

未来社会創造事業（探索加速型）

「次世代情報社会の実現」領域

年次報告書（本格研究）

令和6年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:村上 善則]

[日本医科大学 先端医学研究所・特命教授]

[研究開発課題名:

多層的生体情報の統合解析による疾患予防デジタルツインの構築]

実施期間：令和6年4月1日～令和7年3月31日

§1. 研究開発実施体制

- (1) 「コホート構築とゲノムデータ収集」(日本医科大学、NTT プレシジョンメディシン(NTT-PM) 社)
 - ① 主たる共同研究者: 瀬山倫子(NTT-PM 社・部長)
研究開発代表者: 村上善則(日本医科大学先端医学研究所・特命教授)
 - ② 研究項目
 - 1-1. コホートの発展と高品質データベースの構築(瀬山)
 - 1-2. コホートの運営、維持の支援(村上)
- (2) 「多層的生体情報の産生と高リスク群の早期診断」(日本医科大学、東京大学、東京科学大学、国立がん研究センター)
 - ① 研究開発代表者: 村上善則(日本医科大学先端医学研究所・特命教授)
主たる共同研究者: 鈴木亨(東京大学医科学研究所・特任教授)
主たる共同研究者: 三宅美博(東京科学大学大学院情報理工学院・教授)
主たる共同研究所: 井上真奈美(国立がん研究センターがん対策研究所・副所長)
 - ② 研究項目
 - 2-1. 多層的オミクス情報の産生(村上)
 - 2-2. 臨床情報との結合(鈴木)
 - 2-3. リアルタイム生理学的情報の産生(三宅)
 - 2-4. 疾患リスク予測に基づいた科学的疾患予防法の研究(井上)
- (3) 「多層的生体情報のデータ解析と PRS 等の指標の構築」(東京大学)
 - ① 主たる共同研究者: 鎌谷洋一郎(東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授)
 - ② 研究項目
 - 3-1. 多層的生体情報のデータ解析と PRS 等の指標の構築(鎌谷)
- (4) 「多層的生体データの情報解析による疾患リスク予測デジタルツインの開発」(東京大学、東京科学大学、NTT-PM 社)
 - ① 主たる共同研究者: 中谷明弘(東京大学大学院新領域創成科学研究科・特任教授)
主たる共同研究者: 津田宏治(東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授)
主たる共同研究者: 佐藤健吾(東京科学大学大学院生命理工学院・教授)
主たる共同研究者: 瀬山倫子(NTT-PM 社・部長)
 - ② 研究項目
 - 4-1. 関数データ解析を用いた疾患リスクの時系列的な評価手法の開発(中谷)
 - 4-2. 組み合わせ探索を用いた高次相互作用の評価手法の開発(津田)
 - 4-3. 大規模言語モデルによる疾患リスクの予測手法の開発(佐藤)

4-4. 疾患予測アルゴリズムの構築、検証(瀬山)

§2. 研究開発成果の概要

多層的生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築を目的として、企業健康診断に基づく健常人コホートをフィールドとし、健診データ、ゲノム多型データ等を経時的、大量に収集し、最新のデータ解析・情報解析の技術を開発、活用して、将来の疾患リスクや生活習慣の修飾による健康状態シミュレーションを提示し、科学的な疾患予防を導くアルゴリズム開発を目指す。4課題に対し、以下の成果を得た。今後成果を適宜共有し、統合アルゴリズムの開発を目指す。

1. R6 年度には、新規参加同意者を含め10万人分の検体を採取し、51,743 人分のデータを研究利用用に整備した。
2. 参加者の一部を対象に末梢血液細胞の DNA メチル化解析の準備を進めた。疾患関連データ解析では肝酵素 ALT 値の異常を示す集団の長期追跡を行い、慢性肝臓病に至る特徴の抽出と予測法の検討を進めた。疾患の早期診断については、パーキンソン病患者の生理信号(微小筋音)を高感度加速度センサーで計測する高精度診断の可能性を検討した。また、長時間心電波形を検出する装着用デバイスにより心房細胞の高感度検出を試みた。これらアルゴリズムで予測される疾患高リスク群に対する科学的予防法の構築を目指し、最新の予防知見を集積し、複数疾患を横断的に予防する手法の検討を進めた。
3. 日本人のゲノム多型情報を用いて心房細動、消化性潰瘍の遺伝的リスク(ポリジェニック・リスクスコア)を構築し、企業コホートでの検証を進めるとともに、体重や身長に加齢による変化に関連する遺伝因子を検討した。
4. 生体データを用いた情報解析では、まず健診データから関数データ解析によって、限られた数のパラメータで検査値等の経年変化をシミュレーションする手法を検討した。また、マルチモーダル深層学習モデルや、DNA 塩基配列を対象とする大規模言語モデル解析によって、将来の疾患リスクや疾患の特徴抽出を検討した。

【代表的な原著論文情報】

1. Flanagan J, Liu X, Ortega-Reyes D, Tomizuka K, Matoba N, Akiyama M, Koido M, Ishigaki K, Ashikawa K, Takata S, Shi MY, Aoi T, Momozawa Y, Ito K, Murakami Y, Matsuda K, Biobank Japan Project, Kamatani Y, Morris AP, Horikoshi M, Terao C. Population-specific reference panel improves imputation quality for genome-wide association studies conducted on the Japanese population. *Communications Biology*. 2024 Dec 19;7(1):1665. doi: 10.1038/s42003-024-07338-4.
2. Akiyama M, Tamiya G, Fujiwara K, Shiga Y, Yokoyama Y, Hashimoto K, Sato M, Sato K, Narita A, Hashimoto S, Ueda E, Furuta Y, Hata J, Miyake M, Ikeda HO, Suda K, Numa S, Mori Y, Morino K, Murakami Y, Shimokawa S, Nakamura S,

- Yawata N, Fujisawa K, Yamana S, Mori K, Ikeda Y, Miyata K, Mori K, Ogino K, Koyanagi Y, Kamatani Y; Biobank Japan Project; Ninomiya T, Sonoda KH, Nakazawa T; Japan Glaucoma Society Omics Group; Genomic Research Committee of the Japanese Ophthalmological Society. Genetic Risk Stratification of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese Individuals. *Opthalmology*. 2024 Nov;131(11):1271-1280. doi: 10.1016/j.opthta.2024.05.026.
3. Tajima T, Kanehara R, Fujii M, Tanaka S, Umezawa J, Ohno Y, Inoue M. Trajectory Patterns of Three Lifestyle Behaviors and Subsequent Health Conditions in Japanese Adults: A Retrospective Longitudinal Study Using a Health Checkup Database. *JMA J*. 2024 Oct 15;7(4):506-517. doi:10.31662/jmaj.2024-0076.