

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 : 非小細胞肺癌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) 非小細胞肺癌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の血液サンプル収集:
 令和 5 年 8 月 21 日に 76 例で登録を完了し、血液サンプルを収集した。
- (2) 非小細胞肺癌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の健康に関わる生活情報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 8 月 21 日に 76 例で登録を完了し、臨床症状、薬剤情報を収集した。
- (3) 非小細胞肺癌患者で化学療法(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 10 名と、ILD の発症 10 名の解析を行った。

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、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 位である肺癌を選択し、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/肺癌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、非小細胞肺癌患者のうち化学療法と免疫療法の併用療法を行う患者(76 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った。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 非小細胞肺癌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の血液 サンプル収集
- ② 非小細胞肺癌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 非小細胞肺癌患者で化学療法(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 101 例を目標に患者の血液、診療情報を収集した。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したとともに、電子お薬手帳を利用して調剤情報を収集した。観察期間は chemo-IO の治療開始後 21 週間とした。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した。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した。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た。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た。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ェアハウス 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した。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した。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した。

（倫理面への配慮）

課題名「新薬創出を加速する人工知能の開発」について、当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) 非小細胞肺癌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(76 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あり、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 8 月 21 日に 76 例目が登録完了し、血液サンプルを収集した。

- (2) 非小細胞肺癌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(76 例)の健康に関わる生活情報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、情報の収集を行った。

- (3) 非小細胞肺癌患者で化学療法(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：
健康人 10 名と ILD 発症 10 名で解析を行った。

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

予定されていた患者からの試料・情報収集、解析を行った。

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