

個別化医療の開発と検証のための統計的方法論の研究

松井 茂之 データ科学研究系 教授

私の専門は生物統計学(biostatistics)です。研究テーマは、臨床研究の計画と解析に関するものが多いですが、近年、重点的に行っているのは個別化医療(personalized medicine)の領域です。以下では、その一例を紹介します。

1. 分子マーカーの検出・予測解析

個別化医療の開発では、患者の特性を捉えるためのマーカー・診断法の開発が必要ですが、近年、様々なオミクス、画像データを用いた分子マーカー探索の試みがあります。統計解析の視点からは、マーカーの検出は多重検定、診断法開発は判別・予測解析の枠組みが定着していますが、第三の枠組みとして、高次元の分子データ全体を通して関連構造を推定するというアプローチを提唱しています。高次元の利点を活かし、柔軟なセミパラメトリックモデルを仮定した経験ベイズ法等があります。予測解析との関連では、縮小推定に基づく回帰(一種の罰則付き回帰)のテーマがあります。

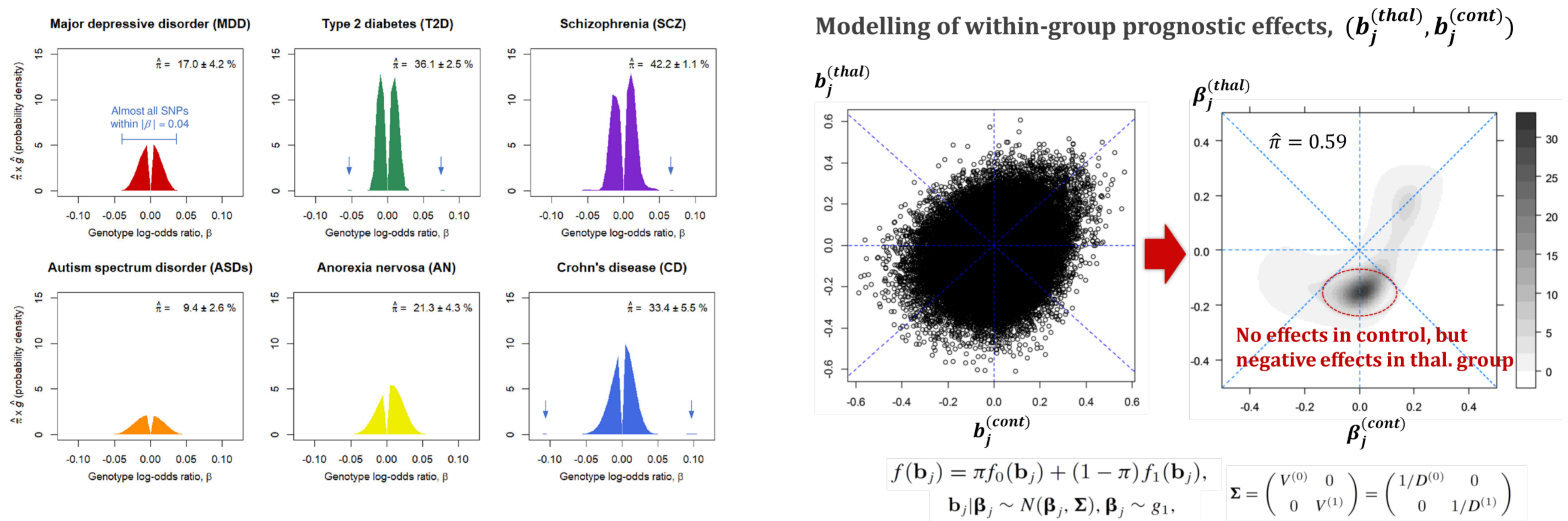


図1. セミパラメトリック階層混合モデルを用いた効果サイズ分布の推定. 左はゲノムワイド疾患関連解析[1]、右は多発性骨髄腫のランダム化試験での予後・治療効果予測マーカー解析[2].

2. 診断法と治療法の有効性、臨床的有用性の評価

分子マーカー・診断法の評価では、一般に、診断結果に沿って行われる治療法も含めた評価が必要になります。具体的には、診断法と治療法の有効性の検証と臨床的有用性の評価です。疾患、診断法、治療法の性質に応じて様々な臨床研究のデザイン、データ解析プランを考える必要があります。

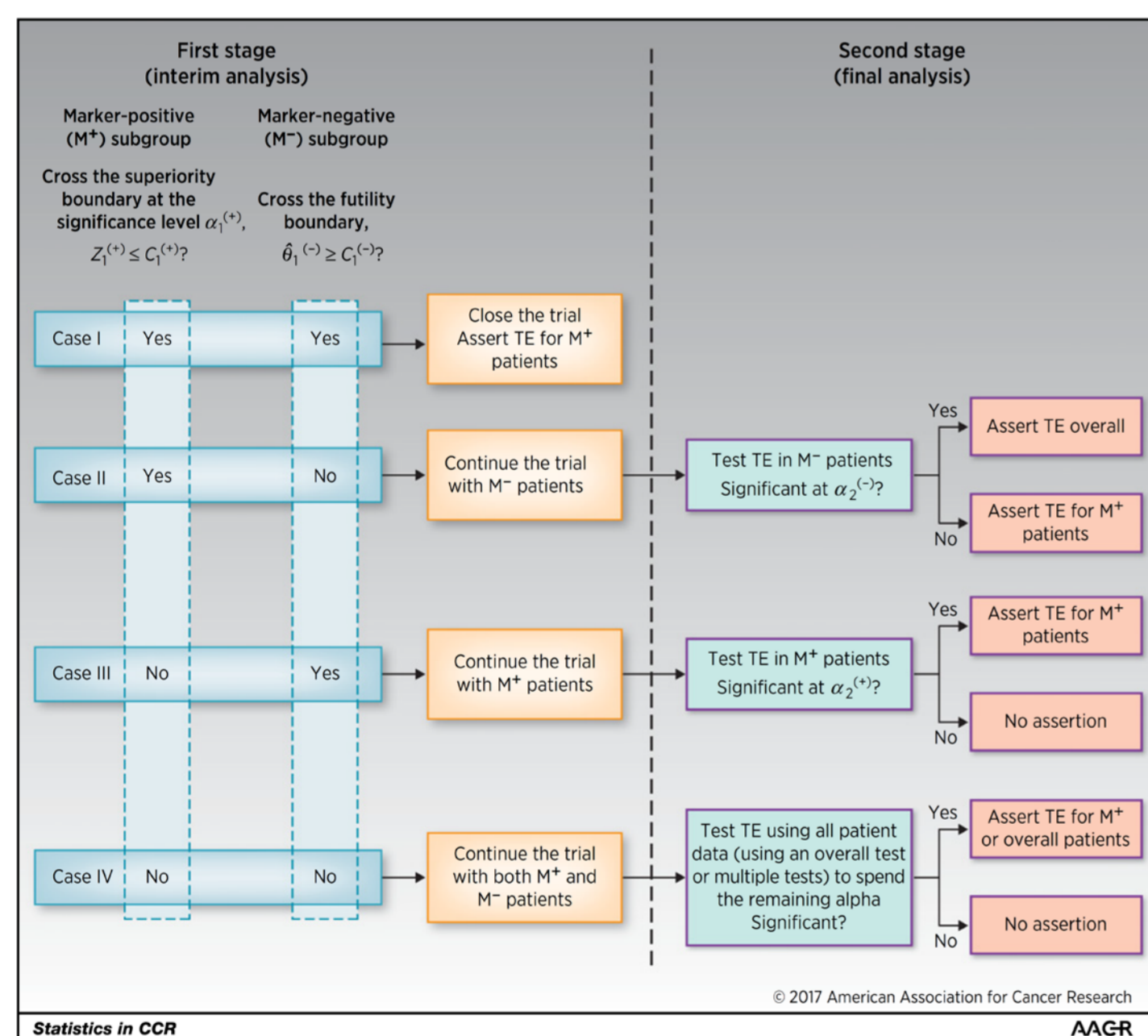
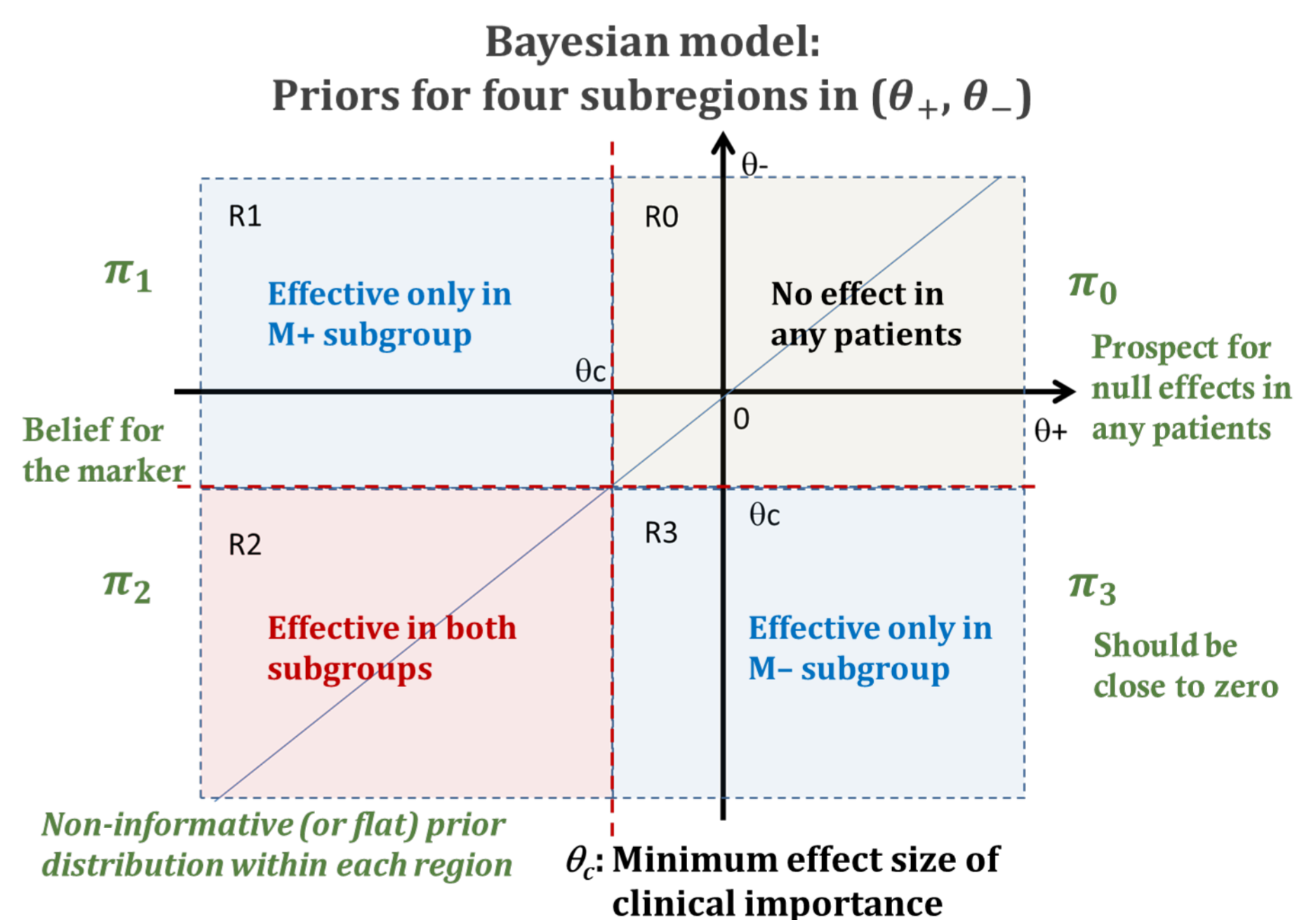


図2. 治療効果予測マーカーを用いた検証的臨床試験のデザイン. 左は多段階サブグループデザイン[3]、右はマーカーの予測能をベイズ流に指定した検証的試験のデザイン(未発表).



3. 他のテーマ、今後の展望

臨床試験のみならず、電子医療記録等の大規模観察データを用いたマーカー探索、診断法開発のテーマもあります。そこでは、機械学習と因果推論の融合が一つのキーワードです。一方で、希少疾患の極くスモールなデータからいかにマーカー開発するかといった(ほとんど取り扱われていない)重要なテーマもあります。スモールデータからビックデータ、疾患・治療の性質に応じた個別化医療開発のための方法論を構築することが目標です。

引用文献:

- Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochi H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich K, Tsunoda T, Matsui S. (2018). Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures. *Frontiers in Genetics* 9: 115.
- Matsui S, Noma H, Qu P, Yoshio Sakai, Matsui K, Heuck C, Crowley J. (2018). Multi-subgroup gene screening using semi-parametric hierarchical mixture models and the optimal discovery procedure: application to a randomized clinical trial in multiple myeloma. *Biometrics* 74, 313-320.
- Matsui S, Crowley J. (2018). Biomarker-stratified phase III clinical trials: enhancement with a subgroup-focused sequential design. *Clinical Cancer Research* 24, 994-1001.