

分子診断法・治療法の開発のための臨床研究の計画と解析

松井 茂之 データ科学研究系 教授

私の専門は、医学統計学です。とりわけ、臨床研究の計画と解析について研究しています。最近では、再生・移植医療、ヒトゲノムテラーメイド医療、医療機器などの先端医療技術の開発に興味があり、そこでの臨床研究が主な研究対象となっています。以下では、その一例として、がんの分子診断法・治療法の臨床開発に関する研究の一部を紹介します。

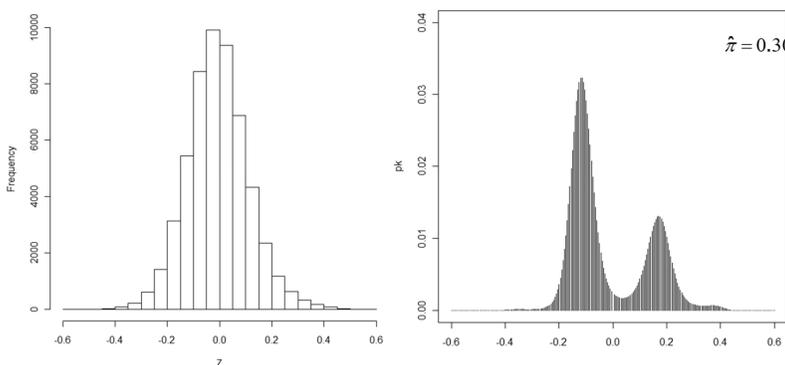
○ 階層混合モデルに基づく効果サイズの推定

がんの病型、予後、薬物への反応性などの臨床変数と関連のある遺伝子をゲノムワイドに探索するマイクロアレー研究が近年盛んです。遺伝子データと臨床データの関連解析では、関連遺伝子の検出のための多重検定や機械学習法による判別解析がこれまでの主流でした。これとは異なる新しい解析のアプローチとして、個々の遺伝子と臨床変数の関連の大きさ(効果サイズ)の推定に基づくアプローチを提唱しています。基本的なツールは、階層混合モデルと経験ベイズ推定です。これまで、関連遺伝子の検出、遺伝子のランキング、判別解析、並びに、それらの必要サンプル数の設計の方法を開発しています。

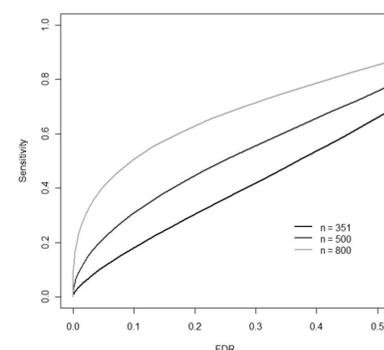
事例紹介： 多発性骨髄腫のゲノムワイド臨床研究

- ・ 米国アーカンソー大学がんセンターで実施
- ・ 標準治療（メルファラン高用量化学療法と自家造血幹細胞移植）を受けた進行例 351 名
- ・ 治療前の精製した形質細胞のマイクロアレー解析 Affymetrix U133Plus2.0による約5万5千プローブセットの発現量を測定
- ・ 標準治療後の予後（生存時間）と関連する遺伝子のスクリーニング

Logrank統計量のヒストグラム(左)と推定した効果サイズの分布(右)



関連遺伝子検出のためのROC曲線とサンプルサイズの影響

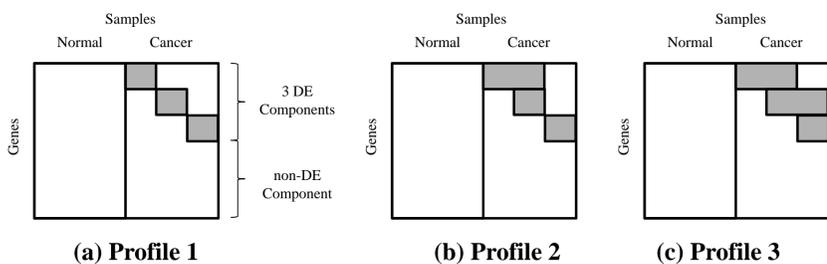


○ がんの個体差の検出

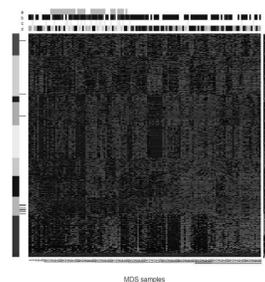
同じがんという診断がついていても、分子レベルでがん細胞を調べると、遺伝子の発現量には大きな個体差があることが報告されています。例えば、複数のがん患者から採取したがん細胞のサンプルと、同じ患者から採取した正常部位の遺伝子発現量を比較することで、がん関連遺伝子を探し出す研究を考えます。このとき、従来法では、がん関連遺伝子が全てのがんサンプルにおいて、正常サンプルに比べて、一様に、高(または低)発現しているという仮定をおきます。しかし、実際には、あるがん関連遺伝子(群)では、一部の がんサンプルでのみ高(または低)発現していることが報告されています。また、別のがん関連遺伝子(群)では、別のがんサンプル (サブセット)でのみ高(または低)発現していることが考えられます(以下、左図a-cはそのイメージ。三つの例)。以上のようながん特異的な発現パターンを検出するための一つの試みとして、モデルに基づく two-way clustering を開発しました。

この方法を骨髄異形成症候群(MDS)の遺伝子発現データに適用した結果(右図)、いくつかの興味深い遺伝子・MDSのサンプルの クラスタが見つかりました。現在は、乳がんの病型解析への適用についても検討しています。

がんの特異的発現パターンのイメージ(がん関連遺伝子は、がんのサブセットのみで高(低)発現している。ここでは、三つのがん関連遺伝子のクラスター)



骨髄異形成症候群の遺伝子とサンプルの同時クラスタリング(赤:高発現、緑:低発現)

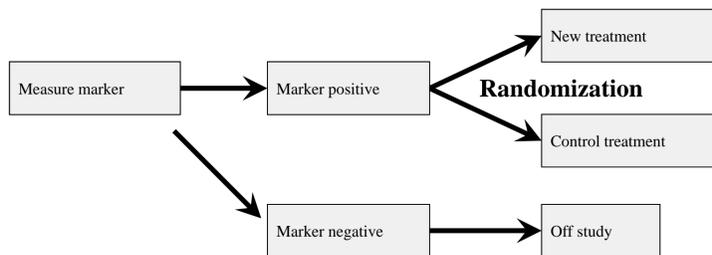


- ・ 全般的に、MDSサンプルのクラスターは、MDSの病理学的分類との有意な関連がみられた
- ・ あるMDSサンプルのクラスターでは、予後が特に悪かった

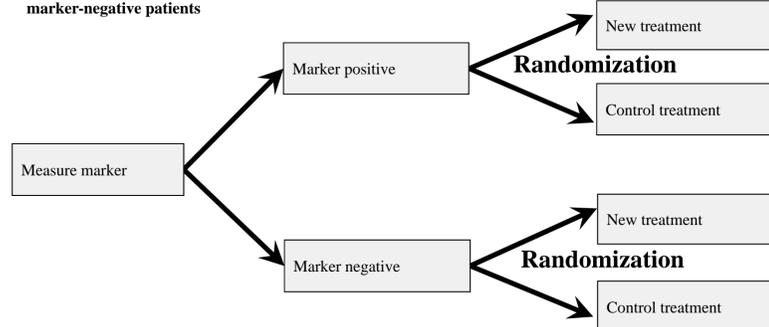
○ 臨床有用性の評価のための臨床試験の計画と解析

がんの予後や薬物反応性の診断法の開発の多くは、今後、新しい治療法の開発に併せて行われることになるでしょう (治療法と診断法の同時開発)。治療法と診断法の臨床有用性の検証には、そのための特別なランダム化臨床試験の計画と解析が必要になります。最近、適用事例も徐々に報告されており、今後、更なる方法論の研究が必要です。

A) Targeted Enrichment Design



B) Design with marker-positive and marker-negative patients



学生さんへのメッセージ:

理工系、薬学系を問わず、医学・臨床研究に興味があり、医学統計の研究で学位を取得されたい方はご連絡ください(smatsui@ism.ac.jp)。机の上での医学統計の理論や手法の研究だけでなく、実際に臨床研究プロジェクトに関わり、(医師との交流や実務も含めた)実践も積んでいただきます。医学統計の理論と実践の両面を追求します。