医療・創薬における
ビッグデータ解析・人工知能の意義

東京医科歯科大学　医療データ科学推進室
東北大学　東北メディカル・メガバンク機構

田中　博

医療ビッグデータ時代の到来

(1) 次世代シーケンサ（Clinical Sequencing)による
「ゲノム/オミックス医療」における網羅的分子情報収集/蓄積
(2) **Biobank**/ゲノムコホート普及による分子・環境情報の蓄積
(3) モバイルヘルス(mHealth）によるWearable センサの連続計測による生理データの蓄積（unobstructed monitoring)

DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

急激な大量データの出現
コストレス化かつ高精度化 !!

ゲノム：13年→1日(1/5000) 3500億→10万円(1/350万)

個別化医療・医療の国民レベルの向上
医療/ヘルスケアの適確性の飛躍的な増大

米国のゲノム・オミックス医療の３つの流れ

2005～ NGSの登場
(454,Solexa,SOLID)
2007/8～
シーケンス革命

ゲノム多型性の認識
.Hapmap2002開始
GWAS研究の興隆

TCGA (2006),国際がんコンソーシアムICCG(2008) の成果2011から出現

Undiagnosed Disease原因遺伝子のPOC同定
MCW小児病院

薬剤代謝酵素多型性
電子カルテで警告
Preemptive PGx

Dana Faber

裸のヒトゲノムの異常から発症する疾患しか対象としていない!!

2008年
2009年
2010年
2011年
2012年
2013年

ゲノム・オミックス医療
臨床実装(clinical implementation)

TMDU

ゲノム・オミックス医療の進展とビッグ・データ

2005～ NGS登場 (454 Life sci)
2007～**シーケンス革命**

2010

ゲノム医療臨床実装の開始
臨床WESの最初（MCW）
先制PGxの最初（VU）

・**MCW Nic君原因不明腸疾患 WES XIAPの変異同定・骨髄移植**
・**Vanderbilt　preemptive PG (PREDICT計画) 開始**

Wisconsin医科大学
臨床シーケンス初例
大きなインパクト

Baylor**医科大学**
Mayo Clinicなど
後続病院多数

第１世代

Early adopter 時期

2013 前後

ゲノム医療の国家的取組み
NIH “BD2K “initiative 開始
各種ゲノムコンソーシアム

ビッグデータの概念

NIH “Big Data to Knowledge” **計画 (2012/13)**
ACGM incidental finding list 56 genes (2013)
NACHGR report “Future is here” (2013)
CPIC guideline, EGAPP guideline 2013.14

第２世代

国規模の計画/全国Consortium 時期

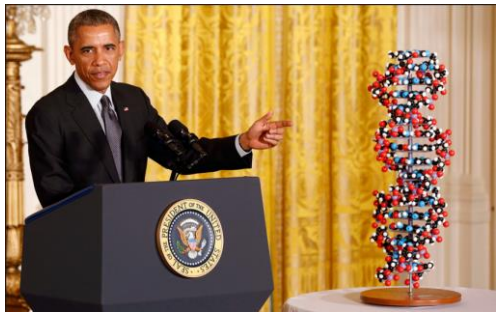
ゲノムオミックス医療 すでに数十の医療施設でG/O医療が病院の日常臨床実践

2015

オバマ大統領　年頭教書
Precision Medicine initiative
政策の発表

NIH “BD2K ”COE in Data Science, DDI (2014)
ASCO “CancerLinQ”, Cancer Common
“Precision Medicine (Obama) ” 1 M genomic cohort

Precision Medicine　Initiative



2015

趣旨：基本は、個別化医療 Personalized Medicine の概念と変わらないが、目指していたのは診断/ 治療の個人化ではなく層別化であることを明確化

概念の拡張：Personalized Medicineが標榜された時から10数年経っている

医療ビッグデータ時代の到来による個別化医療の拡張

（１）遺伝素因 X 環境(生活習慣)要因のスキーマ重視

SNPや変異（Genome)だけでなく環境・生活習慣要因(Exposome) の重視、疾患発症は2つの要因の相互作用を明快に強調。電子カルテの臨床表現型（Clinical Phenome)も疾患発症後には不可欠。３つの成因の重視

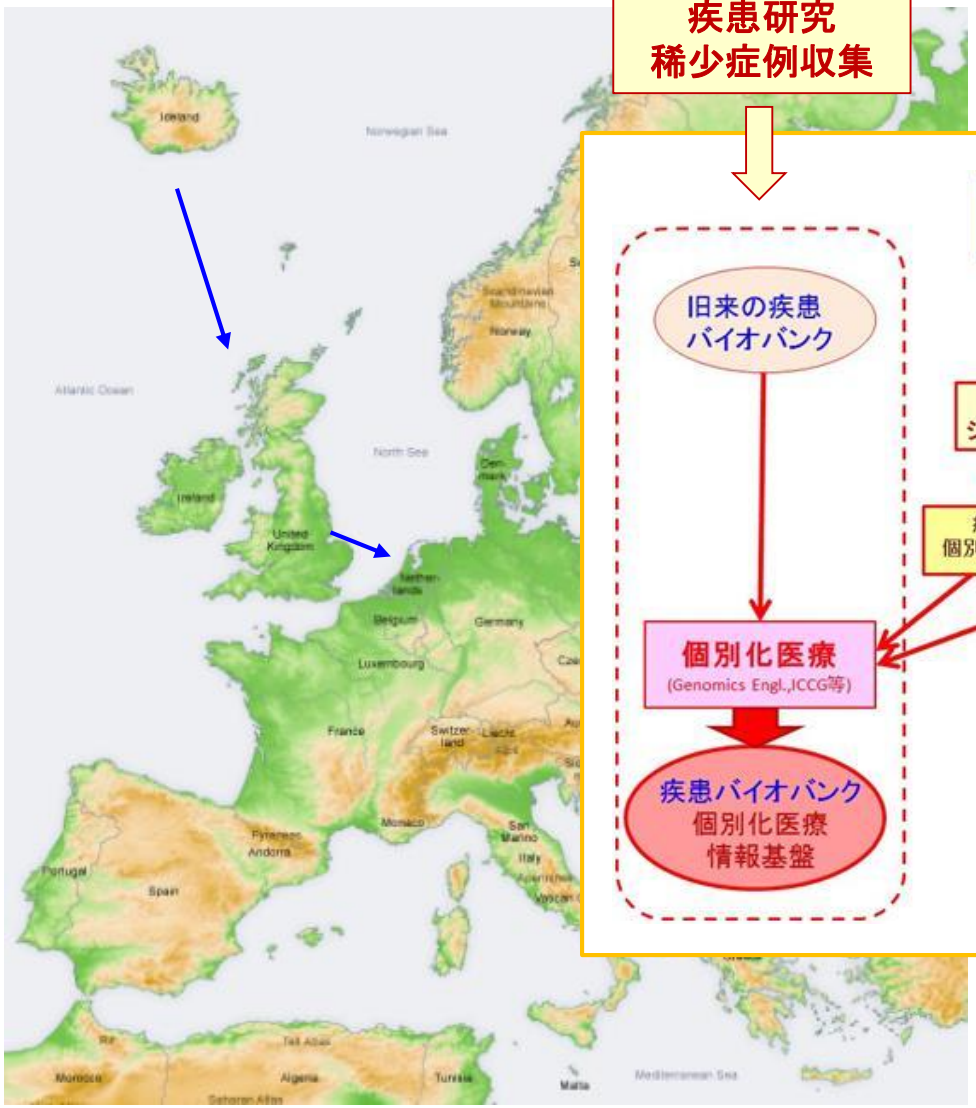
（２）日常生理モニタリング情報の包摂

モバイルヘルス(mHealth)・ wearable sensorによる大量継続情報収集の重視

（３）ゲノムコホート・Biobankの重視

Precision Medicineを実現する基礎として、ゲノムコホート/Biobankが必要であることを認識。Real world dataの重視

第2の流れ　欧州のバイオバンクの普及



疾患研究
稀少症例収集

「集合的遺伝情報」による
国民レベルでの医療向上

旧来の疾患
バイオバンク

個別化医療
(Genomics Engl.,ICCG等)

疾患バイオバンク
個別化医療
情報基盤

ヒトゲノム計画
(1990-2003)

次世代
シーケンス

GWAS

疾患
個別化機序

ゲノム
生得的
多型性
SNPアレイ

Island/deCODE社
国民遺伝情報DB

1998!!

前向きコホート概念

ELSI慎重対応

Population準拠

家系情報

UKバイオバンク
ゲノムコホートの確立

LifeLines
3世代コホート

東北メディカル
メガバンク

出生コホート

大規模前向きゲノムコホート
国民的医療・予防医療
情報基盤

TMDU

ビッグデータ医療の２つの流れ

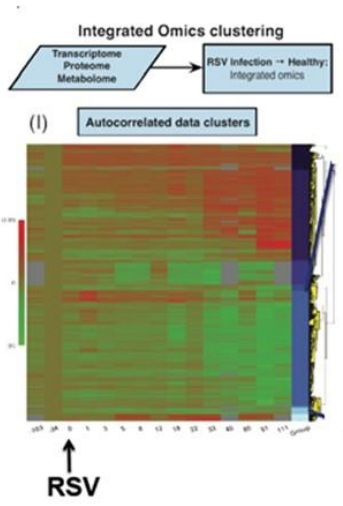
- 米国の流れ
  - 次世代シーケンサの急激な発展による「シーケンス革命」からの怒涛の展開（2010から）
  - 「治療医学」レベル質的向上のためにゲノム情報を取り入れた臨床実装の推進
    - 稀少疾患の原因遺伝子変異の同定
    - がんのドライバー遺伝子変異の同定と分子標的薬の選択
    - 薬剤代謝酵素の多型性の同定と個別化投与
- 欧州の流れ
  - 社会福祉国家の理念より国民医療（医療の国民レベル）の向上
  - 「予防医学」レベル質的向上のためにゲノム情報を取り入れたバイオバンク推進
  - 大規模前向きpopulation型バイオバンク/ゲノム・コホートの確立
    - 遺伝的素因だけでなく環境要因（生活習慣）との相互作用を解明し、「ありふれた疾患」発症を予測し、これに基づいて個別化予防する。
    - 疾患を発症前に対応して発症を防ぐ「先制医療(preemptive medicine)」や「予測医療（predictive medicine）の実現を目的

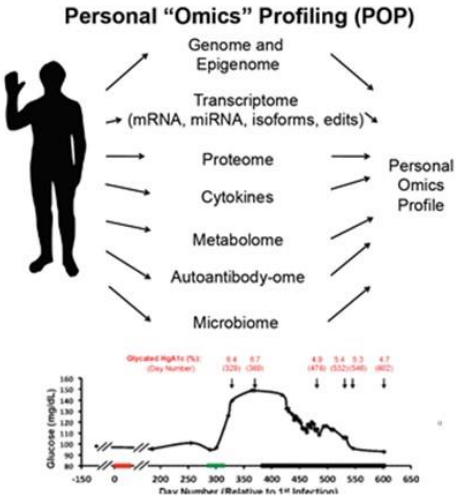
TMDU

もう一つの医療ビッグデータ第3の流れ
モバイルヘルス

- Quantified Self
  - 米国での運動、Wearable Computerと
    生体センシングを結合して自己の健康・
    行動をモニターする。サンフランシスコから広がる
  - 東北大学 - 東芝COI
    - 「さりげないセンシングと日常人間
      ドックで実現する理想自己」
- Dr. John Halamka
  - 埋め込み式マルチセンサー
- Dr.Snyder
  - Integrated personal omics profile (iPOP)

ECG; EEG; Skin Conductivity; EVG





TMDU

医療におけるビッグデータ

I 次世代シーケンサによるゲノム情報
- 網羅的分子情報の急速な蓄積

II 大規模バイオバンクによる情報蓄積
- ゲノム情報・環境生活関連情報

III モバイルヘルスによる生理変量
- 連続的生理モニターによる情報蓄積

新しいタイプの医療ビッグデータ

IV 表現型医療情報の蓄積
- 電子化の普及による医療情報の蓄積

旧来のタイプの医療データの大容量化

TMDU

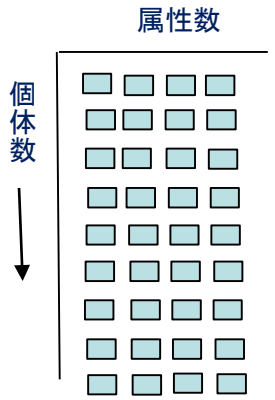
医療の「ビッグデータ革命」

～ゲノム・オミックスデータの基軸的な特徴～

＜目的もデータ特性も従来型と違う＞

従来の医療情報(IV)の「ビッグデータ」

$\mathcal{N}$ー Big Data　(n≫p)



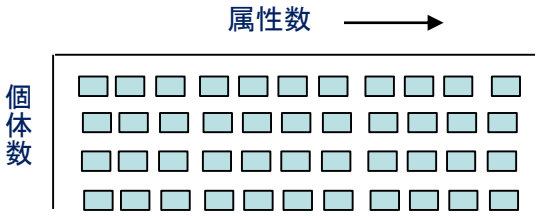
医療情報・疫学調査では 属性数：数10項目程度

– 目的：Population MedicineのBig Data

⇒個別を集めて「集合的法則」を見る

網羅的分子情報(I～III)などビッグデータ

$\mathcal{P}$ーBig Data (p≫n)



1個体に関するデータ属性種類数が膨大

属性に比べて個体数 少数:従来の統計学が無効

「新NP問題」：多変量解析:GWASで単変量解析の羅列

– 目的：例えば医療の場合Personalized Medicine

⇒大量データを集めて「個別化パターン」の多様性を摘出

新しいデータ科学の必要性

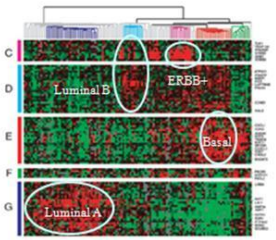
TMDU

ビッグデータは
医療のパラダイムを変革する

- 医療は近年大きくパラダイム変換しつつある。
- 2000年頃から、「ビッグデータ医療」の概念出現の前に、パラダイム変換の概念として、次の2つの概念が提示されてきた

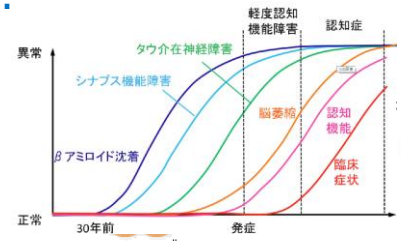
個別化医療
Personalized Medicine

・従来のpopulation医学<One size fits for all>はもはや成り立たない
・同一の病名で括られているが、内在的亜型が多数存在
・医療の隅々に浸透するポピュレーション医学の桎梏克服



先制医療
Preemptive Medicine

"By making use of precise molecular knowledge （分子情報を使用）to detect disease before symptoms are manifest, and intervening before disease can strike."
（発症前に検出・治療）.



ビッグデータ医療はパラダイム変換を実現可能にする

ビッグデータの医療・創薬への効果(20～30年）

Ⅰ　ゲノム・オミックス情報

疾患成立機序の解明

Ⅱ　大規模バイオバンク情報

長期生涯疾患過程の解明

Ⅲ　モバイルヘルス情報

短期生涯疾患過程の解明

Disease Big Data

個別化医療・先制医療

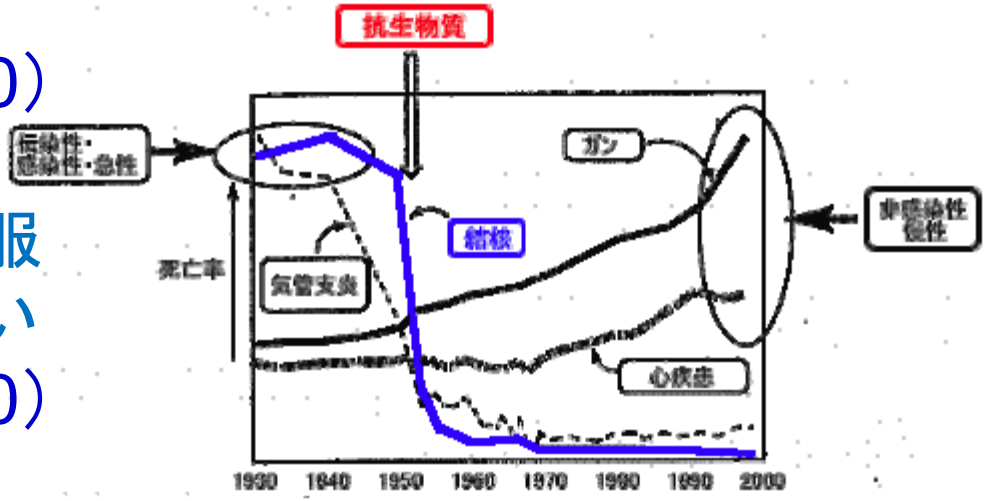
生涯医療・先制医療

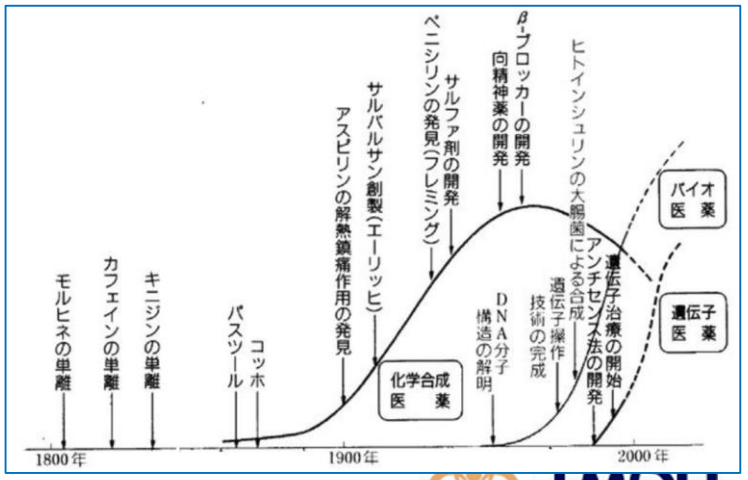
Life-long Big Data

TMDU

２１世紀医療の長期世代交代

- 第１世代(1930～1970)
  - 抗生物質の登場
    により細菌感染症の克服
  - 疾病の病原菌との闘い
- 第２世代(1970～2010)
  - 分子生物学の発展
  - 分子的機序による疾患との闘い
  - 分子標的薬・抗体医薬の登場
- 第３世代（2010～2040）
  - 網羅的分子情報・
    モバイルヘルスの発展
  - ビッグデータ・AIの登場
  - データ駆動型医療の登場





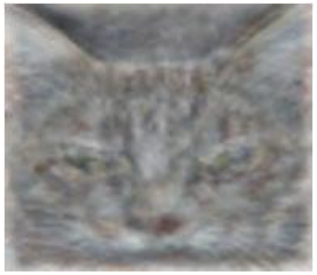
医療の長期的パラダイム変換

Population医療	➡	個別化医療
Reactive 医療	➡	Proactive 医療
Occasional 医療	➡	Life-long 医療

ビッグデータ医療・創薬における人工知能の期待

人工知能の最近の話題

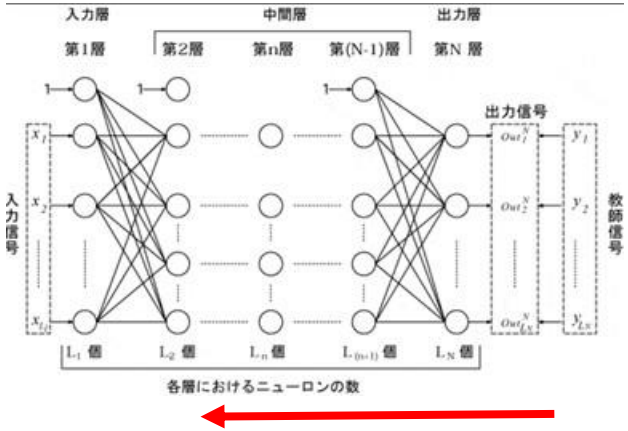
- **「アルファ碁」**（Google DeepMindによるコンピュータ囲碁プログラム）が2016年3月に数多くの世界戦優勝経験のあるプロ棋士李世乭（Lee Sedol：九段）に挑戦し、**4勝1敗と勝ち越した**
  - チェス：IBM「Deep Blue」が1997年に当時の世界champion, カスパロフ氏（ロシア）に勝利
  - 将棋：ボンクラーズ, 2012年米長永世棋聖に勝利
  - **「アルファ碁」**には**ニューラルネットワーク**（Deep Learning)が使われた。**人間の知識を投入していない。**
  - **最初、**棋譜に記録された**熟練した棋士の手と合致する手をさすように訓練され、次に、**ある程度の能力に達すると、**強化学習を用いて自分自身と多数の対戦（3000万回）を行う**ことで上達した。
- 人工知能が1000万枚の画像を与えて**「猫」を認識するニューロン**をできたと2012年に発表



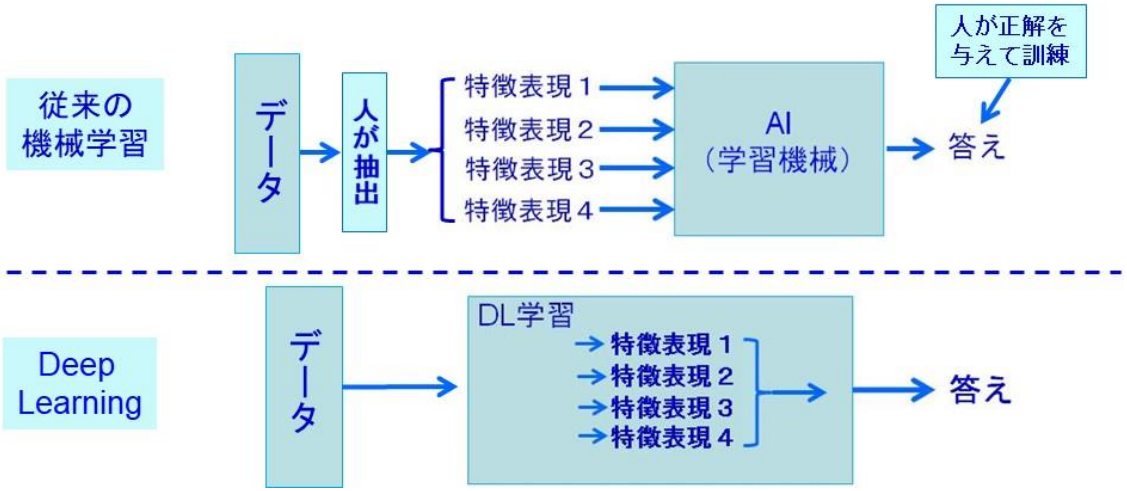
TMDU

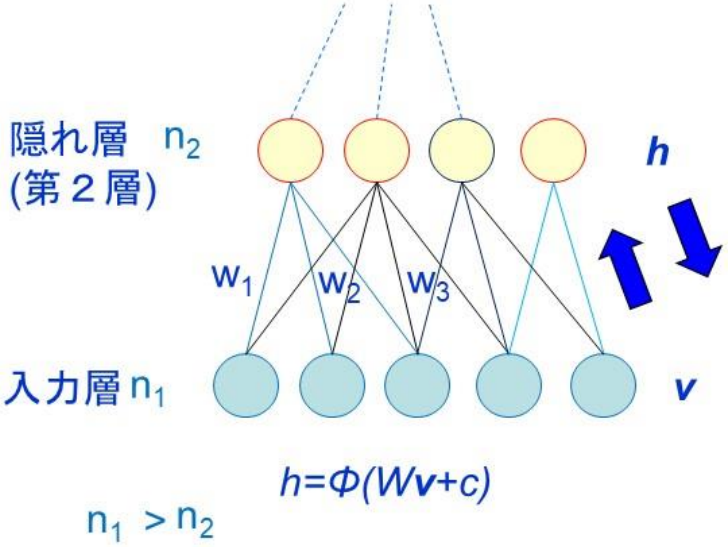
Deep Learning 人工知能革命

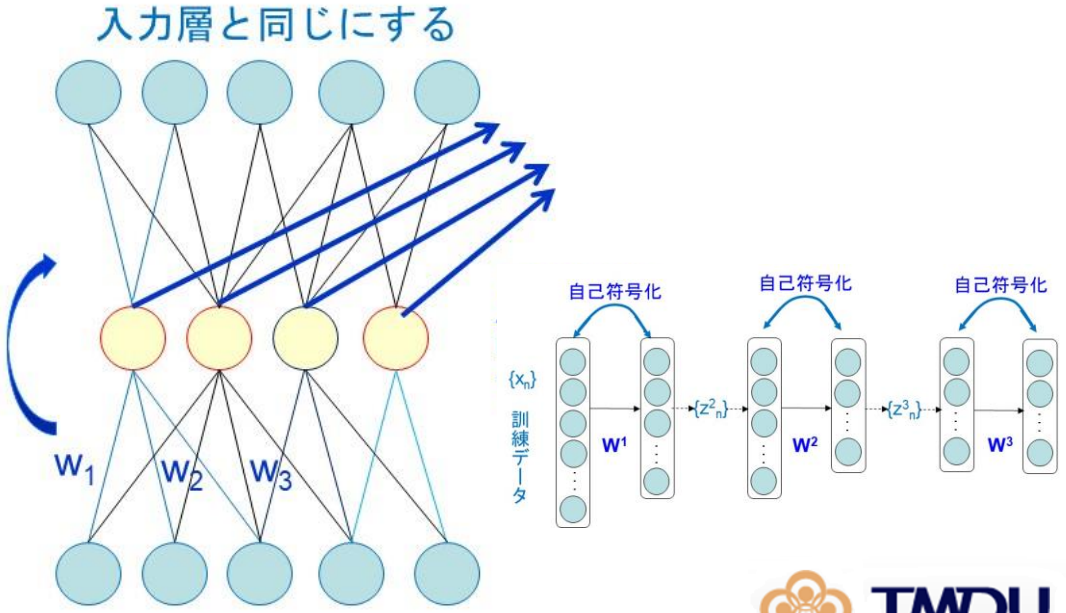
それまでのニューラルネットワーク



誤差を逆伝搬



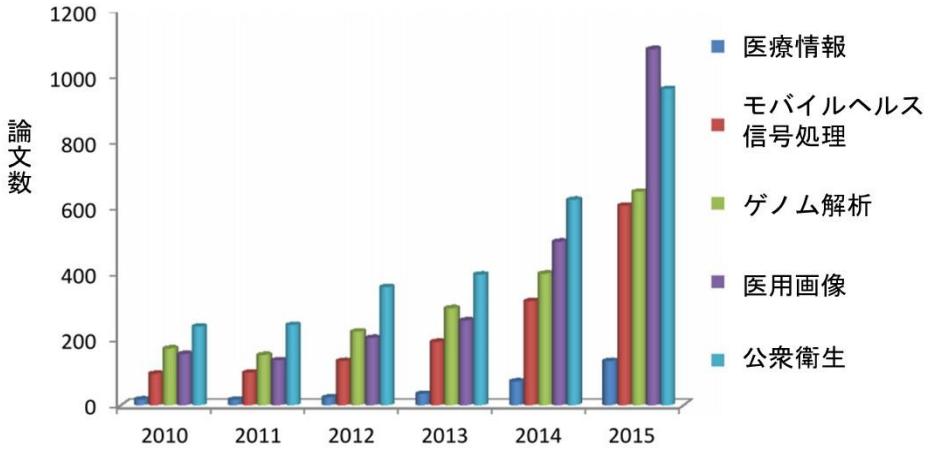




TMDU

医療への深層学習のこれまでの応用

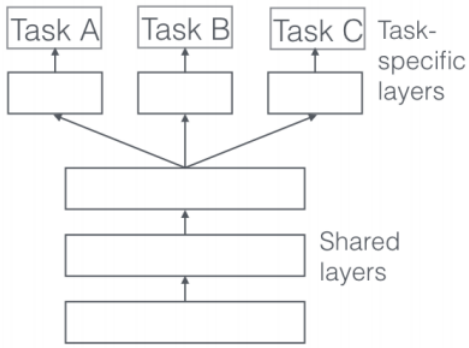
- ゲノム・オミックス医療
  - 遺伝子多様性、タンパク質相互作用、がんの分類
- 医用画像処理
  - 病態部位の自動認識、セグメンテーション、異種モダリティの統合
- モバイルヘルス・生理信号処理
  - 運動・カロリー推測
  - 行動支援・生体信号解析
- 医療情報
  - 電子カルテ処理
  - 病態解釈
- 公衆衛生
  - 流行病予測
  - 疾病への社会行動予測



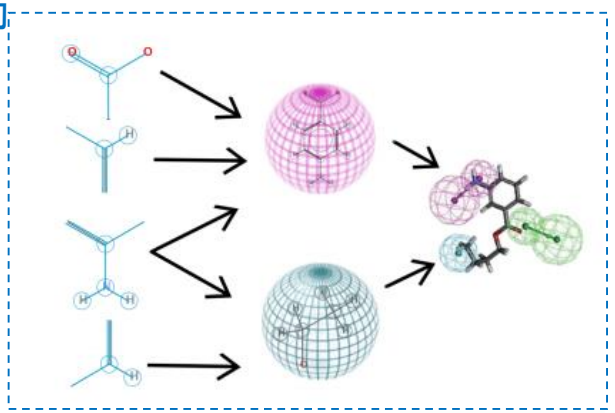
深層学習を臨床意思決定支援の使うのは本来の使用ではない

Deep learning: 創薬からの注目

- **Kaggle** (データサイエンス競技会)に**Merck社**が出題
  Molecular Activity Challenge (2012).
  - 15種類の標的分子に対する化合物データセットの有効性結果から、構造活性相関のデータを学習して、未知の化合物の構造から分子の生物学的活性を予測するモデルの開発コンテスト
    勝利したモデルはdeep learning を用いた
    1人の医薬品科学者もいなかった。
- Unterthinerの大規模な構造活性相関（QSAR)研究
  - ChEMBLに対するdeep learning
  - 13 M 化合物特徴量（ECFP12), 1.3M 化合物, 5k 薬剤標的
  - Ligand-based 標的予測,7種の予測法とAUC比較
  - Deep learningがSVM, k-最近隣法, logistic回帰より有効
  - 特徴量の抽出、薬理機序への理解
- Google in collaboration with Stanford (2015)
  - Stanford 大学の Pande 研究室と共同研究
    バーチャルドラッグスクリーニングに対する
    deep learningによるツール開発
    "Massively Multitask Networks for Drug Discovery"



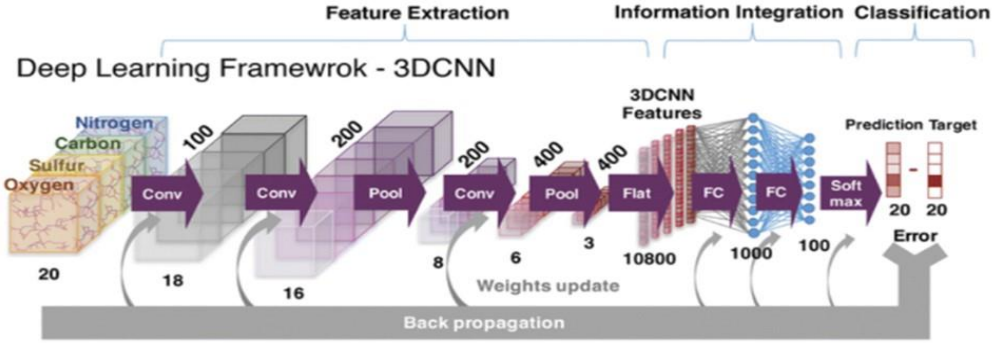
Multitask型DNN



TMDU

AI創薬の方法

- **Virtual Screeningへの人工知能・機械学習の応用**
  - Ligand-based AIバーチャルスクリーニング
    - 化合物のfingerprint や記述子から学習
  - Structure-based AIバーチャルスクリーニング　AtomNet
    - 標的・化合物の３D座標⇒　Convolutional Deep Neural Network（CNN)



- **標的分子探索に人工知能を用いた方法**
  - Hase,Tsuji, TanakaのNetwork Embeddingを用いた標的探索法
- **その他**
  - 化合物の人工知能を用いた自動設計
  - 合成経路設計
  - AI毒性学

薬剤標的分子探索への応用

対象疾患決定後、治癒に有効な生体側の標的分子を探索
　標的分子探索の範囲を限定
⇒ヒト・タンパク質相互作用ネットワーク(PPIN)

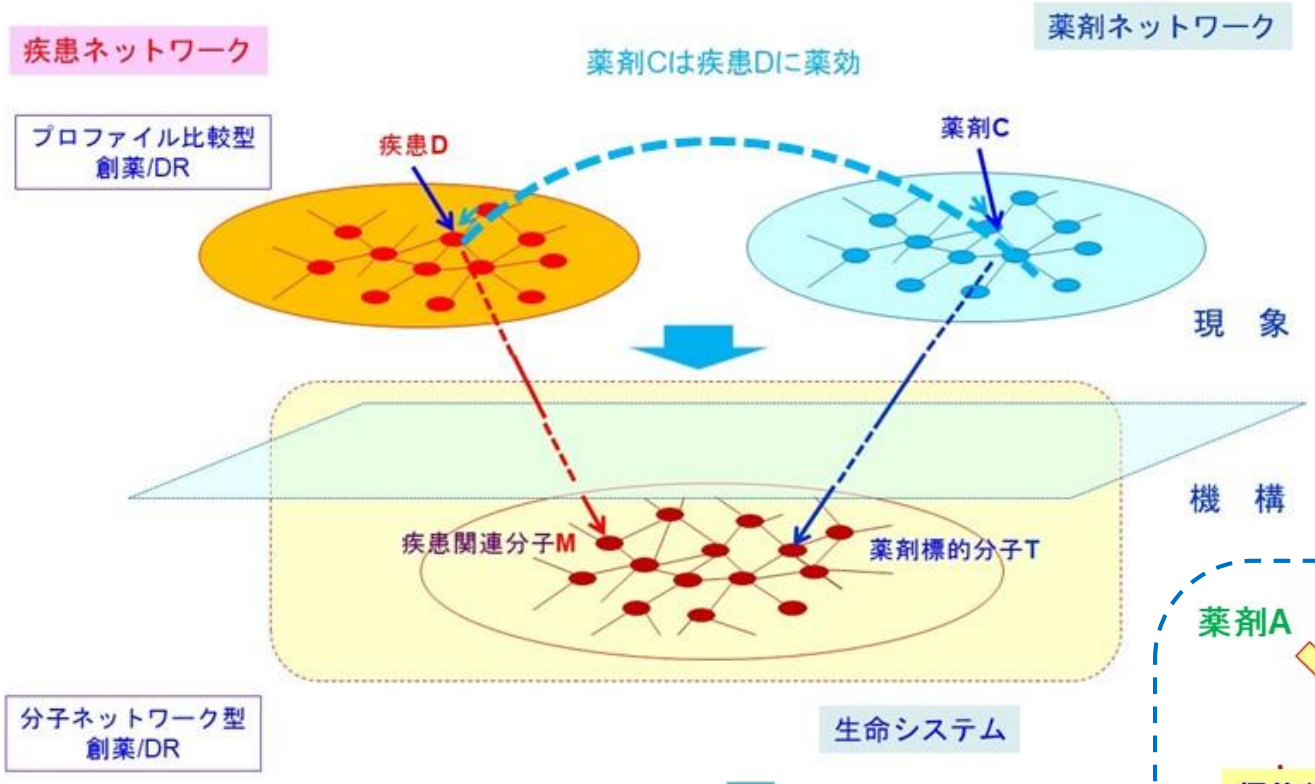
学習的アプローチ

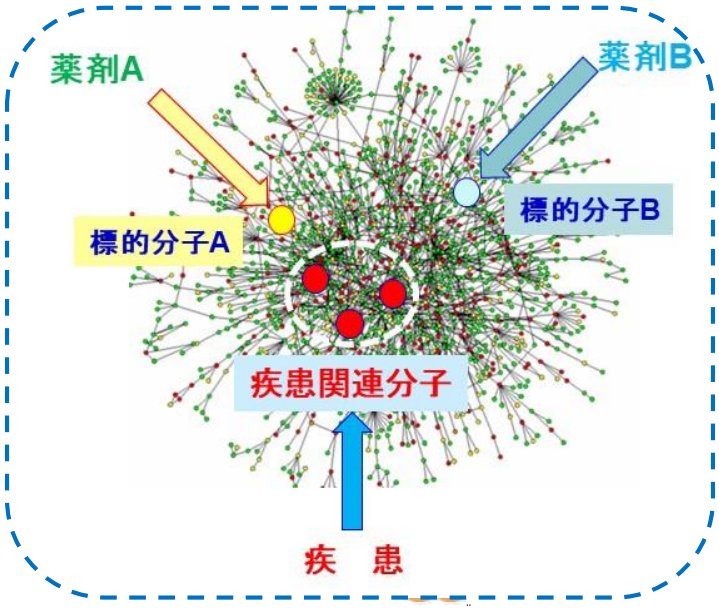
その疾患にこれまで有効な標的分子が既知
既知の標的分子がPPIN上でどのような位置にあるのか
帰納学習する

PPINはHPRDでは＜1万タンパク質 X 1万タンパク質＞の
超多次元ネットワークで通常の機械学習では困難

Deep learning による
＜ネットワーク埋め込みNetwork Embedding＞

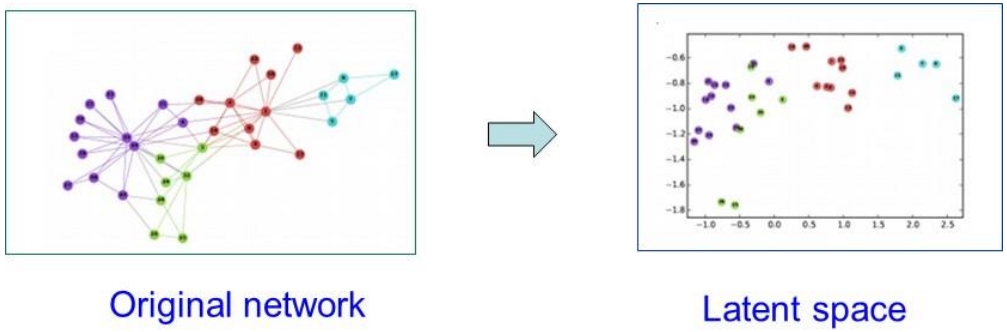
3層ネットワーク理論による創薬の枠組み





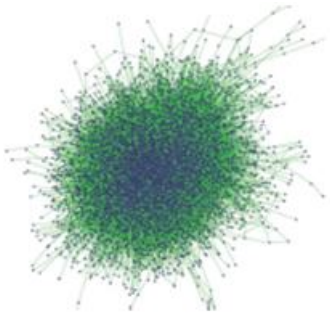
Deep Learningによる Network Embedding

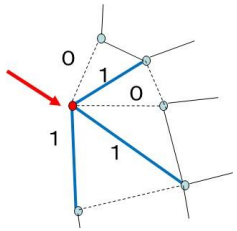
超多次元ネットワークをそれより遥かに低次元のLatent Spaceに写像



Structual Deep Network Embedding

ネットワーク

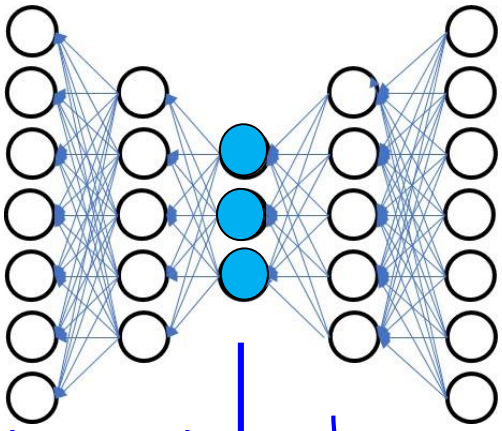




v_i= (0,0,0,1,0,1,0,……..)

全節点の近接ベクトル

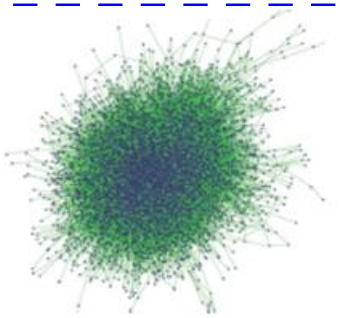
入力層



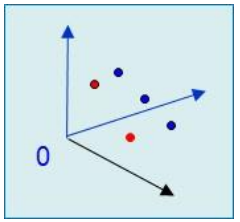
encoder

dencoder

対称出力層



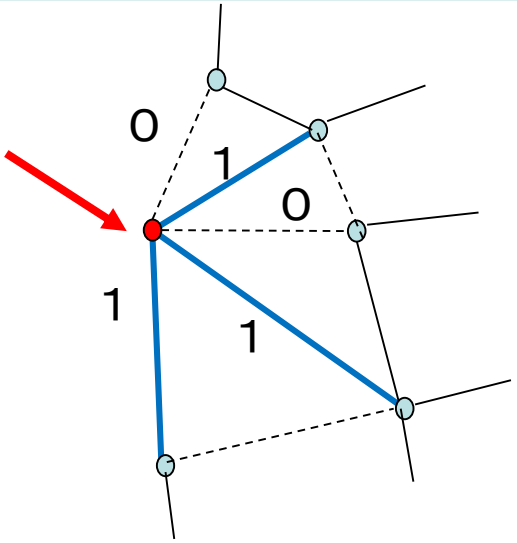
潜在空間
Latent space

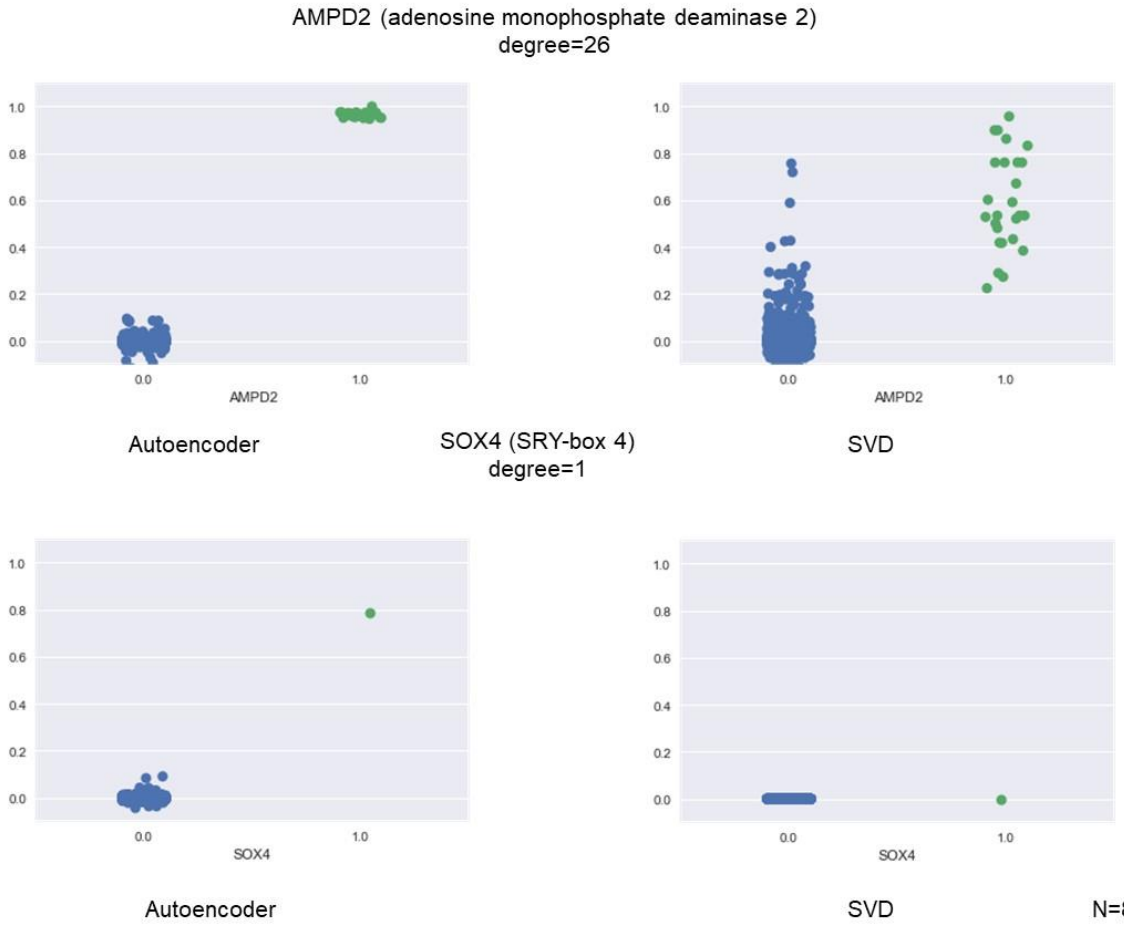


Deep Learning と SVD (singular value decomposition)の精度の違い

あるタンパク質相互作用ネットワークのノードに注目する
　周りのノードで
結合しているノードは　1
結合していないノードは0
とすると0, 1の近接ベクトルで結合を表現できる。

v_i= (0,0,0,1,0,1,0,……..)



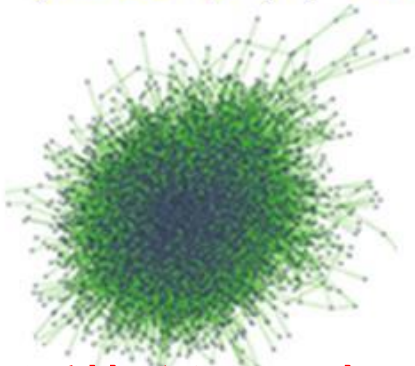


Structual Deep NW Embedding(SDNE)による AI 創薬（Hase-Tanaka法) 1

入力

特徴量産出

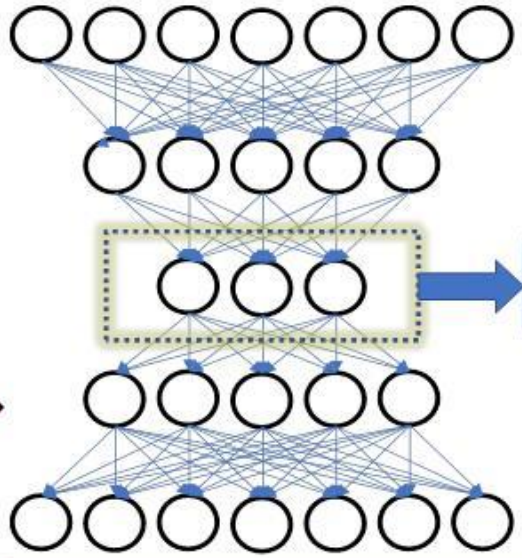
ゲノムワイドPIN

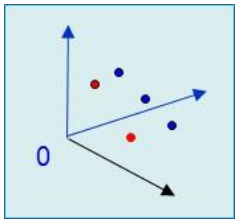


（近接ベクトル表示）

薬剤および標的
データベース
（訓練事例）

特徴量出力“deep autoencoder” と
特徴抽出アルゴリズム
（DLによる次元縮約）





Latent space

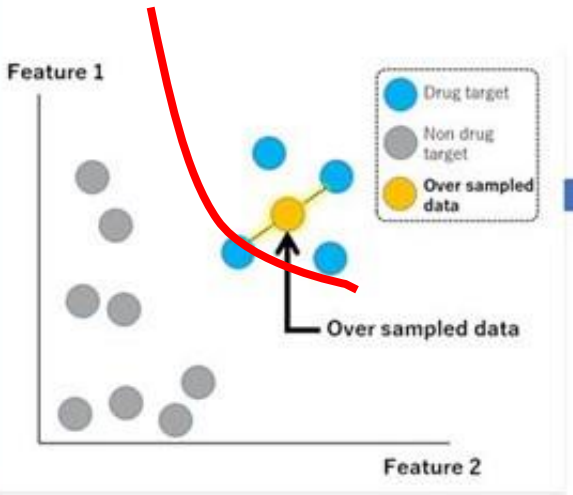
赤点は既成薬剤の標的分子

深層自己符号化器
による次元圧縮

Structual Deep NW Embedding(SDNE)による AI 創薬（Hase-Tanaka法) 2

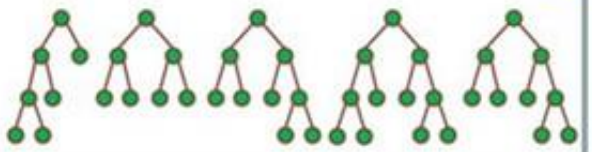
分類モデル

２群分類と標的判定 最新のアルゴリズム



Xgboost

標的性判定 algorithm to build a binary classfier



標的選定

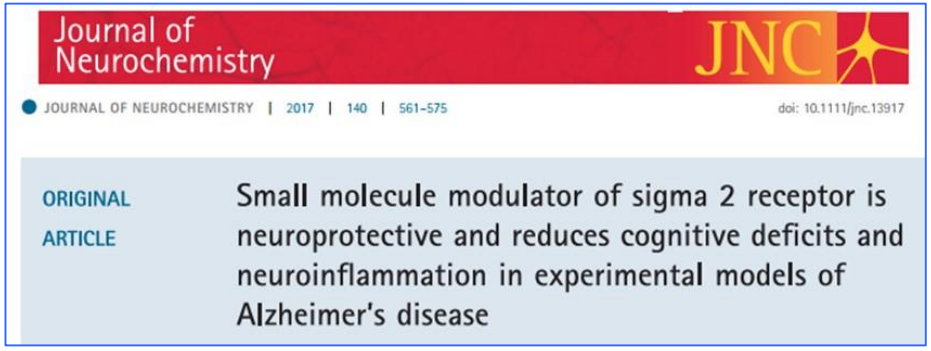
標的性判定

遺伝子	標的確率
GRASP	0.982971
PGRMC1	0.982345
GPM6A	0.982345
NRP2	0.975194
PFKM	0.972128
DLGAP2	0.953659
CD81	0.941095
IQGAP1	0.926867
TROVE2	0.916886

TMDU

実験的研究との付合 1

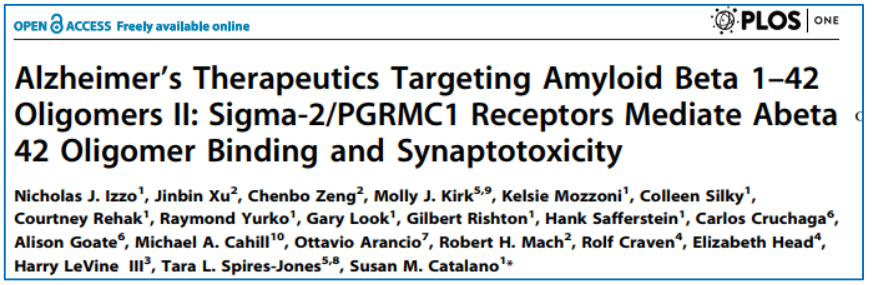
PGCM1：progesterone receptor membrane 1


Journal of Neurochemistry JNC

JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY | 2017 | 140 | 561–575 doi: 10.1111/jnc.13917

ORIGINAL ARTICLE

Small molecule modulator of sigma 2 receptor is neuroprotective and reduces cognitive deficits and neuroinflammation in experimental models of Alzheimer's disease

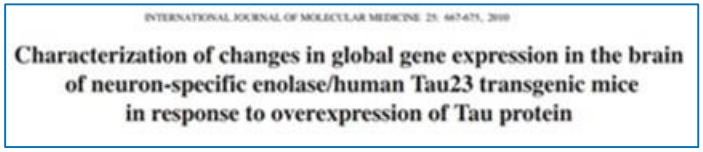

OPEN ACCESS Freely available online PLOS ONE

Alzheimer's Therapeutics Targeting Amyloid Beta 1–42 Oligomers II: Sigma-2/PGRMC1 Receptors Mediate Abeta 42 Oligomer Binding and Synaptotoxicity

Nicholas J. Izzo[1], Jinbin Xu[2], Chenbo Zeng[2], Molly J. Kirk[5,9], Kelsie Mozzoni[1], Colleen Silky[1], Courtney Rehak[1], Raymond Yurko[1], Gary Look[1], Gilbert Rishton[1], Hank Safferstein[1], Carlos Cruchaga[6], Alison Goate[6], Michael A. Cahill[10], Ottavio Arancio[7], Robert H. Mach[2], Rolf Craven[4], Elizabeth Head[4], Harry LeVine III[3], Tara L. Spires-Jones[5,8], Susan M. Catalano[1]*

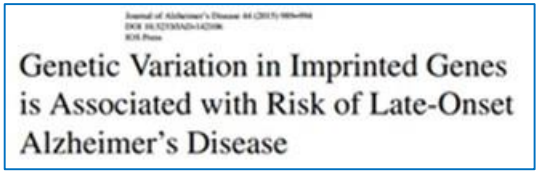
神経保護的効果（neuroprotective)認知不全・炎症に治療効果

GPM6A：Glycoprotein M6A

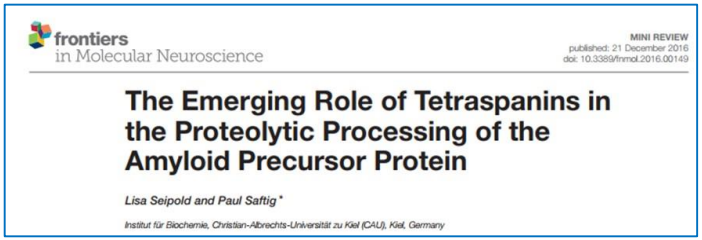

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 25: 667-675, 2010

Characterization of changes in global gene expression in the brain of neuron-specific enolase/human Tau23 transgenic mice in response to overexpression of Tau protein

DLGAP2：DLG-Associated Protein 2


Genetic Variation in Imprinted Genes is Associated with Risk of Late-Onset Alzheimer's Disease

CD81:Tetraspanins family


frontiers in Molecular Neuroscience

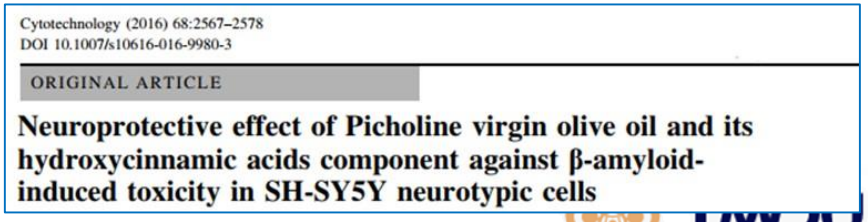
MINI REVIEW published: 21 December 2016 doi: 10.3389/fnmol.2016.00149

The Emerging Role of Tetraspanins in the Proteolytic Processing of the Amyloid Precursor Protein

Lisa Seipold and Paul Saftig*

Institut für Biochemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU), Kiel, Germany

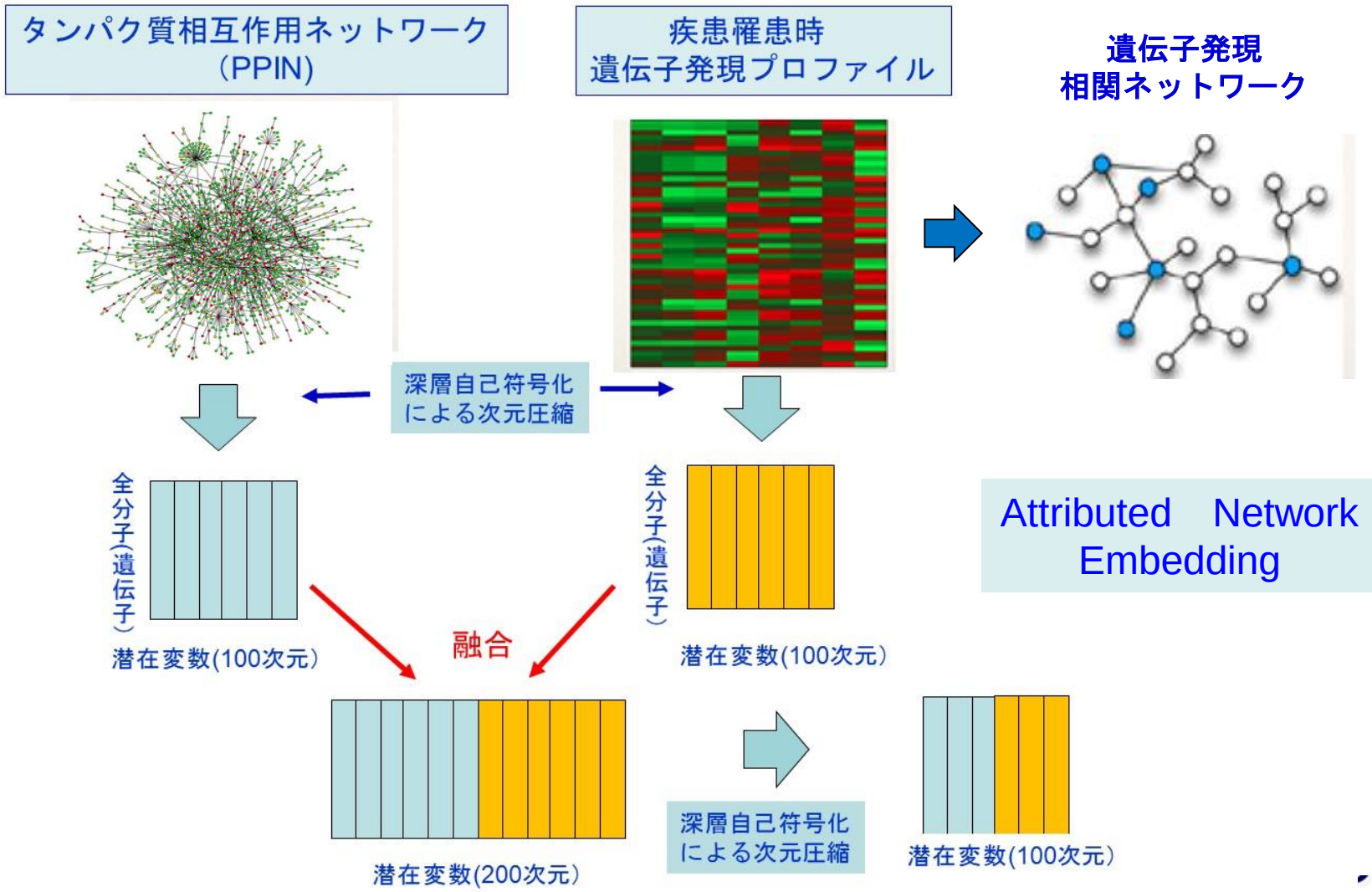
PFKM: Phospofructokinase


Cytotechnology (2016) 68:2567–2578
DOI 10.1007/s10616-016-9980-3

ORIGINAL ARTICLE

Neuroprotective effect of Picholine virgin olive oil and its hydroxycinnamic acids component against β-amyloid-induced toxicity in SH-SY5Y neurotypic cells

属性付加ネットワーク埋め込み法による PPIN・遺伝子発現の圧縮



遺伝子発現プロファイル・PPINによる Network Embedding (Tsuji-Tanaka)

(a)PPIN単独での標的分子リスト

分子名	比率	アルツハイマー関連
PTGS2	0.500	多型がAlzheimer病と関連。
APH1B	0.500	β アミロイドの前駆体生成に関与。
NCSTN	0.500	
MGA	0.333	
GUCY2F	0.250	
GUCY1B3	0.250	
GUCY1A3	0.250	
PHC3	0.200	
PIGW	0.143	

(b)PPINと遺伝子発現プロファイルでの標的分子リスト

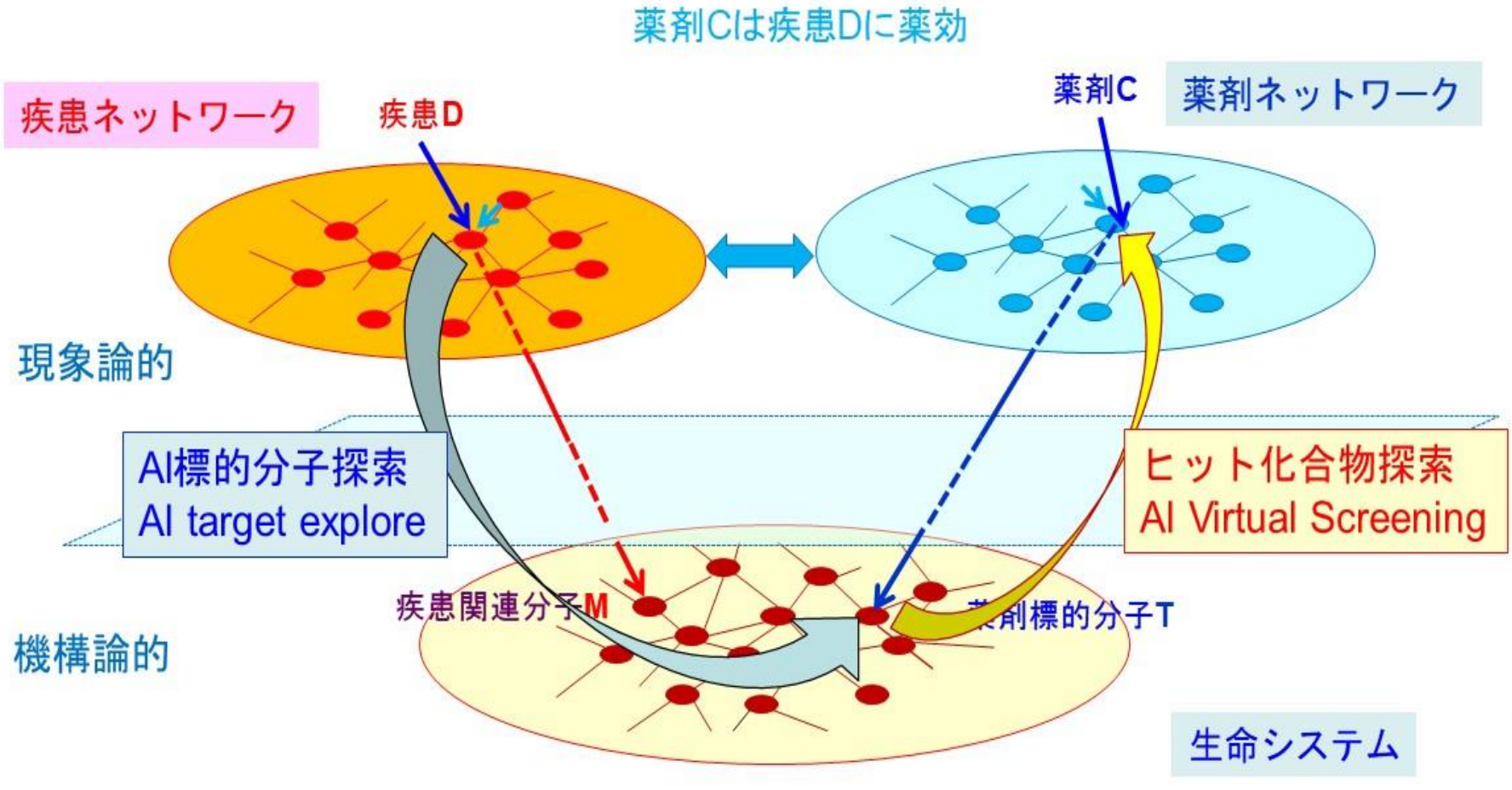
分子名	比率	アルツハイマー病実験的研究との関連
HOXA1	0.0769231	発生制御遺伝子であるが、HOXAの領域の広範囲なDNAメチル化が、アルツハイマー病と関連[1]。
PDE5A	0.0666667	
NCSTN	0.0625000	βアミロイドの前駆体生成に関与[2]
NR0B1	0.0400000	
F2R	0.0322581	新規のAlzheimer病創薬ターゲットとして、注目[3]
IGFBP3	0.0259740	アルツハイマー病の中心的な役割を演じる分子[4]
LDHAL6A	0.0243902	
TGIF1	0.0212766	Alzheimer病との関連の報告あり[5]
ITGB5	0.0185185	ネットワーク解析から、Alzheimer病との関連示唆[6]
HLA-A	0.0169492	この領域の多型とAlzheimer病との関係あり。炎症との関連で注目[7]。

参照URL

[1] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526018300499
[2] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23385
[3] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333706/
[4] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637371
https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/215438/1/yigak04119.pdf
[5] https://www.biorxiv.org/content/early/2018/03/22/286674
[6] http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040498
[7]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696257/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936542

AI創薬の実現

3層生体・薬剤ネットワークによるAI創薬の過程



ゲノム医療の第2世代

一部の単一遺伝病を除き、大半の疾患
（Common diseases)の発症は

疾患発症の相対リスク=

遺伝要因(G:genome) X 環境要因(E:exposome)

相互作用は加算的 でもなく乗算的 でもない

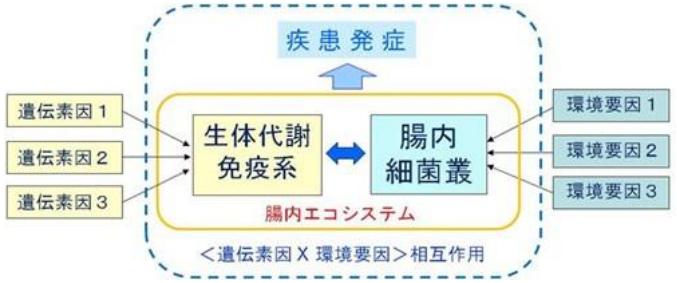
＜(G,E) 組合せ特異的な効果＞である

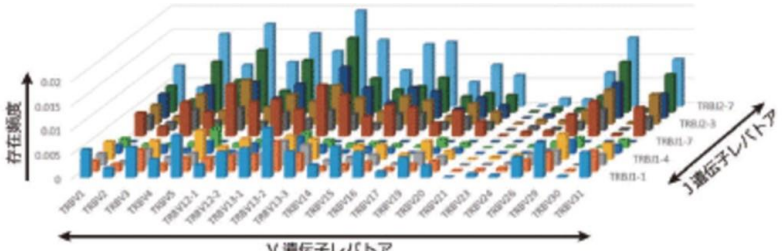
GWASでSNPの相対リスクが低い(1.1～1.3)理由： **GxE組合せ特異的効果を環境要因の全てに亘って平均しているからである**

GXEの記憶をとどめている網羅的分子情報

- エピゲノム
  - DOHaD仮説
    - オランダ飢饉の時胎児→成人後肥満・心筋梗塞・糖尿病
    - 過度な低栄養：肝臓のPPARα/γ（倹約遺伝子）
      メチル化低下・遺伝子発現がオン
    - Baker仮説：戦後の心筋梗塞増加：貧しい村

- ホロゲノム（メタゲノム＋宿主ゲノム）
  - 腸内細菌層microbiomeが疾患（環境相互作用）の原因
  - 心筋梗塞： 赤肉からのTMAO
  - 脳腸相関：自閉症の原因
- 免疫ゲノム（TCRレパトア）
  - 環境病原体との関係：がんなど





TMDU

第2世代のゲノム・オミックス医療

- 生涯的全体性においてその個人の疾患可能性の全体性を把握し、個別化予防、個別化治療に取り組む
- ゲノム・オミックス情報と医療・健康
  - **Clinical Sequencingのインパクト**
- 第１世代ゲノム医療
  - ゲノムの変異・多型性の個別性に基づく
- 第２世代のゲノム医療
  - 多因子疾患が対象、環境情報との相互作用
  - エピゲノム、メタゲノム・免疫ゲノムなど
  - 遺伝子X環境の相互作用を反映するメタ・オミックスのバイオマーカが必要

疾患メタ・オミックス修飾

TMDU

今後の医学＜知＞の展望

- ビッグデータ医療時代：次元縮約
- Deep Learningによる〈多次元ネットワーク情報構造〉の縮約
  - ビッグデータ医療への適応可能
  - ゲノム医療の〈網羅的分子情報－臨床表現型〉の相関ネットワーク構造
  - バイオバンクの〈遺伝素因－環境要因〉と発症
- AI医療の「枠組み」実行方向は「見えてきた」

ヒトの仮説駆動的な＜知＞とAIのデータ駆動的な＜知＞との「共創的cocreativeな＜知＞」「ケンタウロス的知性」が医学のみならず**人類の未来の進むべき途の探索**を可能にする

TMDU

ご清聴有難うございます