

# ゲノム・オミックス「ビッグデータ」と医療・創薬

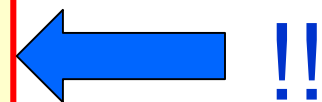
東京医科歯科大学 名誉教授  
東北大学 東北メディカル・メガバンク  
機構長特別補佐  
田中 博



# 医療ビッグデータ時代の到来

- (1) 次世代シーケンサなどによる「ゲノム/オミックス医療」による網羅的分子情報蓄積
- (2) モバイルヘルス(mHealth) によるWearable センサ情報の継続的蓄積 (unobstructed monitoring)
- (3) Biobankによるゲノム・コホート情報

大量データの急激な  
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・予測医療  
健康・医療の適確性の飛躍的な増大



# 医療の「ビッグデータ革命」

## ～何が新しいのか～

### 1) 臨床診療情報

- 従来型の医療情報
  - 臨床検査、医用画像、処方、レセプトなど

### 2) 社会医学情報

- 従来型の社会医学情報
  - 疫学情報・集団単位での疾患罹患情報

### 3) 新しい種類の医療ビッグデータ

- 網羅的分子情報・個別化医療
  - ゲノム・オミックス医療
  - システム分子医学・Precision Medicine
- 生涯型モバイル健康管理 (mHealth)
  - ウェアラブル・生体センシング

旧来のタイプの  
医療データの  
大容量化

新しいタイプの  
医療ビッグデータ

# 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＞

従来の医療情報の「ビッグデータ」

**Big “Small Data”** ( $n \gg p$ )

医療情報・疫学調査では属性数：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

網羅的分子情報などのビッグデータ

**Small “Big Data”** ( $p \gg n$ )

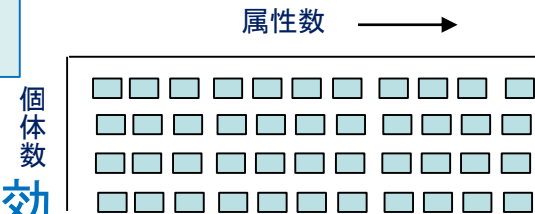
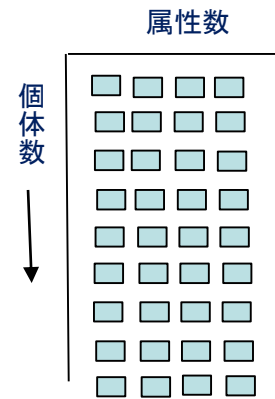
1個体に関するデータ属性種類数が膨大

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」の多様性を抽出



新しいデータ科学の必要性

# 医療の「ビッグデータ」革命は どんな既存のパラダイムに挑戦しているか

- Population medicineのパラダイム転換
  - <One size fits for all>のPopulation医療はもはや成り立たない
  - 個別化医療 “Personalized (Precision) medicine”
    - 個別化医療を実現するために<個別化・層別化パターン>を網羅的に調べる：どこまでの粒度で個別化・層別化すればよいか
- Clinical research（臨床研究）のパラダイム転換
  - 臨床研究を科学にする従来の範型RCTは、個別化概念に破綻した
  - <statistical evidence based>呪縛からの解放
  - 「標本」統計・「推測」統計学に限定されない臨床研究
  - Real World Data: ビッグデータ知識生成（BD2K）
- 創薬の戦略パラダイムの転換
  - ビッグデータ創薬の可能性
  - 網羅的分子データからの計算機創薬・システム創薬
  - Transdisease Omics, Drug networkのDual Network Topologyによる創薬

# 次世代シーケンサのインパクト

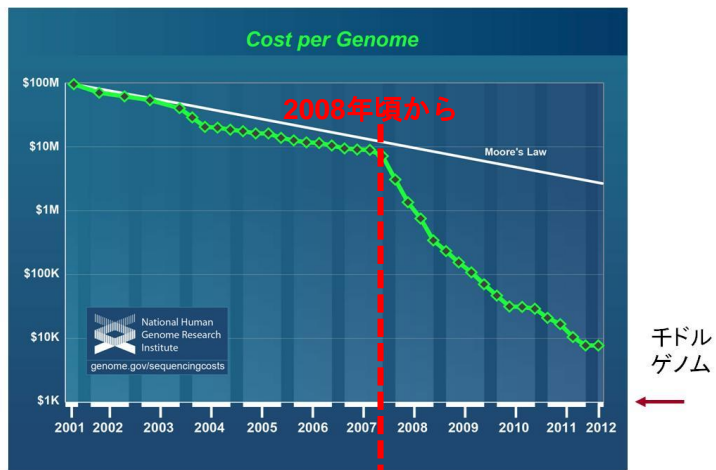
## 次世代シーケンサを始めとするhigh-throughput分子情報収集の急激な発展

急速な高速化と廉価化 ヒトゲノム解読計画13年,3500億円⇒1日,10万円

2005~ NGS 454 (LS,Roche)  
 2007/8~454, Solexa (Illumina),  
 SOLiD (LT,TF)  
**シーケンス革命**



	HiSeq2500		Ion Proton
本体価格	約1億円		約3500万円
モード / チップ	ハイアウトプット	ラピッドラン	Ion Proton I
解析時間	11日	27時間	2時間
リード長 (bp)	2 x 100	2 x 150	200
データ産出量 (Gb)	約600	約120	10
試薬コスト (ヒト1人全ゲノム)	数十万円		不可 エクソームのみ



HiSeq X システム 10台構成 (経費1/5)

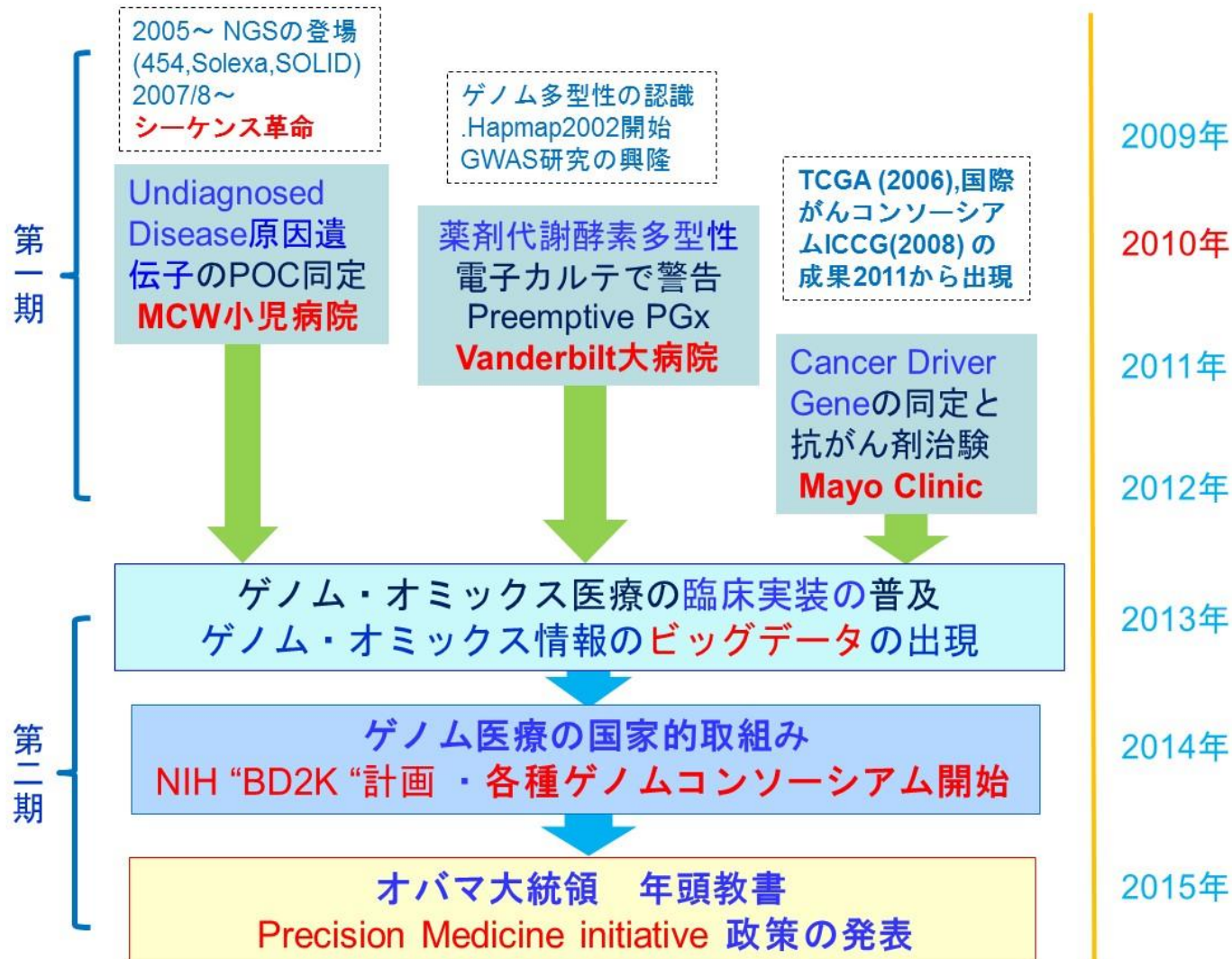


DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

**シーケンス革命 2007/8**

ゲノム(配列決定)機器の進歩は、計算機のムーアの法則を越えている!

# ゲノム・オミックス医療の流れ





# 医療ビッグデータ時代の到来（米国）

ゲノム医療の実践

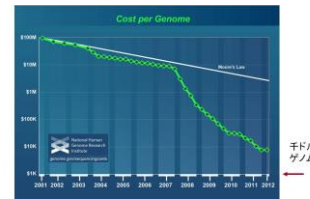
## 第1段階 ゲノム医療の発展

次世代シーケンシングの臨床普及 (2010~)

全ゲノム (X30 : 100Gb) ・ エキソーム解析 (X100 : 6Gb)

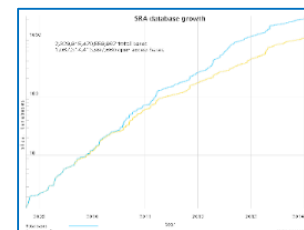
米国では数十の著名病院で実施

ゲノム・オミックス情報の蓄積



DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

2000兆塩基 (2 Pb)  
が登録 (NCBI:SRA)



## 第2段階 医療ビッグデータ時代

医療情報との統合

電子カルテからの  
臨床フェノタイプ

医療ビッグデータ

学習アルゴリズム

ゲノム医療知識

人工知能AI



MayoClinicでは  
10万人患者WGS

医療ビッグデータ



# 臨床表現型 eMERGEプロジェクト

electronic Medical Record + Genome (NIH grand)

電子カルテからphenotyping

- **phase I (2007-2011) 臨床表現型情報のタイピング**
  - 電子カルテを通して臨床phenotypingするときの形式
  - EMR : 臨床phenotypingとbiorepositoryに基づくGWASが可能か (EMR-based GWAS)。ELSI側面も検討
  - eMERGE-I: Mayo Clinic, Vanderbilt大学, Northwestern大学など 5施設、**PheKBを構築**

- **phase II (2011-2015) 臨床実装**
  - 電子カルテと遺伝情報の統合
    - 電子カルテへのゲノム情報の統合
    - PGxの臨床応用に関する試行プロジェクト
    - 結果回付 Return of Result (RoR)
  - 4施設がeMERGE-IIより加わる
    - いくつかの小児病院とMount Sinai/Gesinger

- **phase III : 2015より始まる**

- **CSER consortiumと連携**

- “Clinical Sequencing Exploratory Research” コンソーシアム  
NHGRIにより予算化



# 国家戦略としての「医療ビッグデータ」

## NIH「ビッグデータから知識へ」計画

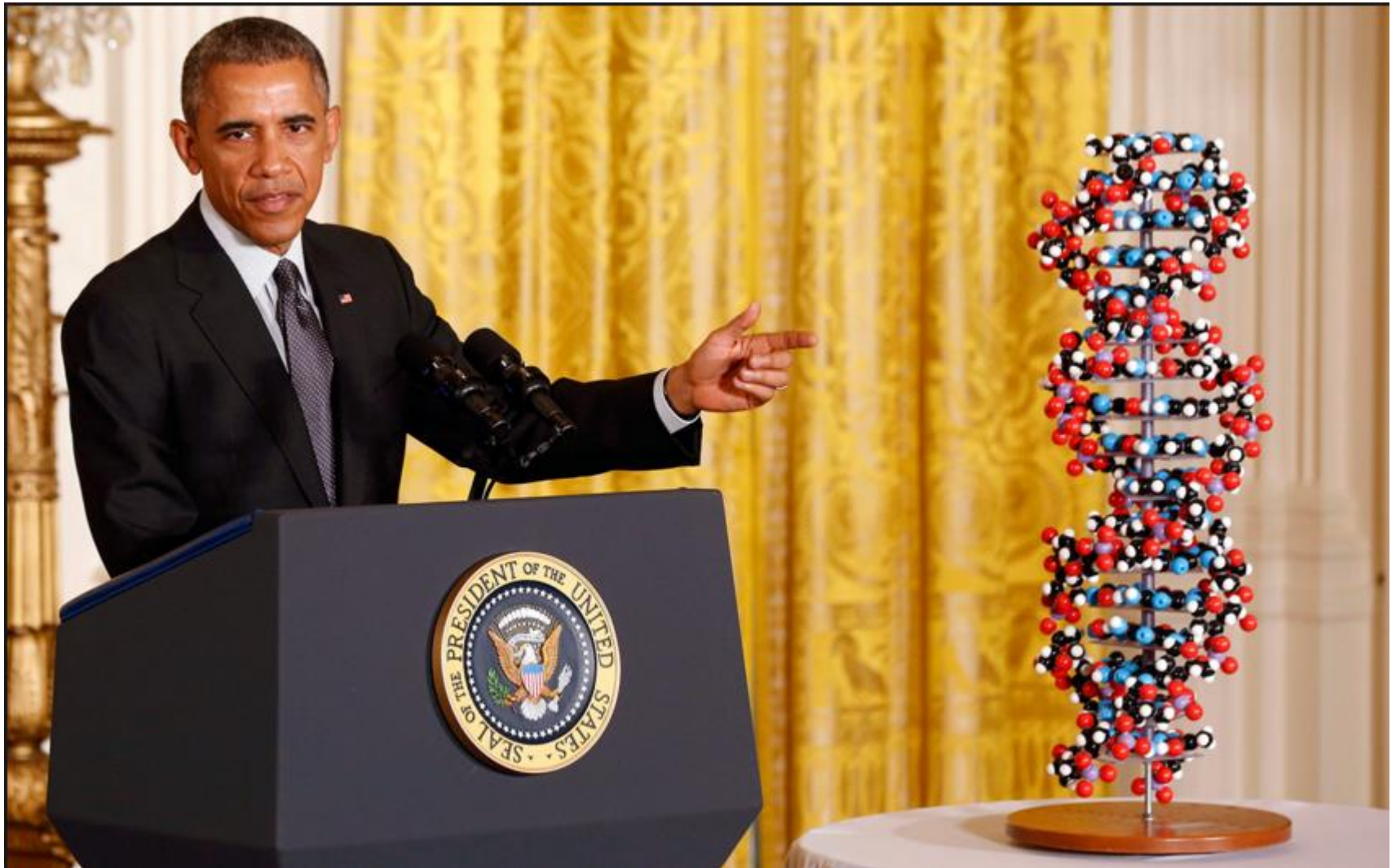
### “Big Data to Knowledge” (BD2K) initiative

- **BD2K: “Big Data to Knowledge” Initiative 開始**
  - 次世代シーケンサによるゲノム・オミックス医療の普及
  - 臨床シーケンス情報蓄積の大量化蓄積に対応して政策立案
  - 研究費の配分**2013年**に提案。計画実施は2014年から
  - **データ科学のための副長官**（Associate Director of Data Sciences）を医療情報の世界から任命 **Bourne, PhD.**
- **Francis Collins長官談「NIH全規模での優先計画」**
  - 生命医療研究に喫緊の重要性を持つ、指数的に増大する生命医療データを活用する。
  - 「ビッグデータの時代は到来した」(Collins)
  - NIHがこの革命を作り上げる。**様々な異なったデータ種類に対するアクセスの統合・分析に主導的な役割を果たす。**

# 国家戦略としての「医療ビッグデータ」

- ゲノム・オミックス医療情報の全国的連携を目指して
  - 各先進病院で保持しているゲノム・オミックス医療情報の全米的な連携へ 臨床ゲノムオミックス医療DB
- NIH : BD2Kの2014年のGrandとしてのDDI (掘起し)
  - 医療におけるデータ科学の全米COE創設
    - Center of Excellence in Data Science
      - Univ. Pitts: Center for causal modeling and discovery of biomedical knowledge from big data
      - UCSC: Center for big data in translational genomics
      - Harvard: Patient-centered information commons
      - その他、コロンビア大学、イリノイ大学など11施設 32M\$
  - Data Scientist 人材養成への予算措置
  - データ発見索引 DDI (Data Discovery Index) Consortium
    - Data discovery index coordination consortium (DDICC)
    - データベースカタログの発展・Pub MEDのDB版
    - UCSD: BioCADDIEを中心にDDI開発の準備を担当
      - BioCADDIE : Biomedical and healthCARE Data Discovery and Indexing Ecosystem
- 米国はすでに戦略的に対応している。わが国は？

# オバマ大統領 Precision Medicine Initiativeを開始



2015年1月 大統領一般年頭教書演説

# Precision Medicine

個人の遺伝素因・環境素因に合わせた (tailored) 医療  
One size fits for all のPopulation 医療とは異なる

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



# Biobank/ゲノムコホートへの期待

- 疾患型バイオバンク/ゲノムコホート
  - 個別化医療の層別化パターンの網羅的抽出
  - 病院ゲノム・オミックス医療DBを補う
- Population型（健常者）コホート
  - (1) 前向きコホートの長所により発症要因同定  
疾患発症相対リスク 「個別化予防」  
＝遺伝子要因 × 環境生活習慣要因  
上記の相互作用を評価 (exposome, expotype)
  - (2) 「健康から疾患発症に至る過程」を多数収集  
「先制医療受攻状態」 (vulnerable period) 同定  
⇒ 先制医療薬の開発, QOL・医療経済的にも良策
  - (3) 慢性疾患患者のコホート  
⇒ GWASが可能、重症化・合併症のリスク因子

# Biobankとゲノムコホート

## • バイオバンクの目的・機能の変化

- 従来は再生医療のための生体標本や臨床研究の資料保存、近年はゲノム医療の基盤としての役割
- **ゲノム/オミックス個別化医療、創薬の情報基盤**
  - **疾患型BioBank**：全国的・全世界規模で疾患罹患患者の網羅的分子情報（ゲノムなど）とそれに対応する臨床表現型（臨床検査、医用画像、処方歴、手術歴、病態経過、転帰など）の収集。**疾患ゲノムコホート**
- **個別化予防の情報基盤**
  - **Population型BioBank**：「健常者」前向きコホート。調査開始時の網羅的分子情報（ゲノム）と臨床環境情報（exposome）を集めて、生涯を追跡するゲノム・コホート

## • 欧米のBiobank

- **英国 UK biobank**
  - 50万人の健常者。40～69歳（2006-2010, 62Mポンド), 2011-16, 25Mポンド
  - 健診データ（血液・尿・唾液サンプル、生活情報）を集め、健康医療状況を追跡する。
- **英国 Genomics England,**
  - 2013開始、2017年までに 10万人のゲノム 配列収集。
  - 最初の対象は稀少疾患（患者・家族）、がん患者、最初はEnglandのみ
- **欧州 BBMRI (Biobank/Biomole. Res. Infra.)**
  - 250以上の欧州各国のBioBankを統合
- **オランダ Lifeline**
  - 165000人北部オランダ 2006年開始 30年間の追跡、3世代コホート（世界初）
- **Precision Medicine Initiative Genome Cohort**
  - 100万人のゲノムを集める



# わが国でのゲノムオミックス医療の臨床実装

研究費を用いた試行的ゲノム医療であるが、いくつかの医療施設でゲノム・オミックス医療が試行されている

「ゲノム医学実現推進協議会」(中間報告) 2015.7

AMED : IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease)

未診断疾患の原因遺伝子をIRUD拠点病院が審査して解析センターがシーケンシング。その後、DB化する。

○ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業

○臨床ゲノム情報統合DB事業

がんの網羅的分子診断と個別化治療

— 国立がん研究センター東病院

- ドライバー遺伝子の診断。分子標的薬の治験グループに割当て

— 静岡県立がんセンター 上記と同様の内容のプロジェクト

— 京大腫瘍内科 (OncoPrime)、岡大、北大、千葉大 診療施設併設型BB

ゲノム医療では、米国と水を空けられている。しかし、Biobank Genomic Cohortでは我が国の状況はそれほど遅れてはいない。Biobank準拠のゲノム医療/創薬推進を行うべきである。また日本版eMerge計画を推進して臨床表現型情報の蓄積に邁進すべきである

# AI医療・AI創薬

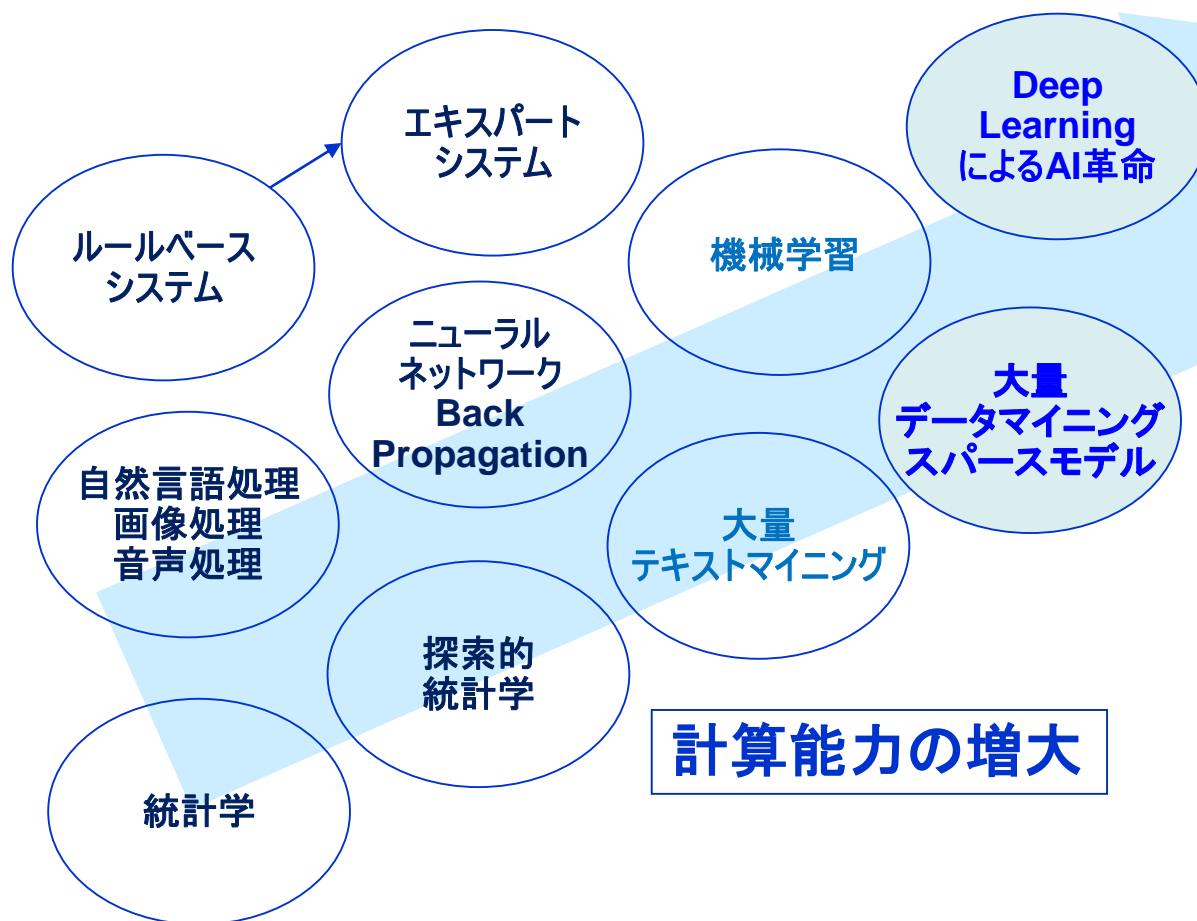
## —人工知能への期待—

# 人工知能への期待

人工知能 (AI) の分野

データの増大

ビッグデータ  
人工知能による  
知的処理



# 医療分野の人工知能の歴史

記号（シンボル）的知識処理

ニューロネットワーク処理

1970

問題解決の一般探索手法 **GPS**  
解決木の高速探索（ゲーム）

ニューロネットワーク  
3層の学習機械 **Perceptron**  
入力層、隠れ層、出力層

1980

推論システム（if-thenルールシステム）  
知識の表現と利用（専門家システム）  
医療診断システム（Mycin, Internist-I）  
大ブーム 医療から産業応用の期待波及

多層型ニューロネット  
後方伝播 **Back Propagation**  
結合係数修正アルゴリズム

1990

期待消滅！

知識発見 機械学習  
Machine Learning, KDD  
診断知識のDBからの学習

しばらく停滞！

2000

知識準拠診療支援（DSS）  
医療ターミノロジー  
医療オントロジー

ニューロネットワーク型  
多層型ニューロネット  
**深層学習 Deep Learning**  
結合係数修正アルゴリズム  
画像処理から創薬まで



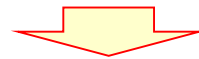
# 「ビッグデータ」のData 原理

問題点 属性値数(p) ≫ サンプル数(n)

p: 数億になる場合あり    n: 多くても数万、通常数千



これら膨大な属性変数がすべて独立ならばビッグデータの構造解析は不可能。単変量解析の羅列 (GWASのManhattan Plot) しか可能でない



**ビッグデータ・スパース仮説**

ビッグデータは、多数であるが属性値数より少ない独立成分が基底となって、相互にModificationして構成されている。  
(独立成分の推定は、サンプル数とともに増加する)

データ次元縮約の原理 (**principle of compositionality**)

# ビッグデータ解析に向けた 2つの人工知能（AI）方法の適用

- **数理的知識処理**：データマイニング、探索統計学の数理的枠内で次元縮約
  - ⇒ スパース推定による従来手法の次元落ちの正則化
- **ニューロネットワーク**：Deep Learningによる特徴量抽出を用いた次元縮約
  - ⇒ Deep LearningのAutoEncode機能を用いた実質的な独立次元抽出に基いた解析・予測

# 数理的知識処理

## スパース推定による次元落ちの正則化

### 従来の重回帰分析

$\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)$  と目的変数  $y$  に関して  $n$  組のデータ  $\{(y_i, \mathbf{x}_i); i = 1, \dots, n\}$

$$y_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^p x_{ij}\beta_j + \varepsilon_i, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

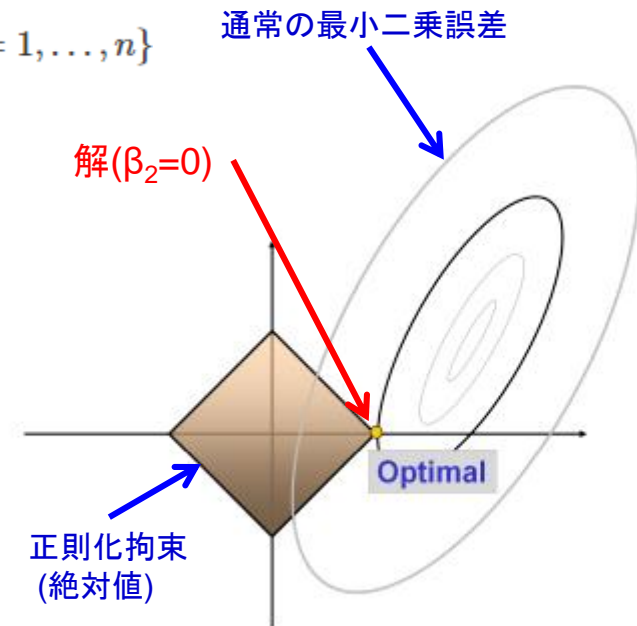
### Lasso ( $L_1$ 型正則化重回帰分析)

$$\hat{\beta}^{\text{lasso}} = \arg \min_{\beta} \sum_{i=1}^n (y_i - \mathbf{x}_i^T \beta)^2, \quad \text{subject to} \quad \sum_{j=1}^p |\beta_j| \leq t.$$

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta \in \mathbb{R}^p} \frac{1}{n} \|\mathbf{X}\beta - \mathbf{Y}\|_2^2 + \lambda_n \sum_{j=1}^p |\beta_j|.$$

通常の最小二乗

正則化項 (絶対値)



寄与の低い  $\beta_j$  は0になる  $\Rightarrow$  変数選択と次元落ち正則化が同時に達成できる

様々な変法 : Lars アルゴリズム ( $\lambda$  を  $\infty$  から減少), elastic net, adaptive lasso, grouped lasso



# 様々なスパース正則化の利用

- GWASへの応用

GWASにおけるgene-gene interactionの取り込み  
(主効果と相互作用)

- Correlated SNPs (Ayers and Cordell, 2010)
- More power while having a lower false-discovery rate (FDR) (He and Lin, 2011)
- Pathwayに含まれているSNP間だけ相互作用を認める (Lu, Latourelle, 2013)

- 遺伝子発現プロフィールへの応用

- Biomarker (差別的発現遺伝子) が明確化

- 主成分分析にスパース正則化

- 主成分の解釈が容易になる

- 次を最小化

$$Q_{\lambda}(v_1, X) = \frac{1}{2} \text{trace}[(X - z_1 v_1^T)^T (X - z_1 v_1^T)] + \sum_{j=1}^p p_{\lambda}(|v_{1j}|),$$

- 判別分析でも正則化により次元縮約

# ビッグデータと機械学習

- **The ASCO (米国臨床癌学) CancerLinQ initiative**

- 診療の現場(EHR)から大量の診療データを集め分析
- 新しい臨床試験へのガイドライン作成
- 17万人のがん症例データベースを構築。各がん1～2万人の症例を集める
- 学習システムを構築し治療知識を統計学習、ニューロネットを駆使して学習。

## BigDataにおけるLearning systemの不可欠性

- 2013年に、CancerLinQのプロトタイプを完成、10万人以上の乳がんを蓄積、完全規模へ継続構築中

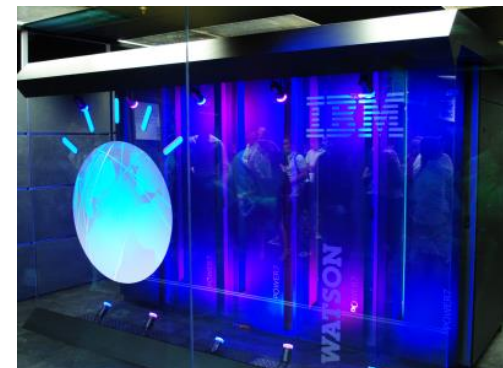
- **IBM Watsonのがんセンターへの普及**

- 質問・応答 (QA)システム、知識探索、ライト・オントロジー
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) などと共同
- Watsonを母体に**The Oncology Expert Adviser software (OEA)**開発
- 他にNew York Genome Centerとglioblastoma (グリア芽細胞腫) 知識生成

- **Cancer Commons initiative**

- Rapid learningのインフラ整備
- 目的：患者の個別症例と最新の知識を更新
- 個々の患者の”Donate Your Data”(DYD)登録

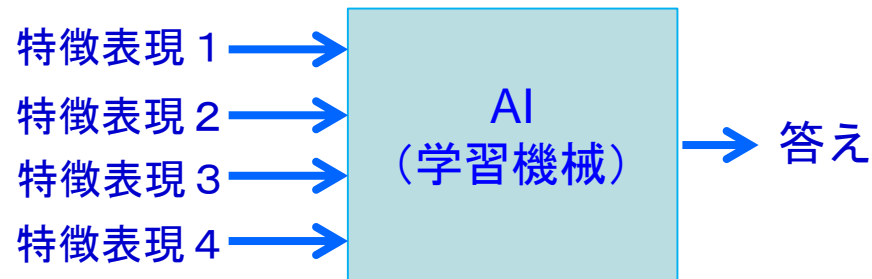
- Google X project, “Human Longevity Inc.”



IBM Watson  
Learning Big  
Data

# Deep Learning による 人工知能革命

- 機械学習のこれまでの限界
  - 分類・判別する学習機械（システム）
  - 対象の特徴表現ベクトルを与えて分類
  - 与え方に関して細かな技法にとらわれる
- 「教師あり学習」
  - 分類対象の特徴と正解を与え学習機械（AI）を構築
  - 対象の表現(画像等)と概念を結合できない

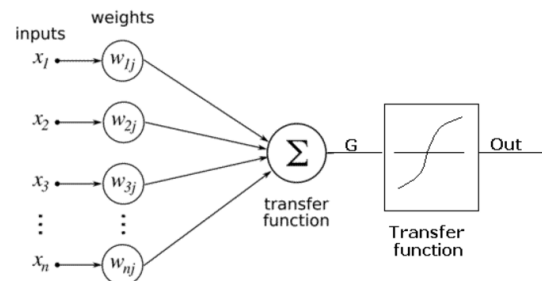
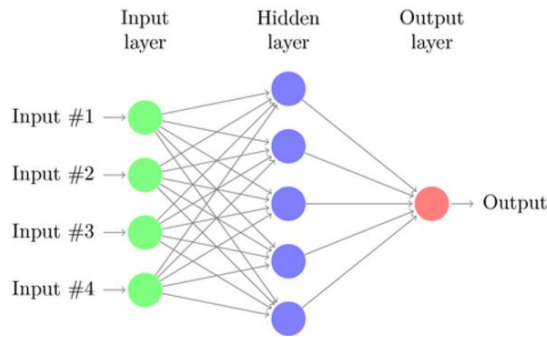


# Deep Learningの革命性

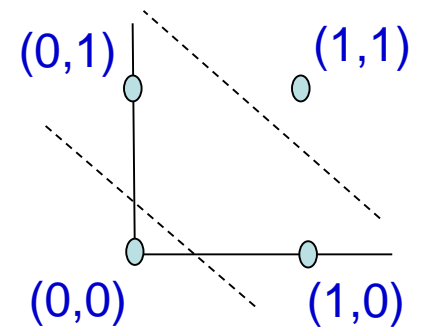
- DLは全体として「教師あり」学習
- しかし、まずは対象の固有の構造を記述する特徴表現や対象の高次特徴量を自ら学ぶ「教師なし学習」を行う
- 「内在的な特徴表現の学習」を自動的に行う
  - 自己符号化 (Autoencoder)
  - 制限ボルツマンマシン

# 従来のニューロネットワーク

## 古典的Neural Network・パーセプトロン(1970年代)

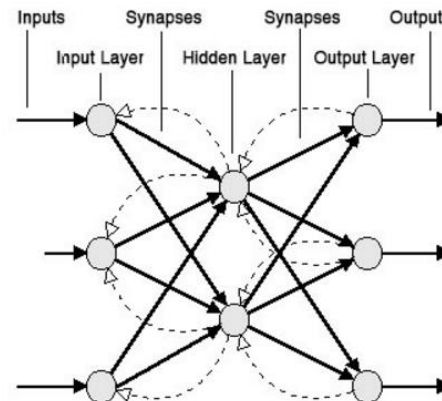
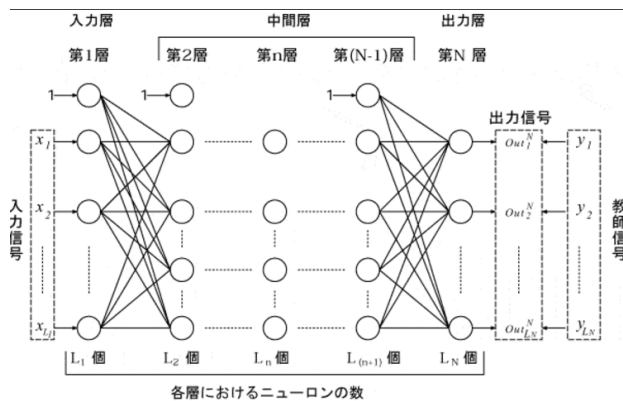


XOR



## 多層Neural NetworkとBack projection (1980年代)

線形分離できない

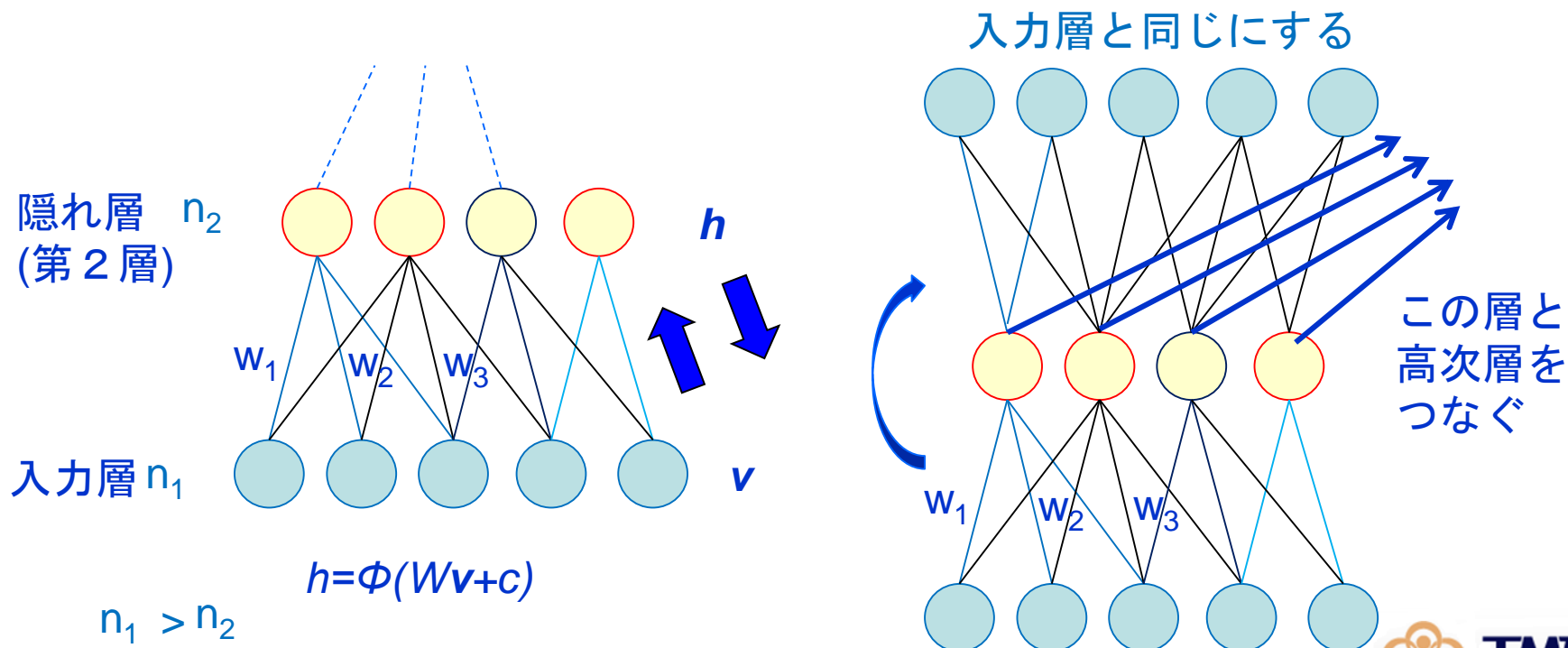


Back Propagation (1986 Rumelhart)  
 望ましい出力との誤差を教師信号として与える事により、次第に結合係数を変化させ、最終的に正しい出力が得られるようにする。結合係数を変える事を学習と呼ぶ。この学習方法には、最急降下法(勾配法)が使われる。出力層へ寄与の高いノードの重みの変更。

多層にわたる逆伝搬で修正感度減衰

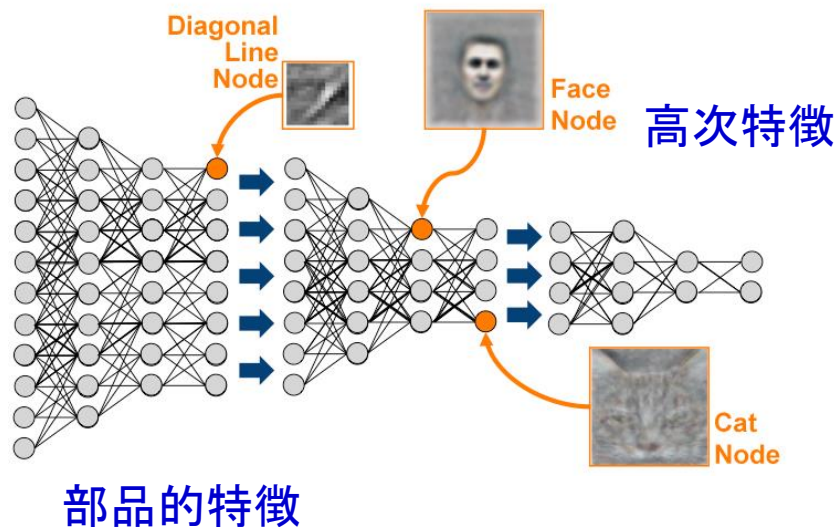
# DLの革命点 Autoencode 1

- 対象に固有な**内在的特徴**を学ぶ自己符号化の原理
- 格段ごとに入力を少ない中間層を介して復元できるかを行なう
- 次元を圧縮されて可及的に復元する
  - できるだけ復元に**効果的な**特徴量を探索する
  - 内在的な特徴量**を見出す



# DLの革命点 Autoencode 2

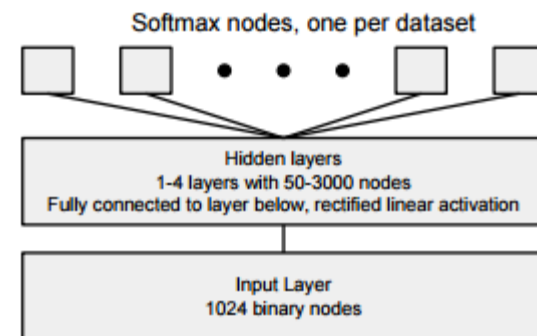
- 各層ごとに自己符号化を行うので何層でもネットを組める→Deep Learning
- 第一層で学習した特徴量を使って、つぎの階層を作るので高次の特徴量を作られる
- 特徴的表現と概念を結びつけるため「教師あり学習」が最後に必要である
- 自動特徴抽出によってこれまでの学習手法の限界を克服した（構造的理解）





# Deep learning : 創薬からの注目

- 創薬を巡る状況
  - 平均14年、約2000億円 (\$1.7 B) の費用
  - 市場化された新薬の減少
  - 創薬に費やす期間・コストを低減したい
- Kaggle (データサイエンス競技会)にMerck社が出題  
Molecular Activity Challenge (2012).
  - 15データセットから異なった分子の生物学的活動を予測するモデルの開発コンテスト
  - 勝利したモデルは深層学習 deep learning を用いたモデル
- 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"



# Artificial Intelligenceと創薬

- 標的分子選択と妥当性検証
  - 適切な分子標的の選択
- Virtual screening と選択 ←
  - 適切な化合物に対するクラス判定
  - 研究例：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: SVM, k-nearest nb, logistic回帰より優位
    - DLで構造活性相関を学習する
    - 特徴量の抽出、薬理機序への理解
  - リード最適化
- システム薬理学
  - ネットワーク病態学よりの創薬戦略
  - 他のシステムへの影響(毒性, 副作用)

## Pharmacophoreの抽出

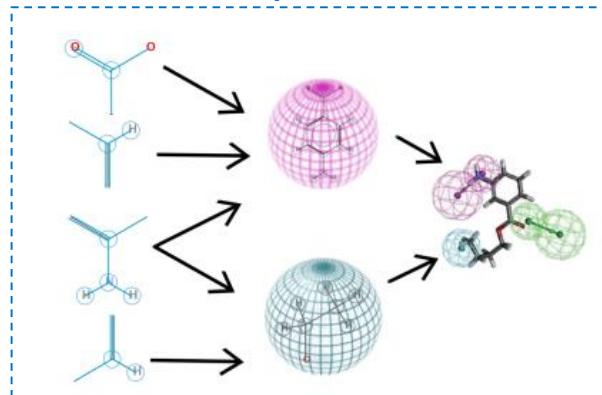


Figure . Hierarchical nature of fingerprint features: by combining the ECFP features we can build reactive centers. By pooling specific reactive centers together we obtain a pharmacophore that encodes a specific pharmacological effect.

# そのほかのAI創薬の話題

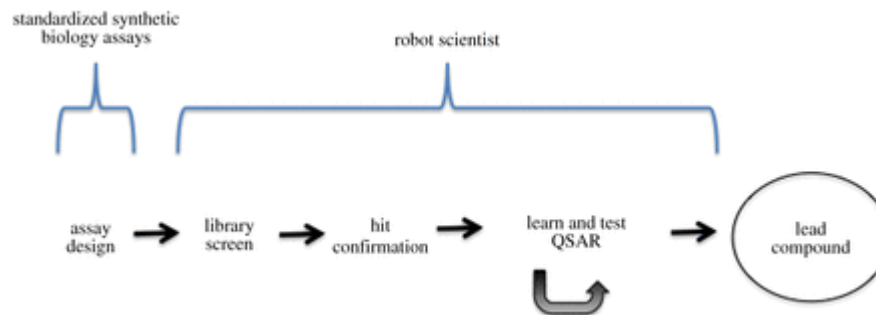
- Berg社のAI創薬
  - AIを方法として膵臓がんの抗がん剤を開発中
  - 膵臓がんと非患者の14兆のゲノム・オミックス情報を比較。
  - 調節不全パスウェイのシステム推定
  - システム薬理学的AIによる創薬
- マンチェスター大学（Cambridgeとも共同）

## Artificially-intelligent Robot Scientist for new drugs

- ライブラリースクリーニング, ヒット化合物の確証, リード化合物などの自動化
- 構造活性相関（Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR)）を反復学習する
- 熱帯病、寄生体のDHFR（ジヒドロ葉酸還元酵素：薬剤耐性）を標的にして学習、細胞を合成生物学操作  
血管新生阻害因子（抗がん剤）をDR候補を探索
- 最上位にコンセプト木（“root: assay triple screen”など）



Robot scientist Eve at work



# Real-World-Dataを用いた 創薬育薬の戦略の将来性

—RCT, EBMからの呪縛の解放—

# 「学習する医療システム」 Learning Health System

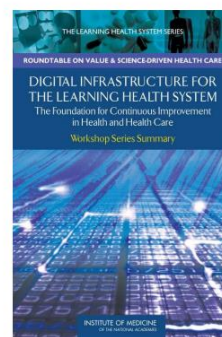
新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年  
臨床データを用いて医療を実施しながら医療を改善

- IOM “Clinical Data as a Basic Staple of Health Learning”
- 医療システムのデジタル化（IT化）は必然の傾向である
- 「ルーチンの医療活動から集められたデータ（形式的臨床研究と違って）がLHSを支える鍵である」
- データを共有することによって学習して医療システムを改善
- RCTは「黄金基準」であるが、通常の医療システムの外で実施されている。医療が実際対象とする患者集団を代表しているのか。
- RCTは時間が掛かり費用もかかる
- 有効な知識の蓄積の速度が加速する

IOM(Institute of Medicine)のレポート  
2007年にEBM/RCT（無作為試験）に  
変わるパラダイムとして提案

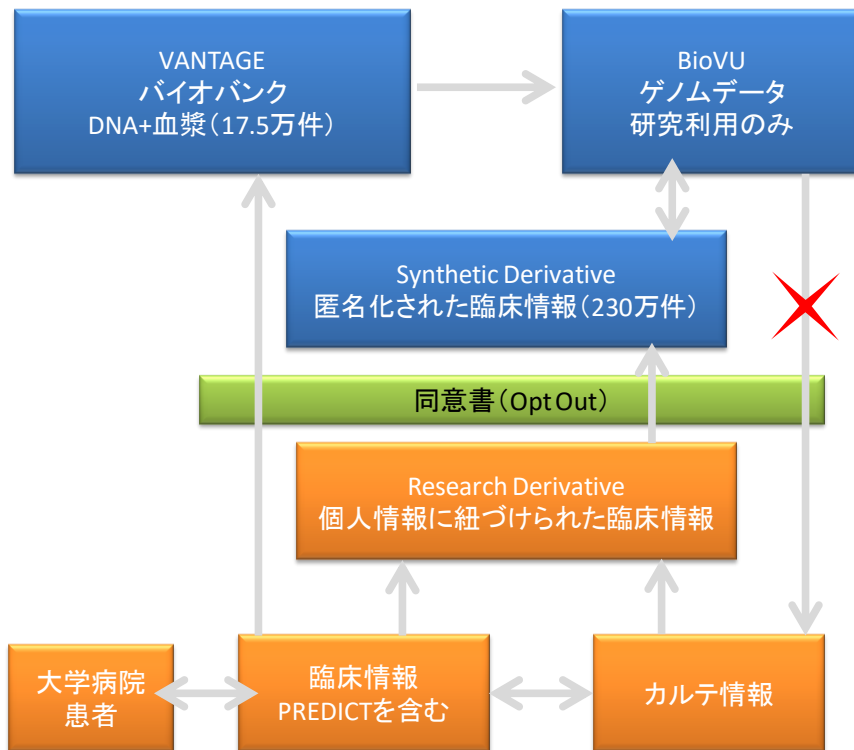
*Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care*

*Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*



# LHSの代表例 BioVU

## ゲノム情報と電子カルテ情報を用いた Vanderbilt大学病院の医療情報システム



### 電子カルテ

**Synthetic Derivative** : 電子カルテから匿名化臨床表現型のデータベース 230万件。Opt out 形式

### バイオバンクと遺伝子解析

**BioVU** : Synthetic Derivativeと連結可能な Genome DNA情報

**VANTAGE Core** : 検体17.5万件、血液検からDNA抽出・ゲノム解析、バイオバンク運営

**PREDICT** : 臨床レベルの遺伝子解析情報により、薬物副作用防止などを実現するシステムを自らの医療システムにより知識抽出して実現する

クロビドグレル（抗血栓剤）の遺伝子多型に関してABCB1, CYP2C19、さらにPON1の多型が知られていたが、ヒトを対象とした臨床実験の報告はなかった。SDから循環器疾患で clopidogrelの投与歴の対象者（ケース群）およびコントロール群を選出。BioVUから遺伝型を決定する。この条件に合致するケース群は255件。解析の結果、CYP2C19\*2とABCB1の関与は有意。PON1は非有意が判明した。

# 個別化（層別化）医療の概念の普及とRCTの限界

- 個別化・層別化の概念の浸透
- RCTの治験集団とReal World Dataの乖離
  - 全ての個別化パターンを包摂した治験集団は現実には不可能
  - 現在の治験集団
    - 大半のRCTは医療現実の外の「人工的な環境」
    - 高齢者・妊婦はいない、欧米では黒人とくに青年は含まれない
- 将来へ向けたプラットフォームの確立
  - 母集団に近いReal World 医療データが収集可能
    - ⇒データの大規模化の「相転移」
  - Real World Data時代の臨床研究のプラットフォームを形成。
    - ⇒製造後第3相試験でReal World Dataを使うか
    - RCTとRWDの融合としての
    - registry-based clinical randomized trial
  - 我が国の戦略 段階的移行





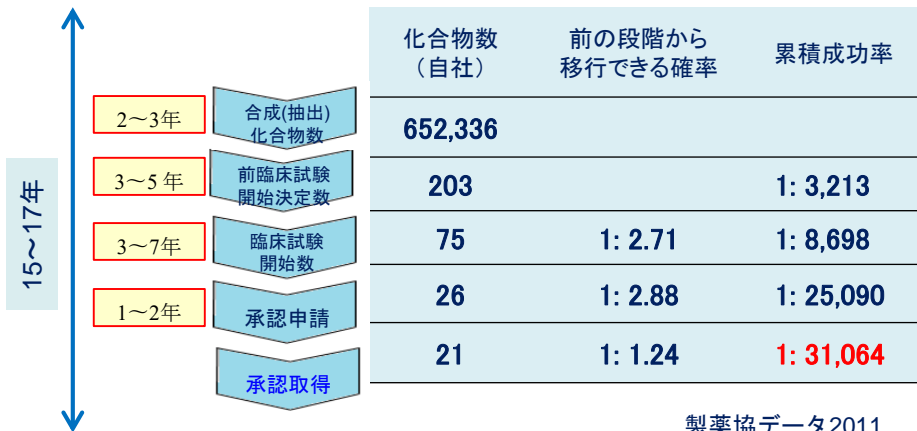
# Biobank準拠の創薬・治験

- 疾患レジストリー/疾患型バイオバンク  
準拠型ランダムイズ治験
  - スウェーデンのTASTE(ST-Elevation MI in Scand.)
  - Registry-based randomized clinical trial
  - 疾患レジストリーの登録患者から治験に適した治験対象者を選び
  - 選んだ集団で治験薬・対照薬をランダムイズして割付ける(50\$)
  - 治験のエンドポイントは疾患レジストリーの追跡で観測される
  - 観測研究であるPopulation 型コホートでは困難か

# ビッグデータ創薬の 有効性と将来展開

# 創薬を巡る状況

- 医薬品の開発費の増大
  - 1 医薬品を上市するのに約700億円
- 開発成功率の減少
  - 2万~3万分の1の成功率
  - とくに非臨床試験から臨床試験への間隙
  - phase II attrition (第2相損耗)
- 臨床的予測性
  - できるだけ早い段階でのヒトでの有効性・毒性の予測
- 臨床予測性の向上
  - 罹患者のiPS細胞を使う
  - ヒトのビッグデータを使う



# オミックス創薬の原理

- 薬剤特異的遺伝子発現 (Drug-induced SDE)

- CMAP : Connectivity Map

- 薬剤投与による遺伝子発現プロファイルの変化
- 米国 Broad Institute, 1309化合物, MCF7, PC5など5 がんセルライン, 7000 遺伝子発現プロファイル
- Signature (遺伝子発現刻印 : 差別的発現遺伝子の代表的集合)  
Signature of Differential gene Expression
- DB利用 : SDEをquery, 順位尺度で類似性の高い順に化合物を提示
- 最近LINCS 100万サンプルへ拡張

- 疾病特異的遺伝子発現

- (Disease-associated SDE)

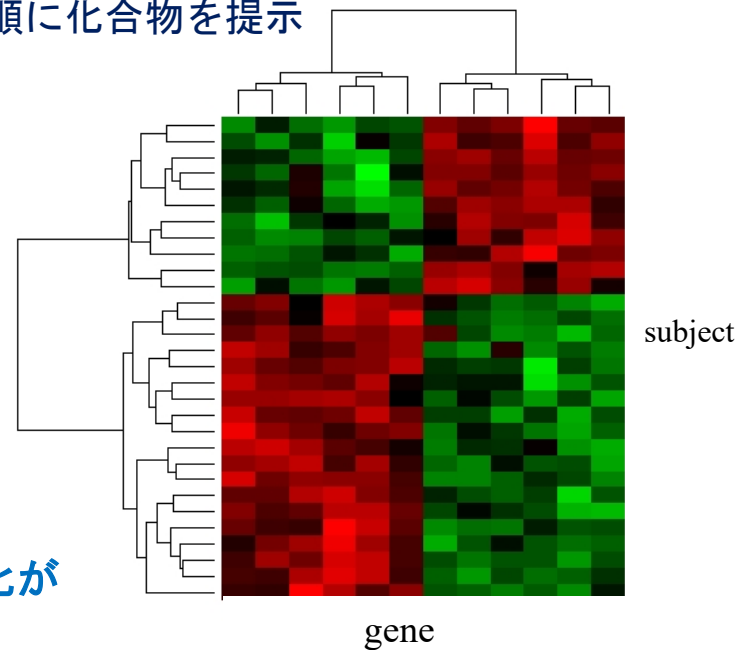
- GEO (gene expression omnibus),

- 疾病罹患時の遺伝子発現プロファイルの変化
- 米国NCBI作成・運用 2万5千実験, 70万プロファイル
- ArrayExpressもEBIが作成、サンプル数同程度

本来は、分子ネットワークの疾病/薬剤特異的变化が基本 (第3世代網羅的医学)。

遺伝子発現プロファイル変化

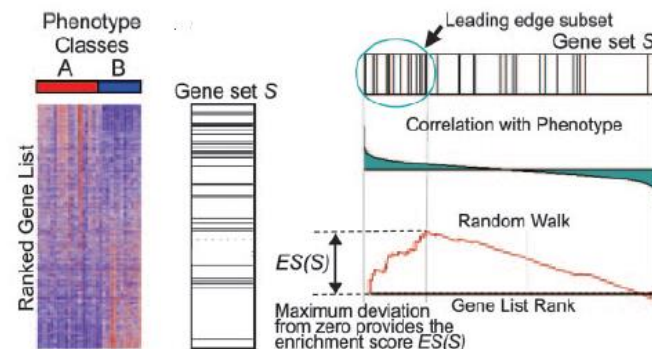
≈ 分子ネットワーク変化



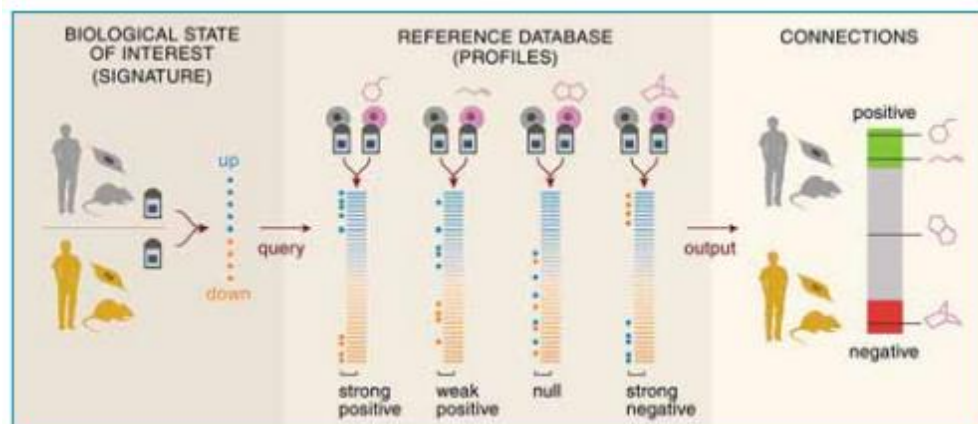
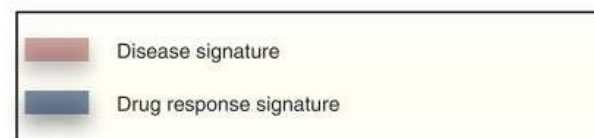
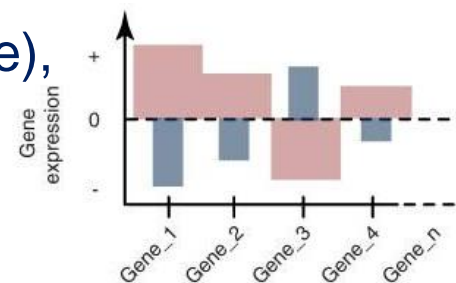
# 遺伝子発現プロファイルによる有効性予測

- 遺伝子発現シグネチャ逆位法 (signature reversion)

- 薬剤特異的遺伝子発現シグネチャ
- 疾患特異的遺伝子発現シグネチャ
- 有効性予測**：両者が負に相関する
- Non-parametric な相関尺度で評価
  - Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) : ES score
  - 対照と比較して順位づけられた遺伝子リストの上位に密集しているかの尺度
- 例：炎症性腸疾患IBDに 抗痙攣剤(topiramate), 骨格筋委縮にウルソール酸

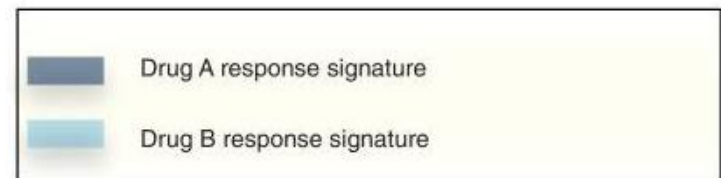
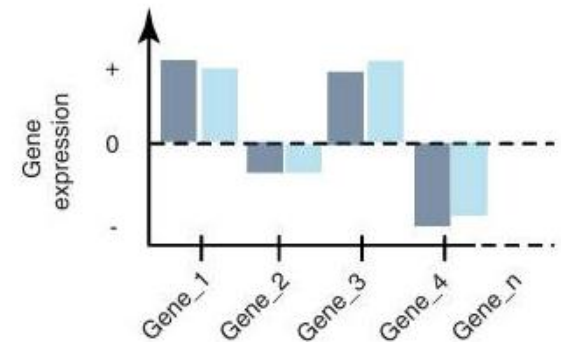


GSEA



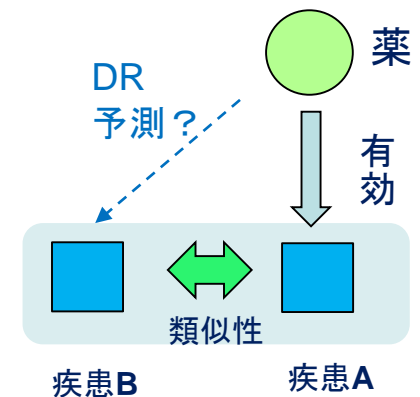
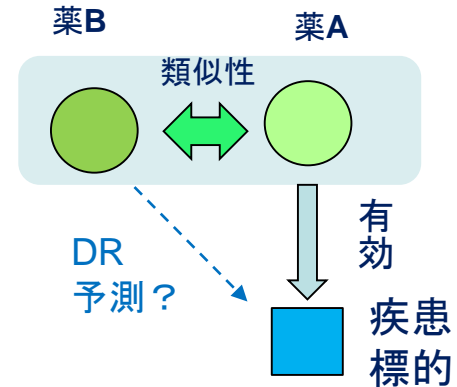
# 遺伝子発現プロファイルによる毒性予測

- 連座法 guilt-by-association :
- 薬剤－疾患間 副作用予測
  - 薬剤特異的シグネチャと
  - 疾患特異的シグネチャが
  - ノンパラメトリック相関 正
  - 毒性・副作用の予測
- 薬剤－薬剤間
  - 薬剤ネットワークからのDR
  - Connectivity map から薬剤特異的遺伝子発現の薬剤間の類似性をノンパラメトリック親近性尺度 (GSEA)で評価
  - この類似性のもとに薬剤ネットワーク構築
  - 近隣解析によりDR
  - 例：抗マラリア剤をクローン病に適応



# 合理的DRへのアプローチ

- 医薬品中心 Drug-based (drug-centric)
  - 医薬品の構造・特徴の類似性に基づいて別の医薬品の適応を予測
    - ① 化合物の化学的構造・特徴の類似性
    - ② 薬物投与時の遺伝子発現プロファイル
- 疾患中心 Disease-based(disease-centric)
  - 疾患の発症機序の類似性に同一の医薬品が別の疾患の適応を予測
    - ① 疾患原因/感受性遺伝子の共有
    - ② 疾病遺伝子発現プロファイル
    - ③ 疾患を起こす分子ネットワークの類似性
- 両者の融合的アプローチ



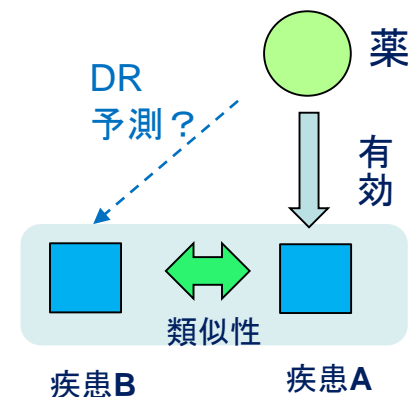
# 疾患ネットワークに基づいたDR

## 第1段階 疾患ネットワークの構築

- 疾患のゲノム・オミックス機序の類似性をネットワークで表したものの

## 第2段階 DR候補予測

- 既存の<疾患-薬剤>を決め  
近傍の疾患をDR候補とする



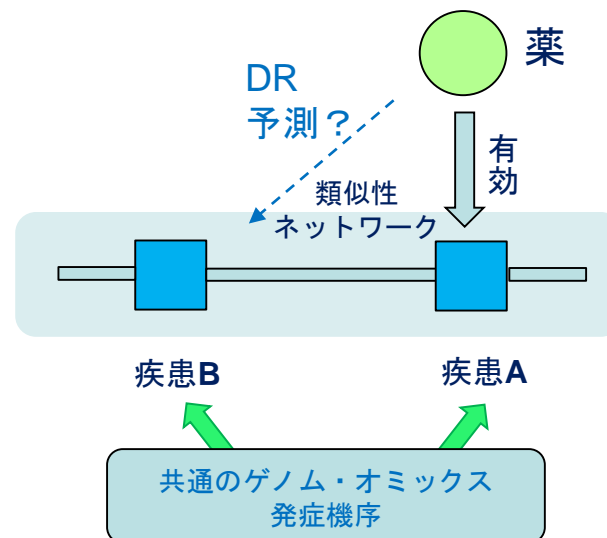
## 第3段階 有効性・毒性の確認

- シグネチャア逆位法、連座法で有効性、毒性を予測



# 疾患ネットワークに基づいたDR

- 従来の疾患体系 nosology
  - Linne以降300年に亘って表現型による疾病分類
  - 臓器別・病理形態学別の疾患分類学
- ゲノム・オミックスレベルでの発症機構による疾患分類
  - 発症機構類似性を基準に疾患ネットワーク
  - ゲノム・オミックス医学の疾病概念が基礎



## 疾患の成立機序における主要機序

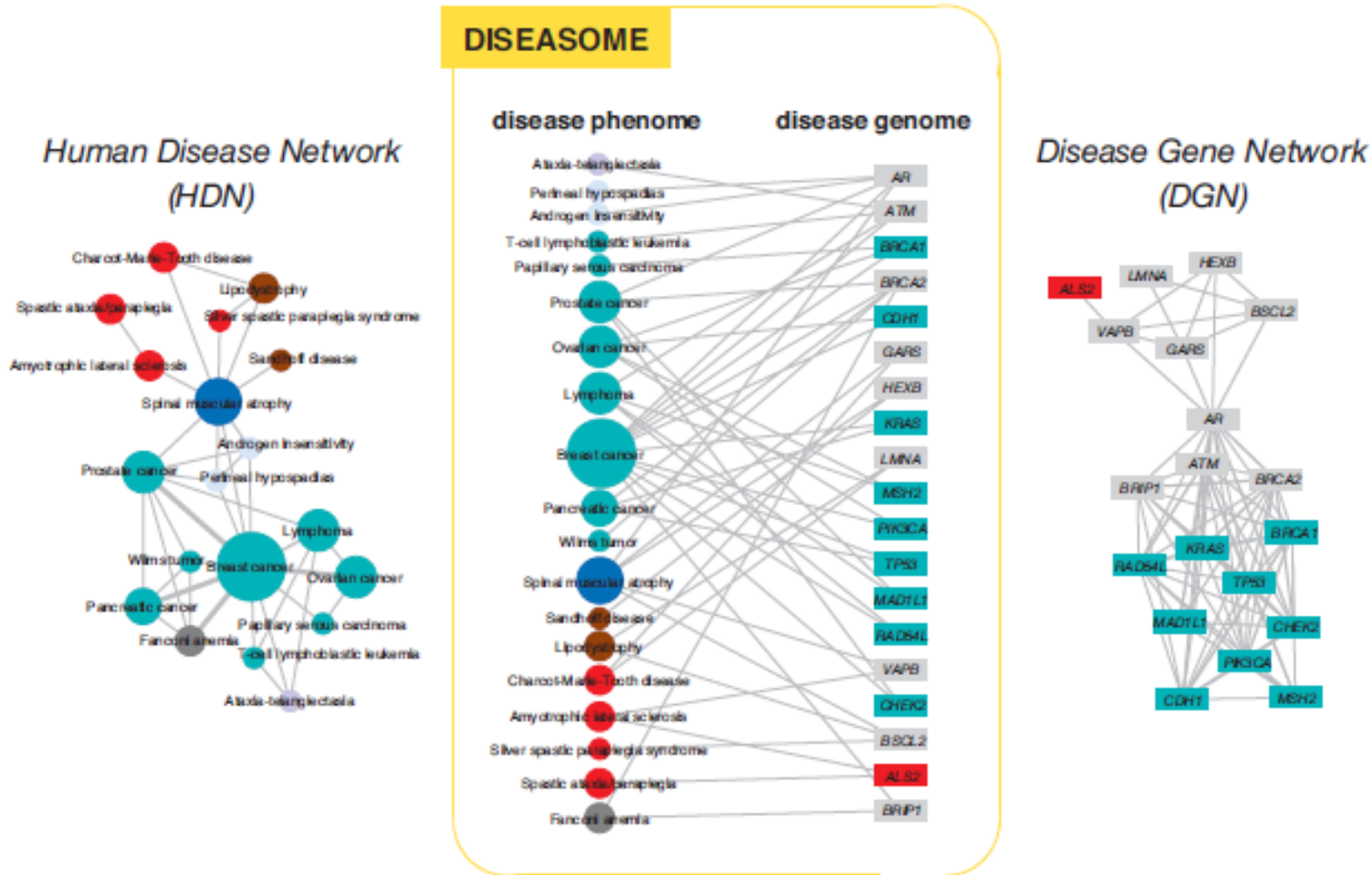
- 疾患関連遺伝子型（第一世代型）
  - 原因遺伝子、疾患感受性遺伝子の変異・多型が主要発症機序
- 疾患オミックス型（第2世代型）
  - 疾患オミックスプロファイルの変容が主要発症機序
  - Transdisease omics
- 疾患分子ネットワーク型（第3世代型）
  - 分子ネットワークの歪みが主要発症機序
  - がんなどで遺伝子型（肺腺がん等）でない通常のがん

# 第1世代型

## Diseasomeと疾患遺伝子

- OMIMから 1,284 疾患と 1,777 疾患遺伝子を抽出
- ヒト疾患ネットワーク (HDN)
  - 867疾患は他疾患へリンクを持つ 細胞型や器官に非依存
  - 516疾患が巨大クラスターを形成
    - 大腸がん、乳がんがハブ形成
    - がんはP53 やPTENなどにより最結合疾患 がんなどは後天的変異
  - 疾患を網羅的に見る見方：臓器や病理形態学に非依存
  - リンネ (12疾患群分類) 以来300年続いた分類学を越える
- 疾患遺伝子ネットワーク (DGN)
  - 1377遺伝子は他遺伝子へ結合
  - 903遺伝子が巨大クラスター
    - P53がハブ
- ランダム化した疾患/遺伝子ネットワークに比べ
  - 巨大クラスターのサイズが有意に小さい
- 疾患遺伝子は機能的なモジュール構造
  - 同じモジュールに属する遺伝子は相互作用し
  - 同一の組織で共発現し、同じGOを持つ

# 疾患ネットワーク Diseasome (Goh, Barabasi et al.)



1つ以上の疾患関連遺伝子を共有する疾患

1つ以上の疾患を共有する疾患関連遺伝子

Kwang-Il Goh\*, Michael E. Cusick, David Valle, Barton Childs, Marc Vidal, and Albert-Laszlo Barabasi The human disease network PNAS2007

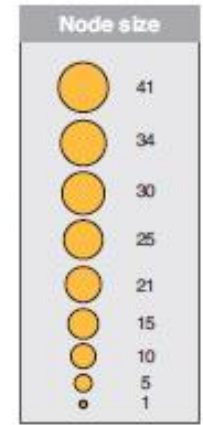
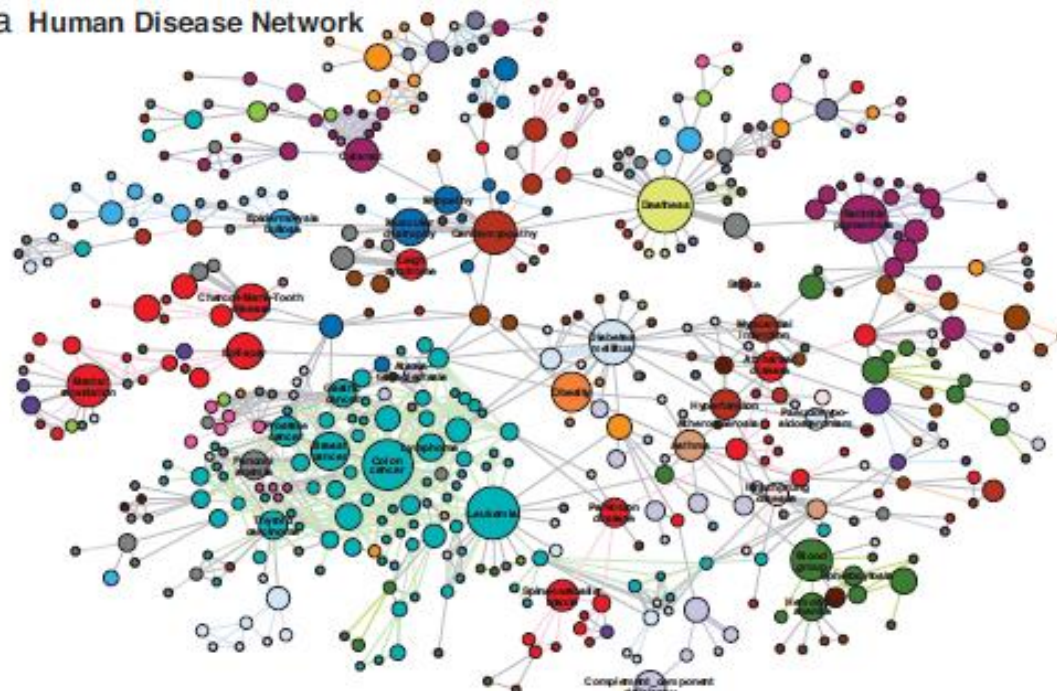


# 疾患 ネットワーク (HDN)

**Nodeの径**  
疾患に関与している原因  
遺伝子の数に比例

**リンクの太さ**  
疾患間で共有している  
原因遺伝子の数

a Human Disease Network

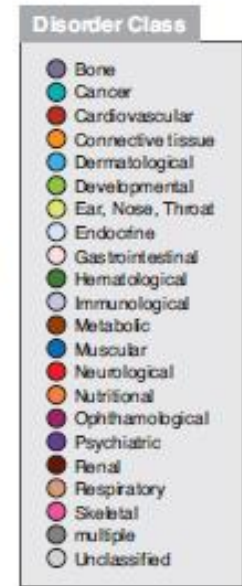
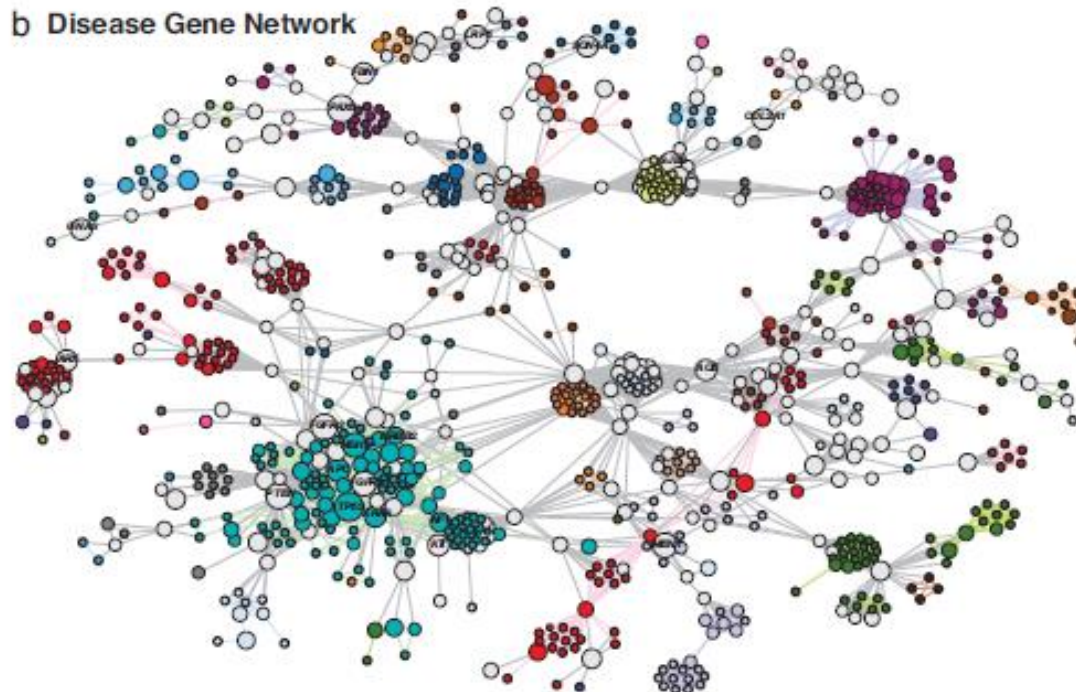


# 疾患遺伝子 ネットワーク (DGN)

**Nodeの径**  
その遺伝子を原因にして  
いる疾患の数に比例

2つ以上の疾患に関与し  
ていると明灰色の遺伝子  
ノード

b Disease Gene Network

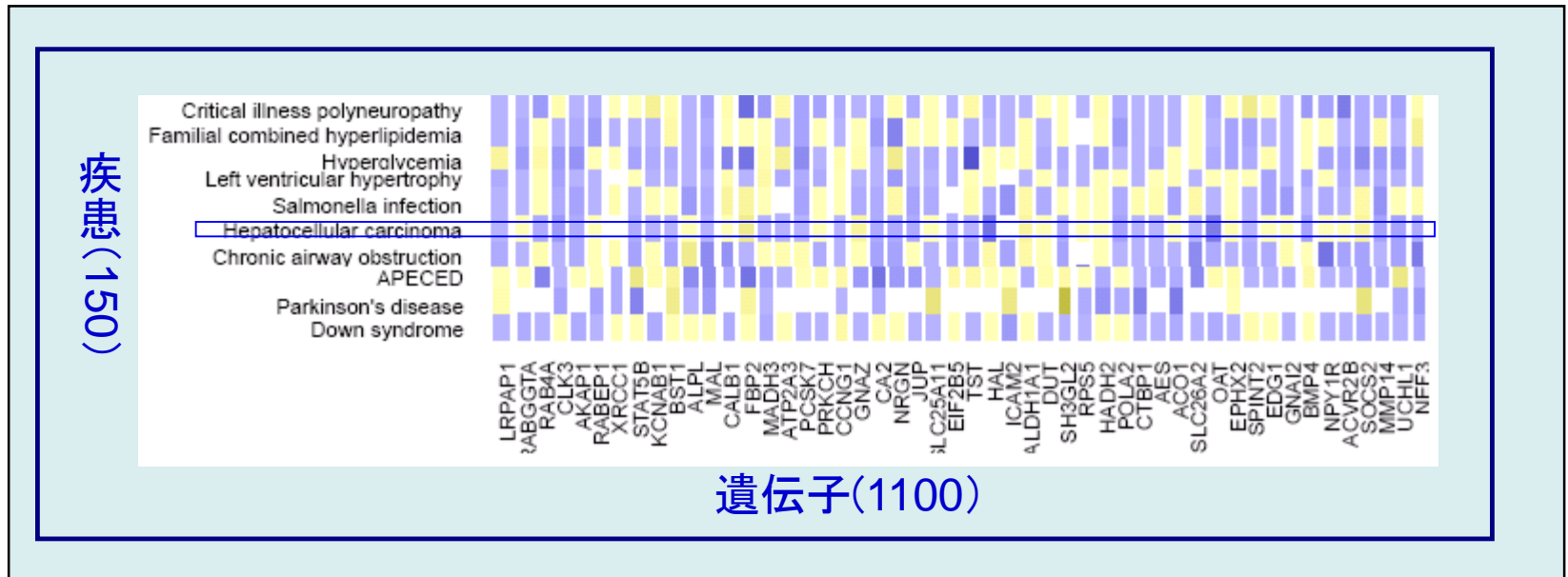




# 第2世代型

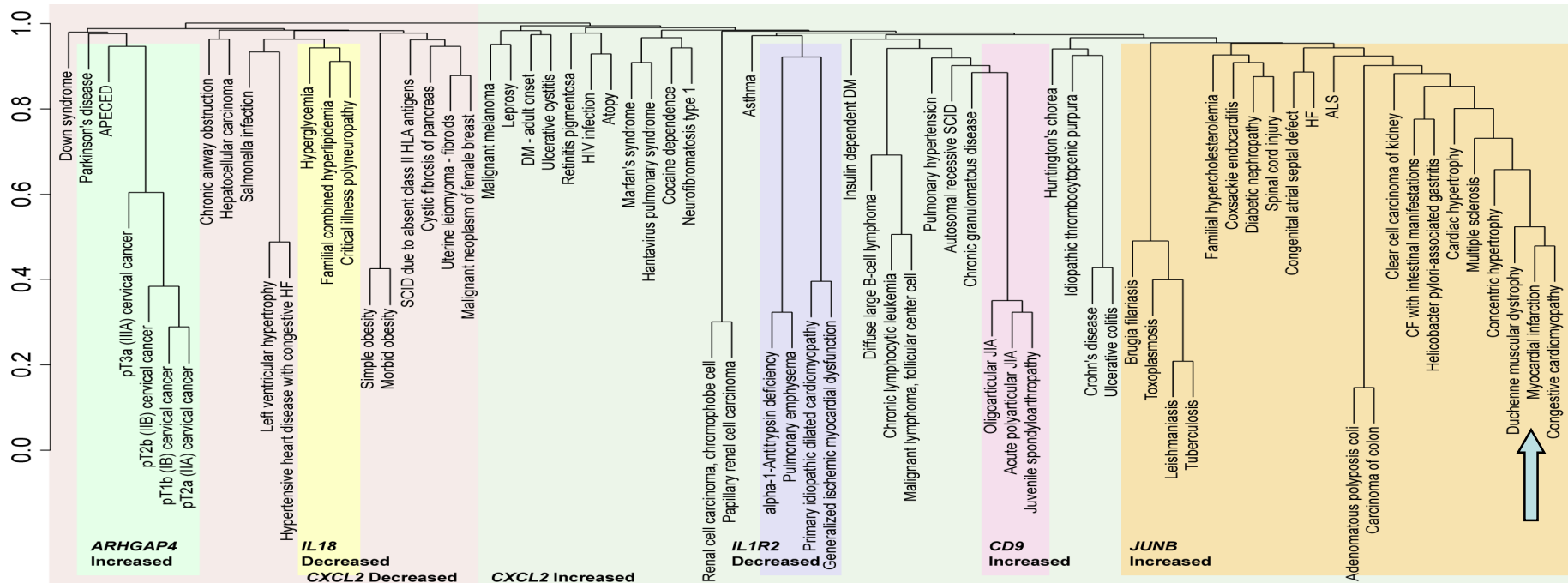
## GENOMED (A. Butte et al)

- 遺伝子発現DBのGEO (Gene Expression Omnibus) 利用
  - 約20万のサンプル
- 疾患名は注釈文より用語集UMLSを用いて抽出
- 疾患ごとに多数の遺伝子発現パターンを平均化



# Gene-Expression Nosology of Medicine

- 疾患を平均遺伝子発現パターンよりクラスター分類
  - 臓器別疾患分類では予想できない疾患間の親近性
  - 分類項目はサイトカインの遺伝子発現と相関
  - 疾患の再体系化に基づいた医薬の repositioning
- さらに656種類の臨床検査を結合した分析
- 心筋梗塞・デュシャンヌ型筋ジストロフィーに近い



# Transcriptional Profiling による疾患ネットワーク

Hu, Agarwal 遺伝子発現プロファイルとGSEA関連尺度によるリンク

疾患 (disease-disease) 645 nodes  
 疾患-薬 (disease-drug) 5008 pairs

Solar keratosis 日光性角化症

⇒ cancer(squamous)

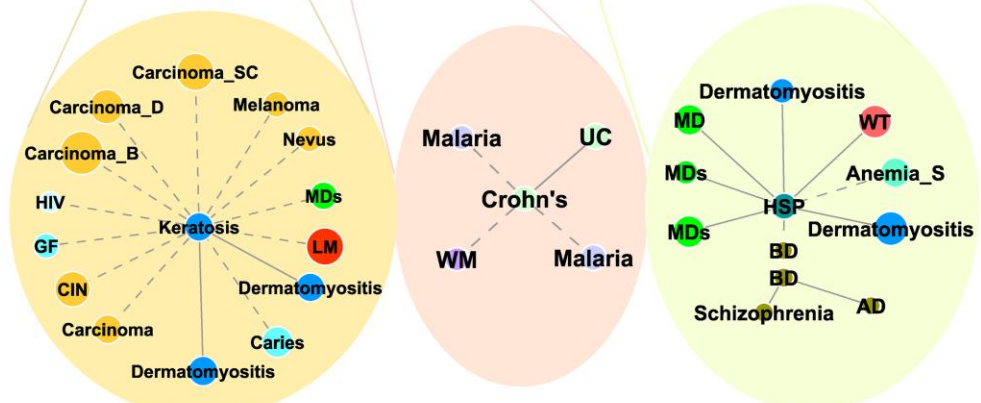
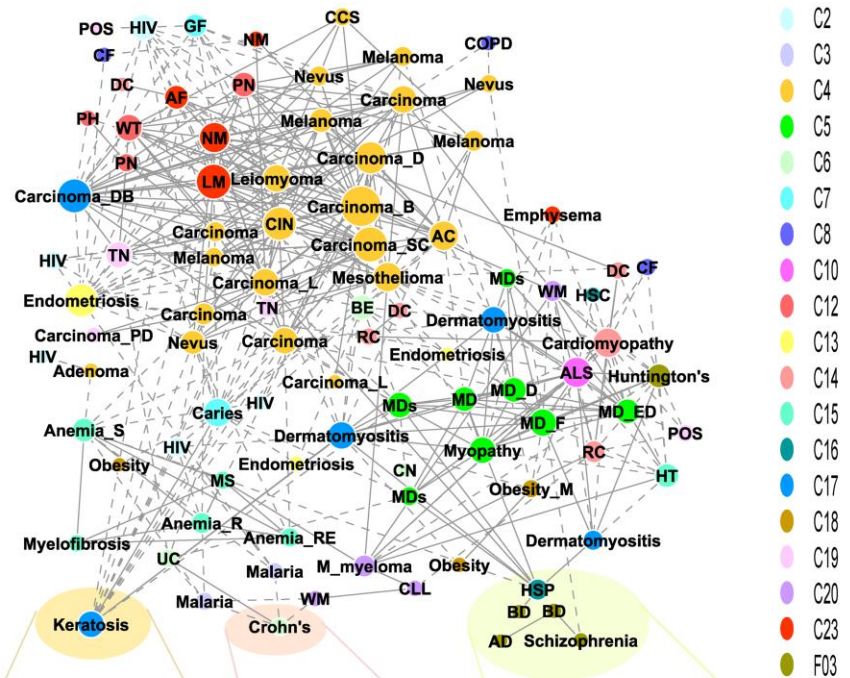
Crohn's disease

⇒ マラリア

Hereditary Spastic Paraplegia

(遺伝性痙攣性対麻痺)

⇒bipolar双極性うつ病



カラーはMeSH  
 同一カテゴリー

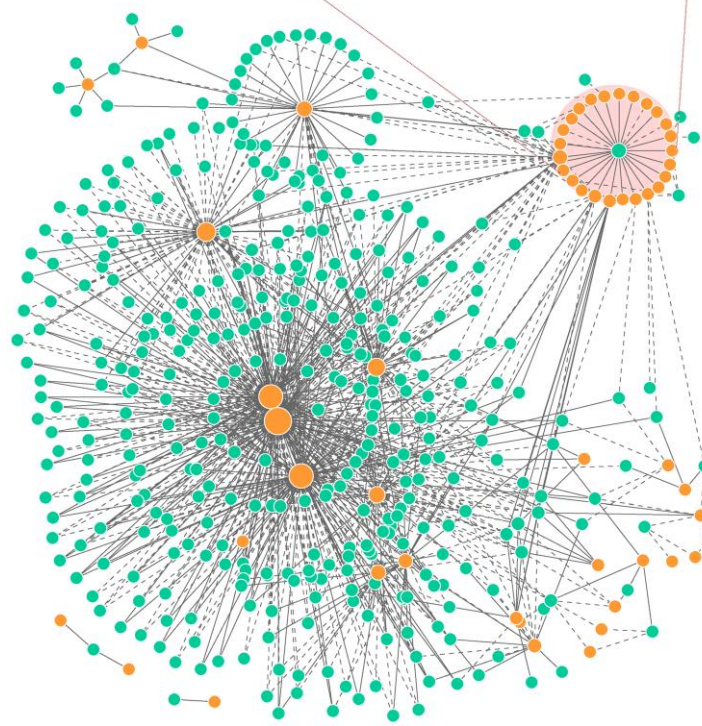
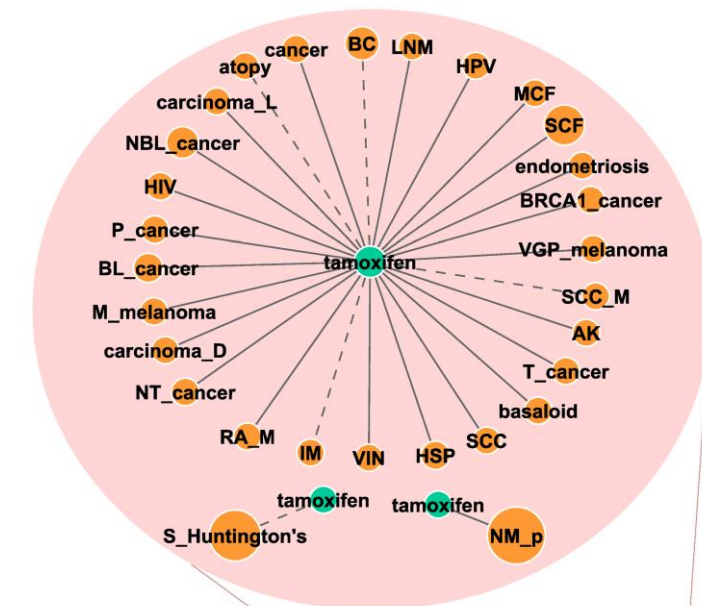


# Transcriptional Profiling による 疾患ネットワーク

Disease-drug network

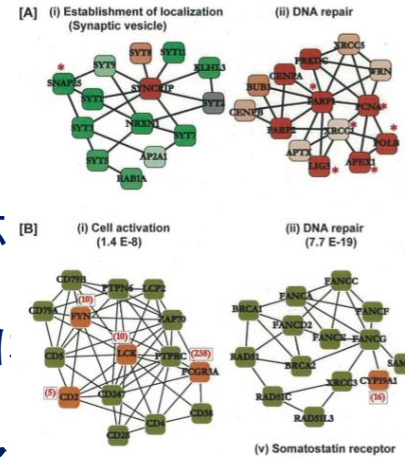
橙色 医薬品  
緑色 病気

Tamoxifen (breast cancer)  
(負の値をもっている)  
⇒ アトピー,  
⇒ マスト細胞分泌抑制、  
アレルギーマジック抑制  
(正の値をもっている)  
副作用の予測  
⇒ carcinogenic

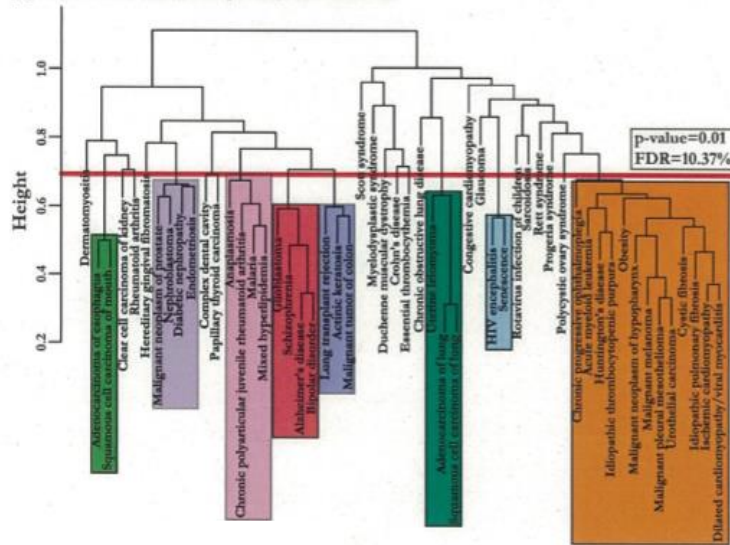


# Transcriptomeの変化をPPIに投影した疾患ネットワーク (Butte)

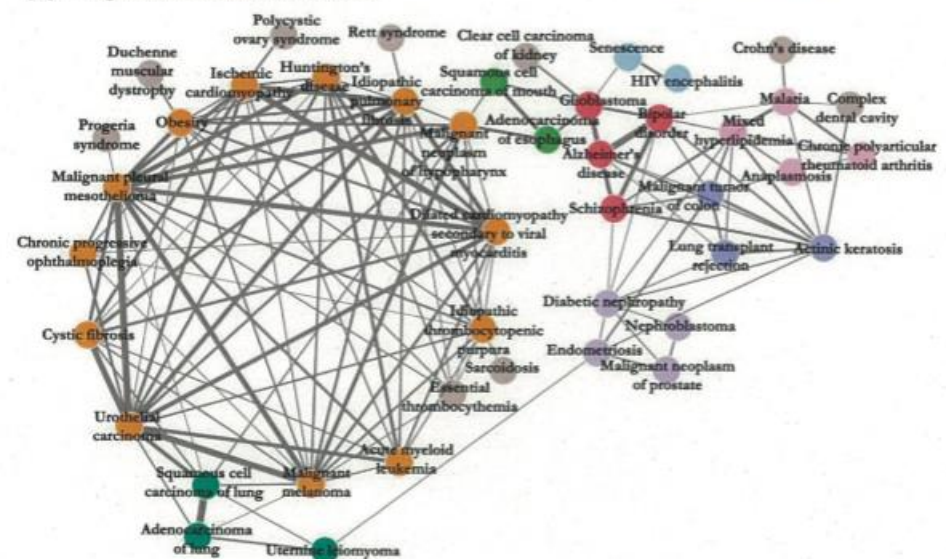
- 遺伝子発現プロファイルを直接使うのではなく4620Moduleに分解したPPIネットワークでの疾患での平均発現変化をつかう
  - 遺伝子発現プロファイルより疾病によって変化するmoduleを調べる 病気に対するPPIの応マラリアとクローン病
  - moduleの遺伝子の変化を平均して遺伝子の代わりに moduleの発現平均スコアを用いる
- 疾患の大半を占める <共通疾患状態シグネチャ>



[A] Hierarchical relationships between diseases



[B] All significant disease correlations



# 最近の話題 LINCS

- LINCS (library of Integrated network-based cellular signatures)
  - GE-HTS(gene expression high throughput screening)の1つ
  - 摂動（化合物添加）を与えて、調節系を介して細胞表現型を観察する
  - 遺伝子発現変化⇒差別的発現 signature
  - cMAP (2006, Lamb)に比べてスケール拡大
    - cMAPは、4つの細胞系列～1300化合物FDA認可薬剤  
Micro array (mRNA) Affymetrix U 113で遺伝子発現測定
- NIHから助成, 百万の遺伝子発現プロファイルを L1000 技術で測る
  - Broad Institute cMAPと同じメンバーが考案
  - 1000遺伝子の発現しか測定しない ゲノムワイドな遺伝子発現プロファイル（～全遺伝子 22000 genesの発現）をGEOから作ったモデルで推定する
  - 相互依存性高い⇒1000遺伝子にすべて情報が含まれている
- L1000技術
  - 細胞溶液からリガンド媒介増幅によってmRNA増幅
  - 遺伝子特異的なProbeはcDNA (mRNA) にtaqリガーゼでアニールする
  - ProbeはPCRで増幅され、ルミネックスビーズと遺伝子特異的部分で対形成する
  - 対形成した差異染色ビーズはレーザーを用いて検出され定量化される
  - ビーズの上の対形成したprobeの密度を測る80の恒常的発現校正遺伝子
- 22412 摂動遺伝子発現
  - 56 細胞コンテキスト（ヒト初代培養細胞、がん培養細胞）について
  - 16425 化合物、薬剤
  - 5806 遺伝子ノックアウト(RNAi, miRNA)、過剰発現
  - 総計で100万ぐらい遺伝子発現プロファイルがある
- Genometry が**L1000**™ Expression Profiling技術でヤンセンと契約
  - 25万種類の化合物



# LINCSの問合せ画面

## --- LINCS Canvas Browser ---

### Gene Lists

#### Up List

- EEF1A2
- UBE2S
- FAM64A
- FGFR1
- PAXIP1
- SPARC
- SNRPA1
- ADAMTS1
- EIF4EBP1
- PFKP
- BTG2
- CDK16
- ERRFI1
- ARPC4
- IFI30

clear

#### Down List

clear

Up  Down

Search Example Enrich

Aggravate  Reverse

### Top 50 Consensus Experiments (Down/reverse)

Overlap	Info (Perturbation, Dose, Time, Cell, Batch)
0.5000	<a href="#">Tyrphostin AG 1478.56.78 μm 24 h A375 CPC006</a>
0.5000	<a href="#">PD0332991.2 μm 24 h MDAMB231.LJP001</a>
0.5000	<a href="#">PD0332991.10 μm 24 h MDAMB231.LJP001</a>
0.5000	<a href="#">PD0332991.10 μm 24 h MCF10A.LJP001</a>
0.5000	<a href="#">Aminopurvalanol A.10 μm 24 h PC9 CPC002</a>
0.5000	<a href="#">3,5-dichloro-2-hydroxyphenylphenyl)benzenesulfonami</a>
0.4800	<a href="#">PD0332991.2 μm 24 h BT20</a>
0.4800	<a href="#">PD0332991.10 μm 24 h BT20</a>
0.4800	<a href="#">MLN2238.10 μm 24 h BT20</a>
0.4800	<a href="#">2-(6,6-dimethoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyridin-4-yl)carbamoyl)phenylpropan-1-ol.3.10 μm 24 h A375</a>

Showing 1 to 10 of 47 entries

### Average Change - Time Point - Drugs - Dose

IL1  
100 ng/μl, 6 h  
in BT20

contrast:

Avg. Z-score:

Select a cell line: BT20

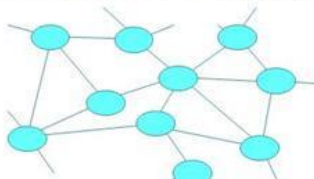
Select a batch: LJP004

Multiple Selections:

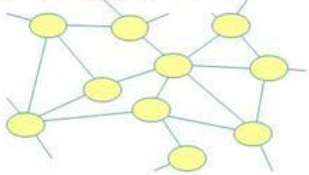
# 疾患ネットワークとDrug Projection Map

## DR informaticsの構築

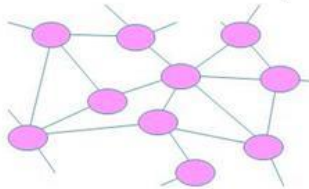
第1世代疾患ネット (原因遺伝子親近性)



第2世代疾患ネット (OmicsProfile親近性)

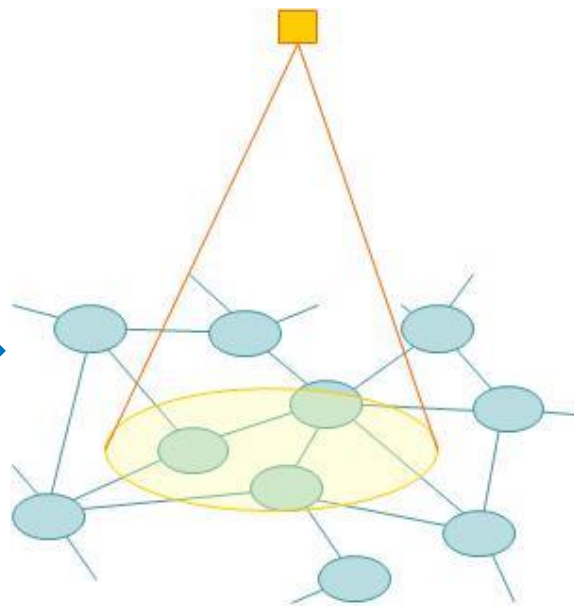


第3世代疾患ネット (Pathway親近性)



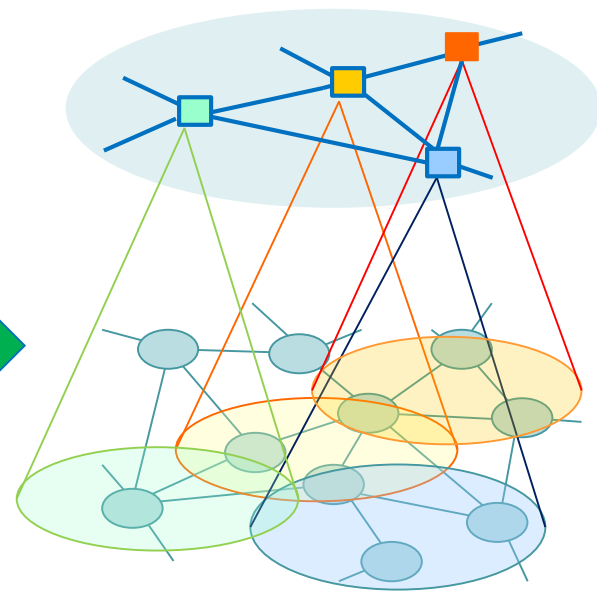
統合化

薬剤



疾患ネットワーク

薬剤ネットワーク

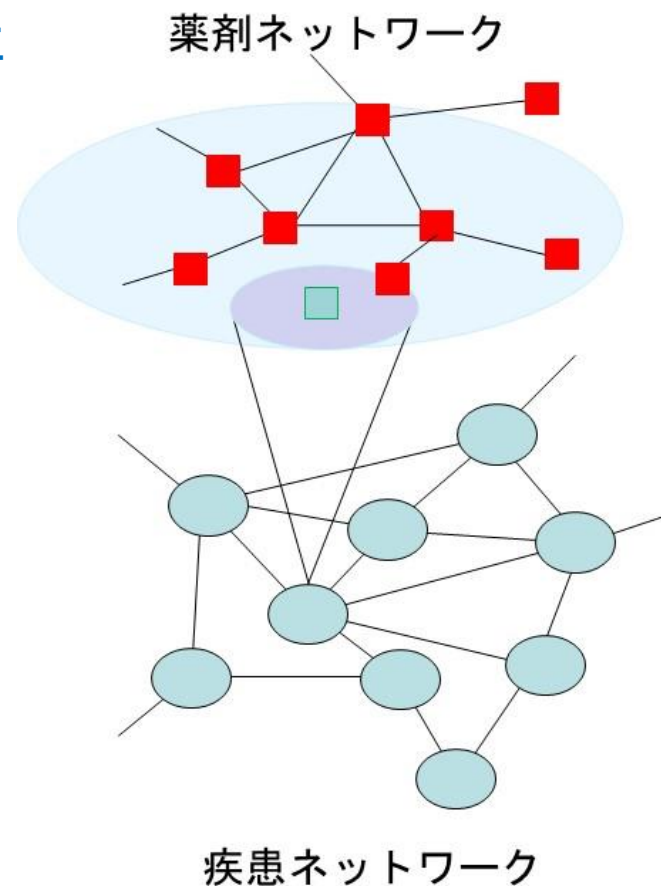
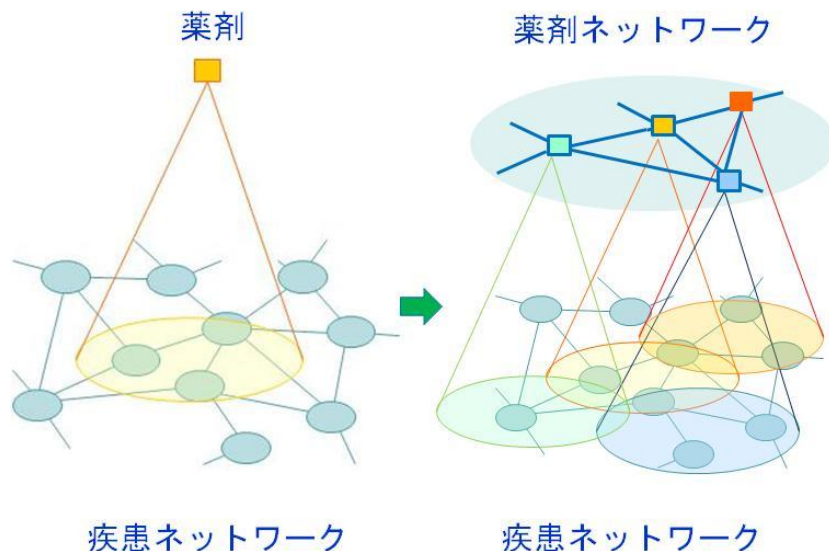


疾患ネットワーク

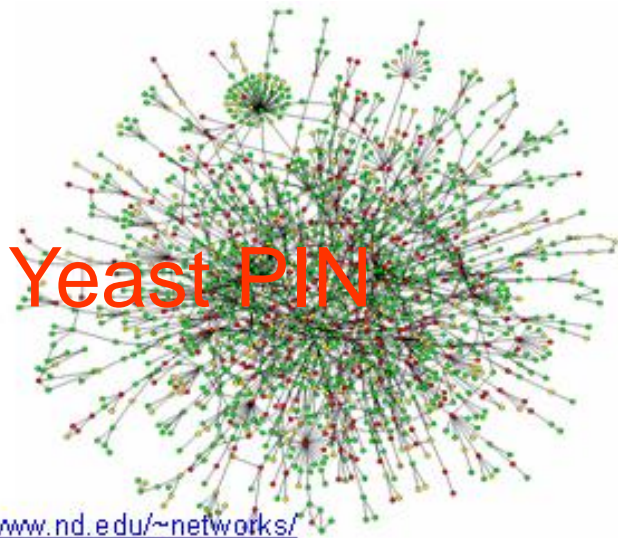
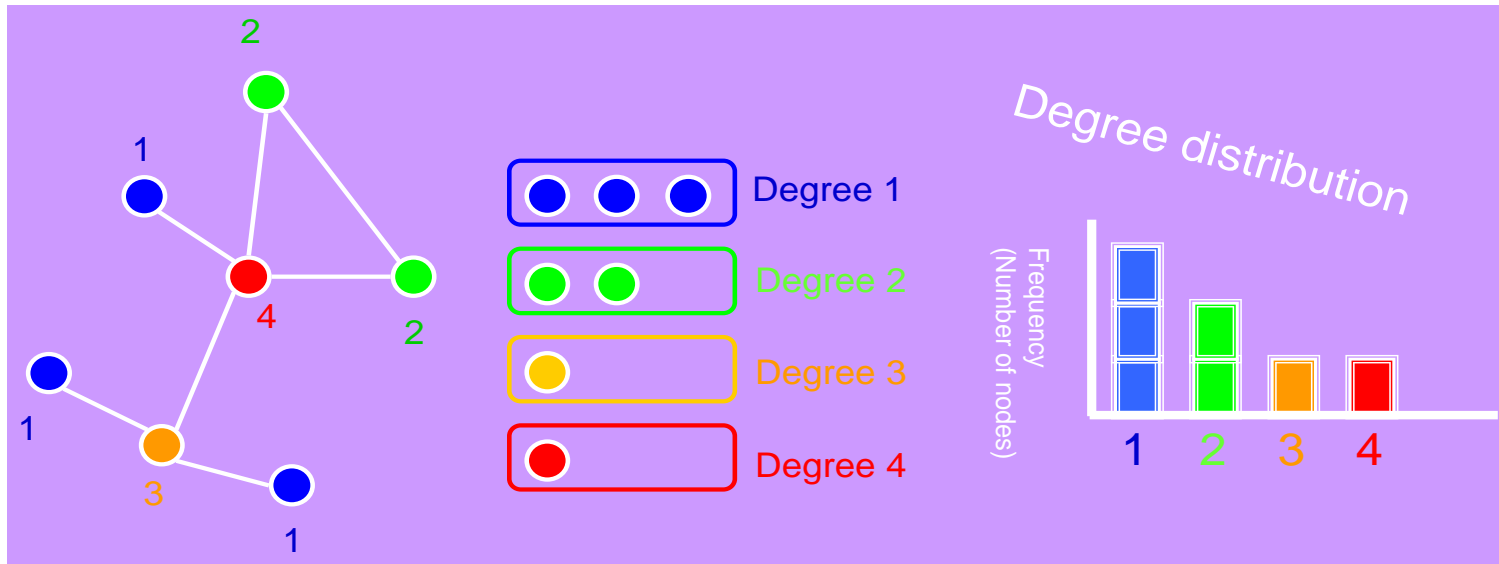
# DRの方法論から創薬方法論へ

- 疾患ネットワークの十全な形成
  - 多層的な疾患ネットワークとその統合
  - 医薬品の有効性・毒性近傍Projection  
⇒ DRにおけるfeasibilityは証明
- 創薬への発展・
  - 薬剤・化合物空間のネットワークは既に確立
  - cMapでは不十分・LINCS(2014)
  - 疾患ネットワークがの確立が重要
  - 疾患から逆投影。創薬の可能性探索
- 疾患トポロジーと薬剤トポロジーの双対性
  - Dual Topology-based Drug Discovery

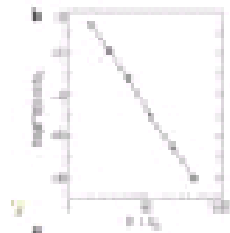
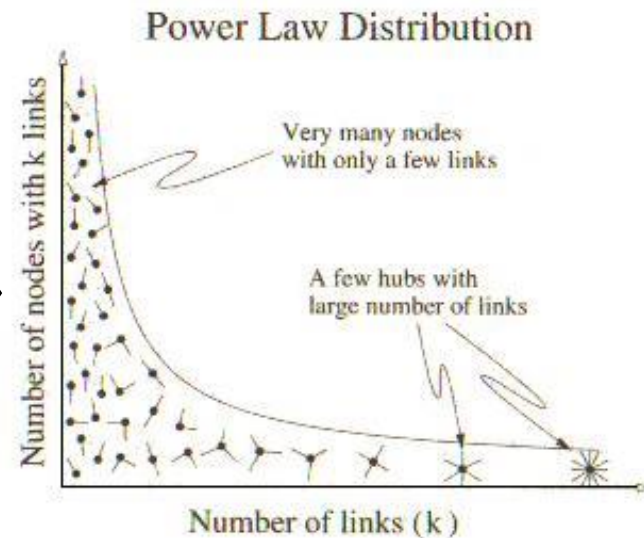
疾病から薬剤ネットワークへの逆投影  
Double Topology 双投影 創薬方法論



タンパク質相互作用ネットワーク(PIN)では数少ない相互作用が集中したタンパク質(hub)と相互作用が1や2の多数の末端タンパク質(branch)が存在する



<http://www.nd.edu/~networks/>

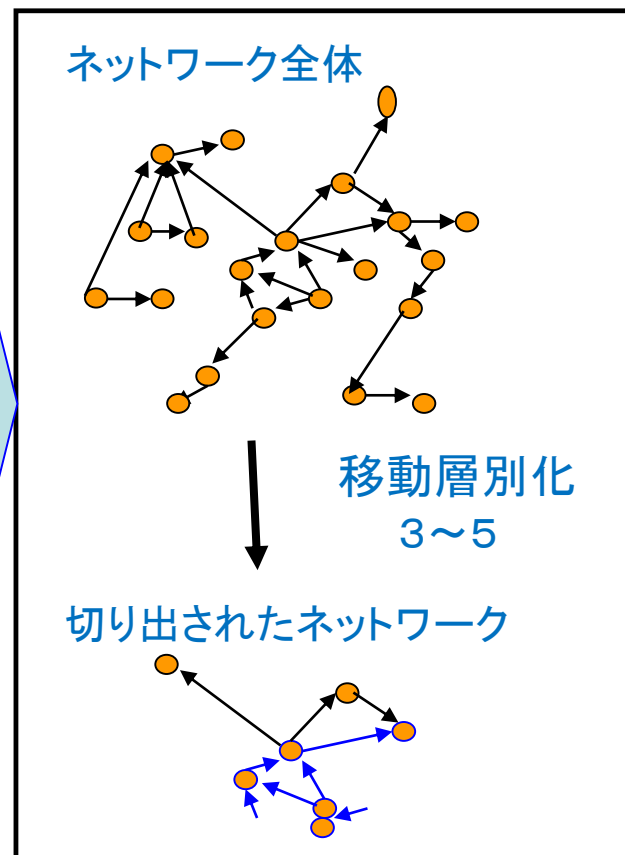
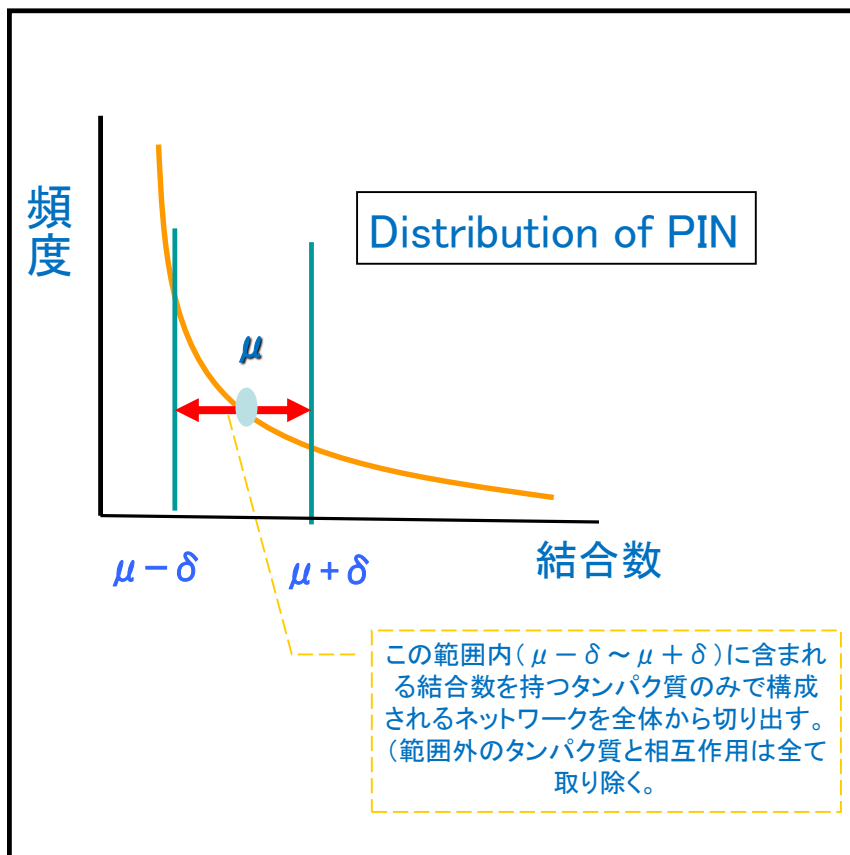


両Logで直線



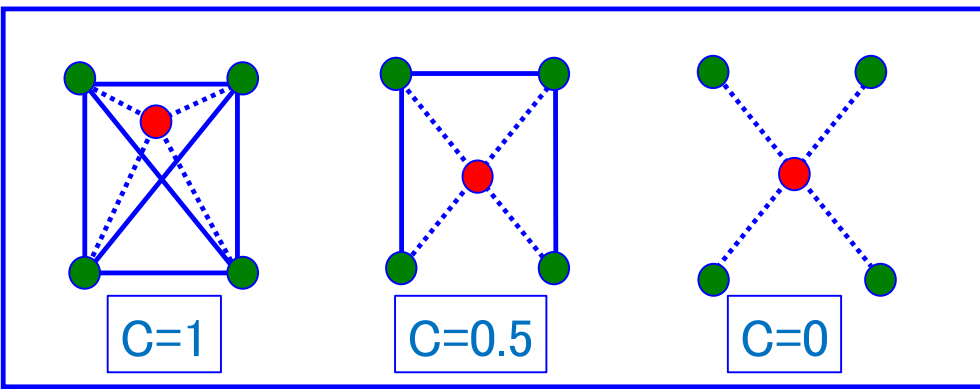
<http://www.macs.hw.ac.uk/~pdw/topology/ScaleFree.html>

# 結合次数ごとの層別化ネットワーク構造の解析



## クラスター係数

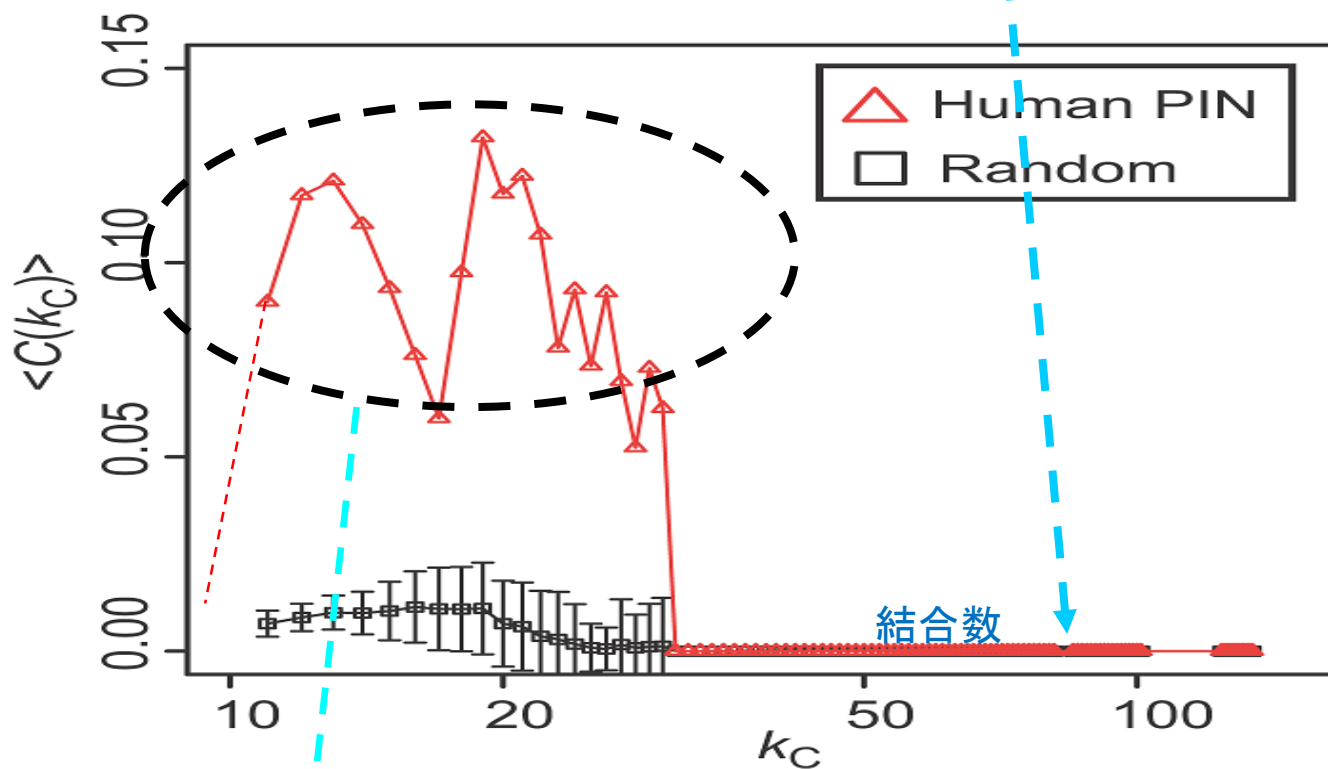
Hase, T., Tanaka, H et.al (2009) Structures of protein protein interaction network and their implications on drug design. *PLoS Comput Biol.* 5(10):





# 移動層別化によるクラスター係数

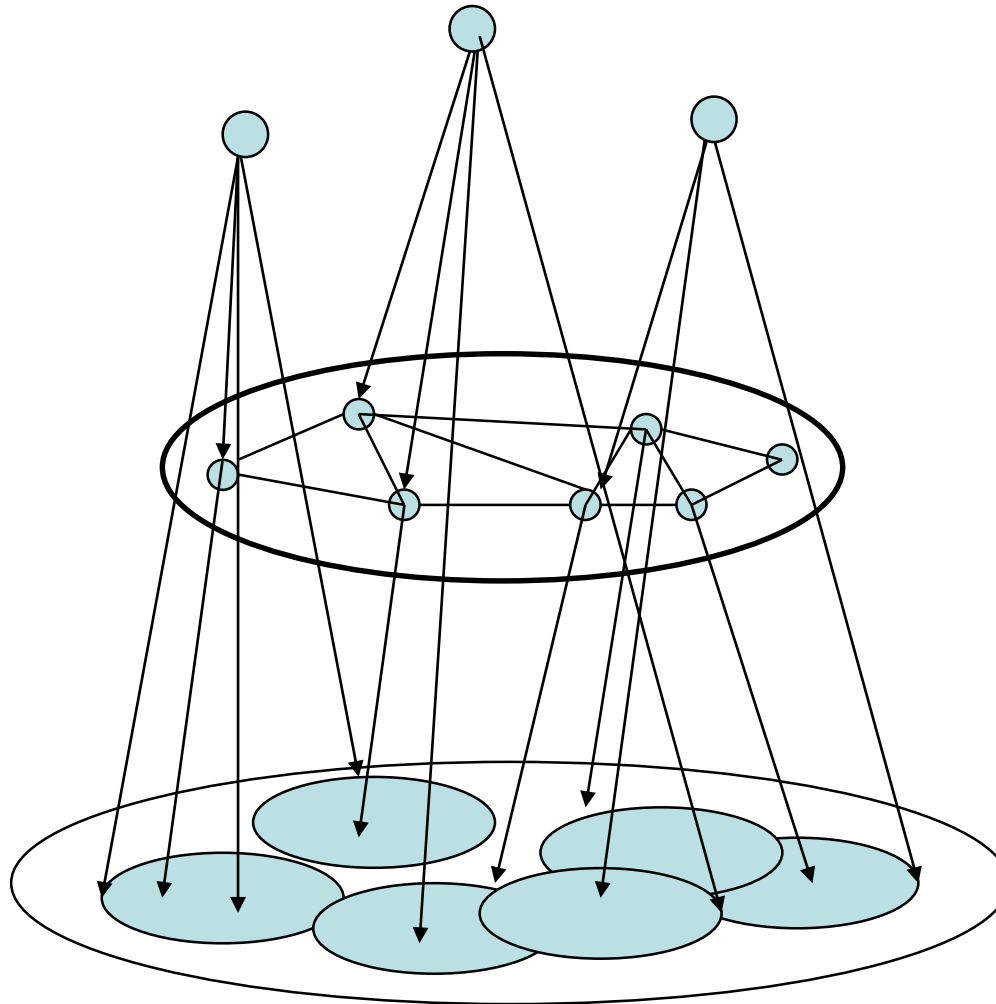
高いConnection Degreeを持つノード(スーパーハブ)は  
お互いに密に結合しない



中程度の結合数(7~42)を持つタンパク質は、  
多数の密なモジュールを構成している。

タンパク質相互作用から見られる

# 生命情報ネットワークの構造



高層

高デGREEハブ

度数

> 31 ヒト

> 39 酵母

中間層

中程度デGREE

度数

6 ~ 30 ヒト

6 ~ 38 酵母

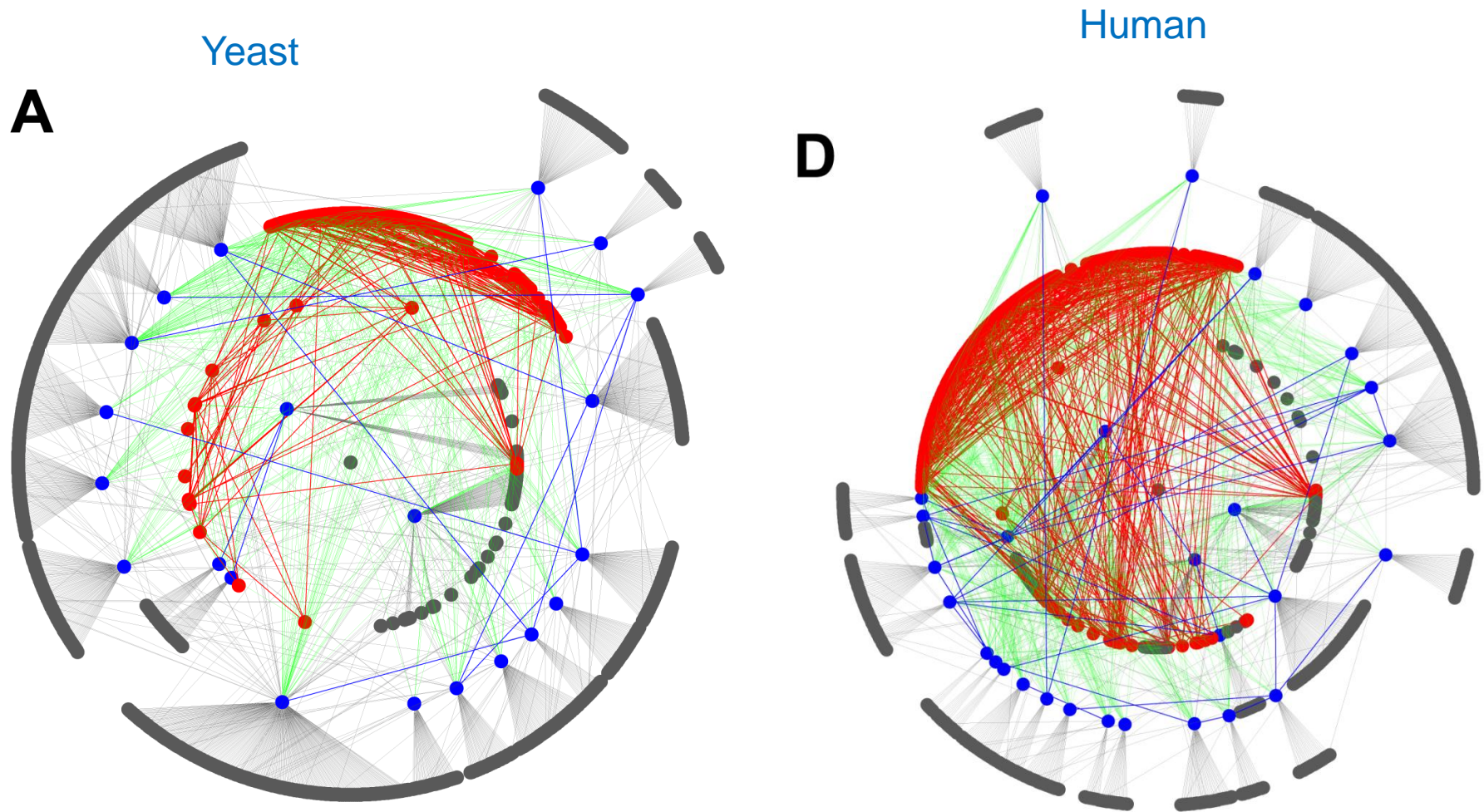
低層

低デGREE

ブランチ

度数 < 6

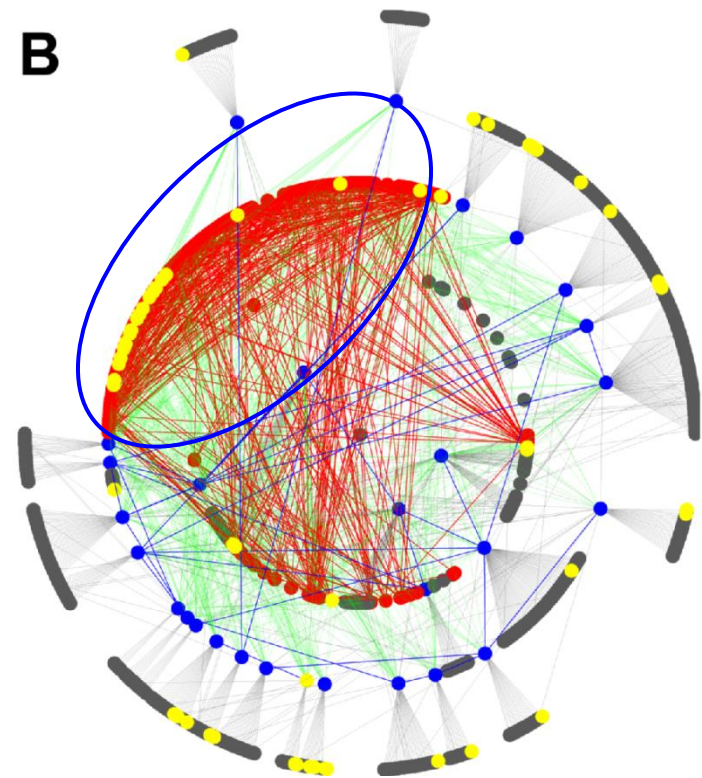
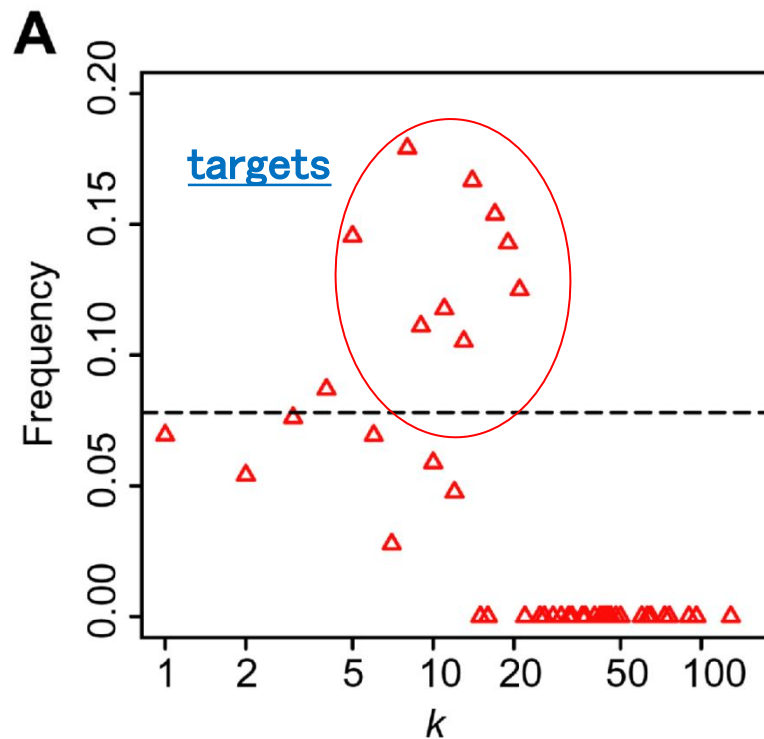
# PINのCloud Topology (3環トポロジー)



**Middle-degree ノードは PIN backbone を形成する。**

灰色, 赤, 青は、それぞれ低層、中層、高層のdegreeのノードをそれぞれ表す。

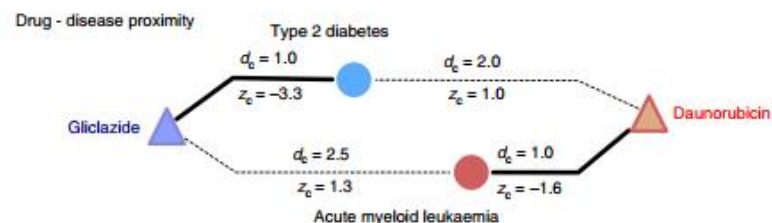
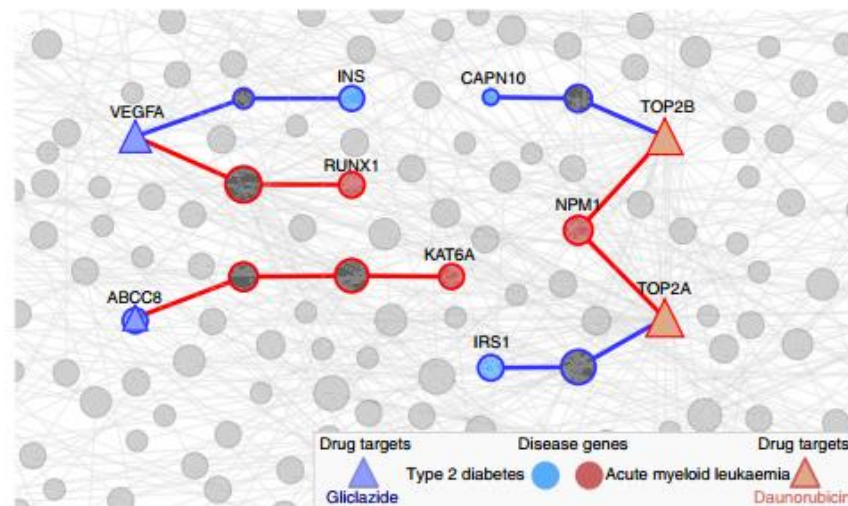
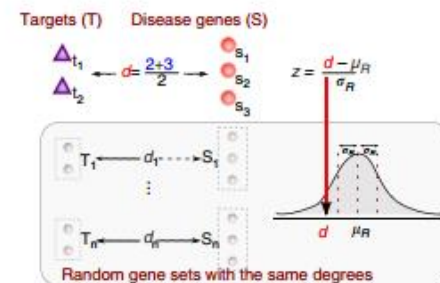
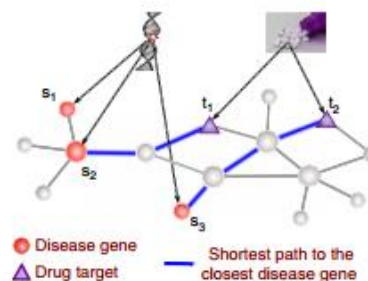
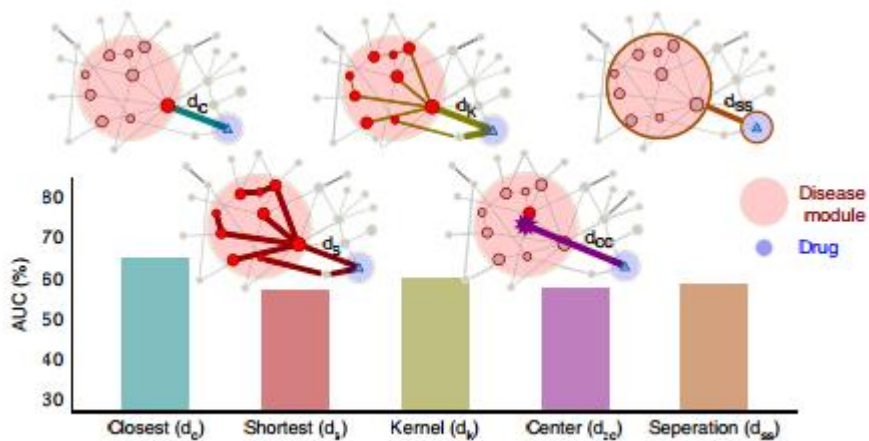
# 薬剤標的分子と結合度数



中層レベルのノードは治療薬として最適な標的である。それゆえ、多くの市場にある薬剤標的は、ヒトのバックボーンタンパク質に集中している



# タンパク質相互作用ネットワークでの 近隣性によるDR



(Guney2016, Nat. Com)

# Microbiomeと創薬

# 疾患環境因子としての マイクロバイオーーム

- 疾患の環境発症要因(exposome)
  - 単一遺伝子疾患を除き、大半の疾患は  
＜遺伝的素因と環境要因＞の相互作用  
によって発症する

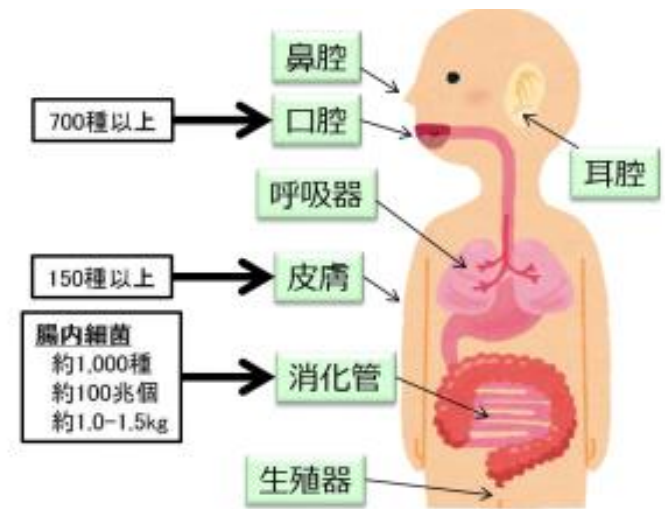
- **microbiome** : 環境要因の最大の1つ

- 微生物叢 (microbiome)

- ヒトの上皮（口耳鼻腔、呼吸器、消化管、皮膚、生殖器など）に棲息する微生物（細菌、古細菌、真菌、ウイルス等）の集団

- 腸管微生物叢 (gut microbiome)

- 約1000種類、100兆個、総重量1～1.5kg, 「**実質的な臓器**」
- 遺伝子数個人あたり約**50万遺伝子**、総数：数100万遺伝子
- 腸管上皮細胞群と複雑な相互作用、



# microbiomeの歴史

- 19世紀末：メチニコフ（露）
  - 腸内細菌が産生する毒素：老化の原因
  - ヨーグルト（乳酸菌を含む）毒素の抑制
- 1960年代：腸内細菌の研究再興
  - わが国、光岡博士：培養技術・分類体系
  - 「善玉菌」、「悪玉菌」
  - プロバイオティックス（「善玉生菌」服用）
- 2000年代：次世代シーケンサー
  - 16SrRNA遺伝子解析、保存領域と可変領域、由来解析
  - 次世代シーケンサの急速な発展により、網羅的アプローチ、メタゲノム
  - 集合的ゲノム配列解析によって菌種同定
  - メタゲノム解析 metagenomics、Microbiomeのプロファイル、嫌気性菌培養困難を克服
  - 宿主の健康/疾患との相関関係、論文数急増265→2683
  - ショットガン・シーケンシング & 相同性検索
  - ショットガン・アセンブリ
  - 疾患治療が目的→創薬



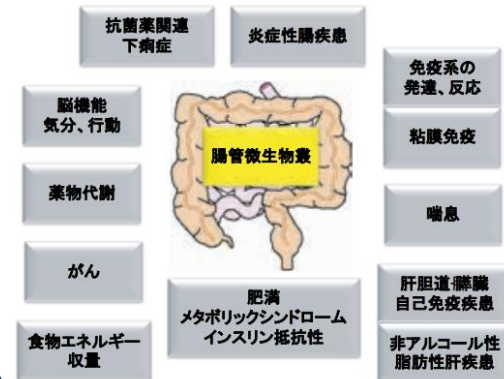
# 腸管微生物叢から受けるヒトの恩恵

- **栄養補給（エネルギー, ビタミン), 代謝系の調節**
  - 食物の難消化性の食物繊維：腸内細菌によって嫌氣的に代謝、酪酸、プロビオン酸などの「**短鎖脂肪酸**」を産生
  - **短鎖脂肪酸**：腸管上皮細胞の増殖、腸管上皮の粘液分泌に関与、吸収後、肝における糖新生や脂肪合成の基質としてエネルギー源となる
- **免疫系、炎症系、粘膜免疫細胞群との相互作用**
  - **短鎖脂肪酸**は腸管内を弱酸性にし、病原菌の増殖を抑制
  - **酪酸**：消化管での過剰な免疫反応を抑制するリガンド
  - 腸管上皮細胞でのムチンや抗菌ペプチドの産生を亢進、
  - **制御性T細胞(Treg)** の転写因子Foxp3の発現を促進して、大腸粘膜におけるTreg細胞を誘導し、**炎症を抑制する。**

# Microbiomeの崩れ (dysbiosis)

- 腸内エコシステムの細菌菌種の多様性・バランスが崩れる (disbiosis)

- 腸疾患：大腸がん、炎症性腸疾患など
- 自閉症スペクトラム
  - 腸内のプロピオン酸の上昇が脳内の血中濃度の上昇を招いて、ミトコンドリア機能不全を介して神経細胞やミクログリア細胞などの機能異常を起こす
- 全身性疾患：自己免疫疾患、代謝疾患
- 2型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎等
  - 高血糖性肥満マウスか新規腸内細菌AJ110941株 (亀山)
- 腸内エコシステムの多様性・恒常性維持が健康維持に重要、その崩壊が疾病



(本田2014)

## 健常者のmicrobiome

- Firmicutes門、Bacteroidetes門が多い。
- F門の主要菌類クロストリジウム属菌：酪酸を高産生、Treg細胞を分化誘導、消化管の恒常性の維持
- 腸内細菌叢形成期の攪乱：後のdysbiosisや消化管免疫機構異常へ
- しかし一度形成された腸内細菌叢は抵抗性 (resilience)を持つ

## IBD患者

- 特にクローン病：Firmicutes 門の菌種 (酪酸産生菌) が減少、多様性消失、消化管の炎症や増悪の原因

# Microbiomeとの関係が示唆される疾患

疾患タイプ	関係が示唆される疾患(青字:臨床研究も進行中(※1))
消化器疾患	<a href="#">偽膜性腸炎(難治性Clostridium difficile 感染)(※2)</a> 、 <a href="#">炎症性腸疾患(IBD:潰瘍性大腸炎、クローン病)</a> 、 <a href="#">過敏性大腸炎</a> 、セリアック病 など
皮膚疾患	アトピー、尋常性乾癬 など
口腔疾患	<a href="#">粘膜炎(口腔内)</a> 、 <a href="#">歯周病</a> など
呼吸器疾患	<a href="#">喘息</a> 、 <a href="#">ウイルス性感染症</a> など
代謝・循環器・腎疾患	<a href="#">肥満</a> 、 <a href="#">非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)</a> 、 <a href="#">2型糖尿病</a> 、 <a href="#">動脈硬化症</a> 、 <a href="#">心不全</a> 、 <a href="#">腎不全</a> 、 <a href="#">IgA腎症</a> など
精神・神経疾患	<a href="#">自閉症</a> など
自己免疫疾患	<a href="#">多発性硬化症</a> 、 <a href="#">1型糖尿病</a> 、 <a href="#">アレルギー</a> 、 <a href="#">リウマチ</a> 、 <a href="#">網膜炎(Uveitis)</a> など
がん	<a href="#">胃がん(H. pylori 感染)</a> 、 <a href="#">大腸がん</a> 、 <a href="#">肝臓がん</a> 、 <a href="#">子宮体がん</a> 、 <a href="#">免疫チェックポイント阻害治療(※3)</a> など
周産期、小児	<a href="#">川崎病</a> 、 <a href="#">早産/未熟児</a> 、 <a href="#">流産</a> 、 <a href="#">不妊</a> など
移植医療	<a href="#">移植片対宿主病(GVHD)</a> など
感染症	<a href="#">細菌性膣炎/再発性尿路感染症</a> 、 <a href="#">エイズ</a> 、 <a href="#">インフルエンザ</a> 、 <a href="#">カンジダ</a> 、 <a href="#">ノロウイルス</a> 、 <a href="#">大腸菌(O157)</a> など

(JST : マイクロバイオーム研究の統合的推進 : 2015)

# Microbiome 研究の世界的開始

## 米国

- **HMP** (Human Microbiome Project)
  - 第1期 ('08~'12)
    - 基礎情報の収集
    - 50機関（カナダを含む）、総額175M\$
    - 健常者（300人）の細菌叢解析
    - 3000種類の微生物ゲノム解析
    - 健常な242名の4788検体（口腔・咽頭9箇所、皮膚4箇所、鼻孔、下部消化管（糞便9、膣3箇所）から解析結果発表(2012)
  - 第2期 ('13~'16)
    - 腸内細菌関連疾患研究 "Integrative HMP"
    - 25機関（米国のみ）、総額25M\$
    - 2型糖尿病、炎症性腸疾患（IBD）、妊娠早産など
    - 124名の健常者、肥満者、IBD患者の糞便の解析結果発表(2010)
    - 長期コホート研究、オミックス情報の収集
- オバマ大統領のprecision medicine initiativeの100万人コホート：microbiomeは収集項目

# Microbiome 研究の世界的開始2

## 欧州

- **MetaHIT**

- Metagenomics of the Human Intestinal Tract: '08~'12
- 8か国、12機関参加、総額22M€
- 中国からBGIが参加
- 健常者を含む細菌叢解析（500人）

- **MGPS**

- Metagenopolis : '13~'19
- 8か国、14機関（主にフランス）
- 対象：炎症性腸疾患、食品関係への展開
- メタゲノム解析、**バイオバンク構築**、社会課題へ
- 健康・創薬産業だけでなく食品産業も

- **我が国**

- 東大服部：2005年「日本ヒト常在細菌叢コンソーシアム」
- 13名の腸内細菌叢メタゲノム解析（66万遺伝子）2007年発表

# いくつかの特定の細菌種による相互作用

- 腸内細菌の代謝産物が免疫系、炎症系と作用する
  - クロストリジウム属菌が制御性T細胞（Treg）を誘導し、腸炎を抑制
  - Th17細胞が腸内細菌由来のATPや特定の腸内細菌で誘導され、IBDを発症。
  - 抗菌薬の服用によって増殖した腸内真菌が喘息を悪化
  - 肥満によって増殖する腸内細菌の代謝物であるデオキシコール酸：細胞老化関連分泌現象を介して肝臓がん発症
  - dysbiosis時に産生される腸内細菌由来の尿毒素：慢性腎臓病の悪化
  - 便秘薬による腸内環境改善：慢性腎臓病を悪化抑制
  - 腸内細菌の脂質代謝産物TMAOの血漿中の濃度：心血管イベントの予測する因子である(NEJM,2013)

# 第一種のmicrobiome 創薬

## 腸内細菌叢由来物質を標的とした創薬

- 特定の細菌種によるhost-microbiome相互作用
  - クロストリジウム属菌が制御性T細胞（Treg）を誘導し、腸炎を抑制
  - Th17細胞が腸内細菌由来のATPや特定の腸内細菌で誘導され、IBDを発症。
  - 抗菌薬の服用によって増殖した腸内真菌が喘息を悪化
  - 肥満によって増殖する腸内細菌の代謝物であるデオキシコール酸：細胞老化関連分泌現象を介して肝臓がん発症
  - dysbiosis時に産生される腸内細菌由来の尿毒素：慢性腎臓病の悪化
  - 便秘薬による腸内環境改善：慢性腎臓病を悪化抑制
  - 腸内細菌の脂質代謝産物TMAO(トリメチルアミン-N-オキシド) の血漿中の濃度：心血管イベントの予測する因子である(NEJM,2013)
    - TMAOの抑制酵素コリン類似体 (3,3-dimethyl-1-butanol)
- 創薬方法
  - 細菌製剤・低分子薬剤・probiotics



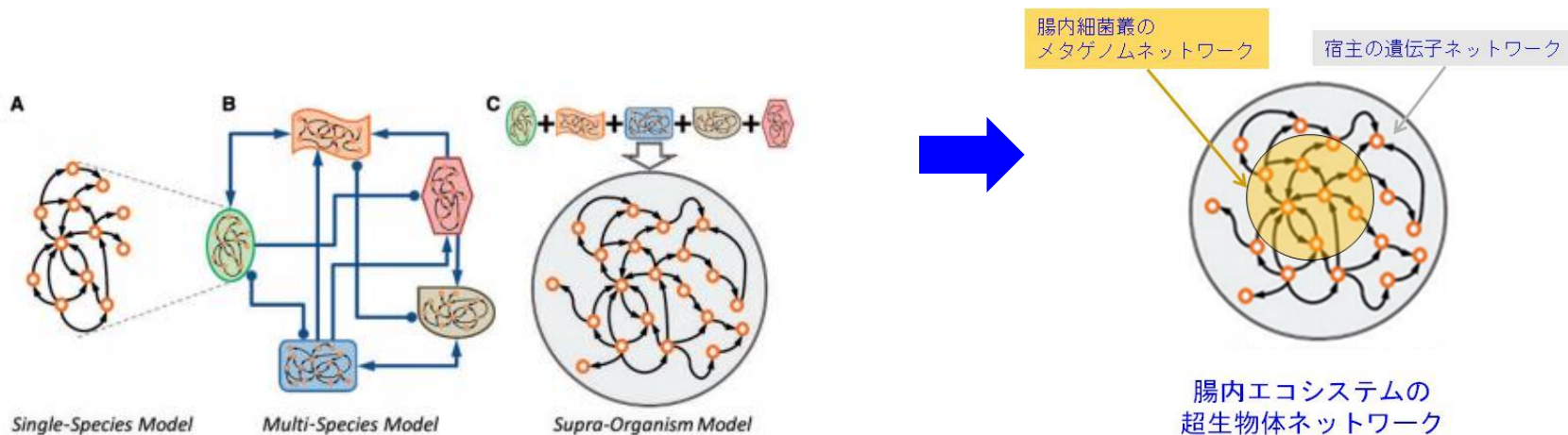
# 第2種 集合的入力による microbiomeの改善

- 集合的な微生物カクテルを発展させた「細菌パネル」
- 糞便微生物叢移植 (fecal microbiota transplant: FMT)
  - 健常者の糞便を生理食塩水で液体化して移植、重症感染症腸炎の治療に成功。
  - 再発性クロストリジウム・デフィシアル感染症（偽膜性腸炎：抗菌薬耐性菌 *C. difficile*: CDIによる）が92%完治
  - RCT：オランダ・アムステルダム大学、120名の治験、効果明白で43名で終了 (NEJM 2013)
  - 米国MGH FMTが抗菌薬よりcost-effective的に優れている
  - 米国MIT糞便バンク (OpenBiome)
    - 疾患リスクや消化管/全身性疾患がない
    - 問診によるスクリーニング、17項目の感染性病原菌検査
  - 医薬品規制
    - 米国：FMTは生物製剤医薬品、新薬治験必要
    - 欧州：移植用糞便は医薬品として捉えられていない
  - 我が国：慶応大学,FMT臨床試験
    - 対象：潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、再発性 *C.difficile*感染症、腸管ベーチェット病
    - 45名の被験者

# 次世代(第3種)のmicrobiome創薬

- Systems metagenomics Approach (Borenstein)

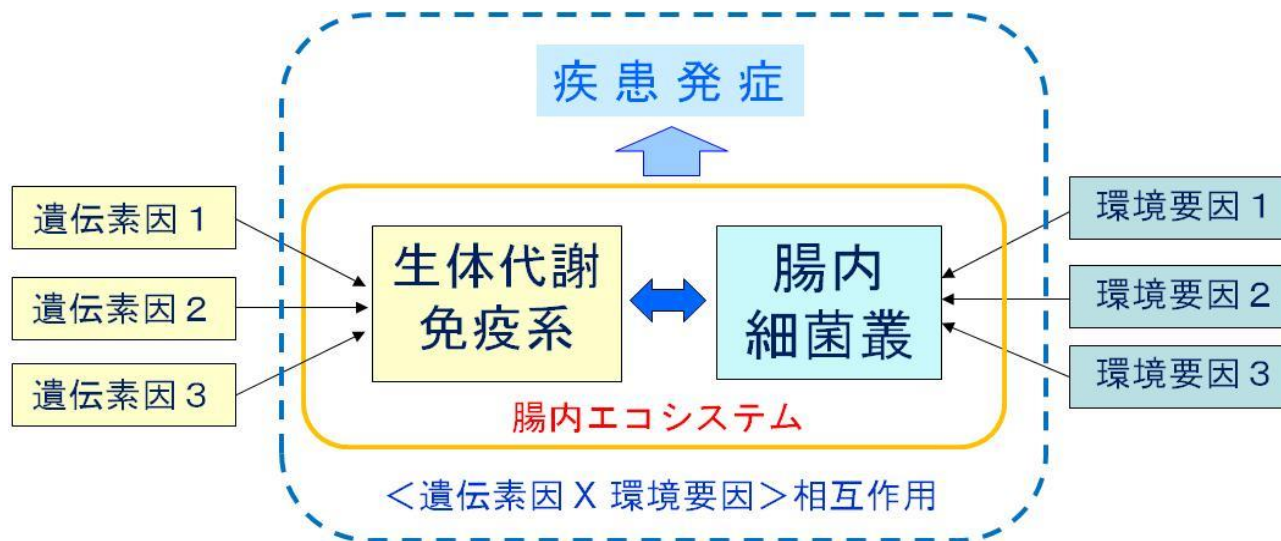
- メタゲノム情報やメタオミックス情報
- 超生物体モデル (supra-organization model)
- 代謝ネットワークモデルを形成
- 肥満やIBDなどでは、ホスト・代謝ネットワーク境界の遺伝子での活動性が高い。ネットワーク活動のトポロジーの変異
- このようなmicrobiome supra-organizational networkの解析を基礎に
- システム制御としての創薬
- Host-microbiome interactionの分子機構の詳細はまだ明確でない。
- 全体としてのシステムのバランス失調
- 特定の<細菌種の代謝産物>が腸内の免疫系・代謝系、腸内エコシステムに影響を与える。



(Borenstein 2013)

# 環境要因からの作用を統合する疾患の基盤としての腸内エコシステム

- 食事などの栄養物質による環境要因は、腸内細菌叢の代謝物を介して、宿主の生体機構、即ち代謝系や免疫系に相互作用
- 心筋梗塞や糖尿病での例のように食事を腸内細菌層が受け取って、腸内細菌が産出する代謝物（短鎖脂肪酸やTMAOなど）が生体シグナル物質や生体活性物質となって、受容体や転写因子の活性化を通して、生体側の遺伝子ネットワークに働きかける。
- 環境要因と生体システムとの相互作用
- 腸内細菌叢と生体の上皮組織・粘膜免疫組織を包含する、大規模系である＜腸内エコシステム＞あるいは＜超生物系（supra-organization）＞において、＜環境要因x遺伝素因＞の相互作用が実施される



# 欧米の腸内微生物ベンチャー企業

腸内微生物叢に着目した疾病治療薬の開発を目指す欧米のベンチャー企業

企業名	本社所在地 / 設立年	治療薬・治療法	特徴
Osel Inc.	Mountain View, CA / 1996年	生菌の投与	「細菌性膣炎や尿路感染症を治療するための生きた乳酸菌 <i>Lactobacillus</i> の接種」および「抗生物質投与に伴う下痢や <i>Clostridium difficile</i> 感染症に対する <i>Clostridium butyricum</i> の経口投与による治療」などの開発を進めている。
Ritter Pharmaceuticals, Inc.	Los Angeles, CA / 2004年	腸内の善玉菌の増加を促す製剤	乳糖不耐症を緩和するサプリメントLactagen(乳酸菌やフラクトオリゴ糖などを含有する)を販売していたが、本製品の薬理効果が腸内微生物叢の調整によるものであることがわかり、乳糖不耐症の治療薬としての開発を進めている。なお、治療薬開発を進めるにあたり、Lactagenのサプリメントとしての販売を停止している。
AvidBiotics Corp.	South San Francisco, CA / 2005年	改良型抗菌性タンパク質	細菌類が産生する抗菌性タンパク質であるバクテリオシン(Bacteriocin)に着目し、疾病発症に関与する病原菌を殺す活性が発現するようにバクテリオシンを改良して、感染症を治すことを目指している。
OxThera AB	Stockholm, Sweden / 2005年	生菌の投与	腸内の内生シユウ酸塩を除去できる細菌 <i>Oxalobacter formigenes</i> に着目し、その凍結乾燥物を経口投与することにより、高シユウ酸尿症を治療することを旨としている。
ActoGeniX (Intrexon Corpに買収された)	Ghent, Belgium / 2006年	治療用タンパク質生産乳酸菌の投与	ベルギーのベンチャー企業であるActoGeniXは、サイトカイン、酵素、ホルモンなどを分泌生産できるように改良した乳酸菌の開発を進めてきたが、2015年に上場企業Intrexon Corpにより買収された。Intrexon Corpがこの乳酸菌製剤の開発を継続している。
GT Biologics (4D Pharma Plcに買収された)	Aberdeen, UK / 2008年	生菌の投与	GT Biologicsは生きた <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 菌をクローン病に罹患した若年患者に投与し、治療することを旨としている。その他、炎症性腸疾患(IBD)の治療用細菌製剤の開発も進めている。4D Pharma PlcがGT Biologicsを2015年に買収し、これらの細菌製剤の開発を継続している。
Second Genome, Inc.	San Francisco, CA / 2009年	低分子化合物	腸内微生物叢が関与する現象に着目して、炎症性腸疾患(IBD)の炎症と痛みを緩和する低分子治療薬を発見し、臨床試験に向けた開発を進めている。また、潰瘍性大腸炎の治療薬の開発でJanssen Biotechと提携している。
Enterologics, Inc.	St. Paul, MN / 2009年	生菌の投与	慢性回腸炎の治療に役立つ細菌として <i>Escherichia coli</i> M1を発見し、プロバイオティクス(人体に良い影響を与える微生物:善玉菌)の製剤としてFDAの認可を得るべく、開発を進めている。その他、腸内細菌を用いて炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、クロストリジウム・デフィシル菌感染症などの腸疾患を治療することを旨としている。
Seres Therapeutics, Inc. (旧Seres Health, Inc.)	Cambridge, MA / 2010年	細菌胞子の投与	<i>Clostridium difficile</i> 感染症の治療に用いる細菌胞子を含むカプセル薬SER-109の開発を進めている。SER-109はフェーズ3試験に入っており、開発ステージが最も進んでいるベンチャー企業といえる。昨年(2015年)にNASDAQに株式上場を果たしている。

VIThera Pharmaceuticals, Inc.	Cambridge, MA / 2010年	治療用タンパク質生産乳酸菌の投与	炎症性腸疾患の治療に効果があるタンパク質を発現する乳酸菌を創製し、このプロバイオティクスの臨床試験入りを狙っている。
Vedanta Biosciences Inc.	Boston, MA / 2010年	免疫細胞に影響を与える生菌の投与	制御性T細胞に影響を与える細菌群やTh17細胞(ヘルパーT細胞の一種)を活性化させる細菌群を特定し、これら細菌群を産や感染症の治療やワクチン設計に活かすことを目指している。
Elcelyx Therapeutics, Inc.	San Diego, CA / 2010年	メトフォルミンの徐放性製剤	メトフォルミンは2型糖尿病の治療薬として用いられているが、Elcelyx Therapeuticsはメトフォルミンの徐放性製剤の開発を進めている。メトフォルミンは、腸内微生物叢に影響を与えて、疾病治療にプラスの効果をもたらす可能性が示唆されていることから、最近腸内微生物叢に影響を与えることで注目されている。
Evolve BioSystems, Inc.	San Francisco, CA / 2011年	生菌の経口投与	健康な新生児の健康維持に関わっている腸内微生物叢に着目したプロバイオティクスの開発を推進している。
Rebiotix Inc.	Rockville, MN / 2011年	腸内微生物叢製剤の経口投与	腸内微生物叢製剤に対して、健康人の糞便を患者の肛門から移植する治療が有効を示すことが明らかになった。この現象に基づき、健康人由来の腸内微生物叢の製剤を再発性クロストリジウム感染症の治療薬候補として開発し、現在フェーズ2の臨床試験を行っている。
Optibiotix Health plc	York, UK / 2012年	生菌の経口投与または低分子化合物	腸内微生物叢との相互作用により代謝系に影響を与え、疾病治療を促す微生物を特定するプラットフォーム法(Optiscreen)および腸内微生物叢を調整する新規薬物を探索するプラットフォーム技術(OptiBiologics)を保有している。これらの技術を活用して、脂質・コレステロールのレベル、エネルギー獲得または食欲抑制に影響を与えるマイケルロバイーム調整薬(生菌または低分子医薬品)の開発を推進している。
OmiBiome, Inc.	San Diego, CA / 2012年	治療薬(詳細は不明)の投与	母親と乳児に関わる疾病の治療に関して、産、乳前および口腔の細菌叢が全身に及ぼす影響を考慮した診断法と治療薬の開発を推進している。
CIPAC Limited	Minnesota州, USA / 2012年	腸内微生物叢製剤の経口投与	再発性クロストリジウム感染症を治療するための生きた腸内細菌製剤をミネソタ大学が開発した。この製剤について治療薬としての認可を得るために、CIPAC Limitedが設立され、開発が続けられている。
Symbelex, Inc.	Durham, NC / 2012年	低分子化合物の経口投与	ある種の抗がん剤の毒性が腸内細菌の酵素によって生じる代謝物に由来するケースが知られることに着目している。この代謝産物を低分子化合物により阻害することにより、抗がん剤の副作用を軽減することを旨としている。
Symbiotic Health, Inc.	New York, NY / 2013年	生菌の経口投与	生菌や細菌のタンパク質を利用して、薬物を腸内の目的の部位に運ぶ技術を開発した。まず、この技術を利用して再発性クロストリジウム感染症を治療することを旨としている。
Symbiotix Biotherapies, Inc.	Boston, MA / 2013年	微生物由来の分子に基づく新規な医薬品の投与	腸内微生物叢から由来する分子に基づいて新規医薬品の開発を進めている。具体的な医薬品の候補としては、経口投与可能な新規多量体である。この多量体は炎症部位でサイトカインIL-10を分泌する制御性T細胞の生成を促進作用を有しており、この多量体製剤を免疫疾患治療薬としての開発を進めている。
Epibiome, Inc.	South San Francisco, CA / 2013年	バクテリオファージの投与	ヒト感染症や農業における植物の病原菌感染に対して、従来の抗生物質でなく、細菌を消滅させるバクテリオファージの投与により、これら感染症を治療することを旨としている。
Synlogic, Inc.	Cambridge, MA / 2013年	改良型生菌の経口投与	腸内細菌をもとに疾病に伴う代謝異常を修復する機能を発揮するように改良した改良型細菌の開発を進めている。
MicroBiome Therapeutics, LLC	Broomfield, CO / 2013年	メトフォルミンの剤形改良薬	上記のElcelyx Therapeutics, Inc.と同様に、2型糖尿病治療薬メトフォルミンの剤形を改良した医薬品NM-505の開発を進めている。
Alma Bio Therapeutics SAS	Lyon, RA, France / 2013年	新しい薬物?	免疫系細胞ネットワークに働きかけて、炎症性腸疾患などの自己免疫疾患を治療するための新しい薬物の開発を進めている。
Eligo Bioscience SAS	Paris, France / 2014年	改良型バクテリオファージの投与	ゲノム編集技術を用いて病原菌を消滅させるバクテリオファージを改良し、感染症を治療することを旨としている。
Elevo Biosciences	Cambridge, MA / 2015年	生菌の経口投与	癌の微生物叢に着目して、細菌による免疫活性化を促す治療法を開発している。
Mimics Bio-Therapeutics LLC	New York, NY / 不明	生菌の経口投与?	上記のVedanta Bioscience Inc.と同様に、Th17細胞(ヘルパーT細胞の一種)の活性を抑制して、関節炎リウマチを治療することを旨としている。

# Microbiomeの因果関係を同定する biobankでの追跡調査の必要性

- Microbiomeのdysbiosisが疾患状態の原因なのか結果なのか、1時点のメタゲノム解析では判断は難しい
- 各国の網羅的メタゲノム計画もメタゲノム・microbiomeの長期的変化を追跡するためBiobankの利用へと関心を向けている。
- 東北メディカル・メガバンク計画でも「歯垢を中心とした口腔内細菌叢解析」を行っている。

# 疾患発症における ゲノム情報と環境情報の統合





# 疾患の個別化発症予測・個別化予防

コホートデータに基づいて疾患の発症を予測する

ゲノムコホート/バイオバンク計画の主要な目標の一つ

特に重要視される目標は

**多因子疾患（「複雑な疾患」）の**  
（「ありふれた病気」；高血圧, 糖尿病）  
**発症予測に基づいた個別化予防**

現在の「ゲノム医科学」のアプローチ

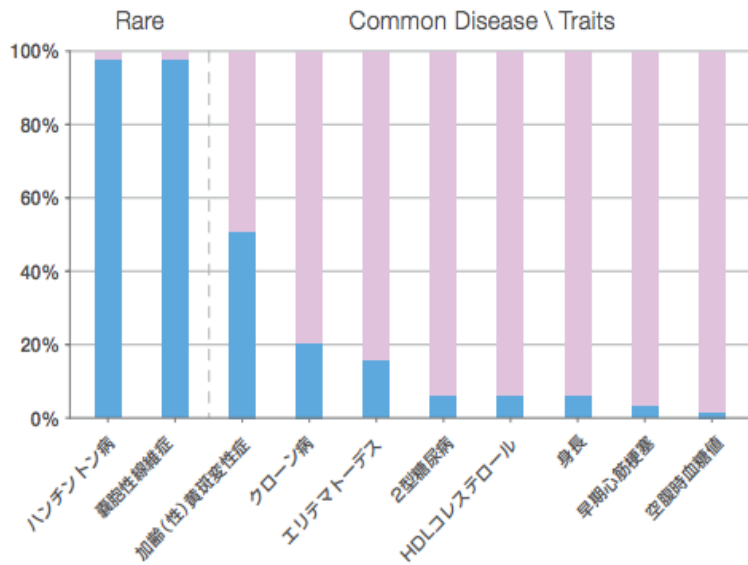
成功した臨床実装

1. 希少遺伝疾患の原因遺伝子を病院の現場でシーケンサにより同定する
2. がんのドライバー遺伝子変異を同定し、適切な分子標的薬を処方する
3. 患者の薬剤の代謝酵素の多型性を先制的に同定し、副作用を防ぐ

しかし

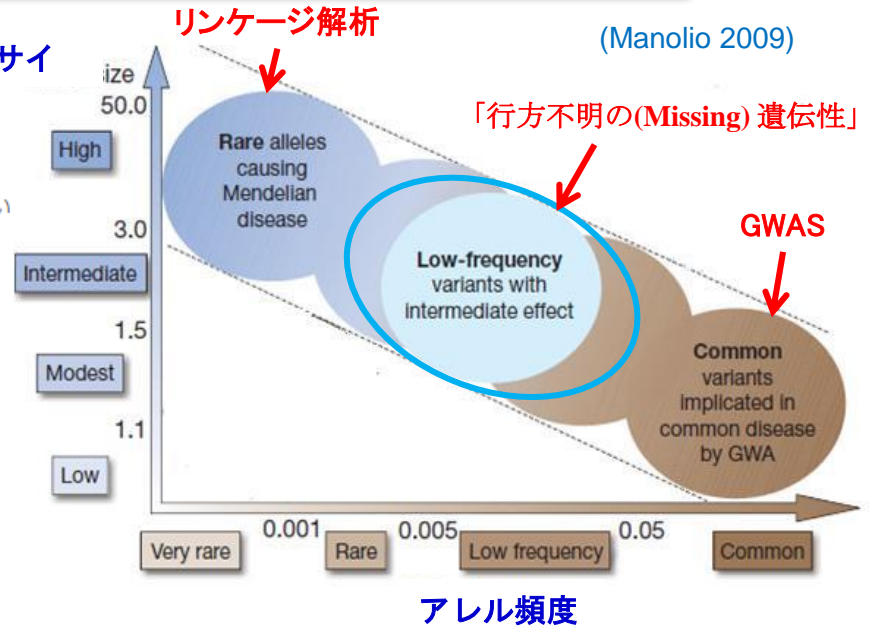
多因子疾患の機序/発症予測などには全く無力である

# 現行の「ゲノム医科学」的方法の「無効性」



効果サイズ

説明できる遺伝性  
説明できない遺伝性



- 「単一遺伝的原因」帰着アプローチの限界
  - 連鎖解析にしろGWASにしろ、疾病という表現型を単一の原因遺伝子や単一の遺伝子多型性に帰着する統計的方法論で解析されている。他の遺伝的要因との相互作用は考慮されていない。
  - これはゲノム情報の変数の数が観測する個体例（多くても数万）に比べ、圧倒的に多い（例、何千万SNV）ため、通常の統計学（変数の数は観測個体数より圧倒的に少ない）が利用できないからである。したがって複数のSNVの相互作用を検出できる多変量解析が利用できない（ $p \gg n$  問題）
- 「行方不明の遺伝力」の主要な原因
  - 複数の疾患関連遺伝子間の相互作用（epistasis）が取り入れられていない：GxG
  - 環境と遺伝子の相互作用が取り入れられていない：G x E

（ここでのXは乗算ではなく相互作用を表す）

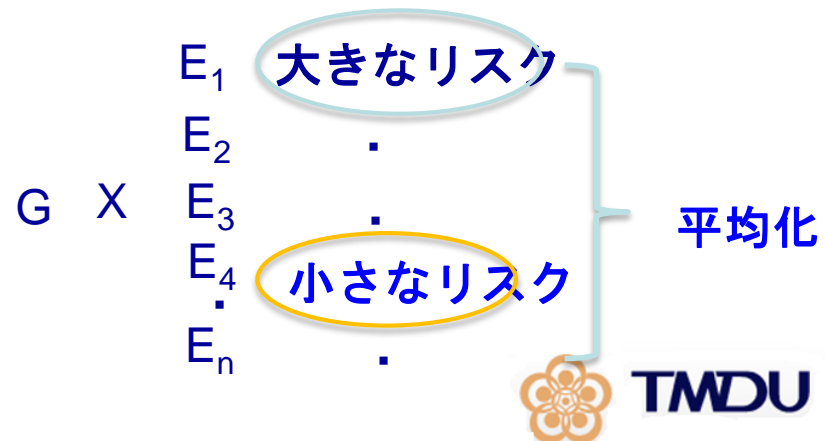
# 遺伝子素因と環境要因の相互作用

稀少な単一遺伝疾患を除き、大半の疾患は、  
個人の遺伝的体質と環境（暴露）要因の複雑な相互作用の結果より発症する。

疾患発症の相対リスク=相互作用（ゲノム、環境要因）

- 両者は加算的 ( $G \oplus E$ ) でもなく乗算的 ( $G \otimes E$ ) 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** 組合せ特異的な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組合せ特異的> 相対リスクの例

- 遺伝素因と環境要因の相互作用の典型例
  - GxEの効果, 加算的でも乗算的でもない
- 大腸がん発症の相対リスク
  - ハワイでの調査 (Le Marchand 2001)
  - 環境要因: 喫煙、焦げた赤肉を嗜好
  - 遺伝素因: CYP1A2, NAT2のタイプ

		CYP1A2 Phenotype $\leq$ Median		CYP1A2 Phenotype $>$ Median	
		Likes rare/medium meat	Likes well-done meat	Likes rare/medium meat	Likes well done meat
Non-Smoker	NAT2 Slow	1	1.9	0.9	1.2
	NAT2 Rapid	0.9	0.8	0.8	1.3
Ever-Smoker	NAT2 Slow	1	0.9	1.3	0.6
	NAT2 Rapid	1.2	1.3	0.9	8.8

疾患発症の相対リスクが

GxE組合せ特異的である

L. Le Marchand, JH. Hankin, LR. Wilkens, et al Combined Effects of Well-done Red Meat, Smoking, and Rapid N-Acetyltransferase 2 and CYP1A2 Phenotypes in Increasing Colorectal Cancer Risk, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2001;10:1259-1266

個別化発症予測・個別化予防の基礎となる  
時間的に追跡し、生涯型ヘルスケアの基礎となる

# GxE相互作用を取り入れた 「新しい疾患発症リスク解析」

疾患の発症リスクはGxE組合せ特異的である

我々は網羅的にすべての遺伝素因と環境要因の組合せに関して、疾患発症への効果を評価する必要がある

最初の解析段階として(GE-WAS)

遺伝素因と環境要因を1対1の組合せ効果を網羅的に調べ

<1つの遺伝的素因>

$G_i$

x

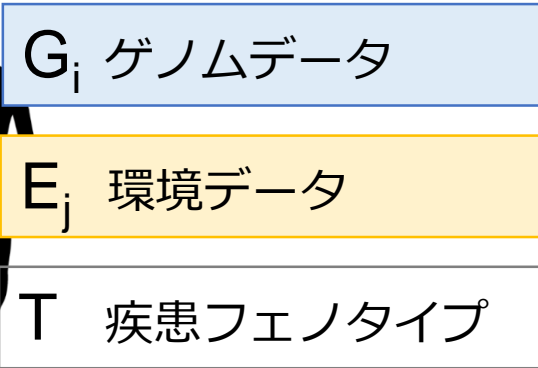
<1つの環境要因>

$E_j$

GxE 1対1 逐次効果をすべてのG,Eの組合せについて計算する

1対1の組合せ以上に高次な組合せについては、次の段階で計算する

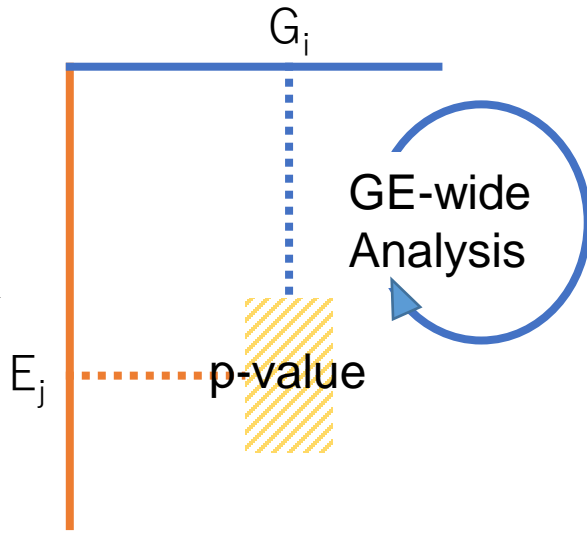
# GE-WAS 解析フロー



計算

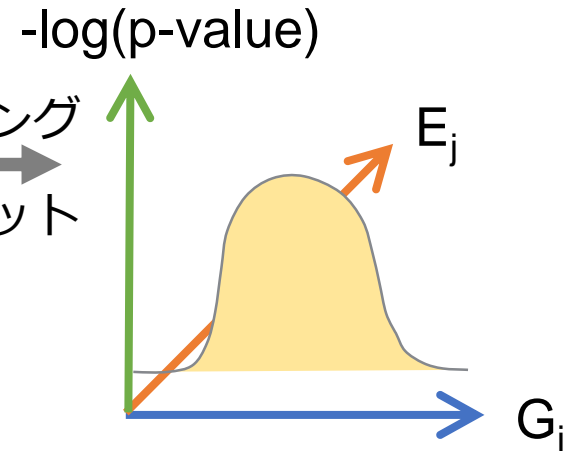
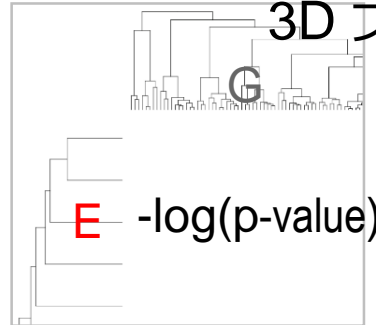
T 対象		$G_i$			A
		aa	aA	AA	
T 症例	0	$N_{ij}^1$	$N_{ij}^3$	$N_{ij}^5$	$5_{ij}$
	1	$N_{ij}^2$	$N_{ij}^4$	$N_{ij}^6$	$6_{ij}$

コクラン-マンテル-ヘンツェル検定

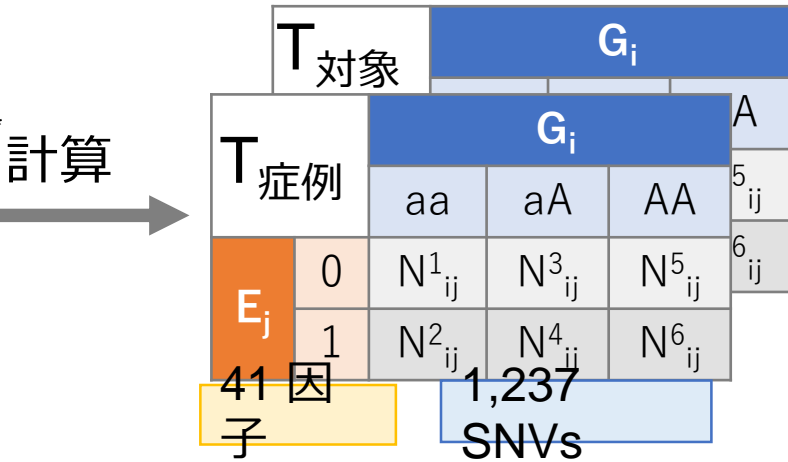
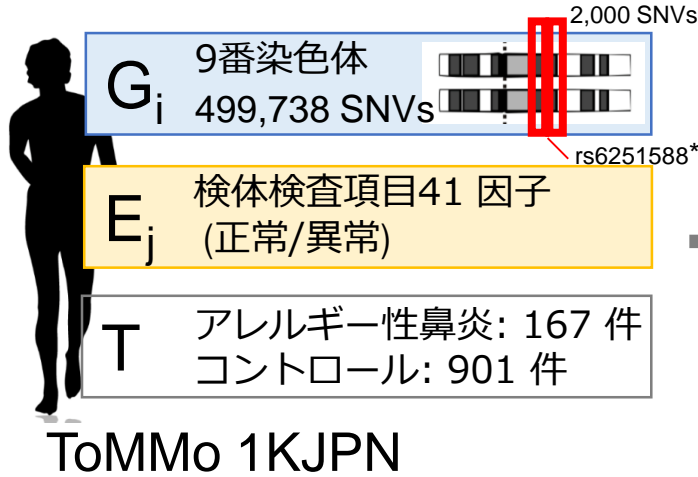


G・E クラスタリング

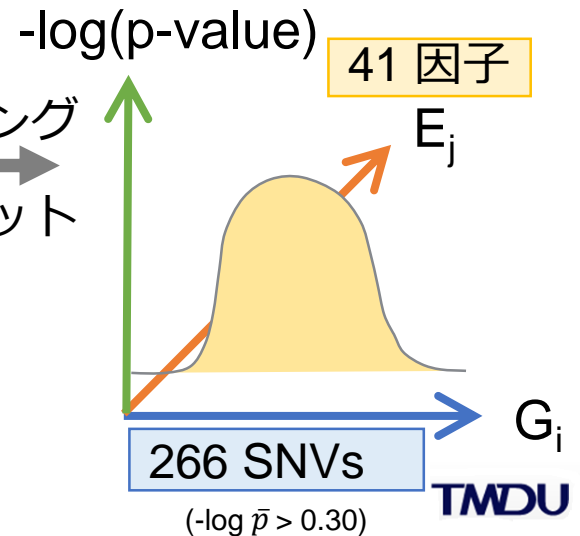
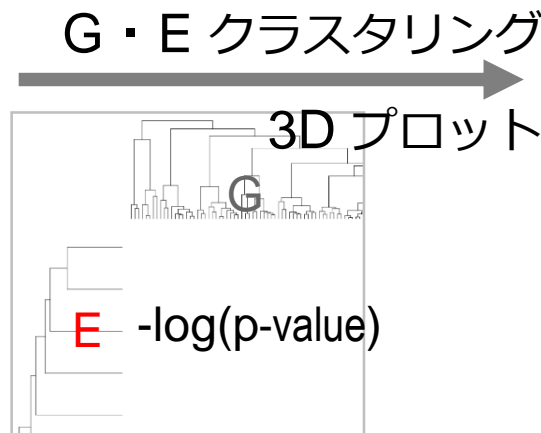
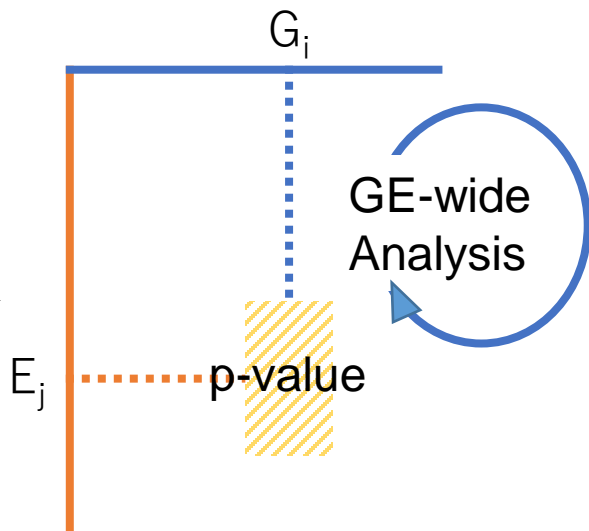
3D プロット



# GE-WAS 解析フロー



コクラン-マンテル-ヘンツェル検定





# 検体検査項目

No.	項目名	No.	項目名	No.	項目名	No.	項目名	No.	項目名
1	NT-proBNP	11	シラカンバ	21	カニ	31	白血球数	41	I g E (非特異的 I g E)
2	アルブミン/ Cre補正	12	コナヒョウヒダニ	22	ミルク	32	赤血球数		
3	アルブミン定量値	13	ハウスダスト I	23	牛肉	33	血色素量		
4	クレアチニン (血中)	14	ペニシリウム	24	卵白	34	ヘマトクリット値		
5	オオアワガエリ	15	カンジダ	25	ピーナッツ	35	平均赤血球容積		
6	ハルガヤ	16	ネコ皮膚	26	抗体濃度	36	平均赤血球 色素濃度		
7	カモガヤ	17	イヌ皮膚	27	尿素窒素	37	血小板数		
8	ブタクサ混合物	18	小麦	28	尿酸	38	リンパ球		
9	ヨモギ	19	米	29	グルコース	39	好酸球		
10	ハンノキ	20	エビ	30	グリコアルブミン	40	好中球		

# アレルギー性鼻炎のGxE ランドスケーププロット

$-\log p=26.7$

花粉症  
(Schröder 2016)

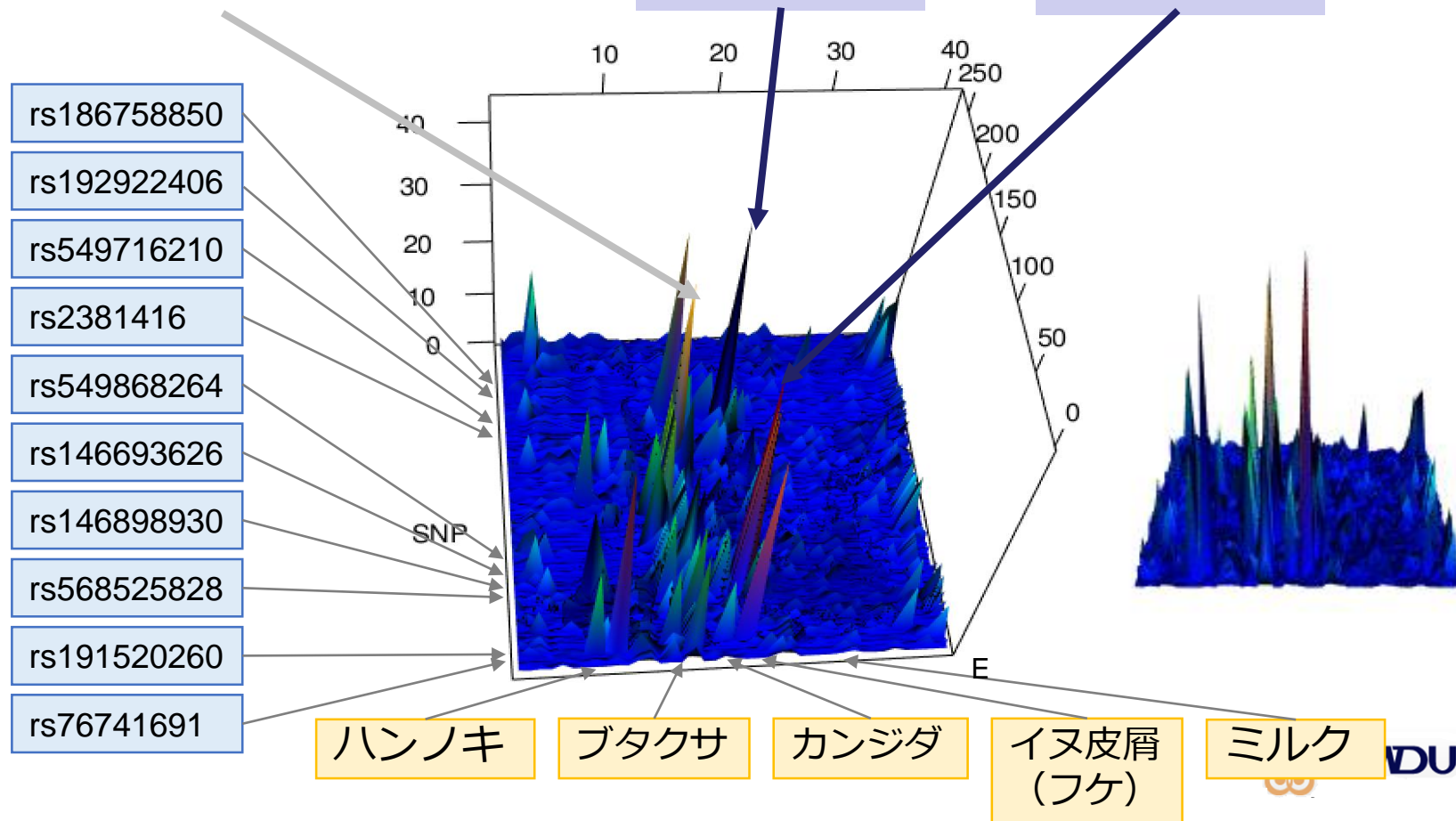
G: rs2381416  
E: カンジダ

$-\log p=35.7$

G: rs549716210  
E: イヌ皮膚

$-\log p=43.4$

G: rs549868264  
E: ミルク



# 本方法のまとめ

- $\langle 1 \text{ つの遺伝素因 } G_i \rangle \times \langle 1 \text{ つの環境要因 } E_j \rangle$  の 1 対 1 の組合せすべての相互作用の偶現表についての有意水準レベル ( $p_{ij}$ ) を計算する方法を開発した
- アレルギー性鼻炎に関して関係するSNVと環境要因について  $-\log p_{ij}$  を計算しGxE2次元平面にてプロットした
- 環境要因とSNVは組合せ特異的な有意水準を示した
- これまでの「**SNV単独の発症相対リスク**」の概念は**誤った理解を導く誤謬概念**であることが判明した。

# Populationタイプのバイオバンクの 長期的目標

- “病気の医学”
  - 19世紀の後半から、細菌病理学（コッホ・パスツール）、細胞形態学（ウィルヒュウ）の確立とともに、急速に発展した近代医学
  - 現在は、ゲノム医学や免疫学、再生医学が領導している
  - “疾患型バイオバンク”の基軸概念
- “人の医学”
  - 個人の疾患発症可能性・疾患感受性を、全生涯的な視座で、個人が生活する全エコシステムから、その「全体性」において理解する
  - 近代の「病気の医学」も次第にこの観点を取り込みつつある
  - 1. 全生涯的な観点から、疾患発症可能性の理解
    - “胎内から墓場まで”; DOHaD 学説, life course ヘルスケアの概念
  - 2. 個人が生きるエコシステムの全体から、発症可能性の理解
    - 環境と遺伝素因の相互作用の場としての腸内細菌叢
  - ” population 型バイオバンク” が追跡する医学の概念

**ご清聴ありがとうございました**

