

臨床応用を見据えた遺伝子変異の病的意義判定 AI の開発

阿部 祥歩[†] 安田 知弘[†] 小山 隆文^{††} 角南 久仁子^{††} 久保 崇^{††} 平田 真^{††} 須藤 一起^{††}
田尾 佳代子^{†††} 浜本 隆二^{†††}(株)日立製作所[†] 国立がん研究センター 中央病院^{††} 国立がん研究センター 研究所^{†††}

1. 背景と課題

がんゲノムのパネル検査は 2019 年に保険収載されて以来、検査数は増加傾向にあり [1]、保険収載範囲の拡大や新規パネル検査の導入で更に後押しされる見込みである。一方で、検査結果の解釈および治療選択は限られた医師・検査技師等の専門家しかできずに大きな負担となっており、AI による支援や代替が求められる [2]。

IT により多施設連携や遺伝子変異及び臨床試験に関する情報収集・提示を行うサービスが、複数機関から提供されている。AI による判断についても技術開発が進んでおり、明示的なエビデンスが無くても病的意義の推測を行う技術が提案されている。ただし、臨床の現場で信頼されて広く使われる AI 技術はまだなく、臨床的なアクションにつながる判断ができる AI が求められる。

2. AI による病的意義判断の確認優先度提示

パネル検査で検出されたゲノム変異の病的意義は、通常「Pathogenic(病的意義あり)」「Likely Pathogenic」「Benign(病的意義なし)」「Likely Benign」「Variants of Uncertain Significance(意義不明)」のいずれかであると、複数のエビデンスに基づき総合的に判断される [3]。これらを、以下ではそれぞれ P, LP, B, LB, VUS と表記する。例えば、健常者の集団における変異の出現頻度が 1%以上であれば、「B」と判断すべき有力な根拠になると考えられる。ただし、すべてのエビデンスが一貫した判定を支持しているとは限らない。エビデンスと判定結果の例を表 1 に示す。変異 2, 4 のようにエビデンスに基づく判定が矛盾している変異の場合は判断が難しい。このような場合、ACMG/AMP ガイドラインでは原則として VUS としつつも専門家がエビデンスを評価し強弱の判断をすることを推奨している [4]。

表 1 病的意義判定

#	病原性判定結果	判定理由	判断の確度
1	Pathogenic	P を示す Ev 1 件	高い
2	Pathogenic	P/B を示す Ev が各 1 件、総合的に P 判定	低い
3	VUS	Ev が 0 件	高い
4	VUS	P/B を示す Ev が各 1 件、判定不能で「VUS」判定	低い

(Ev:Evidence)

AI により病的意義判定を行った場合、最終的には専門家による妥当性の確認が必要である [5]。この際、上記のような判断が難しい変異は、確認の重要度が特に高いこうした変異を見分けることで、専門家が確認を行う際の優先度が判断でき負担軽減に繋がる可能性がある。

そこで、本研究では、病的意義判定の有無に加え、判断の確度を示すスコアを、病的意義の有無に関するエビデンスの充実度により推定する。概要を図 1 に示す。まず、患者が保持する遺伝子異常に関連する、アレル頻度や報告症例数などのさまざまなエビデンスを抽出する。次に、上記で抽出された情報をもとに、ルールベースや決定木などの機械学習を組み合わせる病的意義スコアを算出する。

本研究では、判定の妥当性の解釈を容易にするため、P/LP/B/LB/VUS 等の分類を、「病原性スコア」と「エビデンススコア」の 2 つの病的意義スコアによって行う。病原性スコアは病原性の程度を表す。エビデンススコアは、病的意義の有無の判断に利用可能なエビデンスの充実度を示す。病原性スコアは、既存手法に基づいて決定することができる。エビデンススコアは、例えば表 1 の変異#3 と#4 はいずれも VUS であるが、変異#3 はエビデンスが 0 件であるためエビデンススコアを低く、変異#4 はエビデンスが 2 件あるため高くする。

Development of pathogenicity determination AI toward clinical application,

† Sachiho Abe, Tomohiro Yasuda, Hitachi, Ltd.,

†† Takafumi Koyama, Kuniko Sunami, Takashi Kubo, Makoto Hirata, Kazuki Sudo, National Cancer Center Hospital,

††† Kayoko Tao, Ryuji Hamamoto, National Cancer Center Research Institute.

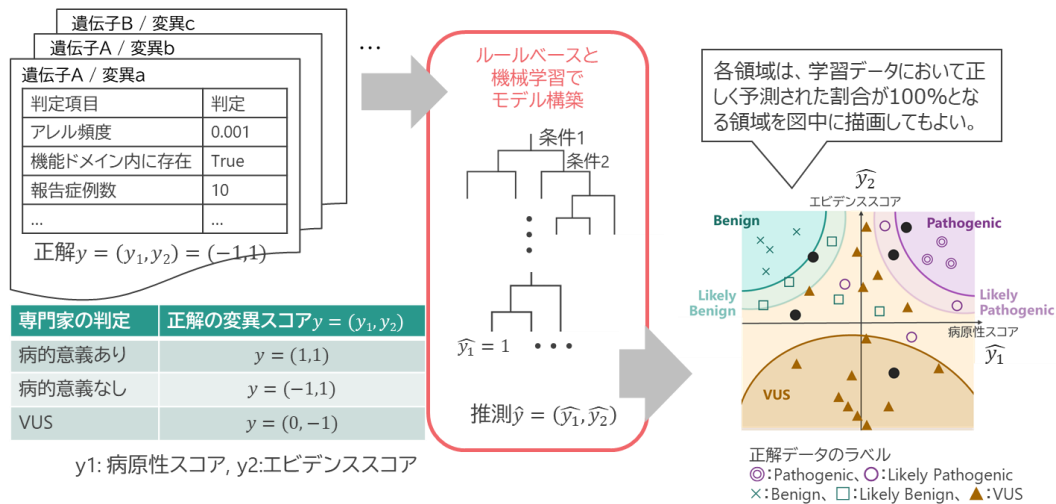


図 1 本手法の概要

3. 提案手法の活用

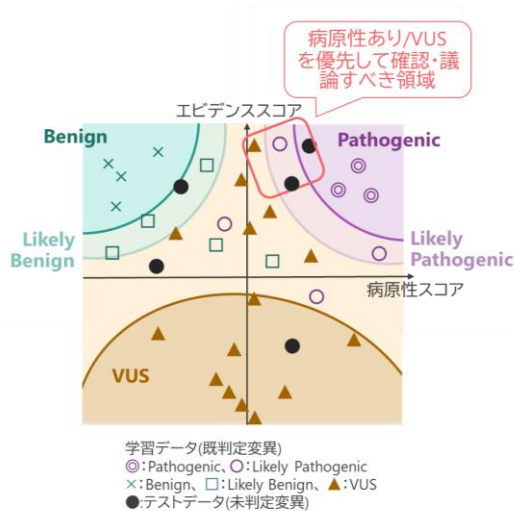


図 2 病的意義スコア

図 2 に、各変異における病原性スコアを横軸に、エビデンススコアを縦軸にそれぞれプロットした模式図を示す。高い確度で「P」と判定される変異は、病原性スコアとエビデンススコアがともに大きい右上領域に配置されることが期待される。また、高い確度で「B」と判定される変異は、病原性スコアが小さいがエビデンススコアが大きい左上領域に配置される。高い確度で「VUS」と判定される変異は、エビデンスが不足しているため、病原性スコアが中程度でエビデンススコアが小さい。

各変異の分類において重要なのは「Pathogenic 変異」か否かであり、図 2 の右上の領域の境界付近にある変異の判定が重要であると考えられる。特に表 1 の変異#2 のような、

エビデンスが多いが互いに矛盾している変異は、前述のように専門家であっても判断が難しい。そのような変異は、境界付近の上部にプロットされていることが期待される。また、学習データに基づき図示される P/LP/B/LB/VUS の領域により、既判定変異における判定とエビデンスの量および質の関係を確認できる。新規変異の判定における病的意義判定基準の標準化への貢献も期待される。

4. まとめ

本手法により、各変異に対して病的意義の判定に加え、病的意義の判定に用いられる情報の質および量に関するスコアも推定・提示することで、専門家による判定の最終決定を効率化する支援ができると期待される。

5. 参考文献

[1] エキスパートパネルの効率的かつ効果的な運用について 厚生労働省 健康・生活衛生局がん・疾病対策課, <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001173154.pdf>, 2024年1月5日閲覧。

[2] 政策提言「がんゲノム医療」への患者アクセスの改善に向けて 日本医療政策機構 (HGPI), <https://hgpi.org/research/ncd-20230810.html>, 2024年1月5日閲覧。

[3] Peter Horak, et al., *Genetics in Medicine*, **24**(5):986–998, 2022.

[4] Richards et al., *Genetics in Medicine*, **17**(5):405–424, 2015.

[5] Quan Li et al., *Science Advances*, **8**(18):eabj1624, 2022.