

HFpEF の個別化医療を目的としたディープフェノタイピングによる新規クラスター構築

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

【研究の背景】

心不全患者の約半数を占める HFpEF は、左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)と同様に不良な予後を有しながらも、HFpEF の概念が提唱されて以降、約 20 年にわたり治療法が確立していない^{1,2)}。HFpEF は左室肥大、高血圧、動脈硬化、心房細動、心臓外併存症、低栄養そして虚弱など様々な要因から成り立っているために、一面的な治療介入では効果が得られない可能性が考えられている。HFpEF を対象にこれまで行われた無作為化臨床試験は、このように極めて多様性に富む背景を持つ HFpEF を一疾患として扱ってきたため、HFrEF で有効性が証明されているいずれの薬剤でも HFpEF の予後改善には至らなかった。このことは、従来の臨床データのみによるフェノタイピングでは、多様性に富む HFpEF の中から各種治療薬のレスポンドを抽出することに限界があることを示している。近年、科学技術の急速な進歩により、マルチバイオマーカー測定、ゲノム・オミックス解析など詳細な生体情報解析、そして人工知能による深層学習の医学領域への応用が期待されている。

【目 的】

本研究の目的は、従来の臨床情報から得られた中間表現型に加え、多分野先進技術の融合による深層表現型の探索(ディープフェノタイピング)を行い、生命学的背景の近い新規クラスター集団に HFpEF 患者を再分類することで、心不全治療反応性の良いクラスターを同定し、HFpEF の個別化診療基盤を確立することである。

【方 法】

HFpEF 500 症例を目標に北海道大学病院を含む全国 24 施設から詳細な臨床情報を含めて登録する。予後情報に関しては、少なくとも 2 年以上追跡し、有害事象(死亡・心不全による再入院・左室駆出率 40%以下への経時低下)の発生数を検証する。

【各種解析】

- ①心不全マルチバイオマーカー解析:心不全進展の各段階に関連する可能性のあるバイオマーカー計 63 項目を測定する。
- ②アレイ解析:共同研究施設である東北大学で、ジャポニカアレイ®によるアレイ解析を行う。その上で、東北メディカル・メガバンク計画に参加した健常者 1500 例との比較を行い、HFpEF に特徴的な SNP も同定する。
- ③メタボローム解析:東北大学で、質量分析装置を用いた網羅的メタボローム解析を行う。アレイ解析と同様に健常者との比較を行い、HFpEF に特徴的な代謝物の変化を同定する。
- ④人工知能解析:HFpEF 患者の虚弱を鋭敏に反映する歩行パターンを自動検出するため、最近我々が(株)インフォコムと共同開発した、OpenPose®を用いた歩行動画アプリを搭載した iPod®で患者の歩行を撮影し、動画データを変換用コンピュータでエクセルデータ化し、予後と関連する歩行パターンについて機械学習・深層学習による層別解析を行う。
- ⑤ネットワーク解析:①～④の各種解析データを予後データと合わせ、東北大学内のスーパーコンピュータを用いて、ネットワーク解析を行い、ディープフェノタイピングによる HFpEF 症例の新しいクラスター分類を構築する。構築された新クラスター分類と有害事象との関連を検討し、新規クラスター分類の予後層別能、そして各種心不全薬物療法に対する効果を特

に得られやすいクラスターの存在を検証し、個別化診療に応用できる基盤データを構築する。

【結 果】

本研究は、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て以降、上記基準に該当する心不全症例の登録を開始してきた。他協力施設の倫理委員会の申請・承認も完了し、令和3年11月30日時点で500例のHFpEF症例の登録が達成された。現在、予後調査に加え、登録時に採取した血液検体からマルチバイオマーカー測定、ゲノム・オミックス解析を順次進めているところである。また、歩行動画の統一条件撮影に関しては Apple 社 iPod®を用いて撮影アプリケーションを開発し、位置座標情報を用いて解析するシステムを構築した(特許出願済:特願 2021-012431)。現在歩行動画が回収できた138例に対し、歩行パターンの機械学習によるクラスター解析を行っており、教師なし学習で臨床医が判定した臨床フレイルスケールに関して、歩行速度など従来の指標と比較し、高い弁別能で予測可能であることが明らかとなった。

【考 察】

HFpEF のフェノタイピングに関して、ゲノム・オミックス・人工知能解析を応用した研究は国内外で皆無である。最近米国から人工知能(機械学習)を応用し、HFpEF の簡易フェノタイピングを行った結果が報告されている。この研究は394例のHFpEFを対象に67項目の一般的な心不全臨床指標を前向きに採取し、背景類似集団を作成すると、予後リスクを高い精度で層別化できたというものである³⁾。しかしながら、この研究は詳細な生体情報(ゲノム・オミックス・バイオマーカーなど)を含んでおらず、従来の臨床指標を用いて人工知能解析の成果を示したに過ぎない。今回我々の研究は、HFpEF のディープフェノタイピングを目指したものであるうえに、ゲノム情報を含む解析結果は欧米と本邦では異なる可能性が高いことから、本研究は日本人独自のHFpEFに対する個別化診療基盤構築につながると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で得られたHFpEFの新規クラスター分類と予後データとの関連解析により、高精度予後予測モデルの構築、新規バイオマーカーの探索、臨床試験対象症例の効率的選択、薬剤選択の個別化診療が可能になり、臨床試験にかかるコスト削減や医療費抑制効果などにつながる可能性がある。

【参考・引用文献】

- 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.
- 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.
- 3) Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015; 131: 269-79.