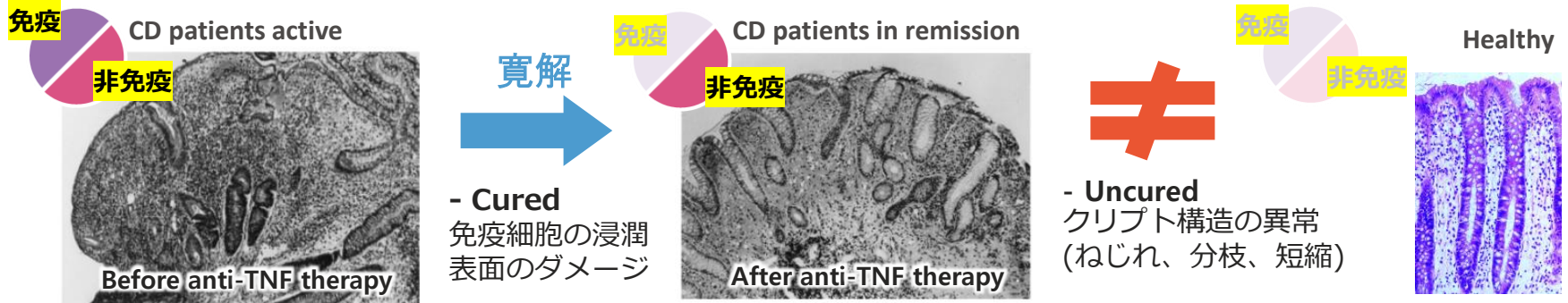
### ポテンシャル創薬コンセプト

- Imbalance of IEC differentiation/proliferation
- Impaired redox homeostasis
- Increased ER stress/ impaired autophagy induction
- Impaired lipid  $\beta$ -oxidation
- Increased permeability

# 抗TNF $\alpha$ 抗体治療の現状

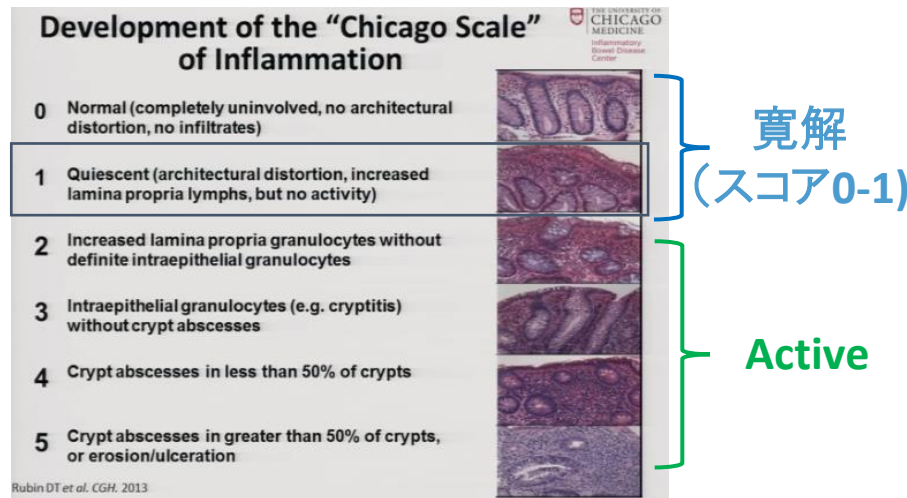
## 1. 抗TNF $\alpha$ 抗体治療で寛解を達成してもクリプト構造に異常が残っている

GASTROENTEROLOGY 1999;116:

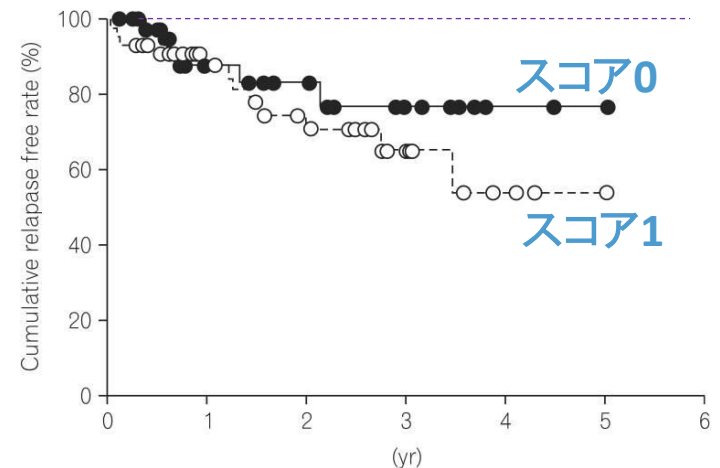


Am J Gast. Vol. 95, 2000

## 2. クリプト構造に異常があるUCの患者はrelapse-free 率が低い



CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:1601-1608



Intest Res. 2016 Jan; 14(1): 37-42.

# 目次

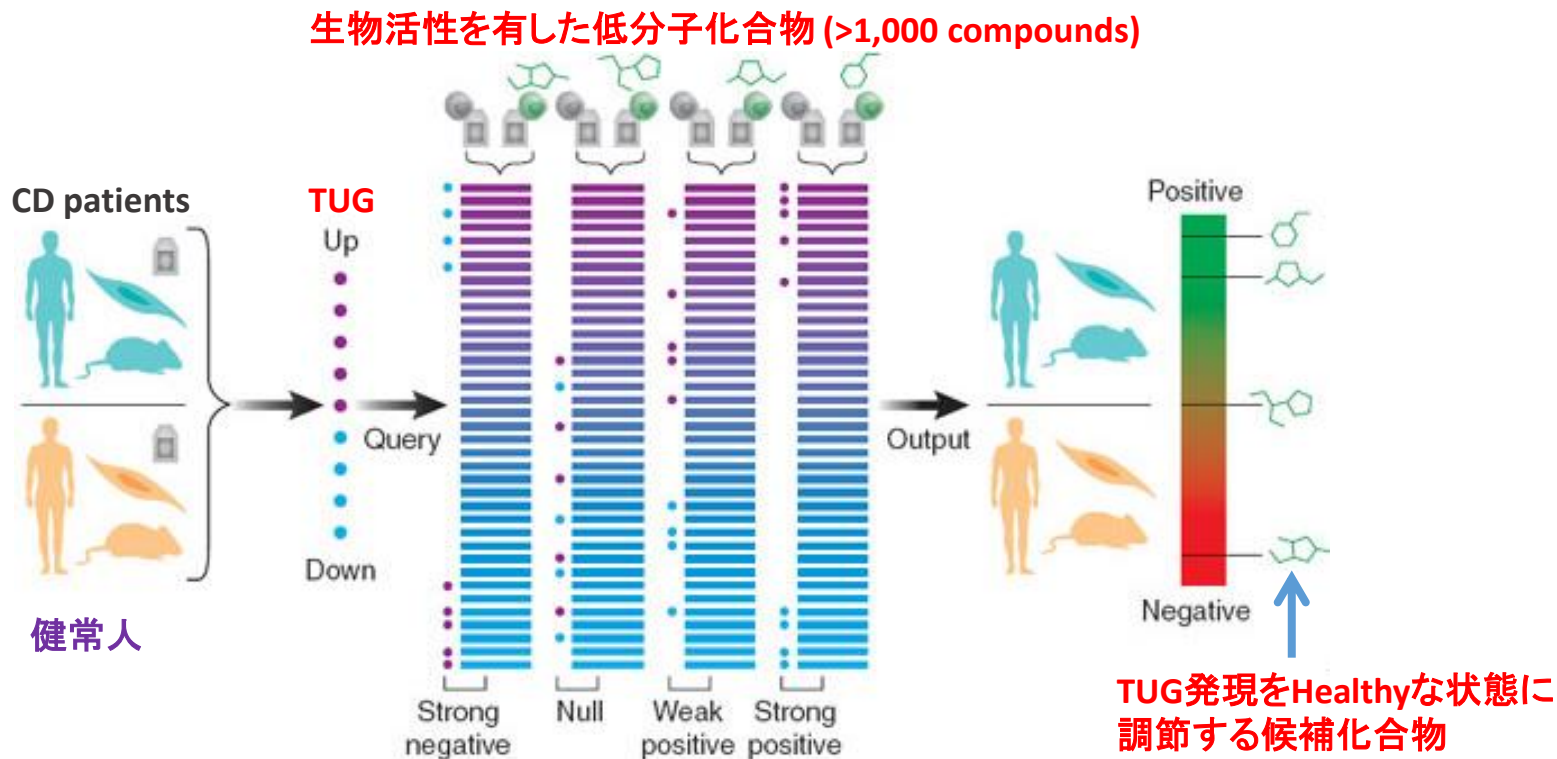
1. 臨床の網羅的遺伝子発現データから創薬コンセプト(仮説)の探索
2. Gene Signatureを用いた創薬標的の探索
3. In vitro/in vivoにおける仮説の検証

# CMAPを使った解析

- TUGを健常人の状態へ導く可能性のある創薬標的の探索 -

## ➤ The Connectivity Map (CMAP)

- ✓ 生物活性を有する低分子化合物で処置したヒト培養細胞からのゲノムワイドな転写発現データを集積したデータベース。
- ✓ 共通する遺伝子変化の一時的な特徴を通して、薬物と疾患の機能的関連性を見出すことができる。

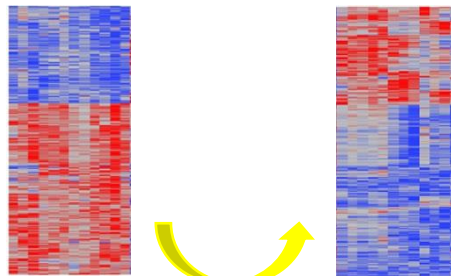


# CMAPを使った解析

- TUGを健常人の状態へ導く可能性のある創薬標的の探索 -

レスポナー

健常人



健常人の状態へ戻す

TUGsと負の相関を示す化合物の探索



## TUGと相関を示す上位10化合物

Rank	Compound	Classification
1	Example C25	Raf/VEGFR inhibitor
2	Example 114	EGFR inhibitor
3	Compound 2cb	HER2/EGFR inhibitor
4	Compound 5	Raf/VEGFR inhibitor
5	PD0325901	MEK inhibitor
6	Urapidil	$\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist
7	Gemcitabine60	Ribonucleotide reductase inhibitor
8	Example 27	MEK inhibitor
9	PD0325901	MEK inhibitor
10	Example 74	EGFR inhibitor

**Raf/MEK pathwayに着目**

Inflamm Bowel Dis. 2018;24(6): 1251-65

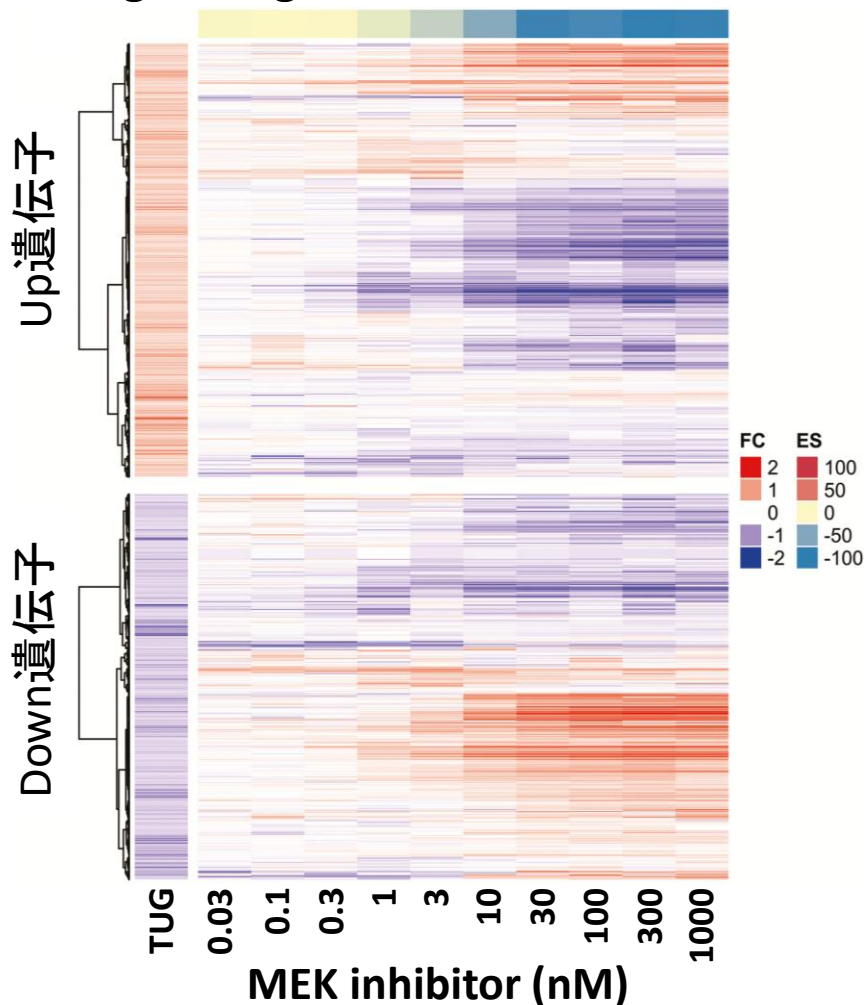


# 目次

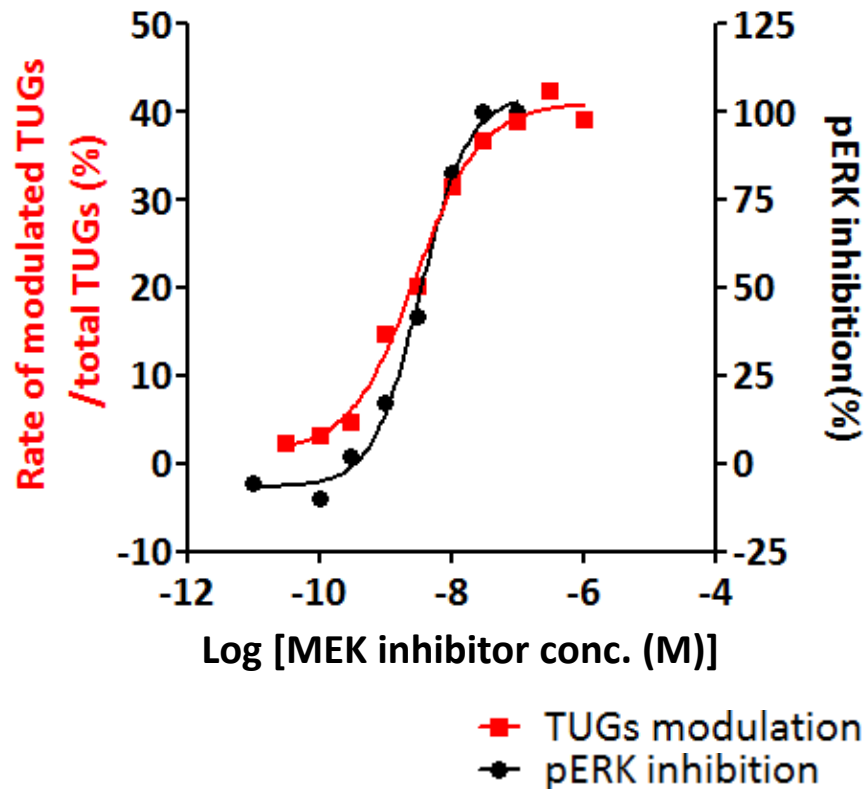
1. 臨床の網羅的遺伝子発現データから創薬コンセプト(仮説)の探索
2. Gene Signatureを用いた創薬標的の探索
3. In vitro/in vivoにおける仮説の検証

# 仮説の検証 (MEK阻害剤とTUGとの関係)

① Lovo細胞を用いたMEKiの gene signatureとTUGの比較



② TUG modulationと pERK阻害作用の関係



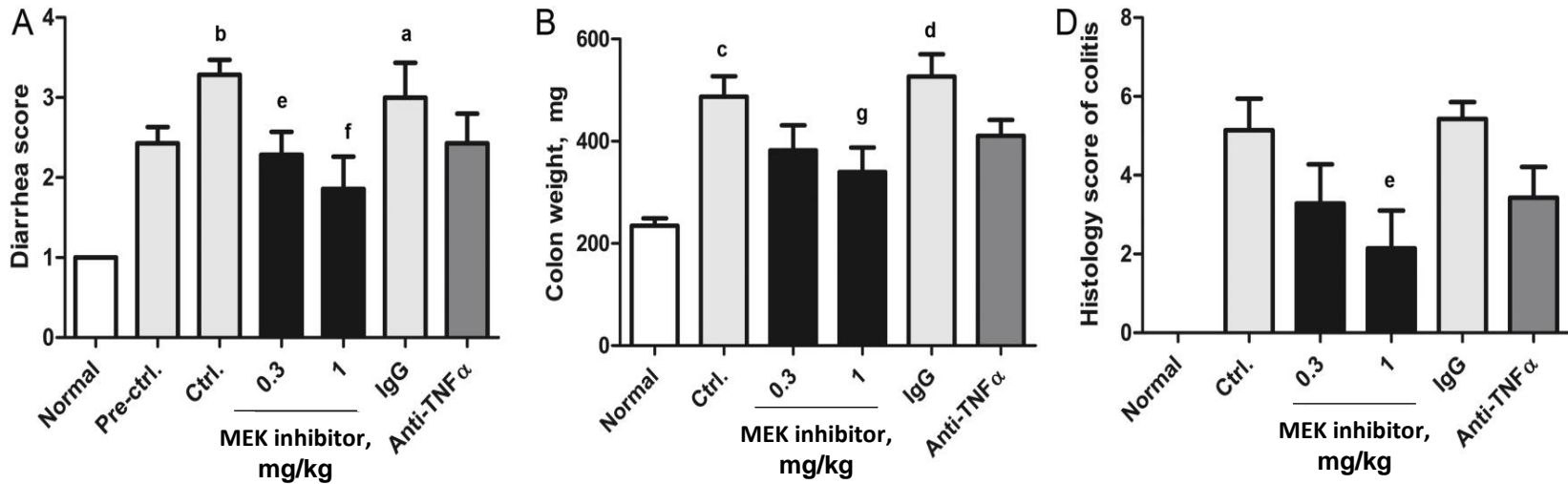
Inflamm Bowel Dis. 2018;24(6): 1251-65



# 仮説の検証 (病態モデルを用いた検証)

Inflamm Bowel Dis. 2018;24(6): 1251-65

## マウスT細胞移入腸炎モデルにおけるMEK阻害剤の効果



## 組織学的検討



# Summary

公共データなどの患者の網羅的遺伝子発現データとGene signatureを用いて、バイオインフォマティックの手法を駆使することにより、新たな創薬コンセプトや創薬標的の候補を見出すことが可能である。

