

生命情報のビッグデータ時代における創薬

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
東京医科歯科大学 医学部 臨床腫瘍学・生命情報
田中 博

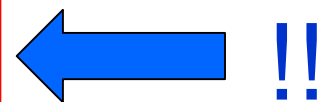


医学・ヘルスケア分野への ビッグデータ時代の到来

医療ビッグデータ時代

- (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)

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・個別化予防
医療/ヘルスケア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 電子化による蓄積
 - 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 電子化による蓄積
 - 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・オミックス医療の網羅的分子情報**
 - **Biobank,ゲノムコホートによる分子/環境情報**
- 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「新しいビッグデータの革命性」

～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：数十項目程度

— 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” ($p \gg n$)

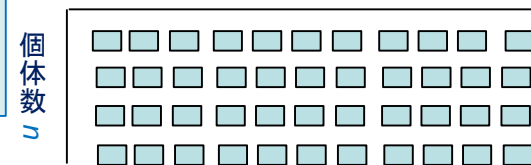
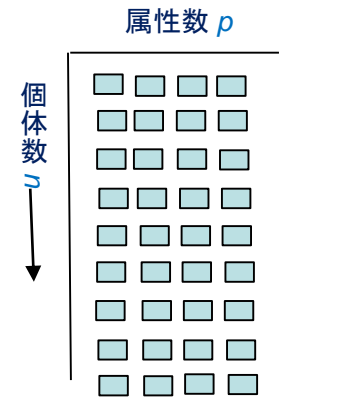
1 個体に関するデータ属性種類数が膨大

属性(p)に比べて個体数(n)少数:従来の統計学が無効

「新 np 問題」：GWASは単変量解析の羅列

— 目的：例えば医療の場合 個別化医療 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

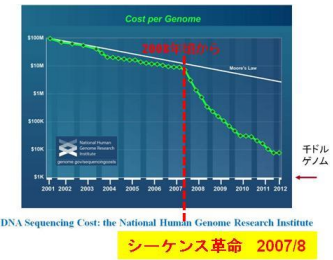
- Population medicineのパラダイム転換
 - <One size fits for all>のPopulation医療はもはや成り立たない
 - 個別化医療 “Personalized (Precision) medicine”
 - 個別化医療実現のために<個別化・層別化パターン>がどれだけ有るか網羅的に調べる：どこまでの粒度で個別化・層別化すればよいか
- Clinical research（臨床研究）のパラダイム転換
 - 臨床研究を科学にする従来の範型RCTは、個別化概念に破綻した
 - <statistical evidence based>呪縛からの解放
 - 「標本」統計・「推測」統計学に制約されない臨床研究
 - Real World Data・ビッグデータからの知識生成（BD2K）
- 創薬の戦略パラダイムの転換
 - <ビッグデータ創薬>へ:分子特性準拠からビッグデータ準拠へ
 - 網羅的分子データ/ネットワーク情報からの計算論的創薬・DR
 - Disease, Drug, Targetの各ネットワーク間の相互写像関係

ビッグデータ医学・医療

医学/医療へのビッグデータの衝撃

	HiSeq 2500	HiSeq Proton
本体価格	約1億円	約2500万円
モード / チップ	ハイブリッド / フラット	フルブリッド / フラット
解読速度	118	2798
リード長 (bp)	2 x 100	2 x 150
シーケンス長 (G)	8960	8320
設置コスト (ヒト1人ゲノム)	約1万円	約1万円

次世代シーケンサの登場
シーケンス革命 (2007)



コストレスで高精度な網羅的分子情報の出現

1. ゲノム・オミックス医学/医療の進展

— Clinical Sequencingによるゲノム・オミックス医療の臨床実装の急速な進展

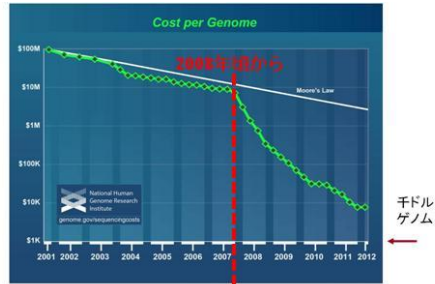
2. Biobank/ゲノムコホートの世界的普及

— 個別化医療/予防の情報基盤として普及

3. 大規模な生命情報DB/KBの出現

— ゲノム・オミックス情報DB/KBの膨大化

第1の流れ ゲノム・オミックス医療の発展



DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

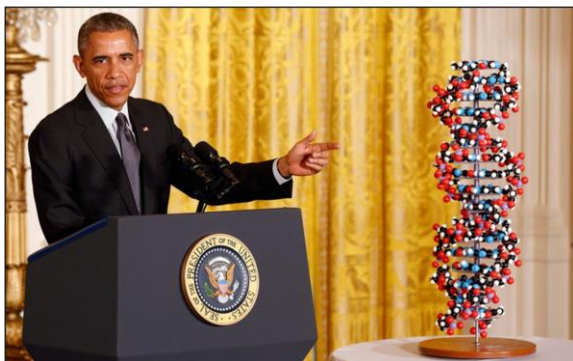
シーケンス革命 2007/8

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

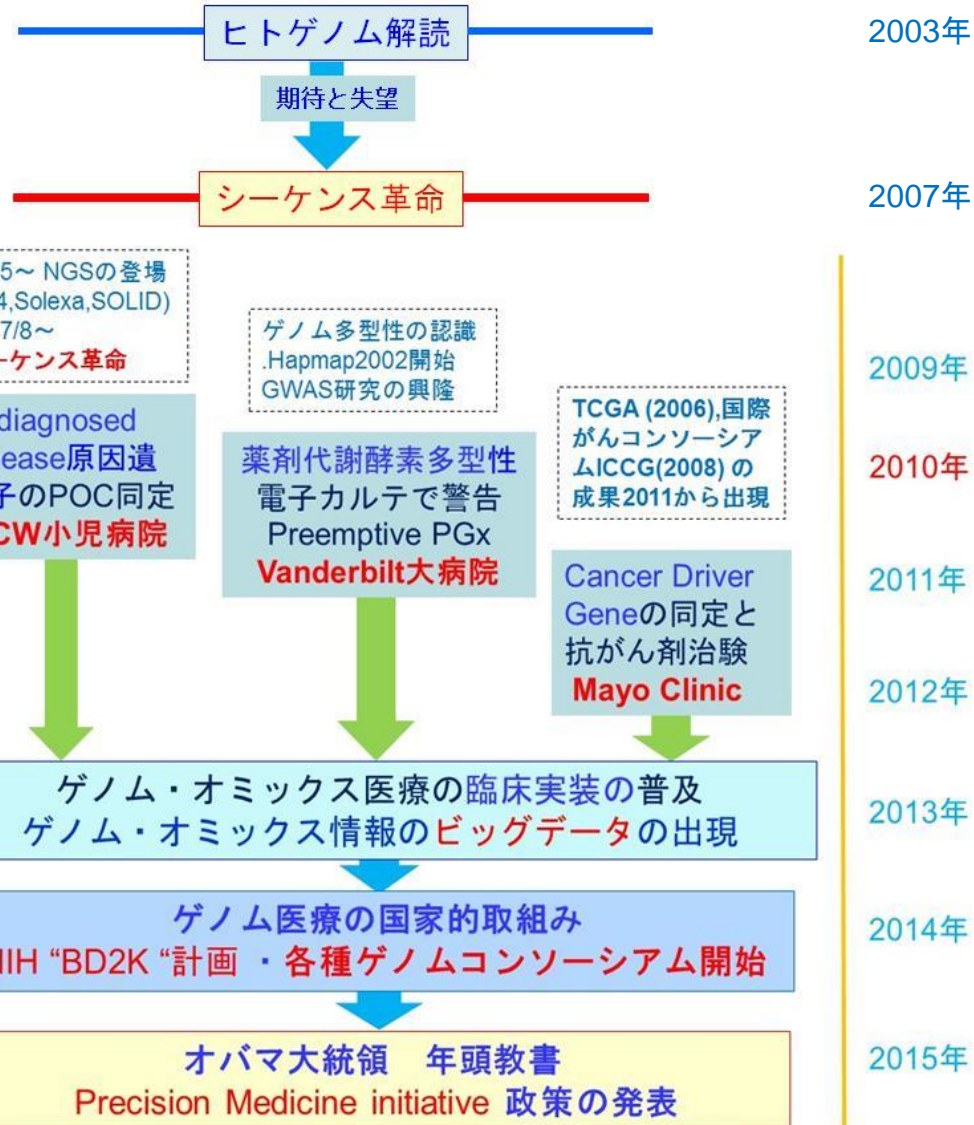


	HiSeq2500	Ion Proton
本体価格	約1億円	約3500万円
モード / チップ	ハイアウトプット	ラビッドラン
解析時間	11日	27時間
リード長 (bp)	2 x 100	2 x 150
データ産出量 (Gb)	約600	約120
試薬コスト (ヒト1人全ゲノム)	数十万円	不可 エクソームのみ

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



オバマ大統領 2015年1月 Precision Medicine Initiativeを開始
大統領一般年頭教書演説



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)

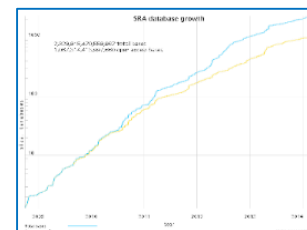
米国では数十の著名病院で実施

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)



医療ビッグデータ

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

個別化医療から Precision Medicine

個人の遺伝素因・環境要因に合わせた (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、目的は診断/治療の個人化ではなく層別化を明確化

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

遺伝要因(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と明快に強調。電子カルテの臨床表現型
(Clinical Phenome)情報の重要性認識。

(2) ゲノムコホート・Biobankの重視

Precision Medicineを実現する「情報基盤」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

(3) 日常生理モニタリング情報の包摂

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

ビッグデータ医学/医療の第2の流れ

Biobankとゲノムコホートの世界的興隆

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が認識され、世界的に普及
- ゲノム/オミックス個別化医療、創薬の情報基盤：**疾患型BioBank（疾患ゲノムコホート）**
 - 大規模調査にて、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情報（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。
 - 疾病の分子機序や治療戦略、予後予測、創薬科学への貢献
- 個別化予防の情報基盤：**Population型BioBank（健常者ゲノムコホート）**
 - 「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、長期間（生涯）を追跡するゲノム・コホート
 - 主に遺伝子要因情報も含めた疾患の発症リスク予測、重症化予測

欧米のBiobank

- 英国 **UK biobank**
 - 50万人の健常者。40～69歳（2006-2010, 62Mポンド）、追加調査（2011-16, 25Mポンド）
 - 健診データ（血液・尿・唾液サンプル、生活情報）とゲノム情報（SNPアレイを集め、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。全ゲノム次世代シーケンス
 - 最初の対象は稀少疾患（患者・家族）、がん患者、最初はEnglandのみ。企業とのコンソーシアム
- 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**
 - これまでのBiobank（例えばBioVUなど）を集めて100万人のゲノムを集める

ビッグデータ医学/医療の第3の流れ

大規模な生命情報DB/KBの出現と利用

- ヒトゲノム解読計画以降急速に進展
 - Hapmapプロジェクト, 1000genome, ICGC, TCGA等
 - ゲノム変異・多様体
 - dbSNP, HGMD, **Clinvar**, Clingen, OMIM, GWAS catalog, Matchmaker Exchange
 - 表現型との対応: dbGaP, EGA
 - 遺伝子発現プロファイル
 - 疾患特異的transcriptome: **GEO**, **ArrayExpress**,
 - 薬剤特異的transcriptome: **c-Map**, **LINCS**
 - タンパク質
 - 3次元構造: PDB, Swiss-Prot,
 - タンパク質間相互作用: **HPRD**, **STRINGS**, **BIND**
 - 分子ネットワーク、パスウェイ
 - KEGG, TRANSFAC, BioCyc, Reactome
- 各種バイオバンク症例ベース（制限アクセス）
 - UK biobank, BMBRI, 東北メディカル・メガバンク
- これらの大規模DB/KBを組合せてゲノム医療・創薬を推進



わが国での現状「ゲノム医療元年 (2016)」

■「ゲノム医学実現推進協議会」(中間報告) 2015.7

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

●例：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

■AMED (日本医療研究開発法人) がゲノム医療を推進

●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

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、第2世代のゲノム医療：多因子疾患に着手すべきである

第2世代 多因子疾患機序解明へ

＜遺伝子要因と環境との相互作用の基底＞はどんな機序で行われているか

エピゲノム

環境によるエピゲネティック修飾

オランダ
飢饉 (1944)



DOHaD(Developed Origin of Health and Diseases)学説

オランダ飢饉のとき、母親の胎内にいた人々
出生30年後、肥満、糖尿病、心疾患、高罹患率

過度な低栄養：肝臓のPPARα/γ（儉約遺伝子）メチル化低下・遺伝子発現がオン
エピジェネティック変化は可変：短期的変化、長期的「記憶」次の世代も

環境因子



Epigenome変化



遺伝子発現調節

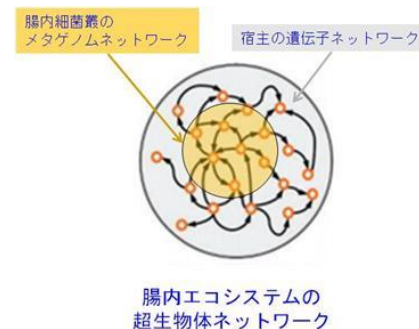
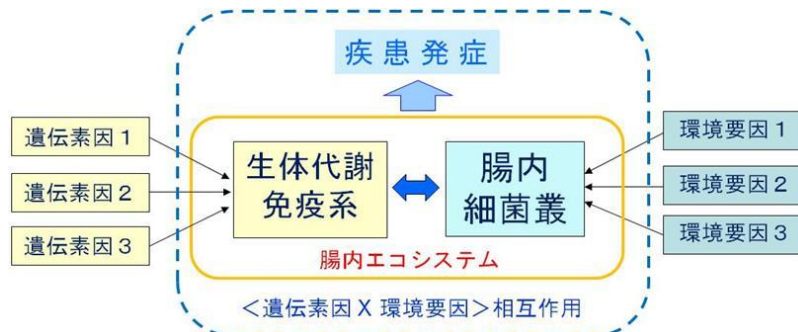


疾病発症

メタゲノム

Microbiomeにおける生体細菌叢相互作用

- ・ 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、宿主の生体機構に相互作用
- ・ 心筋梗塞や糖尿病、**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**して生体側の**遺伝子ネットワーク**に働きかける。
- ・ 腸内細菌叢と生体の＜**超生物系**（supra-organization）＞において＜**環境要因x遺伝素因**＞の相互作用

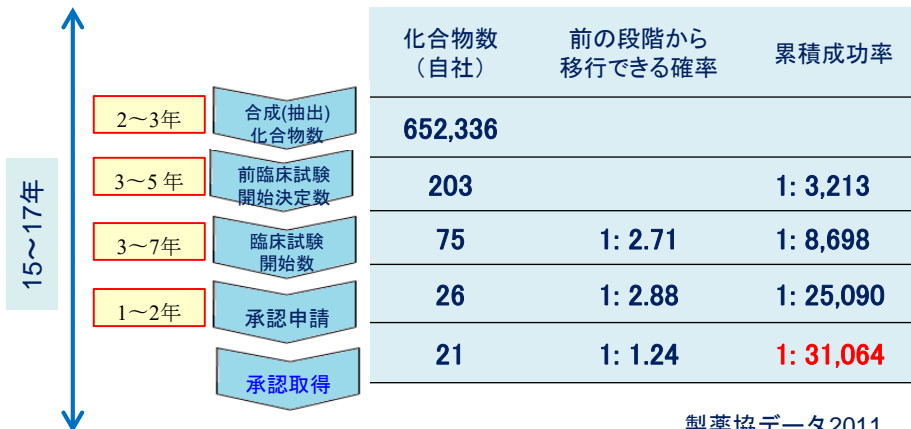


メタゲノム

ビッグデータ創薬/DR

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
 - 医薬品開発過程のできるだけ早い段階での、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**



ビッグデータ創薬/DR

計算論的(*in silico*)創薬の新しい方向

これまでの計算論的創薬

- 分子(構造)中心 (molecular-structure oriented)
- 分子構造解析・分子設計 (*in silico* drug design)
- Structure-based rational drug design
- 標的分子の分子構造解析
 - 薬剤(リガンド)との結合構造(結合ポケット)
- リガンドの分子設計—分子力学・量子化学
- リード化合物の構造最適化
- 定量的構造活性相関(QSAR)の利用

新しい計算論的創薬のアプローチ(*Mol. profile* drug design)

- 「オミックス創薬・DR, システム創薬・DR」
- 網羅的分子プロファイル・分子ネットワーク変化準拠
- 薬剤—標的分子の結合を取り巻く **genom-wide**な分子環境
- 標的分子より「疾患システム」という対象の把握
- 化合物, 標的分子, 疾患間の関係の「ビッグデータ」利用

ビッグデータ創薬/DRの方法

1. Transcriptome 創薬/DR
2. 疾患ネットワーク創薬/DR
3. Interactome 創薬/DR
4. 階層的ネットワーク創薬/DR

Transcriptome創薬

遺伝子発現プロファイル空間での
ビッグデータ創薬/DR

ビッグデータ創薬/DRの基本原則 1

Transcriptome創薬原理

- 薬剤特異的遺伝子発現 (Drug-induced SDE)
 - CMAP(Connectivity Map)
 - 薬剤(化合物) 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遺伝子群)
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
 - LINCS 100万サンプルへ拡張

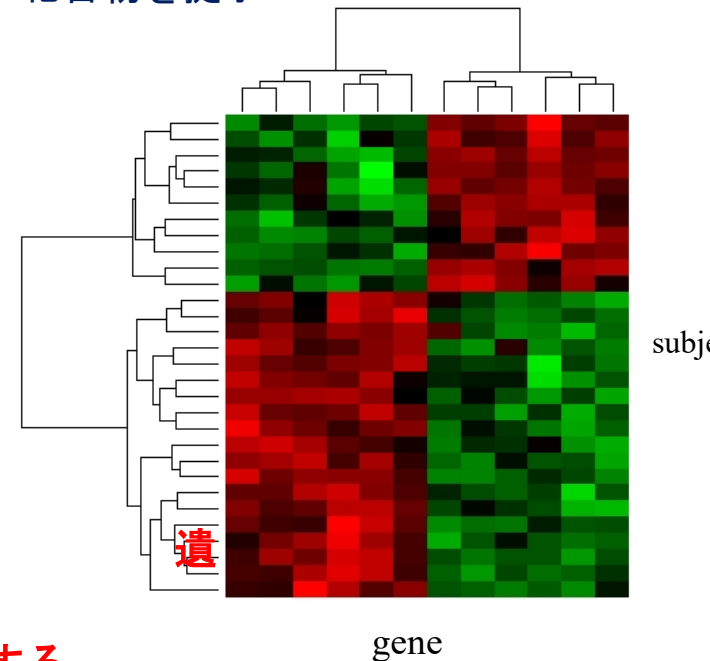
- 疾病特異的遺伝子発現 (Disease-associated SDE)

- 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

基礎には分子ネットワークの疾病/薬剤特異的变化

遺伝子発現プロファイル変化

≈ 分子ネットワーク活性構造変化を反映する

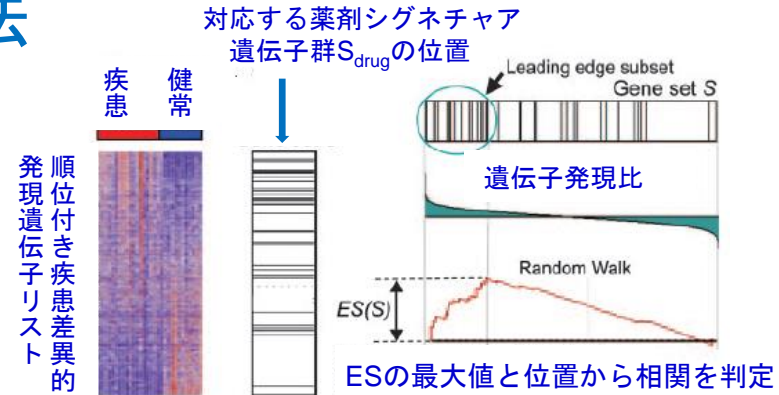


遺伝子発現プロファイルによる有効性予測

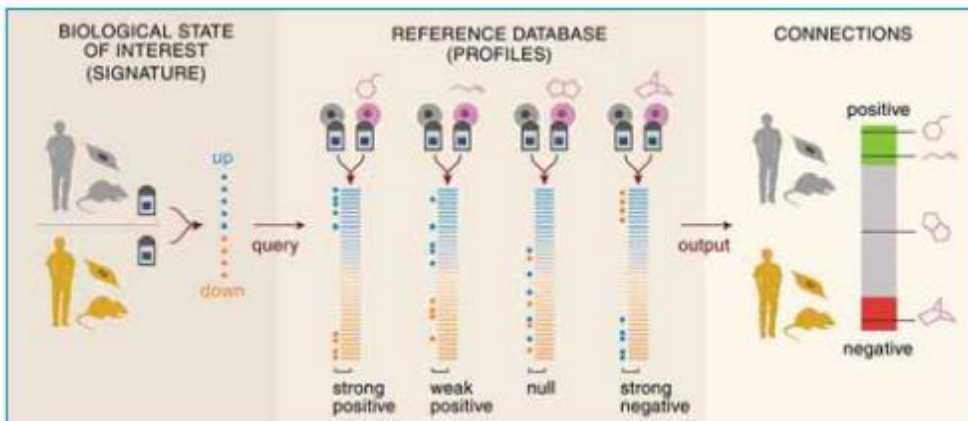
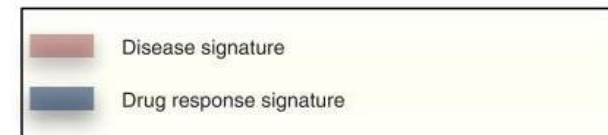
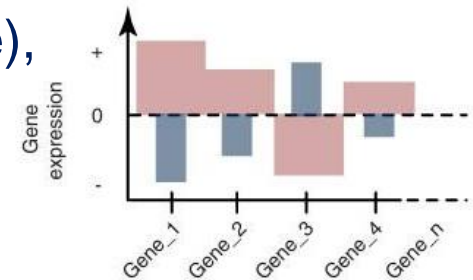
遺伝子発現シグネチャ逆位法 (signature reversion)

- 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) :
 - 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



発現比ランクの高い順から遺伝子を調べ 遺伝子リスト S_{drug} 中に該当する遺伝子が存在したらESを加算、無ければ減算



遺伝子発現プロファイルによる毒性予測

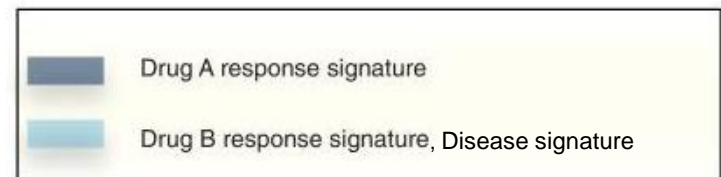
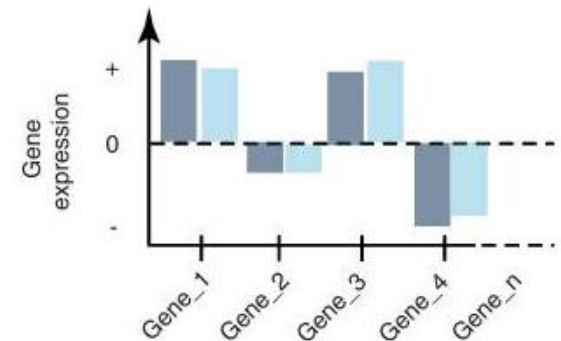
- 連座法 guilt-by-association :

- 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



Transcriptome原理による 疾患－薬剤関係に基づく計算DR

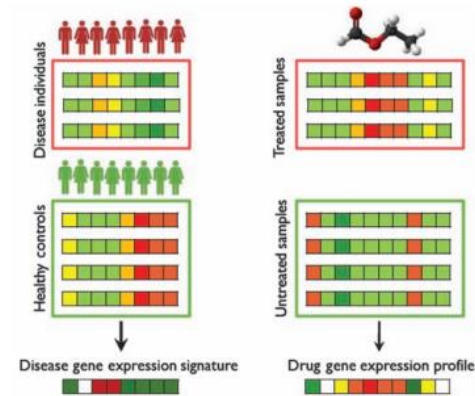
アプローチ (Sirota, Butte 2011)

- NCBI・GEOから
100疾患のシグネチャを取得
- c-Mapより得た164の薬剤・化合物
の薬剤特異的遺伝子発現profile
疾患-薬剤間で類似性スコアを計算
- 16000組の疾患-薬剤間の2664組が
有意、半数以上が治療的関連性あり
- 100疾患の内、53疾患が有意に164薬剤と関連

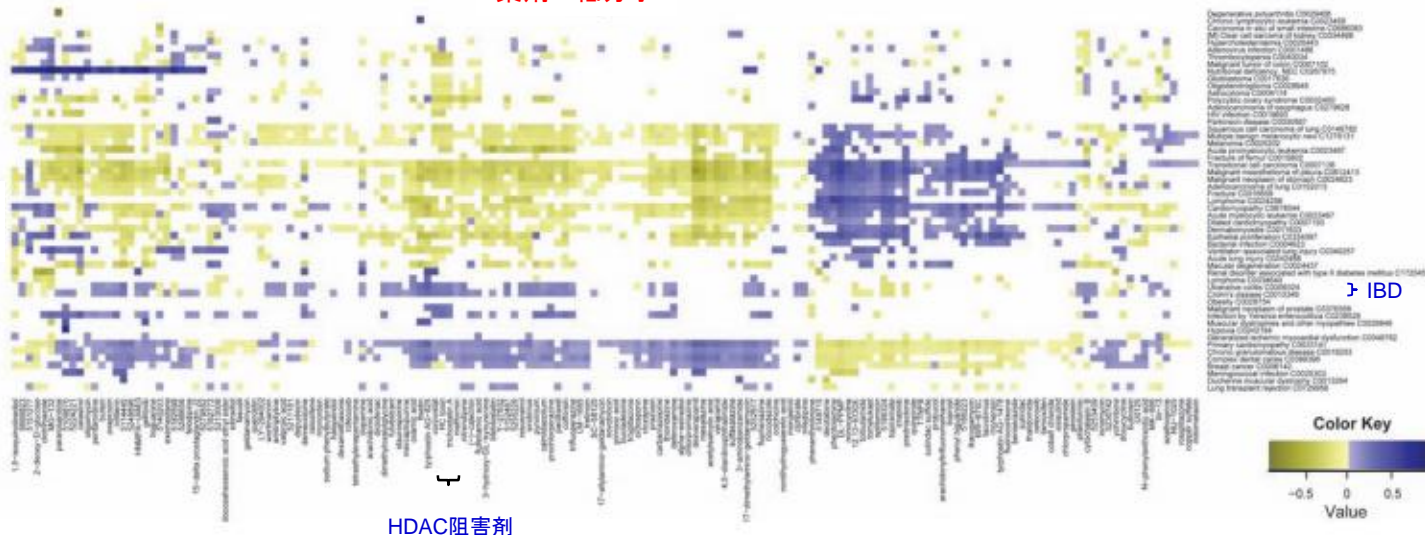
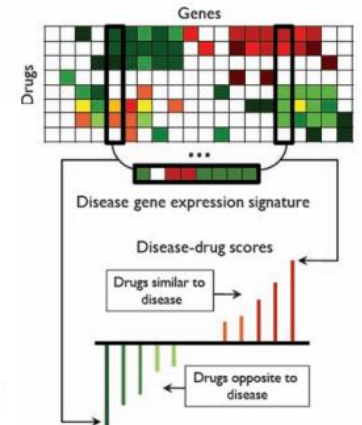
薬剤・低分子

Table 1. Drugs and diseases with the most indications.

Drugs with most indications		Diseases with most indications	
Vorinostat	HDAC阻害剤	21	Transitional cell carcinoma
Gefitinib		18	Melanoma
HC toxin		18	Cardiomyopathy
Colforsin		17	Adenocarcinoma of lung
17-Dimethylamino-geldanamycin		16	Multiple benign melanocytic nevi
Trichostatin A		16	Squamous cell carcinoma of lung
3-Hydroxy- α -kynurenine		15	Malignant neoplasm of stomach
5114445		15	Dermatomyositis
Dexverapamil		15	Malignant mesothelioma of pleura
Prochlorperazine		15	Primary cardiomyopathy



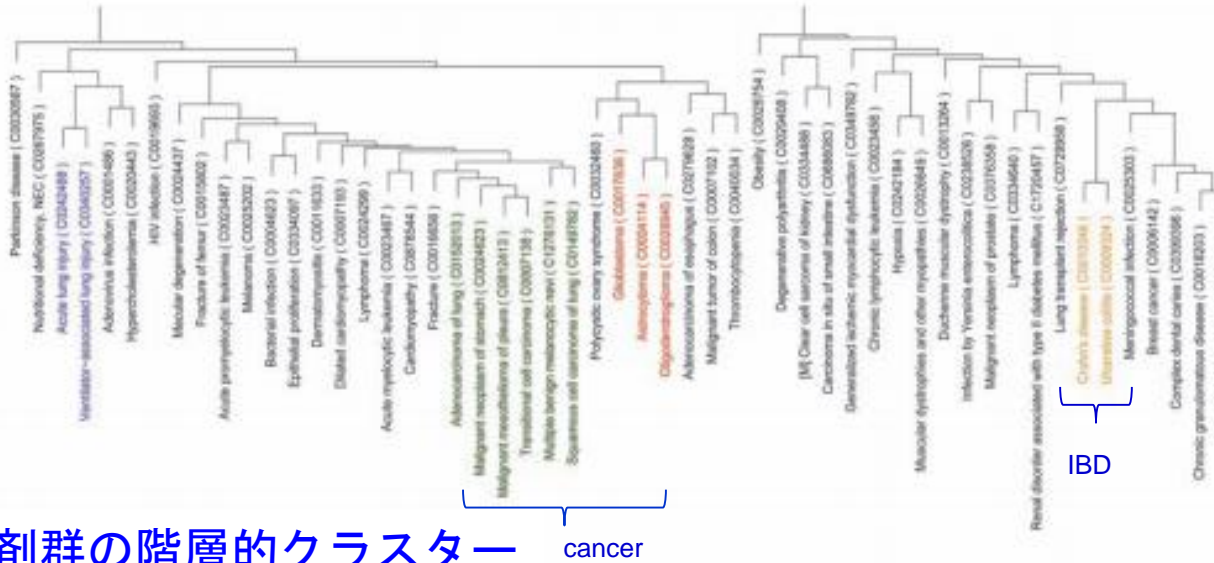
Reference database of drug gene expression



IBD

Transcriptome原理による 疾患－薬剤関係に基づく計算DR

疾患群の階層的クラスター



疾患のクラスター解析

- ・がんの大クラスター
- ・IBD: 潰瘍性大腸炎、クローン病のクラスター

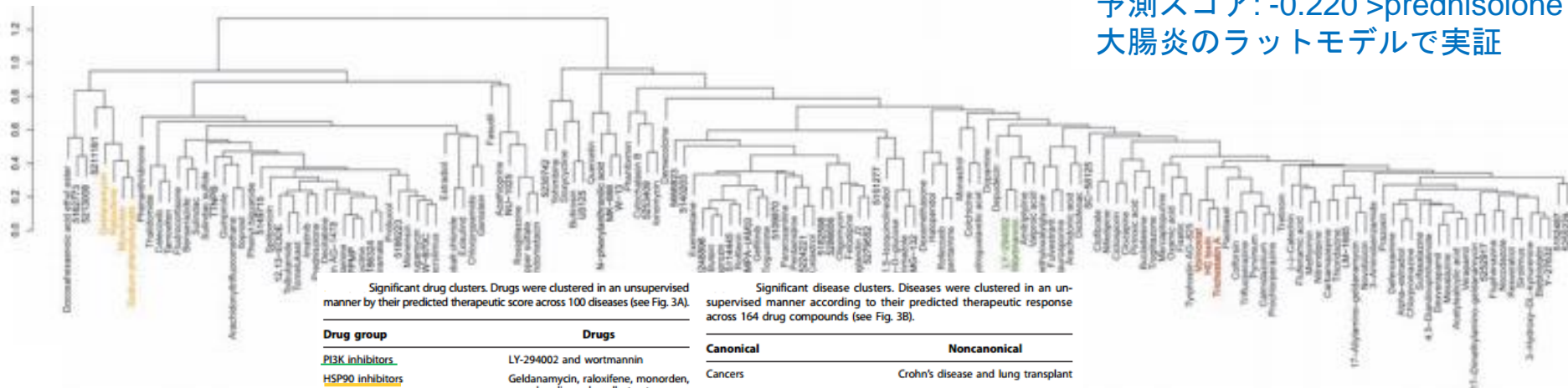
薬剤のクラスター解析

- ・HDAC阻害剤
Hctoxin, trichostatin
- ・PI3K, 抗炎症剤クラスター
- ・HSP90関連薬剤

DR候補:

Topiramate(抗痙攣剤) IBDに有効
予測スコア: -0.220 > prednisolone
大腸炎のラットモデルで実証

薬剤群の階層的クラスター



Significant drug clusters. Drugs were clustered in an unsupervised manner by their predicted therapeutic score across 100 diseases (see Fig. 3A).

Drug group	Drugs
<u>PI3K inhibitors</u>	LY-294002 and wortmannin
<u>HSP90 inhibitors</u>	Geldanamycin, raloxifene, monorden, and sodium phenylbutyrate
<u>HDAC inhibitors</u>	Vorinostat, HC toxin, and trichostatin A
Salicylate anti-inflammatory agents	Sulfasalazine, mesalazine, and acetylsalicylic acid

Significant disease clusters. Diseases were clustered in an unsupervised manner according to their predicted therapeutic response across 164 drug compounds (see Fig. 3B).

Canonical	Noncanonical
Cancers	Crohn's disease and lung transplant
Ulcerative colitis and Crohn's disease	Polycystic ovary and glioblastoma
	Cardiomyopathy and cancer

Transcriptional Profiling による疾患－薬剤ネットワーク (Hu, Agarwal)

遺伝子発現プロファイルの類似性を、相関係数、ESによってリンク

疾患－疾患、薬剤－薬剤、疾患－薬剤の
ネットワークを発現プロファイルより構成

疾患 (disease-disease) 645 組
疾患-薬 (disease-drug) 5008 組
薬 - 薬 (drug-drug) 164,374 組

結果

①疾患関連の60%はMeSH (既知体系)
その他は分子レベル疾患分類学
Transcriptomeの類似性による疾患体系

②主な発見

<疾患 - 疾患>

HSP (Hereditary Spastic Paraplegia

(遺伝性痙攣性対麻痺)

⇒bipolar 双極性障害

Solar keratosis 日光性角化症

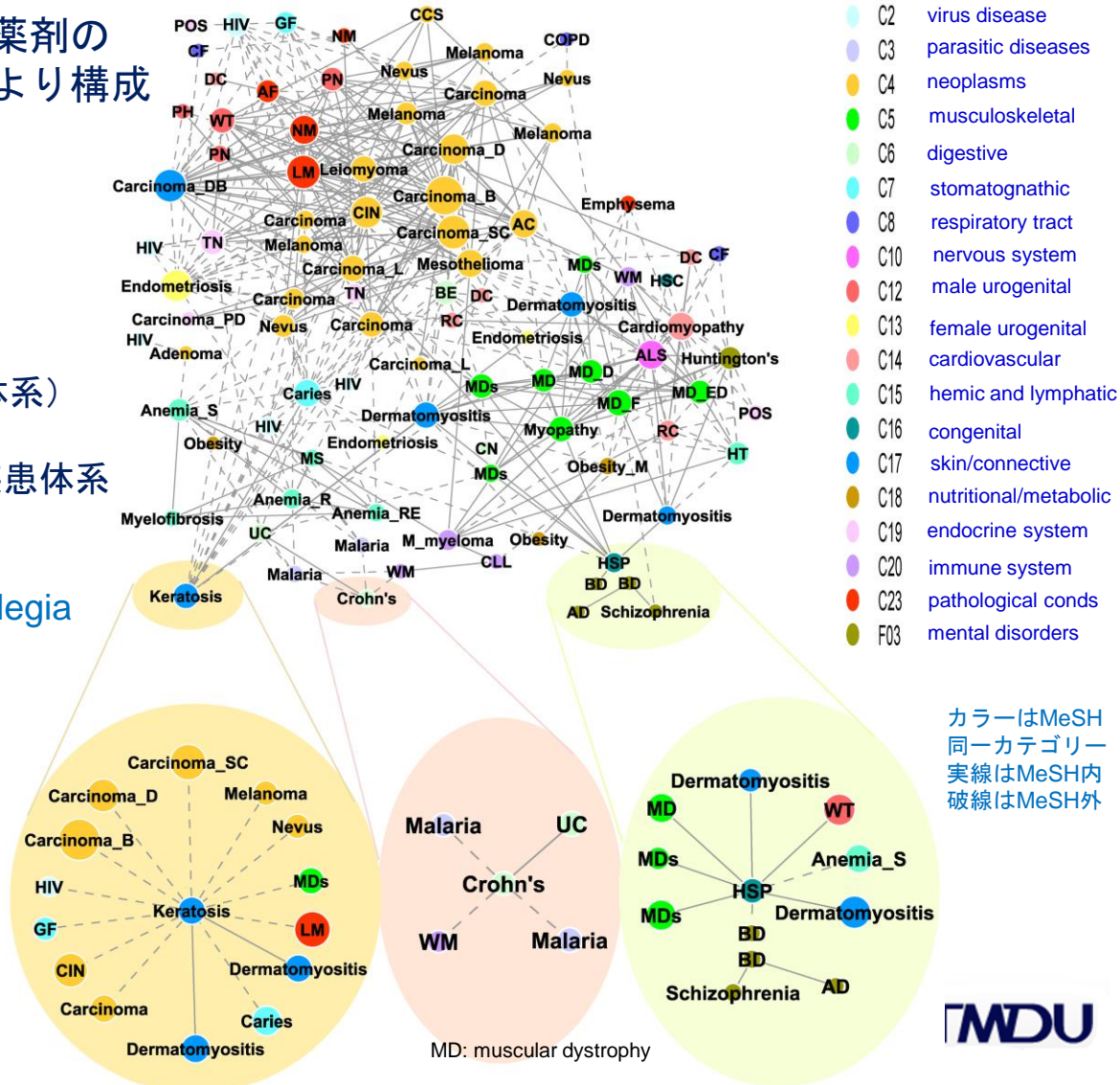
⇒ cancer(squamous)

<疾患 - 薬>

有効性：マラリア治療薬

⇒ Crohn's disease

ハンチントン病に種々の薬剤

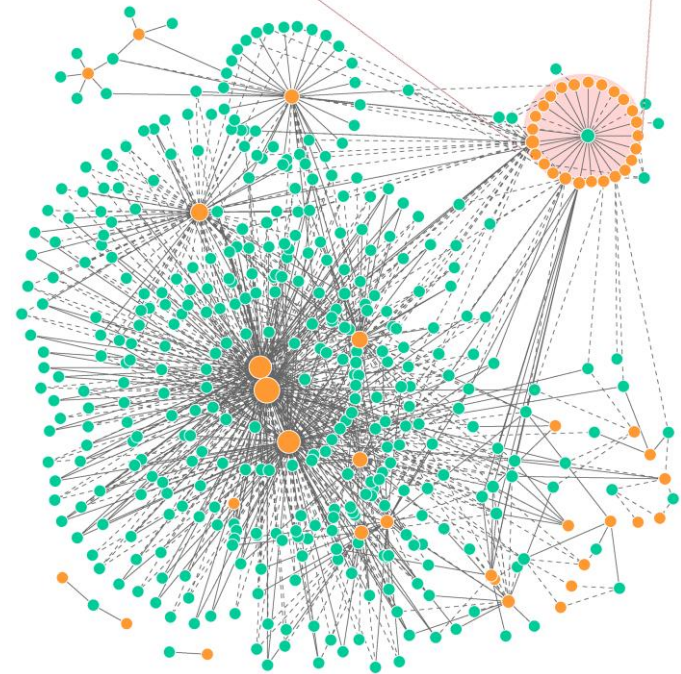
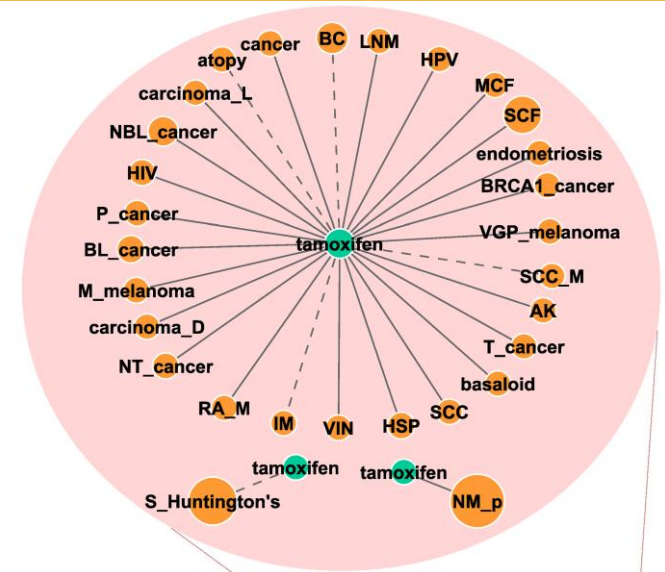


Transcriptional Profiling による Drug-Diseaseネットワーク

疾患－薬剤および薬剤－薬剤ネットワーク
(Disease-drug network: 右図)

橙色 49 疾患
緑色 216 薬剤
906 疾患－薬剤結合

Tamoxifen (breast cancer)
有効性 負の値をもっている
⇒アトピー,
⇒マスト細胞分泌抑制、
アレルギー抑制
Hunting病に多数のDR薬
副作用 正の値をもっている)
副作用の予測
⇒ 発癌性



疾患－薬剤ネットワーク

近年のビッグデータ化

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

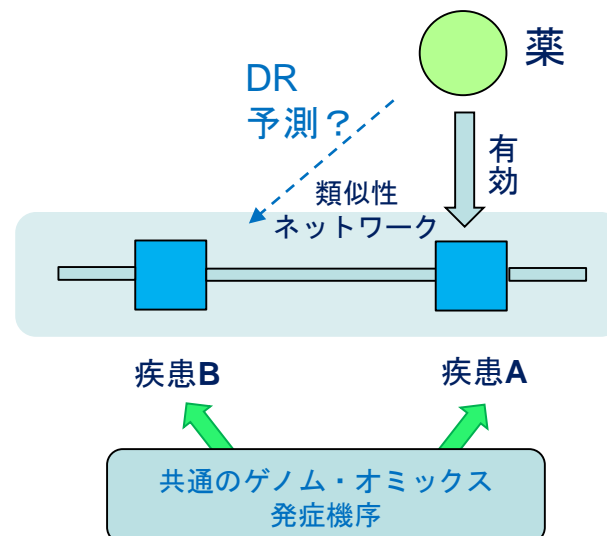
疾患ネットワーク創薬

疾患(類似性)ネットワーク空間での
ビッグデータ創薬/DR

ビッグデータ創薬/DRの基本原理2

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

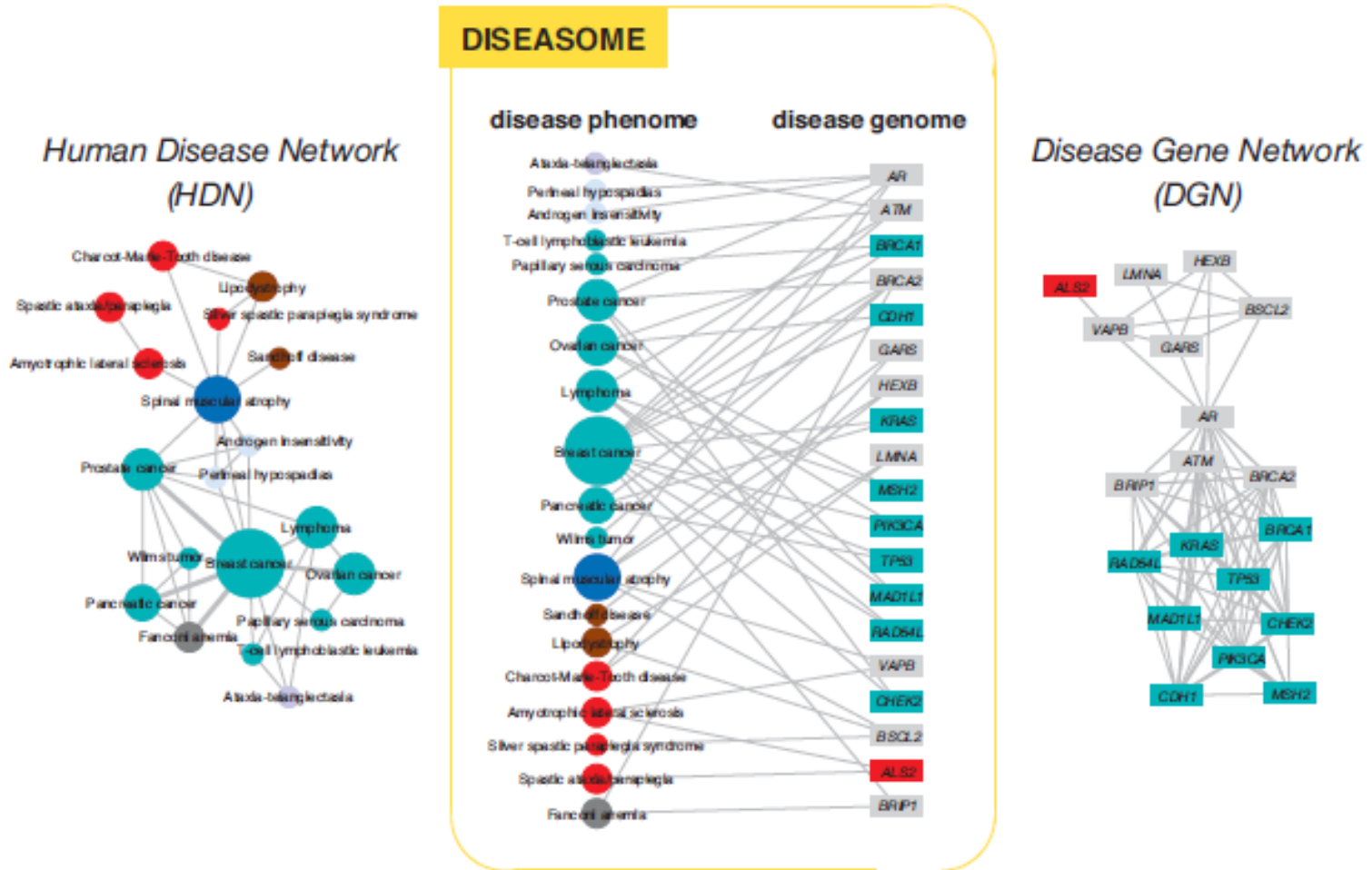


第1世代型

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

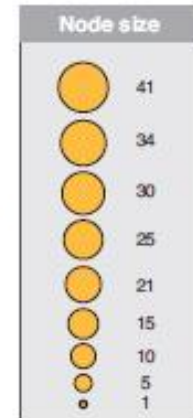
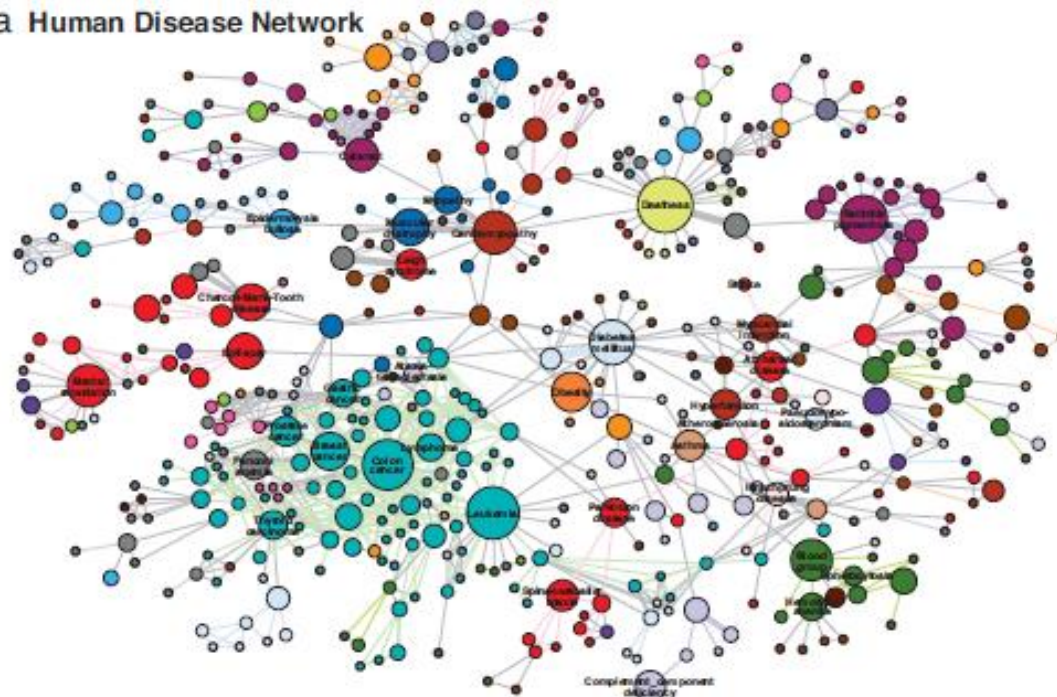
1つ以上の疾患を共有する疾患関連遺伝子

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の直径
 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

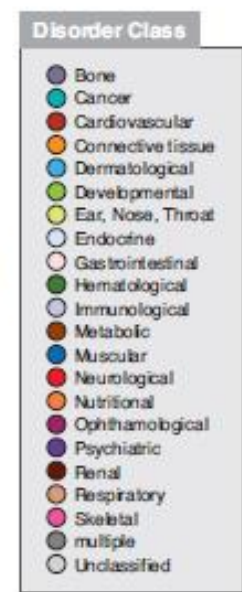
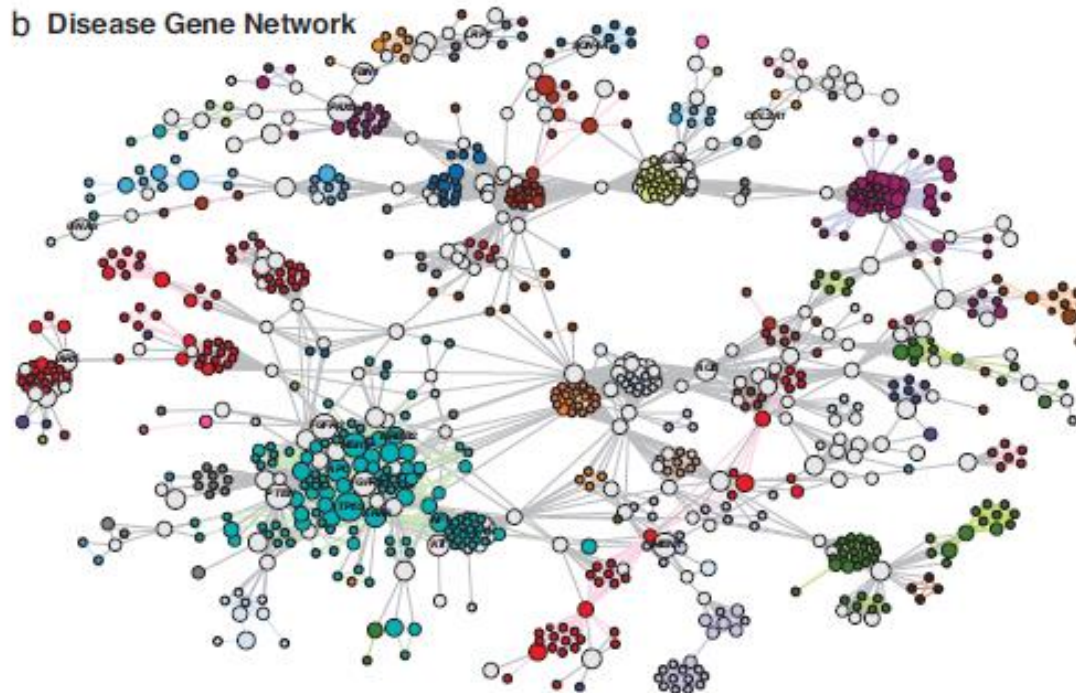
a Human Disease Network



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

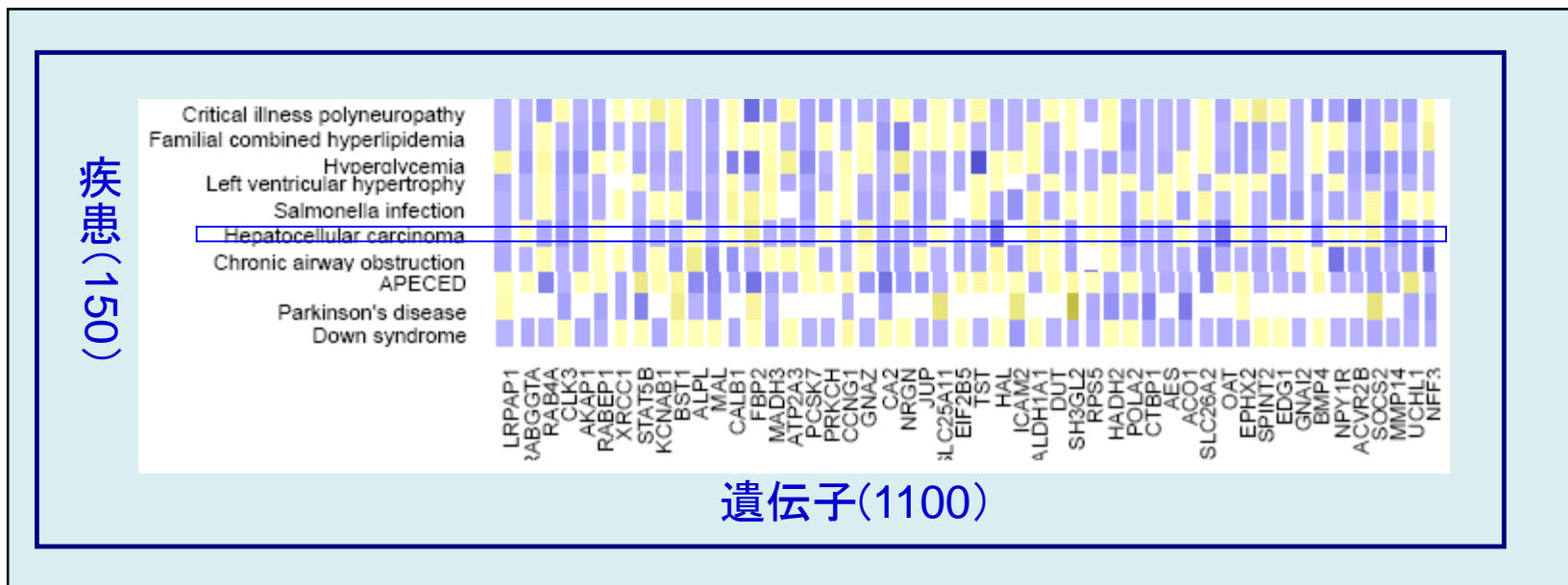
b Disease Gene Network



第2世代型

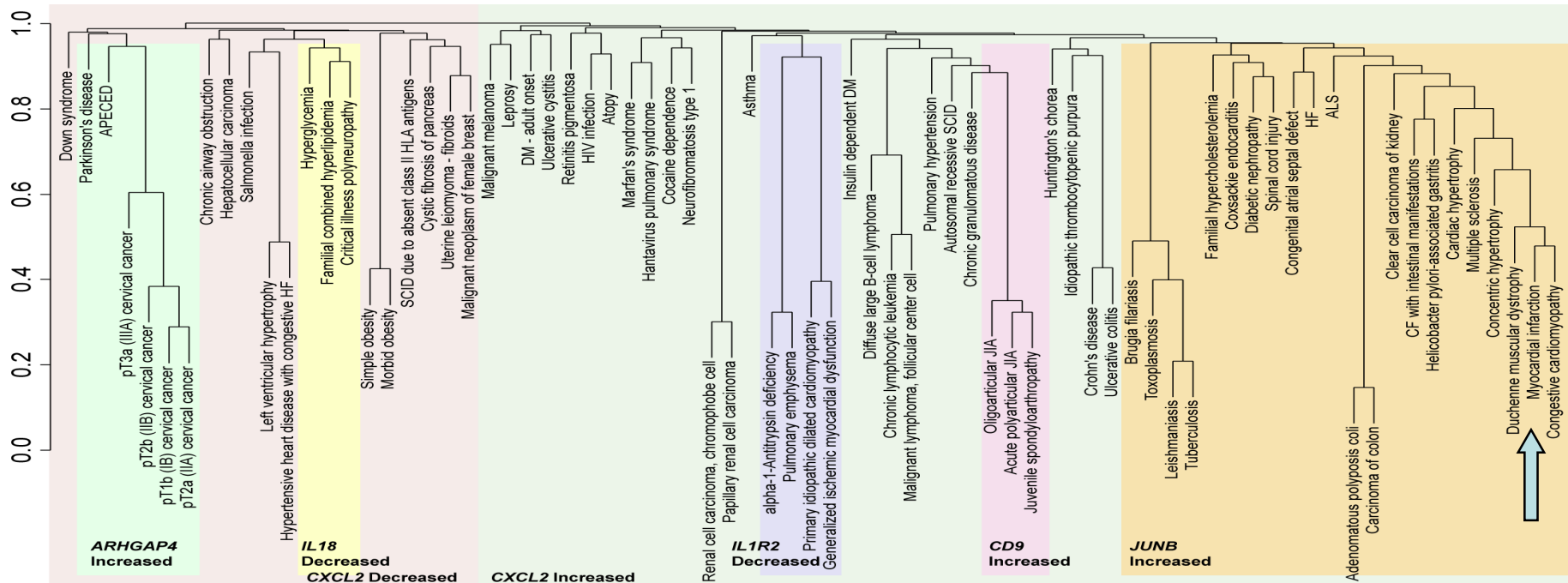
GENOMED (A. Butte et al)

- 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

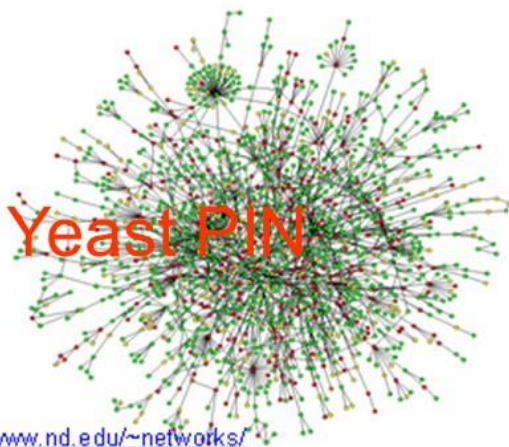
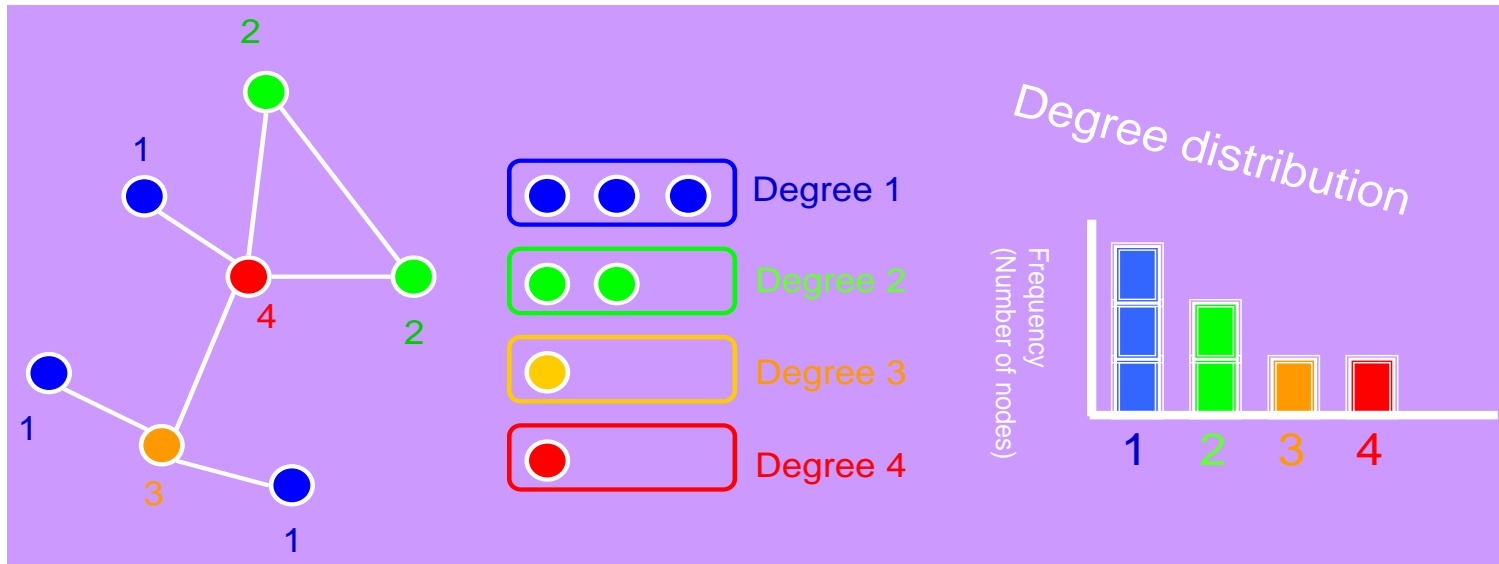
- 疾患を平均遺伝子発現パターンよりクラスター分類
 - 臓器別疾患分類では予想できない疾患間の親近性
 - 分類項目はサイトカインの遺伝子発現と相関
 - 疾患の再体系化に基づいた医薬の repositioning
- さらに656種類の臨床検査を結合した分析
- 心筋梗塞・デュシャンヌ型筋ジストロフィーに近い



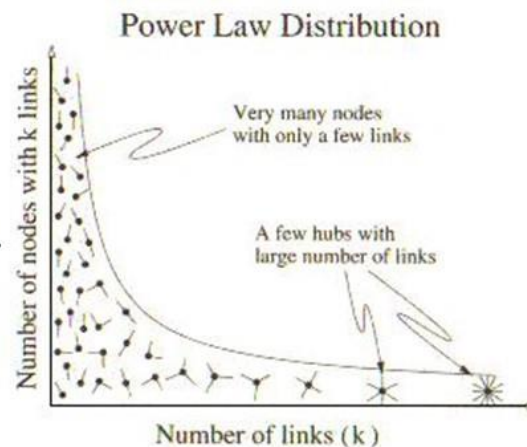
Interactome 創薬

タンパク質相互作用ネットワークに
基づいた創薬/DR

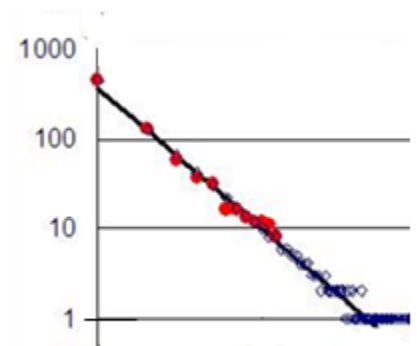
タンパク質相互作用ネットワーク(PIN)では数少ない相互作用が集中したタンパク質(hub)と相互作用が1や2の多数の末端タンパク質(branch)が存在する



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

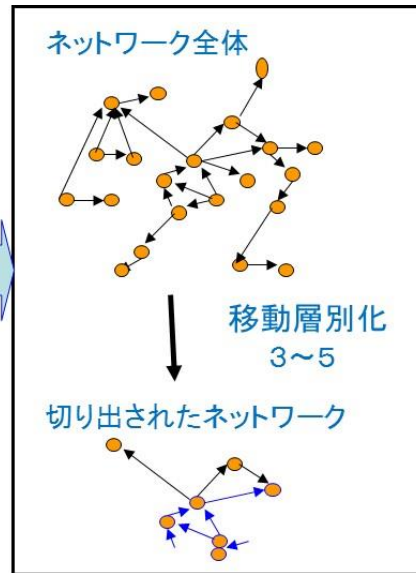
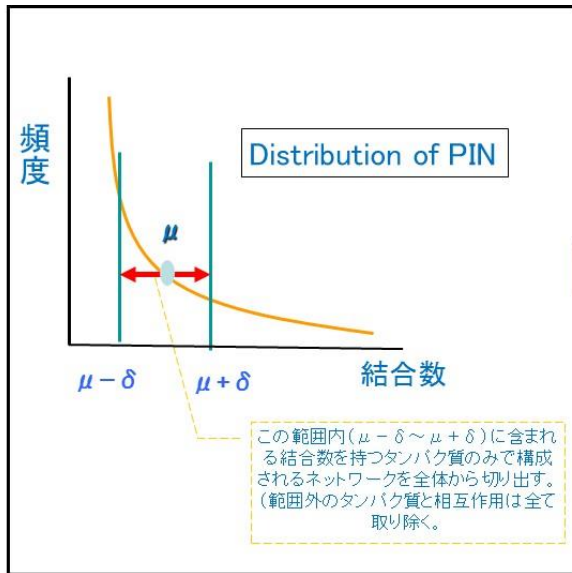


<http://www.macs.hw.ac.uk/~pdw/topology/ScaleFree.html>

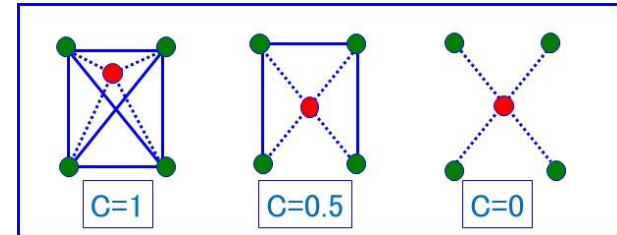


Log-log変換で直線

結合次数ごとの部分ネットワーク構造の結合密度の解析



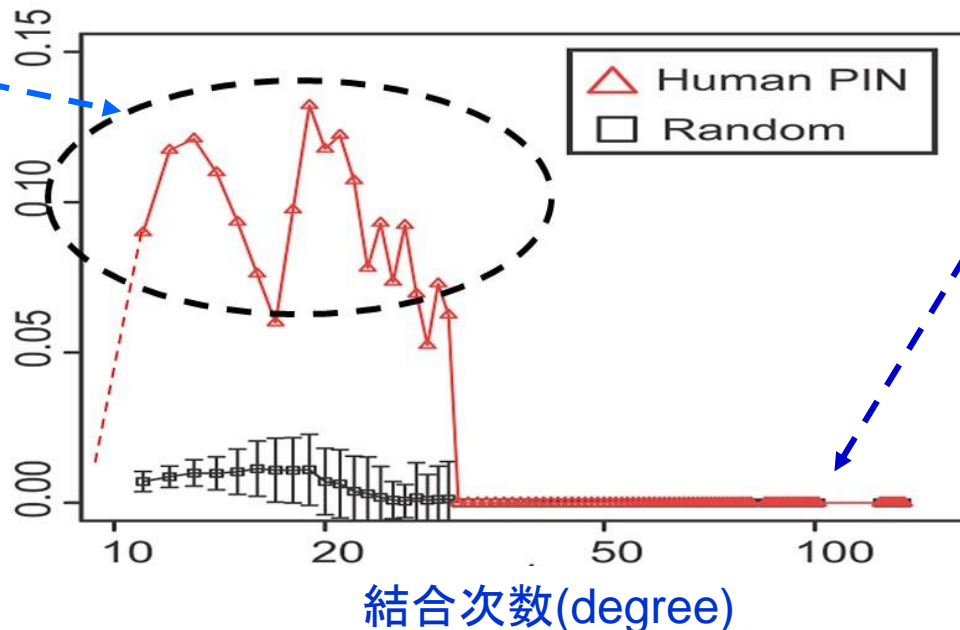
クラスター係数



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

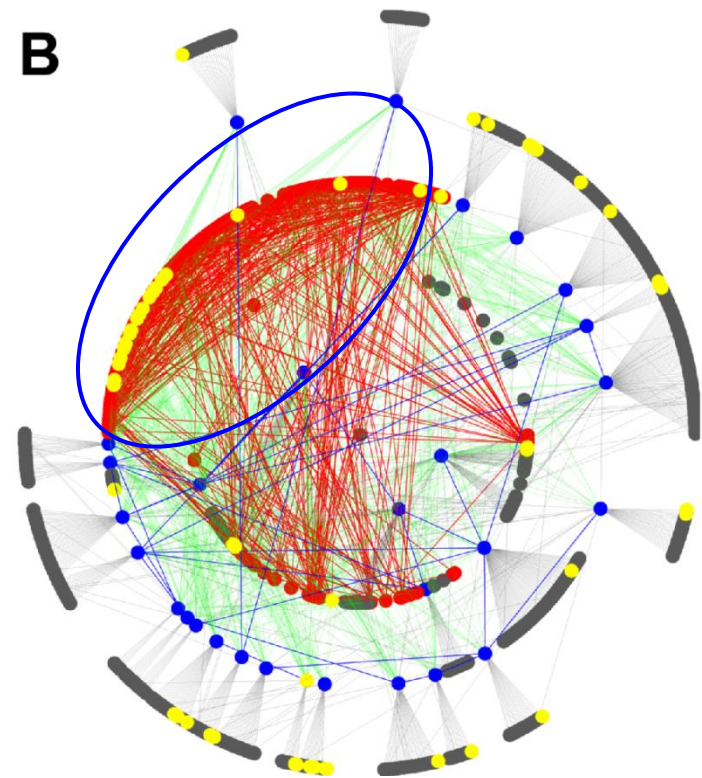
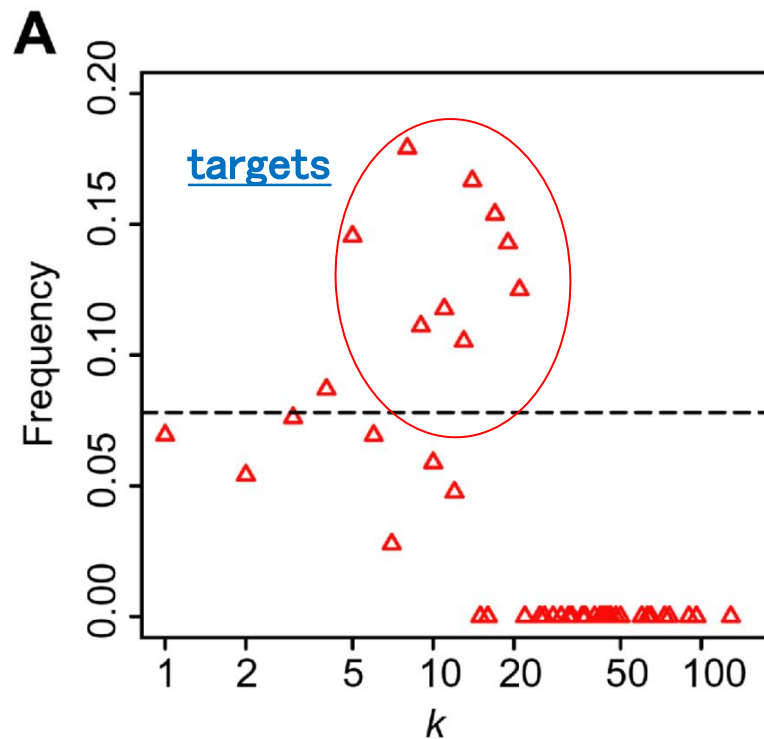
中程度の結合数 (7~42) を持つタンパク質は多数の密なモジュールを構成

クラスター係数



高い結合次数を持つノード (スーパーハブ) はお互いに密に結合しない

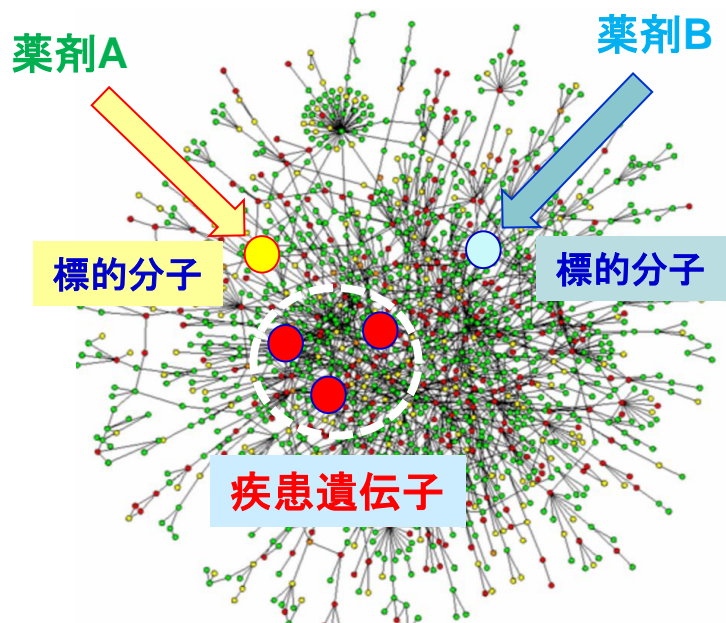
薬剤標的分子と結合度数



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

Interactome創薬/DR

- タンパク質相互作用ネットワーク（PPI）空間/世界での創薬/DR戦略
- Interactomeの世界での検討
- **薬 剤**：薬剤の標的分子（タンパク質）によって PPI世界と繋がる
- **疾 患**：疾患特異的発現遺伝子をタンパク質へ翻訳、PPI世界と繋がる
- PPI世界内での薬剤と疾患の「代理人」の**距離・親近性**を基準に、薬理作用のインパクト力を評価
- random walkingで総合的な近さの評価を行う



タンパク質相互作用
ネットワーク
PPI: interactome

PPIの基づくDR（肺腺癌の例）

- **Interactome**(タンパク質相互作用)ネットワーク (Sun 2016)

- **HPRD**

- 37,070 PPI, 9465 タンパク質

- **STRINGS**

- **薬剤⇒標的分子 : DrugBank**

- 7,759 薬剤、4300タンパク質

- 12,604 薬剤-標的分子 (4,452薬剤, 1,617タンパク質)

- **疾患遺伝子 (肺腺癌)**

- **TCGA** (The Cancer Genome Atlas) より差別的発現遺伝子を同定

- 445 肺腺癌例, 19 正常例, 疾患遺伝子 FC >2.0 or <0.5, 927 差別的発現遺伝子

- **薬剤の疾患遺伝子への影響力 評価IPS** (Impact power score)

- 薬剤の標的分子と疾患遺伝子の間のネットワーク距離の総合評価

- 「再出発ありランダム歩行」RWRでネットワーク距離を評価

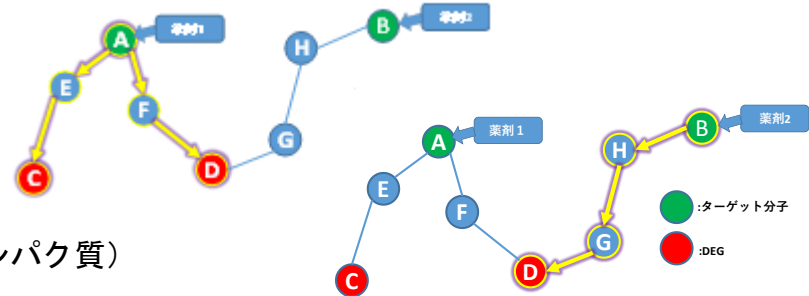
- 標的分子からランダム歩行を繰り返す (出発点から再出発あり)

- s時点後, 疾患遺伝子のノードにどれだけの確率で滞在しているかをIPSとする

- 一定の時間が過ぎると、定常状態になり、歩行で滞在確率分布は変化しない。

- 定常状態での疾患遺伝子ノードに滞在している確率の総和が薬剤の評価になる

$$\mathbf{P}^{s+1} = (1-\gamma)\mathbf{M}\mathbf{P}^s + \gamma\mathbf{P}^0$$

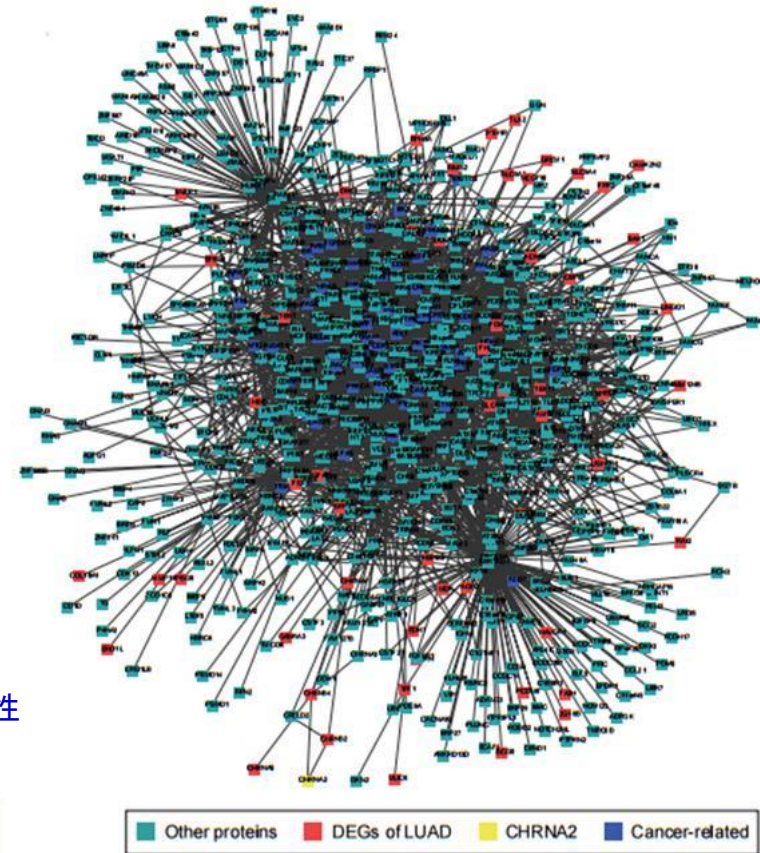
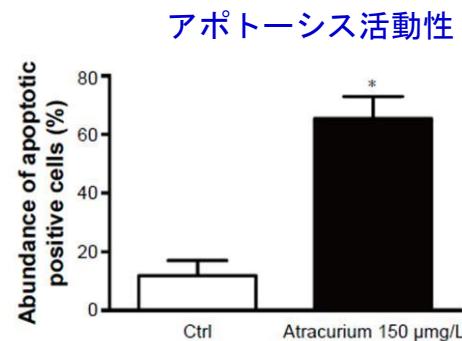
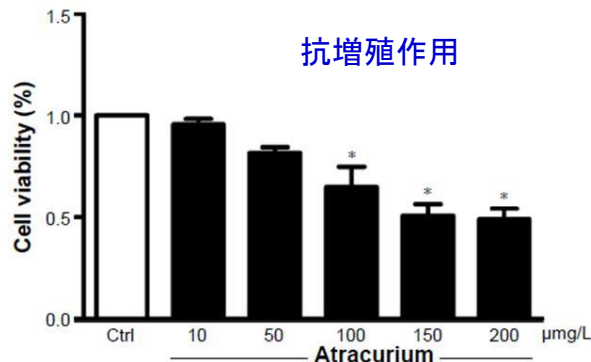


\mathbf{P}^s : 時点sでの各ノードでの滞在確率 \mathbf{M} : 各ノードへの遷移確率 γ : 再出発確率

Interactome DR 結果の検証

Drug ID	Drug name	Target	Score	Rank
DB00416	Metocurine Iodide	CHRNA2	0.966581	1
DB00565	Cisatracurium besylate	CHRNA2	0.966581	1
DB00732	Atracurium	CHRNA2	0.966581	1
DB00657	Mecamylamine	CHRNA2	0.966581	1
DB02457	Undecyl-phosphinic acid butyl ester	LIPF	0.953846	5

- HPRDとSTRINGSの両方のランダム歩行で145薬剤・化合物が共通
- 最高スコアを挙げたAtractiumを選択
- 標的はCHRNA2(Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 2) でアポトーシス経路である
- 培養細胞A549 (ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞) の抗増殖作用を確認

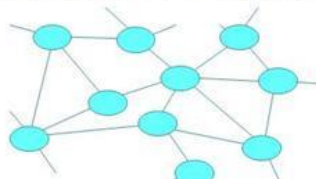


＜疾患-薬剤-標的＞の
多層ネットワークによる
ビッグデータ創薬/DR

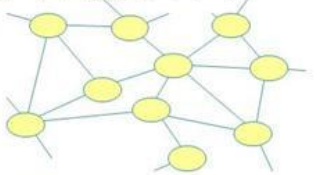
疾患ネットワークとDrug Projection Map

DR informaticsの構築

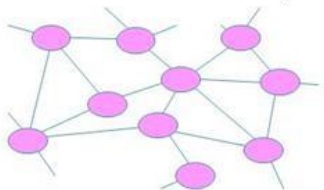
第1世代疾患ネット (原因遺伝子親近性)



第2世代疾患ネット (OmicsProfile親近性)

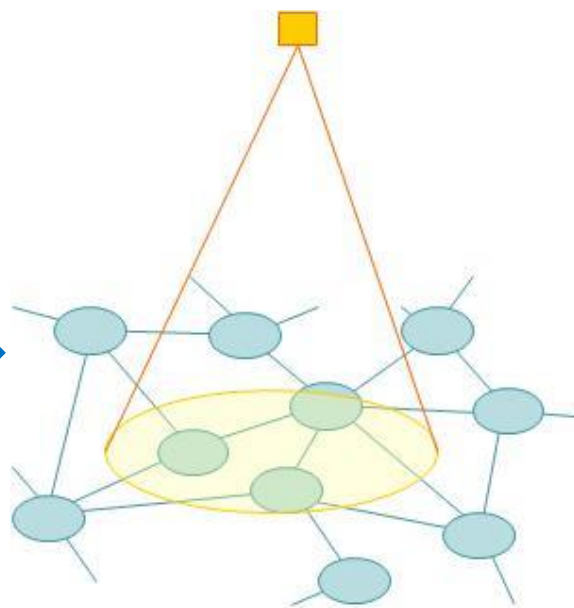


第3世代疾患ネット (Pathway親近性)



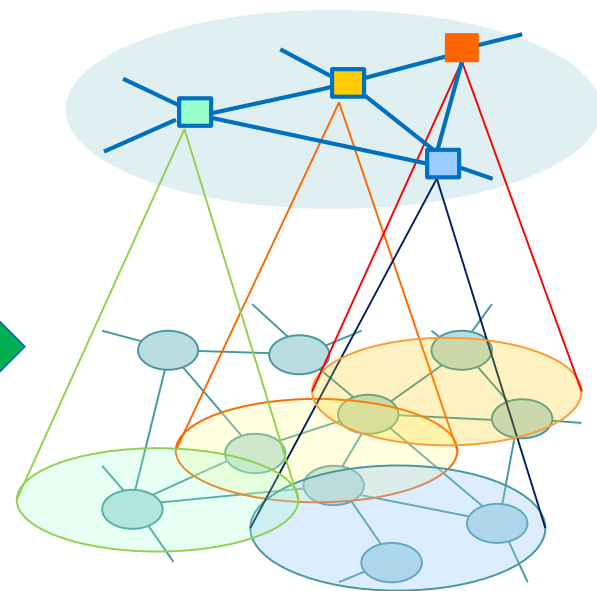
統合化

薬剤



疾患ネットワーク

薬剤ネットワーク

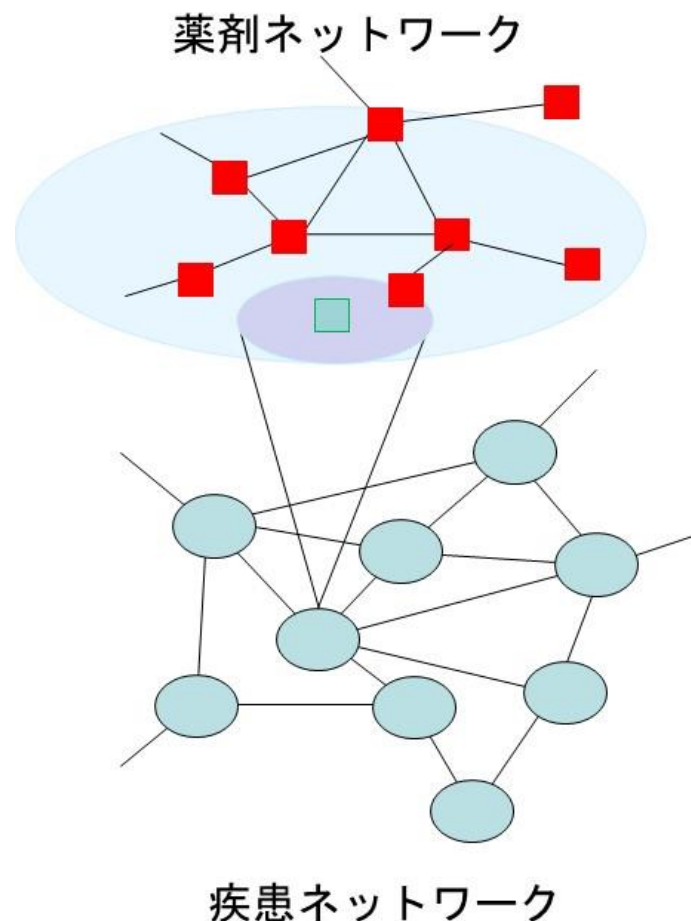
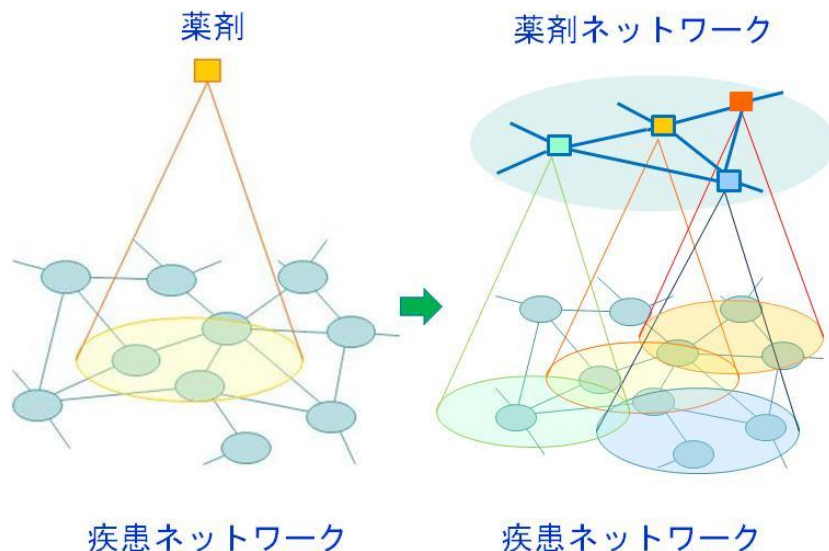


疾患ネットワーク

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・毒性の近傍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 双写像 創薬方法論



Heterogeneous Network 創薬/DR

(Wang et al. 2014)

- 3層ネットワーク構成

- 疾患ネットワーク (d_i)
- 薬剤ネットワーク (r_i)
- 標的ネットワーク (t_i)

- 各ネットワークで距離定義

- 疾患ネット: MeSHの共通項数
- 薬剤ネット: Tanimotoスコア
- 標的ネット: Smith-Waterman法

- 結合係数 $W(i,j)$ 更新法

$$w(d, r) = \sum_{d_i \in D} \sum_{r_j \in R} w(d, d_i) \times w(d_i, r_j) \times w(r, r_j)$$

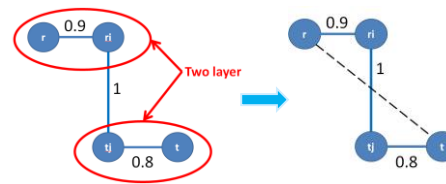
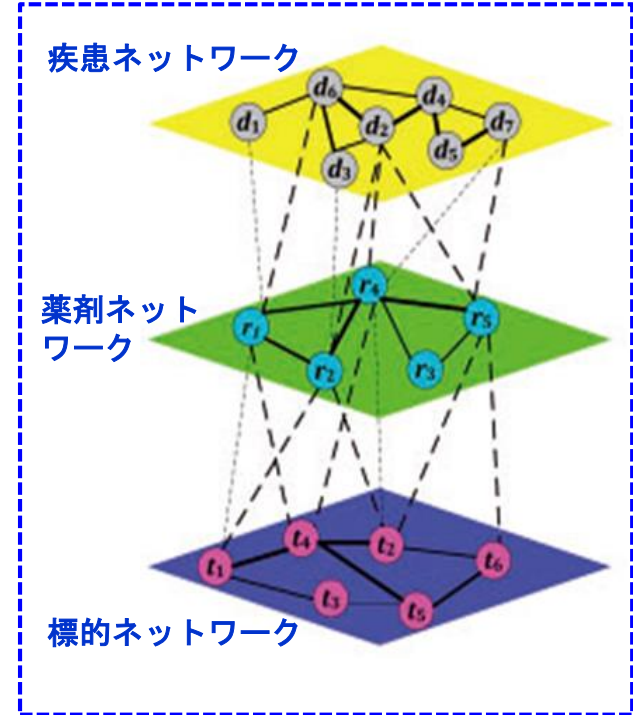
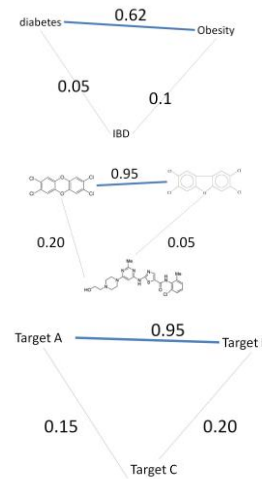
$$w(d, t) = \sum_{r_i \in R} \sum_{r_j \in R} w(d, r_i) \times w(r_i, r_j) \times w(r_j, t)$$

$$w(d, r) = \sum_{t_i \in T} \sum_{t_j \in T} w(d, t_i) \times w(t_i, t_j) \times w(t_j, r)$$

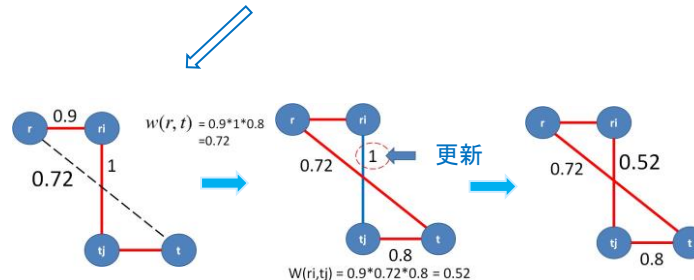
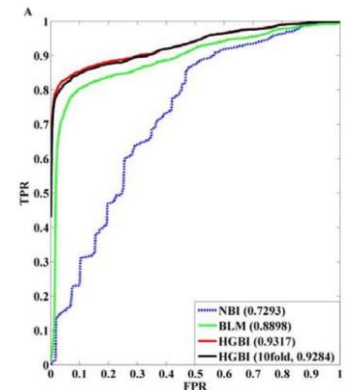
結合係数更新のマトリックス表示

$$W_{dr}^{k+1} = \alpha W_{dr}^k \times (W_{rr} \times W_{rt}^k \times W_{tt} + W_{rt}^T \times W_{tt}) + (1 - \alpha) W_{dr}^0$$

$$W_{rt}^{k+1} = \alpha (W_{dr}^k \times W_{dd} \times W_{dr}^k \times W_{rr}) \times W_{rt}^k + (1 - \alpha) W_{rt}^0$$



従来の方法より
DR推定精度高い
ROC曲線



Real-World- (Big) Dataを用いた 創薬/DR戦略

—RCT, EBMからの呪縛の解放—

「学習する医療システム」 Learning Health System

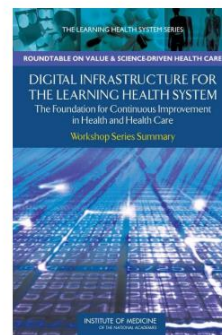
新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年
臨床データを用いて医療を実施しながら医療を改善

- 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

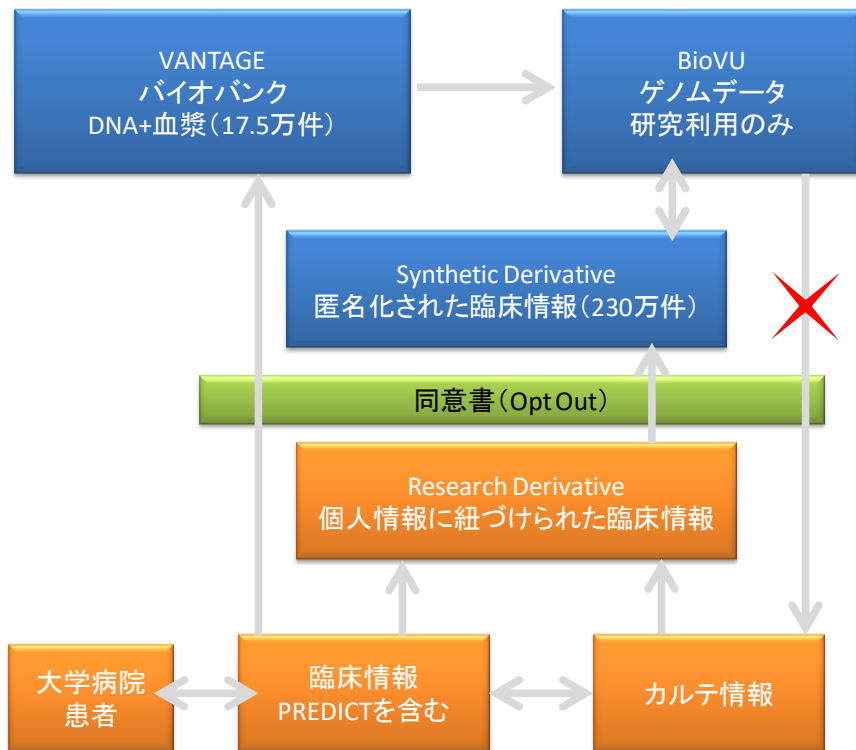
Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care

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。

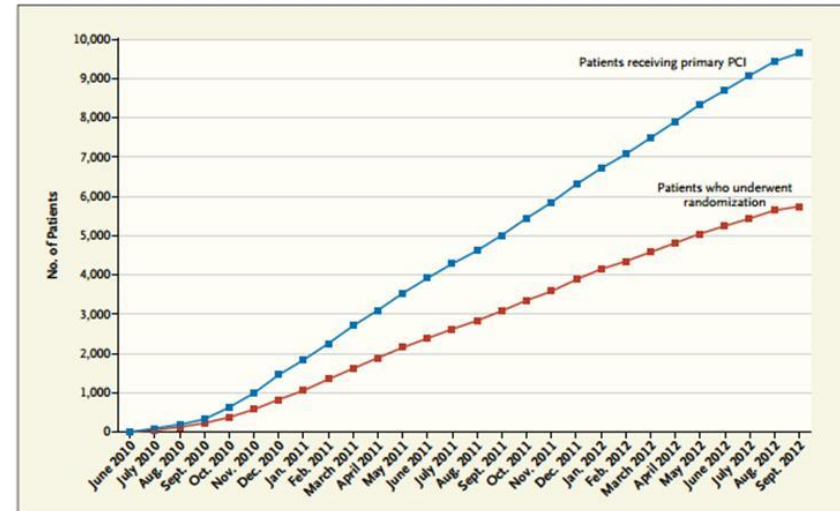
個別化（層別化）医療の概念の普及とRCTの限界

- 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「**n = All**」の実際
 - Real World Data時代の臨床研究のプラットフォームを形成。
 - ⇒ RCTとReal World Dataの融合としての registry-based clinical randomized trial
 - 我が国の戦略 段階的移行



Biobank (registry) 準拠の 創薬・治験

- スウェーデンのTASTE(ST-Elevation MI in Scandinavia)
- 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。
- ビッグデータ研究とRCTの融合として将来の治験方式



Rapid Randomization in the TASTE Trial, with Enrollment of Most Patients Receiving Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI). Adapted from the Institute of Medicine (www.iom.edu/-/media/Files/Activity%20Files/Quality/VISRT/LST%20Workshop/Presentations/Granger.pdf). The incremental cost of the Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE) trial was \$300,000, or \$50 for each participant who underwent randomization.

ご清聴ありがとうございました

