

治験～育薬を支える インフォマティクス ～Learning healthcare Systemと計算DR学～

東京医科歯科大学 名誉教授（生命医療情報学）
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 特任教授
機構長特別補佐

田中 博



Topics

医療ビッグデータと創薬・育薬・治験

- 医療ビッグデータ
 - ゲノム・オミックス情報と育薬・治験
- RCTからReal World Dataへ
 - Learning Health Systemの概念
 - Biobankの我が国での価値

計算によるDrug Repositioning

- 薬効・毒性の予想
- 疾患・薬剤ネットワークと計算DR

医療ビッグデータと 育薬・治験

医療のビッグデータ時代の到来
に影響されて
創薬・育薬・治験も
パラダイムシフトを
起こしつつある

まず医療のビッグデータ革命が何であるか紹介する

医療ビッグデータ時代の到来

医療「ビッグデータ」へ到る途

- (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
- (3) Biobankによるゲノム・コホート情報



個別化医療・層別化医療を目指す

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」

～何が新しいのか～

<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”

医療情報・疫学調査 属性項目：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

ゲノム・オミックス医療, mHealth の
ビッグデータ

Small “Big Data”

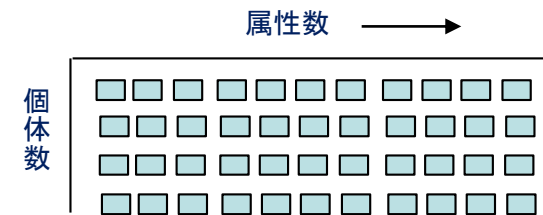
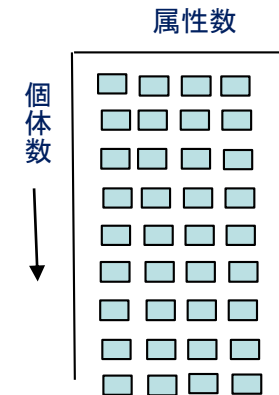
1 個体に関するデータ属性数が膨大

— 属性に比べて個体数が少数

従来の統計学が無効 $p \gg n$

— 目的：Personalized Medicine (個別化医療)のため

⇒大量データを集めて「個別化パターン」の多様性を抽出する



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>の医療はもはや成り立たない
 - **Personalized (Precision) medicine**
 - 個別化医療を実現するために<個別化パターン>を網羅的に調べる：新しいタイプのビッグデータ
 - どこまでの粒度で個別化すればよいか
- 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
 - <statistical evidence based>
 - 治験のRCTの呪縛からの解放
 - 「標本」統計・「推測」統計学ではない臨床知識獲得法
 - **Real World Data: ビッグデータ知識獲得(BD2K)**

米国におけるゲノム医療 臨床実装の経緯

ゲノム・オミックス医療の臨床実装
による医療ビッグデータは米国では
すでに5年前から始まっているが、
我が国は、Biobank/ゲノムコホート
では遅れをとっていない

第1の流れ

次世代シーケンサのインパクト

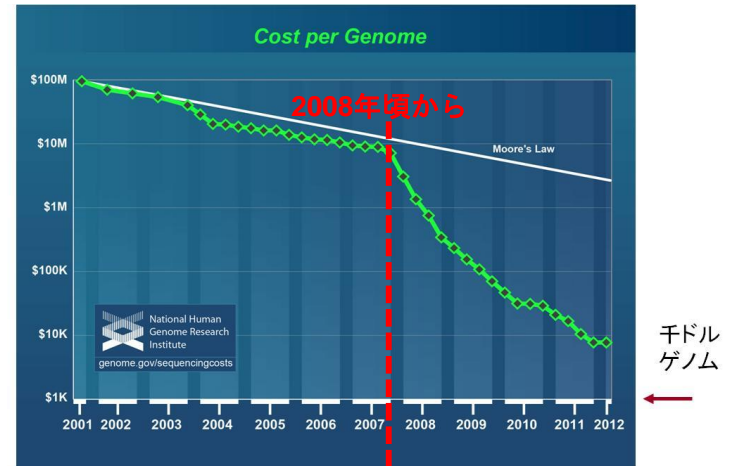
次世代シーケンサを始めとするhigh-throughput分子情報収集の急激な発展

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, Solexa, SOLID)
2007/8~
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
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



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

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！

米国におけるゲノム医療の開始

第1世代の（生得的）ゲノム医療が中心
次の2つの潮流が同時に2010年に開始

(1) 原因不明先天的疾患(undiagnosed disease)の
原因遺伝子の臨床の現場で(POC)の診断

次世代シーケンサの爆発的發展を受けて

Wisconsin 医科大学での全エクソーム解析

(2) 薬剤の代謝酵素の多型性の検査

臨床の現場で電子カルテの警告(診療支援)

Vanderbilt大学病院の先制診断

ゲノムオミックス医療の導入

ゲノム多型性の
認識.Hapmap2002
開始、GWAS

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

薬剤代謝酵素の多型性
の判別・電子カルテで
警告・Preemptive PGx
Vanderbilt大

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

国際がんコン
ソーシアム
2008開始の
成果2011

Cancer Driver
Geneの同定と
抗がん剤治験
Mayo Clinic

2010年

2012/3年

ゲノム・オミックス医療
臨床実装

ゲノム医療の最初の臨床実装 Clinical Sequencing

Nic Volker



- Wisconsin 小児病院（全米4位）2009年、3才の男子。
- 2歳から原因不明の腸疾患で、腸のいたるところに潰瘍が発生。
- クローン病かと疑うが、クローン病の既報の遺伝子変異なし
- 2年間で130回の外科的切除手術を行うが再発を繰り返す。これ以上行う治療がなくなった(A. Mayer)
- Nicの全エキソンの配列を次世代シーケンサ決定
- MCWで見出された16000個のDNA配列異常を慎重に分析



XIAP (X連鎖アポトーシス阻害タンパク質遺伝変異 TGT(cysteine)→TAT(tyrosine) (203番目)
アポトーシスの阻害因子 免疫系が腸を攻撃する自己免疫を阻害 これまでのヒトゲノム配列で見出されていない ショウジョウバエからチンパンジー見いだせず

臍帯血による骨髄移植を実施（2010年6月）
2010年7月半ばには、食事が取れるまでに回復した。
現在は、普通の男子と変わらぬ健康な生活を送っている。



Medical College of Wisconsin, Human & Molecular Genetics Center
Howard Jacob
(a major mover of the whole field, Topol)

Wisconsin医科大学小児病院および Froedtert 病院のゲノム医療

- Wisconsin医科大学 Genome sequencing program

- Nic君に続いて（翌年3月まで6例）
- 候補選択（nomination）
 - 従来の検査・診察で診断困難な症例
- Multidisciplinary 患者選択委員会でレビュー
- 6-8時間のアセスメントとカウンセリング
- 32 全ゲノム, 550 全エキソーム（2015年4月まで）
- アメリカ病理学会（CAP）およびClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 基準：最初は外注
- データ解析：in-houseのBio-informaticianで



Wisconsin
小児病院

Wisconsin 医科大学（MCW）



Froedtert 病院

- Baylor医科大学病院 2番手

- Wisconsinに続いて臨床ゲノム配列解析
- 病院内にWhole genome laboratory 設立（2011.Oct）
- In-houseでシーケンシング/変異分析
- CAP/CLIA認証の検査室を病院内に立ち上げる。
- 臨床分子遺伝学者によって解析・結果報告



Baylor医科大学

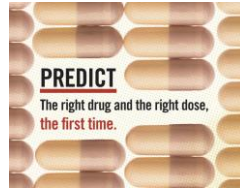


- そのほかにWashington大学、Partnerなど多数つづく



第2の流れ

薬剤代謝酵素多型性のゲノム医療 バンダービルト大学病院



■ PREDICTプロジェクト

Pharmacogenomic Resource for
Enhanced
Decisions in Care and Treatment

34項目の薬剤代謝酵素CYP多型性判定Chip
医師の処方オーダー時に警告提示（2010から）



HCO Popup

Clopidogrel Poor Metabolizer Rules

Genetic testing has been performed and indicates this patient may be at risk for inadequate anti-platelet response to clopidogrel (Plavix) therapy

This patient has been tested for CYP2C19 variants, and the presence of the *2/*2 genotype has identified this patient as a **poor metabolizer** of clopidogrel. Poor metabolizers treated with clopidogrel at normal doses exhibit higher rates of stent thrombosis/other cardiovascular events.

Treatment modification is recommended if not contraindicated:

- Prescribe prasugrel (EFFIENT) 10mg daily and stop clopidogrel (PLAVIX) startdate, 10 AM

Due to increased risk of bleeding compared to clopidogrel, prasugrel should not be given to patients:

- that have a history of stroke or transient ischemic attack *** Not known; please check StarPanel
- that are greater than 75 years of age
- whose body weight is less than 60 kg

Click here for [more information](#)

If prasugrel (EFFIENT) not selected, please choose desired action:

- Increase maintenance dose of clopidogrel (PLAVIX) 150 mg daily, startdate, 10AM
- Maintain requested daily dose of clopidogrel (PLAVIX) 75 mg daily, startdate, 10AM

If not using prasugrel, please select a reason:

- Contraindicated for prasugrel
- Potential side effects
- Patient opts for clopidogrel
- Other (Specify)

Click here for [more information](#)

Cancel Order

NOTE: The Vanderbilt P&T Committee has recommended that prasugrel (if not contraindicated) should replace clopidogrel for poor metabolizers; if this is not possible consider doubling the standard dose of clopidogrel (or, use standard dose clopidogrel). However, there is not a national consensus on drug/dose guidance in this population.

Back Home Close

クロピドグレル処方
電子カルテの警告画面
商品名プラビックス：抗血栓剤
ステント留置手術の後に処方

CYP2C19の多型性で*2/*2の場合は
代謝機能が低いので(poor metabolizer)
血栓が凝固する
薬剤投与の応答は不十分である

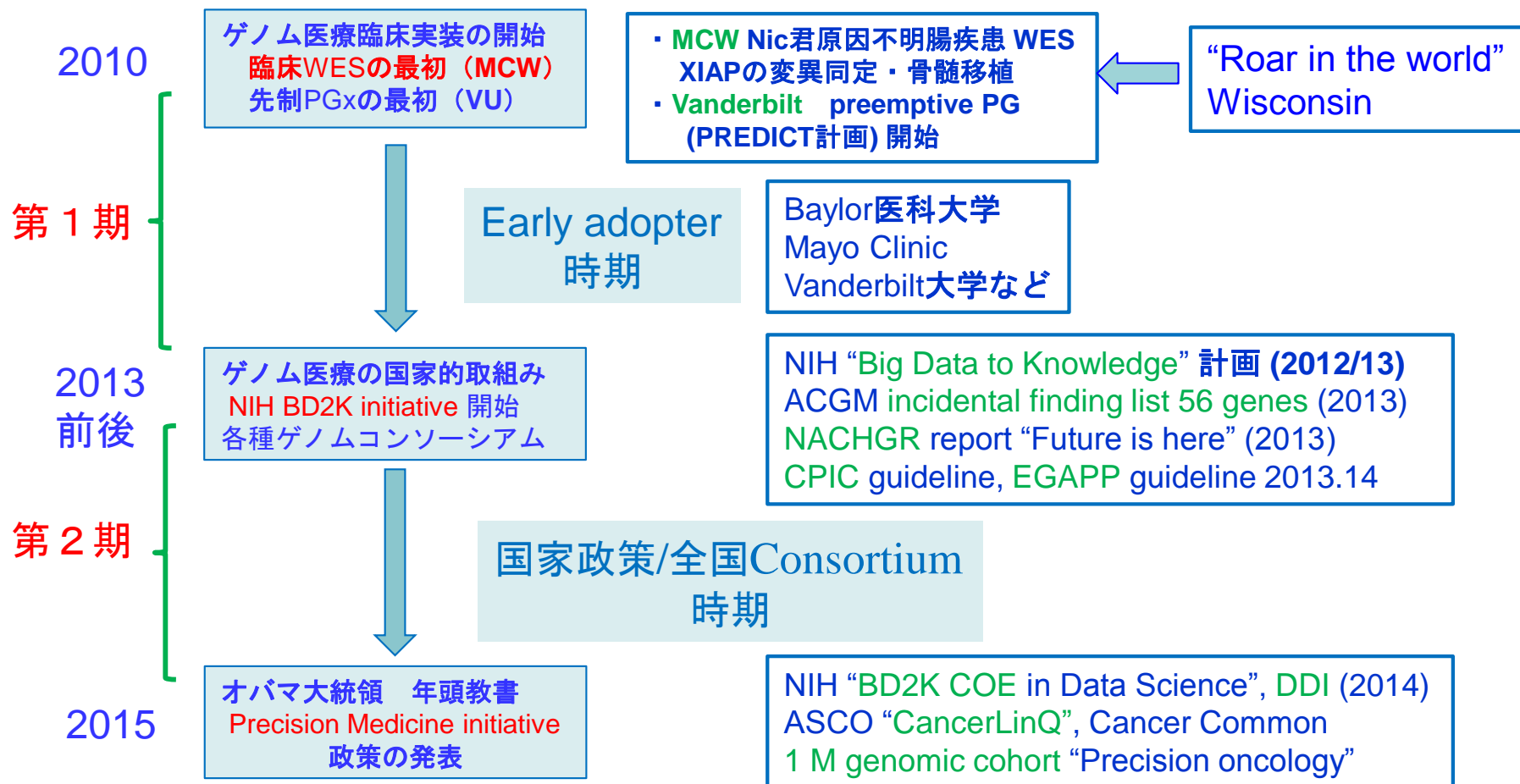
この患者の場合(*2/*2)プラスゲレル
(商品名エフィエント)に替えるか

分量を2倍にしると警告している

Genome/Omics医療の米国での経緯

2005～ NGS (Life sci 454, Solexa, SOLID)

2007/8～シーケンス革命



現 状 米国ではすでに数十の医療施設で
ゲノム/オミックス医療が病院の日常臨床実践

医療ビッグデータ時代の到来（米国）

ゲノム医療の実践

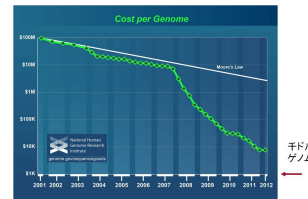
第1段階 ゲノム医療の発展

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)

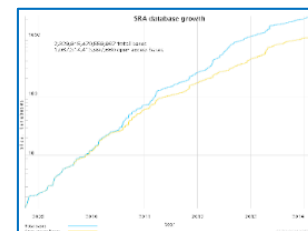
米国では数十の著名病院で実施

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



MayoClinicでは
10万人患者WGS

臨床データの表現型形式化（Phenotyping）の問題

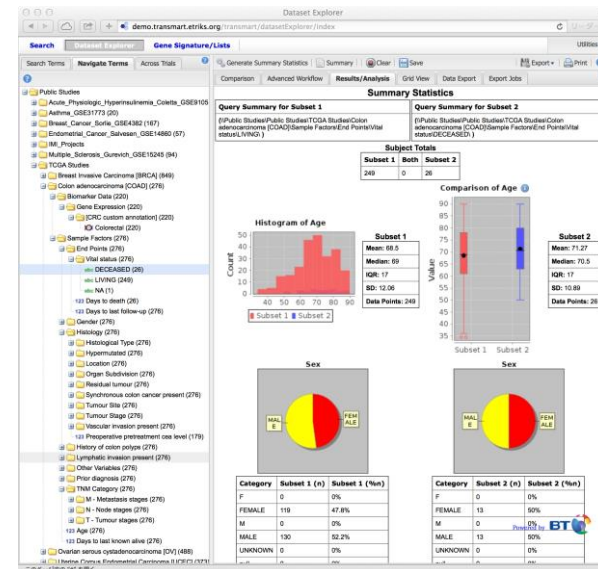
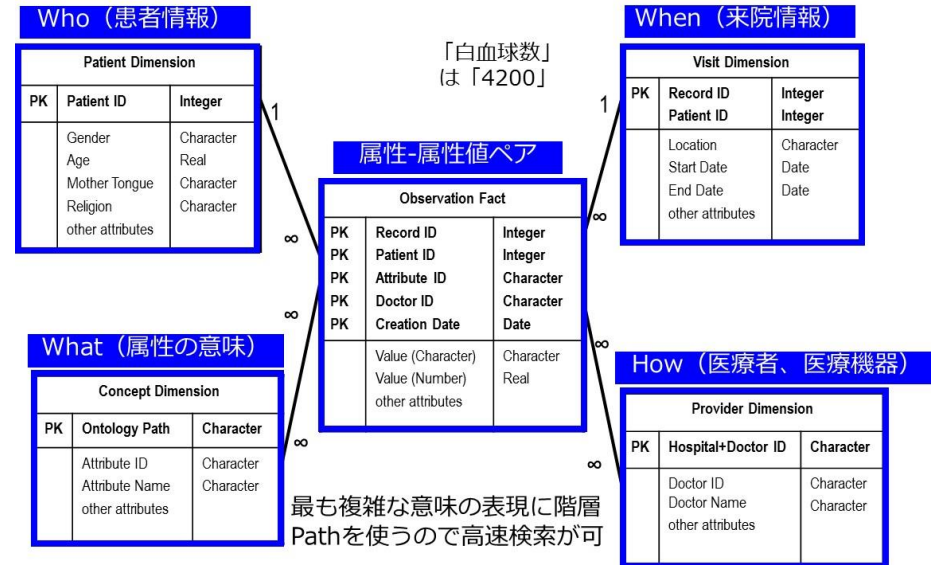
i2b2 (Informatics for Integrating Biology and the Bedside)

- 格納すべきあらゆる情報を主語 (subject) 述語 (predicate) 目的語 (object) のトリプレット (三つ組み RDF : resource description framework) で形式化、
- オントロジーとの組み合わせで検索可能とする、特徴的な設計
- Star Schema: データベーススキーマの1つ、その中心に位置する observation_fact テーブルに集約される。

tranSMART - トランスレーショナル生物医学研究のプラットフォーム

- tranSMART Foundationにより開発されているオープンソース(GPL3)のプラットフォーム: データマート方式
- 転帰 (outcome) などにより集団を抽出し、ヒートマップ, 相関解析, クラスタ分析, 主成分分析, 生存時間分析などの解析が可能

Node	Description
Biomarker Data	Measurements of biomarkers such as RBM antigens, gene expressions, antibodies and antigens in ELISA tests, and SNPs.
Clinical Data	Primary and secondary endpoints, and other measurements from the study.
Samples and Timepoints	Tested samples (such as tissue or blood) and time periods when the samples were taken.
Scheduled Visits	Periodic stages of the trial during which patients are seen.
Design Factors	Compounds involved in the study, dosages, and regularity with which the compounds were administered. Note: With clinical trials, this node is typically named Treatment Groups.
Sample Factors	Patient information, such as demographics and medical history.



医療ビッグデータ解析 基本課題

- (1) 疾患統合的病像 (disease profile) 化
 - ゲノム/オミックス情報(Genome/Omics)
 - 直接情報
 - 生得的ゲノム配列 (先天的undiagnosed disease)
 - 罹患組織ゲノム配列 (がん手術組織)
 - 間接情報
 - 液性バイオマーカー (情報伝達路deconvolution)
 - 病像のネットワーク的構造化 (相関分析)
 - 臨床表現型情報 (Clinical Phenome)
 - 病態経過・予後・転帰
 - 医薬品/手術など治療感受性 (Therapy Suseptibility)
 - 薬剤治療に対する感受性
 - 手術処置に対する感受性
- (2) 個別化 (層別化) パターンへの分解分析
 - 統合病像を**内在的** (intrinsic)な構造分解
 - 統合的「潜在」構造分析
 - 「教師なし」学習
- (3) 個別化 (層別化) パターンの詳細構造分析
 - 罹患疾患パスウェイ分枝同定
 - Panomicsによる詳細特徴化
 - 創薬標的パスウェイへの探索

Precision Medicine

「高精度医療」

Obama大統領と Precision Medicine Initiative

- 2015年, 一般年頭教書で発表
- 個別化医療、精密医療 (precision medicine) の推進
- 100万人のコホート研究 GxE発症相互作用
- 250億円 (215M\$) の予算
 - 130M\$: NIH, 100万人コホートの組織化
 - 70M\$: NCI, がんのドライバー変異
 - 10M\$: FDA, データベース開発
 - 5 M\$: ONC標準規格, 情報 privacy, security

Precision MedicineとPersonalized Medicineはどう違うか

経緯：すでにPrecision medicine は2010年前後から使われていた
“Towards Precision Medicine” (US Nat. Research Council,2011)
表現型から疾患体系からゲノム・オミックス機序からの分類への変革

趣旨：基本は、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拡張点

(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

(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

医療ビッグデータ 第2の流れ

生涯継続的な日常的センシング
mHealth, wearable sensing

生涯的Perspectiveへの 健康・疾病概念のパラダイム転換

- <若い人中心－急性期疾患中心>の疾病概念から
- 慢性期疾患中心－「生涯にわたる」健康疾病概念へ
Life-long (course) healthcareの概念
- 医療施設中心（施設医療）→
患者中心・日常生活圏・患者参加型（participatory medicine）

Reactive (対応的)で
Occasional (機会的)な
医療・ケア



Proactive (予見的)で
Life-long (生涯的)な
医療・ケア

生涯型医療・先制医療への転換

「学習する医療システム」 Learning Health System

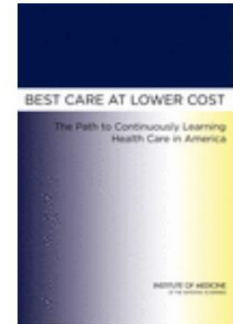
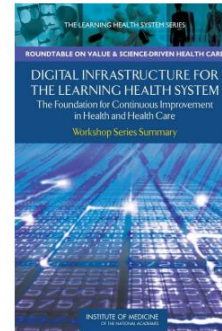
新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年
臨床データを用いて医療を実施しながら医療を改善

- 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

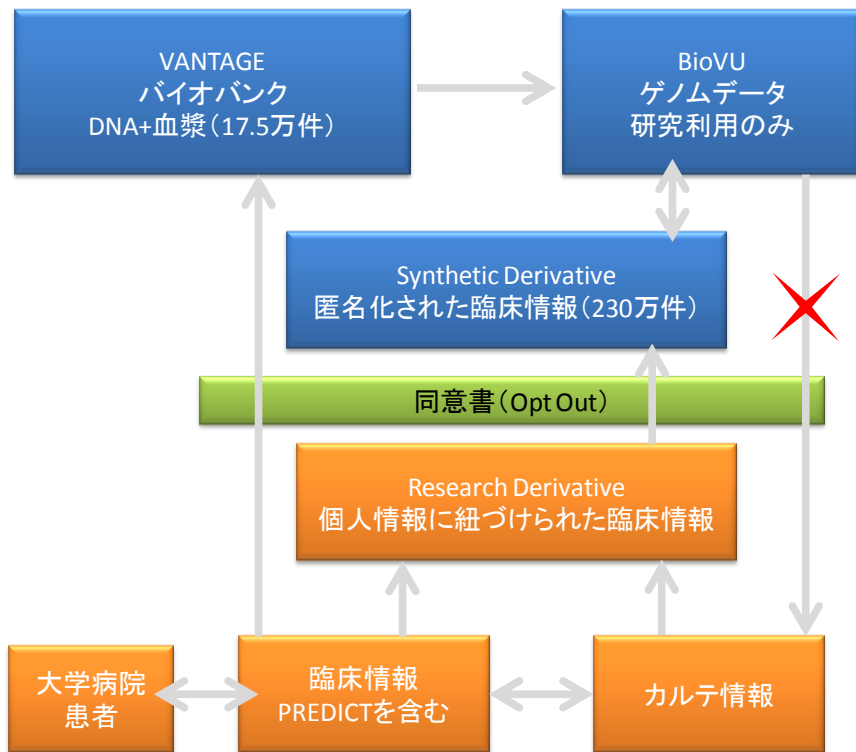
Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care

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。

新しい臨床研究のパラダイム Real World BD2K

- 大半のRCTは医療の外に人工的な環境
- 「標本」からの「推測」の概念
- 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」
- しかし、新たなパラダイムを構築するまで時間・研究が必要
- 我が国の戦略 段階的移行 BioBankの利用段階



Digital Medicine

Precision Medicine

層別化パターンの詳細化・パスウェイ同定
⇒ 医療の的確性の増大

Participatory Medicine

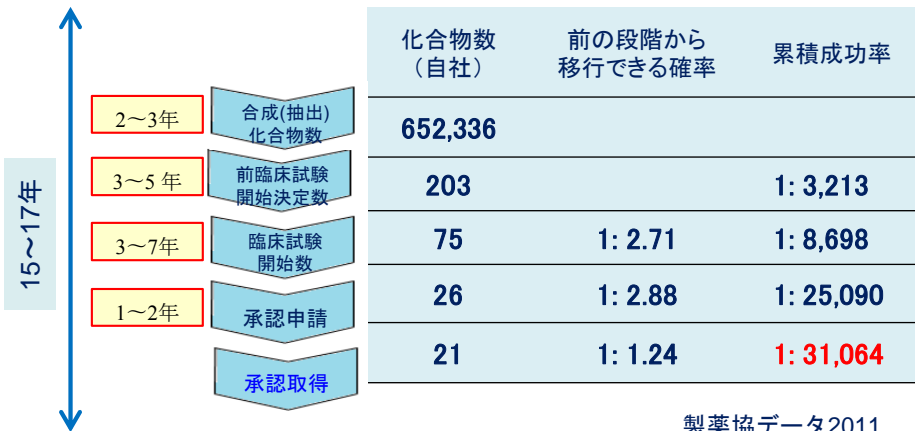
生涯的時間軸での医療・ケア
⇒ Intelligent Proactive Consumerの増大

創薬とビッグデータ データ駆動型創薬へ

とくにDrug Repositioningに関して

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



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)
Signature of Differential gene Expression
- DB利用 : 発現刻印をquery, 順位尺度で類似性の高い順に化合物を提示

- 疾病特異的遺伝子発現(Disease-associated SDE)

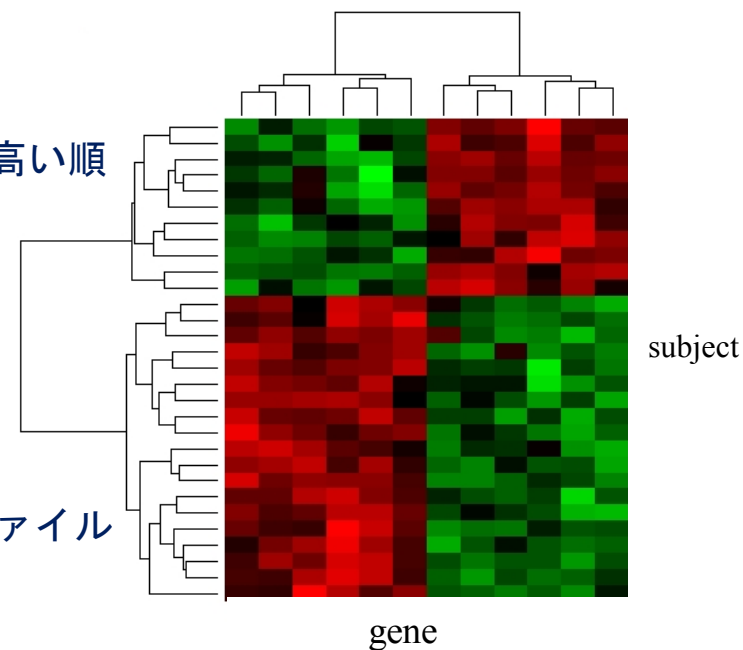
- GEO (gene expression omnibus),

- 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/薬剤特異的変化が基本 (第3世代)。

遺伝子発現プロファイル変化

≈分子ネットワーク変化



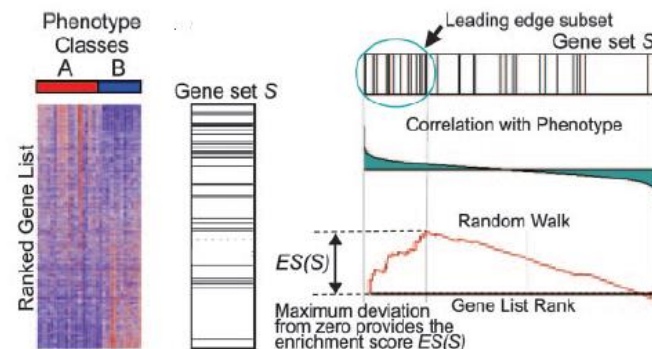
遺伝子発現プロファイルによる有効性予測

- 遺伝子発現シグネチャ逆位法 (signature reversion)

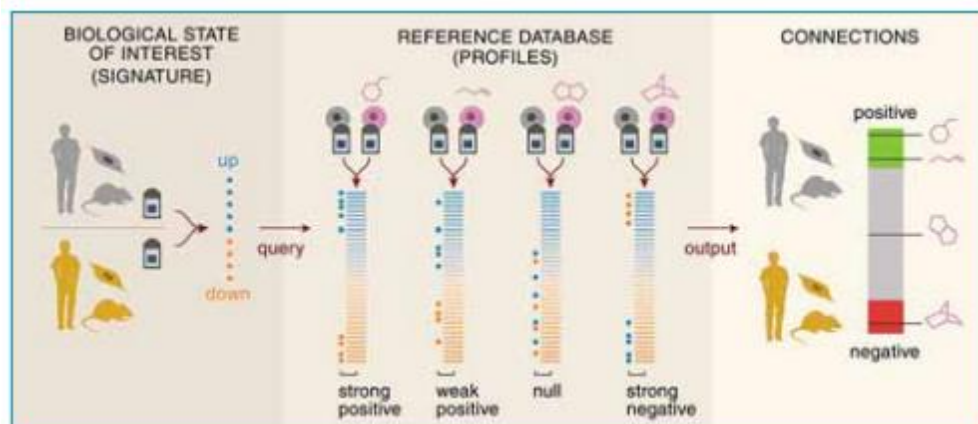
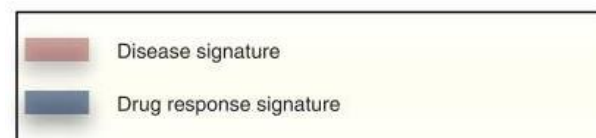
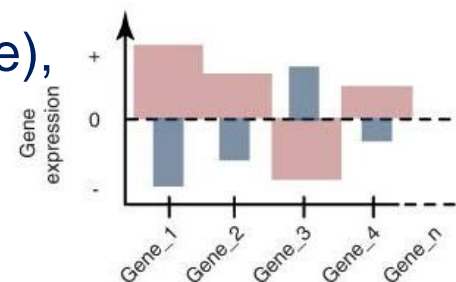
- 薬剤特異的遺伝子発現シグネチャ
- 疾患特異的遺伝子発現シグネチャ
- **有効性予測** : 両者が負に相関する
- Non-parametric な相関尺度で評価

- 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

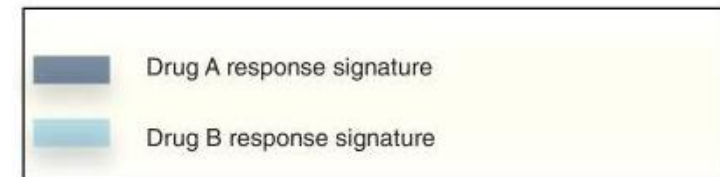
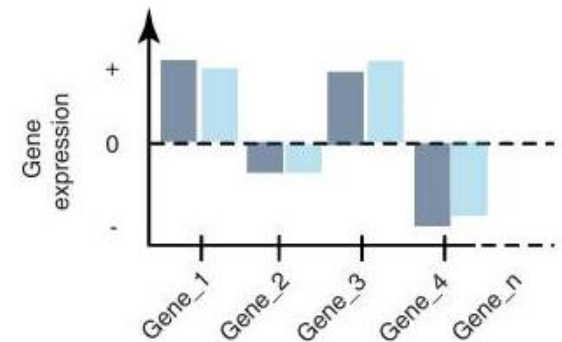


GSEA



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－薬剤間
 - － 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
- 薬剤－疾患間
 - － 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**



Drug Repositioning

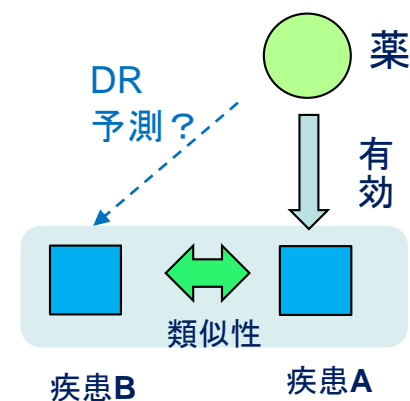
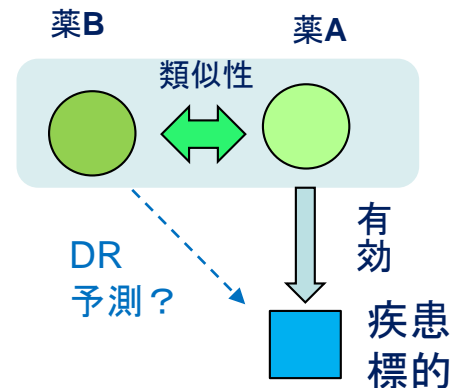
ヒトでの安全性と体内動態が十分に分かっている
既承認薬の標的分子や作用パスウェイなどを、体系的・論理的・網羅的に解析することにより新しい
薬理効果を発見し、その薬を別の疾患治療薬として
開発する創薬戦略

利 点

- (1) 既承認薬なので、ヒトでの安全性や体内動態などが既知で臨床試験で予想外の副作用や体内動態の問題により開発が失敗するリスクが少なく**開発の成功確率が高い**
- (2) 既にあるデータや技術（動物での安全性データや製剤のGMP製造技術など）を再利用することで、**開発にかかる時間とコストを大幅に削減できる**

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



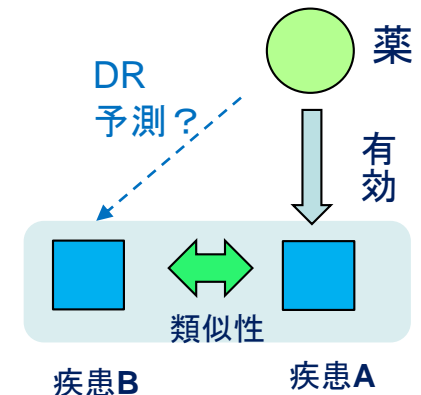
疾患ネットワークによるDR

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

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

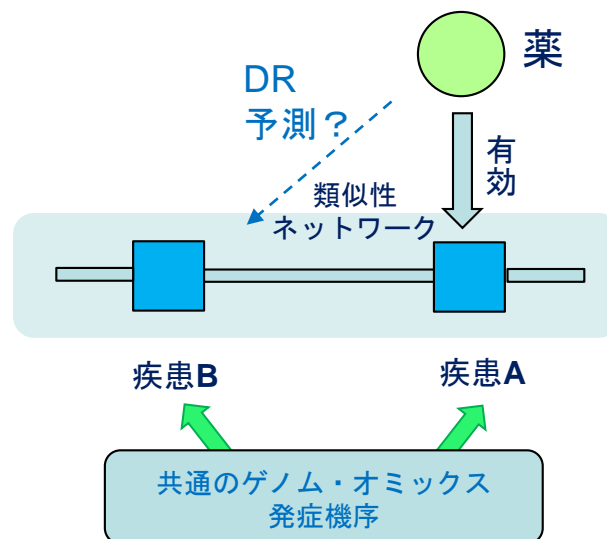


第3段階 有効性・毒性の確認

- 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

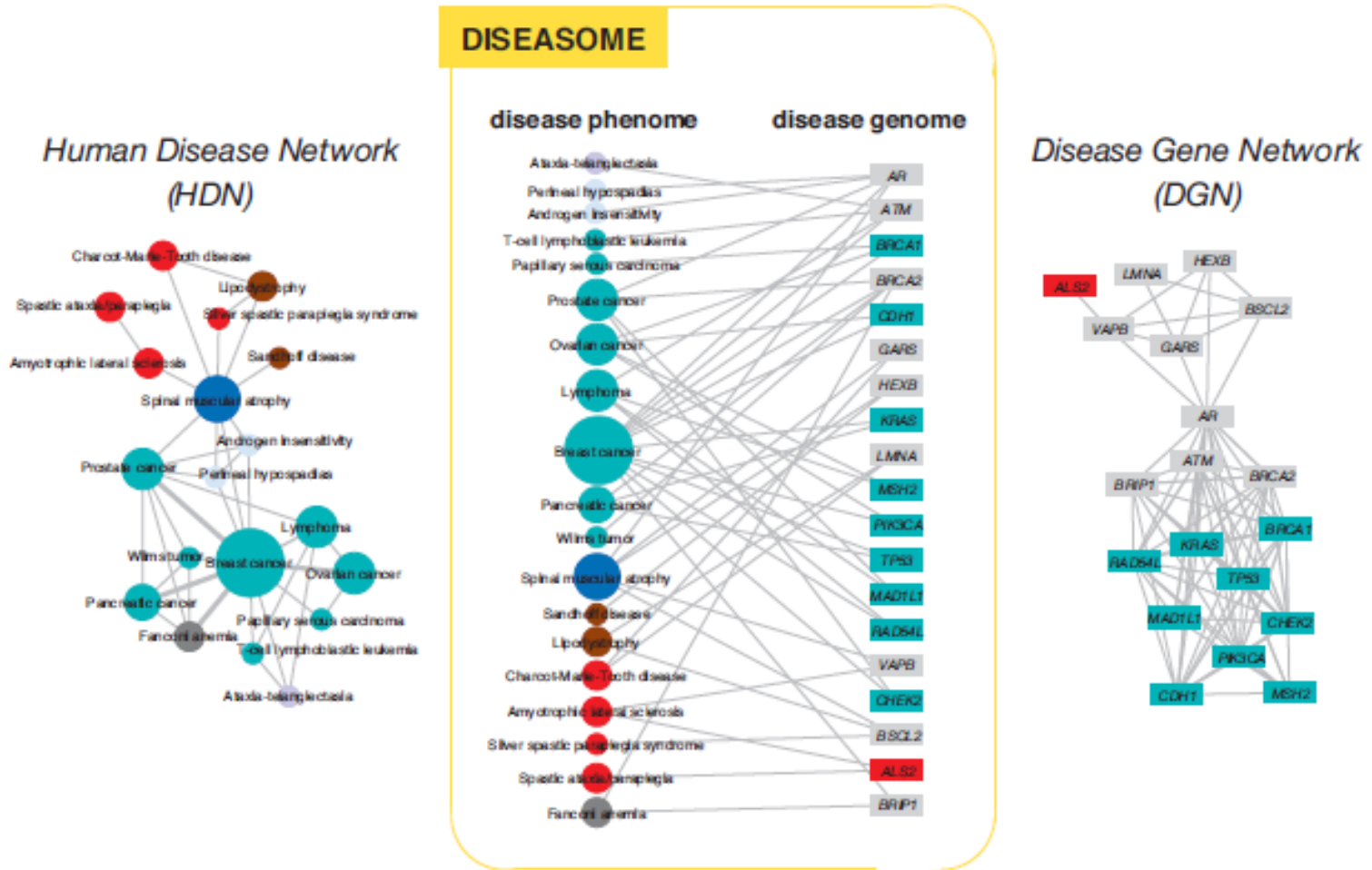
- 疾患関連遺伝子型（第一世代型）
 - 原因遺伝子、疾患感受性遺伝子の変異・多型が主要発症機序
- 疾患オミックス型（第2世代型）
 - 疾患オミックスプロファイルの変容が主要発症機序
 - Transdisease omics
- 疾患分子ネットワーク型（第3世代型）
 - 分子ネットワークの歪みが主要発症機序
 - がんなどで遺伝子型（肺腺がん等）でない通常のがん

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

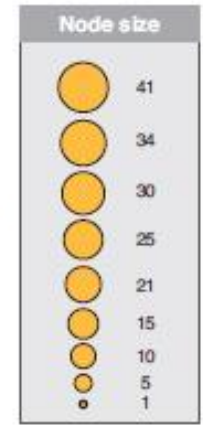
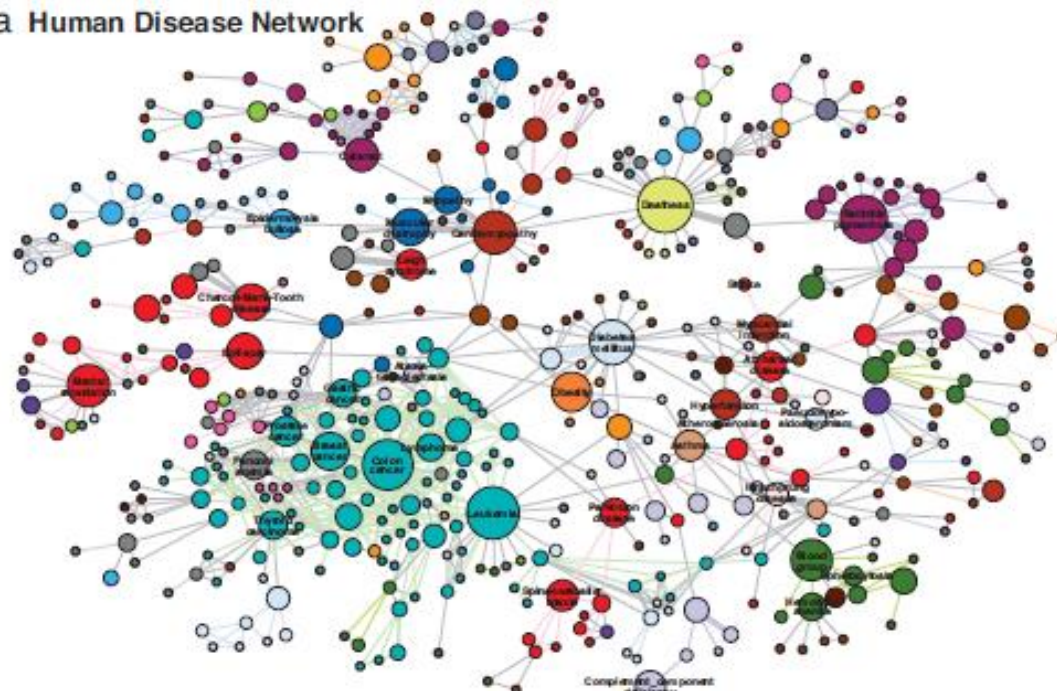


疾患 ネットワーク (HDN)

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

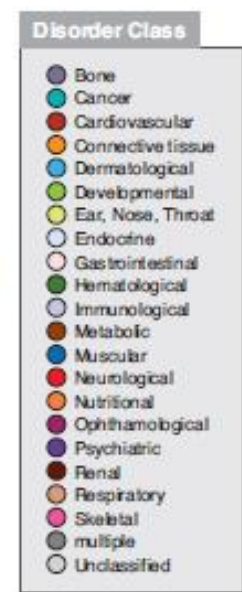
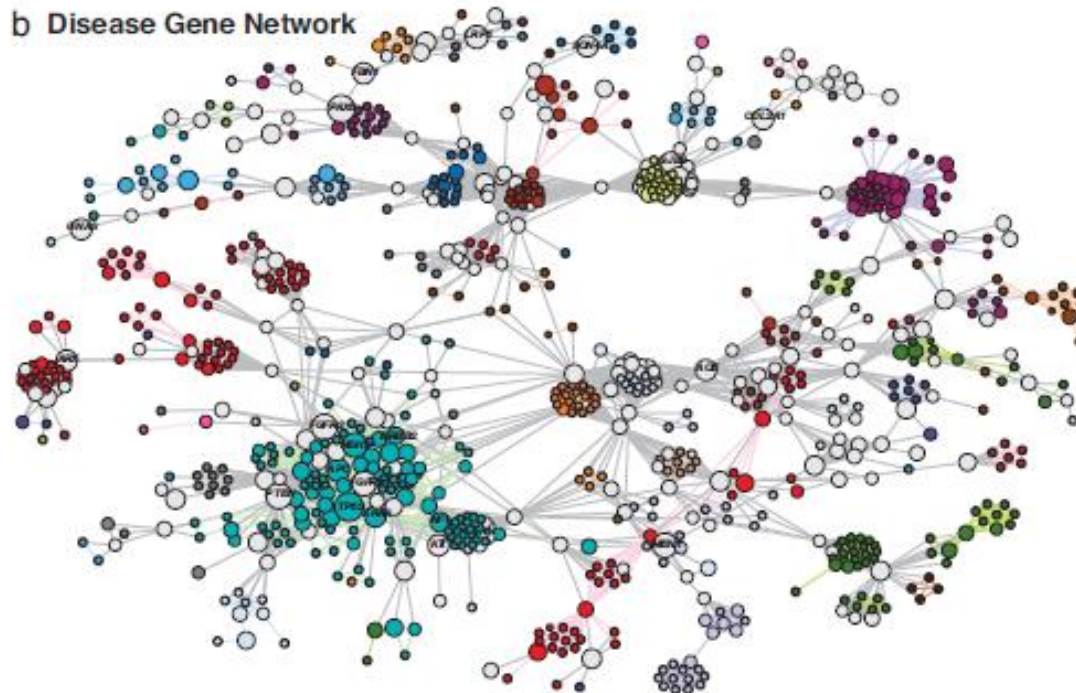


疾患遺伝子 ネットワーク (DGN)

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



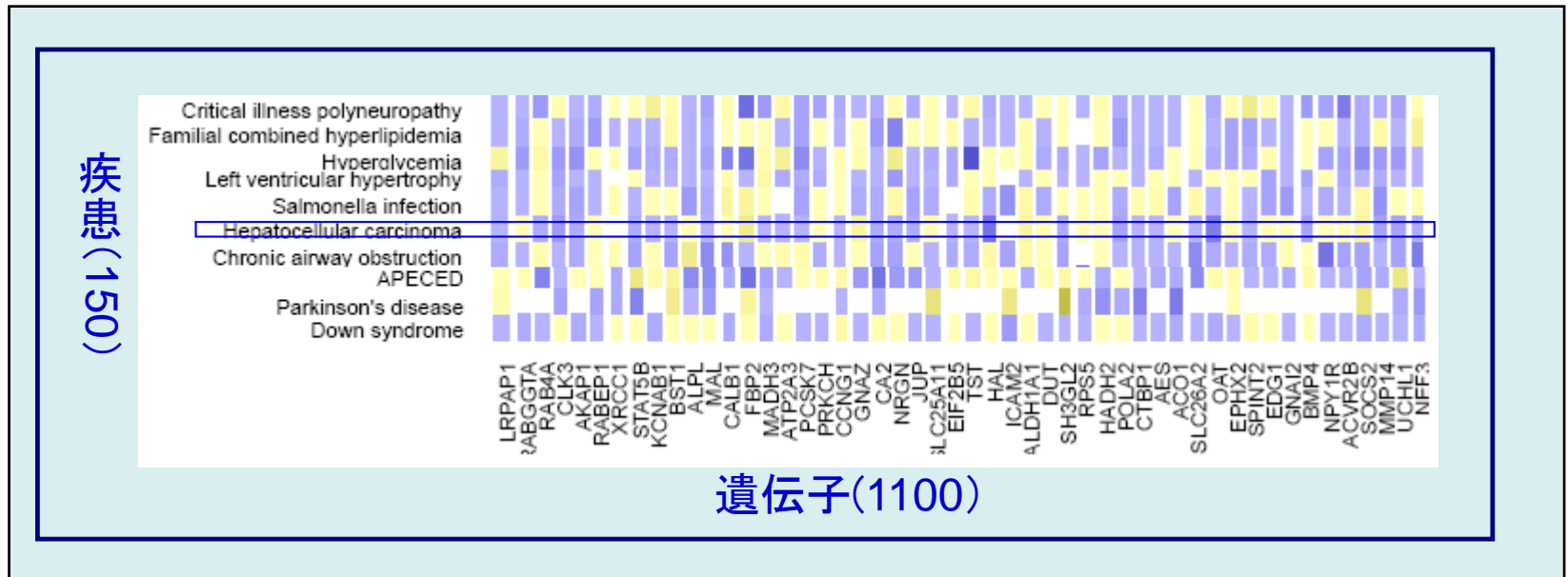
Diseasomeを巡る状況

- Mendel疾患、複雑疾患、環境疾患へと発展
- **他のネットワークと融合**
 - タンパク質相互ネットワーク、代謝ネットワーク
 - PPIの近傍(Vanunu),代謝網での酵素の基質の共有
 - GWAS (WTCCC, NIH-GAD)のSNPの共有
 - すべてがつながり偽陽性のネットワークで有効性低い
 - miRNA, 環境因子 (annotation MEDLINE)
 - 電子カルテから時系列病歴収集
 - 進化的直系的表現型性 (他の動物も利用)
 - パスウェイ準拠型の疾患ネットも
- **表現型疾患ネットワークも存在する**
 - Phenotype : MeSHの頻度をベクトルとする(van Driel)
- **Diseasomeは、臨床表現型ネットワークと分子ネットワークを繋げる機構**
 - 遺伝子を通して疾患間を移動できる
 - Systems pathobiology, nosology, personalized medicine

第2世代型

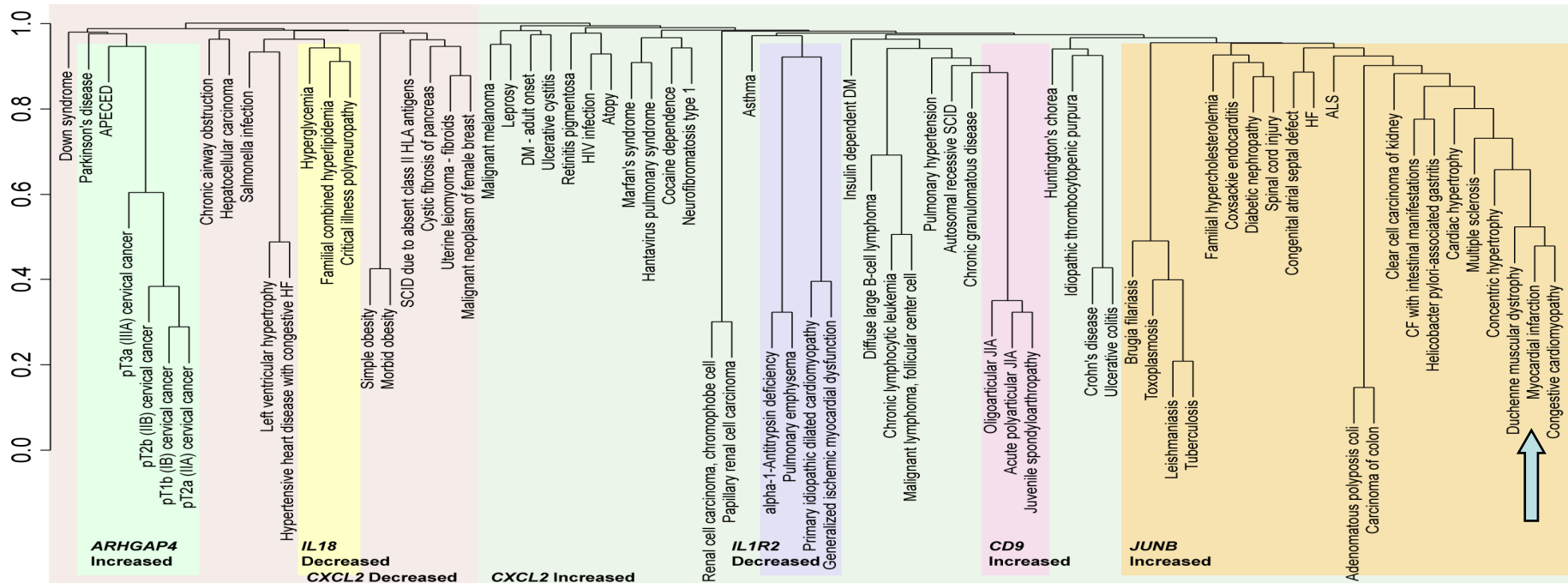
GENOMED (A. Butte et al)

- 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

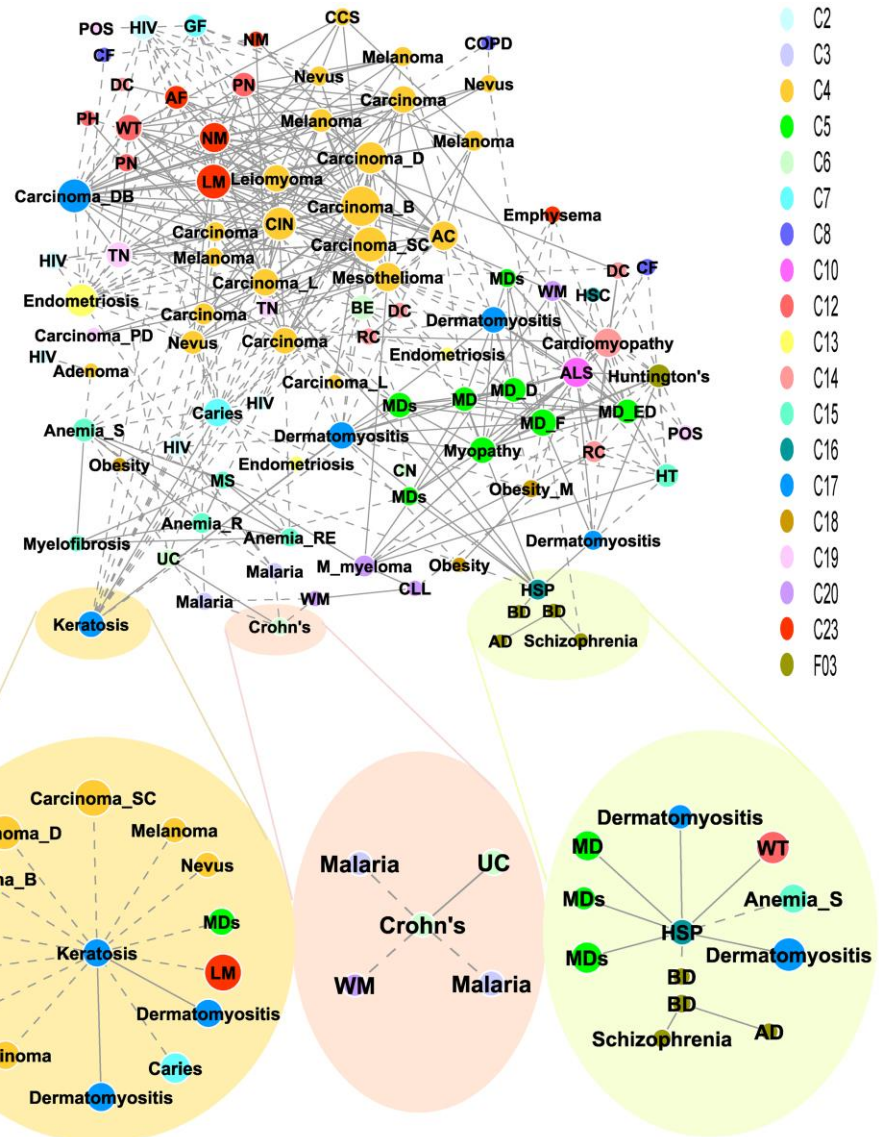
Hu, Agarwal 遺伝子発現プロファイルとGSEA関連尺度によるリンク

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)

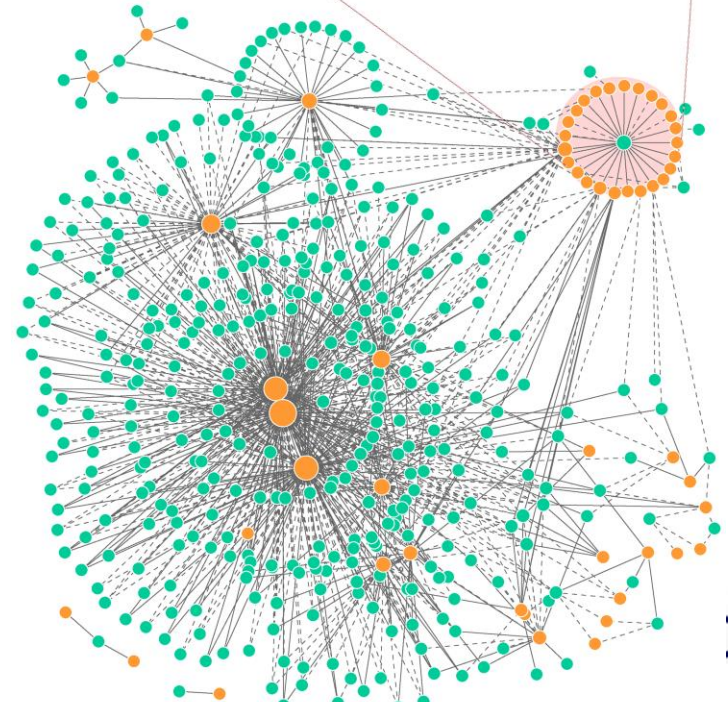
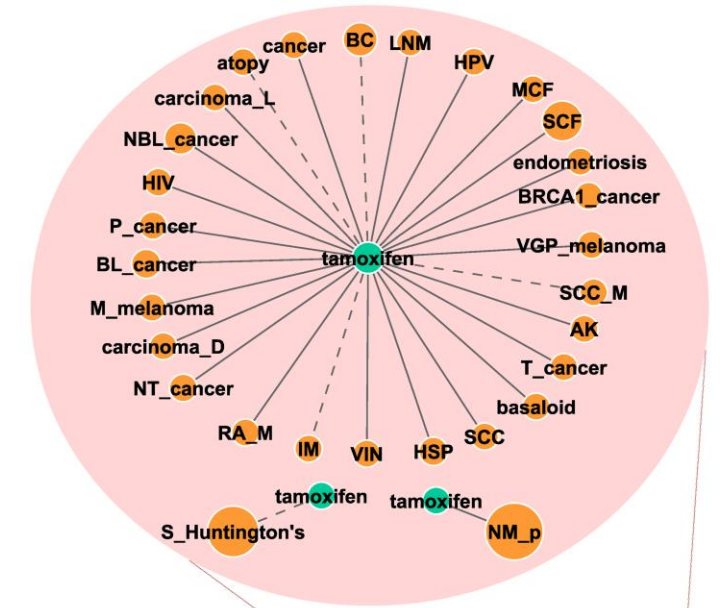
⇒ アトピー,

⇒ 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)

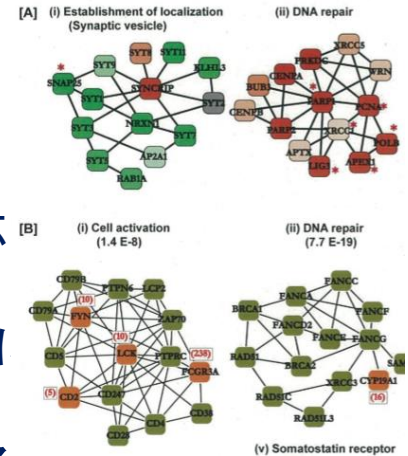
副作用の予測

⇒ carcinogenic

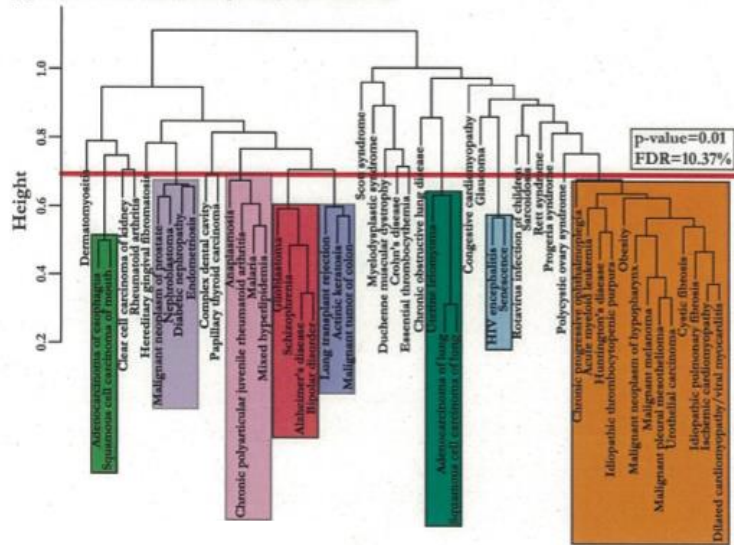


Transcriptomeの変化をPPIに投影した疾患ネットワーク (Butte)

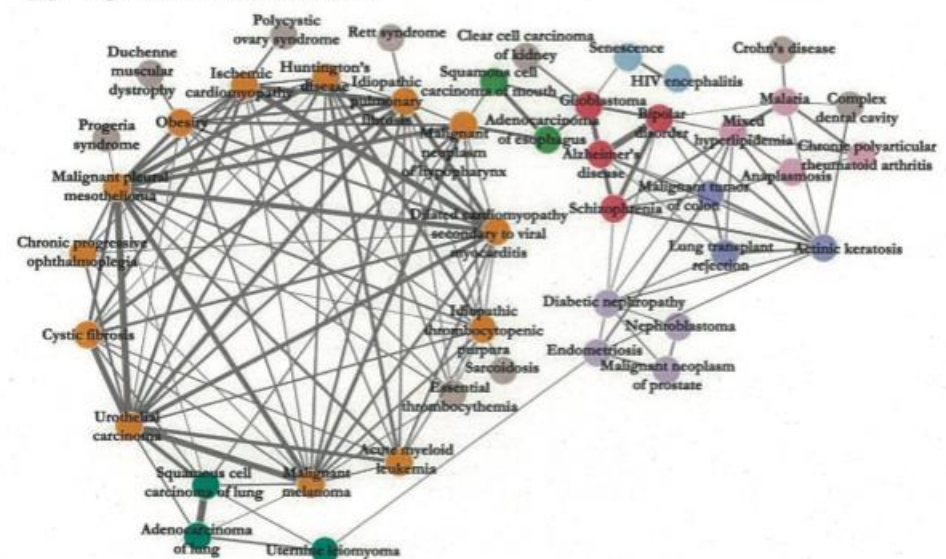
- 遺伝子発現プロファイルを直接使うのではなく 4620Moduleに分解したPPIネットワークでの疾患での平均発現変化をつかう
 - 遺伝子発現プロファイルより疾患によって変化するmoduleを調べる 病気に対するPPIの応マラリアとクローン病
 - moduleの遺伝子の変化を平均して遺伝子の代わりに moduleの発現平均スコアを用いる
- 疾患の大半を占める <共通疾患状態シグネチャ>



[A] Hierarchical relationships between diseases

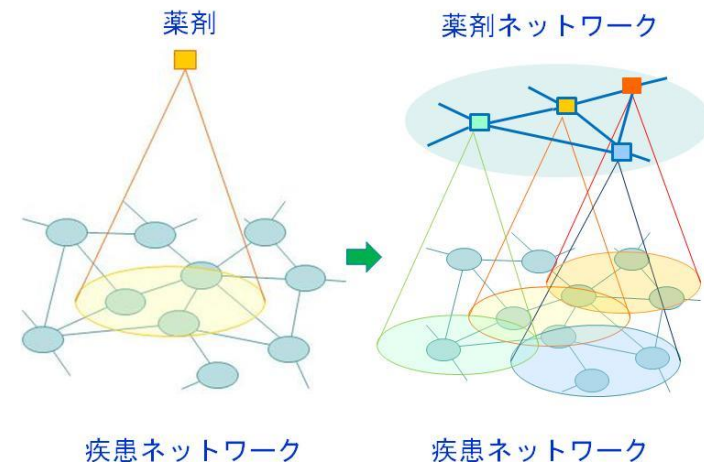


[B] All significant disease correlations



創薬・育薬への医療ビッグデータの寄与

- 臨床統合ビッグデータ (genome cohort)の利用
 - 精密医療・システム分子医学を通じた疾病薬剤標的パスウェイ同定情報
 - 疾病統合的層別化情報の利用
- 長期疾病経過情報（バイオマーカなど）の利用
 - 先制医療状態の把握と先制医療薬（1次予防、3次予防）の開発
- Real World Dataを利用した臨床予測性の改善
 - LHS:有効性・毒性の臨床予測性の向上、RCTの限界克服
- 医療ビッグデータを利用したDrug Repositioning
 - 薬剤特異的オミックス(C-mapなど) と
 - 疾患特異的オミックス (GEO) の利用
 - 疾患ゲノム・オミックス親近性を基礎
 - にする疾患ネットワークによるDR



創薬におけるReal World Dataの 利用はどうすればよいか

- 抗がん剤の治験のように、製造後第3相試験としてReal World Dataの利用方式を考える
- Real World 治験の方式を考案する
- 新たな臨床試験パラダイムの創出

ビッグデータとprecision medicineによる医療と創薬の将来

- 網羅的分子情報を含めた医療ビッグデータの増加による医療の的確性の増大
 - 多様な個別化・層別化パターンの詳細化
 - 診断・治療の的確性の上昇
- 臨床医学知識獲得・創薬のパラダイム変換
 - 医療ビッグデータが機序情報を含むため
 - Real Word Dataに基づいた知識獲得 (BD 2 K)
 - まずはゲノムコホート/Biobankの創薬過程での利用、その後、LHSへ

ご清聴ありがとうございました

