

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19914

研究課題名（和文）多因子疾患の立体的な層別化に基づく臨床的多様性の詳細な理解の手法の開発

研究課題名（英文）Development of a stratification method to identify sub-clusters reflecting the clinical diversity of non-communicable diseases

研究代表者

水野 聖士（Satoshi, Mizuno）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号：80646795

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：多因子疾患の精密医療の実現のための臨床的多様性を反映した層別化の手法開発のため、妊娠高血圧症候群（HDP）を例にとり、妊婦の妊娠中の病態遷移のパターンの時系列クラスタリングにもとづく層別化手法の検討を行ない、東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート参加者の妊婦約2万人に適用した。その結果、特徴的な時系列サブタイプが得られた。これらは、最終病型が同一のサブタイプの間で有害アウトカムリスクが大きく異なり、既知の病型分類との対応もないことから、得られたサブタイプがHDPの臨床的多様性の一端を反映していることを示しており、多因子疾患の臨床的多様性を反映した層別化手法の有効な候補が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、多因子疾患の臨床的多様性を反映した層別化の手法を検討し、大規模コホートデータへの適用により、疾患の臨床的多様性の少なくとも一部を反映する新たなサブタイプを同定できた。検討した層別化手法は、これまで多く検討されており、再現性が少ないことが指摘されている、環境要因・遺伝要因を用いた層別化手法と異なり、一定の期間である妊娠期間の病態遷移パターンを用いた時系列クラスタリングによる層別化を行う点に特徴がある。検討した手法の妊娠高血圧症候群への適用により得られたサブタイプは、既知の病型の多様性の一部を説明可能であり、HDPの臨床的多様性解明の足がかりとなることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated a stratification method reflecting clinical diversity of non-communicable diseases. For an example, we developed time-series clustering of disease transition patterns of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and applied to the subjects in Birth and Three Generation cohort study of Tohoku Medical Megabank Project. As a result, we identified several subtypes demonstrating distinctive disease transition patterns. In the investigation of clinical characteristic of these subtypes, we clarified the significant differences in the risk of adverse outcomes among subtypes with the same HDP subtypes. This result indicated that the identified temporal-subtypes reflect at least some of the clinical diversity of HDP and our developed method will be a strong candidate for stratification methods that reflect the clinical diversity of non-communicable diseases.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：層別化 臨床的多様性 妊娠高血圧症候群 バイオインフォマティクス 精密医療 機械学習 時系列クラスタリング

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 高血圧・糖尿病などの多因子疾患について、異なる病因をもつ不均質な集団でリスク予測や治療法の開発を行うよりも、遺伝・曝露因子などで層別化を行い、均一なサブクラスごとに疾患の発症予測や治療成績の最大化を行う精密医療の概念が提唱されており、その実現に向けて多くの層別化手法が検討されているが、ほとんどの多因子疾患で臨床的多様性を説明可能な層別化は行われておらず、そのための有用な手法も開発されていない。

(2) 妊娠高血圧症候群 (HDP) は、全妊婦の約 7% におこり、全妊婦の 1~2% が重症患者である、高頻度かつ重症化しやすい、産科の重要な疾患である。重症 HDP は母体の周産期死亡や、帝王切開、胎盤早期剥離、臓器障害のリスクを高めるとともに、胎児発育不全や早産を誘発し、妊娠中断や児の後遺症リスクを増大させるため、母児ともに生命や予後への影響も大きい。HDP には主に、慢性高血圧 (Chronic Hypertension: CH)、妊娠高血圧症 (Gestational Hypertension: GH)、妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia: PE)、加重型妊娠高血圧腎症 (Superimposed preeclampsia: SPE) の 4 つの病型が定義されており、病態の違いから、PE と SPE には早期発症型 (Early onset: EO)、晚期発症型 (Late onset: LO) が定義されている。これまでに、HDP の病態の理解や、原因の解明のために疫学研究や、家族生連鎖研究などが行われ、多くの多因子疾患と同様に、病態的多様性が報告されているが、その同定や解明のための手法はこれまでに確立されていない。

(3) これまでの研究で、アメリカと日本の診断ガイドラインに従い、大規模コホートデータから、HDP の患者とその病型を高精度に同定する HDP の病型分類 (フェノタイピング) のためのアルゴリズムを開発している (S Mizuno et al, 2023)。そこで、これまでの研究を拡大し、フェノタイピングアルゴリズムを応用して HDP 患者の妊娠週数ごとの病態およびその推移の同定および、そのパターンの層別化のための手法開発を検討した。

2. 研究の目的

本研究では、HDP の臨床的多様性の詳細な理解のための層別化の手法検討のため、以下の 2 つの目標を設定した。

(1) 大規模コホートデータから、妊婦の妊娠週数ごとの病態の同定を行い、病態遷移のパターンからサブクラスを同定するための手法を検討する。

(2) 層別化により同定したサブクラスの臨床的特徴の解明により、サブクラスの臨床的多様性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 大規模コホートデータの妊婦の妊娠週数ごとの病態の同定手法の開発と適用

本研究では、これまでに開発した妊娠高血圧症候群のフェノタイピングアルゴリズムを拡張し、生理学検査や尿検査、既往歴や妊娠中の合併症などの多くの情報を統合的に解析し、妊娠週数 40 週までの週数ごとの状態が、HDP の 4 つのどの病型に合致するかを分類することで、妊娠中の時系列の病態同定を行う手法開発を行うとともに、開発した手法を東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査参加者の妊婦約 22,000 人に適用した。

(2) 時系列の病態遷移パターンにもとづく層別化の手法開発

拡張したフェノタイピングアルゴリズムにより同定した妊娠中の病態の推移のパターンから層別化を実施するための時系列クラスタリングの手法を検討した。

(3) 層別化により得られたサブクラスタの臨床的多様性の評価

時系列クラスタリングにより得たサブクラスごとに、早産や、児の入院リスクなどの有害アウトカムの発生リスクを、線形回帰分析のオッズ比により評価し、臨床的特徴を捉えるとともに、既知の分類と比較をすることで、サブクラスタの臨床的多様性を評価した。

4. 研究成果

(1) HDP 患者の妊娠中の病態遷移の同定手法の開発と適用

本研究では、アメリカと日本の診断基準に従い、妊婦の妊娠週数ごとの状態が HDP のどの病型と合致するかで時系列の病態およびその推移を同定するアルゴリズムを開発し、三世代コホート調査参加者へ適用することで、アルゴリズムが正しく動作することを確かめた。アルゴリズムで得られた最終病型と過去に開発したフェノタイピングアルゴリズムで得た病型の合致や、同定した病態推移が起きた妊娠週数と在胎週数との矛盾の確認などにより、開発したアルゴリズムの検証を行い、正しく病態を同定できていることを確かめた。

(2) 病態遷移パターンの時系列クラスタリング

本研究で同定した HDP 患者約 2,200 人の妊娠中の病態を、妊娠週数 40 週まで時系列に並べた病態ベクトルを構築し、得られたマトリクスの時系列クラスタリングから特徴的な病態遷移のパターンを示すサブタイプを同定した。同定したサブタイプには、最終病型が異なるサブタイプの他に、GH から PE への病態遷移を示すサブタイプと、正常血圧から、GH を介さずに PE への急激な病態遷移を示すサブタイプなど、同一の最終病型でも異なるパターンの病態遷移を示すサブタイプも含まれ、HDP の多様な病態遷移パターン的一端を明らかにすることができた。

(3) サブタイプの臨床的多様性の評価

回帰分析により得られた、サブタイプごとの有害アウトカムのおッズ比は、同一の病態遷移のパターンを示す 2 つのサブタイプ間において、大きな違いが見られた。これらのサブタイプは、重症化リスクの大きさが異なることが知られている既存のサブタイプ分類とは対応せず、むしろ有害アウトカムの発生率が大きなサブタイプで、重症化リスクが大きいことが知られている既存のサブタイプの割合は小さかった。これにより、得られたサブタイプは、既知の分類以上の多様性を示していることが明らかとなり、HDP の臨床的多様性解明の足がかりを得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mizuno Satoshi, Nagaie Satoshi, Tamiya Gen, Kuriyama Shinichi, Obara Taku, Ishikuro Mami, Tanaka Hiroshi, Kinoshita Kengo, Sugawara Junichi, Yamamoto Masayuki, Yaegashi Nobuo, Ogishima Soichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Establishment of the early prediction models of low-birth-weight reveals influential genetic and environmental factors: a prospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	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) 10.1186/s12884-023-05919-5	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 -

1. 著者名 Mizuno Satoshi, Wagata Maiko, Nagaie Satoshi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Tamiya Gen, Kuriyama Shinichi, Tanaka Hiroshi, Yaegashi Nobuo, Yamamoto Masayuki, Sugawara Junichi, Ogishima Soichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of phenotyping algorithms for hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and their application in more than 22,000 pregnant women	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-024-55914-9	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水野聖士
2. 発表標題 低出生体重の層別化に基づく環境・遺伝要因による予測モデルの開発
3. 学会等名 情報計算化学生物学会2023年大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水野聖士
2. 発表標題 行動変容を目指した疾患予測モデルの構築
3. 学会等名 情報計算化学生物学会2022年大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水野聖士
2. 発表標題 大規模コホートデータを使用した早期疾患予測モデルの検討
3. 学会等名 情報計算法学生物学会2021年大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水野聖士, 永家聖, 田宮元, 栗山進一, 田中博, 八重樫伸生, 菅原準一, 荻島創一
2. 発表標題 Development of phenotyping algorithms for hypertensive disorders of pregnancy (HDP)
3. 学会等名 情報計算法学生物学会2020年大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 森崎隆幸, 西原広史, 宮地勇人, 水野 聖士	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 270
3. 書名 データ収集・保管・管理. ヒト生体試料・データ取扱い実践ハンドブック	

1. 著者名 小長谷 明彦, 水野 聖士	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 390
3. 書名 革新的AI創薬	

〔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
---------	---------