

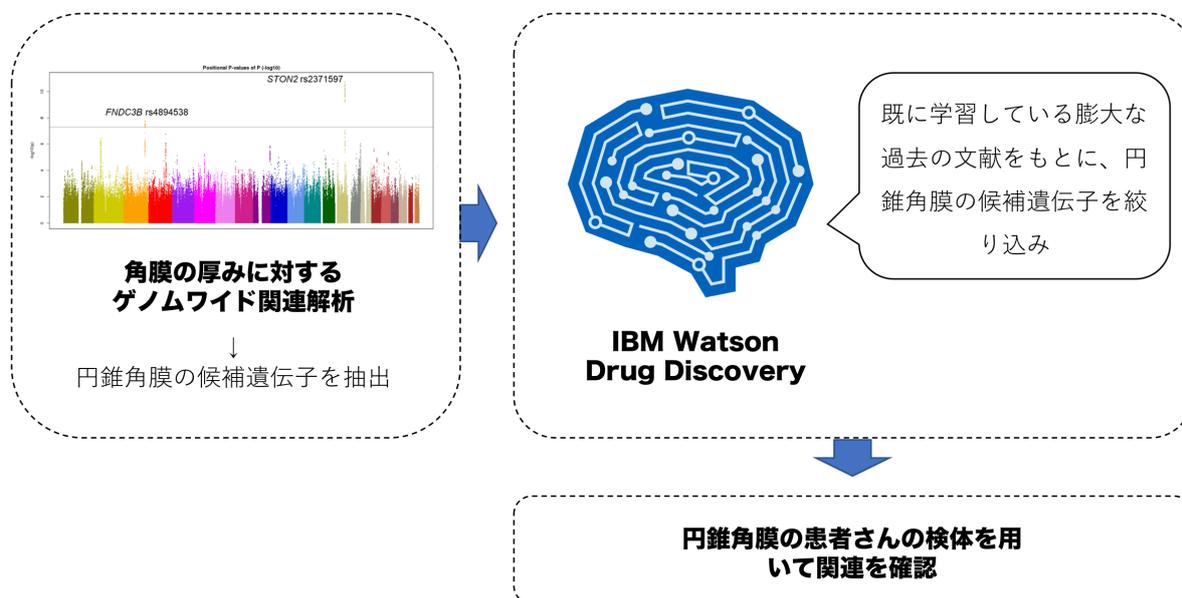
人工知能（IBM Watson）の活用により 円錐角膜に関連する遺伝子変異を発見

概要

近年、人工知能（AI）が様々な分野で活用されています。中でも、IBM Watsonはその先駆けとして医学分野にも用いられており、2016年には、東京医科学研究所から、IBM Watsonが特殊な白血病患者の病名を推定して治療に結びつけた例が報告されています。本研究は、ゲノムワイド関連解析と呼ばれる遺伝子解析手法とIBM Watsonを組み合わせることで、眼疾患である円錐角膜の疾患感受性遺伝子の同定に繋げた、世界で初めての報告です。

京都大学大学院医学研究科眼科学 三宅正裕 特定助教、辻川明孝 同教授、細田祥勝 同博士課程学生（研究当時、現大阪赤十字病院）及び、京都大学附属ゲノム医学センター 松田文彦 教授を中心とした研究グループは、京都大学と長浜市が共同で実施する「ながはま0次予防コホート事業」（長浜スタディ）のデータを活用したゲノムワイド関連解析によって円錐角膜の新たな疾患感受性遺伝子である *STON2* を同定し、更に IBM Watson for Drug Discovery を組み合わせて候補遺伝子数を絞ることによって、*SMAD3* 遺伝子も円錐角膜の発症と関連していることを突き止めました。本研究成果は、円錐角膜の病態解明に寄与すると考えられることもさることながら、人工知能の新たな応用方法を示したことに意義があります。

本研究成果は、2020年7月31日に英国の国際学術誌「*Communications Biology*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

円錐角膜は、思春期に発症して、角膜が薄くなったり変形したりする原因不明の疾患です。患者さんは進行性の視力障害をきたし、ある程度以上に進行すると、角膜移植が唯一の治療法となります。これまでも円錐角膜を引き起こしやすくする遺伝子（円錐角膜感受性遺伝子）の探索が行われてきましたが、症例の集積が不十分であることから、疾患を対象としたゲノムワイド関連解析¹⁾では感受性遺伝子が同定されていません。代わりに、(1) 一般人口を対象として「角膜の厚み」に関連する遺伝子を同定し、(2) それらを候補遺伝子として円錐角膜との関連を確認する、という二段階の手法（中間表現型ゲノムワイド関連解析）によって、6つの疾患感受性遺伝子が特定されています。

一般に、疾患を持つ人のサンプルは集積しづらいため、特に稀な疾患ほどこのような中間表現型ゲノムワイド関連解析の手法が有効です。しかし、(1)の段階での候補遺伝子が多すぎると、「多重性の呪い（Curse of multiplicity）」により、真のシグナルを検出しづらくなってしまいます。現に、2018年に報告された「角膜の厚み」に対する大規模メタゲノムワイド関連解析（*Nature Communications*, 2018）では、25,910人のデータを解析して多数の候補遺伝子を同定し、円錐角膜との関連が検討されたものの、候補遺伝子数の多さによる「多重性の呪い」のため、新規の円錐角膜感受性遺伝子は一つも同定されませんでした。

今回本研究グループは、この「多重性の呪い」の影響を最小限にするため、IBM Watson for Drug Discoveryを活用しました。

2. 研究手法・成果

本研究ではまず、京都大学附属ゲノム医学センターが滋賀県長浜市と共同で実施する「ながはま0次予防コホート事業」（長浜スタディ）のデータを用いて、5,299人を対象に、「角膜の厚み」に対するゲノムワイド関連解析を行い、*FNDC3B*遺伝子と*STON2*遺伝子が強く関連していることを確認しました。このうち、*STON2*は過去に円錐角膜との関連が報告されていなかったので、179人の円錐角膜検体を用いて、*STON2*と円錐角膜の関連を調べました。この結果、*STON2*は円錐角膜と有意な関連を認め、新たな円錐角膜感受性遺伝子であることが確認されました。

更に感受性遺伝子を同定するため、本研究グループはWatson for Drug Discoveryを用いました。Watson for Drug Discoveryは、これまで報告された文献（基礎研究、動物実験、臨床研究など全て）を学習しており、有する機能の一つであるpredictive analysisでは、教師データとなる遺伝子群と候補遺伝子群をそれぞれ与えることで、「文献から想定される各遺伝子の関連度」を可視化します。今回は、教師データとして、既報で円錐角膜感受性遺伝子として報告された6つの遺伝子と今回新たに同定した*STON2*を入力し、候補遺伝子として、「角膜の厚み」に対するゲノムワイド関連解析で一定以上の関連を認めた42個の遺伝子を入力しました。本研究グループは、得られた結果の中でも、既報で報告された遺伝子群と今回新たに同定した*STON2*を連結するラインに着目することで、42個の候補遺伝子を7個まで絞り込み、それら7個の候補遺伝子と円錐角膜との関連を調べました。これにより、*SMAD3*遺伝子も円錐角膜と強い関連を認めることが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、円錐角膜の疾患感受性遺伝子を同定すると共に、人工知能の新たな応用方法を示しました。これまでのゲノムワイド関連解析ではサンプル数をひたすら増やすことで新規感受性遺伝子の同定に結びつけてきました。しかし、人工知能を活用することでサンプル数に依存する度合いを減らすことができるため、今後、同様のコンセプトにより、サンプル数の集積が困難な希少疾患の病態解明が促進される可能性があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の施設の共同研究で行われました。

京都大学医学研究科 眼科学教室

特定助教 三宅正裕

教授 辻川明孝

博士課程学生 細田祥勝 (研究当時、現：大阪赤十字病院)

京都大学附属ゲノム医学センター

教授 松田文彦

教授 山田亮

大津赤十字病院

眼科部長 山城健児

横浜市立大学

特任准教授 目黒明

教授 水木信久

シンガポール国立眼研究所

<研究者のコメント>

人間の能力では追いきれない膨大な量の文献から必要な情報を抽出するために、人工知能は強力な武器となります。今後も医学情報は爆発的に増加していくと想定されますので、Watson for Drug Discovery に限らず様々な人工知能関連ツールを研究に活かし、ノイズの中から真のシグナルをより精密に見つけることが重要になっていくと考えています。

<用語解説>

1) ゲノムワイド関連解析: 一塩基多型 (SNP : DNA の塩基配列において 1%以上の頻度で出現する 1 塩基の違い) を用いて疾患と関連する遺伝子を見つける方法の一つ。ある疾患の患者とその疾患にかかっていない被験者の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。ゲノムワイド関連解析では、ヒトゲノム全体を網羅するような 数十~数百万カ所の SNP について検討し、ゲノム全体から疾患と関連する領域や遺伝子を同定する。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Keratoconus-susceptibility gene identification by corneal thickness genome-wide association study and artificial intelligence IBM Watson (角膜厚のゲノムワイド関連解析と IBM Watson による円錐角膜感受性遺伝子の同定)

著者 : Yoshikatsu Hosoda, Masahiro Miyake, Akira Meguro, Yasuharu Tabara, Sachiko Iwai, Naoko Ueda-Arakawa, Eri Nakano, Yuki Mori, Munemitsu Yoshikawa, Hideo Nakanishi, Chiea-Chuen Khor, Seang-Mei Saw, Ryo Yamada, Fumihiko Matsuda, The Nagahama Study Group, Ching-Yu Cheng, Nobuhisa Mizuki, Akitaka Tsujikawa & Kenji Yamashiro

掲載誌 : *Communications Biology* DOI : 10.1038/s42003-020-01137-3