



株式会社ハカルス 御中
共同研究先アレンジに関する最終報告書

2021/2/25



免責事項

- 本書により、貴社と弊社の間には何ら委任その他の契約関係が発生するものではなく、弊社が一切法的な義務・責任を負うものではありません
- 本書は、弊社が信頼に足ると思われる各種情報に基づいて作成しておりますが、弊社はその正確性、完全性および信頼性を保証するものではありません
- また、本書に関連して生じた一切の損害について、弊社は責任を負いません
- 本書は弊社の著作物であり、著作権法により保護されております。弊社の事前の承諾なく、もしくは契約上の事由なく、本書の全部もしくは一部を引用または複製、転送等により使用することを禁じます
- 本書に関してご質問・ご相談等がございましたら、担当者までお問合せ下さい

AI創薬企業の直近ニュース (1/2)

概要



Microsoft
2月23日

UCB and Microsoft Expand Collaboration to Accelerate Drug Discovery and Development

<https://www.prnewswire.com/news-releases/ucb-and-microsoft-expand-collaboration-to-accelerate-drug-discovery-and-development-301233154.html>

- Through this collaboration with Microsoft, UCB seeks to discover and develop medicines faster for people living with severe diseases in immunology and neurology
- Microsoft will provide AI technology and applied scientists to work alongside UCB's scientists and data specialists, aiming to allow UCB to discover new correlations and patterns critical to finding new and highly individualized medicines
- The work will augment UCB's scientists, subject matter experts, and research partners across every part of the drug discovery and delivery value chain by harnessing diverse research information and AI models alongside human expertise and creativity



Immunai
2月11日

Immunai raises \$60M as it expands from improving immune therapies to discovering new ones, too

<https://techcrunch.com/2021/02/11/immunai-raises-60m-as-it-expands-from-improving-immune-therapies-to-discovering-new-ones-too/>

- Just two years after its founding, biotech startup Immunai has raised \$60 million in Series A funding, bringing its total raised to over \$80 million. Despite its youth, **Immunai has already established the largest database in the world for single cell immunity characteristics**, and it has already used its machine learning-powered immunity analysts platform to enhance the performance of existing immunotherapies. Aided by this new funding, it's now ready to expand into the development of entirely new therapies based on the strength and breadth of its data and ML
- Immunai's approach to developing new insights around the human immune system uses **a "multiomic" approach — essentially layering analysis of different types of biological data, including a cell's genome, microbiome, epigenome (a genome's chemical instruction set) and more.** The startup's unique edge is in combining the largest and richest data set of its type available, formed in partnership with world-leading immunological research organizations, with its own machine learning technology to deliver analytics at unprecedented scale

AI創薬企業の直近ニュース (2/2)

概要

Exscientia
DRIVEN BY KNOWLEDGE

Exscientia
2月16日

Alzheimer's Research UK starts AI-based drug hunt with Exscientia

<https://pharmaphorum.com/news/alzheimers-research-uk-starts-ai-based-drug-hunt-with-exscientia/>

- Medical charity Alzheimer's Research UK has teamed up with artificial intelligence specialist Exscientia to find new drug treatments for the devastating neurodegenerative disease.
- The alliance will see Exscientia work with the charity's Oxford Drug Discovery Institute (ODDI) to find therapeutics that target the neuroinflammation associated with Alzheimer's disease (AD), focusing in particular on the NLRP3 inflammasome pathway.
- NLRP3 inflammasomes have emerged as something of a hot target in the biopharma sector over the last couple of years. Last September, Roche paid €380 million (around \$460 million) to buy Inflazome and its pipeline of oral NLRP3 drugs, which are being developed for Parkinson's disease, AD and peripheral inflammatory disorders like gout.

BenevolentAI

BenevolentAI
1月27日

AstraZeneca, BenevolentAI home in on computer-generated target for chronic kidney disease drugs

<https://www.fiercebiotech.com/medtech/astrazeneca-benevolentai-hone-computer-generated-target-for-chronic-kidney-disease-drugs>

- After launching a collaboration nearly two years ago to bring artificial intelligence to kidney drug design, AstraZeneca and BenevolentAI believe they've discovered a winner.
- Using its biomedical datasets, BenevolentAI's machine learning platform predicted the existence of a novel target in the underlying cellular mechanisms that cause chronic kidney disease—which was later confirmed through experiments by AstraZeneca researchers.
- The AI-generated target has been selected by the drugmaker as a new goal for its portfolio, making it the first product to come out of the companies' partnership, which also focuses on idiopathic pulmonary fibrosis.

想定スケジュール

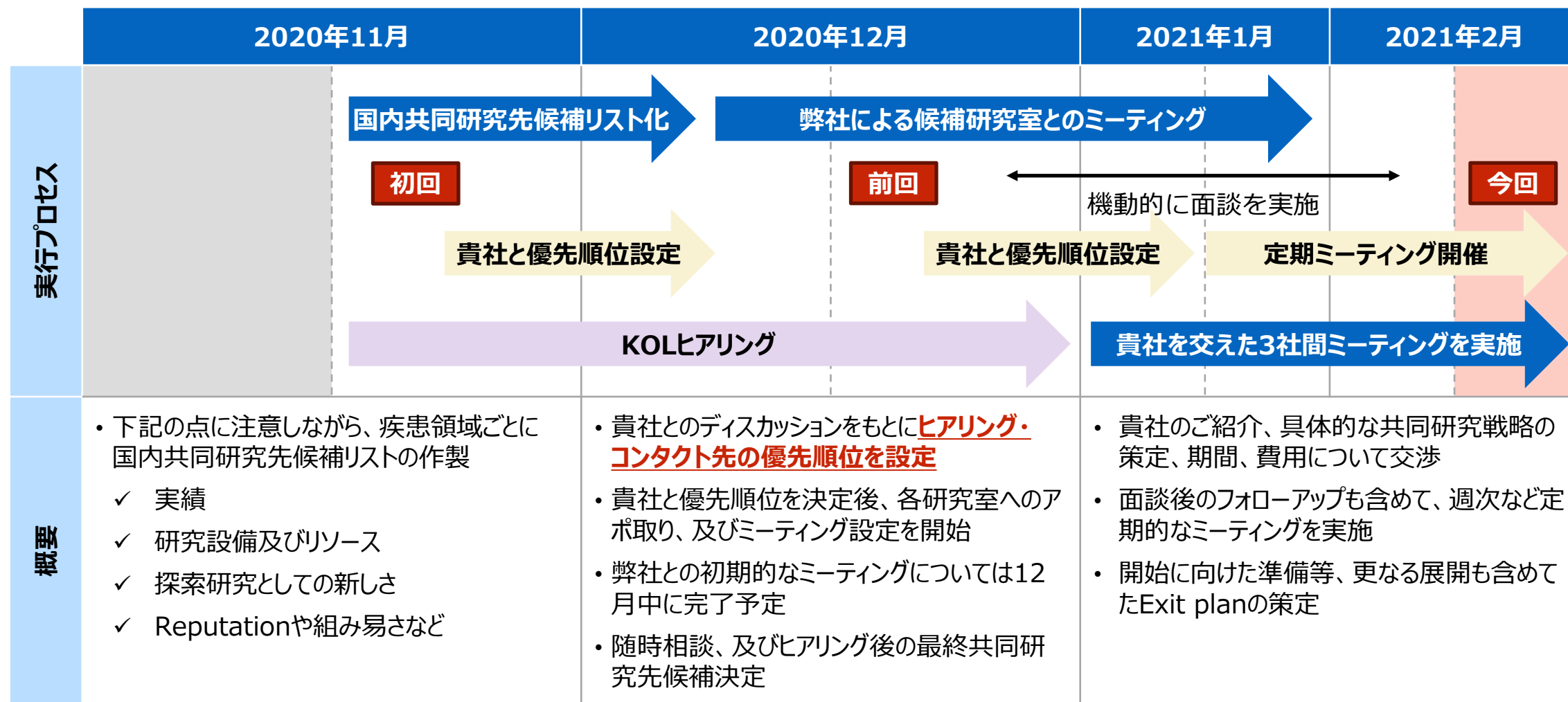
実施方針・目標

- 貴社のAI創薬進展の一助となる最適な共同研究者の選定
- リストを基に貴社が関心を伺いたい先生の優先順位を設定し、弊社からヒアリングを実施
- ヒアリング結果をもとに、貴社が是非共同研究を行いたい研究室を選定して、3社面談を実施し計画を進める
- 先方へのタイムリーなフォローアップや、開始に向けた準備を支援し、1月末2月末までの大筋合意を目指す

	実施日	議論内容		実施日	議論内容（仮）
1	10月9日	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 創薬概論 ✓ 対象疾患の基本的な考え方 	4	12月2日	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 共同研究先候補リストの作成 ✓ 一部ヒアリングを含む (iPSP vs Candidate, non-conf)
2	10月29日	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AI創薬企業の自社創薬戦略 ✓ 大手製薬企業への導出を目指した戦略 ✓ パーキンソン病治療薬開発について 	5	12月中盤～ 2月中旬	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 関心の高い候補者への優先ヒアリング ✓ 共同研究に向けたミーティング (3者ミーティング)
3	11月11日	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 貴社に適合した医薬品開発モデル ✓ Oncology領域、CNS領域のPipeline 分析、及び研究トピック 	6	2月25日	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 共同研究アレンジについて最終報告







2nd step

2nd Step進め方の詳細



【最終版】Oncology/CNS領域におけるターゲット疾患

Oncology/CNSにおける対象疾患まとめ

	疾患名	国内市場性	国内共同研究先候補	研究期間	必要研究費	修正総合評価
Oncology	Pan-Cancer	非常に大きい IOとのcombination が鍵	藤田先生 伊藤先生 佐谷先生	まず1年で初期的な 成果を確認	300万円/年 600万円/年 300万円/年	 モダリティ 創出が鍵
	パーキンソン病	大きい 高齢化、コロナで市場 が拡大予測	富田先生	初期的な成果までを 半年と位置付けて、 12月までに学会等 での発表を目指す	300万円/年	 服部先生 へ繋げる
CNS	アルツハイマー病	非常に大きい 高齢化で市場が 拡大予測				 競合/ 開発難易度 High
	ALS	大きい 市場は安定	他疾患と比較して 劣後	—	—	 競合High
	統合失調症	大きい 市場は安定	尾崎先生 牧之段先生	Cohort準備や契約を 加味すると初期的な 成果まで最大～5年	5年間で～1億円	 開発難易度 High
	大うつ病性障害	大きい 社会性ストレスの増加 で増加傾向	統合失調症と同じ	Cohort準備や契約を 加味すると初期的な 成果まで最大～5年	5年間で～1億円	 開発難易度 High

【最終版】創薬研究に向けた共同研究先リスト

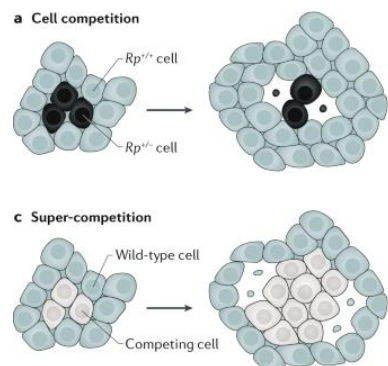
国内研究者リスト、及び研究内容に対する評価

Oncology

#	研究者名 (研究室HP)	所属機関	研究内容例 / 共同研究テーマ	弊社評価					総合評価
				創薬までの距離	御社への期待感	研究速度	製薬会社との距離	成果の新規性	
1	藤田 恭之 教授 (URL)	京都大学 医学部 分子腫瘍学	✓ 細胞競合を中心とした、初期の発がん機構の解明、及び細胞間認識機構の解明 ✓ 細胞競合の定量と動態解析による細胞競合の原因となる因子の探索	○	◎	◎	◎	◎	●
2	伊藤 貴浩 教授 (URL)	京都大学大学院 医学研究科 がん/幹細胞シグナル	✓ 代謝とRNA結合タンパク質に関係するがん悪性化機構の解明 ✓ 核小体凝集、及びBCAA-FRETを活用した新規抗がん剤候補スクリーニング系の構築	◎	◎	◎	○	◎	●
3	佐谷 秀行 教授 (URL)	慶応大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究	✓ 乳がん等の予後予測、及び新規治療法確立 ✓ マウスがんモデルのヒト病態との相同性解析	◎	◎	◎	○	◎	●
4	富田 泰輔 教授 (URL)	東京大学大学院 薬学研究科 機能病態学教室	✓ アルツハイマー病、パーキンソン病の新規病因、病態の解明 ✓ Tau/Aβの凝集、散開の画像定量解析を活用したAD及びPD研究への寄与	○	◎	○	◎	◎	●

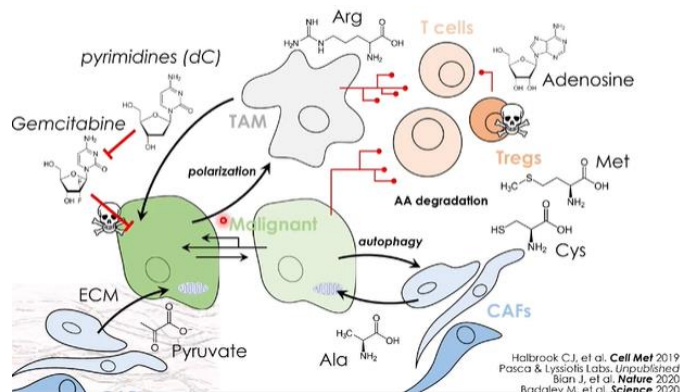
共同研究先テーマ概要

京都大学 藤田先生：発がんにおける細胞競合の解明



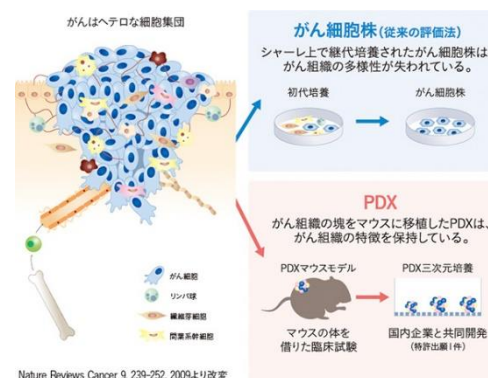
- 藤田先生はがん細胞で細胞競合が起こることを世界で初めて発見 (Hogan C. et al, Nature Cell Biology 2009)
- 細胞競合とは、異なる種類の細胞が接する際に、生存有意な細胞が異種細胞を追い出す現象である
- 発がんの初期で起こっていると考えられ、予防薬としての可能性の他、転移抑制やがん免疫療法の標的など微小環境を標的とした治療薬開発の可能性を秘めている分野
- 細胞競合に関係したCa²⁺電位異常が認められ、画像/動画解析を通じて分子機構の解明に挑む

京都大学 伊藤先生：代謝/核小体と悪性化の関係



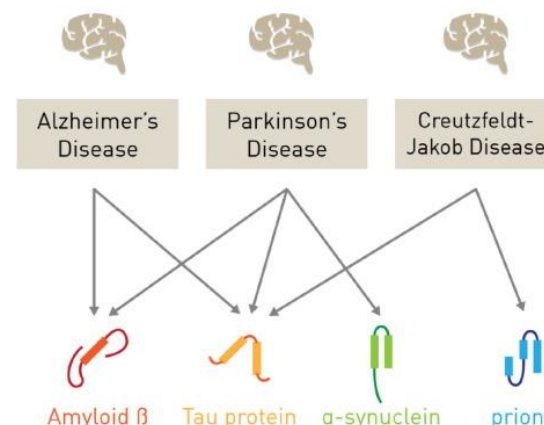
- 伊藤先生は、がん細胞でBCAA要求性が向上していること、RNA結合タンパク質が腫瘍の悪性化に寄与していることを世界に先駆けて示した (Hattori A. et al, Nature 2017, Hattori A. et al, Leuk Res 2017)
- がん特異的な代謝経路を抑える戦略は歴史的に失敗に終わってきたが、近年微小環境における細胞間cross-talkが明らかになり、複数の代謝経路を抑える戦略が注目され始めている
- がん細胞特異的にBCAA代謝の局在や核小体の凝集現象が認められるため、これらをoutputに抗がん剤探索に挑む

慶応大学 佐谷先生：マウスがんモデルの有用性評価



- 佐谷先生はがん幹細胞マーカーであるCD44の機能解明において世界的大家
- 現在は有馬先生等とがん幹細胞に関する知見を活かして、がんの多様性や転移を引き起こす原因についての理解を進めるために次世代がんモデルの開発を行っている
- 最近のがん研究はモデル開発と表裏一体であり、最適なモデルを開発した研究者がblue oceanをenjoyできる
- AI画像解析により、マウスモデルとヒト病理像との相同性解析に挑む

東京大学 富田先生：タンパク質凝集とAD/PDの関係



- 富田先生はアルツハイマー病の原因因子であるAβ/Tauの蓄積機構や、近年注目されているAβやα-Synの伝播機構について最先端の研究成果を発表されている
- Aβなどを直接標的にせず伝播を抑えることで早期のAD/PD患者の治療薬及び予防薬開発に繋がることが期待される
- 各標的タンパク質の散開/集積の動的変化を定量的に捉えることで、伝播を制御する分子機構解明に挑む

抗がん剤戦略は組み合わせの時代へ

単一標的に対する戦略ではすぐに耐性が生じたり、十分な効果が得られないため、複数の経路を標的にした治療戦略が必要

がん免疫治療薬：リンパ球

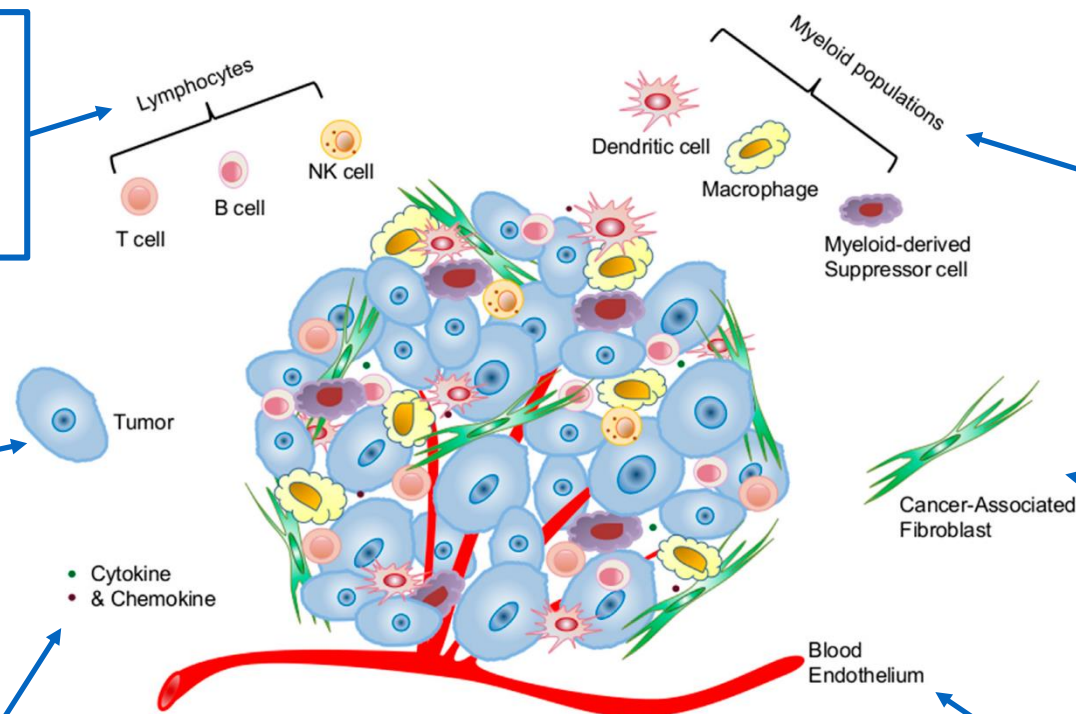
- ✓ PD-1/-L1抗体、CTLA4抗体など
- ✓ 1st Lineで認可されるなど、目覚ましい治療効果

がん細胞を直接攻撃

- ✓ DNA結合型、細胞周期停止、分子標的薬など古典的な抗がん剤
- ✓ 副作用が大きい、治療成績もよく新規開発難易度が高い

免疫細胞活性を促進

- ✓ イムネース、トルツなど
- ✓ 免疫細胞を活性化サイトカインや抑制性サイトカイン中和抗体により体内の免疫細胞活性を増強



がん免疫治療薬：単球由来

- ✓ 承認された治療薬はない
- ✓ がん免疫の抑制において重要な機能を持つと考えられており、スタートアップを中心に精力的に臨床開発が進む

がん免疫治療薬：線維芽細胞

- ✓ 承認された治療薬はない
- ✓ 代謝やがん免疫で重要と考えられているが、依然機能は不透明で基礎研究段階

分子標的治療薬：血管内皮

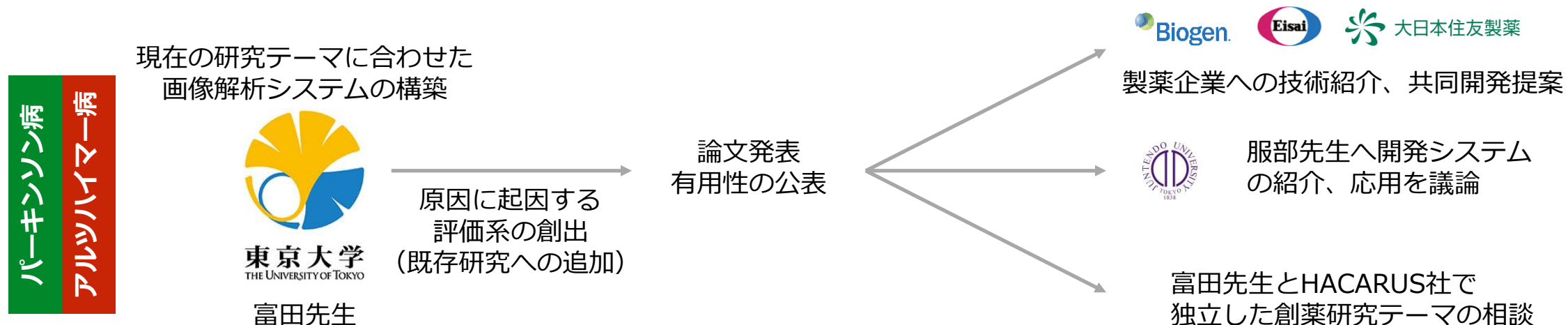
- ✓ イレッサやレンビマなど
- ✓ VEGFR、FGFRなどの成長因子受容体を標的に開発は一巡

抗がん剤開発の新しい展開

- ✓ 創薬技術向上によるundruggable targetの復権
- ✓ 腫瘍生物学の進歩による古典的標的の復権

CNS創薬研究は仕切り直しの時代へ

市場の高まりが見え始める中で、富田先生とのコラボレーションから新規機構を対象とした創薬のきっかけを模索



■ アルツハイマー病治療薬の最新状況

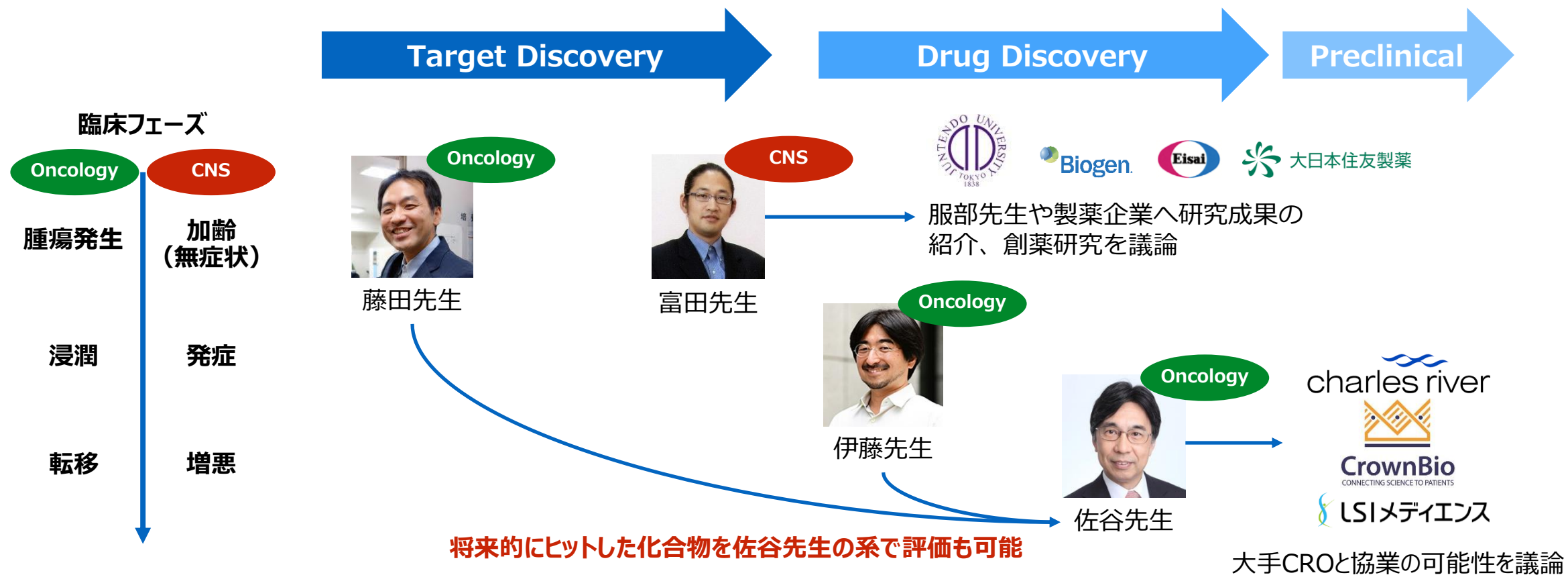
- ✓ 2020年7月にエーザイとBiogenがアデュカヌマブを米国で申請したが、11月にFDAの専門家委員会がエビデンス不足の否定的な見解を示し、最終判断が2021年3月へ延長されたが、2021年1月にエーザイはBAN2401の無症状期のAD患者へ投与し、予防薬としての承認を目指す治験の開始を発表
- ✓ 2020年6月にAD-iPS細胞でAβ量の減少効果が見られたパーキンソン病治療薬のリポジショニング治験の開始を発表、また2021年1月にはEli Lillyが早期AD患者を対象に進めていたAβ抗体のPh-2治験で良好な結果を示したことが報じられた

■ パーキンソン病治療薬の最新状況

- ✓ 2020年12月にEli Lillyが遺伝治療薬を開発するPrevail Therapeuticsを約1,000億円で買収
- ✓ 順天堂大学ではPD-iPS細胞を活用して2020年6月に治療薬候補4種類を、8月にはオートファージ誘導物質26種類を同定

各共同研究の位置付け

共同研究者が標的としている創薬フェーズは上手く散っているため、将来的に組み合わせることも可能



Executive Summary

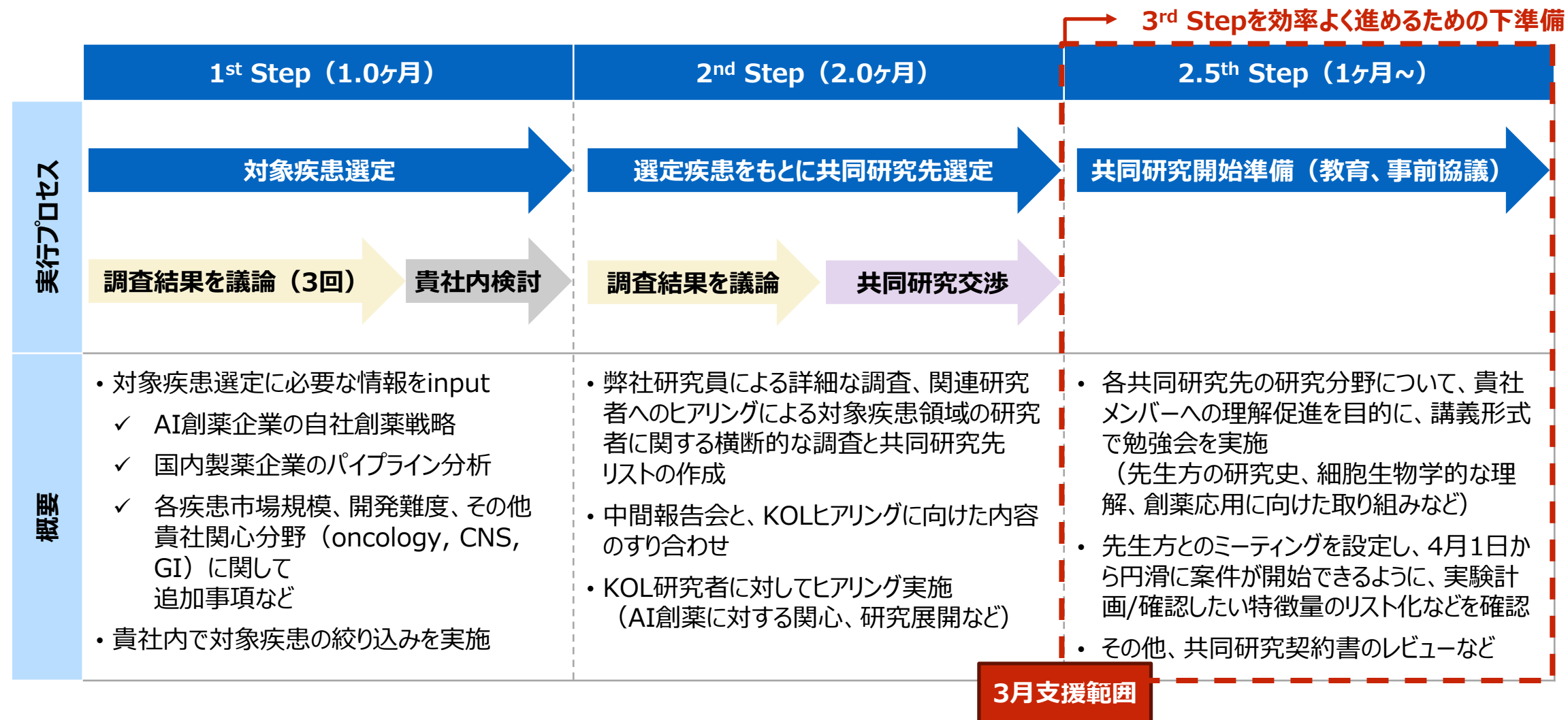
✓ Oncology領域、CNS領域ともに国内で影響力を持つ研究者との創薬に向けた共同研究アレンジが完了

- いずれの研究者も十分な実績と独自のサイエンスを追及されている研究者であり、それぞれの研究を支援することでhigh impactな業績として貴社の成果として十分な可能性
- 特に伊藤先生、佐谷先生のテーマは狙った通りの結果ができれば、貴社として創薬シーズの獲得及び次世代のがん評価系の獲得に繋がるため、非常に事業性が期待できる。特に佐谷先生との研究テーマについては、ヒト病理組織との相同性が証明されれば、製薬企業でのモデル使用にとどまらず、Multiomics approachによりAIを活用した慶応大学とのJVの設立や、CharlesriverやCrownBioといった大手CROとの協業など様々な可能性が期待できる
- 本件の目的は、ライフサイエンスに特化したソフトウェア開発や創薬シーズの探索だけではなく、共同研究先“仮想製薬企業顧客”と想定した上で、貴社技術により成果の最大化を目指すことで、創薬支援のケーススタディとして社内ノウハウの蓄積や事業開発の礎としていくことが重要

✓ アカデミアの共同研究をより良い形で着地させるためには、先生方の研究内容を理解し、異分野からの積極的な意見出しや技術交流が不可欠

- まず第一に先生方との信頼関係構築を目指す
 - 最も多い失敗ケースは、研究費を出すのが完全に先生任せで、フォローや議論をおざなりにしているパターン
 - 成功する共同研究は、先生方と密にコミュニケーションを取り、積極的にアイディアや課題を提起し、企業サイドから共同研究を前に動かしていくモチベーションを見せることで、先生方の興味関心を維持することが重要
- 次に先生方の研究内容の正しく理解して、現状や課題を正しく理解することで、サイエンスレベルで劣後してしまい、先生方の下請けとならないよう日々研鑽を積み方向性や内容のモニタリングを行う

AI創薬実現に向けた共同研究支援



3rd Stepの支援について

4月～9月：共同研究進行のファシリテーター、及び助言

- 月額：xxx万円、6ヶ月
- 進捗に合わせて、貴社とbiweekly meetingを実施し、各共同研究の状況アップデート確認
 - ✓ 貴社から共同研究の進捗について報告を受けることで進捗を管理し、弊社からは各先生方の研究トピックやAI画像解析に関する最新の論文や、直近のAI創薬ニュースなども紹介することで案件が陳腐にならないよう支援
 - ✓ 研究を進める中で外部の連携が必要となれば、弊社で更に外部の研究者とのつながりを模索し、現行の共同研究へ追加することを検討
 - ✓ 弊社ライフサイエンティストから共同研究契約内容への助言やアイデア出しを実行
- その他上記に関わる業務

Appendices: 各先生との打ち合わせ資料

1. 藤田先生
2. 伊藤先生
3. 佐谷先生
4. 富田先生

京都大学大学院医学研究科分子生体統御学講座分子腫瘍学 藤田恭之教授 初回打ち合わせ 議事メモ

まとめ

- 課題①、②ともに動画・画像を用いて、細胞現象を説明するパラメータを抽出、定量化し、現象を予測するAIモデルを構築することが可能。スパースモデルでは、パラメーターの重要度をランキング付けし、数学的な説明を付与することが可能。
- AIを用いて新規のパラメータを自動抽出することは可能か、AIの限界と検討方針については先生と要議論

■ 課題①変異細胞周辺の通常細胞の挙動について

- ✓ がん細胞の周囲環境が、正常細胞に囲まれている時だけ上側にはじき出して、がん細胞を駆逐するという行動=細胞競合という現象が動画観察できている。
- ✓ リサーチクエストは、細胞競合のメカニズムの解析で、AIを用いてどの細胞が死ぬのか、抜け出すのか予測する予測モデルを作成したい。海外ラボでAIを使い、動画からパラメーター（細胞密度、細胞サイズ、核の動きなど12程度）を用いた予測モデルの話題があった。
- ✓ 画像・動画解析の難点としては、パラメーター設定を研究者がやらないといけないところ。想定できないようなインプットがあるのか、あるとしたら何なのか知りたい。AIがパラメーターを予測して、モデルを作成してくれること。AIの限界がどこにあるのか知りたい。

■ 課題②がん細胞と正常細胞の混在時の膜電位

- ✓ がん細胞周囲の正常細胞でカルシウム濃度の上昇が発火現象として捉えられた。正常細胞のみだとカルシウムの発火現象は見られない

- ✓ 細胞の接着強度の変化（テンション）でカルシウム濃度が上がることが分かってきたが、その上流と下流の現象が分からない。現象としての上流（なぜ起きるのか）、下流（その後何が起きるのか）を知りたい。
- ✓ 物理的なストレスが誘引している生物現象についてはAIで扱えるのか、パラメーター2つ以上が関わって発生している現象は、人間だと取り扱うことが難しいがAIなら扱うことができるか興味がある。

■ AIを用いた検討の方向性

- ✓ オルガネラや細胞膜等、核を染めた画像を準備し、位相差顕微鏡の明視野像と組み合わせることも検討したい。画像で個別の細胞を識別して処理できるかは不明。
- ✓ 膜電位のライブ撮影の方は撮影間隔の観点から動画情報として扱うことができる。時系列データが扱えるのは強みになる。
- ✓ どんな特徴量が効いているかゼロから判断させるのは難しいが、複数のパラメーターを並べて、重要な特徴量の絞込みのところではスパースモデリングを使うことができる。第一の課題は画像の定量化が自動でできるかどうか。

京都大学大学院医学研究科分子生体統御学講座分子腫瘍学 藤田恭之教授

初回打ち合わせ 議事メモ



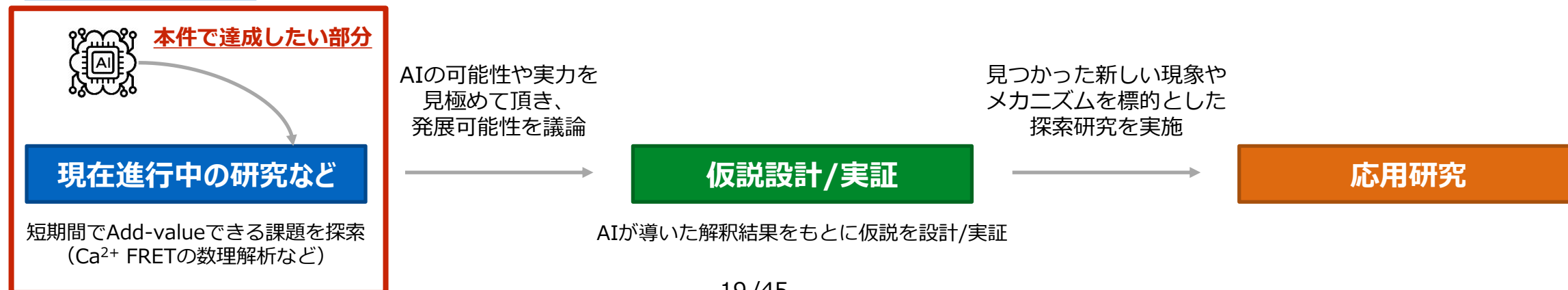
■ AIの可能性について、AIにデータを考えさせ、変数を自動抽出することはできるか。

- ✓ 定量するところまではAIが出てくる幕はないが、複数のパラメーターがあった時に、AIを用いて、特徴量の中で何が重要なパラメーターを評価することができる。変数選択の部分でAIがかなり役に立つだろう。数学的な手続きで正しいと保証された方法で特徴量を選ぶというのが説明の上では強みになる。定量精度を上げていく部分でAIを使うというやり方もある。
- ✓ 例えば、12の変数の中で何が最も重要で予測できているのか、高い確率で脱落する細胞を予測することができれば、その変数に着目してバイオロジーを突き詰めていくというやり方もある。
- ✓ 手法としては、イメージアナライザーでは、いくつかの変数を自動で取れる仕組みがある。既存の仕組みをAIと組み合わせるとか、既存のものを活かしながら、画像解析とか病理診断とかに応用することは可能かもしれない。データが3次元、4次元になった時に、細胞生物学的な変数を組み合わせ、併せて解析するなど。
- ✓ 既存の仕組みと組み合わせれば、最初の入力するところは省けるので、あらかじめパラメーターを入力するだけでデータ解析できるという利点もある。

共同研究の目的について

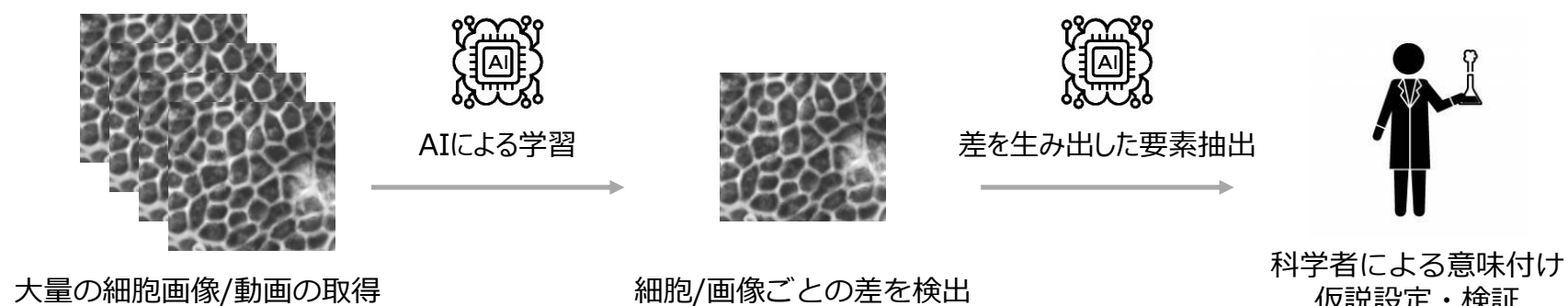
- 今すぐの治療薬など具体的な研究成果を期待するものではなく、まずは最先端のライフサイエンス研究へHACARUS社のAI技術が適用でき、新たな発見を支援することができることの実証が本件の成果と位置付け
 - 関心領域はオンコロジーと設定しており、具体的なテーマ、課題に関しては基本的に先生の関心に従いますが、**がんに関する新規機構の解明、及びそれらを標的にした化合物/遺伝子探索評価系の構築が最終目的**
 - 足許の目標としては、**先生方の研究に、画像/動画から抽出した特徴量に対してAI技術を適用ことで、biologicalな意義の深掘りの実現や研究成果のインパクト増大が狙い**
 - 追加の要望としては、論文へのCredit、学会や講演での発表依頼、具体的な研究成果が出た際に一部マーケティングへのデータ使用の許可、発展性のある発見があれば継続的な応用研究の継続を相談させて頂きたい

共同研究進行ステップ



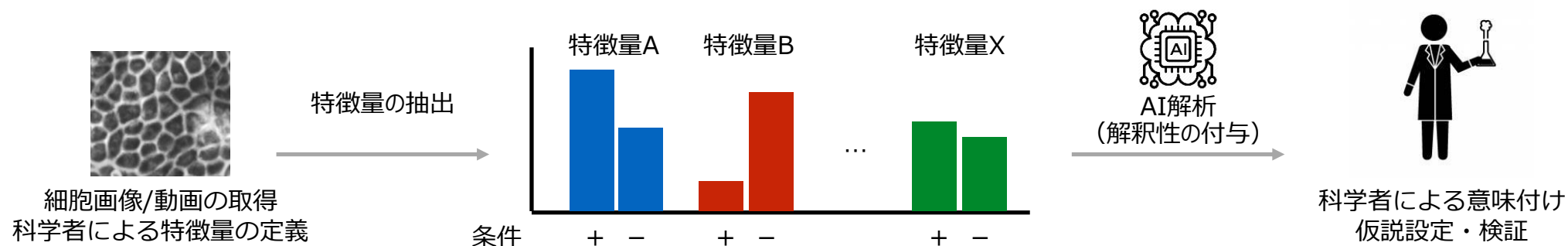
AIを用いたライフサイエンス研究概要

特徴量を定義せずにAIに判断させる方法：藤田先生が期待されるAI



	Pros	Cons
特徴量定義せず	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 科学者が想像していなかった新しい特徴が見つかる可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 全くナンセンスな特徴量を検出してくる可能性 ✓ 得られた差異の生物学的意義の追求が難しい
特徴量事前定義	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 科学者が事前に予想する特徴量を規定しているため、結果が予想しやすい ✓ 2つ以上の特徴量を同時に検討可能 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 事前に規定していない予測量が得られないため、科学者の想像を超えることはない

事前に特徴量を定義する方法：UCLで行われた手法



(仮) 共同研究テーマ進行案

✓ 共同研究の進め方

1st Step: Ca^{2+} FRETで見られている現象について、特徴量を規定してがん細胞及び周囲の細胞で起こっている現象を定量的に解析、及び Ca^{2+} 発火の数値モデルの作成

1. 正常細胞のみ/がん細胞との共培養動画データの差を定量できるシステムの構築
(発火頻度、接触細胞数、細胞面積、オルガネラの局在など)
2. 定量された複数の特徴量に関してAIによる解析を実行し、重要因子を検出
3. (可能であれば) 得られた解釈から、発火頻度など、発火のパターンを予測する数値モデルを作成し、現象の更なる理解に挑む

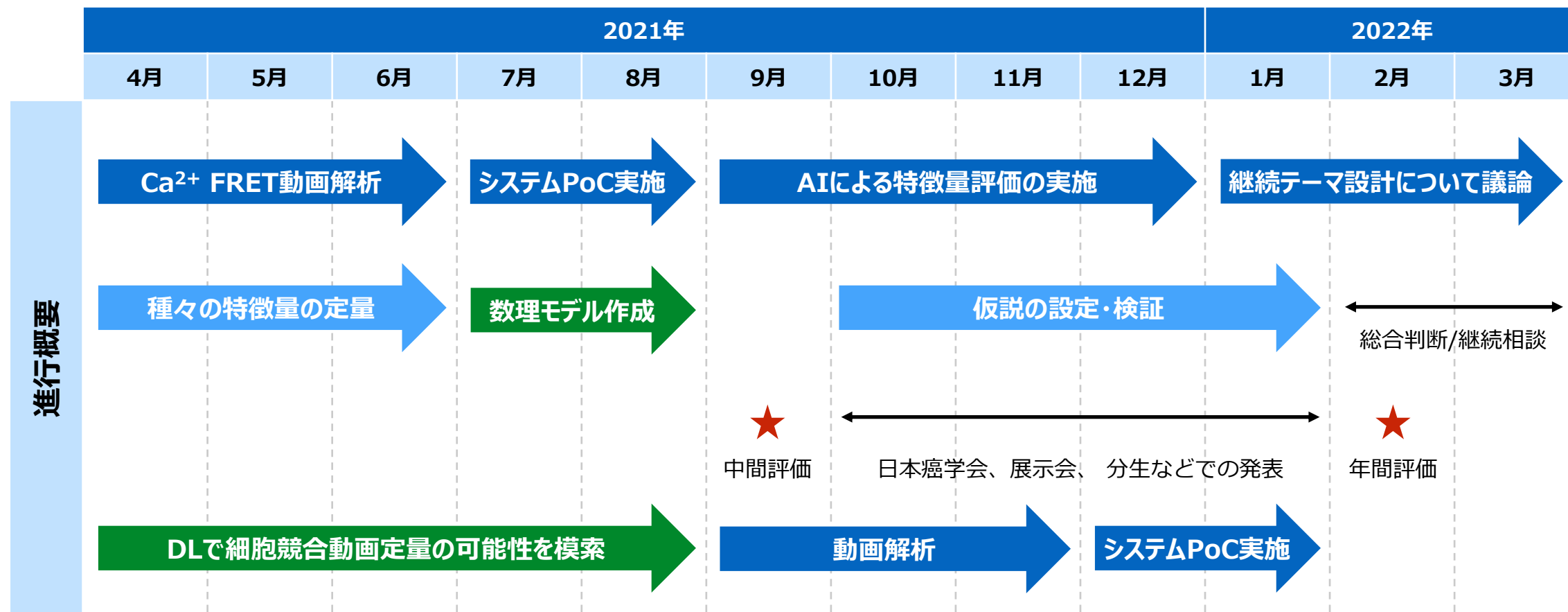
2nd Step: 細胞競合に関する動画を学習し、細胞が排出される前後でおこる現象の理解を進める

1. 上記のシステムを活用し事前に特徴量を規定した手法で解析
2. 定量された複数の特徴量に関してAIによる解析を実行し、重要因子を検出
3. (並行して) 特徴量を規定せずに動画解析を行い、細胞の差を生み出す因子の特徴抽出を実行

3rd Step: AIで検出された特徴量について科学者と仮説設計を行い、それらの実証研究を行う

(仮) 共同研究スケジュール案

システム開発スケジュールイメージ（状況に応じて変動します）



京都大学 藤田先生との面談アジェンダ (2/2)

3. 今後の流れについて

共同研究契約書締結のお願い

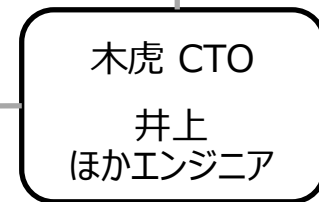
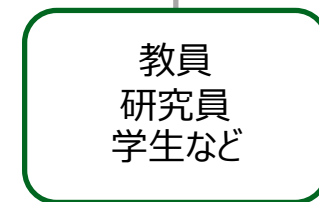
- 期間：2021年4月1日より1年間（テーマ発展性に応じて延長）
- 金額：300万円（システム要件指導料、画像提供費用）
- 目的：AIを活用した画像解析を活用したデータの公表、及び論文文化
- 体制：右図



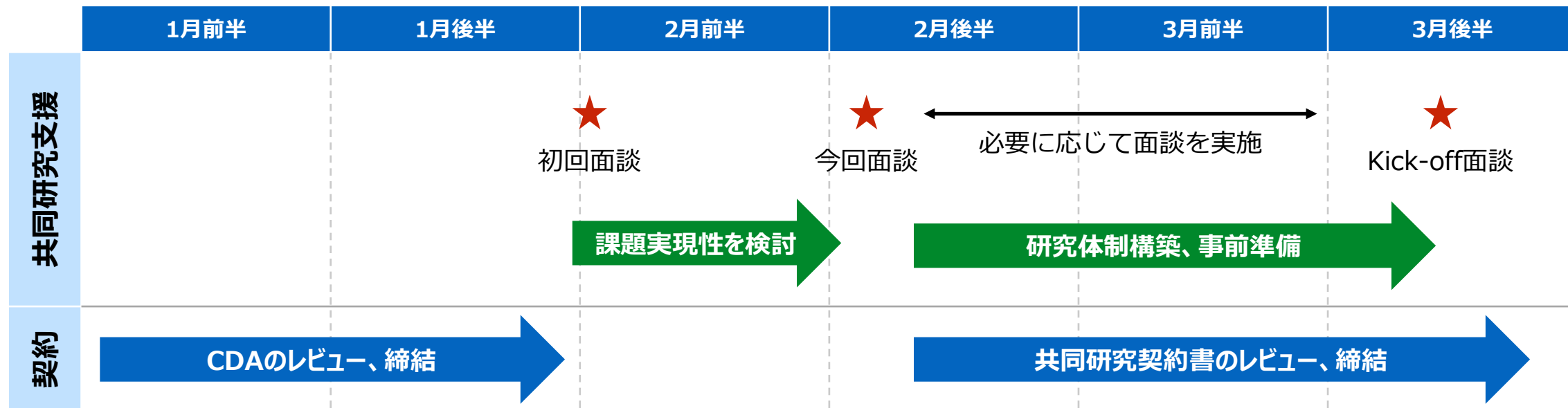
藤田 教授



HACARUS 藤原 CEO



支援



Appendices: 各先生との打ち合わせ資料

1. 藤田先生
2. 伊藤先生
3. 佐谷先生
4. 富田先生

京都大学ウイルス・再生医科学研究所生命システム研究部門 伊藤貴浩教授

初回打ち合わせ 議事メモ

まとめ

- ・ 癌の再発のメカニズムとして、がん幹細胞の維持や増悪について、がん細胞のエネルギー代謝に着目している
- ・ 分岐鎖アミノ酸BCAAについて、核/細胞質での分布のばらつき、とくに人間の目では検出できないレベルの差をAIで解析したい
- ・ また、白血病等の癌細胞における核小体の形態的な変化についても分析したい

■ 癌の再発のメカニズムについて

- ✓ 治療後にごん細胞がどうして残るのか、治療後に再発する理由、それを説明するためにがん幹細胞の存在が注目されている。どのように維持されているのかメカニズムの研究をしている。

■ 課題①-1がん細胞内分岐鎖アミノ酸のシグナル検出

- ✓ 分岐鎖アミノ酸（以下、BCAAと表記）の必須アミノ酸を作る遺伝子が癌細胞で発現が亢進している。がん幹細胞における機能維持に関わっている。
- ✓ アミノ酸代謝が活性化すると、なぜ癌が悪性化するのかに注目し、BCAAを細胞内で合成する仕組みをトレースしようと考えている。BCAAの濃度を検出できるFRETプローブセンサーを作ってもらい、乳がん細胞に導入して観察している。
- ✓ 細胞内でシグナルの不均一性がある、核では低いが細胞質だけで高いとか、その逆のケースもある。その不均一さを定量したい。それぞれの細胞の中に統一的な表現型を示すのではなく、観測範囲で変わってくる、極端な差があるものは目で分かるが、気付かないレベルの変化があって、大量の細胞を検出してピックアップすることができるのか。

■ 課題①-2ヌクレオリンタンパク質の核正体Fociの検出

- ✓ 白血病だと癌が悪性化すると核小体の形とか数が変わるという報告があり、病理診断の一つの診断に使われている。CRISPRで関連遺伝子を破壊し、薬剤を掛けて、Fociの数や形大きさを抽出すると、核小体の変化を捉えることができれば面白いと考えている。
- ✓ ヌクレオリンたんぱく質のGFP融合を過剰発現させ、核小体を緑に染めているが、核の中に濃い光がある部分、核小体Fociの輝度の違いとして検出したい。
- ✓ 現在はヌクレオリンタンパク質の過剰発現系であるが、生理的条件下とは異なっていることから明視野での顕微鏡観察で差が認識できて、スクリーニング出来ればさらに良い。

■ 課題②癌の予後に関係がある

- ✓ 予後に関係がある代謝酵素やRNA結合タンパクの遺伝子発現レベルについて、がんのステージの分析、悪性度の情報と比べて、発現が変化しているものが重要と考えている。興味のある経路をについて、機能モチーフを持っているタンパク質に注目して、遺伝子を注目して機能解析している。

京都大学ウイルス・再生医科学研究所生命システム研究部門 伊藤貴浩教授

初回打ち合わせ 議事メモ

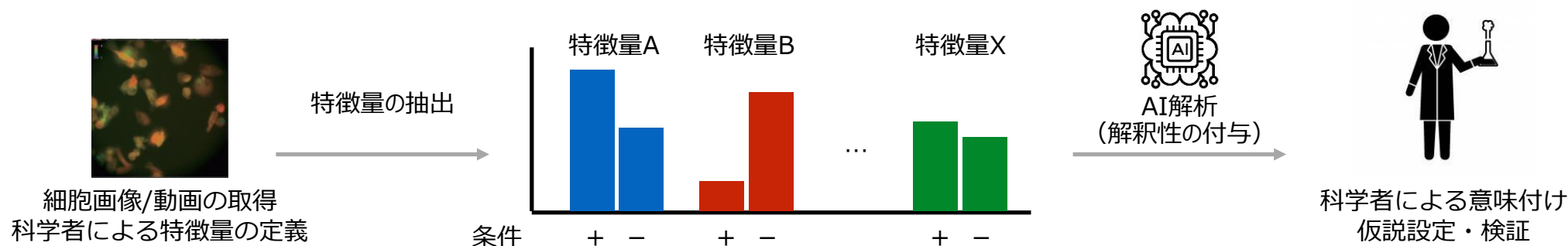


- ✓ 注目遺伝子としての、RNA結合タンパク質は1000くらいあるが、実験で実際に扱えるのは高々10くらいであるので、いろんなデータを組み合わせて、遺伝子の発現だけでなく高低、がん患者の予後と相関するもの、機能性と評価して、重要度を提案してくれるアルゴリズムがあれば、と考えている。

共同研究の目的について

- 今すぐの治療薬など具体的な研究成果を期待するものではなく、まずは最先端のライフサイエンス研究へHACARUS社のAI技術が適用でき、新たな発見を支援することができることの実証が今年度の成果と位置付け
 - 関心領域はオンコロジーと設定しており、具体的なテーマ、課題に関しては基本的に先生の関心に従いますが、**がんに関する新規機構の解明、及びそれらを標的にした化合物/遺伝子探索評価系の構築が最終目的**
 - 足許の目標としては、**先生方の研究に、画像/動画から抽出した特徴量に対してAI技術を適用ことで、biologicalな意義の深掘りの実現や研究成果のインパクト増大が狙い**
 - 追加の要望としては、論文へのCredit、学会や講演での発表依頼、具体的な研究成果が出た際に一部マーケティングへのデータ使用の許可、発展性のある発見があれば継続的な応用研究の継続を相談させて頂きたい

共同研究進行ステップ



(仮) 共同研究テーマ進行案

✓ 共同研究の進め方

1st Step: 核小体の凝集やBCAA濃度を定量するシステムを作成し、がんの悪性化に関わる因子探索、及び抑制化合物の探索へ向けた基礎検討を進める

1. 蛍光画像で凝集を自動定量し、次に蛍光画像をリファレンスに明視野でも同様に定量可能なシステムへ落とし込む
2. FRET画像解析よりBCAA定量システムの構築（FRET fociの局在など）
3. その他同時に計測可能な特徴量（N/C比、細胞面積、各局在など）の追加を検討
4. 特徴量の自動抽出システムの実用性を試すべく、先生方の研究計画に沿った内容でPoCを実施

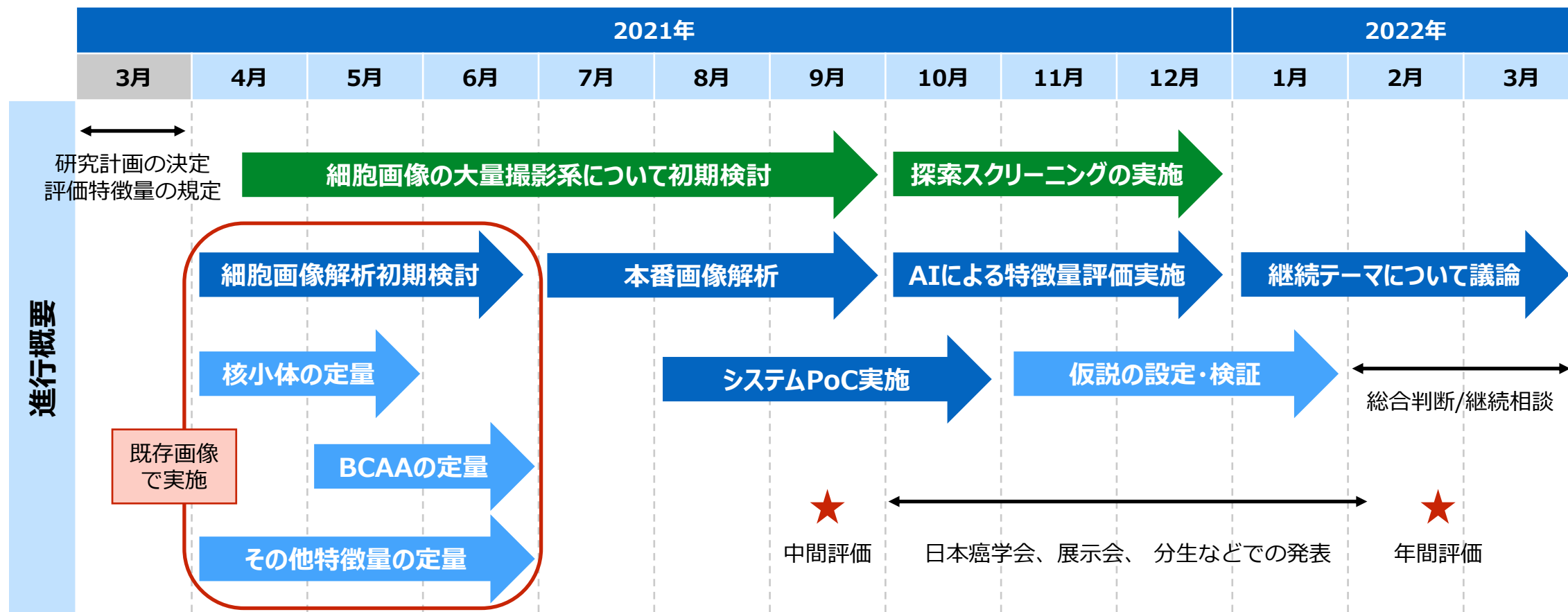
2nd Step: 得られた結果をもとに実証、探索実験を行い、結果の解釈をAIを活用して実行

1. 定量された複数の特徴量に関してAIによる解析を実行し、重要因子を検出
2. 得られた仮説もとに、次のテーマを立案

(仮) 共同研究スケジュール案

2/18面談を
受けて修正

システム開発スケジュールイメージ (状況に応じて変動します)



研究体制と諸条件について

共同研究契約書締結のお願い

- 期間：2021年4月1日より1年間（テーマ発展性に応じて延長）
- **金額：xxx万円** *この後、HACARUS社とご相談下さい
（システム要件指導料、画像提供費用、実証研究費用）
- 目的：AIを活用した画像解析を活用したデータの公表、及び論文文化
- 体制：右図



京都大学 伊藤 教授
KYOTO UNIVERSITY

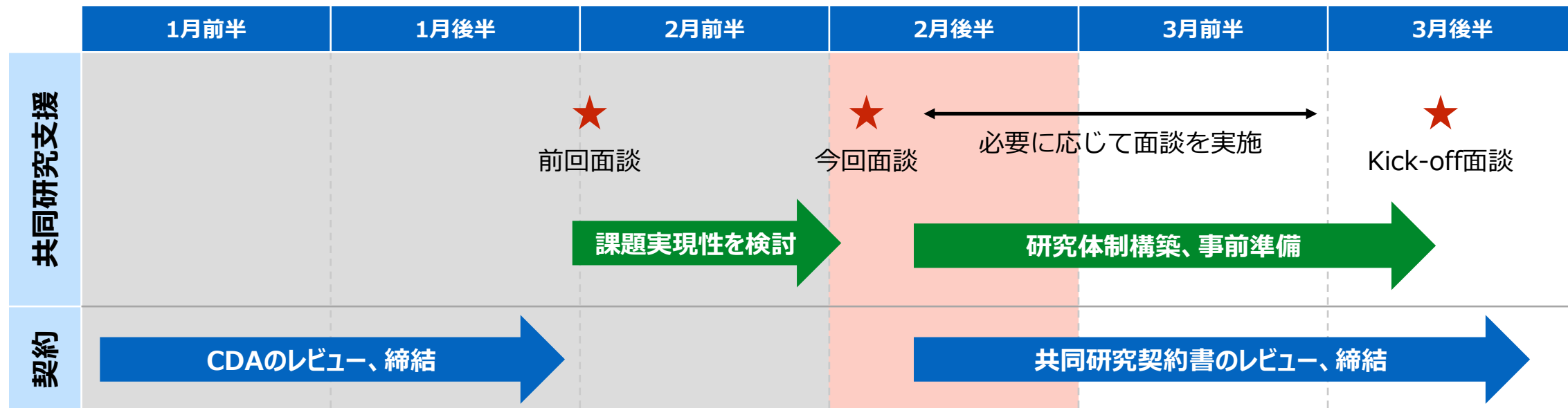


HACARUS 藤原 CEO

服部 准教授
研究員
学生など

木虎 CTO
井上
ほかエンジニア

支援



Appendices: 各先生との打ち合わせ資料

1. 藤田先生
2. 伊藤先生
3. 佐谷先生
4. 富田先生

慶應義塾大学先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 佐谷秀行教授 初回打ち合わせ 議事メモ

まとめ

- 免疫細胞も含めてがんの癌微小環境を反映したモデルマウスは存在していないため、創薬では一定のニーズがあると思われる。
- マウスモデルのがん組織染色画像の分析により、ヒトとの形態学的な相同性を分析する。

■ がんモデルマウスの作成について

- ✓ がん抑制遺伝子ノックアウトマウスから、肺、肝臓・胆嚢、乳腺を採取し、上皮系の細胞を取得後、これを3次元培養でオルガノイドを作成し、がん遺伝子の導入（レトロウイルス）し、がん遺伝子発現細胞を分離させて、さらにオルガノイドを作り、それをマウスに移植する方法でモデルマウスを作出している。
- ✓ ちゃんとしたがんのモデルマウスが無いというのが研究のスタート。ヒトとマウスの系を繋げて評価できるようにしたい。現状のモデルマウスでは、原発腫瘍が大きくなっても死なないということがありおかしい。人間とマウスでは腫瘍環境とは異なることを示唆しており、創薬で活用できるようヒトとマウスの比較を進めたい。

■ 課題①オルガノイドを用いたスクリーニング系の分析

- ✓ 薬剤評価、免疫評価としてはオルガノイドのスクリーニングが有用かもしれない。
- ✓ 動物モデルでないと、全体の分析はできないが、オルガノイドが安定して作れるので、オルガノイドでスクリーニングをするとなるとAIを使う余地があるか検討したい。

- ✓ オルガノイドの大きさを見る、形態を指標にする、ATPの消費を間接的に数値化することも可能だろう、遺伝子の発現も見必要があるかもしれないが、ファーストステップとしては使える。

- ✓ Cysticの割合、塊を作るのと、ばらけるのか。薬剤を入れるとCysticに変化させられれば薬剤の指標になるのではないかな。

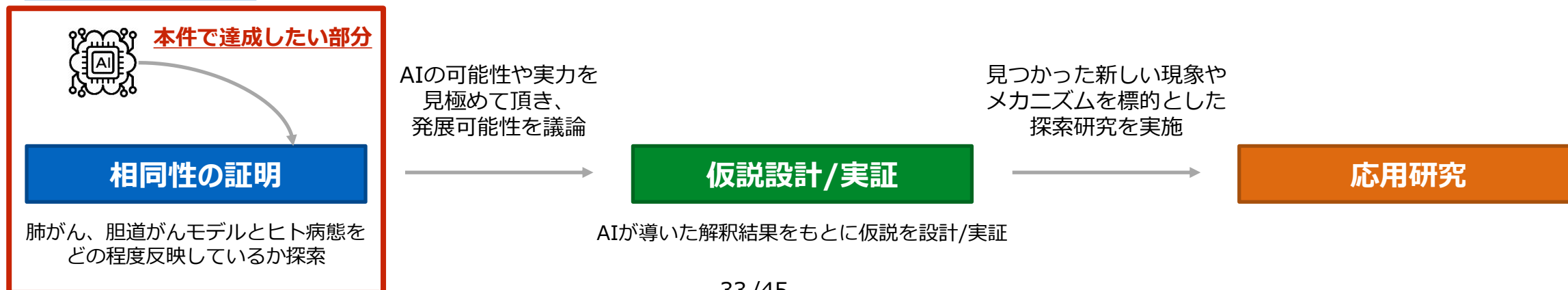
■ 課題②がんモデルマウスの組織切片HE染色画像の分析

- ✓ マウスモデルとヒトモデルの同等性を評価できれば、製薬企業に対してアピールになる。10個とか100個とかで腫瘍化させるというのは常識はずれである。腫瘍形成能は幹細胞を植えているのでそういったことが起きる。その同等性が評価できれば価値が大きい。
- ✓ 病理組織として見ると、1細胞に着目しなくても癌細胞と免疫細胞を分けて定量解析するなどの方法もできる。

共同研究の目的について

- CDX (Cell Line-derived Xenograft)やPDX (Patient-derived Xenograft) に代わる、もしくは補完可能なマウスモデルとして認知されるために、臨床への外挿性の証明
 - 今すぐの治療薬など具体的な研究成果を期待するものではないが**最終目標としては、がんに関する新規機構の解明、及びそれらを標的にした化合物/遺伝子探索評価系の探索を目指したい**
 - 足許の目標としては、**先生方の研究に、画像/動画から抽出した特徴量に対してAI技術を適用することで、ヒト病態との相同性の同定、biologicalな深掘りの実現や研究成果のインパクト増大が狙い**
 - 追加の要望としては、論文へのCredit、学会や講演での発表依頼、具体的な研究成果が出た際に一部マーケティングへのデータ使用の許可、発展性のある発見があれば継続的な応用研究の継続を相談させて頂きたい

共同研究進行ステップ



先生方の研究に対する理解

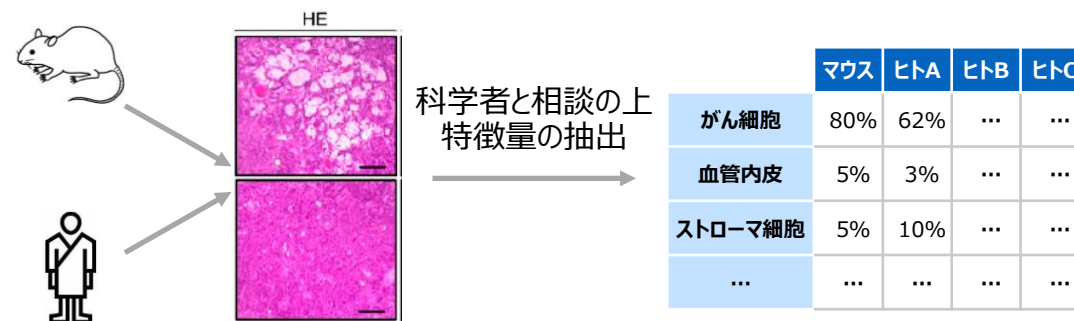
最適な腫瘍モデルの構築とその有用性の実証



	CDX (従来型手法)	PDX (次世代型手法)	佐谷先生/有馬先生 開発方法
生物種	✓ ヒト	✓ ヒト	✓ マウス
Heterogeneity	✓ 株化過程で消失	✓ 保有	✓ 保有
維持コスト	✓ 移植は安定するが 大量の細胞が必要	✓ 移植が煩雑ゆえに 実験コストが高額	✓ 必要細胞数が少量 でも移植が安定
周辺細胞	(異種ではあるが) ✓ 血管内皮 ✓ ストローマ細胞	(異種ではあるが) ✓ 血管内皮 ✓ ストローマ細胞	✓ 血管内皮 ✓ ストローマ細胞 ✓ 免疫細胞
転移	✓ 細胞株によっては 起こる	✓ 細胞株によっては たまに起こる	✓ 確実に起こる
課題	✓ 臨床との相関性が 5%程度との報告	✓ IO研究や微小環境 相互作用研究へは 応用しにくい	✓ マウスモデルゆえに、 ヒト臨床像との 相同性が不透明

AIを活用したマウスモデルと患者検体の相同性証明Step案

- ✓ マウス及びヒトがん組織の染色画像から、細胞種の自動同定/定量システムの構築
- ✓ マウスモデルで示されている細胞の位置や形態、細胞種の割合など複合的な特徴量から、AIによりヒト患者で最も近いがん組織画像を選択し、その臨床フェーズなどをもとに仮説設計
- ✓ 予後予測や治療薬の効果など、想定される臨床像との相同性を実験的に実証



疑問点

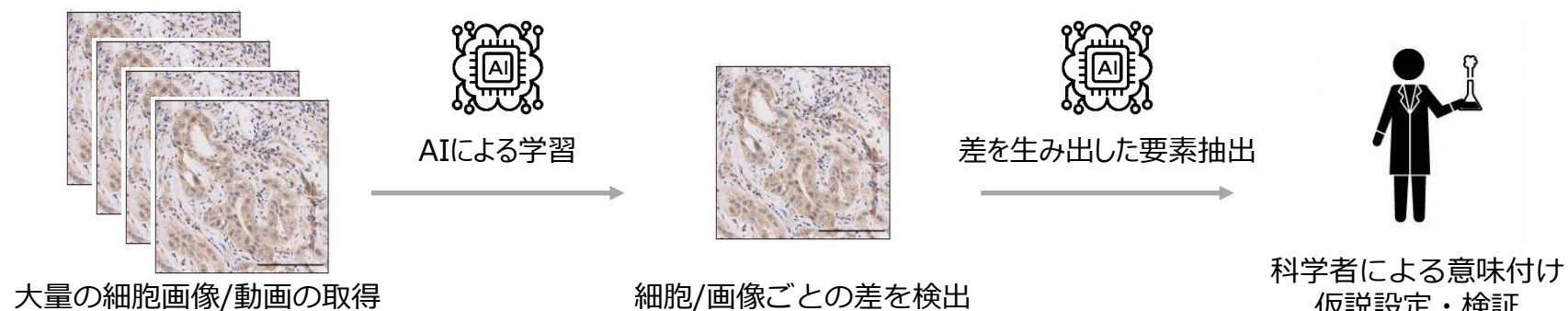
- ✓ 形態学的な相同性のみで良いのか
- ✓ 機能的な相同性も証明が必要なのか

科学者による
仮説設定・検証

AI解析による
画像類似度の提案

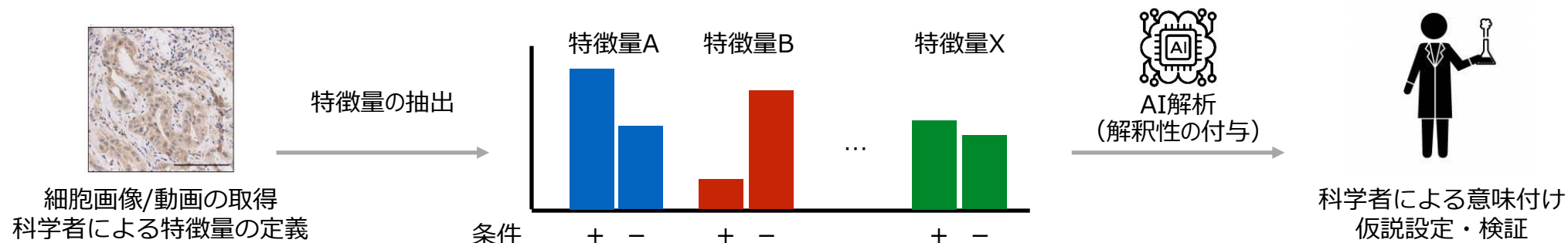
AIを用いたライフサイエンス研究概要

特徴量を定義せずにAIに判断させる方法：着目点を事前に規定した大量データから差を検出



	Pros	Cons
特徴量定義せず	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 科学者が想像していなかった新しい特徴が見つかる可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 全くナンセンスな特徴量を検出してくる可能性 ✓ 得られた差異の生物学的意義の追求が難しい
特徴量事前定義	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 科学者が事前に予想する特徴量を規定しているため、結果が予想しやすい ✓ 2つ以上の特徴量を同時に検討可能 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 事前に規定していない予測量が得られないため、科学者の想像を超えることはない

事前に特徴量を定義する方法：抽出された意味のある特徴量から数学的に重要な因子を提案



(仮) 共同研究テーマ進行案

✓ 共同研究の進め方

1st Step: 胆管がんモデルマウスの腫瘍組織画像と、患者病理組織画像の相同性を定量

1. マウスで形成された腫瘍組織像における特徴量を抽出できるシステムを構築
(細胞の種類、形態、相互作用など)
2. 同様にヒト臨床サンプル画像をもとに様々な特徴量を抽出できるシステムを構築
3. データを流し込みAIによる相同性を多角的に判定し、相同性について仮説設計/実証

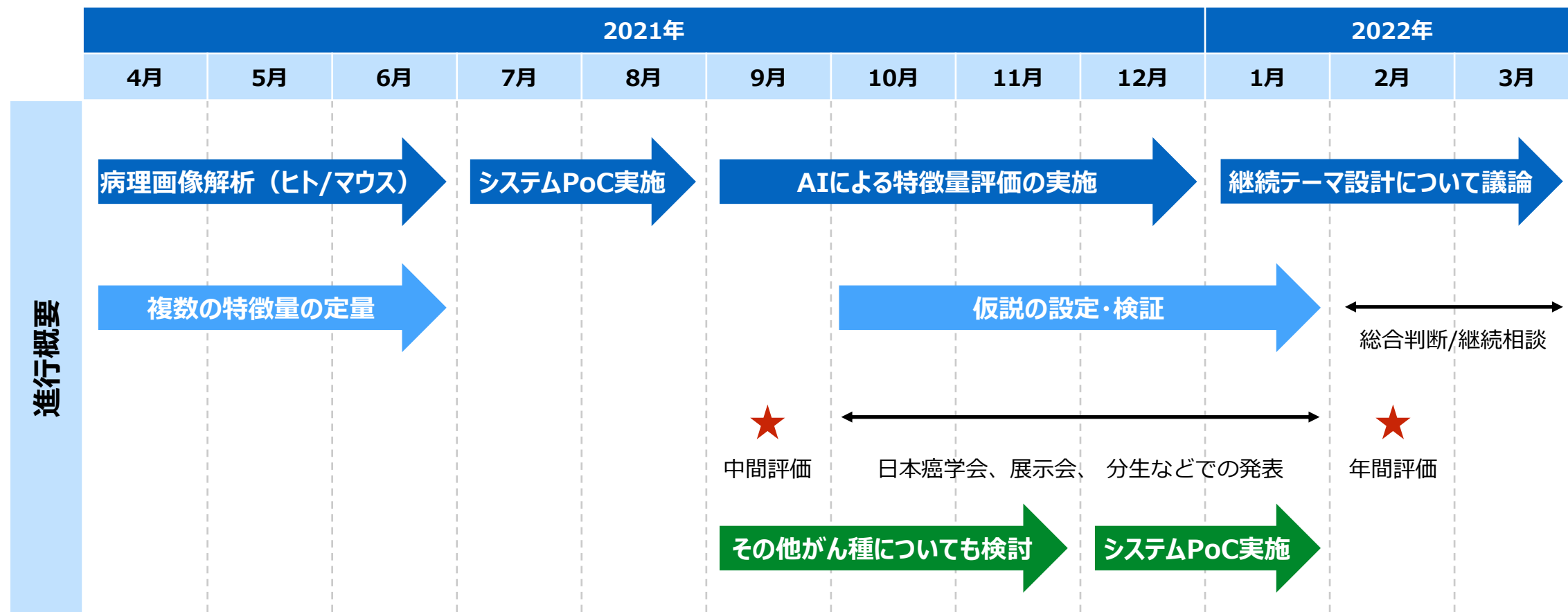
2nd Step: 同様に肺がんやその他がんモデルへも応用を検討



3rd Step: 上記システムを活用した新規機構や原因遺伝子探索に向けたテーマ設定について

(仮) 共同研究スケジュール案

システム開発スケジュールイメージ（状況に応じて変動します）



研究体制と諸条件について

共同研究契約書締結のお願い

- 期間：2021年4月1日より1年間（テーマ発展性に応じて延長）
- **金額：xxx万円** *この後、HACARUS社とご相談下さい
（システム要件指導料、画像提供費用、実証研究費用）
- 目的：AIを活用した画像解析を活用したデータの公表、及び論文文化
- 体制：右図



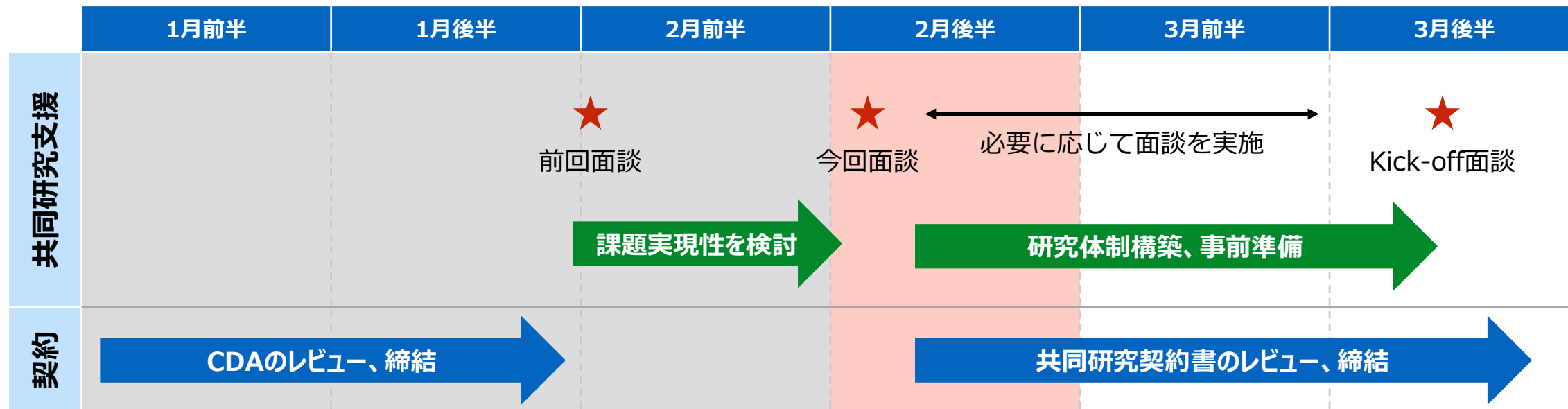
慶應義塾 佐谷 教授

HACARUS 藤原 CEO

有馬 専任講師
研究員
学生など

木虎 CTO
井上
ほかエンジニア

支援



Appendices: 各先生との打ち合わせ資料

1. 藤田先生
2. 伊藤先生
3. 佐谷先生
4. 富田先生

東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 富田泰輔教授 初回打ち合わせ 議事メモ

まとめ

- アルツハイマーに関連した研究テーマについて、3名の助教からそれぞれのテーマ設定があり、難易度もそれぞれである。なかでも培養細胞の蛍光画像はライブラリーの活用も可能であり、取り組みやすい。
- 組織切片の染色画像については、細胞の認識やZ軸方向のデータの取り扱いについて予検討が必要。

■ 課題①-1海馬を含む脳切片のDAB染色の検出（堀先生）

- ✓ マウスの脳切片をDAB染色した2枚の画像での染色の差を脳の部位ごとに定量化したい。染色の濃淡を1つ1つの細胞レベルで評価できればベストである。
- ✓ 脳アトラスの情報をもとにして部位ごとに定量化したい。部位設定の厳密性はそこまで厳密でなくてもよい。特に海馬に注目している。
- ✓ 一つ一つの細胞に注目した時に青で染色した核を中心に細胞が区別できるが、切片であるので突起の状況などは切片の切り方による。光学顕微鏡の写真なので画像データは見たままの状態。核を別染色するとサンプルの位置合わせの問題があるのと組織切片が蛍光染色だとうまく染まらず、蛋白量が少ないため現状でもかなり増幅をかけている。

■ 課題①-2初代培養の神経細胞のオルガネラ輝点の検出

- ✓ オルガネラの凝集体からなる緑色の蛍光の輝点について、数や面積を定量化して、未処理のサンプルと比較したい。
- ✓ 核を染色できれば、核を中心に1細胞を特定して分析することもできる。視野全体として凝集を持つ細胞の比率や割合なども可能。

■ 課題②LAMP-1で染色したリソソームの集積の検出（伊藤先生）

- ✓ LAMP-1をGFPでラベルしたリソソームの細胞内での集積度合いを定量化したい。分散と集積の定量化。散開と集積の状態をどのように定義するのかを決めて進める。（輝点同士の距離の分布など）
- ✓ Z軸方向を2次元プロットした画像を使っているが、3次元そのままでの解析も可能か検討したい。
- ✓ 画像自体を引きで撮ると、小さいリソソームの情報が低倍率で検出できなくなる可能性もあるが、低拡大の撮影画像でポジコン・ネガコンをきちんと分析できるかの確認からスタートできればよい。

■ 課題③マウス脳切片の蛍光染色画像の定量（高島先生）

- ✓ スピニングディスク型蛍光顕微鏡で20倍率の画像。緑がLAMP-1、黄色がAβ。アミロイド班による周囲の細胞への毒性の評価がしたく、LAMP-1の蓄積度合いとして定量化したい。
- ✓ データ処理量が大いだが、脳切片としては30ミクロンくらいの試料で、資料が真っ直ぐではないので、Z軸方向が空振りする部分も含んで撮影している。バックグラウンドの出方が実験毎にばらつきがある。

東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 富田泰輔教授 初回打ち合わせ 議事メモ

✓ 現在は、3Dプロジェクションしているが、Z軸方向にセグメンテーション出来れば、自動でリソソームの蓄積具合を定量化できるのではないかと考えている。

✓ 3D画像のZスタック方向の情報をうまく使い、同じアルゴリズムで色々な染色ムラがあるものを一度で分析する。近傍にいるものの染色パターン、一つのアミロイド班ごとに周囲に輝度とか、色々なマーカーに対して分析できるようにしたい。

■ 全体方針について

✓ テーマごとに難易度がばらついている。培養細胞を使った蛍光顕微鏡の画像だと取り組みやすい。堀先生と伊藤先生のデータは取り掛かりやすいのではないかな。

✓ 出来るところから検討が進められればと考えている。組織画像の取り回しはチャレンジングだろう。DAB染色は一般的なので変えにくいところ。

共同研究テーマ進行案

✓ 共同研究の進め方

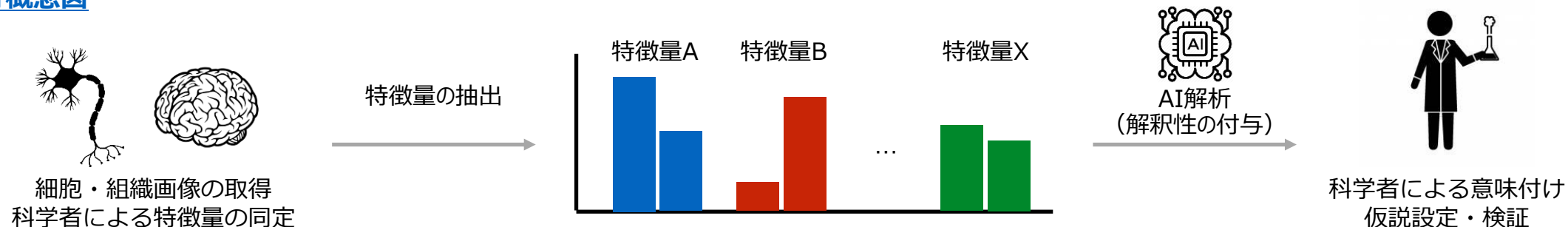
1st Step: 細胞画像におけるtau/LAMP1集積など種々の特徴量抽出と、結果に対する解釈性の付与

1. 堀先生、伊藤先生とともに画像データの分散/散開、Fociの数や位置などの定量システムを構築
2. その他細胞の特徴量（細胞の形態、面積）の抽出の自動化を追加
3. （可能であれば）3次元画像解析に関する定量システム構築
4. 抽出された種々の特徴量からAIを活用した解釈提案示唆について検討
5. （一部並行して）組織画像に関するアプローチをHACARUS社内で模索

2nd Step: 組織画像を用いた特徴量の抽出と、それらに対する解釈性の付与

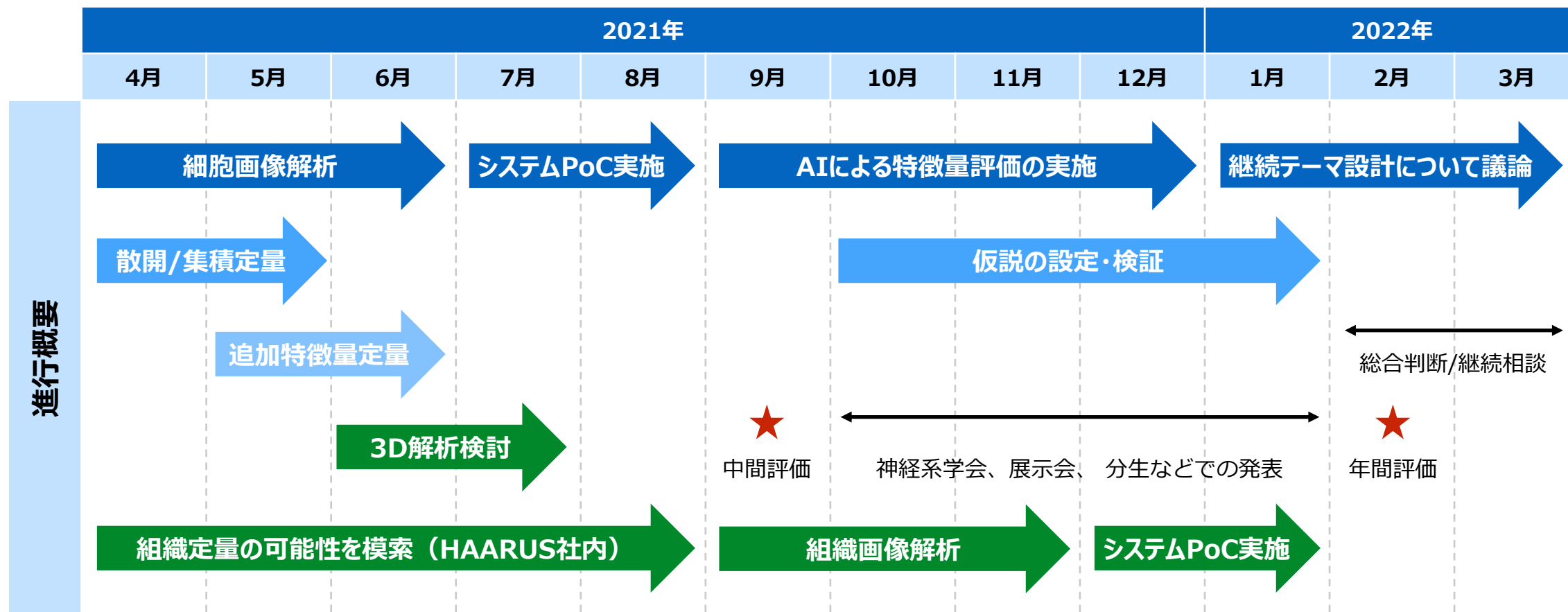
1. 堀先生、高鳥先生とともに画像データの定量システムを構築
2. 組織の部位特異的な染色状況に関する特徴量の抽出
3. 抽出された種々の特徴量からAIを活用した解釈提案示唆について検討

進行概念図



共同研究スケジュール案

システム開発スケジュールイメージ（状況に応じて変動します）



研究体制と諸条件について

共同研究契約書締結のお願い

- 期間：2021年4月1日より1年間（テーマ発展性に応じて延長）
- **金額：xxx万円** *この後、HACARUS社とご相談下さい
（システム要件指導料、画像提供費用、実証研究費用）
- 目的：AIを活用した画像解析を活用したデータの公表、及び論文文化
- 体制：右図



富田 教授

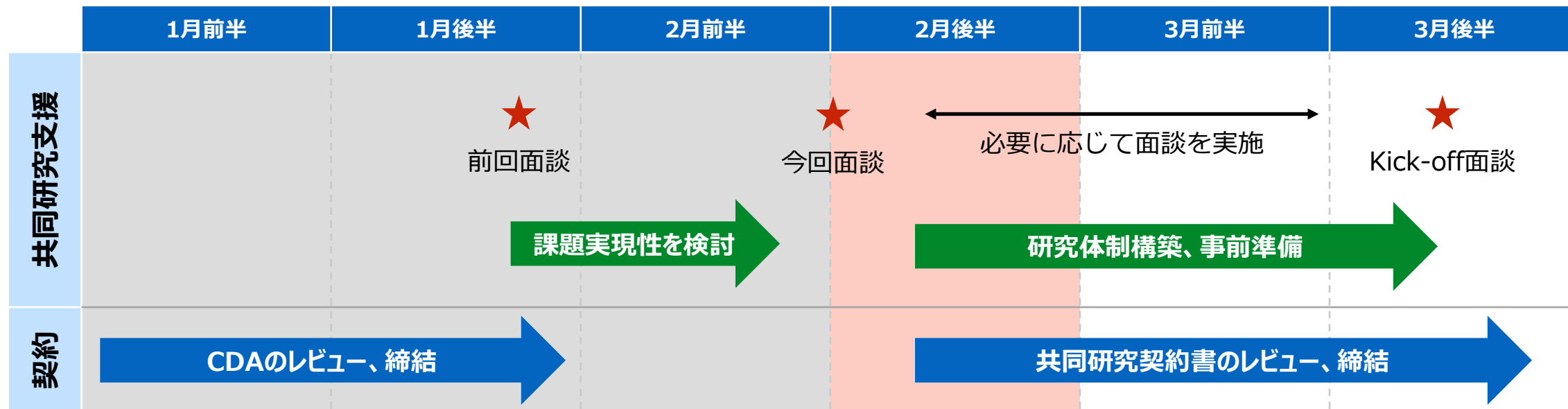
堀 講師
伊藤 特任講師
高鳥 助教



HACARUS 藤原 CEO

木虎 CTO
井上
ほかエンジニア

支援





<https://ipsportal.com>

©2020 iPS PORTAL, Inc. All Rights Reserved.