別添１

厚生労働科学研究費補助金研究年度終了報告書表紙

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４年度　総括･分担研究年度終了報告書

研究代表者　夏目　やよい

令和５年（２０２３）年　４月

別添２

厚生労働科学研究費補助金研究年度終了報告書目次

目　　　次

Ⅰ．総括研究年度終了報告
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．分担研究年度終了報告（又は分担研究報告書）
１．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
小倉　高志　------------------------------　13

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　------------------------------　18

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　------------------------------　20

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　------------------------------　25

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　------------------------------　30

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　------------------------------　39

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　------------------------------　43

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　------------------------------　46

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　------------------------------　50

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　------------------------------　52

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　------------------------------　59

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　------------------------------　61

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　------------------------------　73

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　------------------------------　75

１５．非小細胞肺がん患者の免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーの探索
永野　達也　------------------------------　78

別添３

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））
総括研究年度終了報告書

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 4 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）を収集・完了した。本事業で開発された患者層別化 AI の改良版を用い、IPF の特徴に該当する診療情報の項目に紐づけられる肺組織転写産物をデータ駆動的に 84 個見出した。大阪大学コホートの患者層別化 AI 解析でこれまでに見出された IPF 関連タンパク質のパスウェイについて、その活性化をメタボローム解析により確認した。さらに、本事業の成果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「峰」に AI ガジェットを８つ追加し、利用申請受付を開始した。

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。

<u>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</u>

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）

<u>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</u>

神奈川県立循環器呼吸器疾患センターにおいて、下記の臨床情報（診療情報＋オミックスデータまたは肺組織や血液）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、ゲノム、RNA-seq 及びメチロームはタカラバイオ株式会社、miRNA-seq は株式会社 DNA チップ研究所、画像特徴量抽出はザイオソフト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℃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℃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×g で 10 分遠心した。上清をチューブに 250μL ずつ分注して速やかに-80℃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×g で 10 分遠心した。上清をチューブに 250μL ずつ分注して速やかに-80℃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×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℃で保存した。

<u>肺組織からの核酸（DNA・RNA）同時抽出</u>

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ックスデータ収集

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)シークエンス解析

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℃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Normalizaion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)シークエンス解析

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 700µl を添加して RNA 抽出後、14µl 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 5µl 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 200μl 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：

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 は、高次元データに対して計算負荷が大きいという欠点があった。しかしオミックスデータは一般的に高次元である傾向があるため、この問題に対処すべくアルゴリズムの改良を行なった（以後、改良版患者層別化 AI と表記)。診療情報の欠損値は、健常者の代表値を用いて補填してから解析に用いた。

改良版患者層別化 AI を用いた臨床情報の解析

改良版患者層別化 AI を用いた解析では、紐付けるデータ２種類を行列の形で入力する必要がある。そこで上記臨床情報の解析時には、基本患者情報などからなる診療情報とオミックスデータ（当該年度には肺組織 RNA-seq データを使用）の組み合わせで入力し、出力された結果の中から特に IPF の特徴が含まれる患者層別化ルールについて更に分析を進めている。

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生体分子に関して、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。

血清、尿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、尿のうち、IPF 確定診断 10 例および健常者 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・テクノロジーズ株式会社（山形）に委託して実施した。

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）の構築を進めてきた。

OPFシステム基盤の構築
特定非営利活動法人 システム・バイオロジー研究機構（SBI）との連携により、OPFシステム基盤を構築した（https://www.nibiohn.go.jp/mine/）。SBIが開発したプラットフォームであるGaruda（http://www.garuda-alliance.org/）で用いられている技術（SBIが特許保有）により、OSやプログラム言語に依存せずデータベースやAIを相互連結させることができるように設計・構築した。OPFへのアクセスはアカウント発行により制御し、AIは「ガジェット」として逐次追加可能な仕様となっている。

（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．臨床情報の収集：
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。

神奈川循環器呼吸器病センターより受理した検体を用いて、下記のマルチオミックスデータを取得した。

肺組織またはPBMCを対象に下記のオミックスデータを取得した。
・ 全ゲノム解析（depth 30）：72症例

肺組織を対象に下記のオミックスデータを取得した。
・ DNAメチル化解析：45症例
・ トランスクリプトーム（RNA-seq）：46症例

血漿を対象に下記の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）：247症例

神奈川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：
改良版患者層別化AIの開発により、より高次元のオミックスデータに対しても適用可能となった。神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートにおいて得られた肺組織RNA-seqデータ299症例及びそれと紐づけられる診療情報を用いて改良版患者層別化AIを用いた解析を実施したところ、診療情報レベルでIPFの特徴と紐づけられた転写産物が84つ検出された。従来の患者層別化AIではこれほど多くの生体分子を一群にまとめるためには計算負荷が大きく検出が困難であったが、その問題点を改善できていることを確認することができた。さらに、この解析で見出されたIPF関連転写産物の分析を現在進めている。
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を複数個見出すことにこれまで成功している。これらのタンパク質が関連するパスウェイの活性状態について検証すべく、メタボローム解析を実施してIPF患者（10例）と健常者（10例）の比較を行なった。その結果、IPFにおいて上記パスウェイが活性化している可能性を支持する結果が得られた。

3．オープンプラットフォームの構築：
OPFシステム基盤の構築
OPFシステム基盤を医薬基盤・健康・栄養研究所サーバー上に構築し、下記のAIガジェットを追加搭載し

た。国内・国外を対象に、利用申請の受付を開始した。

これまでに搭載されていたAIガジェット：
kGCN Network Prediction
Multiomics_Analyzer
SFMEDM
NamedEntityRecognizer
EntityLinker
TargetMine
SubsetBinder
molenc
JaMIE
Modified_Diet_Network
Vanishing Ranking Kernel

当該年度に追加搭載されたAIガジェット：
RPPA
Semantic Search
HeaRT
PathoGN
INGOR
INGOR ECv
INGOR RC
INGOR Network

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４つである。すなわち、①改良版患者層別化AIの開発、②神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートのデータ収集完了、③大阪大学コホートの患者層別化AI解析によって見出されたIPF関連タンパク質が含まれるパスウェイの活性化の検証、④OPFへのAIガジェット追加と利用受付開始である。①の成果より、高次元オミックスデータの解析に対応可能となったことから、本事業で収集した神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートデータに対して本AIを適用した解析を実施する。本事業では、IPFを含む間質性肺炎患者のデータを1500症例収集することを最終マイルストーンとしていたが、②の通りその目標を達成し、IPFの創薬標的探索や疾患発症メカニズムの解明に重要な情報源となるデータベースを構築することができた。③の成果は、患者層別化AIによって得られる結果が生物学的に妥当であることを示しており、本事業の解析パイプラインの有用性やこれによって見出された創薬標的候補の有望性を支持するものであるとも言える。そして、本事業の成果を共有するためのプラットフォームの運用開始を達成した。峰を介したデータ共有についてはやむを得ず見送る判断をするに至ったが、本事業後も継続して状況把握と成果共有の実現に努める。

E．結論
当該年度研究計画の達成状況は概ね良好である。２つ目のコホートである神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートのデータ収集が完了し、そのデータ解析に用いる改良版患者層別化AIの開発も計画通りに達成した。本事業の成果を広く共有するためのプラットフォーム「峰」が完成し、AIガジェット19つを搭載した状態で運用を開始した。

F．研究発表
１．論文発表
1) Gupta S., Vundavilli H., Allendes Osorio R. S., Itoh M., Mohsen A., Datta A., Mizuguchi K., Tripathi L., Integrative Network Modeling Highlights the Crucial Roles of Rho-GDI Signaling

Pathway in the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 26(9) :4785-4793, 2022
2) Mohsen A., Chen Y., Allendes Osorio R. S., Higuchi C., Mizuguchi K., Snaq: A Dynamic Snakemake Pipeline for Microbiome Data Analysis With QIIME2, Frontiers in Bioinformatics, 2, 2022
3) Chen Y., Allendes Osorio R. S., Mizuguchi K., TargetMine 2022: A new vision into drug target analysis, Bioinformatics, 38(18): 4454-4456, 2022
4) Hosomi K., Saito M., Park J., Murakami H., Shibata N., Ando M., Nagatake T., Konishi K., Ohno H., Tanisawa K., Mohsen A., Chen Y., Kawashima H., Natsume-Kitatani Y., Oka Y., Shimizu H., Furuta M., Tojima Y., Sawane K., Saika A., Kondo S., Yonejima Y., Takeyama H., Matsutani A., Mizuguchi K., Miyachi M., Kunisawa J., Oral administration of Blautia wexlerae ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota, Nature Communications, 13(1):4477, 2022
5) 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., Futami S., Miyake K., Shiroyama T., Inoue Y., Adachi J., Tomonaga T., Ueda K., Kumanogoh A. Identification of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein as novel biomarkers for sarcoidosis using proteomics of serum extracellular vesicles, International Immunology, 34 (6): 327-340, 2022
6) Hosoe Y., Miyanoiri Y., Re S., Ochi S., Asahina Y., Kawakami T., Kuroda M., Mizuguchi K., Oda M. Structural dynamics of the N-terminal SH2 domain of PI3K in its free and CD28-bound states, The FEBS Journal, Oct. 25, 2022
7) Otaki M., Hirane N., Natsume-Kitatani Y., Nogami Itoh M., Shindo M., Kurebayashi Y., Nishimura S. Mouse tissue glycome atlas 2022 highlights inter-organ variation in major N-glycan profiles, Scientific Reports, 12(1):17804, 2022
8) Kawasaki T., Takeda Y., Edahiro R., Shirai Y., Nogami-Itoh M., Matsuki T., Kida H., Enomoto T., Hara R., Noda Y., Adachi Y., Niitsu T., Amiya S., Yamaguchi Y., Murakami T., Kato Y., Morita T., Yoshimura H., Yamamoto M., Nakatsubo D., Miyake K., Shiroyama T., Hirata H., Adachi J., Okada Y., Kumanogoh A. Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory COVID-19, Inflammation and Regeneration, 42(1):53, 2022
9) 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, 2022
10) Watanabe R., Kawata T., Ueda S., Shinbo T., Higashimori M., Natsume-Kitatani Y., Mizuguchi K., Prediction of the Contribution Ratio of a Target Metabolic Enzyme to Clearance from Chemical Structure Information, Molecular Pharmaceutics, 20(1): 419-426, 2023
11) Sohrab, M. G., Duong, K. N., Masami, I., Topić, G., Natsume-Kitatani, Y., Kuroda, M., Nogami-Itoh M., Takamura, H. (2022, November). BiomedCurator: Data Curation for Biomedical Literature, In Proceedings of the 2nd Conference of the Asia-Pacific Chapter of the Association for Computational Linguistics and the 12th International Joint Conference on Natural Language Processing: System Demonstrations, PP 63-71, 2022
12) 第１章３節　生命情報科学からのAI創薬
夏目やよい、水口賢司
革新的AI創薬 〜医療ビッグデータ、人工知能がもたらす創薬研究の未来像〜　2022年７月発刊
エヌティーエス, ISBN 978-4-86043-788-6, 2022.7
13) 第３章１節　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
夏目やよい
革新的AI創薬 〜医療ビッグデータ、人工知能がもたらす創薬研究の未来像〜　2022年７月発刊
エヌティーエス, ISBN 978-4-86043-788-6, 2022.7
14) 第５章７節　サブセット・バインディングによる患者層別化AIの開発
上田修功、夏目やよい
革新的AI創薬 〜医療ビッグデータ、人工知能がもたらす創薬研究の未来像〜　2022年７月発刊
エヌティーエス, ISBN 978-4-86043-788-6, 2022.7

15) 中村恵宣，北村英也，小倉 髙志，夏目やよい，水口賢司， 官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）で構築する特発性肺線維症に対する創薬標的探索プラットフォームについて，MEDCHEM NEWS，32 巻 3 号，2022.8.1
16) 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， 別冊「医学のあゆみ」ワクチン設計のサイエンス，2022.10.22
17) ロドルフォアジェンデスオソリオ， 夏目やよい,機械学習を用いたアジュバント開発の新潮流,・月間ファインケミカル 12 月号，2022.12.15
18) 長尾知生子，鎌田真由美，中津井雅彦，深川明子，片山俊明，川島秀一，水口賢司，安倍理加，医薬品関連文書の利活用に向けたインタビューフォームの構造化の提案，医薬品情報学，24 巻 4 号，2023 年

２．学会発表

1) 夏目やよい， 診察情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的な患者層別化と創薬標的探索 ～特発性肺線維症を例として～，第 4 回メディカル AI 学会学術集会，仙台，2022.6.10
2) 夏目やよい， 臨床情報を用いたデータ駆動的な創薬標的探索 FRONTIERS OF ENGINEERING JAPAN，長崎，2022.6.24
3) 夏目やよい，診療情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的創薬標的探索 ～特発性肺線維症に対する挑戦～，第 49 回日本毒性学会学術年会，札幌，2022.7.2
4) 夏目やよい，新薬創出を加速させる AI の開発，第 81 回日本癌学会学術総会，横浜，2022.9.29
5) 夏目やよい，「診療情報と生体分子の測定データから薬の標的を探し出すために」 ABCI User Group ウェビナー，Web 開催，2022.10.14
6) 夏目やよい， CBI 学会『データサイエンス/バイオインフォマティクス』座長， CBI 学会 2022 年大会，2022.10.25，東京
7) 夏目やよい，診療情報の利活用とデータ駆動的創薬標的探索，MD-DSC 研究会，Web 開催，2022.11.4
8) 夏目やよい， 臨床情報の活用によるデータ駆動的な創薬標的探索， 医療・創薬・ヘルスケアにおける DX -LINC の紹介と兵庫県、神戸市企業との連携に向けて-，神戸，2022.11.14
9) 夏目やよい， 診療情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的患者層別化と創薬標的探索， 第６回医学 AI セミナー特別レクチャー，仙台,2022.11.17
10) 夏目やよい， トランスクリプトームデータを用いた毒性発現メカニズムの推定， 第５回医薬品毒性機序研究会，東京，2022.12.9
11) 夏目やよい，次世代創薬を支えるデータ駆動型研究の最前線，彩都産学官連携フォーラム 2023，大阪，2023.1.18
12) 夏目やよい，診療情報とオミックスデータを紐付けるクリニカルトランスオミクス DX，創薬薬理フォーラム，東京，2023.1.20
13) 夏目やよい， 「診療情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的患者層別化と創薬標的探索」， 東京女子医大女性医療人キャリア形成センター，Web 開催,2023.2.13
14) 夏目やよい， R&D をデータ駆動型で支援する「創薬ターゲット探索プラットフォーム」の価値提供，IQVIA ジャパンメディアセミナー，Web 開催，2023.2.14
15) 夏目やよい， データ駆動的患者層別化と創薬標的探索， 徳島大学先端酵素学研究所 2022 年度共同利用・共同研究拠点成果報告会，徳島，2023.3.10
16) 夏目やよい， 「PRISM 創薬 AI・IPF プロジェクトの成果」、オープンプラットフォーム＜峰＞ 「新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲットの推定アルゴリズムの開発」， 令和４年度成果報告会，東京，2023.3.13
17) 夏目やよい，異種データを紐付ける層別化アルゴリズム subset binding を用いたデータ駆動的な創薬標的探索，日本薬学会第 143 年会，札幌，2023.3.26
18) 原伶奈，武田吉人，足立淳，夏目やよい，伊藤眞里，熊ノ郷淳，エクソソームの次世代プロテオミクスによる線維化性過敏性肺炎の新規バイオマーカー開発， 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会， 京都，2022.4.22
19) 夏目やよい，伊藤眞里，松村泰志，武田吉人，足立淳，熊ノ郷淳，水口賢司，上田修功，患者層別化 AI による特発性肺線維症の創薬標的提示に向けて， 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会， 京都，2022.4.23
20) 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，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り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 62 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2022.4.23

21) 白井雄也，武田吉人，榎本貴俊，足立雄一，網屋沙織，野田成美，菅泰彦，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"PRISM"data reveal fibrotic biomarkers，第62回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2022.4.23
22) 網屋沙織，武田吉人，榎本貴俊，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62回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2022.4.23
23) 吉村華子，武田吉人，足立淳，伊藤眞里，榎本貴俊，原伶奈，白井雄也，三宅浩太郎，白山敬之，平田陽彦，川崎孝裕，熊ノ郷淳，次世代プロテオミクスによる気管支喘息T2炎症の新規BM開発，第62回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2022.4.23
24) 安部祐子，武田吉人，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脾腫の新規バイオマーカー探索，第62回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2022.4.24
25) 夏目やよい，診察情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的患者層別化と創薬標的探索，「新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲットの推定アルゴリズムの開発」令和３年度成果報告会，Web開催，2022.5.12
26) 夏目やよい，伊藤眞里，松村泰志，武田吉人，足立淳，熊ノ郷淳，水口賢司，上田修功，診療情報と紐付けられたプロテオームデータによる特発性肺線維症を対象としたデータ駆動的創薬標的探索，第70回質量分析総合討論会，福岡，2022.6.22
27) 夏目やよい，診療情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的創薬標的探索，第1回NIBIOHN定例研究発表会，大阪，2022.7.5
28) 吉村華子，武田吉人，榎本貴俊，原伶奈，菅泰彦，川崎貴裕，三宅浩太郎，白山敬之，平田陽彦，小山正平，長友泉，岩堀幸太，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気管支喘息T2炎症の新規BM開発，第43回日本炎症・再生医学会，淡路島，2022.7.6
29) 夏目やよい，新薬創出を加速する人工知能の開発，第5回さきがけ終了領域研究会，千葉，2022.8.25
30) 伊藤眞里，足立淳，武田吉人，黒田正孝，朝長毅，武田理宏，松村泰志，夏目やよい，水口賢司，熊ノ郷淳 「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血清中エクソソーム内プロテオームと診療情報を用いるデータ駆動的創薬標的の探索，第9回日本細胞外小胞学会学術集会，東京，2022.10.25
31) Itoh-Nogami M.，Natsume-Kitatani Y.，Kuroda M.，Adachi J.，Chen Y.，Mizuguchi K.，Takeda Y.，Kumanogoh A.，Ueda N.， Artificial Intelligence to Accelerate New Drug Discovery: Target identification and drug discovery by data-driven approach and experimental validation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)，CBI学会2022年大会，東京，2022.10.25 (Like! Poster Award受賞)
32) Mohsen A.，Chen Y-A.，Allendes Osorio R. S.，Higuchi C.，Mizuguchi K.，Optimizing and automating QIIME2 Microbiome data analysis using the Snakemake pipeline (Snaq)，IHMC2022，神戸，2022.11.8
33) 渡邉怜子，河田敏生，上田真也，新保拓未，東森光雄，夏目やよい，水口賢司，化学構造情報を用いた代謝酵素のクリアランスへの寄与率予測モデルの構築，日本薬物動態学会第37回年会，横浜，2022.11.8
34) 樋口千洋，黒田正孝，伊藤眞里，長尾知生子，水口賢司，夏目やよい，PRISM成果利用システム「峰」の構築，第42回医療情報学連合大会 第23回日本医療情報学会学術大会，北海道，2022.11.20
35) 黒田正孝，伊藤眞里，夏目やよい，鎌田英世，深川明子，武田吉人，武田理宏，松村泰志，北村 英也，丹羽崇，岩澤多恵，高橋陽子，荒牧英治，黒橋禎夫，水口賢司，小倉 髙志，熊ノ郷淳，臨床データの匿名加工情報作成に向けた検討-新薬創出を加速する人工知能の開発におけるデータ利用促進に向けて-，第42回 医療情報学連合大会 第23回日本医療情報学会学術大会，北海道，2022.11.20
36) 伊藤眞里，特発性肺線維症臨床情報収集と創薬標的探索手法の構築，第42回 医療情報学連合大会 第23回日本医療情報学会学術大会，札幌，2022.11.20
37) 伊藤眞里，デジタルヘルスデータ基盤構築にむけて，LINC SHOWCASE 2022Autumn，大阪，2022.11.21
38) 藤原 大，陳 怡安，夏目 やよい，水口 賢司，統合創薬研究データウェアハウスによる疾患標的探索モデルの構築，日本薬学会第143年会，札幌，2023.3.27
39) Natsume-Kitatani Y.，Inference of mechanisms of toxicity from omics data，The Open Tox 2022 Virtual Conference，Web開催，2022.9.12

40) Natsume-Kitatani Y, Itoh MN, Takeda Y, Kuroda M, Hirata H, Miyake K, Shiroyama T, Shirai Y, Noda Y, Adachi Y, Enomoto T, Amiya S, Adachi J, Narumi R, Muraoka S, Tomonaga T, Kurohashi S, Cheng F, Tanaka R, Yada S, Aramaki E, Wakamiya S, Chen YA, Higuchi C, Nojima Y, Fujiwara T, Nagao C, Takeda T, Matsumura Y, Mizuguchi K, Kumanogoh A, Ueda N. Data-driven patient stratification and drug target discovery by detecting paired itemsets from medical information and omics data, ISMB2022, アメリカ, 2022.7.11～12
41) Natsume-Kitatani Y., Aisaki K., Kitajima S., Kanno J., Comparative study of dynamic changes in gene expression profiles induced by PPARa ligands, ECCB2022, スペイン、バルセロナ, 2022.9.18
42) Allendes Osorio R. S., Nystroem-Persson J.T., Kosugi Y., Mizuguchi K., Natsume-Kitatani Y., Panomicon, allowing heterogeneous multi-omics analysis on the web ECCB2022, スペイン、バルセロナ, 2022.9.18

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/JP2023/11960
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

出願番号：特願 2023-58620
発明の名称：オミックスデータとそのメタデータの格納と高速検索を可能にするデータベース形式
発明者：夏目やよい、水口賢司、
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：2023 年 3 月 31 日

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

別添４

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：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）統合する医療情報統合データベース　構築：
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（診療情報およ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。
間質性肺炎に関しては、臨床経過が非常に重要であり、経過の臨床情報の取得と転帰を確認する。
（2）Proteome 解析：
特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者の疾患診断、進行、予後予測のバイオマーカーの探索は臨床的にも大変有用である。今回、IPF を含む間質性肺炎（疑いを含む）の診断となった患者の血清からのプロテオーム測定を医薬基盤研で実施し、エクソソームの中に含まれるタンパク質を DIA（Data-Independent Acquition）法により同定・定量している。そして、疾患診断、鑑別、予後などの関係性を評価する。
（3）画像・病理定量解析：
特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者に対して施行された胸部画像検査や採取された肺生検の病理組織標本を用いて、定量解析を行う。
一つ目は IPF を含む間質性肺炎（疑いを含む）の診断となった患者から得られた、胸部 X 線画像、CT 画像に対して、アノテーションツールを用いて、線維化病巣の定量的解析を行う。
現在ザイオ株式会社と連携し、画像特徴量の抽出を委託している。ザイオ株式会社では、キャノン社製高精細 CT（Precision)にて撮影された画像で従来の再構成方法 (FBP ベース）に 512 マトリックスで再構成された CT 画像データの全肺野領域及び指定された領域を解析することになっている。現在、解析対象となる領域（多くは病変）を選び、その中から画像的特徴抽出が行われている。
Zaio(画像会社)の協力で、画像特徴量抽出に特化 した PyRadiomics (無料公開しているソフトウェア)を用いて約 100 例以上の特徴量を抽出している。
PyRadiomics　(http://www.radiomics.io/pyradiomics.html)」
必要な画像特徴量を選択し、統計学的手法によって臨床情報と相関関係のあるものや、機械学習を活用して重要度の高いものを選択する。
二つ目は、令和 1 年に購入した病理組織の定量的組織インフォマティクスである HALO（indica labs）を用いた得られた検体からのスライド組織の迅速かつ定量的評価を行い、ILD の予後予測システムを構築する。
（4）遺伝子発現（GWAS とトランスクリプトーム）解析：
IPF を含む間質性肺炎に対して施行された肺生検から得られた組織検体が、Precision Medicine に寄与するかを評価した。
採取組織検体から DNA と RNA の同時採取ができるかを確認し、バイオマーカー探索に有用であるかを評価した。また、組織の病理組織標本を用いてトランスクリプトームも行った。
今回トランスクリプトーム解析のために用いた VISIUM は、組織のパラフィン切片を使用して、組織構造内の情報を維持した状態での全遺伝子発現を解明できる画期的な方法である。
この方法は、組織形態と遺伝子活動を重ね合わせて視覚化できる利点がある。主要なバイオマーカーの発現量と発現部位の同定を行う。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す。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。
(5) テロメア長の解析：
IPFを含む間質性肺炎の予後とテロメア短縮との関連は言われている。
今回、IPFを含む間質性肺炎の各疾患に対して、血液を使用して、テロメア長の測定を施行した。

A．研究目的

(1) 統合する医療情報統合データベース　構築

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および患者サンプルの収集を行い、臨床情報（診療情報およ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。また経過と転帰を確認する。

(2) Proteome解析

特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者の疾患診断、進行、予後予測のバイオマーカーの探索を行う。

(3) 画像・病理定量解析

特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者の画像、病理定量からの予後予測システムを構築する。

(4) 遺伝子発現（GWASとトランスクリプトーム）解析

特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者の組織検体からの全遺伝子発現（トランスクリプトーム）を行う。

(5) テロメア長の解析

特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者のテロメア長との関係性を検討する。

B．研究方法と結果

(1) 統合する医療情報統合データベース　構築

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

令和4年3月31日をもって、予定症例数の登録が終了し、再MDDも施行し、当センターにおけるPRISM症例のMDD診断を一旦確定するも、経過と転帰を引き続き確認している。

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。

(2) Proteome解析

IPF330例とHP182例を対象に血清中のエクソソーム中に含まれるタンパク質の差を解析中である。

(3) 画像・病理定量解析

1) 画像定量研究

当院で肺生検を行い、MDDで診断されたIPF 87例、CHP 93例において臨床・画像的特徴を後方視的に検討した。画像に関しては臨床的な画像評価に加え、Pyradiomicsを用いて画像特徴量を抽出した。現在解析進行中である。

両者の違いが特徴づけられた画像特徴量としては、現在4つ認められているが、その画像的意味を検討中である。臨床情報に加えてPyradiomicsの情報を加えることで、診断力を向上させる可能性が示唆されている。

2) 病理定量研究

間質性肺炎切除肺生検（およびクライオ生検）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た。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した。
現在、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 症例についえ上葉・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。

（4）遺伝子発現（GWAS とトランスクリプトーム）解析
気管支鏡下クライオ生検施行された 237 例を対象とした。検体半割し、片方を標本、一部で空間的遺伝子発現解析に使用した。一方を DNA、RNA 抽出のために使用した。
NucleoSpin®RNA 及び RNA/BufferSET を用いて、DNA 及び RNA 抽出。Bioanalyzer による RNA 分解度合い確認では、RIN 値 4 以上であった。これら RNA 検体を用いて次世代シークエンサーのためのライブラリ作成、また RNA シークエンスも問題なく可能であった。

（5）テロメア長の解析
テロメア長は間質性肺炎の種類で異なり、予後と関連するとされる。
IPF において胸部 CT 検査での Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) 様所見は予後不良因子と報告されているが、PPFE 様所見を有する IPF 患者のテロメア長の報告はない。
今回は、PPFE 様所見の有無で IPF 患者のテロメア長を比較検討した。
当院でテロメア長を測定した間質性肺炎 492 例のうち、IPF、PPFE と診断された患者を抽出し、さらに IPF 患者を PPFE 様所見の有無で分け、3 群で比較した。
PPFE 様所見のない IPF (IPF/UIP 群) 151 例、PPFE 様所見のある IPF (IPF/PPFE 群) 29 例、PPFE (PPFE 群) 31 例が登録された。観察期間内で呼吸機能低下、急性増悪を来した患者の割合は、IPF/PPFE 群＞IPF/UIP 群＞PPFE 群の順で有意に多かった。一方、テロメア長は IPF/PPFE 群＜IPF/UIP 群＜PPFE 群の順で有意に短かった ($p<0.01$)。3 群間で年齢調整したテロメア長を比較した解析でも、テロメア長は IPF/PPFE 群＜IPF/UIP 群＜PPFE 群の順で有意に短かった ($p<0.01$)
IPF 患者 180 例において 1 年間の呼吸機能の低下をアウトカムとした多変量解析では、年齢 (OR: 0.96、$p=0.035$) とテロメア長短縮 (OR=0.77; $p=0.040$) が有意なリスク因子であった。

（倫理面への配慮）
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．考察
（1）統合する医療情報統合データベース　構築
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。
また、本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

（2）Proteome 解析
今回の研究におけるエクソソームからの抽出されたタンパク質は、類似して動くタンパク質が多いこと、また肺外（特に肝臓由来）と関係するタンパク質が多いために、解析には時間がかかっている。
IPF と HP の鑑別は、臨床的にも非常に難しく、診断に有用なタンパク質を同定することは非常に臨床的にも意義のあるため、引き続き解析を進めていく。

（3）画像・病理定量解析

今回のコホートでは、CT 検査情報に対して、画像特徴量抽出に特化した PyRadiomics (無料公開しているソフトウェア)を用いて約 100 項目以上の特徴量を抽出している。現在、研究対象である IPF と HP 症例を主に解析し、有意な画像特徴量を選択し、統計学的手法によって臨床情報と相関関係のあるものや、機械学習を活用して重要度の高いものを選択している。しかし実際の抽出された特徴量の評価が非常に難しく、慎重に検討する必要がある。

ただ、得られた研究成果からは、IPF と HP において、臨床情報に加えて Pyradiomics の情報を加えることで、診断力を向上させる可能性が示唆されている。更なる検討が必要である。

病理定量解析に関しては、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 症例についえ上葉・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 個のクラスタを得ている。

但し、まだ validation を行なっておらず、別コホートでの対応が必要である。

（4）遺伝子発現（GWAS とトランスクリプトーム）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った。バイオインフォマティクス解析で上記の項目をさらに完遂していく。現在は、切除肺生検もしくはクライオ生検パラフィン切片検体からのビジウム解析が完了している。ビジウムは、パラフィン切片検体から解析することができ、１細胞解析とは少し異なるが、組織内の遺伝子の発現を見る上では大変重要な手法と考える。

（5）テロメア長の解析

ILD type、家族歴、CT 所見とテロメア長との関連が示された。既報に反して CVD-IP にてテロメア長の短縮を認めており、今後テロメア関連遺伝子の検討を行い、呼吸機能低下との関連について検討していく。

D．結論

（1）統合する医療情報統合データベース　構築

今回の登録患者様の中では、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している。

（2）Proteome 解析

特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者の疾患診断、進行、予後予測のバイオマーカーは、実地臨床では有用なものはない。バイオマーカーの同定は、臨床的にも非常に有用と考えられる。バイオマーカーが同定された場合、それにより治療が変わる可能性や、診断キット開発へとつながるものと考えられる。

（3）画像・病理定量解析

IPF と HP を臨床的に鑑別することは難しいが、Pyradiomics からの画像抽出情報の追加が、２群の鑑別に有用ならば、大変臨床的に有用であると考える。今回は、侵襲度が比較的低い CT 検査の結果を用いており、診断のための患者侵襲も減ることになる。

病理からの情報は、診断や治療効果の予測に使われることがあっても、予後との関連は評価できない。今回予後予測システムの構築は、病理組織を採取する意義が診断だけでなく、予後予測になる可能性がある点で非常に重要である。

今回の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。

（4）遺伝子発現（GWAS とトランスクリプトーム）解析

引き続き解析を継続していく。

（5）テロメア長の解析

IPF 患者における PPFE 様所見はテロメア長短縮と関連し、呼吸機能低下と予後との関連が示唆された。今後、各間質性肺炎症例に対しての年齢調整テロメア長と予後や進行に関して評価を考えている。また、テロメア長とテロメア関連遺伝子（TERT など）との関連性を確認していきたい。

テロメア長が、間質性肺炎のバイオマーカーになる可能性が示されているので、更なる検討を計画している。

E．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

1）　第 62 回　呼吸器学会総会　　ポスタ―発表　　発表者　室橋光太　小倉髙志

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

別添４

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
基礎生物科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。

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。

より具体的には、次の３つの課題を解く。

① 基礎生物科学系文献からの知識抽出
② 基礎生物科学情報と抽出情報との融合
③ コーパスデータの拡充

B．研究方法

① 基礎生物科学系文献からの知識抽出：

前年度までに開発した、文献からのデータキュレーション技術の評価、およびまとめを行い、その内容を論文として発表した。また、コードや環境の整備を行い、ウェブアプリケーションとして公開した。

② 知識の表現方法及び柔軟な推論技術の開発：

前年度までに開発した文献解析技術の結果を統合し疾患ネットワークを構築する技術を開発した。特に、結果の統合の際の規則の策定と実装を行なった。構築した技術はウェブアプリケーションとして公開した。またその内容を論文としてまとめ投稿した。

③ コーパスデータの拡充：

IPF基礎分子系コーパス構築のために策定したアノテーションガイドラインとアノテーションスキームを利用した、肺がん基礎分子系の文献へのアノテーションを行なった。

（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

データキュレーション技術について、評価を行い、ウェブアプリケーションとして実装し公開した。文献を入力することで、事前に指定された情報が自動的に抽出される。また、疾患ネットワークの自動構築技術については、文献解析結果の統合ルールを策定および実装し、ウェブアプリケーションとして実装した。文献を入力することで、そこから疾患ネットワークを自動的に構築することができる。結果は、２次元および３次元で視覚化できるようになっており、またネットワークの構造をデータとしてダウンロードすることも可能になっている。コーパスデータの拡充については、肺がん基礎分子系の文献のアブストラクト100件のアノテーションを行なった。

D．考察
　データキュレーション技術および疾患ネットワーク構築技術については、ウェブアプリケーションという形で実装できた。これらのアプリケーションを安定して運用していくためのメンテナンスを必要とする。

E．結論
　データキュレーション技術、疾患ネットワーク構築技術、コーパスデータの拡充について、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
1) Nozomi Nagano, Narumi Tokunaga, Masami Ikeda, Hiroko Inoura, Duong A. Khoa, Makoto Miwa, Mohammad G. Sohrab, Topic Goran, Mari Nogami-Itoh, Hiroya Takamura, “A novel corpus of molecular to higher-order events that facilitates the understanding of the pathogenic mechanisms of idiopathic pulmonary fibrosis”. Scientific Reports, (accepted) 2023.

２.学会発表
1) Mohammad Golam Sohrab, Khoa N.A. Duong, Ikeda Masami, Goran Topic, Yayoi Natsume-Kitatani, Masakata Kuroda, Mari Nogami Itoh and Hiroya Takamura. "BiomedCurator: Data Curation for Biomedical Literature". In Proceedings of AACL-IJCNLP, Systems Demonstrations, pages 63-71, 2022.
2) Mohammad Golam Sohrab, Anh-Khoa Duong Nguyen, Goran Topic, 伊藤眞里, 黒田正孝, 夏目やよい, Masami Ikeda, 高村 大也. “BiomedCurator：医学・生物学文献からの構造化データ 抽出のためのデータキュレーションシステムの開発”. 言語処理学会年次大会, 2023.

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４

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

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」という基本的な研究課題を分担している。令和４年度はマウス主要臓器（脳・肝臓・肺・骨格筋）と大腿骨、腎臓、膵臓、脾臓、心臓、胃、腸（大腸および小腸）、皮膚、甲状腺、卵巣、子宮、睾丸、血清および血清から抽出したエクソソーム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」に関する論文を完成して Scientific Report 誌に発表した（2022 年 10 月 24 日）。さらにヒト組織糖鎖アトラスへの展開の第一歩として、徳島大学医学部付属病院呼吸器・膠原病内科から供与された「ヒト間質性肺炎および肺がん患者由来血清エクソソーム糖鎖の解析」を実施してヒト血清由来エクソソームの糖鎖プロファイリングが新たな疾患マーカー探索に有効であることを初めて実証した。

A．研究目的

エクソソームが積載する様々な生体分子はいずれもそのエクソソームを放出した細胞内で合成されているため、エクソソームはそれらの細胞が分布する組織や臓器での異常を示唆する有効なバイオマーカーとなる可能性が高い。しかし、血液中のエクソソームは明らかに複雑なナノ微粒子の混合物であり、それらの由来組織・臓器を特定することはもとより推定すること自体困難である。我々は由来する組織や臓器と定量的に紐づいたエクソソームの情報を抽出できれば特定の組織・臓器での疾患特異的な変化を検知できると考えた。

本研究チームでは「血中エクソソームの由来臓器・組織を糖鎖解析により推定する基盤技術」を確立し、由来臓器・組織と定量的に紐づいたエクソソームの糖鎖構造情報を用いる新たな AI 支援型診断技術への応用、特に「ヒト特発性肺線維症や肺がんのバイオマーカー探索」への展開を将来的な目的としている。昨年度までのに実施したマウスの組織グライコームアトラスの結果を受けて、ヒトの（主要）臓器・組織、培養細胞、血清、および血中エクソソームの定量的糖鎖プロファイルを取得して「ヒトグライコームアトラス」の構築を実現する必要性が強く示唆されている。

本年度はその第一弾として肺疾患マーカーの探索を指向する「肺に焦点を絞ったヒトグライコームデータベースの構築」を開始した。ヒト患者血清および血清由来エクソソームの糖鎖プロファイリングについて徳島大学病院呼吸器・膠原病内科、西岡安彦先生・荻野広和先生からお預かりした「ヒト間質性肺炎および肺がん患者由来血清エクソソーム糖鎖の解析」を実施した。

B．研究方法

特発性肺線維症（IPF)、非特異性間質性肺炎（NSIP)、間質性肺炎合併非小細胞肺がん（IP-NSCLC)、間質性肺炎合併小細胞肺がん（IP-SCLC)、腺がん（Ad；非小細胞癌)、扁平上皮がん（Sq 非小細胞がん)、小細胞がん（Sm）患者および健常者血清（昭和大学北横浜病院中央検査室木村聡先生より提供頂いた健常者血清ライブラリ)、さらにそれらから精製したエクソソームの糖鎖プロファイルを実施した（解析に用いた検体の基本情報を下図に示す)。

IPF 特発性肺線維症

Gender	male	4
	female	2
Age	40-49	0
	50-59	0
	60-69	1
	70-79	4
	80-89	1
Total		6

NSIP 非特異性間質性肺炎

Gender	male	4
	female	2
Age	40-49	1
	50-59	1
	60-69	2
	70-79	1
	80-89	0
Total		6

IP-NSCLC 間質性肺炎合併非小細胞肺癌

Gender	male	4
	female	1
Age	40-49	0
	50-59	0
	60-69	2
	70-79	2
	80-89	1
Total		5

IP-SCLC 間質性肺炎合併小細胞肺癌

Gender	male	4
	female	1
Age	40-49	0
	50-59	0
	60-69	0
	70-79	4
	80-89	1
Total		5

Ad 腺癌

Gender	male	7
	female	1
Age	40-49	0
	50-59	0
	60-69	5
	70-79	3
	80-89	0
Total		8

Sq 扁平上皮癌

Gender	male	5
	female	0
Age	40-49	0
	50-59	0
	60-69	3
	70-79	2
	80-89	0
Total		5

Sm 小細胞癌

Gender	male	6
	female	0
Age	40-49	0
	50-59	0
	60-69	0
	70-79	6
	80-89	0
Total		6

マウス血清からのエクソソーム精製プロトコルに従って、各検体８グループの血清（約５ mL）からエクソソーム画分を得た。また、それぞれ（20 mL）を血清の糖鎖プロファイリングに用いた。

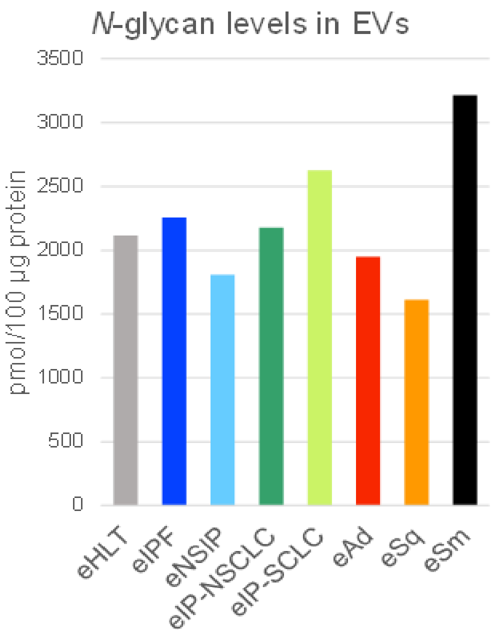
エクソソームの糖鎖構造プロファイリングについてはマウス血清由来エクソソームにおいて確立したプロトコルに従い、各検体についての糖鎖解析を行った。次ページの図はそれぞれの検体についての総糖鎖（糖タンパク質の N-グリカンの総量）発現量（pmole/100 total protein）を表している。

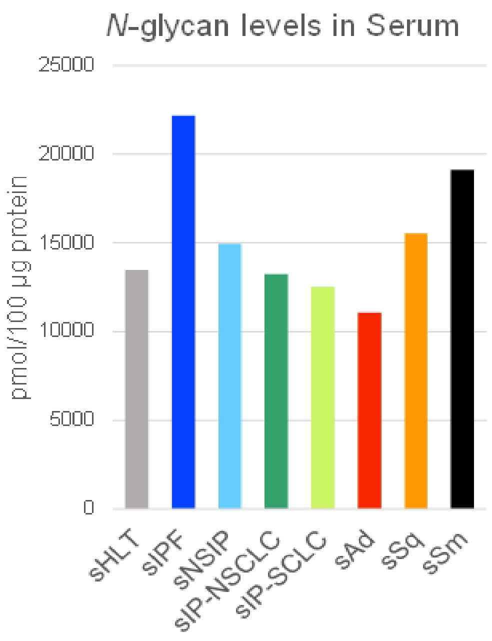
（倫理面への配慮）

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。

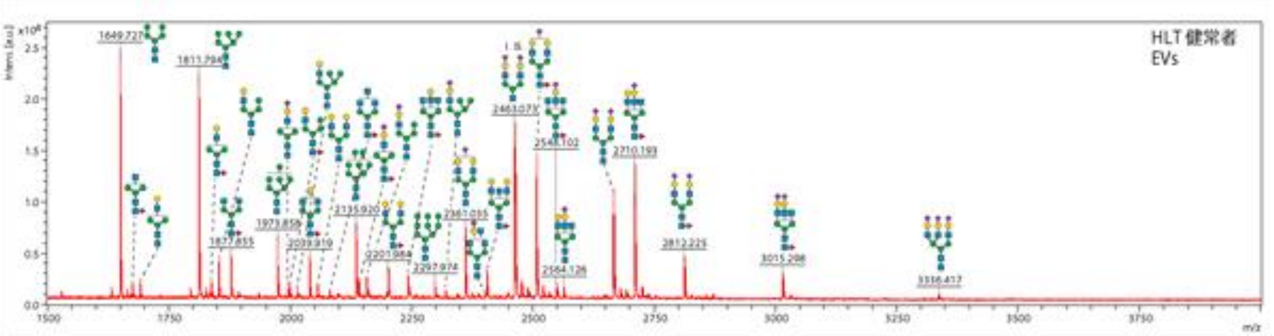
C．研究結果及び考察

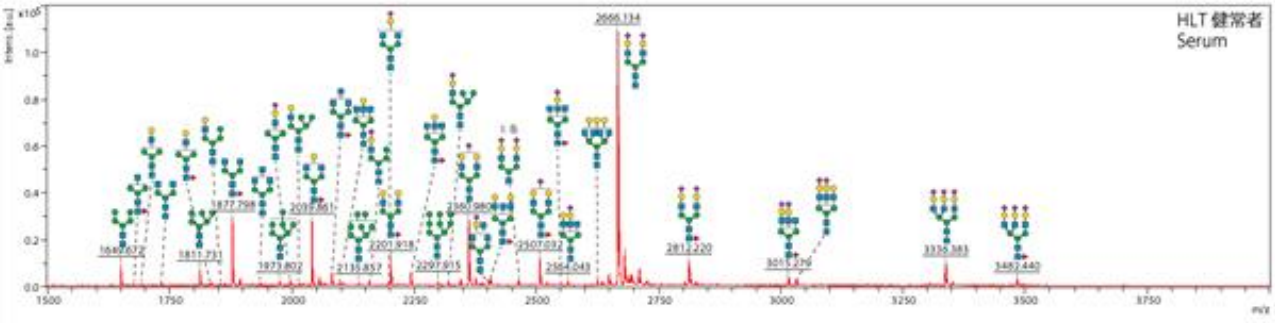
エクソソームに積載されたタンパク質の糖鎖修飾量は血清タンパク質の糖鎖総量に比べて明らかに著しく低い値であることが明らかになった（約 1/10 程度）。しかし興味あることに、特発性肺線維症（IPF）と間質性肺炎合併小細胞肺がん（IP-SCLC）さらに小細胞がん（Sm）において血清（右図）とエクソソーム（左図）での相違が顕著であった。



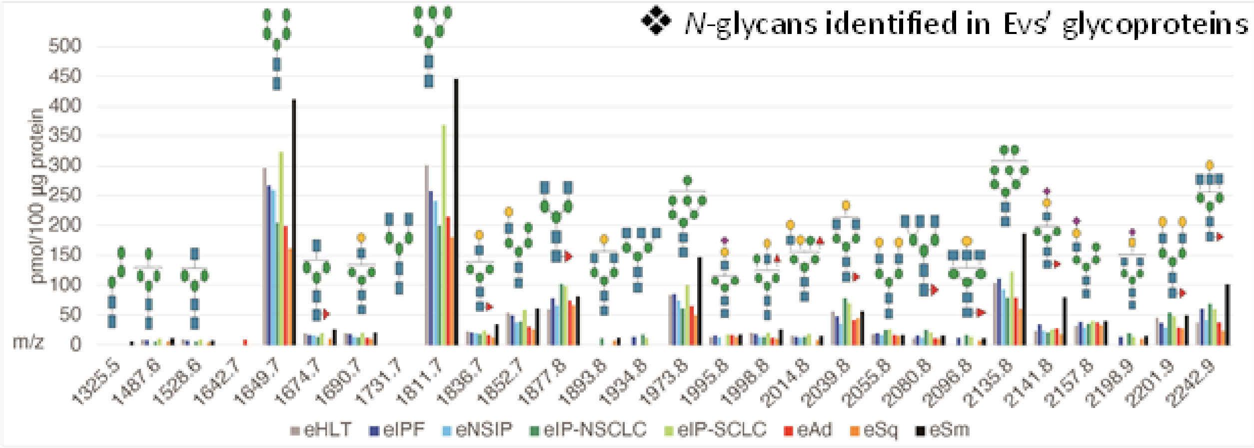


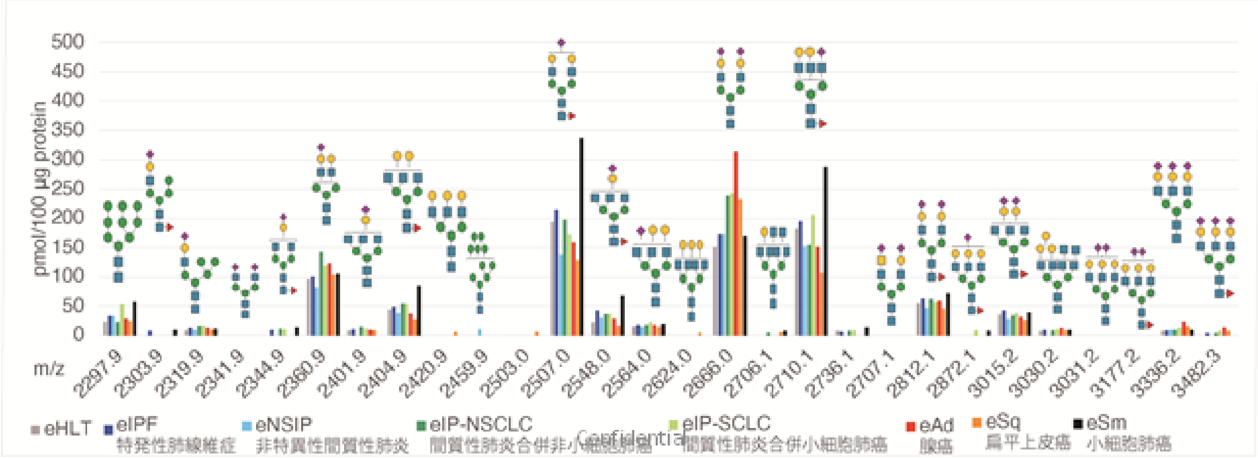
一例として、健常者血清およびその血清から精製したエクソソームの質量分析の結果（データチャート）を下図に紹介する。ピークが示す数値は個々の糖鎖構造に基づく分子量（m/z 値）を表しており、その面積は発現量に相関している。検体中にスパイク（添加）した濃度既知の内部標準糖鎖を指標として個々の糖鎖構造を定量的にプロファイルする。

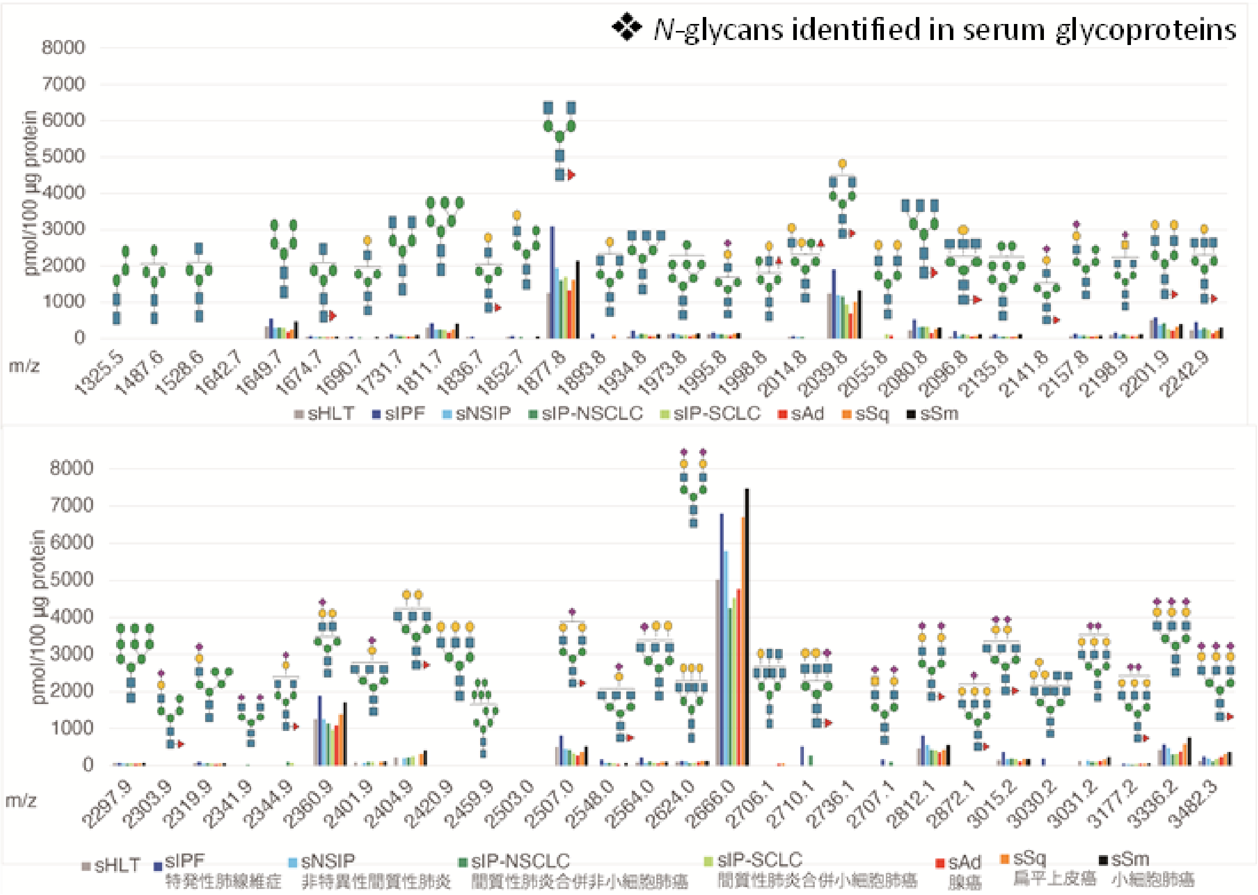




今回解析したすべての検体についての分子量（m/z 値）1,300～3,500 の領域で検出されたエクソソームおよび血清糖タンパク質の糖鎖発現プロファイルを下図にまとめた。







D．結論

非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、扁平上皮がん、および特発性肺線維症や間質性肺炎を併発しているこれらのがん患者などの血清から採取したエクソソームの糖鎖プロファイルは血清糖タンパク質の糖鎖プロファイルとは全く異なっており、新たなバイオマーカーや創薬の標的分子を探索する際の極めて有望な材料であることが実証された。

また、マウスで得られたこれまでの結果と今回のヒト肺疾患関連血清エクソソームについての結果から、同様な研究戦略をヒト臓器・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。また、ヒト組織・臓器および細胞が放出する様々なエクソソームの糖鎖プロファイリングに加えてプロテオミクスを統合した体系的な構造・機能相関データベース構築により確度の高いバイオマーカー探索が実現することが期待される。

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。

F．研究発表

1．論文発表

1) Michiru Otaki, Nozomi Hirane, Yayoi Natsume-Kitatani, Mari Nogami Itoh, Masanori Shindo, Yoichi Kurebayashi, and Shin-Ichiro Nishimura, Mouse tissue glycome 2022 highlights inter-organ variation in major N-glycan profiles, Scientific Reports 2022, 12, 17804 (Published online: October 24, 2022).

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

別添４

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））
分担研究年度終了報告書

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

次世代シークエ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 万に一つであり、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的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事から、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 1,714 症例・RNA-seq 解析データ 1,682 症例・全エクソーム解析データ 1,556 症例、及び DNA メチル化解析データ 403 症例・全ゲノム解析データ 413 症例・ChIP-seq(H3K27Ac)解析データ 222 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 1,020 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。

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 技術を組み合わせて、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、2022 年4月5日に「Synapse Creative Space」という名称で製品化した(。本プラットフォームはメディカル 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。

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、Briefings in Bioinformatics 誌に投稿し、peer-review に回った(現在 revision 中)。

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。現在論文発表の準備を進めるとともに、臨床試験に向けた取り組みも進めている。

D．研究発表
1．論文発表

1) Kim K, Ryu TY, Jung E, Lee J, Han TS, Kim SK, Roh YN, Lee MS, Jung CR, Lim JH, Hamamoto R, Lee HW, Hur K, Son MY, Kim DS, Cho HS. SMYD2 is a key regulator of lung cancer metastasis by controlling SMAD3 expression. Exp Mol Med. *in press*
2) Shirasawa T, Yoshida T, Shiraishi K, Takigami A, Takayanagi D, Imabayashi T, Matsumoto Y, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Horinouchi H, Yotsukura M, Yoshida Y, Nakagawa K, Tsuchida T, Hamamoto R, Yamamoto N, Motoi N, Kohno T, Watanabe S, Ohe Y. Identification of inflamed-phenotype of small cell lung cancer leading to the efficacy of anti-PD-L1 antibody and chemotherapy. Lung Cancer. *in press*
3) Hamamoto R, Takasawa K, Shinkai N, Machino H, Kouno N, Asada K, Komatsu M, Kaneko S. Analysis of super-enhancer using machine learning and its application to medical biology. Brief Bioinform. bbad107. Online ahead of print.
4) 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. 2023 Mar 3;13(1):3587.
5) 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. 2023 Apr;128(8):1582-1591.
6) 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. 2022 Dec 2;12(12):1999.
7) 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. 2022 Nov 12;14(1):147.
8) 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). 2022 Oct 31;14(21):5367.
9) 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. 2022 Oct 28;3(1):e178.

10) 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. 2022 Oct 31;11(1):82.
11) 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). 2022 Oct 8;14(19):4926.
12) 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. 2022 Nov;57(11):879-889.
13) 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. 2022 Jul 18;23(4):bbac246.
14) 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. 2022 Oct;127(6):1043-1050.
15) 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. 2022 May 6;10(5):1082.

２．学会発表

1) 浜本　隆二、今後の医学領域における AI 研究及び社会実装の展望、第 40 回日本脳腫瘍学会学術集会・教育講演：鴨川グランドホテル（鴨川)、2022 年 12 月 4 日
2) 浜本　隆二、実臨床応用を志向した医療 AI 研究：ビッグデータが拓く新しい医学、第 5 回日本眼科アレルギー学会学術集会・特別講演：米子コンベンションセンター（米子)、2022 年 11 月 5 日
3) 浜本　隆二、臨床応用を目的とした医療 AI 研究開発 ： 研究の立案から社会実装まで、第 60 回日本癌治療学会学術集会・基調講演：神戸コンベンションセンター（神戸)、2022 年 10 月 20 日
4) Ryuji Hamamoto、Social implementation of AI-based medical device programs、第 81 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)、2022 年 9 月 29 日
5) 浜本　隆二、日本のメディカル AI の現況の総論、第 67 回日本透析医学会学術集会・総会・特別講演：パシフィコ横浜（横浜)、2022 年 7 月 3 日
6) 浜本　隆二、AI のがん研究への導入と医療への実装、第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会・Year in Review2：石川県立音楽堂（金沢)、2022 年 6 月 30 日
7) 浜本　隆二、PRISM の成果と今後の戦略～肺がんプロジェクトを中心として～、第 4 回日本メディカル AI 学会学術集会・シンポジウム：トークネットホール仙台（仙台)、2022 年 6 月 10 日
8) 浜本　隆二、ゲノム医学における AI の活用、第 119 回日本内科学会講演会・シンポジウム：ロームシアター京都（京都)、2022 年 4 月 16 日
9) 浜本　隆二、実臨床応用を目的とした医療 AI 研究開発、第 122 回日本外科学会定期学術集会・「外科学の未来を拓く」：熊本城ホール（熊本)、2022 年 4 月 14 日

Ｅ．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４

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

本研究では、限られたデータを有効活用し、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、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マルチモーダルアプローチを用いる。具体的には、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、公開ベンチマークデータを用いて、既存手法との比較を行う。研究方法としては、まずはオミクスデータ、化合物、臨床情報を前処理し、次にグラフデータとサンプルデータを組み合わせてニューラルネットワークを学習させる。本年度では、これまでのベンチマーク評価をもとに、薬剤反応性の予測やバイオマーカーの推定において、本手法と既存手法とを比較して、それぞれの優位性を評価する。

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

限られたコストで実験を行い、効率的に実測データを利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活用することです。この研究では、グラフ表現（知識グラフ）を用いて異なる性質を持つ情報を柔軟に表現し、GCN（Graph convolutional network）を使用してネットワーク構造を学習し、複雑な関係性や特性を推定することで知識発見に有効な機械学習手法を開発し、その手法の評価を進めている。今年度では GCN によるネットワーク予測に関するソフトウェアのツール化を行い、実データの分析において試行錯誤を効率的に可能にしました。これまでに、GCN では、ネットワーク構造を教師データとして学習し、複雑なライフサイエンス関連のネットワークの中から新たに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

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。今年度は更に、IPF 患者・間質性肺炎患者・対照の血中エクソソーム由来マルチオミクスデータ、カルテの臨床データと末梢血の生化学データを統合してベイジアンネットワークでモデル化・解析する方法を開発し, それらの比較を行うことにより, 疾患特異的かつマルチモダルなネットワーク解析を実現する。

（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。昨年度に文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。これまでの予備的な検討で、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)。

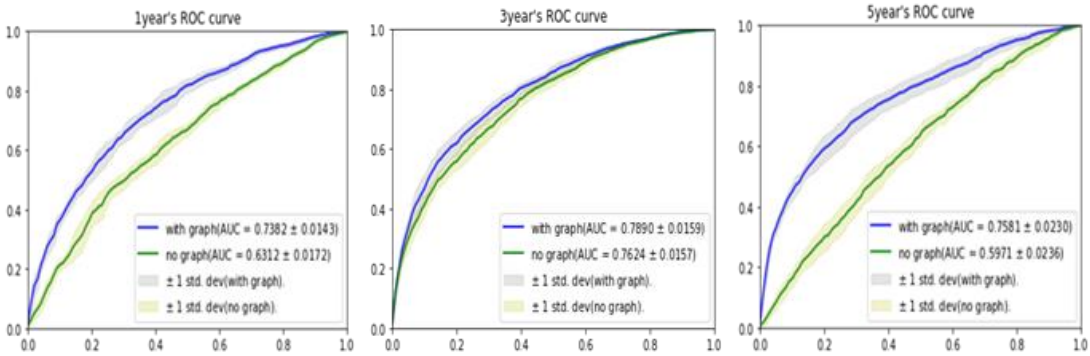


図１　１，３，５年内の死亡予測タスクの ROC：青：提案手法であるグラフを用いたマルチモーダルニューラルネットワーク、緑：グラフを用いないシンプルなマルチモーダルニューラルネットワーク

本年度ではさらにこれを進め、いくつかの実験設定で死亡予測タスクにおいて、グラフを用いたマルチモーダルな推定の性能が、遺伝子発現データのみのものよりも高い性能を示すことが分かった。数では３～５年の予測において AUC が従来法に比べ高くなることを示した。

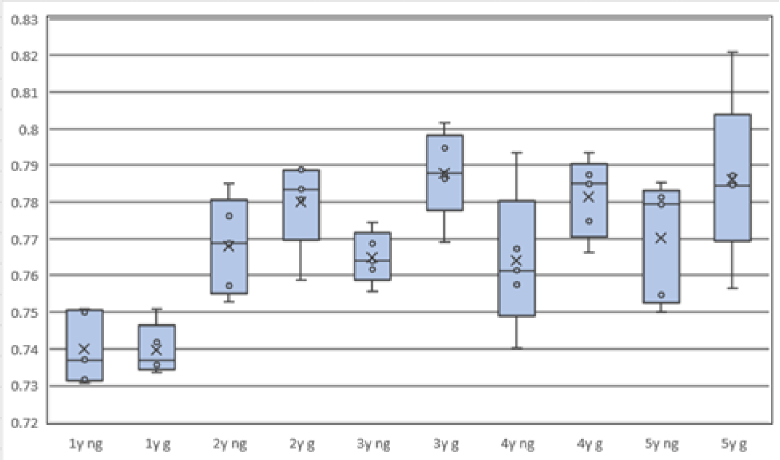


図２　各予測の　　y ：３年予測、ng: 比較深層学習手法、g 本グラフを用いた深層学習手法

また、より巨大なグラフとして、Pathway Commons(ver12)を用いて、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。特に、これまでの実験で、いくつかの実験設定で死亡予測タスクにおいて、グラフを用いたマルチモーダルな推定の性能が、遺伝子発現データのみのものよりも高い性能を示すことが分かっている。症例ごとの評価やサブグループに分けた場合の効果などの細かい分析結果を含めて、第 11 回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2022）でポスターにて報告した。また、この結果を論文に投稿するための準備を現在進めている。

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

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）。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）。

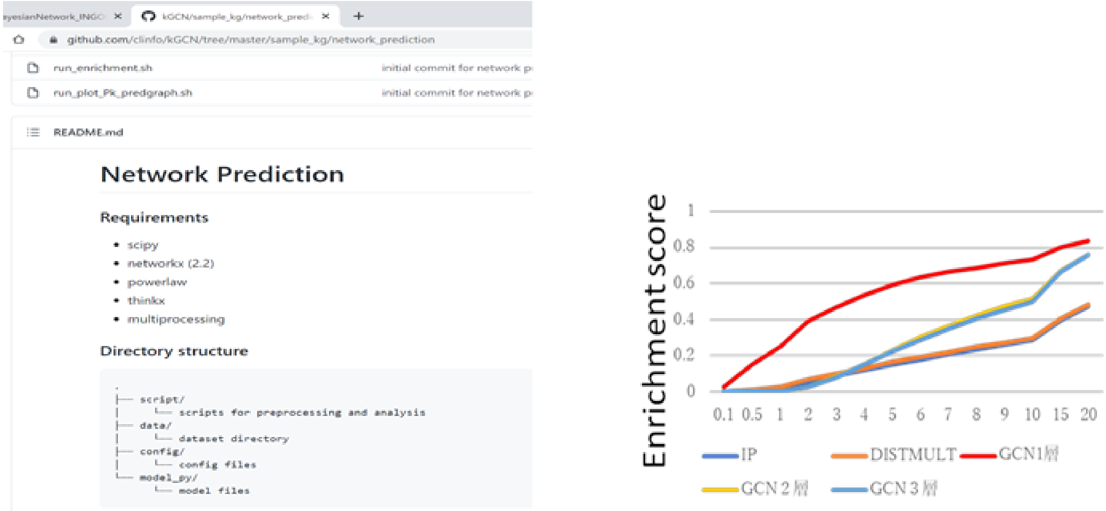


図３　(左図)公開したソフトウェア（右図）公開したソフトウェアを用いて新規エッジの予測成功率（Enrichment score）

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。これまでに、GCN によるネットワークの予測に関するソフトウェアをオープンソースとして公開している（ネットワーク予測： https://github.com/clinfo/kGCN/tree/master/sample_kg/network_prediction）、（pytorch ベースの GCN 予測モデル：https://github.com/elix-tech/kmol）。このソフトウェアは広く、創薬分野で活用可能なと期待もできることから、プレスリリースを行った（https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000007.000027687.html）。今年度は、これらのソフトウェアに、研究項目１で得られた知見をもとに、可視化などの機能を追加し、公開されたソフトウェアの強化およびサポートを行った。さらにより、広範なユーザに使いやすくするために、インターフェースや自動化のスクリプトの設計などを進めた。

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）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。

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 をサンプル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。今年度、論文化の作業中に置いて、遺伝子 KD シミュレーションの精度上の問題点とその原因が露呈した。問題点とは、遺伝子ノックダウンによって発現上昇している子遺伝子の正答率が著しく悪いという点である。この原因は、データセットの性質上、データセット全体の平均発現量をコントロールとして、発現上昇または減少かどうかの正解ラベルを求めているためである。親遺伝子をノックダウンした際

の子遺伝子発現量が、データセット全体の平均発減量に比較して高い場合、「上昇」というラベルが振られることになるが、これは、発現量の分布からは矛盾する結果である（図４）これは各ノックダウンのサンプルが１つしかないことが主たる原因であるので、親側の発現量が近い複数のサンプルとの比較にラベル付けすることで解決できると思われる。

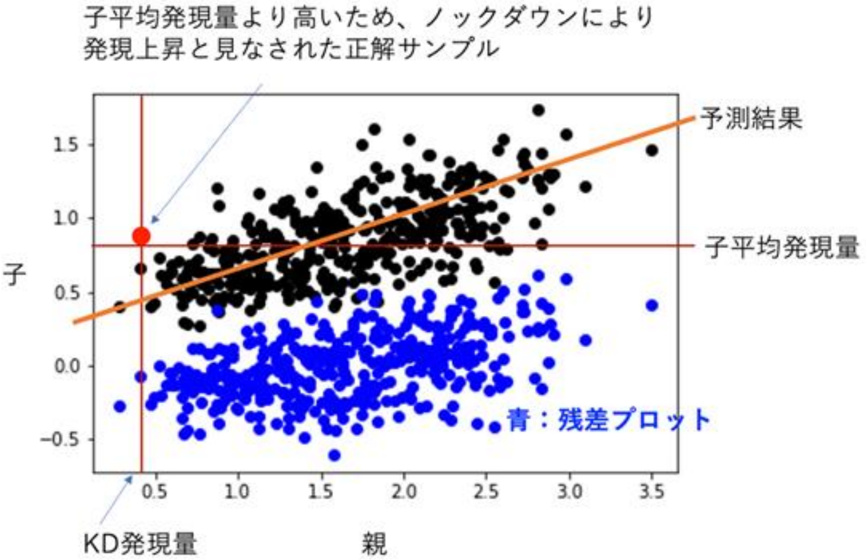


図４　MCMC 予測結果が間違う例。子遺伝子の正解判定に使うサンプルが外れ値になっており、全体から観察される傾向と明らかに矛盾したラベルになってしまっていることがわかる。

（２）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

10 名の患者の大腸がんから作成したがん患者モデルである CTOS(cancer tissue-originated spheroid)に対し、５種類の分子標的薬を使用し、細胞生存度およびゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メチロームのデータを取得し解析を実施している。昨年度はゲノム解析と、トランスクリプトームで前処理と遺伝子発現差解析まで行ったが、今年度はトランスクリプトームからのネットワーク解析を実施し、これまでの結果をまとめて論文を作成中である。ゲノム解析結果では、変異と薬効の関連が良く知られる KRAS 変異に対する抗 EGFR 抗体の薬効不良などが確認できたものの、多くの薬剤でゲノム解析結果だけでは個別の薬剤感受性の説明が困難であった。そこでトランスクリプトームから推定した基底ネットワークから、個別サンプル毎の枝評価法（ΔECv 法)を用いてサブネットワークを抽出し、個別の薬剤応答性の違いを検討した。まず、サンプル毎に薬剤投与前と投与後で閾値以上の変動があった遺伝子のネットワークを抽出し、個別の「変動遺伝子ネットワーク」を得た。さらに薬効が良好であった 3 つのサンプルで共通要素を取得する事で、薬効良好群で共通の「変動遺伝子ネットワーク」を得た(図 5 a)。BMP 阻害薬での解析では BMP シグナル経路の主要ターゲット遺伝子である ID1、ID2、ID3 等が含まれ、また近年 BMP 阻害薬の薬効への関与が示された LRIG1 が含まれた事でネットワークの妥当性がうかがわれた。次に薬効不良の 5 サンプルでそれぞれ、個別の「変動遺伝子ネットワーク」の中で、薬効良好群の共通ネットワーク成分のうち、含まれる成分と含まれない成分を示し、個別の薬剤抵抗性の原因となる遺伝子間の相互作用を明らかにした(図 5 b)。sample1 では、LRIG1 から PAQR8 を通って ID3 に至る経路の関係性等が抵抗性の原因である可能性があり、sample2 では BMP 経路の阻害における初期段階のところで抵抗性の原因が生じている事が推察される。また、sample5 は BMP 経路の阻害は適切に行われており、BMP 経路以外、例えば抗アポトーシス作用亢進等の別の部分で抵抗性を生じている事を示しているかもしれない。今後は、まだ解析が行えていないオミクスのデータを統合的に解析する事でさらに詳しく個別の抵抗性メカニズムを明らかにしていきたい。

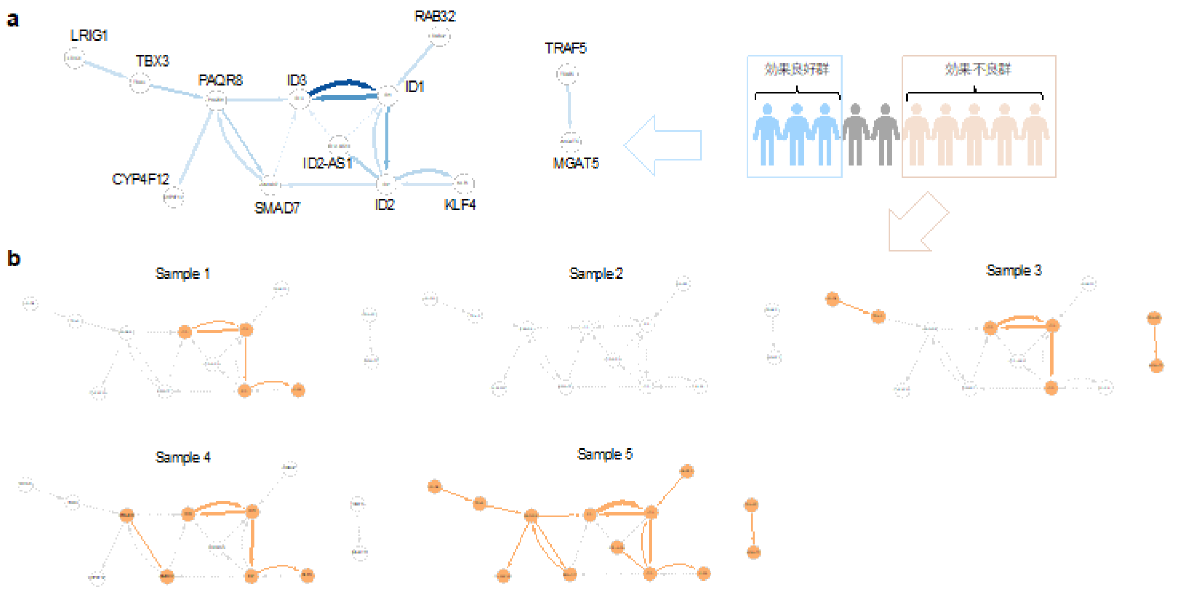


図５　薬効良好群で共通の「変動遺伝子ネットワーク, (b) 薬効不良の 5 サンプルそれぞれの個別ネットワークに含まれていた(a)のネットワーク成分 (オレンジ色が含まれている部分)

（３）MCMC による遺伝子発現介入シミュレーション法の確立

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。ベーサルネットワークの全てのエッジについて IPF 患者サンプルと対照サンプルの ECv を比較することで、2 群間で ECv が大きく異なる、すなわち IPF 患者に特徴的なエッジを抽出した. エッジの ΔECv は、異なる条件でのサンプル間の ECv の絶対差を表す。 ΔECv 上位 1% のエッジを選択して、ネットワークの構築と可視化を行った. 148 のエッジをマッピングし、距離 1 で接続するベーサルネットワーク中のエッジをリンクし, IPF を特徴づけるサブネットワーク (以下, IPF ネットワーク) を確立した. 最終的に、IPF ネットワークは 184 のノードと 511 のエッジで構成されていた (図６) 。IPF ネットワークは、機能的に関連のある複数のタンパクが構成するいくつかのモジュールからなる。IPF に特徴的な臨床所見や血清マーカーのほか, 新規の候補タンパクがネットワークに含まれていた。この結果を論文化し、投稿準備を進めている。

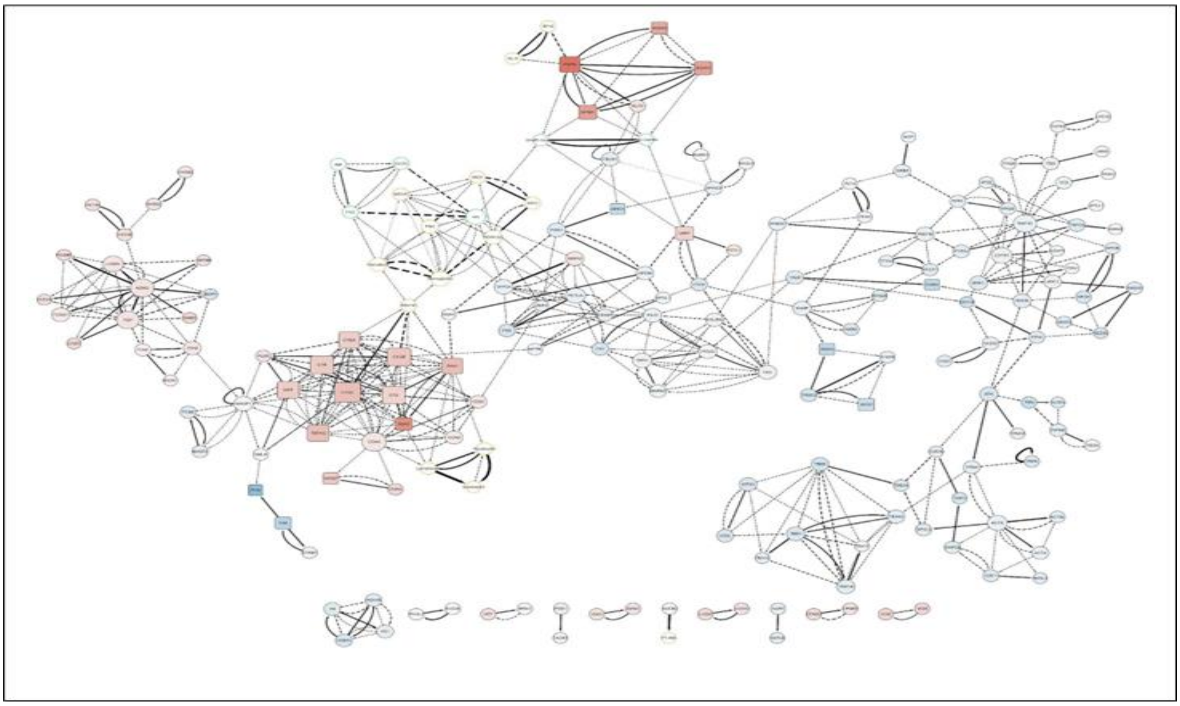


図６　ΔECv メソッドを用いて抽出した IPF ネットワーク

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
昨年度は、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。今年度は、プロテオーム、血液検査、臨床所見という異なるモダリティーのデータを統合して IPF 特異的ネットワークを同定した。ネットワークには、TGF-β という既知の IPF 関連分子が含まれており、解析の正確性が担保された。発現差解析では同定できなかった分子も複数存在しており、ネットワーク解析の優位性を示唆している。サブネットワークは炎症や線維化に関与する分子および IPF に特徴的な血清マーカーや臨床上の所見を含むいくつかのモジュールに分かれていた。IPF ネットワークからは、これまでに肺線維症との関連が指摘されていない新規の候補タンパクも見つかった。分子機能解析からは、抽出されたサブネットワークが細胞組織の機能や炎症応答に関わる疾患に深く関与していることが示された。創薬ターゲット候補を複数同定することができ、臨床データと血液データとの関連から、臨床的な意味づけも同時に実現した。

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を開発した。プロテオームのうち、IPF ネットワークとして同定された肺のサーファクタントが、肺雑音とエッジで結び付けられることが確認され、解析の正確さが立証された。他疾患における検証も進めたい。

F．研究発表
1．論文発表

1) Rober R, Jumpei K, Keita I, Mariko O, Kunishige O, Yoshihisa T, Mayumi K, Masayuki O, Kenji K, Kazutaka O, and Masahiro I. Distinct but interchangeable subpopulations of colorectal cancer cells with different growth fates and drug sensitivity, iScience, 2023
2) 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．学会発表

1) 奥野恭史 ,「 データ科学に基づく医学・医療・創薬の変革 」, 一般社団法人 日本腎臓学会 第四回 scChemRISC 研究会 , 2022/12/7 , オンライン開催
2) 奥野恭史,「AI とシミュレーションの融合で目指す創薬 DX」,第 39 回メディシナルケミストリーシンポジウム,2022/11/24,オンライン開催
3) 奥野恭史,「AI が拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来」,第 36 回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会,2022/11/11,神戸国際展示場 2 号館 1 階 コンベンションホール南
4) 奥野恭史 ,「 AI が拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来 」, BioJapan2022[healthTECH Japan2022]主催者セミナー , 2022/10/14 , パシフィコ横浜
5) 奥野恭史 ,「 AI が拓く医療・創薬の未来 」, Cardiovascular-Metabolism-Aging Research Seminar (MARS), 2022/9/6 , オンライン開催
6) 著者：Kazuma Inoue, Ryosuke Kojima, Mayumi Kamada, Yasushi Okuno
   題名：Cancer survival prediction using a new deep neural network framework combining expression profile and knowledge graph
   学会名：第 11 回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2022）,大阪府豊中市, 2022/9/13-15（ポスター発表）
7) 著者：Mei Tomoto, Youhei Mineharu, Noriaki Sato, Mai Nakazawa, Yoshinori Tamada, Mayumi Kamada and Yasushi Okuno
   題名：マルチオミクスデータを用いた特発性肺線維症のメカニズム解明
   学会名：第 11 回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2022）
   発表番号：P-79,大阪府豊中市, 2022/9/13-15（ポスター発表）
8) 著者：Kasumi Ota, Yohei Harada, Mai Nakazawa, Yoshinori Tamada, Mayumi Kamada and Yasusi Okuno
   題名：ベイジアンネットワークを用いた薬剤感受性関連遺伝子ネットワークの抽出
   学会名：第 11 回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2022）,発表番号：P-42, 大阪府豊中市, 2022/ 9/ 13-15（ポスター発表）
9) 著者：Mai Nakazawa, Yoshinori Tamada and Yasushi Okuno
   題名：患者特異的な遺伝子制御ネットワークに基づくがん層別化手法の開発
   学会名：第 11 回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2022）
   発表番号：P-53, 場所：大阪府豊中市, 月日：2022/9/13-15（ポスター発表）
10) 奥野恭史 ,「 AI が拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来 」, 神戸リサーチコンプレックス協議会シンポジウム 市民の健康データを活用したデータサイエンスの社会実装 , 2022/8/26 , 三井住友銀行神戸本部ビル ３階 大会議室、オンライン
11) 奥野恭史 ,「 AI・ビッグデータが拓く医療の未来 」, がん研究早期体験プログラム（がん研究 Early Exposure Program） , 2022/8/5 , オンライン開催
12) 奥野恭史 ,「 スーパーコンピュータ・AI によるデータ駆動型創薬の実現を目指して 」, 第 119 回未来医療セミナー , 2022/7/11 , オンライン開催
13) 奥野恭史 ,「スーパーコンピュータ・AI で挑む Precision Medicine」, 第 30 回日本乳癌学会学術総会 特別講演１ , 2022/6/30 , オンライン開催
14) 奥野恭史,「 創薬ターゲット推定とメカニズム解明のための AI 技術の開発 」, 官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)「新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充／創薬ターゲットの推定アルゴリズムの開発」令和３年度成果報告会 , 2022/5/12 , オンライン開催
15) 「ビッグデータと AI を駆使した疾患発症予測と未来のヘルスケアの可能性」,花王社内セミナー.2022/5/9,オンライン開催
16) 「 AI・シミュレーションが拓く創薬・医療の未来 」, 京都大学サロン LHS2021 京都大学文理融合サロン【Life、Human、Society】 , 2022/3/25 , オンライン開催
17) 「 AI が拓くデータ駆動型医療・ヘルスケアの未来 」, 第 56 回 糖尿病学の進歩 , 2022/2/25 , 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

別添４

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、特発性肺線維症およ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 つの研究を実施した。

- 大規模なラベル無しの医学テキストを活用する知識抽出
- 診療録のアノテーション拡大の効果と深層知識抽出モデルの精度の考察

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。

　深層学習モデルによって正確な医療テキスト構造化を実現するためには高品質な医療アノテーション・コーパスの構築が不可欠であるが、人手アノテーションを行うのはコストと時間がかかる。本研究では、人手アノテーションへの過度な依存を防ぎつつ、深層モデルの学習にデータ拡大の必要性を解明するために、以下の2つの研究を実施する。

①　大規模なラベル無しの医学テキストを活用する知識抽出
②　診療録のアノテーション拡大の効果と深層知識抽出モデルの考察

B．研究方法

①　大規模なラベル無しの医学テキストを活用する知識抽出：

　現実において、医療データの量が不足しており、関係認識の精度が十分でない。Distant Supervisionを活用して、大量のラベルなしテキストから、人手コーパス中のエンティティペアを含む文を抽出し、半教師付きデータを事前学習する。図1のように、少数のラベル付きデータを活用し、半教師付きデータの信頼性を推定し、ノイズ除去を行うWeighted Contrastive Learning (WCL) 対照学習方法を提案した。本成果WCL-REは自然言語処理分野のトップ国際会議であるEACL2023に採択され、2023年5月に発表を行う予定である。

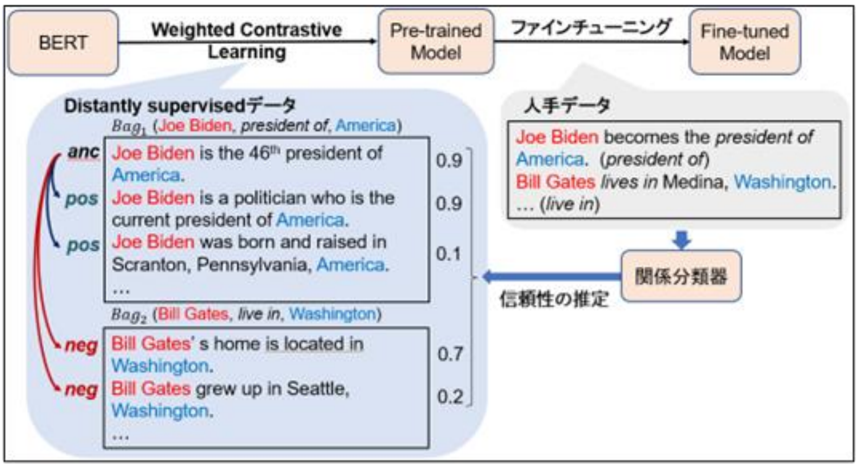


図１：Weighted Contrastive Learning による関係認識モデル

データを活用する研究では、事前学習をせずに半教師データを利用する方法も考える。半教師データ中の例との意味的類似度を推定して、最近傍事例（kNN: k-Nearest Neighbor）を用いたデータ利用効率の向上手法を提案した。図 2 では、予測例が半教師データから最近傍事例を検索し、ラベルの重みを再構成し、モデルが予測確率を修正する。本成果 kNN-RE は 2022 年 12 月にトップ国際会議である EMNLP2022 で発表した。

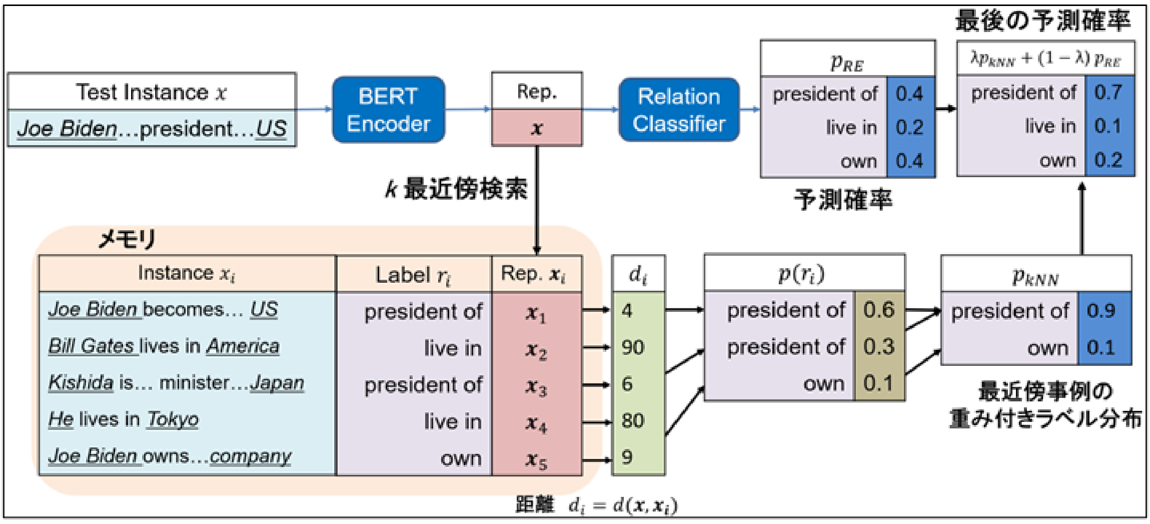


図 2：最近傍事例を用いた関係認識モデル

② 診療録のアノテーション拡大の効果と深層知識抽出モデルの考察：
昨年度、各 IPF 患者に対する複数の診療歴を含む新規の 1,500 件の診療録を入手し、医療事象と時間表現間の時間関係を含む PRISM 臨床医学テキストアノテーション仕様に従って、人手アノテーションを行った。今年度、アノテーションの修正（特に「治療」と「病変・症状」）を実施した。BERT を用いた Joint エンティティ・モダリティ・関係抽出モデルを利用し、1,500 件の診療録データでの学習と既存の 371 件の性能を比較した。

（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。

C．研究結果
① 大規模なラベル無しの医学テキストを活用する知識抽出：
図 3 において、WCL-RE 手法は半教師データで事前学習されていない Baseline を大幅に上回る。特に、学習データの 25%だけを使用する設定では、提案手法は F 値が 1.64~21. 41 ポイント向上した。ノイズ除去を行う WCL-RE は、他の対照学習手法（CIL、RECN）と比較して、さらに優れた性能を示した。

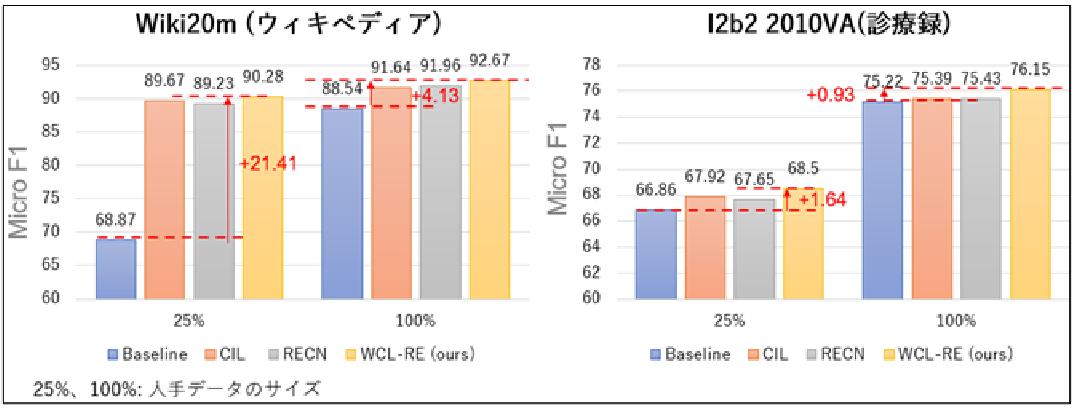


図 3：事前学習言語モデルによる医療エンティティ表現の置換

kNN-RE は全てのデータセットで Baseline を超え、3 つのデータセット（ACE05, Wiki80, SciERC）で SOTA を達成した。図 4 では、半教師付きデータが利用可能な Wiki80 や i2b2 2010VA で、半教師付きデータメモ

リによるさらなるＦ値向上が確認できる。

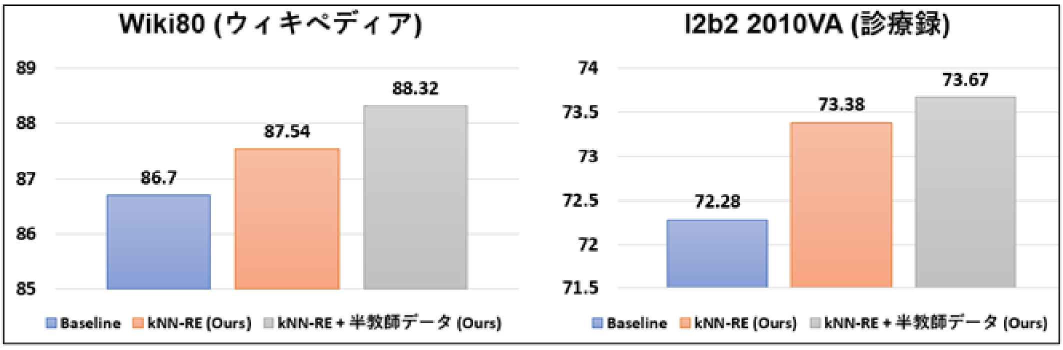


図４：kNN-RE 関係抽出のＦ値

② 診療録のアノテーション拡大の効果と深層知識抽出モデルの考察：

1,500 件診療録を用いて知識抽出実験を行ったＦ値結果は 92.91 (実体), 88.13 (モダリティ), 82.83 (関係) を達成した。この結果は、従来の 371 件の結果よりも大幅に改善されている。

D．考察

① 大規模なラベル無しの医学テキストを活用する知識抽出：

図 5 において、Low-Resource 設定で kNN-RE は非常に優れた性能を示す。1%学習データを使う場合、半教師データをメモリとすることで大幅な改善（+42.35 Ｆ値）を達成している。

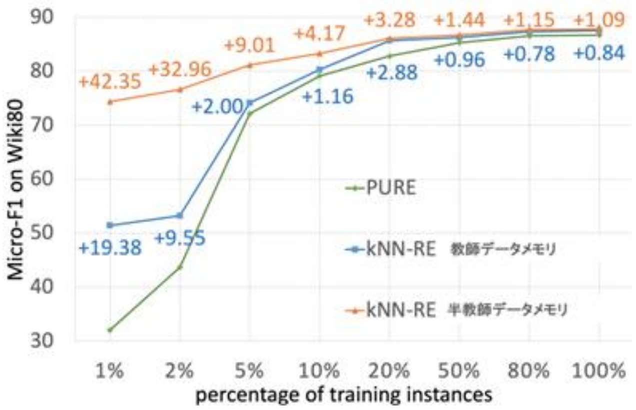


図５：Low-Resource 設定の結果

② 診療録のアノテーション拡大の効果と深層知識抽出モデルの考察：

図６において、学習データ量の増加に伴い、三つのタスク（特に関係抽出）でのＦ値が大幅に向上した。

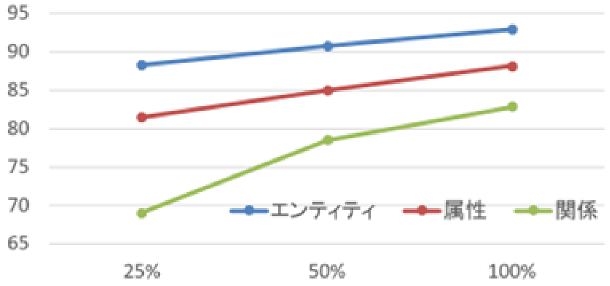


図６：1, 500 件 IPF 診療録の学習曲線

E．結論

① 大規模なラベル無しの医学テキストを活用する知識抽出：

WCL-RE と kNN-RE 手法はどちらも、半教師データを活用して関係抽出タスクの改善を図り、複数のデータセットで SOTA を達成した。kNN-RE は Low-Resource 設定において非常に優れた性能を示しており、将来的には few-shot、zero-shot 設定でも利用可能である。

② 診療録のアノテーション拡大の効果と深層知識抽出モデルの考察：
1,500 件の診療録で学習されたモデルは、既存の 317 件よりも大幅に優れている。この結果は、深層学習モデルがデータ hungry であり、人手アノテーションが利用可能になる場合にはさらなる改善が期待できることを示唆する。

Ｆ．研究発表
１．論文発表
なし

２．学会発表
1) Zhen Wan, Qianying Liu, Zhuoyuan Mao, Fei Cheng, Sadao Kurohashi and Jiwei Li: Rescue Implicit and Long-tail Cases: Nearest Neighbor Relation Extraction, Proceedings of the 2022 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing (EMNLP 2022), Abu Dhabi, (2022.12).
2) Zhen Wan, Fei Cheng, Qianying Liu, Zhuoyuan Mao, Haiyue Song and Sadao Kurohashi: Relation Extraction with Weighted Contrastive Pre-training on Distant Supervision, Proceedings of the 17th Conference of the European Chapter of the Association for Computational Linguistics (EACL 2023): Findings Volume, Dubrovnik, Croatia, (2023.5) (accepted).

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４

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、データセットと可視化システムを開発した。

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.

◎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よりわかるので、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ちうる範囲とした。

【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システムとして、症例中の患者病態推移を時系列で直感的に可視化を試みた。開発したシステムは、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、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。加えて、オントロジーとも共通するアノテーション仕様を適用し、臨床テキストからの患者情報抽出の性能を評価できる汎用でオープンなコーパスデータ（「評価用コーパス」）を構築する。

（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、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、個人情報が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。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。さらに，アノテーション仕様の策定や実施に関する詳細も含め、作成したコーパスについて報告した論文をオープンアクセスで雑誌『自然言語処理』に投稿したことで、同様の医療言語処理に取り組む研究者へのノウハウ共有に貢献した。

【テストベッド】

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。可視化による臨床業務支援効果を検証するため、2023 年度にはNEC社の協力で病院での実証実験を進める運びとなった。

「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。症例報告は中国語にも翻訳したほか、読影所見はさらに224件を追加した。

D．考察

【オントロジー】

プライバシーポリシーの調整も終え、公開可能な状態。現在、公開場所、タイミングを選定中である。

【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。後者は特に，プロジェクト成果物であるアルゴリズムをクラウド上で公開する「峰」プラットフォーム（医薬基盤・健康・栄養研究所の提供）からデモとして公開されるため、多くの関連研究者・開発者の目に留まることが期待される。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（かつ実際的）評価も可能になる。

さらに、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・運営した。本プロジェクト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。

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。プロジェクト終了後も、オントロジーの正式な公開とテストベッドの拡充を進める。

F.　健康危険情報

該当せず

G．研究発表
1．論文発表
1) 矢田 竣太郎, 田中 リベカ, Fei Cheng, 荒牧 英治, 黒橋 禎夫：汎用的な臨床医学テキストアノテーション仕様およびガイドラインの策定：重篤肺疾患ドメインに着目して, 自然言語処理, 29(4), pp. 1165-1197, 2022 (2022/12/15)

2．学会発表
1) Lean Franzl Lim Yao, Kongmeng Liew, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Extracting Spatio-Temporal Trends in Medical Research Prioritization Through Natural Language Processing of Case Report Abstracts, MedInfo 2023 (2023/7/10-12, Sydney, Australia)
2) Faith Wavinya Mutinda, Kongmeng Liew, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: PICO Corpus: A Publicly Available Corpus to Support Automatic Data Extraction from Biomedical Literature, In Proceedings of the Workshop on Information Extraction from Scientific Publications (WIESP 2022), 2022 (2022/11/21, Online)
3) Fei Cheng, Shuntaro Yada, Ribeka Tanaka, Eiji Aramaki, Sadao Kurohashi: JaMIE: A Pipeline Japanese Medical Information Extraction System with Novel Relation Annotation, In Proceedings of the 13th Conference on Language Resources and Evaluation (LREC 2022) (Poster), pp. 3724-3731, 2022 (2022/6/22, Marseille, France)

H．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４

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。そこでこれら表現の多様性に頑健な手法として、患者テキストを医療用語およびフォーマルかつ簡潔な文体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英語テキスト平易化において既存研究との性能を網羅的に比較評価したところ、提案手法は現時点での State-of-the-art を保持していることを確認した。さらに患者テキストを人手で正規化したコーパスを構築し、提案手法の性能を評価した。その結果、提案手法は流暢性を多少犠牲にする傾向はあるが、高い水準で制約を満たした文を生成できることを確認した。

Ａ．研究目的

患者自身が記述する闘病ブログ等のテキストには、患者のみしか知りえないつぶさ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、所与の標準的語彙と、フォーマルかつ簡潔な文体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。本手法を開発・評価するには、患者テキストと正規化後の文からなるパラレルコーパスが必要となるが、そのようなコーパスは存在しない。そこで本研究では人手によるコーパス構築にも取り組む。

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。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。提案手法では生成した正・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。

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 Neurologic Decoding により、正・負双方の語彙制約を考慮することで患者テキストの正規化を行う。

患者テキスト正規化コーパスの構築

作業者によって作文の質が変化することを防ぎ質の高いコーパスを構築するため、正規化におけるルールを定めたアノテーションガイドラインを作成する。患者テキストには文境界があいまいなものも多く存在するため、まずは自動で行った分割を人手で修正する文分割を行う。その後、テキスト中の症状の記述に対し、対応する MedDRA 標準名を使用するよう書き換えを行った。さらに様式を新聞文体に統一し、周辺の記述から分かる範囲で 5W1H を補完した。

（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

正規化コーパス

本研究でこれまで構築してきた闘病ブログコーパス中のテキストについて、人手で作文した正規化文を加えることで、既存リソースの拡張を行った。727 記事から抽出した 2,009 文について正規化を行い、正規化前後の文対からなるパラレルコーパスを作成した。作文の例を下表に示す。

患者文	正規化後
今　抗がん剤終了から 7 時間半経ちましたが、体がぽっぽと熱いです	現在、抗がん剤終了後 7 時間半経過、ほてりがある。
顔がまた暑くてホワホワするので 今日はこんなところで	ほてりが出ているので、今日はここまで。
ホットフラッシュは気温が涼しくなってきているので特に辛くはないです	気温が下がってきているので、ほてりは辛くない。

テキスト平易化での網羅的評価実験

本研究で目指す患者テキスト正規化と同種のタスクであり、また自然言語処理分野において活発に研究されている英語テキストの平易化タスクに提案手法を適用することで、既存研究との網羅的比較実験を実施した。標準的データセットである Newsela-Auto を対象とし、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。提案手法では 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、それに対して語彙制約を付与する。

単語の「追加」「維持」「削除」の性能に基づき、テキスト平易化の総合的な評価値を算出する SARI の結果を下表に示す。提案手法は既存手法に比べ顕著に高い SARI スコアを達成しており、現時点で state-of-the-art の性能を保持している。特に既存手法では単語の追加や削除といった書き換えに消極的という課題があったが、提案手法は「追加」「削除」においても顕著に高い性能を達成している。

手法	SARI	追加	維持	削除
(Dong+2019)	37.4	1.0	34.8	76.5
(Kajiwara 2019)	38.3	**4.4**	40.5	70.0
(Agrawal+2021)	40.5	1.2	**44.7**	75.5
BART Fine-tuning	39.7	4.1	39.2	75.7
提案手法	**43.1**	**4.4**	42.7	**82.1**

さらにAmazon Mechanical Turkを用い、英語母語話者に平易化前後の文を比較し評価してもらう人手評価を実施した。提案手法では、文の流暢性と書き換え前後の意味の保持性能が既存手法に比べ改善されていることを確認できた。

患者テキスト正規化コーパスでの評価実験

患者テキスト正規化コーパス（2,009 文対）により実験を行った。患者テキスト正規化コーパスからランダムに 500 文をサンプルしてテストセットとし、残りを訓練セットとした。日本語言語生成モデルとして京都大学より公開されているBART日本語Pretrainedモデル（田中 et al. 2021）を利用した。言語生成モデルは一般ドメインのコーパスで言語モデルとしての事前訓練をされているため、そのままでは言い換え生成を行うことは難しい。そこで医療ドメインへの適応と言い換えの訓練を行うため、（正規化した部分を除いた）患者ブログテキストおよび Wikipedia 日本語テキストを折り返し翻訳することで疑似的な訓練コーパス（約70万文対）を作成、追加訓練を行った。さらに一般的な言い換えではなく、テキスト正規化を行うよう調整するため、患者テキスト正規化コーパスの訓練セットにより fine-tuning を行った。NeuroLogic Decodingで必要な制約の作成にはMedDRA辞書を用いた。

語彙制約を用いない BART モデルと比較した際の SARI スコアおよび制約の充足率を下表に示す。提案手法の SARI スコアはBARTに比べやや低い値となった。一方で、制約の充足率を検証したところ、BART では正負の制約の充足率がそれぞれ 35.3%、48.1%という低い値となったのに対し、提案手法ではそれぞれ 70.0%, 60.2%となった。すなわち、提案手法は制約を満たすためにやや流暢性を犠牲にする傾向があるものの、高い水準で指定した語彙を用いた正規化を行えることが示された。

手法	SARI	制約の充足率（%） 正	負
BART Fine-tuning	**52.0**	35.3	48.1
提案手法	50.8	**70.0**	**60.2**

BART・提案手法それぞれによる正規化文の出力例を下表に示す。表が示す通り、提案手法では「目が痛い→眼痛」、「ムーンフェイス→満月様顔貌」、「頬が痛い→顔面痛」のように、MedDRA 用語を用いるよう正規化できている。一方で、制約を満たす文の候補が見つからず、文を出力できない場合もあり、これがSARIスコアを下げる要因となっていた。BART は流ちょうな文を生成するものの、制約を完全に満たすような文は少数であった。また 1 行目の例（「目が痛い→胃痛」）のように、元の文とは異なる症状に書き換えてしまう場合もあった。

患者テキスト	BART Fine-tuning	提案手法
いつもの如く、エンドキサンをし始めると目が痛くなりました	いつものように胃痛が出た。	いつものようにエンドキサンをし始めると、眼痛が悪化した。
ムーンフェイスはほんの少しマシになった気はしている	ムーンフェイスが少しマシになった気はある。	満月様顔貌が少し良くなった気がする。
火照って、頬が痛い	ほてりがある。	ほてりがあり、顔面痛がある。
足の発疹	足に発疹がある。	下肢 皮疹がある。
爪、真っ黒	爪の障害がある。	爪の色素沈着がある。

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ことを目的とし、患者テキスト正規化コーパスの構築および自動正規化手法の開発を行った。提案手法の性能を網羅的に評価するため、同種のタスクである英語テキスト平易化における既存手法との比較を実施、顕著な性能を達成することを確認した。提案手法を患者テキスト正規化コーパスに適用したところ、流暢性の改善に課題はあるものの、高い水準で制約を満たした正規化文を生成できることを確認できた。提案手法が流暢性を犠牲にする要因として、追加訓練データの不足が考えられる。今後患者テキストを追加でマイニングし、折り返し翻訳することでコーパスを拡張し、流暢性の改善を行いたい。

E．研究発表

１．論文発表

1) 舌 達也，梶原 智之，荒瀬 由紀. 編集操作予測に基づく語彙制約付きデコーディングによるテキスト平易化の難易度制御. 自然言語処理（2023 年 4 月 3 日時点で条件付き採録）.

２．学会発表

1) Tatsuya Zetsu, Tomoyuki Kajiwara, and Yuki Arase. 2022. Lexically Constrained Decoding with Edit Operation Prediction for Controllable Text Simplification. In Proceedings of the Workshop on Text Simplification, Accessibility, and Readability (TSAR-2022), pages 147-153.

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

別添４

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））
分担研究年度終了報告書

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した。

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 Medc2l 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

　本研究プロジェクトが提案する意味解析システムに残された課題は、複合語を含む診療テキストから合成的に導出された意味表示を用いて、実際に症例テキストと検索クエリ間の推論を行うことであった。

　本年度の研究では、第一に、複合語推論モジュールを完成させた。これは、定理証明支援系 Coq を用いて、前提文である症例テキストが、仮説文である検索クエリを含意しているか判定を行うものである。並行して、複合語を含む症例テキストのための 212 件の（検索クエリ）推論テストセットを構築して、Medc2l の評価を行った。

　第二に、複合語推論モジュールにおいて外部知識を利用する研究を開始した。外部知識としては、荒牧グループが開発した「万病辞書」の活用を試みた。本研究の特徴は、予め大量の知識を投入する代わりに、統語解析および推論の結果（証明できずに残存した論理式）を見てから on-the-y で万病辞書を参照し、追加する公理を自動生成する、という点にあり、定理自動証明器の負荷を大幅に低減する。

（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、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

　構築した推論テストセットを用いて提案システムと日本語 BERT の比較評価を行った結果、日本語 BERT モデルは JSICK で事前学習したモデルが 64.0 %、JSNLI で事前学習したモデルが 69.4 %であるのに対し、提案システムは BiLSTM に基づくモデルが 69.7 %と上回った。

D．考察

　日本語 BERT は含意・非含意いずれの問題でも含意と予測する傾向があるのに対して、提案する推論システムは非含意のケースを正しく予測する傾向が見られた。

　外部知識の利用においては、テキストに現れる文字列と、外部知識の辞書に登録されている専門用語のズレが課題となっていたが、この問題は Medc2l で設計・実装した複合語用の意味現象タグを利用することで解決しつつある。

全体としては、形式統語論・意味論、汎用言語モデル、複合語モジュール、外部知識、証明支援系 Coq を融合した診療テキスト検索の仕組みを提案することに成功し、当初目標としていた高度な診療テキスト検索が実現しつつある。

Ｅ．広報

本研究の成果は、言語処理学会第 29 回年次大会（査読なし）および第 37 回人工知能学会全国大会（査読なし）に論文が採択済みであり、登壇発表を行った。現在、これらの成果をまとめた内容を論文誌（査読有り）に投稿中である。

また、2022 年 11 月には京都において「Kyoto Work-shop of Computational Linguistics」および東京において LENLS19 国際学会を主催した。招待講演として国際的に著名な計算言語学者を 2 名招聘し、同分野の最新の研究動向について情報収集をするとともに、本プロジェクトとその成果の周知に努めた。

Ｆ．研究発表

１．論文発表

1) 石田真捺，谷中瞳，戸次大介，(forthcoming). 日本語症例テキストの複合語解析・推論システム Medc21,（投稿中）.

２．学会発表

1) 村上夏輝，石田真捺，高橋優太，谷中瞳，戸次大介,(2023). 病名知識の公理補完を用いた症例テキスト間の論理推論，第 37 回人工知能学会全国大会論文集，2L5-GS-3-05，熊本城ホール，2023/6/6-9.
2) 村上夏輝，石田真捺，谷中瞳，戸次大介，(2023). 症例テキスト間の論理推論における病名知識補完の試み，言語処理学会第 29 回年次大会，B6-3，沖縄コンベンションセンター，2023/3/13-17.

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

別添４

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
IPF の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スパースモデリングの枠組みで開発した。開発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 の創薬標的や疾患サブタイプの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 を遺伝子やタンパク質に関する様々なオミックスデータに適用し、IPF の有望な創薬標的候補を探索して候補を絞り込むことができた。

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

①IPF の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スパースモデリングの枠組みで開発する。
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 の創薬標的や疾患サブタイプのバイオマーカー探索を行う。
③これまでに開発したツール化合物探索 AI を遺伝子やタンパク質に関する様々なオミックスデータに適用し、IPF の有望な創薬標的候補を探索する。

（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

① IPF の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スパースモデリングの枠組みで開発する。

大阪大学提供 IPF 関連データの解析を行った。特に、今期は、新しく提供していただいた確定診断の情報を使って解析を行った。

確定診断毎の患者数

diagnosis	n
UIP	126
pro-UIP	80
indeterminate-UIP	53
NSIP	122
OP	10
HP	10
PPFE	5
others	154
HC	39
non-diagnosis	3
	602

合計602人の患者データ

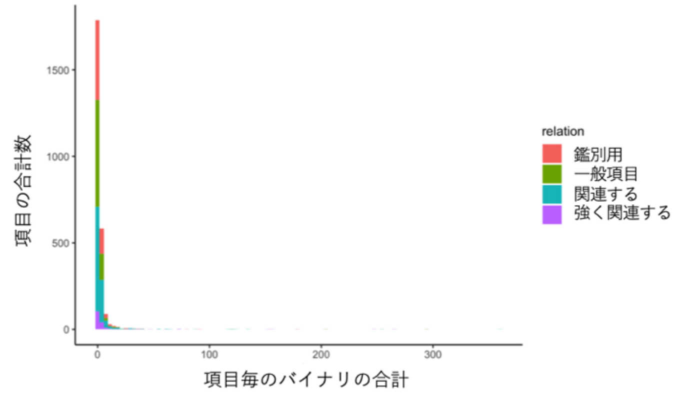
血清エクソソームのプロテオームデータ

2416 UniProt

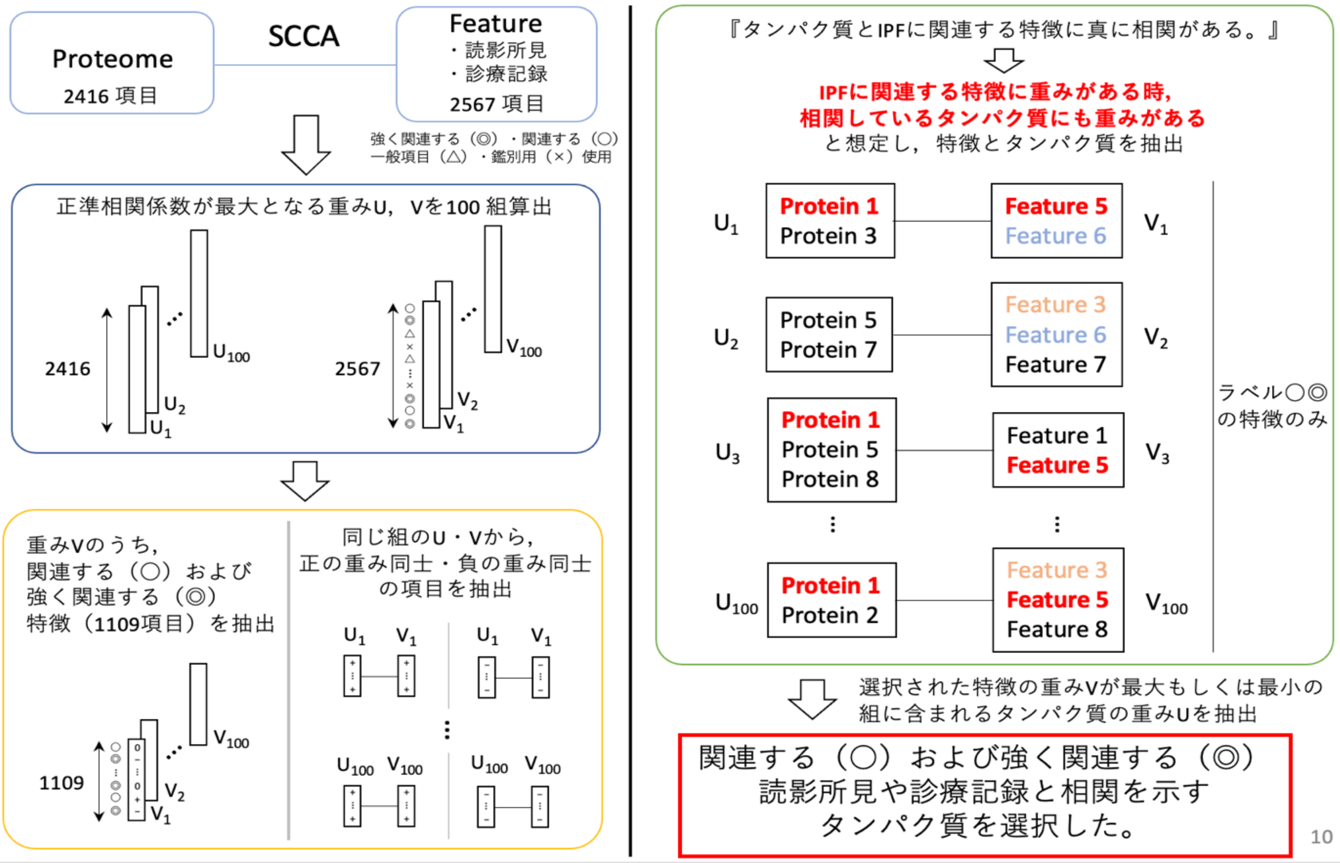
読影所見・診療記録（バイナリ）

2567 項目

◎ 強く関連する	欧州呼吸器学会、米国胸部疾患学会、日本呼吸器学会において、診断アルゴリズムに存在、ガイドラインに記載あり	169 項目
○ 関連する	呼吸器疾患全般、炎症性疾患、急性増悪などにも関連する（ただし、読影所見については、診断の要素となる所見）	940 項目
△ 一般項目	年齢、性別、併存疾患などにより変動する一般検査項目（読影所見については、他臓器や様々な疾患に関係する所見）	804 項目
× 鑑別用	IPFでないことを判定する、癌の合併を知る、他の疾患であることを判別する、他の疾患を考える所見（他の特発性間質性肺炎、感染性肺炎、リウマチ性肺炎など）	654 項目



タンパク質と読影所見および診療記録間のスパース正準相関分析（SCCA）で IPF と関連のあるタンパク質を予測することを試みた。



タンパク質と特徴を用いた SCCA で選択された IPF に関連する特徴とタンパク質（一部）を以下に示す。

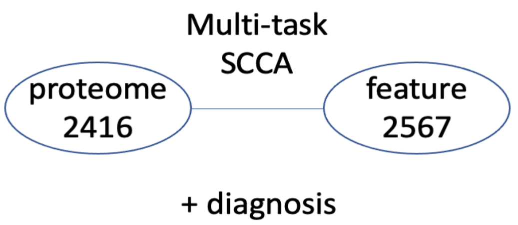
正の重みを示した特徴とタンパク質の組み合わせ

max_V＊U	feature	name	relation	uniprot	gene_symbol	function.
0.02	c259	すりガラス影:p:S1|右肺	○	P20160	AZU1	Azurocidin; Cationic antimicrobial protein CAP37; Heparin-bin
0.01	c259	すりガラス影:p:S1|右肺	○	Q14764	MVP; LRP	Major vault protein; Lung resistance-related protein
0.01	c2683	気管支拡張:p:両側肺|末梢	○	P02730	SLC4A1; AE1; DI;	Band 3 anion transport protein; Anion exchange protein 1; Sol
0.01	c2683	気管支拡張:p:両側肺|末梢	○	P11171	EPB41; E41P	Protein 4.1; 4.1R; Band 4.1; EPB4.1; Erythrocyte membrane pr
0.01	c259	すりガラス影:p:S1|右肺	○	Q8IVF2	AHNAK2; C14orf7	Protein AHNAK2
0.01	c3066	炎症後変化:s:S1|左肺	○	P09493	TPM1; C15orf13;	Tropomyosin alpha-1 chain; Alpha-tropomyosin; Tropomyosin
0.01	c3066	炎症後変化:s:S1|左肺	○	P09493	TPM1; C15orf13;	Tropomyosin alpha-1 chain; Alpha-tropomyosin; Tropomyosin
0.01	c3075	炎症後変化:s:S2|左肺	○	P09493	TPM1; C15orf13;	Tropomyosin alpha-1 chain; Alpha-tropomyosin; Tropomyosin
0.01	c3075	炎症後変化:s:S2|左肺	○	P09493	TPM1; C15orf13;	Tropomyosin alpha-1 chain; Alpha-tropomyosin; Tropomyosin
0.01	c3066	炎症後変化:s:S1|左肺	○	Q16181	SEPTIN7; CDC10;	Septin-7; CDC10 protein homolog
0.01	c3075	炎症後変化:s:S2|左肺	○	Q16181	SEPTIN7; CDC10;	Septin-7; CDC10 protein homolog
0.01	c2683	気管支拡張:p:両側肺|末梢	○	Q00013	MPP1; DXS552E;	55 kDa erythrocyte membrane protein; Membrane protein, pal
0.01	c295	すりガラス影:p:S6|下|下葉|両側肺|胸膜	◎	Q6RW13	AGTRAP; ATRAP	Type-1 angiotensin II receptor-associated protein; AT1 recep
0.01	c6085	陰影:p:中葉|右肺|末梢	○	Q6RW13	AGTRAP; ATRAP	Type-1 angiotensin II receptor-associated protein; AT1 recep
0.01	c6097	陰影:p:右肺|底部	○	Q6RW13	AGTRAP; ATRAP	Type-1 angiotensin II receptor-associated protein; AT1 recep
0.01	s13	喫煙歴-N	○	P62318	SNRPD3	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D3; snRNP core protein D
0.01	s13	喫煙歴-N	○	O43242	PSMD3	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 3; 26S protea
0.01	c5637	蜂巣肺:s:両側肺|胸膜側	◎	Q8IWB7	WDFY1; FENS1; K	WD repeat and FYVE domain-containing protein 1; FYVE dom
0.01	c294	すりガラス影:s:S6|上葉|右肺	○	P46776	RPL27A	60S ribosomal protein L27a; Large ribosomal subunit protein
0.01	c3120	炎症後変化:s:S6|上葉|右肺	○	P46776	RPL27A	60S ribosomal protein L27a; Large ribosomal subunit protein

負の重みを示した特徴とタンパク質の組み合わせ

max_V＊U	feature	name	relation	uniprot	gene_symbol	function.
0.05	s8	発熱	○	Q92496	CFHR4; CFHL4; FHR4	Complement factor H-related protein 4
0.04	c295	すりガラス影:p:S6|下|下葉|両側肺|胸膜	◎	P34910	EVI2B; EVDB	Protein EVI2B; Ecotropic viral integration site 2B protein homolog
0.04	c6085	陰影:p:中葉|右肺|末梢	○	P34910	EVI2B; EVDB	Protein EVI2B; Ecotropic viral integration site 2B protein homolog
0.04	c6097	陰影:p:右肺|底部	○	P34910	EVI2B; EVDB	Protein EVI2B; Ecotropic viral integration site 2B protein homolog
0.03	s8	発熱	○	Q03591	CFHR1; CFHL; CFHL1; CF	Complement factor H-related protein 1; H factor-like protein 1; H36
0.03	s8	発熱	○	Q99832	CCT7; CCTH; NIP7-1	T-complex protein 1 subunit eta; CCT-eta; HIV-1 Nef-interacting pr
0.02	s8	発熱	○	P19105	MYL12A; MLCB; MRLC3;	Myosin regulatory light chain 12A; Epididymis secretory protein Li 24
0.02	s8	発熱	○	O14950	MYL12B; MRLC2; MYLC2	Myosin regulatory light chain 12B; MLC-2A; Myosin regulatory light
0.02	s8	発熱	○	Q8IZJ3	CPAMD8; KIAA1283	C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein
0.02	c493	すりガラス影:p:両側肺|周囲|気管支	○	Q92496	CFHR4; CFHL4; FHR4	Complement factor H-related protein 4
0.02	c1402	嚢胞:p:に沿った領域|下葉|両側肺|背側|胸膜	◎	Q92496	CFHR4; CFHL4; FHR4	Complement factor H-related protein 4
0.02	c2677	気管支拡張:p:両側肺|周囲|気管支	○	Q92496	CFHR4; CFHL4; FHR4	Complement factor H-related protein 4
0.02	s8	発熱	○	P08603	CFH; HF; HF1; HF2	Complement factor H; H factor 1
0.02	s8	発熱	○	Q8TAQ9	SUN3; SUNC1	SUN domain-containing protein 3; Sad1/unc-84 domain-containing
0.02	c5796	透過性低下:s:下葉	○	Q9Y4I1	MYO5A; MYH12	Unconventional myosin-Va; Dilute myosin heavy chain, non-muscle;
0.02	c5856	間質性肺炎増悪:s:	○	Q9Y4I1	MYO5A; MYH12	Unconventional myosin-Va; Dilute myosin heavy chain, non-muscle;
0.01	c5796	透過性低下:s:下葉	○	P00751	CFB; BF; BFD	Complement factor B; C3/C5 convertase; Glycine-rich beta glycopro
0.01	c5856	間質性肺炎増悪:s:	○	P00751	CFB; BF; BFD	Complement factor B; C3/C5 convertase; Glycine-rich beta glycopro
0.01	s8	発熱	○	Q8WUX1	SLC38A5; JM24; SN2; SN	Sodium-coupled neutral amino acid transporter 5; Solute carrier fam
0.01	c493	すりガラス影:p:両側肺|周囲|気管支	○	Q03591	CFHR1; CFHL; CFHL1; CF	Complement factor H-related protein 1; H factor-like protein 1; H36

最後に、確定診断の情報を加味してクラス特異的なタンパク質の抽出を試みた。そのために、確定診断のクラスごとに分類し、かつクラス内の患者間で相関のある分子を抽出するための Multi-task SCCA 法を開発した。IPF 患者群で重みがある分子を選んだところ、IPF との関連が報告されている SFTPC，MUC1（≒KL-6），SFTPA，MUC5B などの分子を、抽出することができた。



確定診断ごとのタンパク質と特徴の間の相関を
統計学的に算出する。

UIP	126
pro-UIP	80
indeterminate-UIP	53
NSIP	122
OP	10
HP	10
PPFE	5
others	154
HC	39
non-diagnosis	3
	602

json_uniprot	gene_name	function.	uniprot	pubmed	UIP	pro-UIP	indeterminate-UIP	NSIP	OP	HP	PPFE	others	HC	non-diagnosis
P11686-2	SFTPC; SFTP2	Pulmonary surfactant-associated protein C; Pulmonary	P11686	28	0	0.00063003	0	0	0	0	0	0	0.00053143	0
P15941;P15941	MUC1; PUM	Mucin-1; Breast carcinoma-associated antigen DF3; C	P15941	68	2.61E-05	0.00925768	0	0	0	0	0	0	0	0
Q8IWL1;Q8IWL	SFTPA1; COLEC4;	Pulmonary surfactant-associated protein A1; 35 kDa p	Q8IWL2	8	0.00123089	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q8IWL1;Q8IWL	SFTPA2; COLEC5;	Pulmonary surfactant-associated protein A2; 35 kDa p	Q8IWL1	12	0.00123089	0	0	0	0	0	0	0	0	0

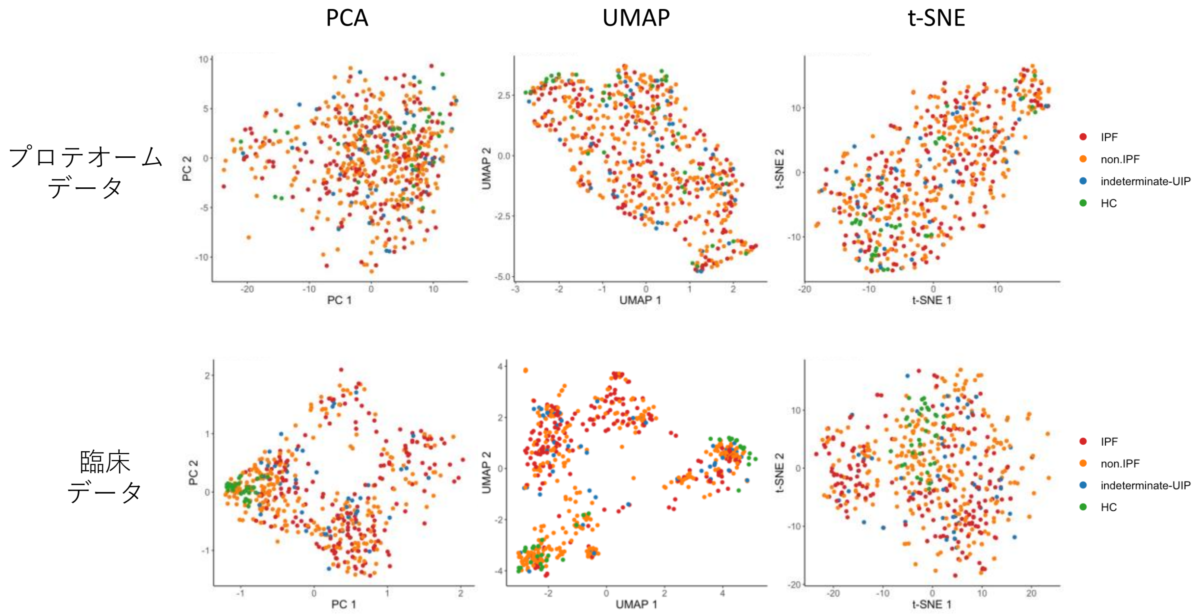
json_uniprot	gene_name	function.	uniprot	pubmed	UIP	pro-UIP	indeterminate-UIP	NSIP	OP	HP	PPFE	others	HC	non-diagnosis
Q9HC84	MUC5B; MUC5	Mucin-5B; Cervical mucin; High molecular weig	Q9HC84	97	-1.275E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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 の創薬標的や疾患サブタイプのバイオマーカー探索を行う。

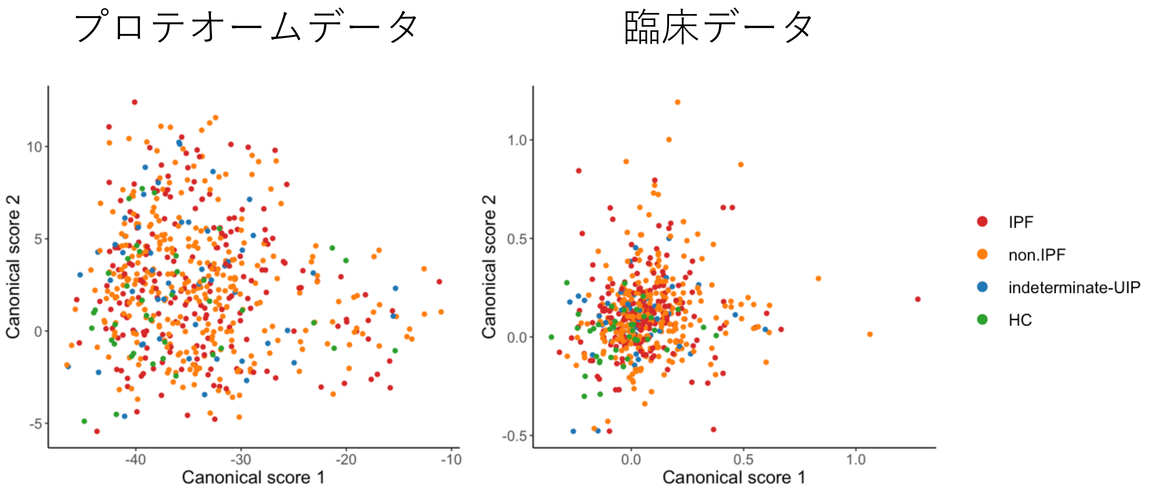
大阪大学コホート（以下，阪大コホート）の確定診断情報を元に，患者を IPF，non.IPF，indeterminate-UIP，健常者（以下，HC）の 4 グループにまとめ直した。

確定診断情報	グループ
UIP pro-UIP	IPF
indeterminate-UIP	indeterminate-UIP
NSIP OP HP PPFE others	non.IPF
HC	HC

各グループのプロテオームデータと臨床データから，教師なし学習である PCA，UMAP，t-SNE で次元削減を行なった。各手法で得られた第一成分と第二成分から，各グループを分類することは困難なことが示唆された。

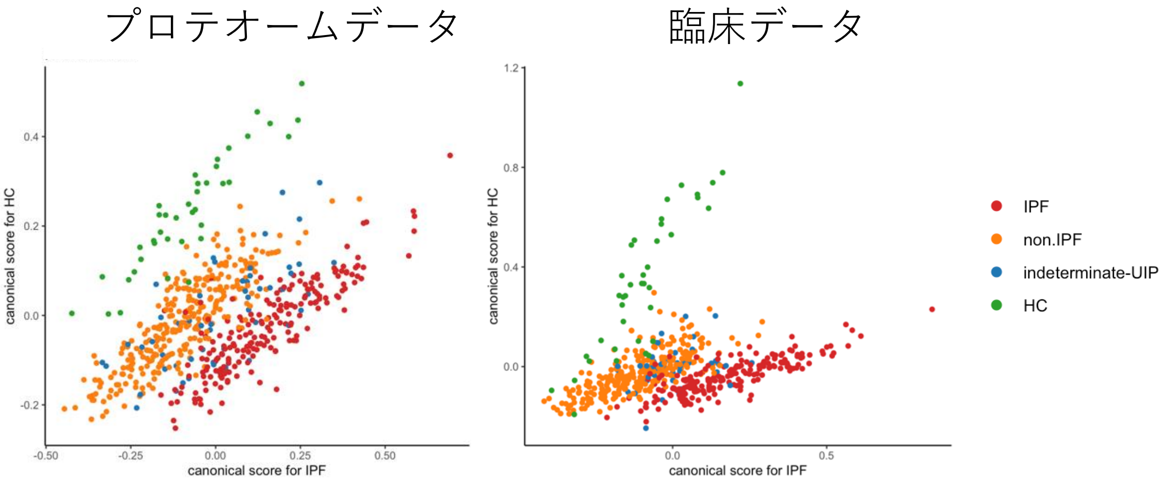


また，教師なし学習であるスパース正準相関分析（以下，SCCA）で，各患者のプロテオームデータおよび臨床データ間で相関を示す特徴量を調べた。第一正準スコアと第二正準スコアから，SCCA では各グループを分類するような特徴量を選択できないことが示唆された。

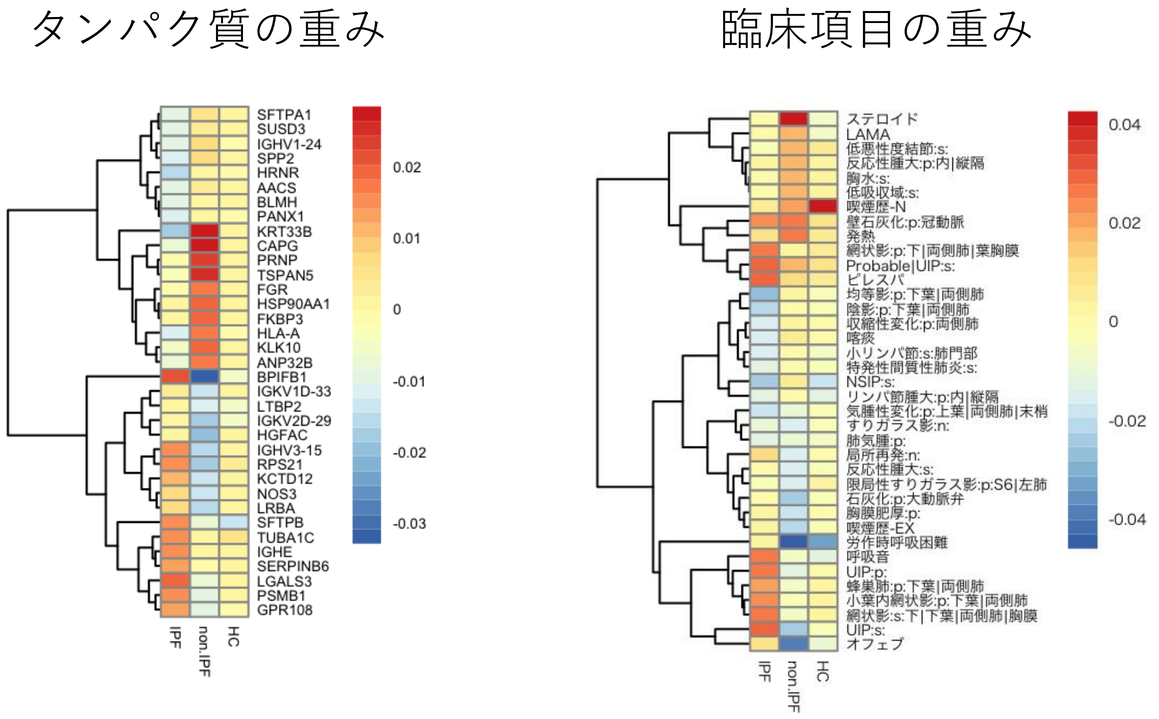


教師なし学習の手法では各グループを分類するような特徴を抽出するのは困難であったため，教師あり学習であるマルチクラススパース正準相関分析（以下 MSCCA）で各グループを分類可能な特徴量の選択を試み

た。IPF と non.IPF を明確に分類することを目的とするため，両グループの患者が混在すると考えられる indeterminate-UIP を除外して行なった。IPF と HC の重みから算出した正準スコアから，プロテオームデータおよび臨床データで，各グループの分類に寄与する特徴が選択されたことが示唆された。また，得られた IPF と HC の重みから indeterminate-UIP の正準得点を算出し，その他 3 グループと比較すると，IPF もしくは non.IPF の特徴を持つ患者が混在していることが示唆された。



IPF グループと non.IPF グループの分類に強く寄与するタンパク質や臨床項目を調べるため，MSCCA の結果得られた IPF および non.IPF グループの重み上位および下位 10 位までのタンパク質と臨床項目に対する各グループの重みをヒートマップで示した。IPF や non.IPF グループの上位および下位のタンパク質には正負が逆の重みか，もしくは，一方のグループには大きな重みがあり，他方のグループには 0 に近い重みがついていた。



以上のことから，MSCCA によって IPF と non.IPF を判別可能なバイオマーカー候補が選択されたことが示唆された。

③ これまでに開発したツール化合物探索 AI を遺伝子やタンパク質に関する様々なオミックスデータに適用し、IPF の有望な創薬標的候補を探索する。

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ターゲットリポジショニングの研究開発を引き続き行なった。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。SNP ベースの方法よりも高い精度を確認できた。

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（受容体 X）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。その結果、SFTPC ノックインマウスとブレオマイシンモデルマウスの２種類の IPF 動物モデルで、予測結果の妥当性を確認できた。

詳しい作用メカニズムを調べるため、ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体 X のアンタゴニスト投与時のトランスクリプトーム解析を行った。加藤グループがマウス実験、山西グループがデータ解析を担当した。

ブレオマイシン投与の影響を評価した。コントロール群は無処理、処理群はブレオマイシン投与後 CMC 連日投与した。IL17 など炎症系のパスウェイが活性化していた。

BLM マウスへの受容体 X のアンタゴニスト投与の効果を評価した。コントロール群は、BLM 投与後 CMC 連日投与、処理群は BLM 投与後受容体 X のアンタゴニスト連日投与した。コントロールと比較して受容体 X のアンタゴニスト投与肺の遺伝子発現解析では、炎症系パスウェイの抑制を認めた。以上のことから、受容体 X のアンタゴニストが抗炎症作用により肺線維化を抑制する可能性が示唆された。

D．考察

① IPF の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スパースモデリングの枠組みで開発する。

IPF クラス内の患者間で相関のある分子を抽出するための Multi-task SCCA 法を臨床情報とプロテオーム情報に適用したところ、IPF 患者群で重みがある分子を選んだところ、IPF との関連が報告されている SFTPC，MUC1（≒ KL-6），SFTPA，MUC5B などの分子を、抽出することができ、開発手法は特徴抽出能力が高いことが示唆された。

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し、IPF の創薬標的や疾患サブタイプのバイオマーカー探索を行う。

マルチクラススパース正準相関分析で各グループを分類可能な特徴量の選択を試みた結果、プロテオームデータおよび臨床データで，各グループの分類に寄与する特徴が選択されたことが示唆された。また，得られた IPF と HC の重みから indeterminate-UIP の正準得点を基に，その他 3 グループと比較した結果，IPF もしくは non.IPF の特徴を持つ患者が混在していることが示唆された。

③ これまでに開発したツール化合物探索 AI を遺伝子やタンパク質に関する様々なオミックスデータに適用し、IPF の有望な創薬標的候補を探索する。

開発手法で IPF の有望な創薬標的候補として受容体 X を最終候補として絞り込み、IPF モデルマウスを用いた実験で予測結果の妥当性が示唆された。BLM マウスへの受容体 X のアンタゴニスト投与の効果を評価した結果、コントロールと比較して受容体 X のアンタゴニスト投与肺の遺伝子発現解析では、炎症系パスウェイの抑制を認めた。以上のことから、受容体 X のアンタゴニストが抗炎症作用により肺線維化を抑制する可能性が示唆された。

E．結論

IPF の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スパースモデリングの枠組みで開発した。開発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 の創薬標的や疾患サブタイプの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 を遺伝子やタンパク質に関する様々なオミックスデータに適用し、IPF の有望な創薬標的候補を探索して候補を絞り込むことができた。

Ｆ．研究発表
１．論文発表

1) Iwata, M., Kosai, K., Ono, Y., Oki, S., Mimori, K., and Yamanishi, Y., "Regulome-based characterization of drug activity across the human diseasome", npj Systems Biology and Applications, 8:44, 2022. Nov. 17, 2022 (Springer-Nature), DOI: 10.1038/s41540-022-00255-4
2) Namba, S., Iwata, M., and Yamanishi, Y., "From drug repositioning to target repositioning: prediction of therapeutic targets using genetically perturbed transcriptomic signatures", Bioinformatics, 38:i68-i76, 2022. Sep. 18, 2022 (Oxford University Press), DOI: 10.1093/bioinformatics/btac240

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

別添４

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
大規模化合物ライブラリと大規模タンパク質配列から創薬候補化合物を効率よくスクリーニングを行うため、これまで開発してきた以下の２つのソフトウェアの最適化を行う。

- b-bit Sketch Trie(bST) : 大規模化合物データベースのための類似度検索ソフトウェア
- SFMEDM: 大規模タンパク質配列の分類ソフトウェア

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
bST と SFMEDM のメモリー効率と実行速度を改善し、創薬候補化合物のスクリーニングに貢献することができた。研究者やエンジニアの方に広く利用できるよう、開発したソフトウェアをオープンソースとして公開した。

- bST : https://github.com/kampersanda/bST
- SFMEDM: https://github.com/tb-yasu/SFMEDM

D．考察
実用上、十分なメモリー効率と速度改善を達成することができた。

E．結論
年度初めに立てた目標を達成できた。

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

別添４

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

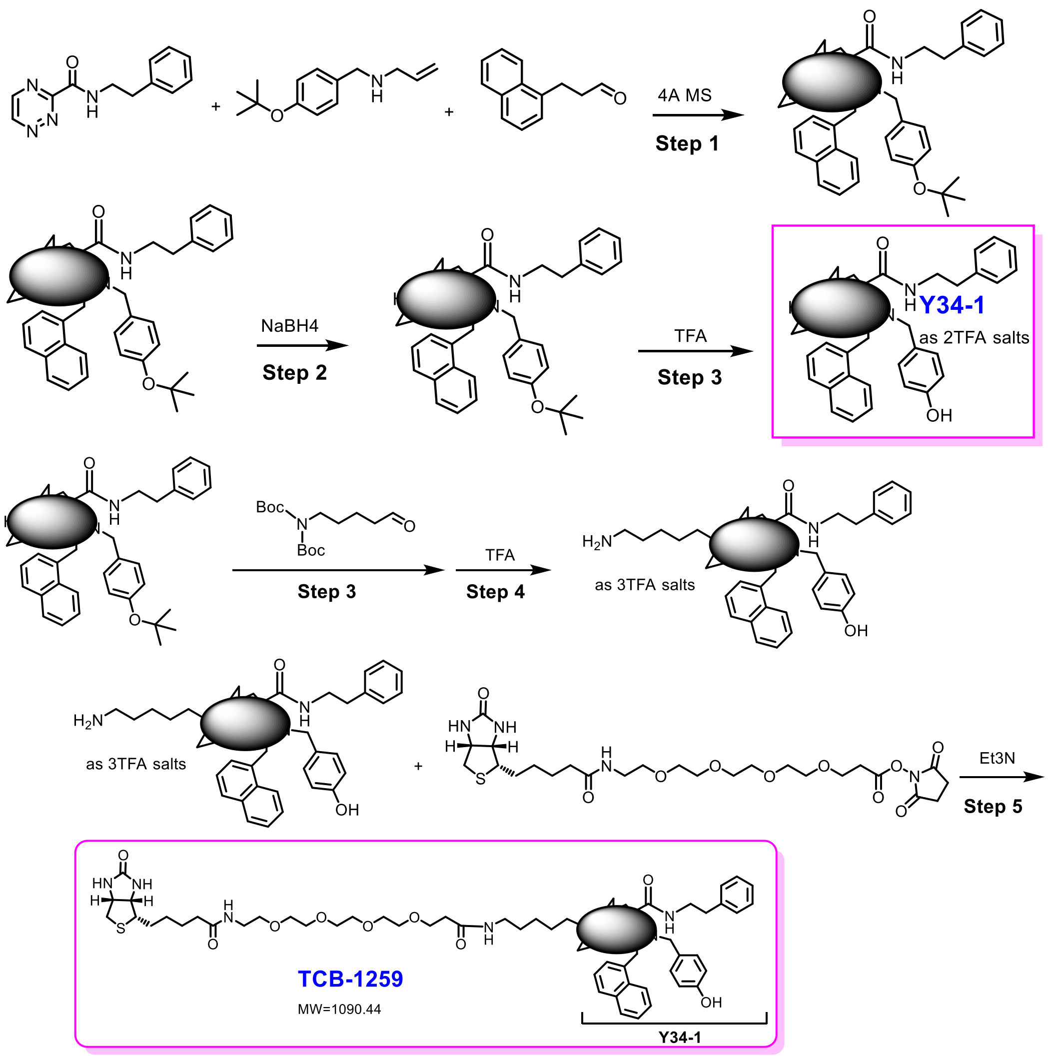
研究要旨
　昨年度に引き続き、山西グループが行った複数のインシリコ手法を用いた解析で治療標的蛋白質最上位に挙がった受容体 X の in vivo における病態解析を実施した。また、アルカロイド様骨格をもつ Y34-1 ビオチン化体を用いた結合候補蛋白質の同定及び抗線維化活性を持つ Y34-1 を用いた作用機序の解析と IPF モデルマウスを用いた in vivo 活性評価を実施した。

A．研究目的
　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特発性肺線維症(IPF)の創薬標的蛋白質候補である受容体 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”確からしさ“を検証する。また、抗線維化作用が検証できる実験プラットホームの構築を目指す。具体的には、TGF-βシグナリングを抑制する低分子ツール化合物の探索とそのツール化合物を駆使した治療標的蛋白質の同定・作用機序の解明である。

B．研究方法
１．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^{I73T}ノックインマウスおよ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アンタゴニスト投与を行い、肺の炎症およ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および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およ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および生存曲線の解析を行う。

２．ヒトの肺線維症サンプルをおよ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。

３．Y34-1及びY34-1ビオチン化体を用いた結合候補蛋白質の同定・作用機序の解明並びにIPFモデルマウスを用いたin vivo抗線維化活性評価
　標題の実験を遂行するために、Y34-1及びY34-1のビオチン化体（TCB-1259）の合成を行った。（下図）



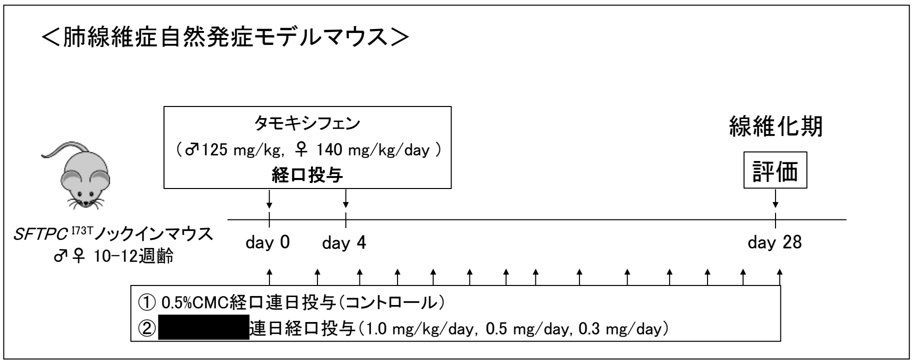
（倫理面への配慮）

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

<u>IA 手法の”確からしさ“の検証に関する研究結果</u>

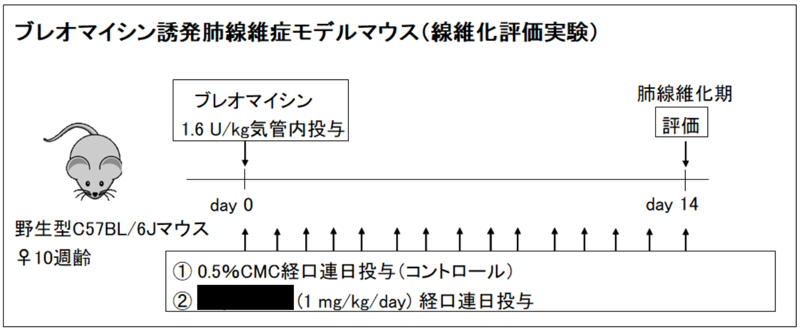
１．受容体 X アンタゴニストの *in vivo* 投与実験



複数のインシリコ手法を用いた解析では、受容体 X アンタゴニストは肺線維化の発症を抑制している可能性が示唆されている。前年度、ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与は、肺線維化の抑制効果を有することを報告している。また、肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスに対して、受容体 X アンタゴニストを 1 mg/kg/day 経口連日投与した場合は、day 28 までにほとんど死亡したため、同投与量では長期投与に対する忍容性がないと考えられた（前回報告分）。今回は、受容

体Xアンタゴニストを0.5 mg/kg/day、0.3 mg/kg/dayへ減量して評価を行った。投与量を低下すると死亡率は徐々に減少したが、コントロール群と比較すると死亡率は依然高かった。0.3 mg/kg/day 投与時のマウス肺組織の可溶性コラーゲン濃度を測定したが、コントロール群と受容体 X アンタゴニスト群で有意差を認めなかった。

２．ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体Xアンタゴニスト投与時のGeneChip解析



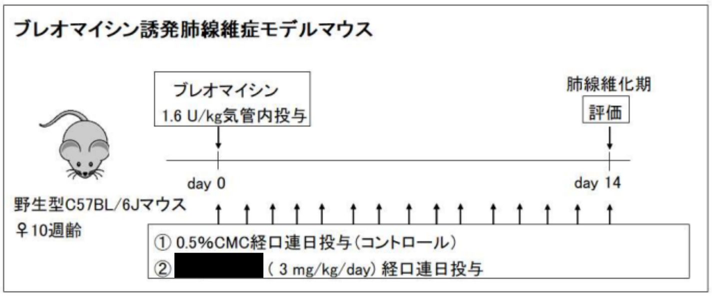
我々はブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与が、肺の炎症と線維化を抑制することを報告した。今回は、項目1と同様の投与スケジュールで採取した肺のGeneChip解析を行った。

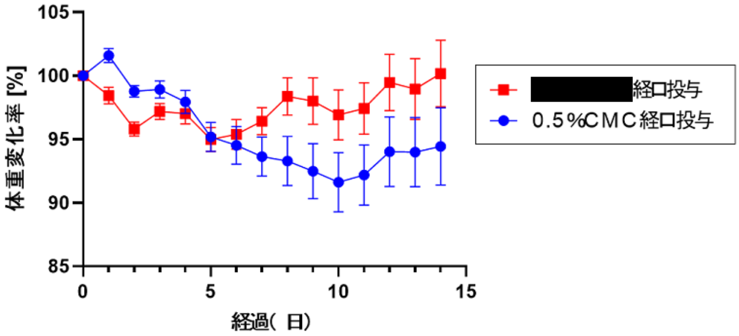
コントロールと比較して受容体 X アンタゴニスト投与肺の遺伝子発現解析では、炎症系パスウェイの抑制を認めた（上図）。以上のことから、受容体Xアンタゴニストが抗炎症作用により肺線維化を抑制する可能性が示唆された。

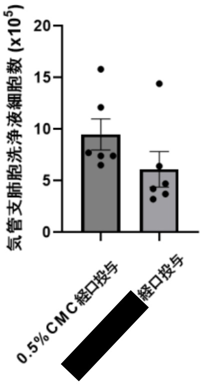
３．ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いた受容体Xアンタゴニストの効果の検討

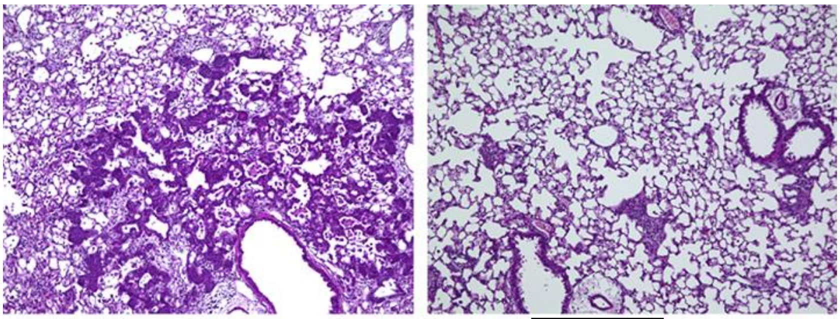
ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対して、項目1及び2と異なる受容体 X アンタゴニスト 3.0 mg/kg/day 連日投与を行い、線維化期である2週間後にマウスの肺病変を評価した（下図）。0.5%CMC 連日投与（コントロール）群と比較して、受容体 X アンタゴニスト投与群では経時的な体重減少が軽微であった（下図）。肺組織病変は、コントロール群と比較して、受容体 X アンタゴニスト投与群において、肺組織病変は軽微であった（下図）。気管支肺胞洗浄液細胞数は、コントロール群と比較して受容体Xアンタゴニスト投与群において低値である傾向を認めた（下図）。

受容体Xアンタゴニスト([redacted])投与実験









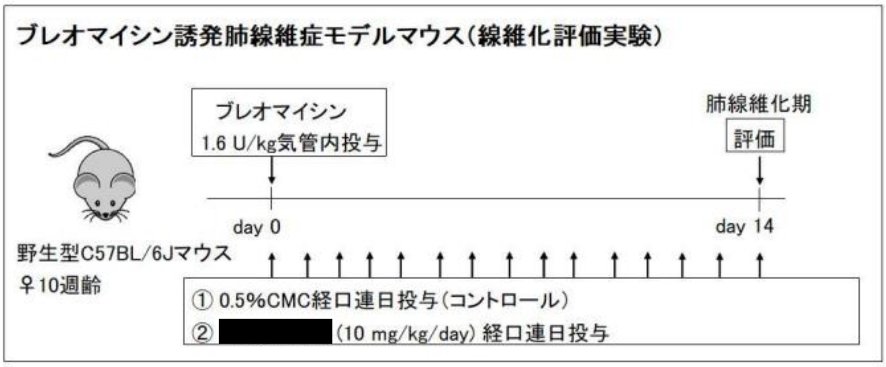
0.5%CMC経口投与(コントロール)　　[redacted]経口投与

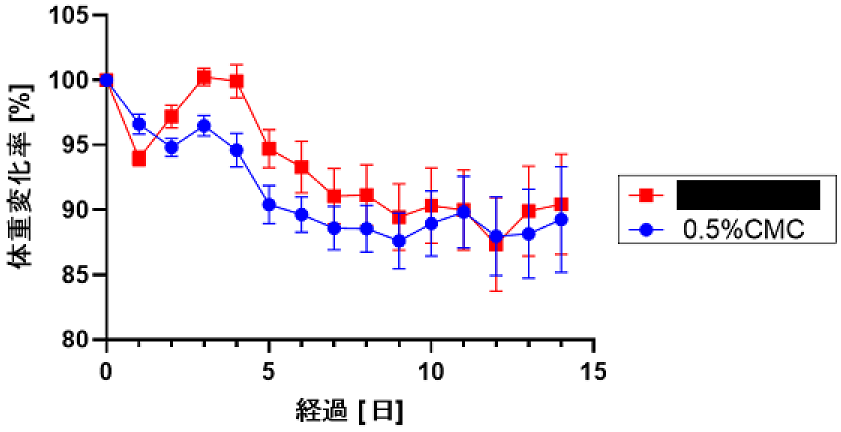
4．ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いた受容体Xアンタゴニストの効果の検討

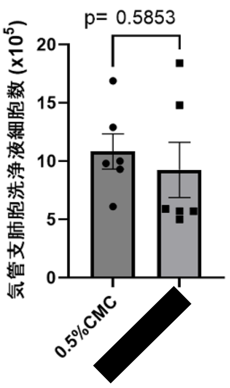
以前のインシリコ予測では、受容体 X 部分的アゴニスト内服では肺線維症は発症の抑制作用が示唆されている。

ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対して、受容体 X 部分的アゴニスト 10 mg/kg/day 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。受容体 X 部分的アゴニスト投与群では、コントロールと比較して体重変化が軽微であったが（下図）、気管支肺胞洗浄液細胞数（下図）、肺組織病変（下図）は、コントロール群と受容体 X 部分的アゴニスト投与群の間で有意差を認めなかった。

受容体Xアンタゴニスト([redacted])投与実験







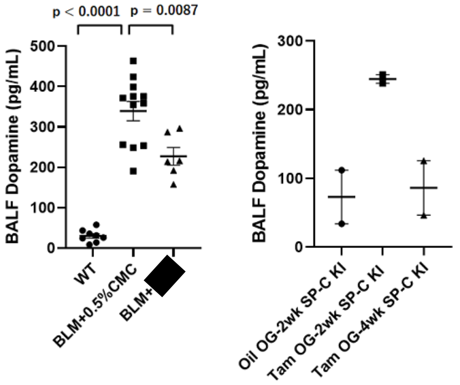
0.5%CMC経口投与(コントロール)

[redacted]経口投与

5．ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスおよび SFTPCI73T ノックインマウスを用いた肺における受容体 X リガンド発現の検討

受容体 X リガンドの特発性肺線維症における発現は報告されていない。ブレオマイシン肺線維症モデルマウス、及び肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスの気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度を ELISA 法にて測定した。ブレオマイシン肺線維症モデルマウスでは、前述の方法でモデル作成後、ブレオマイシン気管内投与 2 週間後に採取した気管支肺胞洗浄液の上清を検体とした。10 週齢の SFTPCI73T ノックインマウスに対して、タモキシフェン 150 mg/kg を day 0 及び day4 に投与し、炎症期である 2 週間後と線維化期である 4 週間後に採取した気管支肺胞洗浄液上清を検体とした。気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度は、野生型（WT、下図左側）と比較して， ブレオマイシン気管内投与+0.5%CMC（コントロール）経口投与群（BLM+0.5%CMC、下図左側）において有意に高値（p<0.0001）あった。また、ブレオマイシン気管内投与+0.5%CMC（コントロール）経口投与（BLM+0.5%CMC, 右図左側）と比較して，ブレオマイシン気管内投与+受容体 X アンタゴニスト経口投与（BLM+[redacted]、右図左側）において有意に気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度の有意な減少を認めた（p=0.0087）。

気管支肺胞洗浄液中[redacted]濃度



肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスでは、オイル経口投与 2 週間後（右図右側 OilOG-2wk SP-C KI）と比較して、タモキシフェン経口投与 2 週間後（右図右側 Tam OG-2wk SP-C KI）において気

管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度は上昇し，タモキシフェン経口投与 4 週間後（上図右側 Tam OG-4wk SP-C KI）には低下する傾向を認めた（いずれの群も n=2 の予備実験のため、有意差検定は不可能）。

以上のことから、肺における受容体 X リガンド過剰状態が肺線維化病態に関与し、受容体 X アンタゴニストは受容体 X リガンドを減少させる作用が存在する可能性が示唆された。

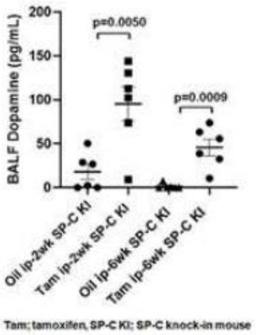
６．SFTPCI73T ノックインマウスを用いた肺における受容体 X リガンド発現の検討

タモキシフェンを経口投与ではなく、腹腔内投与を行った SFTPCI73T ノックインマウスにおいても追加の受容体 X リガンド濃度測定解析を行った。

8 週齢の SFTPCI73T ノックインマウスに対して、タモキシフェン 150 mg/kg を day 0 に腹腔内投与し、炎症期である 2 週間後と線維化期である 6 週間後に採取した気管支肺胞洗浄液上清を採取し、ELISA 法にて受容体 X リガンド濃度を測定した（下図）. タモキシフェン誘導性に肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスでは，コントロール（Oil ip-2wk SP-KI）と比較して炎症期であるタモキシフェン投与 2 週間後に（Tam ip-2wk SP-KI）気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度は有意に上昇し、線維化期であるタモキシフェン投与 6 週間後（Tam ip-2wk SP-KI）においても、コントロール（Oil ip-6wk SP-KI）と比較すると有意に高値であった。

以上のことから、肺病巣局所での受容体 X リガンド過剰状態が肺線維症の病態に関与している可能性が示唆された。

気管支肺胞洗浄液中の[redacted]濃度

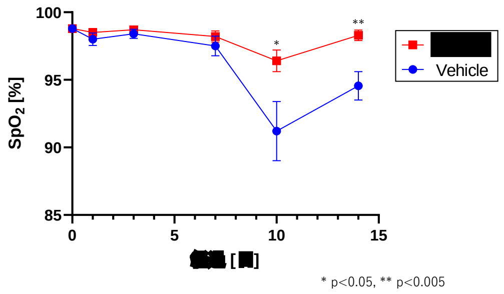


７．ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与による経皮的酸素飽和度の評価

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対して受容体 X アンタゴニスト投与（1.0 mg/kg/day）を行い、経時的な酸素飽和度の評価を行った。

Vehicle 群と比較して受容体 X アンタゴニスト投与群において、day 10 及び day 14 で有意な Sp02 の上昇を認めた。（下図）

BLM誘発肺線維症モデルマウス

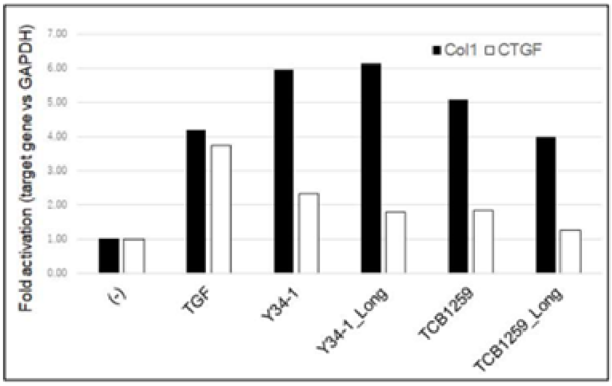


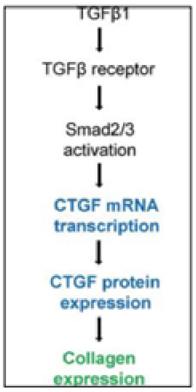
<u>抗線維化作用が検証できる実験プラットホームの構築に関する研究結果</u>

１．TGF-β シグナルにおける Y34-1 の作用点の検討

これまでの研究により Y34-1 は、TGF-β シグナルの抑制を見出している。さらに詳細な機序を検討するため、TGF-β により誘導される遺伝子の発現（TGF-β 添加後 12 時間まで）への Y34-1 の影響を検討した。その結果、TGF-β 添加で発現誘導される遺伝子の中で CTGF（Connective tissue growth factor, CNN2)の発現を

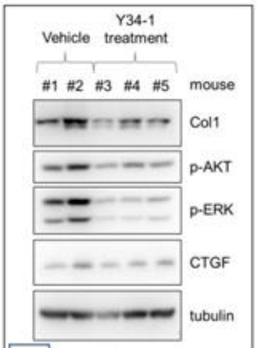
特異的に抑制することが判明した（下図）。CTGF は、多くの線維症や癌において治療標的となっている分子である（下図）。





２．IPF モデルマウスを用いた Y34-1 の有効性の検討

IPF モデルマウス（SFTPC 変異マウス）にタモキフェン投与２週間後より Y34-1 を７日間連日投与した。Y34-1 投与群（下図 #3～5）は対象群（下図 #1,2）と比して、体重減少が顕著に抑制された。その中でも#2 マウスは＃1 よりもより体重の減少が認められた。これらのマウスの肺組織を摘出し、細胞懸濁液を調製した。その懸濁液を対象に右図に示す抗体を用いてそれぞれのタンパク質の量を検討した。その結果、Y34-1 投与群では、collagen type1、リン酸化 ERK、リン酸化 AKT で顕著な抑制が認められた。CTGF についても、増悪しているマウスでは発現量が亢進しているのに対し、投与群では発現抑制傾向が認められた。

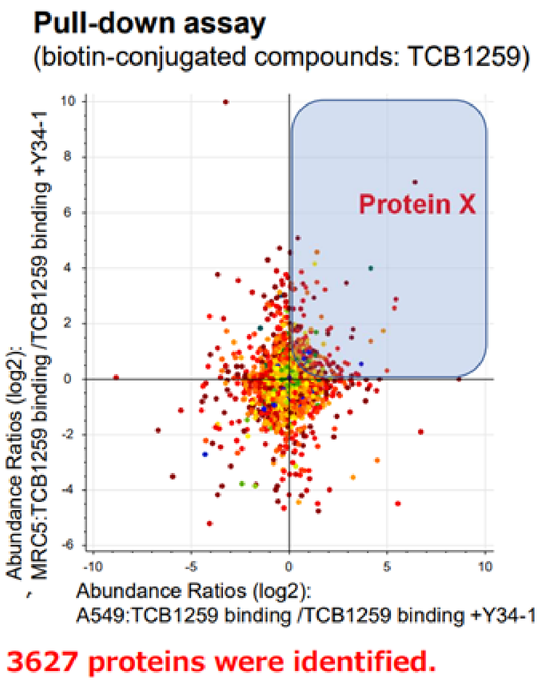


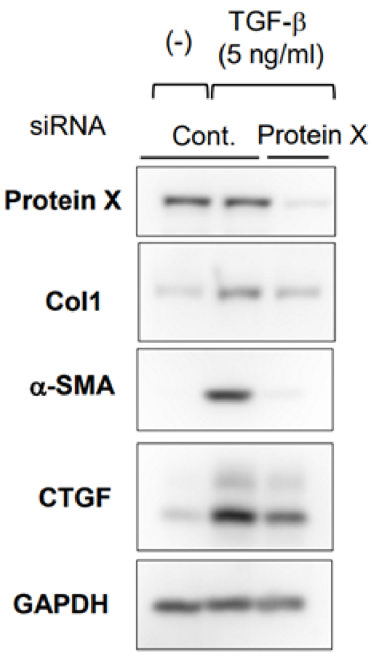
Y34-1投与IPFモデルマウスの肺組織におけるタンパク質発現

３．Y34-1 結合蛋白質の同定と TGF-βシグナリングへの関与

Y34-1 のビオチン体である TCB-1259 をストレプトアビジンビーズに固相化し 2 種類の細胞、A549 細胞（ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞）、MRC5 細胞（ヒト胎児由来線維芽細胞）のライセ―ト（細胞懸濁液）と混ぜ、ビーズに結合するタンパク質を質量分析により解析した。さらに、TCB-1259 固相化ビーズと細胞のライセ―ト（細胞懸濁液）を混ぜる際に Y34-1 単体を添加し、結合蛋白質の kick-out 実験も併せて行った。左図の縦軸は MRC5 を用いた系での abundance 比、横軸は A549 を用いた系での abundance 比を表している。もし、Y34-1 で結合蛋白質を kick-out できれば分母の値が小さくなり結果的に abundance 比は大きくなる。一連の実験から 3627 個の蛋白質が同定され、その中から 2 つの細胞系で 6 程度の大きな値を示した ProteinX を Y34-1 に特異的に結合する蛋白質として同定することができた。

我々の知る限りでは、proteinX と TGF-βsignaling の直接的な関与は報告されていない。そこで、TGF-βシグナリングへの Y34-1 結合候補蛋白質の寄与について検討を行った。RNA 干渉法（RNAi）により proteinX を枯渇させた A549 細胞を TGF-βで刺激し、それにより誘導される繊維化関連遺伝子の発現を評価した。その結果、Col1、α－SMA、CTGF の発現が抑制されることがわかった（下図）。



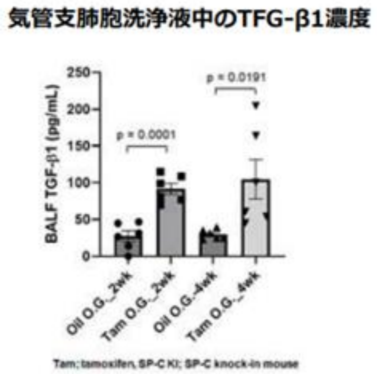


４．Y34-1 を用いた抗線維化抑制効果の in vivo 実験

４－１：SFTPCI73T ノックインマウスの気管支肺胞洗浄液中 TGF-β1 濃度

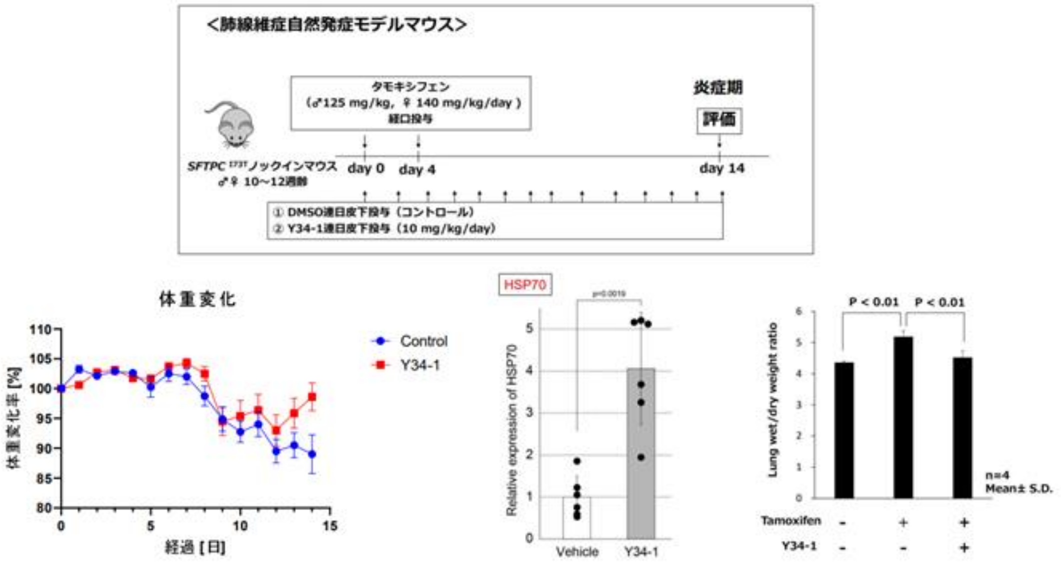
タモキシフェン経口投与により変異型 SFTPC 発現誘導される IPF モデルマウスにおいて、気管支肺胞洗浄液中の TGF-・1 濃度を ELISA 法にて測定した。タモキシフェン経口投与 2 週間後（炎症期）及び 4 週間後（線維化期）において、コントロール群と比較してそれぞれ有意に TGF-・1 濃度は上昇していた（下図）。

以上のことから、同モデルマウスでは肺病巣局所の TGF-・1 は炎症期、線維化期に渡って上昇しており、TGF-・1 パスウェイをターゲットとする Y34-1 の薬理学的作用を検討する実験モデルとして最適であると考えられた。



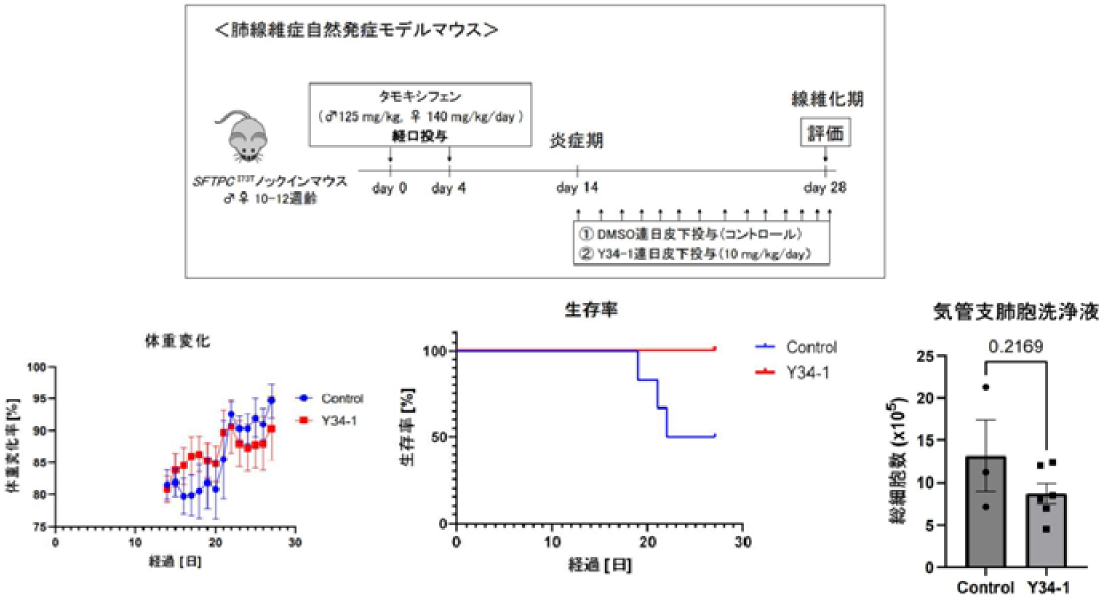
４－２：Y34-1 前半 2 週間投与実験（10mg/kg/day 連日投与）

TGF-β刺激下でα-SMA とタイプⅠコラーゲンの産生を抑制することが既にわかっている Y34-1 を用いた線維化抑制効果を評価した。まずは、Y34-1 前半 2 週間投与実験を行い、炎症期の効果を調べた。肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックイン IPF モデルマウスに対して、day 0 と day 4 にタモキシフェンを経口投与、10mg/kg/day の Y34-1 を day 0 から day 14 まで連日投与を行い、炎症期である day 14 にサクリファイした。体重変化率は、Y34-1 投与マウスの方が、コントロール群に比べ有意に小さいことがわかった。この実験を行った際に、炎症、血管新生、予後などに関わる 10 種類の遺伝子発現量をコントロール群と比較した結果、Y34-1 投与マウスでは、保護因子の 1 つであるである HSP70 の発現量が有意に上昇することがわかった。さらに、肺の wet/dry weight 比を測定したところタモキシフェンと Y34-1 投与群はタモキシフェンのみを投与した群に比べて優位に小さくなった。これらの結果から、Y34-1 が IPF 改善に有用な化合物であることが示唆された。



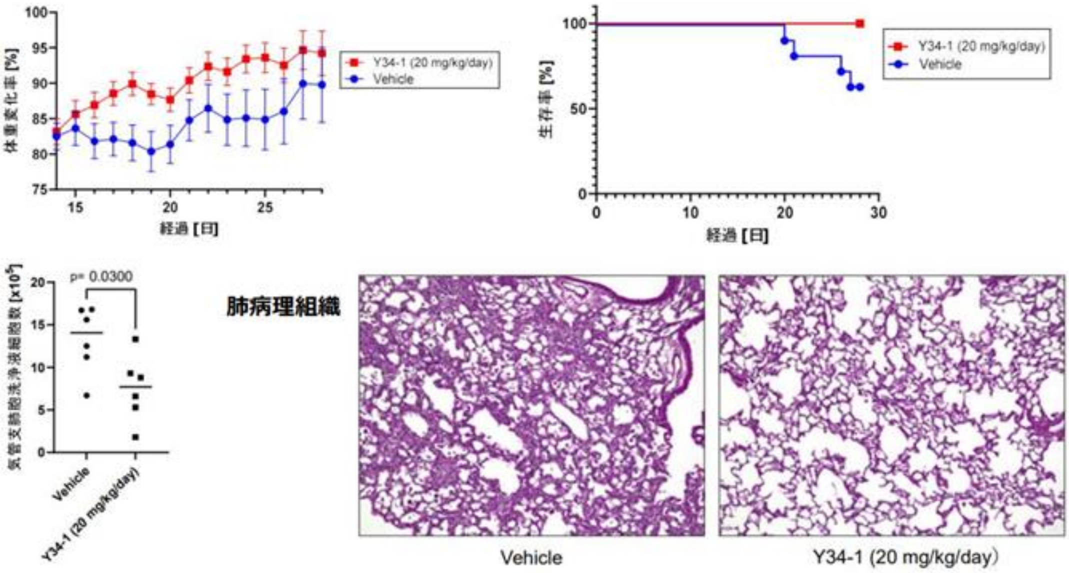
４－３：Y34-1 後半 2 週間投与実験（Part-1；10mg/kg/day 連日投与）

次に、Y34-1 後半 2 週間投与実験を行い、炎症期から線維化期の効果を調べた。前半同様、Y34-1 を 10mg/kg/day で day 14 から day 28 まで連日皮下投与した。体重変化と気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数に関してはコントロールと Y34-1 投与群で明確な差は見られなかった。これに対して、生存率には明らかな違いが見られた。コントロール群は、day28 までに 50%が死亡したのに対して、Y-34-1 処理群では全例が生存した。このことから、Y34-1 は生存延長効果を有する可能性が示唆された。



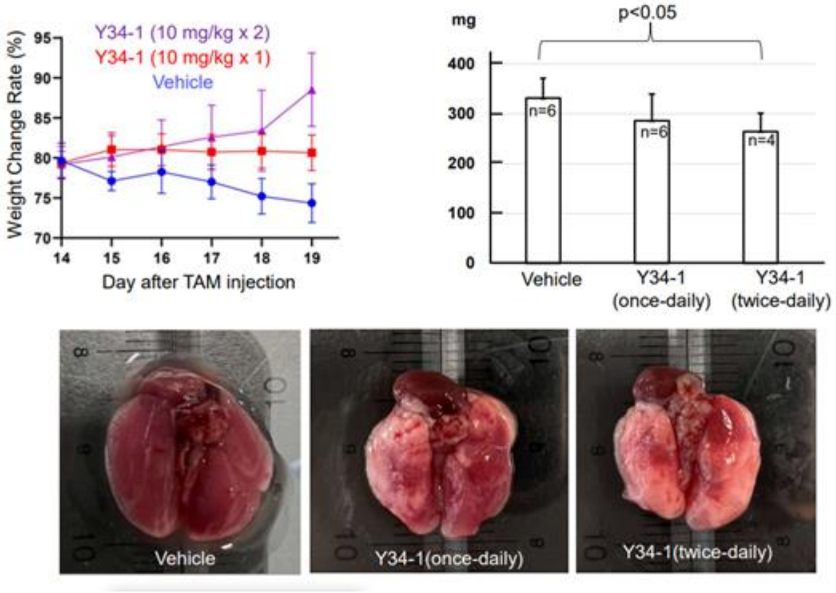
４－４：Y34-1 後半 2 週間投与実験（Part-2；20mg/kg/day 連日投与）

更に、後半 2 週間投与実験に関して、Y34-1 の投与量を Part1 の 2 倍に相当する 20mg/kg/day に増やして実験を行った。体重の変化率は、Y34-1 投与群の方がコントロール群 Vehicle 群にくらべ明らかに変化率が小さいことがわかった。また、生存率においてもコントロール群では、day28 までに 11 匹中 4 匹が死亡したのに対して、Y-34-1 処理群では全例が生存した。また、気管支肺胞洗浄中の炎症細胞数はコントロール群 Vehicle 群に比べ Y34-1 20mg/kg/day 投与群では有意に減少することがわかった。さらに、肺の切片を HE 染色した写真をここに示します。コントロール群 Vehicle 群のマウスの肺組織では，肺胞壁（間質）への炎症細胞浸潤と壁が腫れて厚くなる肥厚が目立ったのに対し、Y34-1 投与マウスの肺組織では，それらの所見が顕著に軽減していた。以上のことから、Y34-1 は生存延長効果だけでなく、炎症の軽減効果も十分認められた。



４－５：炎症から線維化期における Y34-1 の投与効果

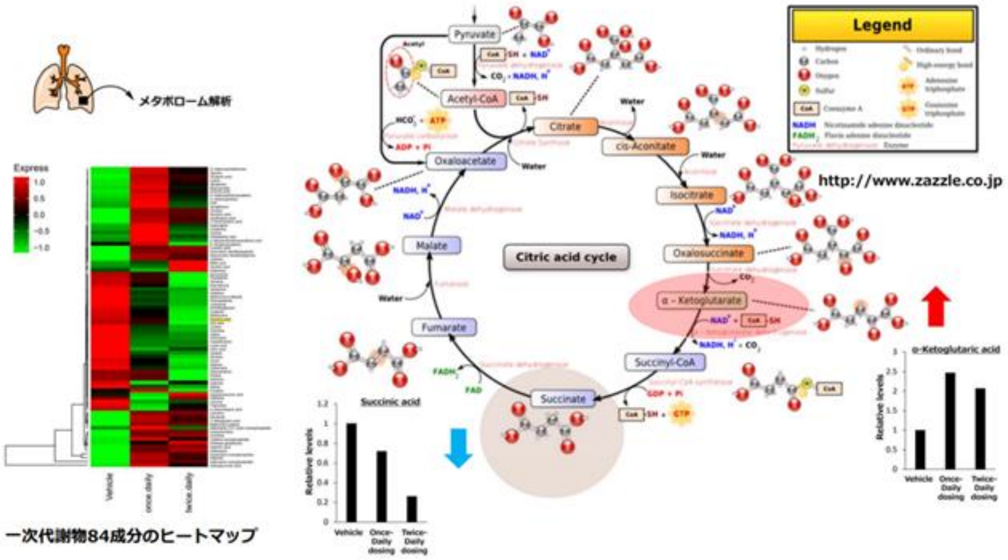
ここでは、IPF モデルマウスを用いた炎症期から線維化期における Y34-1 の投与効果についてさらに検証を行った。IPF モデルマウス（SFTPC 変異マウス）にタモキフェン投与後 14 日から 19 日の６日間３種類の方法で Y34-1 を連日投与しました。Y34-1 の半減時を考慮した 10mg/kg の１日２回投与、従来の 10mg/kg の１日１回投与、コントロール系 Vehicle 系で実験を行い、投与群と Vehicle 群で体重変化率が最大になった投与６日目にサクリファイしマウスの肺を摘出し、肺の湿重量を測定しました。その結果、体重変化率がプラスに最も大きい １ 日 ２ 回投与群が最も軽い肺重量を、体重変化率がマイナスに最も大きなコントロール群 Vehicle 群が最も重い肺重量を示し、群間で有意に差があることが分かりました。肺の外観に関しては、コントロール群 Vehicle 群においては赤色の変化を認めたが、Y34-1 投与群では投与量依存的に赤色変化の明らかな軽減が見られました。



４-６：IPF モデルマウスを用いた肺組織のメタボローム解析

最後にマウスより摘出した肺の切片を使ってメタボローム解析を行った。一次代謝物 84 成分のヒートマップを下図に示した。左からコントロール群 Vehicle 群、１日１回投与群、１日２回投与群です。非常に小さくて見えにくいので、コハク酸とα-グルタル酸については各マウス間での相対量の棒グラフを示した。その結果、Y34-1 投与 IPF モデルマウスでは Y34-1 未投与 IPF モデルマウスに比して有意にコハク酸量の低下が認められた。一方、α-ケトグルタル酸の量は Y34-1 投与 IPF モデルマウスでは Y34-1 未投与 IPF モデルマウスに比べて増加していることがわかった。これら２つの分子は下図のクエン酸回路 TCA 回路の構成分子で

ある。コハク酸は GPR91(G-protein Receptor91)を介して種々の組織で線維化に寄与していることが既に知られている。従って、コハク酸量の減少が、上述の in vivo 実験で確認された Y34-1 の炎症軽減に寄与していることが示唆される。



D．考察

- IPF 臨床検体、及び IPF のマウスモデルを用いた検討から、IPF の肺病巣局所で受容体 X リガンド過剰状態があり、受容体 X は主に炎症細胞に発現し、さらには受容体 X アンタゴニストの in vivo 投与により、炎症性シグナルの抑制し、肺線維化を抑制することを明らかにしてきた。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における、受容体 X アンタゴニストを服用している患者における肺線維症の発症率が低いというデータからも、受容体 X アンタゴニストは肺線維症治療薬として応用できる可能性がある。検討した受容体 X アンタゴニストは、肺線維化抑制効果を有するものの、そのメカニズムに関しては不明な部分もあるため、今後明らかにしていく予定である。現在市販されている受容体 X アンタゴニストは抗精神病薬が多く、中枢神経移行性が高いものが多い。肺への移行性が高い受容体 X アンタゴニストの開発が進めば、より肺線維症抑制効果の高い薬剤になる可能性がある。
- IPF モデルマウスに対する Y34-1 後半投与では、明らかな体重減少抑制効果、肺病変の軽減効果、生存率の改善効果を認めた。当モデルマウスでは、病態の初期から後期に渡るまで TGF-・の過剰発現状態が続いており、in vitro での Y34-1 の薬理作用として肺線維芽細胞の TGF-・シグナリングの抑制効果が示されていることから、Y34-1 は in vitro でも TGF-・シグナリングに作用して、肺線維化を抑制している可能性が考えられる。

  IPF モデルマウスに対する Y34-1 前半投与は、肺病変の軽減作用を有していた。このモデルの初期においては、肺胞上皮障害とそれに伴う炎症が惹起されている状態であり、肺線維芽細胞の浸潤・増生は乏しい状態である。故に、Y34-1 は肺線維芽細胞に対する作用のみでなく、肺胞上皮細胞保護効果、抗炎症効果などの作用機序も有する可能性がある。IPF モデルマウスに対する Y34-1 と既存の治療薬（ピルフェニドン、ニンテダニブ）の in vivo 投与による線維化抑制効果の比較を行うことにより、Y34-1 の優位性を示すことができれば、IPF に治療薬として応用する価値があることを証明できる。さらには、創薬のために Y34-1 の構造展開を行い、肺線維症治療薬としての薬理活性を上げることが望まれる。
- Y34-1 はミトコンドリアタンパク質を標的し、代謝サイクルの調節を介し、TGFb シグナリングなどの線維化および炎症シグナルを抑制することで肺線維化病態の改善することが考えられた。
- この作用機序の報告はなく、これまでにない新たな治療薬の開発の可能性を示している。
- 本研究のさらなる発展は、ミトコンドリアタンパク質の線維化病態の理解に資するのみならず、Y34-1 標的タンパク質を介した情報伝達経路を構成するタンパク質が肺線維症の新たな治療標的となる可能性が明らかになった。
- 他臓器においても同様な機序が機能しているのであれば、肺線維症のみならず他の臓器の線維症の治療標的として有用である。

Ｅ．結論

- ブレオマイシン肺線維症モデルマウス、及び SFTPCI73T ノックインマウスを用いた肺における受容体 X リガンド発現の検討から、肺病巣局所での受容体 X リガンド過剰状態が肺線維症の病態に関与している可能性が示唆された。
- 2種の受容体 X アンタゴニストで、ブレオマイシン肺線維症モデルマウス対し、肺病変を改善した。
- Y34-1 は、TGF-β添加で発現誘導される遺伝子の中で CTGF (Connective tissue growth factor, CNN2) の発現を特異的に抑制することが判明した。
- TGF-βシグナリングを阻害する新規化合物 Y34-1 を独自のミニライブラリーから見出した。
- プロテオーム解析から、Protein X が Y34-1 の結合蛋白質として同定された。また、 TGF-βシグナリングに関与する遺伝子発現は Protein X 枯渇細胞で抑制された。
- IPF モデルマウスへの Y34-1 投与により、体重減少率、生存率、BALF 中の炎症細胞数の有意な改善と炎症の軽減が認められた。
- 炎症から線維化期に於ける肺組織のメタボローム解析から、Y34-1 投与 IPF モデルマウスにおいて、コハク酸量が有意に減少することがわかった。

Ｆ．研究発表

１．論文発表

1) A novel mRNA decay inhibitor abolishes pathophysiological cellular transition Daisuke Kami, Toshimasa Ishizaki, Akira Katoh, Hiroyuki Kouji, Satoshi Goto Cell Death Discovery (2022)8:278; https://doi.org/10.1038/s41420-022-01076-4

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 2022-170154
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：　令和 4 年 10 月 24 日

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

別添４

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・ミクロ・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、昨年度、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。この成果をもとに、2022 年度は、この方法論を IPF のマルチモダルオミックスデータに適用し、且つ生成 AI のフレームワークと組み合わせることで、IPF の新規疾患メカニズムとして、肺と肝臓間の液性因子を介した臓器連関があることを見出した。

A．研究目的

これまでの研究で構築した方法論を使って IPF の新規疾患メカニズムを発見する。

B．研究方法

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 IPF のマルチモダルオミックスデータに適用し、生成 AI のフレームワークと組み合わせることで、IPF の新規疾患メカニズムを発見する。

（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

IPF の新規疾患メカニズムとして、肺と肝臓間の液性因子を介した臓器連関があることを見出した。

D．考察

今回見出した肺と肝臓間の液性因子を介した IPF の疾患メカニズムは、IPF の発症や重症化に新規の知見をもたらした。また、この知見は、IPF の First-in-class の診断バイオマーカーや治療薬の開発へ貢献することが期待される。さらに、今回活用した方法論は、IPF のみならず、他の疾患の発症や重症化

メカニズムのIn silicoでの発見にも活用されることが期待される。

E．結論

今回見出した新規メカニズムに含まれる分子や臓器・細胞をターゲットは、IPF の正確な診断や治療に役立つことが期待される。また、今回開発した方法論は、IPF のみならず、他の疾患の新規メカニズム探索にも活用されることが期待される。

F．研究発表

1．論文発表

1) Kozawa, S., et. al., Latent inter-organ mechanism of idiopathic pulmonary fibrosis unveiled by a generative computational approach (2023) bioRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/2023.04.18.537146

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

別添４

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的疾患である 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し、ストラテジーの妥当性を科学的に検証した。

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定量評価にて検証した。

さらに、プロテオミクスのデータに加えて、メタボロミクスを加えることで、多層オミクスの観点から解析結果の妥当性を検証できた。

D．考察

診療情報とエクソソーム内プロテオームからAIにより探索した分子は、肺線維化部位において発現が亢進しているだけでなく、抗線維化薬のターゲット分子と密にリンクしていることから、エクソソームに着目して網羅的分子情報を得たストラテジーの妥当性が証明された。エクソソームは、病変部位の変化を反映するタンパク質群を安定して内包することから、病態との関連の強いタンパクを絞り込めたと考えられ、あらためてリキッドバイオプシーとしての有用性が検証された。今回見いだした分子の中には、IPF との強い関連性が報告されている分子を同時に抽出したことは、本解析の妥当性を示唆する。本ストラテジーは、既報を用いる知識ベースの検索に基づくものと異なり、リアルワールドデータを用いる解析であり、創薬を導き出すための新規ストラテジーとして期待される。

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だけでなく、同定された創薬ターゲットの抗線維化作用も確認され、本ストラテジーの妥当性も検証された。

F．研究発表

1．論文発表

1) Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force. Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Morita A, Fukushima T, Watase M, Murakami K, Okada Y, Koike R, Takeda Y, Kumanogoh A. Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force.BMC Infect Dis. 2022 Dec 12;22(1):935
2) Real-world impact of antifibrotics on prognosis in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. Niitsu T, Fukushima K, Komukai S, Takata S, Abe Y, Nii T, Kuge T, Iwakoshi S, Shiroyama T, Miyake K, Tujino K, Tanizaki S, Iwahori K, Hirata H, Miki K, Yanagawa M, Takeuchi N, Takeda Y, Kida H, Kumanogoh A. RMD Open. 2023 Jan;9(1):e002667. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002667.
3) A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients. Søndergaard JN, Tulyeu J, Edahiro R, Shirai Y, Yamaguchi Y, Murakami T, Morita T, Kato Y, Hirata H, Takeda Y, Okuzaki D, Sakaguchi S, Kumanogoh A, Okada Y, Wing JB. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Jan 24;120(4):e2217902120. Infect Dis. 2022 Dec 12;22(1):93
4) Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory COVID-19. Kawasaki T, Takeda Y, Edahiro R, Shirai Y, Nogami-Itoh M, Matsuki T, Kida H, Enomoto T, Morita T, Yoshimura H, Yamamoto M, Nakatsubo D, Miyake K, Shiroyama T, Hirata H, Adachi J, Okada Y, Kumanogoh A. Inflamm Regen. 2022 Nov 30;42(1):53.
5) Establishment and clinical application of SARS-CoV-2 catch column. Isaka Y, Yoshiya T, Ono C, Uchiyama A, Hirata H, Hamaguchi S, Kutsuna S, Takabatake Y, Saita R, Yamada T, Takahashi A, Yamato M, Nohara Y, Tsuda S, Anzai I, Kimura T, Takeda Y, Tomono K, Matsuura Y. Clin Exp Nephrol. 2023 Mar;27(3):279-287.
6) Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells. Yamaguchi Y, Kato Y, Edahiro R, Søndergaard JN, Murakami T, Amiya S, Nameki S, Yoshimine Y, Morita T, Takeshima Y, Sakakibara S, Naito Y, Motooka D, Liu YC, Shirai Y, Okita Y, Fujimoto J, Hirata H, Takeda Y, Wing JB, Okuzaki D, Okada Y, Kumanogoh A. JCI Insight. 2022 Oct 25:e163347.
7) The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force. Wang QS, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A. Nat Commun. 2022 Aug 22;13(1):4830. doi: 10.1038/s41467-022-32276-2.
8) DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. Namkoong H, Edahiro R, Takeda Y, Takano T, Nishihara H, Takeda Y, Kumanogoh A, S Okada Y.Nature. 2022 Aug 8. doi: 10.1038/s41586-022-05163-5.

9) Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component. Shirai Y, Nakanishi Y, Suzuki A, Konaka H, Nishikawa R, Sonehara K, Namba S, Tanaka H, Masuda T, Yaga M, Satoh S, Izumi M, Mizuno Y, Jo T, Maeda Y, Nii T, Oguro-Igashira E; Biobank Japan Project, Morisaki T, Kamatani Y, Nakayamada S, Nishigori C, Tanaka Y, Takeda Y, Yamamoto K, Kumanogoh A, Okada Y.Ann Rheum Dis. 2022 Jun 26:annrheumdis-2022-222460.
10) 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, Shirai Y, Suga Y, Satoh S, Futami S, Miyake K, Shiroyama T, Inoue Y, Adachi J, Tomonaga T, Ueda K, Kumanogoh A. Int Immunol. 2022 Jun 4;34(6):327-340.

２．学会発表

1) 次世代プロテオミクスによる気管支喘息 T2 炎症の新規 BM 開発
Identification of novel biomarkers for asthma reflecting type 2 inflammation by the next generation proteomics of serum exosomes 吉村 華子、武田 吉人、熊ノ郷 淳[1] 第 62 回呼吸器学会学術講演会　2022/4/22～4/24 京都
2) 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開発
網屋沙織、武田吉人、伊藤眞里、熊ノ郷 淳　第 62 回呼吸器学会学術講演会　2022/4/22～4/24 京都
3) エクソソームの定量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同定
安部 祐子, 武田吉人,伊藤真理, 熊ノ郷淳 第 62 回呼吸器学会学術講演会　2022/4/22～4/24 京都
4) 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
白井雄也、武田吉人、足立雄一、榎本貴俊、網屋沙織、足立淳、夏目やよい、伊藤眞里、 熊ノ郷淳 第 62 回呼吸器学会学術講演会　2022/4/22～4/24 京都
5) エクソソームの次世代プロテオミクスによる線維性過敏性肺炎の新規バイオマーカー開発
原 伶奈、武田 吉人、足立 淳、夏目 やよい、伊藤 眞里、井上 義一、広瀬 雅樹、熊ノ郷 淳
第 8 回日本細胞外小胞学会学術集会(2022/10/24-25 東京大学)
6) 次世代プロテオミクスによる気管支喘息 T2 炎症の新規 BM 開発 吉村 華子、武田 吉人、熊ノ郷 淳
第 71 回日本アレルギー学会学術大会　2022/10/7-10/9 東京

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４

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））
分担研究年度終了報告書

課題名　　　　：非小細胞肺がん患者の免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーの探索

研究分担者名：永野 達也
国立大学法人　神戸大学大学院医学研究科　内科学講座　呼吸器内科学分野　講師

研究要旨

（1）非小細胞肺がん患者のうち化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者(約 114 例)の血液サンプル収集：
令和 5 年 3 月 30 日の段階で 57 例を登録し、血液サンプルを順次収集している。

（2）非小細胞肺がん患者のうち化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者(約 114 例)の健康に関わる生活情報臨および薬剤情報の収集(電子患者日誌:ePRO、電子お薬手帳を使用予定)：
令和 5 年 3 月 30 日の段階で 57 例を登録し、臨床症状、薬剤情報を順次収集している。

（3）非小細胞肺がん患者で化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者のうち、化学療法開始後に間質性肺疾患(ILD)を発症した患者の血液によるメタボローム解析：
健常人 15 名のサンプルは回収できている。ILD の発症が 3 月 30 日までの時点で 5 名みられるため、さらに 10 名発症が見られたところで解析に入る。

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、夏目やよい研究代表者（医薬基盤・健康・栄養研究所）のもと、「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、ヒトの臨床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して、電子カルテを始めとする診療情報と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。対象疾患として難病指定の IPF（特発性肺繊維症）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、臨床情報の収集及び収集基盤構築、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。

本研究では、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の一環として、非小細胞肺がん患者のうち化学療法と免疫療法の併用療法を行う患者(約 114 例)の①血液サンプル収集、②健康 に関わる有害事象および薬剤情報の収集、③化学療法開始後に間質性肺疾患(ILD)を発症した症例の血液サンプルのメタボローム解析を行う。本研究の特色は、オミックス解析から得られるビッグデータを PRISM で開発した層別化 AI により解析することによって、新たな創薬標的や層別化バイオマーカーの同定を目指すことである。

B．研究方法

本研究では、研究代表者（医薬基盤・健康・栄養研究所　夏目やよいプロジェクトリーダー）により設定された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）研究計画書（課題名：令和４年度　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）のうち、「対象疾患の患者の臨床情報の収集」及び「開発した AI を用いた仮設創出」の一部を分担し、下記の項目について研究を行う計画である。

① 非小細胞肺がん患者のうち化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者(約 114 例)の血液サンプル収集
② 非小細胞肺がん患者のうち化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者(約 114 例)の健康に関わる有害事象情報および薬剤情報の収集
③ 非小細胞肺がん患者で化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者のうち、化学療法開始後に間質性肺疾患(ILD)を発症した患者の血液によるメタボローム解析

具体的には令和４年度に、申請者の施設および関連施設において NSCLC に対して chemo-IO の治療を受ける 114 例を目標に患者の血液、診療情報を収集する。さらに、院外の日常生活における有害事象情報を患者報告日誌を用いて収集するとともに、電子お薬手帳を利用して調剤情報を収集する。観察期間は chemo-IO の治療開始後 21 週間とする。血液サンプルのメタボローム解析については、神戸大学医学研究科質量分析総合センターにおいて、質量分析法により水溶性代謝物（約 80 種）及び脂質代謝物（約 20 種）を分子種ごとに存在量を測定する。また、血液サンプルの一部はオミックス解析用試料として医薬基盤研に供与する。収集された診療情報、有害事象情報はメタボローム測定データ等と個人毎に連結しデータベース化される。これらのデータは、医薬基盤研において PRISM 事業により開発した層別化 AI・Subset Binder を用いて解析され、間質性肺疾患及びその他の免疫関連有害事象の発生に紐づく代謝物もしくはたんぱく質分子の抽出に用いられる。これらの AI 解析によって出力された生体分子については、医薬基盤研が PRISM 事業により構築したデータウエアハウス Target Mine を用いて、有害事象の発生に関連する層別化マーカー候補或いは新たな創薬標的候補としての妥当性を検討する。また、妥当性の検討においては、PRISM 事業により構築した特発性肺線維症（IPF）の臨床情報データベースを参照する。AI 解析及び Target Mine による結果解釈は、夏目やよい研究代表者の指揮のもとに医薬基盤・健康・栄養研究所において実施する。

（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、当大学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) 非小細胞肺がん患者のうち化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者(約 114 例)の血液サンプル収集：

2022 年 5 月 16 日に神戸大学大学院医学研究科倫理審査委員会が開かれ、5 月 23 日付で承認された。また、5 月 24 日付で神戸大学医学部附属病院病院長より本試験の実施許可が下りた。2022 年 7 月 1 日に西神戸医療センターで施設承認がおり、全ての研究分担施設の施設長の実施許可が下りた状態で登録を行っている。2023 年 3 月 30 日に 57 例目が登録され、血液サンプルを収集している。

(2) 非小細胞肺がん患者のうち化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者(約 114 例)の健康に関わる生活情報臨および薬剤情報の収集(電子患者日誌:ePRO、電子お薬手帳を使用予定)：

上記の登録に合わせて、情報の収集を行っている。

(3) 非小細胞肺がん患者で化学療法(chemo)と免疫療法(IO)の併用療法を行う患者のうち、化学療法開始後に間質性肺疾患(ILD)を発症した患者の血液によるメタボローム解析：

健常人 15 名のサンプルは回収できている。ILD の発症が 3 月 30 日までの時点で 5 名みられるため、さらに 10 名発症が見られたところで解析に入る。

D．考察

本事業では、AIを活用して見出した創薬ターゲットを製薬企業へ導出し、製薬企業は導入したシーズを基にして研究開発を行い、医薬品を患者に提供し、保健医療の質の向上へ貢献するとともに投資を回収し更なる投資の拡大へと繋げる。更に、創薬ターゲット探索を目的として開発された技術やツールについても、商用ソフトウェアとして導出できる可能性があり、いわゆる循環型の研究開発投資拡大が期待できる。また、IPFや肺がんで見出す創薬ターゲットは、分子レベルでの発生機序が類似する他疾患への適用可能性を検討することで、適応拡大へと発展する可能性を有している。更に、自然言語処理、辞書、データ統合、画像解析、因果推論アルゴリズムなど本事業において開発が進められている多様なAIの新技術は、創薬領域のみならず、医療全般、更には他の領域の科学技術発展にも寄与することが期待できる。これらの新技術開発に向けて収集される各種臨床情報は世界的に稀有な財産であり、当該分野における我が国のプレゼンス強化に繋がることが期待される。本研究では、肺がん患者の新たな創薬標的や免疫療法に伴う有害事象発生を予測もしくは早期検知する患者層別化分子マーカーの発見が期待され、PRISMで開発された新規な層別化AIとIPFデータベースの価値の実証及び肺がんに対する新しい創薬事業への展開が期待される。

E．結論

引き続き症例登録を行い、繰越年度内に研究を完成させる。

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

別添５

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gupta S., Vundavilli H., Allendes Osorio R. S., Itoh M., Mohsen A., Datta A., Mizuguchi K., Tripathi L.,	Integrative Network Modeling Highlights the Crucial Roles of Rho-GDI Signaling Pathway in the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer,	IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics	26(9):	4785-4793	2022
Mohsen A., Chen Y., Allendes Osorio R. S., Higuchi C., Mizuguchi K	Snaq: A Dynamic Snakemake Pipeline for Microbiome Data Analysis With QIIME2	Frontiers in Bioinformatics	2		2022
Chen Y., Allendes Osorio R. S., Mizuguchi K	TargetMine 2022: A new vision into drug target analysis	Bioinformatics	38(18)	4454-4456	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., Kawashima H., Natsume-Kitatani Y., Oka Y., Shimizu H., Furuta M., Tojima Y., Sawane K., Saika A., Kondo S., Yonejima Y., Takeyama H., Matsutani A., Mizuguchi K., Miyachi M., Kunisawa J	Oral administration of Blautia wexlerae ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota	Nature Communications	13(1)77	44	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., Futami S., Miyake K., Shiroyama T., Inoue Y., Adachi J., Tomonaga T., Ueda K., Kumanogoh A	Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory COVID-19	Inflammation and Regeneration	42(1)	53	2022
Hosoe Y., Miyanoiri Y., Re S., Ochi S., Asahina Y., Kawakami T., Kuroda M., Mizuguchi K., Oda M	Structural dynamics of the N-terminal SH2 domain of PI3K in its free and CD28-bound states	The FEBS Journal	Oct. 25		2022
Otaki M., Hirane N., Natsume-Kitatani Y., Nogami Itoh M., Shindo M., Kurebayashi Y., Nishimura S	Mouse tissue glycome atlas 2022 highlights inter-organ variation in major N-glycan profiles	Scientific Reports	12(1)	17804	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
Kawasaki T., Takeda Y., Edahiro R., Shirai Y., Nogami-Itoh M., Matsuki T., Kida H., Enomoto T., Hara R., Noda Y., Adachi Y., Niitsu T., Amiya S., Yamaguchi Y., Murakami T., Kato Y., Morita T., Yoshimura H., Yamamoto M., Nakatsubo D., Miyake K., Shiroyama T., Hirata H., Adachi J., Okada Y., Kumanogoh A	Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory COVID-19	Inflammation and Regeneration	42(1)	53	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		2022
Watanabe R., Kawata T., Ueda S., Shinbo T., Higashimori M., Natsume-Kitatani Y., Mizuguchi K.	Prediction of the Contribution Ratio of a Target Metabolic Enzyme to Clearance from Chemical Structure Information	Molecular Pharmaceutics	20(1)	419-426	2023
Sohrab, M. G., Duong, K. N., Masami, I., Topić, G., Natsume-Kitatani, Y., Kuroda, M., Nogami-Itoh M., Takamura, H	BiomedCurator: Data Curation for Biomedical Literature	In Proceedings of the 2nd Conference of the Asia-Pacific Chapter of the Association for Computational Linguistics and the 12th International Joint Conference on Natural Language Processing: System Demonstrations		63-71	2022
中村恵宣, 北村英也, 小倉 髙志, 夏目やよい, 水口賢司	官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM) で構築する特発性肺線維症に対する創薬標的探索プラットフォームについて	MEDCHEM NEWS	32巻 3号	119-123	2022
ロドルフォアジェンデスオソリオ, 夏目やよい	機械学習を用いたアジュバント開発の新潮流	月間ファインケミカル	12月号		2022
長尾知生子, 鎌田真由美, 中津井雅彦, 深川明子, 片山俊明, 川島秀一, 水口賢司, 安倍理加	医薬品関連文書の利活用に向けたインタビューフォームの構造化の提案	医薬品情報学	24巻 4号		2023
Nozomi Nagano, Narumi Tokunaga, Masami Ikeda, Hiroko Inoura, Duong A. Khoa, Makoto Miwa, Mohammad G. Sohrab, Topic Goran, Mari Nogami-Itoh, Hiroya Takamura	A novel corpus of molecular to higher-order events that facilitates the understanding of the pathogenic mechanisms of idiopathic pulmonary fibrosiss	Scientific Reports	5986 (2023)		2023
Kim K, Ryu TY, Jung E, Lee J, Han TS, Kim SK, Roh YN, Lee MS, Jung CR, Lim JH, Hamamoto R, Lee HW, Hur K, Son MY, Kim DS, Cho HS	SMYD2 is a key regulator of lung cancer metastasis by controlling SMAD3 expression	Exp Mol Med.			(In press)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirasawa T, Yoshida T, Shiraishi K, Takigami A, Takayanagi D, Imabayashi T, Matsumoto Y, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Horinouchi H, Yotsukura M, Yoshida Y, Nakagawa K, Tsuchida T, Hamamoto R, Yamamoto N, Motoi N, Kohno T, Watanabe S, Ohe Y	Identification of inflamed-phenotype of small cell lung cancer leading to the efficacy of anti-PD-L1 antibody and chemotherapy.	Lung Cancer			(In press)
Hamamoto R, Takasawa K, Shinkai N, Machino H, Kouno N, Asada K, Komatsu M, Kaneko S	Analysis of super-enhancer using machine learning and its application to medical biology	Brief Bioinform		bbad107	Online ahead of print
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
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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
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
Rober R, Jumpei K, Keita I, Mariko O, Kunishige O, Yoshihisa T, Mayumi K, Masayuki O, Kenji K, Kazutaka O, and Masahiro I	Distinct but interchangeable subpopulations of colorectal cancer cells with different growth fates and drug sensitivity	iScience	26(2)	105962	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	45	121-134	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
矢田竣太郎, 田中リベカ, Fei Cheng, 荒牧英治, 黒橋禎夫	汎用的な臨床医学テキストアノテーション仕様およびガイドラインの策定: 重篤肺疾患ドメインに着目して	自然言語処理	29(4)	1165-1197	2022
舌 達也, 梶原 智之, 荒瀬 由紀.	編集操作予測に基づく語彙制約付きデコーディングによるテキスト平易化の難易度制御. 自然言語処理				2022
村上夏輝, 石田真捺, 谷中瞳, 戸次大介	症例テキスト間の論理推論における病名知識補完の試み	言語処理学会 第29回年次大会 発表論文集	2023	1305-1309	2023
石田真捺, 谷中瞳, 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	(投稿中)			
Iwata, M., Kosai, K., Ono, Y., Oki, S., Mimori, K., and Yamanishi, Y.,	Regulome-based characterization of drug activity across the human diseasome	*npj Systems Biology and Applications*	8:44		2022
Namba, S., Iwata, M., and Yamanishi, Y.,	From drug repositioning to target repositioning: prediction of therapeutic targets using genetically perturbed transcriptomic signatures	*Bioinformatics*	38	i68-i76	2022
Daisuke Kami, Toshimasa Ishizaki, Akira Katoh, Hiroyuki Kouji, Satoshi Goto	A novel mRNA decay inhibitor abolishes pathophysiological cellular transition	Cell Death Discovery	8	278	2022
Kozawa, S., et. al.	Latent inter-organ mechanism of idiopathic pulmonary fibrosis unveiled by a generative computational approach	bioRxiv	doi: https://doi.org/10.1101/2023.04.18.537146		2023
Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Morita A, Fukushima T, Watase M, Murakami K, Okada Y, Koike R, Takeda Y, Kumanogoh A. Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K;	Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force	BMC Infect Dis	22(1)	935	2022
Niitsu T, Fukushima K, Komukai S, Takata S, Abe Y, Nii T, Kuge T, Iwakoshi S, Shiroyama T, Miyake K, Tujino K, Tanizaki S, Iwahori K, Hirata H, Miki K, Yanagawa M, Takeuchi N, Takeda Y, Kida H, Kumanogoh A.	Real-world impact of antifibrotics on prognosis in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease.	RMD Open	9(1)	e002667	2023
Søndergaard JN, Tulyeu J, Edahiro R, Shirai Y, Yamaguchi Y, Murakami T, Morita T, Kato Y, Hirata H, Takeda Y, Okuzaki D, Sakaguchi S, Kumanogoh A, Okada Y, Wing JB	A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients.	Proc Natl Acad Sci U S A.	120 (4):	e2217902120	2023
Kawasaki T, Takeda Y, Edahiro R, Shirai Y, Nogami-Itoh M, Matsuki T, Kida H, Enomoto T, Morita T, Yoshimura H, Yamamoto M, Nakatsubo D, Miyake K, Shiroyama T, Hirata	Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory	Inflamm Regen	42(1)	53	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
H, Adachi J, Okada Y, Kumanogoh A	COVID-19.				
Isaka Y, Yoshiya T, Ono C, Uchiyama A, Hirata H, Hamaguchi S, Kutsuna S, Takabatake Y, Saita R, Yamada T, Takahashi A, Yamato M, Nohara Y, Tsuda S, Anzai I, Kimura T, Takeda Y, Tomono K, Matsuura Y	Establishment and clinical application of SARS-CoV-2 catch column.	Clin Exp Nephrol	27(3)	279-287	2023
Yamaguchi Y, Kato Y, Edahiro R, Søndergaard JN, Murakami T, Amiya S, Nameki S, Yoshimine Y, Morita T, Takeshima Y, Sakakibara S, Naito Y, Motooka D, Liu YC, Shirai Y, Okita Y, Fujimoto J, Hirata H, Takeda Y, Wing JB, Okuzaki D, Okada Y, Kumanogoh A.	Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells	JCI Insight	7(22)	e163347	2022
Wang QS, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A	The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force.	Nat Commun	13(1)	4830	2022
Namkoong H, Edahiro R, Takeda Y, Takano T, Nishihara H, Takeda Y, Kumanogoh A, S Okada Y	DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19	.Nature	609	754-760	2022
Shirai Y, Nakanishi Y, Suzuki A, Konaka H, Nishikawa R, Sonehara K, Namba S, Tanaka H, Masuda T, Yaga M, Satoh S, Izumi M, Mizuno Y, Jo T, Maeda Y, Nii T, Oguro-Igashira E; Biobank Japan Project, Morisaki T, Kamatani Y, Nakayamada S, Nishigori C, Tanaka Y, Takeda Y, Yamamoto K, Kumanogoh A, Okada Y.	Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component.	Ann Rheum Dis	81(9)	1301-1312	2022
Futami Y, Takeda Y, Koba T, Narumi R, Nojima Y, Ito M, Nakayama M, Ishida M, Yoshimura H, Naito Y, Fukushima K, Shirai Y, Suga Y, Satoh S, Futami S, Miyake K, Shiroyama T, Inoue Y, 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.	34(6)	327-340	2022

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年
夏目やよい、水口賢司	第１章３節　生命情報科学からの AI 創薬	小長谷 明彦	革新的AI創薬　～医療ビッグデータ、人工知能がもたらす創薬研究の未来像	エヌティーエス	日本	2022
夏目やよい	第３章１節　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	小長谷 明彦	革新的AI創薬　～医療ビッグデータ、人工知能がもたらす創薬研究の未来像～	エヌティーエス	日本	2022
上田修功、夏目やよい	第５章７節　サブセット・バインディングによる患者層別化 AI の開発	小長谷 明彦	革新的AI創薬　～医療ビッグデータ、人工知能がもたらす創薬研究の未来像～	エヌティーエス	日本	2022
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		別冊「医学のあゆみ」ワクチン設計のサイエンス	医歯薬出版	日本	2022

令和５年４月３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　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４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）	■	□	■	医薬基盤・健康・栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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。

令和５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　髙志

次の職員の令和４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　髙志（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）	■	□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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。

第62005010-A-20230329-003号
令和５年４月３日
〔 公 印 省 略 〕

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

次の職員の令和４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）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）	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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： ）	□	☑	□		□

（※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 ☑ 未受講 □

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 ☑ 無 □（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 ☑ 無 □（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 ☑ 無 □（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。

令和５年４月１２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　寳　金　清　博

次の職員の令和４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）	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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：　）	□	☑	□		□

（※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 ☑　未受講 □

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 ☑　無 □(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 ☑　無 □(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 ☑　無 □(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。

2023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　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）4 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・ハマモトリュウジ

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）	■	□	■	国立がん研究センター	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　　　　　）	□	■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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。

令和５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　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　伊佐 正

次の職員の令和４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）	☑	□	☑	医薬基盤・健康・栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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：　）	□	☑	□		□

（※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 ☑　未受講 □

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 ☑　無 □（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 ☑　無 □（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 ☑　無 □（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。

令和５年４月３日

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　五十嵐　淳

次の職員の令和４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）	■	□	■	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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。

令和５年４月７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４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）	■	□	■	国立研究開発法人 医薬基盤･健康･栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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。

令和 5 年 4 月 6 日

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　原 隆浩

次の職員の令和４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）「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	■	□	■	大阪大学研究倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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。

令和５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　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４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）	☑	□	☑	医薬基盤・健康・栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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：　）	□	□	□		□

（※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 ☑　未受講 □

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 ☑　無 □(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 ☑　無 □(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 ☑　無 □(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。

令和５年４月１０日

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４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）	■	□	■	医薬基盤・健康・栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　　）	□	■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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。

２２理研外資第２４３７号
令和５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　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４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）革新知能統合研究センター　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）	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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：　）	□	☑	□		□

（※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 ☑　未受講 □

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 ☑　無 □(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 ☑　無 □(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 ☑　無 □(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。

令和５年４月１９日

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４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・客員研究員

（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）	☑	□	☑	大分大学医学部倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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：　）	□	☑	□		□

（※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 ☑　未受講 □

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 ☑　無 □（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 ☑　無 □（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 ☑　無 □（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。

令和５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 Karydo TherapeutiX 株式会社

所属研究機関長 職 名 代表取締役・ラボラトリー長

氏 名 佐藤 匠徳

次の職員の令和４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）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）	☑	□	☑	医薬基盤・健康・栄養研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
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	□	☑	□		□
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： ）	□	☑	□		□

（※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 ☑ 未受講 □

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 ☑ 無 □（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 ☑ 無 □（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 ☑ 無 □（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。

令和 5 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　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　・教授

（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）	■	□	■	大阪大学医学部附属病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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。

令和　５年　４月　１９日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立大学法人神戸大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　藤澤　正人

次の職員の令和４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）大学院医学研究科・講師

（氏名・フリガナ）永野　達也・ナガノ　タツヤ

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）	■	□	■	医学倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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。