患者のゲノム情報を人工知能で解析、がんの治療に役立つ情報を提供する

井元 清哉（いもと せいや）
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター　教授

1996年 九州大学理学部数学科卒業。1999年 日本学術振興会特別研究員（統計科学）。2001年 九州大学大学院数理学研究科博士課程修了、博士（数理学）。東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター博士研究員、助手、准教授を経て現在同センター健康医療インテリジェンス分野教授、同センター長。スーパーコンピュータを用い、ゲノムデータなど健康医療のビッグデータから知識発見・予測を行うための統計学理論、方法論の研究に従事。

パネルシークエンス解析の限界

がんはゲノムに生じた変異によって発症する病気であるため、がんの発症に関連があるとされる遺伝子を解読して治療に役立てる「パネルシークエンス解析」がすでに保険適用になっている。ただし、2016年に医科学研究所ヒトゲノム解析センターの井元清哉教授らが行った研究により、血液がんに関連があるとされる54遺伝子を解読しても、診断や薬の選択など、治療に役立つ情報を提供できたのは47%にとどまり、53%の患者では解析結果を治療に活かすことはできなかった（図1）。

パネルシークエンス解析の対象は、変異を標的とした治療法が確立されているなど、がんとの関連がよく研究されている遺伝子に限られるが、多くの患者はパネルシークエンス解析の対象以外のゲノム領域に生じた変異によってがんになっていたのだ。治療法は確立されておらず、すぐに治療に役立てられないかもしれない変異の情報の蓄積は、今後の医療の発展に重要だと考えた井元教授らは、患者の全遺伝子（エクソーム）、全ゲノムを解読した上で、得られたゲノム変異情報をIBMの人工知能ワトソンで解析。全ゲノム情報を診療に役立てられるよう翻訳するための研究に取り組んだ。

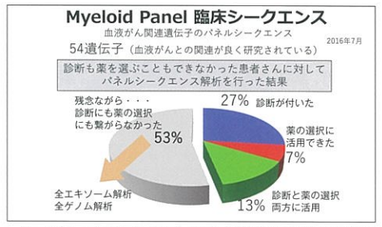

図1　がんに関連することがよく研究されている遺伝子だけを対象とする「パネルシークエンス解析」では半数以上の症例で診断にも薬の選択にも繋がらなかった。

多くの変異の中から短時間で治療の標的候補を絞り込む

現在、医学生命科学論文は3,000万報を超える。これをワトソンは学習しており、患者のゲノム情報と論文情報と照らし合わせることで、がんの原因となった変異、さらには治療の標的候補になりうる変異に絞り込むことができるようになっている。

こうした変異の絞り込みは、医師も時間をかければ可能だ。そこで井元教授は専門医と人工知能を比較するために、ある血液がんの患者の全遺伝子の解読結果から変異を絞り込んでもらったところ、ゲノム解析の結果見いだされた1,631の変異から治療の標的候補となる2つの変異に絞り込むまで、専門医は2週間かかった。

進行の遅いがんならともかく、血液がんで治療方針が決まるのに2週間もかかっていては病状が悪化しかねない。その点、ワトソンならわずか2分で標的候補の変異を絞り込むことができたことは注目に値する（図2）。

一方、人工知能が専門医とは異なる判断をすることもある。速くても間違ってはいけない。医師と人工知能との協働が重要であることも明らかになった。

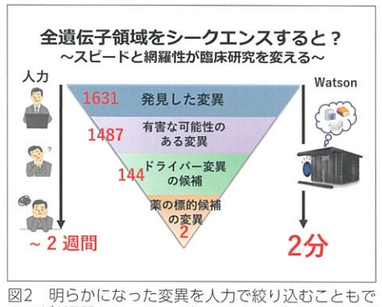

図2　明らかになった変異を人力で絞り込むこともできるが2週間かかった。一方、ワトソンだと2分間で薬の標的候補の2変異まで絞り込むことができた。

人工知能ががん治療の選択肢を拡げる

ワトソンの機械学習が進むとともに、専門医と同等の判断ができるようになるだけでなく、専門医がその時は思いつかなかった治療の選択肢を提示できるようになった（図3）。がん治療では、がん細胞が薬剤耐性を獲得するなどして、第一選択の薬剤の効果が薄れ、第二、第三の選択肢を準備することが重要だ。最終的に専門医が使用する薬剤を決定するにしても、人工知能が専門医以上に候補薬剤を提示できれば、がん治療の選択肢は拡がるに違いない。

こうした東京大学COI拠点での成果を基盤に、井元教授らは日本医療研究開発機構（AMED）で新たな研究プロジェクトを開始し、症例数を増やして全ゲノム解析の結果を活かしたがん治療を確立させようとしている。そして、シークエンサーの小型化、低価格化が進めば、それほど遠くない将来、患者個々人の全ゲノム情報に基づく精密ながん治療を誰もが受けられるようになるだろう。

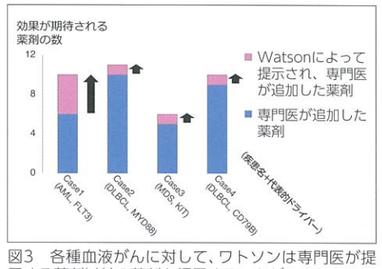

図3　各種血液がんに対して、ワトソンは専門医が提示する薬剤以外の薬剤を提示することができた。

腸内細菌叢の異常を把握して制御 家庭で健康を守る

植松　智（うえまつ さとし）
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター　特任教授／
大阪市立大学大学院医学研究科　教授

1997年 大阪市立大学医学部卒業。大阪市立大学医学部附属病院第2内科研修医を経て2000年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学。2003年 日本学術振興会特別研究員。2004年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了、医学博士。大阪大学微生物病研究所助教。2009年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任准教授。2012年 東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター自然免疫制御分野特任教授。2014年 千葉大学大学院医学研究院・医学部粘膜免疫学教授。2018年 大阪市立大学大学院医学研究科・医学部ゲノム免疫学教授。2020年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターメタゲノム医学分野特任教授。

腸内細菌叢を全メタゲノム解析で把握

腸内には多種多様な細菌が存在し、消化吸収を助ける一方で病気の進行に関わる細菌がいることも明らかになっている。東京大学医科学研究所特任教授を兼務する大阪市立大学大学院医学研究科の植松智教授らは、腸内細菌叢の異常を把握し、それを制御することで健康長寿社会の実現を目指した。

そのために、まずは人間の腸内細菌叢を詳細に調べる必要があるが、培養を目的に腸内環境を再現することは難しい。そこで植松教授らは糞便中のDNA断片を網羅的に調べる全メタゲノム解析によって腸内細菌叢を把握しようとした。高性能のスーパーコンピューターを利用することにより、従来2週間から1か月かかっていた解析をわずか数分で終えられる体制を確立。健常者だけでなく様々な疾患の患者の腸内細菌叢を解析することで、疾患に特異的なパスウェイを捉えることに成功した（図1）。

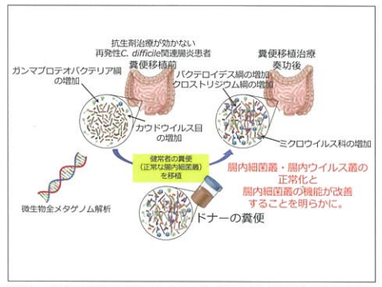

図1　抗生剤治療が効かない再発性*C.difficile*関連腸炎患者の糞便移植前後の全メタゲノム解析を行なったところ、腸内細菌叢・腸内ウイルス叢の正常化と腸内細菌叢の機能が改善することを明らかにした。全メタゲノム解析によって腸内細菌叢の機能評価ができる様になった。

世界初の同一糞便における腸内細菌叢・ウイルス叢のデータベース

糞便の解析による診断法により治療前後の変化を捉えようと考え、植松教授は偽膜性腸炎に対して行われる糞便移植に着目した。この病気は抗生物質投与後に腸内細菌叢のバランスが崩れ、普段少量しかいないディフィシル菌が増えて腸炎の症状があらわれることが知られている。慢性難治性の重症例には、治療として正常な細菌を含む糞便の移植が行われているため、治療前後のメタゲノム解析結果を比較したところ、炎症を引き起こすパスウェイが消失する一方で正常な細菌によるパスウェイが復活しており、腸内細菌叢の状態を正確に診断し治療効果のメカニズムを明らかにすることができた。

ならば診断だけにとどまらず、積極的に腸内細菌を制御していくことができないだろうか。植松教授らは、私たちの細胞ではなく腸内細菌に感染するウイルスのバクテリオファージを利用した“ファージ療法”に注目して、これを実現するための腸内細菌叢とウイルス叢のデータベースの作成に取り組んだ。糞便からウイルスの核酸を抽出する手法を開発し、得られたDNA断片を解読して、スーパーコンピューターで自動的に分類するシステムを確立し、世界初の同一糞便における腸内細菌叢、ウイルス叢のデータベースを作成した（図2）。このデータベースを基盤としたファージ療法の開発が期待されている。

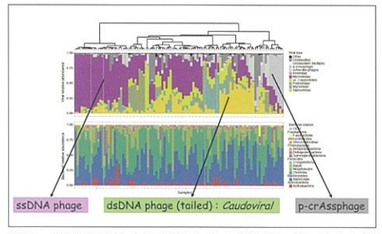

図2　健常者101人に提供された糞便のメタゲノム解析を実施することで、世界初の同一糞便における腸内細菌叢、ウイルス叢のデータベースが作成された。

家庭で糞便の解析を可能にするスマートトイレ

さらに、腸管粘膜で免疫反応を誘導する粘膜ワクチンの研究も実施した。脂肪を多く含む食事を摂り続けることで急増し糖尿病を悪化させる肥満菌に対する粘膜ワクチンの開発も進めており、近い将来、夢の肥満ワクチンが実現するかもしれない（図3）。

今後は研究成果の社会実装に向けた取り組みが進められていくことになるが、腸内細菌叢は食生活、運動など様々な生活習慣で大きく変化するため、家庭で糞便のメタゲノム解析を行える“スマートトイレ”の実現が構想されている。現在のシーケンサーの大きさでは便器に組み込むことはできず、解読装置の小型化を欠かせないが、これが実現し、毎日の糞便を調べて病気の予兆を把握できるようになれば、植松教授が思い描いた腸内細菌叢の診断と制御による健康長寿社会が実現するだろう。

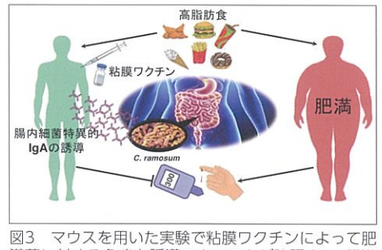

図3　マウスを用いた実験で粘膜ワクチンによって肥満菌に対する免疫を誘導できることが確認され、肥満ワクチンの実現が期待される。