



丸文研究
奨励賞
受賞者

清水 秀幸

東京医科歯科大学 M&Dデータ科学センター AIシステム医科学分野 教授

がんの個別化医療などを目指した 人工知能システムの高度化

バイオの情報科学で未来の医療を創る

研究の背景

本邦では2人に1人が生涯のうちにがん
に罹患し、3人に1人はがんで亡くなっている。がんは日本や先進国の死因のトップであり、その制圧は喫急の課題である。がん治療が難しいのは、一口に「がん」といっても極めて多様な病態が複雑に入り組んでいる点にある。現在の医療においては、がん種やステージによってほぼ画一的な治療が行われており、患者ごとのがんの特性に合わせた治療ができていないと言え難い。例えばTNM分類やステージ分類は、そこに区画化される患者における平均的な予後を見積もることができるが、同じステージであってもその予後は大いに異なることが知られている。

また、1つの薬を開発するために10年以上の歳月と1000億円近くのコストがかかっているのが現実である。そのため、疾患の研究で有望な治療標的分子が見つかったも、

それが患者さんに薬として届けられるまでには時間・労力・コストが膨大にかかる。個別化医療を実現する上で、ここのスピードアップを目指すことも急務である。

研究の成果

がんの個別化治療に向けて、我々はTCGAで公開されている乳がん患者データから統計科学的な手法で予後に関わる遺伝子を抽出し、さらに36の異質性を持つ乳がんコホートデータを統合する情報科学的な手法を組み合わせることで、乳がん予後に関わる遺伝子を184まで絞り込んだ^[1]。そしてMETABRICと呼ばれる2000人規模の乳がんデータに筆者が考案した機械学習手法を用い、わずか23個の遺伝子の遺伝子発現量の組み合わせにより同じ臨床ステージであっても予後を層別化できるmPSスコアを編み出し、がんのより精密な診断ができるようになった(図1左)。人工知

能には膨大なデータが求められるが、医療におけるデータはずっと少ないことが多い。本研究における論理的根拠として、医療統計学におけるメタアナリシス等の数理的手法を使うことで異質性のあるコホートを越えた重要な要素を見出すことができるというものがある。我々はこれを機械学習とシームレスに接続することで乳がんの精緻な層別化法を確立した^[1]。

本学術成果は日経新聞やNHKなど大手メディアに大きく取り上げられ(図1右)、臨床検査会社と23の遺伝子を簡便にかつ正確に測定するための検査方法を開発している途中にある。

また、我々の別の研究^[2]においては、医用エレクトロニクス技術を活用したがんの免疫療法の高精度予測に取り組んだ。2018年のノーベル生理学・医学賞に選出された免疫チェックポイント阻害剤が新たながん治療として注目を集めているが、この治療法の奏効率は2割程度しかない上に、事前には予測できない。免疫チェックポイント阻害剤は特有の副作用もあり、また年間数千万円以上もかかるという点でも患者さんの大きな負担になっているが、投薬するまでその効果が分からないという問題を抱えている。そこで候補者らは投与する前の情報のみから奏効率を予測する独自のアルゴリズムを開発し、複数の最先端手法と同等以上の性能を発揮できることを報告した。

背景のところでも述べたように、研究と診療の間には大きなギャップが存在しており、薬を見出すにはたくさんの時間とコストが必要になる。この課題を打破するために、我々は独創的なAI創薬プラットフォームを開発した^[3]。治療標的タンパク質と薬は生体内(3次元の世界)においてはお互いに複雑な形をとりロバストに相互作用しているが、

タンパク質も化合物も文字列(1次元の世界)で書くことができる。1次元の文字列と3次元の形には(人類にはまだ完全には解き明かしていないが)対応関係があるため、3次元の世界で薬とタンパク質の対応関係があるのなら、1次元の文字列間にも関係があるに違いないという仮説をたて、そこを解き明かすために独自のend-to-endのAI創薬プラットフォームLIGHTHOUSEを構築した(図2左)。化合物側をグラフ構造とみなしてMessage Passing Neural Network(MPNN)と呼ばれるグラフ畳み込み手法でデータを集約し、タンパク質側は近接するアミノ酸配列の情報を反映するCNN、遠位のアミノ酸配列の情報を反映するTransformer、アミノ酸の物理化学的性質を意味するAACという3種類の手法をハイブリッドさせて情報を集約して数値ベクトルに変換し、その埋め込み表現間に薬とタンパク質の関係があるかを見出す仕組みになっている。このLIGHTHOUSEを用いて、我々が見出したがんの新たな治療標的タンパク質PPAT^[4]、COVID-19を引き起こしたSARS-CoV-2ウイルスを含め、がんや感染症・生活習慣病などさまざまな疾患に対する化合物を次々にAIで予測し、実験で確かにそれらの化合物に予想された薬効があることを証明してきた(図2右)。

本研究はその独創性や発明性が高く評価され、テレビ報道や朝日・読売新聞、雑誌等の多くのメディアで取り上げられた(図3)。さらに、創薬AIの社会実装として

バイオ系の大手検査会社であるフナコシから提供されている(図3右下)。

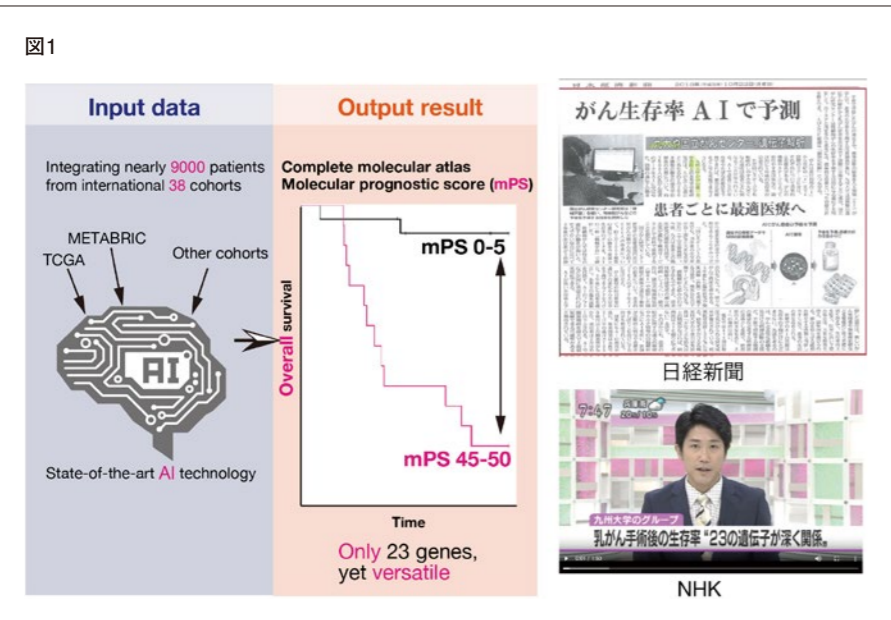
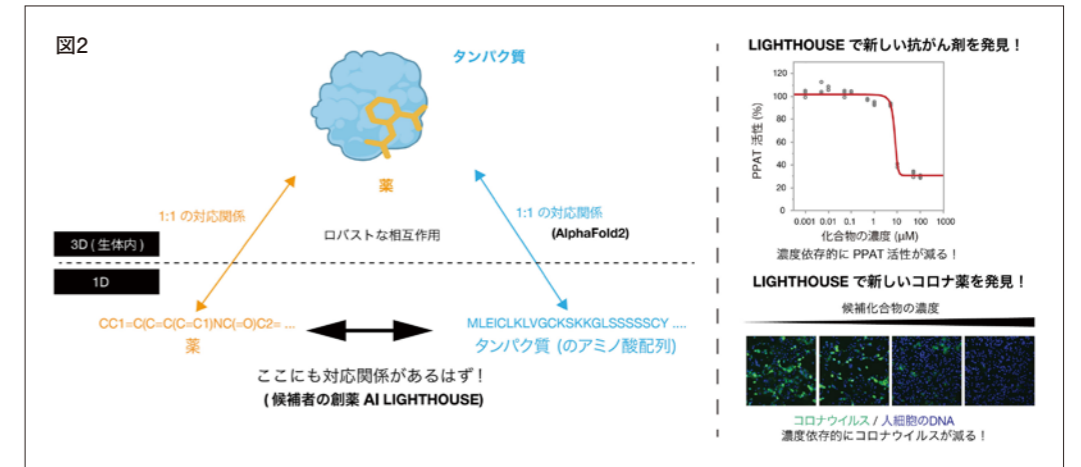
将来の展望

本研究の成果は、がんの個別化診断、そして個別化治療をさらに推進する基盤となるものである。我々は医療や創薬のリアルワールドデータを膨大に集め人工知能を構築しただけでなく、そこで見出した予測の正しさを生物学実験的にも実証してきた。ま

た、いずれの成果も知財化を進めており、創薬AIについては企業を通して社会実装も行っている。我々の研究成果は、将来的にがんの個別化医療の実現に向けて大きなインパクトをもたらすことが期待される。

謝辞

本研究は多くの方々のご支援・ご協力のもとに行われました。国内外の共同研究者・貴重なご意見をいただいた先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。



References (参考文献)

- [1] Shimizu H & Nakayama, EBioMedicine 2019
- [2] Hozumi, Shimizu H. PNAS Nexus 2023
- [3] Shimizu H, Kodama, Matsumoto, Orba, Sasaki, Sato, Sawa, Nakayama KI. iScience 2022
- [4] Kodama, Oshikawa, Shimizu H, Yoshioka, Takahashi, Izumi, Bamba, Tateishi, Tomonaga, Matsumoto, Nakayama. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to malignant progression of cancer. Nature Commun. 2020