

AI時代に人類遺伝学の向かうべき方向とは？

The future direction of human genetics in the AI era

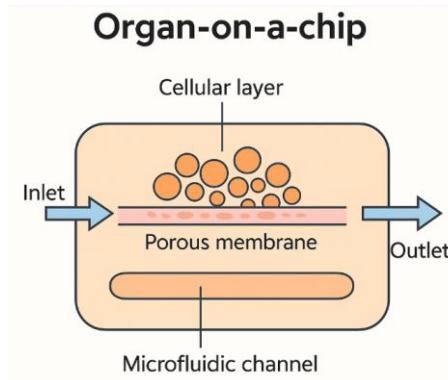
藤田医科大学

株式会社スタージェン

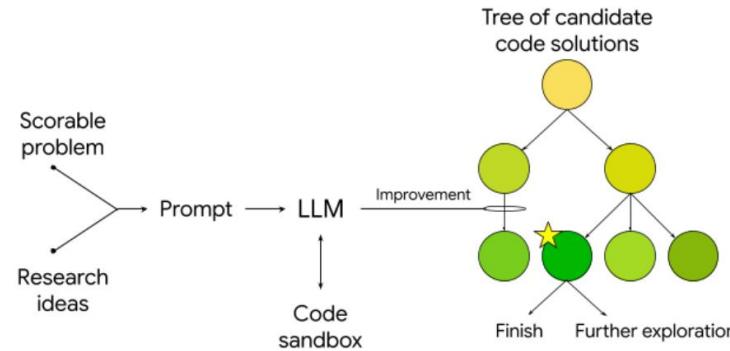
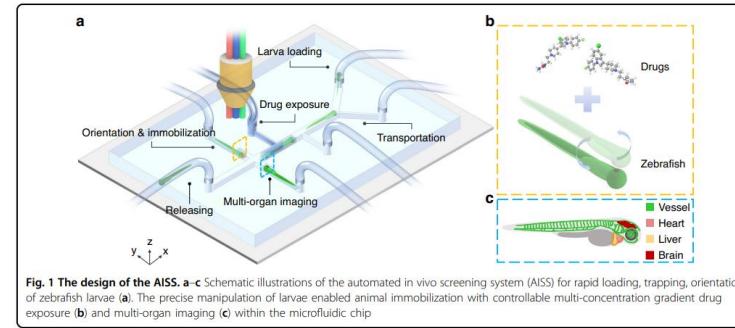
鎌谷直之

将来、AIとロボットが研究の大部分を担う可能性

1. 研究の立案
2. 研究の手順作成
3. 研究の実施
4. データ収集と解析
5. 論文作成
6. 投稿と査読
7. 特許申請



Fully automated in vivo screening system for multi-organ imaging and pharmaceutical evaluation



人間の研究者のなすべきことは何？

AIの学習手法を知る

多層ニューラルネットワーク、教師なし学習、Hopfield network、
Boltzmann machine、Autoencoder、教師あり学習、CNN、RNN、
LSTM、Transformer、強化学習、VAE、DQN、GAN、損失関数最小化、
クロスエントロピー最小化、最小二乗法、Backpropagation、Gradient
descent、自己教師あり学習、メタ学習、自己回帰モデル、Diffusion
model、強化学習、Q-learning

最尤法 (maximum likelihood method) と
等価 (equivalent) の手法

$$\theta^* = \arg \min_{\theta} \mathbb{E}_{x \sim \mathcal{D}} [-\log L(\theta, x)]$$

AIを知り、AIの弱点を知る

1. AIは膨大なデータを用いて最尤法でパラメータを調整している（学習）
2. そこで求まった最大尤度を用い、尤度比法により識別している（識別系）
3. 事前確率を等確率として求めたベイズ確率による確率分布を用い、ランダムサンプリング（生成系）
4. 人間はAIの特性を知り、AIが不得意な点に注力し、共存する必要
5. AIは「暗黙」が不得意

AIが得意な作業と不得意な作業

AIが得意な作業

明示知 (explicit knowledge)

明示思考 (explicit thinking)

明示推論 (explicit reasoning)

AIが不得意な作業

暗黙知 (tacit knowledge)

暗黙思考 (tacit thinking)

暗黙推論 (tacit reasoning)

暗黙 = 文章、図、数式で表現できないもの
(デジタル化できないもの)

抽象的でわかりにくいので

具体例で説明します

人類遺伝学の最大の臨床貢献は何か？

遺伝病の原因が「遺伝子」であることは既知であった

1. がんが遺伝子の変異で起きる
2. がんの遺伝子変異を検出し個別化治療（コンパニオン診断薬）
3. 遺伝型/表現型関連からの創薬

人類遺伝学の最大の臨床貢献

すべて、我々が世界最初に発見

1. 世界初のがん抑制遺伝子の発見 (*MTAP*遺伝子)
2. 世界初のがんの個別化治療法（コンパニオン診断薬）の発見
3. 世界初の遺伝型/表現型関連からの創薬
(ADA欠損症から白血病治療薬クラドリビン)

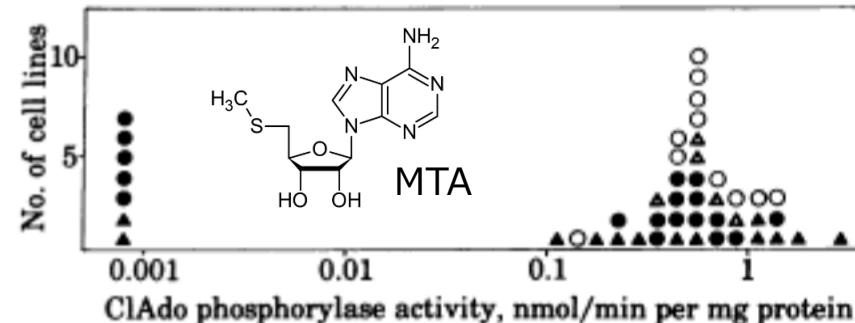
暗黙思考、暗黙推論をどのように使用？

1. 世界最初のがん抑制遺伝子MTAPを発見

メンデルの法則と、酵素活性、情報理論（遺伝統計学）により発見

Kamatani N, Nelson-Rees WA, Carson DA. Selective killing of human malignant cell lines deficient in methylthioadenosine phosphorylase, a purine metabolic enzyme. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 Feb;78(2):1219-23.

Kamatani N, Yu AL, Carson DA. Deficiency of methylthioadenosine phosphorylase in human leukemic cells in vivo. Blood. 1982 Dec;60(6):1387-91



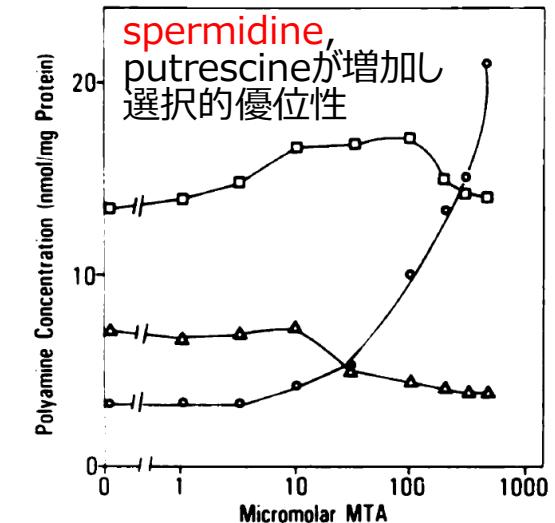
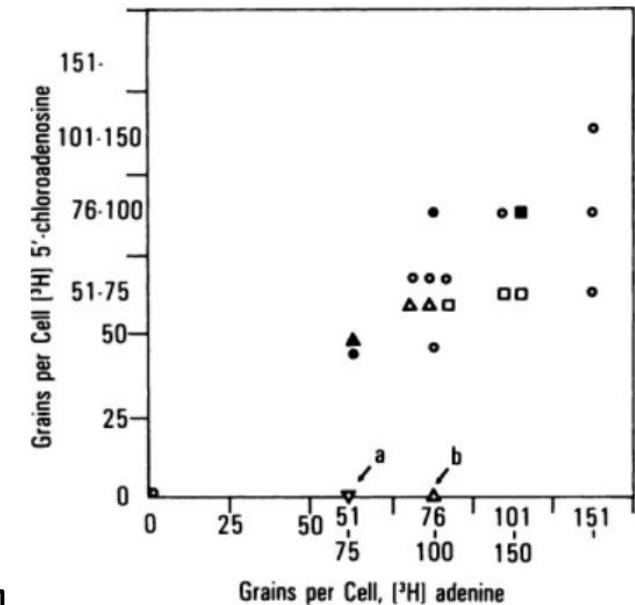
ヒト悪性Cell lineの23%がMTAP欠損

遺伝子も蛋白質もわからないのに、なぜ、がんの遺伝子変化がわかったか？

遺伝子を「情報」として捉えたから
当時、遺伝子は暗黙思考、暗黙推論

家族性がんの存在
家族性腫瘍は若年発症
孤発性腫瘍は老人発症

ヒト白血病の10%がMTAP欠損



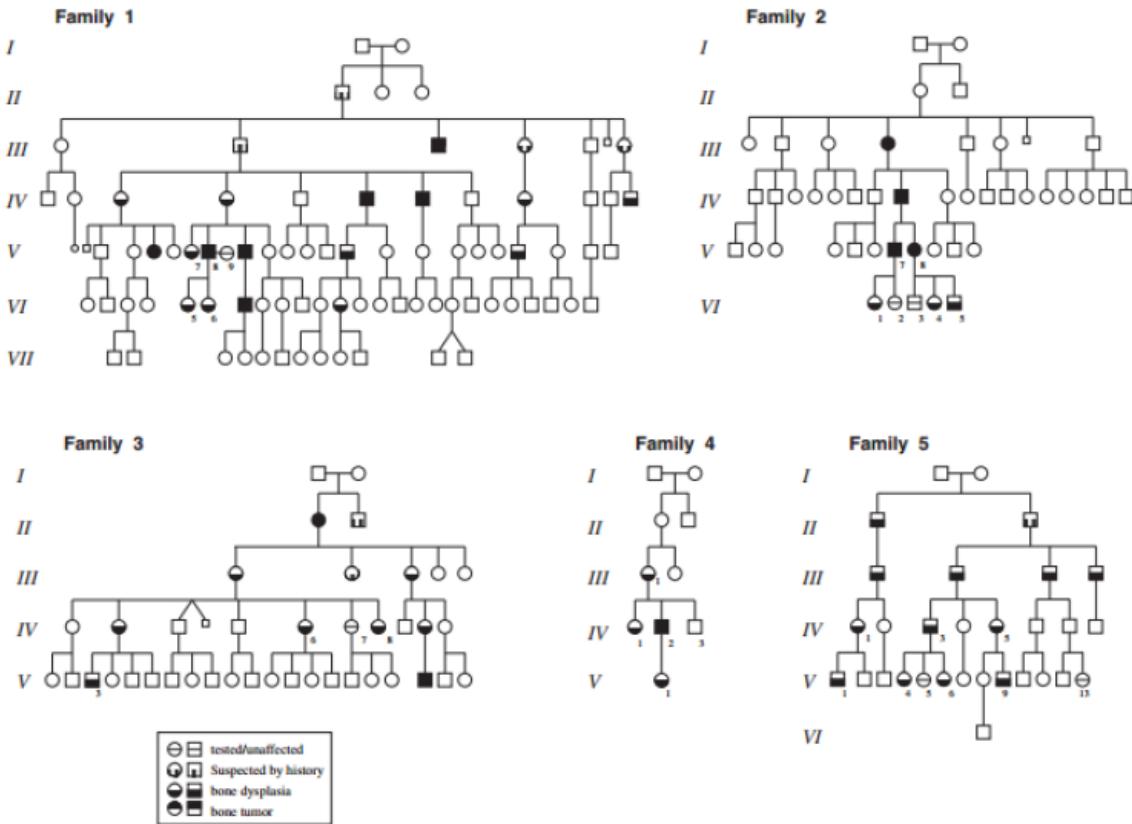
暗黙推論で真実と確認された仮説は、他の研究者により証明された

Am J Hum Genet. 2012 Apr 6;90(4):614-27. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.02.024. Epub 2012 Mar 29.

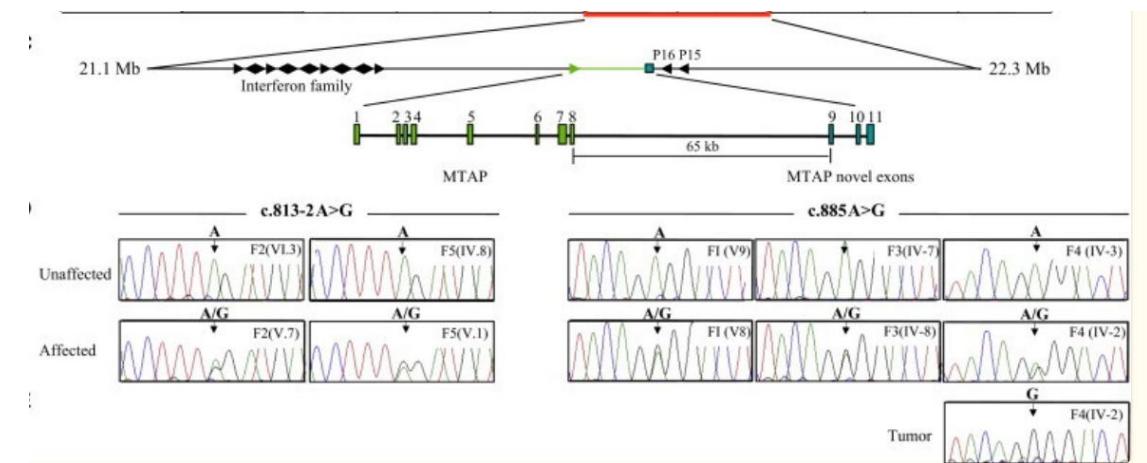
Primate genome gain and loss: a bone dysplasia, muscular dystrophy, and bone cancer syndrome resulting from mutated retroviral-derived MTAP transcripts.

Camacho-Vaneques O, Camacho SC, Tili J, Miranda-Lorenzo I, Terzo E, Ramirez MC, Schramm V, Cordovano G, Watts G, Mehta S, Kimonis V, Hoch B, Philibert KD, Raabe CA, Bishop DF, Glucksman MJ, Martignetti JA.

Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, USA.



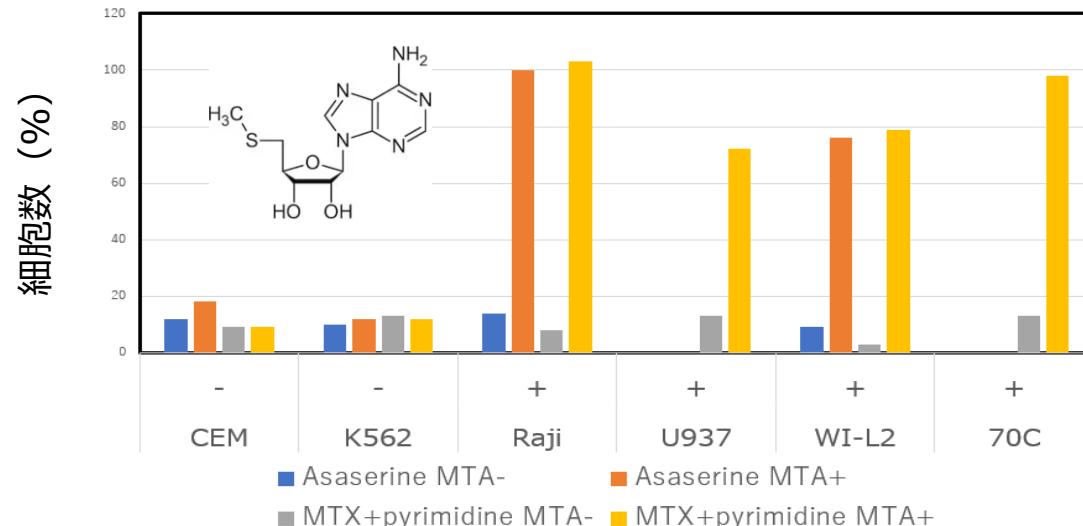
- 1980 ヒトがん細胞のMTAP欠損
- 1996 MTAP遺伝子同定
- 2012 家族性腫瘍発見



鎌谷 1980年
がん抑制遺伝子MTAPを発見
1987年 がん抑制遺伝子RBの発表
p53 (1990)、APC(1991)、BRCA(1994)

2. 世界初の、がんの個別化治療法（コンパニオン診断薬）を発見

全ヒトがんの10%以上がMTAP欠損がん (Kamatani et al, 1981) → メトレキサートがMTAP欠損細胞を選択的に障害 → MTAP欠損がんの個別化治療



Kamatani N et al. Selective killing of human malignant cell lines deficient in methylthioadenosine phosphorylase, a purine metabolic enzyme. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78:1219-23.

最近、大きなリバイバルで12社以上が
MTAP欠損がんの個別化治療薬を開発中

Eli Lilly : Premetrexed

Tango: TNG908

Pfizer : PF-06939999

Mirati: MRTX1719

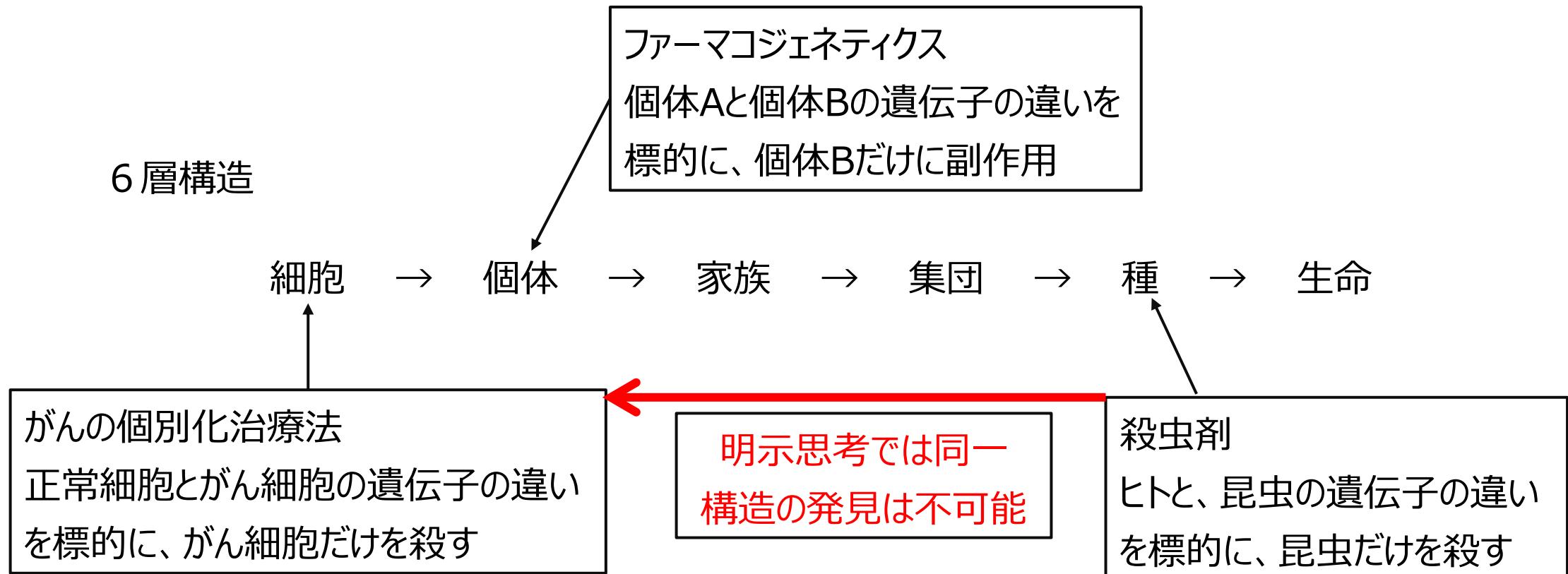
Amgen: AMG 193

AstraZeneca: AZ-PRMT5i-1

他

暗黙思考、暗黙推論をどのように使用？

がんの個別化治療法は殺虫剤、抗生物質と同じ構造



Kamatani N. Six-layer structure for genomics and its applications. J Hum Genet. 2016 Mar;61(3):267-70.

3.世界初の遺伝型/表現型関連からの創薬

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 79, pp. 3848–3852, June 1982
Medical Sciences

ADA欠損症ではリンパ球が激減（PNP欠損症では減少）
→ リンパ性白血病治療薬

Possible metabolic basis for the different immunodeficient states associated with genetic deficiencies of **adenosine deaminase** and **purine nucleoside phosphorylase**

(deoxyadenosine/deoxyguanosine/adenosylhomocysteine/lymphocytes)

DENNIS A. CARSON, DONALD B. WASSON, ELLEN LAKOW, AND **NAOYUKI KAMATANI**

Department of Clinical Research, Scripps Clinic and Research Foundation, 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037

Communicated by Ernest Beutler, March 3

ABSTRACT An inherited deficiency (Ado deaminase; adenosine aminohydrolase) is a severe combined immunodeficiency disease. A deficiency in purine nucleoside phosphorylase; purine-nucleoside:orthophosphate 2.4.2.1) engenders a selective cellular immune defect. To date the possible metabolic basis for the phenotypes, we compared the toxicity to man lymphocytes of the Ado deaminase substrate and adenine and the Pnu phosphorylase. When Ado deaminase was inhibited, micromolar concentrations of deoxyadenosine progressively killed nondividing helper and suppressor-cytotoxic T cells, but not B cells. The toxicity required phosphorylation, with subsequent dATP formation. The deoxyadenosine analogs 2-chlorodeoxyadenosine, 2-fluorodeoxyadenosine, and adenine arabinonucleoside also killed resting T cells. Cell death was unrelated to inhibition of adenosylhomocysteinase (EC 3.3.1.1) but was preceded by a gradual decline in ATP levels. As much as 1 mM deoxyguanosine did not impair resting

遺伝子が不明なのに、なぜ発見？

遺伝型を暗黙思考、暗黙推論で推定

nism. Thus, mouse T lymphoblasts with a mutant form of enzyme insensitive to inhibition by dATP and dGTP are resistant to deoxyadenosine and deoxyguanosine toxicity).

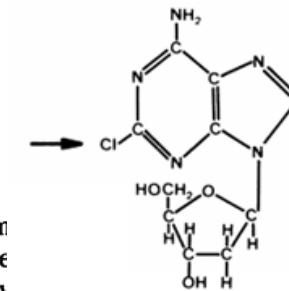
above hypothesis. In lymphocyte-specific purine nucleoside phosphorylase deficiencies between children usually associated with immunodeficiency diseases (16). Purine nucleoside phosphorylase deficiency is associated with normal immune functions (16). When Ado deaminase was inhibited, micromolar concentrations of deoxyadenosine progressively killed nondividing helper and suppressor-cytotoxic T cells, but not B cells. The toxicity required phosphorylation, with subsequent dATP formation. The deoxyadenosine analogs 2-chlorodeoxyadenosine, 2-fluorodeoxyadenosine, and adenine arabinonucleoside also killed resting T cells. Cell death was unrelated to inhibition of adenosylhomocysteinase (EC 3.3.1.1) but was preceded by a gradual decline in ATP levels. As much as 1 mM deoxyguanosine did not impair resting

Table 1. Effects of nucleosides and hydroxyurea on resting and proliferating human lymphocytes

Drug	Approximate ID ₅₀ , μM		ID ₅₀ resting/ID ₅₀ proliferating
	Resting cells	Proliferating cells	
Deoxyadenosine (+ deoxycoformycin)	5–10	5–10	1
Deoxyguanosine	>1,000	30	>33
Adenosine (+ homocysteine thiolactone)	>200	40	>5
2-Chlorodeoxyadenosine	0.01–0.02	0.01–0.02	1
Cytosine arabinonucleoside	>6	0.03	>200
Hydroxyurea	>10,000	300	>33

Most *in vitro* studies have utilized rapidly dividing lymphocytes, including both cell lines and peripheral blood lymphocytes stimulated with mitogens. However, the majority of the long-lived T lymphocytes in human

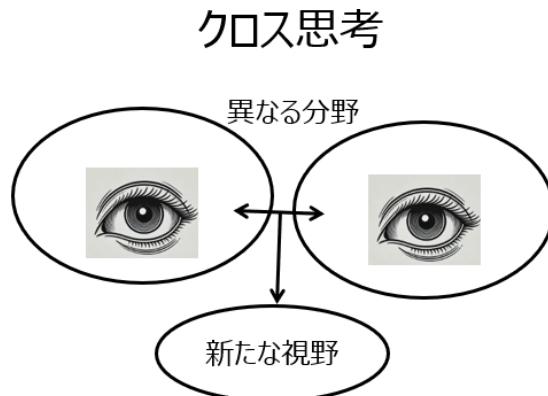
2-chlorodeoxyadenosine
= cladribine



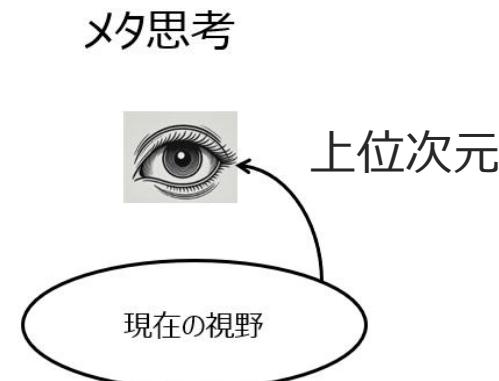
暗黙思考、暗黙推論の手法

- { 1. 暗黙思考：クロス思考とメタ思考
- 2. 暗黙推論：数式を明示しない最尤法、尤度比法、ベイズ確率

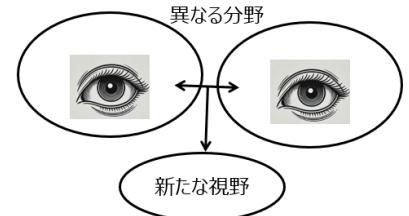
AIが不得意な、新たな視野（perspective）の発見法



新たな視野でパラダイムシフト



クロス思考



我々はどのように、遺伝子の臨床応用を発想したか？

20世紀、科学のフロンティアは「モノ」から「情報」に移った

ボルツマン方程式

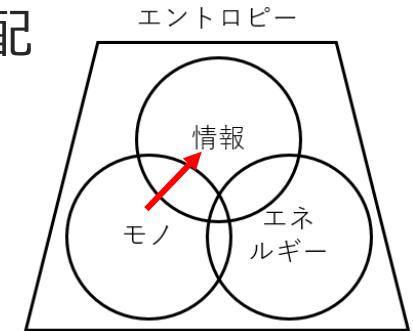
$$P(E) = \frac{e^{-E/(k_B T)}}{Z}$$

← 物質も遺伝も「確率」が支配

メンデルの法則

$$P_{sib}(AB) = P_f(A) P_m(B)$$

$P(\text{phenotype}|\text{genotype})$ is stable



特殊相対性理論

$$L' = L \sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}$$

時間、空間、更には物質の存在も
観察（情報）に依存する

一般相対性理論

$$R_{\mu\nu} - \frac{1}{2} R g_{\mu\nu} + \Lambda g_{\mu\nu} = \frac{8\pi G}{c^4} T_{\mu\nu}$$

不確定性理論

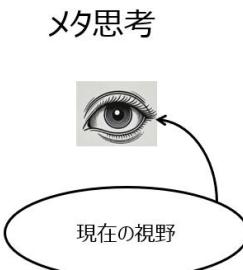
$$\Delta x \cdot \Delta p \geq \frac{\hbar}{2}$$

$$i\hbar \frac{\partial \psi(x, t)}{\partial t} = \hat{H}\psi(x, t)$$

当時の明示思考では「情報」と
しての遺伝子の理解は困難

なぜ、DNAが現れる前から遺伝子の臨床応用がすべてわかったか？

- ① クロス思考で科学のフロンティアが「モノ」から「情報」に移ったと理解（暗黙思考）
- ② メタ思考で情報システムの起源は「遺伝子」と理解（暗黙思考）
- ③ 遺伝統計学による暗黙推論（最尤法、尤度比、ベイズ確率）で仮説が真であることを理解（暗黙推論）
- ④ 他の研究者は、「モノ」としての遺伝子であるDNAなしに創薬ができなかつた
=AIが得意な思考法：明示知、明示思考、明示推論



DNAというモノがあれば明示思考でも発想可能

モノが無い状態では暗黙思考がないと遺伝子の理解は不可能

21世紀、科学のフロンティアは「モノ、情報」から「エネルギーとエントロピー」に移った

ポアンカレ予想の証明

ペレルマンのエネルギー汎関数

ペレルマンのエントロピー汎関数

$$\mathcal{F}(g, f) = \int_M (R + |\nabla f|^2) e^{-f} d\mu$$

$$\mathcal{W}(g, f, \tau) = \int_M [\tau (R + |\nabla f|^2) + f - n] \cdot \frac{e^{-f}}{(4\pi\tau)^{n/2}} d\mu$$

新たな視野で
パラダイムシフト

ダークエネルギー

$$R_{\mu\nu} - \frac{1}{2} R g_{\mu\nu} + \Lambda g_{\mu\nu} = \frac{8\pi G}{c^4} T_{\mu\nu}$$

ベッケンシュタイン-ホーキング理論

$$S_{\text{BH}} = \frac{kc^3 A}{4G\hbar}$$

ブラックホールの境界面面積
はエントロピーに比例

エントロピー重力

$$\Delta S = 2\pi k_B \frac{mc}{\hbar} \Delta x \quad F = T \frac{\Delta S}{\Delta x}$$

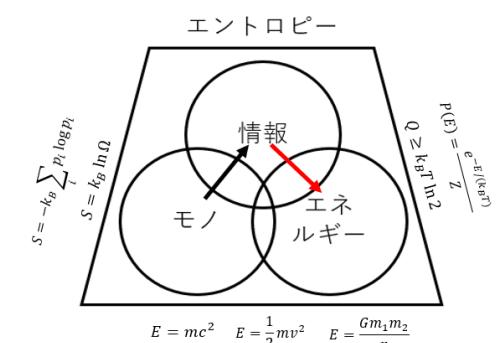


ホログラフィック宇宙

脳の自由エネルギー原理

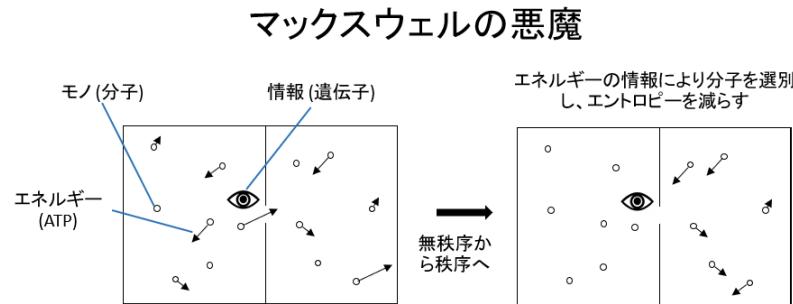
$$\begin{aligned} \underbrace{F(\mu, a; s)}_{\text{free-energy}} &= \underbrace{\mathbb{E}_{q(\dot{\psi})}[-\log p(\dot{\psi}, s, a, \mu | \psi)]}_{\text{expected energy}} - \underbrace{\mathbb{H}[q(\dot{\psi} | s, a, \mu, \psi)]}_{\text{entropy}} \\ &= \underbrace{-\log p(s)}_{\text{surprise}} + \underbrace{\mathbb{KL}[q(\dot{\psi} | s, a, \mu, \psi) || p_{\text{Bayes}}(\dot{\psi} | s, a, \mu, \psi)]}_{\text{divergence}} \\ &\geq \underbrace{-\log p(s)}_{\text{surprise}} \end{aligned}$$

AIの原理：エネルギー/エントロピー最小化

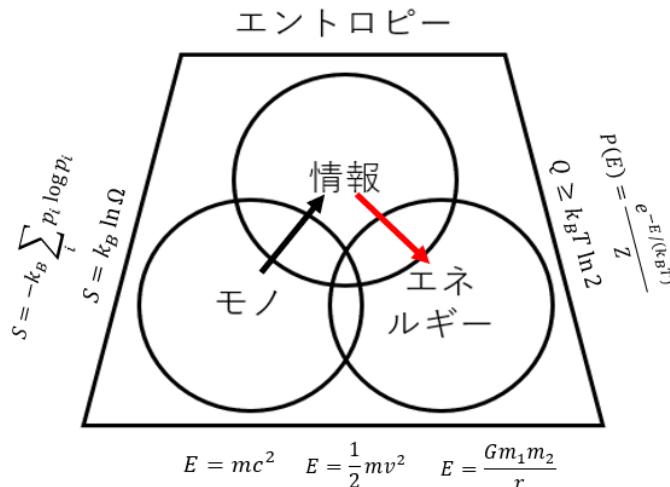


エントロピー維持（秩序維持）の視点から見た疾患の分類

疾患は、エントロピーが増大（秩序が破綻）した結果

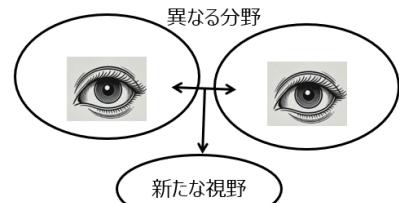


生命に本質の秩序（低エントロピー）の維持のためには、
モノ(分子)、エネルギー(ATP)、情報(遺伝子)
 の3要素が必要



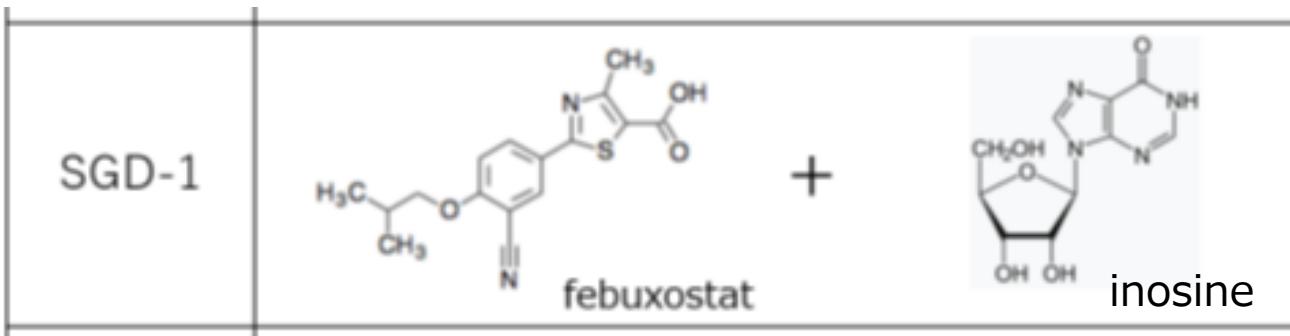
明示思考では発想不可能

クロス思考



	モノ	情報	エネルギー
先天性	先天性物質欠乏、 または過剰症	遺伝病	ミトコンドリア病、解糖 系酵素異常症等
後天性	後天的栄養失調、 メタボリックシンドローム	がん	脳、筋肉

エネルギー/エントロピー創薬によるSGD-01



Third Kyoto University Life
Science Showcase in San
Diego in 2022 でFBRI賞を受賞



ステロイドの用途は100以上：炎症と免疫関連遺伝子は10-20%

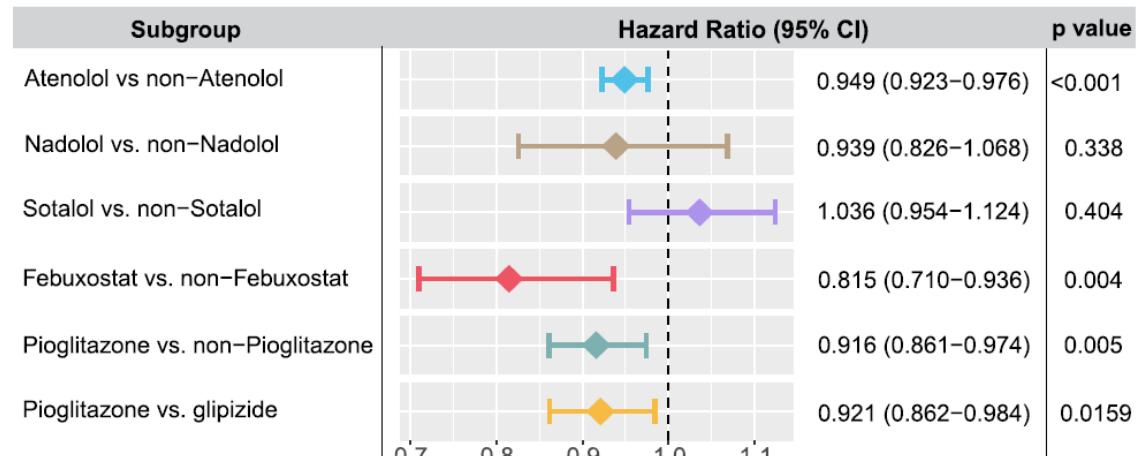
SGD-01の用途も同様：エネルギー関連遺伝子は10-20%

全ての遺伝病の10-20%に有効と予想（特に脳、筋肉）

全疾患の10-20%に有効と予想

我々が暗黙推論で真実と確認した仮説は、他の研究者により証明された

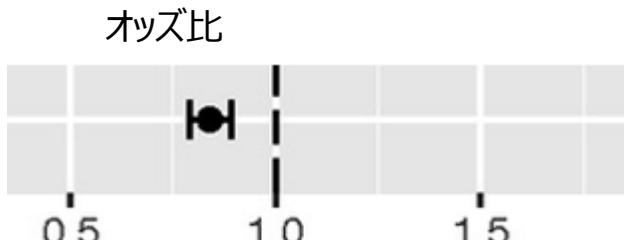
米5大学のAIによる共同研究で、FDA承認既存薬の中で、フェブキソstattがアルツハイマー病に最も有効な薬剤であることが判明。700万人のデータで確認



Fang J et al. Alzheimers Res Ther. 2022 Jan 10;14:7.

現在、AMED資金により、藤田医科大学でパーキンソン病の治験が進行中

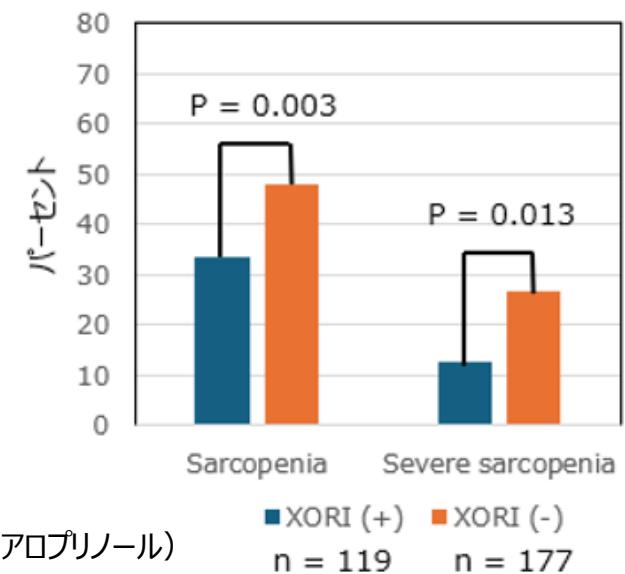
ビッグデータ解析でアロプリノール（XOR阻害薬）がパーキンソン病を抑制



Song Y, et al. PLoS One. 2023;18:e0285011.

フェブキソstatt、アロプリノール服用者はサルコペニア頻度が低い

Kurajoh et al.,
2022



XORI: XOR inhibitor (フェブキソstatt、アロプリノール)
n = 119 n = 177

まとめ

1. AIを理解し、それと異なる思考法、推論法でAIと共に存
2. AIを使うだけの科学者は、AIの従属者となる
3. 医学のフロンティアはエネルギーとエントロピーとなる

スライドは株式会社スタージェンのウェブサイトに掲載します

<https://stagen.co.jp/>