京大病院Cancer Biobank & Informatics プロジェクトで挑む予測医療

京都大学　医学研究科
理化学研究所　計算科学研究機構
先端医療振興財団　先端医療センター研究所
奥野恭史

医療と研究

医療

今、目の前にいる患者さんのために最適な医療を提供する

今ある技術を駆使することで最大の治療効果を目指す。
（使える技術は原則的に承認済みのもの（標準治療）である）

目の前の患者さんに最適解も示すことができない科学技術が未来を語れるはずがない。

研究

未来の患者さんにより良い医療を提供する

今の技術では治療できない疾患の新たな治療技術を開発する
（未承認でも一定の審査をクリアし臨床研究としてトライできる）

将来、将来と言っておきながら、いつ、その将来を現実化させるのか？

本日のトピック

医療

今、目の前にいる患者さんのために最適な医療を提供する

今ある技術を駆使することで最大の治療効果を目指す。
（使える技術は原則的に承認済みのもの（標準治療）である）

研究

未来の患者さんにより良い医療を提供する

今の技術では治療できない疾患の新たな治療技術を開発する
（未承認でも一定の審査をクリアし臨床研究としてトライできる）

京大病院の実臨床データを用いた
医療シミュレーション（予測医療）

スパコン「京」を用いた
分子シミュレーションによる個別化薬剤治療

京大病院がんセンターBICプロジェクトが目指す個別化医療

京都大学医学部付属病院がんセンター
Biobank & Informatics for Cancer（BIC）Project

臨床現場で日々発生する多種多様な臨床データと網羅的バイオ情報を集積し、時系列医療ビッグデータに基づく新たな個別化医療と創薬を実現する

- **最適な治療選択　→治療成績向上**
- **副作用軽減　→患者負担軽減**
- **無駄な治療の回避　→医療費削減**

京都大学病院がんセンター

（関連医療機関）

高品質な医療の実践と生体試料の提供

経時的な診療情報の収集

・癌種・臨床病期・治療内容・臨床経過・検査データなど

カルテ情報のデータベース

Patient reported outcome(PRO)

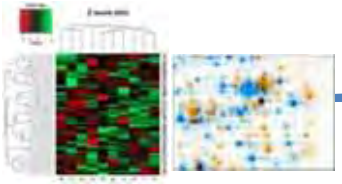
経時的な生体試料の収集

DNA，血漿など

・治療前　・治療中

・増悪時

・有害事象発生時など



網羅的ゲノム解析

オミックス解析など

の大量のバイオ情報

ビッグデータ構築

データ管理と統合

予測医療を実現するアルゴリズム開発

バイオITと医療シミュレーションによる最適治療方針の提案

臨床現場への個別化医療のフィードバック

新規バイオマーカー

新規創薬ターゲットの探索

大学・製薬会社など

製薬現場への新たなシーズ提供による画期的新薬開発

（京大病院武藤学教授資料より）

BICプロジェクトにおける統合医療データベース整備

基本診療情報	がん診療情報	有害事象情報	がん登録情報

電子カルテ（KING）

- ラボデータ
- バイタル情報
- レセプト情報
- 他科診療情報

CyberOncology

- 治療内容
- 有害事象
- 有効性
- 転帰

タブレット入力

- インタビュー
- PRO-CTCAE
- QOLs

がん登録データベース

- ICD-O3
- 進行度
- 他科イベント

ゲノム情報等 ⟷ **OPEN DB**

クリニカルシーケンス

医療ビッグデータの構築

↓

データ解析・臨床利用

（京大病院武藤学教授資料より）

時系列臨床情報の集積

治療には多くの要因が複雑に関連し、経時的に変化する

患者要因

- 個人差（性別、年齢、嗜好代謝、生活習慣）
- 併存合併症
- 併存治療薬
- 既往歴
- 有害事象（種類・程度）

がんの生物学的要因

- 発生部位
- 組織型
- 進展形式
- 進行度
- 遺伝子変異
- エピゲノム
- 治療反応性

治療法に関する要因

- モダリティー
- 使用薬剤
- 薬剤特性/標的
- 投与量/レジメン
- 薬剤代謝
- 放射線線量
- 耐術能

データ集積・分析・統合

経時的変化（経時的診療情報）

（京大病院武藤学教授資料より）

臨床システム腫瘍学：データ主導型個別化医療の開拓

医療ビッグデータ

京大病院
キャンサーバイオ
バンク

- ✓ パーソナルゲノム情報
- ✓ 各種オミクス情報
- ✓ 臨床データ
- ✓ レセプトデータ
- ✓ FDA・AERS
- ✓ PMDA・JDAER
- ✓ etc.

スパコンを視野にいれた大規模並列実装

- ✓ 時系列データ解析
- ✓ 機械学習アルゴリズム
- ✓ 医療ビッグデータ処理

予測医療システムの開発

- ✓ 病態変化予測
- ✓ 治療効果予測
- ✓ 副作用予測
- ✓ 薬剤耐性予測
- ✓ 予後予測
- ✓ 治療プロセスの最適化
- ✓ バイオマーカー探索
- ✓ 創薬ターゲット探索

本日のトピック

医療

今、目の前にいる患者さんのために最適な医療を提供する

今ある技術を駆使することで最大の治療効果を目指す。
（使える技術は原則的に承認済みのもの（標準治療）である）

研究

未来の患者さんにより良い医療を提供する

今の技術では治療できない疾患の新たな治療技術を開発する
（未承認でも一定の審査をクリアし臨床研究としてトライできる）

京大病院の実臨床データを用いた
医療シミュレーション（予測医療）

スパコン「京」を用いた
分子シミュレーションによる個別化薬剤治療

京大病院がんセンターBICプロジェクトが目指す個別化医療

医療ビッグデータの重要性・可能性

- 臨床試験では、集団としての治療成績は明らかになるが、個々の症例がどうであったかは、多くの場合重要視されていない。
- 標準治療策定に用いられたサンプル集団が、真の母集団である保証はない。
- 標準治療が実臨床（リアルワールド）で実践されてからのデータ集積は困難に近い。
- 実臨床では、個々の症例の治療経験が積み重ねられている。
- したがって、リアルワールドでのデータ蓄積と解析が、新しい医療開発の鍵を握る可能性がある。

患者さんから学ぶ

↓

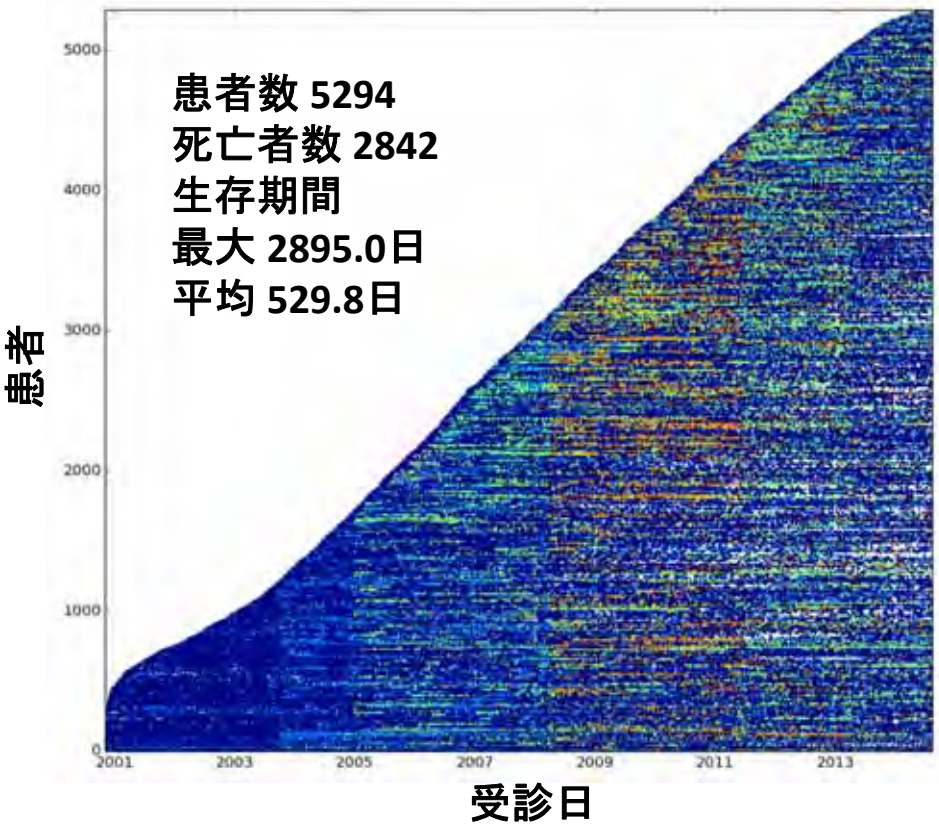
患者さんに還元する

時系列臨床データの必要性

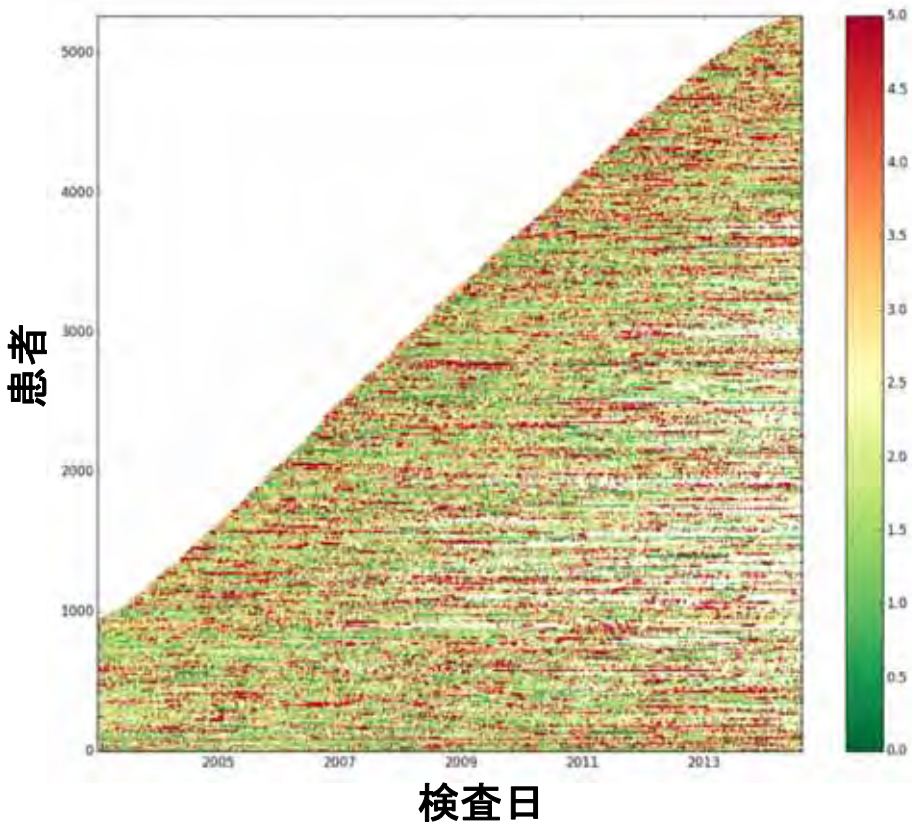
通常のビッグデータ解析 → 相関関係の抽出

時系列データ解析 → 因果推論

京大病院がん患者の受診歴・来院歴



京大病院がん患者の検査値NLRの推移

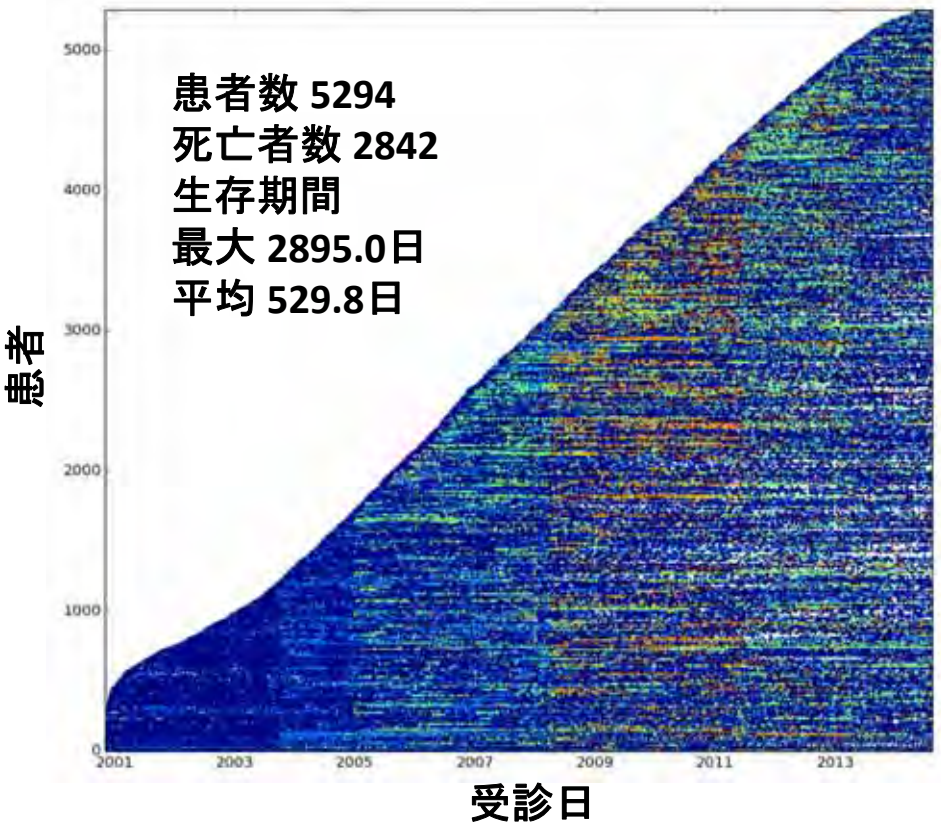


時系列臨床データの必要性

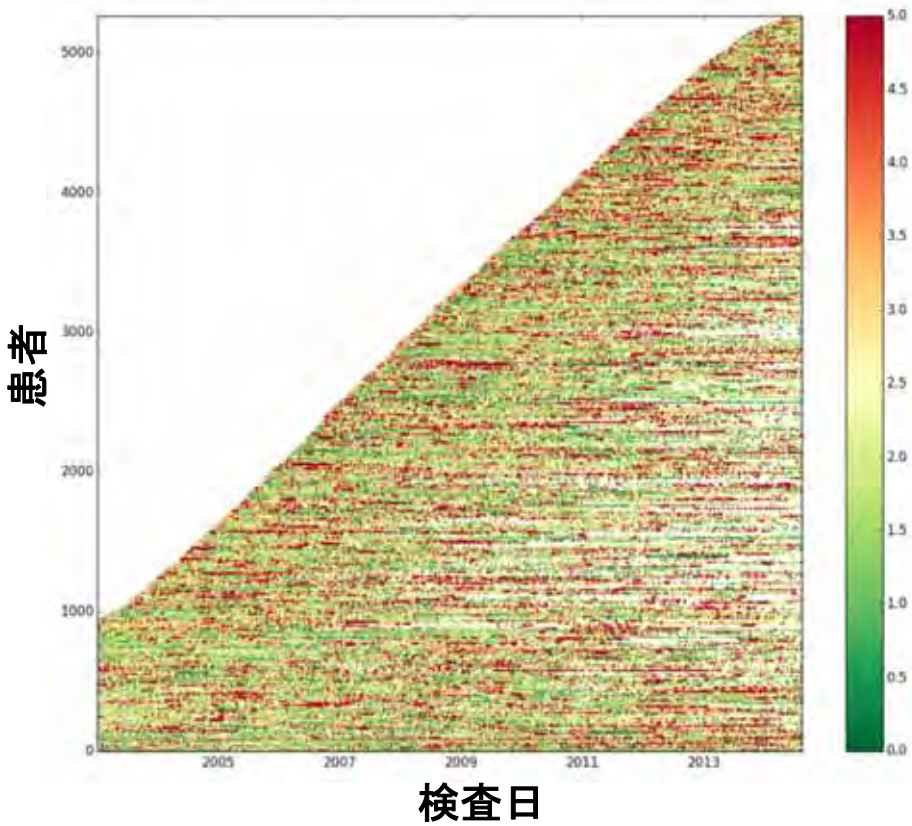
がん治療のリスク

- 抗がん剤治療などアクティブな治療が比較的多く、副作用などの治療経過をモニタリングしなければならない
- 転移、薬剤耐性などの再発の危険性があるため予後の追跡が必要

京大病院がん患者の受診歴・来院歴



京大病院がん患者の検査値NLRの推移

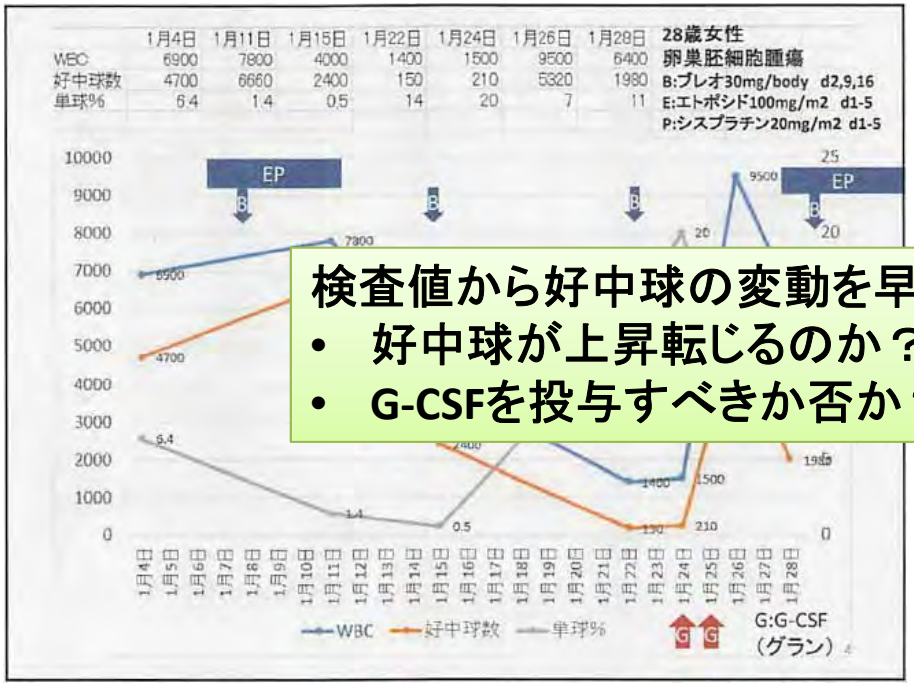


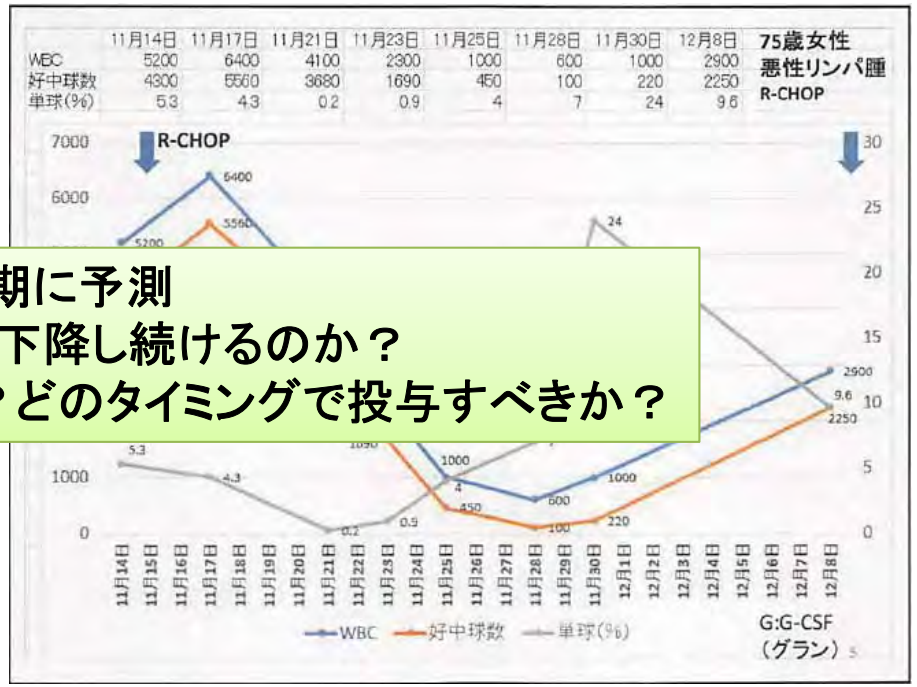
がん化学療法の現状

抗がん剤の副作用 → 骨髄抑制 → 発熱性好中球減少症 → 死亡

骨髄抑制 → 慎重な経過観察
- 単球数 ⇒ 好中球数
- 網状赤血球数 ⇒ 赤血球
- 血小板数

→ 造血因子製剤 G-CSF



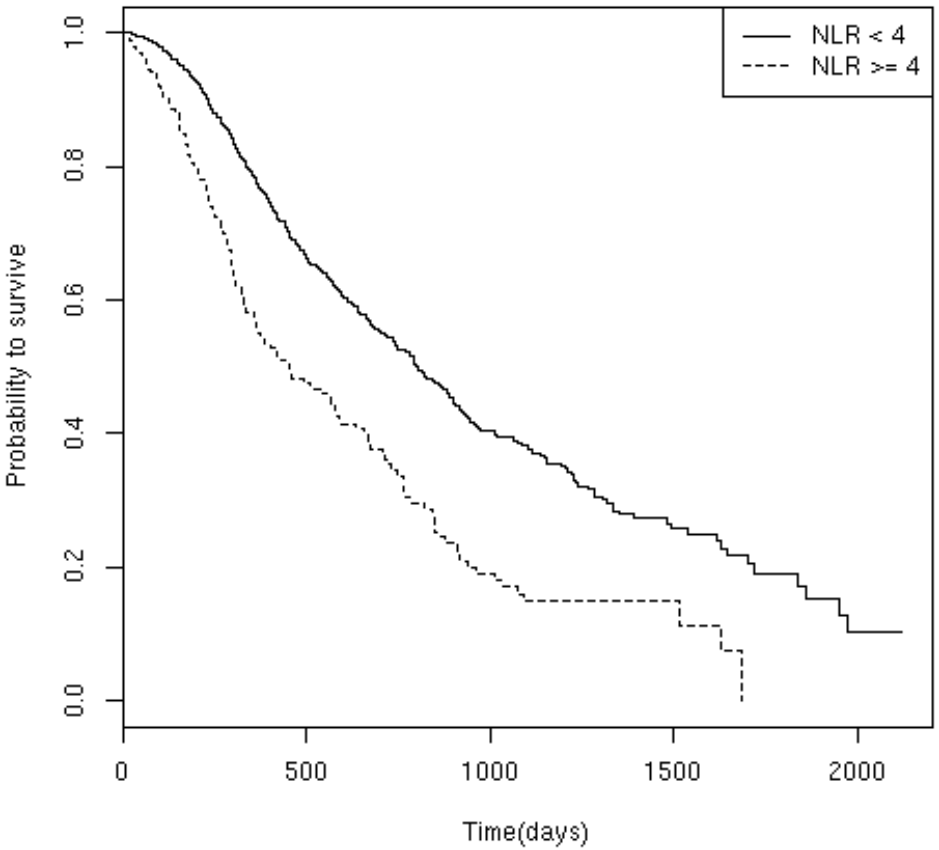


検査値から好中球の変動を早期に予測
- 好中球が上昇転じるのか？下降し続けるのか？
- G-CSFを投与すべきか否か？どのタイミングで投与すべきか？

（京大病院野崎Drの資料より）

京大病院の化学療法を受診したがん患者の検査値データを用いた予後予測

生存時間解析（Cox回帰分析）：
予後予測因子（NLR）による京大病院がん患者の生存時間解析を実施
NLR（好中球とリンパ球の比率）＝4をカットオフ値として2群の生存時間曲線を比較



京大病院がん患者の統計では
NLR＝5の患者は
500日生存できる確率は約45%
1000日生存できる確率は約15%

統計ではそうかもしれないが、
患者は私がどうなのかが知りたい。

従来型の医療統計の限界：
目の前にいる患者にどうすべきか
の答えが出せない。

本日のトピック

医療

今、目の前にいる患者さんのために最適な医療を提供する

今ある技術を駆使することで最大の治療効果を目指す。
（使える技術は原則的に承認済みのもの（標準治療）である）

研究

未来の患者さんにより良い医療を提供する

今の技術では治療できない疾患の新たな治療技術を開発する
（未承認でも一定の審査をクリアし臨床研究としてトライできる）

京大病院の実臨床データを用いた
医療シミュレーション（予測医療）

スパコン「京」を用いた
分子シミュレーションによる個別化薬剤治療

京大病院がんセンターBICプロジェクトが目指す個別化医療

個別化薬剤治療のための分子シミュレーション
（理研AICS　医薬応用シミュレーション研究プロジェクト）

パーソナルゲノム情報

薬理ゲノミクス

京大病院がんセンター
院内でのフロー構築中

個別化薬剤治療

個人個人の遺伝子タイプから薬剤反応性や副作用危険性を判定する。

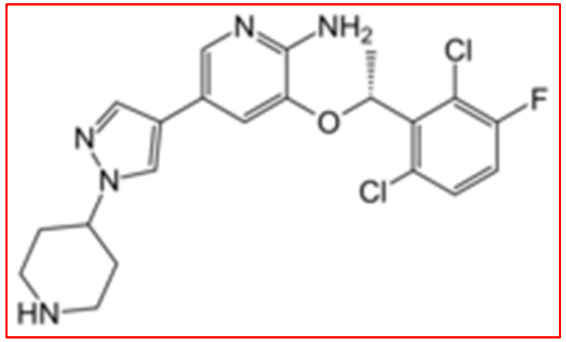
既報のガイドライン・研究実績に基づいて、遺伝子タイプによる最適な薬剤を選択。

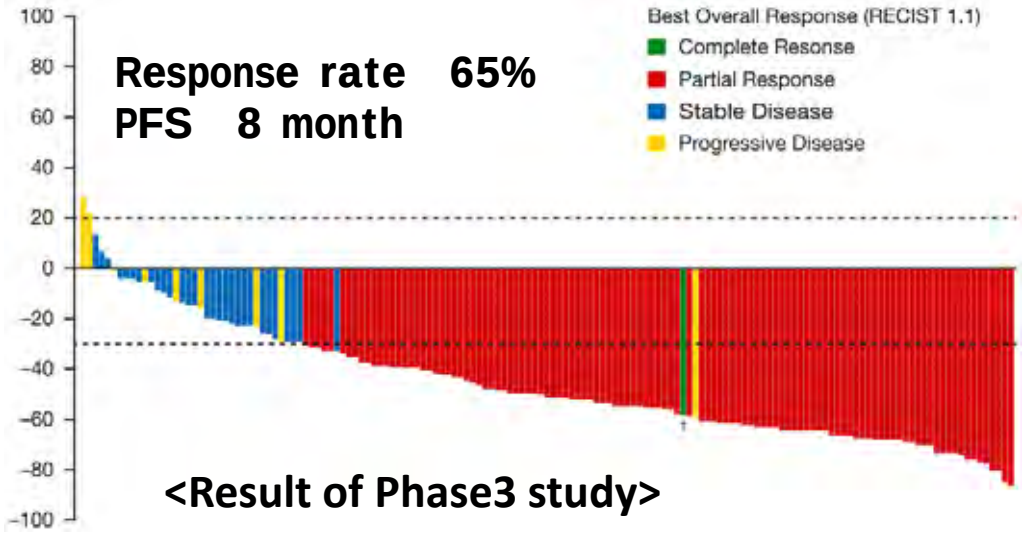
- 薬剤との関係性が報告されていない遺伝子タイプの患者への対応？
- がん患者の場合、がん細胞の変異により抗がん剤の薬剤耐性が生じる
- 遺伝子タイプと薬剤反応性の分子メカニズムは十分理解されていない

薬物と標的タンパクの分子シミュレーションによる薬剤耐性の理解

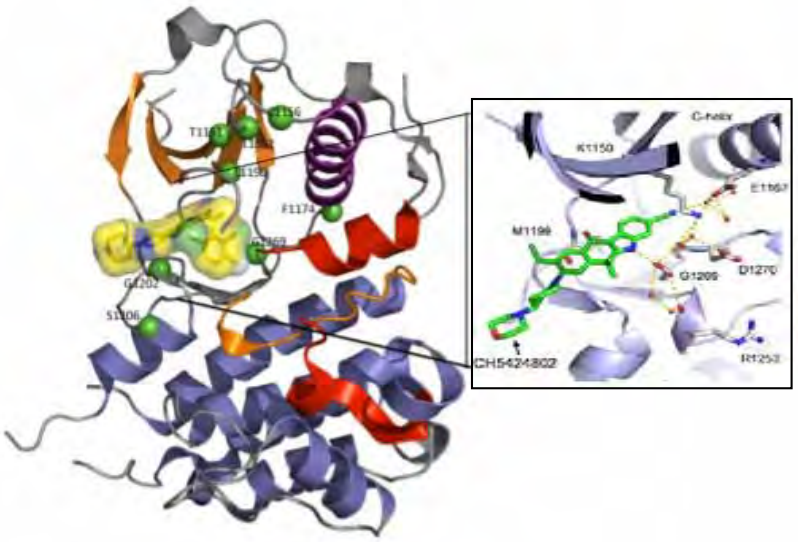
非小細胞肺がん治療薬の薬剤耐性
（がん研究会 がん化学療法センター　片山量平先生との共同研究）

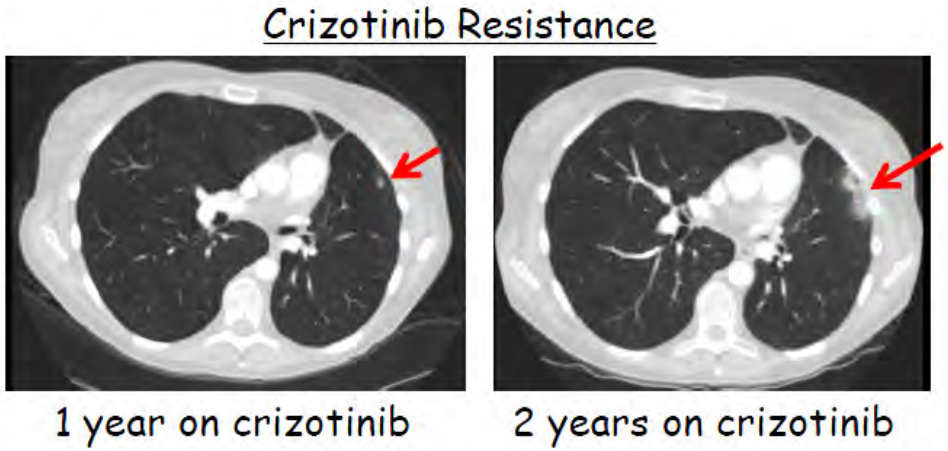
Crizotinib





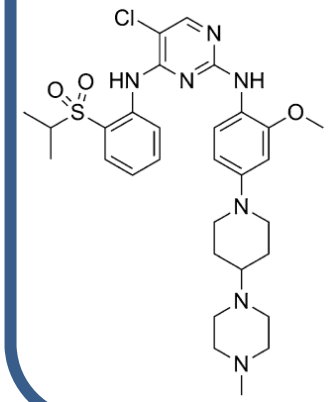
ALK-チロシンキナーゼ阻害剤
各国で承認（米国2011年8月、日本2012年3月）



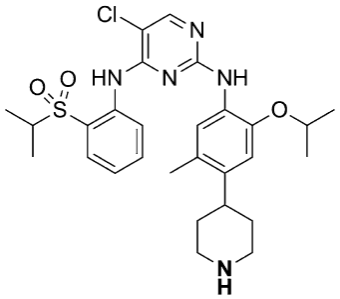


2nd generation ALK阻害剤

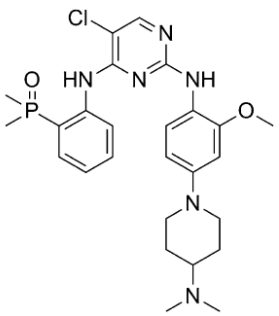
TAE684



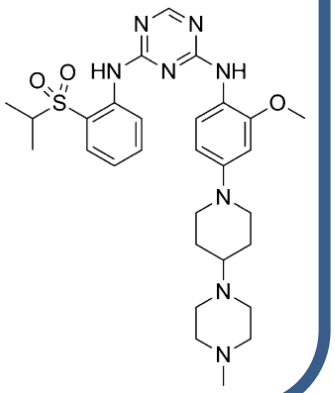
Ceritinib (LDK378)



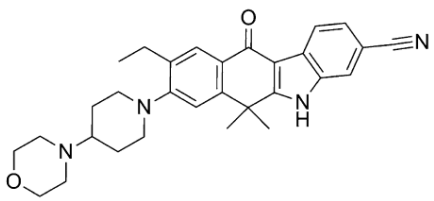
AP26113



ASP3026

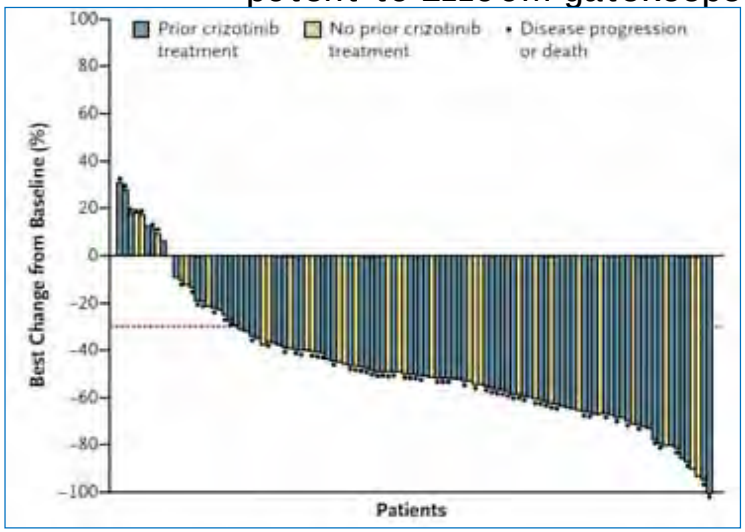


Alectinib (CH5424802, AF802)



Ceritinib (LDK378)

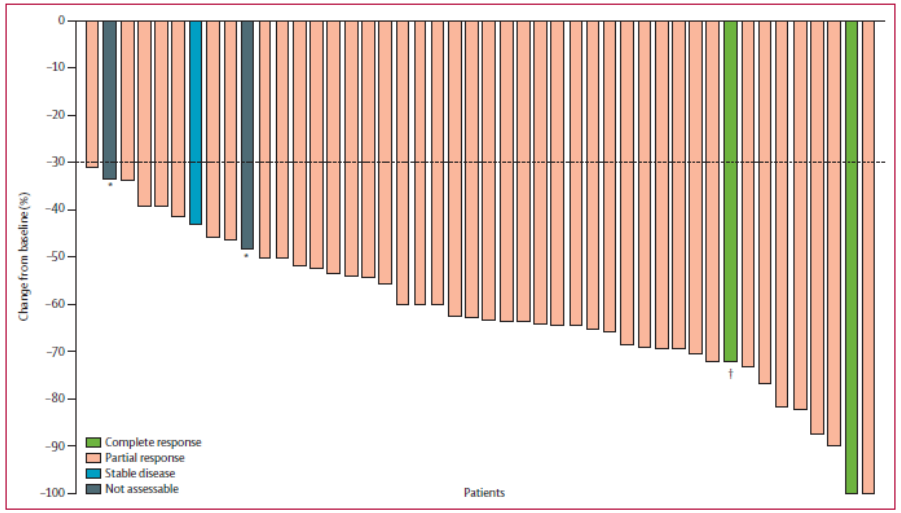
- lower IC-50 than Criz
- potent to L1196M gatekeeper



Shaw, AT et al, NEJM; 2014

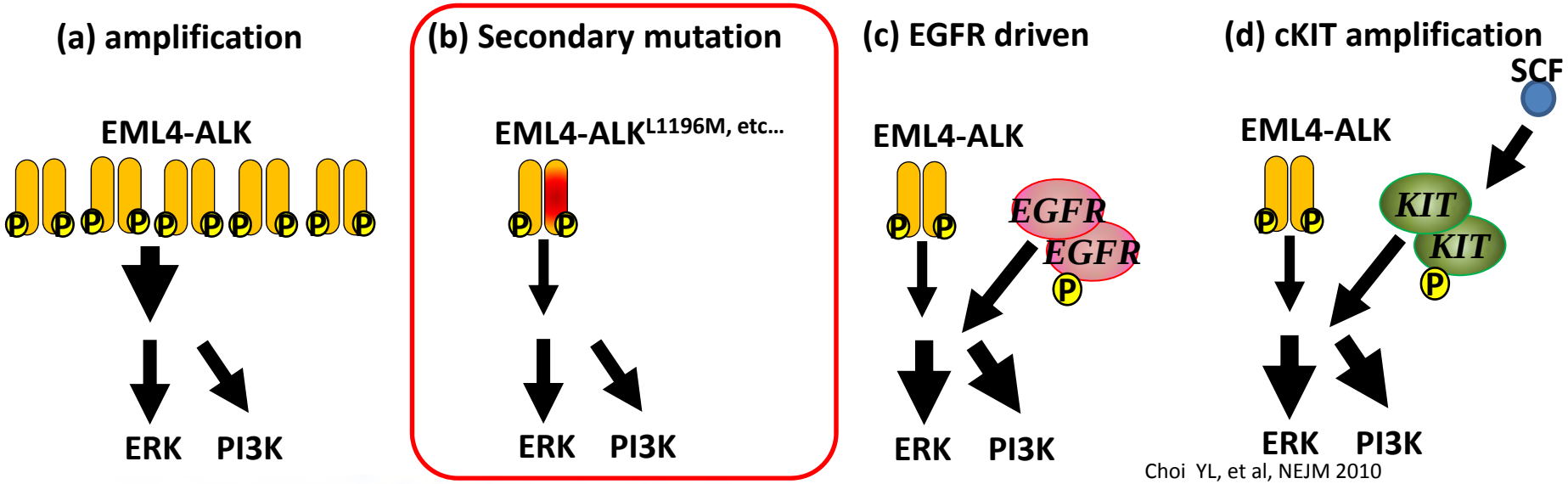
Alectinib (CH5424802)

- lower IC-50 than Criz
- potent to L1196M gatekeeper

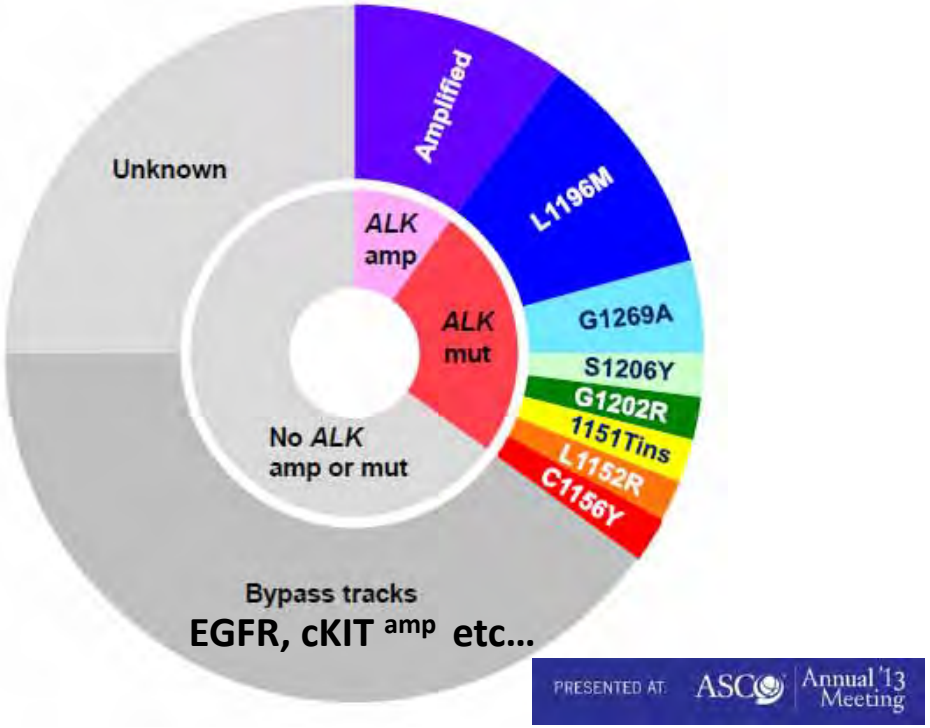


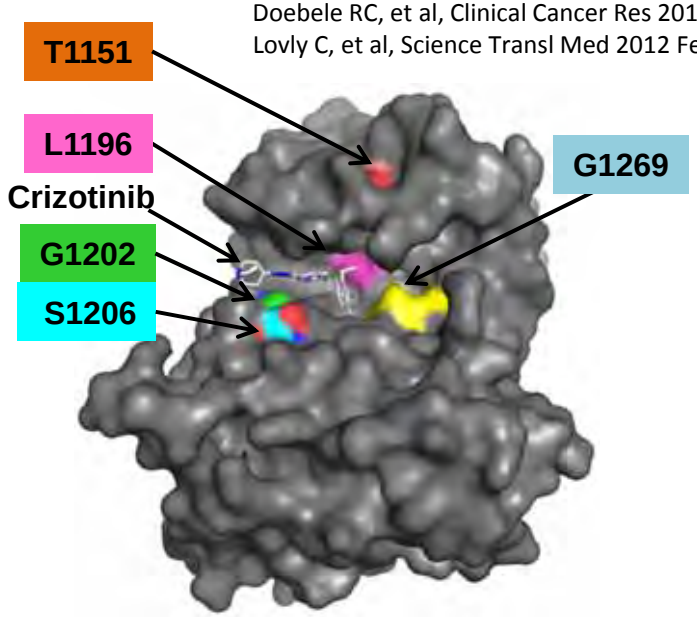
Seto et al, Lancet Oncology; 2013

Crizotinibの薬剤耐性メカニズム

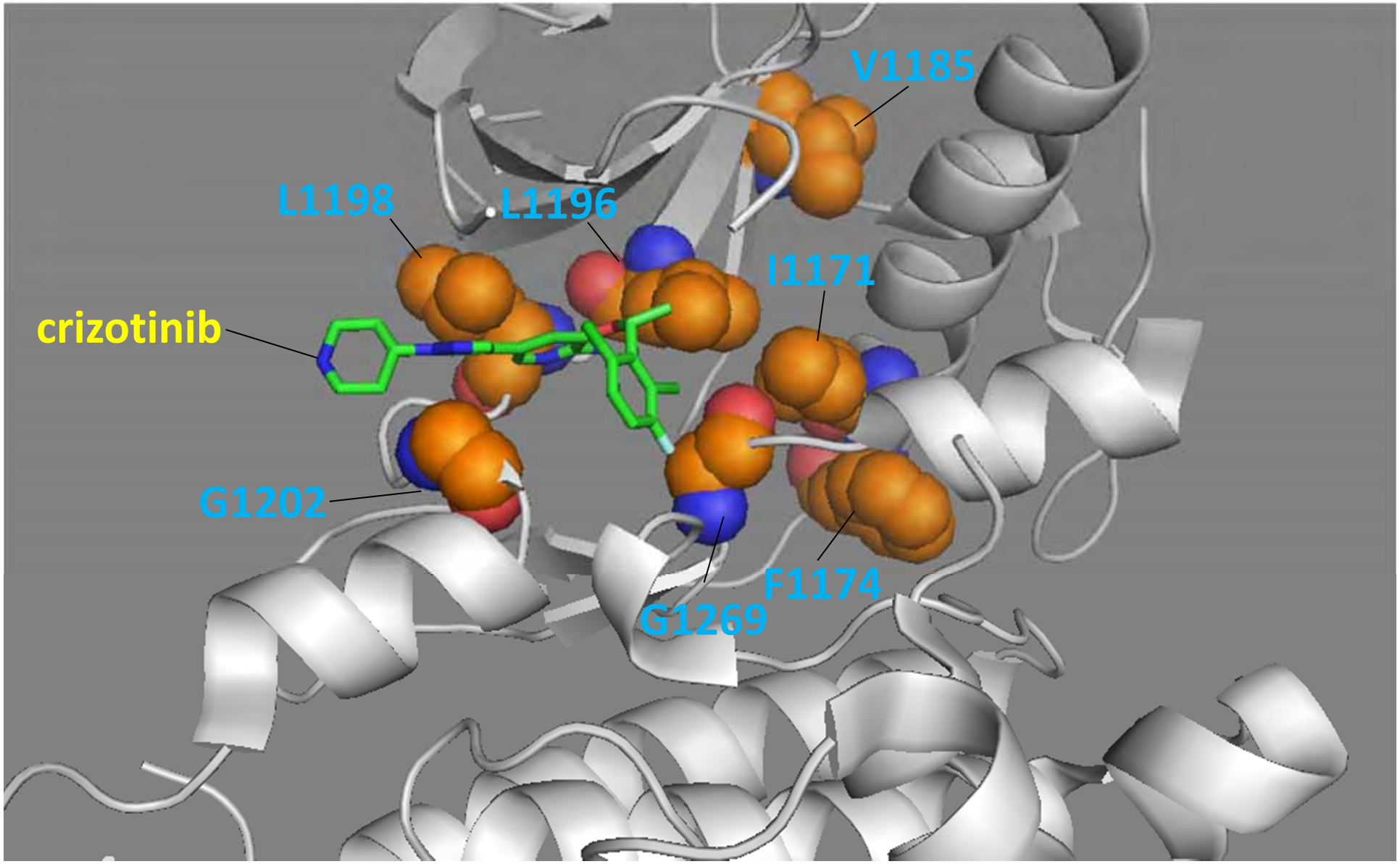


Choi YL, et al, NEJM 2010
Katayama R, et al, PNAS 2011
Katayama R, et al, Science Transl Med 2012
Sasaki T, et al, Cancer Res 2010, 2011
Doebele RC, et al, Clinical Cancer Res 2012
Lovly C, et al, Science Transl Med 2012 Feb 8





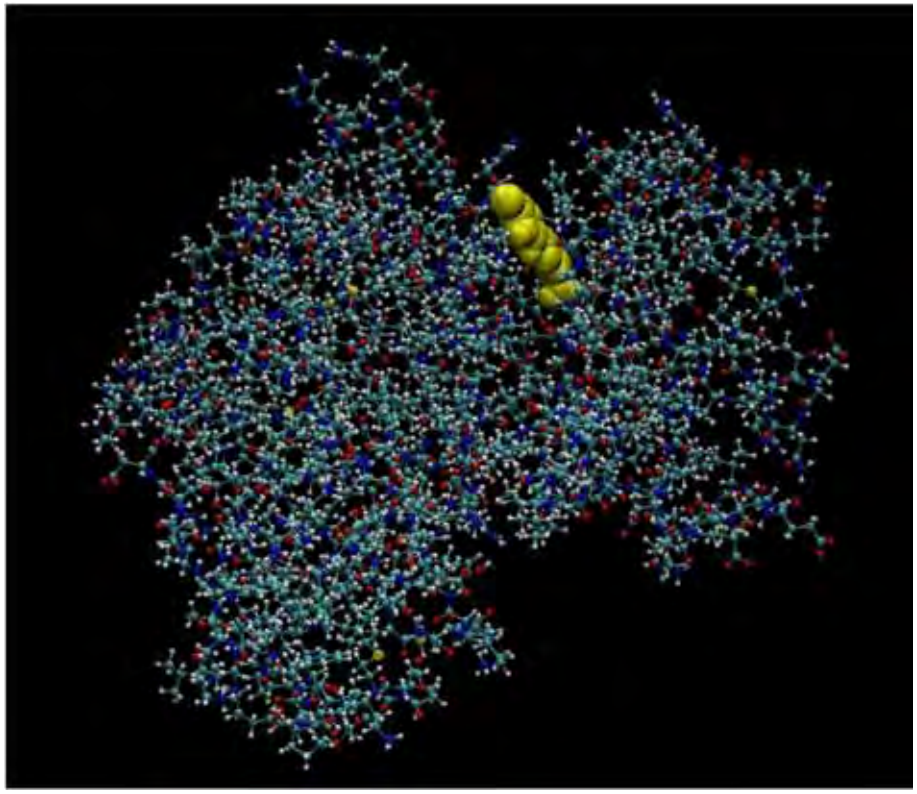
Crizotinib、Alectinib、Ceritinibと変異型ALKとの分子シミュレーションによる結合安定性の予測と評価

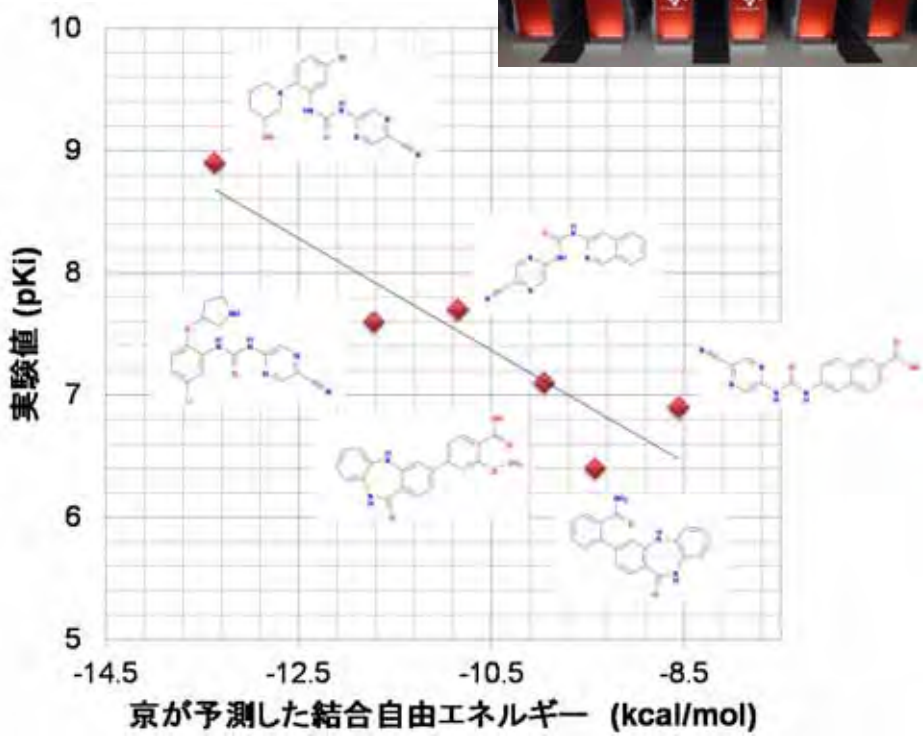


スパコン「京」による化合物とタンパク質の結合親和性予測(MPCAFEE法)

アンサンブルMDシミュレーションによって、
正確かつ頑強にタンパク質と化合物の結合の強さ(結合自由エネルギー)を求める。

「京」による結合シミュレーション(MP-CAFEE)

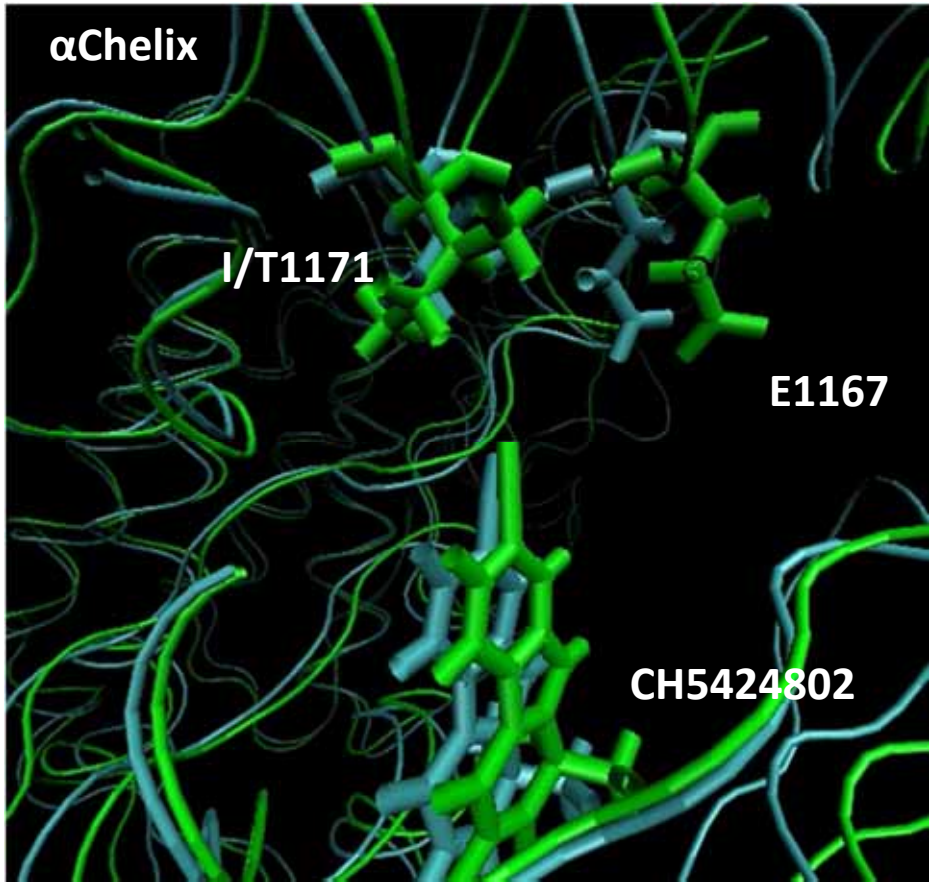




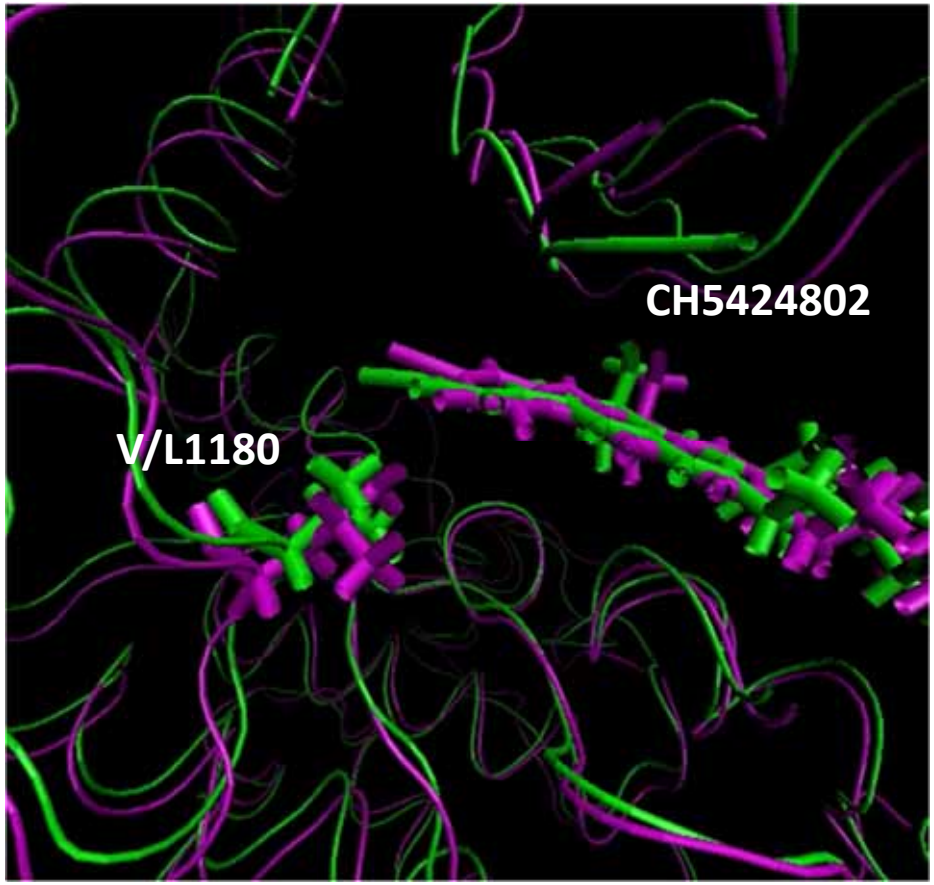
150個の化合物についてタンパクとの結合の強さを計算するのに、
通常の汎用機では20年かかるところが、「京」をフルに利用したら1週間程度で計算が可能

変異型ALKによるAlectinibとの結合親和性低下のメカニズム

Wild type vs I1171T mutant



Wild type vs V1180L mutant

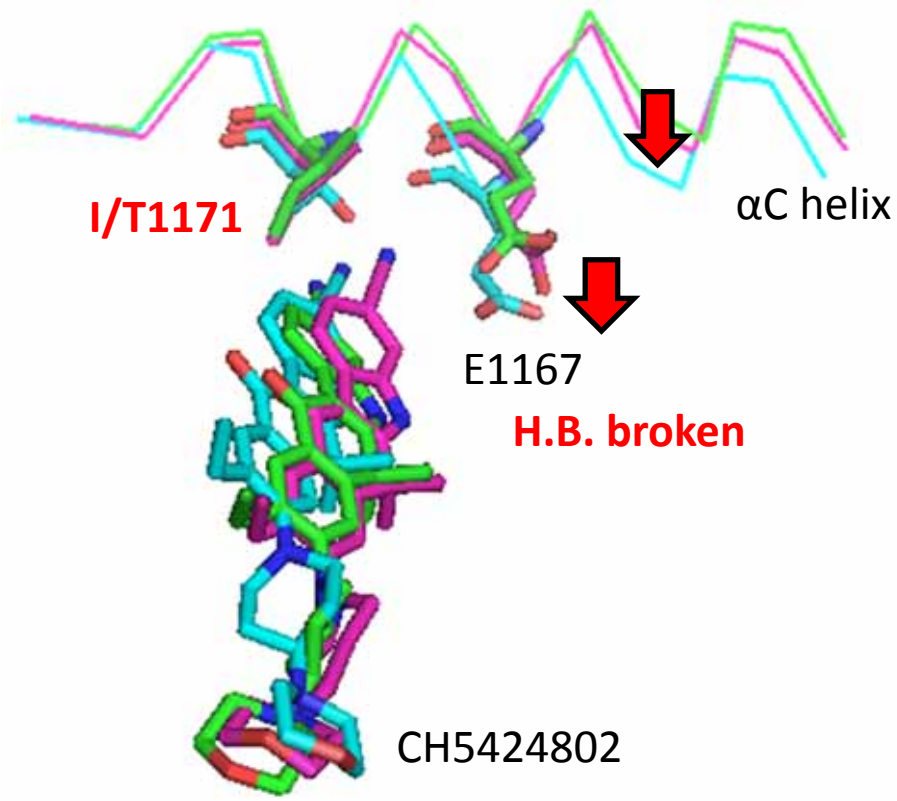


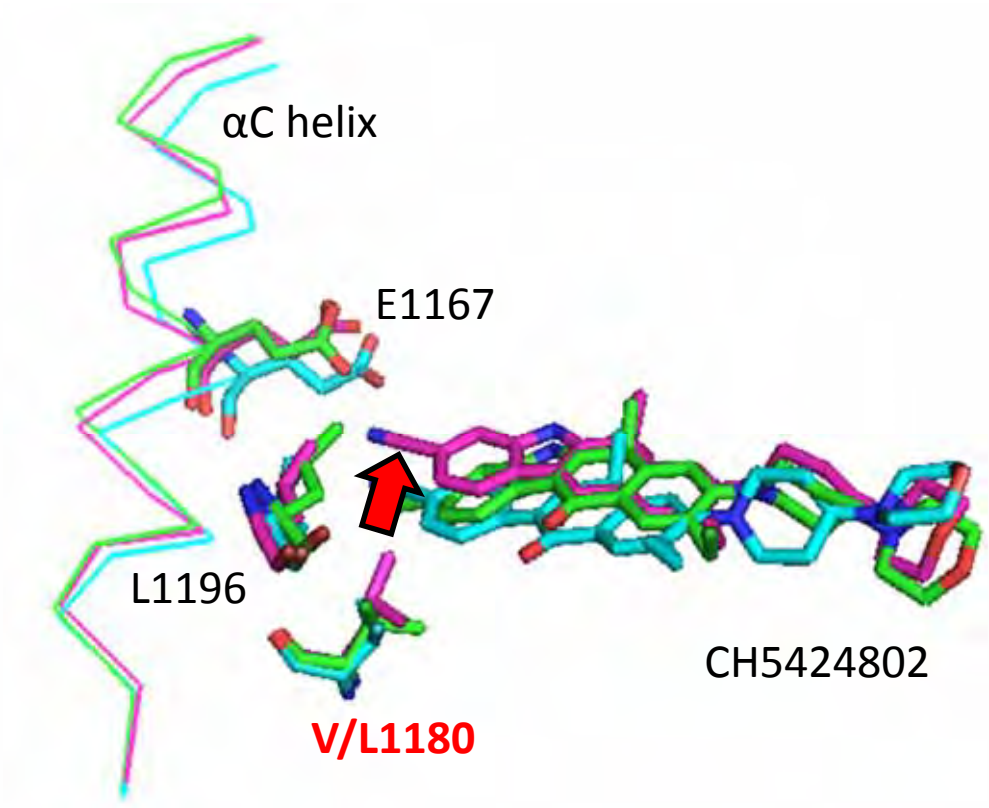
変異型ALKによるAlectinibとの結合親和性低下のメカニズム

MP-CAFEEによる相互作用エネルギー

	ΔG	coulomb	vdw
wild-CH5424802 (green)	-77.74	-60.41	-17.33
I1171T-CH5424802 (cyan)	-75.06	-58.04	-17.02
V1180L-CH5424802(magenta)	-74.55	-60.01	-14.54

(kcal/mol)





ポスト「京」で目指す個別化医療シミュレーション

パーソナルゲノム情報

薬理ゲノミクス

京大病院がんセンター
院内でのフロー構築中

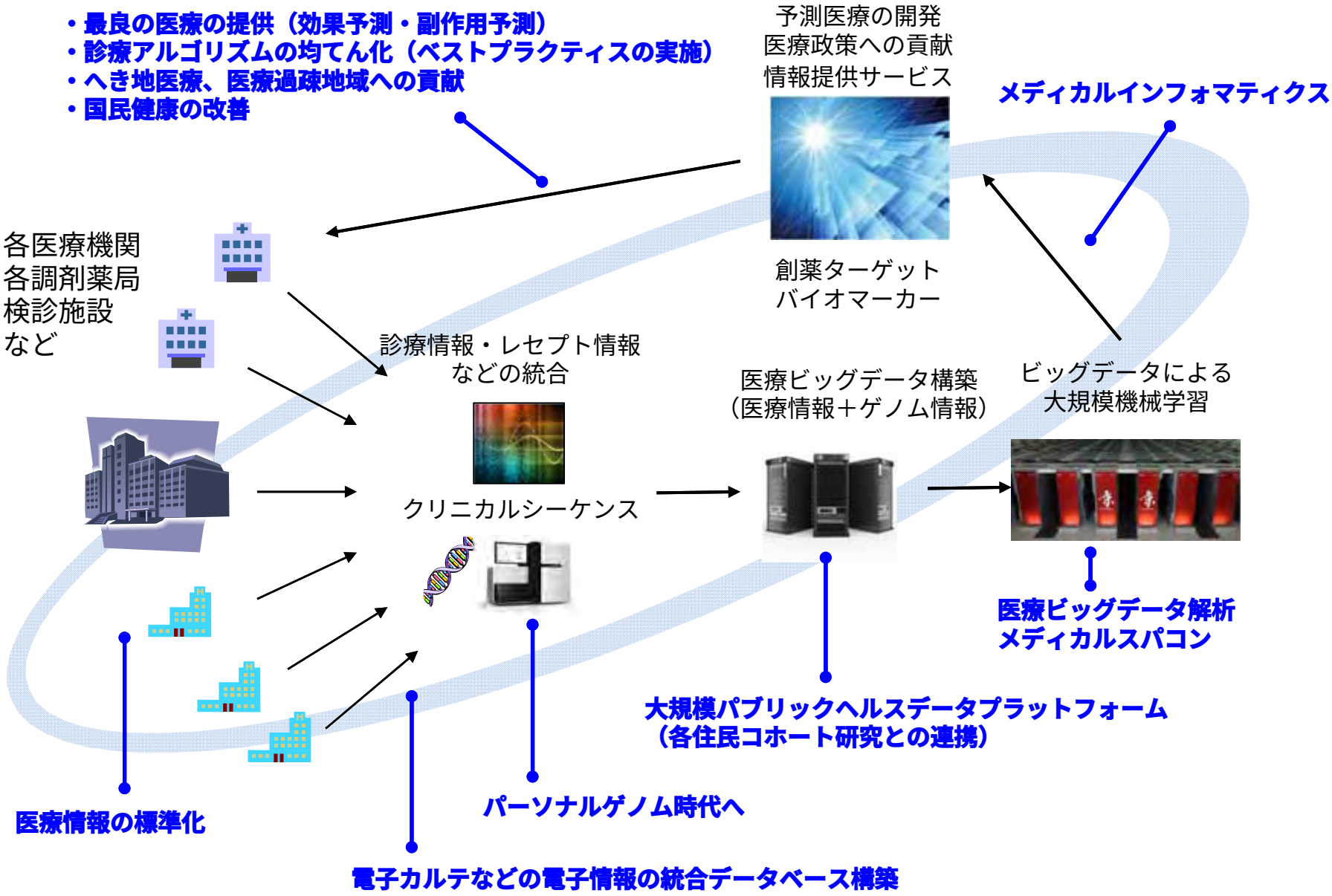
ポスト「京」による超高速化

多種多様なヴァーチャル変異タンパク質の高速評価

個別化薬剤治療

- 全ての変異タンパクと薬剤の結合シミュレーションによる患者の薬剤応答性や副作用危険性の予測
- 薬剤耐性や副作用発現の分子メカニズムの解明
- 薬剤耐性を回避する新薬の合理的分子デザイン

京大BIC projectが目指す未来医療



（京大病院武藤学教授資料より）

Acknowledgements

- KBDDコンソーシアムメンバー
- 理研・計算科学研究機構（AICS)
- 高度情報科学技術研究機構（RIST)
- 先端医療振興財団
- 大阪大学サイバーメディアセンター
- バイオグリッドセンター関西
- 最先端次世代研究開発支援プログラム
- NEDO若手研究グラント
- CREST 「ビッグデータ応用領域」
- JST COIプログラム
- 三井情報株式会社
- 中外製薬株式会社

Special thanks

京大病院（京大医） 武藤学教授
京大医 JBブラウン先生
理研AICS 種石慶先生
理研AICS 多門啓子先生
理研AICS 荒木望嗣先生
京大医 浜中雅俊先生

京大病院 松本繁巳先生
京大病院 金井雅史先生
京大病院 山口大介先生
京大病院 西川佳孝先生
京大病院 采野優先生

京大病院 黒田知宏教授
京大病院 岡本和也教授

先端医療振興財団 井村裕夫理事
先端医療振興財団 鍋島陽一センター長

理研AICS 米澤明憲副機構長
理研AICS 泰地真弘人先生
理研AICS 江口至洋先生
神戸市 企画調整局 前澤綾子元部長