

大学院教育支援機構 企業寄附奨学制度（DDD） 報告書

氏名	黒澤 凌
研究科・専攻	医学研究科・医科学専攻
修士/博士・学年	博士後期課程 3 年生
支援企業名	オリエンタル白石株式会社

・提出期限：2025 年 3 月 28 日（金）17：00

・ページ数に制限はありません。

・写真や図なども組み込んでいただいて結構です。

・各項目について具体的に記述してください。

・大学院教育支援機構のウェブサイトに掲載します。

奨学金を得て行った研究の成果

遺伝性疾患の原因変異には、RNA スプライシング異常を引き起こすものが多数報告されている。スプライシング制御化合物は、そのスプライシング異常を是正することができる。当化合物が標的可能なスプライシング変異をその周辺の塩基配列から予測する人工知能を作成することで、当治療法を適応拡大可能な変異種や疾患種を明らかにすることを目的とした。既知のスプライシングサイト予測モデル SpliceAI を基に、化合物標的予測モデルを分類タスクとして作成した。特に分類モデルでは、バリデーションデータセットにおいて AUROC=0.80 まで予測精度が上昇し、塩基配列のパターン認識が行われたことが示唆された。今後は回帰タスクでもモデル構造や学習ハイパーパラメータの調整を進め、最適手法を決定する。

一方並行して、上記の予測モデルを実際に適応していく患者数を増やす目的で、従来未診断であった患者に対するゲノム解析を実施し、スプライシング異常をきたす遺伝子変異を網羅的に同定する研究も実施した。その際には、自身が過去に開発した PDIVAS (Pathogenicity predictor for Deep-Intronic Variants causing Aberrant Splicing) [Kurosawa et al. *BMC Genomics* (2023)]を用いることで、従来手法で解析対象から外れていたゲノム領域からの遺伝子変異の同定を試み、新規診断を目指した。その成果として、βプロペラ蛋白関連神経変性症 (Yamada et al. *Sci. Rep.* 2024) と肢体型筋ジストロフィー (Shimazaki et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2025) の患者から原因の遺伝子変異を報告することができた。このプログラム開発と患者ゲノム解析の成果により、以下 2 件を受賞した。

1. Poster Presentation Prize (at the 29th Annual Meeting of the RNA SOCIETY : 国際会議、副賞 3 万円)
2. Kyoto University Faculty of Medicine Young Investigator Award (京都大学医学部、副賞 20 万円)

産学協同の取組における成果

2024 年 2 月 6 日開催の Kyoto University Career Networking Festa!にて、オリエンタル白石株式会社の社員様と参加学生らに対し、研究発表を実施した。また、社員様からの企業紹介を受けた。当交流会を通じ、学問横断的なコミュニケーションの取り方を育めた。さらに産業で働かれている社員様方からのフィードバックを得て、より社会実装に対する意識を強めることができた。奨学金を出す意義や意図についても学び取ることができた。自身が来年度より就職する製薬企業において、今回学べた学際的な視点や、産学の関係性のあり方に対する考え方は強く活かされると感じている。

今後の展望

代替手法として、回帰タスクを試し、分類モデルと精度比較を実施する予定である。同じく SpliceAI モデルをベースに、エクソンの選択率を回帰タスクで予測するモデルに昇華した Pangolin[Zeng et al 2022]というモデルがある。この Pangolin モデルを基に、今回の DMSO 処理条件の時の予測モデルと、スプライシング化合物処理時の予測モデルを独立して作成する計画である。この教師データとしては、工程①でスキップ、インクルージョン、変化なしの 3 分類を行うのに元データとして利用した、エクソン選択率の数値そのものを利用する。そして、化合物で予測されたエクソンの選択率と DMSO で予測されたエクソンの選択率の比較によって、入力したエクソンが、化合物によってスキップするかインクルージョンするかの情報を得る方法である。こちらの手法のメリットは、タスクの種類が Pangolin と同じであることから、出力構造の改変が最低限で済むことと、複数の哺乳類組織でのエクソン選択率を予測する Pangolin モデルをそのまま事前学習モデルとして利用し、今回の DMSO・化合物条件下でのエクソン選択率の予測モデルにファインチューニングできる点が挙げられる。現在までに、DMSO 条件でのファインチューニング法を検討が済み、予測スコアと実測スコアの相関係数は 0.8 だった。しかし、エクソン選択率が 0 と 1 付近に集中したデータセットであり、それらに対する正答率が高い一方、0.2~0.8 の中間帯のデータに対する相関は弱い結果となった。これが意味するのは、化合物によって極端に選択率が 0→1 もしくは、1→0 となるような変化については正確に捉えられる見込みがあるが、中間スコア内での変化は予測が困難になると想定される。今後はさらにこの中間スコアのデータセットに対する予測精度の向上を目指す。