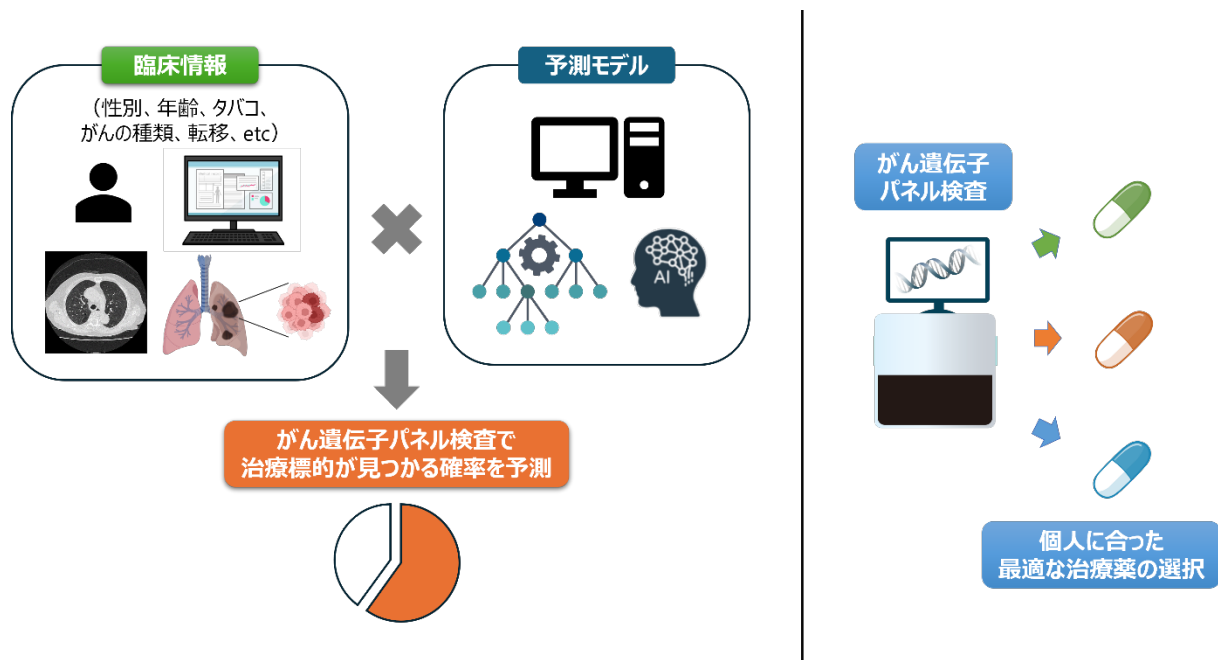


肺がんの分子標的治療薬の対象となる確率の予測モデル ——より副作用の少ない薬の投与機会が見逃されないように——

発表のポイント

- ◆肺がんの患者さんに分子標的治療薬が有効な遺伝子異常がある確率を、がん遺伝子パネル検査の実施前に個人ごとに推定する機械学習モデルを開発しました。
- ◆分子標的治療薬による治療の可能性（確率）を、臨床情報のみをもとに簡便に推定する初めての予測モデルです。
- ◆がん遺伝子パネル検査の実施促進により、副作用が少なく効果の高い最適な肺がん治療をこれまで以上に患者さんに届けられるようになることが期待されます。



臨床情報をもとに、分子標的治療薬の対象となる遺伝子異常ががん遺伝子パネル検査で見つかる確率を予測

概要

東京大学大学院医学系研究科の鹿毛秀宣教授と、同大学医学部附属病院の生島弘彬助教らによる研究グループは、日本全国の肺がん患者さんの臨床情報（注1）・がん遺伝子情報（注2）を用い、がん遺伝子パネル検査（注3）を受けた3,470名の肺がん患者さんの臨床情報から、個々の肺がん患者さんが肺がんの分子標的治療薬（注4）の対象となる遺伝子異常を有する確率を推定する機械学習モデル（注5）を開発し、Webアプリケーションとして実装・公開しました（URL：<https://lungcgpai.streamlit.app/>）（図1）。臨床情報のみをもとに簡便に推定することができる初めての予測モデルです。本モデルを活用することで、分子標的治療薬を投与できる機会を見逃すことが減り、より副作用の少ない個人個人に最適な肺がん治療を患者さんに提供できる機会が増えることが期待されます。

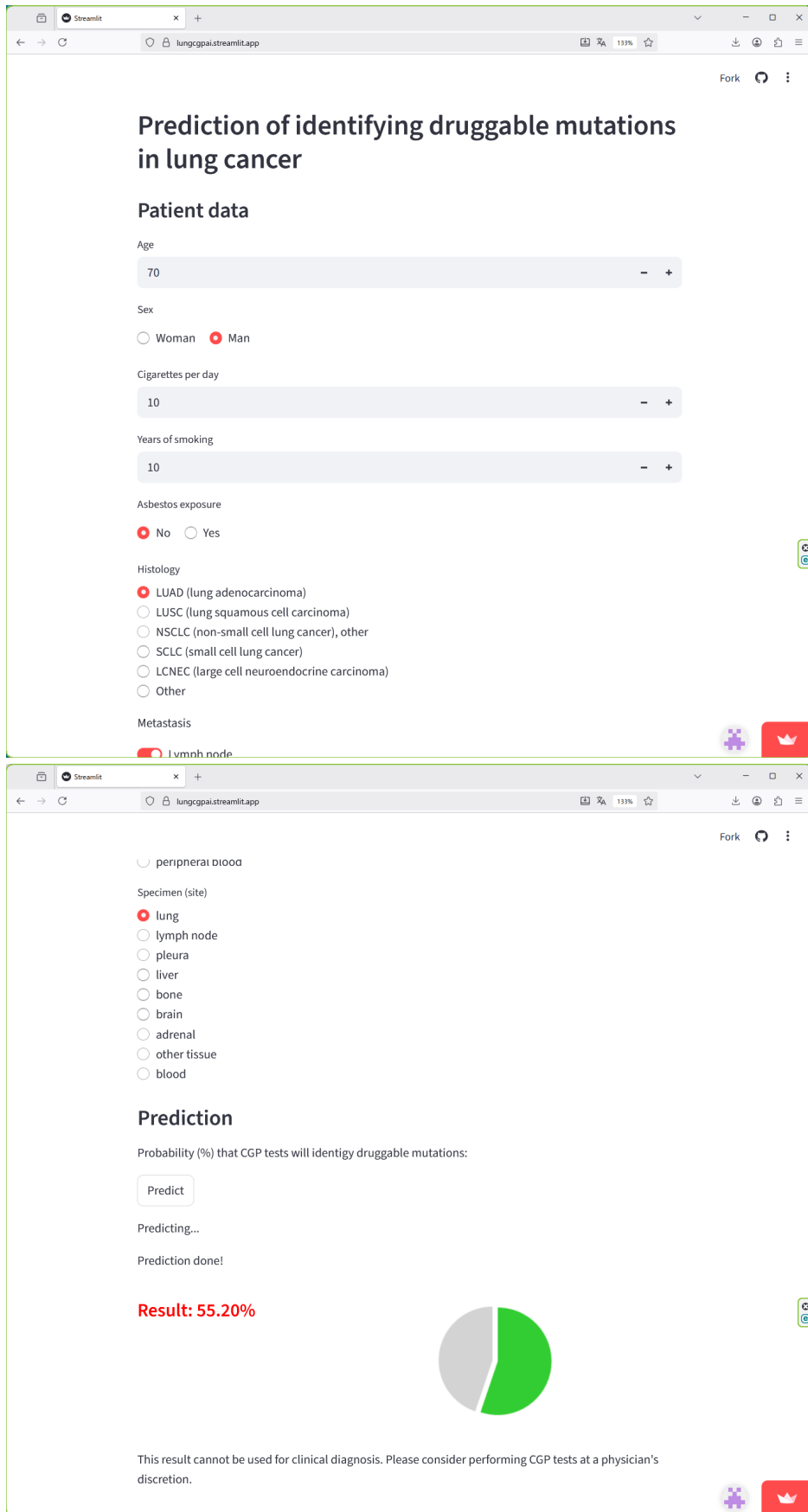


図 1 : Web アプリケーションの一部

発表内容

肺がん治療において、旧来の細胞障害性抗がん剤（注 6）に比べて副作用が少ない分子標的治療薬が多く用いられるようになってきました。分子標的治療薬は、特定の遺伝子の異常があるがんには効果を発揮しないことが知られており、使用にあたっては、遺伝子異常の有無を検査する必要があります。研究グループは、がんと診断した時に行うマルチ遺伝子検査（注 7）では偽陰性（実際は遺伝子に異常があるにもかかわらず異常がないとの結果が返ってくる）となることもあり、分子標的治療薬を投与できる機会を見逃す恐れがあることから、がんに関連する多数の遺伝子異常の有無をさらに詳細に調べることができるがん遺伝子パネル検査を行う重要性を示してきました。しかし、がん遺伝子パネル検査は、高価、時間がかかる、質の高い検体を準備する必要がある、などの理由で、実施が躊躇される場面も多くあるのが実状です。

研究グループは、2019年6月～2023年11月の間にがん遺伝子パネル検査を受けた3,470名の肺がん患者さんの臨床情報を用い、分子標的治療薬が有効な遺伝子異常ががん遺伝子パネル検査で見つかる可能性を推定する機械学習モデルの構築・学習を行いました。臨床情報のみをもとに簡便に推定することができる初めての予測モデルです。臨床情報・ゲノム情報は、日本全国のがん患者さんの臨床情報・がんゲノム情報を収集した国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター（C-CAT、注 8）のデータを用いました。また、この予測モデルの精度を、独立した患者集団（2023年12月～2024年11月の間にがん遺伝子パネル検査を受けた1,307名の肺がん患者さん）のデータを用いて検証しました。確率予測の精度を評価するための指標である Brier スコアを用いて評価したところ、良好な精度を示しました。開発した予測モデルは、広く一般に使用可能な形で Web 上に公開しました（URL:<https://lungcgpai.streamlit.app/>）。

この予測モデルの結果を活用し、分子標的治療薬が有効な遺伝子異常が見つかる可能性の高い患者さんに対するがん遺伝子パネル検査の実施を促進することによって、分子標的治療薬を投与できる機会を見逃すことが減り、分子標的治療薬を用いたより副作用が少なく効果の高い医療を患者さんに提供できる機会が増えることが期待されます。

なお、本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会と国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター情報利活用審査会の承認のもと実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院

呼吸器内科

生島 弘彬 助教

循環器内科

小寺 聡 助教 [特任講師 (病院)]

大学院医学系研究科

呼吸器内科学

鹿毛 秀宣 教授

統合ゲノム学

織田 克利 教授

牛久 綾 准教授

次世代プレジジョンメディシン開発講座

渡邊 広祐 特任准教授

循環器内科学

武田 憲彦 教授

論文情報

雑誌名 : JCO Clinical Cancer Informatics

題名 : Modeling the Pre-Test Probability of Identifying Druggable Mutations in Lung Cancer Using Nationwide Comprehensive Genomic Profiling Data

著者名 : Hiroaki Ikushima*, Kousuke Watanabe, Aya Shinozaki-Ushiku, Satoshi Kodera, Norihiko Takeda, Katsutoshi Oda, Hidenori Kage (* : 責任著者)

DOI : 10.1200/CCI-25-00269

URL : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/CCI-25-00269>

研究助成

本研究は、科研費（課題番号：21K08173）、戦略的イノベーション創造プログラム（SIP、課題番号：JPJ012425）、武田科学振興財団の支援により実施されました。

用語解説

（注1）臨床情報

患者さんの診察や治療の過程で得られる、カルテなどに記録される医療情報のことを指します。年齢や性別といった基本情報に加えて、タバコをどれぐらい吸っていたか、どんな種類のがんなのか、身体のどこにがんが転移しているのか、など様々な情報が含まれます。

（注2）がん遺伝子情報

個人個人が生まれながらに持つ遺伝子に、様々な理由（タバコ、紫外線、加齢等）で異常が生じることがあります。がんの発生や悪化に直接関わる遺伝子のうち、どの遺伝子にどのような異常が生じているのかを示すものががん遺伝子情報です。

私たちの体は、細胞の増殖をコントロールするために、例えるなら「アクセル」と「ブレーキ」の両方の仕組みを持っています。普段は、これらの遺伝子がうまく働き、細胞は必要な時だけ増え、不要になれば増殖は止まります。しかし、遺伝子に異常（変異）が生じると、アクセルが壊れて踏みっぱなしの状態になったり、ブレーキが効かなくなったりします。その結果、細胞が指令を無視して無秩序に増え続けてしまい、がん細胞に変わってしまいます。

（注3）がん遺伝子パネル検査

患者さんのがんに関連する多数の遺伝子の異常の有無を、一度にまとめて調べる検査のことです。「パネル」とは「(複数のものを並べた)一覧表」のような意味です。従来は「遺伝子 A」「遺伝子 B」と一つずつ調べていたのに対し、この検査では、患者さんのがん組織（や時には血液）を使って、がんに関連する数十から数百個の遺伝子の異常を同時にチェックします。この検査により、その患者さんのがんが「なぜ、がんになったのか」「どんな弱点を持っているのか」といった、がんの「個性」や「設計図」が詳しく分かります。その結果、「分子標的治療薬」のような、特定の遺伝子異常に合わせた最適な治療薬（個人にピッタリ合う薬）を見つけ出すために役立てることが出来ます。

（注4）分子標的治療薬

がん細胞だけが持つ特有の「目印」や「弱点」を狙い撃ちする薬のことを指します。従来の抗がん剤（以下の「細胞障害性抗がん剤」を参照してください）は、がん細胞だけでなく、活発に増殖している正常な細胞（髪の毛や口の中の粘膜など）にもダメージを与えてしまうという問題があり、それが副作用となって表れていました。分子標的治療薬は、がん細胞が「がん遺

伝子」などによって異常な「アクセル」を踏みっぱなしにしている場合、その「異常なアクセル（特定の分子）」だけをピンポイントで止めるように設計されています。この「目印（分子標的）」を持っているがん細胞にだけ強く作用するため、正常な細胞への影響を比較的少なく抑えながら、がんの増殖を抑える効果が期待できます。

（注5）機械学習モデル

コンピューターが、大量のデータから「パターンやルール」を自動で学び取り、賢くなったものであり、「予測」のためのAI（人工知能）の核となる技術の一つです。ネット通販の「おすすめ商品」（過去の購買データから「Aを買った人はBも買いやすい」というパターンを学び、Aを買ったあなたにBを推薦するモデル）、スマホの写真フォルダの「自動分類」（大量の犬の写真を学び、「犬」の特徴を覚えたモデルが、あなたの写真から犬を自動で見つける）、天気予報（過去の膨大な気象データから「こういう雲の動きや気圧配置の時は、雨が降りやすい」というパターンを学んだモデルが、未来の天気を予測する）、など、身の回りの様々な場面で活用されてきています。

（注6）細胞障害性抗がん剤

細胞、特に活発に分裂・増殖する細胞を攻撃して壊す、昔からあるタイプの抗がん剤です。がん細胞は、正常な細胞よりも非常に速いスピードで分裂・増殖するという特徴があります。この薬は、細胞が分裂する仕組みそのものを妨害することで、がん細胞を死滅させます。がん細胞を強力に叩くことができる一方、がん細胞だけでなく、私たちの体の中で正常であっても活発に分裂している細胞（例：髪の毛の元の細胞、血液を作る細胞、口や腸の粘膜の細胞など）も区別なく攻撃してしまいます。そのため、脱毛、吐き気、白血球の減少（感染しやすくなる）といった副作用が出やすいのが特徴です。

（注7）マルチ遺伝子検査

がんの治療法を決めるために重要な数個～十数個の特定の遺伝子を、短期間で効率よく調べる検査です。数百もの遺伝子を網羅する「がん遺伝子パネル検査」に比べて、結果が早く出るといった利点があります。一方で、調べる範囲が限定的であるという欠点があります。パネル検査が広範囲を詳しく検査して、稀な異常なども見つけ出そうとするのに対し、マルチ遺伝子検査はあらかじめ決まったリストにある主要な項目のみをチェックするため、リストに載っていない珍しい遺伝子の変化や、新しい薬の対象になるような異常を見落とししてしまう可能性があります。

（注8）C-CAT

国立がん研究センターにある「がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics）」の略称であり、日本全国の「がん遺伝子パネル検査」の情報を集約し、分析している司令塔（データセンター）です。「がん遺伝子パネル検査」が病院で行われると、その膨大な遺伝子データと、患者さんの「臨床情報（カルテ情報）」が、C-CATに集められます。C-CATでは、集まったデータを専門家チーム（がんの専門家や遺伝子の専門家など）が詳しく分析しています。個々の患者さんの治療選択を助けるだけでなく、日本中のがんの遺伝子情報を集めてデータベース化することで、将来の新しい治療薬や診断方法の研究開発にも役立っています。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学医学部附属病院 呼吸器内科
助教 生島 弘彬 (いくしま ひろあき)

〈機関窓口〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel：03-5800-9188 (直通) E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp