

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16359

研究課題名（和文）マルチオミクス解析と機械学習による関節リウマチ治療効果予測

研究課題名（英文）Prediction of treatment outcomes of rheumatoid arthritis using multiomics analysis and machine learning

研究代表者

藤井 貴之（Fujii, Takayuki）

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：30911557

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチは免疫系の異常による関節炎と、それにともない関節破壊が起こる疾患です。昨今、治療法が確立し、関節炎や関節破壊は抑えることができるようになりましたが、治療薬に反応しない例や治療しても関節破壊が進行する例があります。患者さんに応じた治療方法の開発ができれば関節リウマチ患者さんの治療はより良くすることができます。我々は生物学的製剤という治療薬投与前後の血中遺伝子とタンパク質を測定することで予測ができないか調べました。血中にある特殊な細胞由来の遺伝子が発現していると、生物学的製剤で治療しても関節破壊が進行しやすいことがわかりました。また、関節リウマチ発症を予測するAIモデルを開発しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチは治療が進歩した反面、治療に難渋する例や関節破壊が進行する例が見られます。本研究では、関節リウマチに対する生物学的製剤治療前の遺伝子解析により、治療がうまくいくかどうかある程度予測することができることがわかりました。また、AIモデルの研究では、関節リウマチ発症を予測するモデルを開発することができました。

関節リウマチの治療は発症早期ほど予後がよいことが知られています。また関節リウマチの治療成績は関節破壊の程度と密接に関連します。関節リウマチを早く発見し、または患者個人に応じた治療薬が選択できれば、関節破壊による身体機能低下を抑制することは、医療介護関連費を抑制することにも繋がります。

研究成果の概要（英文）：Rheumatoid arthritis is a disease that causes arthritis and consequent joint destruction due to abnormalities in the immune system. Recently, treatment methods have been established and arthritis and joint destruction can be significantly suppressed, but there are cases in which patients do not respond to therapeutic drugs and cases in which joint destruction progresses even after treatment. The treatment of patients with rheumatoid arthritis can be improved if we can develop a treatment method that is tailored to each patient's needs. We investigated the possibility of making predictions by measuring genes and cytokine proteins in the blood before and after administration of a therapeutic drug called a biologic agent. We found that the expression of certain cell-derived genes in the blood is associated with increased joint destruction, even when treated with biologics. Also, we developed AI model that predicts RA development.

研究分野：医学

キーワード：関節リウマチ

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は自己免疫性関節炎を主徴とする自己免疫性疾患で、その詳細な原因は未だ不明である。生物学的製剤や JAK 阻害薬等に代表される治療薬開発や診断方法の進歩により、RA の治療成績は格段に向上したが、生物学的製剤や JAK 阻害薬等により先進的治療を行っても治療に難渋する例 (Difficult to treat RA: D2TRA) や治療中に関節破壊が進行する例 (Rapid radiographic progression: RRP) といった症例が存在することが臨床的課題、あるいはアンメットニーズとして残っている。2024 年現在、本邦においては、計 14 種類の生物学的製剤と JAK 阻害薬が承認されているが、それらのうち、どの治療薬が個々の患者に適しているのかについては、研究が進められているところであった。患者の治療前状態により層別化し、治療反応性や予後予測をすることが可能になれば、RA 治療のテーラーメイド医療が可能になり、治療成績の向上が期待される。

また、RA は発症早期に治療する方が治療成績に優れることが知られている。RA は無症候期 (プレクリニカルステージ) から、非典型的関節痛・関節炎を示す時期 (Clinically suspect arthralgia, 診断未確定関節炎) を経て、年月を経て徐々に発症することが知られている。RA の診断基準が 2010 年に改定され、RA の早期診断が可能になったが、2010 年診断基準を満たさない段階の関節炎を呈する (診断未確定関節炎) の患者のうち、どの患者が RA に進展するのかの予測は困難であった。診断未確定関節炎患者のうち、約半数が自然に改善し、約 3 割が RA に進展すると報告されている。診断未確定関節炎から RA 進展を予測するモデルは、すでに提唱されていたが、RA の診断基準が 2010 年に発表され、早期 RA の診断がこの 2010 年診断基準で可能になって以来、RA 診断基準を満たさない患者の臨床像が変わったと報告されており、従来のモデルでは、RA 進展を予測することが困難になっていた。このことから、新たな予測モデルの開発が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、オミックス解析と機械学習の手法に基づく RA の治療有効性を予測する因子の同定、および治療有効性を予測するモデルの作成により、RA 治療最適化の基盤を構築することである。具体的には、末梢血単核細胞の遺伝子発現プロファイル解析、および血漿物質のマルチオミックス解析を行い、生物学的製剤の反応性に関連する因子を抽出する。また、RA のコホート研究である KURAMA コホートと ANSWER コホートのビッグデータを用いて、一般的な臨床指標から、治療反応性に関する機械学習モデル、とくにディープラーニングの手法を用いたモデルの作成を行う。さらに、マルチオミックス解析の結果から関節リウマチや自己免疫性疾患に関連が推測される分子を抽出すると共に、基礎実験において生物学的意義を明らかにする。

本研究の成果は、最適な関節リウマチ治療薬の選択を可能とし、関節リウマチ治療成績の向上と関節リウマチ治療の個別化、RA 診断水準の向上、早期治療を可能とすることにより、RA 治療成績の向上と医療費削減につながることを期待できると考えた。

3. 研究の方法

RA 患者に対し生物学的製剤投与前後の血中網羅的遺伝子解析と、サイトカイン測定を行った。これに患者臨床データを統合し、生物学的製剤治療による成績との関連を調査した。

また、RA 疾患登録コホートである KURAMA コホート (6000 人以上: 京都大学) と ANSWER コホート (1 万人以上: 他施設コホート) のビッグデータを用いて、診断未確定関節炎患者が RA に進展するかどうかを予測する AI モデルの作成を行った。従来の機械学習モデルに加え深層学習 (ディープラーニング) の手法を取り入れたモデルの開発を行った。ANSWER コホートで検証することにより、機械学習モデルの短所の一つである過学習の問題をクリアするよう努め、一般化可能性の証明を試みた。

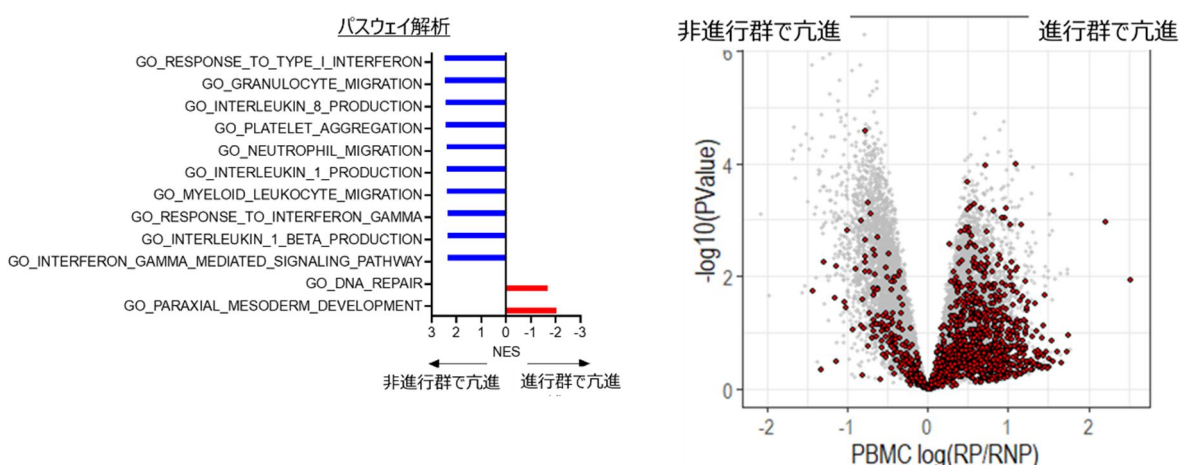
4. 研究成果

(1) マルチオミックス解析

本研究では、3 本の研究論文を発表した。最初の論文では、治療前に末梢血単核細胞におけるインターフェロン関連遺伝子発現の高い患者においては生物学的製剤の一種である TNF 阻害薬の効果が乏しいことが分かり報告した。もう一報の論文では、末梢血単核細胞遺伝子の中に単球由来の遺伝子が多く含まれると、生物学的製剤アバタセプトの治療反応性が悪くなることを報告した。これらの結果は、TNF 阻害薬およびアバタセプトを用いるべき最適な患者像が、治療前の血液細胞中の遺伝子解析から可能になる可能性を示すことができた。

さらに、KURAMA コホートの 5070 患者のビッグデータを用いて、関節リウマチの治療成績が新薬の登場により改善していることが臨床のリアルワールドデータから明らかになり、論文発表した。この論文に用いた解析では機械学習の手法は用いなかったが、データアナリストとして、ビッグデータ解析の手法を用い、生物学的製剤や合成疾患修飾性リウマチ薬の登場により、RA の治療成績が年々向上していることを報告した。この論文はメディカルトリビューンに取り上げられ、世界に紹介された。

現在継続中の研究として、RRP の原因同定やその予測を、網羅的遺伝子解析や血中サイトカインの分析から可能にならないか研究を進めている。RA 患者血中に少数存在する PRIME 細胞特異的遺伝子発現が、生物学的製剤治療前に高い患者は治療後も関節破壊が進行しやすいことが明らかになり（下図：左）、逆に、炎症性マーカーやその関連遺伝子発現が高い群では関節破壊が進行しにくいことがわかった（下図：右）。この成果は、米国リウマチ学会にて口演発表を行った。この研究は米国 Rockefeller 大学との共同研究に発展し、現在さらなる解析を進めている。



(2) 機械学習モデル

KURAMA コホートおよび ANSWER コホートの二つの RA 疾患登録コホートから、診断未確定関節炎の患者データを解析し、RA 進展を予測する深層学習モデルを開発した。具体的には、KURAMA コホートから 300 名余のデータを抽出し、従来の機械学習モデルとともに、深層学習モデルを作成、ANSWER コホートのデータで外部検証を行うことで、頑健性、一般化可能性を有する深層学習モデルであることを証明した。診断未確定関節炎から RA への進展を、日常診療で一般的に取得する臨床データのみから予測した。得られた各モデルの精度を様々なパラメータを用いて比較したところ、深層学習を用いた AI モデルが最も良い精度を示し、訓練データで精度 85%、AUC 0.89、検証データで 75%の精度が得られた。とりわけ、リウマチ因子や抗 CCP 抗体等、RA に特異的な自己抗体が陰性の患者（血清反応陰性関節炎）に対しては、さらに高い 77%の精度が得られた。血清反応陰性関節炎という、一般的に診断が困難な患者層に対して、比較的良好な精度を示すことができ、実臨床での実装が可能なレベルの AI が作成できたと考えている。この研究結果は、欧州リウマチ学会の口演演題に採択され、発表を行った。現在、論文投稿をすすめている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Iwasaki Takeshi, Watanabe Ryu, Ito Hiromu, Fujii Takayuki, Okuma Kenji, Oku Takuma, Hirayama Yoshitaka, Ohmura Koichiro, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Yoshitomi Hiroyuki, Tanaka Masao, Matsuda Shuichi, Matsuda Fumihiko, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 13
2. 論文標題 Dynamics of Type I and Type II Interferon Signature Determines Responsiveness to Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.901437	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 Iwasaki Takeshi, Watanabe Ryu, Ito Hiromu, Fujii Takayuki, Ohmura Koichiro, Yoshitomi Hiroyuki, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Onishi Akira, Tanaka Masao, Matsuda Shuichi, Matsuda Fumihiko, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 26
2. 論文標題 Monocyte-derived transcriptomes explain the ineffectiveness of abatacept in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13075-023-03236-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 Fujii Takayuki, Murata Koichi, Onizawa Hideo, Onishi Akira, Tanaka Masao, Murakami Kosaku, Nishitani Kohei, Furu Moritoshi, Watanabe Ryu, Hashimoto Motomu, Ito Hiromu, Fujii Takao, Mimori Tsuneyo, Morinobu Akio, Matsuda Shuichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Management and treatment outcomes of rheumatoid arthritis in the era of biologic and targeted synthetic therapies: evaluation of 10-year data from the KURAMA cohort	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13075-023-03251-z	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takayuki Fujii
2. 発表標題 A machine learning model that predicts RA progression from undifferentiated arthritis - KURAMA and ANSWER cohort study-
3. 学会等名 European Alliance of Associations for Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takayuki Fujii, Dana Orange, Caryn Hale, Koichi Murata, Hideo Onizawa, Akira Onishi, Kosaku Murakami, Masao Tanaka, Akio Morinobu, Shuichi Matsuda.
2. 発表標題 Preinflammatory mesenchymal (PRIME) cell signature genes enrichment predicts treatment response and joint prognosis in rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 American College of Rheumatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------