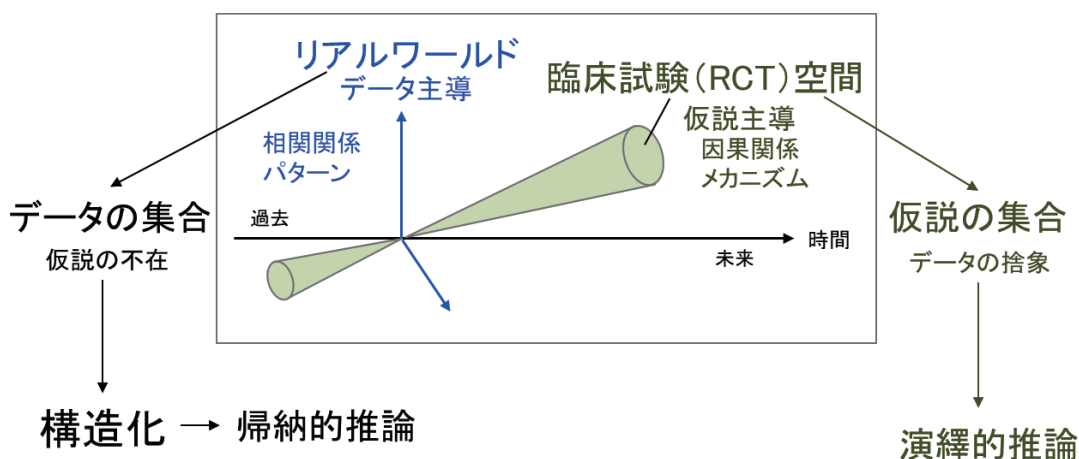


マススペクトロメトリーとAIを統合した 心不全の精密予後予測バイオマーカー開発とその臨床研究

自治医科大学附属病院 臨床薬理センター
室長・准教授 相澤 健一

はじめに

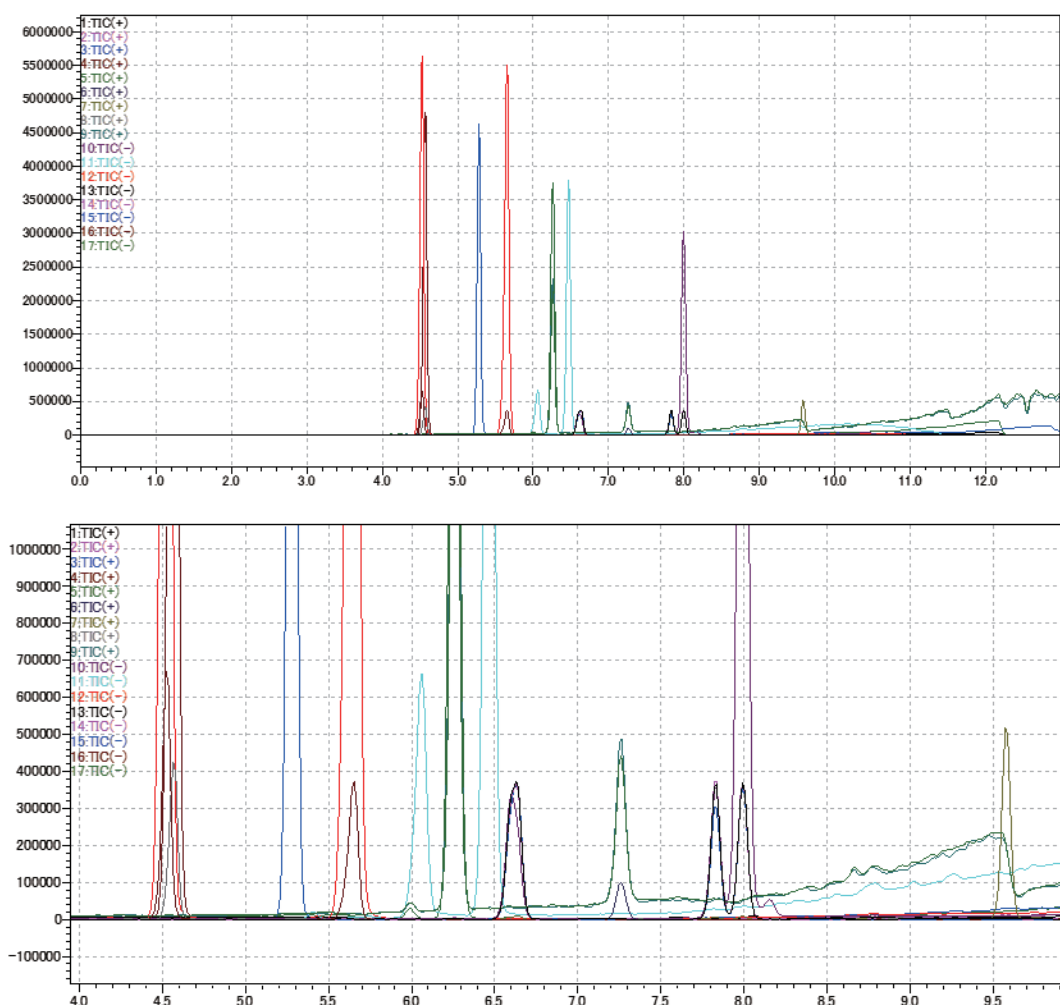
臨床医学研究においては生物医学によるメカニズム研究だけでなく、臨床データを用いた評価研究を推進する必要がある。これは病態メカニズムの臨床的な意味を知る上でも、医療者と患者が意志決定を行う上でも重要である。心血管病の治療効果の評価は、死亡や重篤な臓器障害の発生（重大イベント）を指標とする。臨床イベントに関わる要因を明らかにするには無作為化介入比較試験（RCT）が最善であるが、患者のさまざまな状況に対応したRCTを実施することは困難である。また、RCTにより得られた知見は、その集団における妥当性を保証するものではない。次善の策が、日常診療で接する患者を対象として行うコホート研究である。これは未知の交絡因子を排除できないために、科学性はRCTに及ばない。し



かし多数の患者データを解析すれば、外的妥当性の高い知見を得ることができる。従来、薬物・医療機器の効果検証には無作為割り付けの臨床試験が多く行われてきた。しかし、臨床試験においてはさまざまな登録基準、除外基準を設けて参加可能患者を限定していることが多い。一方で実際の日常臨床においては、こうした臨床試験では除外されてしまうような背景をもった患者を治療することが多い。また、多様な患者背景、実際の治療についてはその実態が十分明らかにされていない。そのため、近年リアルワールドを反映したデータ主導型研究の重要性が増している。我々はこれまで様々なクリニカル質量分析装置を活用し、マススペクトロメトリーで多くのバイオマーカーの測定系を開発してきた⁽¹⁻⁵⁾。そこで本研究では、臨床データとマススペクトロメトリーを統合し、新しい心不全の精密予後予測バイオマーカー開発を目指す。

結果

自治医科大学附属病院入院患者の同意を得て、血液検査時の残余検体を本研究に収集した。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し、本学倫理委員会の承認を得た。メタボローム解析を行い、生体内の網羅的な分子情報と疾患との関係性を検討した。具体的には、メタボローム解析を行い、一次代謝物300成分、および脂質メディエーター200成分についてのマススペクトルを取得し、AIを用いて臨床データベースと照合する。臨床サンプルは、虚血ないし心不全症例の血液サンプルとコントロールとして胆汁を用いた。代謝物の病態との関連(重症度、予後)について、臨床データによるバイオインフォマティクス解析を通して、それらの関連性を検討した。代謝物測定の方法論は具体的には、収集した血漿をLC-MS/MS型質量分析計で測定した。

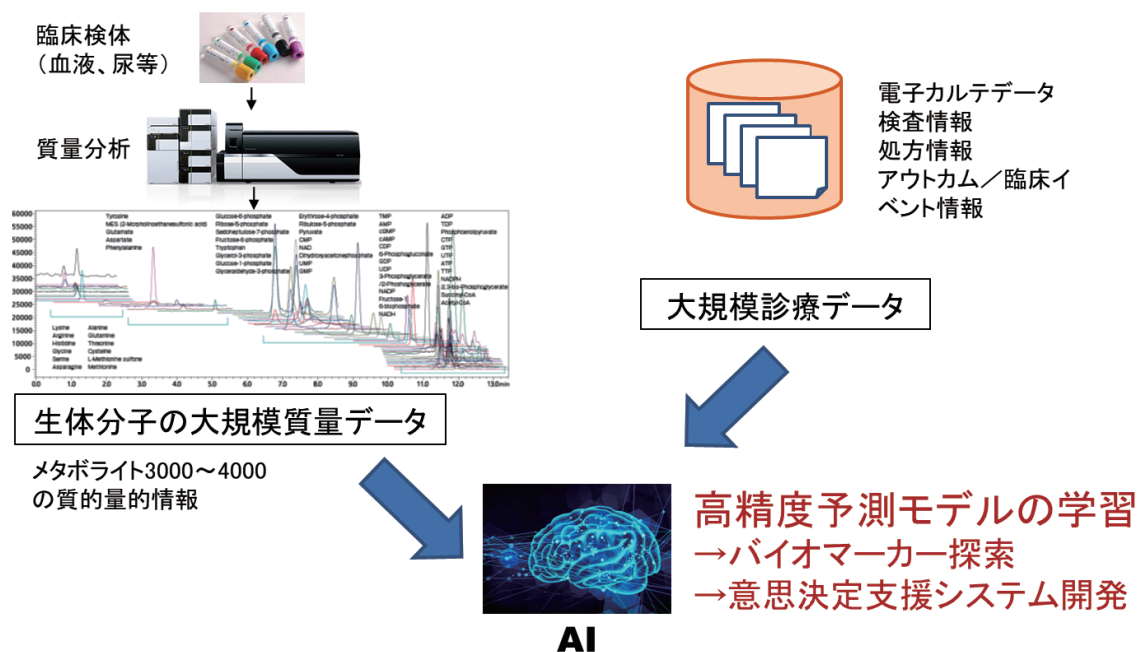


生体成分の測定法を設定し、横軸LC保持時間、縦軸m/z(精密質量)の2次元マップにおいて、既知成分のアノテーションを可能な限り行い、未知成分を含めた検出可能全成分を把握する検討を行った。正常サンプルの成分表を作成し、多検体測定から各成分のシグナル強度の変動を把握した(正常値の把握)。LC-QTOFと同じLC条件で、タンデム四重極LC-

MS/MSを用いて既知成分を測定した。タンデム四重極での既知成分の測定結果をQTOFのデータに還元し、検出感度等の指標とした。以上のように、解析手法を開発し、そのプロトタイプは完成した。これら既知成分に対して他の成分をLC-QTOF測定によりプリンティングし、全体の正常成分の把握が可能となる。正常ヒトサンプルのケミカルフィンガープリンティングとの比較から、有意差のある成分を見出し、マーカー候補の有無を明らかにする。

考 察

AIを用いた大規模なリアルワールドデータと質量データをインフォマティクスで分析することにより、心不全の予後予測バイオマーカー探索のみならず、薬剤標的探索、臨床有効性・毒性の早期予測も可能になる。臨床医学研究においては生物医学によるメカニズム研究だけでなく、臨床データを用いた評価研究を推進する必要がある。これは病態メカニズムの臨床的な意味を知る上でも、医療者と患者が意志決定を行う上でも重要である。心血管病の治療効果の評価は、死亡や重篤な臓器障害の発生（重大イベント）を指標とする。このような研究は国内外を問わず、実施施設もほとんどなく、成功事例もないため、学術的独自性と創造性は極めて高い。



診断支援システムのようなAI開発には、まず行うべきことは知識の構造化である。現状はこれらを人手での入力でカバーしているとし、今後は構造化の自動化、自然言語処理技術の進歩、電子カルテの改良が期待される。このように、AIが内科医の在り方を変える可能性があり、本研究はそれに挑むものである。また、ゲノム解析の進歩はクリニカルシーケンスとして臨床応用されつつあるが、その限界も見えてきており、より病態に近いオミックス

(プロテオミクス／メタボロミクス) 解析が必要とされている。我々は、メタボローム解析を含む同技術を心血管病態解析に先駆的に導入してきた実績を有する。また、本研究成果を受け、今後、ソフトウェアを実装した後は、全国の多施設で検証することが可能である。

要 約

近年、生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患（心筋梗塞や狭心症など）の増加や高齢化による高血圧や弁膜症の増加などにより、心不全の患者が急増している。心不全は、さまざまな心疾患がたどる終末像であり、高齢者がもっとも気をつけなくてはならない心臓のトラブルである。本研究は、様々なクリニカル質量分析装置を活用し、生体内の網羅的な分子情報と疾患との関係性を明らかにするものである。今後、本研究を発展させることにより、心不全の予後予測、ひいては新しい個別化医療と国民の健康増進に寄与する可能性がある。

文 献

1. Saito A, Kimura N, Kaneda Y, Ohzawa H, Miyato H, Yamaguchi H, Lefor AK, Nagai R, Sata N, Kitayama J and Aizawa K. Novel Drug Delivery Method Targeting Para-Aortic Lymph Nodes by Retrograde Infusion of Paclitaxel into Pigs' Thoracic Duct. *Cancers (Basel)* . 2022;14.
2. Kimura N, Takahashi H, Sakamoto S, Yanagi Y, Maeshima N, Minamimoto A, Iwamoto N, Shimada T, Nagai R and Aizawa K. Microvolume Analysis of Aflibercept in Aqueous Humor Using Mass Spectrometry. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11:7.
3. Yazaki Y, Aizawa K, Israr MZ, Negishi K, Salzano A, Saitoh Y, Kimura N, Kono K, Heaney L, Cassambai S, Bernieh D, Lai F, Imai Y, Kario K, Nagai R, Ng LL and Suzuki T. Ethnic differences in association of outcomes with trimethylamine N-oxide in acute heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2373-2378.
4. Son BK, Sawaki D, Tomida S, Fujita D, Aizawa K, Aoki H, Akishita M, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R and Suzuki T. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/intramural haematoma. *Nat Commun*. 2015;6:6994.
5. Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Komuro I and Nagai R. Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of postinterventional restenosis in ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2013;59:1330-7.