

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17311

研究課題名（和文）モバイルヘルスによるドライアイのdigital phenotypingの実現

研究課題名（英文）Mobile health-based digital phenotyping for dry eye disease

研究代表者

猪俣 明恵（Inomata, Akie）

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：70876680

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、独自に開発したスマートフォンアプリケーション(スマホアプリ)を活用し、ドライアイの個々の多様な症状や原因ならびに生体データを包括的に収集、人工知能によるデータ駆動型解析を実施した。本研究から、スマホアプリを用いた多様なドライアイを7つのクラスターに層別化した。さらに、層別化された各クラスターの特徴を見える化・個別化するとともに、瞼目センシングによるデジタルフェノタイピング手法を開発した。本研究成果から、スマホアプリを用いたデジタルフェノタイピングが可能となり、ドライアイ診療の向上と予防・予測・個別化・参加型医療という新たな価値を提供する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドライアイは多因子疾患であり、環境因子、生活習慣、加齢・性別(女性)・遺伝・家族歴等の宿主因子等が、複合的に関連してドライアイの発症や経過に影響を及ぼす。このようにドライアイは、多様な自覚症状や多因子かつ複合的な発症要因をもつ一方、これまで画一的な点眼加療に留まり、個々人にとって最適化された医療(個別化医療)は提供されてこなかった。この問題に対し、個々の多様な自覚症状や関連する生活習慣情報を含む包括的な情報に対するドライアイ層別化手法の開発は、最適化された複合的なドライアイ対策の提案や、ドライアイの発症・重症化を未然に防ぐ予防医療ならびに個別化医療の実現に資する。

研究成果の概要（英文）：This study utilized an originally developed smartphone application to comprehensively collect various symptoms and causes of dry eye in individual patients as well as biometric data, and conducted data-driven analysis using artificial intelligence. Furthermore, the characteristics of each stratified cluster were visualized and individualized, and a digital phenotyping method using blinking sensing was developed. Developed digital phenotyping method, using a smartphone application, will improve dry eye treatment and provide new values of prevention, prediction, personalization, and participatory medicine.

研究分野：デジタルヘルス

キーワード：ドライアイ モバイルヘルス 層別化 デジタルフェノタイピング デジタルヘルス 個別化 ネットワーク解析 機械学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ドライアイは本邦で 2,000 万人以上が罹患する最も多い眼疾患であり、超高齢社会およびウィズ・アフターコロナで助長されるデジタル社会において今後も増加が予想されている (Inomata T, *Sci Rep*, 2018)。また、ドライアイ症状による視覚の質の低下や、作業効率低下による経済損失が問題になっている (Yamada M et al, *Clinicoecon Outcomes Res*, 2012)。しかし、ドライアイに対する加療は未だ点眼による対症療法が主体であり、完治する治療方法は存在せず人生の長期にわたり生活の質の低下を起こす (Uchino M et al, *Curr Ophthalmol Rep*, 2013)。そのため、ドライアイの発症や重症化を未然に防ぐ、予防医療や個別化医療が重要である。

ドライアイの自覚症状は、乾燥感のみならず、羞明、眼精疲労、視力低下等多岐にわたるため、不定愁訴とされ治療が行われないまま見逃される場合もあった。また、ドライアイは多因子疾患であり、湿度・花粉・PM2.5 等の環境因子、食事・喫煙・運動・コンタクトレンズの装用等の生活習慣、加齢・性別(女性)・遺伝・家族歴等の宿主因子等が、複合的に関連してドライアイの発症や経過に影響を及ぼすことが判ってきた (Stapleton F, et al, *Ocul Surf*, 2017)。

このようにドライアイは、多様性ある自覚症状や多因子かつ複合的な発症要因をもつ一方、これまで画一的な点眼加療に留まり、個々人にとって最適化された医療(個別化医療)は提供されてこなかった。この問題の打破には、個々人のドライアイにおける多様な自覚症状や関連する生活習慣情報を包括的に収集し、ドライアイの層別化による個々人に最適化された複合的なドライアイ対策の提案が必要である。これは、ドライアイの発症・重症化を未然に防ぐ予防医療ならびに個別化医療の実現に向けた学術的課題である。

2. 研究の目的

本研究では、ドライアイ診療の向上と予防・予測・個別化・参加型医療等の新たな価値を社会に提供すること(図 1)を目的として、申請者らが開発したドライアイ用スマホアプリを用いて、ドライアイの自覚症状や、環境因子・生活習慣・宿主因子等の発症関連因子、生体センシングデータ等の個々人の医療ビッグデータを包括的に収集する。収集した個別医療ビッグデータに対し、人工知能を用いたデータ駆動型解析を実施する。これによりスマホアプリで多様なドライアイに対する層別化・見える化・個別化によるデジタルフェノタイピングが可能となる。

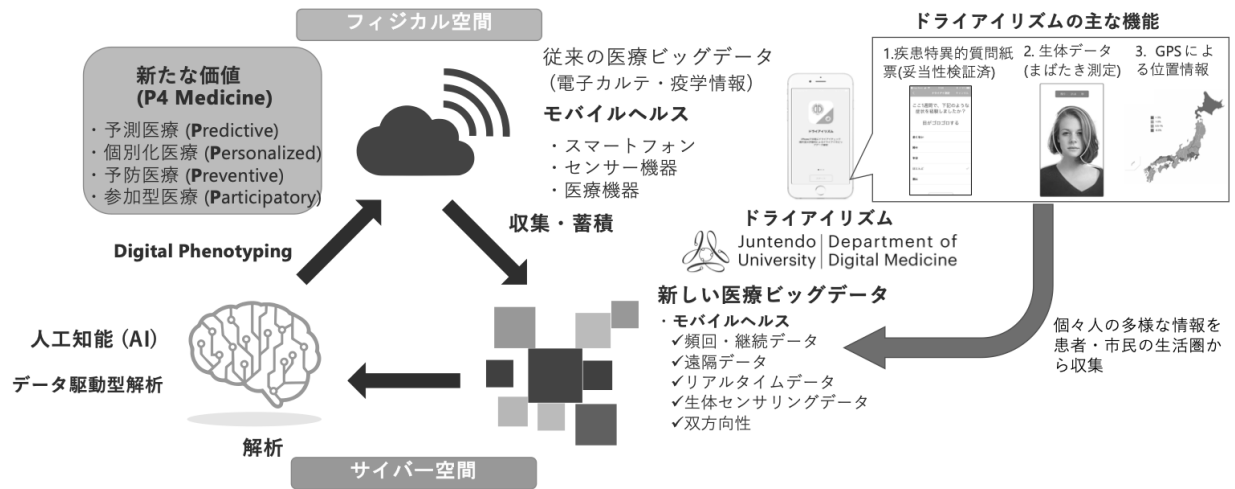


図 1 モバイルヘルスを用いたドライアイのデジタルフェノタイピングによる P4 Medicine の実現

3. 研究の方法

- 目標 1: クラウド型大規模臨床研究による多様なドライアイの個々人に対する包括的医療ビッグデータの収集
- 目標 2: 機械学習を用いたドライアイ用スマホアプリによるドライアイのデジタルフェノタイピング

上記の背景および目的を達成するために、次の2つの目標を設定する。

目標 1: クラウド型大規模臨床研究による多様なドライアイの個々人に対する包括的医療ビッグデータの収集

2021年4月～2022年3月の間にドライアイ用スマホアプリを用いたクラウド型大規模臨床研究を実施し、ドライアイに関する個別医療ビッグデータを収集する。収集するデータは、研究参加者基本情報、地図情報、病歴、生活習慣に関する質問、ドライアイ疾患特異的質問紙票 (Japanese Version of Ocular Surface Disease Index, J-OSDI) 等である。これにより、個々人のドライアイ症状と日常生活圏と密接に関連したドライアイに関する医療ビッグデータの継続収集が可能である。

さらに本研究の新規性として、生体データとして、スマホアプリのインカメラを使用して研究参加者の最大開眼時間(まばたきをできるだけ我慢できる時間)を収集する(図2)。申請者は疫学統計の専門家であり、十分な研究デザインを行うことが可能である。本研究参加者は4,000名を予定している(これまでの研究から機械学習を行うための必要参加者数を推定)。なお、参加者が十分に集まらない場合を想定し、スマホアプリ上でインセンティブ支払いシステムを構築する(500円/人をデジタル通貨で支払う)。

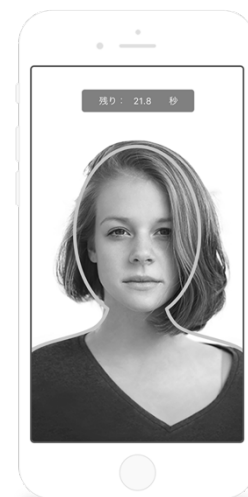


図2. まばたき測定機能

目標2: 機械学習を用いたドライアイ用スマホアプリによるドライアイのデジタルフェノタイピング

(1) ドライアイの多様な自覚症状の層別化

スマホアプリから得た医療ビッグデータに対し、J-OSDIの12項目を元に次元削減クラスタリングアルゴリズムの手法(UMAP)を用いて研究参加者を層別化(クラスター化)する。

(2) ドライアイの多様な症状の個別化

各クラスターに対し、多様な自覚症状に対する階層型クラスター分析による個別化ならびに、各クラスターにおけるJ-OSDIの12項目のネットワーク分析を実施する。また、各クラスターとドライアイの症状に対するChord diagramを作成し、多様なドライアイの症状を見える化する。

(3) 層別化されたドライアイの多様な自覚症状の各クラスターの特徴の解明

(1)で層別化されたクラスターに対し、個々人のドライアイ症状とそれに伴う疾患活動性や生活満足度、生活実態等を明らかにする。各クラスターの特徴は、非ドライアイ群(J-OSDI<13)に対する多変量ロジスティック解析を実施し算出する。

(4) 瞬目センサリングによるドライアイのデジタルフェノタイピング

スマホアプリで収集した瞬目センサリングの情報をドライアイの有無で比較する。その後(1)で層別化した各クラスターにおける瞬目パターンを解析し、スマホアプリによるデジタルフェノタイピングを実施する。

4. 研究成果

(1) ドライアイの多様な自覚症状のデータ駆動型解析

スマホアプリから得たJ-OSDIの12項目に対し次元削減クラスタリングアルゴリズムの手法(UMAP)を用いて研究参加者を層別化(クラスター化)した(n=2,619)。その結果、ドライアイは7クラスターに層別化された(図3)。

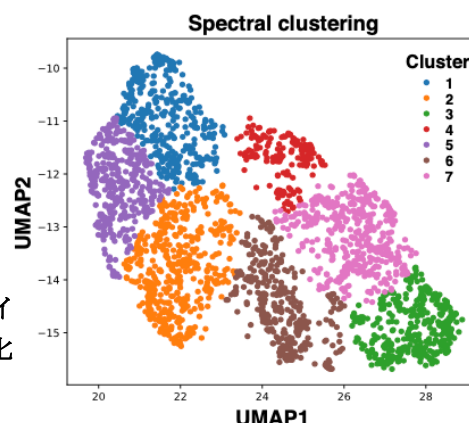


図3. ドライアイ症状の層別化

(2) ドライアイの多様な症状の個別化

各クラスターに対し、多様な自覚症状に対する階層型クラスター分析による個別化(図4)ならびに、各クラスターにおけるJ-OSDIの12項目のネットワーク分析を実施した(図5)。また、各クラスターとドライアイの症状に対するChord diagramを作成し、多様なドライアイの症状を見える化した(図6)。

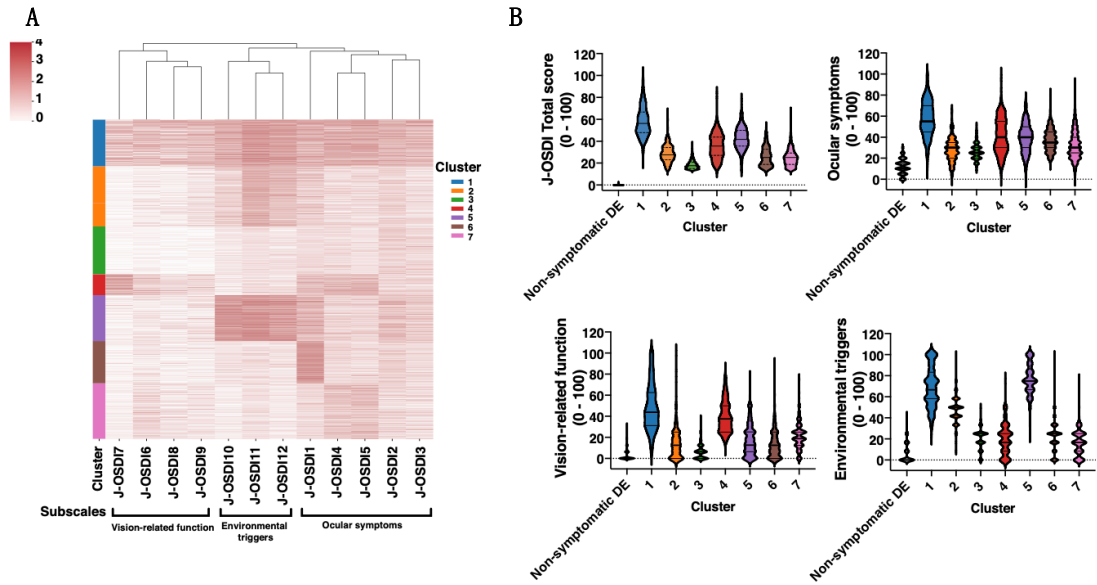


図 4. 階層型クラスター解析によるドライアイの多様な症状の個別化

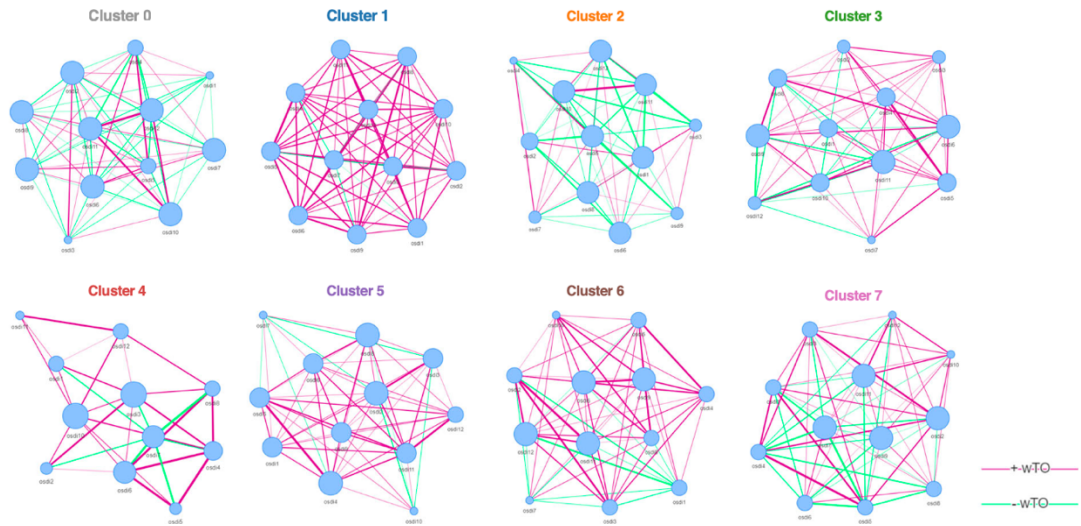


図 5. 各クラスターにおける J-OSDI の 12 項目のネットワーク分析

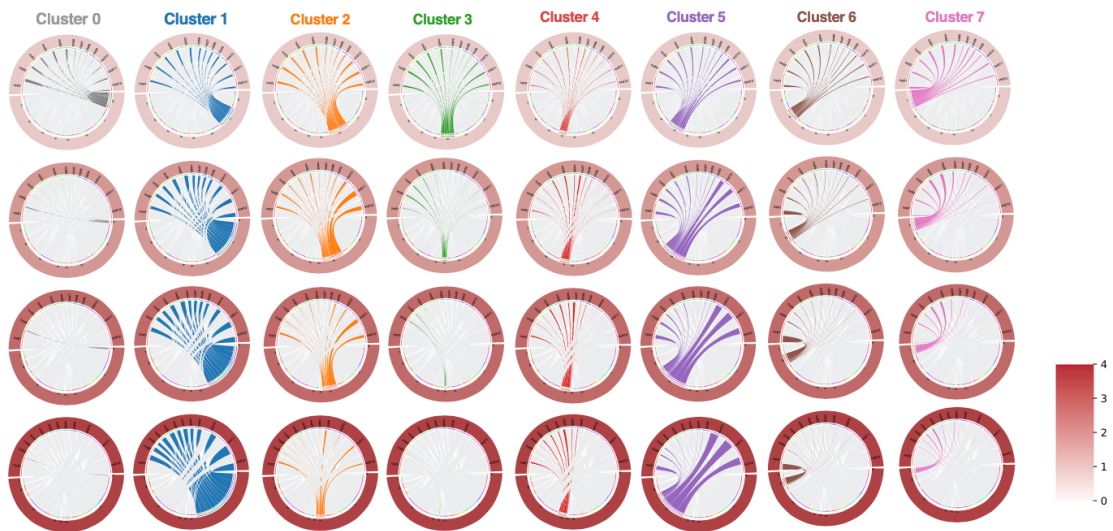


図 6. 各クラスターとドライアイの症状に対する Chord diagram

(3) 層別化されたドライアイの多様な自覚症状の各クラスターの特徴の解明

(1)で層別化されたクラスターに対し、個々のドライアイ症状とそれに伴う疾患活動性や生活満足度、生活実態等の特徴を明らかにした(図7)。各クラスターの特徴は、非ドライアイ群(J-OSDI<13)に対する多変量ロジスティック解析を実施し算出した。

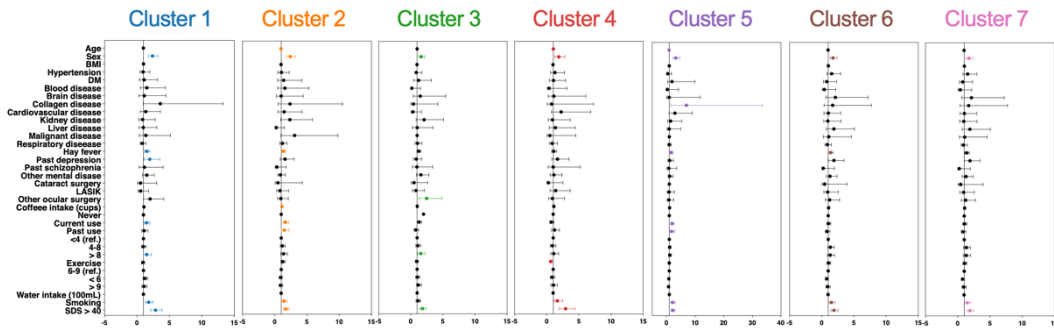


図7. 層別化されたドライアイの多様な自覚症状の各クラスターの特徴

(4) 瞬目センサリングによるドライアイのデジタルフェノタイピング

スマホアプリで収集した瞬目センサリングの情報をドライアイの有無で比較した。スマホアプリで収集した最大開瞼時間は、非ドライアイ群と比較してドライアイ群では有意な低下を示した(図8A. n=3,593, *** $P < 0.001$)。また、(1)で層別化した各クラスターにおける最大開瞼時間の特徴を解析し、デジタルフェノタイピングを実施した(図8B. n=3,593, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)。

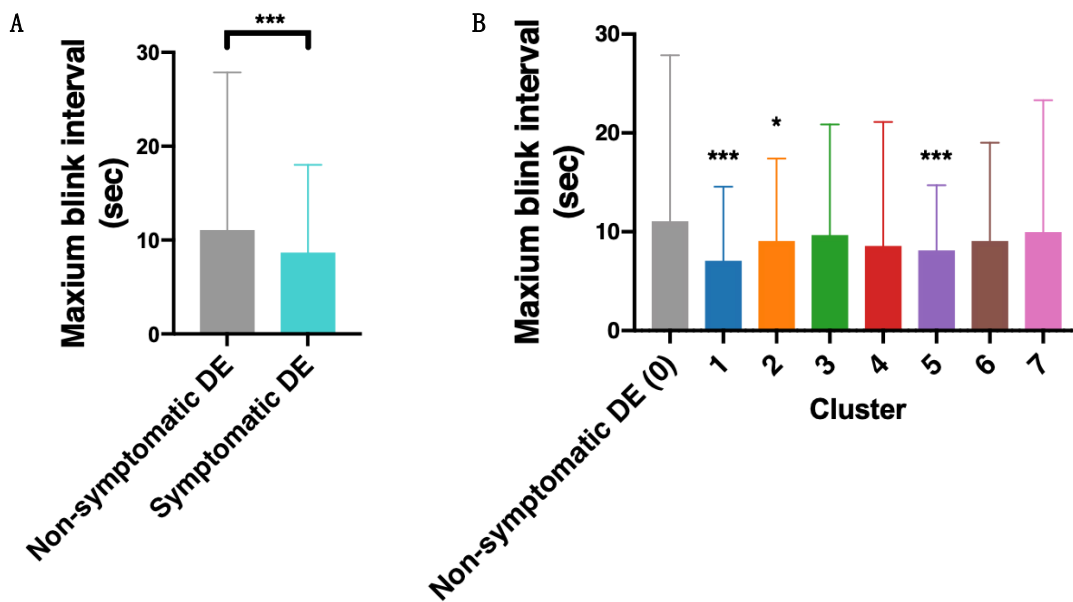


図8. 瞬目センサリングによるドライアイのデジタルフェノタイピング

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagino K, Inomata T, Nakamura M, Sung J, Midorikawa-Inomata A, Iwagami M, Fujio Kenta, Akasaki Y, Okumura Y, Huang T, Fujimoto K, Eguchi A, Miura M, Hurrarmon S, Zhu J, Ohno M, Hirokawa K, Morooka Y, Dana R, Murakami A, Kobayashi H	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Symptom-based stratification algorithm for heterogeneous symptoms of dry eye disease: a feasibility study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eye	6. 最初と最後の頁 ~
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41433-023-02538-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nagino K, Okumura Y, Yamaguchi M, Sung J, Nagao M, Fujio K, Akasaki Y, Huang T, Hirokawa K, Iwagami M, Midorikawa-Inomata A, Fujimoto K, Eguchi A, Okajima Y, Kakisu K, Tei Y, Yamaguchi T, Tomida D, Fukui M, Yagi-Yaguchi Y, Hori Y, Shimazaki J, Nojiri S, Morooka Y, Yee A, Miura M, Ohno M, Inomata T	4. 巻 12
2. 論文標題 Diagnostic Ability of a Smartphone App for Dry Eye Disease: Protocol for a Multicenter, Open-Label, Prospective, and Cross-sectional Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e45218 ~ e45218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2196/45218	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Okumura Yuichi, Inomata Takenori, Midorikawa-Inomata Akie, Sung Jaemyoung, Fujio Kenta, Akasaki Yasutsugu, Nakamura Masahiro, Iwagami Masao, Fujimoto Keiichi, Eguchi Atsuko, Miura Maria, Nagino Ken, Hirokawa Kunihiko, Huang Tianxiang, Kuwahara Mizu, Dana Reza, Murakami Akira	4. 巻 25
2. 論文標題 DryEyeRhythm: A reliable and valid smartphone application for the diagnosis assistance of dry eye	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtos.2022.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Okumura Yuichi, Inomata Takenori, Midorikawa-Inomata Akie, Sung Jaemyoung, Fujio Kenta, Akasaki Yasutsugu, Nakamura Masahiro, Iwagami Masao, Fujimoto Keiichi, Eguchi Atsuko, Miura Maria, Nagino Ken, Hirokawa Kunihiro, Huang Tianxiang, Kuwahara Mizu, Dana Reza, Murakami Akira	4. 巻 25
2. 論文標題 DryEyeRhythm: A reliable and valid smartphone application for the diagnosis assistance of dry eye	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2022.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inomata Takenori, Nakamura Masahiro, Sung Jaemyoung, Midorikawa-Inomata Akie, Iwagami Masao, Fujio Kenta, Akasaki Yasutsugu, Okumura Yuichi, Fujimoto Keiichi, Eguchi Atsuko, Miura Maria, Nagino Ken, Shokirova Hurrarnhon, Zhu Jun, Kuwahara Mizu, Hirokawa Kunihiro, Dana Reza, Murakami Akira	4. 巻 4
2. 論文標題 Smartphone-based digital phenotyping for dry eye toward P4 medicine: a crowdsourced cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Digital Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41746-021-00540-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Morooka, Y, Inomata T, Nagino K, Midorikawa-Inomata A, Eguchi A, Okumura Y, Fujio K, Akasaki Y, Huang T, Nakao S
2. 発表標題 Association between severe dry eye and individual lifestyle habits: an app-based cross-sectional observational study
3. 学会等名 16th Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 諸岡裕城, 猪俣武範, 榎野健, 猪俣明恵, 江口敦子, 奥村雄一, 藤尾謙太, 赤崎安序, 黄 天翔, 中尾新太郎
2. 発表標題 ドライアイ自覚症状とライフスタイルの関連: アプリを用いた大規模臨床研究
3. 学会等名 第77回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagino K, Okumura Y, Fujio K, Akasaki Y, Midorikawa-Inomata A, Eguchi A, Kunihiro H, Huang T, Inomata T
2. 発表標題 Smartphone Application- and Paper-Based Patient-Reported Outcomes Using a Disease-Specific Questionnaire for Dry Eye Disease: A Randomized Cross-Over Equivalence Study
3. 学会等名 ARVO Annual meeting 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sung H, Fujio K, Nagino K, Huang T, Akasaki Y, Okumura Y, Midorikawa-Inomata A, Fujimoto K, Eguchi A, Miura M, Hurrarmon S, Yee A, Hirosawa K, Ohno M, Murakami A, Inomata T
2. 発表標題 Maximum blink interval (MBI) measured through the DryEyeRhythm app is reliable and valid
3. 学会等名 ARVO Annual Meeting 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagino K, Zou X, Yee A, Okumura Y, Fujio K, Hirosawa K, Akasaki Y, Eguchi A, Midorikawa-Inomata A, Inomata T
2. 発表標題 Clinical utility of smartphone apps in ophthalmology: a systematic review
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tianxiang H, Fujio K, Okumura Y, Nagino K, Akasaki Y, Midorikawa-Inomata A, Hirosawa K, Morooka Y, Yee A, Eguchi A, Inomata T
2. 発表標題 Clinical utility of Maximum Blink Interval Measured by the Smartphone Application DryEyeRhythm for Diagnosis Assistance of Dry Eye
3. 学会等名 角膜カンファランス2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagino K, Inomata T, Nakamura M, Sung J, Midorikawa-Inomata A, et al.
2. 発表標題 Algorithm-based stratification for heterogeneous symptoms of dry eye disease
3. 学会等名 World Cornea Congress VIII
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------