

一般に、長期間かけて徐々に進行する慢性疾患において、疾患の増悪に関与する分子メカニズムは、病態進行ステージごとに切り替わるケースが多く、しばしば病態進行ステージごとに有効な薬物治療は異なる。そのため、患者個々の病態進行ステージを正確に推定することにより、慢性疾患患者に対する最適な薬剤を選択することができる。また、医薬品開発においても同様に、候補化合物の作用機序に基づき、最も有効性を発揮すると想定される病態進行ステージに位置する被験者集団を選択して臨床試験を行うことができる。このような、患者ごとの正確な病態進行ステージの推定には、各ステージにおいて疾患の増悪を反映するバイオマーカーを用いて、病態進行の全体像が定量的に理解されていることが必須である。一方で、慢性疾患を対象としたコホート研究の観察期間は、長期的な病態進行と比較して短いことが多く、これが病態進行の全体像の俯瞰を困難にしている。そこで本研究では、多数の患者から取得された、時間的に断片化された観測データをもとに、数理モデルを用いてデータを繋ぎ合わせることで、長期的な病態進行全体像を再構築する新規方法論を構築し、その有用性を検証することを目的としている。本方法論の有用性の検証には、病態初期から後期までの幅広い被験者から測定された多種類のアルツハイマー病 (AD) 関連バイオマーカーの情報が豊富な、米国 ADNI のデータベースが利用可能であることから、AD を解析対象としている。

本研究では、非線形混合効果モデル (nonlinear mixed-effects model; NLMM) を時刻方向の推定を含めて拡張した方法論である、“Statistical Restoration of Fragmented Time-course (SReFT)” の構築を行っている。NLMM は、時系列データを用いて、バイオマーカーの経時的な変化を表現するのに適した統計学的な枠組みの一つであり、非線形関数を用いて時間推移を柔軟に表現することができる。NLMM の特徴として、バイオマーカーの経時変化を、母集団の平均の進行のみならず、個人間及び個人内の誤差まで含めた分布として推定することができるため、新規に患者データが得られた際には、測定時点数が少ないデータからであっても、ベイズ推定により患者固有のバイオマーカー経時変化を予測することができる。加えて、性別などの共変量が病態進行に与える影響を定量的に評価できることから、個別化診断への応用が可能な方法論と言える。しかしながら、従来の NLMM では、データの観測が行われた時刻が明確である必要がある。そのため、慢性疾患を対象としたコホート研究データのように、各患者の「病態時刻」(すなわち、病態の発症から観測が行われるまでの時間経過) が不明なデータの場合には、従来の NLMM をそのまま適用することができない。そこで本研究では、従来の NLMM を拡張し、最尤推定法に基づき各患者の「病態時刻」も同時に推定する方法論として、SReFT を構築している。これにより、観測が行われた時刻が未知の断片的なデータからであっても、慢性疾患の病態進行全体を再構築することが可能となる。

はじめに、申請者は SReFT において従来の NLMM から拡張された部分である、病態時刻推定の精度に関して検証している。そのために、予め病態時刻が既知である仮想的な患者データから時刻の情報を取り除いたデータセットを作成し、これに SReFT を適用することで、元の病態時刻を復元可能か検証している。解析の結果、推定された各患者の病態時刻は、データ生成時に設定した各患者の病態時刻と良く一致しており、SReFT が元の病態時刻を精度良く復元できることが確認されている。続いて、SReFT を米国 ADNI データに適用した結果、10 年以上に渡る長期的な AD 病態進行の全体像を再構築することに成功している。また、AD の病態進行に影響を与えることが知られている性別と ApoE 遺伝子型、及びそれらの交互作用を共変量として取扱い、病態進行への影響を定量評価している。その結果、ApoE $\epsilon 4$ ホモ保有群において、男女ともアミロイド β の蓄積が生じる年齢が早いこと、また女性の野生型 ($\epsilon 3$ ホモ) における病態進行速度に関しては、 $\epsilon 4$ 保有群と比べて 40% 程度遅く、また男性の野生型と比べても 20% 程度遅いことを明らかにしている。本方法論は、各患者の病態進行ステージの正確な診断にも応用することができる。この病態進行ステージの情報を医薬品の臨床試験に応用したケースについて考察しており、被験者の組入れ基準として各被験者の病態進行ステージを利用することで、試験のサンプルサイズを縮小できる可能性が示唆されている。

以上申請者の研究では、病態時刻が不明な短期間の患者データから、慢性疾患の長期的な病態進行を再構築する新規方法論 SReFT を構築している。この方法論を用いることで、ベイズ推定により、新規患者データが得られた際に、その患者の病態時刻及び病態進行予測することが可能となる。また、この方法論を米国 ADNI に適用した結果、AD の長期的な病態変化を推定することができ、また共変量解析からは、性別、ApoE 遺伝子型などの要因が病態進行に与える影響を定量評価できている。さらに、推定された病態時刻の情報を臨床試験に応用することで、サンプルサイズを縮小できる可能性が示唆されている。今後は日本人を対象としたコホート研究である J-ADNI のデータベースを用いた SReFT 解析を行い、日米間での病態進行の人種差について議論をする予定である。また AD のみならず、他の慢性疾患にも解析対象を拡張する予定であり、SReFT という方法論の更なる応用、そして臨床への貢献が期待でき、意義深い研究である。

よって本論文は博士(薬科学)の学位請求論文として合格と認められる。