

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6530707号  
(P6530707)

(45) 発行日 令和1年6月12日(2019.6.12)

(24) 登録日 令和1年5月24日(2019.5.24)

(51) Int. Cl.	F I
<b>G 1 6 B 25/00</b> (2019.01)	G 0 6 F 19/20
<b>C 1 2 M 1/00</b> (2006.01)	C 1 2 M 1/00 A
<b>C 1 2 N 15/07</b> (2006.01)	C 1 2 N 15/07
<b>C 1 2 Q 1/68</b> (2018.01)	C 1 2 Q 1/68
<b>G 1 6 H 50/20</b> (2018.01)	G 1 6 H 50/20

請求項の数 14 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2015-502532 (P2015-502532)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成25年3月27日 (2013.3.27)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(65) 公表番号	特表2015-513158 (P2015-513158A)		KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
(43) 公表日	平成27年4月30日 (2015.4.30)		オランダ国 5656 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/052460		High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven
(87) 国際公開番号	W02013/150420	(74) 代理人	100107766
(87) 国際公開日	平成25年10月10日 (2013.10.10)		弁理士 伊東 忠重
審査請求日	平成28年3月25日 (2016.3.25)	(74) 代理人	100070150
審査番号	不服2018-1584 (P2018-1584/J1)		弁理士 伊東 忠彦
審査請求日	平成30年2月5日 (2018.2.5)		
(31) 優先権主張番号	61/618,892		
(32) 優先日	平成24年4月2日 (2012.4.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 臨床判断支援のための経路視覚化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

臨床判断支援のため、遺伝子発現、遺伝子活性レベル及び情報フローに関連付けられた視覚的要素を定義する視覚的文法を用いて、遺伝子活性経路を視覚化することを容易にするシステムであって、

複数の有効経路を記憶する有効経路データベースであり、前記複数の有効経路の各々は前記視覚的文法を用いて複数の遺伝子間の少なくとも1つの相互作用を表す、有効経路データベースと、

メモリに記憶されたコンピュータ実行可能命令を実行するように構成されたプロセッサであり、前記命令は、

複数の集団にわたって少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、

前記有効経路データベースから経路を読み出すステップであり、前記経路は前記少なくとも1つの遺伝子を含む、ステップと、

前記経路の中のすべての遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、

前記経路の中の遺伝子間の相互作用を通じて情報フローを視覚的に表現するステップと、

前記情報フローの視覚的表現と臨床医に対して実用的な情報とを結び付けるステップと、

10

20

前記情報フローの視覚的表現と前記の結び付けられた実用的な情報とを前記臨床医に対して出力するステップと、

を含む、プロセッサと、

を含み、

前記遺伝子活性レベルは、前記遺伝子の中の突然変異の数、前記遺伝子のコピーの数、遺伝子発現レベル、前記遺伝子のタンパク質発現レベル、遺伝子座のDNAメチル化レベル、遺伝子座のヒストンメチル化レベル、遺伝子座のヒストンアセチル化レベル、及び、前記遺伝子によってコード化された特定タンパク質のリン酸化反応のうち1又は複数についての活性レベルを含む、システム。

【請求項2】

10

前記複数の集団は、正常集団、腫瘍集団及び現在の患者を含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記命令はさらに、

前記複数の集団にわたって前記少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを、各集団が異なる色によって表現されるように色でコード化するステップ、

を含む、請求項1又は2に記載のシステム。

【請求項4】

前記命令はさらに、

前記複数の集団にわたって前記少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを、各集団が異なるテクスチャによって表現されるようにテクスチャでコード化するステップ、

を含む、請求項1乃至3のうちいずれか1項に記載のシステム。

20

【請求項5】

前記命令はさらに、

患者における前記少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを正常集団の平均遺伝子活性レベル及び腫瘍集団の平均遺伝子活性レベルの関数として示す温度グラフを視覚的に表現するステップ、

を含む、請求項1乃至4のうちいずれか1項に記載のシステム。

【請求項6】

30

前記命令はさらに、

フラッシュ及びモーションのうち少なくとも1つを含む時間的アスペクトを用いて遺伝子活性を視覚的に表現するステップであり、前記フラッシュ及びモーションのうち少なくとも1つの頻度が前記遺伝子活性レベルに比例する、ステップ、

を含む、請求項1乃至5のうちいずれか1項に記載のシステム。

【請求項7】

前記実用的な情報は、患者を治療するための少なくとも1つの治療計画を含む、請求項1乃至6のうちいずれか1項に記載のシステム。

【請求項8】

前記命令はさらに、

色相 彩度 明度 (H S B) 空間における視覚的色を用いて遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップであり、種々の遺伝子活性レベルが種々の視覚的色を割り当てられ、前記視覚的表現は連続関数を用いて生成される、ステップ、

を含む、請求項1乃至7のうちいずれか1項に記載のシステム。

40

【請求項9】

前記連続関数は、所与の遺伝子が値の範囲  $r = [a, b]$  を有し、値が前記 H S B 空間に割り当てられるように、定義され、各点  $r_i \in [a, b]$  について、値を  $h_i = f(r_i)$  においてマップするように関数が選ばれる、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

前記情報フローは、前記経路の中で捉えられた遺伝子間の相互作用を、前記経路の中の

50

過剰発現遺伝子、抑制遺伝子及びベースライン発現遺伝子のうち1又は複数の確率の関数として表し、前記命令は、前記経路の中の前記相互作用のうち1又は複数が活性化されたかどうかを判定するステップをさらに含む、請求項1乃至9のうちいずれか1項に記載のシステム。

【請求項11】

前記命令は、前記経路にわたってノード表現を省略し、前記情報フローを強調する視覚的表現を生成するステップをさらに含む、請求項10に記載のシステム。

【請求項12】

臨床判断支援のため、遺伝子発現、遺伝子活性レベル及び情報フローに関連付けられた視覚的要素を定義する視覚的文法を用いて、遺伝子活性経路を視覚化するためのコンピュータ読取可能命令を記憶した非一時的コンピュータ読取可能記憶媒体であって、前記命令は、

複数の集団にわたって少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、

有効経路データベースから経路を読み出すステップであり、前記経路は前記少なくとも1つの遺伝子を含む、ステップと、

前記経路の中のすべての遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、

前記の読み出された経路の中の遺伝子間の相互作用を通じて情報フローを視覚的に表現するステップと、

前記情報フローの視覚的表現と臨床医に対して実用的な情報とを結び付けるステップと、

前記情報フローの視覚的表現と前記の結び付けられた実用的な情報とを前記臨床医に対して出力するステップと、

を含み、

前記遺伝子活性レベルは、前記遺伝子の中の突然変異の数、前記遺伝子のコピーの数、遺伝子発現レベル、前記遺伝子のタンパク質発現レベル、遺伝子座のDNAメチル化レベル、遺伝子座のヒストンメチル化レベル、遺伝子座のヒストンアセチル化レベル、及び、前記遺伝子によってコード化された特定タンパク質のリン酸化反応のうち1又は複数についての活性レベルを含む、記憶媒体。

【請求項13】

コンピュータにより実行される、遺伝子発現、遺伝子活性レベル及び情報フローに関連付けられた視覚的要素を定義する視覚的文法を用いて、臨床判断支援のため、遺伝子活性経路を視覚化する方法であって、

プロセッサが、複数の集団にわたって少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、

前記プロセッサが、有効経路データベースから経路を読み出すステップであり、前記経路は前記少なくとも1つの遺伝子を含む、ステップと、

前記プロセッサが、前記経路の中のすべての遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、

前記プロセッサが、前記経路の中の遺伝子間の相互作用を通じて情報フローを視覚的に表現するステップと、

前記プロセッサが、前記情報フローの視覚的表現と臨床医に対して実用的な情報とを結び付けるステップと、

前記プロセッサが、前記情報フローの視覚的表現と少なくとも1つの治療計画を含む前記の結び付けられた実用的な情報とを前記臨床医に対して出力するステップと、

を含み、

前記遺伝子活性レベルは、前記遺伝子の中の突然変異の数、前記遺伝子のコピーの数、遺伝子発現レベル、前記遺伝子のタンパク質発現レベル、遺伝子座のDNAメチル化レベル、遺伝子座のヒストンメチル化レベル、遺伝子座のヒストンアセチル化レベル、及び、

前記遺伝子によってコード化された特定タンパク質のリン酸化反応のうち1又は複数についての活性レベルを含む、方法。

【請求項14】

請求項13に記載の方法を行うように1又は複数のプロセッサを制御するコンピュータプログラムを有するプロセッサ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、臨床判断支援システムに特に応用される。しかしながら、説明される手法は、さらに、他の診断システム、他の医療シナリオ又は他の臨床的手法にも応用され得ることを認識されたい。

10

【背景技術】

【0002】

腫瘍学における診断及び治療の判断は、基礎をなす生物学に大いに基づく。疾患のメカニズムを理解することは、がん研究において重要な役割を果たすが、さらに、疾患について臨床医が判断を行い、進行を追跡することにも役立つことがある。

【0003】

現在、次世代シーケンシングが革命に近く、臨床医がこれまで利用できなかった、特定の疾患の診断及び予後についての情報を提供している。この情報の奥深さと分解能との双方が、莫大な量のデータを作り出す。これまで通常調査されてきた分子署名は、基礎をなす細胞機構（経路）を明確に捉えず、したがって、実際の根本的原因を表す能力と、利用可能な治療の選択の範囲内で患者をどのように治療するかの見解を作り出す能力とに制限される。生物学的経路は、この情報を提示する直感的な方法である。既存の方法は、特定の臨床上の疑問に照らして経路とその自由化とをランク付けする方法を計算することに焦点を当てている。

20

【0004】

現在の実務において、がんと診断された患者は、臨床病理学的データに基づいて、治療などに応じて又は治療などの選択によって、予後を特定するグループに（例えば、がんの進行又は再発に対する時間の観点から）階層化される。しかし、階層化のための根拠は、通常、マーカ及び臨床データの表又はリストとして提示される。さらに、臨床的に関連する患者分類を連体的に区別する一式の特徴の統計的選択によってハイスループット分子データに基づいて患者を分類することは、単に、単一のスコア又は遺伝子レベルのリストをもたらす。その上、これらの方法は、すでに臨床ガイドラインの中に存在する非常に単純なルールベースの関連付けの域を超えて医者が評価しようとしている基礎をなす状態に、遺伝的調節の要素がどのように影響する可能性があるのかを明示的に捉えない。しかしながら、臨床ガイドラインのこうした境界の中に明らかに入らない患者について、次世代シーケンシングにより生成される大量のデータから引き出すことができる情報はほとんどない。

30

Greenblumら（2011年）の、The Pathologist: an automated tool for pathway-centric analysis、BMC Informatics、vol.12、p.133が、遺伝子発現データの大規模な集合を経路レベルのふるまいの定量的記述子に変換するソフトウェアベースのシステムを開示している。

40

Vaskeら（2010年）の、Inference of patient-specific pathway activities from multi-dimensional cancer genomics data using PARADIGM、Bioinformatics、vol.26、p.i237-i245が、遺伝子間の精選された経路相互作用を包含する患者固有の遺伝的活性を推測するための方法を開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本出願は、臨床医に治療の推奨を提供するために遺伝子活性レベル、経路及び相互作用

50

を視覚的に表現することを容易にする新しい改良されたシステム及び方法に関し、これにより上述された課題及びその他を克服する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

1つの態様に従い、臨床判断支援のため、遺伝子発現、遺伝子活性レベル及び情報フローに関連付けられた視覚的要素を定義する視覚的文法を用いて遺伝子活性経路を視覚化することを容易にするシステムが、複数の有効経路を記憶する有効経路データベースであり、複数の有効経路の各々が複数の遺伝子間の少なくとも1つの相互作用を表す (describes)、有効経路データベースと、メモリに記憶されたコンピュータ実行可能命令を実行するように構成されたプロセッサと、を含む。この命令は、複数の集団にわたって少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、上記有効経路データベースから経路を読み出すステップであり、上記経路は上記少なくとも1つの遺伝子を含む、ステップと、上記経路の中のすべての遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、を含む。この命令はさらに、経路の中の遺伝子間の相互作用を通じて情報フローを視覚的に表現するステップと、上記情報フローの視覚的表現と臨床医に対して実用的な情報とを結び付けるステップと、上記情報フローの視覚的表現と上記の結び付けられた実用的な情報とを上記臨床医に対して出力するステップと、を含む。

10

【0007】

別の態様に従い、非一時的コンピュータ読取可能記憶媒体が、臨床判断支援のため、遺伝子発現、遺伝子活性レベル及び情報フローに関連付けられた視覚的要素を定義する視覚的文法 (230) を用いて、遺伝子活性経路を視覚化するためのコンピュータ読取可能命令を記憶し、この命令は、複数の集団にわたって少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、有効経路データベースから経路を読み出すステップであり、上記経路は上記少なくとも1つの遺伝子を含む、ステップと、上記経路の中のすべての遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、を含む。上記記憶媒体はさらに、経路の中の遺伝子間の相互作用を通じて情報フローを視覚的に表現するステップと、上記情報フローの視覚的表現と臨床医に対して実用的な情報とを結び付けるステップと、上記情報フローの視覚的表現と上記の結び付けられた実用的な情報とを上記臨床医に対して出力するステップと、を含む。

20

【0008】

別の態様に従い、遺伝子発現、遺伝子活性レベル及び情報フローに関連付けられた視覚的要素を定義する視覚的文法 (230) を用いて、臨床判断支援のため、遺伝子活性経路を視覚化する方法が、複数の集団にわたって少なくとも1つの遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、上記有効経路データベースから経路を読み出すステップであり、上記経路は上記少なくとも1つの遺伝子を含む、ステップと、上記経路の中のすべての遺伝子についての遺伝子活性レベルを視覚的に表現するステップと、を含む。上記方法はさらに、経路の中の遺伝子間の相互作用を通じて情報フローを視覚的に表現するステップと、上記情報フローの視覚的表現と臨床医に対して実用的な情報とを結び付けるステップと、上記情報フローの視覚的表現と少なくとも1つの治療計画を含む上記の結び付けられた実用的な情報とを上記臨床医に対して出力するステップと、を含む。

30

40

【0009】

本主題イノベーションのなおさらなる利点が、下記の詳細な説明を読んで理解した当業者によって認識されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0010】

本イノベーションは、様々なコンポーネント及びコンポーネントの配置と様々なステップ及びステップの配置との形態をとることができる。図面は、単に様々な態様を例説する目的のものであり、本発明を限定するものとみなされるべきではない。

【図1】臨床判断支援のため、遺伝子活性経路の視覚的表現を臨床医に提供することを容易にするシステムを示す。

50

【図2】ユーザ又は臨床医に対して、単一の臨床的値（例えば、遺伝子活性又は同様のもの）を3次元（3D）空間に、視覚的に又はグラフィカルに表現する方法を示す。

【図3】図3A～図3Dは、視覚的文法の例を示し、この例において、経路の中の各ノードは、色、テクスチャ、形などを用いて視覚的要素によって表現されて、個別の生物学的ノード（例えば、遺伝子、遺伝子座など）に照らして単一の患者又は患者のサブセットからのハイスループット分子プロファイリングデータを表現する。

【図4】遺伝子活性のマッピングを示す。

【図5】温度グラフを用いて表現されたマッピングを示す。

【図6】経路の中の複数の遺伝子と、遺伝子の良好転帰又は不良転帰との関連付けとの、視覚化を示す。

10

【図7】図7A及び図7Bは、経路の中で捉えられた遺伝子間の相互作用を通じて情報フローの視覚的表現を示す。

【図8】経路にわたってノード表現を省略し、情報フローを強調する視覚的表現を示す。

【図9】経路の視覚的文法の一例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本主題イノベーションは、概してハイスループット分子プロファイリングデータについて、特にDNAシーケンシングについて視覚化ツールを用いて、改良された診断の臨床的必要性に対処することによって、前述された課題を克服する。説明されるシステム及び方法は、高い感度及び特異度をもってがん患者を階層化するように、経路評価に照らして統計的解析結果を視覚化することを支援し、これにより、より良好な患者転帰とより対象が絞られた治療法と医療コストのかなりの節約とをもたらす。

20

【0012】

診断及び治療計画を目的として使用することができる圧倒的な量の分子情報が、利用可能になる。モダリティは、DNAシーケンシング、トランスクリプトームシーケンシング、メチル化シーケンシングなどに及ぶ。この情報の明確な及び直感的な表示とこの情報と対話する能力とを提供することは、技術的に難易度が高い。説明されるシステム及び方法は、がん及び他の疾患において予後及び治療の選択を支援するために、人間のサンプルから導出されたハイスループット分子プロファイリングデータを用いて、個別の生物学的経路の中でこの情報を視覚化することを容易にする。遺伝子機能及び遺伝子相互作用に関する既知の生物学的知識が、生物学的経路として捉えられ、この生物学的経路上に、コピー数及び遺伝子発現データなどの、複数の分子モダリティから測定された遺伝子の活性レベルが重ね合わせられる。様々なパラメータの視覚化が容易にされ、これらに限定されないが、単一の患者の中の個々の遺伝子；患者の集団における経路情報；種々の臨床研究にわたる又は種々の病院からの患者にわたる又は患者の中の種々の多数の経路活性レベルにわたる経路情報であり、こうした経路活性レベルを用いて或る患者を別の患者と区別することができる；特定の治療レジメンに対する反応を表現する経路情報；などを含む。別の実施形態において、患者に関連付けられた追加的な臨床データが提供され、遺伝子活性及び経路情報に伴う。例えば、代謝経路が視覚化されている場合、患者が糖尿病であると示す臨床情報を含むことに関連する可能性がある。

30

40

【0013】

説明されるシステム及び方法は、経路情報フローモデルなどの経路評価モデルと併わせて使用することができる。このやり方において、臨床医は、患者から得られた全ゲノム分子プロファイリングデータを解釈する手法を提供されて、患者に対してさらにより多く調整された治療を選択する。効果において、大量の複雑なデータが、臨床医がより直感的に解釈可能である削減された視覚的表現に変換されて臨床医の選択をガイドし、これにより、患者に対して全体のコスト及び毒性を削減しながら、患者反応を有意に向上させる。

【0014】

図1は、臨床判断支援のため、遺伝子活性経路の視覚的表現を臨床医に提供することを容易にするシステム10を示す。システム10は、現在の患者を含む複数の患者について

50

の遺伝子活性データと1又は複数の正常患者集団及び1又は複数の腫瘍患者集団についての遺伝子活性データとを含む遺伝情報データベース12を含む。ワークステーション14（例えば、コンピュータ又は同様のもの）が、コンピュータ実行可能命令を記憶するメモリ16（すなわち、コンピュータ読取可能記憶媒体）と、本明細書に説明されるような様々な方法、手法、機能及び同様のことを行うためのコンピュータ実行可能命令を実行するプロセッサ18とを含む。1つの実施形態において、メモリは、クラウドベースのストレージサービスなどのサービスとして分散され、かつ/あるいは提供され、このサービスにおいて、経路及び/又は関連情報はクラウドの中に記憶される。システムはさらに、ユーザ又は臨床医がワークステーションに情報を入力するための入力装置22（例えば、キーボード、マウス、スタイラス、マイクロフォン、タッチ画面、タッチパッド又は同様のもの）と情報（例えば、視覚化又はマッピング、治療推奨など）をユーザに提示するディスプレイとを含む視覚化ツール20を含む。1つの実施形態において、視覚化ツール及び/又は入力装置は、スマートフォン、タブレット又は他のパーソナルコンピューティング装置上にアプリとしてインストールされ、あるいはその他の方法で提供される。

#### 【0015】

メモリは、プロセッサにより実行されると臨床医が直感的に解釈可能である視覚的表現を生成する視覚的表現モジュール26を記憶する。例えば、視覚的表現モジュールは、現在の患者の遺伝子活性レベルを、腫瘍集団における遺伝子についての平均活性レベル及び正常集団における遺伝子についての平均活性レベルと比べて示す遺伝子活性レベルマッピング28を生成する。いったん遺伝子活性レベルが視覚化されると、プロセッサは、有効（validated）経路データベース30から読み出される遺伝子についての有効経路を読み出し、読み出された経路がメモリ16に記憶される。視覚的表現モジュール26は、読み出された経路の中のすべての遺伝子の活性レベルを示す経路活性レベルマッピング36と、経路の中の遺伝子間関係を示す情報フローダイアグラム36とを生成する。いったん情報フローダイアグラムが生成されると、結び付けモジュール38がプロセッサにより実行されて、マッピング28、34及び情報フローダイアグラム36に含まれる情報に基づいて、患者を治療するために使用することができる治療計画データベース40の中の1又は複数の治療計画を識別する。1つの実施形態において、治療計画データベースの中の治療計画が、1又は複数の特定の経路及び/又は情報フローに対応するように（例えば、メタデータを用いて）タグ付けされる。別の実施形態において、治療計画データベース40及び/又はメモリ16は、治療計画とマッピング及び/又は情報フローとを相互に関連付ける治療計画ルックアップテーブル（LUT）を含む。1又は複数の識別された結び付けられた治療計画が、メモリ16に記憶される。プロセッサ18は、遺伝子活性レベルマッピング28、経路活性レベルマッピング34、情報フロー36、及び（1又は複数の）結び付けられた治療計画を、ディスプレイ24を介して臨床医に対して出力する。

#### 【0016】

上述されたとおり、システム10は、本明細書に説明される様々な機能、方法、手順などを行うためのコンピュータ実行可能命令（例えば、ルーチン、プログラム、アルゴリズム、ソフトウェアコードなど）を実行するプロセッサ18と、このコンピュータ実行可能命令を記憶するメモリ16とを含む。さらに、本明細書において用いられる「モジュール」は、当業者に理解されるであろうとおり、説明される機能などを行うためのコンピュータ実行可能命令セット、ソフトウェアコード、プログラム、ルーチン若しくは他のコンピュータ実行可能手段又は同様のものを意味する。

#### 【0017】

メモリは、ディスク、ハードドライブ又は同様のものなどの、制御プログラムが記憶されるコンピュータ読取可能媒体とすることができる。非一時的コンピュータ読取可能媒体の一般的形態には、例えば、フロッピー（登録商標）ディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ若しくは任意の他の磁気記憶媒体、CD-ROM、DVD若しくは任意の他の光学媒体、RAM、ROM、PROM、EPROM、FLASH-EPROM、これらの変形、他のメモリチップ若しくはカートリッジ、又はプロセッサが読ん

10

20

30

40

50

で実行することができる任意の他の有形媒体を含む。この文脈において、本明細書に説明されるシステムは、1又は複数の汎用目的コンピュータ、(1又は複数の)特別目的コンピュータ、プログラムされたマイクロプロセッサ若しくはマイクロコントローラ及び周辺の集積回路素子、ASIC若しくは他の集積回路、デジタルシグナルプロセッサ、個々の素子回路などのハードワイヤードの電子回路若しくは論理回路、PLD、PLA、FPGA、グラフィカルカードCPU(GPU)若しくはPALなどのプログラム可能論理デバイス、又は同様のもの上にあるいはこれらとして実装することができる。

#### 【0018】

説明されるシステム及び方法は、患者の臨床状態を理解するという状況で及び/又は種々の患者グループを対比するという状況で、既知の生物学的経路及び/又は推測される調節ネットワークを使用して経路(ネットワーク)活性を強調する臨床判断支援視覚化を容易にする。これらの手法は、同一の患者サンプルにおいて測定された遺伝子発現及びコピー数データなどの、複数のハイスループット分子モダリティを採用している。

10

#### 【0019】

これらの手法の臨床判断支援態様は、単一の患者に対するマルチ・モダリティ分子プロファイリングデータを、経路データベースリソース(例えば、アメリカ国立がん研究所経路相互作用データベース(National Cancer Institute Pathway Interaction Database))及び経路視覚化エンジンと共に使用することを伴う。このやり方において、遺伝子活性の直感的な及び正確な視覚的表現が、「視覚的文法」を用いて技術面でサポートされる一貫したやり方で生成され、この視覚的文法は、生物学的ネットワーク(又は経路)に照らして、遺伝子の正常な活性からのずれを表現することができる。このようにして、(臨床背景におけるロバスト性及びスピードを目的として)ソフトウェア及び/又はハードウェア実装によってサポートされる新しい診断装置が提供される。

20

#### 【0020】

図2は、ユーザ又は臨床医に対して、単一の臨床的値(例えば、遺伝子活性又は同様のもの)を3次元(3D)空間に、視覚的に又はグラフィカルに表現する方法を示す。3D空間は、色空間(例えば、RGB、CMY又は同様のもの)、テクスチャ加工された若しくはパターン化された3Dグラフ若しくは表現としてユーザに提示される3D空間、又は任意の他の適切な3D空間とすることができる。本方法は、生物学的経路と生物学的ネットワークとの双方に適用することができ、各遺伝子及び経路の活性を視覚的表現に翻訳することができる視覚的文法を実施する。視覚的表現には、色、テクスチャ、形、及び/又は時間的アスペクト(temporal aspects)(例えば、フラッシュ(flashing)又はモーション)を使用することができる。1つの実施形態において、遺伝子の機能及び/又はゲノム遺伝子座(例えば、多くの遺伝子の活性を調節する転写因子、又は、遺伝子発現のレベルを或る一定レベルに保持する若しくは多くの遺伝子の活性を中断することができるノンコーディングRNA)が、フラッシュ又はモーションの頻度が遺伝子活性レベルに比例するように視覚的に表現される。さらに、本方法は、ネットワークのより小さい部分が相互作用する経路のレベルにおいて単一のノードになることができるという点において、モジュール化を容易にする。本方法はさらに、臨床医の視点から機能的に関連のある経路の視覚化を行うことによって臨床判断支援における選択をガイドすることを容易にし、この臨床医の視点は、例えば、特定のサブタイプの中で変化している可能性が最も高い経路である、がんのサブタイプごと;及び/又は臨床ガイドラインの観点から関連のあるレジメンの個別のセット(例えば、臨床判断選択)について、潜在的に関心のある経路を強調することによること;である。示唆される視覚化は、十分な臨床的証拠によってサポートされる。例えば、レジメンの中の薬の1つが抗血管新生作用を有する場合、これは、血管発生に関連する経路を視覚化することに臨床的に関連する。

30

40

#### 【0021】

したがって、本方法は、78において、視覚的文法ライブラリ又は同様のものにアクセスすることを含む。本方法はさらに、80において、遺伝子活性(又は何らかの他のパラメータ)レベルを、(例えば、グラフィカルディスプレイ又は印刷されたシート上に、)

50

ユーザに選択された視覚的文法を介して、ユーザに対して視覚的に表現することを含む。82において、関連する経路が有効経路のデータベースから取得される。84において、全体の経路活性が視覚的に表現される。86において、経路の中で捉えられた遺伝子間の相互作用を通じて情報フローが表現される。88において、前述の視覚的表現が、臨床医に対して実用的な (actionable) 情報に結び付けられる。90において、視覚的表現が、解析のため、臨床医に提示される。前述の動作は、図3A～図9と関連して、より詳細に説明される。

#### 【0022】

図3A～図3Dは視覚的文法の例を示し、この例において、経路の中の各ノードは、色、テクスチャ、形などを用いて視覚的要素によって表現されて、個別の生物学的ノード (例えば、遺伝子、遺伝子座など) に照らして単一の患者 (又は患者のサブセット) からのハイスループット分子プロファイリングデータを表現する。視覚的要素は、例えば、色でコード化された (color-coded) 若しくはテクスチャでコード化された (texture-coded) 円形、長方形 (若しくは任意の所望される形)、温度マップ、円グラフ、棒グラフ、数学的関数 (例えば、生存曲線)、又は同様のものとする事ができる。図3Aにおいて、表現100は、腫瘍集団の全体の平均遺伝子発現値102と正常集団の全体の平均遺伝子発現値104とを備える。中央には、現在の患者の遺伝子発現値106の値が示されている。図3Bにおいて、同じ遺伝子発現値102、104、106が、色でコード化された長方形ノード110を用いて表現されている。図3A、3B、3C、3Dの中の視覚的要素の各々は、患者と少なくとも1つの他の患者集団 (例えば、正常及び腫瘍、又は2つのサブタイプ (例えば、乳がんにおける内腔のサブタイプと基底のサブタイプであり、3Dは単一の患者集団の中で1人の患者だけを表現していることに留意されたい) ) についての遺伝子とその発現状態とを表現する視覚的要素である。

#### 【0023】

図3Cにおいて、遺伝子発現値102、104、106の表現120が、正常集団と腫瘍集団と患者とをそれぞれ表現する異なるテクスチャ又はパターンを用いて示されている。図3Dは、値の範囲を視覚的に表現し、現在の患者の発現値がこの値の範囲内に入るところの、温度マップ132を採用する表現130を示す。

#### 【0024】

1つの実施形態において、全体の腫瘍集団及び正常集団には、病院のネットワーク又は同様のものの中のすべてのこうした患者を含み、現在の患者は、特定の臨床的な変化を示す単一の患者又は患者のサブセットとすることができ、追加的な同心円 (又は、長方形など) を追加して、特定の薬に対する複数レイヤの患者階層 (例えば、腫瘍グループの中の反応者と非反応者) を表現することができる。別の実施形態において、色レベルが、肯定的転帰対不良転帰についての発現の強度に関連付けられる。

#### 【0025】

図4は、(図2の) 80において生成されたものや図9に示されるものなどの、遺伝子活性のマッピング (例えば、視覚的表現) 140を示す。このマッピングは、個別の生物学的経路に照らして、或る集団と比べて、単一の患者からの色ベースのハイスループット分子プロファイリングデータを視覚化したものである。マッピングは、SNPデータ (例えば、遺伝子の中の突然変異の数)、コピー数多型性 (コピーの数)、遺伝子発現レベル、タンパク質発現レベル、遺伝子座のDNAメチル化レベル、遺伝子座のヒストンメチル化レベル、遺伝子座のヒストンアセチル化レベル、特定タンパク質のリン酸化シグナル (オン又はオフ) などのうち1又は複数からの、一組の存在する発現値から生成される。最初のステップは、各遺伝子の活性のレベルを視覚的に表現することであり、すなわち、遺伝子発現データ及びコピー数変動データなどの複数の分子モダリティを用いて、特定の遺伝子が正常組織と比較して過剰発現されているか、過少発現されているか、あるいはベースラインレベルであるかの確率が判定される。このステップについて、遺伝子のレベルの推測は、分布の平均に関して所定閾値を用いて行うことができ (さらに、単純な統計テストを使用してもよい)、遺伝子は、いくつかの選択肢のうち1つを介して表現することが

できる。

【 0 0 2 6 】

ルールベースのアプローチ下で、過少発現されたものからの値の範囲を、単一の色（例えば、青）と；単一のテクスチャと；色とテクスチャとの組み合わせと；（例えば、遺伝子が大きく変化する場合、）関心のある集団値を表現するために使用される色又は形をある時間にわたって（例えば、脈動）わずかに変化させる時間的要素とのうち1又は複数にマップし、過剰発現されたものからの別の値の範囲を、別の色（例えば、赤）にマップする。

【 0 0 2 7 】

別のアプローチにおいて、視覚的な色が、遺伝子発現の強度（レベル）に対応する色相 10  
彩度 明度（H S B）空間において表現され、この視覚的な色は、連続関数マッピングによって生成される。1つの実施形態において、遺伝子が  $r = [a, b]$  という値の範囲を有する場合、値が H S B 空間に割り当てられる。各点  $r_i = [a, b]$  について、一次関数が選ばれて、 $h_i = f(r_i)$  において値をマップする。しかしながら、この関数はさらに、動的な値の範囲に依存して、二次関数又は対数関数とすることができる。別の実施形態において、例えば、腫瘍抑制遺伝子及び腫瘍遺伝子などの遺伝子の機能的な指定が存在するとき、異なるスライスの H S B 空間がこれらの種々の機能的カテゴリに対して割り当てられる。例として、色相が、腫瘍遺伝子に関して例えば0から60までの値にマップされ、腫瘍抑制遺伝子に関して例えば120から180までの値にマップされる。

【 0 0 2 8 】

図4は、同一の経路についてのあり得る視覚化の例を示しており、この例では、各遺伝子について、腫瘍集団の平均強度値102と正常集団の平均強度値104と患者（例えば、John Doe）についての強度値106とに関して、それぞれ、所与のノードを表現する複数の円形が存在する。全体の経路レベル142は、異なる視覚的要素を用いて表現されている（このケースにおいては長方形）。

【 0 0 2 9 】

図5は、値の全範囲162と（例えば、腫瘍集団についての、又は正常集団についての）腫瘍集団平均強度値に対応する垂直な線164と現在の患者の（1又は複数の）強度値を表現するドット166とを示す温度グラフで表現されたマッピング160を示す。このマッピングは、個別の生物学的経路に照らして、集団の連続体と比べて、単一の患者から 30  
の色ベースのハイスループット分子プロファイリングデータを視覚化したものである。この表現は、経路の中の各遺伝子に対して、及び経路の全体の活性に対して使用することができる。経路の全体の活性は、全体の活性評価から（例えば、超幾何学的テストを用いて）導出される又は情報フローから導出される p 値を反映できることに留意されたい。

【 0 0 3 0 】

図6は、経路の中の複数の遺伝子と、遺伝子の良好転帰又は不良転帰との関連付けとの、視覚化180を示す。この視覚化は、患者グループの生存に関して、個別の生物学的経路に照らして、単一の患者からの色ベースのハイスループット分子プロファイリングデータ182を示す。各遺伝子は、良好転帰又は不良転帰に個々に関連付けることができる。しかしながら、経路の中の全体の相乗効果は、特定の転帰により強く関連付けられること 40  
があり、ゆえに、経路の全体の活性（正常対中断）が、転帰に関して視覚化される。

【 0 0 3 1 】

このようにして、図4～図6は、（図2の）84において行われたように、（82において）いったん経路が有効経路データベースから取得されると、所与の経路の全体の活性についてのマッピング又は視覚化を示す。1つの実施形態において、ルールベースの視覚化が行われ、これにより、値の範囲が、正常な組織と比較されて、不活性遺伝子と適度に活性した遺伝子と高活性遺伝子とからマップされる。1つの例において、単一の色（例えば、青）が不活性遺伝子に対して使用され、別の色が過剰発現された遺伝子に対して使用される（例えば、赤）。別の例において、不活性遺伝子と適度に活性した遺伝子と高活性遺伝子との各々に対して、一つ一つのテクスチャが使用される。別の例において、色とテ 50

クスチャとの組み合わせが使用されて、種々の遺伝子活性レベルを表現する。経路レベルが非常に変わりやすい場合、患者と腫瘍集団と正常集団とをそれぞれ表現するために使用される色又は長円形（若しくは他の形）をある時間にわたってわずかに変化させる時間的要素を採用することができる。

#### 【 0 0 3 2 】

別の実施形態において、マッピングは、経路活性レベルのそれぞれの強度に対応する H S B 空間の中で視覚的色を用いて生成され、連続関数によって生成される。例えば、この連続関数に対する入力は、超幾何学的テストが適用された後、p 値とすることができる。この入力はさらに、情報フローレベルに対応することができる。例えば、経路活性が  $r = [a, b]$  という値の範囲を有する場合、値が H S B 空間（すなわち、色相 彩度 明度）に割り当てられる。各点  $r_i \in [a, b]$  について、値を  $h_i = f(r_i)$  においてマップするように関数が選択される。この関数は一次関数である必要はなく、動的な値の範囲に依存して二次関数又は対数関数であってもよいことを認識されたい。

10

#### 【 0 0 3 3 】

さらに、又は別法として、経路の機能的指定（例えば、シグナル伝達系対転写活性化）が存在する場合、これらの機能的カテゴリに割り当てられる、異なるスライスの H S B 空間が存在する。例えば、色相は、転写活性化に関して例えば 0 から 60 までの値にマップされ、シグナル伝達に関して例えば 120 から 180 までの値にマップされ、ここで、色相は H S V 円筒空間における中央の垂直軸の周りの角度である。明度は、シグナルの強度に対応する。

20

#### 【 0 0 3 4 】

図 7 A 及び図 7 B は、（図 2 の）86 において行われたとおり、経路の中で捉えられた遺伝子間の相互作用を通じて情報フローの視覚的表現 200、202 をそれぞれ示す。例えば、遺伝子 A と遺伝子 B と遺伝子 C との間の相互作用を図 7 A に示されるように定義する経路を仮定する。この経路における相互作用は、遺伝子 C が過剰発現されるには、遺伝子 A 又は遺伝子 B のいずれかが過剰発現されることを述べている。患者における遺伝子 A、遺伝子 B 及び遺伝子 C についての過剰発現、抑制及びベースライン発現の確率を用いて、この特定の相互作用が活性化されたかどうかに関して判定が行われる。換言すると、この相互作用（ $I_1$ ）の確率は、遺伝子 B 又は遺伝子 A が過剰発現されている確率である。この結び付きが活性である確率に基づいて、遺伝子 A と遺伝子 B との間の弧に対して、異なる色が割り当てられる。遺伝子 C が活性であり且つ遺伝子 A が活性である確率が高い場合、これらの間の相互作用に対して 1 番目に強い色合いが割り当てられる（図 7 B の例における緑）。遺伝子 C が活性であるが遺伝子 B が不活性である場合、遺伝子 B 及び遺伝子 C の間の相互作用に対して 2 番目に強い色合い（例えば、赤）が割り当てられる。

30

#### 【 0 0 3 5 】

図 8 は、経路 222 にわたってノード表現を省略し、情報フロー（矢印）を強調する視覚的表現 220 を示す。情報フローは、今度は、すべての後続の解析において一連のモジュラーユニットと見なすことができる。1 つの実施形態において、グラフ書換え方法が採用され、このグラフ書換え方法は、形式  $L \rightarrow R$  の一組のグラフ書換えルールから成り、ここで、L はパターン側を表現し、R は置換グラフである。多数の経路において、これは、重要な調節遺伝子間の真の接続を把握することに有用である。視覚的文法の場合のように、各適用について、種々の  $L \rightarrow R$  ルールが適用される。図 8 に示される例のように、すべての弱い接続（又は、中断された接続）の起点となるノードが削除され、これにより経路の中の遺伝子間の最も強い情報フローが保持される。

40

#### 【 0 0 3 6 】

いったん情報フローが視覚化されると、臨床判断支援を容易にするように、臨床上のがん専門医の見地から実用的な情報に結び付けられた視覚化ツール（図 1）が採用される。臨床判断支援システム（図 1）は、経路の活性を中断すること、重要な読み出された遺伝子上で直接作用することなどを容易にする一組の治療に、経路活性の視覚化を結びつける。いくつかのケースにおいて、作用のメカニズムは、詳細な生物学的実験によって確認さ

50

れていない場合がある。この場合、情報フローと治療の選択肢との間の関連付けは、経路活性の機能面を表す予め定義されたラベルのセットを用いて作ることができる。このようにして、説明されるシステム及び方法は、予後及び治療反応などの腫瘍学的判断支援を提供することを容易にする。改変された活性レベルを備えた経路の視覚的識別と経路の提示とは、より個人に合わせたレジメンをがん患者に対して開発することに使用することができる。

【 0 0 3 7 】

図9は、経路の視覚的文法230の一例を示し、この文法は、(i)開始シンボル(経路チャート(pathwayChart))、(ii)終端語彙(四角形、三角形、五角形、矢印、デニムテクスチャ、赤色)、(iii)非終端語彙(接続されたノード(connectedNodes)、ノード、ネストされた遺伝子形状(nestedGeneShape)、幾何オブジェクト(geometric Object)、形、色、テクスチャ、コネクタ、分子機能形状(molecularFuncShape))、及び(iv)生成物(又はルール)のセットによって定義される文脈自由文法である。例えば、経路文法には、経路チャートで開始することと、経路の中の接続されたノードの数を識別することを含む。それから、接続されたノードは、ノード コネクタ ノード形式で連結される。それから、各ノードは、ネストされた遺伝子形状として表現され、このネストされた遺伝子形状はさらに、幾何オブジェクト又は分子機能形状として表現される。幾何オブジェクトは、この例において方形として表現され、色とテクスチャとのうち1又は複数がこの方形の上に重ねられる。さらに、ノード間のコネクタが、視覚的に(例えば、矢印又は同様のものとして)表現される。転写因子又はノンコーディングRNAなどの分子機能形状が、それぞれ、図9の例において、五角形と三角形とによって表現されている。

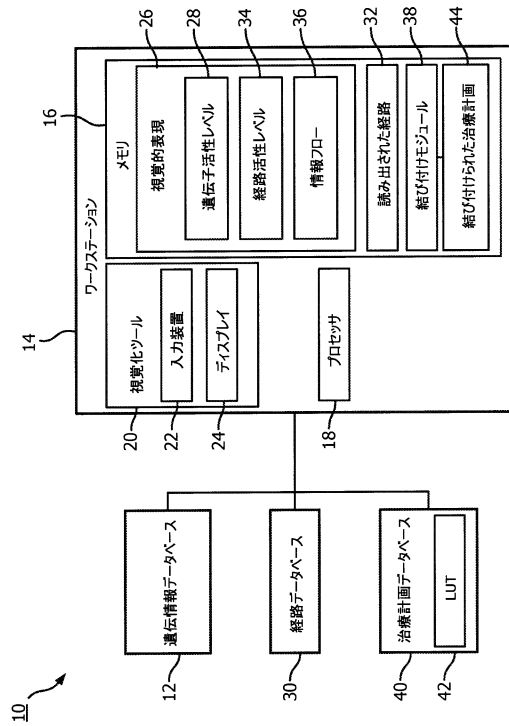
【 0 0 3 8 】

本イノベーションは、いくつかの実施形態を参照して説明されている。変更及び変形が、前述の詳細な説明を読んで理解した他者に対して生じる可能性がある。本イノベーションは、上記のような変更及び変形が添付された請求項とその均等物との範囲内に入る限り、すべてのこうした変更及び変形を含むものと見なされることが意図される。

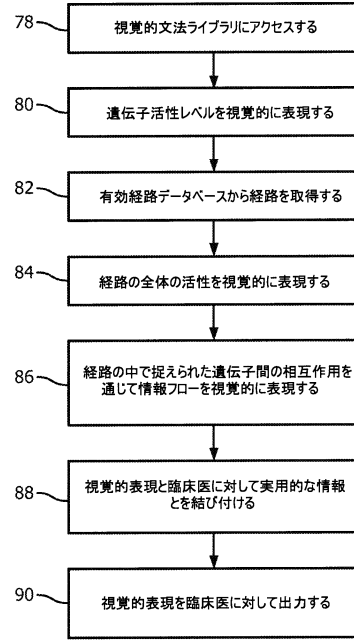
10

20

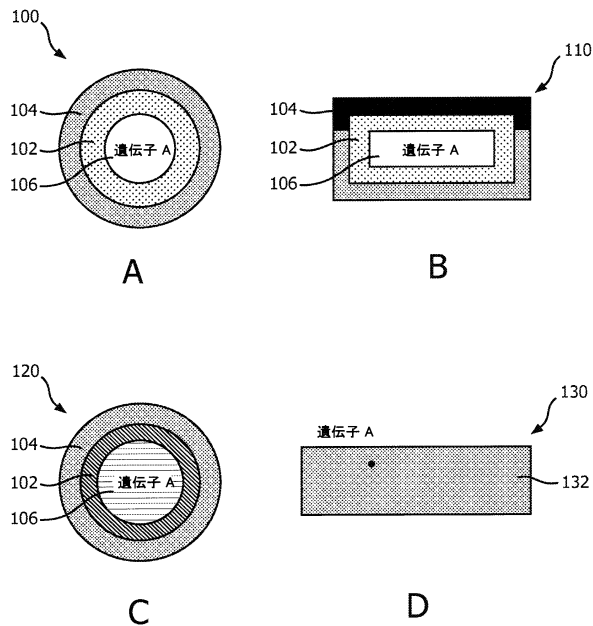
【図1】



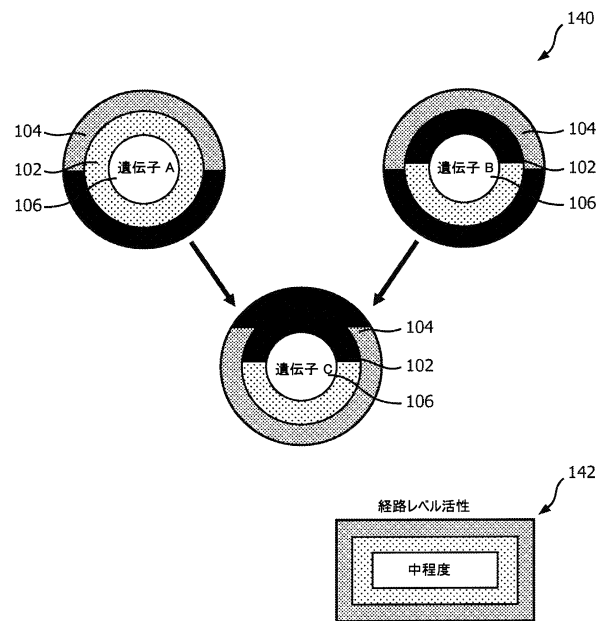
【図2】



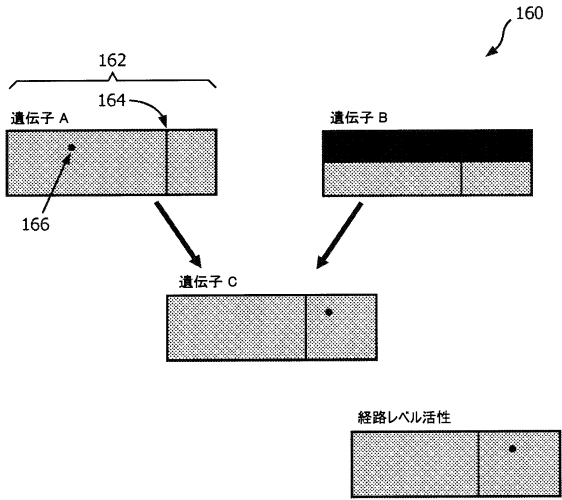
【図3】



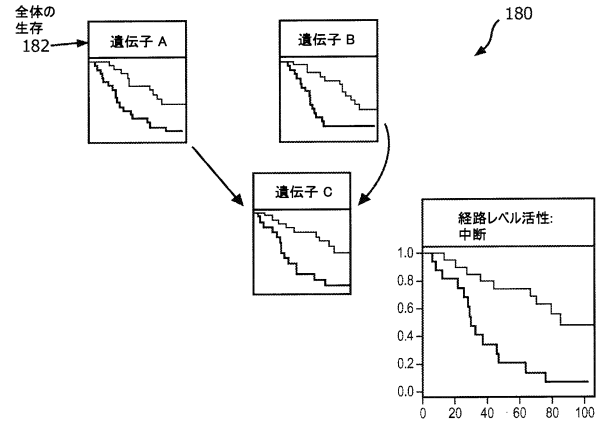
【図4】



【図5】



【図6】



【図7A】

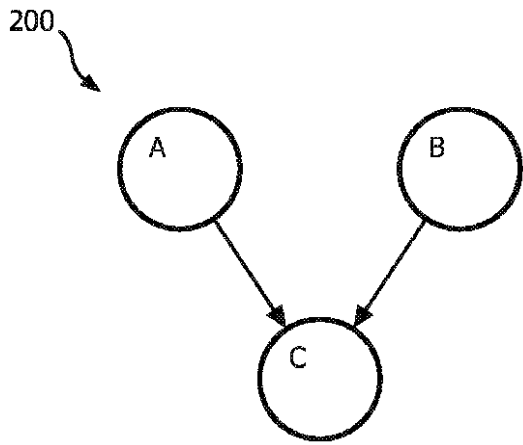


FIG. 7A

【図7B】

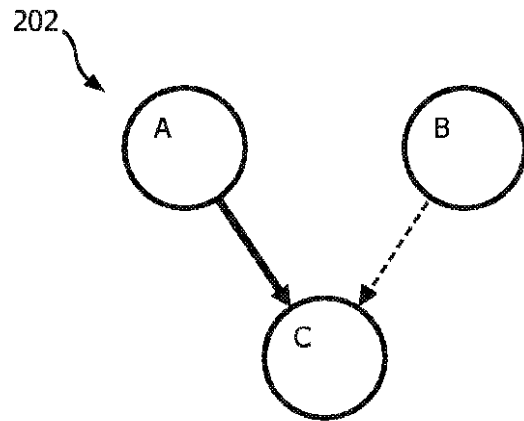


FIG. 7B



## フロントページの続き

- (74)代理人 100091214  
弁理士 大貫 進介
- (72)発明者 ディミトローバ, ネヴェンカ  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5
- (72)発明者 ジャネフスキー, アンゲル  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5
- (72)発明者 パーネルジー, ニランジャナ  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5
- (72)発明者 ヴアラダン, ヴィネイ  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5
- (72)発明者 カマラカラン, シタルタン  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス 5

## 合議体

審判長 金子 幸一  
審判官 宮久保 博幸  
審判官 相崎 裕恒

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0243394(US, A1)  
米国特許出願公開第2003/0218634(US, A1)  
Sharon I Greenblum, "The Pathologist: an automated tool for pathway-centric analysis",  
BMC Bioinformatics, 2011.05.04, Vol.12:133  
, p.1-10

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G06F19/00  
G16H50/00