

令和元年6月27日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02671

研究課題名(和文) 予測医学の実現に向けたオミックスデータに基づく統計学的方法の開発

研究課題名(英文) Development of statistical methods based on omics data for realizing predictive medicine

研究代表者

松浦 正明 (Matsuura, Masaaki)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授

研究者番号：40173794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではデータの類似性を基にして教師なしクラスタを検出する新規アルゴリズムを開発した。このアルゴリズムを搭載したシステムを2016年に特許出願(日本)を行い、また改良特許を2017年に出願した。さらに2017年には米国および中国に対して海外特許申請を行った。

上記内容およびアルゴリズムが適用可能かどうかを判定する手法について、国内では2017年および2018年の疫学会で、海外では国際計量生物学会(バルセロナ)にて発表を行った。このアルゴリズムをさらに高精度化するために、新規課題も含めて研究申請を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したアルゴリズムは、現在個別化医療で注目されているオミックスデータの観測値の類似性によりデータを結び付けていき、教師なし手法でクラスタを検出していくアルゴリズムを搭載している。最近のがん研究では、サブタイプの発見によるがんの不均一性を診断し治療方法の選択がされている。本解析法では、未知のサブタイプを探索するために教師無し法を採用しているため、オミックスデータなどを取得した患者に対して、重要なオミックスのバイオマーカーを探索しつつ、患者の分類を行うため、新規のサブタイプを発見できる可能性を持ち、今後の個別化医療に資する方法論の提供に成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a novel algorithm to detect unsupervised clusters based on data similarity. A patent application (Japan) was filed in 2016 for a system equipped with this algorithm, and an improved patent was filed in 2017. Furthermore, in 2017 we applied for foreign patents to the United States and China. Regarding the method to determine whether the above contents and algorithm are applicable, we made presentations at the XXIXth International Biometric Conference (Barcelona) and the Annual Scientific meeting of the Japan Epidemiological Association in 2017 and 2018. In order to further improve the accuracy of this algorithm, we were able to apply for research including new issues.

研究分野：生物統計学

キーワード：統計 オミックスデータ バイオマーカー データ解析 不均一性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

個別化医療の早期実現に向けて、橋渡し研究など国際的にも種々の挑戦がなされてきた。しかしながら、ゲノム、遺伝子発現、タンパク発現データなどのオミックスデータを用いた臨床に応用可能な実用的な診断方法の確立には至っていない。一方で乳がんなどはサブタイプが報告され、サブタイプごとの治療の確立が進められている。このように個別化医療の早期実現に向けては、疾患のサブタイプを正しく診断することの必要性が認識されるようになってきた。研究代表者は、これまでマイクロアレイによる遺伝子発現データから抗がん剤の治療効果に関連する遺伝子を抽出し、実際の臨床試験で乳がん患者に対して治療効果予測を臨床試験として行なう研究グループに属していた。これらの研究により、患者集団の不均一性を考慮せずに予測を行なうと、治療効果予測は成功しないことを経験してきた。そこで、今後の個別化医療を含む予測医学の実現を目指すためには、集団の不均一性を新規に発見する方法の開発が必要であった。

2. 研究の目的

本研究では、今後の予測医学の実現を目指し、近年重要視されているゲノム、遺伝子・タンパク発現などのオミックスデータに基づき、集団不均一性検出と検出のためのマーカーを同時に抽出していく新規の方法を開発し、さらに本手法が適用できるための判定アルゴリズムの同時開発し、種々のデータを用いて検証を行う。

3. 研究の方法

対象集団のサブタイプを探索するために、サブグループ判別に対して患者間で相関の高い対象者を選定し、さらにこれらの選択対象者に対してマーカー間で相関の高い信頼度の高い集団を抽出し、信頼度の低い集団と区別する。信頼度の高いデータを基にバイオマーカーの探索と共通のサブグループに属する患者を選定しロジスティック判別式を構成する。信頼度の高いデータから得られたサブグループごとの判別式を用いて、信頼度の低い各患者データのサブグループを判別する。

開発した方法の性能を調べるために、質量分析装置からのデータとして、サブグループの数と真のバイオマーカーを事前に決めたシミュレーションデータを作成し、本方法を用いて個々の患者が正しく判定されるかどうかを解析した。さらに、本アルゴリズムを適用できるための、データの条件に関して調べた。集団が複数のサブタイプに分類できるにもかかわらず、単一集団として診断・治療を行なう事は間違った成績を導く。今回開発したアルゴリズムでは、疾患サブタイプの判別と、サブタイプを規定するバイオマーカーの探索、さらに新規患者に対する統計学的判別式を導出することが可能である。

ソートした患者間あるいはマーカー間の相関係数値間で広い間隔を示すデータであれば、既存方法では分類できなかったサブグループを高い正答率で判定することが分かった。一方、このような間隔が存在しない場合には正しい判定を行うことが困難であることも判明した。これらの情報を基に、データ解析可能性の判定も可能であることが判明した。本方法により、疾患サブタイプの判別、サブタイプを規定するバイオマーカーの探索、さらに新規患者に対する統計学的判別式の導出可能性を調べることができる。

4. 研究成果

これまで質量分析の分野で使用されてきた既存方法では分類できなかったサブグループを、本方法では高い正答率で判定することに成功した。正答率は、真のバイオマーカーの設定により異なるが、これらの情報を基に、データに対する解析可能性の判定も可能であることが判明した。

本研究で開発したアルゴリズムを搭載したシステムを島津製作所と共同で2016年に特許出願(日本)を行い、また改良特許を2017年に出願した。さらに2017年には米国および中国に対して海外特許申請を行った。

上記内容およびアルゴリズムが適用可能かどうかを判定する手法について、国内では2017年および2018年の疫学会で、海外では国際計量生物学会(バルセロナ)にて発表を行った。このアルゴリズムのさらなる高精度化を試みるために、新規課題も含めて研究申請を行うことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

松浦正明、梶原茂樹、藤田雄一郎. 個別化医療実現のための疾患サブタイプ判別アルゴリズム. 2017.1.27. 第27回日本疫学会学術総会(山梨県甲府市)

松浦正明、梶原茂樹、藤田雄一郎. 個別化医療における疾患サブタイプ判別のための判別基

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

準 2018.2.3.第 28 回日本疫学会学術総会 (福島県福島市)

Masaaki Matsuura, Shigeki Kajihara, Yuichiro Fujita. A newcore cluster detection analysis for big data. XXVIIIth International Biometric conference, 2018 (Barcelona, Spain)

〔図書〕(計 1 件)

松浦正明、牛嶋 大. マイクロアレイ遺伝子発現解析, プロテオーム解析. 新版医学統計学ハンドブック 丹後俊郎、松井茂之編集

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: ビッグデータ解析方法及び該解析方法を利用した質量分析システム

発明者: 松浦正明、梶原茂樹、藤田雄一郎

権利者: 帝京大学、島津製作所

種類: 特許出願

番号: 特願 2016-115295

出願年月日: 2016 年 6 月 9 日

国内外の別: 国内

番号: 特願 2017-088365

出願年月日: 2017 年 4 月 27 日

国内外の別: 国内

番号: 15/617,417

出願年月日: 2017 年 6 月 8 日

国内外の別: 米国

番号: 201710433983.1

出願年月日: 2017 年 6 月 9 日

国内外の別: 中国

:

取得状況 (計 1 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 江口 真透

ローマ字氏名: (EGUCHI, shinto)

所属研究機関名: 統計数理研究所

部局名: 数理・推論研究系

職名: 教授

研究者番号: 10168776

研究分担者氏名: 安藤 宗司

ローマ字氏名: (ANDOU, shuji)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

所属研究機関名：東京理科大学
部局名：工学部・情報工学科
職名：助教
研究者番号：40803226

研究分担者氏名：牛嶋 大
ローマ字氏名：(USHIJIMA, masaru)
所属研究機関名：公益財団法人がん研究会
部局名：有明病院臨床研究・開発センター
職名：研究員
研究者番号：60328565

研究分担者氏名：小森 理
ローマ字氏名：(KOMORI, satoshi)
所属研究機関名：成蹊大学
部局名：理工学部
職名：准教授
研究者番号：60586379

研究分担者氏名：松井 茂之
ローマ字氏名：(MATSUI, shigeyuki)
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：医学系研究科
職名：教授
研究者番号：80305854

(3)連携研究者

連携研究者氏名：梶原 茂樹
ローマ字氏名：(KAJIHARA, shigeki)
所属研究機関名：株式会社 島津製作所
部局名：基盤技術研究所
職名：主任研究員
研究者番号：10395246

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。