

JST 未来社会創造事業 次世代情報領域 令和3年度採択課題
「Human centric デジタルツイン構築による新サービスの創出」
公開シンポジウム 2023年8月8日（火） 15:50-16:10

多層的生体情報の統合による疾患予防システムの構築

村上 善則

（東京大学医科学研究所）

共同研究者：

鈴木亨、高橋朋子（東京大学医科学研究所）

鎌谷洋一郎、小井土大、中谷明弘（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

瀬山倫子（NTT ライフサイエンス株式会社）

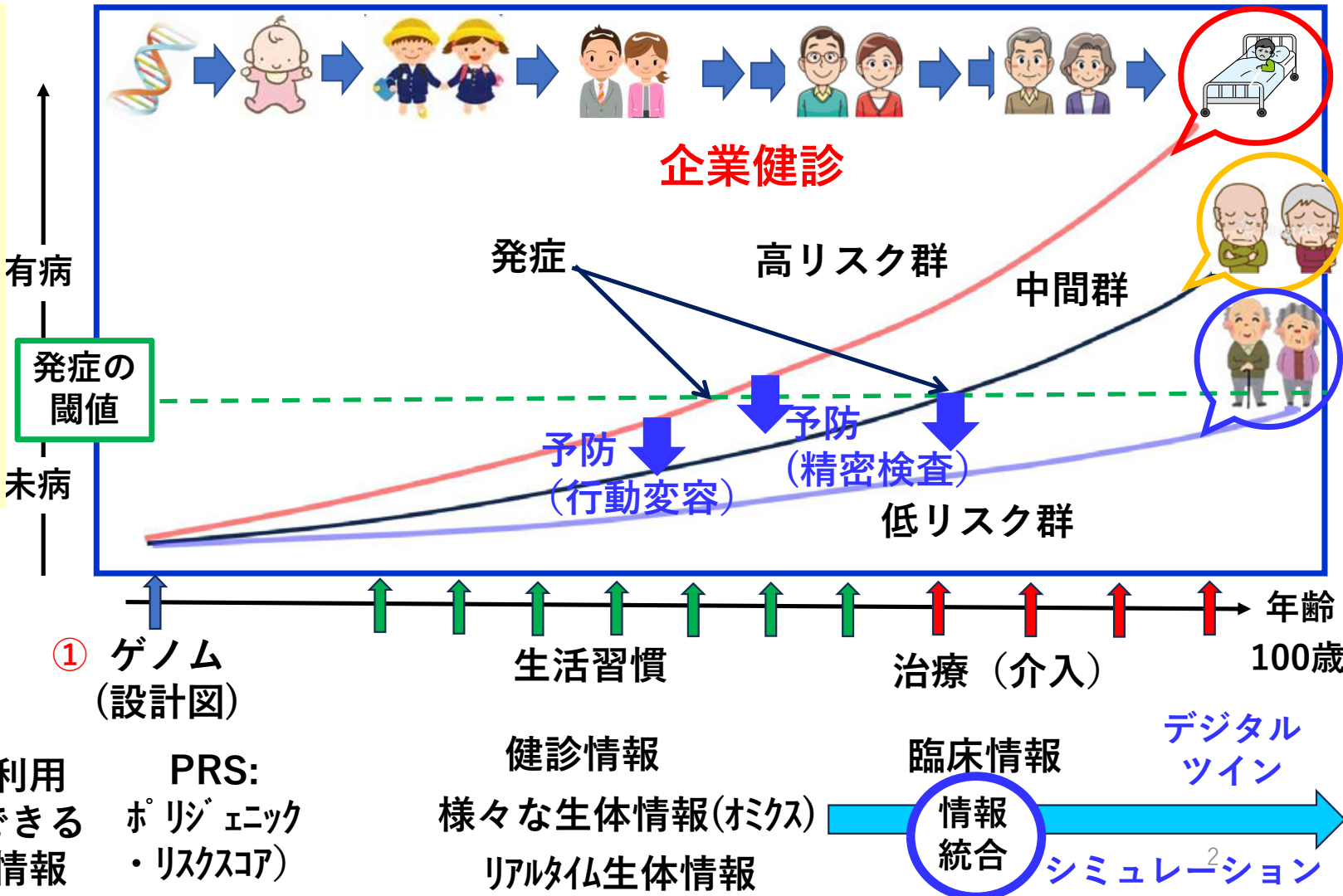
笠原要、塩見なぎさ、藤野昭典（NTT 物性科学基礎研究所）

予防は最大の治療:ゲノム(設計図)と多層的生体情報の統合による疾患予防

日本の医療費

- ・年間44兆円(2021年)
- ・40%は75歳<の医療費
- ・毎年2%増加
- ・貿易赤字4.6兆円
- ・予防により、
 - ・1.5兆円の医療費削減
 - ・がんで1兆円の削減

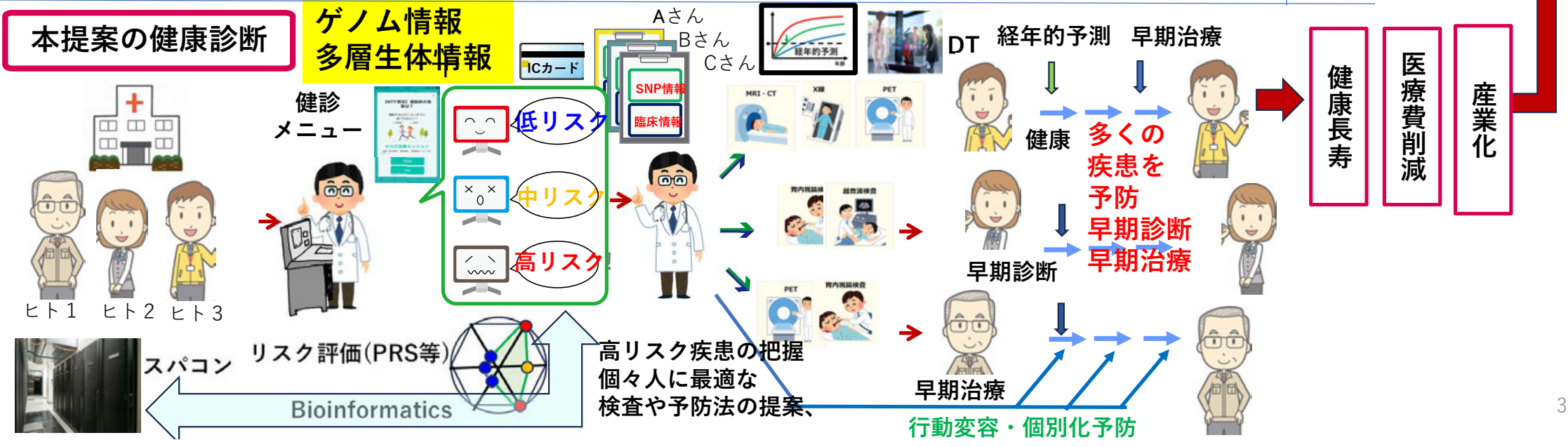
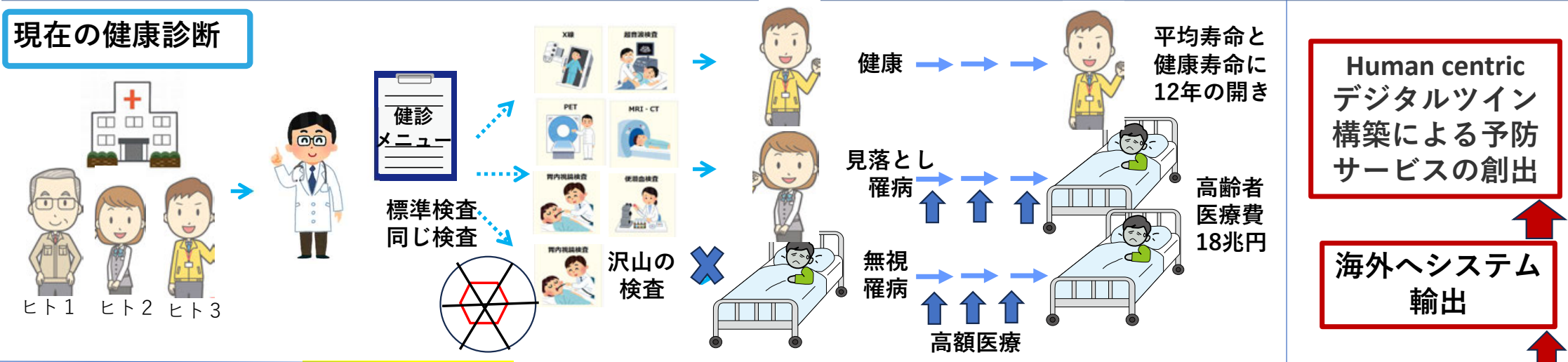
医療費削減が期待される



予防で、
がん医療費の36%削減可能
読売新聞
20230803



ゲノム情報 + 多層的生体情報の統合による、新しい疾患予防システム



本格研究で対象とする38のコモンディジーズ（日本人成人の65%が罹患）

- ・ 医学的、社会的、医療経済的に重要である疾患
- ・ バイオバンク・ジャパン(BBJ)にて、3,000例以上のゲノム(SNP)解析済データがある
- ・ 全く新たな予防法、早期診断法の開発に結び付く可能性の高い疾患

代謝性疾患

- ・ 肥満
- ・ 2型糖尿病
- ・ 高LDL-C血症
- ・ 低HDL-C血症
- ・ 高TG血症

がん

- ・ 肺がん
- ・ 肝臓がん
- ・ 胃がん
- ・ 膵臓がん*
- ・ 前立腺がん*
- ・ 乳がん*
- ・ 大腸がん*

青字は解析済み

消化器疾患

- ・ C型慢性肝炎
- ・ 肝硬変
- ・ 胃潰瘍
- ・ 十二指腸潰瘍等

循環器疾患

- ・ 心筋梗塞
- ・ 不安定狭心症
- ・ 安定狭心症
- ・ 心不全
- ・ 不整脈
- ・ 高血圧症
- ・ 閉塞性動脈硬化症

* 社会的状況を見極めて開始

呼吸器疾患

- ・ 気管支喘息
- ・ COPD

神経・筋・精神疾患

- ・ 脳梗塞
- ・ 脳動脈瘤
- ・ パーキンソン病
- ・ 認知症

アレルギー疾患

- ・ 関節リウマチ
- ・ 花粉症
- ・ アトピー性皮膚炎

眼科疾患

- ・ 白内障
- ・ 緑内障

その他

- ・ 骨粗鬆症
- ・ 子宮筋腫
- ・ 尿路感染症
- ・ てんかん

2021年死亡数

上記38疾患 : 573,000人<
(40%<)

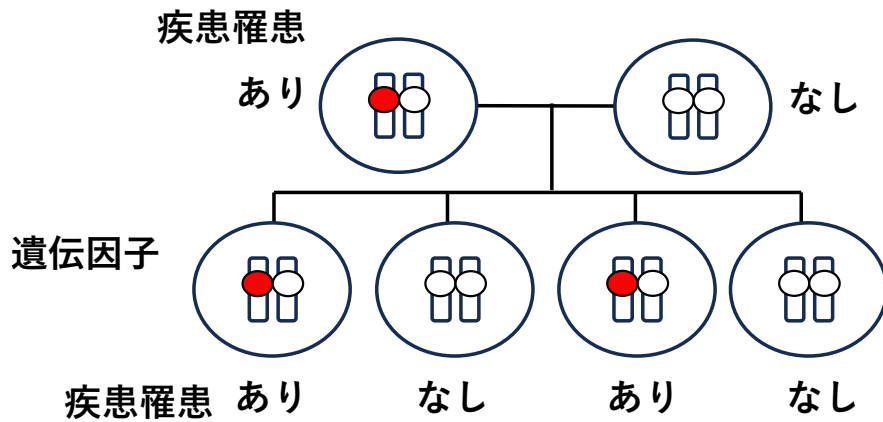
日本人全死亡 : 1,434,000人

多因子疾患の成因

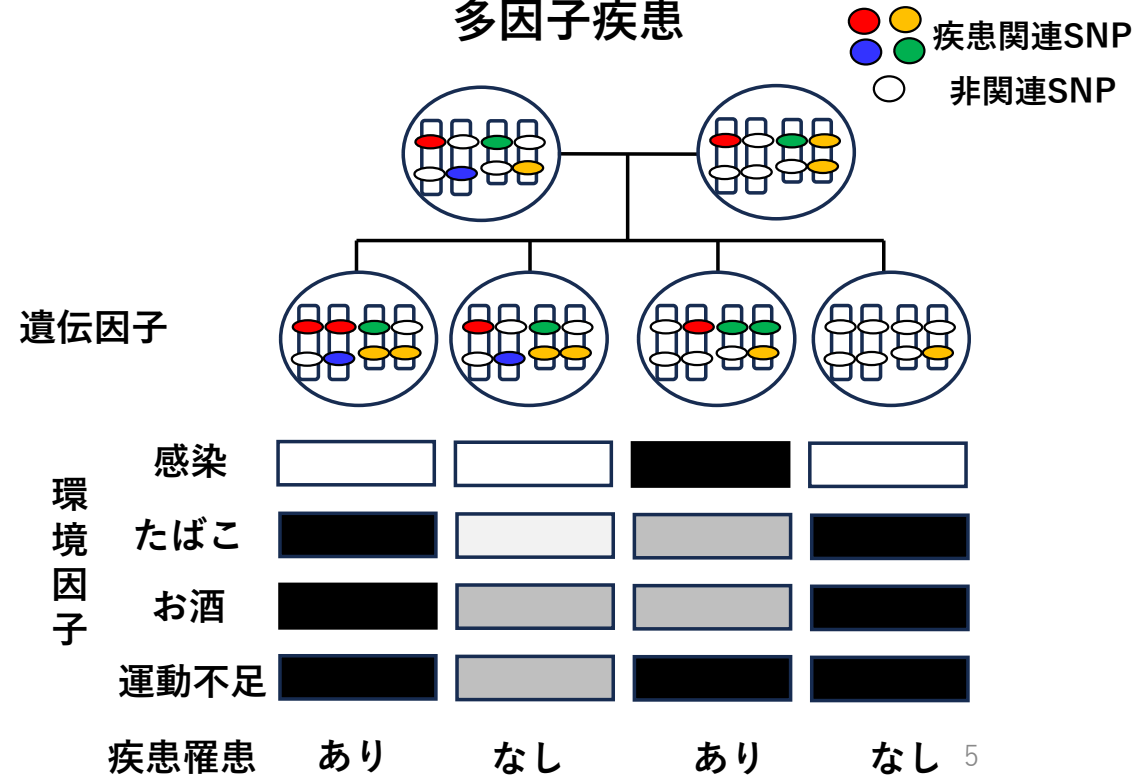
遺伝子から見た病気の分類

- ・ 単一遺伝子疾患 → 頻度が低い (遺伝性乳がん卵巣がん等)
- ・ 多因子疾患 → 成人の**65%**が罹患 (高血圧、糖尿病、脂質異常症等)
遺伝因子、環境因子、加齢によって発生、38疾患を対象

単一遺伝子疾患

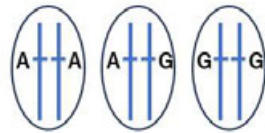


多因子疾患



- 変異遺伝子
- 野生型遺伝子

SNP(1塩基多型):
ヒトゲノムの約0.1%を占め
個人の体質の原因となる



多因子疾患の成因となる遺伝因子の解析

多因子疾患の成因：遺伝因子 x 環境因子 x 加齢
(多数) (多数)

研究はこれから

- ・生涯不変
- ・病因を知り、治療薬へ
- ・予知、予防に役立てる

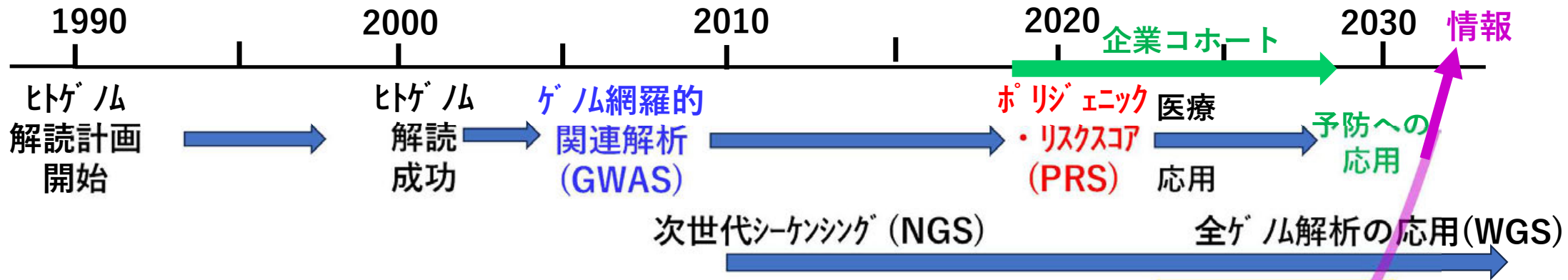
膨大な蓄積

- ・行動変容につなげる
- ・生活習慣改善

ゲノム（遺伝子）研究の特徴

- ・生涯不変の生命の設計図、子供に50%の確率で遺伝する
- ・ELSI に配慮した解析が必須
- ・まず、SNP タイピング情報を用いて解析する（病的変異は調べない）
- ・日本人（東アジア人）の予防研究には、日本人のゲノム解析が必要
- ・膨大な情報が発生し、スパコンによる大規模情報解析、AIによる解析が必須

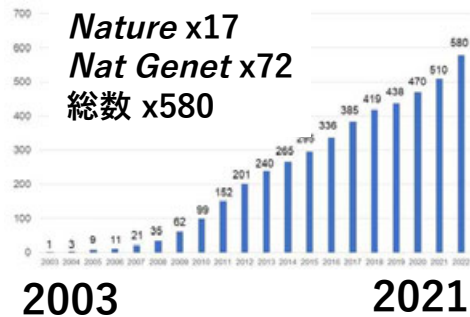
ヒトゲノム研究の流れと日本の貢献、PRS の意義



構造解析 → 解読 → 個人差の解析 → 個人差の応用

GWASによる疾患関連遺伝子の世界の10%の同定に貢献

BBJによる研究成果発表



蓄積された情報

GWASによる疾患感受性SNPの同定 (オッズ比 1.3倍>)

有意水準

緩い有意水準



多数のSNPの組込み

PRS の推定

$$\sum_i^{risk\ SNP} \beta_i x_i$$

各多型のリスク

各多型のジェノタイプ

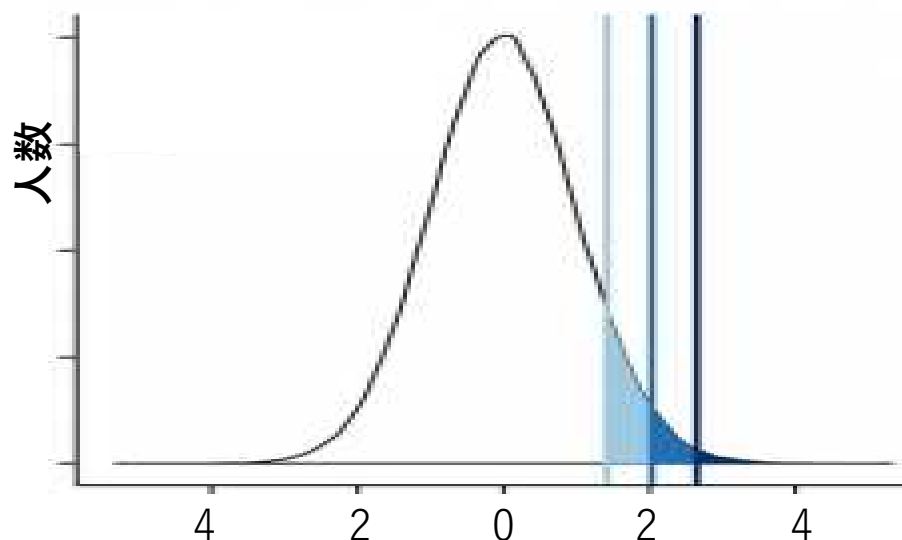
オッズ比 5倍<の例も観られる

PRS (ポリジェニック・リスクスコア)

疾患と関連する数十～数十万の遺伝的多型の重みを付けた総和を個人ごとに計算したスコア

PRS は冠動脈疾患の高リスク群の抽出に有効である

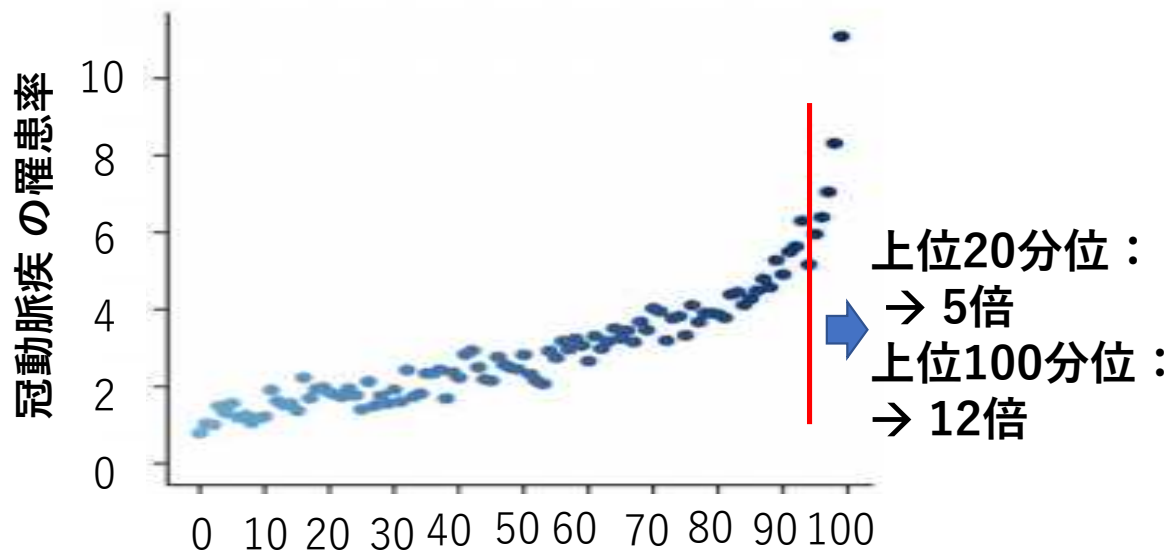
冠動脈疾患のPRSの分布



SD x 3 以上 : 8.0%
SD x 4 以上 : 2.3%
SD x 5 以上 : 0.5%

PRS: 各自が各疾患や形質について1つの値を持つ。
生涯、不変である。

PRS の100分位ごとの罹患率



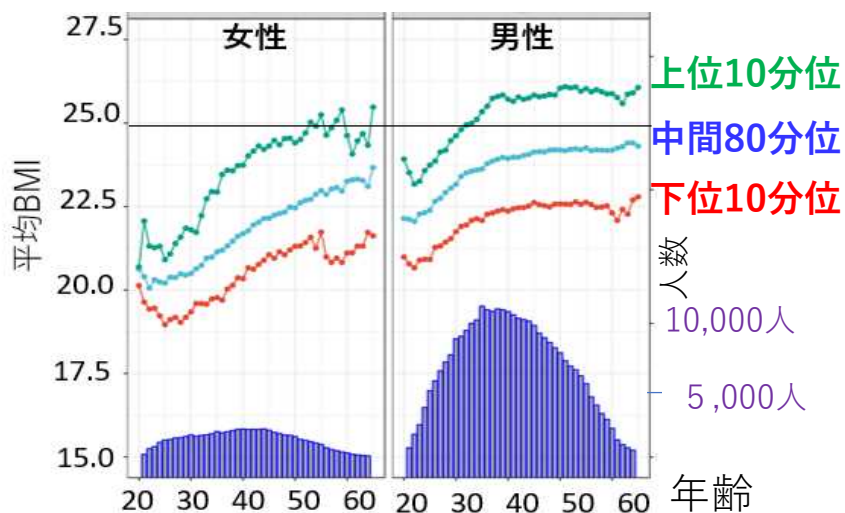
(Khera A et al, *Nat Genet* 2018)

38疾患のどれかで

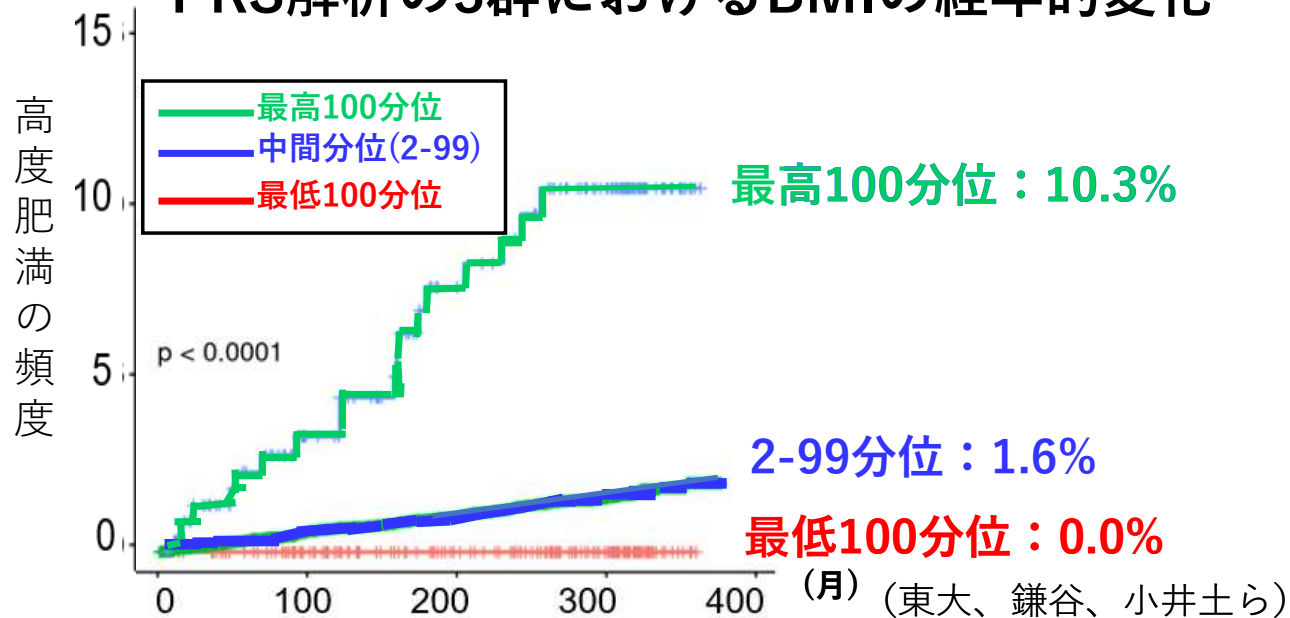
- ・ 上位10%に入る人 : 約 98%
- ・ 上位1%に入る人 : 約 32%

PRS による肥満 (BMI) の高リスク群の抽出 (日本人健常者集団)

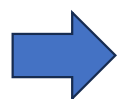
PRS解析による3群のBMIと年齢の分布



PRS解析の3群におけるBMIの経年的変化



baseline BMI PRSにより、高度肥満者(BMI 35<)を予測できた



- ・ 行動変容の推奨 (一次予防)
- ・ 健診内容の層別化 (二次予防)

脂質異常症、2型糖尿病、心房細動、消化性潰瘍などでも、高リスク群を同定

従来の疾患リスク予測アルゴリズム（ゲノム情報は含まない）

機械学習による疾病リスク予測 (NTT物性科学基礎研究所)

個々人の時系列の健診結果から

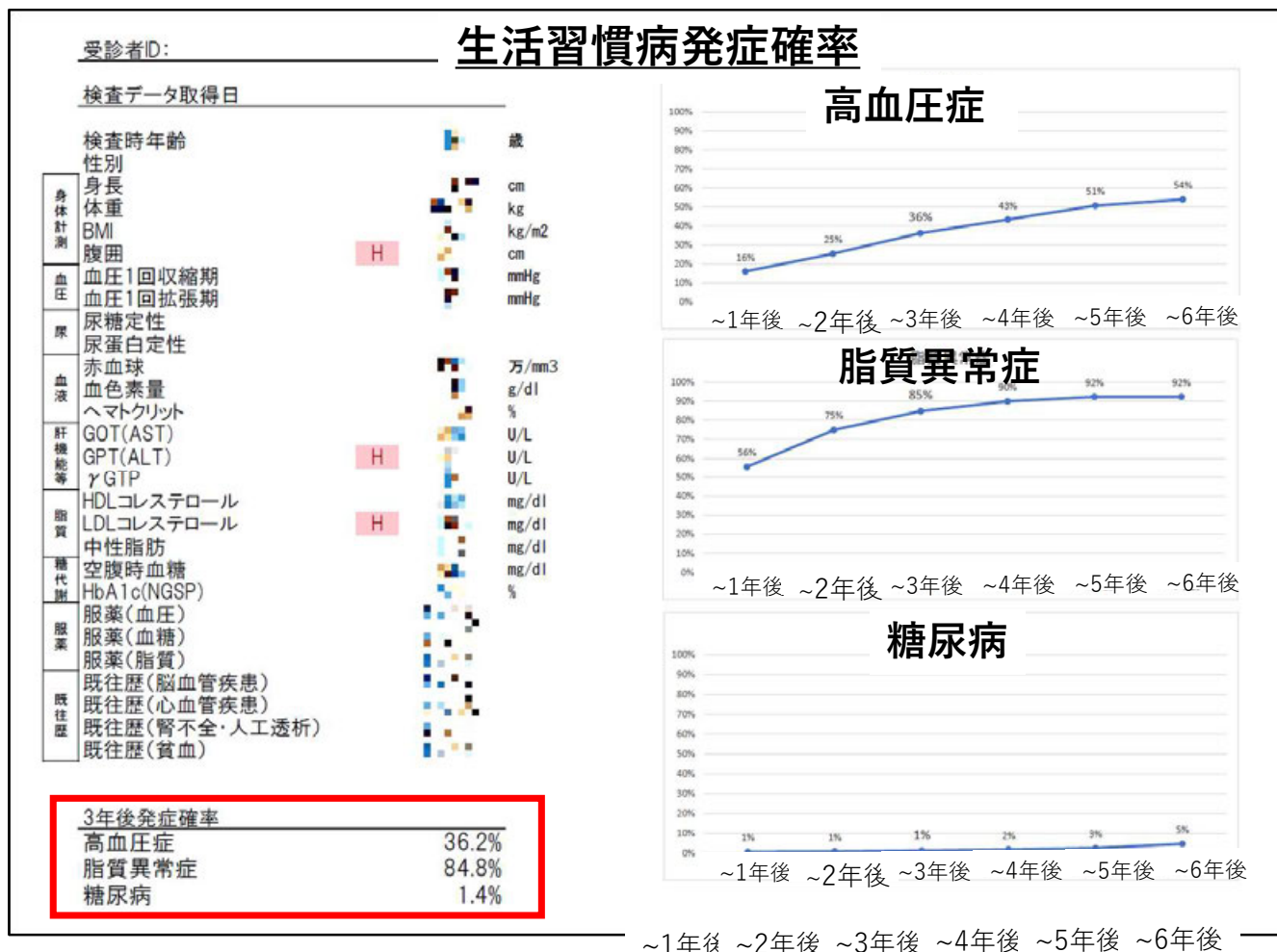
- ・ 疾病の発症リスク
- ・ N年後発症確率

を予測するアルゴリズム



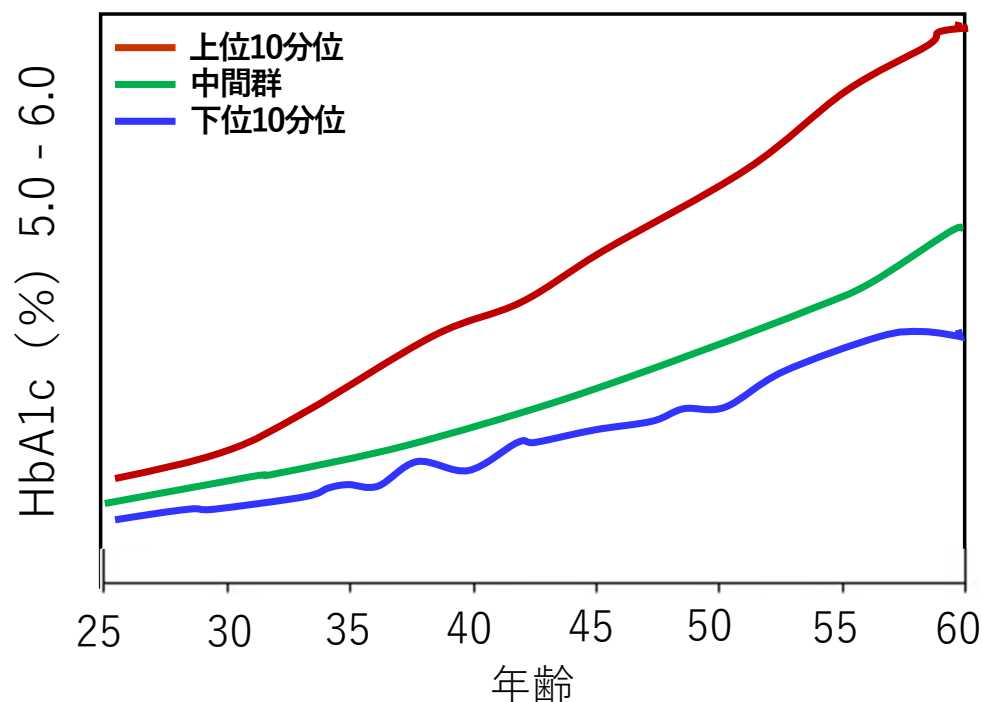
PRS や新しい指標を組み込み、

- ・ 予測精度の向上
- ・ 行動変容を促す
- ・ 健診の層別化、精密検査など

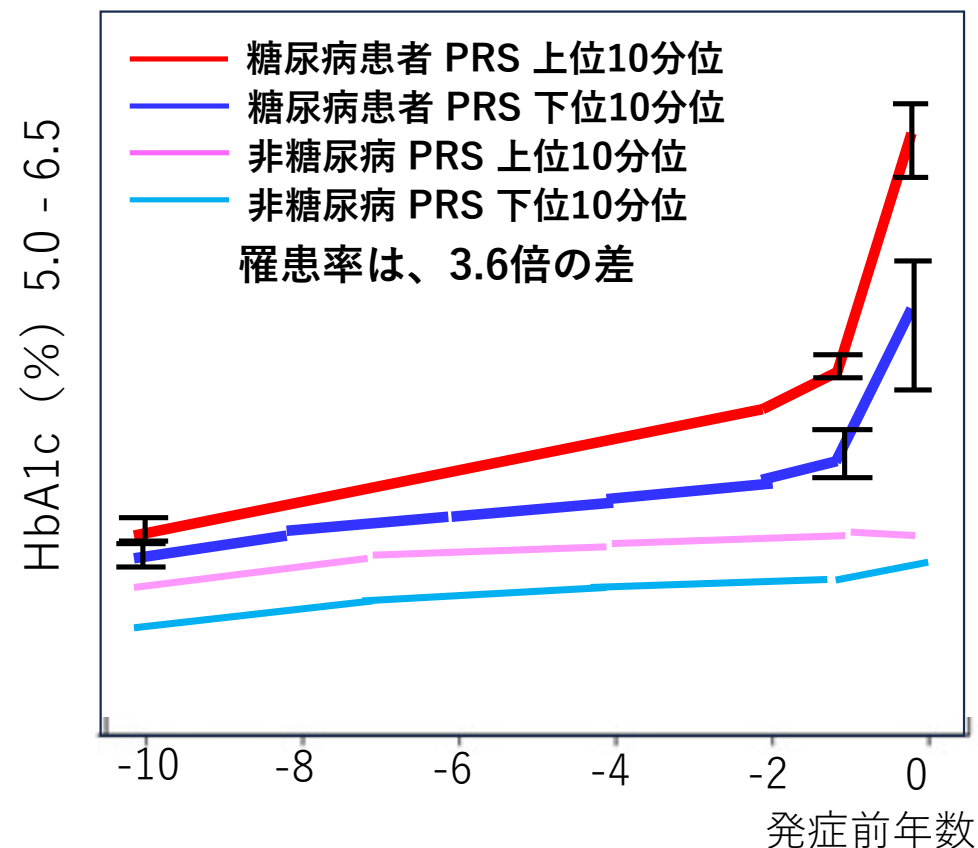


2型糖尿病患者のPRS と他の健診項目との統合

2型糖尿病のPRS 3群におけるHbA1cの経時的推移 (模式図)



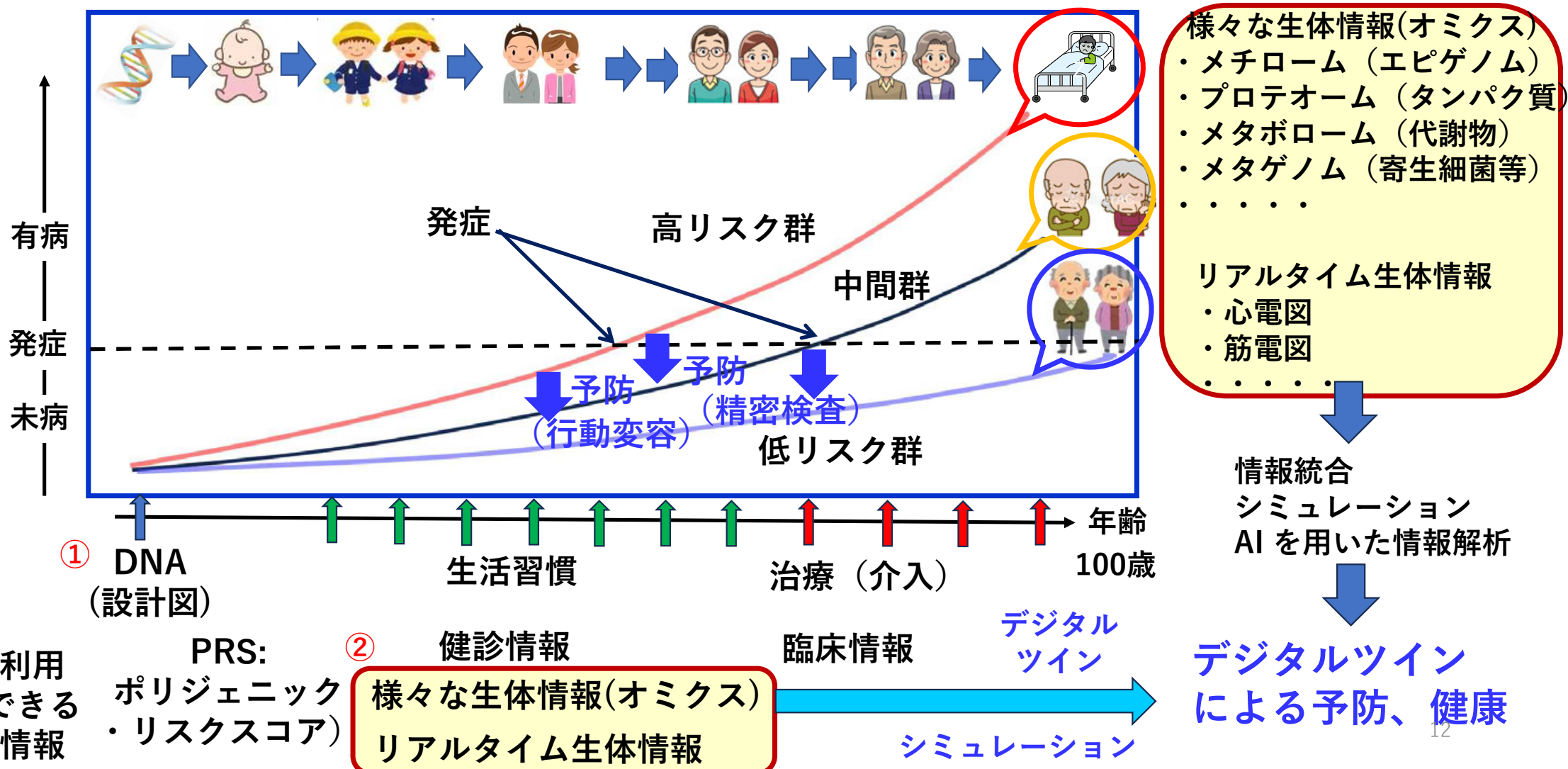
糖尿病発症前10年間のHbA1c (%) (模式図)



(NTT 物性科学基礎研究所 笠原、塩見、藤野ら)

7年後の疾患罹患の予測精度は、82%-88% 程度である

多層的生体情報の統合による、疾患リスク予測システムのさらなる精緻化

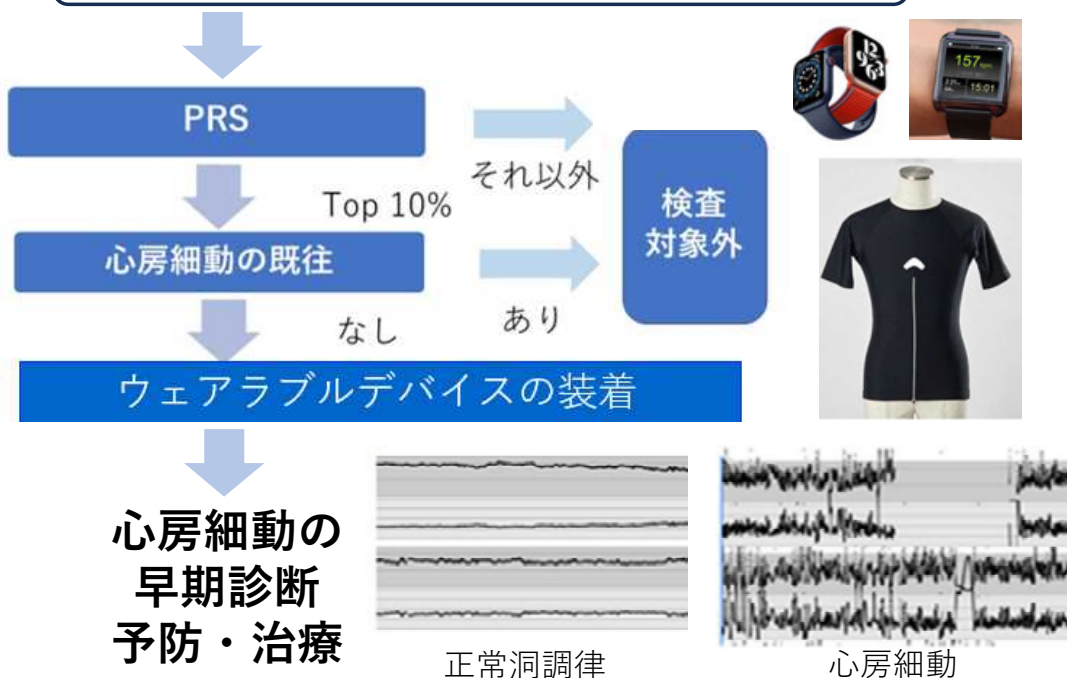


PRS に新規リアルタイム生体情報を組み込んだ疾患予測システム

PRSと心電図モニターによる発作性心房細動健診モデル

- ・心房細動は代表的な不整脈、勤労世代でも深刻
- ・相当数の患者が脳卒中、心不全を合併する
- ・高齢化と検出手段向上により患者は増加傾向

日本人に有効な心房細動のPRSを構築



新たなリアルタイム生体情報の
取り込みを目指した共同研究

日本の最先端のセンサー技術
例)

- ・筋電図による神経疾患の予測
- ・視線の動きによる精神疾患の予測
- ・身体の動きによる運動器障害の予測

X

PRS、多層的な生体情報、健診情報

PRS、疾患予測プログラムのさらなる精緻化、シミュレーションへ

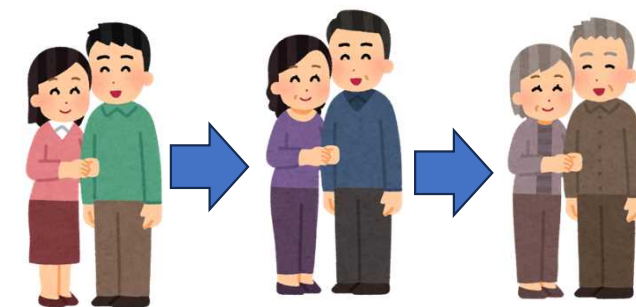
PRS 等に環境因子などの新規要素を加味し、より詳細な個人レベルの情報を組み込んだ疾患予測アルゴリズムの構築

$$y_i = \sum_{j=1}^m \beta_j x_{j,i} + \sum_{k=1}^n \alpha_k z_{k,i} + \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^n \gamma_{j,k} x_{j,i} z_{k,i} + c + \varepsilon_i$$

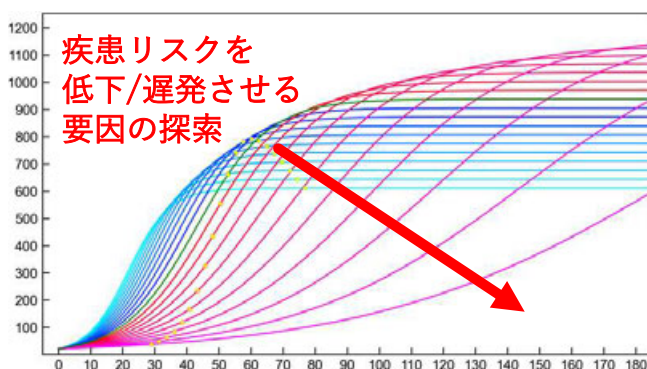
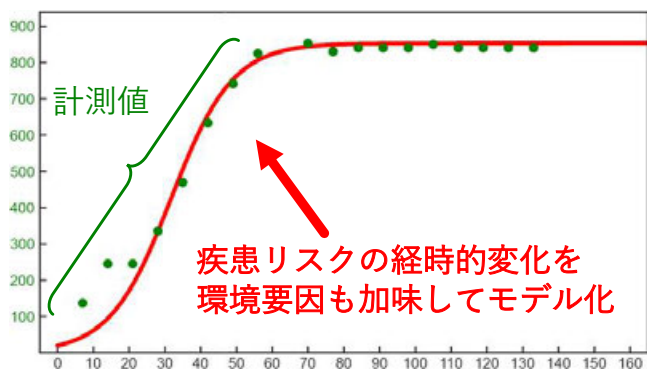
疾患 P 遺伝要因 G 環境要因 E 交互作用 G × E

AI/ML (人工知能/機械学習)

大規模な検診データ



環境因子を変化させた際の疾患リスクのモデル化、経時的なシミュレーション



(東大 中谷)

38疾患の横断的データセットに基づくデジタルツインでのシミュレーション、並びに手法開発

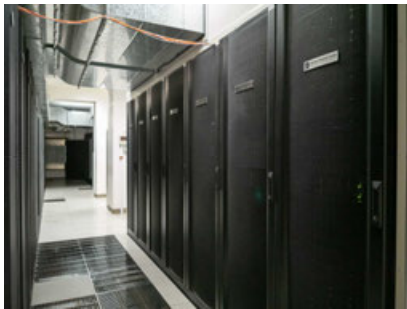


- ・ 検診データ全体の中での位置確認や疾患予測アルゴリズムによる将来予想
- ・ 疾患リスクや発症時期をコントロールする要因の探索

デジタルツイン（多層的情報の統合と可視化）の構築とリスク予測

東京大学

医科研ヒトゲノム
解析センター
スパコン
Shirokane 5



- >1万2千コア以上のCPU
- 80基の科学計算用GPU

AIによる情報解析、データ駆動型解析
生成AIによる疾患リスク予測

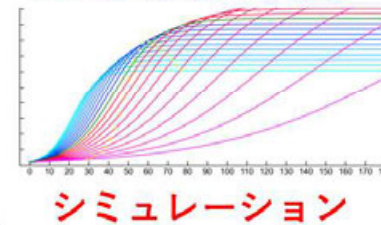
情報項目

- 健診情報
(企業健診)
- 生活習慣
情報
- ゲノム
(PRS)
- エピゲノム
- メタゲノム
- プロテオーム
- メタボローム
- リアルタイム
生体情報
- 臨床情報
- 画像情報

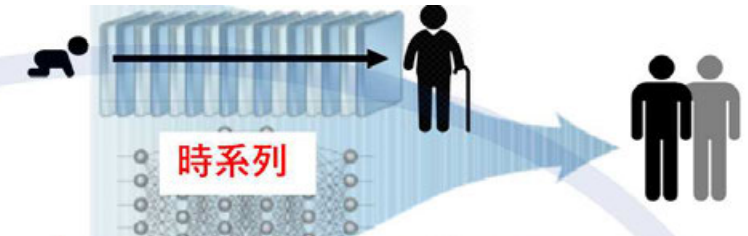
機械学習/アルゴリズム/人工知能で疾患リスクを
分析、可視化、組み合わせ要因の発見・検定



双方向性デバイス
(双方向性情報交換)



38 面体



NTT物性科学
基礎研究所

デジタルツインが可能とする次世代疾患予防システム、未来社会の創出

