

未来社会創造事業 探索加速型  
「次世代情報社会の実現」領域  
年次報告書(探索研究期間)

令和3年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：村上 善則]

[東京大学医科学研究所・教授]

[研究開発課題名：多層的生体情報の統合による疾患予防システムの構築]

実施期間：令和4年4月1日～令和5年3月31日

## § 1. 研究開発実施体制

### (1)「コホート統括」グループ(東京大学)

① 研究開発代表者:村上 善則 (東京大学医科学研究所、教授)

② 研究項目

- ・研究の統括
- ・次世代双方向性コホートの構築支援
- ・疾患を予測する多層的生体データの取り込みと次世代検診システムの構築

### (2)「情報統合」グループ(東京大学)

① 主たる共同研究者:鈴木 亨 (東京大学医科学研究所、特任教授)

② 研究項目

- ・多層的データの統合
- ・デジタルツイン化による疾患リスク予測法の開発

### (3)「ゲノム解析」グループ(東京大学)

① 主たる共同研究者:鎌谷 洋一郎 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科、教授)

② 研究項目

- ・ポリジェニック・スコア(PRS) の構築
- ・PRS に基づく次世代検診システムの構築

### (4)「リスク評価」グループ(NTT ライフサイエンス株式会社)

① 主たる共同研究者:瀬山 倫子 (NTT ライフサイエンス株式会社 プレシジョンサービス部、部長)

② 研究項目

- ・次世代双方向性コホートの構築支援
- ・デジタルツイン化による疾患リスク予測法の開発

## § 2. 研究開発成果の概要

国民の健康寿命の延伸と医療費削減のために、ゲノム、生活習慣、健康・臨床情報、リアルタイム生体情報等の多層的情報を次世代情報技術により解析、統合して、疾患リスクを予測するアルゴリズムを開発し、実用化を目指す。探索研究段階2年目は、以下の研究を実施した。

1. 解析基盤となる健常人コホートとして、企業従業員である健常人約 5.1 万人の研究同意を得て、ゲノムタイピング・健康診断情報を収集した。3.5 万人についてタイピング情報、健康診断情報の

品質の高さを確認した。また、新型コロナウイルス感染症をテーマに、試料提供者との電子メールによる双方向性情報交換を 2 回追加実施し、回答率の上昇手法を検討した。さらに、診断結果の追加調査や行動変容へ導く方法を検討した。

2. バイオバンクジャパン(BBJ)で公開された日本人のゲノム多型情報に基づき、ポリジェニック・リスクスコア(PRS)を構築し 1)、また寄与度の大きな多型 2)や変異 3)を抽出し、本企業コホートに適用を試み、脂質異常症、循環器疾患、消化器疾患等 10 疾患以上にて疾患リスク予測を検証し、また計算手法の比較、検討を行った。この結果、PRS が疾患高リスク集団の予測能を有することを示し、健康管理に有用であることを示した。また、種々の PRS 手法を比較、検討し、最適手法を検討した。
3. 本格研究において付加するメチローム、メタボロームデータの解析手法を文献等により検討した。また、疾患に応じたリアルタイム生体情報として、ウェアラブル心電波形モニター等によるデータ収集法を検討した。
4. 既存の生活習慣、健康診断情報に、SNP 情報、PRS 情報を加味、統合した疾患リスク予測アルゴリズムを脂質異常症に属する 3 疾患について作成した。機械学習手法を比較、検討し、その妥当性を明らかにした。また、PRS 情報の付加により疾患予測精度が向上するが、その程度は疾患、既知予測因子、また計算手法依存的であることを示した。

#### 【代表的な原著論文情報】

1. Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank Japan Project, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk. *Nature. Genetics.*, 55(2):187-197, 2023. (doi: 10.1038/s41588-022-01284-9)
2. Akiyama M, Sakaue S, Takahashi A, Ishigaki K, Hirata M, Matsuda K, Momozawa Y, Okada Y, Ninomiya T, The Biobank Japan project, Terao C, Murakami Y, Kubo M, Kamatani Y. Genome-wide association study reveals *BET1L* associated with survival time in the 137,693 Japanese individuals. *Communications Biology*, 3;6(1):143, 2023. (doi: 10.1038/s42003-023-04491-0)
3. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi Y, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaiki N, Takata S, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. Helicobacter pylori infection modifies gastric cancer risk associated with germline pathogenic variants in homologous recombination pathway genes, *New England Journal of Medicine*, 388(13):1181-1190, 2023. (doi: 10.1056/NEJMoa2211807)