

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：82713

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25560363

研究課題名(和文) データ包絡分析法応用による個別化予防医療確立への挑戦

研究課題名(英文) Applying data envelopment analysis to preventive medicine: a novel method for constructing a personalized risk model

研究代表者

成松 宏人(Narimatsu, Hiroto)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所)・その他部局等・部長

研究者番号：50524419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は経営工学的手法であるデータ包絡分析法(DEA)を応用し、個人の疾患罹患リスクをこの分析法を活用して評価することである。ゲノムコホート研究で収集されたデータを用いて肥満におけるインパクトをGenome-wide association study(GWAS)からのデータから算出されたリスクスコア(genomic predisposition score; GPS)とDEAにて算出された効率性スコアとで比較した。効率性スコアはBaselineのBMIに関してはGWASからのリスクスコアよりもインパクトの高いBMIに関係する因子であり、DEAの予防医療への応用可能性が示された。

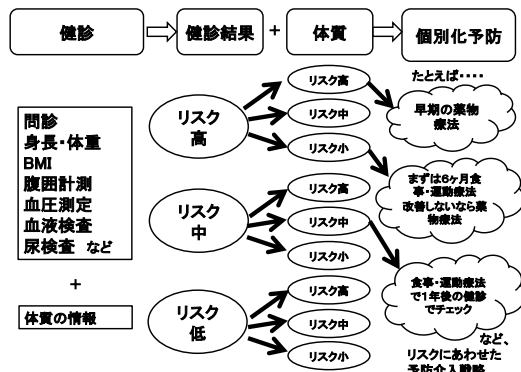
研究成果の概要(英文)：Data envelopment analysis (DEA) is a method of operations research. DEA might be used to evaluate individuals' susceptibility to obesity, which could help establish effective risk models for the onset of obesity. Using the coefficients for the participants' single nucleotide polymorphisms, we then calculated their genetic predisposition score (GPS). To evaluate the effects of genetic factors and efficiency score calculated by DEA on body mass index (BMI), we used multiple linear regression analysis. Our results indicated that efficiency score has more impact on GPS. The feasibility of applying DEA to predict obesity was presented.

研究分野：予防医療

キーワード：個別化医療 ゲノム 肥満 経営工学

1. 研究開始当初の背景

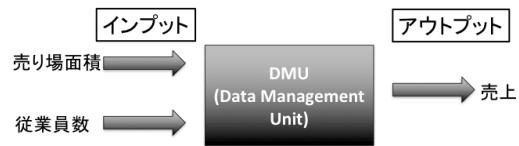
個人の体質に合わせた個別化医療の実現は21世紀の国民健康の維持・向上には必須である。特に個別化医療の予防医療への応用(個別化予防医療)では、有効性の高い健診プログラムの提供を通じて、疾患罹患率を低下させ、高齢化時代の社会保障費の効率的な有効活用の可能化等、現実的な問題の解決にも大きな貢献が期待される。この個別化医療は「ヒトゲノム計画」によって、ヒトゲノムの全塩基配列がほぼ明らかになったことにより、ゲノム情報を利用した個別化医療実現への期待が高まっている。しかし、ゲノム配列の解読のみでは医療応用は困難である。健常人を対象とした環境情報を取得した大規模ゲノムコホート研究による疾患リスク遺伝子の同定、創薬研究、予防や治療への応用研究を経て初めて個別化医療としての社会への貢献ができるとされている。(図1)



(図1) 個別化医療のイメージ

しかし、現状ではゲノム研究の成果が有効な疾患発症予防に結びついていない。ゲノム研究の知見だけでは疾患罹患リスクの一部しか説明できないことが大きな理由である。生活習慣病の発症機序は複雑である。遺伝要因と環境要因の相互作用や複数の遺伝要因の相互作用、近年明らかにされつつある DNA のメチル化に代表されるエピジェネティクスな過程も関与して発症すると考えられる。このため、環境・遺伝相互作用やエピゲノム解析が可能なゲノムコホート研究の推進といった努力が国家を挙げて続けられているが、課題を解決するためには長い年月(たとえば、ゲノムコホート研究であれば10-20年)が必要になり、その実用化の目処は立っていない。

データ包絡分析法(Data Envelopment Analysis: DEA)は何らかの投資(インプット)を行い、何らかの収益(アウトプット)を得ている事業体(Decision Making Unit: DMU)の効率を評価する経営工学の手法である。すでに、企業経営(店舗の効率性評価と収益向上の指標など)の評価に広く使用されており、経営工学の分野でその有用性の評価は確立されている。(図2)



DMU(店舗)の経営効率(効率値)を計算

結果の例

評価対象	店舗A	店舗B	店舗C	店舗D
効率値	0.426	0.370	1	1

店舗C,Dは効率的であるといえる↔A,Bは非効率であるといえる

(図2) DEAによる経営効率の評価

個別化予防医療の実現のため最も重要なのは、個人に合わせた疾患予防リスクを「個別に」かつ正確に評価することである。つまり、疾病発症における複雑な分子生物学的メカニズムを解明することは必ずしも必要ではない。むしろ、このような複雑なメカニズムは「ブラックボックス」のままでも、生活習慣という「インプット」が、疾患の罹患という「アウトプット」にどのように関与するかという両者の関係性が個人個人で明らかになっていれば、理論的には個別化予防医療の実現は可能である。

このDEAを個人の体質の評価に応用すれば、個人の病気への罹患リスクがゲノム情報タイピングを行わずに評価でき、個人の罹患リスクに合わせた予防医療介入が可能になる。すなわち、インプットを生活習慣、体質をDMU、そしてアウトプットを疾患もしくは検査結果と見立て、個人の「効率性」を算出することにより、個人の病気への罹患リスクをゲノム情報なしで評価でき、この結果を用いた個人に合わせた予防医療介入が可能になる。

DEAは、1)複数項目での総合評価、2)個人の個性や多様性の評価ができるという特徴がある。今まで個別化医療実現は、疾患罹患に共通した環境およびゲノム情報上のリスク因子を回帰解析などの手法により明らかにすることが前提であるが、この方法は各個人別の差異を解析するという発想の転換によってもたらされたものである。

データ包絡分析法により個人の体質の評価への応用が可能になれば、ゲノム情報を用いる方法よりも極めて安価に疾患罹患リスクや生活改善などの介入の効率性の評価が可能になる。また、一般的に10-20年以上の研究期間が必要なゲノムコホート研究の最終的な成果を必ずしも待つ必要がないという点でも、個別化予防医療の実現を大幅に早めることにつながる。データ包絡分析法で疾患罹患に関与する先天的因子の関与が大きい群を同定し、それらをケースとしたゲノム解析は、やみくもな全員の解析よりコスト削減が期待できるなど、ゲノムコホート研究との相乗効果も期待できる。

本研究では、ゲノムコホート研究で収集さ

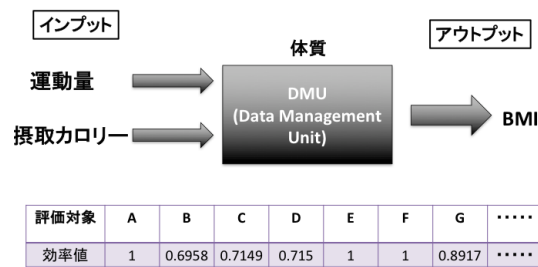
れた疫学データおよびゲノムデータを用いて肥満などの疾患において DEA を用いたリスクモデルの探索を行い、最適なモデルを構築することに挑戦した。

2. 研究の目的

個人のゲノム情報の有効使用により実現される個別化予防医療は疾患罹患率の低下が期待されるが、ゲノム情報が疾患罹患リスクの一部しか説明できないこと、ゲノム解析の費用が多額であることにより、実用化の目途は立っていない。本研究では経営工学的手法であるデータ包絡分析法を応用した個人疾患リスクモデルの構築により、これら課題を解決し、個別化予防医療の早期実用化を目指す。

3. 研究の方法

本研究で使用したデータは、高島ゲノムコホート研究のものである。高島ゲノムコホート研究は平成 16 年から平成 18 年までベースライン調査が行われ、研究協力者約 1,500 人のベースライン時の臨床データ(身長、体重、BMI 等)や詳細な臨床検査データ(糖代謝、脂質代謝関連等)及び環境因子(栄養、運動等)のデータが既に取得されている。まずは、インプットとして一日当たりの摂取カロリー(逆数として扱う)及び運動量(kcal 換算)、アウトプットとして Body Mass Index (BMI) (逆数として扱う)を設定したモデルを作成し、次に、このモデルを約 1,500 人の高島ゲノムコホート研究のベースライン調査に取得したデータに適用して、研究協力者の効率性の評価を行った。(図 3)

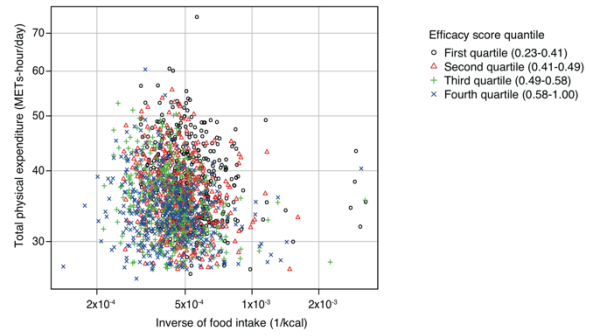


インプットは運動量と1/摂取カロリーとし、アウトプットを1/BMIとして包絡分析を実施した(ダミーデータの例)。1に近いほど効率的であると言えるが、個人個人で様々な値をとる。

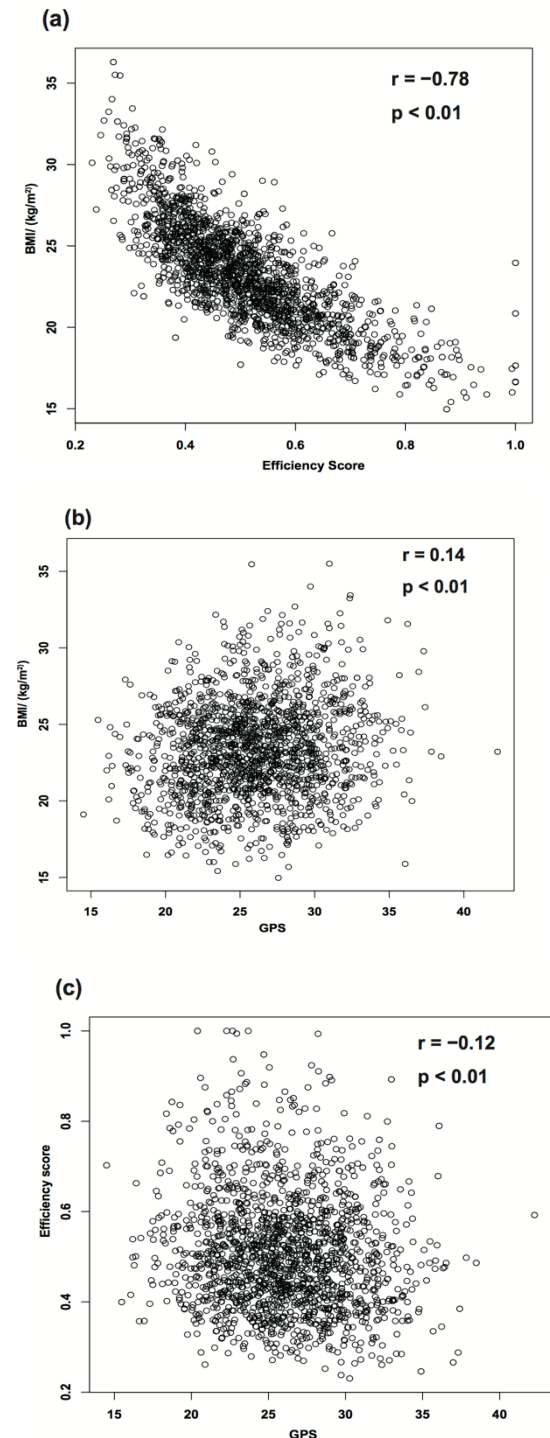
(図 3) 肥満における DEA モデル

4. 研究成果

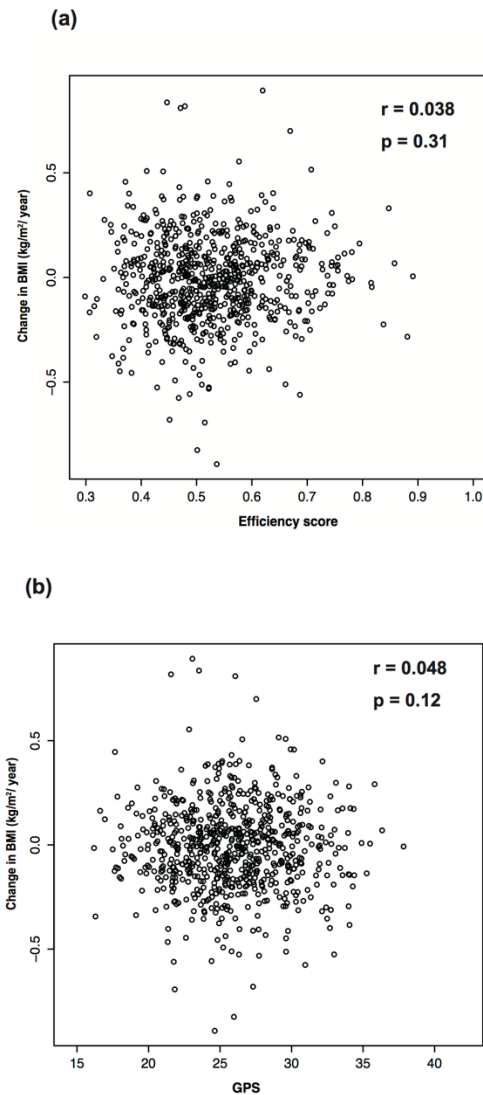
本研究により DEA を予防医療に適用しうることを示した。肥満における Genome-wide association study (GWAS) のデータから算出されたリスクスコアと DEA にて算出された効率性スコアを比較した。(図 4-6)



(図 4 効率性スコアと運動量、摂取カロリーとの関係)



(図5 ゲノムによるリスクスコア (GPS), BMI, 効率性スコアとの関連)



(図6 経時的 (約5年後) のBMIの変化と効率性スコアとGPSの関係)

上記に示すように、DEAにより計算された効率性スコアはGWASから抽出されたSNP情報によるゲノムスコア(GPS)よりもBMIに強く相関している。一方で、BMI変化については両者とも有意な相関は見られなかった。

つぎに、両者を含んだいくつかの予後因子による予測モデルを検証した。(表1)

BaselineのBMIに関してはその標準化回帰係数を考慮するとGWASからのリスクスコアよりもインパクトの高いBMIに関係する因子であることを明らかにした。効率値は食事、運動以外の要素を、その生物学的な機序は不明のままであるが、理論上はすべて包含している。特にDEAを含んだモデルの方がGWASからのリスクスコアを含んだものよりも大幅に

決定係数が上昇することはこの理論の裏付けとなるだろう。

Factors associated with baseline body mass index (n = 1,620)

	Partial coefficient	Standard error†	p-value
Model 1 (adjusted R² = 0.0083)			
Intercept	22.19	0.92	N/A
Sex (women vs. men)	-0.42	0.17	0.01
Age (years)	0.02	0.01	0.03
Energy expenditure (METs-h/day)	0.00	0.01	0.88
Energy intake (kcal/day)	0.0001	0.0001	0.33
Model 2 (adjusted R² = 0.65)			
Intercept	29.76	0.35	N/A
Sex (women vs. men)	0.24	0.10	0.01
Age (years)	0.05	0.0046	<0.01
Efficiency score	-19.57	0.41	<0.01
Model 3 (adjusted R² = 0.025)			
Intercept	19.69	0.75	N/A
Sex (women vs. men)	-0.42	0.16	0.01
Age (years)	0.02	0.01	0.02
GPS	0.10	0.02	<0.01
Model 4 (adjusted R² = 0.024)			
Intercept	19.39	1.07	N/A
Sex (women vs. men)	-0.38	0.16	0.02
Age (years)	0.02	0.01	0.03
Energy expenditure (METs-h/day)	0.0001	0.01	0.99
Energy intake (kcal/day)	0.0001	0.0001	0.31
GPS	0.10	0.02	<0.01
Model 5 (adjusted R² = 0.66)			
Intercept	28.84	0.48	N/A
Sex (women vs. men)	0.25	0.10	0.01
Age (years)	0.05	0.0046	<0.01
GPS	0.03	0.01	0.01
Efficiency score	-19.47	0.41	<0.01

N/A, not applicable; GPS, genomic predisposition score; METs, metabolic equivalents.

†Robust standard errors are reported.

(表1 DEAによる予測モデルの検討)

肥満において遺伝因子を含む生物学的な要素は限定的にしか説明できないことを考慮すれば、DEAによって計算される効率値は最も有用性のある肥満を説明できる因子の一つである可能性がある。

さらに、肥満の研究で得たノウハウを使い、高血圧、糖尿病、高脂血症についてリスクモデルの評価をおこなった。これらの疾患では肥満場合とは違い、報告されている有望なSNPsによるリスクスコアモデルがないため、ゲノム情報は含まないリスクモデルの検討になった。結果、高血圧、高脂血症では、DEAモデルを構築した。これらモデルでDEAにより計算された効率性スコアは有意な予後因子であった。よって、有望なリスクモデルであると考えられた。

肥満の場合も含めて、今後実用化に向けて

は、異なるコホートデータセットでの検証が必要であり、そのための研究計画を立案した。さらに研究を継続していく予定である。

DEA によって計算される効率値は既存のデータ（例えば肥満を対象疾患とした場合は、BMI、摂取カロリー、運動量）で算出でき、安価にかつすぐに利用できる。このことを考慮すれば、本研究結果は今後実地の予防医療への応用可能性を拡げることになるだろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Narimatsu H, Nakata Y, Nakamura S, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yamashita H, Fukao A, Kayama T. Applying data envelopment analysis to preventive medicine: a novel method for constructing a personalized risk model of obesity. PLoS One. 2015;10(5):e0126443. (査読あり)
DOI: 10.1371/journal.pone.0126443
2. Nakamura S, Narimatsu H, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Karasawa S, Daimon M, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yoshioka T, Fukao A, Kayama T. Gene-environment interactions in obesity: implication for future applications in preventive medicine. J Hum Genet. 2016;61(4):317-22. (査読あり)
DOI: 10.1038/jhg.2015.148
3. 成松宏人. データ包絡分析法応用による個別化医療への挑戦. BIO Clinica. 2017;32(2):79-83. (査読なし)
http://www.hokuryukan-ns.co.jp/magazines/01bio/bio2017_02.html

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成松宏人 (NARIMATSU, Hiroto)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター (臨床研究所)・がん予防・情報学部・部長

研究者番号: 50524419

(2) 研究分担者

中田善規 (NAKATA, Yoshinori)

帝京大学・公衆衛生大学院・教授

研究者番号: 60287018

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

中村翔 (NAKAMURA, Sho)

山形大学医学部・病院助教

研究者番号: 00740656