

別添 1

厚生労働行政推進調査事業費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

AI を活用したがんゲノム医療の専門家育成指導事例集
(H30-医療 - 指定 - 008)

令和元年度総合研究報告書

研究代表者 横山 和明

令和 2 年 (2020) 年 7 月

別添 2

目次

I. 総合研究報告

1. 研究要旨

2. AI を活用したがんゲノム医療の専門家育成カリキュラム案(概要版) --- 4

3. AI を活用したがんゲノム医療の専門家育成カリキュラム案(詳細版) --- 7

横山 和明

別添 3

厚生労働行政推進調査事業費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業)

I. 総合研究報告書

AIを活用したがんゲノム医療の専門家育成指導事例集とカリキュラム案 (H30-医療 - 指定 - 008)

研究代表者 横山 和明

1. 研究要旨

近年の遺伝子解析技術や人工知能(AI)等の情報通信技術(ICT)の顕著なる躍進は、AI を活用し、遺伝子情報に基づいた医療の実践（以下、AI を活用したゲノム医療）を実現可能な領域まで押し上げている。その先進モデル事例として、研究代表者らにより東京大学医科学研究所で推進されている Watson for Genomics(WfG; IBM 社)を用いた遺伝子変異に対応する治療薬の探索が挙げられる。AI を活用したゲノム医療はがん診療をはじめとするさまざまな医療の現場に革新的な変化をもたらすと考えられるが、現状ではその実装には種々の課題がある。特に、この様な先進的医療を担う人材、特に医師の育成に関しては、教育基盤をどのように整備し、どの時期に教育を行うべきかという課題は、十分な議論がなされておらず可及的速やかに取り組むべき喫緊の課題といえる。

そこで、本研究課題「AI を活用したゲノム医療推進に係る人材育成に関する萌芽的研究」では、AI を活用したゲノム医療を推進する専門家を育成するためのカリキュラムの開発と、その教育実施方法を確立するための方策を模索するため、以下の手順で萌芽的研究を行った。

H30 度から、当院での AI を活用した血液がんにおけるゲノム医療の診療研究の過程を、2 年かけて本研究の研究協力者である医学博士課程在学中(卒後数年程度)の医師 3 名が、研究代表者、分担者らの指導のもと、下記の流れ図に従った On-the-Job Training (OJT)を実際に体験し、学習経験を蓄積した。今回作成した「AI を活用したがんゲノム医療の専門家育成指導事例集とカリキュラム案」では、昨年度末の本研究の中間報告に引き続き、研究協力者らが学習経験を 1 年間さらに蓄積した事で明らかとなった問題点や指導の要点も加えて論点整理を集中的に行い、指導の要点から明らかになった、専門家育成のカリキュラム案の一部を報告する。

研究代表者

横山 和明 東京大学・医科学研究所 附属病院 血液腫瘍内科 助教

研究分担者

井元 清哉 東京大学・医科学研究所 健康医療データサイエンス分野 教授

古川 洋一 東京大学・医科学研究所 臨床がん腫瘍学分野 教授

湯地晃一郎 東京大学・医科学研究所 国際先端医療社会連携研究部門

特任准教授

2. 横山班 AIを活用したがんゲノム医療の専門家育成カリキュラム案（概要版）

人工知能(AI)を活用したシーケンス解釈

ねらい:人工知能の判定結果について妥当性を検討でき、人間の解釈を適切に組み合わせる事ができる。

学修目標:

大項目 1. AIが考慮しない因子、プロセスを理解し、説明、実践できる

中項目 1-1. 遺伝医療に関する適切な知識を持ち、研究や検査の適切な説明による適切な同意取得ができる

中項目 1-2. 患者情報(病歴、治療歴、家族歴、患者背景)の適切な収集と解釈ができる

中項目 1-3. 基本的な分子生物学的知識を理解して説明できる.

中項目 1-4. 基本的な分子生物学的操作を理解して実践できる.

中項目 1-5. 従来の塩基検出技術を理解し、主な方法を実践できる

中項目 1-6. 次世代シーケンス法技術を理解できる

中項目 1-7. ライブラリ調整の主な方法を実践できる

中項目 1-8. 塩基配列データとその種類、Informatics原理を理解できる

中項目 1-9. AIが活用される「結果の解釈」のプロセスを理解し、説明できる

小項目 1-9-1. AIの推論における基盤技術の概要を理解できる

小項目 1-9-1-1. 機械学習

小項目 1-9-1-2. 自然言語処理

小項目 1-9-2. 1-8-7-4と関連して、AIが学習する代表的な情報やデータベースについて説明できる

中項目 1-10. AIの特性を人間と対比して理解し説明できる。

中項目 1-11. AIと人間の解釈を適切に組み合わせる事ができる。

中項目 1-12. AIには見逃しがあり得る事を理解できる。

小項目 1-12-1. AIが見逃しがちな情報属性について理解し説明できる。

小項目1-12-1-1.機械学習におけるパスウェイターゲットでないaction

小項目1-12-1-2.自然言語処理に起きる複雑な構文構造をもつテキスト

中項目 1-13. 学習により、AIの出力内容や推論精度が変わり得る事を理解する。

中項目 1-14. AIの推論内容に関して人間も結果を確認する必要性を理解し、

実践できる。

中項目 1-15. 1-1.と関連して、正常対照の解析に伴い、偶発的所見として生殖細胞系列変異が認められる場合がある事をその対応と共に理解し実践できる。

3. 横山班 AIを活用したがんゲノム医療の専門家育成カリキュラム案（詳細版）

人工知能(AI)を活用したシーケンス解釈

ねらい：人工知能の判定結果について妥当性を検討でき、人間の解釈を適切に組み合わせる事ができる。

学修目標：

大項目 1. AIが考慮しない因子、プロセスを理解し、説明、実践できる

中項目 1-1. 遺伝医療に関する適切な知識を持ち、研究や検査の適切な説明による適切な同意取得ができる

小項目 1-1-1. ヒトゲノム、遺伝子の構造と機能

小項目 1-1-1-1. 5'非翻訳領域(5'UTR)

小項目 1-1-1-2. 3'非翻訳領域(3'UTR)

小項目 1-1-1-3. センス鎖とアンチセンス鎖

小項目 1-1-1-4. 遺伝子名

小項目 1-1-1-4-1. Human Genome Organisation, HUGO と HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)

小項目 1-1-1-5. 遺伝子の発現

小項目 1-1-1-5-1.転写

小項目 1-1-1-5-1-1. 非転写鎖/転写鎖

小項目 1-1-1-5-2.プロモーター

小項目 1-1-1-5-3.調節因子

小項目 1-1-1-5-4.転写因子

小項目 1-1-1-5-5.RNAプロセッシングとスプライシング

小項目 1-1-1-5-6.選択的スプライシング

小項目 1-1-1-5-6-1.Canonical transcriptについて

小項目 1-1-1-5-7.mRNA安定性

小項目 1-1-1-5-8.翻訳

小項目 1-1-1-5-8-1.遺伝コード、コドン表、蛋白の略号

小項目 1-1-1-5-8-2.タンパク質の翻訳後プロセッシング

小項目 1-1-1-5-8-3.タンパク質の分解

小項目 1-1-1-5-9.遺伝子発現調節に関わるエピジェネティック修飾変化

小項目 1-1-1-5-9-1.DNA塩基のメチル化による遺伝子発現の変化

小項目 1-1-1-5-9-1-1CpGアイランド

小項目 1-1-1-5-10.ヒストンの化学修飾による遺伝子発現の変化

小項目 1-1-1-5-10-1.ヒストン修飾とその機能：ヒストン暗号仮説

小項目 1-1-1-5-10-2.ヌクレオソームとヒストンタンパク質(H2A、H2B、
H3、H4)

小項目 1-1-1-5-10-3.ヒストンアセチル化酵素 (histone acetyl transferase:
HAT)

小項目 1-1-1-5-10-4.ヒストン脱アセチル化酵素 (histonedecetylase:
HDAC)

小項目 1-1-1-5-10-5.ヒストンメチル化酵素 (histonemethyltransferase:
HMT)

小項目 1-1-2. 遺伝子異常と疾患

小項目 1-1-2-1.単一遺伝子疾患と多因子疾患の違い

小項目 1-1-2-2.代表的な遺伝性疾患の分類と頻度

小項目 1-1-2-3. 単一遺伝子疾患

小項目 1-1-2-3-1.メンデル遺伝学

小項目 1-1-2-3-2.遺伝型

小項目 1-1-2-3-3.表現型

小項目 1-1-2-3-4.ホモ接合体

小項目 1-1-2-3-5.ヘテロ接合体

小項目 1-1-2-3-6.優性と劣性

小項目 1-1-2-3-7.保因者

小項目 1-1-2-3-8.常染色体優性遺伝病

小項目 1-1-2-3-8-1.浸透率

小項目 1-1-2-3-8-2.不完全浸透

小項目 1-1-2-3-8-3.新生突然変異

小項目 1-1-2-3-9.常染色体劣性遺伝病

小項目 1-1-2-3-10.X連鎖劣性遺伝病

小項目 1-1-2-3-11.新生突然変異

小項目 1-1-3. 集団遺伝学

小項目 1-1-3-1.遺伝的変異

小項目 1-1-3-2.単一塩基置換

小項目 1-1-3-3.欠失

小項目 1-1-3-4.挿入

小項目 1-1-3-5.遺伝子重複

小項目 1-1-3-6.遺伝子融合

小項目 1-1-3-7.遺伝的多型

小項目 1-1-3-7-1.マイナーアレルとメジャーアレル

小項目 1-1-3-7-2.SNP(一塩基多型)

小項目 1-1-3-7-3.コピー数多型(CNV)

小項目 1-1-3-7-4.ミニサテライト多型・マイクロサテライト多型 (STR)

小項目 1-1-3-7-5.ハーディワインベルグの法則

小項目 1-1-3-7-6.生物の進化

小項目 1-1-3-7-6-1.突然変異

小項目 1-1-3-7-6-2.分子時計と近縁性推定

小項目 1-1-3-7-6-3.遺伝的距離

小項目 1-1-3-7-7.薬剤反応性

小項目 1-1-3-8.薬剤反応性

小項目 1-1-3-9.変異や多型の記載法

小項目 1-1-3-9-1. Human Genome Variation Society, HGVS

小項目 1-1-3-9-2. その他

小項目 1-1-2. 遺伝子検査とその目的、診断

小項目 1-1-3. 家系図作成と遺伝カウンセリング

小項目 1-1-4. チーム医療

小項目 1-1-5. 遺伝子治療

小項目 1-1-6. 倫理

小項目 1-1-6-1. 遺伝倫理

小項目 1-1-6-2. 遺伝情報管理、個人情報の匿名化

**中項目 1-2. 患者情報(病歴、治療歴、家族歴、患者背景)の適切な収集と解釈
ができる**

小項目 1-2-1. 病歴

小項目 1-2-2. 治療歴

小項目 1-2-3. 家族歴と家系図作成

小項目 1-2-4. 染色体検査など核型分析結果

小項目 1-2-4-1. 染色体検査の基礎知識と分染法の原理

小項目 1-2-4-2. 染色体の基本的構造

小項目 1-2-4-3. 核型分析とその記載法(国際基準ISCN2016)

小項目 1-2-4-3-1. 構造異常

小項目 1-2-4-3-1-1. 転座

小項目 1-2-4-3-1-1. 欠失

小項目 1-2-4-3-1-1. 挿入

小項目 1-2-4-3-1-1. 重複

小項目 1-2-4-3-1-1. 逆位

小項目 1-2-4-3-2. 数的異常

小項目 1-2-4-3-2-1. トリソミー

小項目 1-2-4-3-2-1. モノソミー

小項目 1-2-4-3-2-1. ナリソミー

小項目 1-2-4-3-3. クローン性の判定

小項目 1-2-5. その他の検査法

中項目 1-3. 基本的な分子生物学的知識を理解して説明できる.

中項目 1-4. 基本的な分子生物学的操作を理解して実践できる.

小項目 1-4-1. マイクロピペットの扱い

小項目 1-4-2. 検体前処理 (溶血、細胞分離、凍結破碎、脱パラフィン処理、ホモジナイザーを用いたホモジナイズ)

小項目 1-4-3. 核酸抽出(DNA/RNA)

小項目 1-4-4. 核酸濃度測定 (分光光度計、蛍光濃度測定)

小項目 1-4-5. 微量サンプルの核酸の純度、濃度測定

小項目 1-4-5-1. Agilent社 2100 バイオアナライザ

小項目 1-4-5-2. Agilent社 TapeStation

小項目 1-4-6. 核酸精製 (カラム、エタノール置換、磁気ビーズ法)

小項目 1-4-7. PCR法などの遺伝子増幅法

小項目 1-4-7-1. 意義と原理

小項目 1-4-7-2. プライマー、プローブ合成及びPCR反応条件

小項目 1-4-7-3. PCR法

小項目 1-4-7-4. アガロースゲル電気泳動

小項目 1-4-7-5. RT-PCR法

小項目 1-4-7-6. リアルタイムPCR法

小項目 1-4-7-7. その他の遺伝子増幅技術(LAMP、TMA、デジタルPCR法等)

中項目 1-5. 従来の塩基検出技術を理解し、主な方法を実践できる

小項目 1-5-1. サンガーシーケンス法

小項目 1-5-2. その他の従来の検出法

中項目 1-6. 次世代シーケンス法技術を理解できる

小項目 1-6-1. 意義と塩基配列決定の原理

小項目 1-6-2. ショートリードシーケンサー

小項目 1-6-2-1. 可逆的ターミネーター色素標識ヌクレオチドを用いたSBS (Sequence-by-Synthesis) 法

小項目 1-6-2-2. 塩基取り込み時に水素イオンの放出を測定する手法

小項目 1-6-3. ロングリードシーケンサーなどその他の手法

中項目 1-7. ライブラリ調整の主な方法を実践できる

小項目 1-7-1. インプットDNAの定量と品質評価

小項目 1-7-2. DNAの断片化

小項目 1-7-3. DNAの末端修復と3'末端のアデニル化

小項目 1-7-4. インデックス(分子バーコード)アダプターとDNA断片のライゲ

ート

小項目 1-7-5.アダプター付きDNA断片の増幅

小項目 1-7-6.アダプター付きDNA断片の精製

小項目 1-7-7.アダプター付きDNA断片の定量と品質チェック

小項目 1-7-8.アダプター付きDNA断片のハイブリダイゼーション

小項目 1-7-9.ハイブリダイゼーションDNAのキャプチャーと磁気ビーズによるサイズ選択的精製

小項目 1-7-10.キャプチャー後ライブラリの増幅

小項目 1-7-11.ライブラリ精製

小項目 1-7-12.ライブラリの定量と品質チェック

小項目 1-7-13. シークエンス

中項目 1-8. 塩基配列データとその種類、Informatics原理を理解できる

小項目1-8-1. シークエンスデータ

小項目1-8-1-1.fastq (テキストデータ)

小項目1-8-1-2.fast.gz (圧縮)

小項目1-8-2. アラインメントデータ

小項目1-8-2-1.BAM (容量を減らす為にバイナリ変換された物)

小項目1-8-3.変異データ

小項目1-8-3-1.VCF

小項目1-8-4.その他の形式のデータ

小項目1-8-5.塩基配列決定精度

小項目1-8-6. 解析に必要なデータ量

小項目1-8-7. ヒト参照ゲノム配列

小項目1-8-7. 主な解析パイプラインと解析フロー

小項目1-8-7-1. アダプター情報の除去とクオリティコントロール

小項目1-8-7-2.配列アラインメント, マッピング

小項目1-8-7-3. Fischer検定による統計的仮説検定(変異コール)

小項目1-8-7-4. 遺伝子アノテーションや代表的なデータベース

小項目1-8-7-4-1. ゲノムデータベース

小項目1-8-7-4-1-1. UCSC Genome Browser

小項目1-8-7-4-1-2. その他

小項目1-8-7-4-2. SNP(一塩基多型)データベース

小項目1-8-7-4-2-1. Human Genetic Variation Database (HGVD)

小項目1-8-7-4-2-2. ToMMo

小項目1-8-7-4-2-3. dbSNP

小項目1-8-7-4-2-4. the 1000 Genomes Project

小項目1-8-7-4-2-5. gnomAD

小項目1-8-7-4-2-6. ExAC

小項目1-8-7-4-2-7. その他

小項目1-8-7-4-3. 癌の体細胞変異のデータベース

小項目1-8-7-4-3-1. COSMIC

小項目1-8-7-4-3-2. cBioportal

小項目1-8-7-4-3-3. ICGC

小項目1-8-7-4-4. 遺伝性疾患のデータベース

小項目1-8-7-4-4-1. OMIM

小項目1-8-7-4-4-2. その他

小項目1-8-7-4-5. 薬剤、添付文書データベース

小項目1-8-7-4-6. パスウェイデータベース

小項目1-8-7-4-6-1. KEGG

小項目1-8-7-4-7. タンパク質のドメインデータベース

小項目1-8-7-4-8. タンパク質の機能予測アルゴリズム

小項目1-8-7-4-9. 治験情報データベース

小項目1-8-7-4-9-1. 臨床研究実施計画・研究概要公開システム (jRCT)

小項目1-8-7-4-9-2. 大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMIN-CTR)

小項目1-8-7-4-9-3. JAPIC (Japic Clinical Trials Information/JapicCTI)

小項目1-8-7-4-9-4. clinicaltrials.gov

小項目1-8-7-4-10. FDA承認薬に対応する遺伝子変異データベースやナレッジ

ベース

小項目1-8-7-4-10-1. OncoKBとエビデンスレベル (Levels of Evidence)

小項目 1-8-7-4-10-2. PharmGKB

小項目1-8-7-4-10-3.CIViC

小項目1-8-7-4-11. その他のツールやデータベース、GWAS等

中項目 1-9. AIが活用される「結果の解釈」のプロセスを理解し、説明できる

小項目 1-9-1. AIの推論における基盤技術の概要を理解できる

小項目 1-9-1-1. 機械学習

小項目 1-9-1-2. 自然言語処理

小項目 1-7-1-3. その他のAIの基盤技術

小項目 1-9-2. 1-8-7-4と関連して、AIが学習する代表的な情報やデータベースについて説明できる

中項目 1-10. AIの特性を人間と対比して理解し説明できる。

中項目 1-11. AIと人間の解釈を適切に組み合わせる事ができる。

中項目 1-12. AIには見逃しがあり得る事を理解できる。

小項目 1-12-1. AIが見逃しがちな情報属性について理解し説明できる。

小項目1-12-1-1.機械学習におけるパスウェイターゲットでないaction

小項目1-12-1-2.自然言語処理に起きる複雑な構文構造をもつテキスト

小項目1-12-1-3. その他

中項目 1-13. 学習により、AIの出力内容や推論精度が変わり得る事を理解する。

**中項目 1-14. AIの推論内容に関して人間も結果を確認する必要性を理解し、
実践できる。**

中項目 1-15. 1-1.と関連して、正常対照の解析に伴い、偶発的所見として生殖細胞系列変異が認められる場合がある事をその対応と共に理解し実践できる。

4. 健康危険情報 特記事項なし

5. 研究発表

論文発表

1. Hijikata K, Yokoyama K (co-1st and co-corresponding author), Yokoyama N, Matsubara Y, Shimizu E, Nakashima M, Yamagishi M, Ota Y, Lim L, Yamaguchi R, Ito M, Tanaka Y, Denda T, Tani K, Yotsuyanagi H, Imoto S, Miyano S, Uchimaruk, Tojo A. Successful clinical sequencing by molecular tumor board in an elderly patient with refractory Sézary syndrome. JCO Precis Oncol 2020 in press.
2. 横山和明. 第 81 回日本血液学会学術集会 Presidential シンポジウム論文 血液がんのプレシジョン・メディシンにおける AI 活用の試み 臨床血液 2020 61(5):1-10. in press
3. Takeda R, Yokoyama K (corresponding author), Kobayashi S, Kawamata T, S Nakamura, Tomofusa F, Ito M, Yusa N, Shimizu E, Ohno N, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Uchimaruk, and Tojo A. An Unusually Short Latent Period of Therapy-Related Myeloid Neoplasm Harboring a Rare MLL-EP300 Rearrangement: Case Report and Literature Review Case Rep Hematol, 2019, 4532434 doi.org/10.1155/2019/4532434
4. Nakamura S, Yokoyama K (co-1st and co-corresponding author), Shimizu E, Yusa N, Kondoh K, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Isobe M, Konuma T, Kato S, Kasajima R, Wada Y, Inoue-Nagamura T, Yamaguchi R, Takahashi S, Imoto S, Miyano S, and Tojo A. Prognostic impact of circulating tumor DNA status post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS. Blood. 2019; 133(25):2682-2695

6. 学会発表

一般口頭発表

1. 横山和明, 血液疾患のプレシジョンメディシンにおける AI 活用の試み, 日本血液学会総会・Presidential Symposium, 東京国際 Forum, 2019/10/11
2. 横山和明, 腫瘍由来循環 DNA を用いた AML および MDS の移植後微小残存病変検出に関する後方視的解析, 神奈川移植 Forum, 中外製薬 神奈川支店, 2019/11/30,

3. 近藤 幹也, 横山 和明, 遊佐 希, 伊藤 美香, 清水 英悟, 中村 聡介, 小川 弥穂, 武井 智美, 小林 麻子, 笠島 理加, 和田 結花, 山口 類, 井元 清哉, 長村 登紀子, 内丸 薫, 宮野 悟, 東條 有伸 治療関連骨髄系腫瘍 15 例のゲノム解析と液体生検によるファウンダークロンの後方視的追跡 第 81 回日本血液学会学術集会 東京国際 Forum 2019/10/13
4. 小川 弥穂, 横山 和明, 塚田 信弘, 余語 孝夫 3, 近藤 幹也, 武井 智美, 中村 聡介, 伊藤 美香, 小林 麻子, 遊佐 希, 山本 菜子, 笠島 理加, 清水 英悟, 山口 類, 井元 清哉, 宮野 悟, 東條 有伸 臨床シーケンスにて確定診断に至った慢性好中球性白血病の 2 例 第 81 回日本血液学会学術集会 東京国際 Forum 2019/10/13

ポスター発表

1. Kazuaki Yokoyama, Nozomi Yusa, Mika Ito, Miho Ogawa, Kanya Kondoh, Eigo Shimizu, Seiya Imoto, Arinobu Tojo, Satoshi Takahashi "Cell free-DNA based detection of minimal residual disease post allogenic-stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes" 7th US-Japan Workshop on Biomarkers for Cancer Early Detection (AMED-NCI) 東京大学 伊藤謝恩ホール 2020/1/27
2. 近藤幹也 治療関連骨髄系腫瘍 15 例のゲノム解析と液体生検によるファウンダークロンの後方視的追跡 第 2 回 COI 学会 JST 2019/9/20
3. "Tomomi Takei, Kazuaki Yokoyama, Sousuke Nakamura, Miho Ogawa, Kanya Kondoh, Eigo Shimizu, Rika Kasajima, Rui Yamaguchi, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Arinobu Tojo" "The utility of exome sequence of circulating tumor DNA in drug-resistant and/or advanced phase chronic myeloid leukemia" The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 京都国際会館 2019/9/28

7. その他の発表

特記事項なし

8. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

別添5

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

特記事項なし

雑誌

邦文総説:

井元 清哉: 人工知能を用いた臨床ゲノム解析 実験医学 37(16)2678-2683.
2019

湯地 晃一郎 最近の薬物開発の動向 (特集 診療に活かす薬理・ブラッシュアップ) -- (内科診療のための臨床薬理学) 診断と治療 = Diagnosis and treatment 107(2), 136-140, 2019

古川洋一 ら編 臨床応用に向けた疾患シーケンス解析遺伝子医学 M00K34 号
メディカル ドゥ社 2019