

免疫ゲノムのデータサイエンス

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

東京医科歯科大学 生命医療情報学

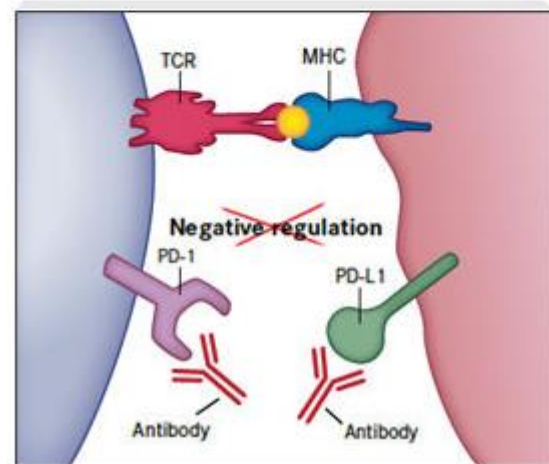
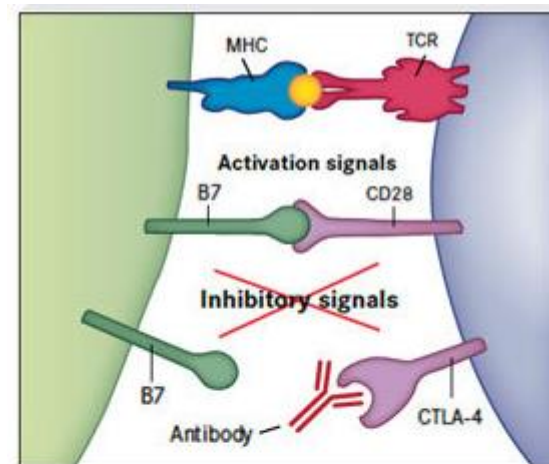
田中 博



近年の免疫ゲノムの現況と課題

- <がん免疫逃避機構>の主な2つの機序が解明⇒がん免疫療法
 - **CTLA-4** (cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4) 経路
 - **PD-1** (programmed death 1) 経路
- <免疫チェックポイント阻害剤>
 - 2010年代から次々と薬事承認
 - 悪性黒色腫、非小細胞肺癌など
- しかし奏効率は、約10%から30%
 - しかも高額な薬価

有効性を予測するバイオマーカーや
コンパニオン診断薬の必要性



有効性評価・biomakerへの アプローチ

2種類のアプローチ

腫瘍ゲノム解析(tumour genomic analysis)

腫瘍組織の網羅的分子解析(genome, omics)

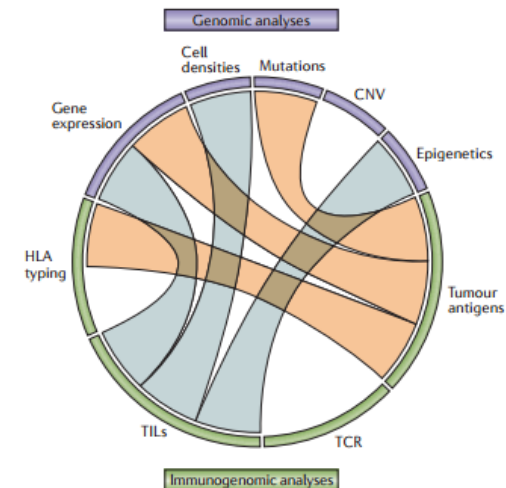
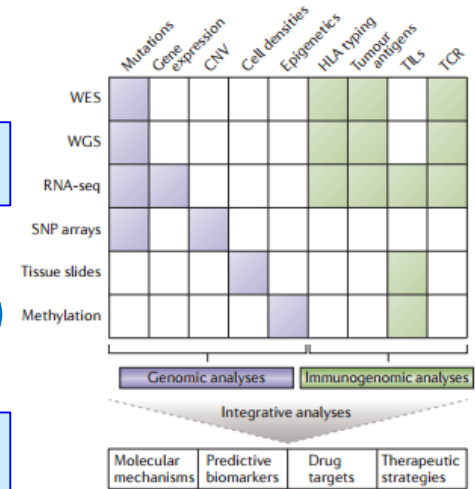
- 全ゲノム解析(WGS), エキソーム解析(WES)
- RNA-seq, SNP array, methylome, 画像解析

免疫ゲノム解析(immunogenomic analysis)

<腫瘍-免疫細胞>相互作用

(tumour-immune cell interaction)

- リンパ球浸潤定量化
- 腫瘍抗原の同定
 - 変異体タンパク質の同定、HLAタイピング、
 - <ネオアンチゲン-MHC>結合親和性の予測
- TCR (T細胞抗原認識受容体) profiling
レパトア解析(repertoire analysis)



Nature genetics 2016

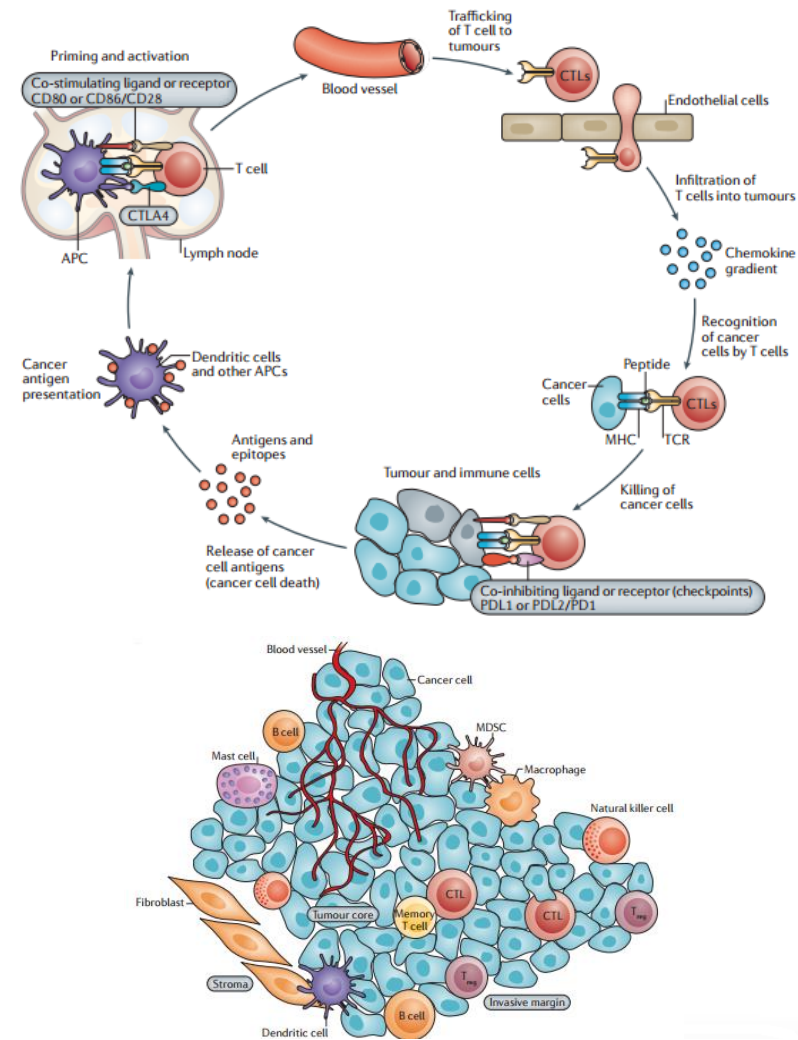
腫瘍ゲノム解析による免疫checkpoint 阻害剤の有効性予測

- CTLA-4有効症例
 - 遺伝子変異量が有意に多い
 - 悪性黒色腫症例のWES解析 (Synider et.al:NEJ2014)
- PD-1抗体有効症例
 - DNA修復変異,ネオアンチゲン,喫煙上昇遺伝子,非同義置換変異数と相関 (Rivi et al.,Sci,2015)
 - ミスマッチ修復機構欠損症例
 - 大腸がん奏功率62~70% (Le et al,NEJ,2015)
 - IFN- γ の活動性
 - 悪性黒色腫、扁平上皮癌、胃がん
- その他
 - 遺伝子変異数が多い症例は、免疫活性度高い(Rooney, et al, Cell)
 - 免疫応答が少ない症例はチェックポイント阻害剤の効果低い (Ayer et al. J Imm. Cancer,2015)
 - 変異や免疫活動性が高い腫瘍は有効である

免疫ゲノム解析による有効性評価

immunogenomic analysis

- 腫瘍－免疫細胞相互作用
 - － 有効性予測的バイオマーカー
 - － 創薬・治療戦略
 - － がん免疫機序の理解
 - － 次世代シーケンサの適用
- 腫瘍－免疫サイクル
(cancer-immunity cycle)
 - － リンパ球浸潤の定量化
 - － 腫瘍ネオアンチゲンの同定
 - － TCRプロファイリング



リンパ球浸潤の定量化

TIL (tumour-infiltrating lymphocytes)

- 腫瘍における免疫細胞浸潤の定量化

- 予後情報の提供
- 予測バイオマーカの開発
- 新しい治療戦略の探求

- TIL解析法

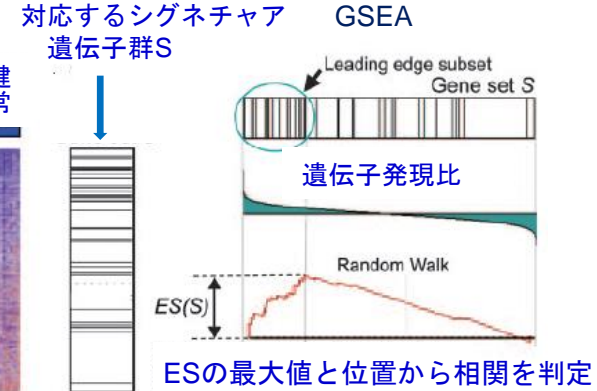
- 従来、画像解析・細胞フェノタイピング
- 現在、網羅的分子情報, 特に発現情報への解析法

- **Signature 分解法**

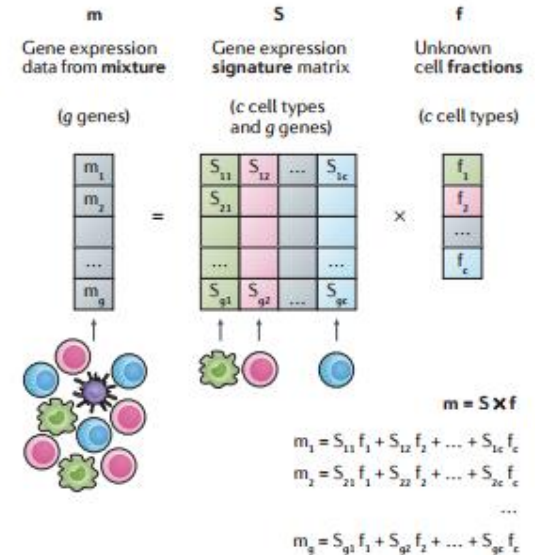
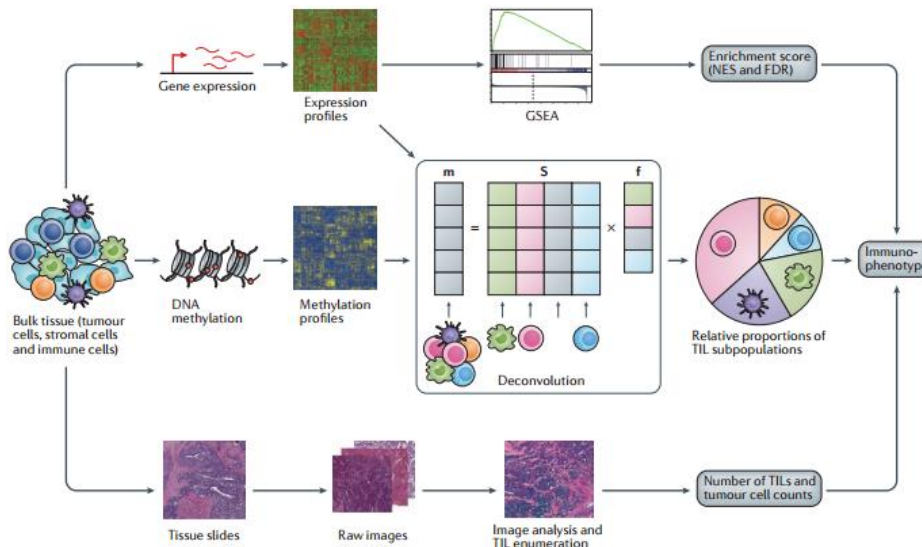
- **GSEA**

- 浸潤の細胞成分を全体の遺伝子発現からsignatureで分解
 - Immune SigDBやMSigDBを使う

- **逆問題 (deconvolution) 悪条件問題⇒正則化が必要**



発現比ランクの高い順から遺伝子を調べ
遺伝子リストS中に該当する遺伝子が存在したらESを加算、無ければ減算



腫瘍抗原の同定

腫瘍特異的抗原 (tumor specific antigen)

- ウイルス抗原
 - ウイルス感染腫瘍
- 腫瘍生殖系列抗原 (cancer-germline antigens: CGA)
 - 腫瘍精巣抗原(cancer testis antigen), CTDB
- ネオアンチゲン
 - 厳密に腫瘍抗原；体細胞変異による変異ペプチド同定 (例MAGE1)

腫瘍抗原の同定アプローチ

- 変異タンパク質の同定 – 正常との比較
- HLAタイピング
- ネオアンチゲン – MHC結合親和性

腫瘍抗原の同定

- **変異タンパク質の同定**

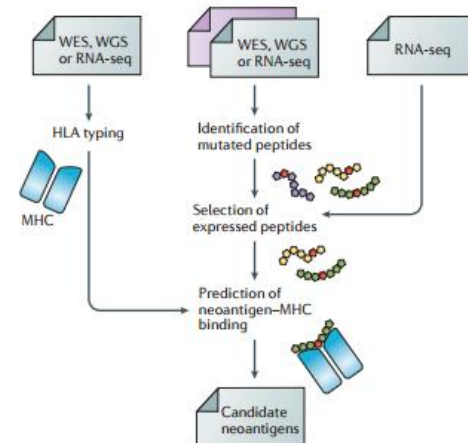
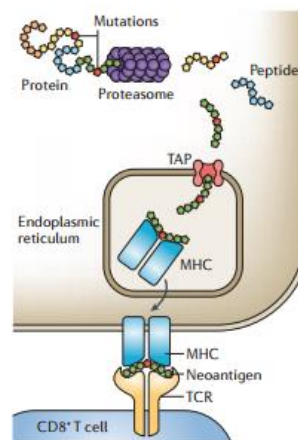
- 次世代シーケンサによる解析
- Variant検出
 - GATK(genome analysis toolkit)
 - WGS, WES, RNA-seq,
 - MuTect (SNP), EBCall(誤訂正)
- 偽陽性の排除；エラー修正段階

- **HLAタイピング**

- 次世代シーケンサでタイピング
- Whole genome でタイピング
- IMGT/HLA-DBに準拠マッピング
- HLAmimer, Polysolver, Optitype

- **ネオアンチゲン—MHC結合親和性の予測**

- 構造準拠型予測
 - タンパク質の3D構造を参照する方法
 - 3D構造が未知の分子多く、threadingなどの方法利用
- 配列準拠型予測
 - Position-Specific scoring matrix (PSSMs)
 - 最近では機械学習法で非線形適合
 - NetMHCpan, CONSENSUS, neural networkを使った方法など
 - NetMHCstab



TCRプロファイリング レパトア解析

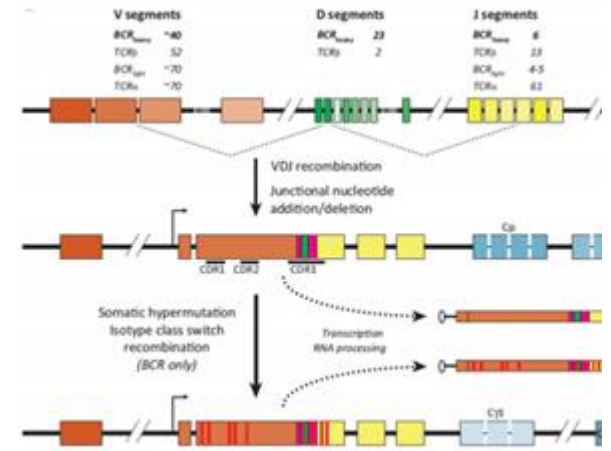
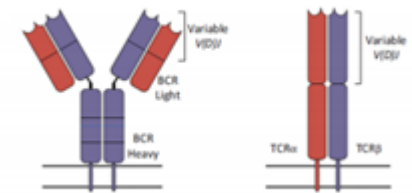
- 可変領域や相補性決定領域（特にCDR3）のDNAやRNAを次世代シーケンサ(HTS)で解析

- レパトア解析

- 抗原受容体全体のプロファイル
- を俯瞰的に把握できる
- V(D)Jなどの成分を基軸として3次元表示可能。
- 疾患罹患とともに瞬時に全体像が変化する。
- 網羅的病態全体像を提示する

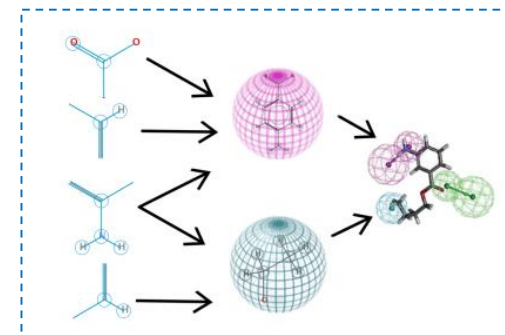
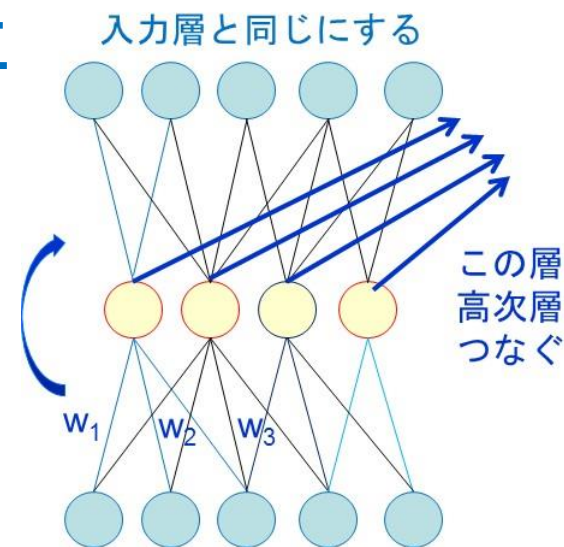
- VDJの使用頻度
- 多様性(diversity)の変化
- 疾病や加齢によるレパトア分布変化
- Clone tracking, Public clones

- 臨床シーケンスに含まれる
- 3次元分布の特徴分析



今後の可能な方向

- レパトア分布の動的変化の基礎に潜在する
＜相関ネットワーク構造＞抽出
- 多次元点として相空間軌跡解析
- レパトア解析へのDeep learning型人工知能の応用を期待
 - レパトア分布の「構造」の
 - 「教師なし」自己学習機能



ご清聴ありがとうございました

