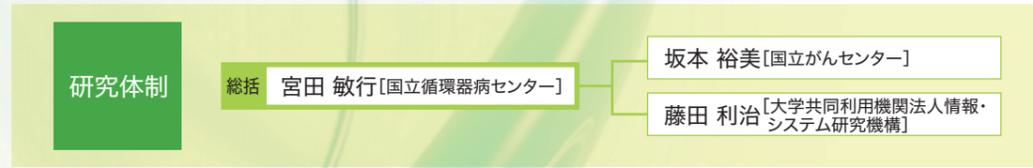


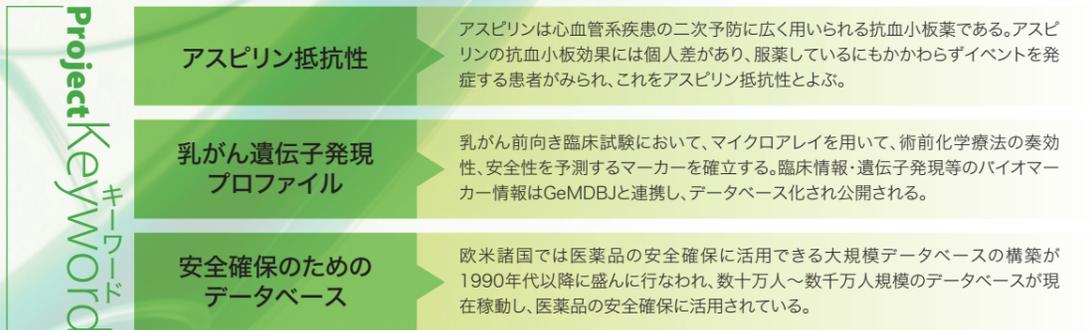
がん・循環器領域等における前向き臨床試験を用いた薬剤奏効性・安全性のシグナル(バイオマーカー)検出大規模データベース構築を目指した研究

研究期間 平成18年度～平成22年度(予定)



※平成21年度における研究体制

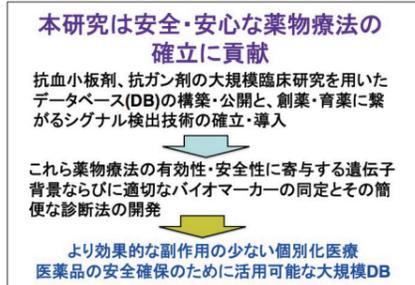
がん・循環器領域のシグナル検出の開発



1 研究の背景・意義

データマイニング技術の確立に向けて

がん・循環器病領域等の疾患克服は、我が国のみならず先進諸国の焦眉の課題となっているが、多くの薬剤が開発され、市場に出ているにもかかわらず、期待された有効性が十分に発揮されず、治癒あるいは疾患コントロールに至らない症例は多い。欧米では協力の医療保障(Medicaid)、健康保険組織(HMO)、一般医師の協力を基礎とした地域や病院の医療データが数多くデータベース(DB)化されている。これらのDBを利用することにより、自発報告等から得られた知見を作業仮説とした観察研究が短期間、低コストで行われ、多くの重要な知見をもたらしてきた。薬剤の使用実態をよく反映するDBを注意深く扱うことにより介入のない観察研究が実施可能となる。しかし、日本ではデータマイニング(シグナル検出)の方法が未発達であり、ケース・コントロール研究やコホート研究を中心とする観察研究によるエビデンスの検証もほとんど行われてこなかった。こういった背景から、シグナル検出技術の開発・導入を進め、大規模DBのプロトタイプの実証的構築を行う必要がある。これにより、創薬・育薬に資する有効性・安全性の基礎的情報の提供等が可能となる。

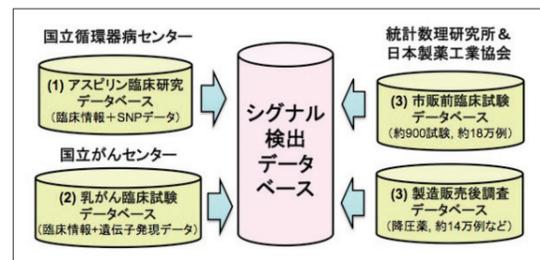


▲がん・循環器領域の薬剤の有効性・安全性に関してシグナル検出技術の開発・導入を進める。

2 研究プロジェクトの目標

データマイニング技術の開発・導入

具体的研究目標は、設定する3つのサブテーマ毎に以下の通り。①「循環器領域等における前向き臨床試験に基づく、薬剤奏効性・安全性に関わる臨床及び分子情報の解析」においては、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する二次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、多施設共同前向きコホート研究として、アスピリン抵抗性の発症頻度、予後、遺伝子多型情報を明らかにする。これらの情報に基づいてアスピリン療法の反応性を予測する指標を同定する。②「がんにおける前向き臨床試験に基づく、薬剤奏効性・安全性に関わる臨床及び分子情報の解析」においては、臨床情報に加えて乳がん生検組織、末梢血単核球遺伝子発現プロファイル情報や腫瘍血管情報などを用いて、手術可能乳がんに対する術前化学療法の奏効性、安全性を予測する指標の確立を行う。③「前向き臨床研究等のデータを用いた薬剤奏効性・安全性のシグナル検出のための技術開発と、それに必要な大規模データベースの実証的構築」においては、上記①・②の研究の実データ、及び他の調査・研究から得られるデータを用いて、DB構築及びシグナル検出技術の調査・開発と、プロトタイプDB構築を実証的に行い、他の疾患や薬剤にも汎用性のある系を確立する。

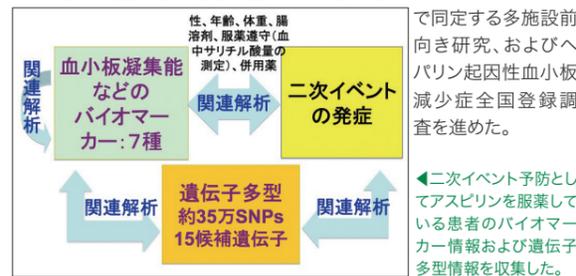


▲国立循環器病センターと国立がんセンターは前向き研究により臨床および分子情報を収集し、統計数理研究所はシグナル検出を行う。

3 研究プロジェクトの成果

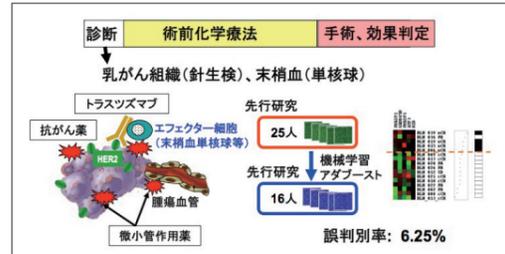
アスピリン抵抗性のデータマイニング

国立循環器病センターを中心に、全国23施設の前向き観察研究として、心血管系疾患の二次予防としてアスピリンを服用している患者約600名の登録を進め、アラキドン酸およびコラーゲン惹起血小板凝集能、血清中および尿中トロンボキサン代謝産物量、ずり応力下血小板血栓形成能、ゲノム網羅的および候補遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析を行った。心血管イベント発症、併用薬等に関し患者の追跡調査を進めた。また、降圧薬の効果に関連する遺伝子多型をゲノム網羅的解析



乳がん治療のデータマイニング

先行する臨床研究から、本研究と同一の治療レジメンが施行された症例を選択し、生検組織、末梢血単核球から抽出したRNAを用いて遺伝子発現解析を施行し、薬剤の効果(病理学的完全奏効)と関連する遺伝子群を選択した。また選択した遺伝子群を用いて、治療効果予測式を構築し、別検体を用いて検証したところ高い予測能を持つことが示された。現在76例が登録され、各種バイオマーカー情報の集積を継続中である。



▲先行研究のサンプルで施行したマイクロアレイデータを用いた、乳がん術前化学療法効果予測アルゴリズムの構築と検証結果

シグナル検出の技術開発とデータベース構築

1) 市販後の使用成績調査の2つの薬剤群のDBを構築し、市販前臨床試験の降圧薬(56試験)と高脂血症薬(17試験)のDBを構築した。2) 構築した大規模データのDBに基づき、ACE阻害薬に伴う咳嗽発生の関連要因や降圧薬治療下におけるNSAIDsによる降圧作用減弱などの研究結果を公表した。3) 大量データからの統計的シグナル検出の統計手法として局所ブースティング法を開発した。降圧薬の奏功性について、ゲノムデータの網羅的スクリーニングを行い、スクリーニング後のSNPsの連鎖不平衡ブロックを考慮したハプロタイプ関連解析を実施した。

▲降圧効果についての連鎖不平衡(LD)およびハプロタイプ関連解析による2番染色体におけるLDマップとLDブロックの解析結果

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

循環器領域におけるデータマイニング

二次イベントの予防のためにアスピリンを服薬している患者を対象にしたアスピリン抵抗性の多施設前向き観察研究は、患者登録時の臨床情報を固定した。この患者登録時の臨床情報には、血小板凝集能やトロンボキサン代謝産物量などの診断学的パラメーターがある。登録時の診断学的パラメーター間の関連解析、および、登録時の診断学的パラメーターと遺伝子多型(ゲノム網羅的および候補遺伝子)との間の関連解析を開始した。現在、2年間の追跡期間中の心血管系イベントを収集している。この二次イベント情報の収集が完了すると、二次イベントの発症、即ち臨床学的アスピリン抵抗性の背景を明らかにできると考えている。私達は、二次イベントの発症と登録時の診断学的パラメーターを含む臨床情報との関連解析、および二次イベントの発症と遺伝子多型との間の関連解析を進める。本研究により、アスピリン抵抗性の実態が明らかとなり、アスピリン抵抗性の診断を可能とするバイオマーカーの開発への道を開く。遺伝子多型情報については、個人情報や知的所有権確保などを考慮した上で、一般公開可能なデータをGeMDBJ上で公開することとする。



▲アスピリン抵抗性の診断を可能とするバイオマーカーの開発と一般公開可能なデータの公開を目指す。

がん領域におけるデータマイニング

22年度の前半までに150例の症例登録を目指す。現在の登録数は76例であり、今後も滞ることなく症例登録を進め、目標症例数に到達したい。各種バイオマーカー解析はすみやかに施行し、臨床情報は順次入手する。収集するバイオマーカーは、血液、腫瘍生検組織の遺伝子発現情報、血管関連因子情報、既知予後因子情報であるが、先行研究と本研究の一部を併せた症例において、これらのバイオマーカー情報を用いて、今年度中に術前化学療法の病理学的完全奏効を予測するアルゴリズムを確立する予定である。残りの症例において、得られた知見・仮説の検討と新しいアルゴリズムの最終的な検証を行う。乳がん術前化学療法の効果予測(病理学的完全奏効)システムの臨床実用化にむけて、予測の正確性、効率性を考慮し、遺伝子を最終選択し、他のバイオマーカー情報を組み合わせた予測式を構築することが、今後の最大の課題となる。遺伝子発現解析情報、臨床情報については、個人情報や知的所有権確保などを考慮した上で、一般公開可能なデータをGeMDBJ上で公開することとする。

▲臨床応用を見据えた正確性と簡便性を併せ持つ効果予測システムの構築とDBの一般公開を目指す。

参考文献 Antithrombotic Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, BMJ, 324(7329), 2002, 71-86.
Sotiriou C, et al. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med. 360(8), 2009, 790-800.
Platt R, Wilson M, Chan KA, et al. The new Sentinel network: Improving the evidence of medical-product safety. N Engl J Med, 361(7): 2009, 645-647.