

66	先端生体情報統合解析による心不全個別化診療基盤構築	永井 利幸
----	---------------------------	-------

【目的】 高齢化社会の進行に伴い、本邦における心不全患者は増加の一途にあり、心不全医療への介入は喫緊の課題である。心不全診療ガイドラインでは、特に左室機能低下症例に対する神経体液性因子阻害薬を軸とした至適薬物療法を予後改善のため強く推奨している。ところが、中には薬物療法への反応性が著しく乏しい症例も存在する一方で、これらを予測する有効な指標は現在のところ存在しない。各推奨薬剤は独自の作用点と代謝経路を持つため、それらに関連する遺伝子、蛋白合成、代謝物の異常により、薬物効果に個体間相違が生じる可能性が高い。本研究の目的は、心不全症例における従来の臨床背景や簡易バイオマーカーを用いた予後予測モデルに加え、遺伝子・オミックス解析を行うことにより、至適薬物療法に対する、不応メカニズムを解明し、精度の高い薬物効果予測モデルを開発すること、そして人工知能を用いた臨床画像・動画データ解析を合わせ、高精度の心不全予後モデルを開発し、日本人独自の心不全個別化医療基盤を構築し、臨床現場にフィードバックすることである。

【方法】 道内 22 施設から Web 登録システムを用いて詳細な臨床情報とともに 2,000 症例を目標に登録し、以下のよう
に各種解析・予後追跡を行う方針とした。1. 各種解析：共同研究施設に各種血液検体・画像データ提供を行い、各種心不全バイオマーカー測定や画像・動画を対象とした人工知能解析、ゲノムワイド関連解析、ジェノタイプング・オミックス解析を実施。心不全バイオマーカーは病態進展の各段階にかかわる項目を測定。ジェノタイプング、オミックス解析に関しては、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬、β遮断薬に関わる候補遺伝子および蛋白機能に関わる解析を実施。2. 至適薬物治療の実施と予後追跡：その後全症例にガイドラインベースの治療を厳格に推奨したうえで、2 年間有害事象・アウトカム（死亡・心不全による再入院・左室駆出率 10%以上の低下）追跡を実施。3. 各種予後モデルの開発：有害事象（左室機能低下症例においては至適薬物療法の効果が乏しい）と関連する因子を統計学的に同定し、ネットワーク関連解析を含む統合解析を行うことで、高精度な心不全予後モデル（左室機能低下症例：薬物療法効果予測モデル）を開発。

【結果】 令和元年 12 月 20 日に北海道大学医学部倫理委員会の承認が得られ、予定通り上記基準に該当する心不全症例の登録を開始し、令和 3 年 2 月末までに 700 例の症例登録が得られた。また、機械学習による心不全患者の歩行パターン動画研究に関しては企業と共同で、OpenPose®を用いた歩行動画解析法を開発し、特許出願に至った。

本研究の概念図

