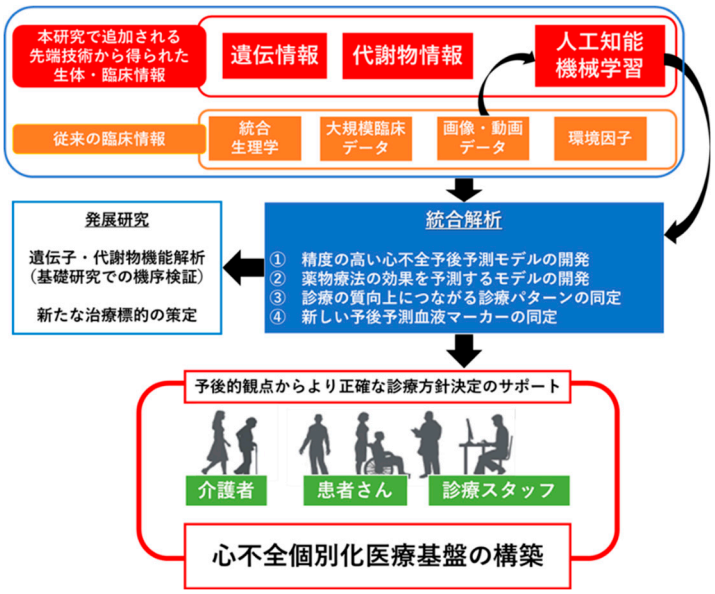
66　先端生体情報統合解析による心不全個別化診療基盤構築	永井　利幸

【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、ジェノタイピング・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。ジェノタイピング、オミックス解析に関しては、レニンーアンジオテンシンー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



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

北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学教室

Key words：心不全，個別化医療，薬物療法，オミックス，人工知能

緒　言

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、2050 年までに 120 万人を超えるとされ、心不全医療への介入は喫緊の課題である。薬物療法の劇的な進歩から、心不全診療ガイドラインでは、左室機能が低下した症例にレニンーアンジオテンシンーアルドステロン系（RAAS）阻害薬およびβ遮断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［1，2］。

ところが、中には至適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。至適薬物療法として推奨される各薬剤は個別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や蛋白代謝の異常によって、薬物効果に個体間相違が生じる可能性がある。さらに、本邦における心不全診療ガイドラインは欧米のエビデンスを踏襲したものであり、人種間相違が考慮されていないことも大きな課題である［1，2］。

本研究では、心不全症例における従来の臨床背景やバイオマーカー測定を用いた予後予測モデルに加え、遺伝子および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、そして心電図、各種臨床画像データ、さらには患者の顔色や歩行パターンなど、データへの変換が困難な主観的情報を静止画像／動画に記録し、人工知能を用いて機械学習させることも合わせ、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 Precision Medicine プラットフォームを構築し、臨床現場にフィードバックすることを目的とする（図１）。

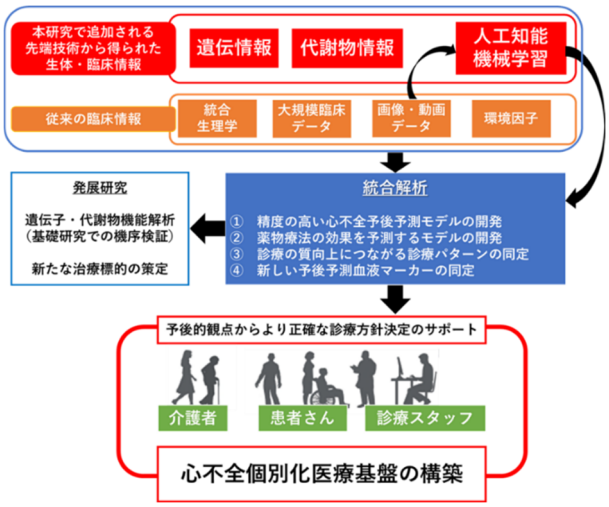


図 1．本研究の概念と目的

方　法

2,000 症例を目標に以下の組み入れ・除外基準で北海道大学関連の全道内 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登録し、同時に各種解析を行う。

1.　組み入れ基準

外来もしくは入院心不全症例：①18 歳以上、②日本循環器学会心不全ガイドラインで心不全の確定診断、③本人からの文書同意取得。

2.　除外基準

①敗血症、②心筋炎、③閉塞型肥大型心筋症、④拘束型心筋症、⑤心臓移植後あるいは待機、⑥1 か月以内の予定心臓手術。

3.　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（北大）、ゲノムワイド関連解析（岩手医大）、ジェノタイピング・オミックス解析（東北大）を各施設で行い、解析データを北大データセンターに集積し、統合解析を行う。心不全バイオマーカーは病態進展の各段階に関わる項目を測定する［例：炎症・免疫（インターロイキン 6 など）、左室リモデリング（ガレクチン 3 など）、血管上皮機能（プロアドレノメデュリンなど)］。ジェノタイピング、オミックス解析に関しては RAAS 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項目［3］を解析する。

4.　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 年間アウトカム（死亡・心不全による再入院・左室機能）を追跡する。

5.　各種予後モデルの開発

不良なアウトカム（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）と関連する因子をネットワーク関連解析で同定し、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 1,000 例のモデル構築コホートから開発し、1,000 例のモデル検証コホートで検証し、構築する。

結果および考察

令和元年度は研究体制の確立、そして主研究機関である北海道大学医学部倫理委員会での承認を得たのちに症例登録を開始することを目標として研究活動を行ってきた。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た（UMIN 登録：UMIN000039026)。他協力施設の倫理委員会の申請も進んでおり、令和 3 年 2 月末までに 700 例の症例登録が得られている。

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人工知能解析で豊富な経験を持つ北海道大学放射線科の平田准教授とともに、インフォコム株式会社（東京本社）と共同で、OpenPose®（米国カーネギーメロン大学が公開している深層学習を用いて人物のポーズを可視化する手法）を用いた歩行動画解析法を開発した（特願 2021-012431)。歩行動画アプリを搭載した iPod により、図 2 に示すように、各研究参加施設において統一条件下で歩行動画を撮影し、動画データを変換用コンピュータ（Jetson Nano）でエクセルデータ化するものである。今後は予後と関連する歩行パターンについて人工知能深層学習により層別解析を行う。

現在までに報告されている心不全の予後予測モデルの大半は欧米人のデータを基準にしており、主に血圧、腎機能、あるいは血中簡易バイオマーカーの複合スコアによるものであるが、最近の我々の日英共同研究から欧米心不全予後モデルは日本人心不全症例に当てはまらないことが明らかとなった［4]。至適薬物独自の作用点や代謝経路に関する遺伝子・蛋白代謝異常など、さらには人工知能を用いた主観的情報の客観情報化を加味した Precision Medicine に応用できる予後モデルは報告がなく、本研究の独創性は極めて高いと考えられ、特に遺伝子や蛋白代謝にかかわる情報は人種によって異なる可能性が高く、本研究を通じて明らかになった遺伝子・蛋白代謝異常などは基礎研究による詳細な機能・

機序解析を行う上での基礎データとなり、結果、新規治療ターゲットの策定につながることが期待される。

また、従来から高い予後改善効果を持つと考えられてきた薬物療法やデバイス治療などに関しても、本研究の成果により、効果が著しく乏しい生物学的背景を持つ症例をあらかじめ同定することで、医療資源の過剰使用を抑制できる可能性もあり、結果として医療費の削減にも寄与し、医療経済的観点からも効果が期待される。

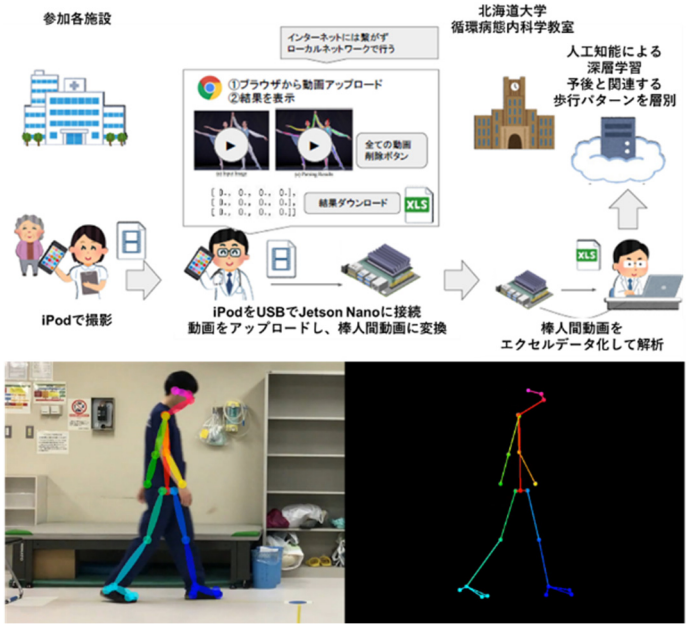


図 2. 動画アプリを用いた深層学習による歩行パターン層別

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の安斉俊久教授、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構の清水厚志副機構長、岩手医科大学内科学講座循環器内科分野の森野禎浩教授、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の小柴生造教授、櫻井美佳准教授、北海道大学大学院医学研究院画像診断学教室の平田健司准教授、横田勲准教授である。

文　献

1) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200. PMID: 27206819 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

2) Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure Digest Version. Circ J. 2019 Sep 25;83(10):2084-2184. PMID: 31511439 DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0342

3) Liu LC, Voors AA, Valente MA, et al. A novel approach to drug development in heart failure: towards personalized medicine. Can J Cardiol 2014; 30: 288-95. PMID: 24565253 DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.005

4) Nagai T, Sundaram V, Shoaib A, et al. Validation of U.S. mortality prediction models for hospitalized heart failure in the United Kingdom and Japan. Eur J Heart Fail 2018 Aug;20(8):1179-1190. PMID: 29846026 DOI: 10.1002/ejhf.1210