臨床試料による研究からの疾病の解析と創薬

加藤　治文

東京医科大学
国際医療福祉大学
新座志木中央総合病院

わが国の今後の医学研究の在り方

世界の人口動態
世界の疾病動向
高齢化社会
世界の医療費
医療Big data解析
　　USAの試み
　　Denmarkの試み
疾病Proteome解析
PDTの可能性（日本発の試み）

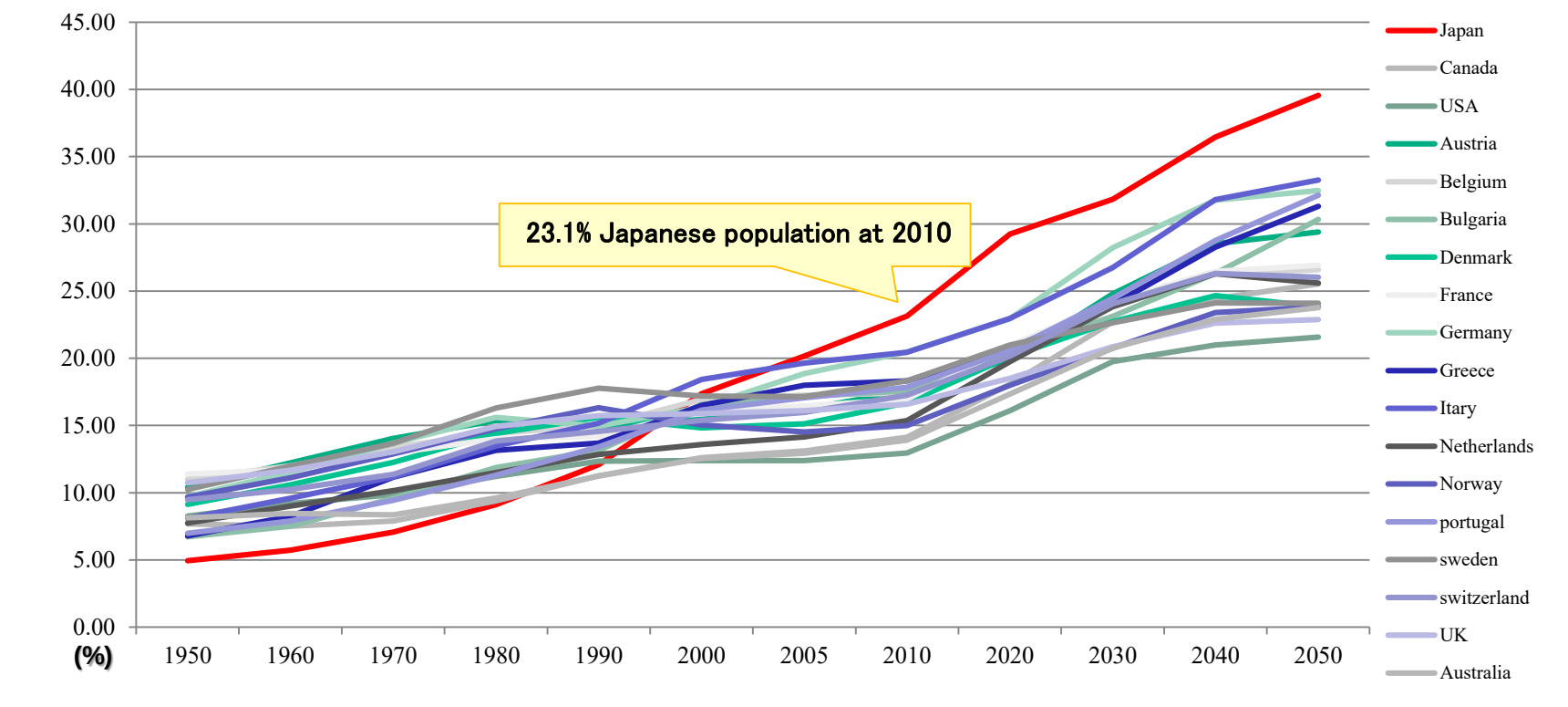
世界の人口

現在73億人、毎年7,000万人増加　2100年112億人（WHO）

1. 中国 13億7,000万人
2. インド 12億2,000万人
3. アメリカ 3億1,400万人
4. インドネシア 2億4,000万人
5. ブラジル 1億9,500万人
6. パキスタン1億7,300万人
9. ロシア 1億4,000万人
10. 日本 1億2,700万人
15. ドイツ 8,200万人

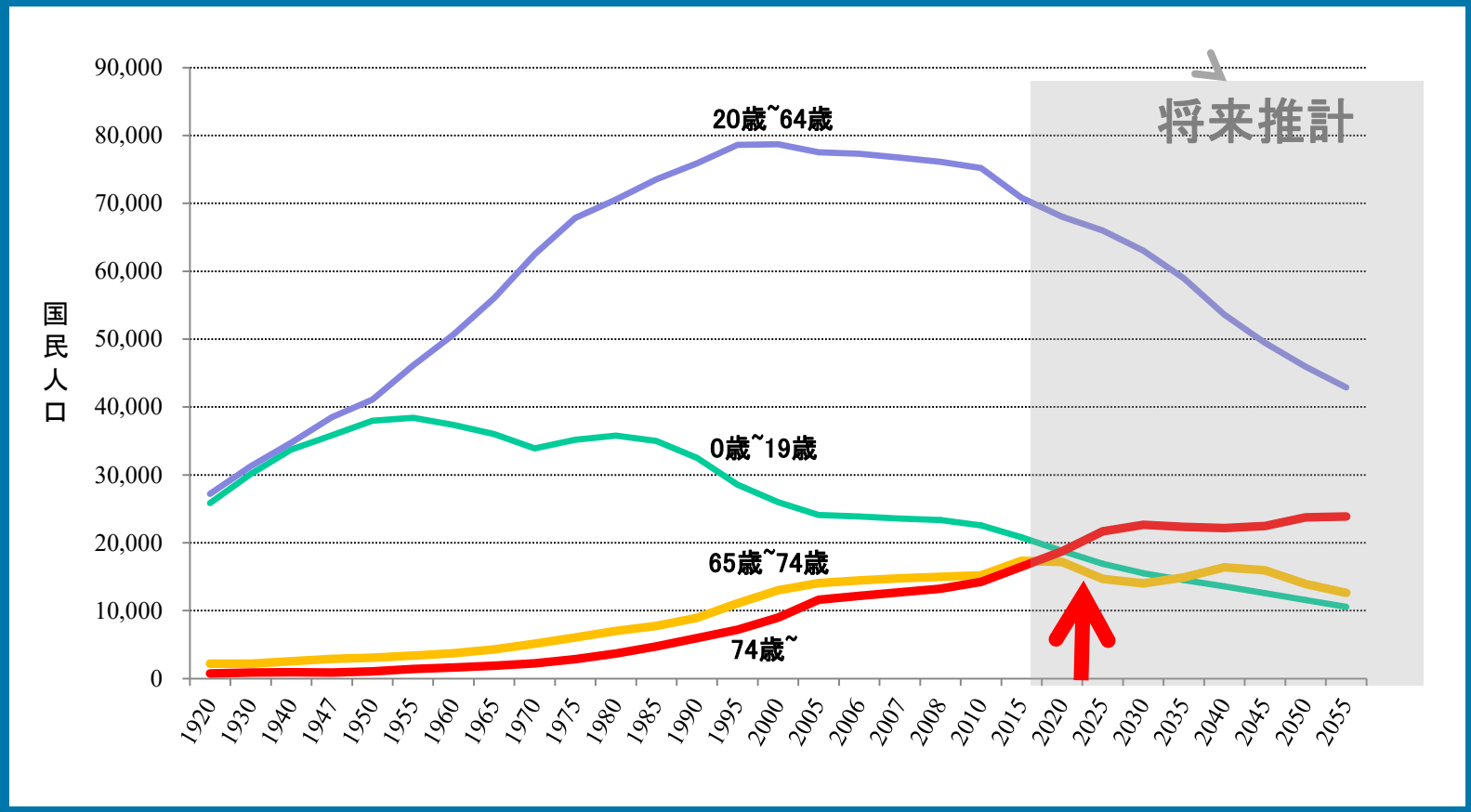
21. フランス6,300万人
22. イギリス6,200万人
23. イタリア 6,000万人
36. カナダ3,400万人
51. オーストラリア2400万人
60. オランダ 1,700万人
88. スエーデン 940万人
108. デンマーク 550万人
116. ノルウェー 480万人

世界の高齢者数の推移



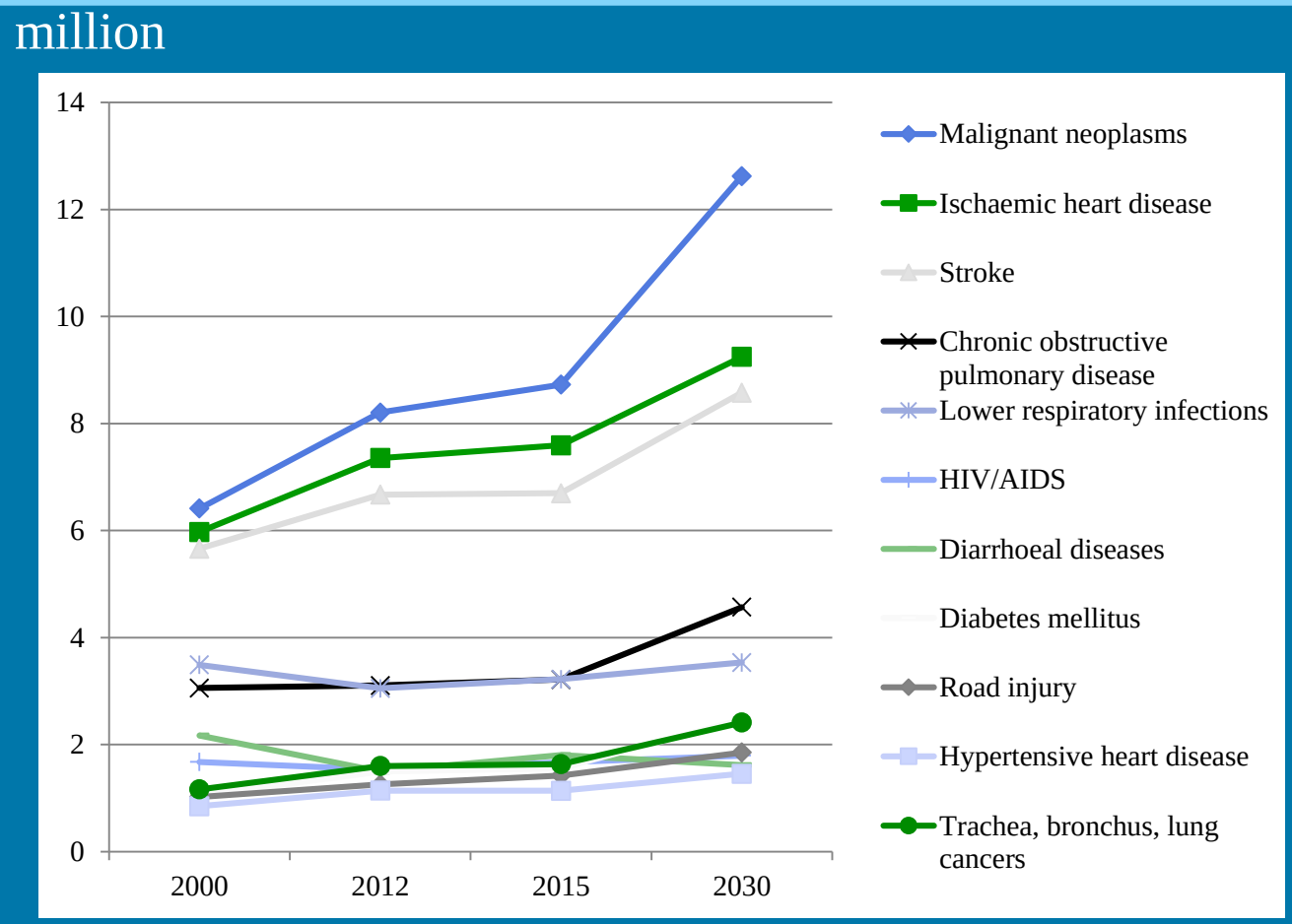
Before 1940：UN, The Aging of Population and Its Economic and Social Implications (Population Studies, No.26, 1956),
After 1950：UN, World Population Prospects：The 2008 Revision（中位推計）による各年央推計人口に基づく。
ただし，日本は総務省統計局『国勢調査報告』および国立社会保障・人口問題研究所『日本の将来推計人口』（平成18年12月推計）による人口

日本の高齢者数の推移



総務省統計局『国勢調査報告』および国立社会保障・人口問題研究所『日本の将来推計人口』(平成18年12月推計)

Causes of death (Global) *WHO 2012*



今後の疾患死亡の世界動向のWHO予測

Mathers, et al, PLoS Med 2006

	2030	2002
虚血性心疾患	1	1
脳血管障害	2	2
HIV / AIDS	3	4
慢性閉塞性肺疾患	4	5
下気道感染症	5	3
肺がん	6	9
糖尿病	7	11
交通外傷	8	10
周産期異常	9	6
胃がん	10	15

世界の医療費 2013年

1.アメリカ	2,754,540million US$
2.中国	899,581
3.日本	472,674
4.ドイツ	388,621
5.ブラジル	291,621
6.フランス	270,923
9.英国	207,373
10.イタリア	185,317
11.カナダ	153,678
15.オーストラリア	８７，８４５
16.オランダ	86,222
23.スエーデン	47,081
26.ノルウエー	29,779
30.デンマーク	25,567

高齢者の疾患

中枢神経系：　出血、くも膜下、梗塞、脊髄小脳変性症、
　　パーキンソン病、アルツハイマー認知症、血管性認知症
循環器系　：　高血圧、狭心症、心筋梗塞、慢性心不全、急性心不全、
　　閉塞性動脈硬化症
代謝系　　：　糖尿病、高脂血症
呼吸器系　：　気管支喘息、肺気腫、COPD、肺炎、肺結核、肺がん
消化器系　：　胃・十二指腸潰瘍、胃がん、腸閉塞、大腸がん
肝胆官系　：　肝炎、肝硬変、肝がん、胆石症
泌尿器系　：　尿路感染症、慢性腎不全、前立腺肥大、前立腺がん
骨・関節系：　関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症
皮膚系　　：　褥瘡、疥癬
眼科系　　：　白内障、緑内障、糖尿病性網膜症

今後の医療費の適正化を果たすためには

国民医療費の抑制

老人の増加

在宅医療環境整備、介護施設の充実、介護保険

かかりつけ医（総合診療医の整備）

適正な医療

正確な病態把握、適切な診断・治療、

無駄のない医療

低価格医療の開発

高効果薬剤の創薬（適応症の厳選、安価薬剤）

新医療技術の開発

IT, AIの医療への導入

医療Big dataの解析

アメリカの試み(2014.10)

1.ウェアラブル端末とビッグデータの活用
Intel社：パーキンソン病の研究

2. IBM社 人工頭脳ワトソンを使ったデータ分析
Carilion Clinic（バージニア）のワトソンの活用
自然言語処理技術とデータ分析能力を利用して
心臓病発症患者の予測分析：35万人の患者の医療情報と
医療記録されてない2,000万件分のメモを使って分析。
結果：1年以内に心臓病を発症する可能性がある8,500人
を特定した。85%の精度。
従来の方法では 3,500人は見落とされた。

3. NIH(Francis Collins):Million Genome Challenge
4. Chicago Univ. (Robert Grossman)
5. Mayo Clinic (Computer Building)
6. Institute for Genomic Research

医療Big dataの解析の条件

デンマークの試み（1997～）

各種疾患のregistry

Danish Registers
National Danish Cancer Biobank
Danish National Pathology Registry
Danish Biobank Register
Health Data Research

Basis of precision medicine in Denmark
Electronic medical records
CPR(Centrale Person register)が基本

薬剤の承認の迅速化

わが国における試み

DPC（Diagnosis Procedure Combination 診断群分類)
NDB (National Database レセプト等）
EBM (Evidence Based Medicine ガイドライン)
EBH (Evidence Based Health 健康評価)
HTA (Health Technology Assesment 医療技術評価)
がんなどの難治病の病態解明

↓

新薬・新医療技術の開発への利用
薬事承認・市販後調査への利用
医療、介護への応用

わが国における医療の将来

医療情報の登録
疾患別患者情報
臨床データ（性別、年齢、病歴、症状、既往歴、
薬剤使用歴、血液、画像、内視鏡、etc)
検体データ（病理、細胞、遺伝子、蛋白、etc)
治療データ
患者(国民個人番号）
データセンターの設置
大学、学会との連携、国立データセンター、etc
医療情報の解析
Big data の Computer Analysis

現状における効果的疾病Proteome解析

病態が明瞭な疾患の解析
例えば
悪性腫瘍の手術材料を用いた解析
1. 臨床的にも、病理学的にも明瞭な転移のない病期
検体は病理組織材料
予後の良し悪しの相違を検出➡病態の解明・
再発予防薬剤の開発
2. 早期がんでの解析
発がん過程の解明
がん予防薬剤開発
早期診断・治療法の開発

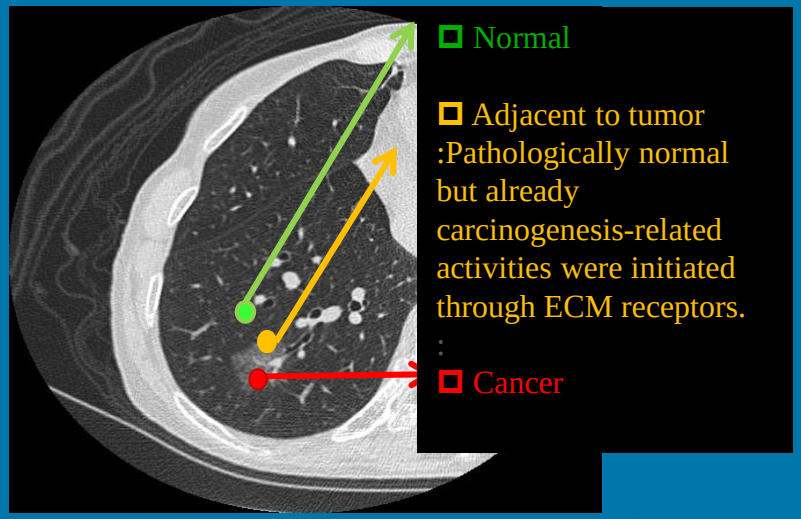
将来は、液状検体の解析に期待

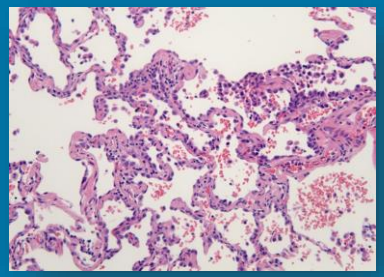
疾病Proteome解析

肺がん
- EGFR-TKI有害事象
- LCNEC
- 早期腺がん

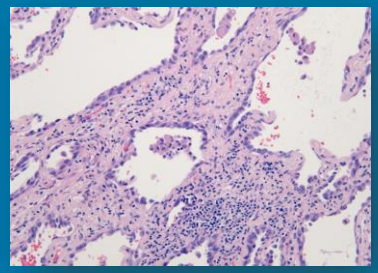
甲状腺がん
前立腺がん
リュウマチ

早期肺腺がんのMS-based Proteomics解析

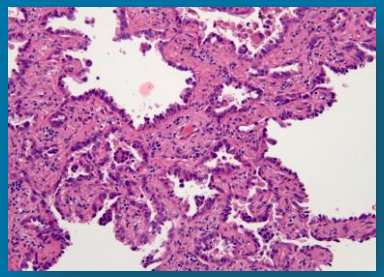




Adenocarcinoma in situ (AIS)



Minimally Invasive Adenocarcinoma (MIA)



Lepidic Predominant Adenocarcinoma (LPA)

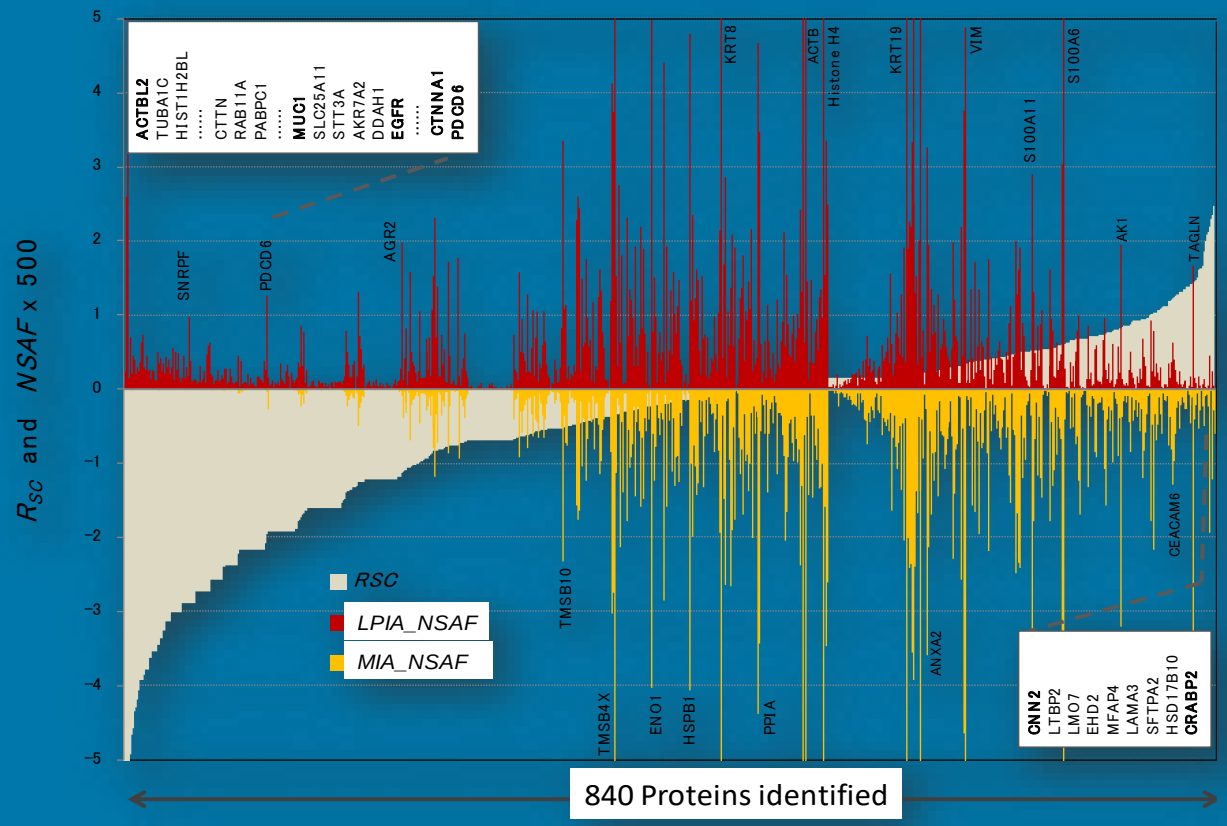
TMU, IUHW, NSCGH

Kato Y, et al: A proteomic profiling of laser-microdissected lung adenocarcinoma cells of early lepidic-type. Clinical and Translational Medicine 4:24, 2015

LPAとMIAの出現蛋白の相違

■ LPA vs MIA

➢ Statistical significance was evaluated by χ^2 or G- test.



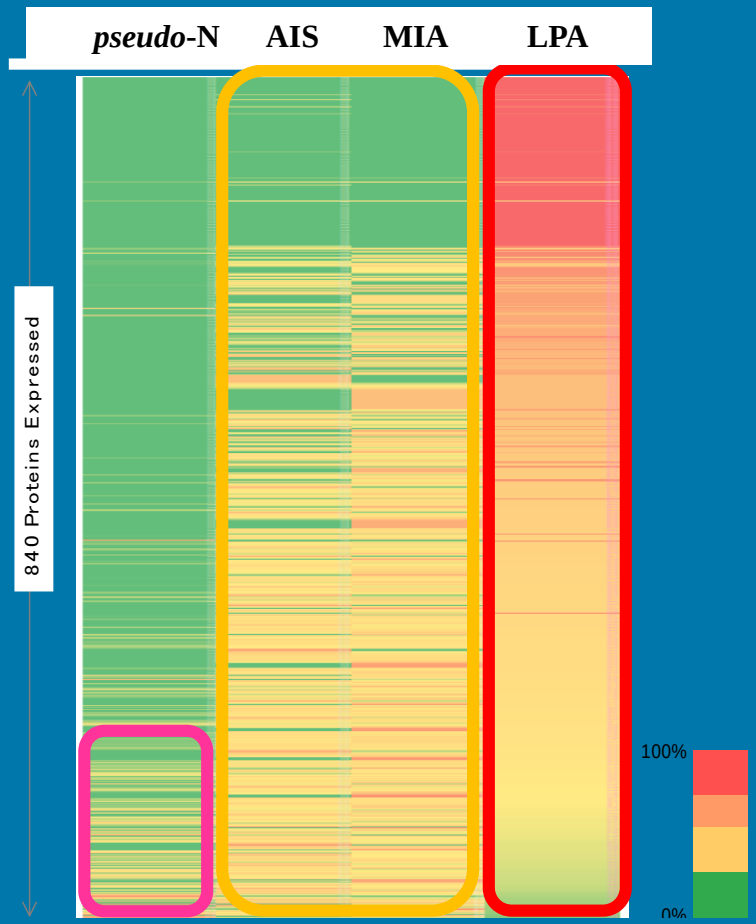
TMU, IUHW, NSCGH

Kato Y, et al: A proteomic profiling of laser-microdissected lung adenocarcinoma cells of early lepidic-type. Clinical and Translational Medicine 4:24, 2015

早期腺がんの進行度による蛋白の出現の相違

- **GGO Lung Cancer: Expression variations of 840 proteins identified**
- AIS : *n*=3
- MIA: *n*=3
- LPA: *n*=3
- Pseudo-Normal: n=3

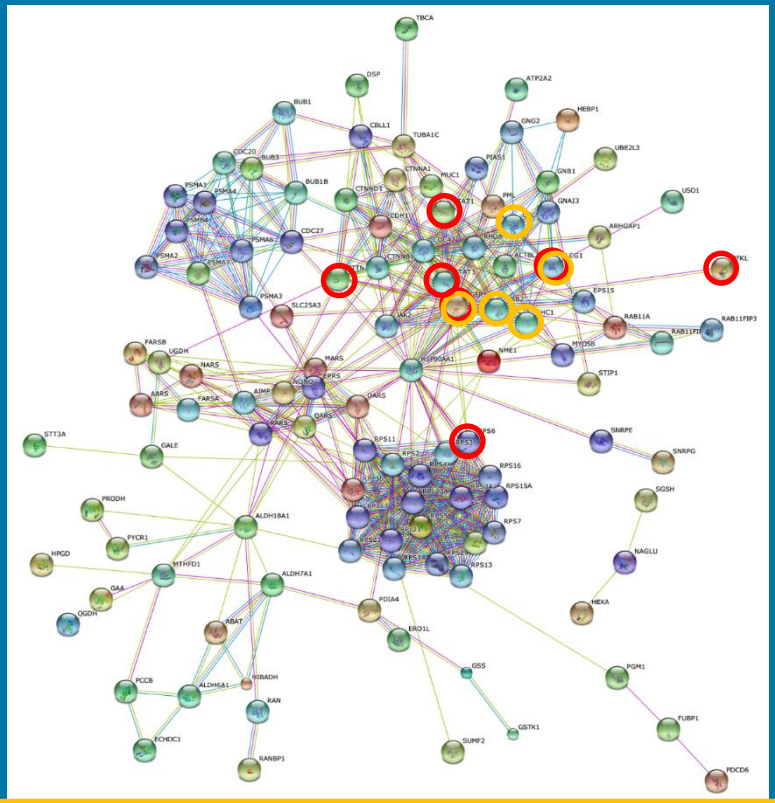
➢ **1. Therein, there seems to be a similarity between AIS and MIA but**
➢ **2. LPA demonstrated a quite different protein expression pattern.**



TMU, IUHW, NSCGH

Kato Y, et al: A proteomic profiling of laser-microdissected lung adenocarcinoma cells of early lepidic-type. Clinical and Translational Medicine 4:24, 2015

PPI Networks of LPA



- HIF－1
- ErBb

- **STRING PPI Networks extracted using significant 70 node proteins in LPA.**
- **Numerous advanced cancer related pathways were already activated, which include ErBb (Yellow circles) and HIF-1 (Red circles) Cancer Pathways.**

TMU, IUHW, NSCGH

Kato Y, et al: A proteomic profiling of laser-microdissected lung adenocarcinoma cells of early lepidic-type. Clinical and Translational Medicine 4:24, 2015

早期肺腺がんのプロテオーム分析の結果

- **AIS**では、白血球の血管外遊走や組織間質における接着因子の活性化による局所の細胞接着が進行する所見を得た。
- **MIA**では、**proteoglycans**や **PI3K-Akt**が発現し、がんの増殖に関連が示唆される。
- **LPA**では、すでに**ErbB**, **Ras**, **Rap1**や**HIF-1**が発現し、多くのがん増殖pathways の関与が示唆された。
- *特記すべきこと*:
- がん病巣近傍の正常組織内にがん化への準備状況（ECM-receptor interaction）が始まっていることが示唆されていることである。
- ECM: extra cellular matrix

TMU, IUHW, NSCGH

Kato Y, et al: A proteomic profiling of laser-microdissected lung adenocarcinoma cells of early lepidic-type. Clinical and Translational Medicine 4:24, 2015

疾病Proteome解析で見えてきたもの

肺がん
　早期肺がん（腺がん）の発がん過程
　早期肺がんのための創薬（治療、予防）
　早期肺がんの新しい診断・治療（末梢PDT）
甲状腺がん
　肺転移の予測因子
前立腺がん
　悪性化及び骨転移リスク因子
リュウマチ
　RA発症マーカー及びRAメカニズムに関わる
　(NF)kB/ MAPK シグナルパスウェイの亢進
Rebiopsyの可能性
　病態診断

医療費　光線力学治療 vs 外科

PDT		760,000円	($ 8,444)
	DPC	249, 430円	($ 2,772)
	PDT 手技料	87,100	(967)
	Laserphyrin (薬剤費)	387,200	(4,302)
	気管支鏡手技料	25,000	(277)
外科		1,700,000円	($ 18,888)
	DPC	274,200円	($ 3,046)
	外科手技料	1,050,000	(11,666)
	麻酔料, 薬剤費	300,000	(3,333)

H.Kato et al: Analysis of the Cost-effectiveness of PDT in Early Stage Lung Cancer. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy; 6,9-16,1999

肺がんの治療

肺がん患者の世界的増加
なかなか治療効果が向上しない
過度の医療費の増加

がん患者の望み
高精度の治療
安全な治療
侵襲のない治療
低価格な治療

まさに臨床、病理、遺伝子、プロテオームを含んだ
分子生物学的知見の総合的Big dataの解析が必要