

がんミスセンス変異病原性予測の新手法「MARIO」

鎌谷 高志

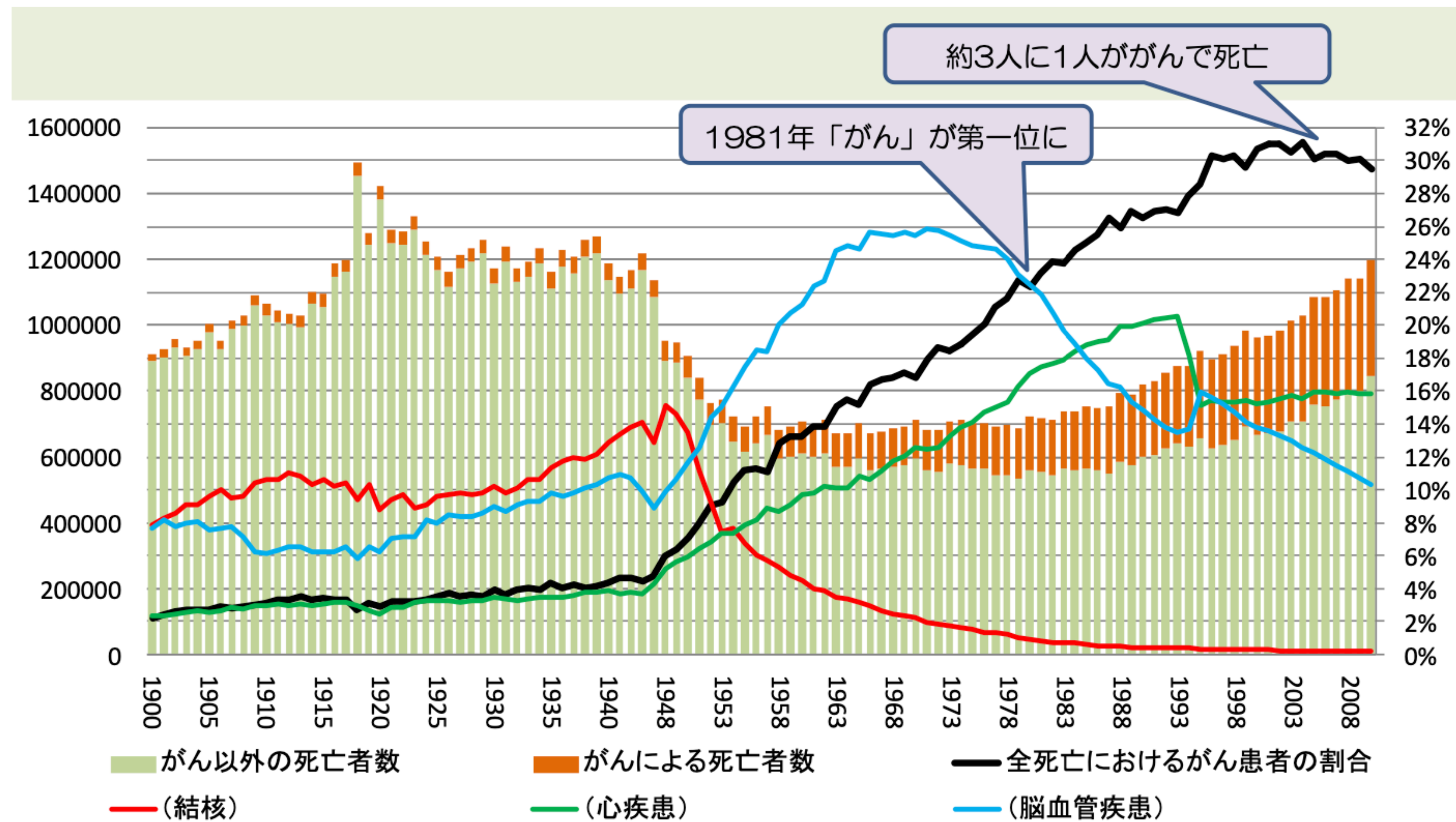
東京科学大学 M&Dデータ科学センター
東京科学大学病院 がんゲノム診療科

自己紹介

- 2010年 慶應義塾大学医学部 卒業
- 2010 ~ 2014年 さいたま市立病院 初期研修医
- 2012 ~ 2013年 慶應義塾大学医学部 内科 後期研修医
- 2013 ~ 2014年 北里大学メディカルセンター 総合診療科 医師
- 2014 ~ 2018年 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科 助教
肺がん、間質性肺炎、喘息などの診療を行う臨床医として勤務
2型自然リンパ球の細胞画像AIモデル研究で博士号(医学2016)取得
- 2018 ~ 2019年. 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 医科学数理分野 特任助教
がんを主とした医療ビッグデータを用いて、統計・AI・機械学習などで解析
- 2020 ~ 2022年. 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 医科学数理研究室 特任助教
医科歯科での研究を継続および学生指導、東大の授業、セミナーなどを担当
- 2023 ~ 国立大学法人東京医科歯科大学 M&Dデータ科学センター
がんゲノム診療科 講師
現在は医科歯科で、臨床と情報の両教室に出入りし、
両者に関わる研究を行っている
- 2024 ~ 国立大学法人東京科学大学

がんは死亡率・罹患率が高い疾患

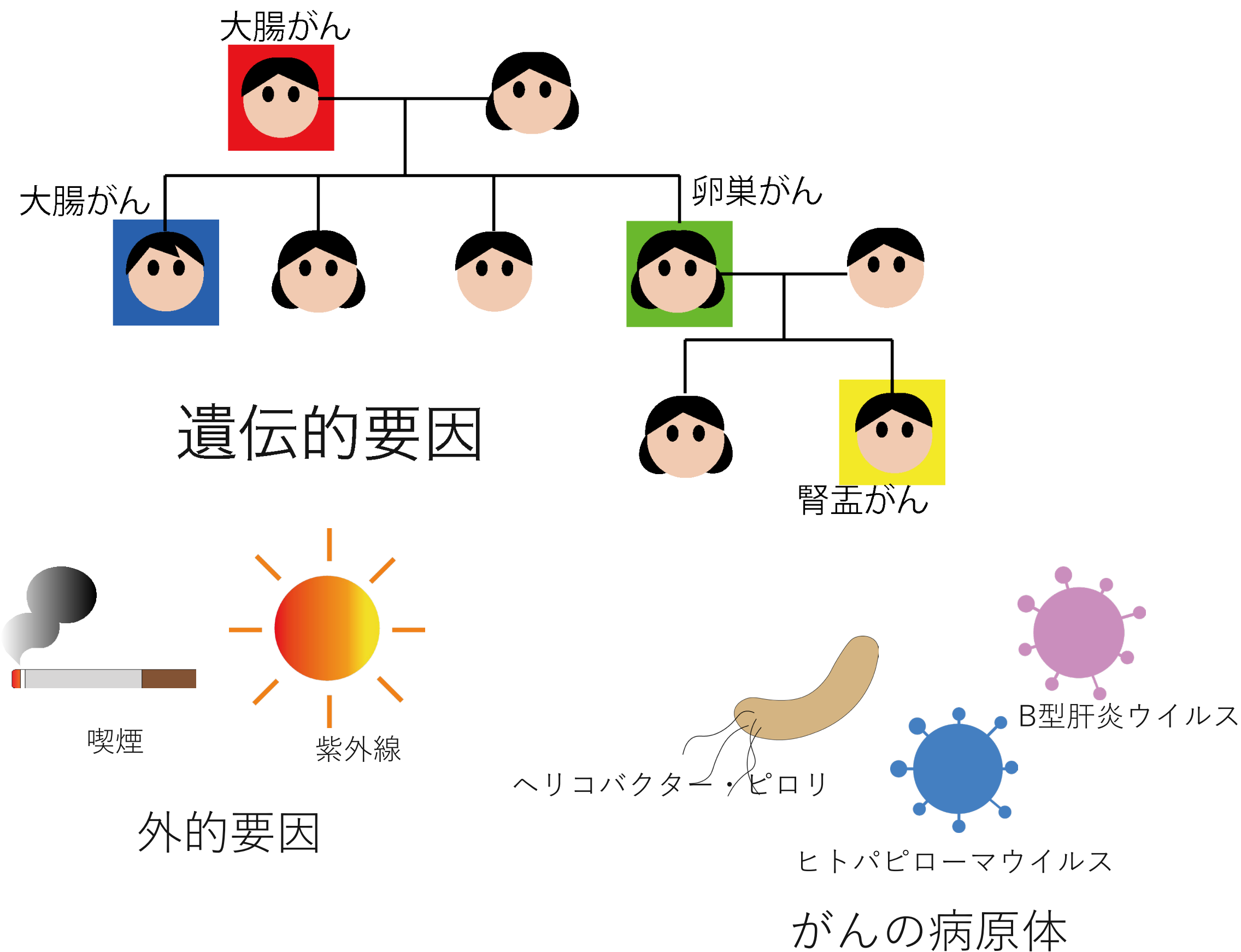
高齢化が進む現代社会において、がんは頻度が高く、致死率が高い疾患である。



厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou_kouhou/kaiken_shiryou/2013/dl/130415-01.pdf

がんの発生メカニズム

多くのがんは、より増殖に有利な遺伝子異常が蓄積してクローナルに増殖し、結果として複数の遺伝子異常が蓄積した悪性度の高い細胞群として発生する。

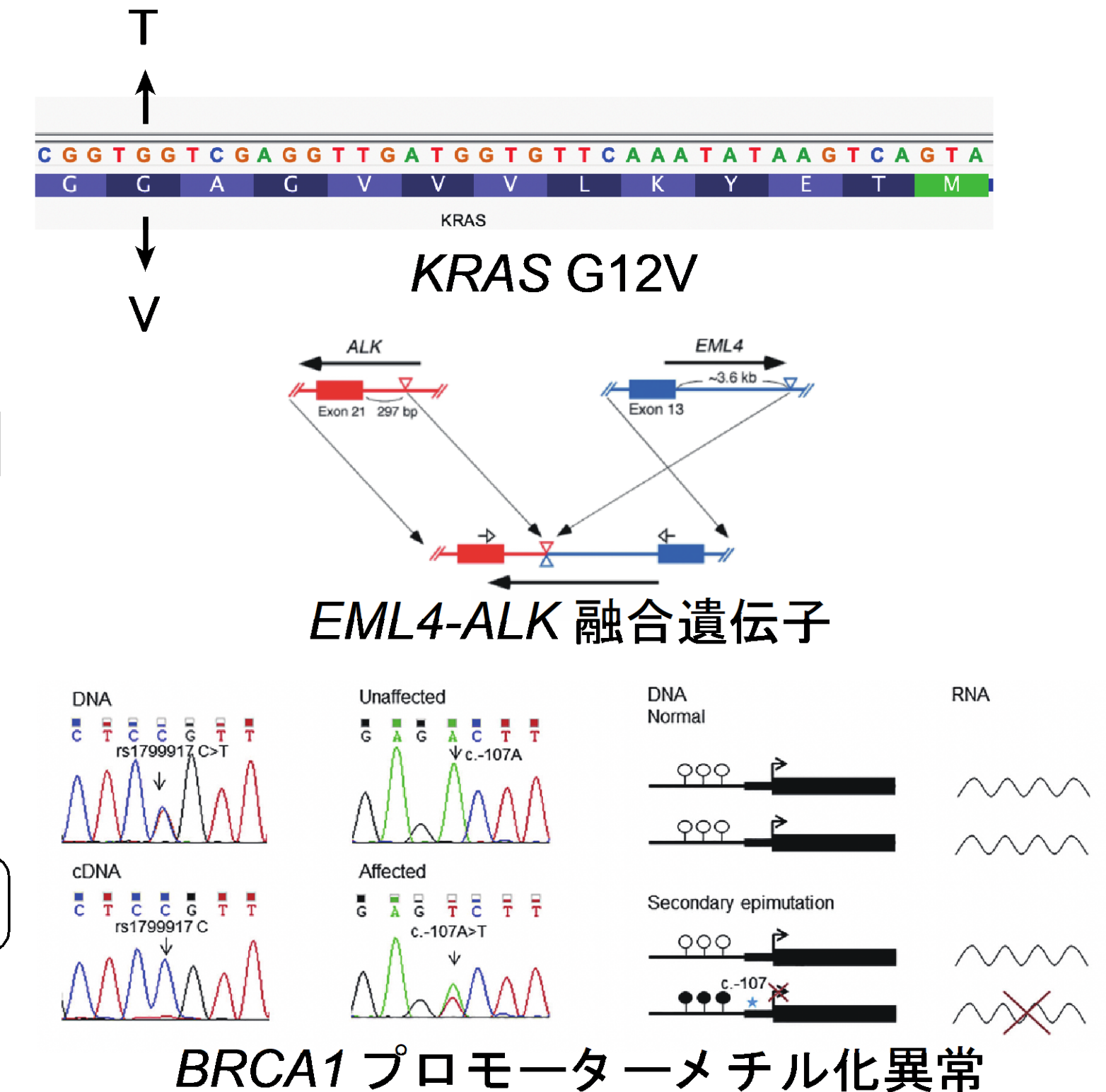


遺伝子異常の原因

塩基配列異常

染色体構造異常

エピゲノム異常

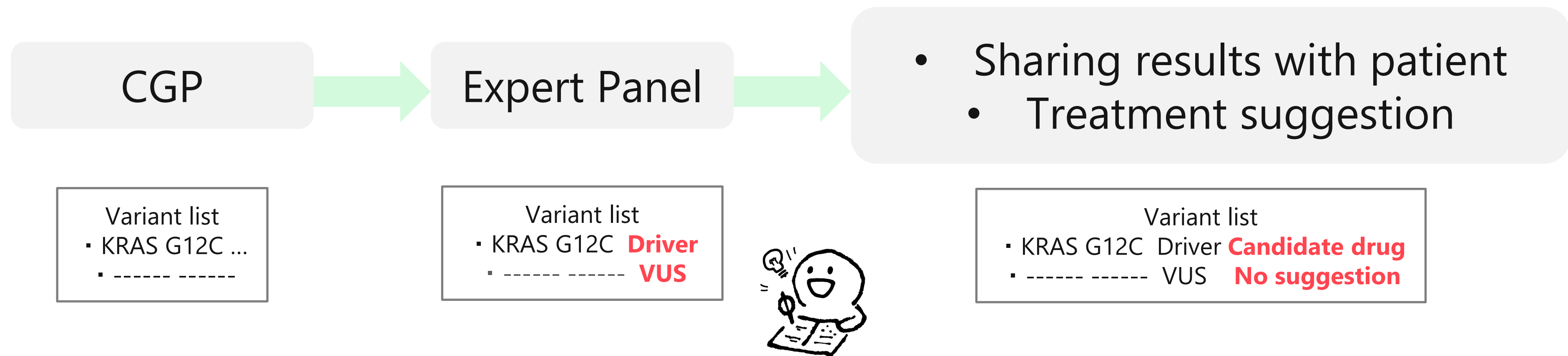


遺伝子異常の種類

Evans D.G.R., et al. *Am. J. Hum. Genet.* 2018 ; 103 : 213-20.
Soda M., et al. *Nature* 2007 ; 448 : 561-6.

Comprehensive Genomic Profiling(CGP)とは

近年、本邦でも保険収載されたが網羅的がん遺伝子検査であるCGPは、複数の遺伝子変異を同時に解析でき、患者のがん診断や治療法の選択肢提示、治療効果の改善に寄与している。



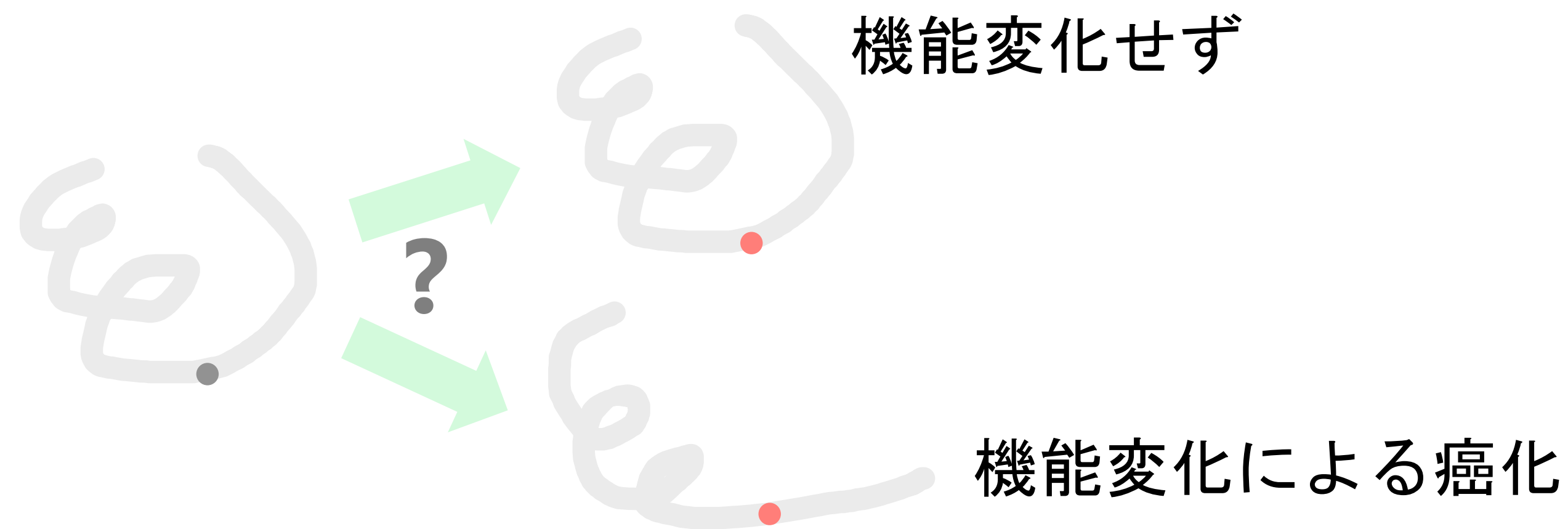
すでにFoundationOne CDx, NCCオンコパネル, FoundationOne Liquid CDx, Gurdant360 CDx, GenMine TOPといった複数のパネルが保険収載され使用可能

CGP検査の問題点と、それに対する従来技術の問題点

- 1検体あたり数～数十件の変異が検出されるが、約7–9割は臨床意義不明(VUS)である。
- 検査報告書には「病原性あり／なし」が明示されず、解釈は医師に委ねられる。
- そのため、多くの場合は検査会社が提示するキュレーション（文献・データベース情報）をほぼそのまま採用するのが現状である。
- しかし、キュレーション情報の網羅性・最新性・信頼性は検査会社によってばらつきがあり、必ずしも正確とは限らない。
- 不適切な解釈は治療選択やがん種診断の評価などに影響し、過大評価・過小評価のリスクが生じる。

インシリコ病原性予測ツールとは

- 近年では変異の病原性をin silicoで予測するソフトウェアが報告され、臨床での活用が期待されているが、使用は限定的である。



Curr. Protoc. Hum. Genet. 7, 20 (2013)
J. Hum. Genet. 99, 877–85 (2016)
Nat. Genet. 46, 310–5 (2014)
Nucleic Acids Res. 31, 3812–4 (2003)
Nat. Commun. 13, 3273 (2022)
Science 381, eadg7492 (2023)

SIFT, PolyPhen-2, VEST4, AlphaMissenseなどの複数のアプローチのソフトが存在する。

我々はこれらのツールを有効利用できるデータベースを構築した。

TOAD(Tumor Omics Annotation Database)の構築

- 検査会社の結果ファイルに対し、インシリコツールや健常人データベース情報を追記するためのデータベース TOADを構築した。
- 現在、全エキスパートパネルの症例に本プログラムを適応している。

age: 58歳, gender: male, tissue: PANCREAS, pathology diagnosis: Pancreas ductal adenocarcinoma

origin: Pancreas, study: Chugai Commercial F1CDx v2

institution: 東京科学大学

Computational tumor purity = 8.78%

FMI pathological tumor nuclei = 20%

MS-Stable

TMB – intermediate_12.07 Muts/Mb

Non Human Data :HHV-4 120 reads (reads per million)

FoundationOneCDxの結果の1例

known_info	Gene	Type	DNA置換	アミノ酸置換	VAF(%)	hg19 Pos	gnomAD(%)	ToMMo(%)	ClinVar	COSMIC	SpliceAI	SIFT	Polyphen2	VEST4	REVEL	AlphaMissense
known	KRAS	missense	c.35G>T	p.G12V	7.12%	chr12:25398284	.	.	27622;Pathogenic	COSV55497419	.	0.001	0.969	0.92	0.910	0.949
known	TP53	missense	c.701A>G	p.Y234C	8.29%	chr17:7577580	.	.	133277;Pathogenic/Likely_pathogenic	COSV52661201	.	0.003	0.999	0.861	0.945	0.8
VUS	PTCH1	missense	c.140G>T	p.R47L	54.83%	chr9:98270504	0.2293 (%)	0.4429 (%)	397031;Conflicting_interpretations	.	.	0.277	0.001	0.057	0.104	0.0816
VUS	BCORL1	missense	c.4148T>C	p.L1383P	100.00%	chrX:129162679	0.0033 (%)	0.0122 (%)	.	.	.	0.22	.	0.284	0.155	0.1112

検査会社によるキュレーション

健常人データベース

ナレッジデータベース

病原性予測スコア

TOADデータベース使用の有用例

- VUSのみをもつ症例に対して、インシリコツールの結果をもとに病原性が疑われた変異に対して治療を行ったところ、明確な奏功を示した（症例報告、病原性変異として提示準備中）。
- インシリコツールの有用性を示した。

Gene	Protein	VAF	gnomAD	ToMMo	ClinVar	SIFT_pred	Polyphen2_HVAR_pred	VEST4_score	REVEL_score	AM_score
PIK3C2G										
BRCA2					本結果に関連しないため記載しない					
BRD4										
RPTOR										
??	??	??	.	.	.	低値	高値	高値	高値	高値
SMO										
RNF43										
CSF1R										
CTNNB1					本結果に関連しないため記載しない					
MTAP										
LTK										
FGF23										

インシリコ病原性予測ツールの問題点

- 一方で、さまざまなインシリコツールがあり、どのツールが有用かを一概には言えず、一長一短があるため、“総合的に”みざるを得ないが、忙しい医師の立場からすると、どれを参考にすべきかわからないスコアはあまり参照してくれない。
- また必ずしも、予測ツールのスコアだけ見れば良いというわけではない。抗PD-1療法などは全てVUSであっても、変異数 (TMB)が多ければ、治療適応となる。



どのツールを使えばいいのか？

よくわからないから、参考にしない！

Curr. Protoc. Hum. Genet. 7, 20 (2013)
J. Hum. Genet. 99, 877–85 (2016)
Nat. Genet. 46, 310–5 (2014)
Nucleic Acids Res. 31, 3812–4 (2003)
Nat. Commun. 13, 3273 (2022)
Science 381, eadg7492 (2023)

インシリコツールの有効利用方法が明確ではない。

開発項目

医師が参照するだけで、病原性がある重要な変異を予測でき、患者固有の最適治療オプションと関連治験につなげることができるスコアを開発した。

インシリコツール

AlphaMissense
REVEL
VEST
PolyPhen
SIFT

+

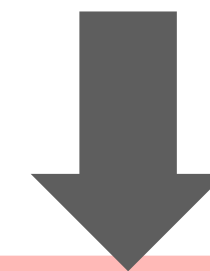
患者の特徴

TMB

+

変異の特徴

Variant allele frequency
Population allele frequency

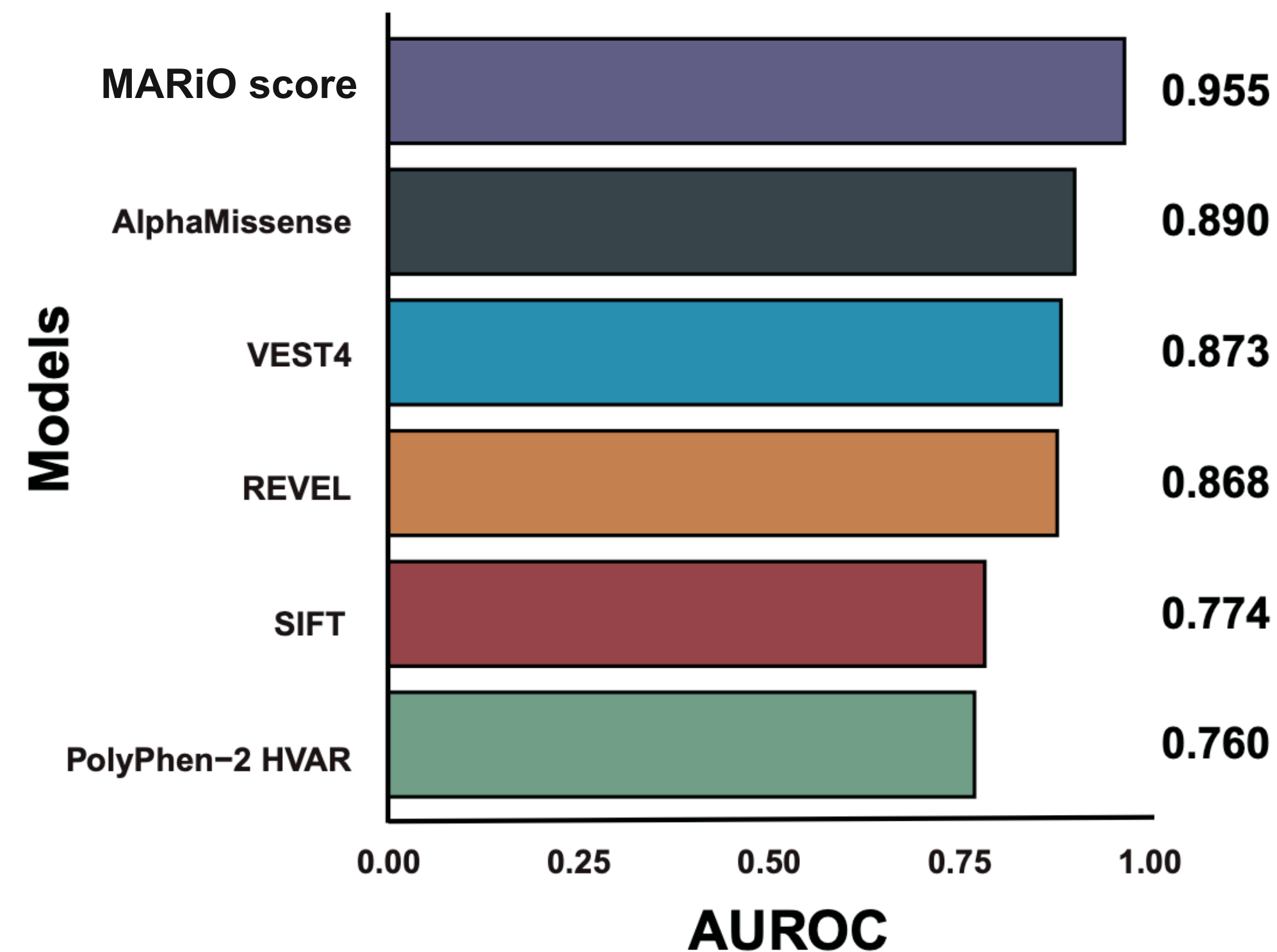


Machine learning

MARiO: (Mutation Assessment for Risk and Oncogenicity)

1 種のみではなく 3 種を組み合わせたことがリアルワールドにおいて重要

従来技術の精度を大きく凌駕



構築したモデルは他のモデルを凌駕する結果

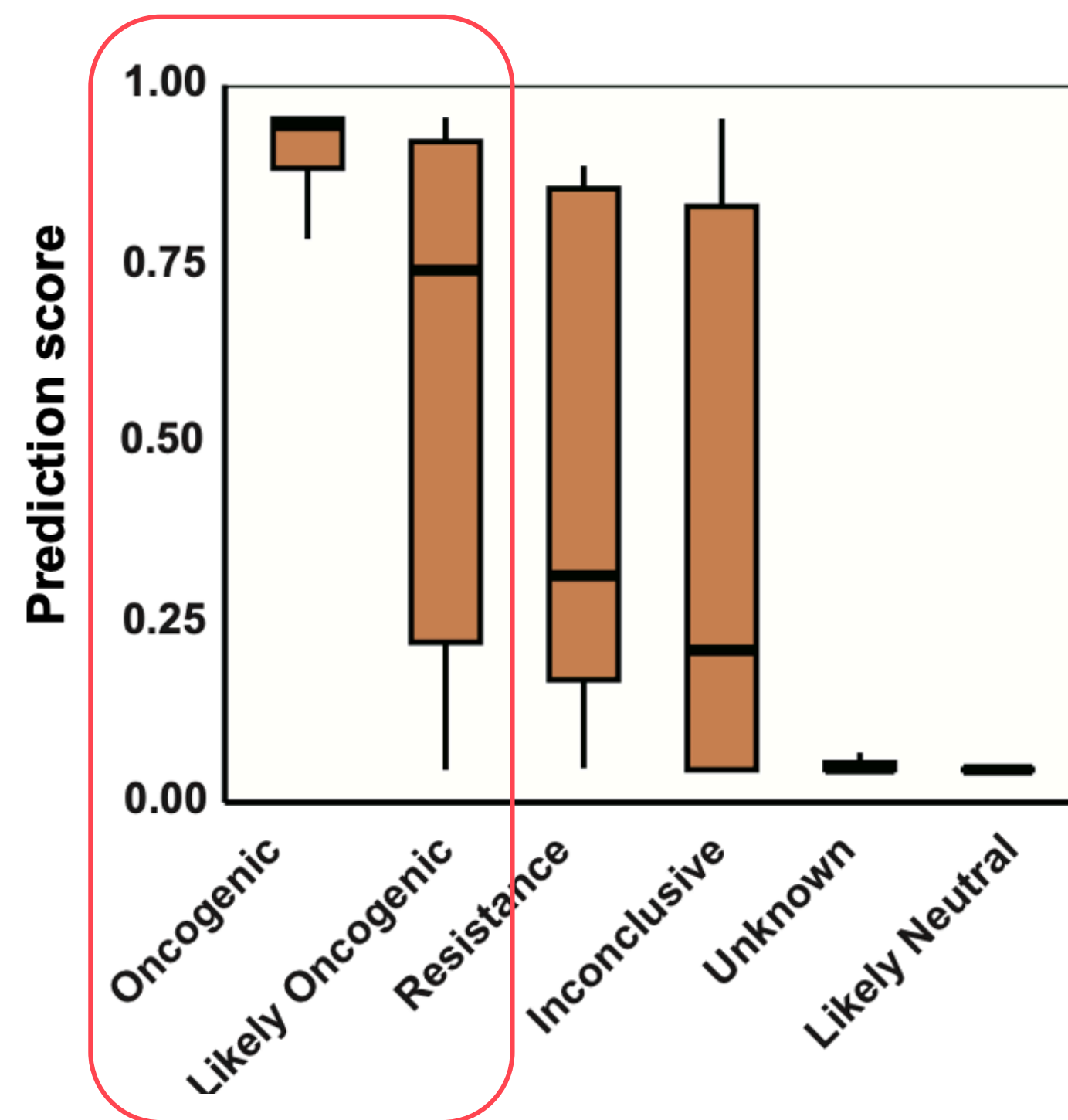
✓ MARiO score outperformed conventional tool (AUC=0.955)

インシリコツール、患者特徴、変異特徴を統合したスコアを開発

外部アノテーションデータベースによるモデル検証

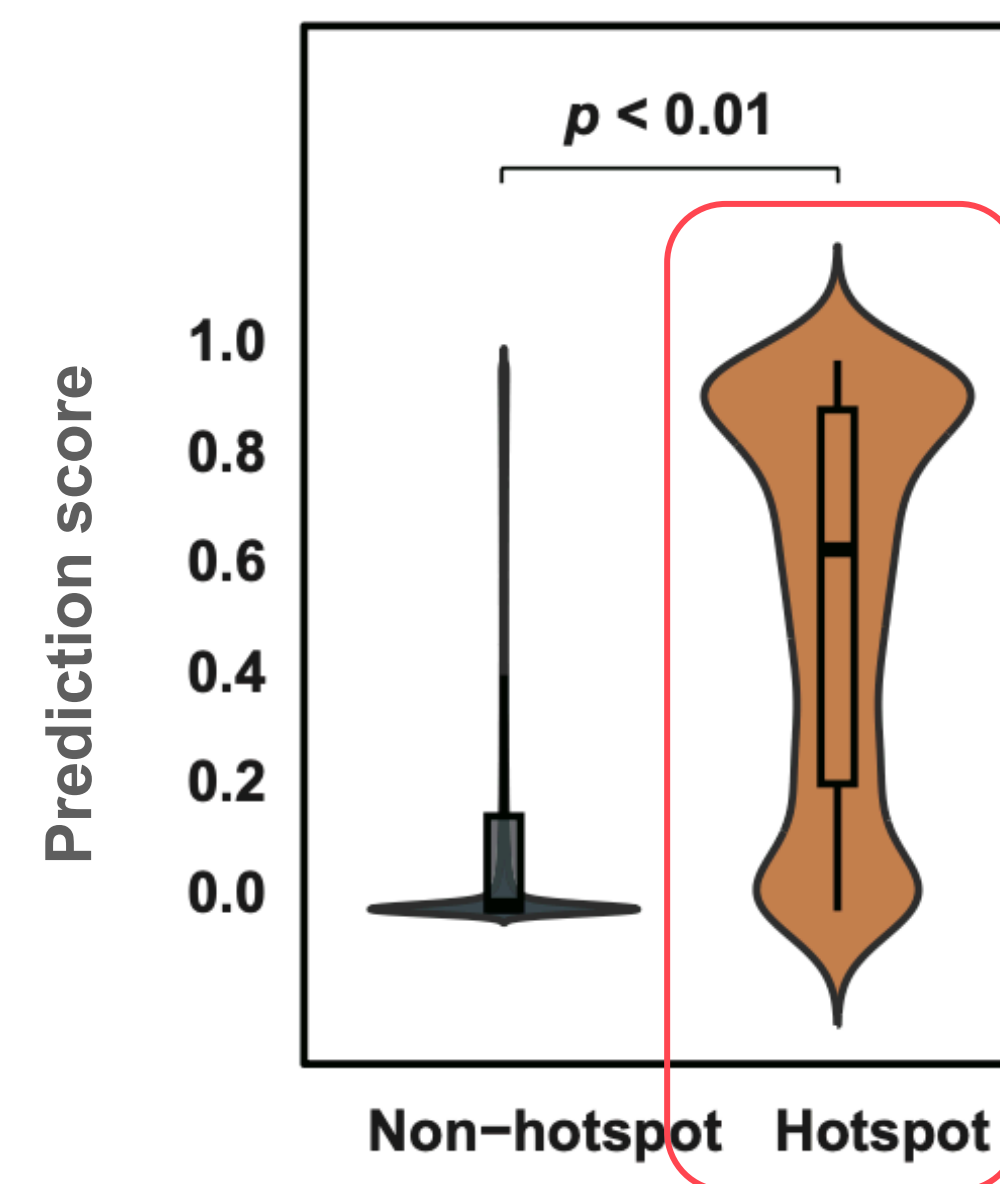
OncoKB

Offering oncogenic annotations.



Cancer Hotspots

Statistically significant mutations in cancer.

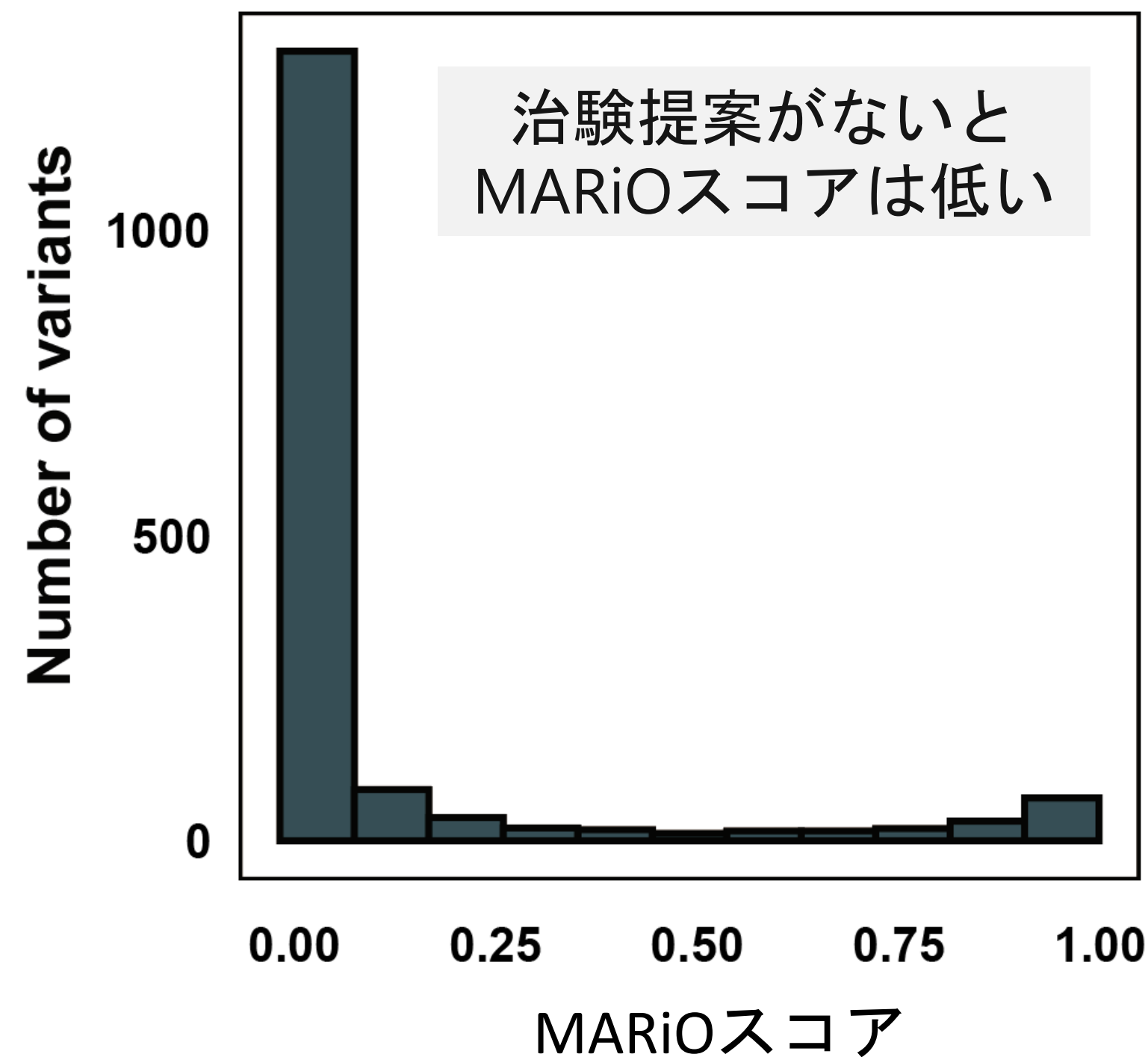


複数の外部データベースを用いてMARiOスコアの検証ができた

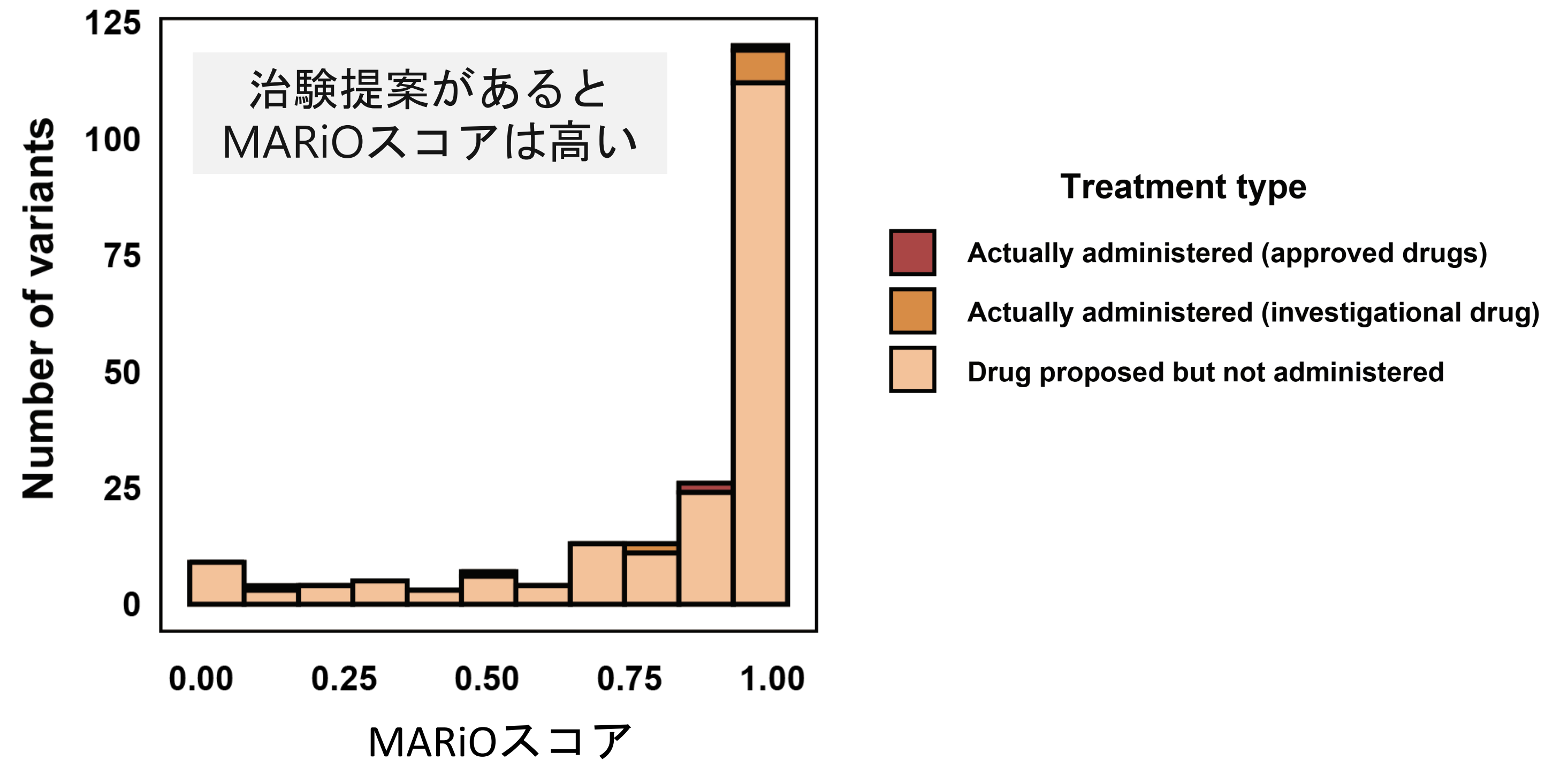
Suehnholz SP, et al. *Cancer Discov* (2024), Chang MT, et al. *Cancer Discov* (2018)

リアルワールドの治験データを用いた検証

治験提案のない変異



治験提案のある変異

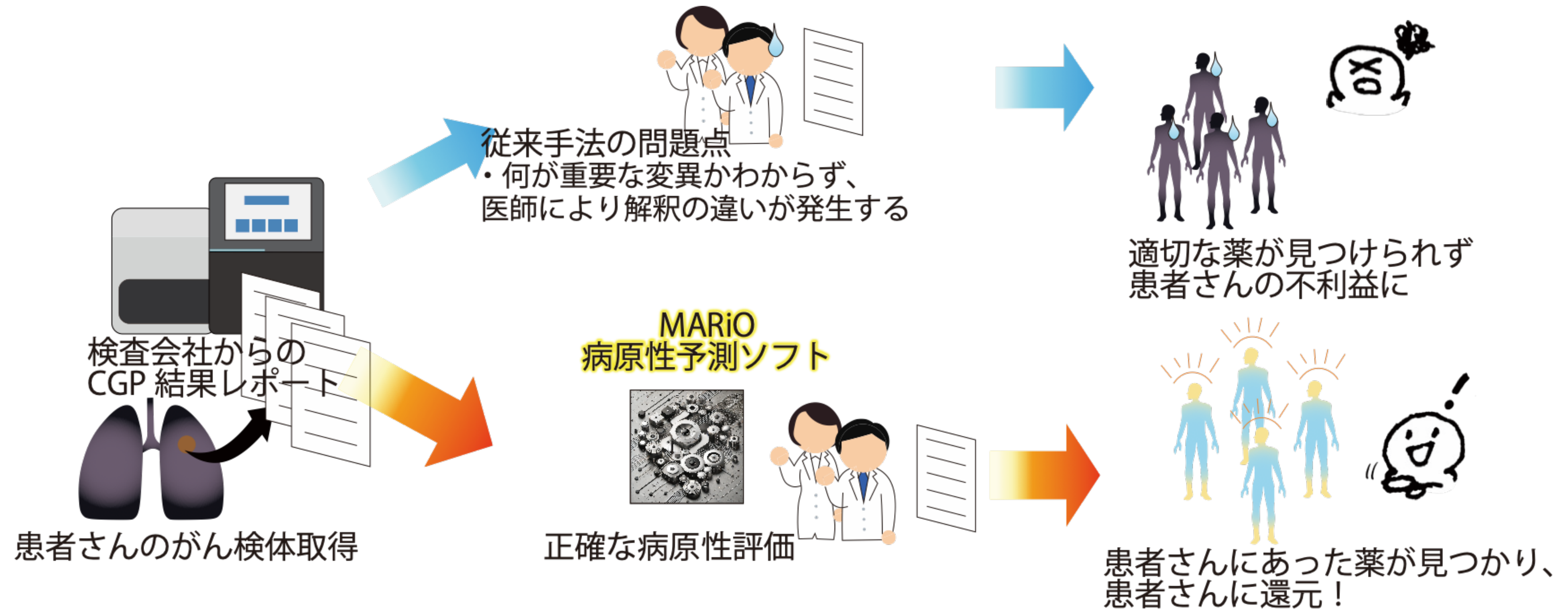


✓ 治験につながる変異ではMARIoスコアが高いことを示した。

MARIoスコアが高い変異は創薬標的となり得る変異である

臨床現場でのMARIOスコアの使われ方の例

MARIOスコアにより多くの患者さんの新たな保険治療選択肢や治験参加へつながる



一般的な医師は多くのデータを総合的に見るよりは、1つで病原性の評価が可能なスコアを優先するため、医師から強く求められるツールである！！

市場規模

- 現在のCGP検査の保険適応は、固形がんにおける標準治療終了、もしくは終了見込みの患者のみとなっている。
- 現段階でも年間約2万件施行される全CGPが適応対象となるため、市場インパクトは大きい(2023年は国内だけでも95億円規模)。さらには海外を視野に入れたら年間数十万件となる。
- さらに、近年より早い段階（初回治療時など）からCGP検査をする流れが始まってきており、さらに血液がんにおいてもMARiOスコアが適応可能な検査が出てきており、MARiOの適応対象は拡大すると考えられる。
- この市場規模に参入できるようにするには、どのような方法で実用化していけば良いか。

実用化ビジョン

- 実用化が最短のビジョン

実用化ビジョン	アピールポイント
エキスパート支援 システムへの付加 価値	・現在のシステムを変えることなくスコアを追加できる ・患者の治療方針決定に大きな影響を与える

- 実用化の別案

実用化ビジョン	足りない部分	現在の課題
薬事承認・保険収 載の獲得	臨床エビデンス	・多施設×前向き試験で“治療成績が向上”を示すデータが不足・血液がん・初回治療ラインなど新しい適応領域では外部検証が未完了ー>学会などを通して他施設に声かけを進める
MARiO結果と治療 の直接接続	治療・治験に繋げる パッケージ	・MARiOスコア×治療・治験をパッケージ化する方法は方法があるのか

実用化ビジョン

- 実用化が最短のビジョン

実用化プラン	成功指標	主要パートナー	収益モデル	想定タイムライン
エキスパート支援システムへの付加価値	・ 使用施設数の上昇や治療変更症例が多く出ること	がんゲノム医療（中核）拠点病院、CGP検査会社、検査レポート会社	サブスクリプションもしくは症例当たり利用料	組み込むためのシステムはすぐに提供可能

- 実用化の別案

実用化プラン	成功指標	主要パートナー	収益モデル	想定タイムライン
薬事承認・保険収載の獲得	・ PMDA IVD承認・薬剤ラベルにMARiOスコアに基づいた結果をつける	がんゲノム医療（中核）拠点病院、CGP検査会社、検査レポート会社	診断薬キット売上	検証試験は学会に声かけをし、開始する連絡網はあり
MARiO結果と治療の直接接続	・ MARiOスコアに基づく治験参加開始、治療変更	国内外CRO、大学病院	成果報酬	

ただし、ご説明した実用化ビジョンにとらわれず、この技術を活用してよりよい医療の実現に努めていきたいと考えておりますので、力を貸してくださる企業様、何卒宜しくお願い致します

その他の想定される用途

1. がん遺伝子パネル検査の結果補助

- MARIo スコアを用いた病原性疑い変異の抽出、治療候補／臨床試験候補の提案へ

2. 希少がん・小児がんでの結果解釈

- アレル頻度情報が乏しいがんにおいて、病原性予測から診断補助へ

3. 製薬企業の創薬ターゲットスクリーニング

- MARIoスコアは治験につながる変異を同定できることがわかっており、ミスセンス変異を網羅的に MARIo で抽出し、創薬ターゲットとなるFirst-in-class 抗体／小分子探索の起点に。

4. 適応拡大・薬剤再ポジショニング

- 既承認薬の標的遺伝子でVUS変異が追加で見つかったとき、MARIoの定量スコアを得て、薬効が見込めるがん種を迅速に仮説立案 → POC 試験設計へ。

5. 公衆衛生・がんゲノム疫学

- 国レベルで集積されたパネルデータベース(C-CAT)から、がん種横断で再現性の高いドライバーを MARIo スコア順に抽出 → 罹患リスク層別化モデルの基盤に

企業への貢献、PRポイント

「患者の治療方針を決定するスコアに」

MARiO は CGP 検査の結果を即時に解析し、有効確率の高い薬剤・治験をみつけ、無駄な治療ラインを飛び越えて“最適治療へのショートカット”を実現しうる。

それにより、個別化医療を最短経路で患者へお届けする。

「既存のシステムの修正は軽微」

MARiO スコア作成のためのデータベースは構成済みであり、プログラムを回すだけで速やかにスコアを提示可能。そのため、現在のシステムの修正はMARiOスコアの列を追加するだけでも運用可能

「医療費適正化」

病原性変異を間違えることによる不適切治療を減らし、奏効率の高い薬剤を早期に導入することで再入院や高額レジメンの連続投与を抑制できる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称—：遺伝子パネル検査における新規病原性予測方法
- 出願番号：特願2025-035480
- 出願人：東京科学大学
- 発明人：鎌谷 高志：池田 貞勝：宮 冬樹：中川 晴子

お問い合わせ先

- 部署： 東京科学大学 医療イノベーション機構
- 電話番号： 03-5803-4733
- Emailアドレス： openinnovation.tlo@tmd.ac.jp