

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K17856

研究課題名（和文）データ駆動アプローチによる肺がん予後規定因子と治療標的の探索

研究課題名（英文）Data-driven approach to identify prognostic determinants and therapeutic targets for lung cancer

研究代表者

清水 秀幸（Shimizu, Hideyuki）

東京医科歯科大学・M&Dデータ科学センター・教授

研究者番号：70826263

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：肺がんは日本人のがん罹患の第1位であり、さらなる制圧が求められている。本研究においては、肺がんの中の8割以上を占める非小細胞肺がんに対して高度な数理情報科学解析によりその治療応答性因子・予後規定因子を網羅的に同定することに成功した。特に、肺がんに対するがん免疫療法への応答性を治療前に予測できる解釈可能な独自の人工知能を構築した。ベイズ流のアプローチを取り入れ、予測に対する不確実性を盛り込んだことで、今後の研究の土台となるものになるであろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの中でも肺がんが最も多く、その制圧は急務である。特に、がん免疫療法はおよそ2割の肺がん患者にしか効かないが、治療前に成否を予測することは非常に難しく、効果がなかった場合の高額な治療コストや副作用が社会問題になっている。理想的には、効果がある患者さんを事前に層別化してがん免疫療法を行うのが望ましい。本研究課題はまさにそれを具現化し、治療前の遺伝子発現情報や年齢性別等のプロファイルからがん免疫療法の応答性を予測したという点で学術的のみならず社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Lung cancer, a prominent cause of cancer-related deaths in Japan, necessitates enhanced control measures. This study identified a comprehensive set of factors influencing the treatment response and prognosis of non-small cell lung cancer, accounting for over 80% of all lung cancer cases, via sophisticated mathematical informatics analysis. A distinct form of artificial intelligence was established, capable of predicting responses to immunotherapy for lung cancer prior to the actual treatment. Utilizing a Bayesian approach and integrating prediction uncertainty, this investigation provides a solid foundation for future research endeavors.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：人工知能 肺がん 層別化

1. 研究開始当初の背景

日本人の2人に1人はがんに罹患する。がん治療コストの増大は医学的だけでなく社会的な問題となっており、がん患者の層別化と個別化医療の実現は喫緊の課題である。がん患者の治療は主にその生存予後を大きく反映するステージに基づくことから、よりよい予後予測法の開発はがん患者の層別化と適切な個別化治療の開発につながる。

2. 研究の目的

我々は既に人工知能(AI)を用いて乳がん検体のトランスクリプトームデータから高精度にその生存予後や抗がん剤の効果を予測するシステムを開発し、論文発表および特許出願をしている(Shimizu & Nakayama, *EBioMedicine* 2019; 特願 2018-157870)が、この手法は1万人近くの患者データが必要であり、乳がん以外のがん種にはそのままでは適用できない。本研究課題では、AIを用いてより少数の患者データでも使えるような新手法を考案し、それを代表的な固形がんの1つである肺がんで実証することで肺がんの分子予後予測システムを構築し、治療方針改善の提案を目指すことを目的とする。

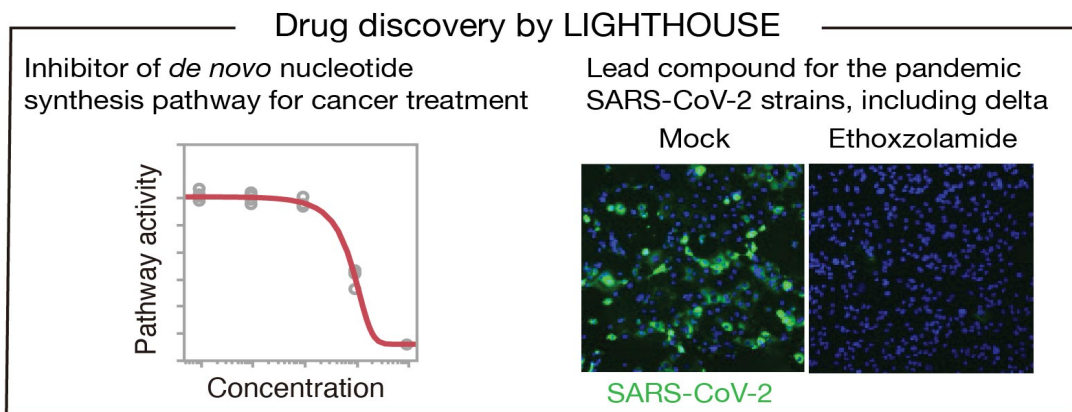
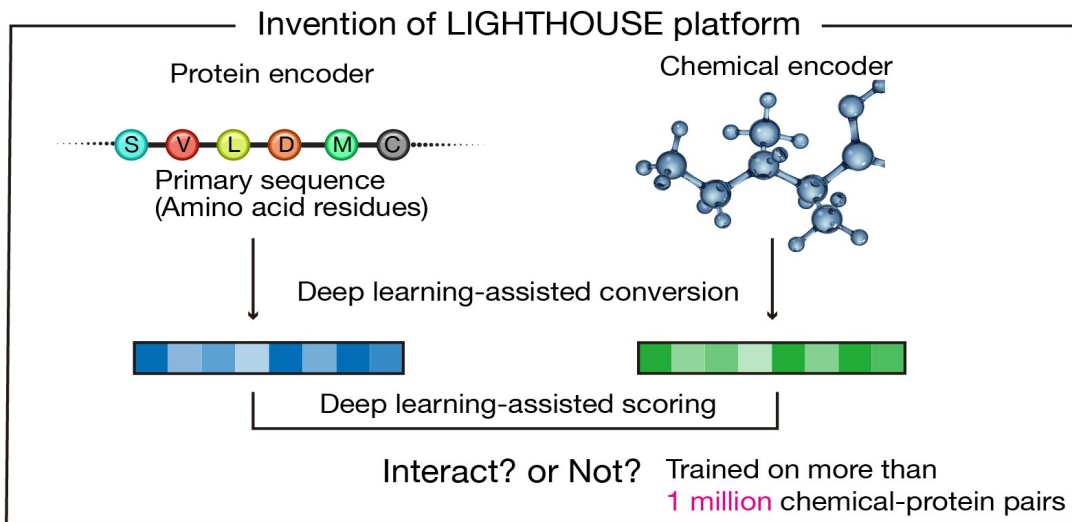
3. 研究の方法

肺がん患者の臨床データおよび遺伝子発現データを解読するための独自の人工知能 TAN (tree-augmented naïve Bayes) を構築し、非小細胞肺癌に対する免疫療法の応答性を事前に予測するフレームワークの開発を行う。また、小細胞肺癌に対する有望な治療標的分子として以前我々が報告した代謝酵素 PPAT に対する迅速な創薬を実現する AI・LIGHTHOUSE を構築する。

4. 研究成果

研究の目的および方法に記載した、次世代の肺がん治療な AI を2種開発した。

1つは標的タンパク質のアミノ酸のみから阻害剤を探索する AI である LIGHTHOUSE であり、学術雑誌 *iScience* に発表、ならびに複数の新聞・テレビ等の報道機関にも掲載された。



もう1つは非小細胞肺がんの免疫療法への応答性を事前に予測できるAIであるTANを開発し、学術雑誌PNAS Nexusに掲載される予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mise S, Matsumoto A, Shimada K, Hosaka T, Takahashi M, Ichihara K, Shimizu H, Shiraishi C, Saito D, Suyama M, Yasuda T, Ide T, Izumi Y, Bamba T, Kimura-Someya T, Shirouzu T, Miyata H, Ikawa M, Nakayama KI	4. 巻 13
2. 論文標題 Kastor and Polluks polypeptides encoded by a single gene locus cooperatively regulate VDAC and spermatogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28677-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ichihara K, Matsumoto A, Nishida H, Kito Y, Shimizu H, Shichino Y, Iwasaki S, Imami K, Ishihama Y, Nakayama KI	4. 巻 49
2. 論文標題 Combinatorial analysis of translation dynamics reveals eIF2 dependence of translation initiation at near-cognate codons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 7298-7317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu H, Kodama M, Matsumoto M, Orba Y, Sasaki Y, Sato A, Sawa H, Nakayama KI	4. 巻 25
2. 論文標題 LIGHTHOUSE illuminates therapeutics for a variety of diseases including COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hozumi H, Shimizu H	4. 巻 2
2. 論文標題 Bayesian network enables interpretable and state-of-the-art prediction of immunotherapy responses in cancer patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 pgad133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgad133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水秀幸
2. 発表標題 Machine learning-guided drug discovery: Beyond protein structures
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 相互作用推定方法、相互作用推定装置および相互作用推定プログラム	発明者 中山 敬一, 清水 秀幸	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-091667	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------