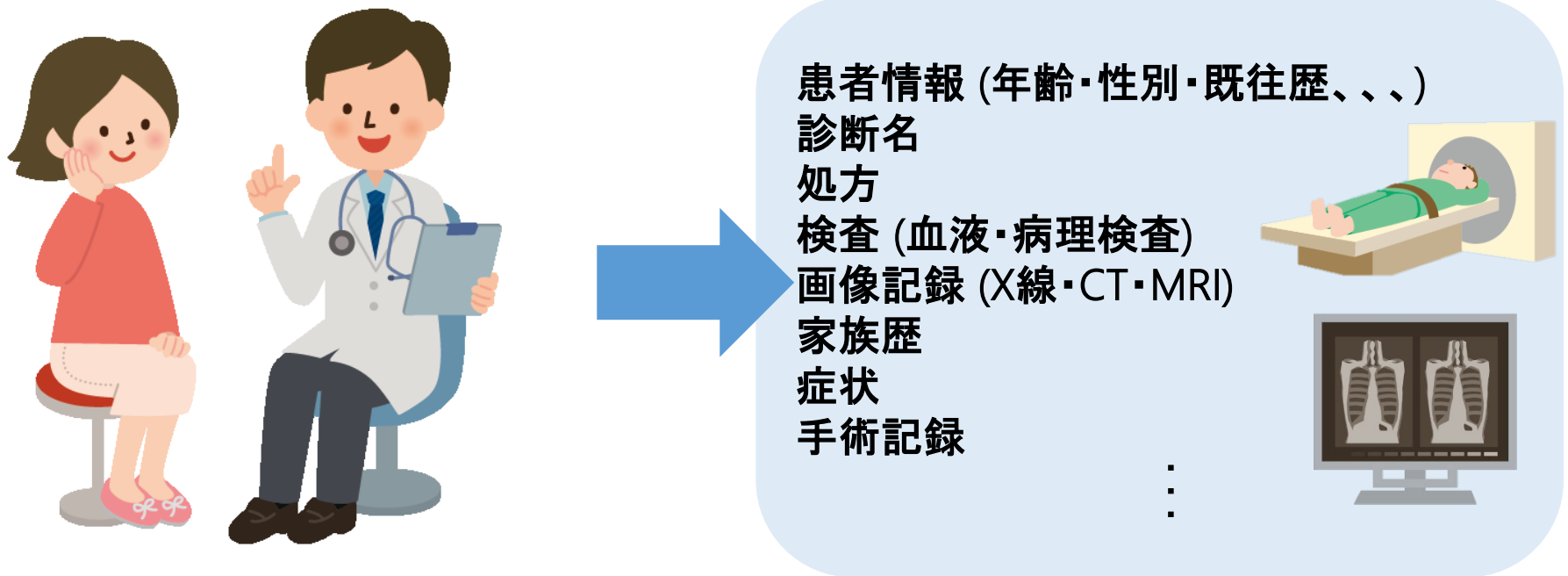


B. 医療・ライフサイエンス分野における情報学の応用
C. ゲノム・オミクス解析と個別化医療

九州大学システム情報科学研究所学際情報学特別部門 准教授
岡山大学学術研究院医療開発領域薬剤部 講師・副部長
濱野裕章

医療ビッグデータの情報源



患者一人一人から多様かつ大量のデータが生み出される

医療ビッグデータの特徴

データの種類 Variety

数値データ(検査値など)、画像データ(X線・CT・MRI画像など)、テキストデータ(カルテ、問診票など)、など様々な種類のデータが存在する

データの量 Volume

画像・動画などの大容量データを含むデータが経時的に蓄積されている

データの発生頻度 Velocity

センサーや測定機器、ネットワークの発達により、休みなく新たなデータが発生・蓄積されている

医療ビッグデータの種類

種類	名称	特徴
診療報酬 データベース	JMDC (日本医療データセンター)	全国の医療機関から健保組合に 収集された 約1,600万症例 のレセプト情報
	MDV (メディカルデータビジョン)	入退院情報、薬剤情報、臨床検査値など 約4,500万症例 の患者情報が集められた 日本最大規模の診療データベース
	NDB (ナショナルデータベース)	厚生労働省が管理している日本全国民の 約250億件 のレセプト情報を格納
有害事象 自発報告 データベース	JADER (PMDA副作用データベース)	日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)に 報告された 約100万症例 の副作用情報
	FAERS (FDA副作用データベース)	アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、日本から 米国食品医薬品局(FDA)に集まった 約1,800万症例 の副作用情報
	VigiBase (WHO副作用データベース)	130カ国以上のWHO加盟国から報告された 約3,000万症例 の副作用情報
バイオバンク	BBJ (バイオバンク・ジャパン)	約26万人 の診療情報や血液から抽出したDNA情報などを 保管した世界最大級の疾患バイオバンク
	ToMMo (東北メディカル・メガバンク機構)	約8千人 のゲノム情報や、 約15万人 の 東北地域住のコホート調査を保有するバイオバンク
	NCBN (ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク)	6つの国立高度専門医療センターから集められた 約12万人 の臨床情報と患者由来組織、 遺伝子情報を提供するバイオバンク

医療ビッグデータの活用状況

海外

医療ビッグデータの活用

➤ 市販後安全性監視

例) 副作用データベース(FAERS)を用いたフルオロキノロン系抗菌薬の低血糖リスク検出

➤ 新薬開発

例) 電子カルテデータベースに含まれる患者データを用いた抗がん剤アレクチニブ(商品名：アレセンサ[ロシュ社])の承認審査

➤ 効能追加

例) 過去の治験データを活用した抗てんかん薬のエスカルバゼピン(商品名：aption[sunovion社])の適応拡大

日本

医療ビッグデータの活用

➤ 市販後安全性監視

例1) MID-NETを用いたプラザキサとワーファリンの出血リスク比較

例2) MID-NETを用いた小児に対するコデイン製剤の処方実態および呼吸抑制リスクに関する評価

➤ 処方サーベイランス

例) 日本国内の抗菌薬販売量から、経口抗菌薬使用量の推移を評価

➤ 疫学研究

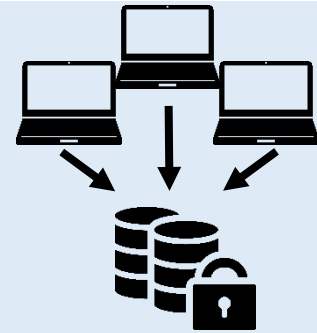
例) WHO Mortality Databaseを用いた癌や感染症等の疾患関連の死亡率に影響を及ぼす要因の検出

欧米では、医療ビッグデータが新薬承認や効能追加に活用されている

医療ビッグデータ利用の課題

【データの共有・標準化】

各施設でデータ収集の規格を一致させ、それらのデータを厳格なセキュリティのもとに共有・利用できるようにする



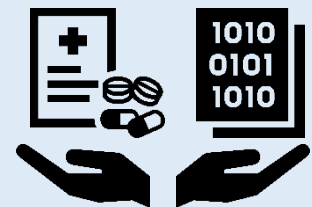
【倫理規範・法制度の整備】

遺伝情報なども含めて患者情報の利用に関するルール・法制度の整備を進める



【データ解析の人材育成】

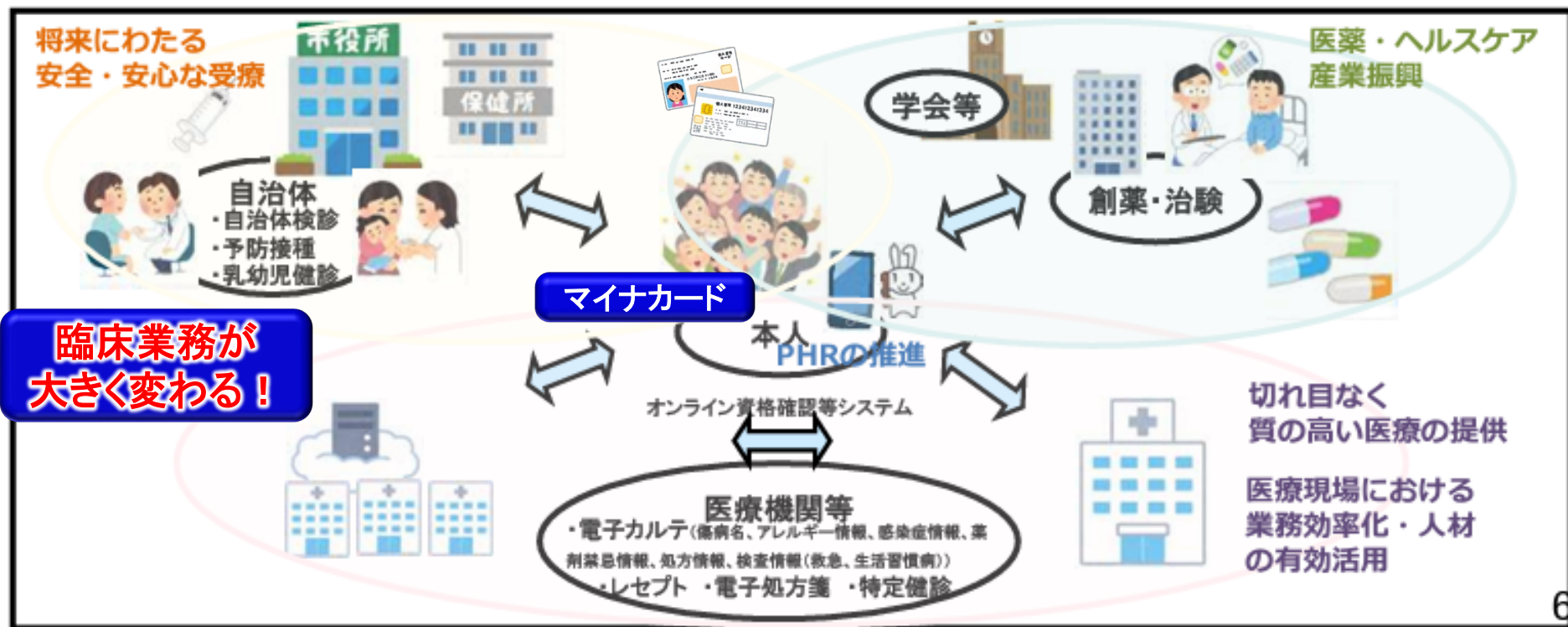
様々な種類の医療データを解析するために、医療に関する知識とデータサイエンスに関する知識の両方を有する人材を育成する



医療ビッグデータの
利用の課題は、
医療分野の重要
課題でもある

医療DXにより実現される社会

- マイナポータルによって生涯にわたる保健医療データが一元的に把握可能
- 本人同意の下で、全国の医療機関等が必要な診療情報を共有
- デジタル化による医療現場における業務の効率化、人材の有効活用
- 保健医療データの二次利用による創薬、治験等の医薬産業やヘルスケア産業の振興



第4回健康・医療・介護情報利活用検討会、第3回医療等情報利活用WG及び第2回健診等情報利活用WG

疾病の発症予防・治療・介護の各段階において発生する情報に関し、データの共通化を測り、切れ目なく質の高い医療の提供を達成する

生命科学ビッグデータの特徴

生物学、統計学や数学までを含む生物学的データに関する総合ビッグデータ



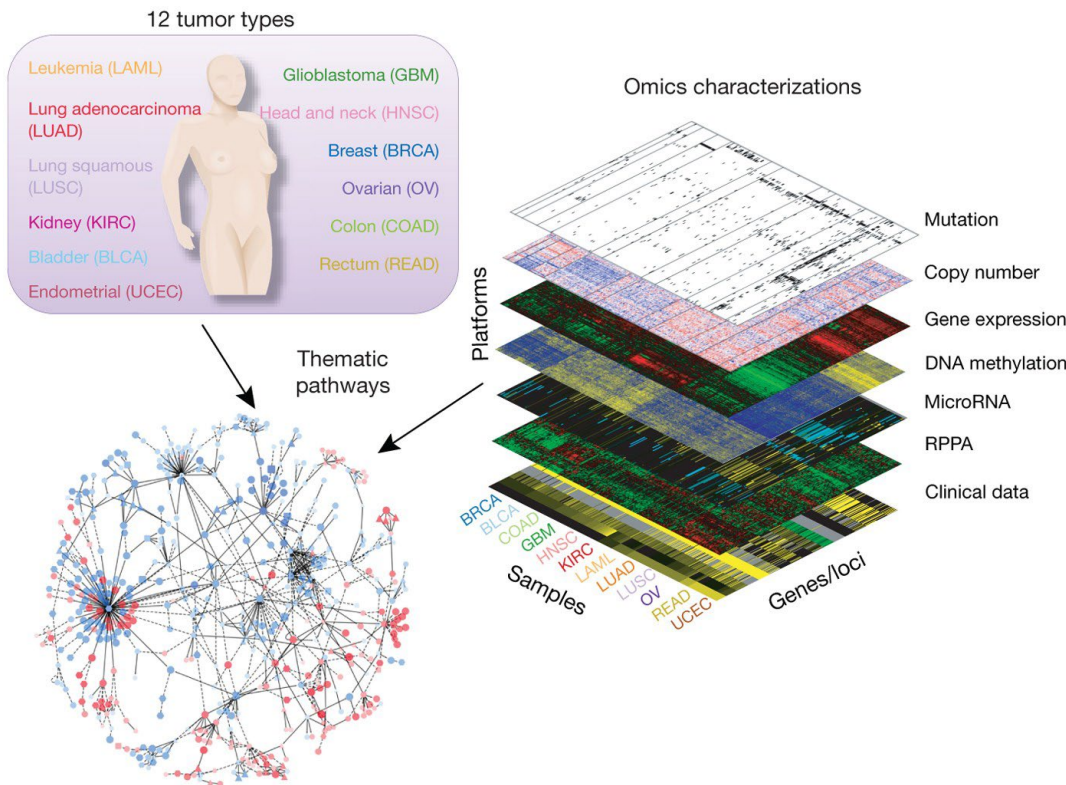
生命科学ビッグデータ

種類	名称	特徴
遺伝子データベース	GEO (NCBI遺伝子発現情報データ)	NCBIが提供している 2万件 のヒトやマウスなどの組織や細胞における遺伝子発現プロファイルのデータ情報
	RaNA-seq (RNA-seqデータ解析)	RNA-Seq データを迅速に分析するためのバイオインフォマティクスツール
	ChIP-Atlas (NCBI遺伝子発現情報データ)	36万件 のChIP-Seq、DNase-Seq、ATAC-Seq、Bisulfite-Seqといったエピジェネティック関連データが格納されたデータベース
パスウェイデータベース	KEGG (分子ネットワーク情報データ)	治療標的(ターゲット)や薬物代謝など分子間相互作用ネットワーク情報
創薬ツール	LINCS (NIH遺伝子発現情報データ)	2万種類 の医薬品や化合物を培養細胞に暴露した時の遺伝子発現データ情報
	TargetMine (バイオインフォマティクスデータ)	医薬基盤・健康・栄養研究所が提供している遺伝子や医薬品、疾患などのデータベースを統合した創薬ツール

生命科学ビッグデータの活用状況

The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project (TCGA project)

多種のがんのマルチオミックスデータを公開し、
世界のがん研究のために役立てようとするプロ



Nature Genetics volume 45, pages1113–1120 (2013)

臓器横断的な抗がん剤の感受性予測プログラムの作成
J Immunother Cancer; 10: 2022.

横断的がんゲノム解析による新規発がん機構の解明

Nature; 582: 95–99 2020.

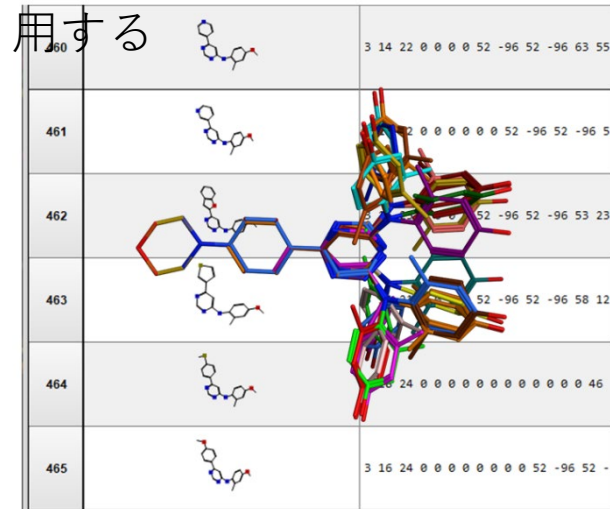
子宮頸癌の治療標的を同定
Nature; 543: 378–384 2017.

薬剤構造ビッグデータの特徴

薬剤、化合物、タンパク構造が格納されたビッグデータ

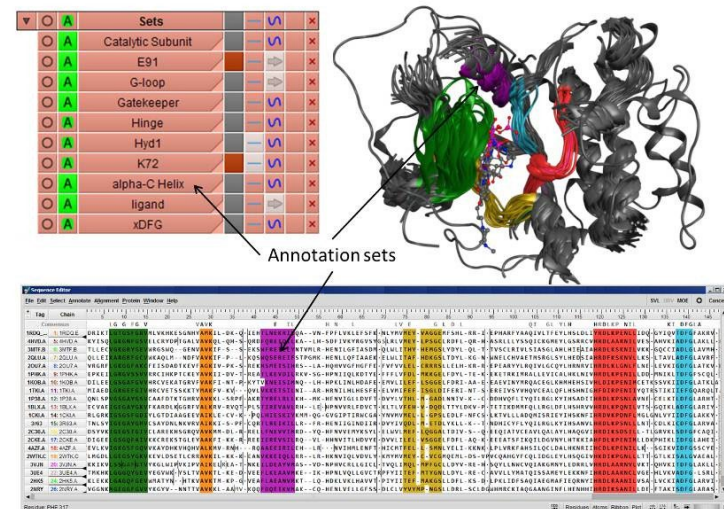
化合物・医薬品データベース

ファーマコフォア検索やドッキングシミュレーションなどに活用する



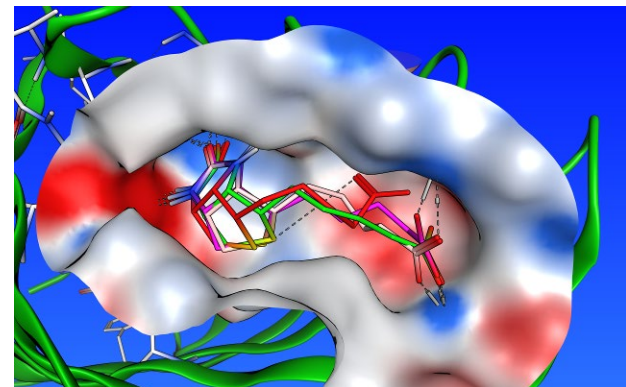
蛋白質構造データベース

アミノ酸配列、リガンド構造、ポケット構造、相互作用等の構造検索が可能



ドッキングシミュレーション

化合物やタンパク質構造を利用することで、リガンド結合部位の選定、リガンドの修飾や新規リガンドの設計、ファーマコフォアモデルの作成に利用できる



薬剤構造ビッグデータ

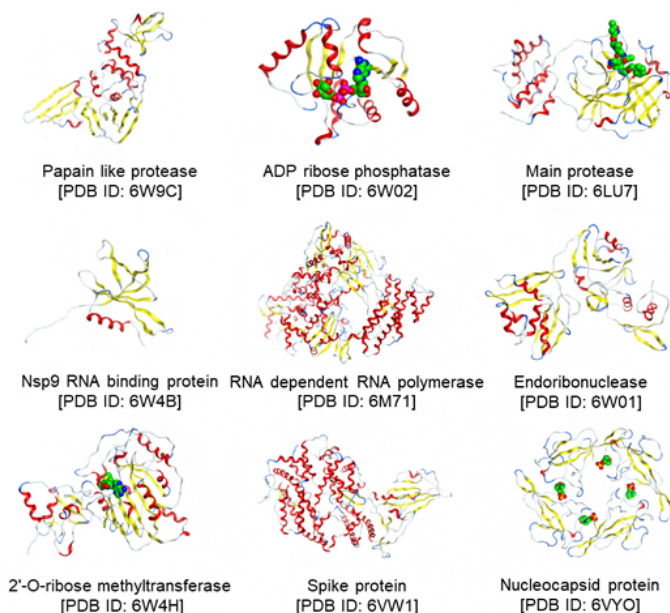
種類	名称	特徴
化合物データベース	PubChem (NCBI化学分子データ)	世界最大級のオープンソースデータベースであり、 約1億件 の化合物が収録
	ChEMBL (ChEMBL化合物分子データ)	創薬研究を意識した 約230万件 の化合物、 約1万5千個 の標的タンパク質、および 約300万件 の生物活性情報が収録
	ChEBI (EMBL化合物分子データ)	分子構造やラジカル・錯体・配座異性体等などの性質によって分類された 約6万件 の化合物データベース
医薬品データベース	DrugBank (NBDC医薬品データ)	約1万件 の医薬品の薬物相互作用、薬理学、化学構造、標的、代謝などに関する情報データベース
蛋白質構造データベース	PDB (国際蛋白構造データバンク)	蛋白質、核酸、糖鎖など生体高分子の3次元構造の立体配座を蓄積した 約20万種類 の蛋白データ
	UniProt (SIB-EMBL蛋白データ)	約13万件 のタンパク質配列と機能情報を格納した蛋白データ

薬剤構造ビッグデータの活用状況

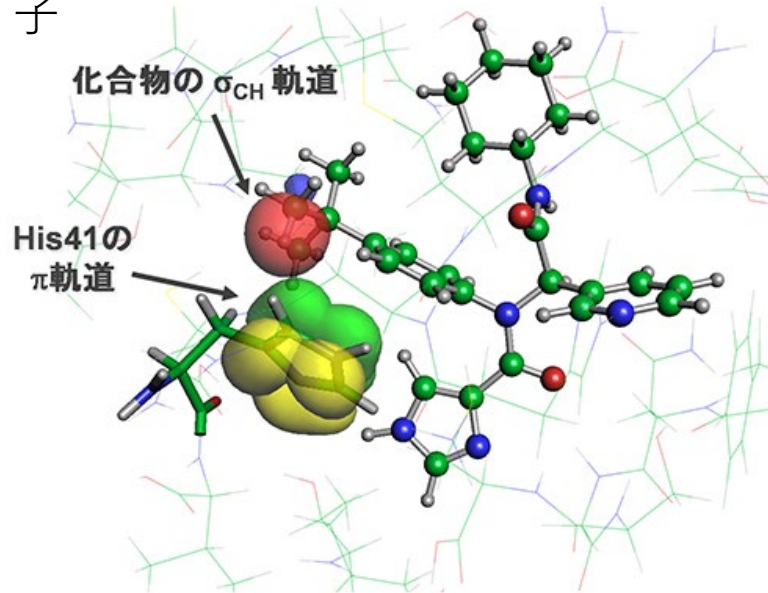
理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター制御分子設計研究チーム

SARS-CoV-2関連タンパク質の構造全般にわたって分子間相互作用を計算できるフラグメント分子軌道法（FMO法）を実施

FMO計算を実施した9種のタンパク質構造



タンパク質の構造と治療薬候補化合物がCH/ π 軌道相互作用を形成している様子



ウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の分子間相互作用データを明らかにして、世界的な治療薬研究やワクチン開発を加速。

バイオバンク概論

バイオバンク概論

医学が進歩したことによって様々な疾患の診断や治療が可能となり、治療成績も向上しています。このような医学の進歩には、それまでの医学研究による疾患のメカニズムの発見や新しい治療薬の発明が大きく貢献しています。このような医学研究には、患者さんや健康な方々の試料（血液、組織、DNAなど）や情報（診療情報、健診情報など）の利用が必要となります。特に、最近の医学研究では新たな知見を得るために、従来よりも多くの試料や情報が必要とされるようになってきました。このような状況に対処するために、患者さんや一般の方々の試料や情報を一括管理し、将来の医学研究に利用するための「バイオバンク」の設置が、我が国でも進んでいます。

「バイオバンク」ってなに？

バイオバンクはその名の通り、バイオを貯めておく銀行のようなものです。つまり、血液や尿、がん組織など、患者さんから提供されたさまざまな試料を保管しておく場所です。手術などで集まる体の一部を、医療の発展のためにもっと有効に使いたい、という思いからバイオバンク事業が始まりました。

では、バイオバンクはどのように活用されるのでしょうか。例えば、特定のがんの遺伝子を調べたいとき、これまではそれに協力してくれる患者さんを探すところから始める必要がありました。そんなときにバイオバンクを使えば、そこに保管されている試料を使って、すぐに研究が始められます。そのため、国をはじめさまざまな大学や医療機関でバイオバンク設置の試みが広がっています。

大学病院でバイオバンクを持つメリット

では国にもあるバイオバンクを、あえて大学や医療機関にも設置するメリットは何でしょう？ それは質が担保できること、そして研究に使いやすいことです。例えば、消化器がんの手術数が日本有数の大学病院の場合、その病院で手術をする患者さんの数が多いので、同じ方法で得たがん組織をたくさん集めることができます。

バイオバンクで集める試料は、もちろんがん以外の病気でも構いません。診療科の枠を超えて必要な研究に利用できます。バイオバンクはスピード感を持って研究を進めるための土台になっています。

サンプルの収集、保存、管理の方法

表 1

SPREC		BRISQ
液性試料	固形試料	試料タイプ
試料のタイプ	試料のタイプ	採取部位
採取容器	採取方法	疾病状態
遠心分離前の保管状況	温阻血時間	生存状況
遠心分離時の条件	冷阻血時間	臨床診断
遠心分離後の保管状況	固定方法	採取法
保管状況	固定時間	安定化方法
	保管状況	採取試料の評価 (壊死部割合等)

バイオバンク利活用ハンドブッカー 第3 版

国立研究開発法人日本医療研究開発機構ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
「倫理的・法的・社会的側面からみたバイオバンク資源利活用促進戦略」研究班

バイオバンクを利活用した研究

1. 疾病の原因究明
2. パーソナライズドメディスン
3. 疫学研究
4. 新薬開発
5. 再生医療
6. 癌研究
7. 遺伝子疾患の研究

バイオバンクの課題

- ✓ 包括同意が必要（方法と有効範囲は議論中）
- ✓ 研究参加者への情報をどこまで返すかの議論
- ✓ 個人情報保護法
- ✓ 個人識別符号
- ✓ 要配慮個人情報として病歴や疾患と結びつく
バリエーションなどを考える
- ✓ 試料の品質
- ✓ カルテ情報などの用語の不統一

研究への利用と倫理的問題

ヘルシンキ宣言では、制限能力者からの場合は代理人からのインフォームドコンセントを求める必要がある

人を対象とした医学系研究に関する倫理指針(2014, 2017)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2001, 2017)

既存試料は診療記録(カルテ)を含む 診療記録は既存情報になる
心的外傷に触れる質問も侵襲にあたる 侵襲と軽微な侵襲

死者の個人情報 は個人情報保護法では規定されず、医学系指針やゲノム指針において適切な措置が求められている

バイオバンク試料・情報の利用手続き



バイオバンク利活用ハンドブッカー 第3版

国立研究開発法人日本医療研究開発機構ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
「倫理的・法的・社会的側面からみたバイオバンク資源利活用促進戦略」研究班

日本におけるバイオバンク

バイオバンクの特徴と多様性

2021 年 2 月 1 日現在

バイオバンク	3大バイオバンク								診療機関併設型バイオバンク			
	バイオバンク・ジャパン (BBJ)	東北メディカル・メガバンク計画 (TMM)	ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN)						京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンター (CBRC)	東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター (TMDU-BRC)	筑波大学附属病院つくばヒト組織バイオバンクセンター (THB)	岡山大学病院バイオバンク (OBB)
			国立がん研究センター (NCC)	国立循環器病研究センター (NCVC)	国立精神・神経医療研究センター (NCNP)	国立国際医療研究センター (NCGM)	国立成育医療研究センター (NCCHD)	国立長寿医療研究センター (NCGG)				
バイオバンクID [※]	BBJ	TMM	6NC						KUB	TMD	THB	OBB
疾患・特徴	がんを含む生活習慣病	健康者コホート	がん	循環器	精神・神経変性・筋疾患	感染症・総合診療	小児・周産期疾患	認知症・骨関節疾患	がん・人間ドック受診者・血液疾患・自己免疫疾患	がん・難治疾患・口腔疾患	がん・人間ドック受診者	がん・難治疾患
分譲	対応可	対応可			対応可	対応可	対応可	対応可		対応可	対応可	対応可
オンデマンド					応相談				対応可		対応可	対応可
試料の種類	DNA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血清	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血漿		○	○	○	○	○	○	○		○	○
	病理組織		○		一部可		○	○	○	○	○	○
	その他		尿など	末梢血生細胞	脳脊髄液	末梢血生細胞		脳脊髄液		唾液DNA	全血精液	体腔液、尿など

※ 「バイオバンク ID」とは、下の「バイオバンク横断検索システム」で用いられる各バイオバンクに固有の識別子で、MIABIS (Minimum Information about Biobank Data Sharing) に準拠しています。

バイオバンク利活用ハンドブック 第3版

国立研究開発法人日本医療研究開発機構ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
「倫理的・法的・社会的側面からみたバイオバンク資源利活用促進戦略」研究班

日本のバイオバンク

我が国では、主に大学、病院、研究機関が自施設で収集可能な試料や情報を収集する形態のバイオバンクが多く見られます。代表的なバイオバンクとして、東京大学医科学研究所に設立されたバイオバンク・ジャパン（BBJ）では、文部科学省「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」として2003年から試料の収集が開始され、20万人以上の患者さんの試料が収集されています。また、全国6か所の国立高度専門医療研究センターが連携して設立されたナショナルセンター・バイオバンクネットワーク（NCBN）では、がん、心疾患、神経疾患、小児疾患、認知症などの各センターの特色を生かした試料・情報の収集が行われています。さらに、我が国における一般住民を対象としたバイオバンクでは、東北メディカル・メガバンク計画（TMM）が、宮城・岩手両県の住民から15万人以上の試料・情報を収集しています。うち7万人超が三世代コホート調査と呼ばれる、家系情報付き出生コホートに由来するものという特徴があります。

バイオバンク利活用ハンドブッカー 第3版

国立研究開発法人日本医療研究開発機構ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
「倫理的・法的・社会的側面からみたバイオバンク資源利活用促進戦略」研究班

世界のバイオバンク

世界の状況

バイオバンクやデータベースを構築し広範に利用することが、種々の疾患の理解や治療につながることは科学界の統一見解であると考えられており（OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases, Eur J Health Law. 17; 191-204, 2010）、バイオバンクの有効な利用は世界で進められています。世界では、1998年にアイスランドで始められたdeCODEスタディによる20万人超の規模のバイオバンクや、2000年代に始められたエストニアのバイオバンクが、一般住民から協力を得て作られたバイオバンクの草分けです。特に有名な英国で設立されたUK Biobankは、各種疾患の治療・診断を目的として進められたバイオバンクであり、ウェルカム・トラスト信託法人の支援のもと、50万人の生体試料と疾患に関する情報が集積され、現在も利用と同時に試料や情報の収集が続いています。UK Biobankの成功は、生体試料とバイオバンクに関する科学的構想が広く国民に普及したためと思われます。上述した3つのバイオバンク以外にも、ヨーロッパでは各国で整備が進められ、その連合団体（例：BBMRI-ERIC）なども設立されています。また、診療機関に併設されたバイオバンクも各所で作られ、フィンランドなどの北欧諸国では、疾患ごとに全国規模での収集を行ったり、電子的な医療情報と紐づけるなどの先進的な取り組みが行われています。

バイオバンク利活用ハンドブッカー 第3版

国立研究開発法人日本医療研究開発機構ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
「倫理的・法的・社会的側面からみたバイオバンク資源利活用促進戦略」研究班

製薬産業とバイオバンクの連携

表1 バイオバンクと製薬企業の連携の例（各社プレスリリースから抜粋）

年	製薬企業	連携先バイオバンク／連携内容
2017	GlaxoSmithKline／Regeneron	UK Biobank（英国） 50万人のエクソームシーケンスを行うイニシアチブを発表 データの公開に先駆けて一定期間の独占使用権を合意 後に、AbbVie、Alnylam Pharmaceuticals、AstraZeneca、Bristol-Myers Squibb、Biogen、Pfizer、Regeneron、武田薬品工業もエクソームシーケンスを行うコンソーシアムを別途設立
2017	Abbvie／AstraZeneca／Biogen／Celgene／Genentech／Merck & Co／Pfizer	FinnGen（フィンランド） バイオバンク、大学、医療機関等と製薬会社の産学連携の研究組織に参画 後に、GlaxoSmithKline、Sanofi も参加
2019	Amgen／AstraZeneca／GlaxoSmithKline／Johnson & Johnson	UK Biobank（英国） 50万人の全ゲノムシーケンスを行うイニシアチブを発表 データの公開に先駆けて一定期間の独占使用権を合意
2020	Novartis／Bayer／Roche	Finnish Biobank Cooperative（フィンランド） パートナーシップ契約を締結 2020年に Novartis、2021年に Bayer、2022年に Roche が契約
2020	Amgen／AstraZeneca／Biogen／Bristol Myers Squibb／Genentech／GlaxoSmithKline／Janssen Pharmaceutical／Pfizer／Regeneron／武田薬品工業	UK Biobank（英国） コンソーシアムが5万3,000人の血中タンパク質を測定する研究の開始を発表 データの公開に先駆けて一定期間の独占使用権を合意
2021	Abbvie／Pfizer／Biogen	UK Biobank（英国） 30万人の全エクソームシーケンスを利用した疾患とバリエーションの関連性を含むデータベースを公開 マサチューセッツ工科大学とハーバード大学の研究機関との協働
2021	エーザイ／小野薬品工業／第一三共／武田薬品工業／Janssen Pharmaceutical	東北メディカル・メガバンク機構（日本） 10万人の全ゲノムシーケンスを行うコンソーシアムの設立を発表
2022	第一三共／武田薬品工業	東北メディカル・メガバンク機構（日本） ウェアラブルデバイスを利用した共同研究の開始を発表

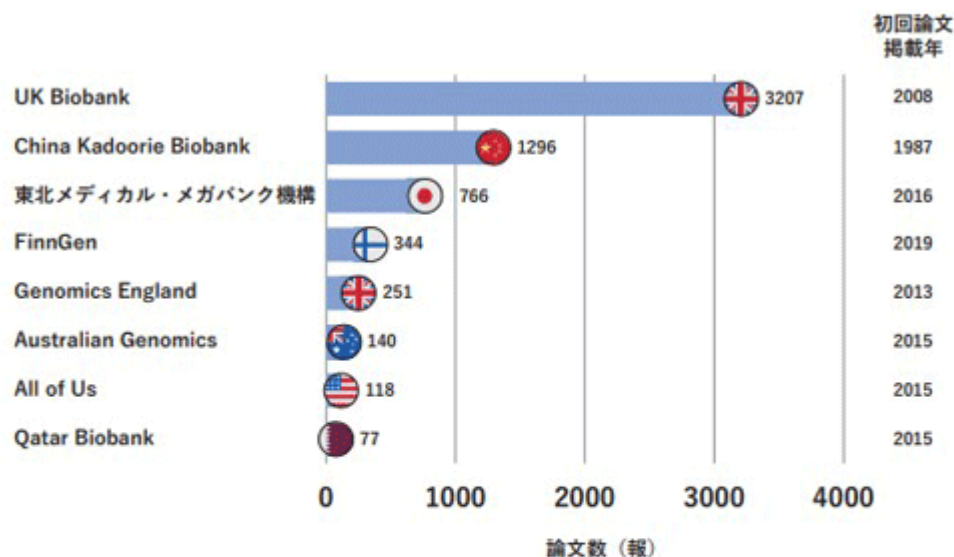
出所：製薬企業又はバイオバンクが発表したプレスリリースから主要な動向を抽出

医薬産業政策研究所

Points of View バイオバンク（UK Biobank）利用の現状

データアクセスの方針

図1 主要なバイオバンクの論文数



出所：論文数（学会発表、知財申請等を除く）を公開している主要なバイオバンクを対象に、各バイオバンクのホームページの情報から作成。

ホームページへの掲載基準や情報の更新頻度は各バイオバンクによって異なる。

2023年1月12日時点の情報

医薬産業政策研究所

Points of View バイオバンク（UK Biobank）利用の現状

データアクセスの方針

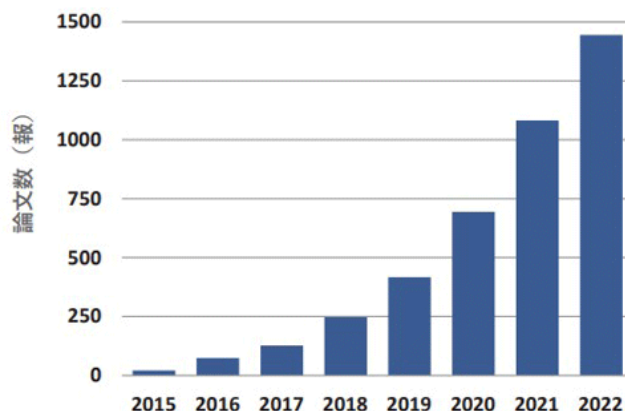
表2 主要なバイオバンク関連の論文著者国（参考）

UK Biobank（4,188報）			China Kadoorie Biobank（245報）			東北メディカル・メガバンク機構（77報）		
順位	論文著者国	論文数	順位	論文著者国	論文数	順位	論文著者国	論文数
1	英国	2,062（49%）	1	中国	241（98%）	1	日本	77（100%）
2	米国	1,706（41%）	2	英国	217（89%）	2	オランダ	1（1%）
3	中国	905（22%）	3	米国	48（20%）	2	スウェーデン	1（1%）
4	オーストラリア	510（12%）	4	オーストラリア	18（7%）	2	米国	1（1%）
5	スウェーデン	404（10%）	5	デンマーク	4（2%）			
			5	日本	4（2%）			

出所：Web of Science®クラリベイトをもとに作成
2023年1月12日時点の情報
集計対象国の研究者が一人でも論文の著者に含まれる場合に、当該国の論文として集計
バイオバンクの名称がタイトル、アブストラクト、キーワードに含まれる論文を抽出しているため全ての関連論文を網羅している数値ではない。

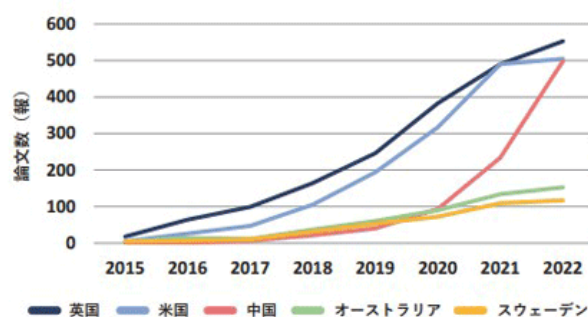
UK Biobankの成果物

図2 UK Biobank に関連する論文数の推移



出所：Web of Science®クラリペイトをもとに作成
2023年1月12日時点の情報

図3 UK Biobank に関連する論文の著者国



順位	論文著者国	論文数 (4,188報)
1	英国	2,062 (49%)
2	米国	1,706 (41%)
3	中国	905 (22%)
4	オーストラリア	510 (12%)
5	スウェーデン	404 (10%)

順位	論文著者国	論文数 (4,188報)
6	オランダ	389 (9%)
7	ドイツ	367 (9%)
8	カナダ	267 (6%)
9	フランス	201 (5%)
10	デンマーク	189 (5%)
18	日本	69 (2%)

出所：Web of Science®クラリペイトをもとに作成
2023年1月12日時点の情報

医薬産業政策研究所

Points of View バイオバンク（UK Biobank）利用の現状

UK Biobankの研究内容

表4 UK Biobank に関連する論文のタイトルに用いられた表現

順位	bi-gram	論文数
1	Mendelian Randomization	555 (13%)
2	Randomization Study	358 (9%)
3	Cohort Study	309 (7%)
4	Genome Wide	294 (7%)
5	Wide Association	239 (6%)
6	Prospective Cohort	181 (4%)
7	Association Study	152 (4%)
8	Covid 19	142 (3%)
9	Polygenic Risk	140 (3%)
10	Cardiovascular Disease	135 (3%)

順位	bi-gram	論文数
11	Type 2	129 (3%)
12	2 Diabetes	129 (3%)
13	Physical Activity	124 (3%)
14	Cross Sectional	117 (3%)
15	Risk Factors	107 (3%)
16	Population Based	100 (2%)
17	Genetic Risk	97 (2%)
18	Mendelian Randomisation	95 (2%)
19	Cancer Risk	85 (2%)
20	Risk Scores	75 (2%)

出所：Web of Science®クラリベイトをもとに作成

ゲノム関連の研究・解析手法を緑色、疾患関連を橙色で示した。ストップワード又は“Biobank”という単語を含む表現は集計対象外とした。

2023年1月12日時点の情報

医薬産業政策研究所

Points of View バイオバンク（UK Biobank）利用の現状

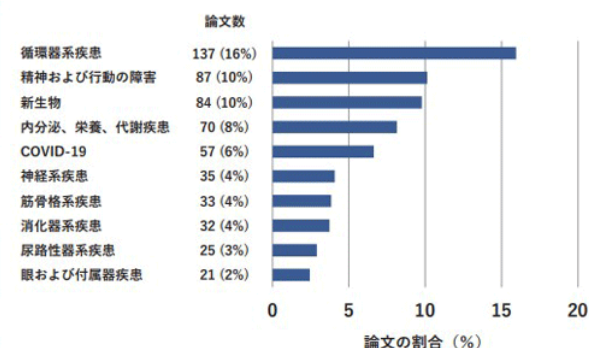
UK Biobankの試料

表5 UK Biobank で集積されている主な試料・情報（一部）

データ	内容	データ	内容
アンケート (一部)	- 基礎 民族、教育、雇用、世帯情報等 - 生活 喫煙、アルコール、身体活動、食事、睡眠等 - 出生時情報 出身地、出生時体重、母乳育児、母親の喫煙等 - 家族 家族の病歴、父母の年齢、父母の死亡時年齢等 - 病歴 病状、投薬、手術、がん検診、疼痛等 - 認知機能 記憶力、反応時間、数値記憶等 - 聴力検査	身体測定	血圧、脈拍、動脈硬化 身長、ウエスト、BMI 握力、肺活量、骨密度、運動時心拍数 視力、眼圧、網膜画像
		ゲノム	SNP タイピング エクソーム配列 全ゲノム配列
		生化学検査	アルブミン、クレアチニン、HbA1c 等 血漿メタボローム
		食事	過去24時間の飲食品の消費（複数回測定）
		画像	頭部、心臓、腹部の MRI 頸動脈超音波 全身 DXA スキャン
検体回収	血液、尿、唾液	加速度 センサー	手首加速度センサーを7日間装着

出所：Littlejohns, Thomas J., et al. UK Biobank: opportunities for cardiovascular research. *European heart journal*, 2019, 40.14: 1158-1166.

図5 UK Biobank に関連する論文の対象疾患（上位10分類）



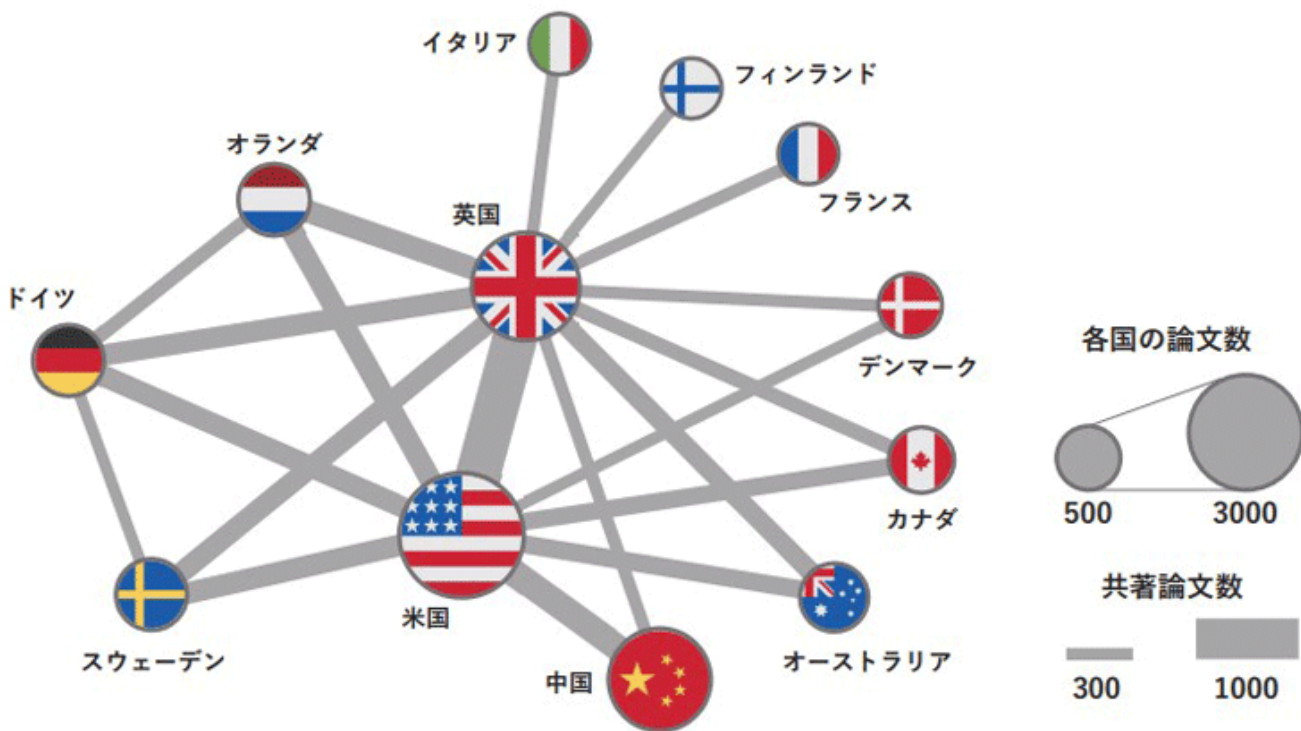
出所：医薬産業政策研究所にて作成
図の体裁維持のため、表記疾病分類の大分類の名称を一部省略している。
COVID-19はエマージェンシーコードが利用されたため別区分での集計とした。

医薬産業政策研究所

Points of View バイオバンク（UK Biobank）利用の現状

大規模データを用いたゲノム研究の実施国

図8 大規模データを用いたゲノム研究の連携



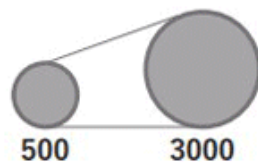
複数国著者の論文数

順位	論文著者国	論文数
1	米国	2,338
2	英国	1,984
3	中国	920
4	スウェーデン	800
5	オランダ	797

単一国著者の論文数

順位	論文著者国	論文数
1	中国	1,328
2	米国	898
3	英国	522
4	デンマーク	167
5	韓国	126

各国の論文数



共著論文数



出所：Web of Science® クラリベイトをもとに作成
2023年1月12日時点の情報

医薬産業政策研究所

Points of View バイオバンク（UK Biobank）利用の現状

まとめ

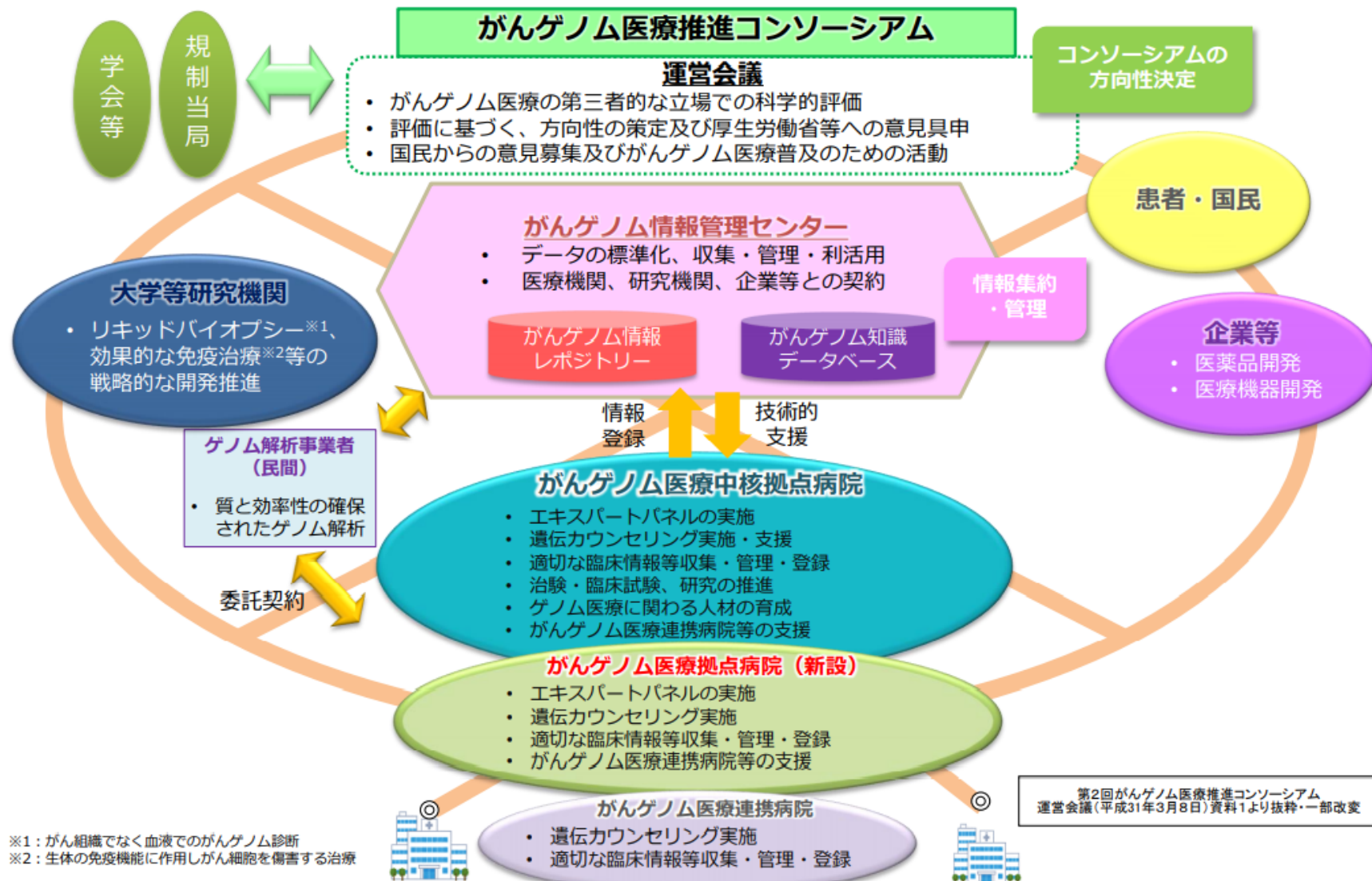
各国で進められてきたバイオバンク研究は、近年データの集積が進んできたことによって、生体情報の大規模データとして、蓄積された情報を利用した多くの成果が報告されてきている。

海外のバイオバンクは、大量のゲノム情報を創薬に利用できる基盤を作っている。一方で、本邦においては大規模なゲノム情報を利用した研究に関する論文数は他の国から遅れをとっている。

本邦の創薬分野での国際競争力を維持させるためにも、今後、製薬企業もアカデミアとの連携をより深め、生命科学分野の大規模データを扱う人材の育成に力を入れていく必要があるだろう。

遺伝情報に基づく治療方針 の最適化（オンコパネル）

がんゲノム医療の提供体制



エキスパートパネル

検査部
病理部



病理医・検査技師

看護部
病棟・外来



看護師

臨床遺伝子診療科



遺伝カウンセラー

薬剤部



薬剤師

エキスパートパネル
コアメンバー

各診療科



医師

毎週水曜日

16 時～ 最大 30 症例/回

研究支援部門



システムエンジニア



バイオインフォマティシャン



ゲノム医療総合推進
センター事務

エキスパートパネルでの役割

職種	主な役割
主治医	臨床経過、全身状態の説明
各診療科医	臨床経過の確認
がんゲノム医療担当医	エキスパートパネルレポート作成
がん薬物療法専門医	臨床経過の確認、薬剤・治験情報
病理医	病理評価、検体品質管理
バイオインフォマティシャン	アノテーション、キュレーション情報
臨床遺伝専門医	生殖細胞系列遺伝子の解釈および遺伝カウンセリング対応
認定遺伝カウンセラー	遺伝カウンセリング対応
看護師	対象患者への対応
臨床研究コーディネーター (CRC)	治験や特定臨床研究におけるICおよび業務支援
臨床検査技師	病理検体品質管理 検体・解析結果の品質保証
薬剤師	投与薬剤の確認、治験情報の収集・提供・適格性確認

エキスパートパネルで何をするのか？

品質確認

- 検体の品質：使った生体試料は適切だったか？
- 解析の品質：報告に耐える解析品質が保たれているか？
- 品質がOKであれば、結果の解釈に進む

キュレーション (整理・抽出)

- 腫瘍細胞含有率との整合性：ノイズの除去
- 体細胞変異と生殖細胞変異の区別：VAFの判断
- CNV、Mutation rate、MSIの判断：正常との比較
- 病的バリエントを確定させる

アノテーション (解釈・意義)

- SNP、VUSの判断：病的バリエントの抽出
- 臨床的意義付けの実施：エビデンスレベル
- 治療薬の探索：保険適応、適応外使用、治験
- 最終的に、推奨治療を決定する

主に薬剤師が
担当する部分

なぜ薬剤師が関わる必要があるのか

がん遺伝子パネル検査で検出された
病的バリエーションに対し**臓器横断的**に
分子標的治療薬が挙げられる

臓器横断的に症例検討しなければならず
扱ったことのない
分子標的治療薬の知識が必要
臨床試験関連の知識が必要



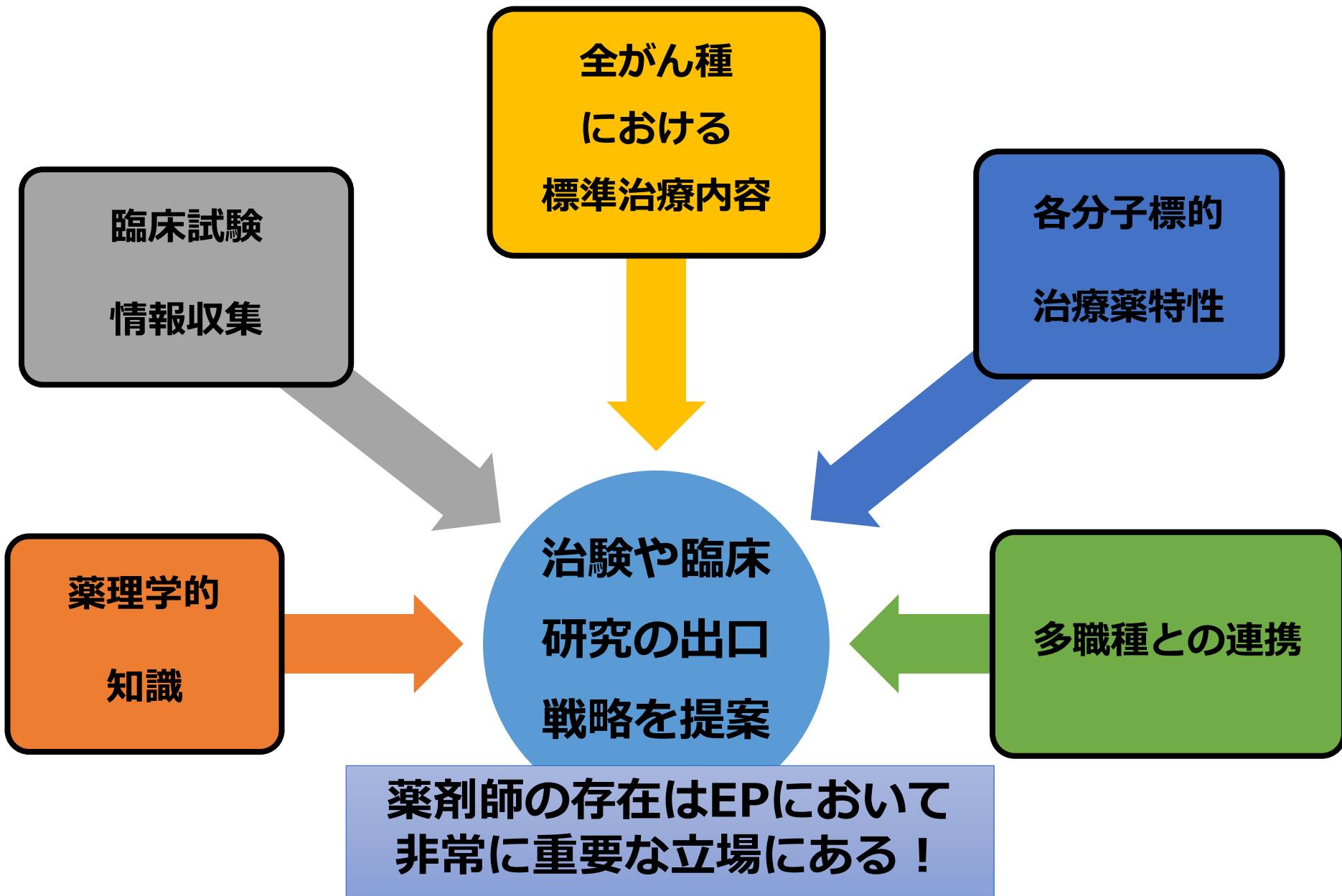
臨床試験情報を一元管理、
より正確な情報提供

医師の業務負担軽減

さまざまな領域で使用される
薬剤知識が豊富

がんゲノム医療における
出口戦略部分を薬剤師が補完！

薬剤師がエキスパートパネルで貢献できる事



がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件について

がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が複数名含まれている。

遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が1名以上含まれている。

遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者が1名以上含まれている。

病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が複数名含まれている。

分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が1名以上含まれている。

自施設で遺伝子パネル検査を実施する施設については、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要なバイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する専門家が1名以上含まれていること。

小児がん症例を検討する場合には、小児がんに関する専門的な知識を有し、かつエキスパートパネルに参加したことがある者が1名以上含まれていること。

対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師が参加すること。

**エキスパートパネル構成員に
薬剤師の役割については明記されておらず！**

標的治療にたどり着ける人は…。

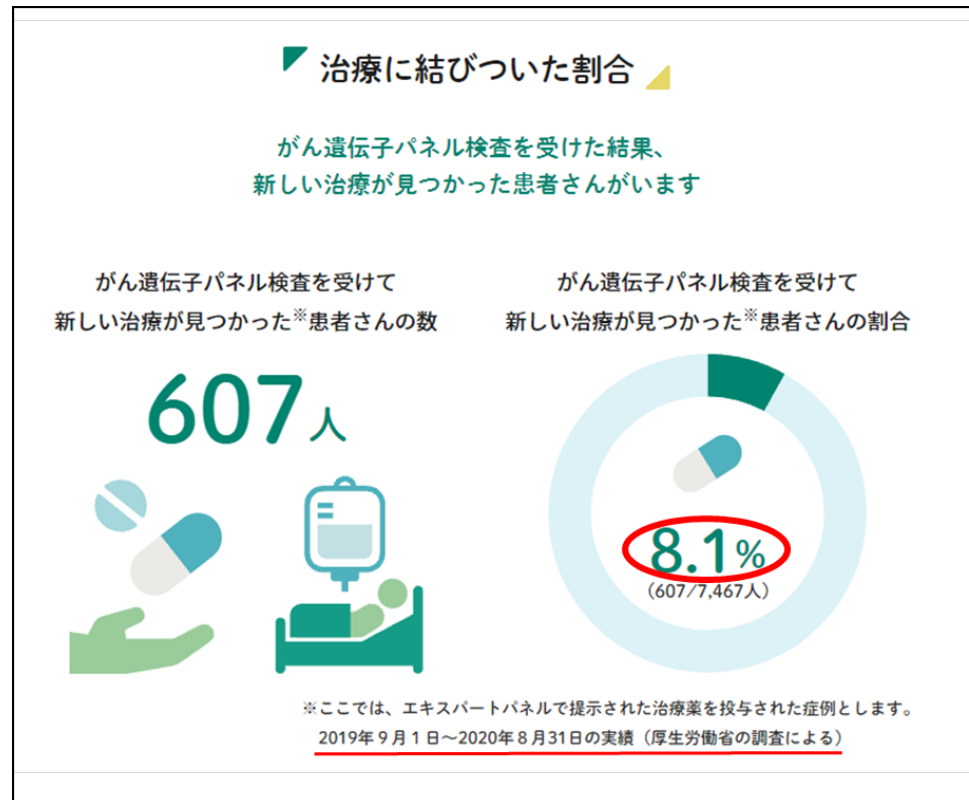
PERSPECTIVE



The precision-oncology illusion

Precision oncology has not been shown to work, and perhaps it never will, says Vinay Prasad.

MD Anderson Cancer Center: 6.4% of patients
NCI-MATCH 2% of patients
Receive targeted drug for identified mutation



Prasad V, et al : Nature. Sep 8;537(7619):S63. 2016
C-CAT登録状況 ; https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/
第4回 がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 資料1 令和3年3月5日

がん遺伝子パネル検査結果から治療に結び付いた症例（院内）

- 当院、**院内**で**357症例**のがん遺伝子パネル検査を実施
 - 2019年度：66症例
 - 2020年度：200症例
 - 2021年度（9月末現在）：91症例
 - 治療に結び付いた症例：**14例**
 - $14/357 =$ **3.9 %**

※治療に結び付いた症例：

保険診療範囲内、治験、患者申出療養いずれかの治療を受けた方

出口戦略に向けての課題と解決策

そもそも**遺伝子特異的な臨床試験**が国内において**まだまだ少ない！**
→受け皿となるような企業治験や医師主導治験、
特定臨床研究などの**臨床試験活性化が重要。**

がん遺伝子パネル検査から挙げられた**病的バリエーション**が治療に
結び付くものなのか難しい
→**論文検索やデータベース検索をより自動化**出来ないか。

出口戦略は**自施設だけの問題ではない**
→**他施設と可能な限り情報共有する**ことも非常に重要！！

ケモインフォーマティクス

化合物・タンパク質 データベース

低分子化合物の創薬において、ヒット化合物からリード化合物を見いたす過程と、リード化合物を開発候補品に導く過程は成功確率が低いことが知られている。従来では実際に合成した化合物を用いた実験的手法が取られてきたが、近年ではリスクヘッジの観点からも計算科学的手法が積極的に行われている。

そこで必要となる情報の一つに、これから説明する「化合物データベース」と「タンパクデータベース」が挙げられる。

代表的な化合物データベース①：PubChem

The screenshot shows the PubChem website header with the NIH logo and the text "National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information". Below this is the "PubChem" logo and a hamburger menu icon. The main section is titled "Explore Chemistry" with the subtitle "Quickly find chemical information from authoritative sources". It features a search bar with a magnifying glass icon. Below the search bar are several tabs: "Try", "covid-19", "aspirin", "EGFR", "C9H8O4", and "57-27-2". There is a checkbox labeled "Use Entrez". At the bottom of the main section are four icons with labels: "Draw Structure" (a chemical structure with a pencil), "Upload ID List" (an upward arrow), "Browse Data" (a grid of squares), and "Periodic Table" (a periodic table grid). The footer shows "116M Compounds" and "946 Data Sources".

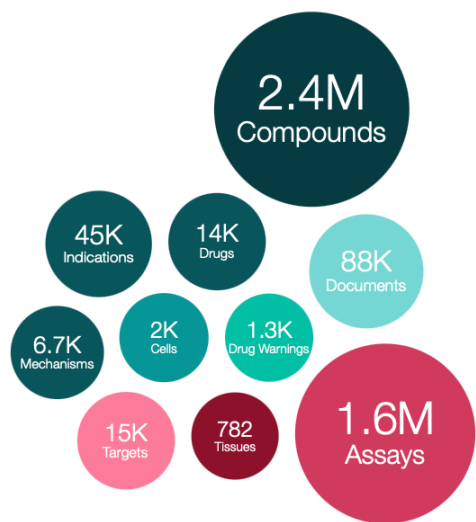
主に以下3点の情報を収録

- 化学物質とその生物活性に関する情報
- 医薬品名やその効能、LogP値などの物性値や類似構造を持つ別の化合物の情報
- 化合物を用いた実験の方法や結果

代表的な化合物データベース②：ChEMBL



ChEMBL is a manually curated database of bioactive molecules with drug-like properties. It brings together chemical, bioactivity and genomic data to aid the translation of genomic information into effective new drugs.

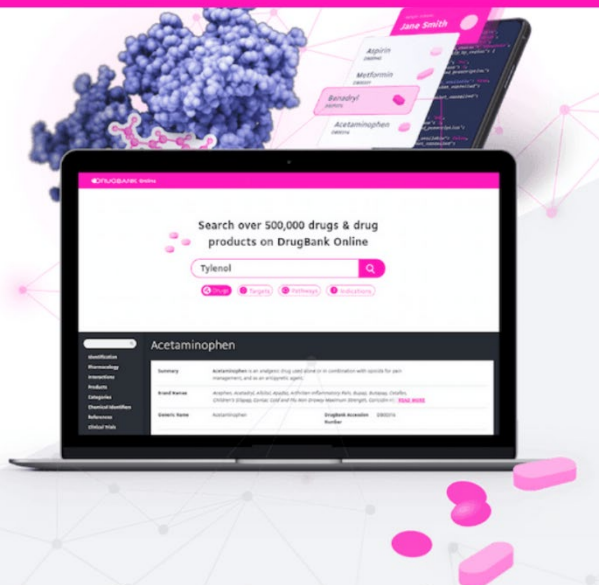


手動でキュレーションしていることが特徴の一つ

- 生理活性をもつ化合物や小分子のデータベース
- 化合物、核酸などの小分子と、そのターゲットやアッセイ情報を紐付けて収載している
- 化合物を名称や構造で検索したり、ターゲットをタンパク質の名称で検索することができる

代表的な化合物データベース③：DrugBank

DRUGBANK Online



Building the foundation for better health outcomes

Access the right information at the right time, with our intelligent clinical drug data API and in-depth knowledge database.

薬剤の化学的、薬理的、薬事的データとそのターゲットの情報を収集、統合した

- 薬剤エントリー約4,800件の内訳
 - FDA承認小分子薬剤が1,350以上、
 - FDA承認バイオテク（タンパク/ペプチド）薬剤123件、
 - 栄養補助食品71件、
 - 実験的薬剤が3,243件

代表的なタンパクデータベース①：UniProt



アミノ酸配列とその機能情報を掲載している。以下3点を含む。

- UniProtKB: 文献情報などを元にアノテーションを付与し提供
- UniRef: 配列相同性検索の結果を提供
- UniParc: 配列IDごとに他のデータベースのID等の情報を提供

代表的なタンパクデータベース②：wwPDB



タンパク質と核酸の3次元構造の構造座標（立体配座）を蓄積している

- RCSB PDB, PDBe, PDBjのデータベースの集合体
- X線結晶構造解析やNMRなどで実験的に決定されたタンパク質の立体構造データ、やタンパク質に結合している化合物の情報を統合している

代表的な統合データベース：BindingDB

The screenshot shows the BindingDB website. At the top is a navigation bar with links: Home, About, Info, Download, WebServices, and Contact. Below this is a header section with the BindingDB logo and two columns of text. The left column describes BindingDB as the first public molecular recognition database supporting research in drug discovery. The right column states that BindingDB contains 2.8M data for 1.2M Compounds and 9.2K Targets, with 1,314K data for 602K Compounds and 4.5K Targets curated by BindingDB curators. Below the header is a donation section with a 'Donate Now' button. A search bar is located below the donation section, with a 'Go' button. The search bar is labeled 'Search by protein (target) name, compound name, author, article title, SMI'. Below the search bar is an 'Advanced Search' section. On the left side of the page is a sidebar with links: Targets, Compounds, Publication, Special Datasets, Special tools, Other Databases, and Tutorials. The main content area is divided into three sections: 'Recently Added Targets' (listing two targets: Prostaglandin reductase 2, Human, Q8N8N7 and N6-adenosine-methyltransferase non-catalytic subunit, Human, Q9HCE5), 'BindingDB Archive' (stating that BindingDB is archived quarterly at UC San Diego Library Digital Collections), and 'Coronavirus Binding Data' (stating that BindingDB has accelerated collection of COVID related data and providing a link to the result).

UC San Diego
LEONARDI SCHOOL OF PHARMACY
AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

Home About Info Download WebServices Contact

BindingDB

The first public molecular recognition database, BindingDB supports research, education and practice in drug discovery, pharmacology and related fields.

BindingDB contains 2.8M data for 1.2M Compounds and 9.2K Targets. Of those, 1,314K data for 602K Compounds and 4.5K Targets were curated by BindingDB curators. BindingDB is a [FAIRsharing](#) resource.

If BindingDB was of value to your research, please take a moment to donate to this nonprofit project. Your donation will let us provide you with more data and improved service.

Donate Now

Search by protein (target) name, compound name, author, article title, SMI **Go**

Advanced Search

Targets ▼

Compounds ▼

Publication ▼

Special Datasets ▼

Special tools ▼

Other Databases ▼

Tutorials

Recently Added Targets

1. Prostaglandin reductase 2, Human, Q8N8N7 (Curated 10/17/23), PTGR2: 26 sub μ M ligands
2. N6-adenosine-methyltransferase non-catalytic subunit, Human, Q9HCE5 (Curated 09/23/23), METTL14: 144 sub μ M ligands

BindingDB Archive

BindingDB is archived quarterly at [UC San Diego Library Digital Collections](#).

Coronavirus Binding Data

BindingDB has accelerated collection of COVID related data. You can find the result [here](#).

薬物ターゲットと小分子化合物との相互作用についてのデータベース

- ターゲットと生物種、リガンド、ターゲットとリガンドの化学的性質、文献などの情報を収録している。
- 化合物とターゲット間の結合親和性などを収録している。

今回紹介した以外にも、医薬品・化合物データベースおよびタンパクデータベースは複数存在する。

自身のテーマの特徴に沿ったデータベースを選択することが必要となる。

ドッキングシミュレーション

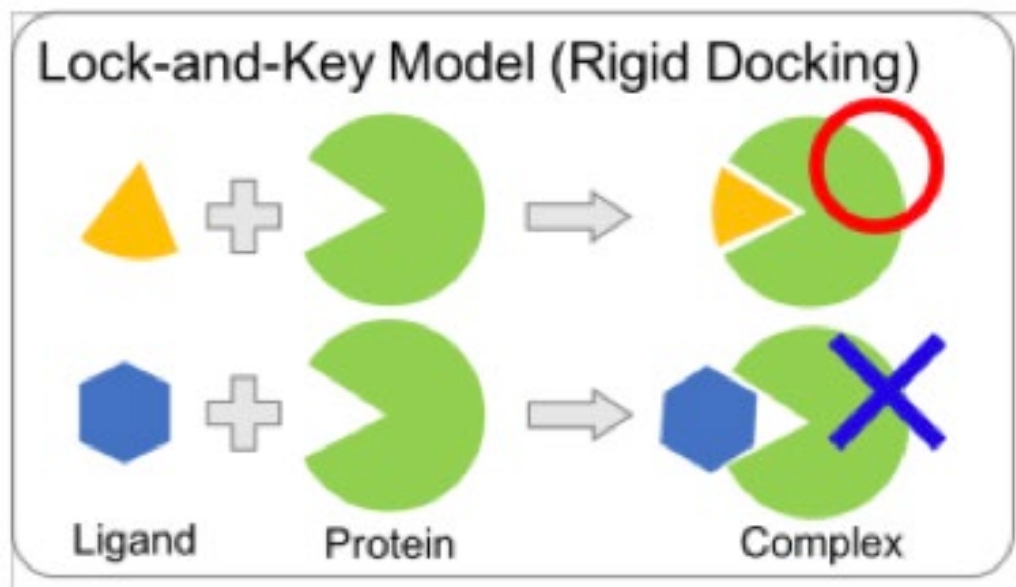
ドッキングシミュレーションはタンパク質間もしくはタンパク質－化合物間の相互作用を予測するための計算手法を指す。

タンパク質は生体内で他の分子と結合して機能を発揮するため、これら相互作用を理解することは重要となる。ドッキングシミュレーションは、タンパク質、化合物それぞれの立体構造を用いて、それらがどのように結合するかを予測する手法となり、この予測は、タンパク質の結合部位の形状や電荷分布、水素結合などの情報を考慮して行われる。

ドッキングシミュレーションは、新しい薬剤の設計やタンパク質の機能解析などに応用されている。

ドッキング計算における4つのモデル

lock-and-key model (Rigid docking)

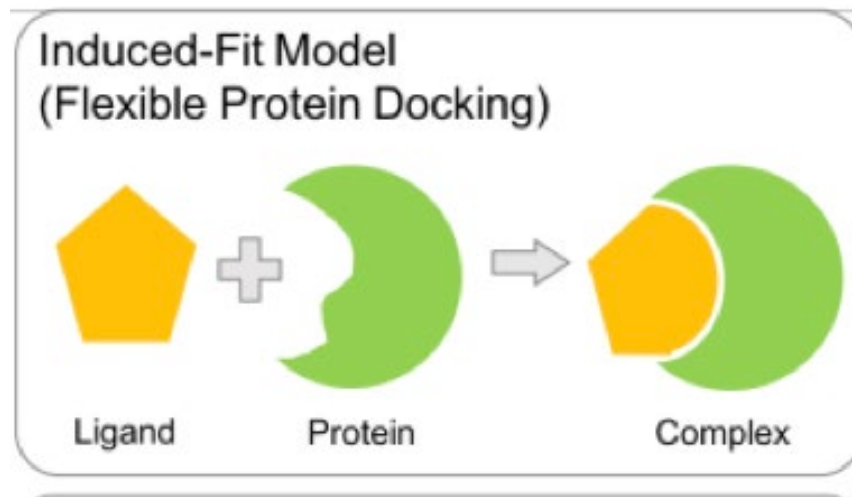


ターゲットタンパクもリガンド化合物も、形状を変化させない剛体として取り扱う。

→しかし実際は、ターゲットもリガンドもそれら相互作用に基づき柔軟に形を変えうるため、このモデルでは現実を表現しきれない

ドッキング計算における4つのモデル

induced-fit model (Flexible Protein docking)

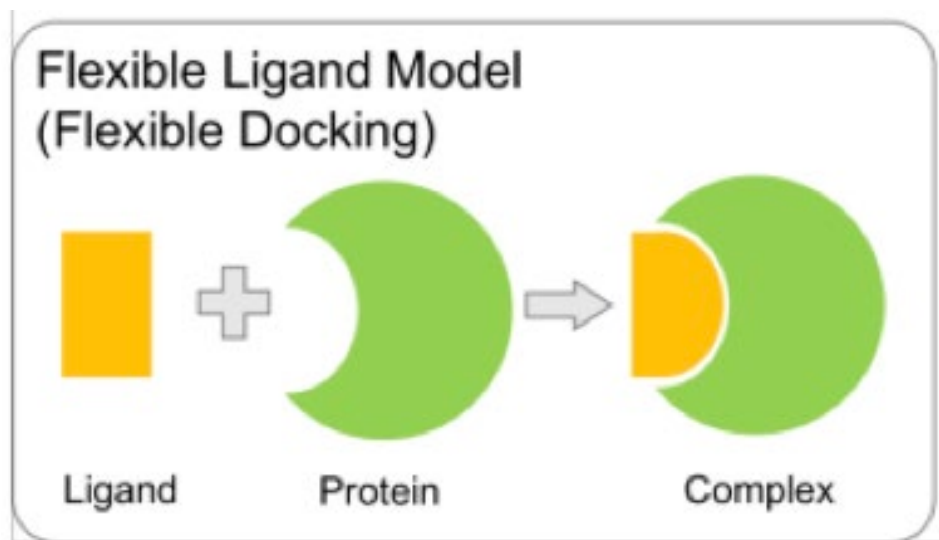


ターゲットタンパクもリガンド化合物も互いに結合に適した形に形状を変化させる

→真に正しいドッキング計算を行うためにもこのモデルに基づいた計算が必要。しかしタンパクの形状変化をまともに扱うには膨大な計算コストが必要となってしまう。

ドッキング計算における4つのモデル

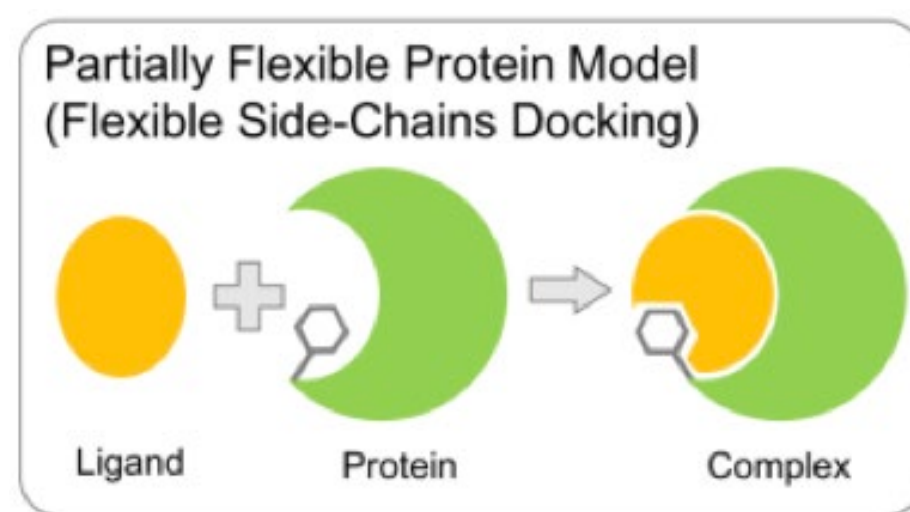
Flexible Ligand model (Flexible Ligand docking)



先の問題を解決するために、タンパク質を剛体として固定し、結合ポケット内でのリガンドの柔軟性を考慮して計算を行う手法が用いられている。

ドッキング計算における4つのモデル

partially flexible protein model (Flexible Side-chains docking)



リガンドの自由度を扱うと共に、タンパクの結合ポケット周囲のアミノ酸側鎖の自由度も扱うモデル

ドッキングシミュレーションのソフト

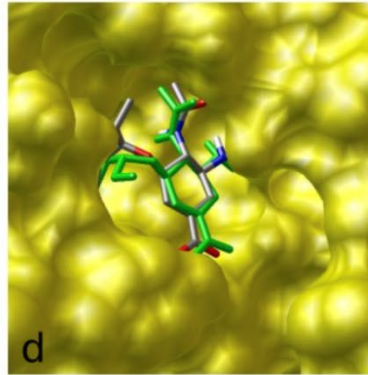
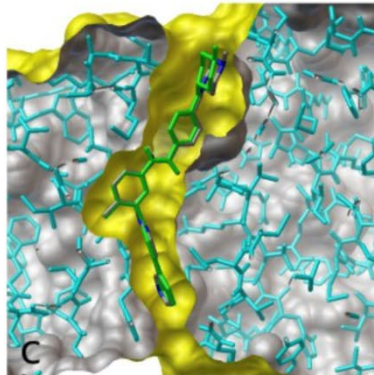
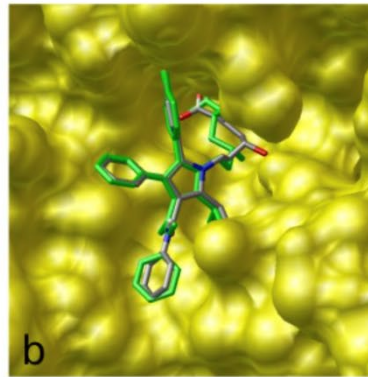
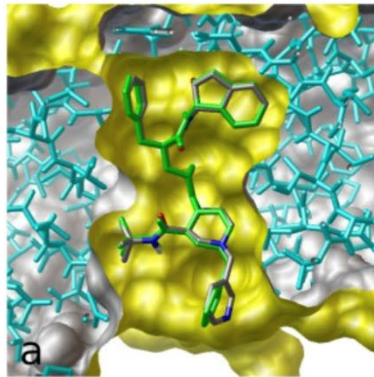


AutoDock Vina

[Homepage](#)

[Downloads](#)

[Documentation](#)



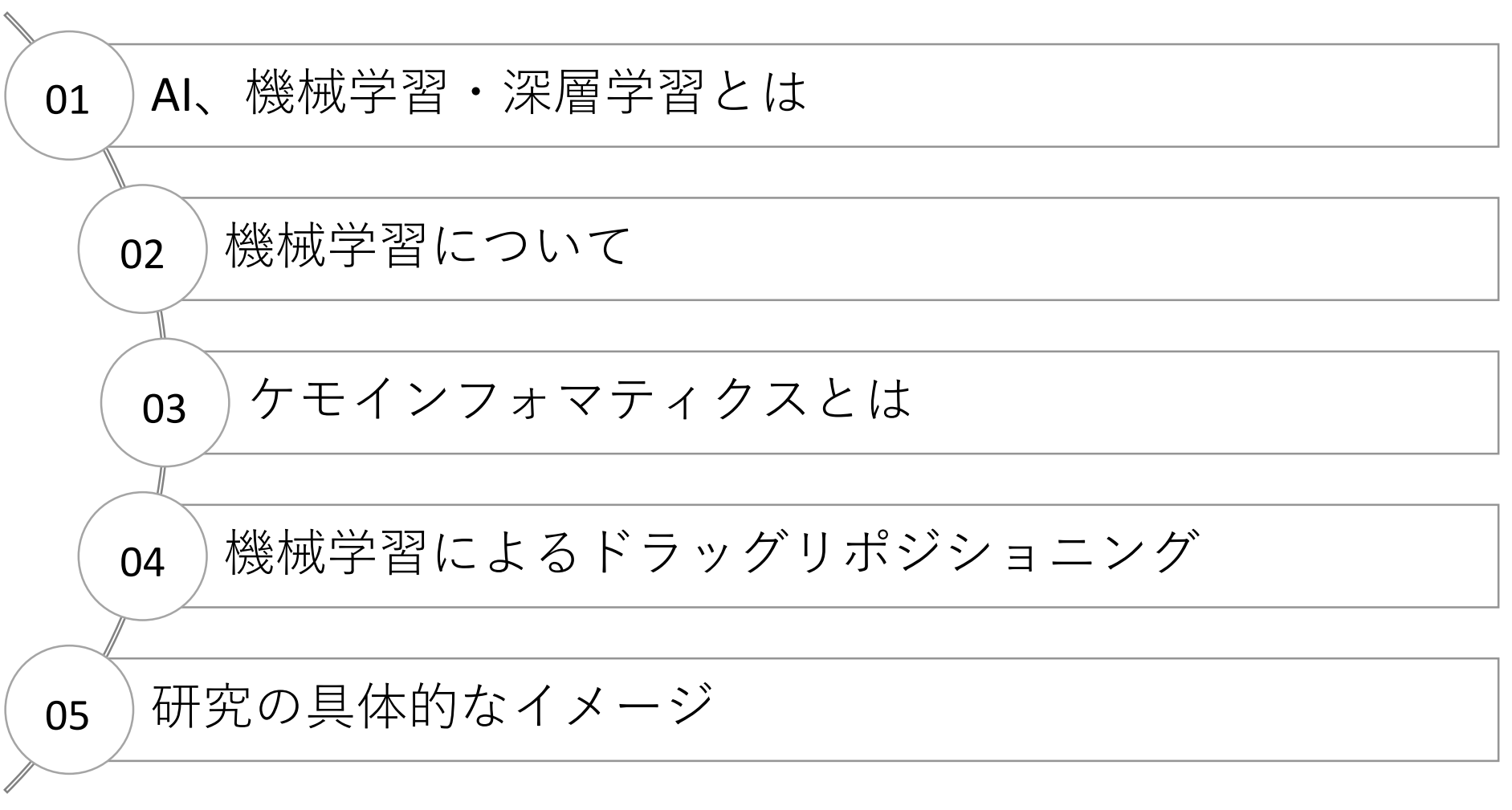
AutoDock Vina is an open-source program for doing [molecular docking](#). It was originally designed and implemented by [Dr. Oleg Trott](#) in the Molecular Graphics Lab (now [CCSB](#)) at The Scripps Research Institute.

The latest version is available [here](#).

AutoDock Vina is one of the docking engines of the [AutoDock Suite](#).

The image on the left illustrates the results of flexible docking (green) superimposed on the crystal structures of (a) indinavir, (b) atorvastatin, (c) imatinib, and (d) oseltamivir bound to their respective targets.

ソフトは複数あるが、有名なものの一つにAutoDock Vinaが挙げられる



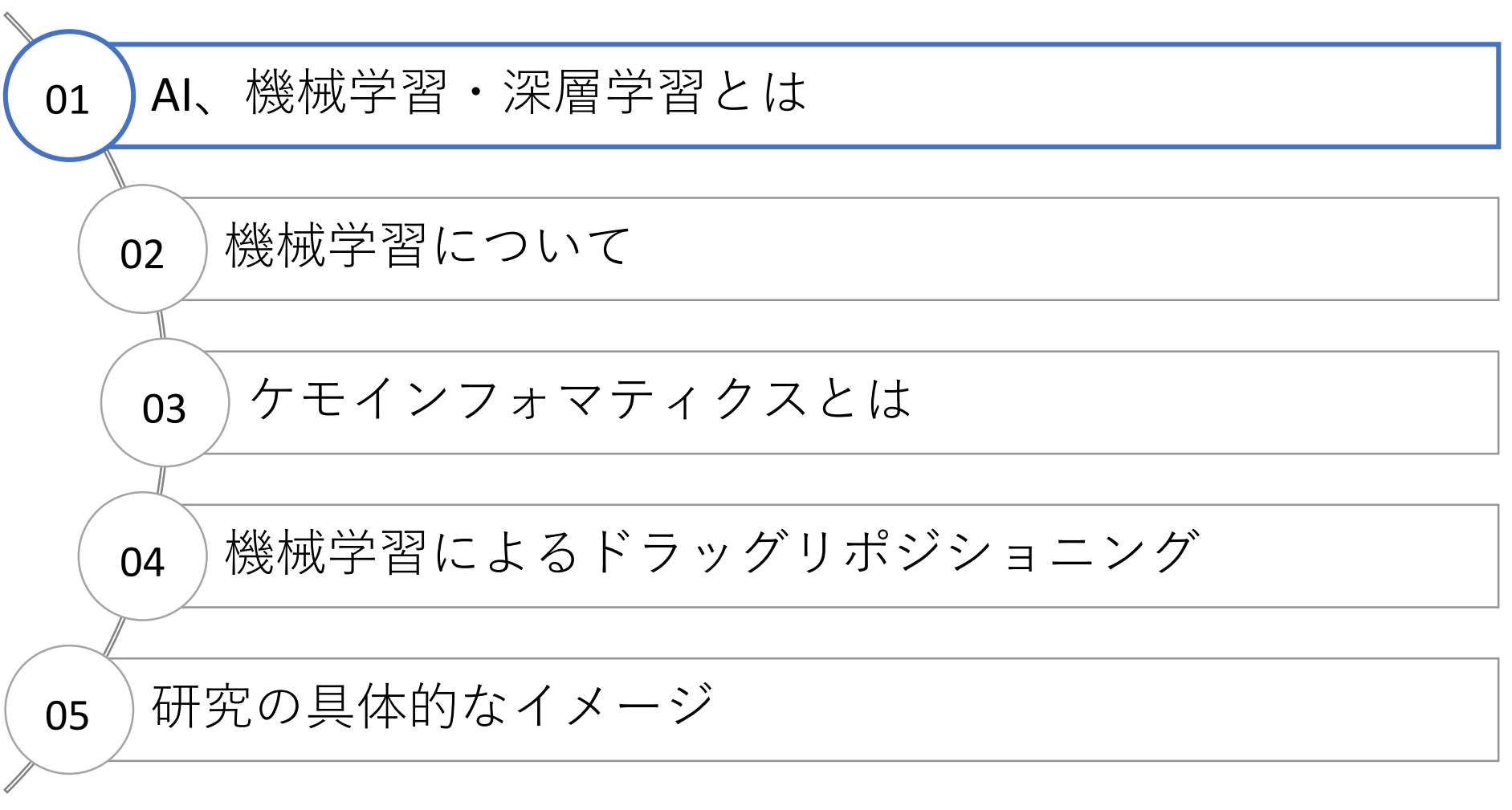
01 AI、機械学習・深層学習とは

02 機械学習について

03 ケモインフォマティクスとは

04 機械学習によるドラッグリポジショニング

05 研究の具体的なイメージ



01 AI、機械学習・深層学習とは

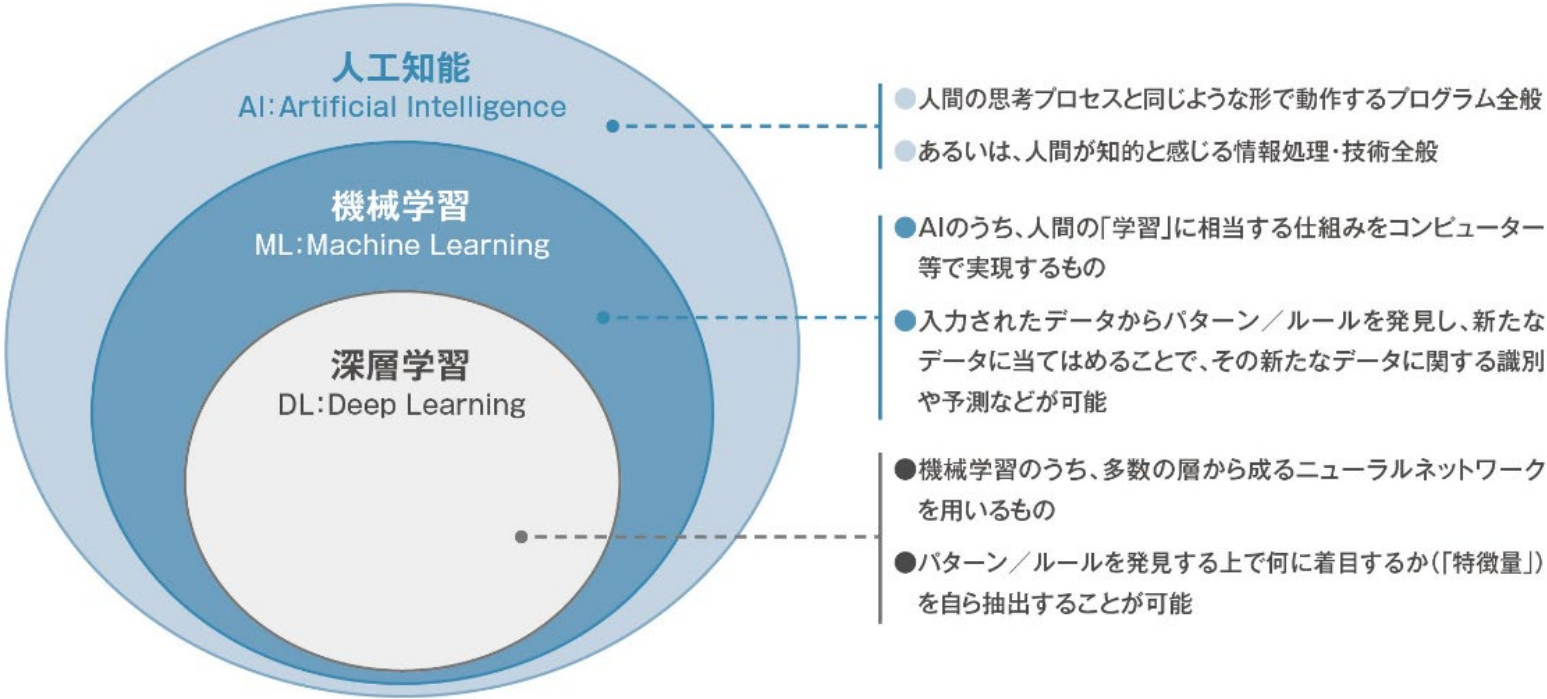
02 機械学習について

03 ケモインフォマティクスとは

04 機械学習によるドラッグリポジショニング

05 研究の具体的なイメージ

背景：AIと機械学習・深層学習の関係性



<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/r01/html/nd113210.html#n1302010>
<https://www.incudata.co.jp/magazine/2021/000225.html>



01 AI、機械学習・深層学習とは

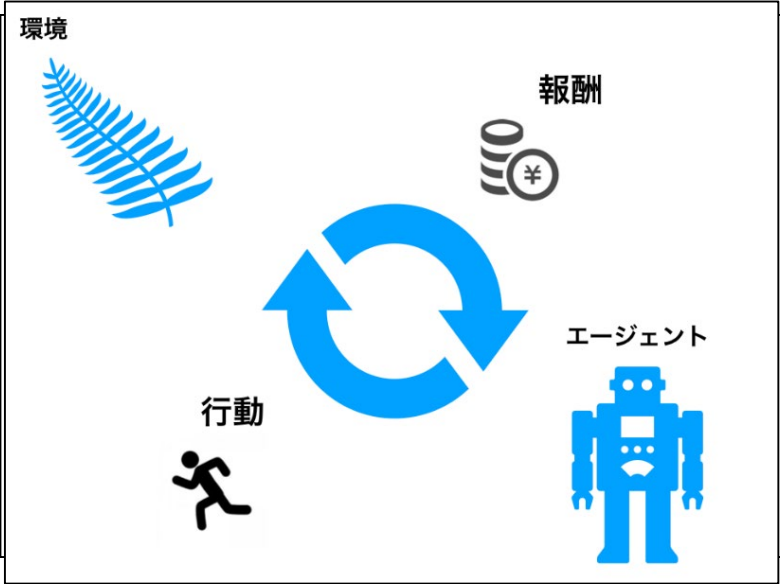
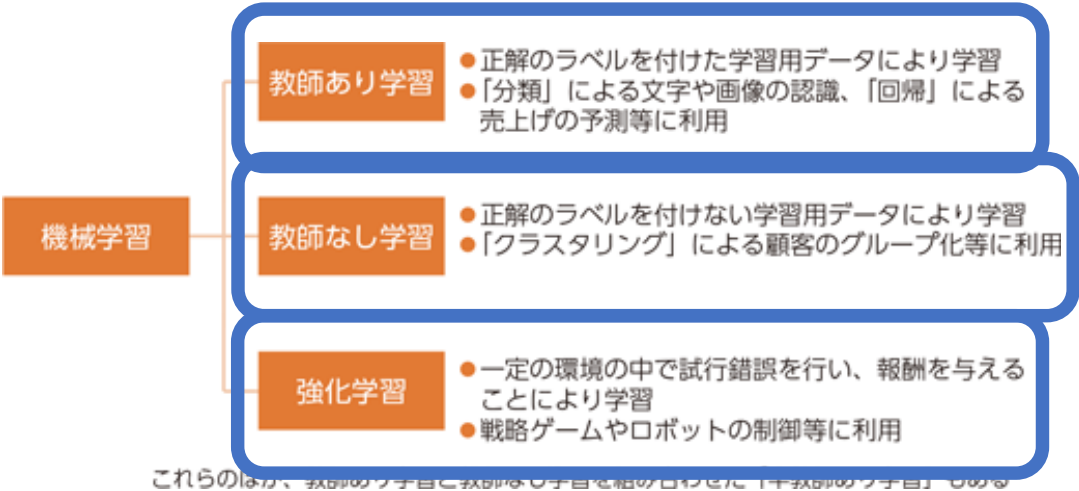
02 機械学習について

03 ケモインフォマティクスとは

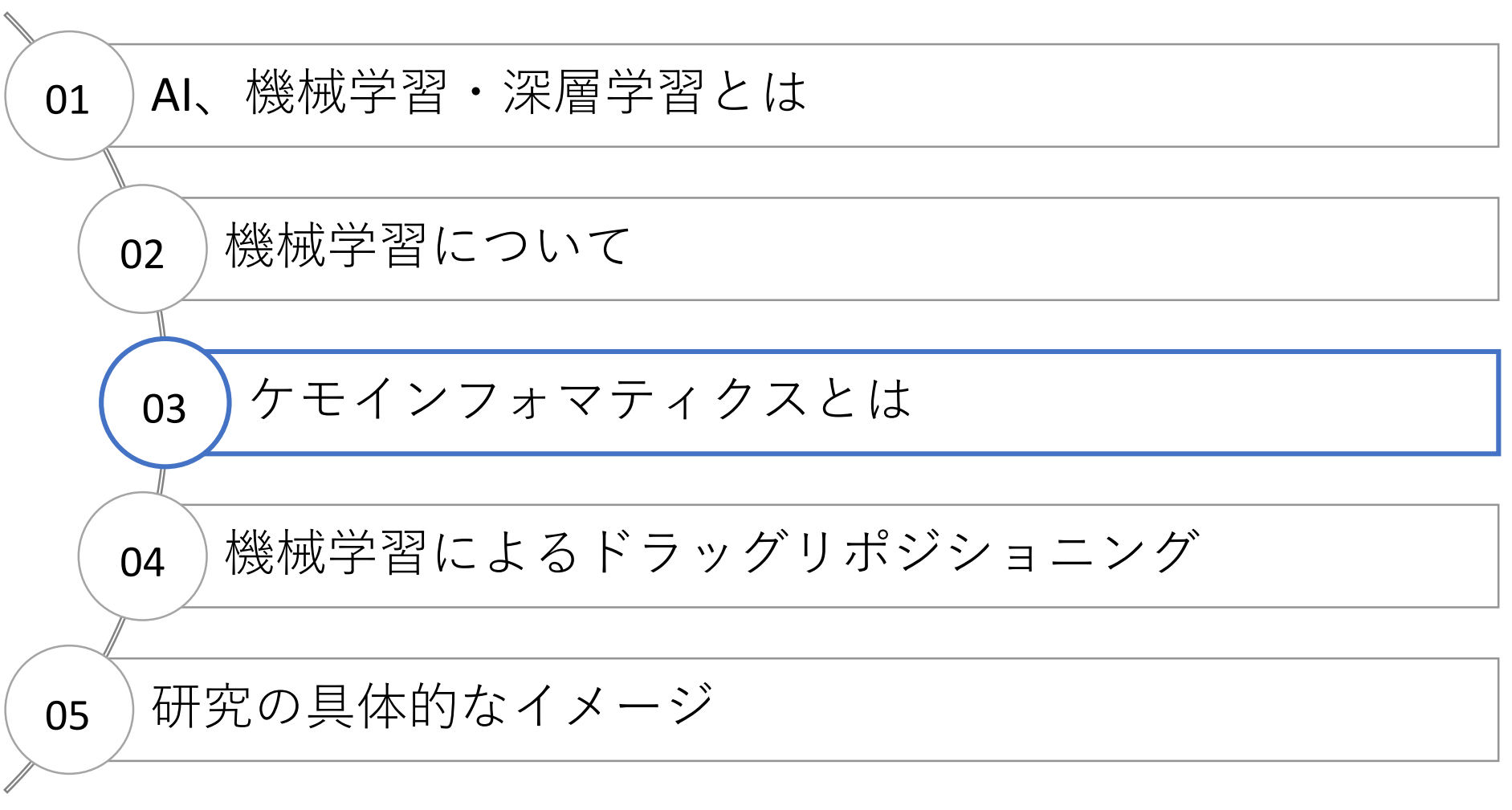
04 機械学習によるドラッグリポジショニング

05 研究の具体的なイメージ

背景：機械学習



<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/r01/html/nd113210.html#n1302050>
<https://dev.classmethod.jp/articles/fundamental-matters-to-know-before-learning-machine-learning-and-deep-learning/>



01 AI、機械学習・深層学習とは

02 機械学習について

03 ケモインフォマティクスとは

04 機械学習によるドラッグリポジショニング

05 研究の具体的なイメージ

背景：ケモインフォマティクス(Chemoinformatics)

主に化学に関連するデータをコンピュータを用いて解析し、様々な課題を解くために用いる方法論

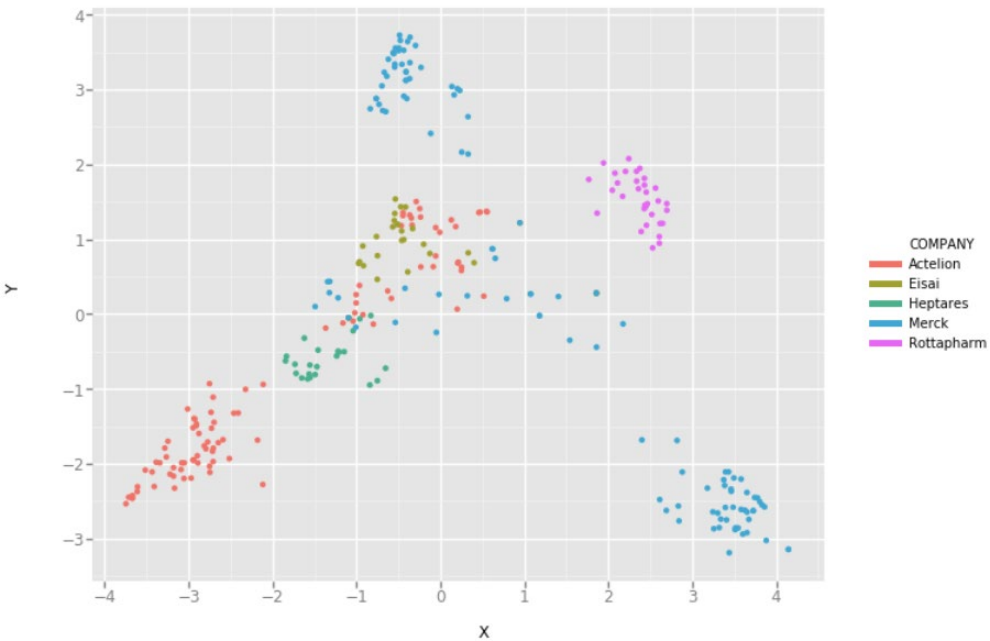
現在では製薬業界や薬学系のアカデミアにおいて、**薬剤の効果と化合物特性の関連性を解析**したり、**大量の化合物情報の可視化**、**化合物の類似性に基づいたクラスタリング**など、多岐にわたるプロセスで利用

近年、ディープラーニング(Deep Learning)の創薬応用が模索されていますが、**活性や物性を予測するQSAR（構造活性相関）**だけではなく、**新規デザイン提案**や**合成経路提案**といった従来のケモインフォマティクスではあまり扱わなかった領域への応用研究も盛んに実施

<https://github.com/Mishima-syk/py4chemoinformatics/blob/master/py4c.asciidoc>

背景：ケモインフォマティクスの例

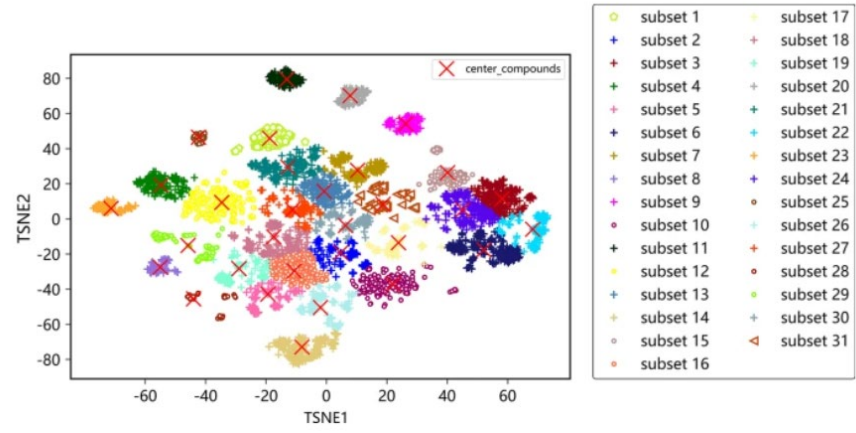
可視化



<https://github.com/Mishima-syk/py4chemoinformatics/blob/master/py4c.asciidoc>

クラスタリング

Fig. 3.



7313 HDAC1 inhibitors were clustered into 31 subsets by the K-means method. TSNE1 and TSNE2 are the two dimensions reduced from 1024 dimensions of the ECFP4 fingerprints by the dimensionality reduction method t-SNE. Red 'x' represents the central compound of each subset

Classification models and SAR analysis on HDAC1 inhibitors using machine learning methods

Li R et al., *Mol Divers.* 2023 Jun;27(3):1037–1051.

背景：ケモインフォマティクスの例

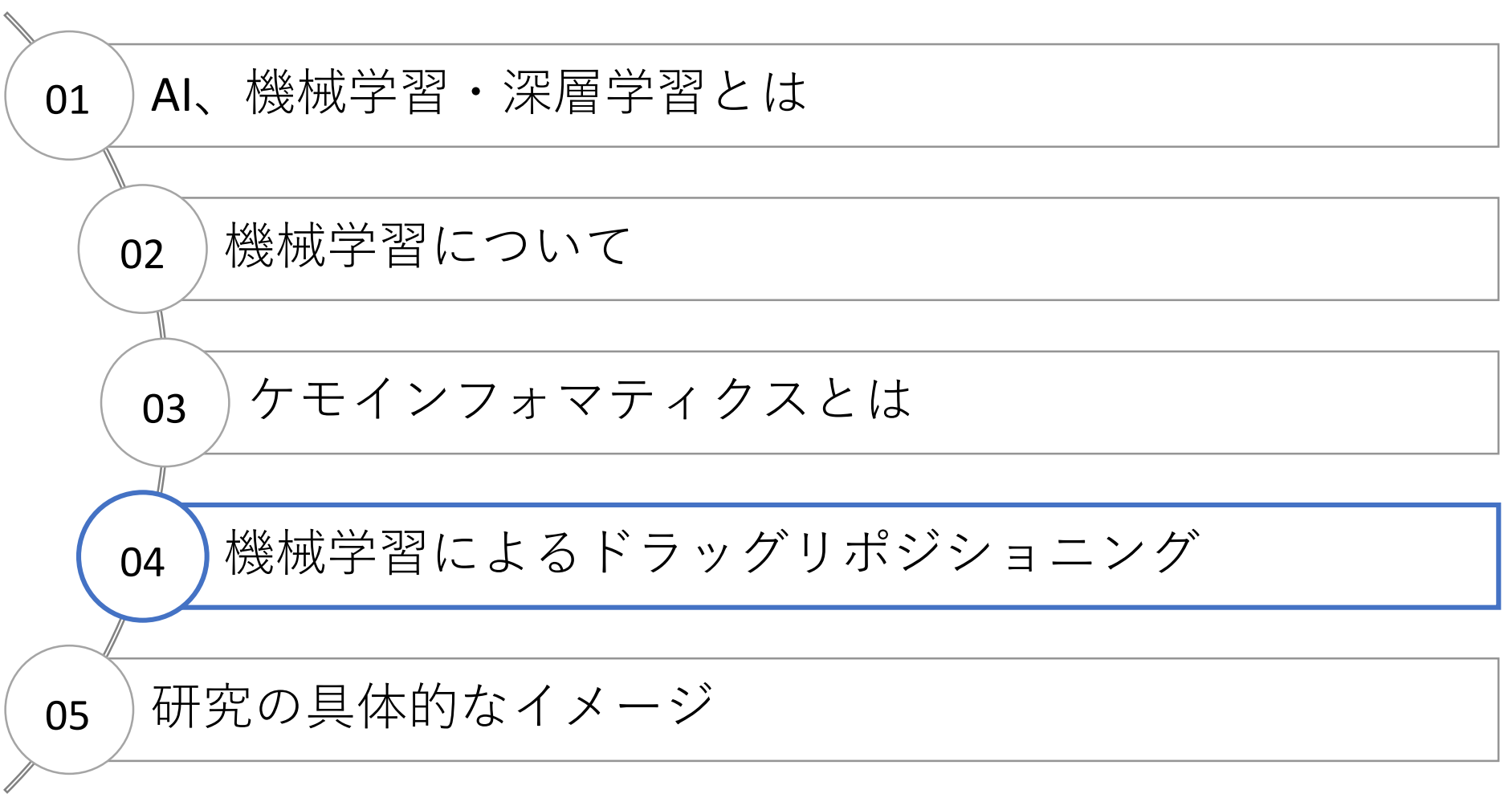
構造活性相関：Structure Activity Relationship(SAR)またはQuantative SAR(QSAR)
化学構造と生物学的活性における相関関係のこと

一般的には**似たような化合物は似たような生物学的活性を示す**ことが知られており、この相関関係を理解しドラッグデザインに活かすことが創薬研究において大変重要

分類問題：細胞の生死、毒性の有無といった化合物がどのクラスに入るのかを推定

回帰問題：阻害率（%inhibition）といった連続値を推定

<https://github.com/Mishima-syk/py4chemoinformatics/blob/master/py4c.asciidoc>



01 AI、機械学習・深層学習とは

02 機械学習について

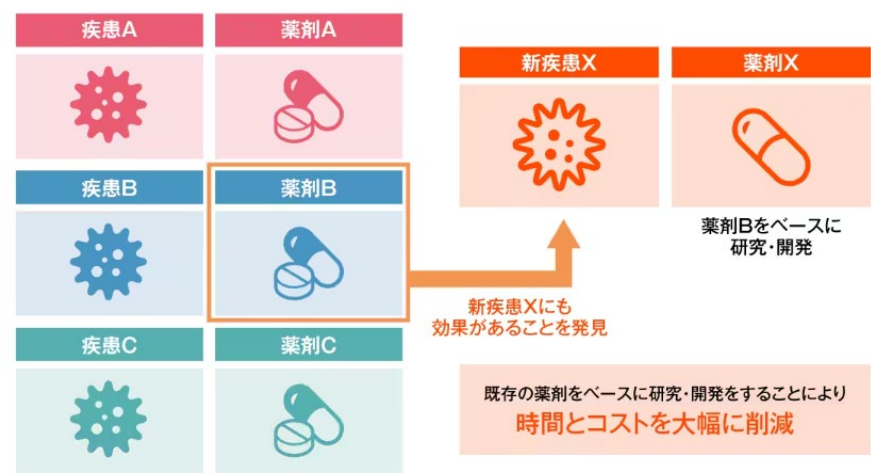
03 ケモインフォマティクスとは

04 機械学習によるドラッグリポジショニング

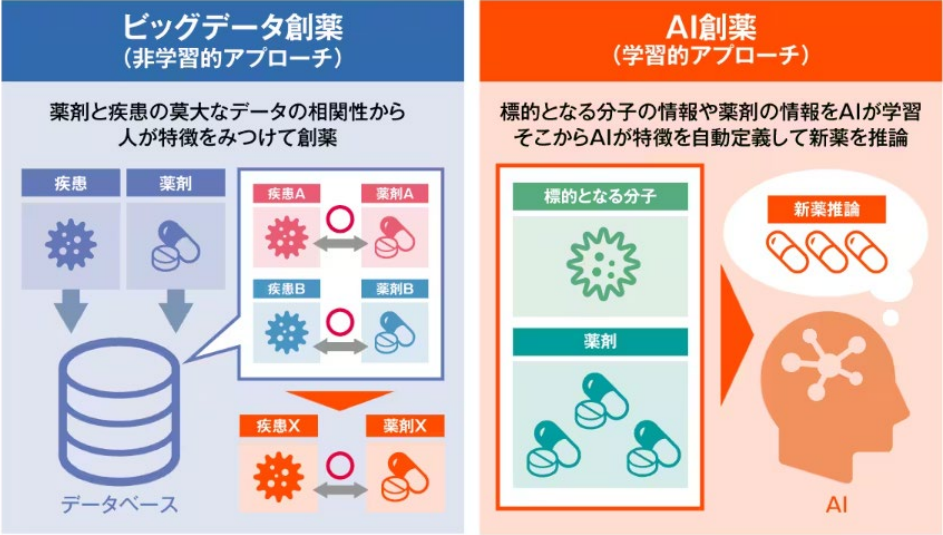
05 研究の具体的なイメージ

背景：機械学習によるドラッグリポジショニング

DR:ドラッグリポジショニングとは

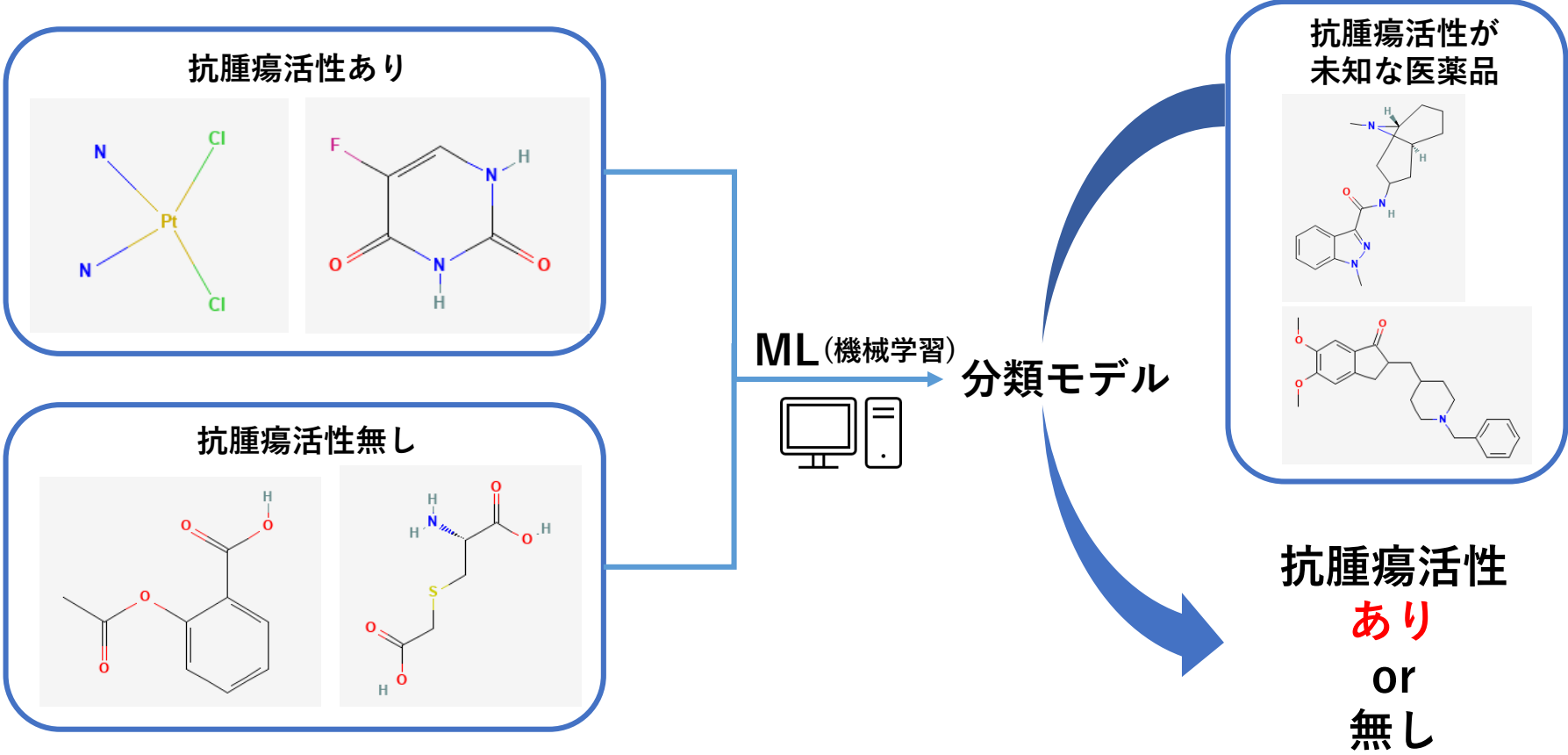


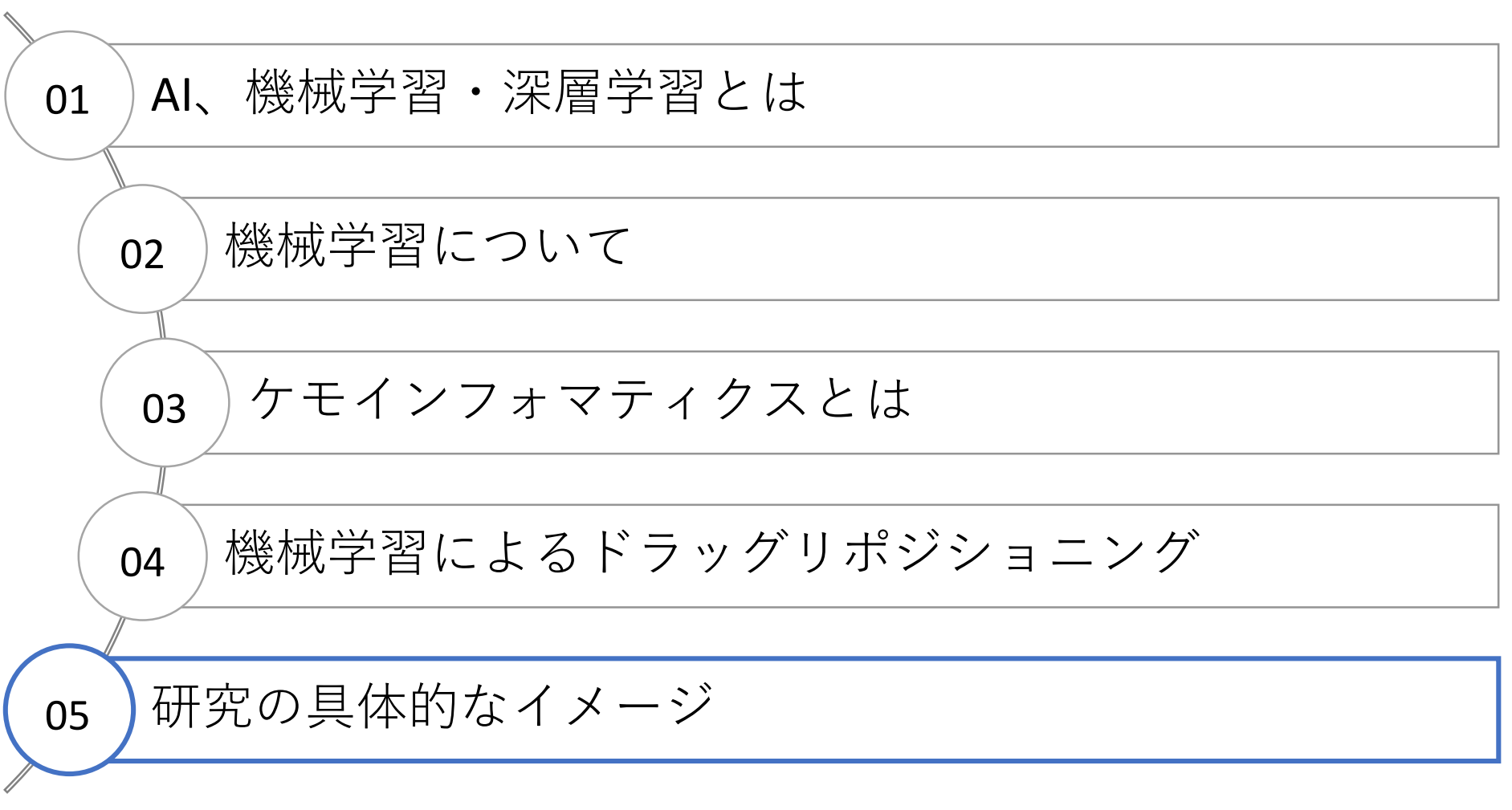
生体プロファイル型創薬 (DR:ドラッグリポジショニング)



<https://jbpress.ismedia.jp/articles/-/59777>

背景：機械学習によるドラッグリポジショニング





01 AI、機械学習・深層学習とは

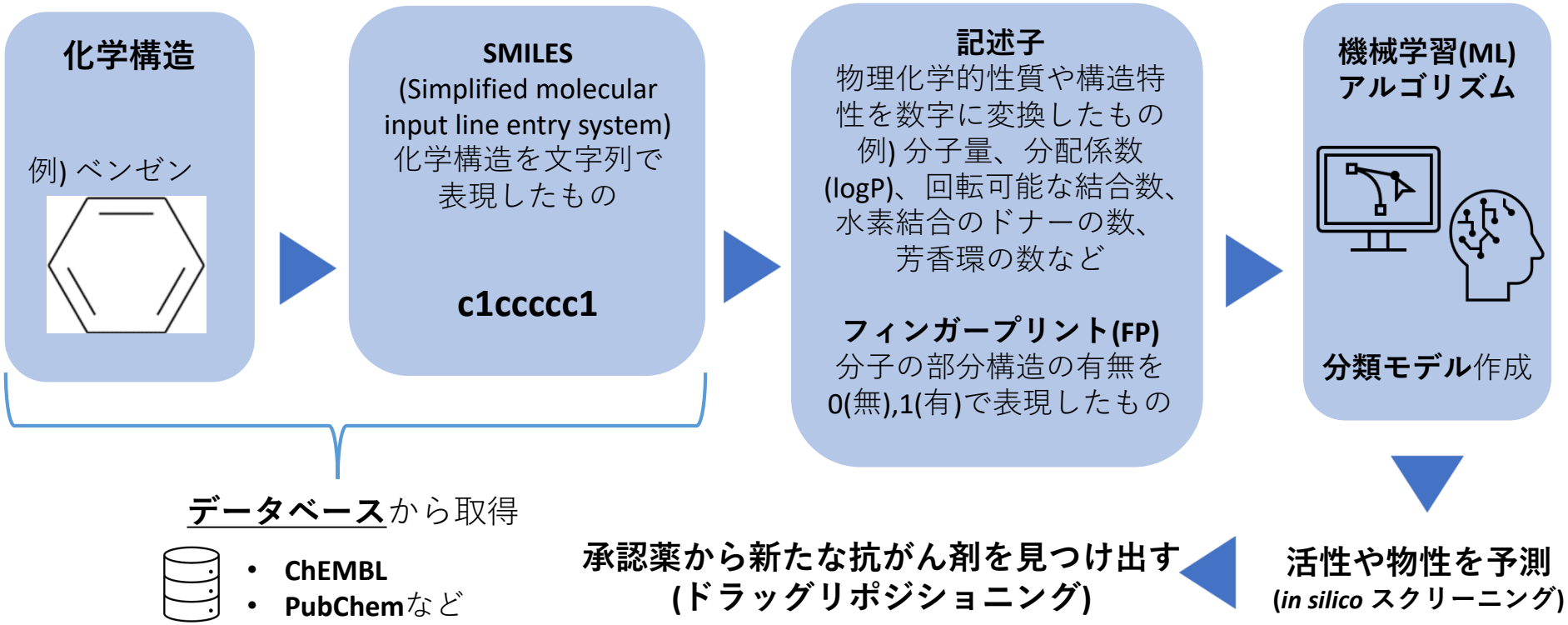
02 機械学習について

03 ケモインフォマティクスとは

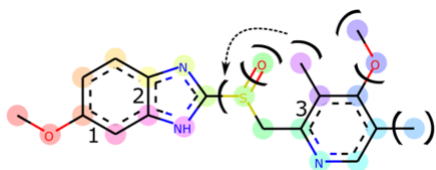
04 機械学習によるドラッグリポジショニング

05 研究の具体的なイメージ

方法：研究の具体的なイメージ



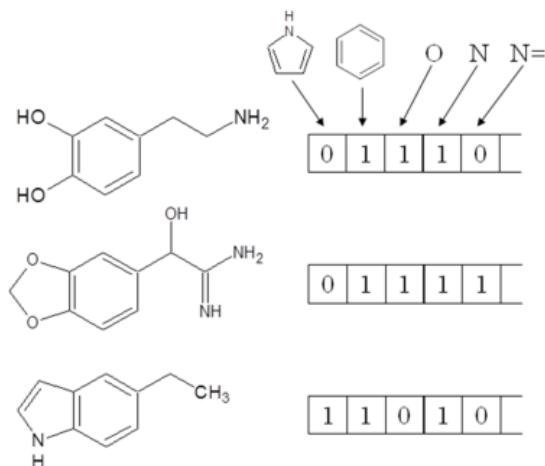
特徴量の抽出



化学構造

COC1ccc2nc(S(=O)Cc3ncc(C)c(OC)c3C)[nH]c2c1

SMILES：化学構造の線形表記法

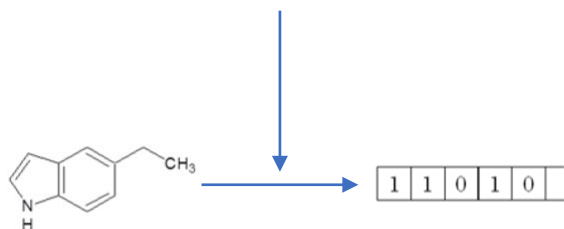


Fingerprint：構造の特徴を0, 1に変換

特徴量の抽出：MACCS key FP

部分構造の辞書

...
14 S-S
15 OC(O)O
16 QAA@1
17 CTC
18 GROUP IIIA (B...)
19 7M RING
20 SI
21 C=C(Q)Q
...



MACCS key

- 無償で利用できるものは166の特徴を表現できる
- 構造と位置番号が一对で結びついており、機械学習後に重要な構造情報にたどり着きやすい



- 部分構造の有無は判別できるが部分構造のつながりを表現することができない
- MACCS keyのようなタイプのFingerprintは解釈性が高い一方で、判別できる特徴量が限られるという欠点がある（あらかじめ用意された辞書の構造しか抽出できない）

特徴量の抽出：Morgan FP

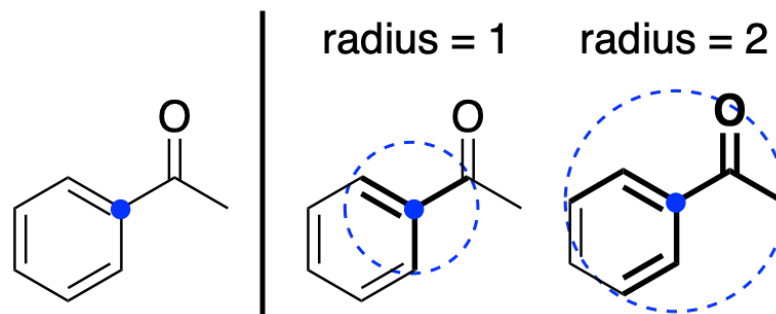
Morgan Fingerprint (ECFP4)

- 注目した原子と **その周辺環境の情報を集約して** 0, 1 に置換する
- circular fingerprint の一種であり、与えられた化合物に対し **柔軟に特徴量を抽出できる**

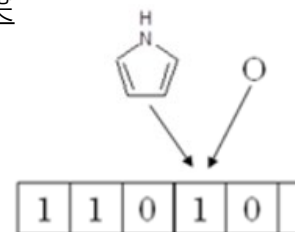


- 結果解釈性に乏しい (MACCS Key と比べ)
 - 0, 1 . . . の長さは任意に指定できるが、あまりに短いと **bit の衝突** (本来は違う原子環境にも関わらず同じとみなされる) が生じうる
- bit の衝突を防ぐため今回は 2048 の特徴量とした

Morgan FP 概念図



bit の衝突



方法：評価指標

$$\text{accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + FN + TN + FP}$$

$$\text{precision} = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$\text{recall} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\begin{aligned} &F-1 \\ &= \frac{2 \times \text{precision} \times \text{recall}}{\text{precision} + \text{recall}} \end{aligned}$$

$$\text{MCC} = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$

混同行列

		予測されたクラス	
		active (阻害剤)	not-active (非阻害剤)
実際の クラス	active (阻害剤)	True Positive (TP)	False Negative (FN)
	not-active (非阻害剤)	False Positive (FP)	True Negative (TN)

MCC : Matthews Correlation Coefficient(マッシュューズ相関係数)

タニモト係数の算出

タニモト係数

化合物間の類似度を評価する指標
1に近いほど化合物間の類似度が高い
用いるフィンガープリントによって値が変化する

$$c_{Tanimoto}(A, B) = \frac{n(A \cap B)}{n(A \cup B)}$$

分子構造 $\longrightarrow$ フィンガープリント $\longrightarrow$ タニモト係数

例)
化合物A,B

	fp1	fp2	fp3	fp4	fp5	fp6	fp7	fp8	fp9	fp10
化合物A	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1
化合物B	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1

$$c = \frac{n(A \cap B)}{n(A \cup B)} = \frac{4}{7} = 0.57$$

$n(A \cap B) = 4$ (fp2,3,5,10)
 $n(A \cup B) = 7$ (fp1,2,3,5,6,8,10)

パラメータとハイパーパラメータ

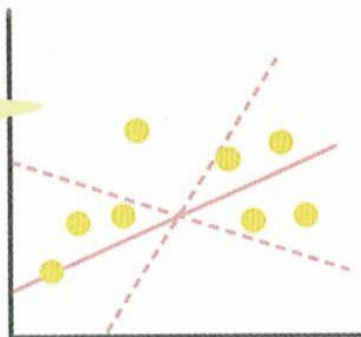
イメージ図

■ 多項式（直線、二次関数など）の例

パラメータ

$$g=ax+b$$

→モデルの中身



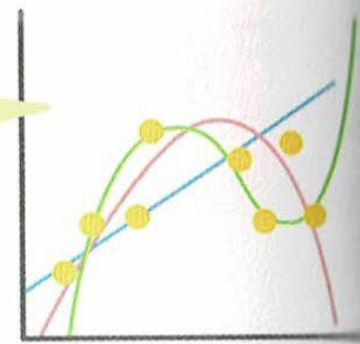
ハイパーパラメータ

1次 $g=ax+b$

or

2次 $y=ax^2+bx+c$

→モデルの太枠



機械学習 & ディープラーニングのしくみ
と技術がしっかりとわかる教科書

データセット

データセット



①



パラメータのみが
決定できる

cross validationを行えば、
ハイパーパラメータが決定できる

②



パラメータと
ハイパーパラメータ
が決定できる

モデルの学習
パラメータの決定

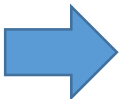
ハイパーパ
ラメータの
決定

モデルの
性能評価

5-fold cross-validation

Training set

①	train	train	train	train	valid
②	train	train	train	valid	train
③	train	train	valid	train	train
④	train	valid	train	train	train
⑤	valid	train	train	train	train



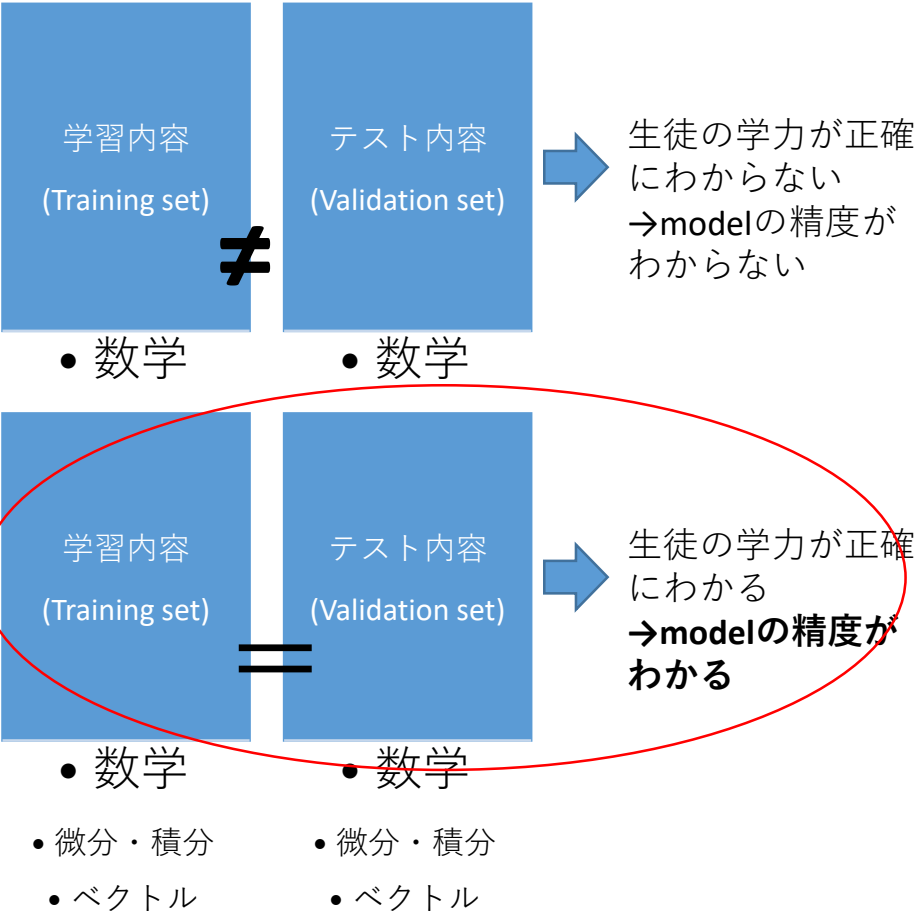
Validの予測値
を合わせて評
価



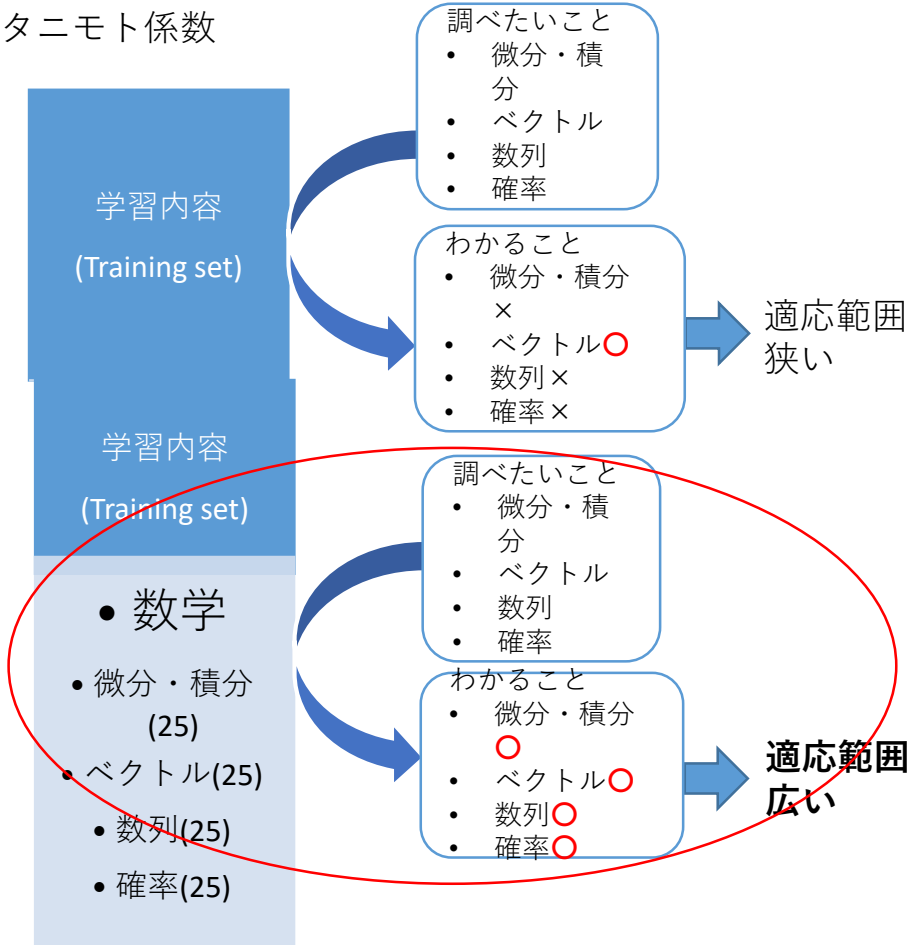
繰り返し行い、
ハイパーパラ
メータを決定

データセット確認の意義

主成分分析

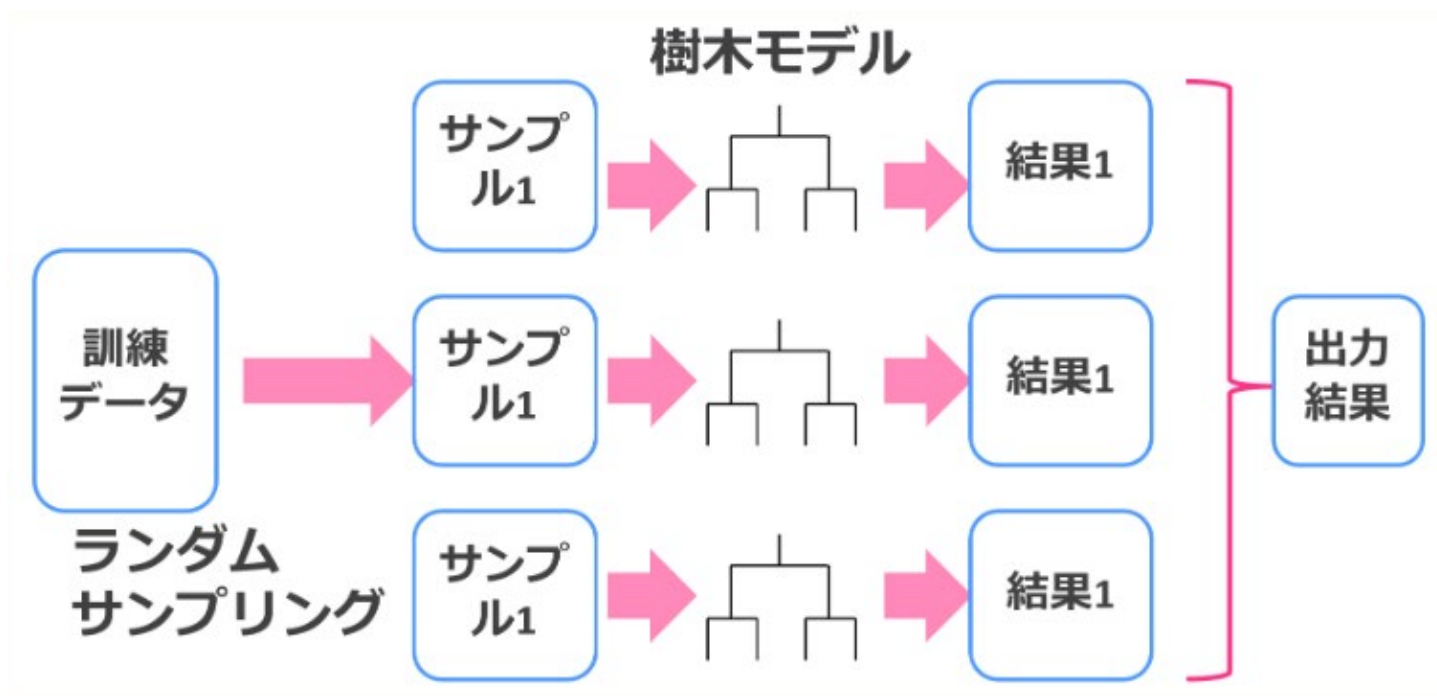


タニモト係数



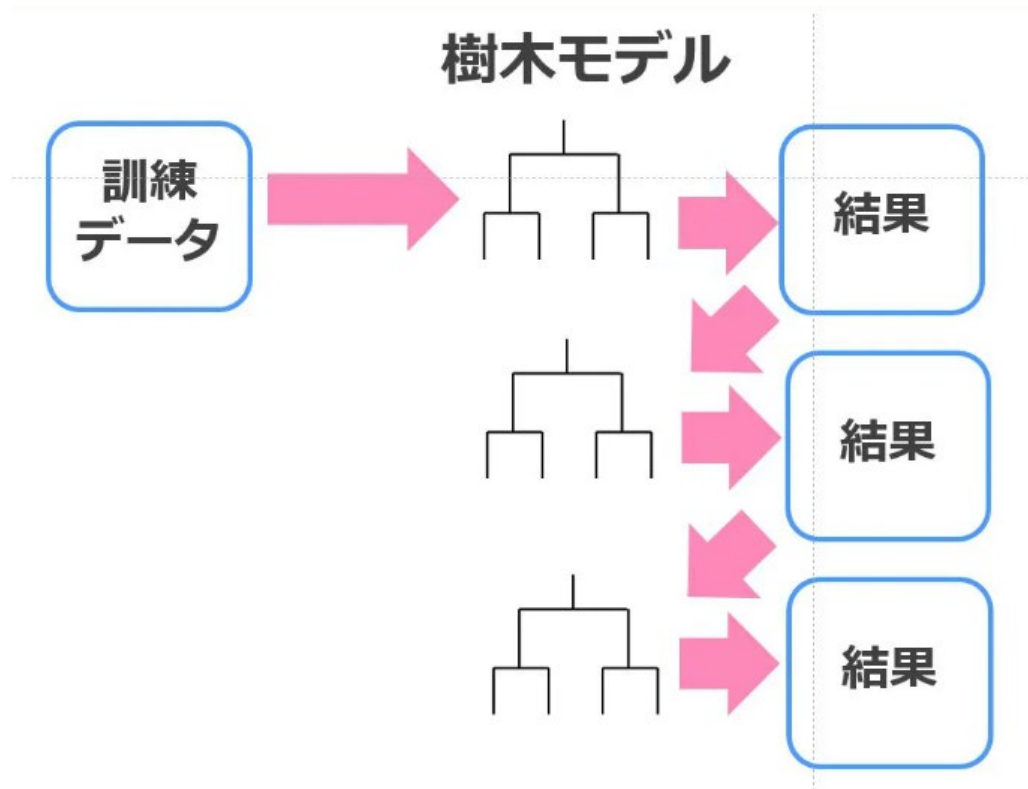
ランダムフォレスト(RFR)

イメージ図



XGBoost

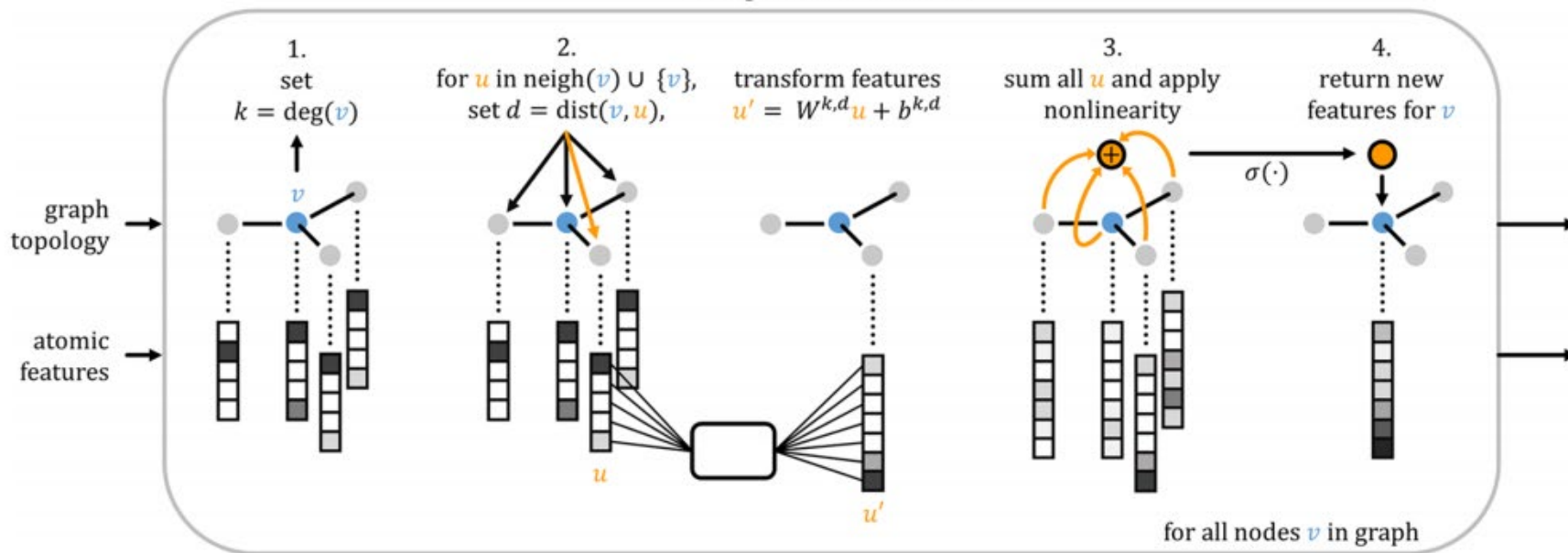
イメージ図



<https://toukei-lab.com/xgboost>

Graph-Convolutional-Network

Graph Convolution



Convolution（畳み込み）を繰り返すことで、各原子が周囲の特徴量を踏まえたうえで、自身もつ特徴量を更新できる

MorganFPとの大きな違いは、①畳み込み処理を繰り返すことでより特徴が際立つことと②予測に寄与する特徴量は保持されやすい（寄与しない特徴量は保持されにくい）こと

医療におけるAI活用

保健医療分野におけるAIの活用によって期待されること

<現状>

医療現場には、次のような課題がある

- ① 医療従事者の不足、地域偏在・診療科偏在、過重労働
- ② ヒューマンエラー「人はだれでも間違える」（安全な医療の提供）
- ③ 世界中から報告される科学的知見・文献が急激に増大 等



<AIの活用により期待される成果>

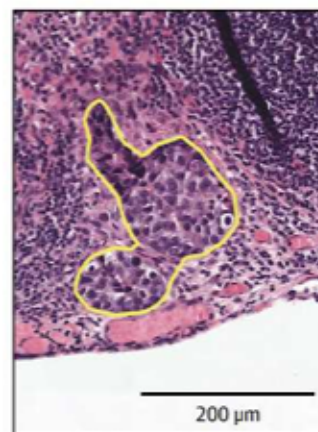
- (1) 全国どこでも安心して最先端の医療を受けられる環境の整備
（例：画像診断支援AIによる見落とし率の低下）
- (2) 患者の治療等に専念できるよう、医療・介護従事者の負担軽減
（例：膨大な論文をAIで解析し、医療従事者の負担軽減）
- (3) 新たな診断方法や治療方法の創出
（例：枯渇している創薬ターゲットの候補をAIで探索）

海外におけるAI開発の最近の報告事例

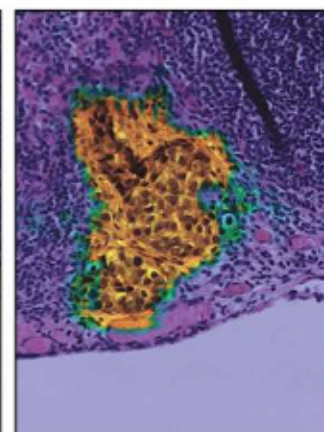
- 2017年12月、米国医師会によって刊行される国際的な医学雑誌：**Journal of the American Medical Association (JAMA)** にて報告。

(2017 Dec 12;318(22):2199-2210)

リンパ節の顕微鏡画像。黄色い線で囲まれている領域は、がんの転移が確認された部分。



教師付き画像



AI

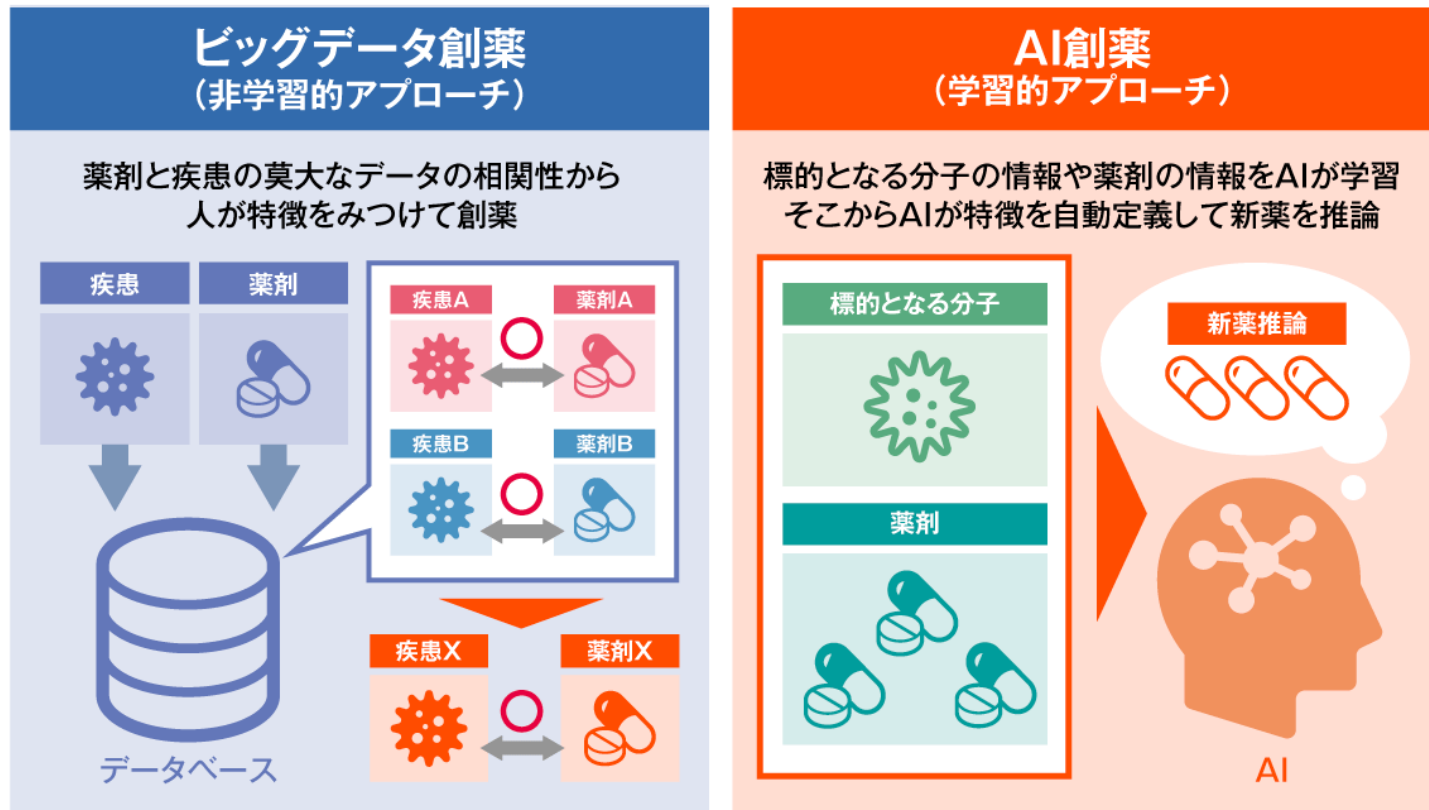
- 2016年に行われたコンテスト「Researcher challenge competition (CAMELYON16)」において、**AIが乳がんの転移**を調べるための画像判定に挑戦し、11人の**病理医**と成績を比較。
- 優勝した研究チームが開発した**AIのAUCは0.994**であり、**11人の病理医の平均値である0.810を大幅に上回った。**

※AUC (area under the curve) : 0から1までの値をとり、**値が1に近いほど判別能が高い。**

AI創薬

AI創薬の研究が進み、数十万もの標的分子に対する数万の化合物を対象とする研究でも有効性が予測できるようになった。

生体プロフィール型創薬 (DR:ドラッグリポジショニング)



AI創薬の特徴

1 独自性

データを様々な角度から検討して、人間には見つけられない特徴やパターンを発見することができる。また、人間にある先入観などを取り除いた検討が可能になる。

2 処理性能

人間には考慮しきれない膨大なデータを処理可能であるため、がんのような病態メカニズムが複雑で基礎実験により検討しきれないような条件においても検討が可能。

また、Phase 2で失敗する原因として人の疾患における複雑性と多様性がある。

そこで、オミクスデータ(複雑性)と臨床データ(多様性) など異なる種類のデータを学習し、ハイブリッド創薬を可能にする。

3 正確性・継続性

一度、学習させたモデルを作成すると、コピーし様々な施設・研究者が利用できる。

さらに学習を続けることで、老いることなく精度を上げ続けることができる。

大手企業もAI創薬に参入

Novartis and Microsoft announce collaboration to transform medicine with artificial intelligence

Oct 01, 2019

On Tuesday September 1, 2019 Novartis and Microsoft announced a multiyear alliance which will leverage data & Artificial Intelligence (AI) to transform how medicines are discovered, developed and commercialized. Novartis is also establishing an AI Innovation Lab to empower associates to use AI across our business.

Novartis HP - Media Release

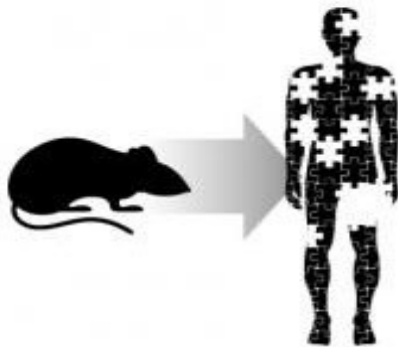
世界第二位の製薬大手ノバルティスは米マイクロソフトと提携して「ノバルティスAIイノベーション研究所」を設立し、基礎研究から商業化までの様々な過程にAIを活用する研究を進めている。

動物→ヒト トランスレーションAI

CytoReason社は、創薬研究における動物実験で得られたデータを、人間で実験を行った場合を想定して変換するAIシステムを開発し、創薬研究において最も長い時間と労力を要する臨床段階を、従来よりも短時間で行う事を可能にした。

Direct translation

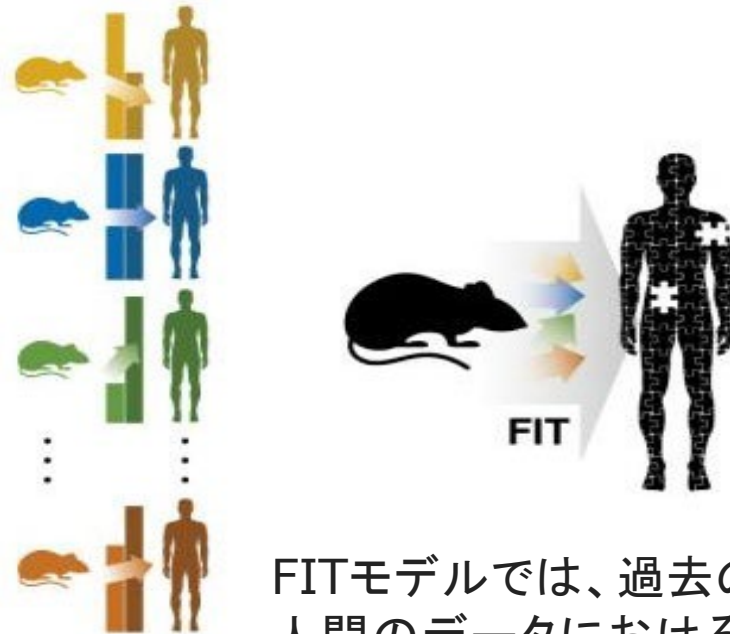
From mouse to man



マウスの結果を人間生物学に直接翻訳したとしても、種差の違いが問題となる。

FIT translation

Information gained from public data allows informed translation



FITモデルでは、過去のマウスと人間のデータにおける類似点と相違点を学習し、誤ったリードを減らす。

AIによって創製した薬の臨床試験が開始

人工知能を使った新薬創出が「研究」段階から「実用」段階へ

Novartis社とMolecular社、新型コロナウイルスに対する抗ウイルス薬の第3相試験へ

1pt 4分

2021.03.19 森下紀代美



シェア



シェア



送る

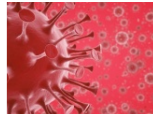


送る



この記事印刷する

スイスNovartis社とスイスMolecular Partners (Molecular) 社は、2021年3月15日、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する抗ウイルス薬として開発中のensovibep (MP0420) について、米国立衛生研究所 (NIH) のAccelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV) プログラムの一部である、国際的な第3相のランダム化比較試験 (ACTIV-3試験) で検討される治療薬候補に含まれる予定であると発表した。



大日本住友製薬



Exscientia

2020年1月30日

各位

大日本住友製薬株式会社
Exscientia Ltd.

大日本住友製薬とExscientia Ltd.の共同研究
人工知能(AI)を活用して創製された新薬候補化合物のフェーズ1試験を開始

MP0420: 新型コロナウイルス感染症治療候補薬
ノバルティス社が有するライフサイエンスへの高度専門性とマイクロソフト社のが誇るAIテクノロジーを融合させ、新型コロナウイルスの治療薬開発に着手。

DSP-1181: 強迫性障害の治療候補薬
大日本住友の創薬経験・知識と英国エクセンシアのAI創薬プラットフォームによって導かれた化合物が、4年半かかる工程をたった1年未満でヒトの臨床試験に到達した。

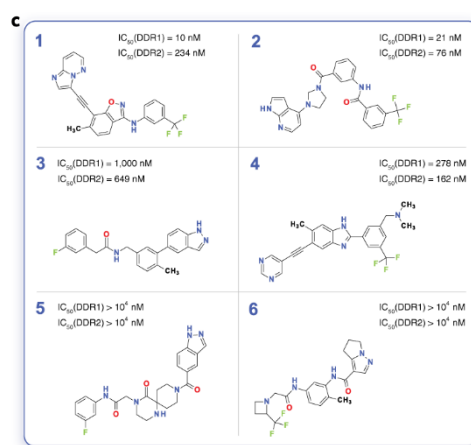
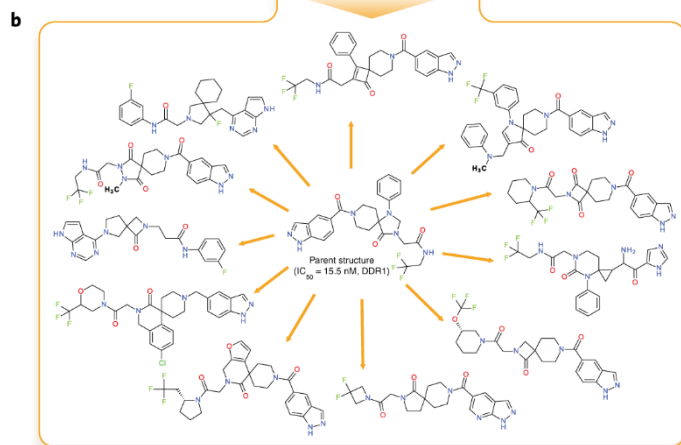
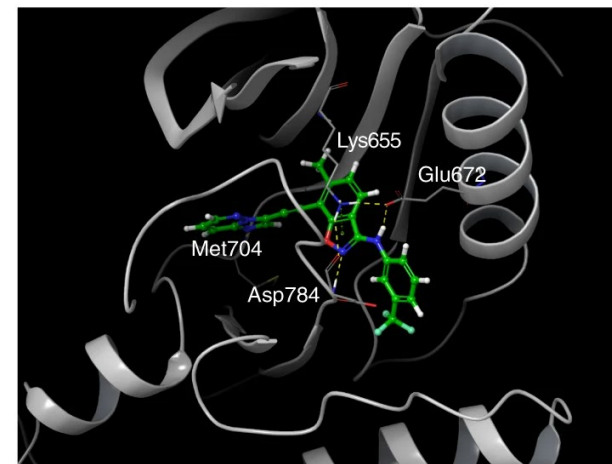
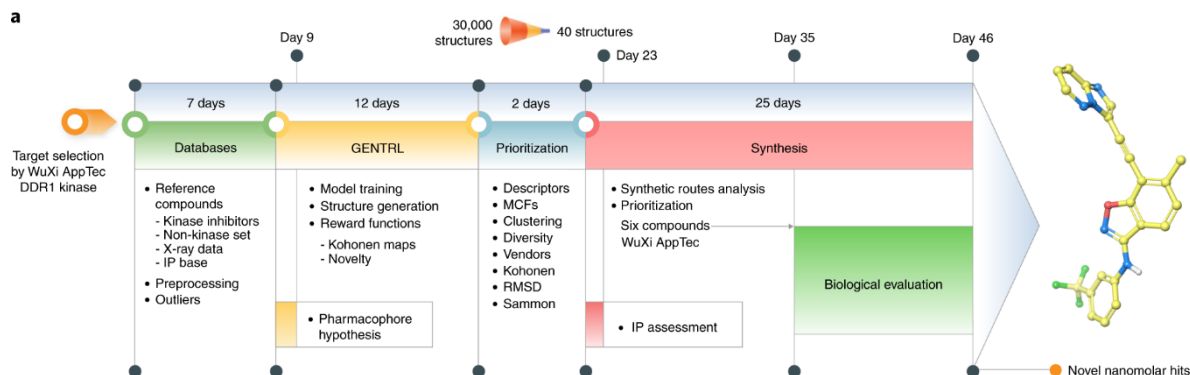
Deep Learning法を用いた創薬

Brief Communication | Published: 02 September 2019

Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors

Alex Zhavoronkov , Yan A. Ivanenkov, Alex Aliper, Mark S. Veselov, Vladimir A. Aladinskiy, Anastasiya V. Aladinskaya, Victor A. Terentiev, Daniil A. Polykovskiy, Maksim D. Kuznetsov, Arip Asadulaev, Yury Volkov, Artem Zholus, Rim R. Shayakhmetov, Alexander Zhebrak, Lidiya I. Minaeva, Bogdan A. Zagribelnyy, Lennart H. Lee, Richard Soll, David Madge, Li Xing, Tao Guo & Alán Aspuru-Guzik

Nature Biotechnology **37**, 1038–1040 (2019) | [Cite this article](#)



DDR1キナーゼを標的とする分子設計、合成、および実験的な検証が2カ月未満で完了。

AIを活用した医療診断サービス

AI-Powered Medical Diagnostic Service



医療現場のAI活用

診断

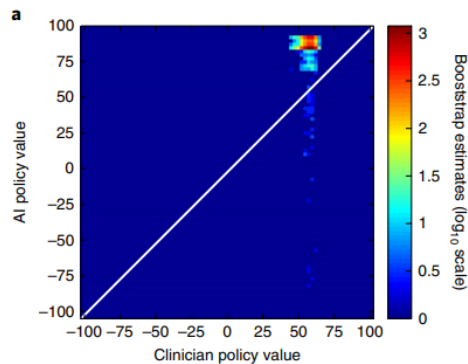


Nature Medicine. 2018 Nov; 24: 1716-1720.

nature
medicine

The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care

Matthieu Komorowski^{1,2,3}, Leo A. Celi^{1,4}, Omar Badawi^{1,5,6}, Anthony C. Gordon^{1*} and A. Aldo Faisal^{1,7,8,9*}



外科手術



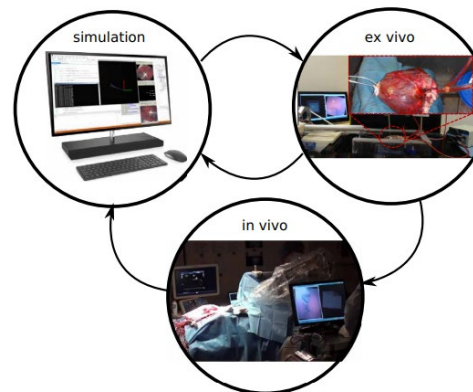
Science Robotics. 2019 Apr; 4: eaaw1977.

MEDICAL ROBOTS

Science Robotics

Autonomous robotic intracardiac catheter navigation using haptic vision

G. Fagogenis¹, M. Mencattelli¹, Z. Machaidze¹, B. Rosa², K. Price¹, F. Wu³, V. Weixler¹, M. Saeed¹, J. E. Mayer², P. E. Dupont^{1*}



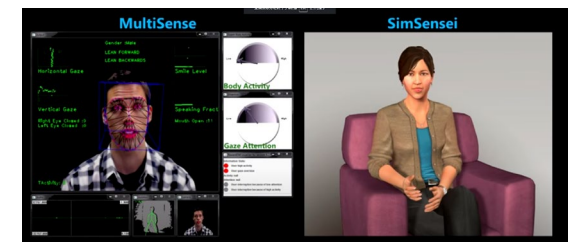
心理カウンセリング



Science. 2015 Jul; 349: 250-251.

The synthetic therapist
John Bohannon

Science



AIを活用した医療診断サービス

肝細胞がんのMRI画像解析や診断支援AIの共同研究

少ないデータで、使えるAI

 **HACARUS** テクノロジー サービス 事例紹介 企業情報 採用情報

医療関係の方へ

資料請求・お問い合わせ



「少ないデータ」で使える、
高精度AI

医療



HACARUS

もっと詳しく知る

Our Technology

AIのビジネス展開を実現する、HACARUSの技術とは？

ビッグデータ不要の
スパースモデリング技術

「その結論に至った理由」を
解釈できるAI

高速かつ低消費電力。
さまざまな実行環境に対応。



AIを活用した医療診断サービス

眼底画像診断支援システム OPTiM Doctor Eye

〇〇 医療・IT Solutions

医療の課題

サービス

研究開発

お問い合わせ

DXによる医療・ヘルスケアの変革を伝えるメディアオープン！ [詳細はこちら](#)

画像診断支援



眼底画像診断支援システム

OPTiM Doctor Eye

「OPTiM Doctor Eye」は眼底検査^{※1}で撮影された眼底画像を解析し、視神経乳頭陥凹^{※2}領域を抽出し、計測値を提供します。（医療機器認証番号：Z31AHBZX00013000）

※1眼底検査とは、視子体・網膜・視神経・視神経乳頭を撮影し、実際に医師が直接目で見るもしくは写真による検査を行う、眼科検査の一つ。

※2視神経乳頭陥凹とは、視神経乳頭（網膜にある視神経の神経線維が集まり、眼球の外へ出ていく部分）がへこんでいる状態。

※本サービスは医療従事者向けです



医療画像診断支援AI統合オープンプラットフォーム

AMIAS

AIを活用した医療診断サービス

医用画像解析ソフトウェア EIRL Chest
Nodule

EIRL
製品
研究開発
ストーリー
ブログ
ニュース
お問い合わせ

EN 資料ダウンロード 無料トライアル

nodule

胸部X線画像から
「肺がん」が疑われる肺結節候補域を検出

Detection of “Lung nodule” candidate areas from chest X-ray image

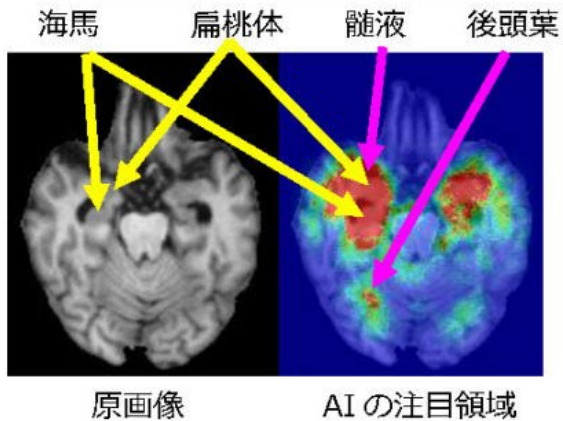
Contact us for more

LPIXEL

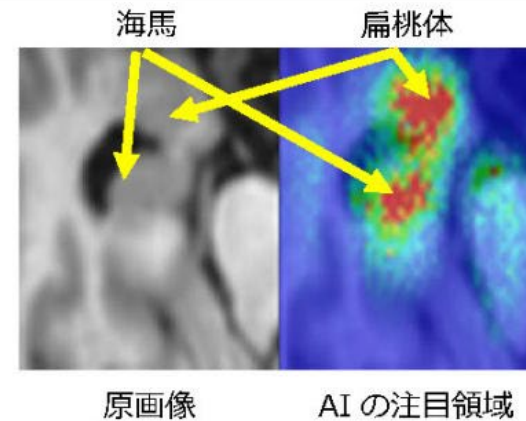
AIを活用した医療診断サービス

富士フィルムのAI技術を用いたアルツハイマー病の進行予測

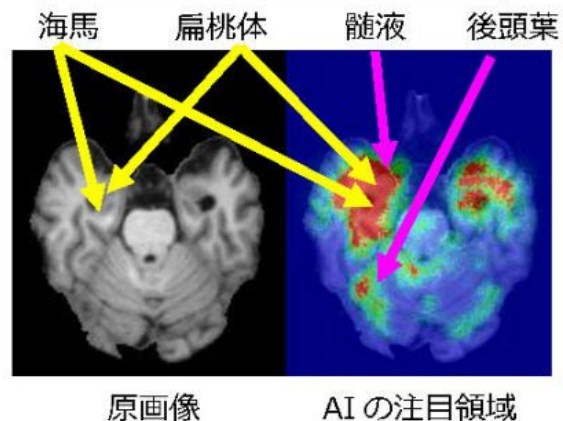
(A) 脳全体を学習した AI



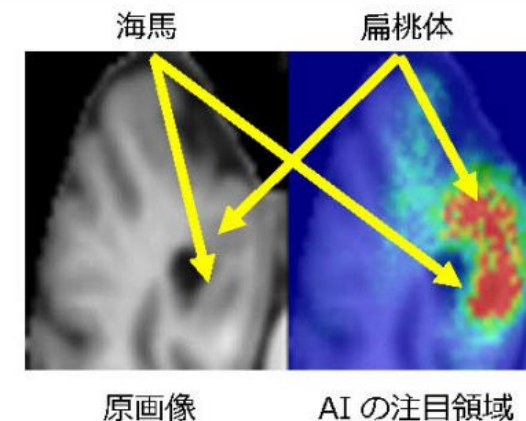
(B) 海馬を中心とした区域を学習した AI



(A') 脳全体を学習した AI



(C) 前側頭葉を中心とした区域を学習した AI



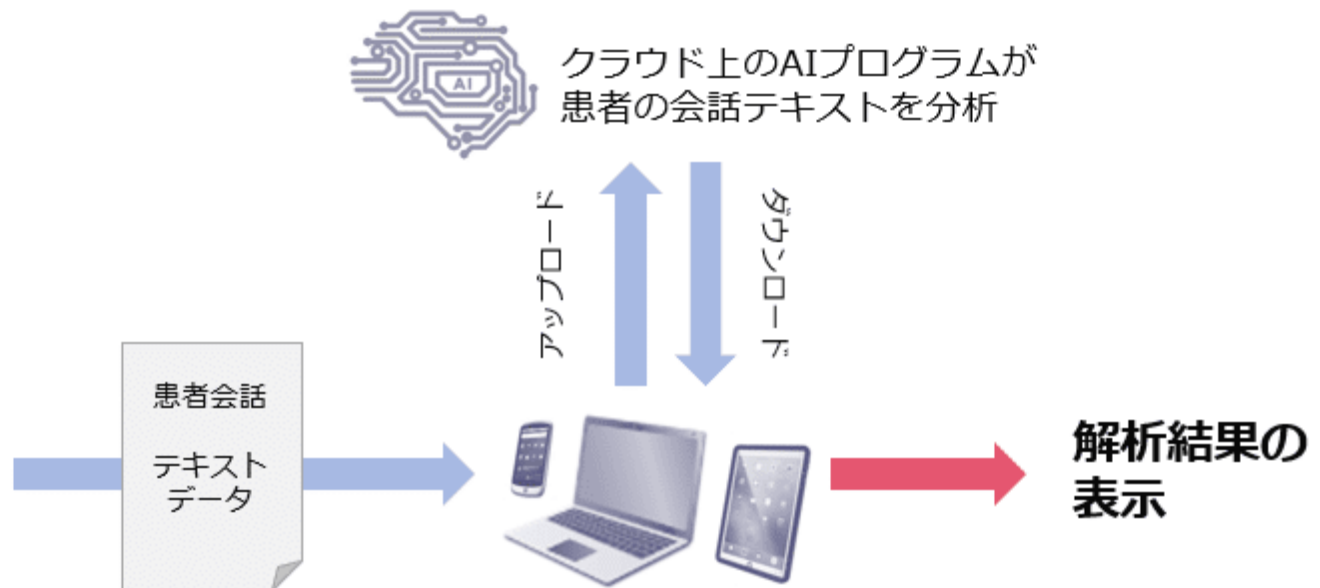
赤：注目度が高い、青：注目度が低い

AIを活用した医療診断サービス

FRONTEOの認知症、うつ病診断のAIの補助活用

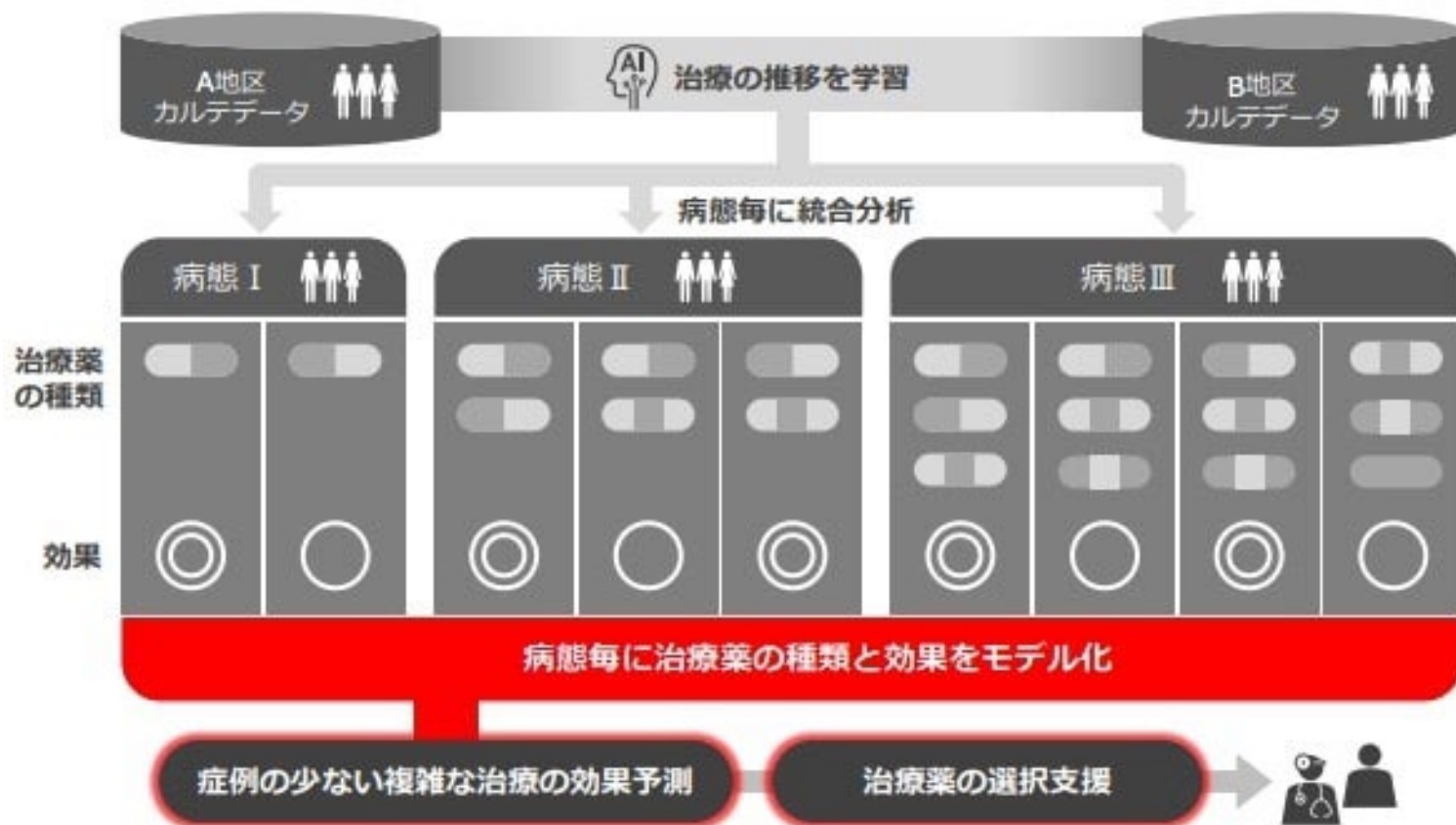
Operation flow

診察場面で用いられる
通常の会話



AIを活用した医療診断サービス

日立製作所の糖尿病患者の治療薬選択の支援AI



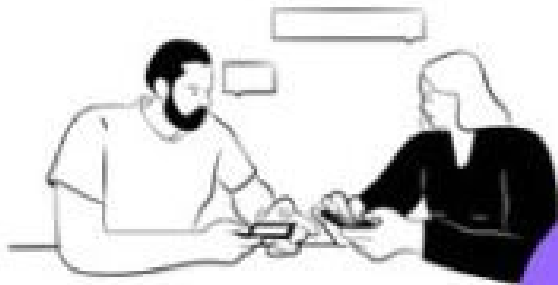
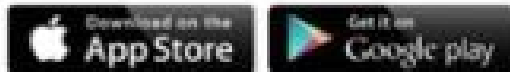
AIを活用した医療診断サービス

不妊治療の客観的治療法助言サービス

cocoromi

不經治療在眼瞼的紅腫。

あなたと似た人の治療データが見れるアプリ。



\\ 生殖医療専門医監修 //



AIを活用した医療診断サービス

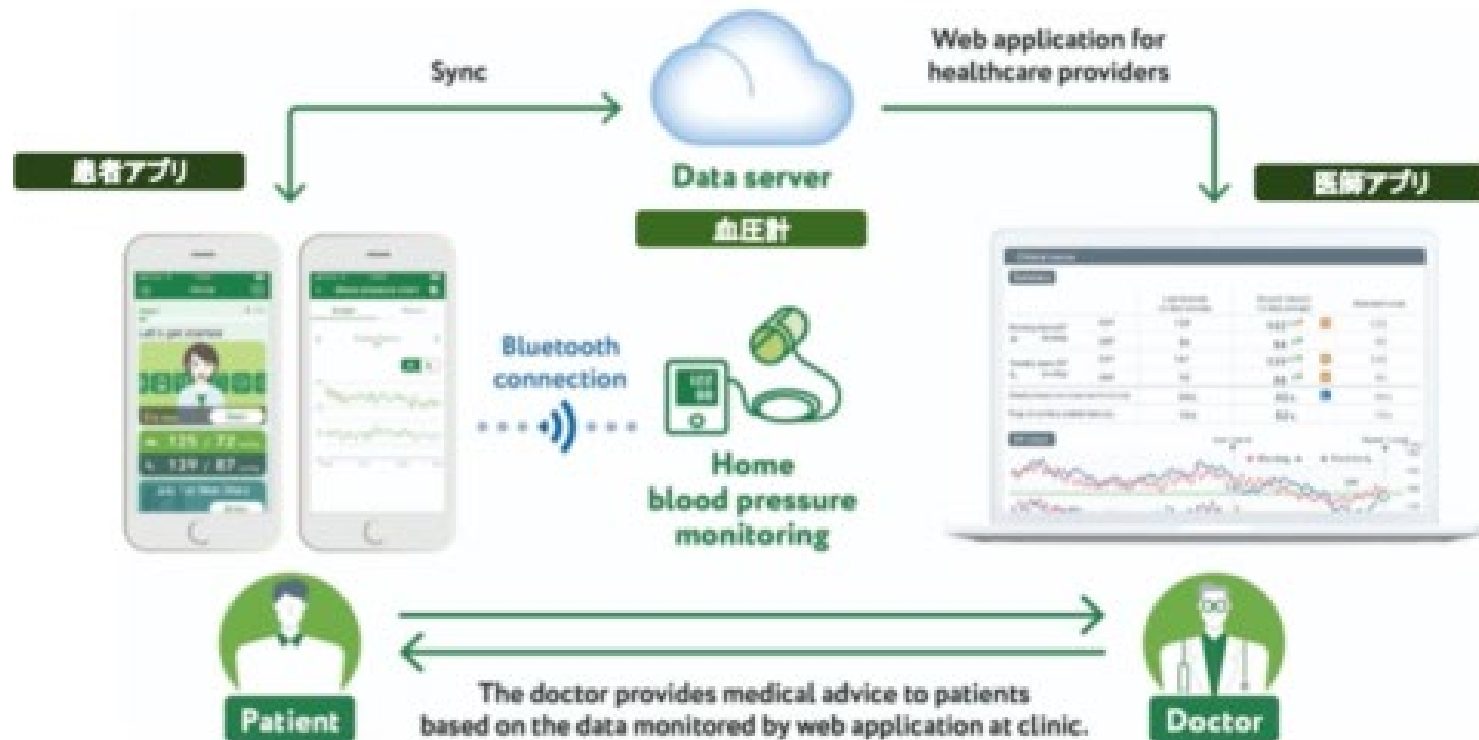
AIメディカルサービスによる内視鏡の画像診断支援AI



AIを活用した医療診断サービス

CureAppの高血圧治療アプリのAI活用

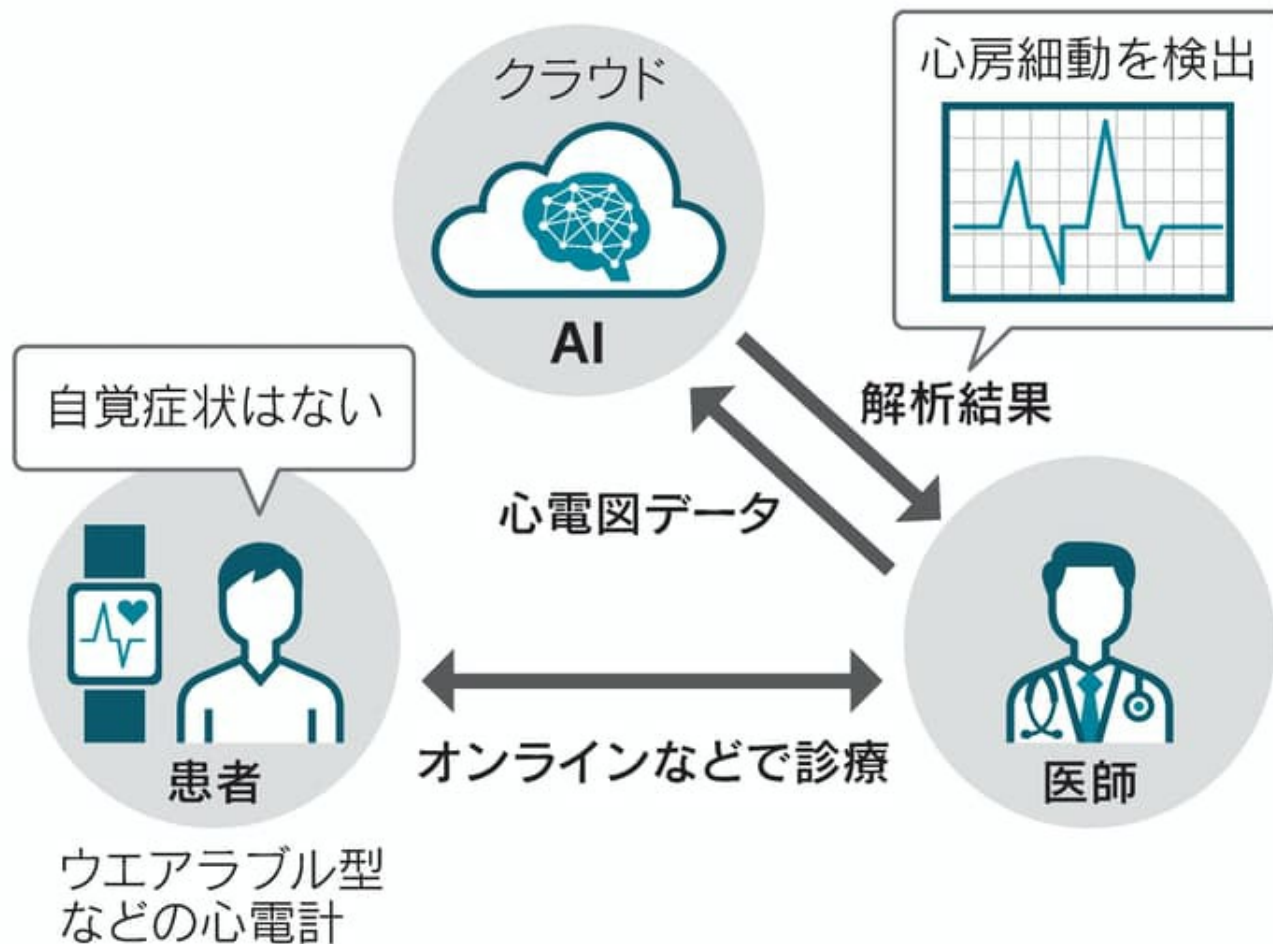
高血圧症治療アプリの全体像



AIを活用した医療診断サービス

アステラス製薬のAIを用いた心電図解析サービス

各社が開発を目指すAIによる心電図解析の仕組み



医療業界で事務効率を向上するAIサービス

AI Service to Improve Administrative Efficiency in the Healthcare Industry



医療業界で事務効率を向上するAIサービス

福AI問診Ubie

AI問診ユビー

クリニックの方 病院の方 導入事例 無料セミナー 新着情報 よくあるご質問

お問い合わせ

資料ダウンロード

5/31まで 新規開業医向け無料キャンペーン開始しました！ >

AI搭載のWEB問診システム

AI問診ユビーで実現する
医療現場の働き方改革

AI問診ユビーは、患者様ごとにAIが最適な質問を自動生成・聴取し、
医師のカルテ記載業務の効率化を実現するWEB問診システムです。

＼1分でわかる！AI問診ユビー／

資料ダウンロード(無料)

お電話でのお問い合わせ
☎ 03-4405-2169 (平日10-18時)

AI問診ユビー

画面イメージ

AI問診ユビー

画面イメージ

AI問診ユビー

画面イメージ

日本サービス大賞
HUMAN SERVICE AWARD
厚生労働大臣賞

日本サービス大賞
HUMAN SERVICE AWARD
審査員特別賞

お知らせ

日経電子版にてフクデン接吻Web問診が紹介されました >

医療業界で事務効率を向上するAIサービス

クラウド型電子カルテCLIU S



機能 連携 導入事例 料金 お知らせ ショールーム・デモ お問い合わせ

無料トライアル 資料ダウンロード

オンライン診療機能を搭載 クラウド型電子カルテ

- ✓ Mac・Windows・iPadで自由に操作
- ✓ マニュアルいらずの圧倒的な使いやすさ
- ✓ 最短クリック数で診療効率アップ

ITトレンド
電子カルテ部門
ランキング
No.1

ITトレンド
在宅医療・遠隔サポート
電子カルテカテゴリ
No.1

まずは資料ダウンロード >



NEW 2021.03.24 一覧へ▶
在宅医療（訪問診療）機能を大幅強化！5/31
まで無料キャンペーンを実施

※ 1000万人以上が利用するIT製品の比較・資料請求サイト「ITトレンド」の「電子カルテ」部門にて、資料請求数1位を獲得。
※ 約17万人の医師会員を持つ「日本医療IT情報センター」内、電子カルテ・ICTカテゴリにて2019年の問い合わせ・資料請求数1位を獲得。



CLIU S(クリアス)
在宅機能 12カ月間無料キャンペーン





TAMADA X CLIU S
クリニック経営セミナー



医療業界で事務効率を向上するAIサービス

疾病リスク予測AIサービスの活用

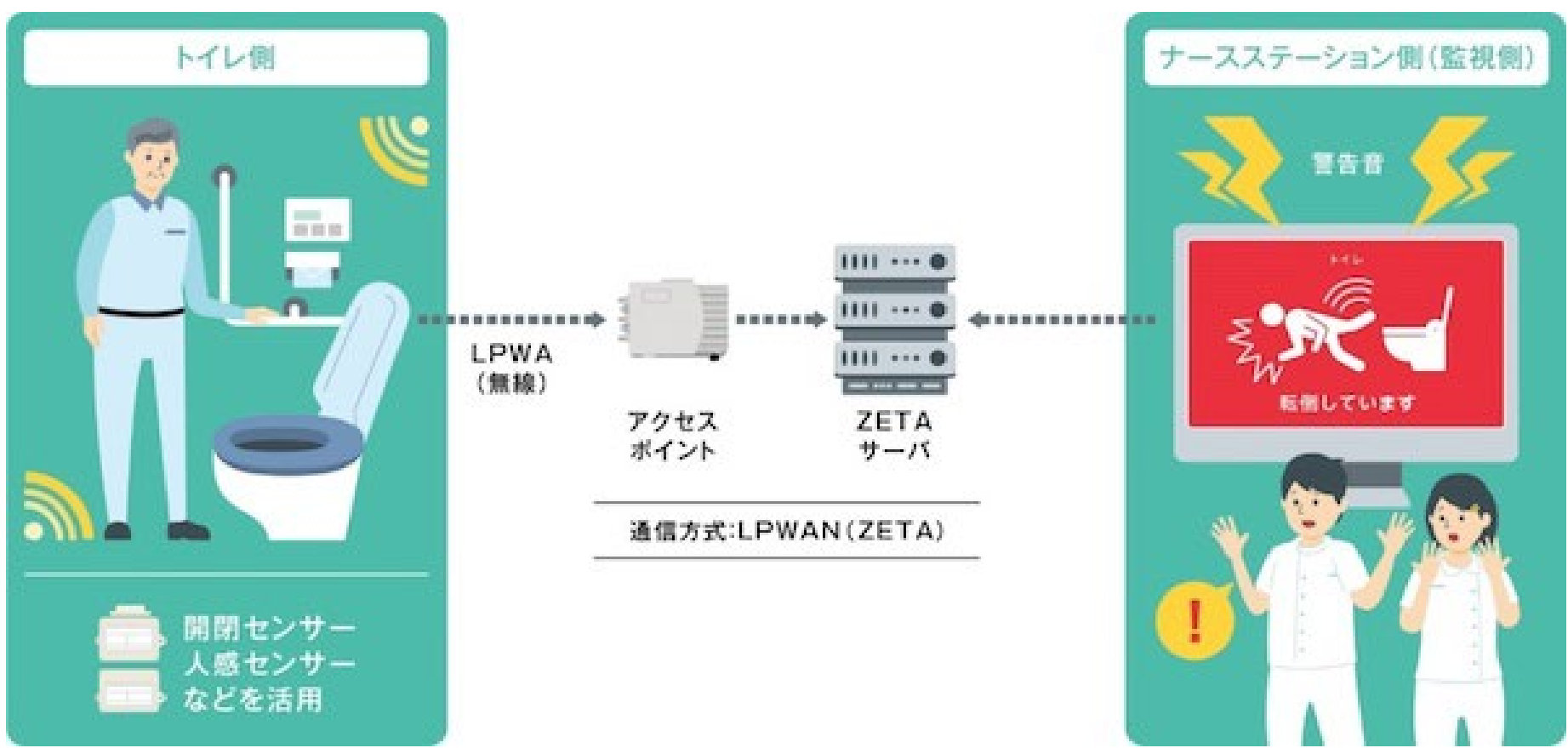


東芝のAI技術を活用した疾病リスク予測サービス
将来の健康状態を見える化し、生活習慣改善を促進

[illegible]

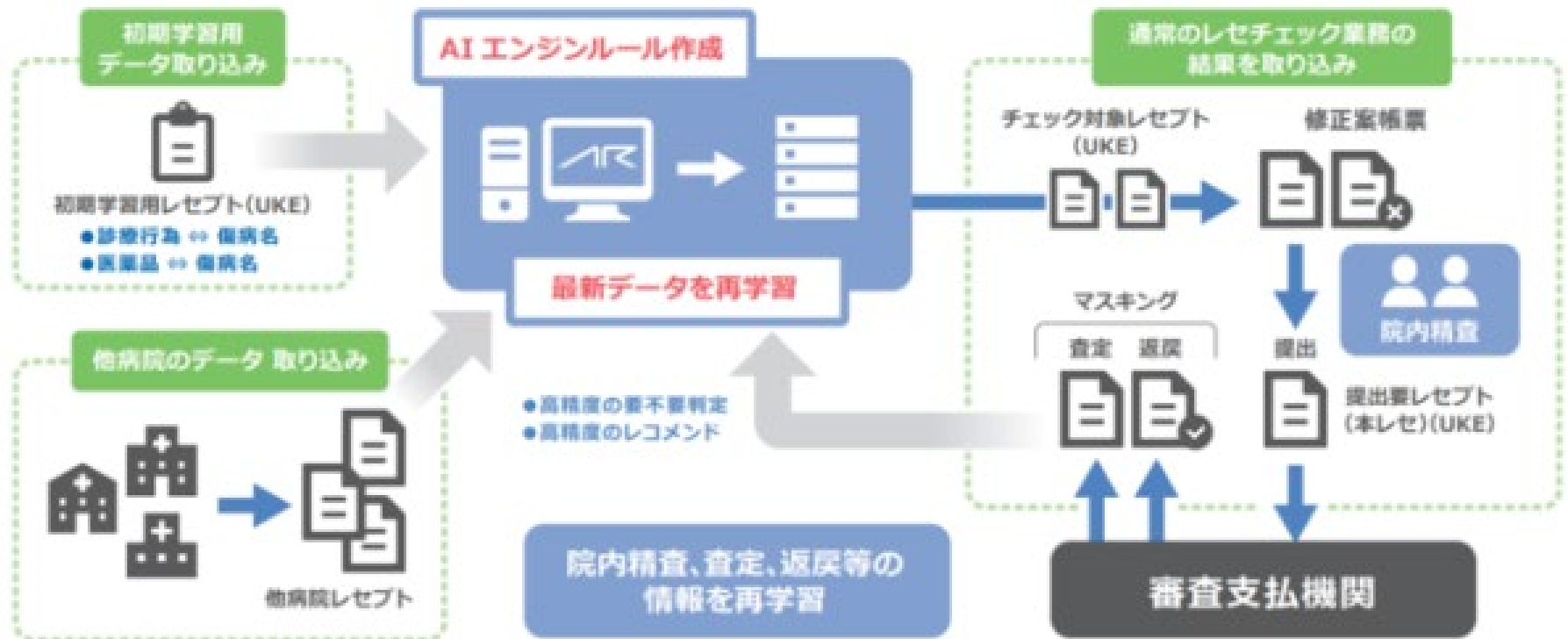
医療業界で事務効率を向上するAIサービス

凸版印刷×ZETA、AIによる病院内の施設見守りサービスを開発



医療業界で事務効率を向上するAIサービス

Medical AILABのレセプトチェックのAIによる精度向上



※レコメンド機能：要修正レセプトに対し、適応傷病名の候補を提示する機能

医療業界で事務効率を向上するAIサービス

プレシジョンのAIを組み込んだ電子カルテと診察データベース

AI診療支援と電子カルテシステムとの連携

診療の質の向上や外来診療の効率化、診療時間の短縮

従来のカルテ作成



問診票を基に
医師・看護師が手入力

AI診療支援 + 電子カルテシステム



待ち時間に患者が手入力した問診を基に
AIが電子カルテの下書きを自動作成

従来の疾患・薬剤情報確認



書籍・文献を使って確認

AI診療支援 + 電子カルテシステム



医学情報データベースで情報を
素早く検索、画面に表示

医療業界で事務効率を向上するAIサービス

マルチモーダルAIによる医療ビッグデータの多角的活用（NEC・理化学研究所・日本医科大学）

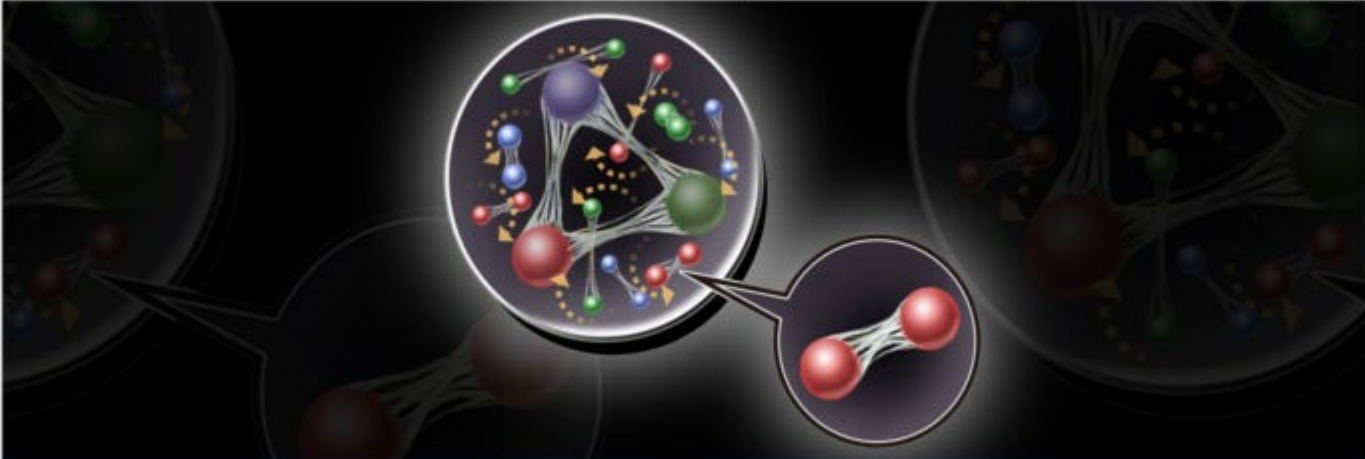
交通アクセス お問い合わせ English Site

理研寄附会 報道関係者の方 理研在籍者・OBの方 小中高生向けコンテンツ

 理化学研究所

   RIKENメルマガ

理研について 研究室紹介 研究成果（プレスリリース） 広報活動 産学連携 採用情報



> 陽子内のグルーオンのスピンの向きを決定

新たな若手研究者育成・支援策の実行について（2023年1月26日）
新しい人事施策の導入について（2022年9月30日）
五神真理事長が「RIKEN's Vision on the 2030 Horizon」を発表（2022年8月17日）

 Top

医療 × データベース × 基礎臨床

研績の概要

実用化

革新的医療シーズ

橋渡し研究

臨床応用

基礎研究

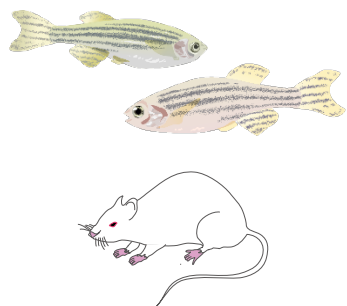
応用研究

非臨床試験

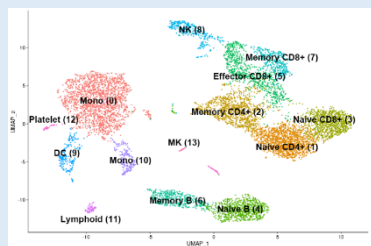
臨床試験



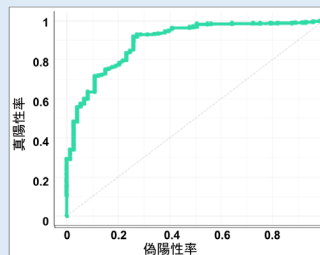
実験動物



次世代シーケンシング



計算機科学

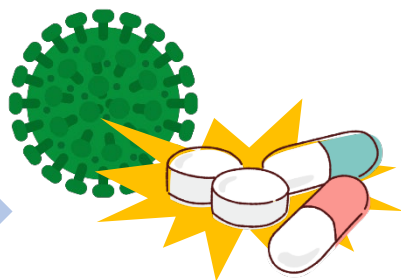


臨床試験



臨床基礎統合解析

適応外の疾患



ドラッグリポジショニング研究

リスク因子の探索



リスク因子探索研究

既存薬の適応拡大を目指した育薬・創薬研究

ドラッグリポジショニング

既存承認薬

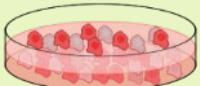
① 生命科学データ解析

医療情報データベース

生命科学データベース

多岐に渡るデータベースを独自に組み合わせて活用

② 基礎研究



病態モデル

③ 臨床研究



多施設共同臨床研究

薬剤性副作用

心筋炎

消化管障害

間質性肺炎

末梢神経障害

腎障害

開発期間の短縮
有効性・安全性の評価

開発コストの削減
失敗リスクの低減

データ解析技術⇒ドラッグリポジショニング研究の核

オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防薬の開発

① データサイエンス(データ駆動型解析)

薬効と作用機序を推定

FDA副作用報告
データベース
(1300万症例)

NIH遺伝子発現
データベース
(3万3千件)

オキサリプラチン

なし (%)	あり (%)	オッズ比 (95% CI)
--------	--------	------------------

29,578/ 6,969,493 (0.4)	1,275/ 23,389 (5.5)	13.53 (12.8-14.3)
----------------------------	------------------------	----------------------

オキサリプラチン誘発末梢神経障害の評価

神経障害リスク上昇

シンバスタチン併用

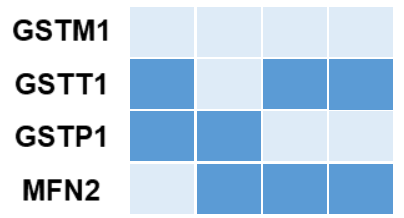
なし (%)	あり (%)	オッズ比 (95% CI)
--------	--------	------------------

1,267/22,967 (5.8)	8/422 (1.9)	0.33 (0.2-0.7)
-----------------------	----------------	-------------------

シンバスタチン併用による
末梢神経障害抑制効果の評価

神経障害を抑制

シンバスタチン
リネキシロン
SU1498
ロサルタン

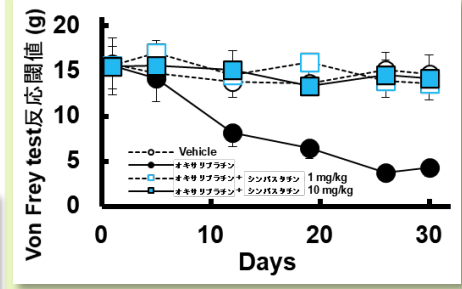
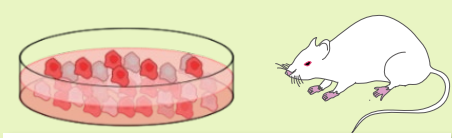


遺伝子発現データベースを
用いた機序推定

作用機序を推定

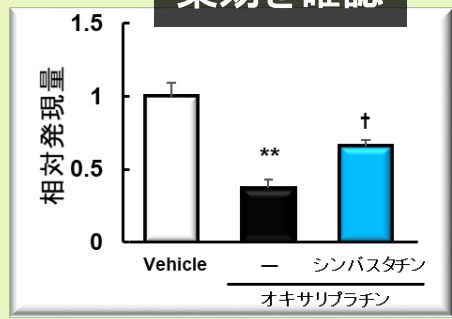
② 基礎研究

薬効と作用機序を評価



痛覚過敏反応の評価 (in vivo)

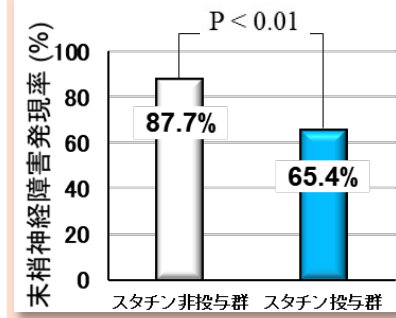
薬効を確認



ラット神経節のGSTM1発現 (in vivo)

作用機序を特定

③ 臨床研究



徳島大学病院での
後方視的観察研究

薬効を確認

AMED 2件
臨床薬理研究振興財団
20 施設

多施設共同研究への展開

シンバスタチンはオキサリプラチン誘発末梢神経障害に
対する予防薬になることが期待される

抗がん剤誘発末梢神経障害に対する予防薬候補

FAERS

(FDA医薬品有害事象データベース)

解析期間: 2007年1月～2017年3月

解析症例数: 7,738,415件

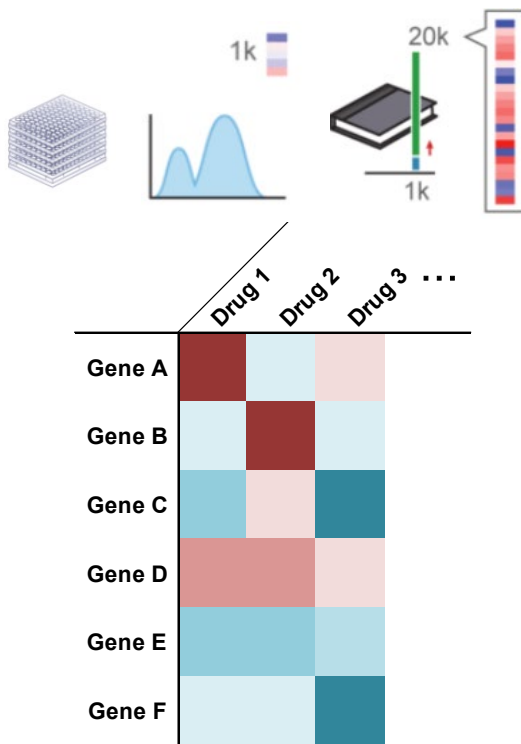
有害事象名定義:

“末梢性ニューロパチー”, “末梢性感覚ニューロパチー”

	オキサリプラチン 以外の薬剤	オキサリプラチン	報告オッズ比 (95% CI)
末梢神経障害 症例	0.43% (29,578 / 6,969,493)	5.45% (1,275 / 23,389)	13.53 (12.77 - 14.33)

予防薬候補	予防薬なし (%)	予防薬あり (%)	オッズ	p
アロプリノール	1,271/23,192 (5.48)	4/197 (2.03)	0.36	0.03
ビソプロロール	1,273/23,234 (5.48)	2/155 (1.29)	0.23	0.02
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
ラミプリル	1,272/23,170 (5.48)	3/219 (1.37)	0.24	<0.01
シンバスタチン	1,267/22,967 (5.84)	8/422 (1.90)	0.33	<0.01

創薬科学ビッグデータによる予防薬の抽出



解析可能なデータ

細胞	77
薬物・化合物	16,000
遺伝子	20,000

神経障害の軽減に 関与する遺伝子

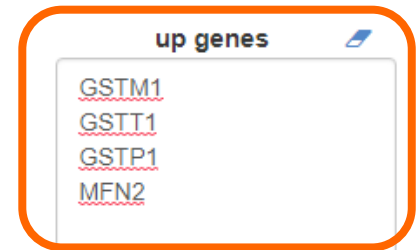
GSTM1
GSTT1
GSTP1
MFN2

神経障害の増大に 関与する遺伝子

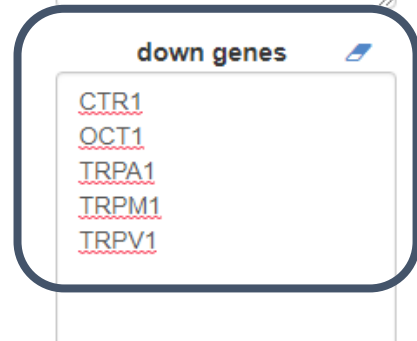
CTR1
OCT1
TRPA1
TRPM1
TRPV1



亢進



抑制



抽出された遺伝子をLINCSに入力し、末梢神経障害の予防薬を探索

創薬科学ビッグデータによる予防薬の抽出

候補化合物・既存承認薬

Perturbation	Rank	Overlap ?
LY 344864 hydrochloride	1	0.4286
PAC 1	2	0.2857
BX-795	3	0.2857
BRD-K04546108	4	0.2857
olaparib	5	0.2857

病態の入力遺伝子と各化合物・既存承認薬による遺伝子発現変動の一致スコア

神経障害に
関与する
遺伝子

Overlap

薬剤が
引き起こす
遺伝子変動

既存薬



23種類

オラパリブ
プラシノスタット
既存承認薬A
イソクスプリン塩酸塩
既存承認薬B
ロサルタン
リメキシロン
シンバスタチン
アナグレリド塩酸塩
チクロピジン塩酸塩
ブロムヘキシシン塩酸塩

ラベタロール塩酸塩
トリミプラミンマレイン酸塩
エトドラク
ブロモクリプチンメシル酸塩
既存承認薬C
ナブメトン
ジヒドロエルゴクリスチン
トレキンシン塩酸塩
イプラトロピウム臭化物
ギンゲロール
酢酸グアナベンズ

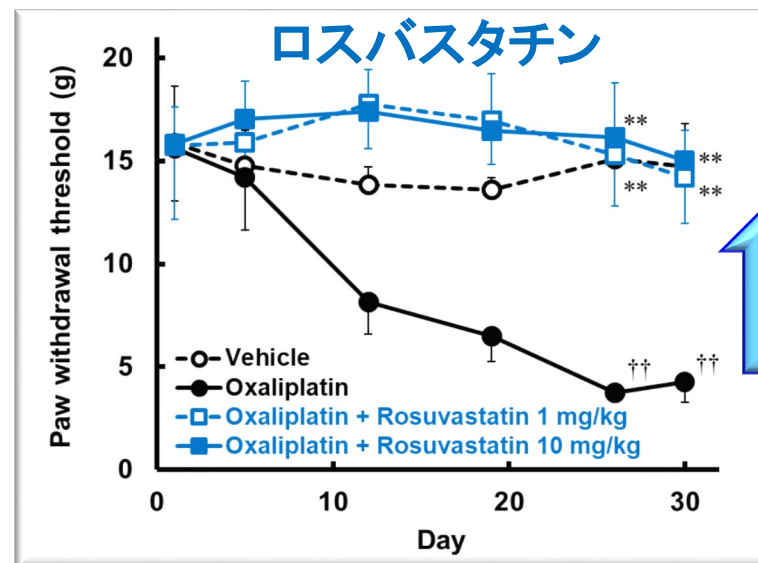
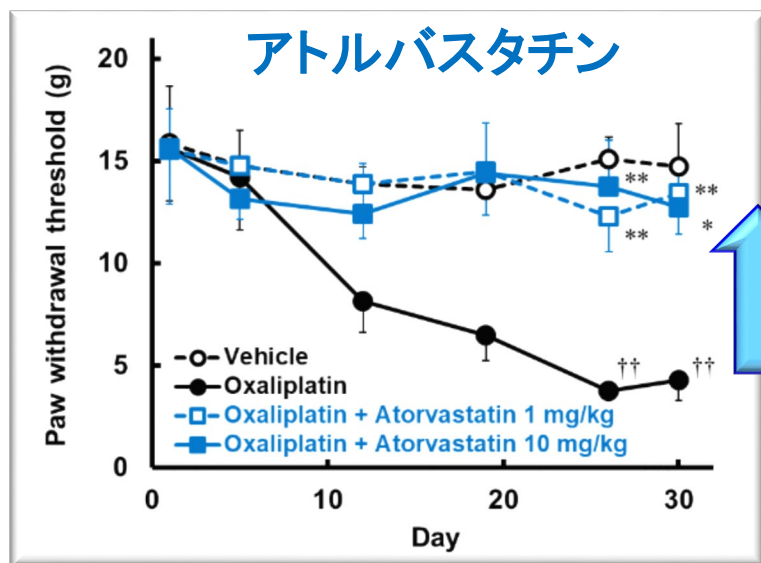
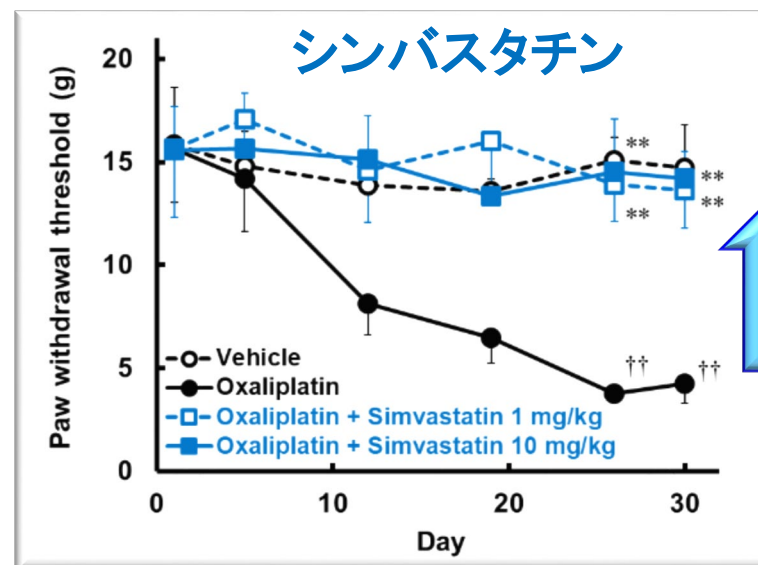
末梢神経障害モデルラットを用いた有効性評価

von Frey test: 痛み・しびれの評価



九州大学
川尻 雄大先生

ラットの後肢裏に
様々な強度のフィラメントを押し当て、
逃避反応を起こすフィラメント強度を
反応閾値 Paw withdrawal threshold (g)
として評価する。

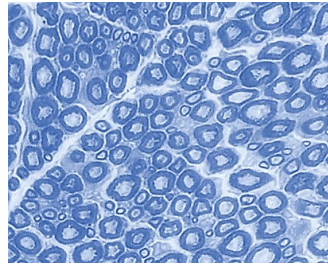


n=5~6 †† $p < 0.01$ vs Vehicle, ** $p < 0.01$ vs Oxaliplatin

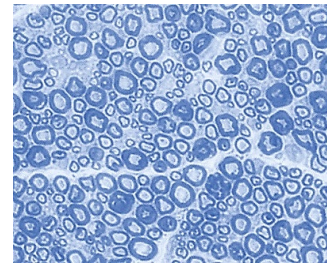
スタチンは末梢神経障害モデルにおける末梢神経障害を抑制する

神経軸索の変性に対するスタチン系薬剤の効果

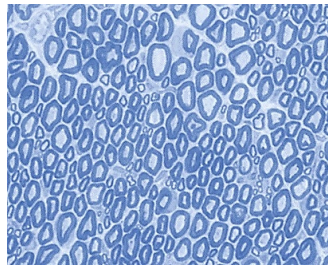
Vehicle



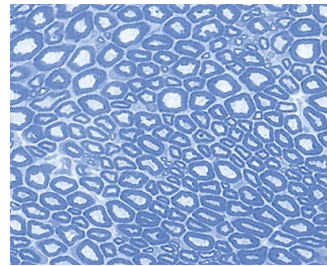
Oxaliplatin



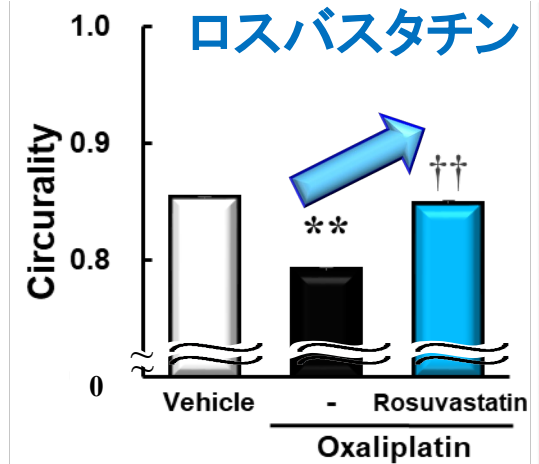
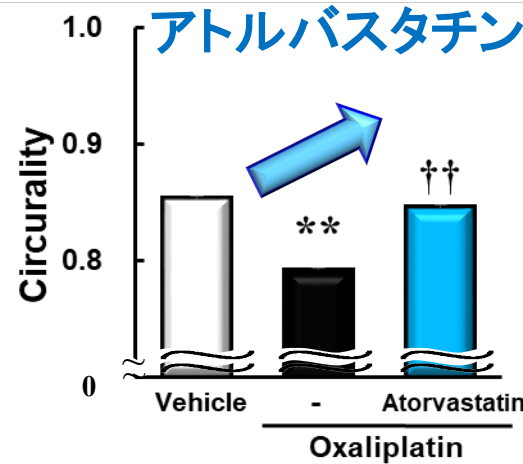
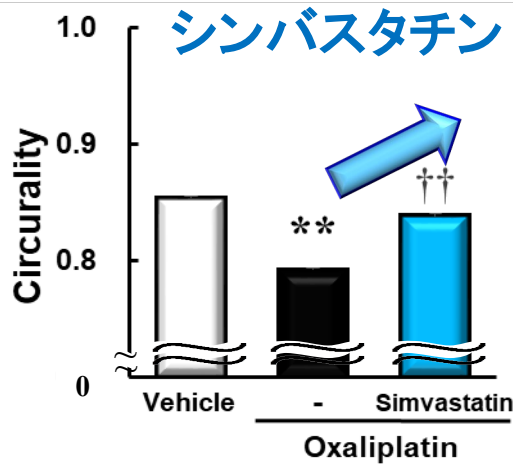
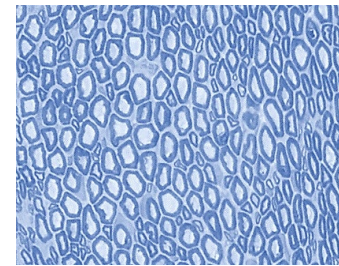
Oxaliplatin + Simvastatin



Oxaliplatin + Atorvastatin



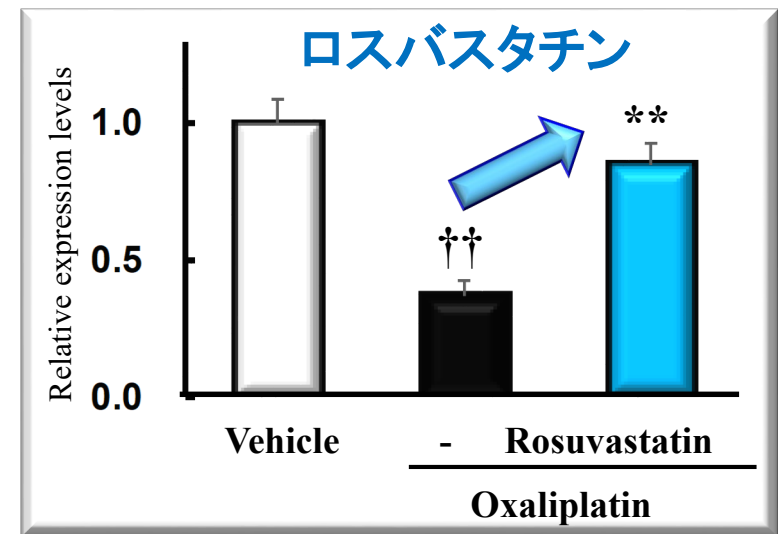
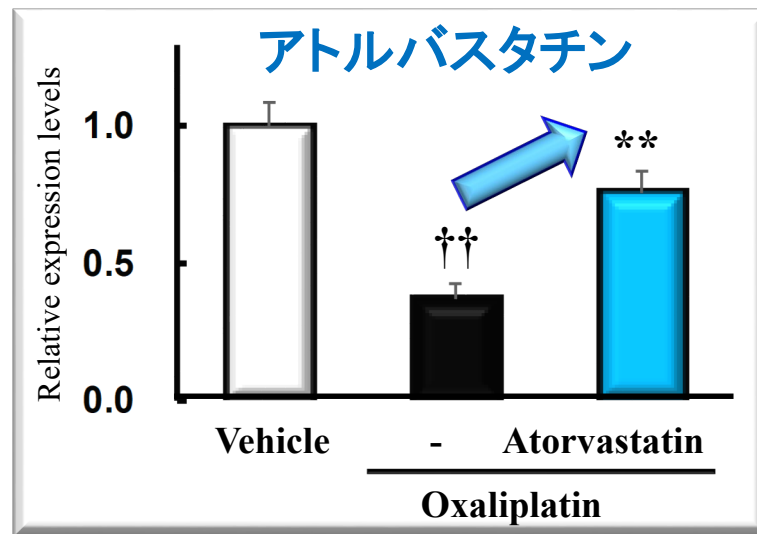
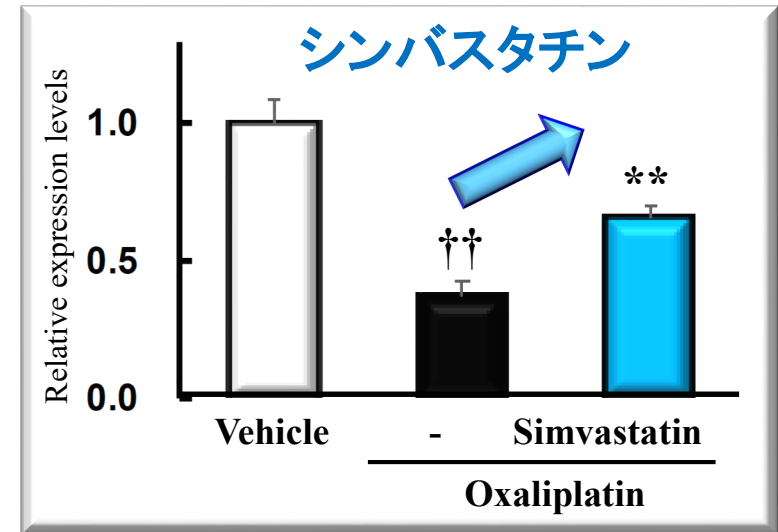
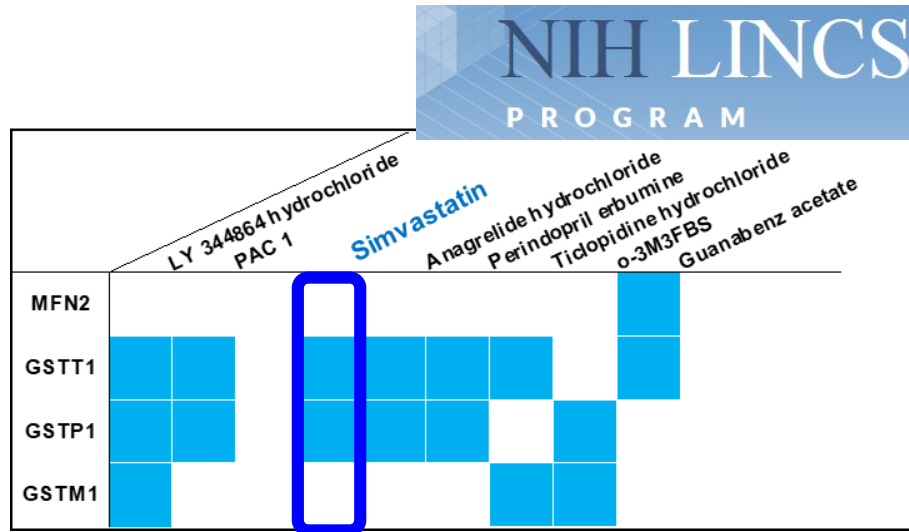
Oxaliplatin + Rosuvastatin



** $p < 0.01$ vs Vehicle, †† $p < 0.01$ vs Oxaliplatin alone

スタチンはオキサリプラチンによる神経軸索の変性を抑制する

ラット脊髄後根神経節におけるGSTM1 mRNA発現量の評価

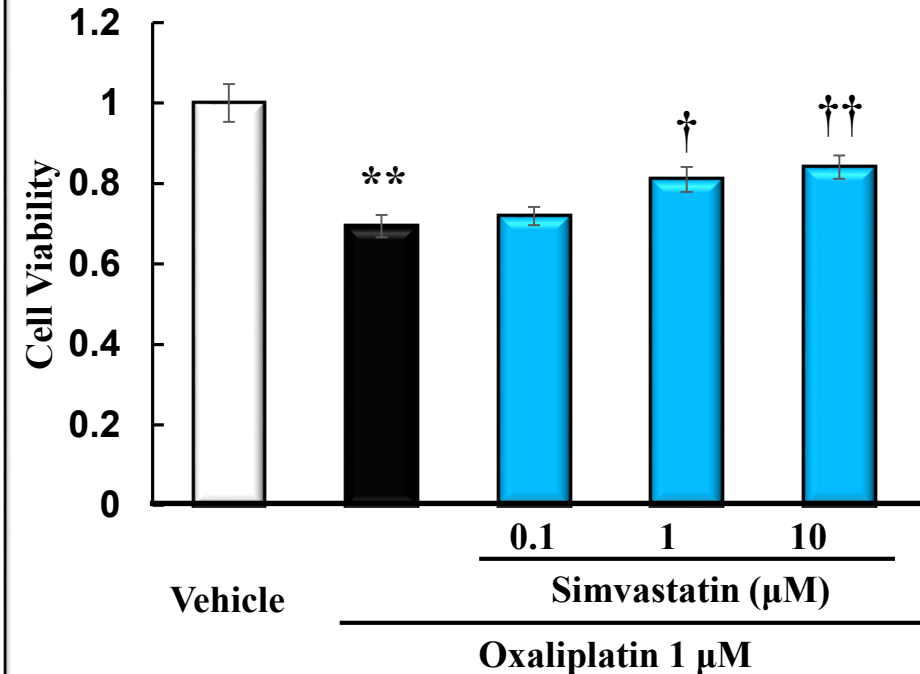


n = 9~10 †† p < 0.01 vs Vehicle, ** p < 0.01 vs Oxaliplatin

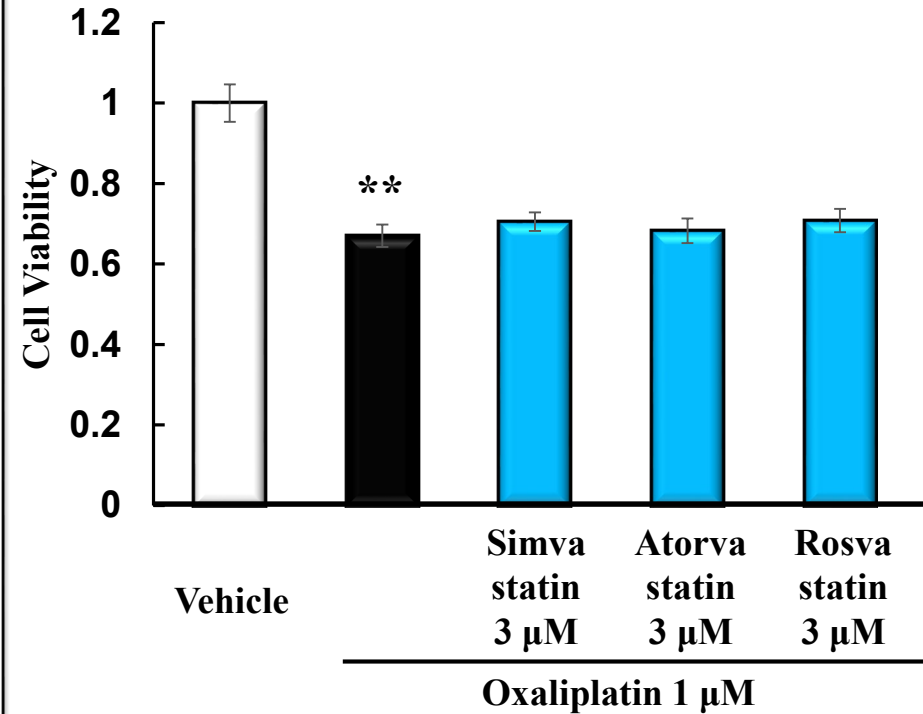
スタチンはオキサリプラチンによるGSTM1 mRNA発現低下を抑制する

PC12神経細胞を用いたGSTM1ノックダウン実験

GSTM1 siRNA処置前



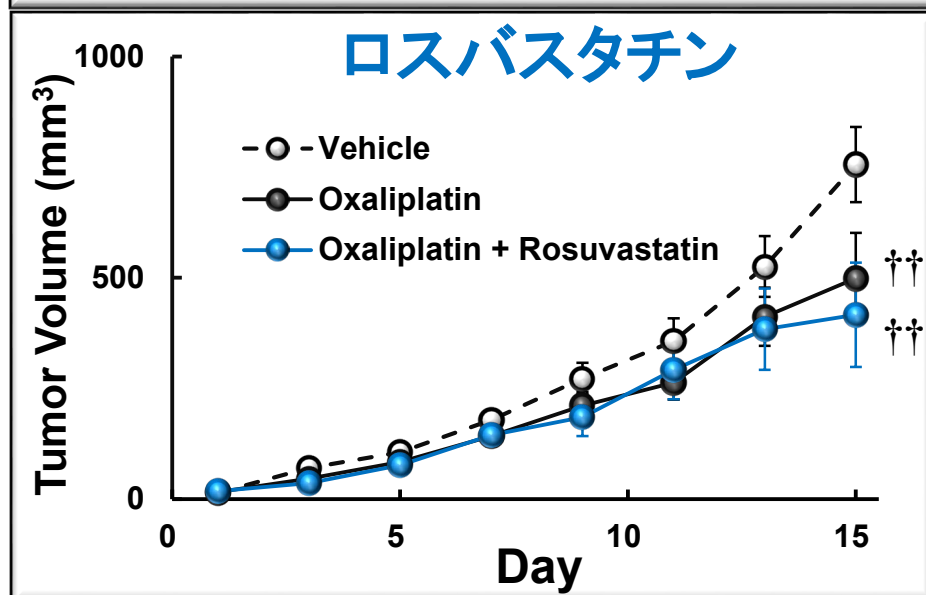
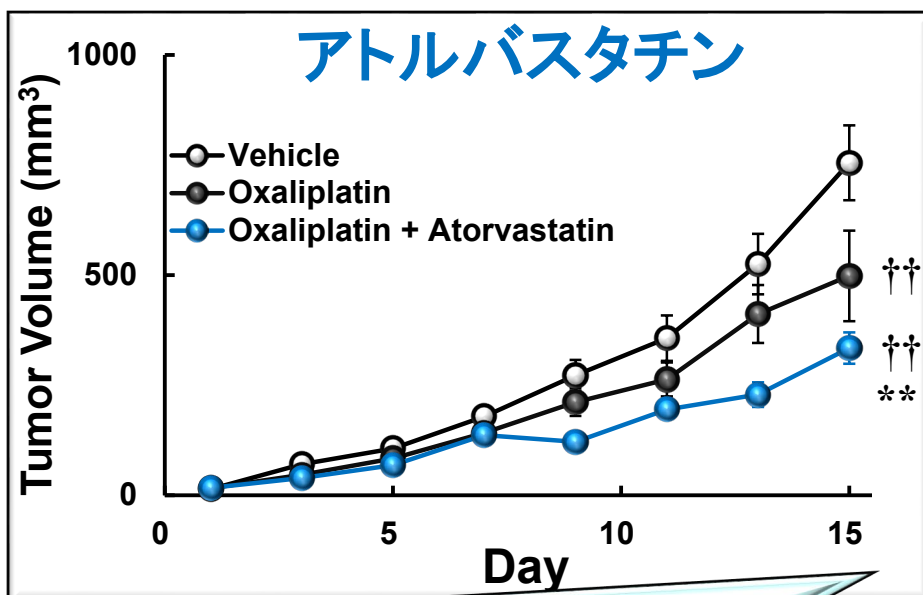
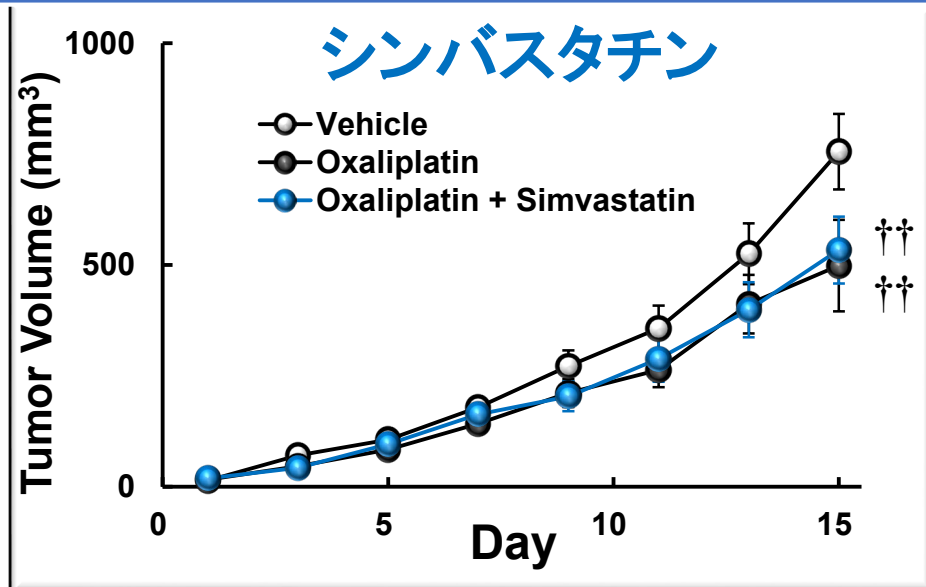
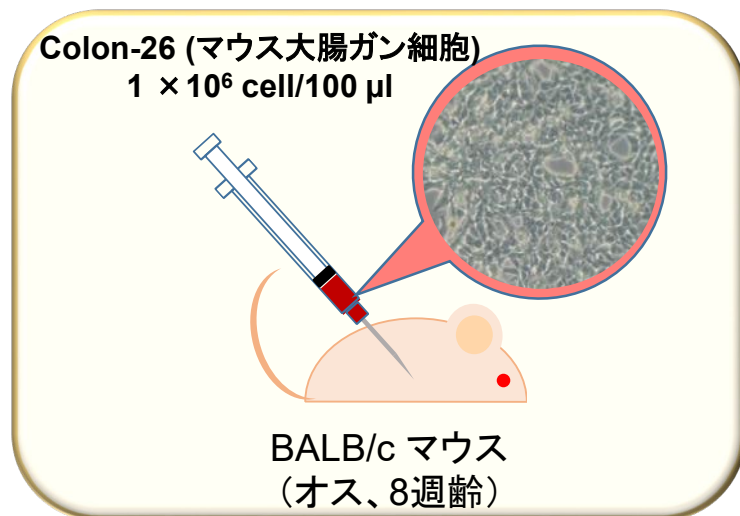
GSTM1 siRNA処置後



n = 8~16 †† $p < 0.01$ vs Vehicle, † $p < 0.05$ vs Oxaliplatin, †† $p < 0.01$ vs Oxaliplatin

GSTM1のノックダウンはスタチンによる神経細胞保護効果を消失させる

オキサリプラチンの抗腫瘍効果にスタチン系薬剤が及ぼす影響



スタチンはオキサリプラチンによる抗腫瘍効果を減弱しない。

患者組み入れフローチャート

徳島大学病院で
オキサリプラチン投与患者
n = 392

除外患者 (n = 115)

48: 1サイクル以下で
治療を中止
42: 臨床試験に参加
15: 末梢神経障害の既往
10: オキサリプラチン
投与歴あり

組み入れ患者
n = 277

スタチン系
薬非投与群
n = 251

スタチン系
薬投与群
n = 26

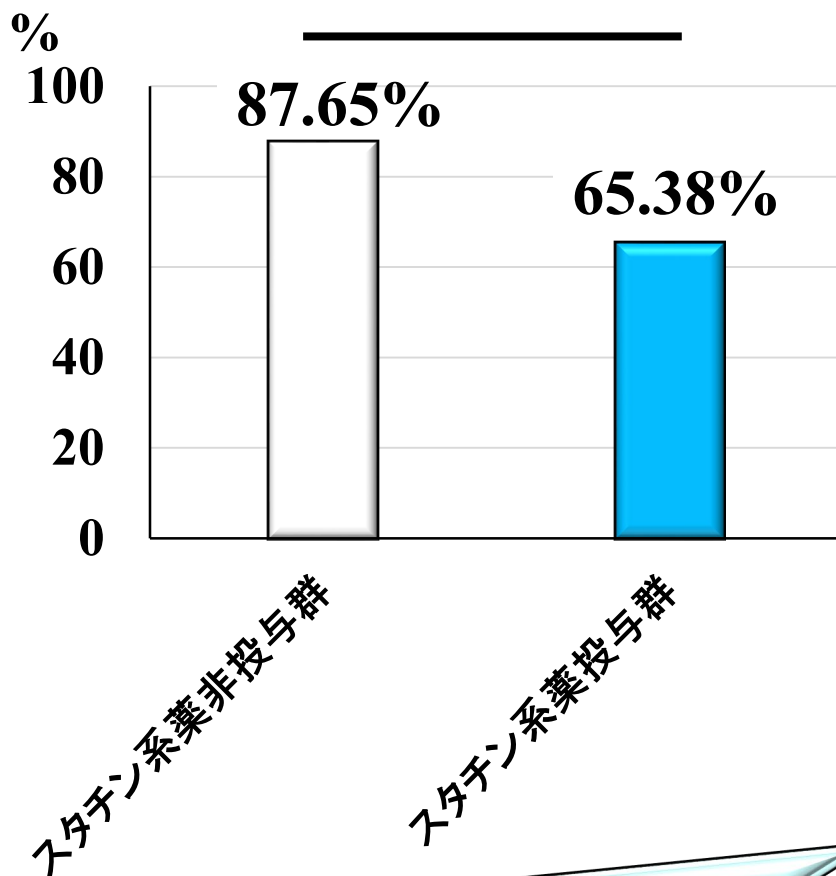
		スタチン系薬 非投与群 (n = 216)	スタチン系薬 投与群 (n = 21)	p
年齢 中央値(範囲)		66 (56-71)	70 (63-74)	0.091 ^{a)}
性別 (%)	男性	127 (58.8)	12 (57.1)	1.00 ^{b)}
	女性	89 (41.2)	9 (42.9)	
がん種 (%)	大腸がん	118 (54.6)	10 (47.6)	0.700 ^{b)}
	胃がん	42 (19.4)	3 (14.3)	
	食道がん	3 (1.4)	0 (0)	
	膵がん	27 (12.5)	5 (23.8)	
	子宮頸・体がん	2 (0.9)	0 (0)	
	卵巣がん	11 (5.1)	2 (9.5)	
ステージ	I	2 (0.9)	0 (0)	0.354 ^{b)}
	II	9 (4.2)	2 (9.5)	
	III	34 (15.7)	6 (28.6)	
	IV	78 (36.1)	6 (28.6)	

a) Mann-Whitney U test, b) Fisher's exact test

オキサリプラチン末梢神経障害の発現頻度

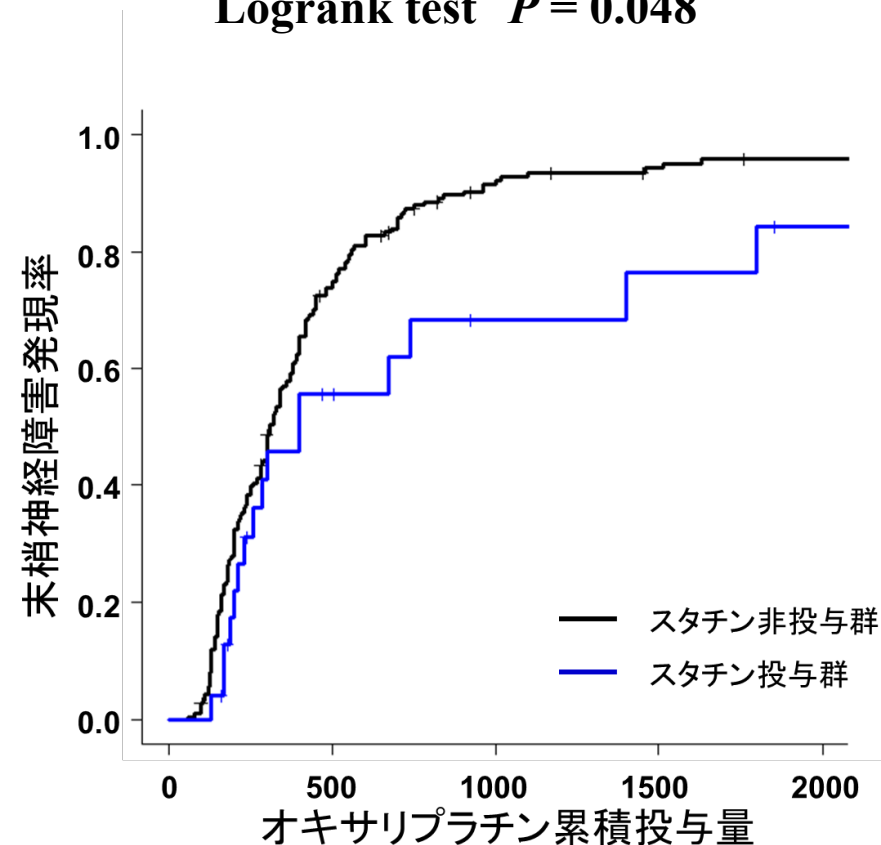
オッズ比 = 0.313

$P = 0.0119$



ハザード比 0.609 (0.373-0.995)

Logrank test $P = 0.048$



スタチンの投与はオキサリプラチンによる
末梢神経障害の発現頻度上昇を抑制する。

多施設共同研究への展開



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

公益財団法人 臨床薬理研究振興財団

Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology

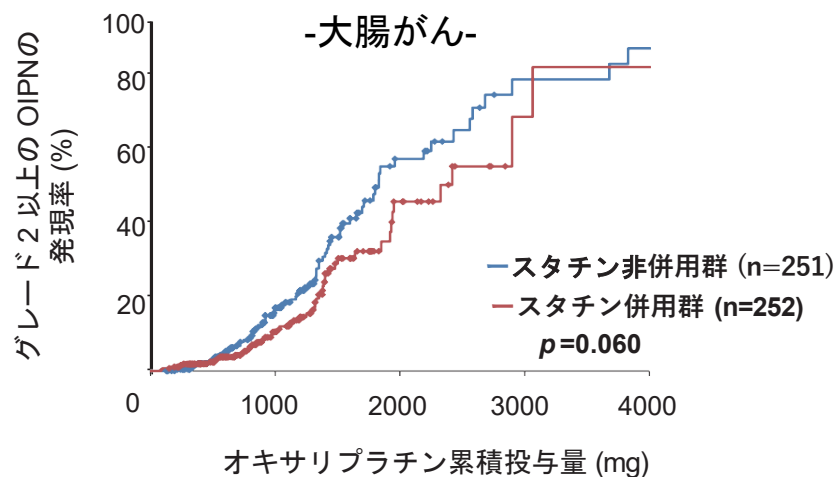
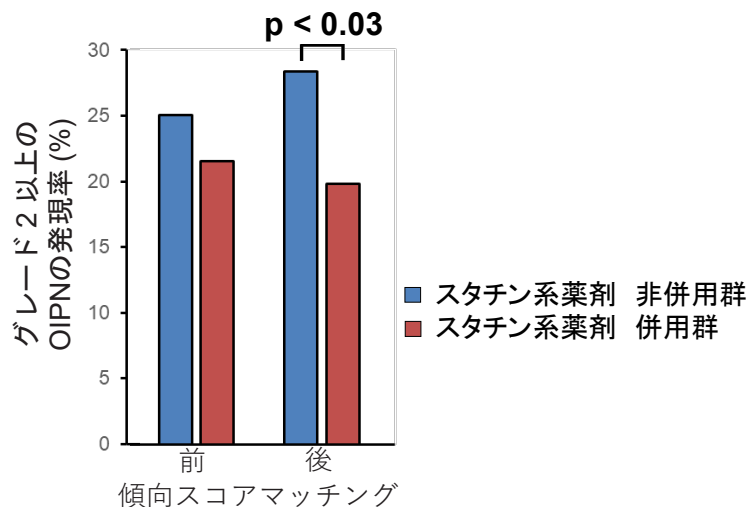
20施設、50名以上の研究者

2500症例超

デジタル化ツールを活用⇒



データ管理、進捗状況の把握、品質管理などの効率的に実施



オキサリプラチン治療中の大腸がん患者において、
スタチンは末梢神経障害を有意に抑制

生体分子ネットワーク解析



名古屋大学
生命情報講座
山西芳裕教授



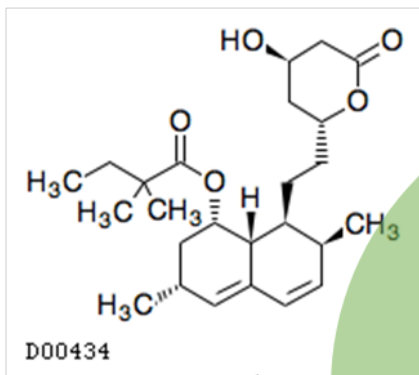
九州工業大学
物理情報工学研究系
飯田緑准教授

文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B) 2020年度~2022年度
シナジー創薬学: 情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計

シナジー創薬学



末梢神経障害



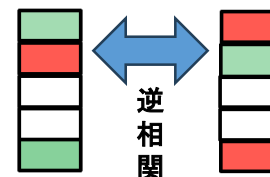
スタチン系 (Statin)

・ シンバスタチン

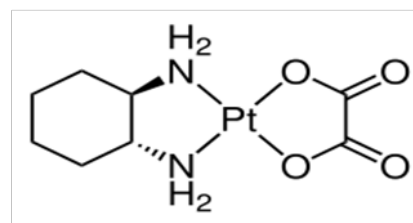
- ・ プラバスタチン
- ・ フルバスタチン
- ・ アトルバスタチン
- ・ ピタバスタチン
- ・ ロスバスタチン

末梢神経
障害

スタチン系



末梢神経障害モジュールと
末梢神経障害を副作用に持つ薬剤、
スタチン系の三つのモジュール
の重複を解析



末梢神経障害を 副作用に持つ薬剤

・ オキサリプラチン

- ・ パクリタキセル
- ・ ビンクリスチン
- ・ ボルテゾミブ など

生体分子ネットワーク解析

ネットワークに基づく末梢神経障害－オキサリプラチン－スタチン系薬剤の 位置関係・距離の計算

PPIの構築

*PPI: Protein-protein interaction
(タンパク質間相互作用)

ネットワークに基づく 疾患と薬剤の関係性

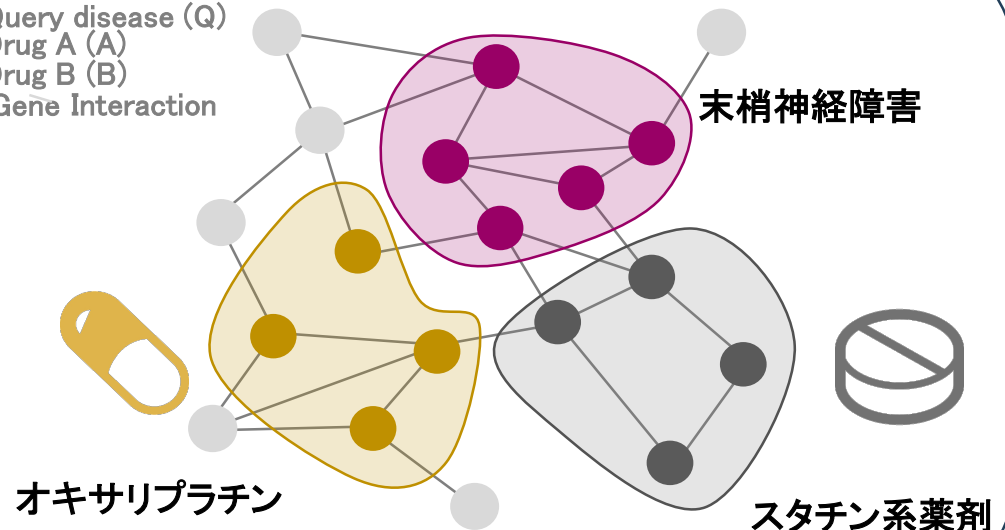
ネットワーク伝播

遺伝子発現量の相関に 基づく疾患と薬剤の関係性

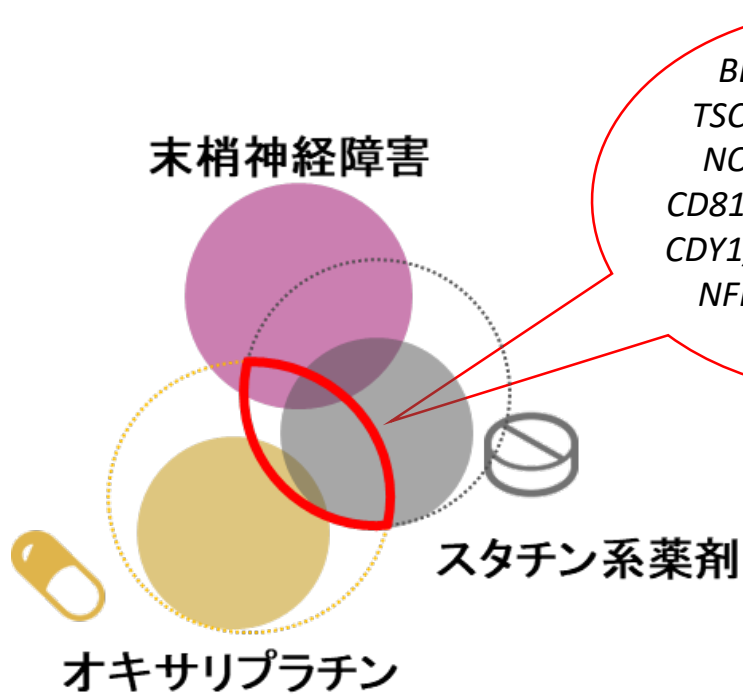
疾患原因遺伝子と 薬剤関連遺伝子 のPPIへのマッピング

- ・疾患関連遺伝子データ [末梢神経障害(62遺伝子)]
- ・タンパク質相互作用データ [18570個のタンパク質間の437922個の相互作用]
HuRI: 酵母ツーハイブリッドデータベース (Luck et al., 2020)
CORUM: タンパク質複合体データベースデータ (Giurgiu et al., 2019)
PhosphositePlus: キナーゼ-基質ペアデータベース (Hornbeck et al., 2012)
KEGG Rpair: 代謝酵素データベース (Shimizu et al., 2008)
Signalink v.2.0: シグナル伝達データベース (Fazekas et al., 2013)
InnateDB: 自然免疫応答データベース (Breuer et al., 2013)
Instruct: 3D構造タンパク質間相互作用データベース (Meyer et al., 2013)
- ・薬剤特異的な遺伝子発現データ
[5薬物(シンバスタチン, アトルバスタチン, ロバスタチン, プラバスタチン, オキサリプラチン)]

- Query disease (Q)
- Drug A (A)
- Drug B (B)
- Gene Interaction



スタチン系薬剤の隣接遺伝子は神経変性経路に関連



*BLK,DUSP7,EPHB6,
TSC22D1,DUSP1,ESR1,
NOTCH1,CDK1,CDK5,
CD81,MAP2K3,APP,DDR2,
CDY1,ACTB,CSNK1E,EGFR,
NFIC,CFTR,HNRNPA1**
が隣接

*スタチン系薬剤4つに関連する遺伝子の隣接遺伝子と
オキサリプラチンに関連する遺伝子の隣接遺伝子の重複遺伝子

drug_A	drugB	末梢神経障害と drug_Aの距離*	末梢神経障害と drug_Bの距離*	DrugAと DrugBの距離*
oxaliplatin	Rosuvastatin	0.354	1.11	0.02
oxaliplatin	Simvastatin	0.354	-0.65	-0.03
oxaliplatin	Pravastatin	0.354	-3.80	-0.06
oxaliplatin	Atorvastatin	0.354	-2.09	-0.07

*負の値になればなるほど、距離が近い

Term	Overlap	P.value	Adjusted. P.value	Odds.Ratio	Combined. Score	Genes
MAPK signaling pathway	4/294	0.000	0.012	17.0	146.0	<i>MAP2K3;DUSP1;EGFR; DUSP7</i>
Thyroid hormone signaling pathway	3/121	0.000	0.012	29.7	249.0	<i>NOTCH1;ESR1;ACTB</i>
Breast cancer	3/147	0.000	0.014	24.3	189.9	<i>NOTCH1;ESR1;EGFR</i>
Proteoglycans in cancer	3/205	0.001	0.017	17.3	118.3	<i>ESR1;ACTB;EGFR</i>
Pathways of neurodegeneration	4/475	0.001	0.017	10.4	70.3	<i>MAP2K3;APP;CDK5; CSNK1E</i>

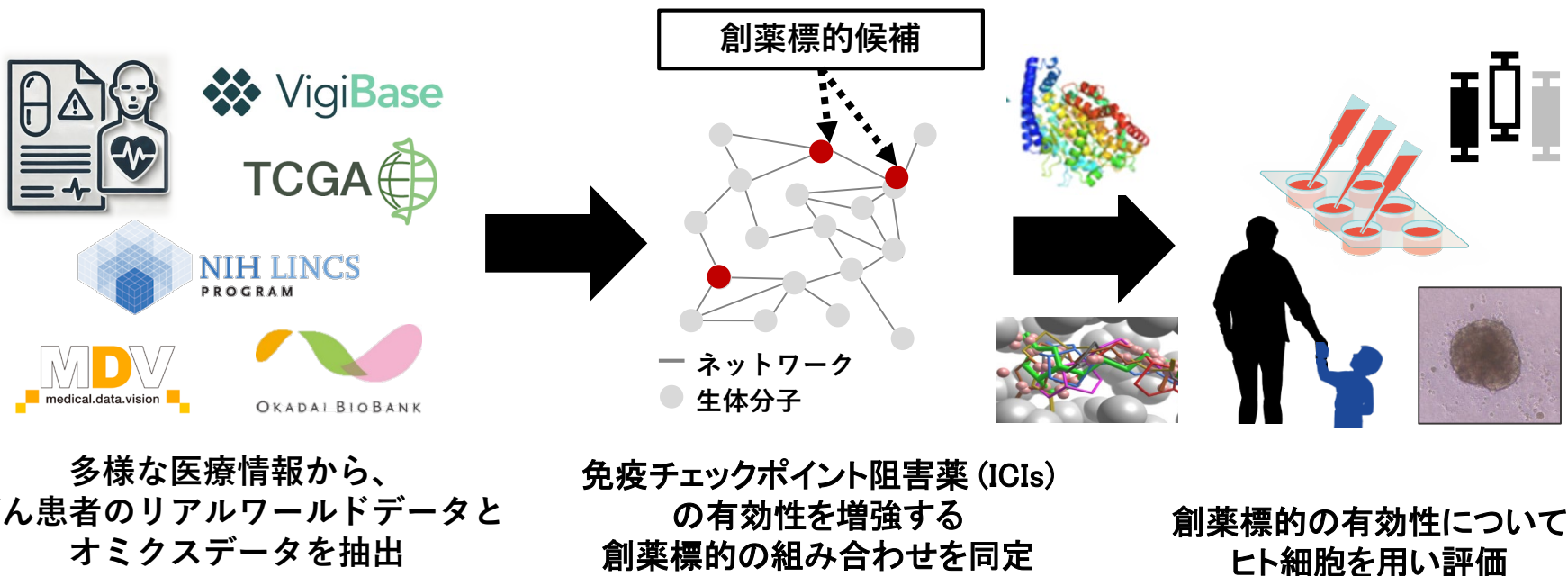
医療情報と分子ネットワーク解析による がん免疫療法の標的創出アプローチ

AMED 令和7年度 創薬基盤推進研究事業

3-1 医療情報に基づく創薬標的の創出研究

ヒアリング資料

到達目標: 多様な医療情報から創薬標的の組み合わせを同定する

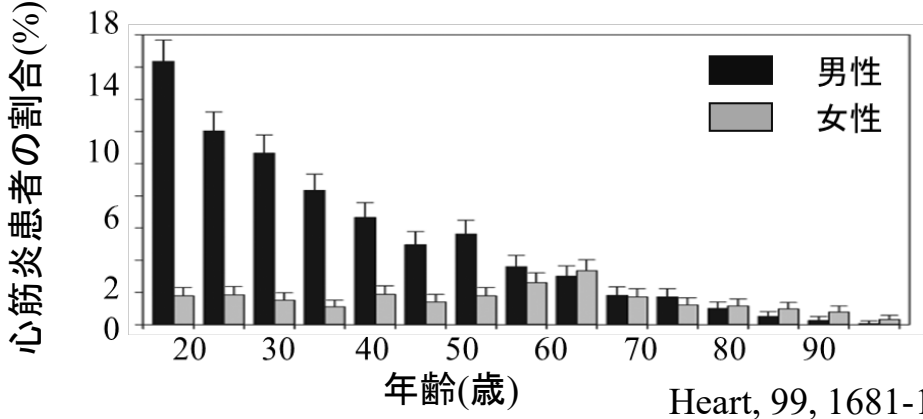


多様な医療情報を活用し、ICIsの有効性を増強する
創薬標的の組み合わせの同定を目指す

医療 × データベース × バイオインフォ

免疫チェックポイント阻害剤誘発心筋炎のリスク因子

<先行研究>

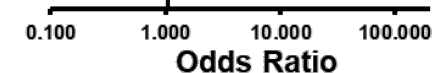


感染症などの病態による心筋炎は女性や高齢者では少ない

Heart, 99, 1681-1684 (2013).

<免疫チェックポイント阻害剤使用患者>

心筋炎/全件数			オッズ比 (95%CI)	p
性別	男性	68/7977	13.68 (10.60-17.66)	<0.001
	女性	34/4798	25.37 (17.81-36.14)	
年齢	75歳未満	79/10654	15.76 (12.49-19.88)	<0.001
	75歳以上	26/2442	112.51 (66.71-189.77)	



JN JAMA Oncology

Zamami Y*, et al.
JAMA Oncology, 2019

免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎では、女性や高齢者がリスク因子となる

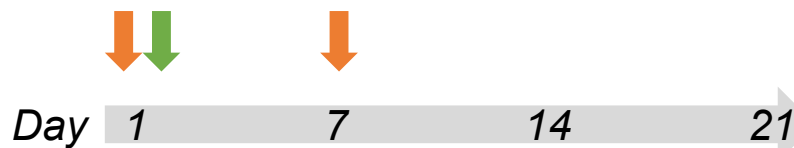
免疫チェックポイント阻害剤誘発心筋炎の実験モデル作製



免疫チェックポイント阻害薬標的遺伝子
ノックアウトマウス

心筋炎抑制効果の評価

実験スケジュール



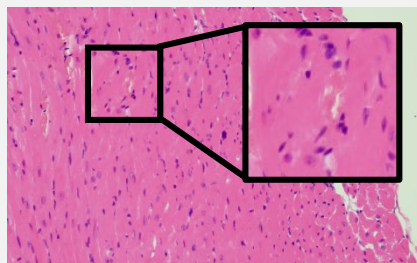
↓ ミオシンペプチド
(0.05 mg, s.c.)

↓ 百日咳毒素
(500 ng, i.p.)

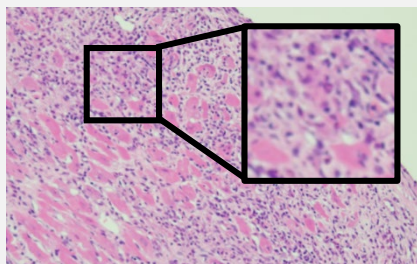
免疫機序の解明

炎症の評価

対象群

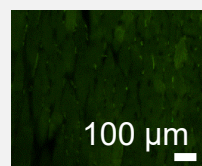


モデル
マウス

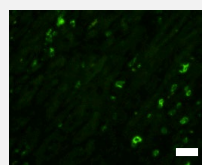


炎症細胞浸潤を抑制

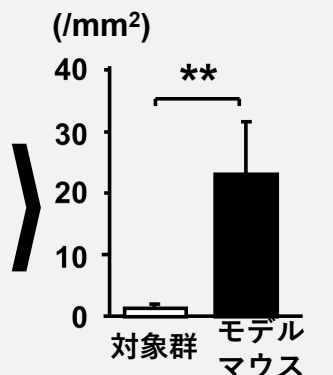
T細胞関与の評価



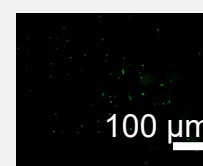
対象群



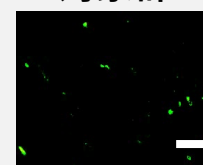
モデル
マウス



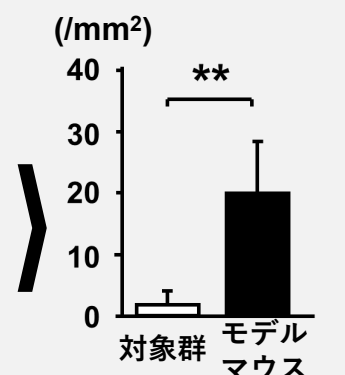
CD4陽性T細胞浸潤



対象群



モデル
マウス



CD8陽性T細胞浸潤

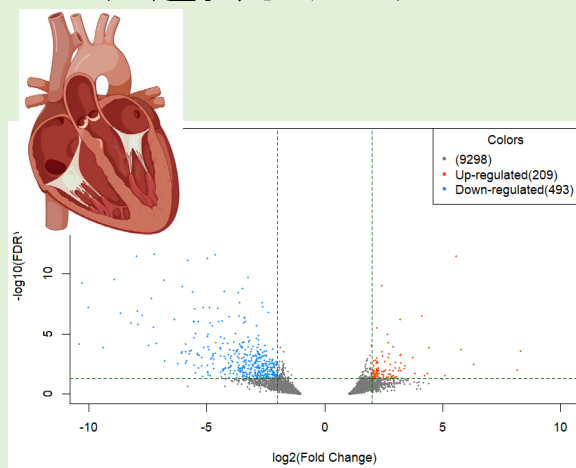
T細胞浸潤を抑制

ノックアウトマウスにミオシンペプチドを投与することで、ヒトと同様に炎症細胞やCD4/8陽性T細胞の浸潤が顕著な病態モデルを作製した。

ICIs 誘発心筋炎関連遺伝子群を制御する薬剤を探索



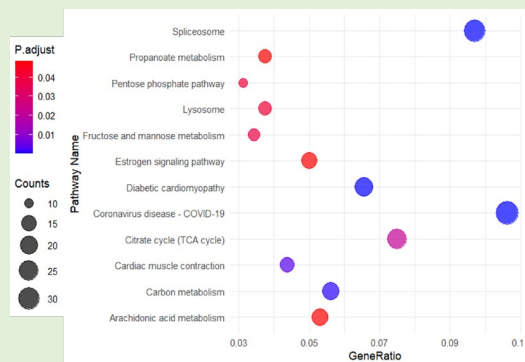
公共遺伝子データベース



GEO上のRNA-Seqデータを
統合・再解析



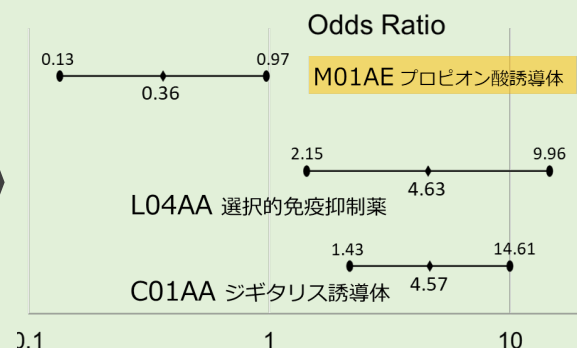
パスイデデータベース



KEGG Pathwayを基に遺伝
子群を制御する薬剤を探索



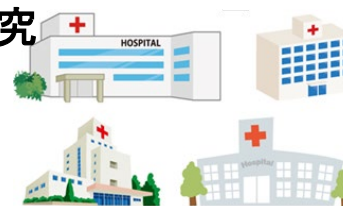
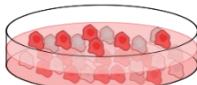
有害事象自発報告 データベース



VigiBase を使って薬剤と心
筋炎の発症の関連を推定

基礎研究

臨床研究



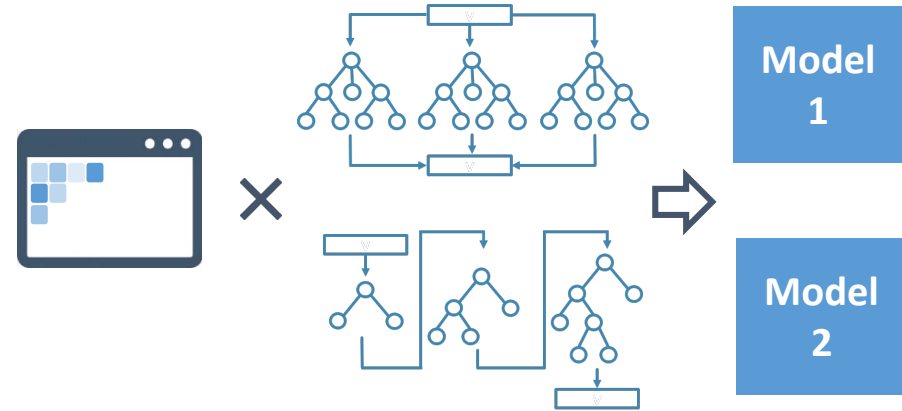
遺伝子データベース解析を基にした薬理学的アプローチによって
抽出した薬剤の臨床応用を目指す

免疫チェックポイント阻害剤誘発心筋炎予測モデル

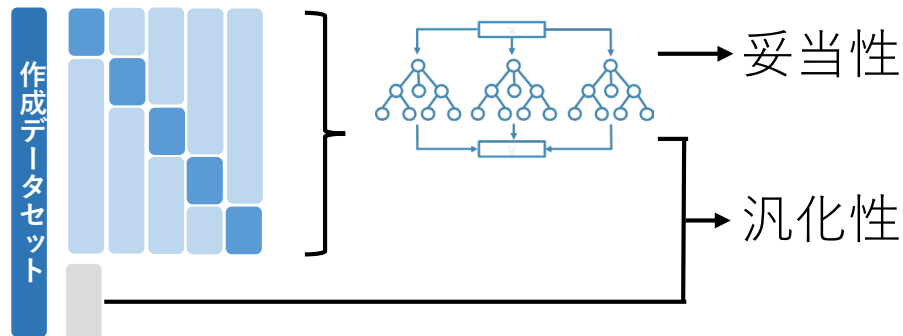
① データセット作成



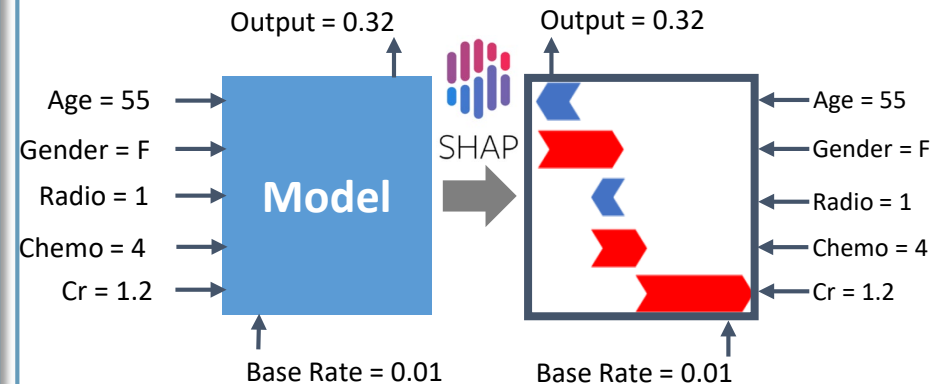
② 予測モデル構築



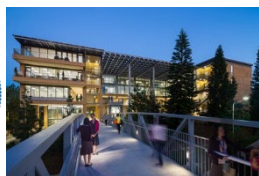
③ 予測モデル評価・比較



④ 予測モデル解釈



リスク因子探索研究のグローバル展開



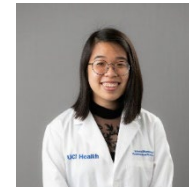
カリフォルニア大学アーバイン校
University of California, Irvine
と共同研究



Pranav M. Patel, MD



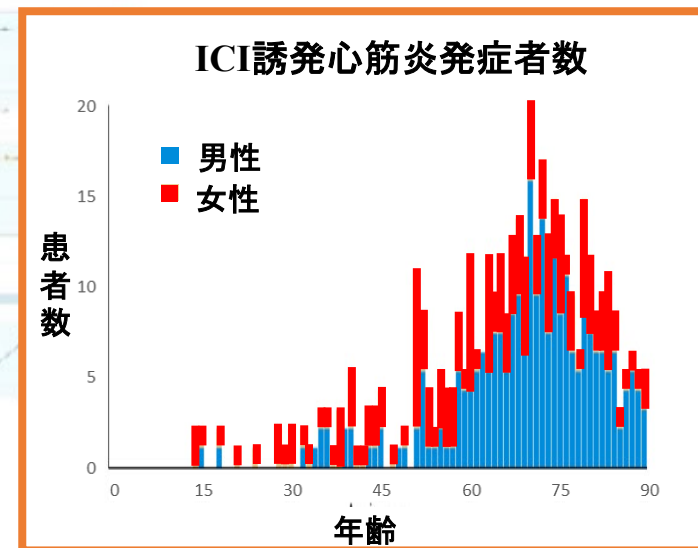
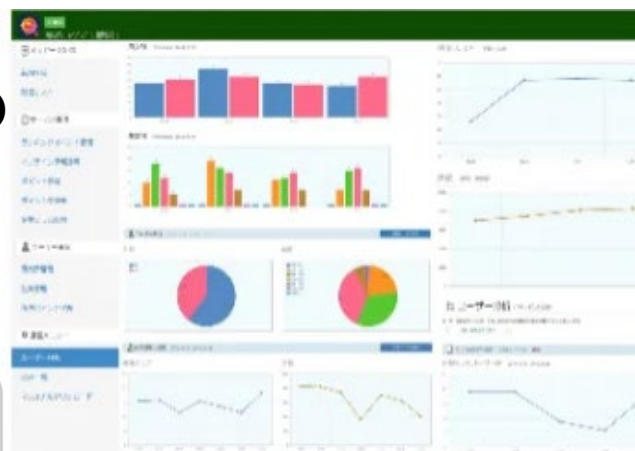
Aya F. Ozaki, PhD



Julie Nguyen, PhD



TriNetX database (USA)
2億5000万症例



獲得助成金

科研費国際共同研究加速基金(海外連携研究)
両備システムズ医学研究留学基金
臨床薬理研究振興財団研究奨励金
公益財団法人両備檉園記念財団 研究助成金

国際共著論文

Int J Cancer. 2023.

Cardio-Oncology. 2024.

医療情報を活用した免疫療法誘発心筋炎予測デバイスの日米共同開発

副作用予測モデルの臨床応用

