

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業）

新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 夏目 やよい

令和5年（2023）年 5月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発	夏目 やよい	3
II. 分担研究報告		
1. 「新薬創出を加速する症例データベースの構築」に関する研究	小倉 高志	12
2. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究	高村 大也	15
3. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発	西村 紳一郎	17
4. 肺がん統合データベース構築及びAI技術を用いたオミックス解析	浜本 隆二	21
5. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究	奥野 恭史	27
6. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発	黒橋 禎夫	37
7. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究	荒牧 英治	41
8. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発	荒瀬 由紀	44
9. 「医療テキストのための表現計算モデルの構築」に関する研究	戸次 大介	47
10. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発	山西 芳裕	49
11. ツール物質効率的探索のためのアルゴリズムの開発と実装	田部井 靖生	53
12. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究	加藤 明良	55
13. 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究	佐藤 匠徳	65
14. 層別化AIによる解析及び解釈の精度向上のための研究	熊ノ郷 淳	67

厚生労働科学研究費補助金
（政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業））
総括研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
 研究代表者名 : 夏目やよい

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 AI健康・医薬研究センター
 バイオインフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー

研究要旨

本事業では、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、動物からではなくヒトの情報から創薬ターゲット分子を探索する AI の開発実装を目的とする。

令和3年度は、肺がん手術検体及びバイオプシー検体のオミックス解析を行うとともに、神奈川県立循環器呼吸器疾患センターで IPF を含む間質性肺炎患者の臨床情報（オミックスデータ及びそれと紐づけられた診療情報）を引き続き収集した。これまでに本事業で開発された患者層別化 AI を用い、大阪大学で収集された臨床情報の解析を行うことで IPF の特徴に該当する診療情報の項目に紐づけられる血中タンパク質をデータ駆動的に複数個見出したが、これらのタンパク質の上流因子を阻害することにより EMT（上皮間葉転換）が抑制されることを確認した。さらに、本事業の成果であるデータベースや AI を広く共有するための基盤であるオープンプラットフォームに新たに 9 つの AI ガジェットと大阪大学コホートデータ（匿名加工済み診療情報、プロテオームデータ）を搭載した。

A. 研究目的

医薬品開発において、近年国内外を問わず創薬ターゲットの枯渇が問題となっている。現在残されているのは高難易度の創薬ターゲットのみであるがために、新薬の研究開発には多額の費用が必要となっており、これが高薬価、ひいては医療費の高騰の要因となっている。

更に、臨床試験段階で期待していた薬効が得られず開発が中断する例が増えていることも問題点として挙げられる。特に医薬品開発の 70~80%が Phase2 で中止となっており、この約 60%が、薬効が得られなかったことが原因との報告がある。つまり、「動物では効くが、ヒトでは効かなかった」という事案が多発している。これは現在の創薬研究開発スキームの限界であると考えられる。

このような現状を打開する解決策として、人工知能 (AI; Artificial intelligence) が注目されている。AI のパフォーマンスと可能性に創薬・医療・ヘルスケア分野が大きな期待を寄せており、今後国際競争が激化することが必至である。

これらの現状を背景に、本事業では、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、動物からではなくヒトの情報から創薬ターゲット分子を探索する AI の開発実装を目的とする。つまり、臨床情報 (=電子カルテを始めとする診療情報+オミックスデータ) を収集・利用して創薬ターゲットを探索する AI 手法の開発をおこなう。本事業では、対象疾患として難病指定の IPF (特発性肺線維症) を含む間質性肺炎及び部位別がん死亡者数 1 位である肺がんを選択し、これらの臨床情報収集とそれを支援する基盤構築、異種かつ大量のデータを統合して創薬ターゲット候補となる生体分子群を自動的に抽出する AI 手法の開発を行う。また、本事業で作成される IPF/肺がんの疾患統合データベース、機能分子を特定するための AI 及び知識ベース等を多くの研究者等に利用してもらうための環境 (オープンプラットフォーム) の構築を目指す。

B. 研究方法

1. 臨床情報の収集と機械可読表現の開発 : 肺がん手術検体及びバイオプシー検体のオミックス解析を行うとともに、大阪大学医学部呼吸器・免疫内科バイオバンク、大阪大学医学部附属病院医療情報部大阪大学病院バイオバンク及び神奈川県立循環器呼吸器疾患センターで IPF を含む間質性肺炎患者の臨床情報を収集した。

肺がん手術検体・バイオプシー検体のマルチオミックスデータ収集

国立がん研究センターにおいて収集された肺がん手術検体及びバイオプシー検体 (検体採取・処理・保存は国立がん研究センターにおけるプロトコルに則って行われた) を用いて、下記のオミックスデータを収集した。オミックスデータ取得はタカラバイオ株式会社への外部委託により実施した。

- ・ 全ゲノム解析
- ・ 全エクソーム解析
- ・ DNA メチル化解析
- ・ ヒストン修飾 (ChIP-seq) 解析
- ・ トランスクリプトーム (RNA-seq)

大阪大学コホートにおける臨床情報収集

令和元年度までに大阪大学医学部呼吸器・免疫内科のバイオバンクより、同意取得済みの IPF を含む間質性肺炎患者及び器質的な呼吸器疾患を有しないと診断された方々の血清と、血清にひもつく診療情報（診察記録、CT 画像及びその読影所見、血液検査値、患者基本情報及び初診時間診票）を大阪大学病院医療情報部より収集している。当該年度は、COVID-19 の影響により入手が遅れていた呼吸機能検査値及びフローボリュームカーブと MDD 結果を同様に匿名化 ID が付与された形で入手した。

神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートにおける臨床情報収集

神奈川県立循環器呼吸器疾患センターにおいても、下記の臨床情報（診療情報＋オミックスデータ又は肺組織や血液）を収集した。診療情報及び血液は同意を得られた対象疾患患者全員より取得し、採血のタイミングから最も近い診療記録と紐づけた。肺組織は、診断の上でクライオバイオプシーが必要と判断された場合及び外科手術検体が得られた場合においてのみ収集した。クライオバイオプシーを収集する場合、1 患者より数カ所からクライオバイオプシーの採取を行い、縦に半割して一方を病理診断、もう一方をオミックスデータ取得に用いた。採取した肺組織及び血液は、下記のプロトコルで処理・保存し、1 ヶ月に 1 回当所に輸送（三井倉庫ホールディングス株式会社に委託）し、オミックスデータ取得はタカラバイオ株式会社に委託した。

収集した診療情報

- ・ 診察記録 (97 項目)
- ・ 所見
 - 超音波 (5 項目)
 - 気管支鏡 (19 項目)
 - 外科生検 (16 項目)
 - CT 画像検査 (19 項目)
- ・ 検査
 - 血液＋尿 (103 項目)
 - 生理機能 (35 項目)
 - CT 画像
 - 肺組織
- ・ クライオバイオプシー：採取後チューブに回収し、速やかに -80°C で保存した。
- ・ 外科手術検体 (VATS)：採取後チューブに回収し、速やかに -80°C で保存した。
- ・ 上記と紐づけられた病理所見
- ・ 上記と紐づけられた病理画像からの特徴量
- ・ 血液
 - 血清 (プロテオーム解析用)：採血後、室温で静かに 5 回転倒混和し、室温で 30 分間静置した後にスイング式ローターを用いて、室温、 $1,300\times g$ で 10 分遠心した。上清をチューブに $250\mu\text{L}$ ずつ分注して速やかに -80°C で保存した。
 - 血漿 (miRNA トランスクリプトーム解析用)：採血後、室温で静かに 10 回転倒混和し、スイング式ローターを用いて、室温、 $1,300\times g$ で 10 分遠心した。上清をチューブに $250\mu\text{L}$ ずつ分注して速やかに -80°C で保存した。
 - 末梢血単核細胞 (PBMC、全ゲノム解析用)：採血後、室温で静かに 5 回転倒混和し、スイング式ローターを用いて室温、 $1,600\times g$ で 20 分遠心した。まとめて採血する場合、最初の検体から最後の検体の時間が 1 時間以内になるようにした。遠心後、ゲルバリアの上にある細胞層を乱さないようにして血漿層を約半分吸引し、パスツールピペットを用いて、細胞層全量をチューブに回収して速やかに -80°C で保存した。

肺組織からの核酸 (DNA・RNA) 同時抽出

肺組織サンプル (56 症例、80 検体) について、DNA・RNA 同時抽出キット (NucleoSpin RNA、NucleoSpin RNA/DNA Buffer Set) を用いて核酸抽出を行った。抽出された核酸はバイオアナライザーを用いて RNA 分画における DNA 混入の有無を確認し、RNA 分画は NucleoSpin RNA/DNA Buffer Set のマニュアル通りに DNase 処理を行なった。

肺組織からのマルチオミクスデータ収集

i. 全ゲノム解析 (depth 30)

(1) TruSeq DNA ライブラリの作成

アコースティックソルビライザー Covaris (コバリス社) を用いて物理的に数百 bp に断片化した DNA の両末端を平滑化とリン酸化処理をした後、3'-dA 突出末端処理を行い、Index 付きアダプターを連結した。その後、アガロースゲル電気泳動によりアダプターを連結した DNA をサイズ選別し、それをを鋳型とし、PCR による増幅を行い、シーケンスライブラリとした。ライブラリの品質は Agilent2100 BioAnalyzer を用いて測定した。

(2) シーケンス解析

Illumina 社の NovaSeq6000 を用いて 150base 長ペアエンドシーケンスを行い、シーケンサー付属ソフト (NovaSeq Control Software v1.6.、Real Time Analysis (RTA) v3.4.、bcl2fastq2 v2.20) を用いて塩基配列 (リード配列) を得た。タグ配列に基づき塩基配列 (リード配列) を検体ごとに分類して fastq ファイルを取得した。

ii. DNA メチル化解析

Illumina 社の Infinium MethylationEPIC BeadChip を用いて、Infinium HD Methylation Protocol Guide, Manual Protocol (15019519 v01) に従い、ゲノム DNA を用いてメチル化解析を実施した。

(1) Bisulfite 処理

ゲノム DNA (250ng) を EZ DNA Methylation Kit (ZYMO RESEARCH 社) を用いて Bisulfite 変換し、精製、回収を行った。

(2) 全ゲノム増幅、断片化、及び精製

Bisulfite 処理した DNA はアルカリ処理後に酵素による全ゲノム増幅を行なった。その後、酵素による断片化、イソプロパノール沈殿による精製の後、バッファーに再懸濁した。これを熱変性させ、Infinium MethylationEPIC BeadChip にアプライして、48°C で約 23 時間ハイブリダイゼーションを行なった。

(3) 一塩基伸長反応とスキャニング

ハイブリダイゼーション後、BeadChip をバッファーで洗浄し、一塩基伸長反応によってプローブ末端に一塩基の標識ヌクレオチドを導入、ハイブリダイズした DNA を変性・除去し、取り込ませた標識ヌクレオチドに対する蛍光色素標識抗体染色を行い、蛍光イメージを取得した。

(4) データ解析

取得した蛍光イメージデータを GenomeStudio/Methylation Module を用いて、Background Subtraction 及び Normalization を実施して解析を行なった。

iii. トランスクリプトーム (RNA-seq)

(1) TruSeq Stranded mRNA ライブラリの作製

検体より PolyA+RNA を単離し、断片化により得られる RNA を鋳型とした逆転写反応により一本鎖 cDNA を合成した。これを鋳型として、dUTP を取り込ませた二本鎖 cDNA を合成した。得られた二本鎖 cDNA の両末端を平滑化・リン酸化処理した後、3'-dA 突出処理を行い、Index 付きアダプターを連結した。アダプターを連結した二本鎖 cDNA を鋳型とし、dUTP を持つ鎖を選択的に増幅しないポリメラーゼにより PCR 増幅を行い、シーケンスライブラリとした。ライブラリの品質は Agilent2100 BioAnalyzer を用いて測定した。

(2) シーケンス解析

Illumina 社の NovaSeq6000 を用いて 150base 長ペアエンドシーケンスを行い、シーケンサー付属ソフト

(NovaSeq Control Software v1.6.、Real Time Analysis (RTA) v3.4.、bcl2fastq2 v2.20) を用いて塩基配列 (リード配列) を得た。タグ配列に基づき塩基配列 (リード配列) を検体ごとに分類して fastq ファイルを取得した。

血液からのマルチオミックスデータ収集

i. 全ゲノム解析 (depth 30)

肺組織を取得していない症例においては、PBMC (末梢血単核細胞) を用いた全ゲノム解析を実施した。プロトコルは、「肺組織からのマルチオミックスデータ収集 1. 全ゲノム解析」と同一である。

ii. トランスクリプトーム (miRNA-seq)

miRNA トランスクリプトーム解析には血漿を用いた。RNA 抽出は QIAGEN miRNeasy micro kit を用いた。各サンプルに QIAzol 700 μ l を添加して RNA 抽出後、14 μ l の nuclease free water で溶出した。ライブラリ調製キットは QIAseq miRNA Library Kit を使用し、input 量は 5 μ l とした。こうして調製したライブラリの quality check はバイオアナライザーと qPCR (2nM サンプルを使用) にておこなった。miRNA-seq は Nextseq 75bp シングルエンドで行い、1 サンプルあたり 2000 万リード以上取得することとした。RNA 抽出から miRNA-seq までの一連の作業は株式会社 DNA チップ研究所に委託した。

iii. プロテオーム解析 (DIA)

血清 200 μ l から MagCapture isolation kit (Fujifilm Wako) を用いて細胞外小胞を精製した。細胞外小胞中のタンパク質をトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィンによる還元・ヨードアセトアミドによるアルキル化を行い、トリプシン消化、脱塩を行った。前処理したサンプルを Data independent acquisition (DIA) 法を用いた LC-MS/MS 解析を実施した。データ解析は、DIA 解析ソフト Spectranout を用いて実施し、欠損値には run-wise imputation を行った。Quality control として、15 検体毎に市販血清 1 検体を加えて、サンプル調製からデータ解析までの品質保証を行った。また質量分析の Quality control として HeLa 細胞消化物の DIA 解析を実施した。

2. 統合データ解析の手法開発とそれを用いた新規創薬ターゲット候補の同定：神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて収集を進めているマルチオミックスデータの解析に対応するため、本事業において理研 AIP との共同研究により開発された患者層別化 AI の改良を実施した。一部作業については政策基礎研究所への委託により実施した。

3. オープンプラットフォームの構築：

本事業で作成される IPF/肺がんの疾患統合データベース、機能分子を特定するための AI 及び知識ベース等を多くの研究者等に利用してもらうための環境 (オープンプラットフォーム、以後 OPF) の構築と運営開始準備を進めている。OPF を介した公開を予定している診療情報の個人特定リスクを評価し、匿名加工情報を作成した。更に、本事業において開発された AI のうち 9 つについてガジェット化 (OPF 上で実行できるようにデプロイ) した。

診療情報の個人特定リスク評価及び匿名加工情報の作成

OPF の構築及び運用にあたり、患者の診療情報など要配慮個人情報を取り扱う上でのリスク評価並びに匿名加工の必要性の評価、また匿名加工情報の作成が求められる。そのため、当該年度は令和 2 年度に実施した診療情報の個人特定リスク評価結果と匿名加工条件を基に匿名加工情報の作成を行なった。

AI ガジェットの作成

OPF システム基盤の開発を行なった特定非営利活動法人 システム・バイオロジー研究機構 (SBI) への委託により、本事業成果の AI から下記の 9 つを選択して AI ガジェットの作成を行なった。

JaMIE: A Japanese Medical Information Extraction System (研究分担者 黒橋禎夫)

kGCN: A graph-based deep learning framework for life science (研究分担者 奥野恭史)

Modified Diet Networks (研究分担者 浜本隆二)

Molenc: A molecular encoder using counted-unfolded fingerprints (研究分担者 山西芳裕)

Multiomics Analyzer (研究分担者 浜本隆二)

SFMEDM: space-efficient feature maps for string alignment kernels (研究分担者 田部井靖生)

Vanishing Rabking Kernels: A single-parameter ranking method with an applicability domain

(研究分担者 山西芳裕)

NamedEntityRecognizer (研究分担者 高村大也)

EntityLinker (研究分担者 高村大也)

4. 層別化 AI による解析及び解釈の精度向上: これまでに見出された IPF の特徴と紐づけられるタンパク質について、ネットワーク解析による関連パスウェイや上流因子の探索、EMT への影響、メタボローム解析による前述パスウェイの活性化の確認を実施した。

バイオインフォマティクス解析による出力結果解釈

上記解析によって見出されたタンパク質に関して、TargetMine や IPA (Ingenuity Pathway Analysis, QIAGEN 社) を用いた既存知識との照合による分析を行い、関与が疑われるパスウェイの推定や肺線維化に寄与する因子の絞り込みを行なった。

EMT 試験系の樹立

線維化の発症と進行には肺上皮細胞が上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition ; EMT) により筋線維芽細胞に分化することが重要であることが広く示唆されている。そのため、解析により見出した分子の EMT への関与を評価する目的で、これらの分子の発現が報告されており、また TGF- β 添加により EMT が誘導されると報告されているヒト気道上皮細胞 BEAS-2B を用いて EMT 評価試験系の樹立に着手した。

EMT は、上皮性マーカーである E-cadherin の発現抑制と、間葉系マーカーである Fibronectin、 α -SMA 及び Snail の発現増強を指標として評価することとした。ATCC より購入した BEAS-2B 細胞を $1\sim 7.5\times 10^4$ cells/mL (培地 ; Bronchial epithelial cell basal medium、Lonza 株式会社) で 96 well プレートへ播種し、24 時間後に TGF- β (Proteintech) を終濃度 2.5、5、10、15 及び 20 ng/mL となるように添加した。TGF- β 添加 48 時間後に、SuperPrep® II Cell Lysis & RT Kit for qPCR (東洋紡株式会社) を用いて細胞溶解及び RT を行い、上述の EMT マーカー遺伝子群の発現量を qPCR により測定した。qPCR には、THUNDERBIRD Probe qPCR Mix (東洋紡株式会社) を用い、各マーカープローブには TaqMan Probe (サーモフィッシュサイエンティフィック株式会社) を用いた。本試験系の樹立は株式会社ケーエーシー (京都) に委託して実施した。

血清中代謝物の網羅的測定 (メタボローム)

大阪大学より入手した血清のうち、IPF 確定診断 10 例及び健常者 10 例について、キャピラリー電気泳動・フーリエ変換型質量分析計 (CE-FTMS) を用いて、糖リン酸、有機酸、アミノ酸、アミン等のイオン性代謝物質を網羅的に測定した。また液体クロマトグラフィー・飛行時間型質量分析計 (LC-TOFMS) を用いて遊離脂肪酸、アシルカルニチン、胆汁酸、ポリフェノール類等の中性代謝物を網羅的に測定した。なお、分析対象物質の物性に応じて、ポジティブモードとネガティブモードの 2 つのメソッドにて実施した。測定データは、検出ピークを標準データベース (約 1300 物質) と照合することにより帰属するとともに、糖代謝、アミノ酸代謝に関わる 110 物質に関しては濃度定量を行った。本測定は、ヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社 (山形) に委託して実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所ならびに分担研究機関において倫理審査、承認を得た後、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針及び、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って遂行した。

C. 研究結果

1. 臨床情報の収集と機械可読表現の開発 :

肺がん手術検体及びバイオプシー検体のオミックス解析の研究結果全般の詳細については、研究分担者 (浜本隆二) による報告書を参照されたい。

大阪大学医学部呼吸器・免疫内科のバイオバンク及び大阪大学医学部附属病院医療情報部より、IPF を含む間質性肺炎及び器質的な呼吸器疾患がないと診断された健常者について、令和 3 年度は呼吸機能検査値及びフローボリュームカーブと MDD 結果を同様に匿名化 ID が付与された形で入手した。MDD 結果を用いた解析は現在進行中である。

肺組織 129 症例を対象に下記のマルチオミックスデータを取得した。

- ・ 全ゲノム解析 (depth 30)
- ・ DNA メチル化解析
- ・ トランスクリプトーム (RNA-seq)

PBMC 526 症例を対象に下記のマルチオミックスデータを取得した。

- ・ 全ゲノム解析 (depth 30)

血漿 449 症例を対象に下記のマルチオミックスデータを取得した。

- ・ トランスクリプトーム (miRNA-seq)

血清 909 症例を対象に下記のマルチオミックスデータを取得した。

- ・ プロテオーム (DIA)

神奈川県循環器呼吸器病センターの臨床情報収集全般の詳細については、研究分担者（小倉高志）による報告書を参照されたい。

2. 統合データ解析の手法開発とそれを用いた新規創薬ターゲット候補の同定：

本事業において開発した患者層別化 AI (subset binding) において、メモリ負荷が大きいことが課題の一つであった。そのため、主にメモリ負荷の低減と解析対象データの探索範囲の絞り込みにより、これまでよりも高次元のデータに対して適用することが可能となった。

3. オープンプラットフォームの構築：

診療情報の個人特定リスク評価及び匿名加工情報の作成

当該年度は、大阪大学コホート診療情報の匿名加工情報の作成を完了した。また、オミックスデータや CT 画像、医療テキストについて個人特定リスクの評価と（必要に応じて）匿名加工情報作成の条件検討を完了した。

AI ガジェットの実装

大阪大学コホートデータ（匿名加工済み診療情報、プロテオームデータ）の OPF 搭載を完了した。9 つの AI についてガジェット実装及び OPF 搭載を完了した。

システムの維持・管理体制の整備

バックアップシステム及びデータベースの高速化システムを導入するとともに、オープンプラットフォームの基幹技術の導入元である企業からのサポート体制を整備した。

4. 層別化 AI による解析及び解釈の精度向上：

令和 2 年度に実施した大阪大学コホートの臨床情報を患者層別化 AI の入力データとして用いた解析の結果、患者基本情報を含む診療情報・胸部 CT 画像の読影所見・血液検査で IPF 患者に認められる特徴と紐づけられるタンパク質（以降、IPF 関連タンパク質と表記）を複数個見出すことに成功した。ネットワーク解析により、IPF 関連タンパク質において共通してつながるパスウェイの存在を明らかにし、IPF 患者の血液を用いたメタボローム解析によりこのパスウェイの活性化が起きているか確認を進めている。また、IPF 関連タンパク質の上流因子を見出し、これを阻害する薬剤を炙り出した。昨年度において IPF 関連タンパク質の多くが肺線維化部位において発現が亢進していることを確認していることから、この上流因子を阻害することにより IPF の治療あるいは進行を食い止めることが可能となることが示唆される。そのため、この上流因子の阻害が肺線維化において重要な役割を担うとされている EMT（上皮間葉転換）に対してどのように働くかを確認した。ヒト肺胞基底上皮腺癌由来 A549 細胞及びヒト気道上皮細胞 BEADS2B を用いた in vitro EMT 試験系において、前述の薬剤が濃度依存的に EMT を抑制することを見出した。

D. 考察

当該年度の成果は、分担研究者との共同研究に関連するものを除くと大きく分けて 3 つである。すなわち、①大阪大学コホートの臨床情報解析による IPF 創薬標的候補の提示、②神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートの臨床情報収集継続による疾患 DB 拡充、③OPF 構築と運用準備である。

①では、AIによってデータ駆動的に提示された創薬標的の阻害が実際に EMT を抑制することを確認しており、臨床情報を用いた解析ワークフローの有効性を更に強固に示すことができたと言える。また、②では世界でも稀な IPF マルチオミクスデータベースの構築に向けて着実に症例数を追加しており、次年度には本データの解析による創薬標的探索や発症メカニズム推定が本格化する見込みである。

③ではシステム基盤に大阪大学コホートデータと合計 10 つの AI ガジェットを搭載し、運用開始に向けた手続きが済み次第国内運用を開始する見込みである。

E. 結論

OPF 国内運用開始時期が数ヶ月後ろ倒しになっているものの、当該年度研究計画の達成状況は概ね良好である。AIによって提示された創薬標的候補が有望であることを支持する結果を得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yayoi Natsume-Kitatani, Mari N Itoh, Yoshito Takeda et al. Data-driven patient stratification and drug target discovery by using medical information and serum proteome data of idiopathic pulmonary fibrosis patients, 29 March 2022, PREPRINT (Version 2) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-405195/v3]
- 2) Hosomi, K., Saito, M., Park, J., Murakami, H., Shibata, N., Ando, M., Nagatake, T., Konishi, K., Ohno, H., Tanisawa, K., Mohsen, A., Chen, Y.A., Kawashima, H., Natsume-Kitatani, Y., Oka, Y., Shimizu, H., Furuta, M., Tojima, Y., Sawane, K., Saika, A., Yonejima, Y., Takeyama, H., Matsutani, A., Mizuguchi, K., Miyachi, M., & Kunisawa, J. (2022). Unique metabolic profiles of *Blautia wexlerae* achieve beneficial effects for the control of obesity and type 2 diabetes. (preprint)
- 3) Hioki K., Hayashi T., Natsume-Kitatani Y., Kobiyama K., Temizoz B., Negishi H., Kawakami H., Fuchino H., Kuroda E., Coban C., Kawahara N, m Ishii H. J., Machine-learning-assisted screening of herbal medicine extracts as vaccine adjuvants, *Frontiers in Immunology*, 13 (2023)
- 4) 佐藤壮, 疋田正喜, 本田晴香, 杉山大介, 中山哲夫, 村上正晃, 内田萌菜, 北條慎太郎, 田中くみ子, 青枝大貴, 熊谷雄太郎, 竹内直志, 大野博司, 河本宏, 永野誠治, 案浦健, 荒木球沙, 久枝一, 高田光輔, 渡辺登喜子, 日比谷健司, 藤田次郎, 森田公一, 柴田岳彦, 村上耕介, 宮澤正顕, 四柳宏, 小原恭子, 小原道法, 渡邊真弥, 氣賀恒太郎, 崔 龍洙, 浜口毅, 山田正仁, 反町典子, 小原乃也, 廣田圭司, 岩淵禎弘, 橋本真一, 伊藤眞里, 武田吉人, 大木伸司, 山村隆, 藤井貴之, 西英一郎, 森本真司, 奥村龍, 竹田潔, 大島茂, 薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき 最新の免疫学とその応用技術, 技術情報協会, ISBN 978-4-86104-856-2, 2021. 8. 30
- 5) 夏目やよい, 新薬創出を加速する人工知能の開発 ~データ駆動型創薬ターゲット探索プラットフォームの構築~, 医学情報誌「あいみつく」第 42 巻 3 号, 2021. 9. 3
- 6) 鎮西清行, 大竹正規, 今関剛, 加藤健太郎, 中川肇, 山本真由美, 牧野奈緒, 貝田章太郎, 上島努, 鎌田英世, 矢島弘士, 阪本剛, 三澤将史, 杉山崇, 森公彦, 牛久保智宏, 長谷公隆, 医療機器・ヘルスケアにおける ICT 技術開発と規制対応, 株式会社情報機構, ISBN 978-4-86502-218-6, 2021. 9. 27
- 7) 夏目やよい, 機械学習によって加速される次世代アジュバント開発, 週刊医学のあゆみ, 第 279 巻 10 号 PP961-964, 2021. 12. 4
- 8) 藤本明洋, 宇津野泰弘, 松本直通, 新井田要, 剛澄仁, 浦大樹, 青木弘太郎, 横井毅, 梅原崇史, 新城恵子, 近藤豊, 大庭成喜, 間野達雄, 岩田淳, 山下暁朗, 今井大達, 田口善弘, 廣明秀一, 近藤格, 松尾光一, 熊代宗弘, 山本英樹, 林宣宏, 郷康広, 栗本一基, 鈴木勉, 高野淳, 伊賀淳一, 一石英一郎, 大澤毅, 松崎芙美子, 久保田浩行, 茅野光範, 西海信, 三輪洋人, 村田唯, 岩本和也, 柴田龍弘, 中村慎吾, 橋本真一, 岩淵禎弘, 岩田岳, 小巻翔平, 清水厚志, 藤田直也, 中井謙太, 伊藤眞里, 笹栗弘貴, 船山学, 松村剛, 成瀬紘也, 辻省次, 田中章景, 土井宏, 佐々木征行, 松林泰毅, 三條伸夫, 木村大樹, 尾崎紀夫, 本成登貴和, 千葉奈津子, 額賀重成, 河野隆志, 徳永英樹, 川内大輔, 白石椋, 波田野琢, 王子悠, 服部信孝, 村山圭, 野々山恵章, 堀之内智子, 野津寛大, 飯島一誠, 鶴木元香, 木村彰方, 宮田崇, 川口頌平, 萩原大輔, 有馬寛, 疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用, 技術情報協会, ISBN 978-4-86104-877-7, 2022. 3. 31

2. 学会発表

- 1) 伊藤眞里, 夏目やよい, 黒田正孝, 松村泰志, 武田吉人, 熊ノ郷淳, 水口賢司, 「新薬創出を加速する人工知能(AI)の開発」:大阪大学 IPF コホートデータ収集と知識処理, 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 2) 安部祐子, 武田吉人, 木庭太郎, 福島清春, 白山敬之, 平田陽彦, 足立淳, 伊藤眞里, 横井崇, 南俊行, 栗林康造, 木島貴志, 熊ノ郷淳, エクソソームの次世代プロテオミクスによる悪性胸膜中皮腫の新規バイオマーカー開発, 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 3) 木庭太郎, 平田陽彦, 武田吉人, 伊藤眞里, 吉村華子, 熊ノ郷淳, エクソソームのプロテオミクスによる肺胞径と相関する肺気腫バイオマーカー :Fibulin-3 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 4) 榎本貴俊, 武田吉人, 網屋沙織, 足立雄一, 新津敬之, 原伶奈, 野田成美, 白井雄也, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 伊藤眞里, 夏目やよい, 熊ノ郷淳, 次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索(PRISM), 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 5) 白井雄也, 武田吉人, 足立雄一, 榎本貴俊, 網屋沙織, 野田成美, 福島清春, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 夏目やよい, 伊藤眞里, 熊ノ郷淳, 「PRISM」データから見えてきた新たな線維化バイオマーカー, 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 6) 野田成美, 武田吉人, 網屋沙織, 足立雄一, 榎本貴俊, 原伶奈, 新津敬之, 白井雄也, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 夏目やよい, 伊藤眞里, 熊ノ郷淳, 次世代プロテオミクスによる上葉優位型肺線維症の新規バイオマーカー探索(PRISM), 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 7) 網屋沙織, 武田吉人, 足立雄一, 榎本貴俊, 新津敬之, 野田成美, 原伶奈, 白井雄也, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 伊藤眞里, 夏目やよい, 熊ノ郷淳, エクソソームの次世代プロテオミクスによるサルコイドーシスの新規バイオマーカー探索(PRISM), 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 8) 野田成美, 武田吉人, 吉村華子, 安部祐子, 管泰彦, 福島清春, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 伊藤眞里, 熊ノ郷淳, エクソソームのプロテオミクスによる小細胞肺癌の新規バイオマーカー探索研究, 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 9) 夏目やよい, 伊藤眞里, 松村泰志, 武田吉人, 熊ノ郷淳, 水口賢司, 野田成美, 上田修功, 特発性肺線維症に対する創薬標的探索を目指した人工知能の開発, 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 10) 足立雄一, 武田吉人, 榎本貴俊, 網屋沙織, 野田成美, 原伶奈, 新津敬之, 白井雄也, 福島清春, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 夏目やよい, 足立淳, 伊藤眞里, 熊ノ郷淳, 次世代プロテオミクスとパイオインフォマティクスが紐解 IPF と NSIP の病態解明, 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会, Web 開催, 2021. 4. 24
- 11) 伊藤眞里, 薬効薬理研究における動物実験の現状と課題, 第 68 回日本実験動物学会総会, Web 開催, 2021. 5. 21
- 12) 伊藤眞里, 新薬創出を加速する人工知能の開発, 第 3 回日本メディカル AI 学会, Web 開催, 2021. 6. 12
- 13) 夏目やよい, 相崎健一, 北嶋聡, Samik GHOSH, 北野宏明, 水口賢司, 菅野純, 毒性オミクスにおけるエピジェネティクス情報を加えた人工知能解析 PPAR α リガンドの比較毒性オミクス, 第 48 回日本毒性学会学術年会, Web 開催, 2021. 7. 7
- 14) 伊藤眞里, 人工知能技術を用いた特発性肺線維症の創薬標的の探索, 第 15 回 日常診療に役立つ呼吸器セミナー, Web 開催, 2021. 7. 17
- 15) 夏目やよい, 全体概要・特発性肺線維症, 新薬創出を加速する人工知能の開発 令和二年度成果報告会, Web 開催, 2020. 7. 20
- 16) 夏目やよい, 演題なし デモンストレーション, 研究者のための+ α シリーズ Vol.8 How to Give an Impressive Pitch Presentation in Global Situations ~研究者の国際 R&D 戦略としてのセールストーク~, Web 開催, 2021. 8. 13
- 17) 伊藤眞里, エクソソーム内プロテオミクスから難治性呼吸器疾患の病態解明へ, キアゲン IPA ユーザーグループミーティング, Web 開催, 2021. 9. 8
- 18) 夏目やよい, トランスクリプトームデータからの毒性発現メカニズム推定と安全性評価, 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム第 3 回 scChemRISC 研究会, Web 開催, 2021. 10. 12

- 19) 伊藤眞里, 「新薬創出を加速する人工知能の開発」 特発性肺線維症患者エクソソーム内プロテオミクスと診療情報の活用, 第8回日本細胞外小胞学会学術集会, Web開催, 2021. 10. 19
- 20) 夏目やよい, 新薬創出を加速する人工知能の開発 ～臨床情報を活用した創薬標的探索～, CBI学会2021年大会, Web開催, 2021. 10. 28
- 21) 夏目やよい, 新薬創出を加速する人工知能の開発, 関西共創の場第3回若手人材育成セミナー, Web開催, 2021. 11. 27
- 22) 夏目やよい, 「新薬創出を加速する人工知能の開発」事業の紹介、京都大学大学院医学研究科「医学領域」産学連携推進機構(KUMBL)主催シーズ・ニーズマッチング, 2022. 1. 27
- 23) 夏目やよい, データ駆動型安全性評価の諸問題, 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム2022年度年会, 京都, 2022. 3. 1

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

国際出願番号: PCT/JP2022/003368

発明の名称: 複数の項目を関係付けるための方法、システム、及びプログラム

発明者: 夏目やよい、上田修功

出願人: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

出願日: 2022年1月28日

出願番号: 特願2022-50865

発明の名称: 特発性肺線維症の治療または予防剤

発明者: 夏目やよい、伊藤眞里、黒田正孝、水口賢司、足立淳、朝長毅、熊ノ郷淳、武田吉人、上田修功

出願人: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

国立大学法人大阪大学

国立研究開発法人理化学研究所

出願日: 2022年3月25日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 「新薬創出を加速する症例データベースの構築」に関する研究

研究分担者名 : 小倉 高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター 所長 兼 臨床研究所所長 兼 間質性肺炎センター室長

研究要旨

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集 :

指定難病の一つである特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者に関する診療情報と患者サンプル(血液、肺組織)の収集を行う。さらに収集した患者サンプルのオミックス解析を実施する。それにより得られた臨床情報(診療情報及び患者サンプルから得たオミックスデータ)を格納した疾患統合データベースを構築する。さらに得られた臨床情報を医薬基盤研にて解析することにより、創薬ターゲット分子の発見・同定を行う。

(2) 病理画像診断 :

間質性肺炎の病型分類は生命予後に関連するため、治療方針の決定に重要である。一方で、間質性肺炎を専門とする病理医は少なく、非特異的に所見に基づいた分類のため、客観性・再現性に乏しいことが問題となってきた。この研究では、人工知能を用いて従来の問題点の解決を試みる。

(3) ビジウム解析 :

クライオ生検・切除肺生検材料を用いてビジウム解析を行い、①各検体の mRNA の標準化、mRNA 発現プロファイルに基づいたクラスターの二次元分布パターンの相違に基づいた分類法の確立を目指した。②これまでの別の解析から間質性肺炎病巣で特異的に発現する候補分子を得ている、候補分子の発現示すスポットの空間的分布と発現プロファイルから、間質性肺炎の病態の一端に迫る。

(4) テロメア :

間質性肺疾患患者のテロメア長を測定し、間質性肺疾患の疾患毎の比較及びテロメア長と生存期間、疾患進行度及び治療に対する反応性等との関連について調べる。近年の研究では、IPF の予後因子としてテロメア長が関連しているといわれている。

A. 研究目的

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集 : 特発性肺線維症(IPF)及び間質性肺炎(疑いを含む)患者に関する診療情報及び患者サンプルの収集を行い、臨床情報(診療情報及び患者サンプルから得たオミックスデータ)を統合し格納した疾患統合データベースを完成させる。

(2) 病理画像診断 : ディープラーニングによる間質性肺炎の組織分類システムの構築

(3) ビジウム解析 : 空間的発現プロファイル解析(ビジウム解析)を行う目的は次の2つである。①間質性肺炎の分類の新しい方向性を見いだす、また、②間質性肺炎で特異的・特徴的に発現している分子の探索・同定の試み、である。

(4) テロメア : 間質性肺疾患患者の血液検体からテロメア長を測定し、間質性肺疾患の疾患毎の比較及びテロメア長と生存期間、疾患進行度及び治療に対する反応性等との関連について調べ、疾患毎の特徴を明らかにすることにより、テロメア長が予後予測や治療法の決定に有用となり得るかを検討する。

B. 研究方法

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集 : IPF を含む間質性肺炎(疑いを含む)と診断した患者から臨床情報、各種検査結果の抽出、及び研究用に血液 10mL を採取する。また、研究同意を得られた患者からの気管支鏡検査、外科的肺生検からの肺組織採取を行う。臨床情報は、初診時間診票の記載データと電子カルテ日常診療医師入力記録から抽出を行う。各種検査結果は、胸部CT、X線画像、血液検査データ(血算、肝機能、腎機能、炎症マーカーなど)、呼吸機能検査及び生理機能検査データ、画像読影所見(CT画像、X線画像に付随の読影所見)、病理所見から得られた結果を抽出する。さらに、外科生検とクライオ生検による得られた肺組織からDNA、RNAの同時抽出を行い、オミックス解析を行う。

(2) 病理画像診断：間質性肺炎切除肺生検（及びクライオ生検）の HE 染色組織切片のバーチャルスライド画像を、病型分類名を「解」としてディープラーニングで学習させる。得られた人口知能を用いて、客観性・再現性のある、予後予測システムを構築する。

(3) ビジウム解析：切除肺生検もしくはクライオ生検パラフィン切片検体で、ビジウム解析を行う。

(4) テロメア：2019年10月から2022年1月まで当院に受診され PRISM 研究に対して同意得ている患者のうち、研究同意の得られた 348 名中、サルコイドーシス、肺胞蛋白症、急性過敏性肺炎、間質性肺炎と診断されなかった 7 名を除いた 341 名を対象に、テロメア長を測定し、間質性肺炎の診断名、間質性肺炎の家族歴、brinkman index、KL-6、SP-D、%FVC、%DLCO、胸部 CT 所見(上葉優位、PPFE 所見、末梢有意分布、気管支血管優位分布、浸潤影、すりガラス影、蜂巣肺、のう胞、気腫性変化%)との関連性を検討した。血液検体は、免疫分析研究センター株式会社に匿名化して送り、定量 PCR 法で結果をえた。

(倫理面への配慮)

課題名「新薬創出を加速する人工知能の開発」について、当院の倫理委員会の承認を得て研究開始。同意説明文書を用いて医師が患者へ説明を行い、同意を取得した患者に研究協力をして頂いている。また、同意撤回の機会を保障している。

C. 研究結果

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集：

今年度実績：

同意取得 170 例（うち同意撤回 2 例）

組織採取：血液 178 例、クライオ生検 77 例、VATS 33 例、手術肺 6 例

コロナ禍の影響により組織採取例が少ない傾向が続いたが、順調に症例数が増加した。

研究開始後の全実績：

同意取得 1045 例（うち同意撤回 7 例）

組織採取：血液 1032 例、クライオ生検 237 例、VATS 78 例、手術肺 15 例

これまでに収集した症例の MDD 診断結果によると、IPF が全体の 32%、UCIP が 15%、HP が 17%、NSIP が 10%であった。IPF が少ないことが課題であったが、分類不能型(UCIP)や未診断の症例の中に含まれていた IPF の診断をつけたことで、比率が増えた。

(2) 病理画像診断：

すでに診断目的に生検されている 370 症例の組織像を上葉・下葉に分けてそれぞれ学習させ、おなじ 370 症例について上葉・下葉それぞれの病型分類の組成を求め、その組成値（比）に基づいた階層分析（ワード法）から樹形図を描き、上葉・下葉それぞれで 4 個のクラスタを得た。

その組み合わせ（16 通り）の生存分析（カプランマイヤー・ログランクテスト）を行い、予後不良群（5 年生存率 28% ; $P < 0.001$ ）を選別の可能な分類システムの構築を達成した。

(3) ビジウム解析：

ビジウム解析を完了し、現在結果の解析中。

(4) テロメア：

350 症例すべてを提出し、結果は得られている。（うち、1 例は同意撤回）。現在解析中である。

D. 考察

MDD 診断結果によると、IPF が全体の 32%、330 例であった。その他、UCIP が 15%、161 例、HP が 17%、182 例、NSIP が 10%、106 例であった。典型的な IPF は組織採取の対象とならないことから、血液についても解析の対象とすることとしたが、上記のような分布となった。

しかしながらコホート内の疾患分布、特に UCIP の分布が問題になることが多い。UCIP の疾患頻度は、報告により様々であるが、本邦における外科的肺生検を実施した検討では、中央判定の MDD によっても 36% であり¹⁾、Guler によるメタアナリシスでは、11.9%と報告されており²⁾、今回のコホートにおける UCIP は適切と考えられる。

今コホートには、肺組織採取例が、300 症例入っており、大変貴重なコホートであると考えられる。

Reference

- 1) Fujisawa T, et al. Eur Respir J 2019;53:1802243
- 2) Guler SA, et al. Ann Am Thorac Soc 2018; 15: 854-863

E. 結論

(1) 患者情報の収集：令和3年度末までに目標としている1000例を超える症例収集が完了し、その中で肺組織採取症例が300例であった。医薬基盤研との協力によりこれらの症例の臨床情報と検査結果を格納した新薬創出に資する世界に類をみない疾患統合データベースの構築を引き続き推進する予定である。

(2) 病理画像診断：分類システムの有用性を確認するため、現在のコホートを用いた同様の解析を行う。今コホートで肺組織にある症例は300例であり、その症例を目標とする。また、HE染色の不安定性（劣化、施設間の色調の違い）などが再現性に影響する可能性があり、多施設の染色、染色時期による解析結果への影響について検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究
研究分担者名 : 高村 大也
国立研究開発法人産業技術総合研究所・人工知能研究センター・研究チーム長

研究要旨

基礎生物学系文献からの分子、病態の知識抽出については、構築した言語リソースの評価を進め、またそれを用いて、エンティティ、関係及びイベント抽出モデルの開発及びツール化を行った。また、論文から情報を抽出するキュレーション技術の開発を行った。また、疾患ネットワークの構築について、その方法の開発及び、視覚化及びツール化を進めた。
さらに、基礎生物学データベースの情報と抽出情報との融合を目指し、当研究所で開発が続けられている PoSSuM などの蛋白質に関するデータベースを利用した検索・推論基盤の構築に向けた準備を実施した。

A. 研究目的

本研究プロジェクトは、論文などの技術文献から、生命系のエンティティ (蛋白質、疾患など) やイベント、及びそれらの間の関係を、自動的に抽出する技術を開発することを目的とする。さらに、それを用いて実際に知識抽出を行い、抽出した知識を、エンティティをノード、イベントをエッジとし、関係を持つノード同士を結合した、巨大な高次ネットワーク構造 (疾患ネットワーク) で表す。また、既存の蛋白質データベースやオントロジーの情報などを合わせて、蛋白質の配列比較や化合物の構造比較に関するバイオインフォマティクス/ケモインフォマティクスの技術と自然言語処理の技術を統合して、蛋白質などのエンティティ間の類似度も測定可能にする。疾患ネットワークと、エンティティ間類似度を利用することで、柔軟かつ広範囲にエンティティ間の相互作用を推論する技術を開発する。

より具体的には、次の 3 つの課題を解く。

- ① 基礎生物学系文献からの知識抽出
- ② 基礎生物学情報と抽出情報との融合
- ③ 知識の表現方法及び柔軟な推論技術

B. 研究方法**① 基礎生物学系文献からの知識抽出 :**

前年度までに、特発性肺線維症に関する文献要旨データ (120件分) に対して、エンティティ (12タイプ : Disorder (疾患名)、Cell (細胞種)、Pharmacological substance (薬剤名)、GGPs (遺伝子、遺伝子産物) など)、イベント (14タイプ : Regulation (制御)、Gene expression (遺伝子発現) など)、エンティティ間リレーション (4タイプ : Subject-Disorder (患者-疾患名) など) のマニュアルアノテーション及びノーマリゼーションによって構築したコーパスを学習・評価データセットに用いて、深層学習によるエンティティ抽出・リンキングモデル、関係抽出モデル、イベント抽出モデルの開発の継続及び学習と評価を行った。

これらの開発した深層学習モデル手法の一般公開と利用促進を図ることを目的に、ウェブツール化を行なった。さらに、②につながるよう、知識抽出モデルの出力から疾患ネットワークを構築するためのルールを策定する。

② 知識の表現方法及び柔軟な推論技術の開発 :

①で開発した知識抽出モデルによる計算結果から、エンティティをノード、イベントをエッジとし、疾患ネットワークを実際に視覚化して表現する方法、知識グラフに利用するためのデータの形式化、そのツールの開発を行った。

③ 基礎生物学情報と抽出情報との融合 :

新規標的候補などの同定に向けた文献情報と基礎生物学情報とのさらなる融合を目指し、当研究所で継続的に開発されている PoSSuM などの蛋白質に関するデータベースを利用し、知識抽出及び推論技術により構築された疾患ネットワークの検証及び拡充 (新規情報の追加など) を可能とする検索・推論基盤の構築に資する。近年、蛋白質立体構造決定技術の向上により利用可能な構造情報が急増している。これらの全ての情報を利用するため新規サーバーを導入し、昨年度より PoSSuM データベースの更新作業を行っている。本年度は PoSSuM データベースの更新にも着手する。これと同時に、検索・推論基盤構築に向けたケーススタディとして、肺線維症などの発症や治療に関わる免疫システムの論文調査を行い、抽出データを基に検索・推論基盤の構築を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究は、人及び動物を研究対象としていない研究であるため、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

前年までに開発された言語リソースを用い、エンティティ抽出モデル、エンティティリンキングモデル（ノーマリゼーションモデル）、関係抽出モデル、イベント抽出モデルの開発の継続、及び学習と評価を行った。これらのモデルはAPIツール化し、本研究予算にて購入した所内設置の計算サーバ上に実装した。また、上記モデルで抽出した情報から、疾患ネットワークの構築のルールを開発し、それを視覚化して表現するシステムを構築した。また、論文から情報を抽出するキュレーション技術の開発を継続した。

さらに、当研究所で開発された蛋白質の基質結合（候補）部位に関するデータベース PoSSuM を例として、検索・推論基盤の構築に向けた準備（PoSSuM の更新）を実施した。PDB データベースに 2020 年 9 月時点で登録されていた約 16 万件の蛋白質の立体構造及びアノテーションデータに対する、基質結合（候補）部位の類似性検索等の計算及びウェブサイトの更新作業を完了した。また、本プロジェクトで対象疾患の発症や治療に関わると予測された蛋白質の学術論文調査について、調査結果の再抽出及び抽出結果の再フォーマットを実施した。

D. 考察

疾患ネットワーク構築ルールについては、さらなる検討が必要である。またキュレーション技術についても継続しての研究開発が必要である。開発したAPIについては、セキュリティ関係の手続きを経て、医薬基盤・健康・栄養研究所にて構築が進められているオープンプラットフォーム「峰」を含めた外部から利用してもらえるように設定する予定である。また、PoSSuM と TargeMine との接続について今後さらなる検討を要すると考えられる。

E. 結論

情報抽出技術の開発、検索・推論基盤の構築のそれぞれについて、予定していた開発目標を達成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
 研究分担者名 : 西村 紳一郎
 国立大学法人北海道大学大学院先端生命科学研究院 先端融合科学研究部門
 新薬探索研究分野 教授

研究要旨

本研究チームは「血中エクソソームの由来臓器を糖鎖解析により推定する基盤技術」という研究テーマを分担している。令和3年度は前年度完了したマウス主要臓器（脳・肝臓・肺・骨格筋）と大腿骨、腎臓、膵臓、脾臓、心臓、胃、腸（大腸及び小腸）、皮膚、甲状腺、卵巣、子宮、睾丸及び血清（エクソソームを含む）の定量的糖鎖プロファイリングによって得られた世界初の「マウス組織・臓器糖鎖アトラス」の発信とそのプレセンスの向上、さらにヒト組織糖鎖アトラスへの展開を企図した。

A. 研究目的

昨年度完了したマウスの主要臓器と組織の定量的糖鎖プロファイルデータについて様々な角度から解析を行い、臓器特異的な「糖衣（糖鎖パターン）」が存在することを証明する。また、多様な糖鎖パターンの解析において機械学習による評価法の有効性を明らかにする。

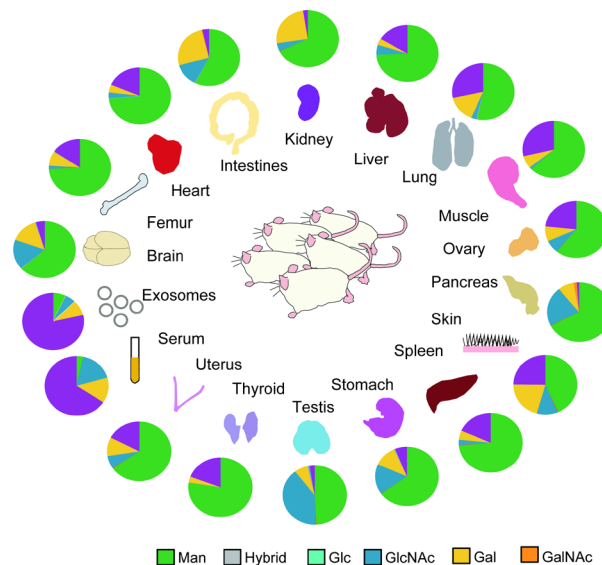


図1 マウスグライコムアトラスの対象とした組織

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては、動物愛護管理法及び関係基準等を遵守し、動物福祉の基本概念である3R: Replacement, Reduction, Refinementの原則及び動物実験倫理に基づいて適正に実施した。

C. 研究結果

各臓器・組織、血清・エクソソームの糖鎖プロファイルを種々の方法で比較・解析した結果を図2～図6に示した。

これらの結果から、それぞれの組織・臓器及び血清・エクソソームによって糖鎖プロファイルは大きく異なっていること、さらに個々の臓器・組織に特異的に発現しているユニークな構造の糖鎖も存在することも初めて明らかとなった。例えば、脳と肺においては、他の臓器あるいは培養細胞などには見られない特徴的な糖鎖が数種類存在していた。また、このような組織・臓器ごとに特徴的な糖鎖構造のプロファイ

ル情報が得られたことによって混合物であるエクソソームの糖鎖構造プロファイルを構成する臓器・組織の割合などを推定することも可能であることが示唆されている。

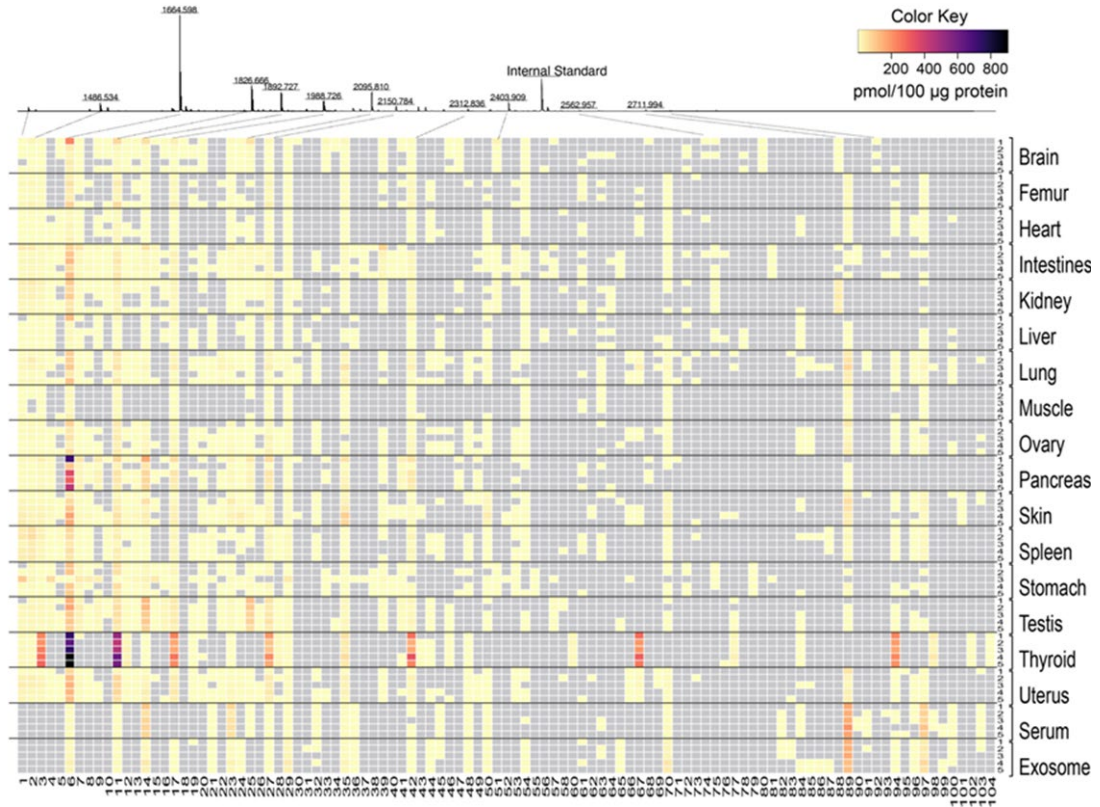


図2 マウス組織グリコームの糖鎖パターンの全体像を示すヒートマップ

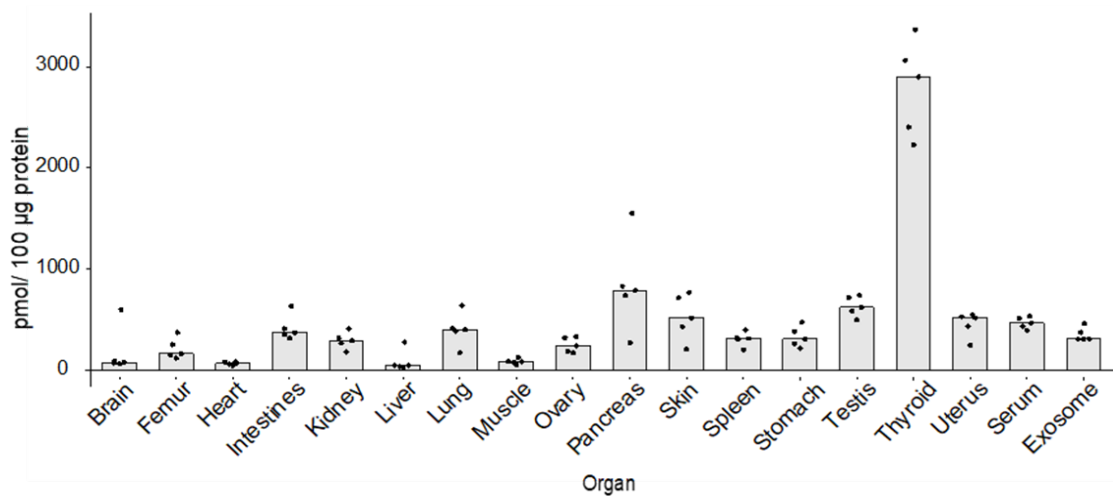


図3 各組織の全糖鎖発現量の比較(ピコモル/タンパク質100マイクログラム)

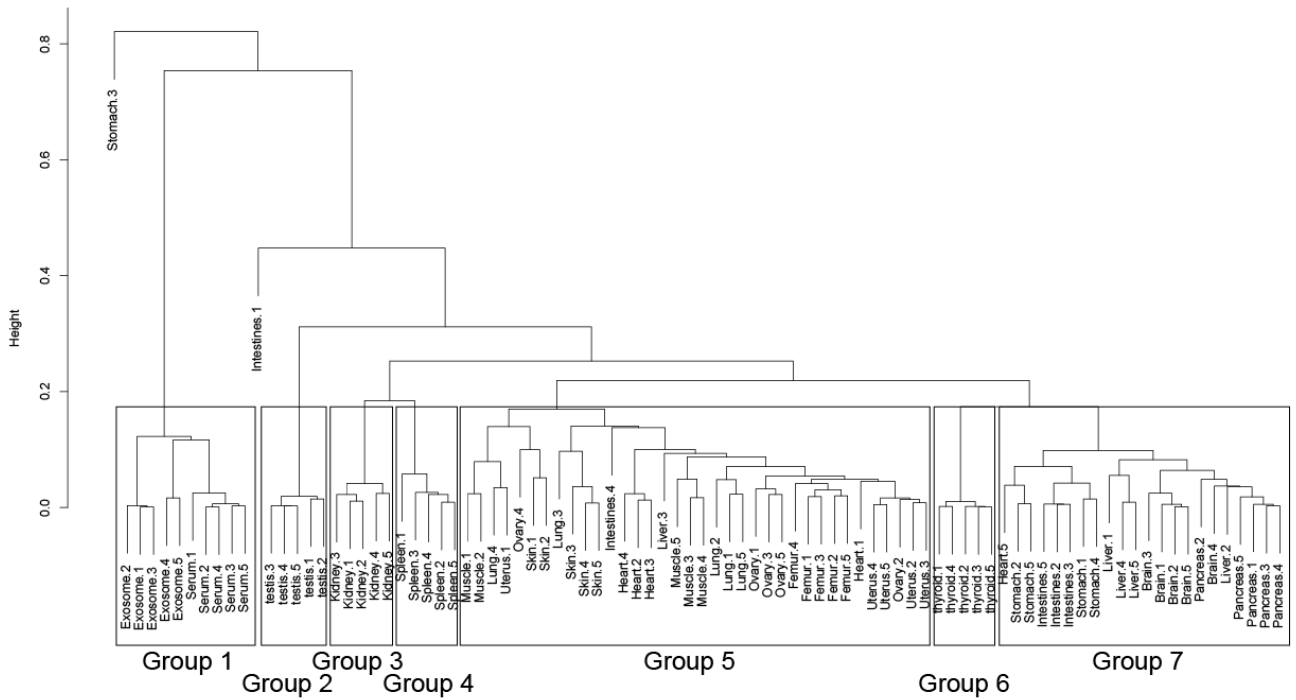


図4 各組織の糖鎖パターンのクラスター解析

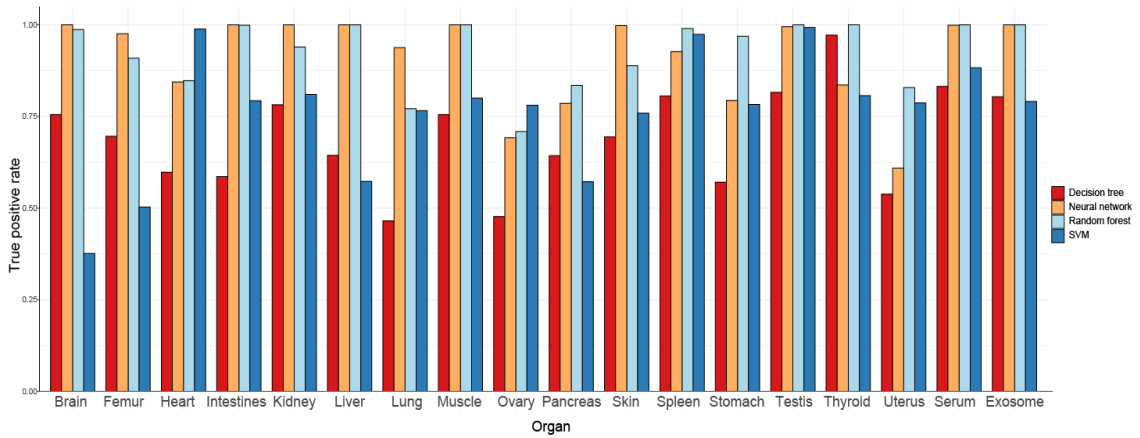


図5 各組織の糖鎖パターンを4つのアルゴリズムにより機械学習により予測させた

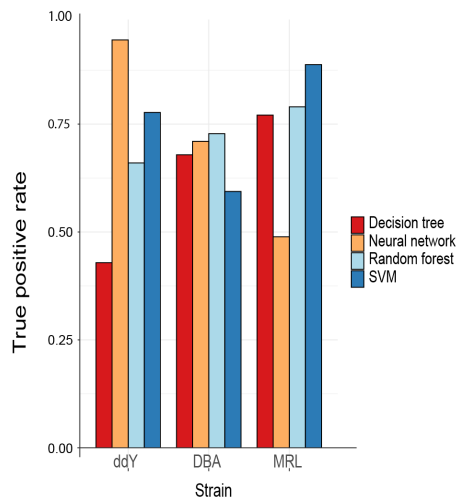


図6 3種のマウスをAIにより区別

D. 考察

糖鎖（構造）プロファイルはそれぞれの臓器（細胞）及び組織間で大きく異なっていることが改めて証明された。一方、血液から抽出・精製されるエクソソームの糖鎖プロファイルは由来する臓器・組織の糖鎖プロファイルの総和として観測されることを意味している。その際に各臓器・組織に由来するエクソソームの重みづけは個々の臓器や組織の定量的な糖鎖プロファイルとの相関（紐づけ）から予測可能であると考えられる。

この結果はマウス血液中のエクソソーム糖鎖プロファイルと今回取得した個々の臓器・組織糖鎖プロファイルの比較からエクソソームの由来臓器・組織の割合を推定することができることを意味している。言い換えると、何らかの疾患により血液中のエクソソーム糖鎖プロファイルに変化が見られた場合に、それがどの臓器・組織の異常・変調によるのかがAIなどにより容易に検出できることを示唆している（例えば図5や図6参照）。

来年度に向けて、正常マウスの臓器・組織糖鎖アトラスを健常ヒト臓器・組織糖鎖アトラスに拡張する予定である。その結果をもとに、患者血清のエクソソームの糖鎖プロファイルからの新しい診断技術の研究開発に展開する。

E. 結論

特定の組織・臓器や細胞から放出されるエクソソームの血中濃度は主要な臓器や組織の糖鎖プロファイルデータベースとの相関を解析することによって推定できることが様々な解析手法によって証明された。すなわち、正常マウスの臓器・組織糖鎖アトラスを健常ヒト臓器・組織糖鎖アトラスに拡張すれば患者血清のエクソソームの糖鎖プロファイルからの新しい診断技術の研究開発に展開できる可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koide R., Hirane N., Kambe D., Yokoi Y., Otaki M., Nishimura S-I., “Antiadhesive nanosome elicits role of glycocalyx of tumor cell-derived exosomes in the organotropic cancer metastasis” Biomaterials 280, 121314 (2022)

2. 学会発表

- 1) 西村紳一郎、「Antibodies recognizing dynamic neoepitopes generated by cancer-specific truncated immature O-glycosylation」、環太平洋国際科学会議 2021/ The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies / Pacifichem2021（オンライン開催）、2021年12月、招待講演
- 2) 西村紳一郎、「動的エピトープ理論—翻訳後糖鎖修飾が惹起するタンパク質の脆弱性 / The dynamic epitope theory-Vulnerability of proteins induced by posttranslational glycosylation」、第70回高分子討論会（オンライン開催）、2021年9月、招待講演
- 3) 西村紳一郎、「ヒト組織由来エクソソームの糖鎖プロファイリングによる新しいバイオマーカーの探索」、官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）令和二年度成果報告会（オンライン開催）、2021年7月

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
 研究分担者名 : 西村 紳一郎
 国立大学法人北海道大学大学院先端生命科学研究院 先端融合科学研究部門
 新薬探索研究分野 教授

研究要旨

本研究チームは「血中エクソソームの由来臓器を糖鎖解析により推定する基盤技術」という研究テーマを分担している。令和3年度は前年度完了したマウス主要臓器（脳・肝臓・肺・骨格筋）と大腿骨、腎臓、膵臓、脾臓、心臓、胃、腸（大腸及び小腸）、皮膚、甲状腺、卵巣、子宮、睾丸及び血清（エクソソームを含む）の定量的糖鎖プロファイリングによって得られた世界初の「マウス組織・臓器糖鎖アトラス」の発信とそのプレセンスの向上、さらにヒト組織糖鎖アトラスへの展開を企図した。

A. 研究目的

昨年度完了したマウスの主要臓器と組織の定量的糖鎖プロファイルデータについて様々な角度から解析を行い、臓器特異的な「糖衣（糖鎖パターン）」が存在することを証明する。また、多様な糖鎖パターンの解析において機械学習による評価法の有効性を明らかにする。

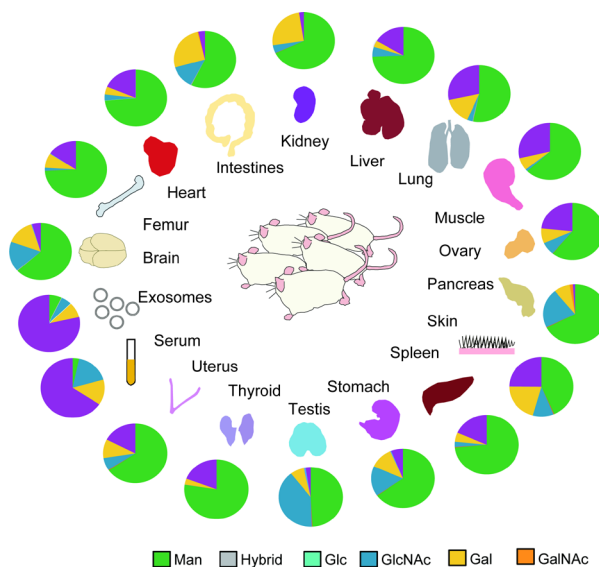


図1 マウスグライコムアトラスの対象とした組織

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては、動物愛護管理法及び関係基準等を遵守し、動物福祉の基本概念である3R: Replacement, Reduction, Refinementの原則及び動物実験倫理に基づいて適正に実施した。

C. 研究結果

各臓器・組織、血清・エクソソームの糖鎖プロファイルを種々の方法で比較・解析した結果を図2～図6に示した。

これらの結果から、それぞれの組織・臓器及び血清・エクソソームによって糖鎖プロファイルは大きく異なっていること、さらに個々の臓器・組織に特異的に発現しているユニークな構造の糖鎖も存在することも初めて明らかとなった。例えば、脳と肺においては、他の臓器あるいは培養細胞などには見られない特徴的な糖鎖が数種類存在していた。また、このような組織・臓器ごとに特徴的な糖鎖構造のプロファイ

ル情報が得られたことによって混合物であるエクソソームの糖鎖構造プロファイルを構成する臓器・組織の割合などを推定することも可能であることが示唆されている。

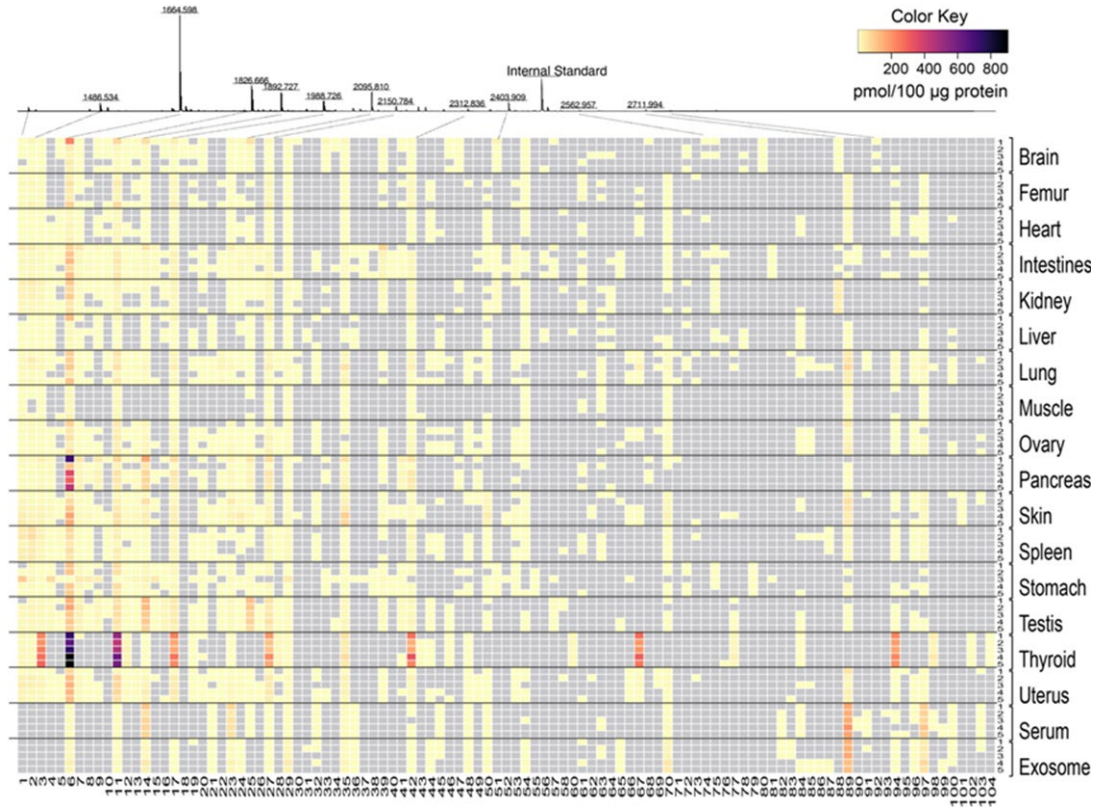


図2 マウス組織グリコームの糖鎖パターンの全体像を示すヒートマップ

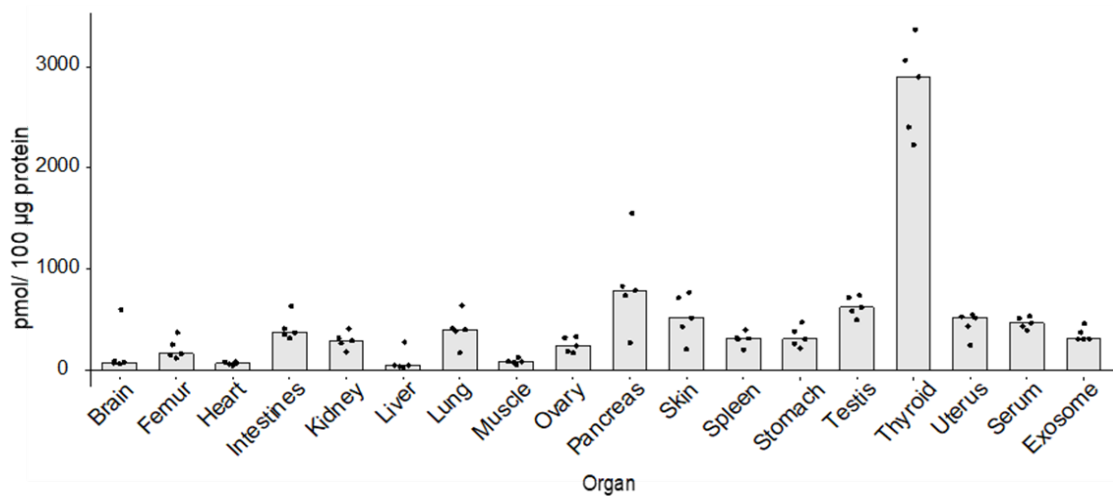


図3 各組織の全糖鎖発現量の比較(ピコモル/タンパク質100マイクログラム)

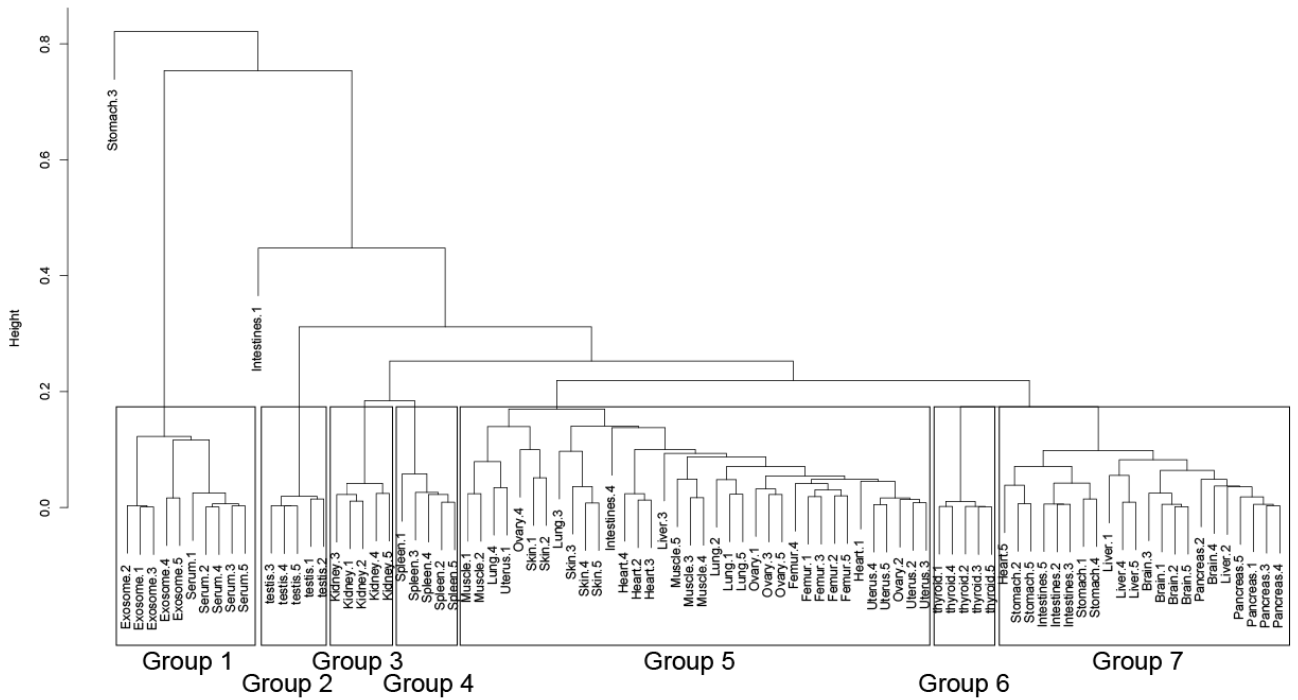


図4 各組織の糖鎖パターンのクラスター解析

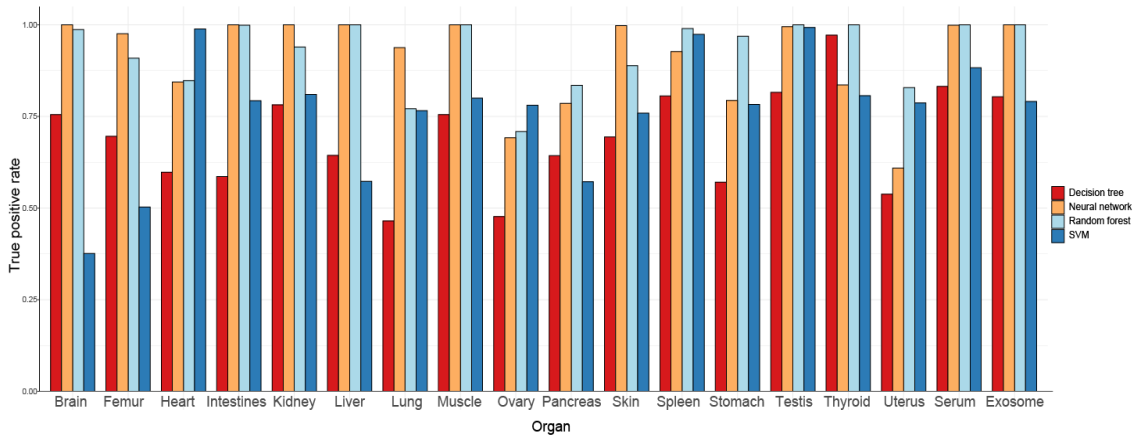


図5 各組織の糖鎖パターンを4つのアルゴリズムにより機械学習により予測させた

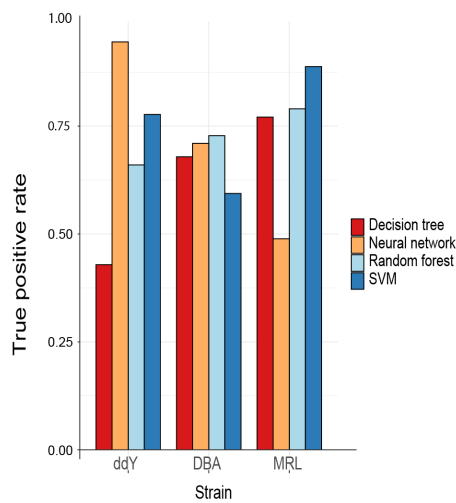


図6 3種のマウスをAIにより区別

D. 考察

糖鎖（構造）プロファイルはそれぞれの臓器（細胞）及び組織間で大きく異なっていることが改めて証明された。一方、血液から抽出・精製されるエクソソームの糖鎖プロファイルは由来する臓器・組織の糖鎖プロファイルの総和として観測されることを意味している。その際に各臓器・組織に由来するエクソソームの重みづけは個々の臓器や組織の定量的な糖鎖プロファイルとの相関（紐づけ）から予測可能であると考えられる。

この結果はマウス血液中のエクソソーム糖鎖プロファイルと今回取得した個々の臓器・組織糖鎖プロファイルの比較からエクソソームの由来臓器・組織の割合を推定することができることを意味している。言い換えると、何らかの疾患により血液中のエクソソーム糖鎖プロファイルに変化が見られた場合に、それがどの臓器・組織の異常・変調によるのかがAIなどにより容易に検出できることを示唆している（例えば図5や図6参照）。

来年度に向けて、正常マウスの臓器・組織糖鎖アトラスを健常ヒト臓器・組織糖鎖アトラスに拡張する予定である。その結果をもとに、患者血清のエクソソームの糖鎖プロファイルからの新しい診断技術の研究開発に展開する。

E. 結論

特定の組織・臓器や細胞から放出されるエクソソームの血中濃度は主要な臓器や組織の糖鎖プロファイルデータベースとの相関を解析することによって推定できることが様々な解析手法によって証明された。すなわち、正常マウスの臓器・組織糖鎖アトラスを健常ヒト臓器・組織糖鎖アトラスに拡張すれば患者血清のエクソソームの糖鎖プロファイルからの新しい診断技術の研究開発に展開できる可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koide R., Hirane N., Kambe D., Yokoi Y., Otaki M., Nishimura S-I., “Antiadhesive nanosome elicits role of glycocalyx of tumor cell-derived exosomes in the organotropic cancer metastasis” Biomaterials 280, 121314 (2022)

2. 学会発表

- 1) 西村紳一郎、「Antibodies recognizing dynamic neoepitopes generated by cancer-specific truncated immature O-glycosylation」、環太平洋国際科学会議 2021/ The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies / Pacifichem2021（オンライン開催）、2021年12月、招待講演
- 2) 西村紳一郎、「動的エピトープ理論－翻訳後糖鎖修飾が惹起するタンパク質の脆弱性 / The dynamic epitope theory-Vulnerability of proteins induced by posttranslational glycosylation」、第70回高分子討論会（オンライン開催）、2021年9月、招待講演
- 3) 西村紳一郎、「ヒト組織由来エクソソームの糖鎖プロファイリングによる新しいバイオマーカーの探索」、官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）令和二年度成果報告会（オンライン開催）、2021年7月

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 肺がん統合データベース構築及び AI 技術を用いたオミックス解析
研究分担者名 : 浜本 隆二
国立がん研究センター研究所医療 AI 研究開発分野・分野長

研究要旨

次世代シーケンサーや遺伝子編集技術に象徴されるバイオテクノロジーの加速的な進化の一方で、医薬品開発を巡る近年の研究開発の生産性は急激に低下し、「イノベーションの欠乏」が叫ばれて久しい。10 年前後の期間にわたって開発される新薬にかかる費用はますます増大し、一つの薬を上市するために必要な開発コストは 1000 億円以上に上る。また、候補化合物から医薬品として世に出されるものは 2 万から 3 万の一つであり、その成功確率は極めて低い。特に、新薬候補物質の効果を始めて患者で示す”Phase II 試験“での開発中止 (Phase II attrition) が顕著であり、開発した薬剤の多くがマウスでは効くものの、人間ではその有効性が証明されないという、マウス実験を基盤とする現状の医薬品開発パイプラインの構造的な課題がある。本研究課題申請者らが対象疾患とする肺がんにおいても、患者の遺伝子を調べることで最適な治療薬を選択する「がんゲノム医療」が本邦でも開始されたものの、遺伝子の異常が検出されながらも適合する薬剤が存在しないケースが多数出現することが判明しており、社会問題となっている。以上の事から、新薬開発プロセスにおける構造的な課題を克服し、疾患治療で現状打破を得るためのイノベーションが現在期待されている。そのための鍵となるものが、ヒトの薬剤投与時や疾患罹患時における網羅的分子プロファイルに現れる生体変化の統合的理解と、実際の医療から得られるリアルワールド・データの解析に基づいた薬剤のヒトにおける有効性や毒性予測、更にこうした解析を可能にする最新の計算機アルゴリズムであると考えられる。

近年、「50 年来の技術的ブレークスルー」とも言われる深層学習と最新の機械学習手法の組み合わせが、生命情報処理に対するアルゴリズム革命をもたらすものと期待されている。特に、生物の脳神経系にヒントを得た情報処理メカニズムである人工ニューラルネットワークを多層化した深層学習は、社会や産業の形を変え得る画期的な情報技術として大きな注目を集めている。深層学習を既存の機械学習手法と比して特徴付けるものとしては、多種のデータを入力として取り扱えるマルチモーダル学習、複数の異なるタスクをモデルの一部として共有できるマルチタスク学習、少数の教師ありデータから汎化性能を得ることのできる半教師あり学習や教師無し学習、階層的な特徴を自動的に獲得できる表現学習などが挙げられる。近年のコンピュータ処理能力の飛躍的向上と加速的に蓄積されるビッグデータを基盤として、深層学習は画像や音声といった比較的高度な知的タスクで、既に人間を上回る性能を示すに至り、生命情報処理ならびに創薬の分野においてもその応用に関する世界的な研究開発競争が激化している。そこで、本邦における分子標的治療薬の創生及び生命情報処理に関わる第一線の研究者が一つのチームとして協力し合うことで、がんの生体時空間にわたるシステムの統合理解に基づいた創薬候補因子の探索と、がん治療におけるあるべき不均一性を包含した、臨床のリアルワールド・データに基づいたヒトにおける有効性や毒性の予測を可能にすると捉え、医薬品開発における「イノベーションの欠乏」を解決するための新しい技術開発に取り組んだ。その結果 AI を活用した複数の解析プラットフォームの開発に成功した。また AI 解析において最重要な事項の一つとして、質の高いデータベースの構築が挙げられるが、我々は臨床データを効率的に収集するプラットフォームの構築に成功した。その結果 AI 解析を志向した世界最大規模の肺がん統合データベースを、本研究課題で構築することに成功した。本データベースは質の高いデータが保存されていることから、本邦の財産と考えられる貴重な研究成果であると判断している。

A. 研究目的

医薬品開発において、近年国内外を問わず創薬ターゲットの枯渇が問題となっている。現在残されているのは高難易度の創薬ターゲットのみであるがために、新薬の研究開発には多額の費用が必要となっており、これが高薬価、ひいては医療費の高騰の要因となっている。

更に、臨床試験段階で期待していた薬効が得られず開発が中断する例が増えていることも問題点として挙げられる。特に医薬品開発の70~80%がPhase2で中止となっており、この約60%が、薬効が得られなかったことが原因との報告がある。つまり、「動物では効くが、ヒトでは効かなかった」という事案が多発している。これは現在の創薬研究開発スキームの限界であると考えられる。

このような現状を打開する解決策として、人工知能 (AI; Artificial intelligence) が注目されている。AIのパフォーマンスと可能性に創薬・医療・ヘルスケア分野が大きな期待を寄せており、今後国際競争が激化することが必至である。

これらの現状を背景に、本事業では、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、動物からではなくヒトの情報から創薬ターゲット分子を探索するAIの開発実装を目的とする。つまり、臨床情報 (=電子カルテを始めとする診療情報+オミックスデータ) を収集・利用して創薬ターゲットを探索するAI手法の開発をおこなう。本事業では、対象疾患として部位別がん死亡者数1位である肺がんを選択し、これらの臨床情報収集とそれを支援する基盤構築、異種かつ大量のデータを統合して創薬ターゲット候補となる生体分子群を自動的に抽出するAI手法の開発を行う。また、本事業で作成される肺がんの疾患統合データベース、機能分子を特定するためのAI及び知識ベース等を多くの研究者等に利用してもらうための環境 (オープンプラットフォーム) の構築を目指す。

今年度は、i) データ収集：世界最大規模の肺がん統合データベースの拡充、ii) 肺がんデータプラットフォームの構築、iii) 解析アルゴリズムの開発を目標とする。

B. 研究方法

- ① 肺がんオミックス統合データベースの拡充：特にエピゲノム解析 (ChIP-seq 解析、DNA メチル化解析) を優先して解析を進める。
- ② 肺がんデータプラットフォームの構築：AI 解析を志向した効率的なデータ及び臨床情報収集システムを構築する。
- ③ 解析アルゴリズムの開発：AI を用いてマルチオミックスデータ解析システムを開発する。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、国立がん研究センター・研究倫理審査委員会で承認をうけ (研究開発課題：2019-108、“新薬創出を加速する人工知能の開発”)、実施している。

C. 研究結果

1.

概要: AI の学術研究を行う上で最重要事項の一つとして、質の高いデータベースを構築することが挙げられる。我々は今年度も引き続き肺がんオミックスデータベースの拡充に取り組み、臨床情報 1,711 症例・RNA-seq 解析データ 1,711 症例・全エクソーム解析データ 1,586 症例、及び DNA メチル化解析データ 404 症例・全ゲノム解析データ 387 症例・ChIP-seq(H3K27Ac)解析データ 221 症例まで統合データベースを拡大した。この症例数は、TCGA データベースに保存されている肺がん症例数である 1,089 を超え、世界最大規模であり、我が国における貴重な財産であると判断している。また、新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い研究計画の一部変更が余儀なくされ、2022年4月1日から2023年3月31日まで研究費を繰越したが、その間に、当初令和3年度に計画していた全ゲノム解析及び ChIP-seq 解析を計画通り全て終了した。

2.

概要: AI 研究により優れた研究成果を出していくためには、質の高い構造化データを準備する事は非常に重要である。しかし、多くの医療データは不均質で構造化されておらず、価値創造の機会を逸しているのが現状である。我々は富士フイルム株式会社と共同で、AI 技術と最先端の ICT 技術を組み合わせ、効率的にデータを構造化するプラットフォームの構築に成功し、プレスリリースを行った (https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/0416/index.html)。本プラットフォームは医療 AI 研究を発展させるうえで重要なイノベーションであり、貴重な成果である。さらに、富士フイルム株式会社と共同で、2022年4月5日に Synapse Creative Space という名称で製品化することに成功した (<https://www.fujifilm.com/jp/ja/news/list/7840>)。

3.

概要:がんは複雑な疾患である為、その本態解明を行い創薬に発展させる為には、臨床検体から得られた膨大なオミックスデータを、詳細な診療情報と共に効率的に解析する技術を開発することが必須であると考えている。そこで、我々は機械学習・深層学習技術を活用して、がんに関する医療ビッグデータを解析する手法の開発に取り組んだ。その結果令和3年度は、DNAメチロームデータ解析に応用した新手法、methPLIERを開発した。本研究成果に関しては、現在論文投稿に向けた準備を進めている。上述 1 と同様、新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い研究計画の一部変更が余儀なくされ、2022年4月1日から2023年3月31日まで研究費を繰越したが、その間に、当初令和3年度に計画していたAIアルゴリズムの開発を計画通り全て終了した。

4.

概要:肺がん統合データベース構築においては、ロボットも活用した RCRA ChIP-seq 法を用いて、世界に先駆けて大規模な ChIP-seq 解析を施行した結果、pan-negative 肺がんにおいて新規治療標的となる遺伝子の発現調整領域に、super-enhancer が形成されていることを突き止めた。この成果は、ゲノム解析のみでは発見できず、様々なオミックスデータをマルチモーダルに解析して初めて得られる結果であるため、大変意義があると判断している。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi S, Takahashi M, Tanaka S, Takayanagi S, Takami H, Yamazawa E, Nambu S, Miyake M, Satomi K, Ichimura K, Narita Y, Hamamoto R. A New Era of Neuro-Oncology Research Pioneered by Multi-Omics Analysis and Machine Learning. *Biomolecules* 11(4):565 (2021)
- 2) Kaneko S, Mitsuyama T, Shiraiishi K, Ikawa N, Shozu K, Dozen A, Machino H, Asada K, Komatsu M, Kukita A, Sone K, Yoshida H, Motoi N, Hayami S, Yoneoka Y, Kato T, Kohno T, Natsume T, Keudell GV, Saloura V, Yamaue H, Hamamoto R. Genome-Wide Chromatin Analysis of FFPE Tissues Using a Dual-Arm Robot with Clinical Potential. *Cancers (Basel)* 13(9):2126 (2021)
- 3) Asada K, Kaneko S, Takasawa K, Machino H, Takahashi S, Shinkai N, Shimoyama R, Komatsu M, Hamamoto R. Integrated Analysis of Whole Genome and Epigenome Data Using Machine Learning Technology: Toward the Establishment of Precision Oncology. *Front Oncol* 12;11:666397 (2021)
- 4) Kobayashi K, Miyake M, Takahashi M, Hamamoto R. Observing Deep Radiomics for the Classification of Glioma Grades. *Sci Rep* 11(1):10942 (2021)
- 5) Lee K, Kim K, Ryu TY, Jung CR, Lee MS, Lim JH, Park K, Kim DS, Son MY, Hamamoto R, Cho HS. Dysregulation of EHMT1 affects lung cancer proliferation by controlling CDKN1A expression. *Mol Oncol.* 15(11):2989-3002 (2021)
- 6) Komatsu M, Sakai A, Dozen A, Shozu A, Yasutomi S, Machino H, Asada K, Kaneko S, Hamamoto R. Towards Clinical Application of Artificial Intelligence in Ultrasound Imaging. *Biomedicine* 9(7):720 (2021)
- 7) Yamada M, Saito Y, Yamada S, Kondo H, Hamamoto R. Detection of flat colorectal neoplasia by artificial intelligence: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 52-53:101745 (2021)
- 8) Kawaguchi RK, Takahashi M, Miyake M, Kinoshita M, Takahashi S, Ichimura K, Hamamoto R, Narita Y, Sese J. Assessing Versatile Machine Learning Models for Glioma Radiogenomic Studies across Hospitals. *Cancers (Basel)* 13(14):3611 (2021)
- 9) Kobayashi K, Hataya R, Kurose Y, Miyake M, Takahashi M, Nakagawa A, Harada T, Hamamoto R. Decomposing normal and abnormal features of medical images for content-based image retrieval of glioma imaging. *Med Image Anal* 74:102227 (2021)
- 10) Kaneko S, Takasawa K, Asada K, Shinkai N, Bolatkan A, Yamada M, Takahashi S, Machino H, Kobayashi K, Komatsu M, Hamamoto R. Epigenetic Mechanisms Underlying COVID-19 Pathogenesis. *Biomedicine* 9(9):1142 (2021)
- 11) Asada K, Komatsu M, Shimoyama R, Takasawa K, Shinkai N, Sakai A, Bolatkan A, Yamada M, Takahashi S, Machino H, Kobayashi K, Kaneko S, Hamamoto R. Application of Artificial Intelligence in COVID-19 Diagnosis and Therapeutics. *J Pers Med* 11(9):886 (2021)
- 12) Kuno I, Takayanagi D, Asami Y, Murakami N, Matsuda M, Shimada Y, Hirose S, Kato MK, Komatsu

- M, Hamamoto R, Okuma K, Kohno T, Itami J, Yoshida H, Shiraishi K, Kato T. TP53 mutants and non-HPV16/18 genotypes are poor prognostic factors for concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Sci Rep* 11(1):19261 (2021)
- 13) Asada K, Takasawa K, Machino H, Takahashi S, Shinkai N, Bolatkan A, Kobayashi K, Komatsu M, Kaneko S, Okamoto K, Hamamoto R. Single-Cell Analysis Using Machine Learning Techniques and Its Application to Medical Research. *Biomedicines* 9(11):1513 (2021)
 - 14) Bolatkan A, Asada K, Kaneko S, Suvarna K, Ikawa N, Machino H, Komatsu M, Shiina S, Hamamoto R. Downregulation of METTL6 mitigates cell progression, migration, invasion and adhesion in hepatocellular carcinoma by inhibiting cell adhesion molecules. *Int J Oncol* 60(1):4 (2022)
 - 15) Machino H, Kaneko S, Komatsu M, Ikawa N, Asada K, Nakato R, Shozu K, Dozen A, Sone K, Yoshida H, Kato T, Oda K, Osuga Y, Fujii T, von Keudell G, Saloura V, Hamamoto R. The metabolic stress-activated checkpoint LKB1-MARK3 axis acts as a tumor suppressor in high-grade serous ovarian carcinoma. *Commun Biol* 5(1):39 (2022)
 - 16) Sakai A, Komatsu M, Komatsu R, Matsuoka R, Yasutomi S, Dozen A, Shozu K, Arakaki T, Machino H, Asada K, Kaneko S, Sekizawa A, Hamamoto R. Medical Professional Enhancement Using Explainable Artificial Intelligence in Fetal Cardiac Ultrasound Screening. *Biomedicines* 10(3):551 (2022)
 - 17) Ryu TY, Kim K, Han TS, Lee MO, Lee J, Choi J, Jung KB, Jeong EJ, An DM, Jung CR, Lim JH, Jung J, Park K, Lee MS, Kim MY, Oh SJ, Hur K, Hamamoto R, Park DS, Kim DS, Son MY, Cho HS. Human gut-microbiome derived propionate coordinates proteasomal degradation via HECTD2 upregulation to target EHMT2 in colorectal cancer. *The ISME Journal*, 16(5):1205-1221 (2022)
 - 18) Kobayashi Kato M, Asami Y, Takayanagi D, Matsuda M, Shimada Y, Hiranuma K, Kuno I, Komatsu M, Hamamoto R, Matsumoto K, Ishikawa M, Kohno T, Kato T, Shiraishi K, Yoshida H. Clinical impact of genetic alterations of CTNNB1 in patients with grade 3 endometrial endometrioid carcinoma. *Cancer Sci*, 113(5):1712-1721 (2022)
 - 19) Tanosaki T, Mikami Y, Shindou H, Suzuki T, Hashidate-Yoshida T, Hosoki K, Kagawa S, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Hamamoto R, Kage H, Miyashita N, Makita K, Matsuzaki H, Suzuki Y, Mitani A, Nagase T, Shimizu T, Fukunaga K. *Inflammation*, 45(4):1765-1779 (2022)
 - 20) Ono S, Komatsu M, Sakai A, Arima H, Ochida M, Aoyama R, Yasutomi S, Asada K, Kaneko S, Sasano T, Hamamoto R. Automated Endocardial Border Detection and Left Ventricular Functional Assessment in Echocardiography Using Deep Learning. *Biomedicines*, 10(5):1082 (2022)
 - 21) Hashimoto T, Takayanagi D, Yonemaru J, Naka T, Nagashima K, Yatabe Y, Shida D, Hamamoto R, Kleeman SO, Leedham SJ, Maughan T, Takashima A, Shiraishi K, Sekine S. Clinicopathological and molecular characteristics of RSPO fusion-positive colorectal cancer. *Br J Cancer*, 127(6):1043-1050 (2022)
 - 22) Hamamoto R, Takasawa K, Machino H, Kobayashi K, Takahashi S, Bolatkan A, Shinkai N, Sakai A, Aoyama R, Yamada M, Asada K, Komatsu M, Okamoto K, Kameoka H, Kaneko S. Application of non-negative matrix factorization in oncology: one approach for establishing precision medicine. *Brief Bioinform*, 23(4):bbac246 (2022)
 - 23) Yamada M, Shino R, Kondo H, Yamada S, Takamaru H, Sakamoto T, Bhandari P, Imaoka H, Kuchiba A, Shibata T, Saito Y, Hamamoto R. Robust automated prediction of the revised Vienna Classification in colonoscopy using deep learning: development and initial external validation. *J Gastroenterol*, 57(11):879-889 (2022)
 - 24) Hopkins J, Asada K, Leung A, Papadaki V, Davaapil H, Morrison M, Orita T, Sekido R, Kosuge H, Reddy MA, Kimura K, Mitani A, Tsumoto K, Hamamoto R, Sagoo MS, Ohnuma SI. PRELP Regulates Cell-Cell Adhesion and EMT and Inhibits Retinoblastoma Progression. *Cancers (Basel)*, 14(19):4926 (2022)
 - 25) Hamamoto R, Koyama T, Kouno N, Yasuda T, Yui S, Sudo K, Hirata M, Sunami K, Kubo T, Takasawa K, Takahashi S, Machino H, Kobayashi K, Asada K, Komatsu M, Kaneko S, Yatabe Y, Yamamoto N. Introducing AI to the molecular tumor board: one direction toward the establishment of precision medicine using large-scale cancer clinical and biological information. *Exp Hematol Oncol*, 11(1):82 (2022)
 - 26) Hossain E, Abdelrahim M, Tanasescu A, Yamada M, Kondo H, Yamada S, Hamamoto R, Marugame A,

- Saito Y, Bhandari P. Performance of a novel computer-aided diagnosis system in the characterization of colorectal polyps, and its role in meeting Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations standards set by the American Society of Gastrointestinal Endoscopy. *DEN Open*, 3(1):e178 (2022)
- 27) Kukita A, Sone K, Kaneko S, Kawakami E, Oki S, Kojima M, Wada M, Toyohara Y, Takahashi Y, Inoue F, Tanimoto S, Taguchi A, Fukuda T, Miyamoto Y, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Iriyama T, Matsumoto Y, Nagasaka K, Wada-Hiraike O, Oda K, Hamamoto R, Osuga Y. The Histone Methyltransferase SETD8 Regulates the Expression of Tumor Suppressor Genes via H4K20 Methylation and the p53 Signaling Pathway in Endometrial Cancer Cells. *Cancers (Basel)*, 14(21):5367 (2022)
- 28) Shozu K, Kaneko S, Shinkai N, Dozen A, Kosuge H, Nakakido M, Machino H, Takasawa K, Asada K, Komatsu M, Tsumoto K, Ohnuma SI, Hamamoto R. Repression of the PRELP gene is relieved by histone deacetylase inhibitors through acetylation of histone H2B lysine 5 in bladder cancer. *Clin Epigenetics*, 14(1):147 (2022)
- 29) Dozen A, Shozu K, Shinkai N, Ikawa N, Aoyama R, Machino H, Asada K, Yoshida H, Kato T, Hamamoto R, Kaneko S, Komatsu M. Tumor Suppressive Role of the PRELP Gene in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *J Pers Med*, 12(12):1999 (2022)
- 30) Asami Y, Kobayashi Kato M, Hiranuma K, Matsuda M, Shimada Y, Ishikawa M, Koyama T, Komatsu M, Hamamoto R, Nagashima M, Terao Y, Itakura A, Kohno T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kato T, Shiraishi K, Yoshida H. Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer. *Br J Cancer*, 128(8):1582-1591 (2023)
- 31) Ito T, Takayanagi D, Sekine S, Hashimoto T, Shimada Y, Matsuda M, Yamada M, Hamamoto R, Kato T, Shida D, Kanemitsu Y, Boku N, Kohno T, Takashima A, Shiraishi K. Comparison of clinicopathological and genomic profiles in anal squamous cell carcinoma between Japanese and Caucasian cohorts. *Sci Rep*, 13(1):3587 (2023)

2. 学会発表

- 1) 浜本 隆二、臨床応用を志向した医療 AI 研究：その現状と今後の展望、日本医工学治療学会第 37 回学術大会・特別講演：都市センターホテル（東京）、2021 年 5 月 2 日
- 2) 浜本 隆二、深層学習技術の医療への応用、日本計量生物学会(2021 年度年次大会)・特別講演：オンライン、2021 年 5 月 13 日
- 3) 浜本 隆二、AI 技術の医療応用とその課題、第 41 回日本脳神経外科コンgres総会・プレナリーセッション：パシフィコ横浜（横浜）、2021 年 5 月 15 日
- 4) 浜本 隆二、機械学習・深層学習技術を活用した肺がんのオミックス解析と創薬への応用、第 25 回日本がん分子標的治療学会・特別企画 1：オンライン、2021 年 5 月 27 日
- 5) 浜本 隆二、がんの統合的解明を志向した機械学習技術を活用したマルチオミックス情報の階層的ネットワーク解析、第 17 回日本臨床プロテオミクス研究会・基調講演：オンライン、2021 年 5 月 29 日
- 6) 浜本 隆二、AI 技術を応用したがんの統合的解明を目指したオミックス情報の階層的ネットワーク解析、第 62 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)・特別講演：幕張メッセ（千葉）、2021 年 6 月 6 日
- 7) 浜本 隆二、AI 技術を活用した医療機器の実臨床応用へ向けた取り組みと課題、第 3 回日本メディカル AI 学会・シンポジウム：オンライン、2021 年 6 月 12 日
- 8) Ryuji Hamamoto、Development of AI-powered Medical Devices for Clinical Applications、第 80 回日本癌学会学術総会・シンポジウム：パシフィコ横浜（横浜）、2021 年 10 月 2 日
- 9) 浜本 隆二、実臨床応用を志向した医療 AI 研究開発、第 118 回日本保険医学会定時総会・特別講演：パシフィコ横浜（横浜）、2021 年 10 月 8 日
- 10) 浜本 隆二、実臨床応用を目的とした医療 AI 研究、第 70 回日本アレルギー学会学術大会・特別講演：パシフィコ横浜（横浜）、2021 年 10 月 9 日
- 11) 浜本 隆二、実臨床応用を志向した医療 AI 研究：AI が切り拓く新しい医療、第 31 回 日本耳科学会総会：ヒルトン東京お台場（東京）、2021 年 10 月 14 日
- 12) Ryuji Hamamoto、Development of the integrated medical system using AI: Towards the realization of Precision Medicine. 14th Meeting of the Asia Pacific Federation of Pharmacologists: オンライン、2021 年 11 月 27 日

- 13) 浜本 隆二、臨床応用を志向した医療 AI 研究：その可能性と課題、第 38 回新都心腎疾患セミナー：京王プラザホテル（東京）、2022 年 1 月 20 日
- 14) 浜本 隆二、実臨床応用を目的とした医療 AI 研究～医用画像・オミックスデータを中心に～、日本抗加齢医学会ゲノム医学研究編：オンライン、2022 年 2 月 26 日

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

出願番号：2021-010772

発明者：小林和馬，三宅基隆，浜本隆二

発明の名称：画像検索装置、方法及びプログラム

出願人：国立研究開発法人国立がん研究センター

出願日：2021 年 6 月 30 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究

研究分担者名 : 奥野 恭史

国立大学法人京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 教授

研究要旨

創薬標的を探索する AI 開発

薬剤反応性の識別、バイオマーカー推定、分子メカニズムの解明と創薬標的探索を行う AI の開発

医薬品開発において、近年国内外を問わず創薬ターゲットの枯渇が問題となっている。現在残されているのは高難易度の創薬ターゲットのみであるがために、新薬の研究開発には多額の費用が必要となっており、これが高薬価、ひいては医療費の高騰の要因となっている。

更に、臨床試験段階で期待していた薬効が得られず開発が中断する例が増えていることも問題点として挙げられる。特に医薬品開発の 70~80%が Phase2 で中止となっており、この約 60%が、薬効が得られなかったことが原因との報告がある。つまり、「動物では効くが、ヒトでは効かなかった」という事案が多発している。これは現在の創薬研究開発スキームの限界であると考えられる。

このような現状を打開する解決策として、人工知能 (AI; Artificial intelligence) が注目されている。AI のパフォーマンスと可能性に創薬・医療・ヘルスケア分野が大きな期待を寄せており、今後国際競争が激化することが必至である。

これらの現状を背景に、本事業では、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、動物からではなくヒトの情報から創薬ターゲット分子を探索する AI の開発実装を目的とする。つまり、臨床情報 (=電子カルテを始めとする診療情報+オミックスデータ) を収集・利用して創薬標的を探索する AI 手法の開発をおこなう。本事業では、対象疾患として難病指定の IPF (特発性肺線維症) を含む間質性肺炎及び部位別がん死亡者数 1 位である肺がんを選択し、これらの臨床情報収集とそれを支援する基盤構築、異種かつ大量のデータを統合して創薬標的候補となる生体分子群を自動的に抽出する AI 手法の開発、創薬標的候補の実験的検証に有益となる基盤構築を包括的に遂行する。当該年度は、i)データ収集: IPF を含む間質性肺炎で 300 検体の追加及び肺がんデータ収集の欠損補填、ii)データ解析: これまでに開発した各種 AI による対象疾患患者臨床情報の解析とそれによる創薬標的候補の提示、iii)結果解釈・仮説創出: 文献からの自動知識抽出を介した未知の関係性推論技術の開発及びデータウェアハウス TargetMine を用いた ii)データ解析の結果解釈、iv)糖鎖解析により由来臓器を推定する基盤の構築、v)オープンプラットフォームの基盤構築と創薬支援を志向した AI の開発・搭載、国内運用開始に向けた体制構築を目標とする。

A. 研究目的

患者個別の疾患タイプ、薬剤反応性等について、識別・分類、分子メカニズムの解明、バイオマーカー推定と創薬標的分子探索を可能にする AI 技術を開発する。特に、生命科学や医療における様々な情報を創薬に応用する上で問題となる以下の課題の克服を目指す。

「克服すべき技術的な課題」

- ・全ゲノム配列 (超次元データ)、マルチオミックスのデータ処理
- ・薬剤反応性などの患者層別化・個別化
- ・多種多様情報 (実験データ、臨床データ、文献データ等) の統合
- ・分子-パスウェイ-細胞-臓器-動物-ヒトのマルチスケールモデル
- ・AI モデルへの時間的・空間的・定量的概念の導入

B. 研究方法

① DNN や機械学習による薬剤反応性の識別とバイオマーカー推定

限られたデータを有効活用し、効率的に薬剤反応性の予測やバイオマーカーの推定を行うためには、ゲノムやオミクスデータ、薬剤（化合物）、臨床情報の情報を組み合わせた超高次元のデータを扱う必要がある。そのため本年度では、これらのデータを組み合わせて利用する方法として、昨年度は、オミクスデータ、化合物、臨床情報などの複数種類のデータを入力するマルチモーダルアプローチが有効であることが分かった。今年度では、前年度で開発した実装を元に、さらに改良したモデルとして、グラフデータとサンプルデータを同時に利用可能なマルチモーダルニューラルネットワークを構築し、実際に公共で利用可能なデータを用いてモデル構築を行い、これら二つのアプローチを薬剤反応性識別やバイオマーカーの推定に利用する場合にどういった長所や短所があるかといったことを明らかにする。

本年度では、公開ベンチマークデータを用いて、上記の既存手法に関する調査及び実装を行い、これらのアプローチの優位性について評価を行った。

② GCN によるネットワーク構造を考慮した薬剤反応性の識別、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

限られたコストで効率的に実験を行い、得られた実測データを効果的に活用する方法の一つは、文献や既存の公共データベースの知識を利用することである。文献や既存の公共データベースにある網羅的な情報（文献空間の情報）を実験によって得られた実測空間の情報を統合した機械学習の方法を開発することで、少ない実測データからの効率的な予測を実現する。これらの異なる性質を持つ情報を柔軟に表現する方法として、本研究課題ではグラフ表現（知識グラフ）を利用する。現状のシステムではこれらの文献や既存の知識の表現として、知識グラフを用いており、その知識グラフの学習のために GCN(Graph convolutional network)を用いている。GCN では、ネットワーク構造を教師データとして学習し、複雑なネットワークの中から新たな関係性や特性を推定できる技術であり、文献や種々のデータベースに登録される膨大かつ多種多様なデータからの知識発見に有力であると期待されている。今年度では GCN によるネットワークの予測に関するソフトウェアのツール化を行った。ツール化により、様々なデータに容易に適用可能にし、実データの分析において、試行錯誤が効率よく可能になることが期待できる。

③ ベイジアンネットワークによる分子メカニズムの解明、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

ベイジアンネットワークを用いた研究のうち、今年度は本事業で収集した臨床情報を用いたベイジアンネットワークによる分子メカニズム解明、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索方法の確立を目指す。前年度においてトランスクリプトーム・データを用い、患者毎の薬剤への反応の違いや患者毎の分子ネットワークの違いを、ベイジアンネットワークを用いて解析する方法を確立することができた。今年度はこれらを発展させることで臨床情報を含む多種多様な情報を用いた分子メカニズムの解明、創薬ターゲット分子探索が目標で、同時にシミュレーション技術と組み合わせたによるバイオマーカー探索技術の研究開発を押し進める。

（倫理面への配慮）

本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所ならびに本学において倫理審査、承認を得た後、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針及び、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って遂行した。

C. 研究結果

① DNN や機械学習による薬剤反応性の識別とバイオマーカー推定

限られたデータを有効活用し、効率的に薬剤反応性の予測やバイオマーカーの推定を行うためには、ゲノムやオミクスデータ、薬剤（化合物）、臨床情報の情報を組み合わせたマルチモーダル情報を扱うことが重要である。昨年度に献相当のグラフデータとして公開データの Reactome を利用し、実測データ相当のデータとして公開データ GDSC・CCLE を用いたモデルを構築してきたが、より応用範囲を広げた調査を行った。Pathway Commons(ver12)と TCGA (The Cancer Genome Atlas) の遺伝子発現データと臨床データを利用して巨大なデータへの適用可能性の評価を行った。1, 3, 5 年内の死亡予測タスクを行い、グラフを用いたマルチモーダルな推定が高い性能を示すことが分かった(図 1)。

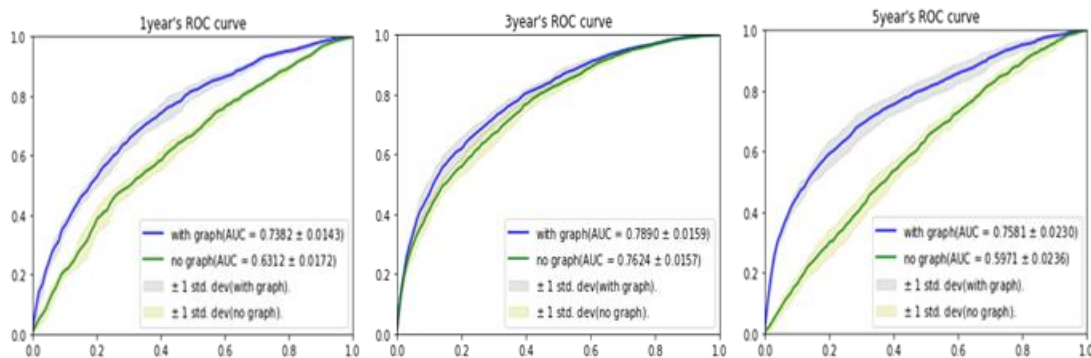


図 1. 1, 3, 5 年内の死亡予測タスクの ROC : 青 : 提案手法であるグラフを用いたマルチモーダルニューラルネットワーク、緑 : グラフを用いないシンプルなマルチモーダルニューラルネットワーク

② GCN によるネットワーク構造を考慮した薬剤反応性の識別、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

昨年度までに遺伝子・薬剤・疾患の文献等から構築したグラフから新たな関係を予測する手法と予測結果を説明する部分を可視化する手法を開発し、GCN を用いた手法が他の手法よりも精度よく予測を行うことができることを示した (図 3-1)。本四半期では、前期に行った GCN によるネットワークの予測に関するソフトウェアの公開作業を行い、github にてオープンソースとして公開した

(https://github.com/clinfo/kGCN/tree/master/sample_kg/network_prediction)。

また、このツールを用いた結果をプレプリントとして公開した (<https://arxiv.org/abs/2104.03871>)。

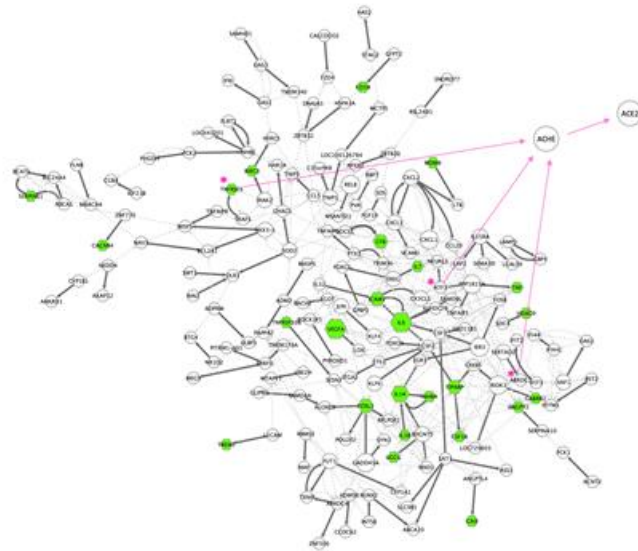


図 3.2 (左図)公開したソフトウェア (右図) 公開したソフトウェアを用いて新規エッジの予測成功率 (Enrichment score)

③ ベイジアンネットワークによる分子メカニズムの解明、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索 (1) SARS-CoV-2/COVID-19 データを用いた遺伝子発現ネットワーク解析法の検証

公開 SARS-CoV-2/COVID-19 データを用いた遺伝子ネットワーク解析法の検証を行い、その論文を出版した。本研究の大半は昨年度中に実施し論文は投稿済みであったがその査読結果が 4 月 5 日に到着した。結果

は査読者への対応が必要というものであったため、本年度の実施内容として査読結果への対応を行い4月26日に修正版を再投稿した。その結果 *Scientific Reports* 誌に受理され、5月27日付で公開された (Tanaka et al., *Scientific Reports* 11, 11241, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-90556-1)。査読者からの質問として、SARS-CoV-2 スパイクタンパクと結合する遺伝子として知られている ACE2 を制御していると思われる遺伝子が何であるかと問われ、同定したサブネットワークを調査したところ直接ではないが、ACHE という遺伝子を介し、同定したサブネットワーク中に含まれる3遺伝子(TNFRSF9, ATF3, ARRDC3)が ACE2 の上流(親の親)として存在することがわかった(図3.1)。このうち ATF3 については、最近になって他の文献でも、ACE2 を制御する遺伝子の候補として報告もあり(Liu X et al. *Front. Physiol.* 11, 540591, 2021)、ネットワーク推定及び解析がうまくいっていることを示した結果と言える。



Supplementary Figure S3: The schematic network illustration of ACE2 involvement in immune defense system of host cells. The network (188 nodes and 420 edges) was generated by the ΔECV-extracted edges (black) shared with A549, H1BE and Calu-3 cells in response to SARS-CoV-2 infection. The nodes (green) represent the known drug target genes. The edges (magenta), and nodes (marked magenta) represent potential regulatory signalings to ACE2 via ACHE. The dotted edges represent the basal edges (gray).

図 3.1 ACE2 上流解析結果 (論文の図 S3 より)

(2) 遺伝子ネットワーク解析による新規サブタイプ同定法の研究

サンプル毎の遺伝子ネットワーク解析が可能な遺伝子ネットワーク推定法によるがんサブタイプ分類法の研究を行い、論文発表を行った。本研究も前述同様、昨年度からの継続している研究であるが、本年度に投稿を行い、論文出版に必要な査読の対応を行った。

査読での修正の要求としては、TCGA の breast cancer での追加の解析を査読者2名から要求されたため、それを本年度に行った。本論文の新規ポイントは、マルチオミクスのデータで予後差のあるサブタイプの同定が、マルチオミクスデータ対応のクラスタリングアルゴリズムを使ってもできないデータについて、遺伝子ネットワークにより実現可能である点である。Breast cancer データは、元々サブタイプが明確にあり、遺伝子発現データのみで綺麗にそれが分かれることが予想された。追加の解析で、実際に遺伝子発現データでのクラスタリングにより、3タイプに別れ、予後差が見出された(図3.3 b & c)。遺伝子ネットワークを利用した提案手法でもほぼ同等の結果となったが(図3.2 & 図3.3 a)、log-rank test は $p=0.05$ ちょうどで統計的有意差は棄却された。しかし、生存時間曲線のパターンでは明確に分かれており、ほぼ遺伝子発現データのみと同じ結果であるため、この解析結果を追加し、またその他指摘された細かい修正を行い再投稿し、*Scientific Reports* 誌に受理された。(Nakazawa et al., *Scientific Reports* 11, 23653, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-02394-w)

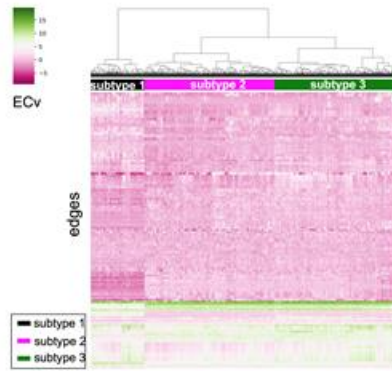


図 3.2 遺伝子ネットワークによる TCGA Breast Cancer データ分類結果

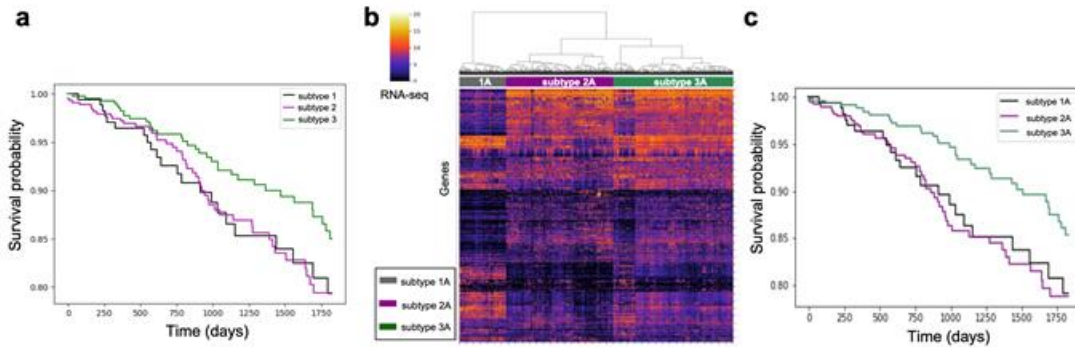


図 3.3 (a) 遺伝子ネットワークによるサブタイプ別生存時間曲線、(b) 発現データのみによる分類結果、(c) 発現データのみによるサブタイプ別生存時間曲線

(3) MCMC による遺伝子発現介入シミュレーション法の確立

ベイジアンネットワークで構築した遺伝子発現ネットワークから創薬標的分子を探索するためのシミュレーション技術の研究開発を行い、その評価を行った。具体的には本技術は MCMC (マルコフ連鎖モンテカルロ法) と呼ばれるサンプリング技術を用いたシミュレーションの応用である。これを用いると、データから推定したベイジアンネットワークモデルを用いて、そこから発生しうる仮想的な「サンプル」をシミュレーションすることができる。ベイジアンネットワークは確率変数間の構造がネットワークとして陽に表現されることからモデルへの介入・操作が容易にできる、という特徴がある。これを利用することで、仮想的に特定の遺伝子をノックダウンした場合や、薬剤により特定の遺伝子の活性に介入した際の細胞内の遺伝子発現制御システムのモデル (確率構造) をシミュレートすることができると期待している。MCMC は一般的に高次元モデルでも高速にサンプリングが可能である、という特徴があるが、ベイジアンネットワークを用いた遺伝子ネットワークモデルは 20,000 変数からなる確率モデルであり、既存の MCMC をそのまま適用することはできない。またモデルへの介入方法も未確立である。

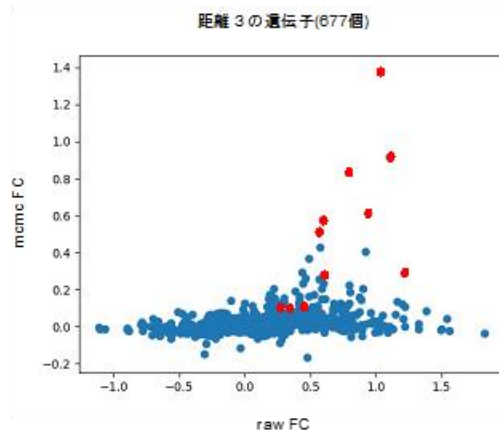


図 3.4 ノックダウン・シミュレーション結果評価。各点がノックダウン (KD) した遺伝子周辺の遺伝子の fold change で横軸が実データ、縦軸がシミュレーションでの値である。赤点は KD 遺伝子直下の遺伝子で、ほぼ全ての直下遺伝子で正しくシミュレート (=予測) できていることがわかる。

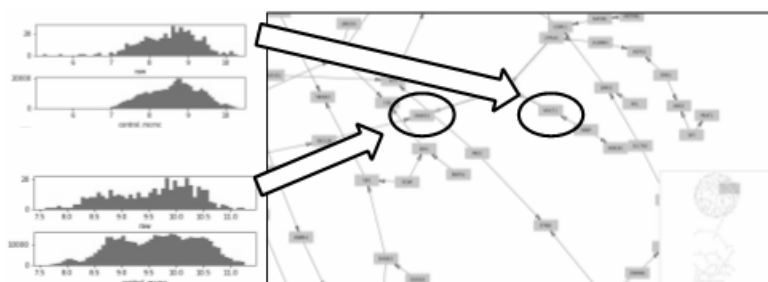


図 3.5 介入なしでのシミュレーションの検証。二つの遺伝子の遺伝子発現のヒストグラムを例として提示している。並べているヒストグラムのうち、上が 400KD の実際の遺伝子発現のヒストグラム、下が MCMC による発現シミュレーション結果。

本研究では、NNSR 法によって推定された 20,000 変数のベイジアンネットワークから DAG (非巡回有向グラフ) をサンプリングすることにより、高速にシミュレーションを行う方法を考案した。また介入シミュレーションの実現方法として、介入点 (遺伝子) 上流のネットワーク上のエッジを切断し、モデルパラメータを再推定し、介入点周辺の DAG をサンプリングすることで介入シミュレーションを実現する方法を考案した。これらの方法の検証を既存の 400 遺伝子をノックダウンした遺伝子発現データセット (400KD) を用いて実施した。

まず介入がない場合の検証を行った。その例を図 3.1 に示す。二峰性があるような複雑な分布も再現できることが確認できた。次にノックダウンのシミュレーションの評価を行った。図 3.2 は開発した技術によるシミュレーション結果と実際のデータとの比較である。もっともノックダウン効率が良かった遺伝子をノックダウンした際の、その周辺の遺伝子の発現量変化をプロットしたもので、それぞれの点が 1 つの遺伝子の実データ (横軸) とシミュレーション (縦軸)、それぞれ場合の fold change である。従って、理想的には $y = x$ の直前上に点が打たれ、ノックダウン遺伝子の下流直下は特に第一象限内に来ることが望ましい。図中の赤点はベイジアンネットワーク上でノックダウン遺伝子直下 (距離 1) の位置に予測された遺伝子の fold change で、直下遺伝子については全て正しくシミュレーション (=予測) ができていることを表している。

方法論はある程度確立したため現在手動で行っている大半の手順について、これを大規模に自動化して行うためのコーディング作業を外注により実施した。

現在はこれまでに研究成果を論文にまとめている段階である。上述の通りシミュレーション技術はおおむねうまく行っているといえるが、ベースとなる遺伝子ネットワークの能力に強く依存していることもわかり、再来年、条件の検討を進めるとともに、これまでに開発したサブネットワーク同定法などと組み合わせ、同定したサブネットワーク中の遺伝子群に対して網羅的にシミュレーションを行うことにより、創薬標的遺伝子の絞り込みが可能かどうか検証する予定である。

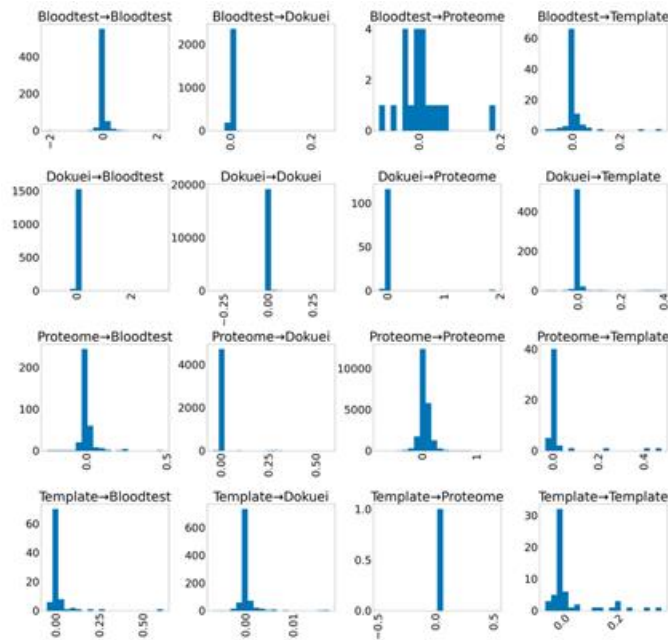


図 3.6 IPF エクソソーム+臨床データから推定したネットワークによる枝の種類別 ECv 分布 (IPF vs control).

(4) 内部データを用いたマルチオミクスネットワーク解析法の研究

マルチオミクスデータを用いた遺伝子ネットワーク解析法の検討のため、内部データを用いて、新たに方法論の検証を始めた。本研究のために新規メンバーを加え必要なトレーニングを行った。内部データは 2 種類あり、1 つは遺伝子発現データでは区別がつかない疾患についての少数の患者由来遺伝子発現データ及びメチル化データ。もう 1 つは 10 患者に対して 5 種類の薬剤を投与した際の増殖率及びゲノム、トランスクリプトーム、プロテーム、メチロームデータである。現在本研究室で確立した遺伝子ネットワーク解析法は遺伝子発現データのみに基づくものであるが、まずは前者のデータを用いてメチル化データを組み合わせる方法の検討を行った。他プロジェクトの内部データのため結果を示せないが、遺伝子ノードとメチル化ノードを合わせてネットワーク推定するという単純な方法でも既存知識と整合している結果が得られており、今後より精緻な方法の検討を行う予定である。後者のデータはゲノムデータ (エクソーム・シーケンシ) の解析から着手し、PCR の特定部位の変異とゲノムデータの一致を確認した段階である。またトランスクリプトーム (遺伝子発現データ) の前処理を完了し、遺伝子発現差解析を行った。現時点では発言差のある遺伝子リストが得られただけの状態であり、今後同定した遺伝子の確認とネットワーク解析を行う。

(5) IPF オミクスデータを用いた創薬ターゲット探索

IPF プロテオーム及び臨床データの利用が可能となったためそのデータを用いたネットワーク解析を進めた。まず始めにデータの前処理を行い、プロテームデータの各タンパク、血液検査、臨床データなど全 5125 項目・533 サンプルの入力データセットを完成させ、ネットワーク推定を行った。最終的には IPF 関連サブネットワークをこれまでに開発した個別サンプルごとの枝評価法 (ΔECv 法) により抽出することが最初の目標であるが、今回、異種変数を、同時にネットワーク推定を行う、ということを手手法初めて試みているため、まず異種変数間での ECv (Edge Contribution value: 枝貢献量) の分布を確認した (図 3.6)。サンプルのうち、IPF のラベルのついたものは読影所見項目に含まれる疾患ラベルを用いて付与した IPF 疑いを含む 6 サンプルである。 ΔECv 法は各枝の ECv の差を、閾値を用いて抽出する方法である。遺伝子発現データによる遺伝子ネットワークでは 2-fold change に相当する 1.0 を閾値として使うことが基本である。図の通り、プロテオーム変数間 (Proteome→Proteome) でかなり小さい値になっており、異種変数間で分布が異なることがわかった。 ΔECv の最大値は 0.75 であった。したがって、異種変数間の枝ごとに閾値を調整する必要があることがわかった。閾値 0.5 固定で、健常人と IPF ラベル患者間でサブネットワークを抽出したところ 140 変数、

388 枝残り、現在その解析を進めているところである。今後、閾値の変数種ごとの調整や、プロテオームのみのネットワークの構築なども進め、さらなる解析と IPF 重要サブネットワークの同定を行う予定である。

D. 考察

① DNN や機械学習による薬剤反応性の識別とバイオマーカー推定

従来の Omics 情報及び臨床情報を用いたマルチモーダルな予測において、さらに知識グラフを加えることは予測において多くの場合で有用に働くことが分かった。一方で、この予測結果がなぜうまく行ったのかなど、より詳細な予測の内訳については、疾患ごとの分析や予測根拠の可視化などさらなる分析が必要である。

② GCN によるネットワーク構造を考慮した薬剤反応性の識別、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

整備したソフトウェアを広く利用してもらいフィードバックを得ることで、より現実的なタスクに対応できるようになり、これらの結果や知見を課題①と共有し、課題①において新たな手法開発へと結びつけることができた。現在は文献情報（知識グラフ）に関しては公開されているものをそのまま利用しているが、今後、使用する知識に関してもより精緻なものやより適したものを検討し、利用していきたい。

③ ベイジアンネットワークによる分子メカニズムの解明、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

今年度は、前年度までに開発したサンプル毎に推定・解析可能なネットワーク推定技術の応用を進め、論文としての発表を行うことができた。またシミュレーション技術の開発を進めた。内部データ及び IPF データの利用準備が整ったため今年度からの新たな挑戦として異種変数を混合させたデータを用いたネットワーク解析技術の研究開発に着手することができた。現時点では解析ソフトウェアの実行が確認でき、初期結果の簡易的な解析で有望な結果が得られた段階であり、検証すべきあるいは確認すべき条件・仮説が多いが、今後それらを進め最終的には利用しているデータによる創薬ターゲット候補探索を実現させたい。

E. 結論

① DNN や機械学習による薬剤反応性の識別とバイオマーカー推定

昨年度の検討を元に、文献情報や複数の特徴量を用いてさらに精度の高い予測が可能なモデルの構築に成功した。今後、この手法のより広いアプリケーションへの適用及び、さらに様々なデータへの適用を行いたい。

② GCN によるネットワーク構造を考慮した薬剤反応性の識別、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

昨年度の検討を元に、グラフ関連ツールの整備を進めることができた。特に、ユーザからのフィードバックにより、インターフェースの改良や機能追加へと結びつけることができた。今後も、継続的に改良を続けるとともに、グラフの前処理技術や選択方法など、より効果的なグラフの活用方法のさらなる検討を進めたい。

③ ベイジアンネットワークによる分子メカニズムの解明、バイオマーカー推定、創薬ターゲット分子探索

ベイジアンネットワークを用いたシミュレーション技術の研究開発に一定の成果が得られた。今後サブネットワーク抽出技術と組み合わせ創薬ターゲット候補の自動抽出を試みたい。またトランスクリプトームデータ以外のオミクスデータや臨床データの併用方法の検討も進み、その確立及びこれまでの技術の更なる精緻化を進めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harada Y, Sato A, Araki M, Matsumoto S, Isaka Y, Sagae Y, Abe T, Aoyagi Y, Sueoka E, Okuno Y, Kimura S & Sueoka-Aragane N. Integrated approach to functional analysis of an ERBB2 variant of unknown significance detected by a cancer gene panel test, Cellular Oncology, 2022.
- 2) Sato N, Uchino E, Okuno Y. Artificial Intelligence in Kidney Pathology. In: Lidströmer N., Ashrafian H. (eds) Artificial Intelligence in Medicine. Springer, Cham., pp 1-11, 2021.
- 3) Uchino E, Sato N, Okuno Y. Artificial Intelligence in Predicting Kidney Function and Acute Kidney Injury, Artificial Intelligence in Medicine, pp 1-17, 2021/8.
- 4) Terayama K, Sumita M, Katouda M, Tsuda K, Okuno Y. Efficient Search for Energetically Favorable

Molecular Conformations against Metastable States via Gray-Box Optimizatio. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17:5419-5427, 2021.

- 5) Nakazawa MA, Tamada Y, Tanaka Y, Ikeguchi M, Higashihara K, Okuno Y. Novel cancer subtyping method based on patient-specific gene regulatory network. *Scientific Reports*, 11:23653, 2021.
- 6) Iwata H, Kojima R, Okuno Y, *AIM in Pharmacology and Drug Discovery. Artificial Intelligence in Medicine*. 1-9, 2021.
- 7) Ma B, Terayama K, Matsumoto S, Isaka Y, Sasakura Y, Iwata H, Araki M, Okuno Y. Structure-Based de Novo Molecular Generator Combined with Artificial Intelligence and Docking Simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 61(7): 3304-3313, 2021.
- 8) Matsumoto S, Taniguchi-Tamura H, Araki M, Kawamura T, Miyamoto R, Tsuda C, Shima F, Kumasaka T, Okuno Y, Kataoka T. Oncogenic mutations Q61L and Q61H confer active form-like structural features to the inactive state (state 1) conformation of H-Ras protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 565:85-90, 2021.
- 9) Kamada M, Okuno Y. *AIM in genomic basis of medicine: applications. Artificial Intelligence in Medicine*. 1-10, 2021.
- 10) Sato N, Uchino E, Kojima R, Hiragi S, Yanagita M, Okuno Y. Prediction and visualization of acute kidney injury in intensive care unit using one-dimensional convolutional neural networks based on routinely collected data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 206:106129, 2021.
- 11) Chiba S, Lim KRQ, Sheri N, Anwar S, Erkut E, Shah MH, Aslesh T, Woo S, Sheikh O, Maruyama R, Takano H, Kunitake K, Duddy W, Okuno Y, Aoki Y, Yokota T. eSkip-Finder: a machine learning-based web application and database to identify the optimal sequences of antisense oligonucleotides for exon skipping. *Nucleic Acids Research*. gkab442, 2021.
- 12) Tanaka, Y, Higashihara, K, Nakazawa, M.A, Yamashita F, Tamada Y, Okuno Y. Dynamic changes in gene-to-gene regulatory networks in response to SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*. 11(1):11241, 2021.
- 13) Nojima S, Terayama K, Shimoura S, Hijiki S, Nonomura N, Morii E, Okuno Y, Fujita K. A deep learning system to diagnose the malignant potential of urothelial carcinoma cells in cytology specimens. *Cancer Cytopathology*, 2021.
- 14) Nakamura K, Kojima R, Uchino E, Ono K, Yanagita M, Murashita K, Itoh K, Nakaji S, Okuno Y. Health improvement framework for actionable treatment planning using a surrogate Bayesian model. *Nature Communications*. 12(1):3088, 2021.
- 15) Araki M, Matsumoto S, Bekker G.J, Isaka Y, Sagae Y, Kamiya N, Okuno Y. Exploring ligand binding pathways on proteins using hypersound-accelerated molecular dynamics. *Nature Communications*. 12(1):2793, 2021.
- 16) Yoshizawa T, Uchibori K, Araki M, Matsumoto S, Ma B, Kanada R, Seto Y, Oh-hara T, Koike S, Ariyasu R, Kitazono S, Ninomiya H, Takeuchi K, Yanagitani N, Takagi S, Kishi K, Fujita N, Okuno Y, Nishio M, Katayama R. Microsecond-timescale MD simulation of EGFR minor mutation predicts the structural flexibility of EGFR kinase core that reflects EGFR inhibitor sensitivity. *npj Precision Oncology*. 5(1):32, 2021.
- 17) Furuta H, Araki M, Masago K, Sagae Y, Fujita S, Seto K, Shimizu J, Horio Y, Sasaki E, Hosoda W, Katayama R, Okuno Y, Hida T, Novel resistance mechanisms including L1196Q, P1094H, and R1248_D1249 insertion in three patients with NSCLC after ALK tyrosine kinase inhibitor treatment. *Journal of Thoracic Oncology*. 16(3):477-482, 2021.

2. 学会発表

- 1) “Introduction to HPC- and AI-driven Drug Development Platform Division”, 226th R-CCS Café, online, 2022/2/10
- 2) 「AI・ビッグデータが拓く医療の未来」, 宮城県臨床細胞学会 共催セミナー, オンライン, 2022/2/6
- 3) “Differential privacy under in calculable sensitivity” Mimoto T, Hashimoto M, Yokoyama H, Nakamura T, Isohara T, Kojima R, Hasegawa A and Okuno Y, , 2022 6th International Conference on Cryptography, Security and Privacy (CSP 2022), online, China, 2022/1/15. 【オンライン開催】

- 4) 「Precision Medicineにおけるオミクスデータ×AIの可能性」 トミーデジタルバイオロジー株式会社 ウェビナー, 2022/1/13, WEB 講演
- 5) 「がん分子標的治療における AI・スーパーコンピュータの可能性」, 第25回日本肝がん分子標的治療研究会, オンライン, 2022/1/8, ホテル日航福岡(WEB 登壇)
- 6) 「AI創薬の現状と未来 Today and future of AI-based drug development」 SEMI テクノロジーシンポ, 東京ビッグサイト(東展示棟・会議棟)及びオンライン, 2021/12/17
- 7) 「COVID-19で加速する創薬デジタルトランスフォーメーション」 ”Drug Discovery Digital Transformation Accelerated by COVID-19”, 第3回 ファーマラボ EXPO, 幕張メッセ, 2021/12/10
- 8) 「ウィズコロナ時代の社会と情報科学」, 第13回 総合科学を考えるセミナー, 東北大学/オンラインによる同時開催, 2021/12/4
- 9) 「AI・シミュレーションが拓く医療・創薬の未来」, 山口大学大学院医学系研究科主催第4回シンポジウム「人工知能・システム医学による難治性疾患への新たな挑戦」, 2021/11/27, オンライン
- 10) 特別講演会①「ビッグデータ・AIが拓くヘルスケアの未来」, 次世代ヘルスケアプロジェクト 2021 (日本能率協会), 2021/11/25, 録画配信
- 11) 基調講演「AI・シミュレーションから見る創薬モダリティの New normal—COVID-19を超えて」, 日本薬物動態学会 第14回ショートコース, 2021/11/16日, Web開催 (Zoom ライブ配信)
- 12) 特別企画セミナー「医療・創薬における AI・データ利活用の現状と可能性」ATR オープンハウス 2021 科学技術が描く明るい未来社会 ～大阪・関西万博に向けて～, 2021/11/11, オンライン開催
- 13) 「COVID-19から創薬 DXを考える Thinking about DX in drug development from COVID-19」 CBI 学会 2021 年大会, 2021/10/26 オンライン開催
- 14) 「ビッグデータ・AIが拓く医療の未来」 ”Future perspectives in medicine driven by big data and AI technologies” 第39回日本骨代謝学会学術集会, 2021/10/10. オンライン開催 事前収録
- 15) 「AIによる薬効・ADMET予測と企業間連合学習」 生命医薬情報学連合大会(IIBMP 2021), 2021/9/29. オンライン開催
- 16) 「ビッグデータ・人工知能が拓く医療の未来」公益社団法人医療・病院管理研究協会 医療における人工知能の活用と影響 (2021.08.27) オンライン開催
- 17) 「ビッグデータ・AIが拓く創薬・医療の未来」 2021年 KEC セミナー 『AI・ビッグデータによる進化のスパイラル』 (2021.07.02) オンライン開催
- 18) 「AI・スーパーコンピュータによるデータ駆動型創薬の可能性」 第15回ケミカルバイオロジー (2021.06.22) オンライン開催
- 19) 「AIがもたらす創薬研究へのインパクト」 第68回 日本実験動物学会総会 (2021.05.20) オンライン開催
- 20) ”Mutation-induced drug sensitivity prediction for computer-assisted personalized medicine” Araki M and Okuno Y 2021 American Chemical Society Spring National Meeting (April 5, 2021 - April 16, 2021) オンライン開催

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

- 1) Life Intelligence Consortium (LINC) 代表

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）
（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
研究分担者名 : 黒橋 禎夫
国立大学法人京都大学大学院 情報学研究科 知能情報学専攻 教授

研究要旨

医療分野における臨床テキスト、患者テキストの解析・構造化のための言語・知識処理基盤を構築し、特発性肺線維症及び肺がんの創薬標的予測に資するテキスト構造化を実現する。今年度は、以下 2 つの問題設定で研究を実施した。

- 「重要事象に焦点を当てた症例報告の軽量なグラフ構造要約」を提案した。グラフ構造要約を弱教師とする症例報告の自動構造化により、十分医師の参考となるレベルの解析精度（F値69.8）を達成した。
- 「日本語医療テキストの関係抽出におけるドメイン適応」を提案した。日本語医療テキストにおいて、事前学習言語モデルによる単語置換に基づくドメイン適応手法により肺がんとIPFドメイン間での精度向上を確認した。

A. 研究目的

本プロジェクトではこれまで、アノテーション付き医療テキストコーパスと、これを学習用データとして活用した医療エンティティ・属性・関係認識システムを構築し、医療テキストの構造解析・情報抽出に取り組んできた。

しかし、肺がん、特発性肺線維症（IPF）以外のターゲット疾患の医療テキスト解析の実現するためには、現在のアプローチではまずターゲット疾患のテキストの大規模コーパスを構築する必要がある。医療テキスト中のすべての言語現象にアノテーションした、大規模かつ汎用的なコーパスの構築にかかるコストは大きく、ターゲット疾患ごとに同様の手法を適用することは現実的ではない。

そこで、ターゲット疾患の大規模タグ付きコーパスが存在しないという現実的な問題設定を考え、知識を活用して医療テキストの解析を実現する研究に取り組む。具体的には以下の2つのアプローチを取る。

- ① 重要事象に焦点を当てた症例報告の軽量なグラフ構造要約
- ② 日本語医療テキストの関係抽出におけるドメイン適応

B. 研究方法

- ① 重要事象に焦点を当てた症例報告の軽量なグラフ構造要約 :

既存の網羅的な医療情報アノテーションを行うかわりに、症例報告における重要事象を構造的に要約し、症例報告の効率的な検索・利活用を実現することが目標である。図1に症例報告の一例とそのグラフ構造要約を示す。症例報告における重要な事象（病名、臓器部位など）は「病気とその場所」、「検査とその結果」などの関係で結ばれ、グラフ構造をなす。

タイトル: 無症候性の虚血性腸炎を認めた全身性エリテマトーデスの1例

症例: 65歳、女性。主訴: 発熱と体重減少。現病歴: 2000年関節痛が出現し、近医で抗RNP抗体単陽性から混合性結合組織病と診断されステロイド内服加療を行っていた。2007年5月発熱、全身倦怠感、体重減少のため当院に入院した。リンパ球減少、関節炎、抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性から全身性エリテマトーデス(SLE)と診断した。腹部症状は認めなかったが、大腸内視鏡検査で多発性直腸潰瘍を認め、病理組織で虚血性腸炎と診断した。全身性エリテマトーデスによる血管炎が原因と考え、シクロフォスファミド点滴静注療法(IVCY)を行い潰瘍病変の改善を認めた。

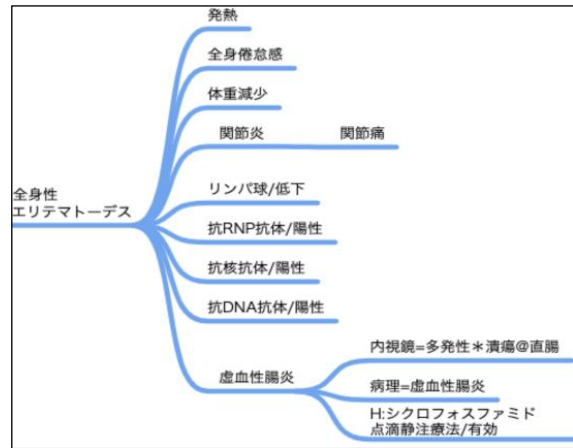


図1: 症例報告とグラフ構造要約の例

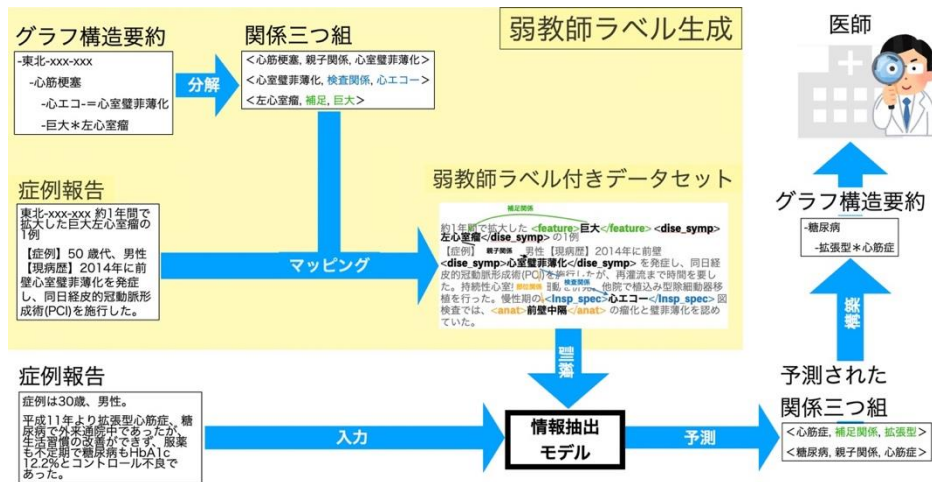


図2: 弱教師学習に基づく症例報告の構造的な要約の流れ

本研究では、症例報告からグラフ構造要約を自動生成することに取り組む。構造要約中の各事象を症例報告中の言及箇所に対応づけることで情報抽出の弱教師ラベル付きデータを構築し、深層学習言語モデルBERTにより症例報告中の重要事象や事象間の関係を予測することでグラフ構造要約を生成する。提案手法の流れを図2に示す。

② 日本語医療テキストの関係抽出におけるドメイン適応:

日本語医療アノテーションデータを増やすことは二つの理由で困難である。まず、医療テキストは個人情報を含んでいることが多く、データを公開するには匿名性の確保など慎重な扱いが必要となる。次に、アノテーションに専門的な知識が必要であり、多大なコストがかかる。そこで、すでに存在するアノテーション付き医療テキストを利用し、PRISM医療関係抽出データで肺がんとIPFの二つのドメイン間の適応実験を行う。本研究では関係抽出タスクに取り組む。関係抽出は例えば、「両側頸部に小リンパ節を散見する」というテキストから(両側頸部, region, 小リンパ節)、(散見, feature, 小リンパ節)のような関係を抽出するタスクである。本研究では、大規模な日本語の医療テキストで事前学習言語モデル(UTHBERT)によってソースデータ中の医療エンティティ表現を置換するドメイン適応法を提案する。提案手法の流れを図3に示す。

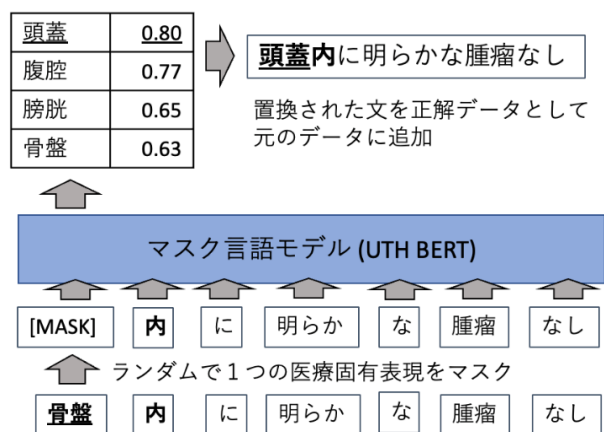


図3：事前学習言語モデルによる医療エンティティ表現の置換

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所において倫理審査、承認を得た後、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施している。

C. 研究結果

① 重要事象に焦点を当てた症例報告の軽量なグラフ構造要約：

実験では約 15,000 件のグラフ構造要約データもとで日本語情報抽出モデルを学習し、精度として F 値 69.8 を達成した。実験結果を表 1 に示す。英語の医療情報抽出のデータセットである i2b2/VA 2010 では、現時点で BERT ベースの性能は F 値で 60 程度、日本語医療ドメインの関係抽出の教師付きデータセットにおける BERT ベースモデルの性能は F 値で 76 程度である。データが異なるため直接の比較はできないが、本研究が弱教師学習であることを考慮すると、全体での精度 F 値 69.8 は良い結果だと言える。

表 1：関係抽出の精度

適合率	再現率	F 値
80.5	63.5	69.8

② 日本語医療テキストの関係抽出におけるドメイン適応：

提案したドメイン適応手法によってソースドメインで学習を行い、ターゲットドメインで評価する実験を行った。実験結果を図 4 に示す。肺がんドメインで学習し、IPF ドメインでテストした場合、ドメイン適応によって F1 が 0.9 ポイント向上した。逆に、IPF で学習し、肺がんドメインでテストした場合は F1 が 8.0 ポイント向上した。

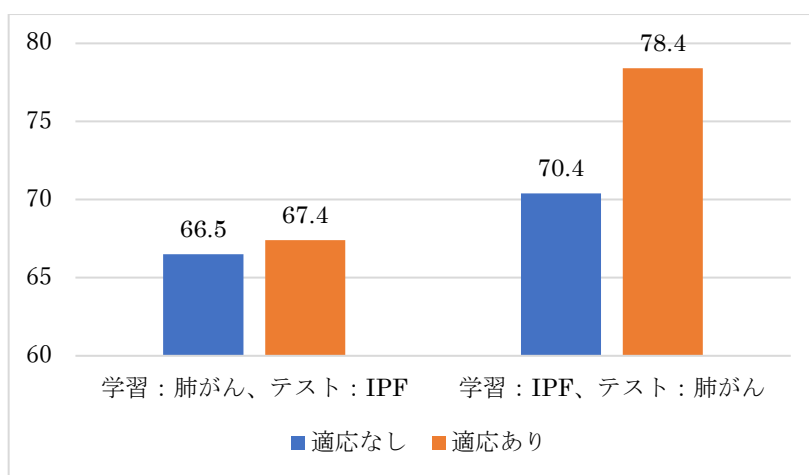


図 4：ドメイン適応による関係抽出精度の向上 (F 値)

D. 考察

① 重要事象に焦点を当てた症例報告の軽量なグラフ構造要約：

実験結果に対して、医師の定性的分析により、本システムの予測結果は医師がグラフ構造要約を作成する際に十分に参考となるレベルであり、要約基準の一貫性の向上にも資するものと考えられる、との評価を得

た。医師による人手の評価を通してモデルの精度を定量的に評価することは今後の課題である。

② 日本語医療テキストの関係抽出におけるドメイン適応：

実験結果において、学習データに肺がんを用いた場合と IPF を用いた場合とで精度の向上に差がみられる。これらの差は、UTH BERT の事前学習データの影響だと考えられる。事前学習データのドメインには分布に偏りがある。UTH BERT によって置き換えられる単語は事前学習データに比較的よく現れる肺がん関連の単語であることが多く、結果として肺がんのテストに対する精度が大きく向上したと考えられる。

E. 結論

① 重要事象に焦点を当てた症例報告の軽量なグラフ構造要約：

本研究では、グラフ構造要約を関係抽出の弱教師として症例報告を構造化するフレームワークを提案した。関係三つ組抽出の精度は F 値で 69.8 であった。今後は技術的改善を行うとともに、本研究をグラフ構造要約データの拡張に活用したい。

② 日本語医療テキストの関係抽出におけるドメイン適応：

本研究では、日本語医療テキストの関係抽出におけるデータ拡張を用いたドメイン適応手法を提案した。大規模な日本語医療テキストで事前学習された言語モデルを使うことで、置き換え単語の多様性が増し、精度が向上することを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Zhen Wan, Fei Cheng, Zhuoyuan Mao, Qianying Liu, Haiyue Song, Sadao Kurohashi: Improving Medical Relation Extraction with Distantly Supervised Pre-training, 言語処理学会 第 28 回年次大会, 浜松, (2022. 3. 14).
- 2) 尾崎 立一, 清丸 寛一, Cheng Fei, 黒橋 禎夫, 佐藤 寿彦, 永井 良三: 弱教師学習に基づく症例報告の構造的な要約, 第 26 回日本医療情報学会春季学術大会, 岡山, (2022. 6. 30) (採録決定)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）
（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
分担研究報告書**

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究

研究分担者名 : 荒牧 英治

国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授

研究要旨

本研究では、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、電子カルテを始めとする診療テキストから患者の情報を抽出する技術を研究開発するにあたり、症例報告や読影所見から重要な表現を自動抽出し、国際的なコードに変換する自動構造化技術を開発する。この基盤であり中核をなすオントロジーと、このオントロジーを評価するためのテストベッドの整備に従事してきた。すでにオントロジーは完成し、公開準備を進めている。またテストベッドとして、2つのシステムと2つのデータセットを開発できた。今後はテストベッドを用いたオントロジー評価実験を中心に進める予定である。

A. 研究目的

本研究では、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、電子カルテを始めとする診療テキストから患者の情報を抽出する技術を研究開発する。このために、症例報告や読影所見から重要な表現を自動抽出し、国際的なコードに変換する自動構造化技術を開発する。これは次の課題の解決が必要となる。

◎オントロジーの整備：国際的なコードには用語の不足も多いことから、コードの拡充、整備を行う。これまで読影所見に頻出する 1000 用語の整備を行ったが、対象を限定すると、不足や不要な部分も多い。一方で何ら制約や目標を設定せずに整備を進めるのも困難であることから、実用的なアウトカムたりうる類似症例検索をゴールとして整備を進める。

◎オントロジー評価テストベッドの整備：オントロジー単体ではその評価は困難で、使用目的（実応用）を決めて初めて実際的な評価が可能となる。そこで、類似症例検索システムのプロトタイプや病名抽出タスク向けデータを構築し、本オントロジーを用いた手法の精度検証に用いられる環境（テストベッド）を準備する。

B. 研究方法

【オントロジー】

本グループは、総括班の研究推進に必須となる医学用語リソース（本研究ではオントロジーと呼んでいる）とコーパス（機械可読な情報が付与されたテキストデータ）の2つのリソースを構築してきた。オントロジーは、後述するコーパスから収集された用語に標準医学表現を紐付けたものである。コーパスについては黒橋グループ、荒瀬グループと相談の上、3000 件以上の医療文書に対し、医学的な固有表現などのそれら同士の医学的関係の付与（アノテーション）を行ってきており、拡充を続けている。コーパスからのオントロジー作成にあたり、コーパスに出現する病変や症状、部位を表す表現がアノテーションの結果わかるので、リストアップされた表現を目視で精査しながら国際コードを付与した。本オントロジーに収録する表現は、目標として設定した類似症例検索に役立つ範囲とした。

【テストベッド】

本オントロジーを活用することで性能等が向上する課題やシステムを設計する。

まず、オントロジー構築にあたり目標とした類似症例検索システムについて、古典的な手法を用いてプロトタイプ（ベースライン）を構築した。これはオントロジーを用いないものとし、今後開発予定のオントロジー活用手法がこれより優れることをもってオントロジー自身の間接的な評価に用いることのできる「テストベッド」である。

類似症例検索のような医学文書処理の一環として、症例中の患者病態推移を時系列で直感的に可視化することを考えた。近年の、クリニカルパスに基づくチーム医療の重視に資するシステムと言え、実現すれば、臨床現場のコミュニケーションを促進できる。可視化システムのコンポーネントには、病名抽出器や

時間表現抽出器が含まれ、これら要素技術にも本オントロジーを用いることができる。そこで、もう一つの「テストベッド」として、症例文書の時系列可視化システムを開発した。これも類似症例検索システムの場合と同様に、オントロジーを使わない手法に基づくプロトタイプ（ベースライン）とする。

オントロジーの活用が期待される実応用の 1 つに病名正規化（標準化）がある。このタスクは、テキストに出現する病変や症状の自然言語文記述を同定した上で、その記述が指す医学概念を国際コードに紐つけるというもので、医師が書くテキストにおいて同じ病変を表しながらも表記が異なる記述から一貫した情報抽出を可能とするために必須の技術である。このタスクで、本オントロジーを用いた手法が、他の手法より優位であることなどを今後示すことができれば、「テストベッド」とすることができる。ただし、本研究で構築したコーパスはこのタスクに利用できるが、本オントロジーもまたこのコーパスから構築されており、オントロジーの評価に向かない。そこで、本コーパスとは異なる文書セットに本コーパスと同様のアノテーションを施した、新規の「評価用コーパス」を構築する。再現性の観点から、評価用コーパスは一般公開可能なライセンスの文書を対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所において倫理審査、承認を得た後、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施している。上記研究は、個人情報や削除済みのテキストデータ、及び荒牧グループが作成・保有している模擬コーパスにておこない、個人情報保護の観点からは安全なデータである。

C. 研究結果

【オントロジー】

肺がん・肺線維症に関する用語を網羅的に収録したオントロジーである「PRISM Lung Disease Ontology」が完成した。1197 エントリからなる。計算機で処理しやすい CSV 及び JSON 形式のデータとした。

オントロジーの元となったコーパスの構築時に作業者が取り組むアノテーション作業を説明したガイドラインを日本語で作成していた。これを英語に翻訳し、日英とも DOI 付のデジタル情報資源として公開することで、本研究のアノテーション仕様にに基づくコーパス作成を関連研究者や実践者も実施できるような環境を整えた。

【テストベッド】

プロトタイプ（ベースライン）の類似症例検索システムを実装した。これは症例文書を単語出現頻度に基づくベクトル表現に変換し、文書ベクトル間の \cos 類似度の高さでもって類似症例とみなすものである。ただし、考慮する単語は、黒橋グループ開発の固有表現抽出器による病変や部位等の医学的クラスの識別情報でフィルタリングできるようにした。<https://aoi.naist.jp/prism-search/> からアクセスできる。

症例の時系列可視化システムプロトタイプ（ベースライン）「HeaRT」が開発済みであり、現在、国内で特許として申請し、審査を受けている。また、海外特許としての申請を目指し、JST からの支援を受けるための手続きも開始した。

「評価用コーパス」として、J-STAGE でオープンアクセスのもと公開されている症例報告論文 224 件から作成済みのものと、同じ読影画像に対して複数の読影医が執筆した読影所見 135 件のものがある。病名等のアノテーションは本コーパスと同様の仕様にに基づく。これを英語に翻訳してテストベッドとしての一般性を高めた。一部を中国語にも翻訳している。

D. 考察

【オントロジー】

オントロジー自体は完成したが、公開にあたり、プライバシーポリシーの調整が必要である。現在、開発関係者を交えて議論を進めている。

【テストベッド】

類似症例検索及び症例時系列可視化のプロトタイプ（ベースライン）を開発できた。これらをベースに、本オントロジーを活用するコンポーネントを追加した新規システムを開発すれば、プロトタイプとの性能比較によって本オントロジーの間接的（かつ実際の）評価も可能になる。ただし、類似症例検索については一般の検索システムと同様の評価手法を用いることができるが、症例時系列可視化については標準的な評価手法が設定されていないため、その有効な評価手法を提案・設計することが求められる。

また、病名標準化タスク向けの新規「評価用コーパス」も、症例報告と読影所見の 2 つを作成できた。

このコーパスを用いて、医療言語処理のシェアードタスクである Real-MedNLP を、国際ワークショップである NTCIR-16 の傘下で企画・運営している。本コーパスや本オントロジーのアウトリーチも兼ねており、最終的な参加は 10 チームと、NTCIR-16 で採択されたタスクの中でも大きな注目を集めた。6 月の NTCIR-16 会議に向けた準備を進めている。

「テストベッド」はこれまでに開発したもの以外にも考えられる。病変に関するテキスト上の記述は、患者が専門用語を使わずに書くような動詞や修飾語からなる表現に顕著であるが、「何文字目から何文字目までが病名である」との判断に難しい場合がみられる。一方、病名抽出にこれまで用いてきた固有表現抽出 (NER) はそういった厳密な境界を決めることが前提となっている。そこで、臨床医学表現について境界の曖昧性を許容する新規の固有表現抽出タスク「Fuzzy NER」について検討を進めている。各文について必ず 1 つの固有表現を含む単位に分割することで、後段に病名正規化タスクを置けば、文中の大きな単位で病変・症状の出現箇所がわかるのではないかと考えられる。すなわち、これも「テストベッド」の一つとできる見込みがあることから、タスク設計を継続する。

E. 結論

症例報告や読影所見から重要な表現を自動抽出し、国際的なコードに変換する自動構造化技術を開発するために必須となる、「オントロジー整備」と「テストベッド開発」を進めた。オントロジーは完成し、公開を控えた準備段階にある。また、テストベッドとして 2 つのシステムと 2 つのデータセットを提案・開発できた。今後はオントロジーの正式な公開とアウトリーチ、新規テストベッドの開発や、開発済みテストベッドを用いたオントロジーの評価を実施する。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Faith Wavinya Mutinda, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Semantic Textual Similarity in Japanese Clinical Domain Texts Using BERT, *Methods of Information in Medicine*, S 01, pp. e56-e64, 2021. (<https://doi.org/10.1055/s-0041-1731390>)
- 2) 荒牧英治: 自然言語処理の医療への応用, *先進医療 NAVIGATOR 医療と AI 最前線 新刊*, 2022 (2022/1/31)

2. 学会発表

- 1) Faith Wavinya Mutinda, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: AUTOMETA: Automatic Meta-Analysis System Employing Natural Language Processing, *MedInfo 2021 2021* (2021/10/2-4).
- 2) Yuta Nakamura, Shouhei Hanaoka, Yukihiro Nomura, Naoto Hayashi, Osamu Abe, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Clinical Comparable Corpus Describing the Same Subjects with Different Expressions, *MedInfo 2021 2021* (2021/10/2-4).
- 3) 氏家翔吾, 磯颯, 荒牧英治: 文脈化埋め込み表現を用いた対照学習による病名正規化, *言語処理学会 第 27 回年次大会 (NLP2021) (オンライン)*, 2021 (2021/3/16).

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) 矢田峻太郎, 荒牧英治: 臨床テキスト情報時系列データ作製方法及び装置、並びに、臨床テキスト情報時系列可視化表示方法及び装置、並びに、臨床テキスト情報時系列可視化システム (特願 2021-165067) (2021/10/6)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

研究分担者名 : 荒瀬 由紀

国立大学法人大阪大学大学院 情報科学研究科 マルチメディア工学専攻 准教授

研究要旨

本研究ではブログ等の患者自身が記述するテキストを対象とし、患者のみしか知り得ない精神・神経症状も含めた反応の記述を特定し、医薬品の奏功及び副作用知識を抽出することで、創薬や新たな薬効の発見への貢献を目指す。患者テキストは記述者によって使用する語彙や記述の粒度、スタイルも大きく異なるため、これら表現の多様性に頑健な手法として、患者テキストを所与の標準的な語彙を用いたものに自動的に書き換えるテキスト正規化手法を開発する。深層学習による言語生成モデルに対し語彙制約を付与することで、精度の高いテキスト正規化を実現する。同種のタスクであるテキスト平易化データセットによる評価実験の結果、既存の **state-of-the-art** を大幅に上回る性能を達成することを確認した。

A. 研究目的

患者が記述する闘病ブログ等の Social Networking Service テキストには、患者のみしか知りえないつづきな症状の記録がなされる。このような患者テキストからの情報抽出は、これまでの医師主導の評価に対し、Patient Reported Outcome (PRO) として注目を浴びつつある。しかし、PRO の対象としては、患者の幸福度など余命に関する受け止め方や QOL に関する指標が多く、新薬開発やドラッグリポジショニングに必要な医学的な症状への適応は少ない。本研究では自然言語処理技術により、文脈を補いながら、患者のみしか知り得ない精神・神経症状も含めた反応の抽出を行う。

患者テキストは記述者によって使用する語彙や記述の粒度、スタイルも大きく異なるため、これら表現の多様性に頑健な手法の開発が必要である。そこで自然言語処理分野で活発に研究が進められている深層学習による言語生成モデルを応用した表現の正規化手法を開発する。多様性の高い患者テキストに対し、所与の標準的語彙を用いるよう自動で書き換える正規化を行うことで、後段の様々なテキスト処理の品質を改善できると期待される。本研究目的と同種のタスクであり、かつ自然言語処理分野において標準的に用いられるデータセットが利用可能なテキスト平易化により手法の開発と評価を行う。

B. 研究方法

本研究ではテキストに現れる多様な表現を正規化するよう自動的に書き換えるモデルを開発する。具体的には事前学習済みの言語生成モデルに対し、所与の語彙を用いるよう入力文を書き替える語彙制約を課すことで正規化を実現する。語彙制約は入力文から正規化すべき箇所を予測する編集操作予測モデルにより自動的に生成する。以下では出力文に出現すべき単語の制約を正の制約、出力文に出現すべきでない単語の制約を負の制約と呼ぶ。得られた正・負の制約を用い、Neurologic Decoding (Lu et al. 2021) により言語生成モデルに語彙制約を付加し、生成確率が高く、かつ制約をできるだけ満たしたテキストの生成を行う。

編集操作予測モデル

テキストを正規化する上で、入力文中のどの単語を書き換えるべきかを人手で指定するのは利用者の負荷が高く、実用的でない。そこで本研究では、入力文中で書き換えるべき単語を自動で推定する編集操作予測モデルを構築する。具体的には、入力文中の各単語に対してどのような編集操作を行うべきかを予測する。編集操作は、「削除」「保持」「置換」の3種類とする。「削除」は出力すべきでない単語、「保持」は出力にそのまま出現してもよい単語である。そして「置換」は別の単語に言い換えるべき単語である。予測モデルには事前学習済み言語モデルを用い、入力文の各単語に対してそれぞれ編集操作を予測する。編集操作の正解ラベルを人手でアノテーションするのは非常にコストが高い。そこで平易化前後の文について単語アラインメ

ントを行い、疑似的な正解ラベルを作成する。

予測ラベルが「削除」であった単語は負の制約、「保持」であった単語は正の制約とする。また予測ラベルが「置換」であった単語については、入力文中の該当単語を負の制約、その言い換えとして尤もらしい単語を正の制約とする。この言い換え単語予測には語彙言い換えデータセットを用いて訓練した事前学習済み言語モデルを用いる。

語彙制約付き言語生成

Neurologic Decoding は言語生成モデルの再学習を必要とせず、学習済みモデルの推論（デコーディング）において語彙制約を付与する手法である。ビームサーチにおいて正・負の制約が満たされたかどうかの状態を追跡しつつ出力候補を生成することで、生成確率が高く、かつ制約を満たした候補を探索する。既存の語彙制約手法では制約数が増えるに従って計算量が大幅に増大する問題があったが、Neurologic Decoding は語彙制約を目的関数のペナルティとし、状態追跡における計算を再利用することで効率的な語彙制約を実現している。本研究では編集操作予測に基づき作成する正・負の語彙制約を用い、言語生成を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、大阪大学の研究倫理審査委員会で承認を受け、実施している。

C. 研究結果

実験設定

テキスト平易化において標準的に用いられるデータセットである Newsela-Auto を用いて評価実験を実施した。編集操作予測モデルには事前学習済み言語モデルである BERT を用いた。Newsela-Auto の訓練データに対し単語アラインメントにより疑似正解ラベルを付与し、BERT のファインチューニングを実施した。また「置換」ラベルが付与された単語の言い換え候補を推定する語彙言い換えモデルには RoBERTa を用い、語彙言い換えデータセットによりファインチューニングを実施した。言語生成モデルには事前学習済み系列変換モデルである BART を用いた。BART を Newsela-Auto によりファインチューニングしたモデルをベースラインとし、それに語彙制約を付与する提案手法と比較した。テキスト平易化で標準的に用いられる SARI を評価指標として評価を行った。

結果と考察

評価実験の結果、BART をファインチューニングしたベースラインの SARI スコアは 37.1、提案手法では 41.6 となり、顕著な性能改善を達成した。またテキスト平易化における既存研究における state-of-the-art 手法の SARI スコアは 36.6 であり、提案手法は現時点の世界最高性能である。

また理想的な語彙制約が生成できた場合のオラクルの性能についても調査した。正解文を参照し、編集操作予測モデルの疑似正解ラベルと同様の方法で理想的な（編集操作予測モデルの予測が全て正解であった場合の）語彙制約を生成した。この場合の SARI スコアは 62.2 であった。編集操作予測モデルの改善により、今後さらなるテキスト平易化の性能改善が見込めることが明らかとなった。

D. 結論

本研究では患者テキストに現れる多様な表現を正規化する手法の開発を行い、同種の問題設定であるテキスト平易化において顕著な性能を達成することを確認した。今後は患者テキストでの実験を実施する予定である。我々の研究グループではこれまで、IPF 及びがん患者の闘病ブログ 1,019 記事から抽出したテキストに対し、投与を受けている薬剤名、それによって起こった反応を特定し、ICD-10 及び MedDRA 分類を付与したデータセットを構築してきた。データセット中の文に対し、MedDRA で定義されたラベルを症状名として記述するよう言い換えるアノテーションを実施することで、患者テキスト正規化の平行コーパスを構築する。本データを用い、提案手法の評価とさらなる改善を実施する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 「医療テキストのための表現計算モデルの構築」に関する研究

研究分担者名 : 戸次 大介

国立大学法人お茶の水女子大学・基幹研究院・自然科学系・情報科学専攻・准教授

研究要旨

高階論理に基づく自然言語推論システム ccg2lambda による診療テキストの高度な意味解析を実現した。特に、診療テキストに頻出する複合語を解析し推論を行うモジュール、および外部知識と定理自動証明器を連動させるモジュールを開発することで、現在の標準的な言語モデルが不得手とするような意味理解の機構と、それに基づく検索システムの実現を目指す。

A. 研究目的

自然言語意味解析システム ccg2lambda に複合語解析モジュール Medc21 を追加することで、症例報告のテキストから正しい意味表示を導出することを目指した。

B. 研究方法

ccg2lambda の複合語解析モジュール Medc21 は、以下の要素から成り立つ。

- (1) 症例テキストに含まれる複合語を、意味合成への意味的貢献に応じて分類する「意味現象タグ」体系
- (2) (1) に基づいた症例テキスト複合語アノテーションデータセット
- (3) (2) を教師データとして学習した意味現象タグ付与のための系列ラベリング深層学習モデル
- (4) 意味現象タグに基づいた複合語内部構造のための CFG 構文解析器
- (5) 複合語 CFG 構文木から CCG 統語構造への変換アルゴリズム
- (6) 症例テキストの正しい意味表示を導出する意味合成過程

これらを接続することによって、症例テキスト中の複合語内部の意味合成過程が導かれ、それ以外の部分の CCG 統語解析結果と相まって医療テキストの意味表示が導出される。

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所において倫理審査、承認を得た後、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施している。

C. 研究結果

評価用に用意したデータセットに対する精度は、(2023 年 3 月の研究期間終了時には) 意味現象タグの平均予測精度が 91.3 % (BiLSTM) / 88.6 % (日本語 BERT) に達した。

D. 考察

(4)(5)(6) を踏まえた(1)のタグ体系設計は、理論言語学においても自然言語処理においても前例のない取り組みであったため、理論面・技術面の双方において難しさがあるが、その設計はアノテーションの一致度にも影響し、ひいては(3)における意味現象タグ予測モデルの精度にも影響する。

この成果を踏まえた(5)の統語変換および(6)の意味合成は、それによって導出された意味表示を用いた自動推論を含めて、本研究項目における R4 年度の課題となった。

E. 結論

この成果は、人工知能学会第 35 回全国大会 (査読なし)、および LENLS18 国際学会 (査読有り) に論文が採択され、それぞれ登壇発表を行ったが、コロナ禍のため、同年度にはそれ以上の成果発表・情報収集の機会を得ることができなかった。本研究内容は 2022 年 11 月までの期間延長を認めて頂き、当該の機会

は ESSLLI2022 において得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishida, Mana; Yanaka, Hitomi; Bekki, Daisuke; "Compositional Semantics for Multiword Expression in Medical Case Retrieval", In Proceedings of the 18th International Workshop on Logic and Engineering of Natural Language Semantics (LENLS18), pp.231-239. (2021). [査読付き]

2. 学会発表

- 1) 石田真捺, 谷中瞳, 馬目華奈, 戸次大介, 「論理推論による症例検索に向けた日本語症例テキストの複合語解析の試案」, 第34回人工知能学会全国大会論文集, オンライン, 2021/6/8-11. (2021).
- 2) 石田真捺, 谷中瞳, 戸次大介, (2022). 日本語症例テキストの複合語解析と論理推論, 第36回人工知能学会全国大会論文集, 国立京都国際会館, 2022/6/14-17.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）
（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
研究分担者名 : 山西 芳裕
国立大学法人九州工業大学大学院 情報工学研究院 生命化学情報工学研究系 教授

研究要旨

本年度は、臨床情報と多階層オミックス情報を統合解析するための機械学習手法のプロトタイプを開発した。上記の手法を本事業で収集した臨床情報と多階層オミックス情報に適用し、IPF の創薬標的探索やバイオマーカー探索を行った。これまでに開発したツール化合物探索 AI を、特発性肺線維症（IPF）の創薬標的探索に応用し、IPF の創薬標的候補を予測して、最終候補を絞り込んだ。

A. 研究目的

医薬ビッグデータに基づいて、対象疾患の創薬標的候補の「確からしさ」の検証実験に利用可能なツール化合物を探索するインシリコ手法を開発する。様々な疾患に関するマルチオミックスデータや分子ネットワークデータ、既承認薬、開発中止化合物、合成化合物、天然化合物など大規模な化合物の構造データや実験データを収集する。疾患データと化合物データの融合解析を行う統計手法や、多様なオミックス関連データを有効活用して化合物を効率的にスクリーニングできる機械学習の手法を開発する。最終的に、特発性肺線維症に対して見出された創薬標的分子候補を制御するツール化合物の候補をインシリコ予測する。

B. 研究方法

- ① 臨床情報と多階層オミックス情報を統合解析するための機械学習手法を開発する。
- ② 上記の手法を本事業で収集した臨床情報と多階層オミックス情報に適用し、IPF の創薬標的探索を行う。
- ③ 前年度までに開発したツール化合物探索 AI を創薬標的探索に応用し、IPF の創薬標的候補を提示する。

（倫理面への配慮）

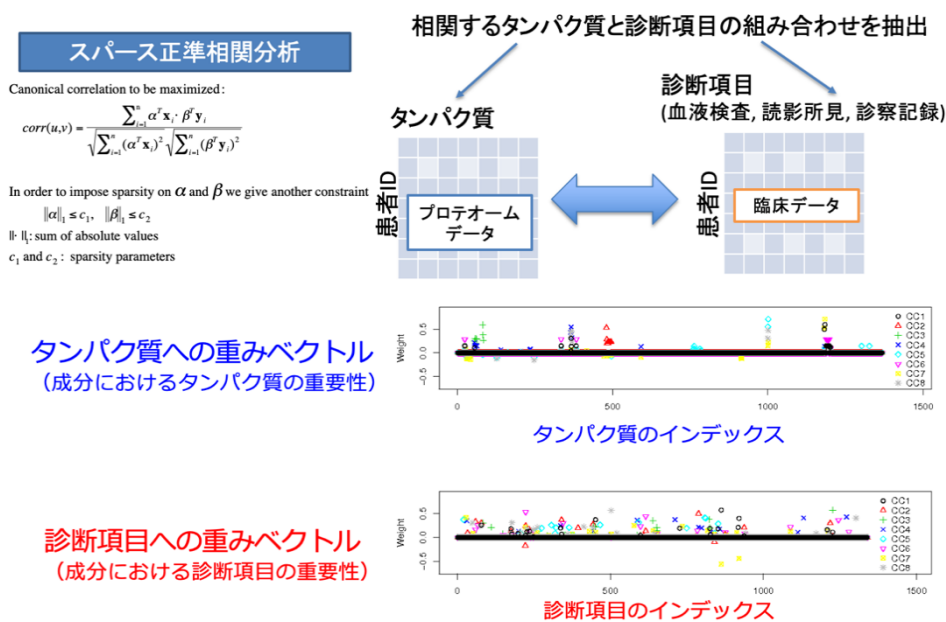
本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所において倫理審査、承認を得た後、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針及び、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って遂行した。

C. 研究結果

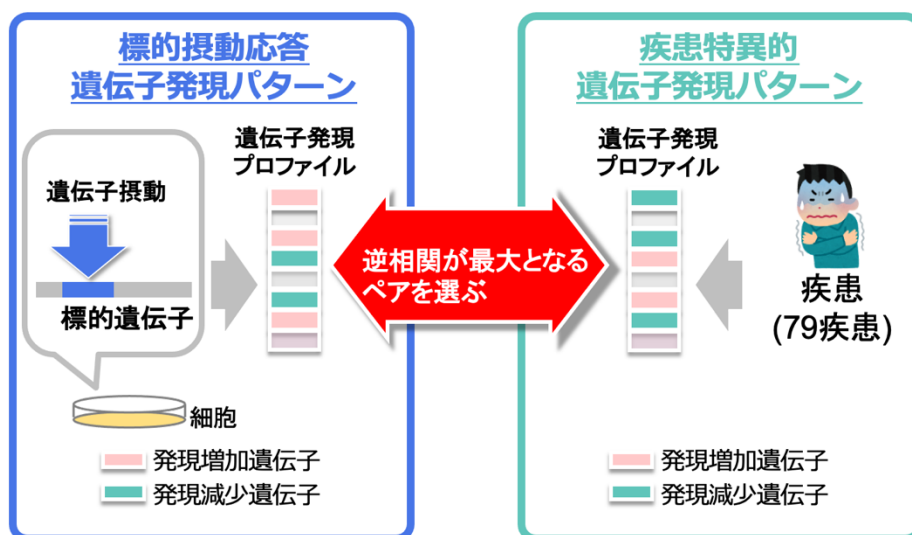
研究結果の概要：

- ① 臨床情報と多階層オミックス情報を統合解析するための機械学習手法を開発：

臨床情報と多階層オミックス情報を統合解析するための機械学習手法の開発を開始した。基盤研の夏目先生のグループから阪大コホートのデータの一部をいただき、データ解析を開始した。生データには、欠損値（データが空白）の処理方法、コントロールデータ、性別情報、読影所見の項目名の記号などで不明な部分があったが、基盤研の研究者と逐次確認を行ない対応することができた。プロテオームデータと臨床データのデータ間の相関に寄与する特徴を抽出するため、スパース正準相関分析、種類の行列積におけるモジュール検出、スパース性を考慮した非負値行列分解などのアルゴリズムを実装して、解析を行なった。しかしながら、モジュール検出と非負値行列分解は、解釈しやすい結果が得られなかった。現在、スパース正準相関分析において同一成分で高い重みで抽出されたタンパク質と検査項目のセットを検証し、IPF との関連について生物学的な解釈を行なっている。さらに、基盤研の伊藤先生に各検査項目の IPF との関連度の情報を付加していただいた。IPF と関連度の強い検査項目に対して、正例と負例を分類する L1 正則化ロジスティック回帰モデルを適用し、IPF への分類に寄与するタンパク質を抽出した。様々な検査項目に対して抽出されたタンパク質の重みを統合し、最終的なタンパク質の IPF との関連度を評価して、IPF 特異的なタンパク質を予測した。現在、予測したタンパク質と IPF との関連について生物学的な解釈を行なっている。



ヒト細胞における創薬標的分子の摂動応答プロファイルと疾患特異的な遺伝子発現プロファイルを用いた創薬標的分子の予測手法の研究開発を行なった。ドラッグリポジショニングからターゲットリポジショニングへのパラダイムシフトを目指している。創薬標的分子をコードする遺伝子のノックダウン (KD) プロファイルが標的分子を阻害した薬の機能を反映し、同様に遺伝子の過剰発現 (OE) プロファイルが標的分子を活性化した薬の機能を反映していると仮定して、阻害標的分子と活性化標的分子を分けて予測した。疾患特異的な遺伝子発現パターンと、ヒト細胞における遺伝子摂動応答の遺伝子発現パターンとの間の逆相関を計算する方法は、精度はあまり高くなかった。部分的に既知の創薬標的分子の情報を学習し、疾患間の類似性を考慮して、創薬ターゲット分子の予測を行うマルチタスク学習アルゴリズムは、疾患の既知の阻害標的分子や活性化標的分子を上手く予測することができた。



② 上記の手法を本事業で収集した臨床情報と多階層オミックス情報に適用：

プロテオームデータと臨床データのデータ間の相関に寄与する特徴を抽出するため、マルチタスク学習を導入したスパース正準相関分析や、IPF と関連度の強い検査項目に対して患者を分類する L1 正則化ロジスティック回帰モデルを適用し、IPF への分類に寄与するタンパク質を抽出した。様々な検査項目に対して抽出されたタンパク質の重みを統合し、最終的なタンパク質の IPF との関連度を評価して、IPF 特異的なタンパク質を予測した。重みが大きいタンパク質は IPF と関連するタンパク質と予測される。今回予測されたタンパク質には、肺の線維化との関係性が示唆されているものが含まれていた。以上から、L1 正則化ロジスティック回帰モデルを用いることで、IPF に特異的なタンパク質を選択できることが示唆された。その他にも IPF との関連が報告されていないタンパク質が多数選択されており、これらのタンパク質には IPF の治療標的や

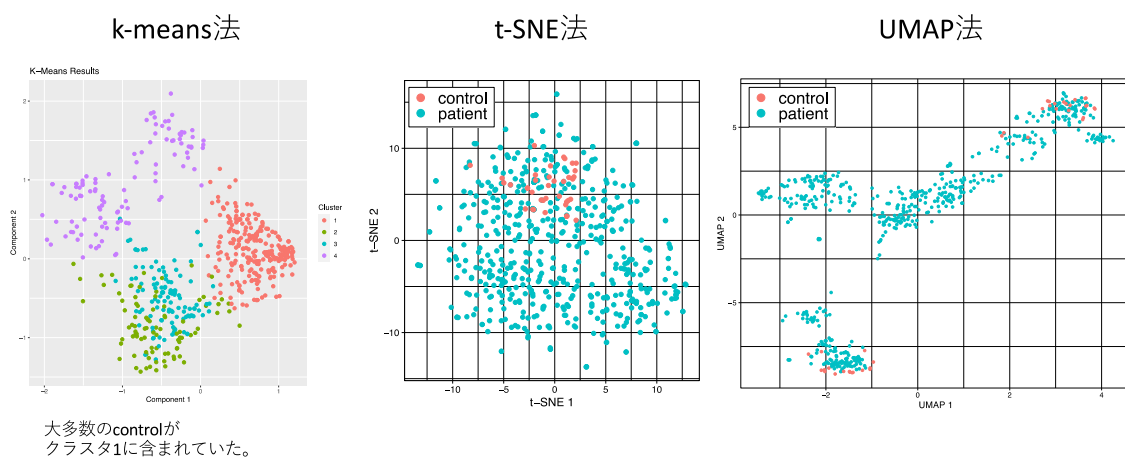
バイオマーカーとなるタンパク質が含まれる可能性がある。

次に、スパース正準相関解析を用いた、プロテオームデータと臨床データのデータ間の相関に寄与する特徴の抽出を引き続き行った。スパース正準相関解析には、マルチタスクスパース正準相関解析法を用いた。解析結果から算出した患者毎の正準スコアの分布を描き、コントロール群と患者群を異なる集団として分類されることを確認した。また、患者群において複数の集団が形成されていた。その分布を以下に示す。

IPF 患者では IPF に強く関連する読影所見の正例数の合計が大きくなると想定し、患者ごとの読影所見の正例合計数を正準スコアの分布に反映させた。その結果、強く関連する読影所見の正例数が多い患者が複数の集団を形成することが確認できた。

以上の結果を踏まえ、患者毎に正例である読影所見を調査し、IPF 特徴を持つ患者がグループとなっていないかを検討中である。また、提供いただいた臨床データには、ばち指や捻髪音といった IPF に関連する診療記録の情報が含まれていた。このような情報を読影所見のデータと組み合わせて解析することで、より精度良く IPF 患者を判定できると考え、再度スパース正準相関解析を行っている。さらにこれらの臨床データには、IPF 以外の特発性間質性肺炎患者の特徴である読影所見の項目も含まれている。臨床データを用いたクラスタリングにより IPF と他の特発性間質性肺炎患者を分類可能か検討中である。

次に、読影所見や診療記録のデータから、IPF の患者を分類可能であるか検討した。具体的には、k-means 法、UMAP 法及び t-SNE 法を用いたクラスタリングを行い、形成されたクラスターから IPF 患者を選択できるのか検討した。以下にクラスタリングの結果を示す。



3~5 つ程のクラスターが形成されることと、コントロール患者は個別のクラスターではなく、IPF の疑いのある患者も含まれるクラスターを形成することが確認できた。以上から、IPF の疑いのある患者にはコントロール患者と近い特徴を持つものが含まれることが予想された。上述したが、この結果はバイナリである特徴データのみを使用したものである。連続値であるプロテオームデータも IPF 患者の分類を行う上で重要な情報となりうる。そこで、プロテオームデータをバイナリデータに変換し、特徴データと結合した新たなバイナリデータを作成した。この新規バイナリデータを用いて k-means 法、UMAP 法及び t-SNE 法を用いてクラスタリングを行い、IPF 患者とそうでない患者の分類が可能であるか検討中である。

③ 前年度までに開発したツール化合物探索 AI を創薬標的探索に応用：

これまでに開発してきた臨床投薬データ、薬剤応答トランスクリプトームデータ、グラフ畳み込みニューラルネットワーク、ランダムフォレスト回帰モデルに基づくインシリコ手法による IPF の創薬標的予測結果を統合して、予測スコアが最も高かった生体分子を IPF の創薬標的候補として提示した。その実験検証を加藤先生のグループと共同研究で行ってきた。提案手法の妥当性を調べるため、IPF 以外の疾患でも同様の傾向があるか検証した。確実な創薬ターゲットが既知である疾患に適用し、既知の創薬ターゲットのタンパク質が正しく予測されるかどうか検証した。その結果、既知の創薬ターゲットのタンパク質は提案手法によって上位に予測され、フィッシャーの正確確率検定でも統計的に有意であり、提案手法の妥当性を確認できた。

D. 考察

① 臨床情報と多階層オミックス情報を統合解析するための機械学習手法を開発：

スパースモデリングにより、臨床データとオミックスデータから IPF 特異的なタンパク質を抽出できたので、現在、予測したタンパク質と IPF との関連について生物学的な解釈を行なっている。ターゲットリポジョ

ニングの情報技術を開発したが、疾患と生体分子の遺伝子発現パターンの逆相関に基づく方法は、精度はあまり高くなかった。マルチタスク学習アルゴリズムは、疾患の既知の阻害標的分子や活性化標的分子を区別して高精度で予測できたので、有用性が期待できる。

②上記の手法を本事業で収集した臨床情報と多階層オミックス情報に適用：

IPF の疑いのある患者に IPF かどうかのラベリングが現時点ではされていないが、患者が IPF かどうか判定される予定である。IPF 患者が判明すれば、その他の特発性間質性肺炎患者やコントロール患者と比較することで、IPF の新規バイオマーカーや治療標的となるタンパク質をより正確に判定できると考えられる。また、プロテオームと特徴のバイナリデータを用いてクラスタリングを行った結果から、IPF 患者のクラスタが形成されていたかどうか判定する予定である。

③前年度までに開発したツール化合物探索 AI を創薬標的探索に応用：

確実な創薬標的が分かっている検証可能な IPF 以外の疾患でも提案手法の妥当性が確認できたため、IPF に対する予測結果の妥当性が示唆される。

E. 結論

当初の研究計画の達成状況は概ね良好である。公共データの臨床投薬データとオミックス情報を融合解析して創薬ターゲットを予測するアルゴリズムのプロトタイプを開発できた。阪大病院の臨床データとプロテオームデータを統合解析し、バイオマーカー候補の分子を予測できた。期待するフェノタイプを持つツール化合物の結合タンパク質を探索することで IPF の創薬標的候補を見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 該当なし

2. 学会発表

- 1) 難波里子、岩田通夫、山西芳裕, "From drug repositioning to target repositioning: omics-based prediction of therapeutic targets for a variety of diseases", 情報計算法学化学会 (CBI 学会) 2021 年大会, 口頭発表セッション, オンライン, 10/26-10/28 (発表日 10/27), 2021.
- 2) 岡本紗枝、澤田隆介, 山西芳裕, "Estimation of disease preventive drugs and therapeutic targets using clinical big data", 情報計算法学化学会 (CBI 学会) 2021 年大会, 口頭発表セッション, オンライン, 10/26-10/28 (発表日 10/27), 2021.
- 3) 難波里子、岩田通夫、山西芳裕, "ターゲットリポジショニング：遺伝子摂動応答トランスクリプトームを用いた創薬標的予測", ポスターセッション, 第 10 回生命医薬情報学連合大会, オンライン, 9/27-9/29, 2021.
- 4) 岡本紗枝、澤田隆介, 山西芳裕, "臨床ビッグデータからの疾患予防薬の探索と治療標的の推定", ポスターセッション, 第 10 回生命医薬情報学連合大会, オンライン, 9/27-9/29, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

2021 年 10 月 27 日、特許出願を完了した。特願 2021-175674

【発明の名称】抗特発性肺線維症剤

【発明者】加藤明良・石崎 敏理・濡木真一・平山 文博・山西 芳裕・澤田 隆介

【特許出願人】国立大学法人 大分大学・国立大学法人九州工業大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : ツール物質効率的探索のためのアルゴリズムの開発と実装
研究分担者名 : 田部井 靖生
国立研究開発法理化学研究所 革新知能統合研究センター
圧縮情報処理ユニット ユニットリーダー

研究要旨

膨大な数の化合物の構造データや実験データを効率的に処理するアルゴリズムを開発する。代表者が整備する化合物の大規模データを高速かつメモリ効率良く処理するため簡潔データ構造の技術の高度化を行う。また機械学習の手法とデータ圧縮技術を組み合わせて、大規模な化合物データから機械学習の予測モデルを高速に学習するためのアルゴリズムの実装を行う。特発性肺線維症や肺がんの創薬標的分子に対して、膨大な化合物のインシリコスクリーニングを行うための予測モデルの学習の際に、実装したアルゴリズムを用いる。

A. 研究目的

山西グループとの共同研究のため、これまで開発した大規模化合物データベースの類似度検索アルゴリズム b-Bit Sketch Trie (bST) と大規模タンパク質配列分類アルゴリズム SFMEDM の実装の改善を行った。

B. 研究方法

bST と SFMEDM は C++言語により実装されている。プログラムを効率化し、メモリーリークをなくすとともに実行速度の改善を行う。

(倫理面への配慮)

人及び動物を研究対象としていない研究であるため、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

メモリーリークや速度面の改善を行うことができた。

D. 考察

プログラムは改善をすることができたが、大規模データセット上で効率的に運用するためには、さらなるプログラムの効率が必要と考えられる。

E. 結論

今後は、プログラムのさらなる効率化を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究
研究分担者名 : 加藤 明良
国立大学法人大分大学 医学部臨床薬理学講座・特任教授

研究要旨

本研究では、創薬ツール化合物候補であるアルカロイド様骨格のビオチン化や PROTAC 化を行った誘導体を用いて、結合候補蛋白質の探索や TGF β シグナリングにおける SMAD 経路の選択的阻害に関する実験を実施した。また、山西グループが行った複数のインシリコ手法を用いた解析で治療標的蛋白質最上位に挙げられた受容体 X の *in vivo* における病態解析を実施した。

A. 研究目的

特発性肺線維症に対するオミックスデータの解析や他の関連疾患との相関解析、ツールとなる可能性の高い化合物を選定する。抗線維化作用を *in vitro* で検証できる実験プラットフォーム構築を目指す。さらに、山西グループの複数のインシリコ手法を用いた解析から見出された受容体 X に着目し、IPF モデルマウスである SFTPCI73T ノックインマウスを用いてアゴニスト/アンタゴニスト投与下での肺の炎症・線維化の増悪や抑制効果を調べ、IA 手法の妥当性を検証する。

B. 研究方法**1. 創薬ツール化合物のビオチン化・PROTAC 化とそれらを用いた結合候補蛋白質の探索・SMAD 経路の検証**

- TGF β シグナリングを抑制する化合物 (TCB-1248、TCB-1259) の結合候補蛋白質を、20,000 蛋白質ライブラリーを対象に α Screen 法により探索した。TCB-1259 のポリエチレンオキシ鎖-(CH₂CH₂O)_n-長を変えた化合物 (TCB-1399, 1400, 1401) を合成し、HPCAL 1 との結合強度を検討した。
- ビオチン結合ポリエチレンオキシ鎖を伸長する部位の変化が HPCAL 1 との結合強度に及ぼす影響を検討するために TCB-1256 と TCB-1257 を合成した。また、TCB-1259 のアルカロイド様骨格部位 (Y34-1) をより脂溶性を高めた F34-1 に変換した TCB-1397 を合成し、HPCAL 1 との結合強度を検討した。
- Competitive assay に関する知見を得るために、ビオチン部位を欠く 3 種類の Y34-1 の誘導体 (TCB-1431、TCB-1432、TCB-1433) を合成し、HPCAL 1 との結合強度を検討した。
- TCB-1259 は TGF β 刺激に伴う collagen type1 (Col1) や α -smooth muscle actin (α SMA) の発現抑制活性を有すること、また *in vitro* の結合実験からは EF-Hand 含有蛋白質との結合が確認されている。TCB-1259 構造を基に PROTAC 活性を有する化合物を合成することで、TGF β 刺激抑制及び抗線維活性が増強することが期待される。そこで TCB-1398 を合成し、その活性を評価することにした。
- エチレンオキシ鎖長-(CH₂CH₂O)_n-が TCB-1398 より 2 ユニット短い TCB-1471 と、TCB-1398 より 1 ユニット長い TCB-1472 を合成し、エチレンオキシ鎖長が PROTAC 活性に及ぼす影響を検討することにした。
- TCB-1398 PROTAC を多量に合成し、肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスを用いた *in vivo* 実験を行うこととした。
- TCB-1248 と TCB-1259 の評価結果を考慮し、ビオチン部位を含むエチレンオキシ鎖が TCB-1248 とは異なる位置に結合した TCB-1255 を合成し、20,000 蛋白質との相互作用の α Screen 法による評価を株式会社セルフリーサイエンスに再度依頼した。

2. 受容体 X アンタゴニストの肺線維症モデルマウスへの *in vivo* 投与実験

肺線維症を自然発症する SFTPC^{L73T} ノックインマウス及びブレオマイシン誘発肺線維症マウスに対して、受容体 X アンタゴニスト（市販品 Y）投与を行い、肺の炎症及び線維化に対する影響を調べる。肺の炎症は、気管支肺胞洗浄液細胞数、肺病理炎症スコアを用いて、肺線維化の評価は、Picro-Sirius Red 染色によるコラーゲン沈着面積定量及び肺ホモジネートの可溶性コラーゲン濃度定量にて行う。さらには、受容体 X アゴニスト/アンタゴニスト投与後の経時的な体重変化、生存曲線の解析を行う。

3. 受容体 X コンディショナルノックアウトマウスを用いた肺線維化の評価

タモキシフェン誘導性に受容体 X をノックアウトするマウスに対して、上記 2. と同様にブレオマイシンを投与し、肺の炎症及び線維化に対する影響を調べる。肺の炎症は、気管支肺胞洗浄液細胞数、肺病理炎症スコアを用いて、肺線維化の評価は、Picro-Sirius Red 染色によるコラーゲン沈着面積定量及び肺ホモジネートの可溶性コラーゲン濃度定量にて行う。さらには、経時的な体重変化、生存曲線の解析を行う。

4. ヒトの肺線維症サンプルを及び肺線維症モデルマウスサンプル用いた受容体 X 発現の検討

ヒトの肺線維症サンプルとして「肺線維症の診断のために行われる胸腔鏡下肺生検組織」を用いる。対象として「原発性肺癌の治療のために切除された患者肺の正常部分肺組織」を用いる。いずれの肺組織も余剰部分を使用する。受容体 X 発現の解析方法として免疫染色法を用いる。手術肺組織の採取に関しては大分大学医学部附属病院の呼吸器外科と連携して行う準備が整っている。さらには、肺線維症モデルマウスの肺組織に対しても同様に免疫染色を行う。

（倫理面への配慮）

研究内容に関しては既に大分大学の倫理委員会の承認を得ており、患者の同意を得た後に患者サンプルを使用する。

C. 研究結果

1. TGFβシグナル伝達阻害薬の検証

1-1 創薬ツール化合物のビオチン化とそれを用いた結合候補蛋白質の探索

TGFβシグナリングを抑制する化合物（TCB-1248、TCB-1259）の結合候補蛋白質を、20,000 蛋白質ライブラリーを対象にαScreen 法により探索した。その結果、TCB-1259 に関して、表 1 に示す遺伝子産物は S/N 比が高値であることが判明した。通常、S/N 値が 5 以上のものを候補とするが、本試験では表に示すように、S/N 値が 100 を超えるものが複数見つかった。一方で TCB-1248 については、TCB-1259 程 S/N 値が高値のものは見出されず、再現性を確認することはできなかった。さらに、TCB-1248 とはビオチンの結合位置が異なる TCB-1255 についてもαScreen 法により評価を行ったが、非特異的な相互作用しか観察されなかった。

1-2 TCB-1259 結合蛋白質の特徴

1-1 にて得られた蛋白質に関し、共通構造を有するかについてデータベース

	S/N値	遺伝子名
1	493.1	NCALD
2	341.1	HPCA
3	311.2	HPCAL1
4	276	NSC1
5	227.7	CENT3
6	205.8	HPCAL4
7	193.2	S100A10
8	105.2	CALML3

表 1 αScreen法によるTCB-1259(ビオチン化化合物) 結合候補蛋白質の探索

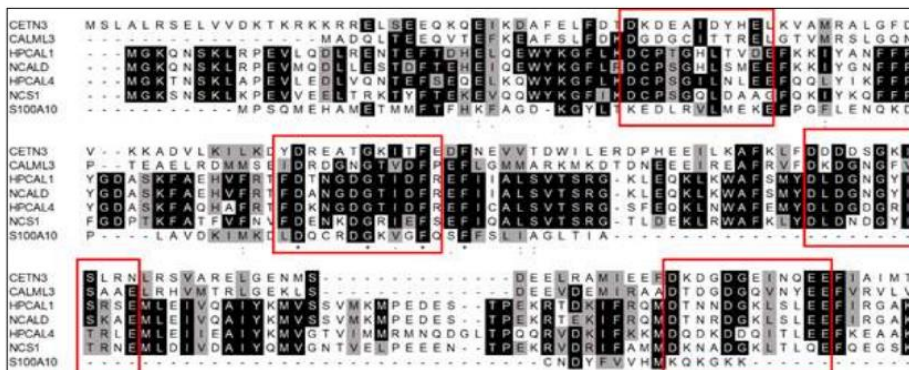


図2 TCB-1259結合候補蛋白質の相同性
(赤枠：カルシウム結合領域)

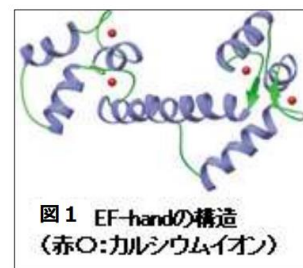


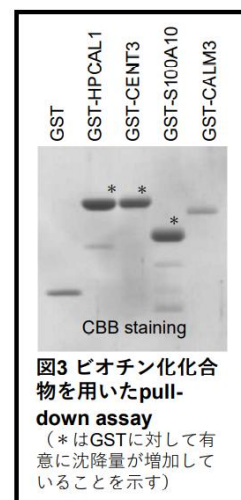
図1 EF-handの構造
(赤○:カルシウムイオン)

解析並びに蛋白質間のアライメントを行った。その結果、これらの蛋白質は EF-hand (図 1) モチーフを有していることが判明した。本ドメインは、互いにおよそ垂直になっている 2つの α ヘリックスからなり、しばしばカルシウムイオンを結合した 12 アミノ酸残基程度の短いリンカーで繋がっていることが知られている。さらに我々が同定した TCB-1259 結合候補蛋白質間のアライメント (CALML3 は生化学的検討により他の蛋白質より結合が弱かったためアライメントから除外している) によると、NCALD, NCS1, HPCAL1、HPCAL4 は高い相同性を有する。一方、これら 4 蛋白質とそれ以外を比較すると、カルシウム結合領域についての相同性は保持されている (図 2 中の赤枠部分) が、それ以外に目立った共通アミノ酸配列を見出せなかった。

1-3 TCB-1259 と結合候補蛋白質との結合に関する生化学的検討

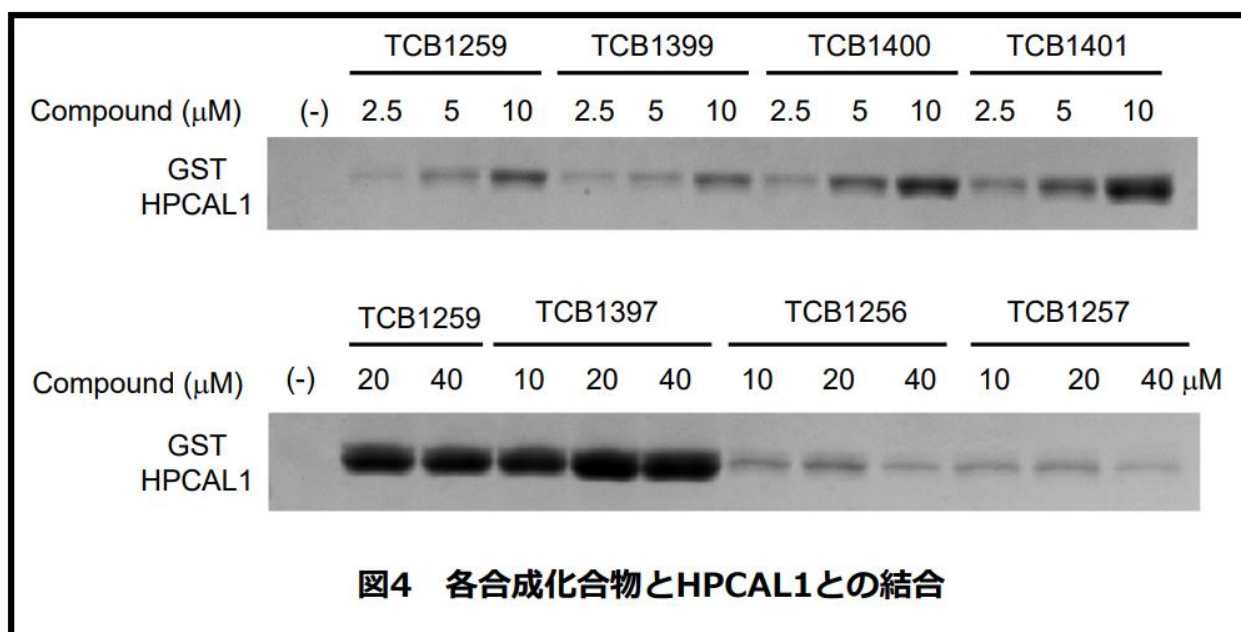
1-1 の結果を参考に、HPCAL1, CENT3, S100A10, CALML3 について 1st cDNA (HeLa 細胞) より PCR にてそれぞれの cDNA を取得し、pGEX-6p1 ベクターに挿入した。本プラスミドを BL21 (DE3) にトランスフォームして、GST 融合タンパク質として発現・精製した。精製蛋白質と TCB-1259 (ビオチン化合物) を混和し、Streptavidin-beads にて沈降させ、沈降物中の蛋白質を CBB 染色で確認した。(図 3) その結果、HPCAL1, CENT3, S100A10 との結合が確認された。一方、CALML3 は GST と比して有意な差を認めなかった。

また、HPCAL1 については、PreScission protease により GST 融合タンパク質を切断した標品を用い結合アッセイを実施し、TCB-1259 が直接 HPCAL1 に結合していることを確認している。また、カルシウム存在下あるいは非存在下で結合を検討したが、カルシウム有無にかかわらず、この結合に変化は認めなかった。



1-4 TCB-1259 結合蛋白質の特徴

TGF β シグナリングを抑制する化合物 (TCB-1259) の結合候補蛋白質は EF-hand を共通して有していることから、この中から HPCAL1 を結合実験に用いることにした。TCB-1259 のポリエチレンオキシ鎖の長さを変えた誘導化合物 (TCB-1399, 1400, 1401) を合成し、HPCAL1 との結合強度を検討した。その結果、ポリエチレンオキシ鎖が長い化合物 (この中では TCB-1401 が最もポリエチレンオキシ鎖が長い) が最も結合が強いことが判明した。(図 4 上段) また、ポリエチレンオキシ鎖の伸長する部位を変えると、HPCAL1 への結合活性が著しく減弱することが判明した (図 4 下段 TCB-1259 vs TCB-1256, TCB-1257)。TCB-1259 のアルカロイド部位 (Y34-1) をより脂溶性を高めた F34-1 に変換した TCB-1397 を合成したところ、TCB-1397 は、TCB-1259 と比して細胞毒性が高く、その後の評価化合物から除外した。一方で、ビオチン部位を欠く TCB-1431, TCB-1432, TCB-1433 は TCB-1259 と HPCAL1 との結合を阻害することが無く、結合様式をより解析することが必要であることが見出された。



1-5 TCB-1398PROTAC 化合物の活性評価

A549 細胞を TCB-1398 で 24 時間処理後、TGFβで刺激し、Smad2/3 のリン酸化を検討した。その結果、TCB-1398 処理細胞では顕著な Smad2/3 のリン酸化の減弱を認めた。(図 5) この結果から、TCB-1398 は TGFβ刺激を抑制する有用な化合物であることが示された。

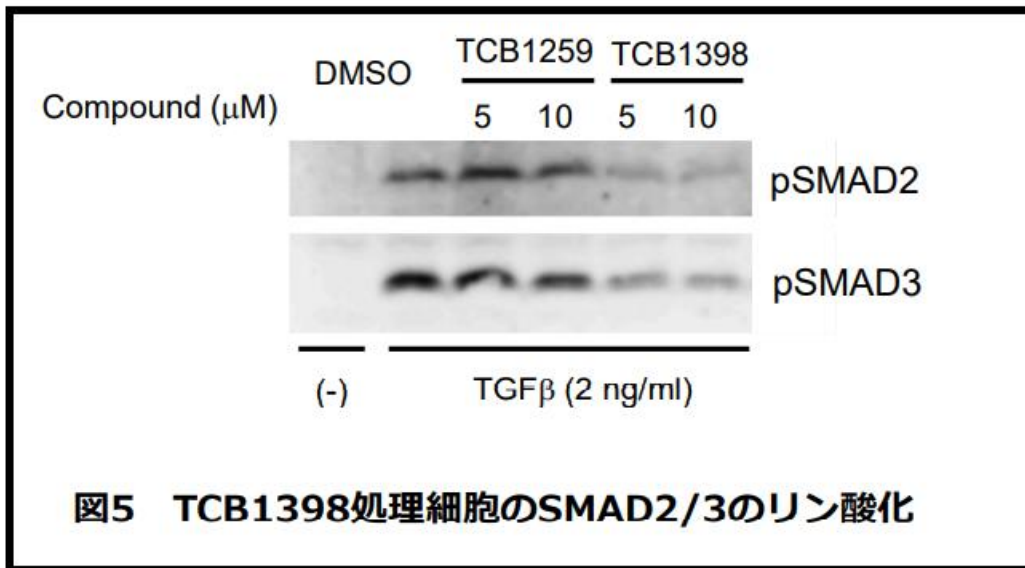


図5 TCB1398処理細胞のSMAD2/3のリン酸化

1-6 TCB-1398・1471・1472 の活性評価

TCB-1398 の類縁化合物 TCB-1471, 1472 を合成し、その活性を TGFβ刺激による SMAD2 のリン酸化の抑制効果で評価した。(図 6) その結果、これら 3 化合物の中ではエチレンオキシ鎖長が最も長い TCB-1472 が最も抑制活性が高く、その活性はエチレンオキシ鎖長に相関していることが判明した。

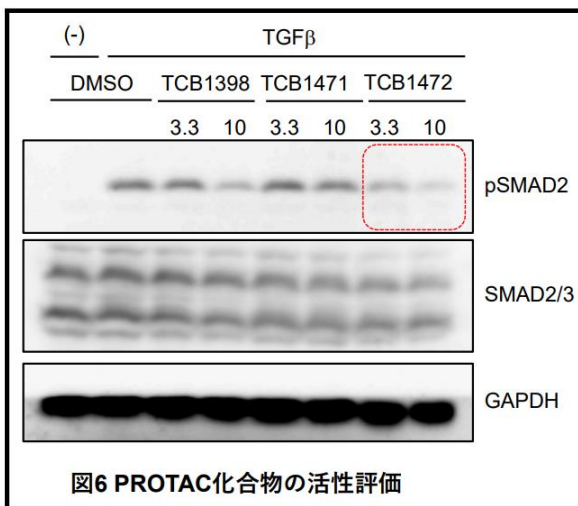


図6 PROTAC化合物の活性評価

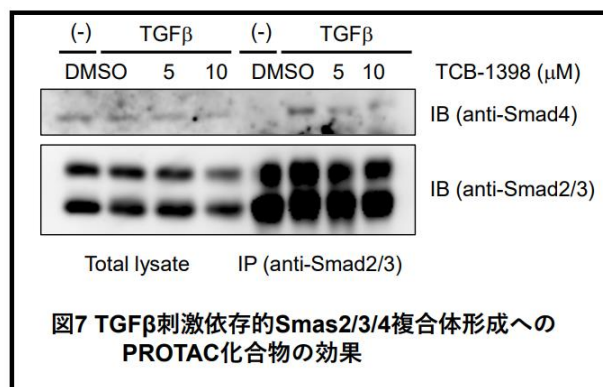


図7 TGFβ刺激依存的Smad2/3/4複合体形成へのPROTAC化合物の効果

TGFβ シグナルでは、SMAD2, SMAD3 のリン酸化により、SMAD 2 / 3 / 4 複合体の形成が、標的遺伝子の転写に不可欠である。そこで、TC-1398 処理により TGFβ依存的な SMAD 2 / 3 / 4 複合体の形成への影響について免疫沈降により確認した。(図 7) その結果、TCB-1398 は、濃度依存的に複合体形成を抑制することが判明した。また TGFβ シグナルでは SMAD 経路に加え、Non-SMAD 経路の活性化が見られる。本化合物の Non-SMAD 経路への影響を ERK のリン酸化で評価したところ、SMAD 経路阻害は確認されたが、Non-SMAD 経路の阻害は観察されなかった。この結果から、本化合物は TGFβ シグナル全般を抑制するのではなく、SMAD 経路を特異的に抑制する活性を有していることが判明した。

1-7 Y34-1 類縁化合物の TGFβシグナル抑制効果の検討

Y34-1 の標的蛋白質の同定のため、Y34-1 の類縁化合物であるが、TGFβシグナル抑制活性を有さない化合物の同定を行った。(図 8) 類縁化合物のうち、73Y-1 は TGFβシグナル抑制活性を有さないことが判明した。この結果を踏まえ、Y34-1 を positive control に、73Y-1 を negative control にすることで、特異的な標的結合蛋白質の同定の実施が可能になった。

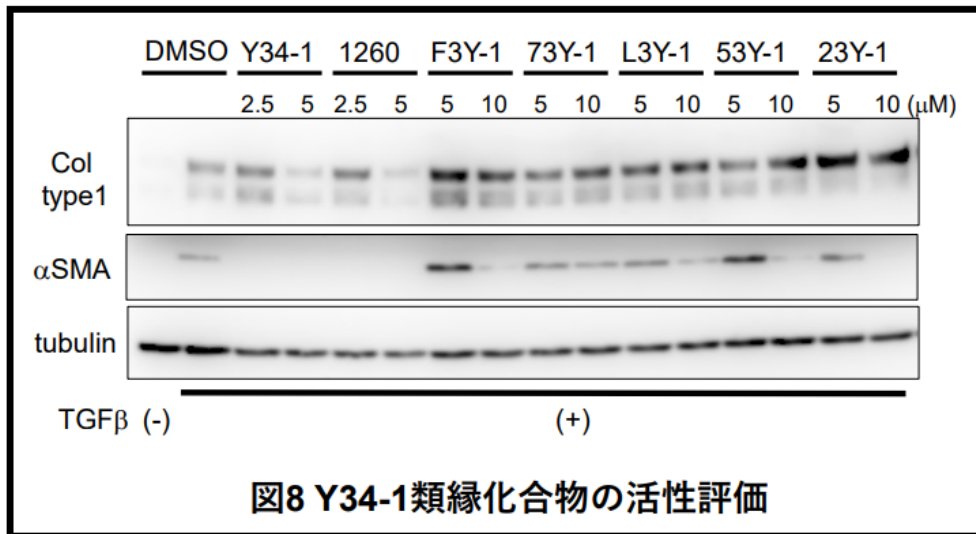


図8 Y34-1類縁化合物の活性評価

2-1 肺線維症自然発症 SFTPC^{I73T} ノックインマウスに対する受容体 X アンタゴニストの *in vivo* 投与実験

肺線維症モデルマウスへの受容体 X アンタゴニスト投与は、肺病変を軽快させるという仮説を立てた。タモキシフェン誘導性に肺線維症を自然発症する SFTPC^{I73T} ノックインマウスに対して、タモキシフェン腹腔内投与後に、0.5%カルボキシメチルセルロース (コントロール) 及び受容体 X アンタゴニスト (市販品 Y) を連日皮下投与し、炎症期である 7 日後に評価した。(図 9) その結果、コントロール群と比較して、受容体 X アンタゴニスト投与群において気管支肺胞洗浄液中総細胞数は有意に低下し、肺病理組織所見の炎症性変化は軽微であった。(図 10)

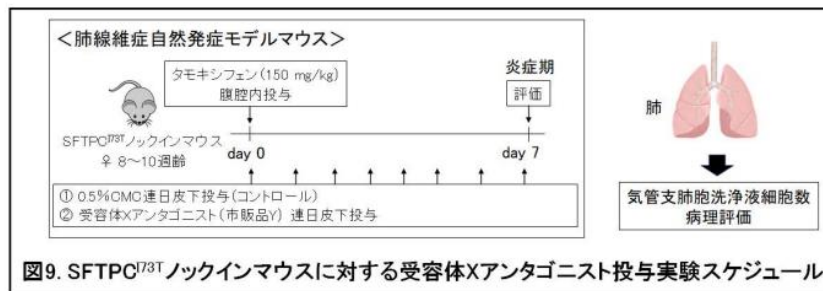


図9. SFTPC^{I73T} ノックインマウスに対する受容体Xアンタゴニスト投与実験スケジュール

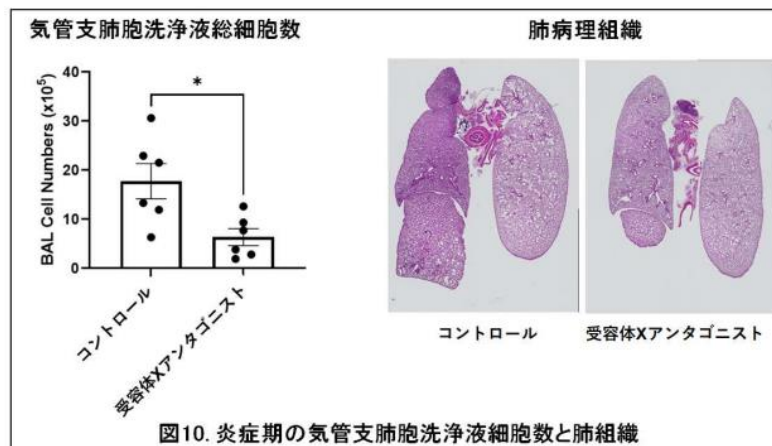
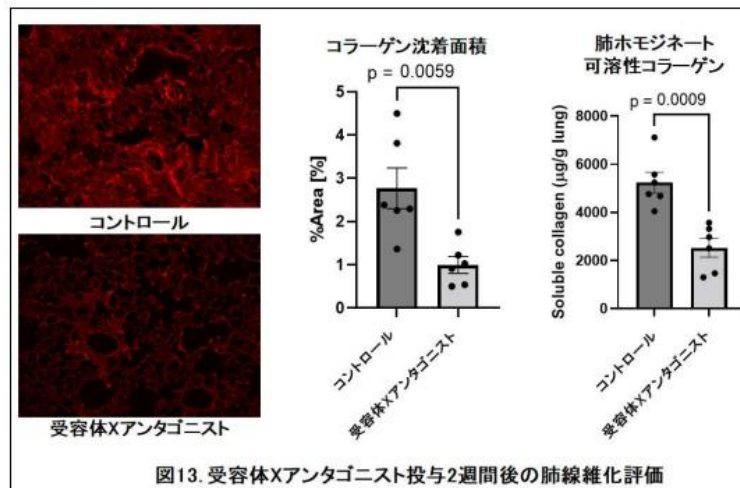
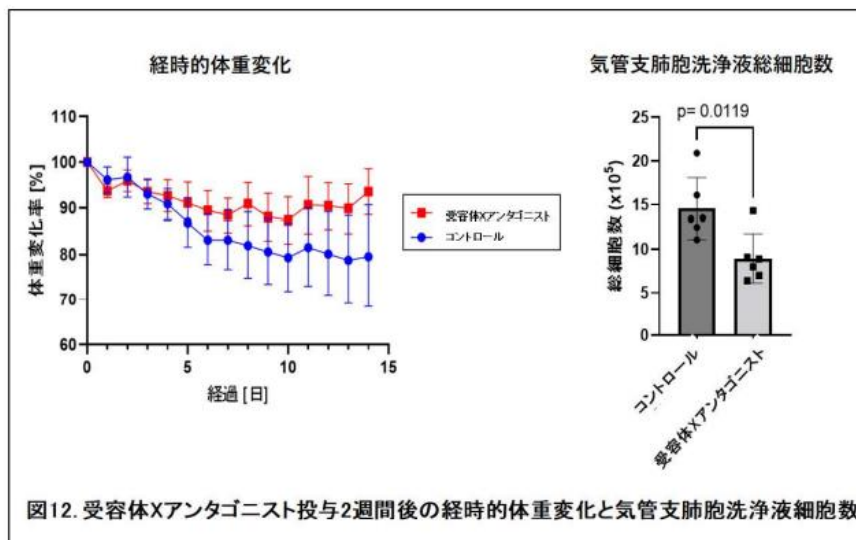
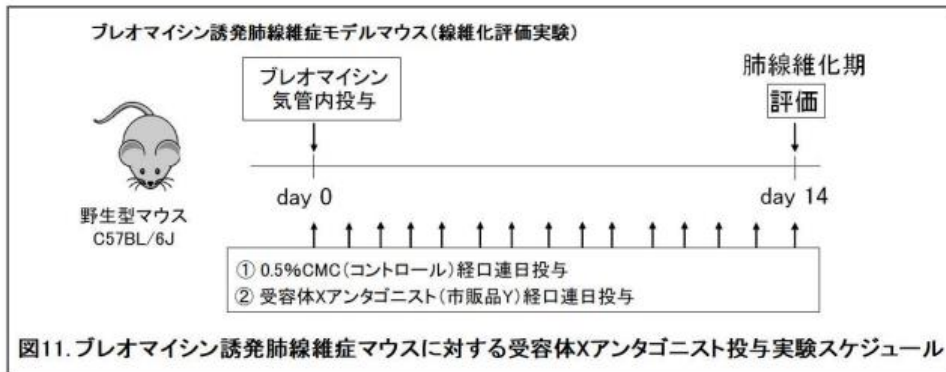


図10. 炎症期の気管支肺胞洗浄液細胞数と肺組織

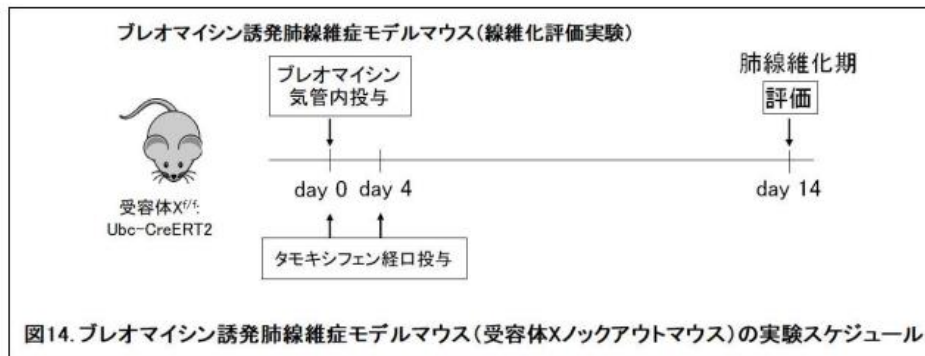
現在、肺線維化がより安定して得られるタモキシフェン経口誘導での SFTPC^{173T} ノックインマウスに対する、受容体 X アンタゴニストの肺線維化抑制効果の検討実験を進行中である。

2-2 プレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニストの *in vivo* 投与実験

プレオマイシン肺線維症モデルマウスに対して、受容体 X アンタゴニスト連日投与を行い、線維化期である 2 週間後にマウスの肺病変を評価した。(図 11) その結果、コントロール群と比較して、受容体 X アンタゴニスト投与群では経時的な体重減少が軽微であり、気管支肺胞洗浄液細胞数の有意な低下を認めた。(図 12) さらには、肺組織中コラーゲン沈着の有意な低下、肺ホモジネートの可溶性コラーゲン濃度の有意な低下を認めた。(図 13)



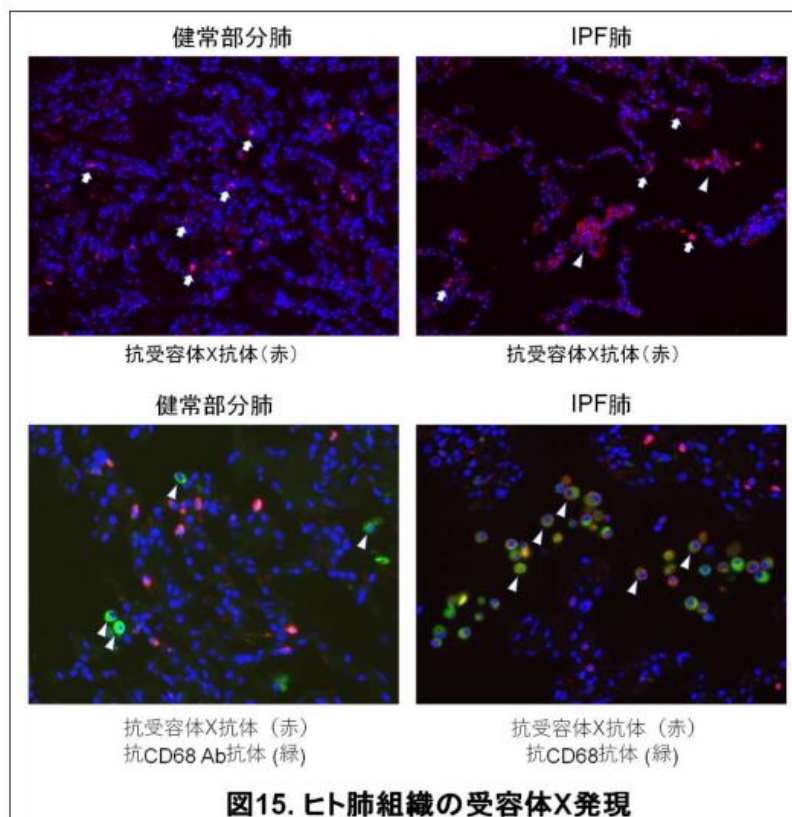
3. 受容体 X コンディショナルノックアウトマウスを用いた肺線維化の評価



受容体 X コンディショナルノックアウトマウス及び野生型マウス (C57BL6/J) に対して、Day 0 にタモキシフェン経口投与、Day 4 にタモキシフェン経口投与とプレオマイシン気管内投与を行い、プレオマイシン投与から2週間後のDay 18に肺線維化の評価を行う予備実験を開始している。(図14) 野生型マウス(コントロール)と比較して受容体 X コンディショナルノックアウトマウスでは、気管支肺胞洗浄液中総細胞数が少ない傾向を認めている。現在、病理学的評価を行っている。

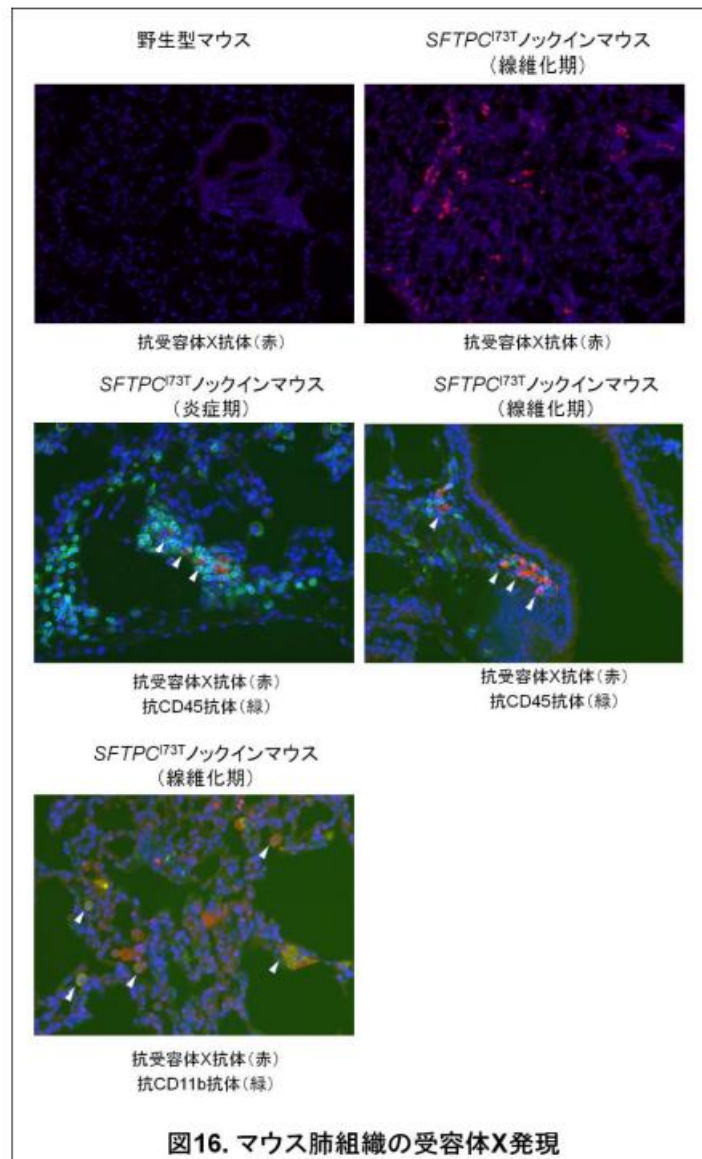
4-1 ヒトの肺線維症組織における受容体 X の発現

ヒトの「特発性肺線維症の胸腔鏡下肺生検組織」及び「原発性肺癌切除肺の健常部分肺(コントロール)」に対して抗受容体 X 抗体を用いた免疫染色を行った。健常部分肺においては間質の炎症細胞と思われる細胞に受容体 X 陽性であり、特発性肺線維症ではそれに加えて CD68 陽性肺胞マクロファージに受容体 X 陽性であった。(図15)



4-2 肺線維症モデルマウスの肺組織における受容体 X の発現

肺線維症自然発症 SFTPCI73T ノックインマウス肺組織に対する抗受容体 X 抗体を用いた免疫染色を行った。野生型マウス肺では受容体 X 陽性細胞を認めなかったが、SFTPC^{I73T} ノックインマウスでは、炎症期・線維化期ともに CD45 陽性細胞において受容体 X 陽性であった。肺線維化期においては、CD11b 陽性細胞において受容体 X 陽性であった。(図 16)

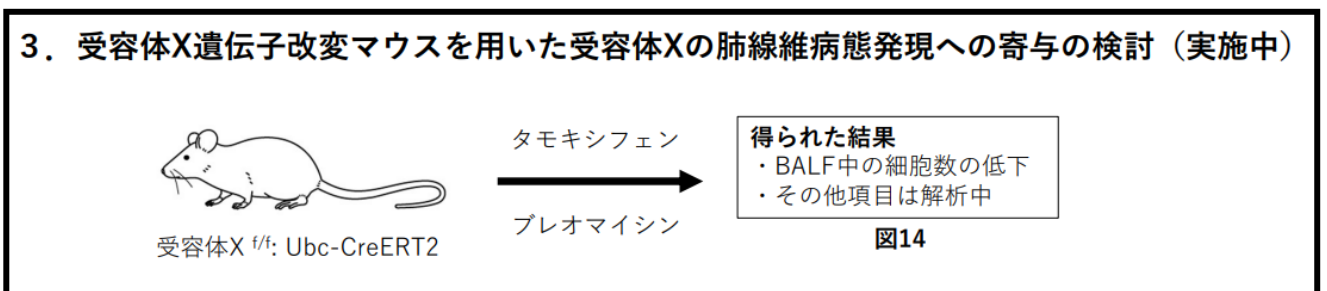
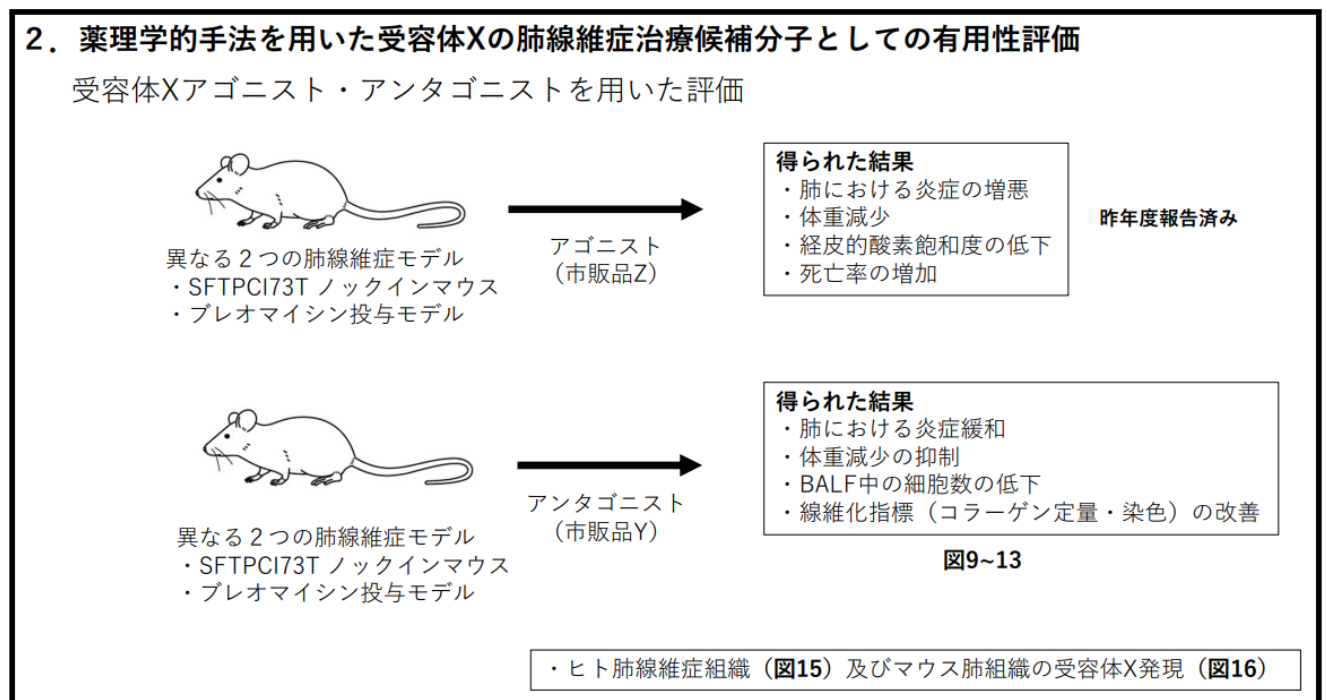
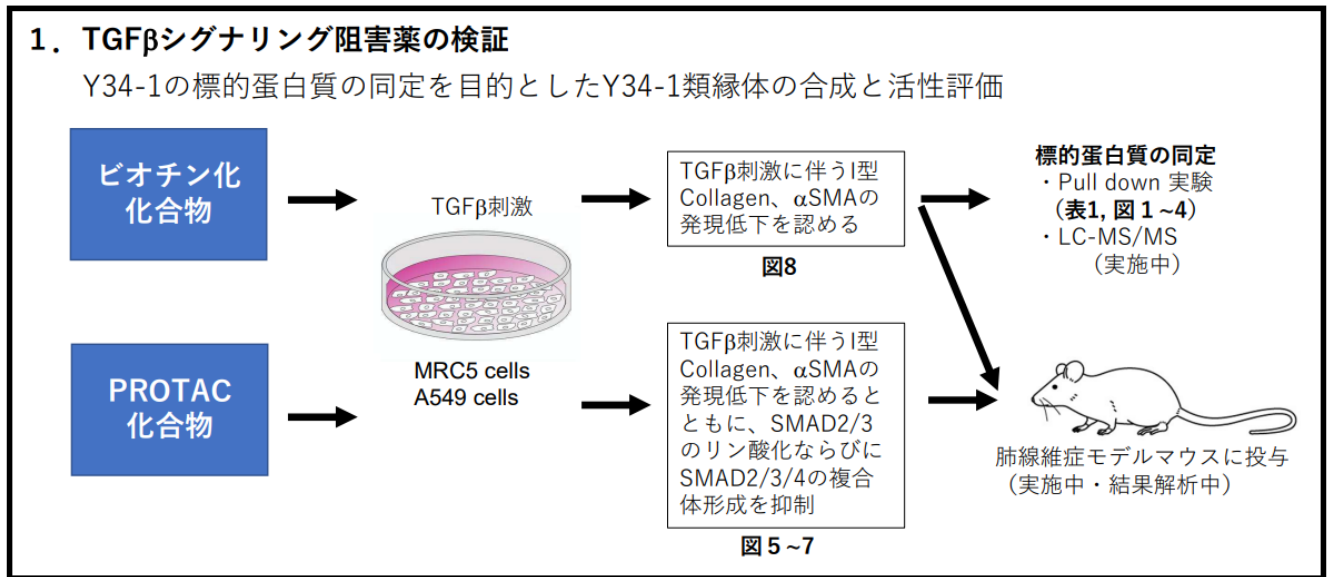


D. 考察

- これまでの結果では、TCB-1259 (ビオチン化合物) と EF-hand 含有蛋白質との結合は確認されているが、TCB-1259-EF hand 間の結合を競合的に阻害する TCB-1259 の類縁化合物を見出すに至っていない。結合様式が不明ということとなれば、EF-hand 含有蛋白質が真の標的タンパク質と結論づけることはできない。一方で、Y34-1 の PROTAC (化合物 TCB-1397) は TGFβシグナリングの下流の SMAD2/3 のリン酸化・SMAD2/3/4 の複合体形成が阻害されることから、Y34-1 の標的は TGFβシグナリングに関与すると考えられる。従って、再度 Y34-1 の標的蛋白質同定のため、感度の高い pull down 実験を計画中である。
- 異なる2つの肺線維症モデルマウスにおいて、受容体 X アゴニストは *in vivo* 投与は肺病変を増悪させ (昨年度報告済)、受容体 X アンタゴニスト *in vivo* 投与は肺線維化を抑制するという仮説を実証できた。受容体 X 発現細胞は、ヒト肺組織、肺線維症モデルマウス肺組織において炎症細胞 (特にマクロファージ) に発現を認めた。肺線維化は、①肺上皮障害→②炎症→③線維化のプロセスを経て起こるとされている。受容体 X を介した肺線維化メカニズムが、どのプロセスのどのようなシグナリングによるものなのかは明らかになっておらず、今後の検討課題である。

E. 結論

令和3年度得られた結果を以下の3つのポンチ絵にまとめた。図表番号は、「C. 研究結果」で示した番号に対応している。



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Involvement of activator protein-1 family members in β -catenin and p300 association on the genome of PANC-1 cells. Doi, T., Hojo, H, Ohba, S., Obayashi, K, Endo, M., Ishizaki, T., Katoh, A., Kouji, H. *Helvion*, 8, e08890, 2022.
- 2) Comprehensive exploration of chemical space using trisubstituted carboranes. Asawa, Y., Hatsuzawa, S, Yoshimori, A., Yamada, K., Katoh, A., Kouji, H., Nakamura, H. *Scientific Reports*, 11, 2401-2412, 2021.
- 3) Synthesis of Tree-Dimensional (Di)Azatricyclododecene Scaffold and Its Application to Peptidomimetics. Umedera, K., Morita, T., Yoshimori, A., Yamada, K., Katoh, A., Kouji, H., Nakamura, H. *Chem. Eur. J.*, 27(46), 11888-11894, 2021.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

出願番号：特願 2021-175674

発明者：加藤明良、石崎敏理、濡木真一、平山文博、山西芳裕、澤田隆介

発明の名称：抗特発性肺線維症剤

出願人：(共同出願) 国立大学法人 大分大学、国立大学法人 九州工業大学

出願日：2021年10月27日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究

研究分担者名 : 佐藤 匠徳 Karydo TherapeutiX 株式会社

研究要旨

2001 年のヒト全ゲノム解読以来、個人のゲノム情報・生活習慣・臨床情報など医療ビッグデータに基づく、その人それぞれに最適な医療の実現を目指した研究開発が世界で活発に行われている。そこで、近年期待・注目されているのが、バーチャル空間に個人の体内の分子、細胞、臓器などの情報をサイバー空間に再構築する方法である。しかし、その実現には、人体の刻々と変化する体内のナノ・マイクロ・ミリ・マクロスケール情報をライブ計測する技術、統合的に解読し予測する数理情報技術、体内の状態を正常に維持するために随時予防・治療できる技術が必要である。我々は、2010 年来、この「体内精密情報デジタルツイン」の実現へ向けた研究開発を展開している。このシステムが実現すると、誰もが、いつでも、どこにいても (平時でも、災害時、パンデミック時でも)、一人ひとりリアルタイムで高精度な予防医療・先制医療を享受できるようになる。我々は、2035 年までにこのシステムをヒト体内へ導入することを視野に現在研究開発を進めており、2021 年度は、多種多様な疾患の類似性や特異性を、分子・細胞・臓器さらに臨床レベルで抽出しマッピングする数理情報の解析方法を構築し、それらの各方法による疾患バイオマーカー及び予防・治療ターゲット推定・発見における性能を検証した。

A. 研究目的

- ① 前年度に開発したデジタルツインの技術を用いて本事業で収集した臨床情報を解析し、IPF の創薬標的探索を実施する。
- ② 前年度に開発したデジタルツインの技術を用いて本事業で収集した臨床情報を解析し、IPF の発症メカニズムの推定をおこなう。

B. 研究方法

既知の論文や公開データベースから、数千の多種多様な疾患の類似性や特異性を、分子・細胞・臓器さらに臨床レベルで抽出しマッピングする数理情報の解析方法を考案し、それらの方法を用いて、IPF を含む疾患間の関係性を定量的に計る解析方法を構築し、その性能を検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所研究倫理審査委員会における倫理審査、承認を受け (当社は左記法人の一括審査機関であるため)、実施している。

C. 研究結果

これらの解析方法で、数千の多種多様な疾患のバイオマーカーや予防・治療ターゲットの推定が、平均 AUC>0.8 の高性能で可能であることを確認した。

D. 考察

これらの解析方法は、IPF を含めた様々な疾患の新規バイオマーカーや新規予防・治療ターゲット発見の効率化に有効であると考えられる。今年度中には、本事業で収集中のオミックス情報や臨床情報は、共有されなかったが、今後は、これらの情報に本解析方法を適用することで、IPF を標的にした新規バイオマーカーや新規予防・治療ターゲット発見に役立つことが期待される。

E. 結論

IPF を含む多種多様な疾患の早期発見や予防・治療に有効なバイオマーカー及び創薬ターゲットの効率的発見に有効な解析方法が構築された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○T. Akutsu, T. Mori, N. Nakamura, S. Kozawa, Y. Ueno, T.N. Sato (2021) Tree Edit Distance with Variables. Measuring the Similarity between Mathematical Formulas. arXiv arXiv:2105.04802.
- 2) ○S. Kozawa, K. Urayama, K. Tejima, H. Doi, H. Yokoyama, Y. Ueno, T.N. Sato (2021) Application of augmented topic model to predicting biomarkers and therapeutic targets using multiple human disease-omics datasets. BioRxiv doi: 10.1101/2021.05.18.444550.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 層別化 AI による解析及び解釈の精度向上のための研究
研究分担者名 : 熊ノ郷 淳
国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科 教授

研究要旨

PRISM 課題である「新薬創出を加速する人工知能の開発」において、大阪大学間質性肺炎コホート臨床データ（診療データ及びエクソソームプロテオームデータ）を収集、構造化し、データ駆動的に IPF 患者の特徴を示すクラスターが有する特徴的な分子群の抽出を行った。抽出された分子群の生物学的意味の知識整理やさらなるパスウェイ解析を行い、線維化と関連するパスウェイやそのパスウェイにおいてハブ分子の特定に至った。見出したパスウェイや特定したハブ分子については、有効な治療法やバイオマーカーの早期開発が望まれている致死の疾患である IPF の新規創薬ターゲットとなる可能性がある。そこで、本グループにおいては、見出したパスウェイや特定したハブ分子について、IPF 患者における発現増強を確認するだけでなく、その経路の下流代謝産物の動態を解析することで、ストラテジーの妥当性を科学的に検証する。

A. 研究目的

見出したパスウェイや特定したハブ分子が、IPF 患者において発現しているか、あるいは機能しているかを明らかにする。すなわち、①線維化肺組織における当該分子の発現、リン酸化パスウェイ経路の存在の証明、及び②特定したパスウェイが活性化した場合に産生される代謝物の測定を行う。そのことにより、当該分子の臨床的意義を明らかにするとともに、PRISM プロジェクトにおいて開発した新規創薬ターゲット及び層別化バイオマーカー探索のためのストラテジーの妥当性を科学的に証明する。

B. 研究方法

対象となる患者群は、文書同意を取得した下記の患者

- ①については、肺がん患者（線維症合併及び非合併）
- ②については、IPF 確定診断患者及び器質的呼吸器疾患を有さない受診者

- ① 手術肺の収集：手術時の摘出肺より線維化部分及び正常部分を採取し、ただちに凍結する。
- ② 血液及び尿の採取：受信時に採取する。可能な限り時間や食事後の時間、投薬前後の条件をそろえる。
血液 20 検体、尿 10 検体

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部付属病院における倫理規定に基づき、研究計画を行った。

C. 研究結果

PRISM から見出された 9 つの分子について、IPF の組織上での発現増強を確認した。予備検討を行うとともに、半定量解析から発現増強を再検証中である（論文投稿準備中）
これら最新プロテオミクスに加えて、メタボロミクスを終了し、解析結果を集計中である。
今年度は、検体採取により解析依頼中であり、解析結果をもとに今後の計画を立案予定である。

D. 考察

解析結果をもとに今後の計画を立案予定である。

E. 結論

見出したパスウェイや特定したハブ分子が、IPF 患者における発現増強を確認できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer. Masuhiro K, Tamiya M, Fujimoto K, Koyama S, Naito Y, Osa A, Hirai T, Suzuki H, Okamoto N, Shiroyama T, Nishino K, Adachi Y, Nii T, Kinugasa-Katayama Y, Kajihara A, Morita T, Imoto S, Uematsu S, Irie T, Okuzaki D, Aoshi T, Takeda Y, Kumagai T, Hirashima T, Kumanogoh A. JCI Insight. 2022 Apr 7:e157915.
- 2) CD14 and lipopolysaccharide-binding protein as novel biomarkers for sarcoidosis by proteomics of serum extracellular vesicles. Futami Y, Takeda Y, Koba T, Narumi R, Nojima Y, Ito M, Nakayama M, Ishida M, Yoshimura H, Naito Y, Fukushima K, Takimoto T, Edahiro R, Matsuki T, Nojima S, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Shirai Y, Suga Y, Satoh S, Adachi J, Tomonaga T, Ueda K, Kumanogoh A. Int Immunol. 2022 Mar 16:dxac009.
- 3) Stereotactic Ablative Radiotherapy Using CyberKnife for Stage I Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Hayashi K, Suzuki O, Shiomi H, Tatekawa S, Hirata T, Tamari K, Hirata H, Funaki S, Seo Y, Takeda Y, Isohashi F, Shintani Y, Ogawa K. Anticancer Res. 2022 Jan;42(1):321-327. doi: 10.21873/anticancerres.15488.
- 4) Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study: study protocol. Nakagawara K, Namkoong H, Terai H, Masaki K, Tanosaki T, Shimamoto K, Lee H, Tanaka H, Okamori S, Kabata H, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A, Kodama N, Okamoto M, Umeda A, Hagimura K, Sato T, Miyazaki N, Takemura R, Sato Y, Takebayashi T, Nakahara J, Mimura M, Ogawa K, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K, Amagai M, Goto R, Ibuka Y, Hasegawa N, Kitagawa Y, Kanai T, Fukunaga K. BMJ Open Respir Res. 2021 Nov;8(1):e001015. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001015
- 5) Omics Data Analysis Tools for Biomarker Discovery and the Tutorial Yosui Nojima, Yoshito Takeda Springer Proceedings in Mathematics & Statistics 266-273, 2021
- 6) Mapping the human genetic architecture of COVID-19. COVID-19 Host Genetics Initiative. COVID-19 Host Genetics Initiative: Mari E K Niemi, Yukinori Okada, Jinyoung Byun, Yoshito Takeda, Haruhiko Hirata, Atsushi Kumanogoh, Takayuki Shiroyama, Yoshimi Noda, Takayuki Niitsu, Yuichi Adachi, Takatoshi Enomoto, Saori Amiya, Reina Hara, Kunihiko Takahashi, Tatsuhiko Anzai, Takanori Hasegawa, Satoshi Ito, Ryuji Koike, Akifumi Endo, Yuji Uchimura, Nature. 2021 Dec;600(7889):472-477.
- 7) IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity. Suga Y, Nagatomo I, Kinehara Y, Koyama S, Okuzaki D, Tsuda T, Nakatani T, Nakanishi Y, Futami Y, Koba T, Satoh S, Hosono Y, Miyake K, Fukushima K, Shiroyama T, Iwahori K, Hirata H, Takeda Y, Kumanogoh A. J Immunol. 2021 Sep 1;207(5):1456-1467. doi: 10.4049/jimmunol.2100076.
- 8) Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres. Koba T, Takeda Y, Narumi R, Shiromizu T, Nojima Y, Ito M, Kuroyama M, Futami Y, Takimoto T, Matsuki T, Edahiro R, Nojima S, Hayama Y, Fukushima K, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Suzuki M, Shirai Y, Murakami T, Nakanishi K, Nakatani T, Suga Y, Miyake K, Shiroyama T, Kida H, Sasaki T, Ueda K, Mizuguchi K, Adachi J, Tomonaga T, Kumanogoh A. ERJ Open Res. 2021 Mar 22;7(1):00658-2020

2. 学会発表

- 1) 「次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索 (PRISM)」
榎本貴俊, 武田吉人, 足立雄一, 網屋沙織, 野田成美, 白井雄也, 福島清春, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 夏目やよい, 伊藤眞里, 熊ノ郷 淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23~4/25 東京
- 2) エクソソームの次世代プロテオミクスによる悪性胸膜中皮腫の新規バイオマーカー開発
安部 祐子, 武田 吉人, 伊藤眞里, 熊ノ郷 淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23~4/25 東京
- 3) エクソソームの定量プロテオミクスによる喘息の新規バイオマーカー同定
吉村華子, 武田吉人, 木庭太郎, 菅泰彦, 福島清春, 白山敬之, 伊藤眞理, 熊ノ郷淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23~4/25 東京

- 4) 「PRISM」データから見えてきた新たな線維化バイオマーカー 白井雄也、武田吉人、足立雄一、榎本貴俊、網屋沙織、野田成美、福島清春、白山敬之、三宅浩太郎、平田陽彦、足立淳、夏目やよい、伊藤真里、熊ノ郷淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23～4/25 東京
- 5) 新規線維症関連遺伝子 RBM7 による non-coding RNA 分解を介する線維化制御 福島清春、佐藤荘、熊ノ郷淳、審良静男 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23～4/25 東京
- 6) 第8回日本細胞外小胞学会学術集会(2021/10/18, リモート開催)
「次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索」
榎本貴俊, 武田吉人, 白井雄也, 足立淳, 伊藤真里, 夏目やよい, 熊ノ郷淳

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yayoi Natsume-Kitatani, Mari N Itoh, Yoshito Takeda et al.	Data-driven patient stratification and drug target discovery by using medical information and serum proteome data of idiopathic pulmonary fibrosis patients	preprint			2022
Hosomi, K., Saito, M., Park, J., Murakami, H., Shibata, N., Ando, M., Nagatake, T., Konishi, K., Ohno, H., Tanisawa, K., Mohsen, A., Chen, Y.A., Kawashima, H., Natsume-Kitatani, Y., Oka, Y., Shimizu, H., Furuta, M., Tojima, Y., Sawane, K., Saika, A., Yonejima, Y., Takeyama, H., Matsutani, A., Mizuguchi, K., Miyachi, M., & Kunisawa, J.	Unique metabolic profiles of <i>Blautia wexlerae</i> achieve beneficial effects for the control of obesity and type 2 diabetes	preprint			2022
Hioki K., Hayashi T., Natsume-Kitatani Y., Kobiyama K., Temizoz B., Negishi H., Kawakami H., Fuchino H., Kuroda E., Coban C., Kawahara N, m Ishii H. J.	Machine-learning-assisted screening of herbal medicine extracts as vaccine adjuvants	Frontiers in Immunology	13		2023
Koide R., Hirane N., Kambe D., Yokoi Y., Otaki M., Nishimura S-I.	Antiadhesive nanosome elicits role of glycocalyx of tumor cell-derived exosomes in the organotropic cancer metastasis	Biomaterials	280	121314	2022
Takahashi S, Takahashi M, Tanaka S, Takayanagi S, Takami H, Yamazawa E, Nambu S, Miyake M, Satomi K, Ichimura K, Narita Y, Hamamoto R.	A New Era of Neuro-Oncology Research Pioneered by Multi-Omics Analysis and Machine Learning	Biomolecules	11(4)	565	2021
Kaneko S, Mitsuyama T, Shiraishi K, Ikawa N, Shozu K, Dozen A, Machino H, Asada K, Komatsu M, Kukita A, Sone K, Yoshida H, Motoi N, Hayami S, Yoneoka Y, Kato T, Kohno T, Natsume T, Keudell GV, Saloura V, Yamaue H, Hamamoto R.	Genome-Wide Chromatin Analysis of FFPE Tissues Using a Dual-Arm Robot with Clinical Potential	Cancers (Basel)	13(9)	2126	2021
Asada K, Kaneko S, Takasawa K, Machino H, Takahashi S, Shinkai N, Shimoyama R, Komatstu M, Hamamoto R.	Integrated Analysis of Whole Genome and Epigenome Data Using Machine Learning Technology: Toward the Establishment of Precision Oncology	Front Oncol	12:11	666397	2021
Kobayashi K, Miyake M, Takahashi M, Hamamoto R.	Observing Deep Radiomics for the Classification of Glioma Grades	Sci Rep	11(1)	10942	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lee K, Kim K, Ryu TY, Jung CR, Lee MS, Lim JH, Park K, Kim DS, Son MY, Hamamoto R, Cho HS.	Dysregulation of EHMT1 affects lung cancer proliferation by controlling CDKN1A expression	Mol Oncol	15(11)	2989-3002	2021
Komatsu M, Sakai A, Dozen A, Shozu A, Yasutomi S, Machino H, Asada K, Kaneko S, Hamamoto R.	Towards Clinical Application of Artificial Intelligence in Ultrasound Imaging	Biomedicines	9(7)	720	2021
Yamada M, Saito Y, Yamada S, Kondo H, Hamamoto R.	Detection of flat colorectal neoplasia by artificial intelligence: A systematic review	Best Pract Res Clin Gastroenterol	52-53	101745	2021
Kawaguchi RK, Takahashi M, Miyake M, Kinoshita M, Takahashi S, Ichimura K, Hamamoto R, Narita Y, Sese J.	Assessing Versatile Machine Learning Models for Glioma Radiogenomic Studies across Hospitals	Cancers (Basel)	13(14)	3611	2021
Kobayashi K, Hataya R, Kurose Y, Miyake M, Takahashi M, Nakagawa A, Harada T, Hamamoto R.	Decomposing normal and abnormal features of medical images for content-based image retrieval of glioma imaging	Med Image Anal	74	102227	2021
Kaneko S, Takasawa K, Asada K, Shinkai N, Bolatkan A, Yamada M, Takahashi S, Machino H, Kobayashi K, Komatsu M, Hamamoto R.	Epigenetic Mechanisms Underlying COVID-19 Pathogenesis	Biomedicines	9(9)	1142	2021
Asada K, Komatsu M, Shimoyama R, Takasawa K, Shinkai N, Sakai A, Bolatkan A, Yamada M, Takahashi S, Machino H, Kobayashi K, Kaneko S, Hamamoto R.	Application of Artificial Intelligence in COVID-19 Diagnosis and Therapeutics	J Pers Med	11(9)	886	2021
Kuno I, Takayanagi D, Asami Y, Murakami N, Matsuda M, Shimada Y, Hirose S, Kato MK, Komatsu M, Hamamoto R, Okuma K, Kohno T, Itami J, Yoshida H, Shiraishi K, Kato T.	TP53 mutants and non-HPV16/18 genotypes are poor prognostic factors for concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer	Sci Rep	11(1)	19261	2021
Asada K, Takasawa K, Machino H, Takahashi S, Shinkai N, Bolatkan A, Kobayashi K, Komatsu M, Kaneko S, Okamoto K, Hamamoto R.	Single-Cell Analysis Using Machine Learning Techniques and Its Application to Medical Research	Biomedicines	9(11)	1513	2021
Bolatkan A, Asada K, Kaneko S, Suvarna K, Ikawa N, Machino H, Komatsu M, Shiina S, Hamamoto R.	Downregulation of METTL6 mitigates cell progression, migration, invasion and adhesion in hepatocellular carcinoma by inhibiting cell adhesion molecules	Int J Oncol	60(1)	4	2022
Machino H, Kaneko S, Komatsu M, Ikawa N, Asada K, Nakato R, Shozu K, Dozen A, Sone K, Yoshida H, Kato T, Oda K, Osuga Y, Fujii T, von Keudell G, Saloura V, Hamamoto R.	The metabolic stress-activated checkpoint LKB1-MARK3 axis acts as a tumor suppressor in high-grade serous ovarian carcinoma	Commun Biol	5(1)	39	2022

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakai A, Komatsu M, Komatsu R, Matsuoka R, Yasutomi S, Dozen A, Shozu K, Arakaki T, Machino H, Asada K, Kaneko S, Sekizawa A, Hamamoto R.	Medical Professional Enhancement Using Explainable Artificial Intelligence in Fetal Cardiac Ultrasound Screening	Biomedicines	10(3)	551	2022
Ryu TY, Kim K, Han TS, Lee MO, Lee J, Choi J, Jung KB, Jeong EJ, An DM, Jung CR, Lim JH, Jung J, Park K, Lee MS, Kim MY, Oh SJ, Hur K, Hamamoto R, Park DS, Kim DS, Son MY, Cho HS.	Human gut-microbiome derived propionate coordinates proteasomal degradation via HECTD2 upregulation to target EHMT2 in colorectal cancer	The ISME Journal, <i>online ahead of print</i>			2022
Kobayashi Kato M, Asami Y, Takayanagi D, Matsuda M, Shimada Y, Hiranuma K, Kuno I, Komatsu M, Hamamoto R, Matsumoto K, Ishikawa M, Kohno T, Kato T, Shiraishi K, Yoshida H.	Clinical impact of genetic alterations of CTNNB1 in patients with grade 3 endometrial endometrioid carcinoma	Cancer Sci, <i>online ahead of print</i>			2022
Tanosaki T, Mikami Y, Shindou H, Suzuki T, Hashidate-Yoshida T, Hosoki K, Kagawa S, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Hamamoto R, Kage H, Miyashita N, Makita K, Matsuzaki H, Suzuki Y, Mitani A, Nagase T, Shimizu T, Fukunaga K.	Inflammation,	<i>online ahead of prin</i>			2022
Ono S, Komatsu M, Sakai A, Arima H, Ochida M, Aoyama R, Yasutomi S, Asada K, Kaneko S, Sasano T, Hamamoto R.	Automated Endocardial Border Detection and Left Ventricular Functional Assessment in Echocardiography Using Deep Learning.	Biomedicines	10(5)	1082	2022
Hashimoto T, Takayanagi D, Yonemaru J, Naka T, Nagashima K, Yatabe Y, Shida D, Hamamoto R, Kleeman SO, Leedham SJ, Maughan T, Takashima A, Shiraishi K, Sekine S.	Clinicopathological and molecular characteristics of RSPO fusion-positive colorectal cancer.	Br J Cancer	127(6)	1043-1050	2022
Hamamoto R, Takasawa K, Machino H, Kobayashi K, Takahashi S, Bolatkan A, Shinkai N, Sakai A, Aoyama R, Yamada M, Asada K, Komatsu M, Okamoto K, Kameoka H, Kaneko S.	Application of non-negative matrix factorization in oncology: one approach for establishing precision medicine.	Brief Bioinform	23(4)	bbac 246	2022
Yamada M, Shino R, Kondo H, Yamada S, Takamaru H, Sakamoto T, Bhandari P, Imaoka H, Kuchiba A, Shibata T, Saito Y, Hamamoto R.	Robust automated prediction of the revised Vienna Classification in colonoscopy using deep learning: development and initial external validation.	J Gastroenterol	57(11)	879-889	2022
Hopkins J, Asada K, Leung A, Papadaki V, Davaapil H, Morrison M, Orita T, Sekido R, Kosuge H, Reddy MA, Kimura K, Mitani A, Tsumoto K, Hamamoto R, Sagoo MS, Ohnuma SI.	PRELP Regulates Cell-Cell Adhesion and EMT and Inhibits Retinoblastoma Progression.	Cancers (Basel)	14(19)	4926	2022

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamamoto R, Koyama T, Kouno N, Yasuda T, Yui S, Sudo K, Hirata M, Sunami K, Kubo T, Takasawa K, Takahashi S, Machino H, Kobayashi K, Asada K, Komatsu M, Kaneko S, Yatabe Y, Yamamoto N.	Introducing AI to the molecular tumor board: one direction toward the establishment of precision medicine using large-scale cancer clinical and biological information.	Exp Hematol Oncol	11(1)	82	2022
Hossain E, Abdelrahim M, Tanasescu A, Yamada M, Kondo H, Yamada S, Hamamoto R, Marugame A, Saito Y, Bhandari P.	Performance of a novel computer-aided diagnosis system in the characterization of colorectal polyps, and its role in meeting Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations standards set by the American Society of Gastrointestinal Endoscopy.	DEN Open	3(1)	e178	2022
Kukita A, Sone K, Kaneko S, Kawakami E, Oki S, Kojima M, Wada M, Toyohara Y, Takahashi Y, Inoue F, Tanimoto S, Taguchi A, Fukuda T, Miyamoto Y, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Iriyama T, Matsumoto Y, Nagasaka K, Wada-Hiraike O, Oda K, Hamamoto R, Osuga Y.	The Histone Methyltransferase SETD8 Regulates the Expression of Tumor Suppressor Genes via H4K20 Methylation and the p53 Signaling Pathway in Endometrial Cancer Cells.	Cancers (Basel)	14(21)	5367	2022
Shozu K, Kaneko S, Shinkai N, Dozen A, Kosuge H, Nakakido M, Machino H, Takasawa K, Asada K, Komatsu M, Tsumoto K, Ohnuma SI, Hamamoto R.	Repression of the PRELP gene is relieved by histone deacetylase inhibitors through acetylation of histone H2B lysine 5 in bladder cancer.	Clin Epigenetics	14(1)	147	2022
Dozen A, Shozu K, Shinkai N, Ikawa N, Aoyama R, Machino H, Asada K, Yoshida H, Kato T, Hamamoto R, Kaneko S, Komatsu M.	Tumor Suppressive Role of the PRELP Gene in Ovarian Clear Cell Carcinoma.	J Pers Med	12(12)	1999	2022
Asami Y, Kobayashi Kato M, Hiranuma K, Matsuda M, Shimada Y, Ishikawa M, Koyama T, Komatsu M, Hamamoto R, Nagashima M, Terao Y, Itakura A, Kohno T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kato T, Shiraishi K, Yoshida H.	Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer.	Br J Cancer	128(8)	1582-1591	2023
Ito T, Takayanagi D, Sekine S, Hashimoto T, Shimada Y, Matsuda M, Yamada M, Hamamoto R, Kato T, Shida D, Kanemitsu Y, Boku N, Kohno T, Takashima A, Shiraishi K.	Comparison of clinicopathological and genomic profiles in anal squamous cell carcinoma between Japanese and Caucasian cohorts.	Sci Rep	13(1)	3587	2023
Harada Y, Sato A, Araki M, Matsumoto S, Isaka Y, Sagae Y, Abe T, Aoyagi Y, Sueoka E, Okuno Y, Kimura S & Sueoka-Aragane N.	Integrated approach to functional analysis of an ERBB2 variant of unknown significance detected by a cancer gene panel test	Cellular Oncology			2022

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato N, Uchino E, Okuno Y.	Artificial Intelligence in Kidney Pathology	Lidströmer N., Ashrafian H. (eds) Artificial Intelligence in Medicine. Springer		1-11	2021
Uchino E, Sato N, Okuno Y.	Artificial Intelligence in Predicting Kidney Function and Acute Kidney Injury	Artificial Intelligence in Medicine		1-17	2021
Terayama K, Sumita M, Katouda M, Tsuda K, Okuno Y.	Efficient Search for Energetically Favorable Molecular Conformations against Metastable States via Gray-Box Optimizatio.	Journal of Chemical Theory and Computation	17	5419-5427	2021
Nakazawa MA, Tamada Y, Tanaka Y, Ikeguchi M, Higashihara K, Okuno Y.	Novel cancer subtyping method based on patient-specific gene regulatory network.	Scientific Reports	11	23653	2021
Iwata H, Kojima R, Okuno Y	AIM in Pharmacology and Drug Discovery	Artificial Intelligence in Medicine		1-9	2021
Ma B, Terayama K, Matsumoto S, Isaka Y, Sasakura Y, Iwata H, Araki M, Okuno Y.	Structure-Based de Novo Molecular Generator Combined with Artificial Intelligence and Docking Simulations.	Journal of Chemical Information and Modeling	61(7)	3304-3313	2021
Matsumoto S, Taniguchi-Tamura H, Araki M, Kawamura T, Miyamoto R, Tsuda C, Shima F, Kumasaka T, Okuno Y, Kataoka T.	Oncogenic mutations Q61L and Q61H confer active form-like structural features to the inactive state (state 1) conformation of H-Ras protein.	Biochemical and Biophysical Research Communications.	565	85-90	2021
Kamada M, Okuno Y.	AIM in genomic basis of medicine: applications.	Artificial Intelligence in Medicine.		1-10	2021
Sato N, Uchino E, Kojima R, Hiragi S, Yanagita M, Okuno Y.	Prediction and visualization of acute kidney injury in intensive care unit using one-dimensional convolutional neural networks based on routinely collected data.	Computer Methods and Programs in Biomedicine.	206	106129	2021
Chiba S, Lim KRQ, Sheri N, Anwar S, Erkut E, Shah MH, Aslesh T, Woo S, Sheikh O, Maruyama R, Takano H, Kunitake K, Duddy W, Okuno Y, Aoki Y, Yokota T	eSkip-Finder: a machine learning-based web application and database to identify the optimal sequences of antisense oligonucleotides for exon skipping.	Nucleic Acids Research.	gkab442		2021
Tanaka, Y, Higashihara, K, Nakazawa, M.A, Yamashita F, Tamada Y, <u>Okuno Y.</u>	Dynamic changes ingene-to- gene regulatory networks in response to SARS-CoV-2 infection.	Scientific Reports.	11(1)	11241	2021
Nojima S, Terayama K, Shimoura S, Hijiki S, Nonomura N, Morii E, Okuno Y, Fujita K.	A deep learning system to diagnose the malignant potential of urothelial carcinoma cells in cytology specimens.	Cancer Cytopathology			2021
Nakamura K, Kojima R, Uchino E, Ono K, Yanagita M, Murashita K, Itoh K, Nakaji S, Okuno Y.	Health improvement framework for actionable treatment planning using a surrogate Bayesian model.	Nature Communications.	12(1)	3088	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Araki M, Matsumoto S, Bekker G.J, Isaka Y, Sagae Y, Kamiya N, Okuno Y.	Exploring ligand binding pathways on proteins using hypersound-accelerated molecular dynamics.	Nature Communications.	12(1)	2793	2021
Yoshizawa T, Uchibori K, Araki M, Matsumoto S, Ma B, Kanada R, Seto Y, Oh-hara T, Koike S, Ariyasu R, Kitazono S, Ninomiya H, Takeuchi K, Yanagitani N, Takagi S, Kishi K, Fujita N, <u>Okuno Y</u> , Nishio M, Katayama R.	Microsecond-timescale MD simulation of EGFR minor mutation predicts the structural flexibility of EGFR kinase core that reflects EGFR inhibitor sensitivity.	npj Precision Oncology.	5(1)	32	2021
Furuta H, Araki M, Masago K, Sagae Y, Fujita S, Seto K, Shimizu J, Horio Y, Sasaki E, Hosoda W, Katayama R, Okuno Y, Hida T	Novel resistance mechanisms including L1196Q, P1094H, and R1248_D1249 insertion in three patients with NSCLC after ALK tyrosine kinase inhibitor treatment.	Journal of Thoracic Oncology.	16(3)	477-482	2021
Faith Wavinya Mutinda, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki	Semantic Textual Similarity in Japanese Clinical Domain Texts Using BERT	Methods of Information in Medicine	S 01	e56-e64	2021
荒牧英治	自然言語処理の医療への応用	先進医療NAVIGATOR医療とAI最前線 新刊			2022
Ishida, Mana; Yanaka, Hitomi; Bekki, Daisuke	Compositional Semantics for Multiword Expression in Medical Case Retrieval	In Proceedings of the 18th International Workshop on Logic and Engineering of Natural Language Semantics (LENLS18)		231-239	2021
Doi, T., Hojo, H, Ohba, S., Obayashi, K, Endo, M., Ishizaki, T., Katoh, A., Kouji, H.	Involvement of activator protein-1 family members in β -catenin and p300 association on the genome of PANC-1 cells	Heliyon	8	e08890	2022
Asawa, Y., Hatsuzawa, S, Yoshimori, A., Yamada, K., Katoh, A., Kouji, H., Nakamura, H.	Comprehensive exploration of chemical space using trisubstituted carboranes	Scientific Reports	11	2401-2412	2021
Umedera, K., Morita, T., Yoshimori. A., Yamada, K., Katoh, A., Kouji, H., Nakamura, H.	Synthesis of Tree-Dimensional (Di)Azatricyclododecene Scaffold and Its Application to Peptidomimetics	Chem. Eur. J.	27(46)	11888-11894	2021
T. Akutsu, T. Mori, N. Nakamura, S. Kozawa, Y. Ueno, T.N. Sato	Tree Edit Distance with Variables. Measuring the Similarity between Mathematical Formulas	arXiv:2105.04802.			2021
S. Kozawa, K. Urayama, K. Tejima, H. Doi, H. Yokoyama, Y. Ueno, T.N. Sato	Application of augmented topic model to predicting biomarkers and therapeutic targets using multiple human disease-omics datasets	BioRxiv	doi: 10.1101/2021.05.18.444550.		2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masuihiro K, Tamiya M, Fujimoto K, Koyama S, Naito Y, Osa A, Hirai T, Suzuki H, Okamoto N, Shiroyama T, Nishino K, Adachi Y, Nii T, Kinugasa-Katayama Y, Kajihara A, Morita T, Imoto S, Uematsu S, Irie T, Okuzaki D, Aoshi T, Takeda Y, Kumagai T, Hirashima T, Kumanogoh A	Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer.	JCI Insight	2022 Apr7	e15791 5	2022
Futami Y, Takeda Y, Koba T, Narumi R, Nojima Y, Ito M, Nakayama M, Ishida M, Yoshimura H, Naito Y, Fukushima K, Takimoto T, Edahiro R, Matsuki T, Nojima S, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Shirai Y, Suga Y, Satoh S, Adachi J, Tomonaga T, Ueda K, Kumanogoh A	CD14 and lipopolysaccharide-binding protein as novel biomarkers for sarcoidosis by proteomics of serum extracellular vesicles.	Int Immunol	2022 Mar 16	dxac00 9	2022
Hayashi K, Suzuki O, Shiomi H, Tatekawa S, Hirata T, Tamari K, Hirata H, Funaki S, Seo Y, Takeda Y, Isohashi F, Shintani Y, Ogawa K.	Stereotactic Ablative Radiotherapy Using CyberKnife for Stage I Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis.	Anticancer Res	42(1)	321- 327	2022
Nakagawara K, Namkoong H, Terai H, Masaki K, Tanosaki T, Shimamoto K, Lee H, Tanaka H, Okamori S, Kabata H, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A, Kodama N, Okamoto M, Umeda A, Hagimura K, Sato T, Miyazaki N, Takemura R, Sato Y, Takebayashi T, Nakahara J, Mimura M, Ogawa K, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K, Amagai M, Goto R, Ibuka Y, Hasegawa N, Kitagawa Y, Kanai T, Fukunaga K.	Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study: study protocol.	BMJ Open Respir Res	8(1)	e00101 5	2021
Yosui Nojima, Yoshito Takeda	Omics Data Analysis Tools for Biomarker Discovery and the Tutorial	Springer Proceedings in Mathematics & Statistics		266- 273	2021
Mari E K Niemi, Yukinori Okada, Jinyoung Byun, Yoshito Takeda, Haruhiko Hirata, Atsushi Kumanogoh, Takayuki Shiroyama, Yoshimi Noda, Takayuki Niitsu, Yuichi Adachi, Takatoshi Enomoto, Saori Amiya, Reina Hara, Kunihiro Takahashi, Tatsuhiko Anzai, Takanori Hasegawa, Satoshi Ito, Ryuji Koike, Akifumi Endo, Yuji Uchimura,	Mapping the human genetic architecture of COVID-19. COVID-19 Host Genetics Initiative. COVID-19 Host Genetics Initiative	Nature	600 (7889)	472- 477	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suga Y, Nagatomo I, Kinehara Y, Koyama S, Okuzaki D, Tsuda T, Nakatani T, Nakanishi Y, Futami Y, Koba T, Satoh S, Hosono Y, Miyake K, Fukushima K, Shiroyama T, Iwahori K, Hirata H, Takeda Y, Kumanogoh A.	IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity.	J Immunol.	207(5)	1456-1467	2021
Koba T, Takeda Y, Narumi R, Shiromizu T, Nojima Y, Ito M, Kuroyama M, Futami Y, Takimoto T, Matsuki T, Edahiro R, Nojima S, Hayama Y, Fukushima K, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Suzuki M, Shirai Y, Murakami T, Nakanishi K, Nakatani T, Suga Y, Miyake K, Shiroyama T, Kida H, Sasaki T, Ueda K, Mizuguchi K, Adachi J, Tomonaga T, Kumanogoh A	Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres	ERJ Open Res	7(1)	00658-2020	2021

書籍

著者氏名	タイトル名	書籍名	出版社名	出版地	出版年
佐藤壮, 疋田正喜, 本田晴香, 杉山大介, 中山哲夫, 村上正晃, 内田萌菜, 北條慎太郎, 田中くみ子, 青枝大貴, 熊谷雄太郎, 竹内直志, 大野博司, 河本宏, 永野誠治, 案浦健, 荒木球沙, 久枝一, 高田光輔, 渡辺登喜子, 日比谷健司, 藤田次郎, 森田公一, 柴田岳彦, 村上耕介, 宮澤正顕, 四柳宏, 小原恭子, 小原道法, 渡邊真弥, 氣賀恒太朗, 崔 龍洙, 浜口毅, 山田正仁, 反町典子, 小原乃也, 廣田圭司, 岩淵禎弘, 橋本真一, 伊藤真里, 武田吉人, 大木伸司, 山村隆, 藤井貴之, 西英一郎, 森本真司, 奥村龍, 竹田潔, 大島茂		創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	(株) 技術情報協会	日本	2021
夏目やよい	新薬創出を加速する人工知能の開発 ~データ駆動型創薬ターゲット探索プラットフォームの構築~	あいみつく 第42巻3号	(一社) 国際医学情報センター	日本	2021
鎮西清行, 大竹正規, 今関剛, 加藤健太郎, 中川肇, 山本真由美, 牧野奈緒, 貝田章太郎, 上島努, 鎌田英世, 矢島弘士, 阪本剛, 三澤将史, 杉山崇, 森公彦, 牛久保智宏, 長谷公隆		医療機器・ヘルスケアにおけるICT技術開発と規制対応	(株) 情報機構	日本	2021
夏目やよい	機械学習によって加速される次世代アジュバント開発	医学のあゆみ 279巻10号 ワクチン設計のサイエンス	医歯薬出版 (株)	日本	2021
藤本明洋, 宇津野泰弘, 松本直通, 新井田要, 碓澄仁, 浦大樹, 青木弘太郎, 横井毅, 梅原崇史, 新城恵子, 近藤豊, 大庭成喜, 間野達雄, 岩田淳, 山下暁朗, 今井大達, 田口善弘, 廣明秀一, 近藤格, 松尾光一, 熊代宗弘, 山本英樹, 林宣宏, 郷康広, 栗本一基, 鈴木勉, 高野淳, 伊賀淳一, 一石英一郎, 大澤毅, 松崎英美子, 久保田浩行, 茅野光範, 西海信, 三輪洋人, 村田唯, 岩本和也, 柴田龍弘, 中村慎吾, 橋本真一, 岩淵禎弘, 岩田岳, 小卷翔平, 清水厚志, 藤田直也, 中井謙太, 伊藤真里, 笹栗弘貴, 舩山学, 松村剛, 成瀬紘也, 辻省次, 田中章景, 土井宏, 佐々木征行, 松林泰毅, 三條伸夫, 木村大樹, 尾崎紀夫, 本成登貴和, 千葉奈津子, 額賀重成, 河野隆志, 徳永英樹, 川内大輔, 白石椋, 波田野琢, 王子悠, 服部信孝, 村山圭, 野々山恵章, 堀之内智子, 野津寛大, 飯島一誠, 鶴木元香, 木村彰方, 宮田崇, 川口頌平, 萩原大輔, 有馬寛		疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用	(株) 技術情報協会	日本	2022

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中村 祐輔

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・
拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
3. 研究者名 (所属部署・職名) AI 健康・医薬研究センター バイオインフォマティクスプロジェクト・
プロジェクトリーダー
(氏名・フリガナ) 夏目 やよい ・ナツメ ヤヨイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月1日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立循環器呼吸器病センター

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 小倉 高志

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・

拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

3. 研究者名 (所属部署・職名) 所長

(氏名・フリガナ) 小倉 高志 (オグラ タカシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神奈川県立循環器呼吸器病センター研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人産業技術総合研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 石村 和彦 (公印省略)

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)
- 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
- 研究者名 (所属部署・職名) 人工知能研究センター・知識情報研究チーム 研究チーム長
(氏名・フリガナ) 高村 大也・タカムラ ヒロヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月1日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 北海道大学
所属研究機関長 職名 総長

氏名 實金清博

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院先端生命科学研究院 教授
（氏名・フリガナ） 西村 紳一郎 （ニシムラ シンイチロウ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 斉

次の職員の(令和)3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 政策科学総合研究事業(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)
- 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
- 研究者名 (所属部署・職名) 研究所医療 AI 研究開発分野・分野長
(氏名・フリガナ) 浜本隆二・ハマモトリユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立がん研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）

2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・

拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学研究科 人間健康科学系専攻 教授

(氏名・フリガナ) 奥野 恭史 ・ オクノ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職名 大学院情報学研究科長

氏名 河原 達也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）

2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・

拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

3. 研究者名（所属部署・職名） 情報学研究科 教授

（氏名・フリガナ） 黒橋 禎夫（クロハシ サダオ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月28日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 奈良先端科学技術大学院大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 塩崎 一裕

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
3. 研究者名（所属部署・職名） 先端科学技術研究科 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 荒牧 英治 ・ アラマキ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 大阪大学大学院情報科学研究科

所属研究機関長 職 名 研究科長

氏 名 村田正幸

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）

2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・

拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

3. 研究者名（所属部署・職名）大学院情報科学研究科・准教授

（氏名・フリガナ）荒瀬由紀・アラセユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 お茶の水女子大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 佐々木 泰子

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・
拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
3. 研究者名 (所属部署・職名) お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系・准教授
(氏名・フリガナ) 戸次大介・ベッキダイスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人九州工業大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 三谷 康範

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・
拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
3. 研究者名（所属部署・職名） 大学院情報工学研究院・教授
（氏名・フリガナ） 山西芳裕・ヤマニシヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
（国立医薬品食品衛生研究所長） 殿
（国立保健医療科学院長）

機関名 国立研究開発法人理化学研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五神 真

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究ICT基盤構築・人工知能実装研究事業）
- 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発
- 研究者名（所属部署・職名）革新知能統合研究センター・圧縮情報処理ユニット ユニットリーダー
（氏名・フリガナ）田部井 靖生（タベイヤスオ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無

有 無 (有の場合はその内容 :

)

- (留意事項)
- ・該当するにチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大分大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北野 正剛

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発3. 研究者名 （所属部署・職名）医学部 臨床薬理学講座・特任教授（氏名・フリガナ）加藤 明良・カトウ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大分大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 Karydo TherapeutiX 株式会社

所属研究機関長 職 名 代表取締役

氏 名 佐藤 匠徳

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）

2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・

_____ 拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

3. 研究者名 (所属部署・職名) 所属部署なし・代表取締役

(氏名・フリガナ) 佐藤匠徳・サトウナルトク

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	医薬基盤・健康・栄養研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）

2. 研究課題名 新薬創出を加速する症例データベースの構築・

拡充／創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大阪大学呼吸器・免疫内科

(氏名・フリガナ) 熊ノ郷 淳・クマノゴウ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	--

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。