

平成29年1月26日

新たな医療の在り方を踏まえた医師・看護師等の働き方ビジョン検討会

第9回 新たな医療の在り方を踏まえた
医師・看護師等の働き方ビジョン検討会

資料6

平成29年1月26日

AIを用いた臨床シーケンス: その現状と課題

横山和明

東大医科研附属病院 血液腫瘍内科



DNA

(ゲノム)

A, G, C, T

ヒト=30億塩基対(3GB)

～遺伝子領域

約22,000遺伝子

転写

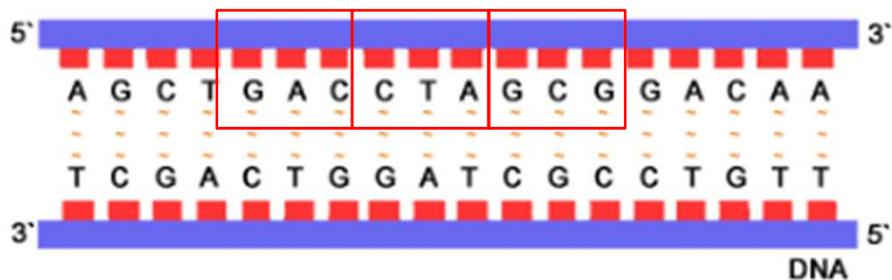
mRNA

A, G, C, U

翻訳

タンパク質

(生物の主要な構成物質)

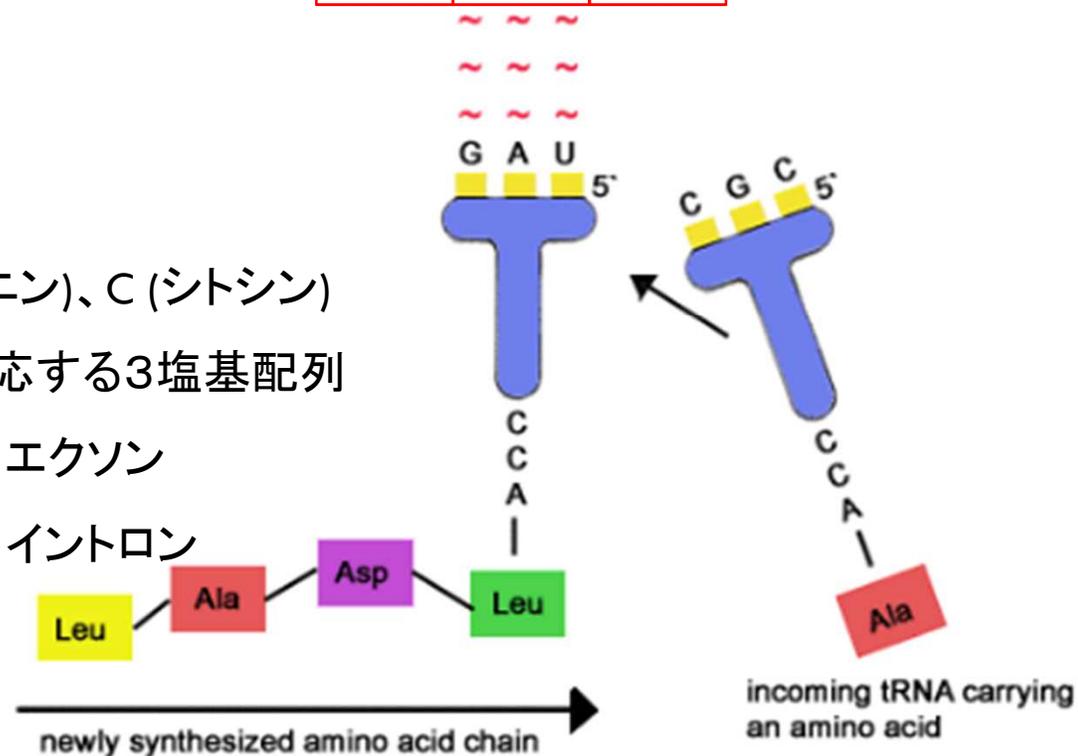


転写



遺伝暗号

- DNA を構成している塩基: A (アデニン)、T (チミン)、G (グアニン)、C (シトシン)
- 遺伝暗号: タンパク質を構成する 20 種類の各アミノ酸に対応する3塩基配列
- 遺伝子の中で特に遺伝情報をコードするのに必要な領域 = エクソン
- 遺伝子の中で特に遺伝情報をコードするのに不要な領域 = イントロン



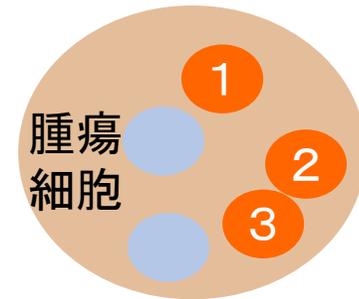
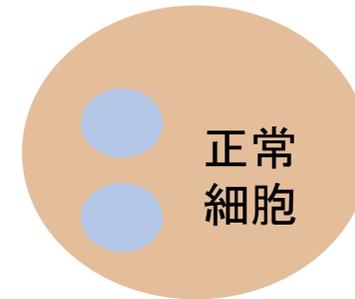
DNAの傷(=変異)がタンパク質を変える。

変異の蓄積が癌化を引き起こす。

	DNA	mRNA
野生型 (正常)	--ATA--	--UAU-- チロシン(アミノ酸)
変異型	--AGA--	--UCU-- セリン

正常変異
=遺伝子多型
(頬粘膜DNA)

癌原性変異
=ドライバー変異
(腫瘍サンプル)

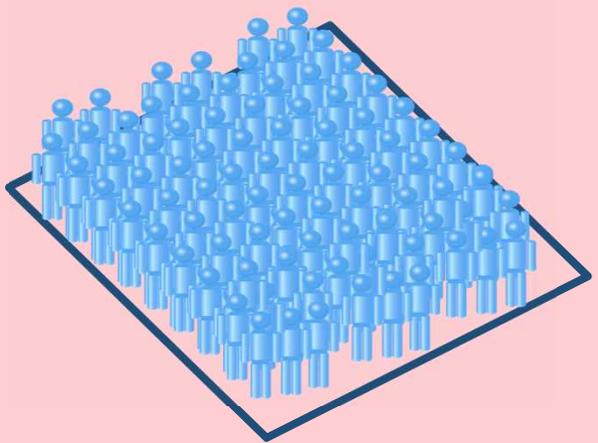


- A,G,C,T配列を読む=シーケンス
- シーケンス解析機=シーケンサー
- data解析量が従来より桁違いに多いシーケンサー=次世代シーケンサー

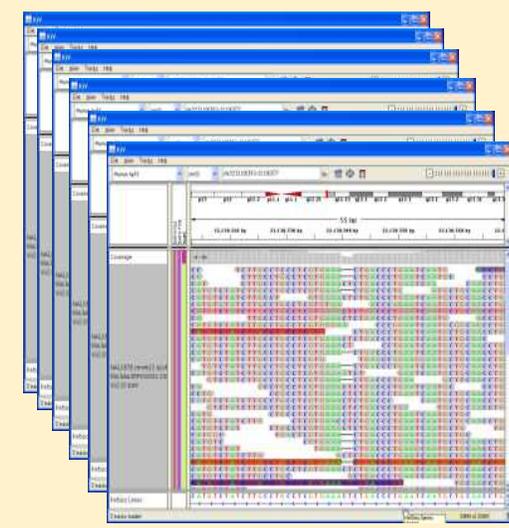
次世代シーケンサーを用いる

研究シーケンスと臨床シーケンスの違いは？

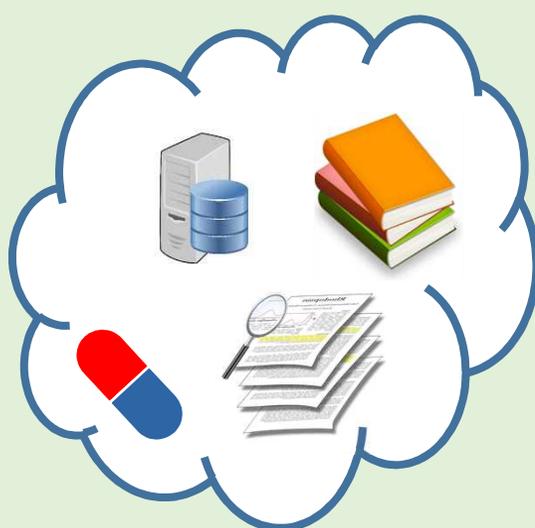
研究シーケンスとは？



ある癌種：大量患者検体



次世代シーケンス
による大量のデータ

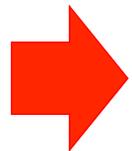
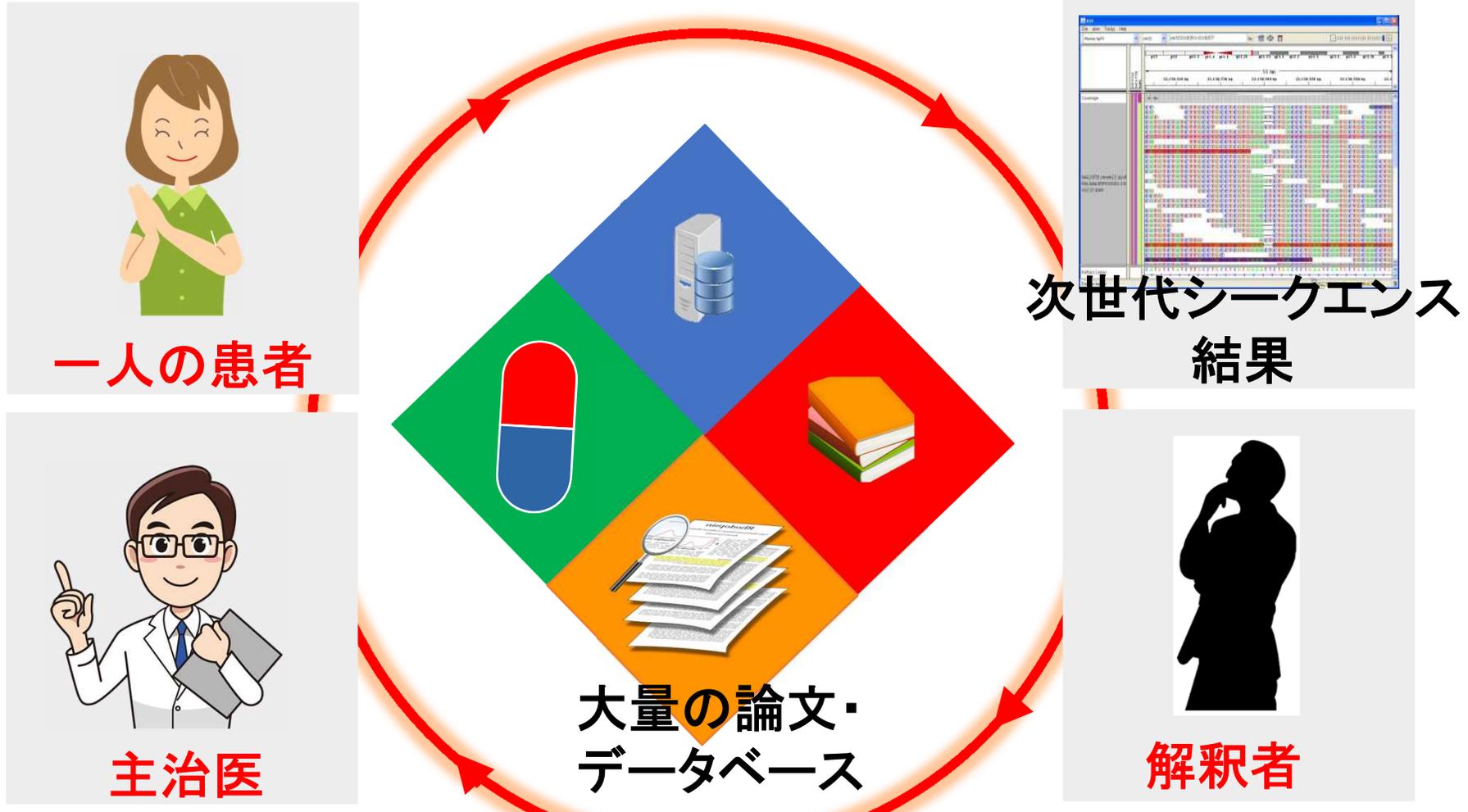


大量の論文・
データベース



疾患単位でのドライバー変異の同定
(= 遺伝学的基盤の確立を目的とする)

臨床シーケンスとは？



プレジジョン・メディスン(精密・的確医療)
実現を目的とする

AIの現在の医療現場における活用の可能性

放射線画像診断

IBM社: CT、エコー画像をWatsonに学習させる。

肺梗塞のCT画像、心臓の壁運動異常エコー画像を推測可能に。

米Enlitic社: 正常レントゲン画像と骨折レントゲン画像を学習。

骨折画像を推測可能に。

病理組織画像

Stanford大 2186の病理スライド(肺腺癌、扁平上皮癌)を学習。

遺伝学研究室: 悪性度の推測から生存率の推測が可能に ([Nat Commun](#). 2016;7:12474)

眼科眼底画像

Google社: 糖尿病性網膜症の眼底写真を学習。

網膜症の推測が可能に(JAMA. 2016;316(22):2402)。

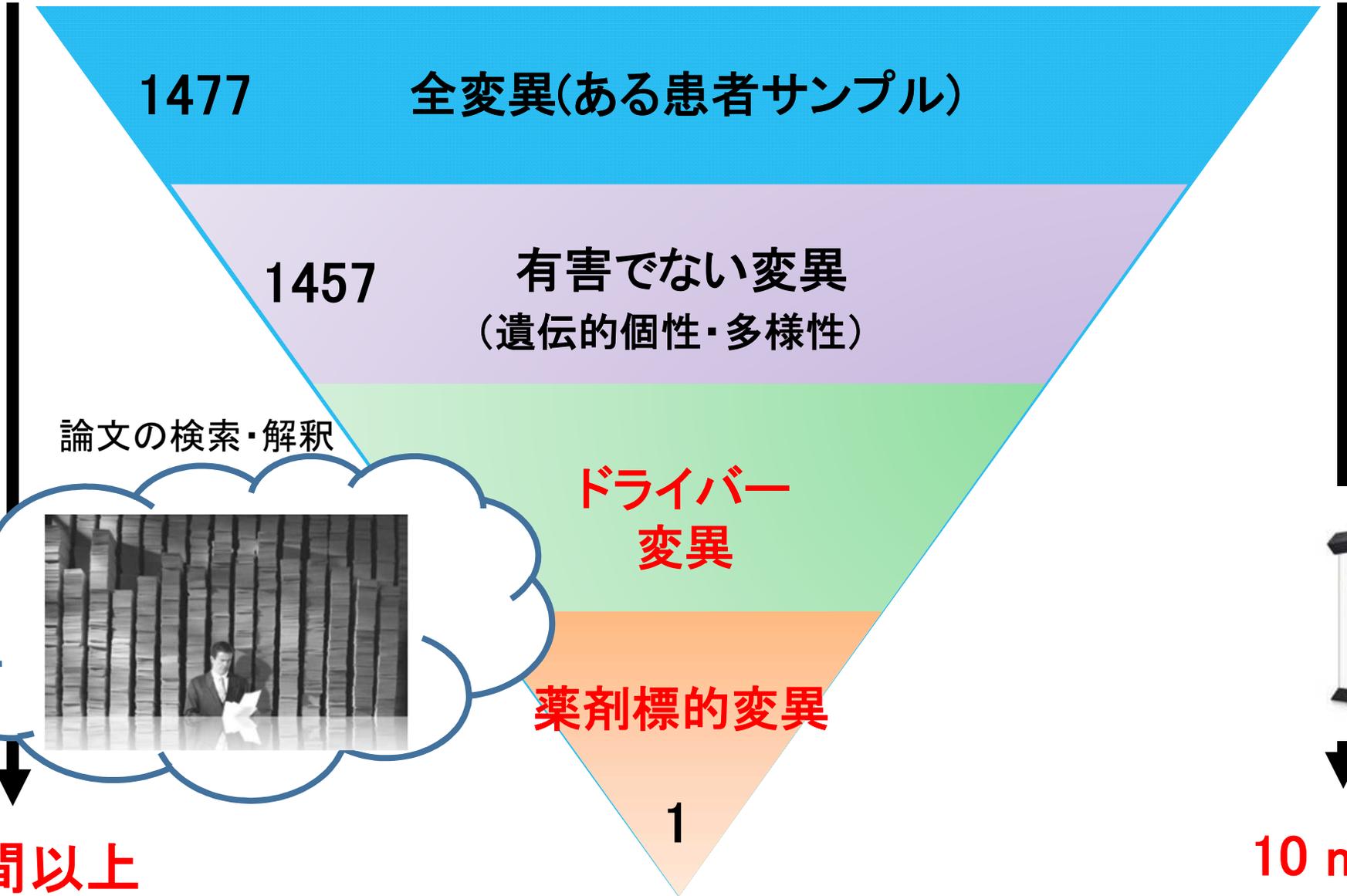
- **AIの現在の医療現場における実活用**

- 医療領域での整備、活用はこれから。現時点では皆無。

- **ではなぜ、臨床シーケンスでAIを使うのか？**

人の眼で変異の整理・解釈(キュレーション)は大変

人手



2週間以上

IBM Watson
for Genomics
(Watson)



大量の論文・
データベース



10 min

Watson for genomicsとは

IBM Collaborates with 14 Cancer Institutes to Decipher Genomic Data

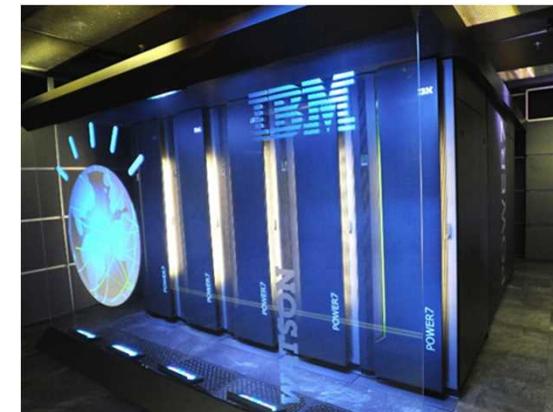
May 05, 2015 | a GenomeWeb staff reporter



Institutions/Cancer Centers with WfG

- Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital
- BC Cancer Agency
- City of Hope
- Duke Cancer Institute
- Fred & Pamela Buffett Cancer Center in Omaha
- McDonnell Genome Institute
- Sanford Health
- University of Kansas Cancer Center
- University of North Carolina Lineberger Cancer Center
- University of Southern California
- University of Washington Medical Center
- Yale Cancer Center

変異とひもづけられた
大量の文献、database
特許情報を
書庫のように格納



ワトソン

Contents trained at New York Genome Center

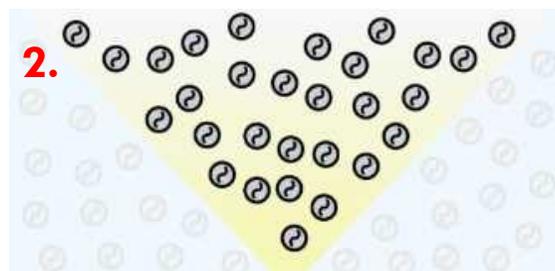
- 20 millions of Medline Paper Abstracts
- 15 millions of drug patent data
- COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, UK)
- ClinVar (Genomic Variation and Heath/Disease, NIH USA)
- National Cancer Institute Pathways (NIH USA), etc.

Watsonによるactionable変異の絞り込み

1. 変異の得点化
(変異の文献情報、機能予測)



2. 変異のしぼりこみ(=ドライバー変異)



3. 治療標的変異(=Actionable変異)抽出
-直接
-間接(パスウェイ)



4. 変異と紐づいた薬剤情報の読み込み



でもワトソンはあくまで支援ツールです。

➤ できる事

- 癌の発症に関連した遺伝子変異の候補を指摘
- 変異に対応する分子標的薬を提案
 - FDA承認薬・米の臨床試験情報
 - 薬剤耐性情報
- 変異に対応する情報(関連疾患、遺伝子機能など)を提示

➤ できない事

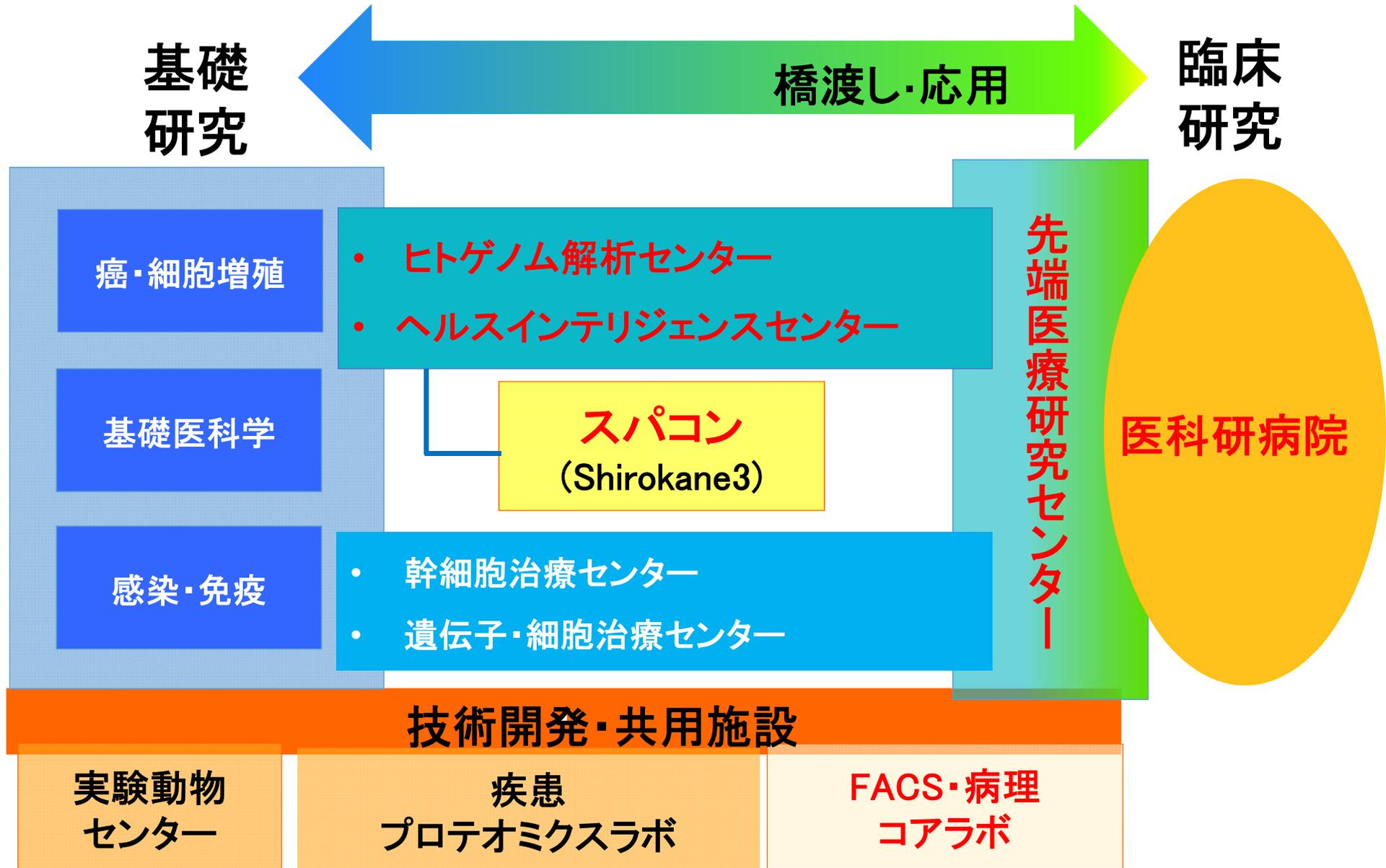
- 病気を診断
- 臨床情報・変異情報をもとに患者の病態の解釈し治療法を指南する



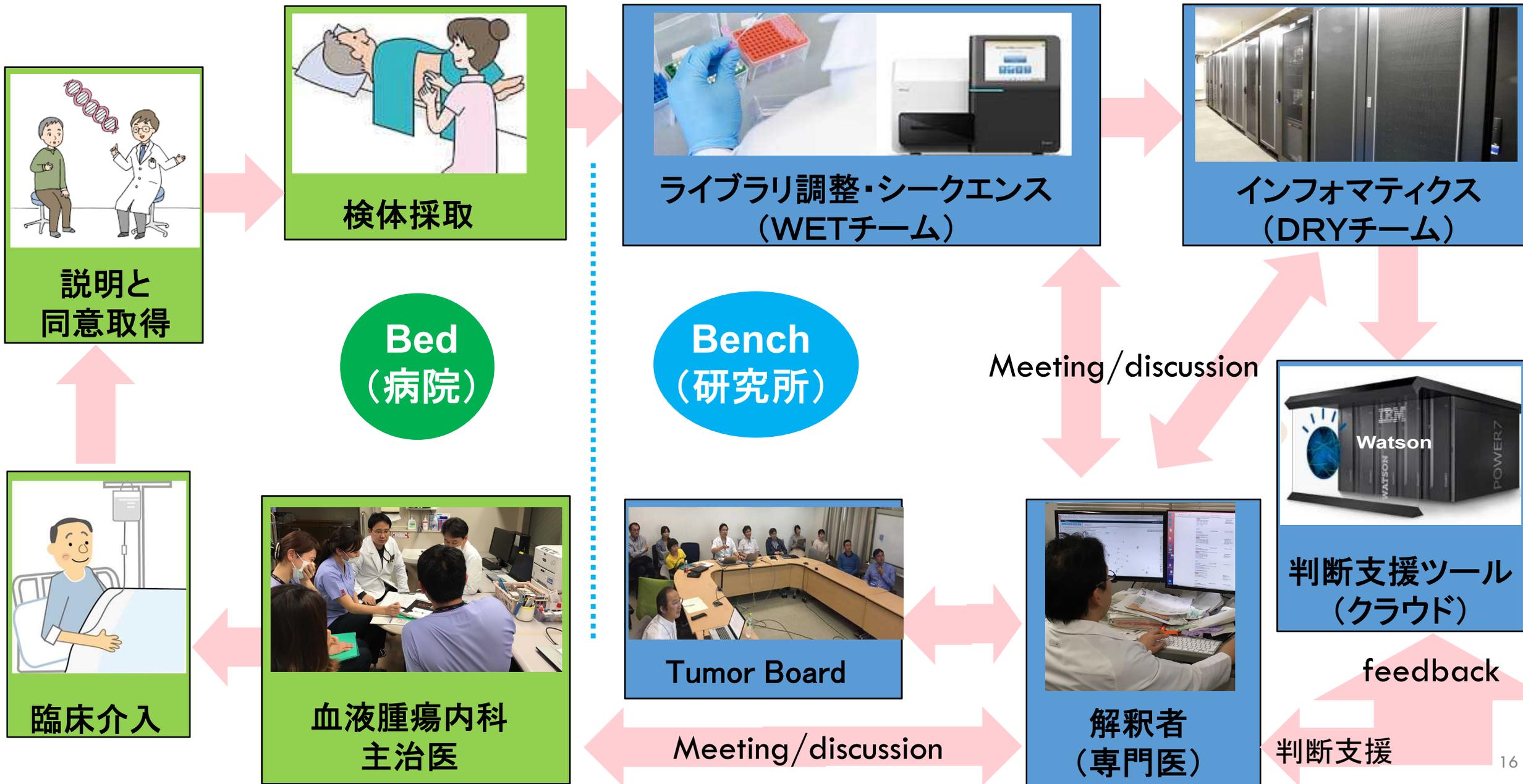
- 実際の解釈・判断は、内容を見たキュレーター/医師が担っている
- 専門知識がなければワトソンが提示する結果は意味をなさない

医科研の臨床シーケンス体制

Bench to bedside 実践に適した医科研



臨床シーケンス(2015/7/1~): 全過程を医科研でコンパクトに実現



連携により5日で全エクソンシーケンス結果を返却可能



Watson支援の実例

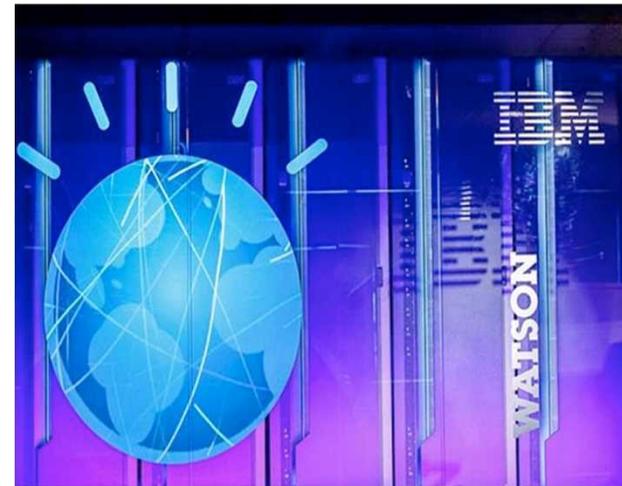
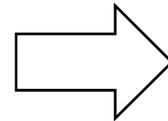
ワトソン解析実例

Diagnosis: 急性骨髄性白血病再発

Samples: 再発時骨髄 (芽球 60%) vs 頬粘膜 DNA

➤ Input File Summary:

- VCF format
- 144 somatic SNVs/INDELs from WES



Watsonによる白血病の原因となった変異候補の提示



Watson's Inference:

- 6 candidates are shown for driver genes from 144 somatic SNVs/INDELs.
- Among those, 4 genes have strong evidences .



- **NPM1, SMAD4(inactivating)**
- **FLT3, MYC (oncogenic)**

Watsonが提示したActionable薬剤(米国)

SUMMARY

DIAGNOSIS:

Acute Myeloid Leukemia

本疾患に承認

臨床試験

他疾患に承認

2	Actionable Alterations	0	FDA Approved for Acute Myeloid Leukemia	6	Therapies with Clinical Trial(s)	4	FDA Approved for Other Cancer(s)
TSC2	<i>P1737T</i>	-		Phase 3 1 Level 3A		Temsiroli...	Level 4
				Phase 1 1 Level 3A			
FLT3	<i>R595_W603dup</i>	-		Phase 2 3 Level 3A		Sorafenib	Level 4
				Phase 1 1 Level 3A		Sunitinib	Level 4
						Ponatinib	Level 4

Watsonが提示したActionable変異と薬剤

FLT3	R595_W603dup	0	FDA Approved for Acute Myeloid Leukemia	4	Therapies with Clinical Trial(s)	3	FDA Approved for Other Cancer(s)
------	--------------	---	---	---	----------------------------------	---	----------------------------------

Gene Summary: FLT3 is a tyrosine-protein kinase that acts as cell-surface receptor for the cytokine FLT3LG and regulates differentiation, proliferation and survival of hematopoietic progenitor cells and of dendritic cells. Somatic mutations that lead to constitutive activation of FLT3 are present in 27% of AML patients (PubMed: [23634996](#), [2797419](#)). These mutations fall into two classes, the most common being in-frame internal tandem duplications (ITD) of the juxtamembrane region that disrupt the normal regulation of the kinase activity resulting in constitutive activation (PubMed: [9737679](#)). This mutation is found in 30% of patients (PubMed: [12393388](#)) and is associated with inferior prognosis and response to chemotherapy. Likewise, point mutations in the activation loop of the kinase domain can result in a constitutively activated kinase but the prognostic significance is less well defined.

R595_W603dup: This mutation is located in the ITD (PubMed: [12970773](#), [23878140](#)). Variants in this region are classified as likely pathogenic.

Quizartinib (AC220) - LEVEL 3A

TARGET: FLT3

Therapy with Clinical Trial(s)

Mechanism of Action: An orally available small molecule with potential antineoplastic activity. Quizartinib selectively inhibits class III receptor tyrosine kinases, including FMS-related tyrosine kinase 3 (FLT3/STK1), colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R/FMS), stem cell factor receptor (SCFR/KIT), and platelet derived growth factor receptors (PDGFRs), resulting in inhibition of ligand-independent leukemic cell proliferation and apoptosis. Mutations in FLT3, resulting in constitutive activation, are the most frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia (AML) and occur in approximately one-third of AML cases.

NCT #	Clinical Trials	Phase
NCT01892371	Phase I/II Study of the Combination of Quizartinib (AC220) With 5-Azacytidine or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS)	1 or 2

ACTIONABLE変異と承認状況のサマリー

遺伝子情報、変異とひもづく疾患情報など

変異のタンパク質における位置情報

キザルチニブ: 直接標的とする薬剤候補

当該薬剤の作用機序

当該薬剤を使った臨床試験情報

臨床シーケンス解析のフロー

Total 1631 variants
from BM
(Blast=60%)

Basic
filter

- (-)segmental duplicate
- (-)synonymous/5UTR/intergenic/(intronic)
- (-)minimum MAF ≥ 0.02
- (-)germ line

144 variants

Watson pipeline

In-house pipeline

- VAF ≥ 0.10
- Quality
- Time series
- Database registration [COSMIC, ICGC etc.]
- Functional impact

Definite driver

Reporting
Segment 1
2 variants

Actionable
by Watson/manual
2 variants

Putative driver

Reporting
Segment 2
2 variants

Uncertain significance

Reporting
Segment 3
140 variants

1st CS Report
3 variants



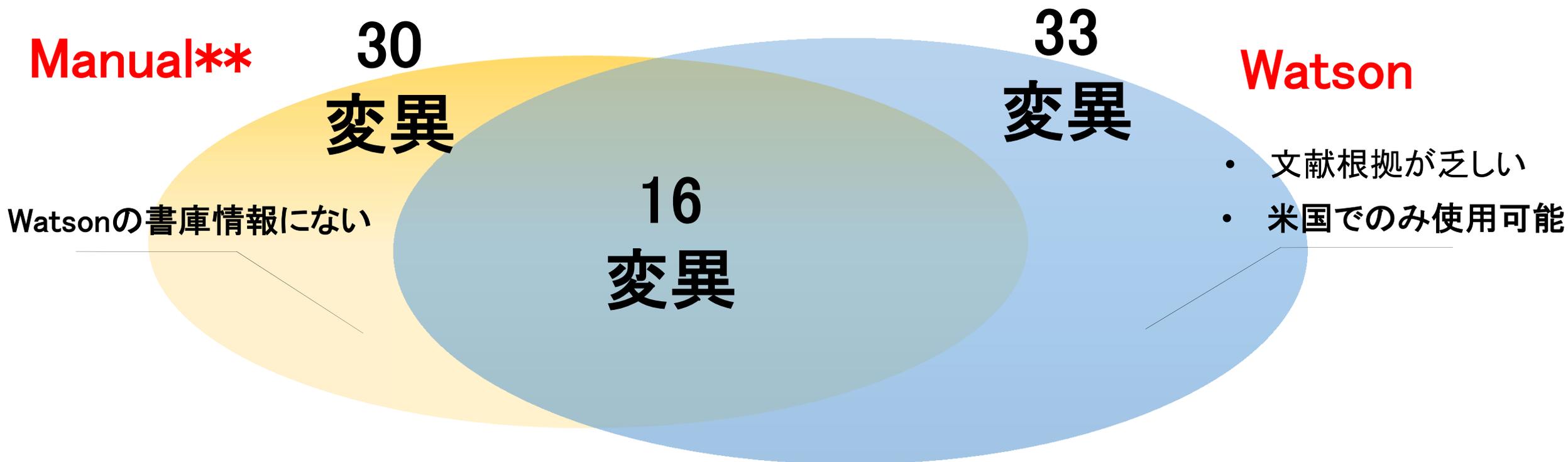
医科研臨床シーケンスレポート

Mutation	Gene	Date of Sampling	Sample	NPM1	FLT3	TSC2
	aa change			p.W288fs	p.R595_W603dup (ITD)	p.P1737T
Mutant Allele Frequency (%)		mm/dd/yy	BM at relapse	12	38	8
			Buccal Swab	0	0	0
Prediction by Watson	Watson Driver Score		0.5	0.5	0.5	
	Recommended Drug		NA	Flt3 inhibitor: Quizartinib Midostaurin Crenolanib etc.	mTORC1 inhibitor: Everolimus Sirolimus	
Curation	Evidence (PubMed ID)		"22417247 20567020"		NA	
	Prognostic Impact		Good w/o FLT3-ITD	Unfavorable	Not defined	
	Recommended Drug		NA	Flt3 inhibitor: Quizartinib etc. Phase I/II in JPN	NA (off label) (=利用不可)	

Segment	aWatsonording to evidence and/or functional impact
1	definite driver (registered in database)
2	putative driver (not registered in database)
3	uncertain significance (not registered in database)

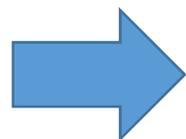
**問題点、
今後AIが医療従事者の働き方と与える影響
について**

Driver変異が見つかった73症例におけるActionable変異総数*



*2015年7月から2016年11月の集計: 一症例に複数のActionable変異を認めた例を含む

** 日本では適応外使用となるもの含む

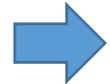


Watsonとmanualの解釈は一致しない(血液腫瘍)

臓器・疾患別の薬剤適応では対応できない

当院実例 • 難治性びまん性大細胞型リンパ腫

Action候補: 1) 骨髄腫承認薬剤 2) 骨髄増殖性疾患承認薬剤 3) 腎癌承認薬剤 など



費用負担の少ない1)を院内実施の一人臨床試験として迅速申請の後に自費で使用中。

• 急性骨髄性白血病再発

Action候補: 慢性骨髄性白血病承認薬剤



従来型化学療法を選択

• Ph染色体陰性急性リンパ性白血病

Action候補: 1) Ph染色体陽性急性リンパ性白血病 2) 腎癌承認薬剤



経済的理由から自費で薬剤を使用することは困難であり、従来型化学療法を選択。



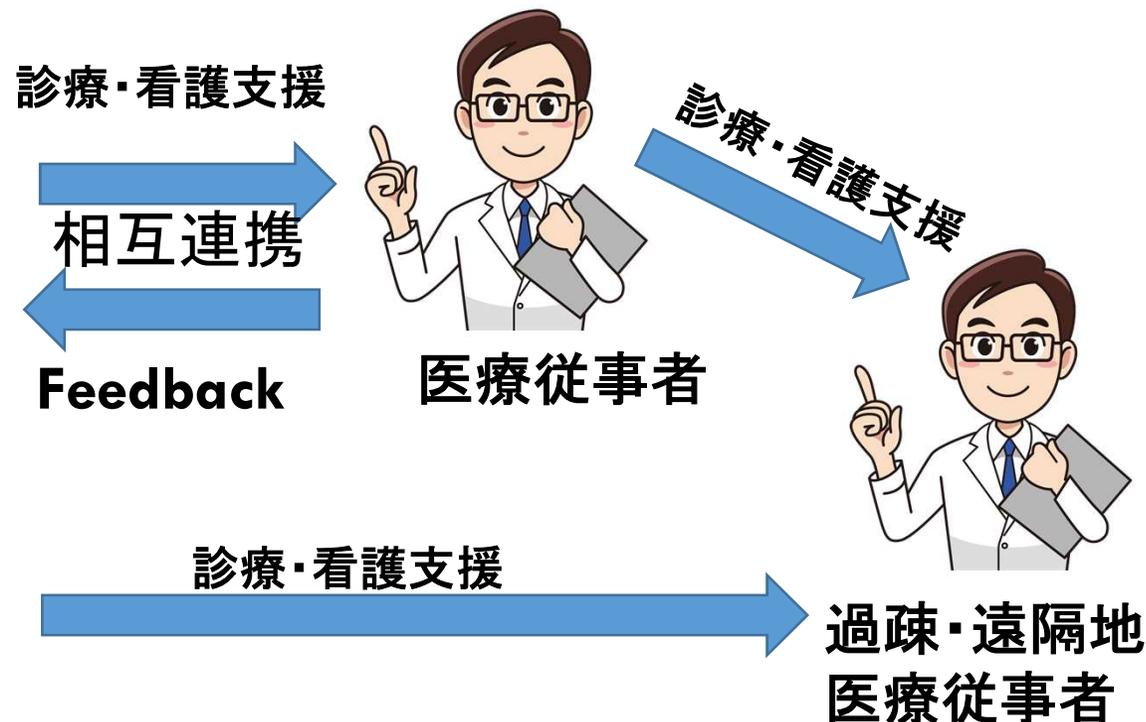
**プレシジョン・メディスンを見据えた
遺伝子/ゲノム別の薬剤適応が必要**

AIの今後の発展の可能性について

- ✓ ICT上で医療従事者を支援するAIの実装により、あくまで主体は医療従事者であるが診療支援のためにAIを活用していく場面は増えていく可能性がある。
- ✓ 画像(=客観的)を用いた機械学習が有用な分野(放射線診断・病理)が有望

AI診療支援ツール

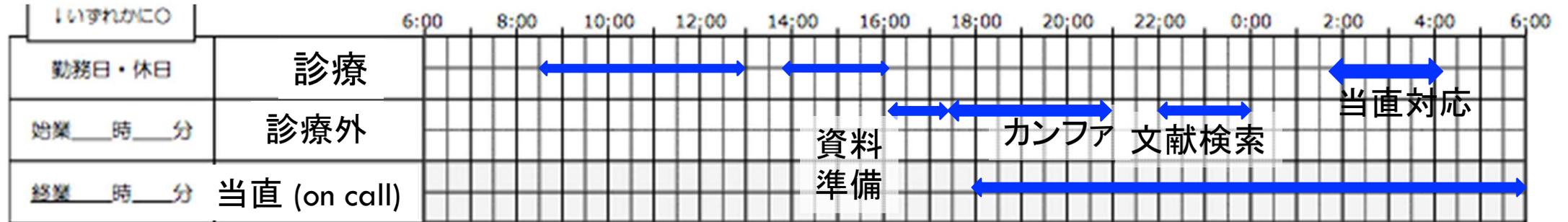
- 画像(放射線・病理)所見
- 病歴、症状、理学所見、血液検査?
- 生理学的検査?
- 薬剤副作用歴?
- ゲノム解析結果?
- トランスクリプトーム解析結果?



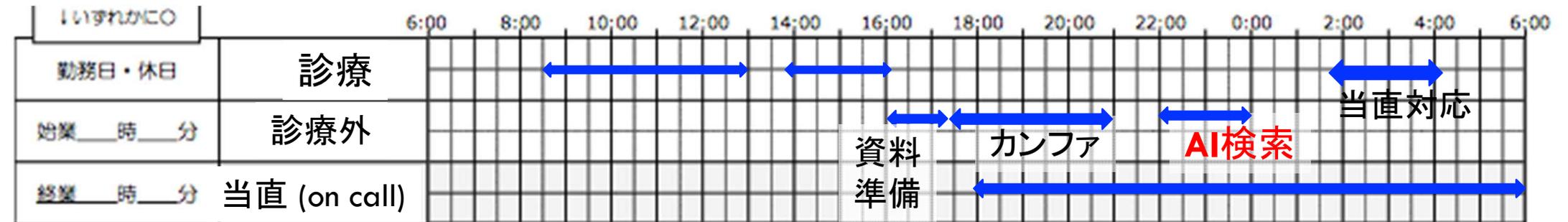
AIが医療従事者の働き方にも与える影響

モデルケース: 医〇研病院 医師 39.9歳 男性

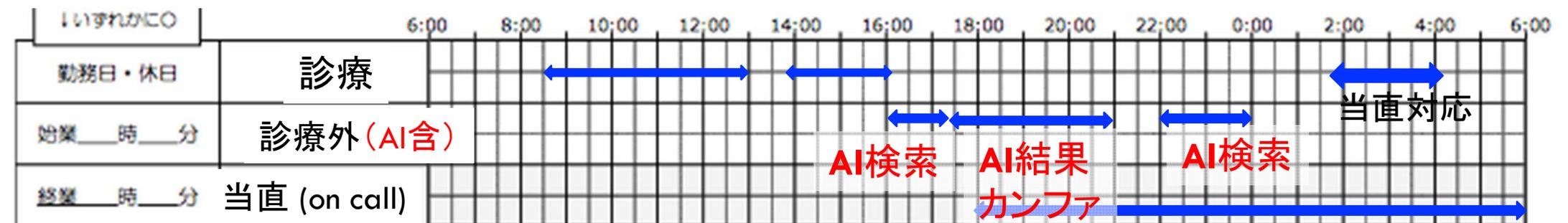
2017年



2022年



2027年



まとめ

- 研究シーケンスと臨床シーケンスは趣旨が全く異なる。
- AIを用いた医科研臨床シーケンスが血液腫瘍において有用性である可能性がある。
 - 実施には密に連携した医科研型体制の構築が有用である。
 - AIは専門医の判断を支援する検索ツールとして有用である。
 - AIの解釈と専門医の解釈は必ずしも一致しない。
 - プレシジョン・メディシンの実施には遺伝子/ゲノム別の薬剤適応の承認が不可欠
- 臨床シーケンスに限らず、AIは今後医療従事者の働き方を変えていく可能性がある。

ご清聴ありがとうございました。