

平成29年度老人保健健康増進等事業
＜認知症の診断および介護に対するAIおよびIoTの活用に関する探索的研究＞

事業結果の概要

1) 人工知能を用いた認知症患者の排尿行動解析から生活支援機器のIoT化を図る研究

我が国において、超高齢化にともなう高齢者の転倒・転落（以下、転倒）への対応は、もっとも重大かつ急務の課題である。申請者が実施した予備研究のデータより、高齢者の転倒原因となる行動要因として最も多いものが「尿意」であった。本研究では、この予備調査を発展させ、日本アイ・ビー・エム株式会社との共同研究により、日本アイ・ビー・エム株式会社が開発した人工知能”Watson Explorer”を用いて、これまで当センターで集積した3000件を超える転倒転落報告書の大規模テキストマイニング解析を試みた。それによって、認知症患者における転倒と行動意図との関連性を、統合的かつ複層的に調査することを目的とした。Watson Explorerを用いて、全3439件に対して「排尿意図あり」因子の抽出を行った結果、1425レコード(約41%)が排尿意図に起因することわかった。次に、認知症有無別に排尿意図による事故件数を集計した結果、排尿意図による事故件数は認知症患者に多い一方、その割合は非認知症患者の方が高い傾向にあった。さらに、認知症患者の場合、夜間(21-6時)に排尿意図により転倒する割合が最も高く、重点的なケアが必要であることがわかった。これらの結果は、これまで明らかにされてこなかった認知症患者の行動意図等の内的要因に対する転倒リスクに対して、一定の見解を提示できたと考える。

2) 全ゲノム、全RNA発現情報を用いた深層学習による認知症タイプの判別法検討

本実施事業は、認知症患者における先天的生命情報（全ゲノム情報やRNA配列、発現情報等）、および後天的生命情報（臨床データ、脳・生体情報等）を組み合わせることで、機械学習やAIを用いた認知症判別モデルを開発し、認知症患者における生活支援機器を創出することや根本的な疾患の原因を突き止めてエビデンスに基づく創薬や早期予知による発症の阻止を目的として、1) 全ゲノム関連解析の施行、解析及び全ゲノム、全RNA配列解析の準備と検討、2) miRNA発現情報と臨床情報の整備及び深層学習による認知症タイプの判別法の検討を実施した。その事業結果の概要について、下記に項目化した。

- ① 第一段階として、日本人に特化したジャポニカアレイによる一塩基多型の全ジェノタイプピングデータの取得を行ってきた。現在までに約7,132例（アルツハイマー病；AD 2,391例、認知機能正常群；Control 3,346例、軽度認知障害；MCI 601例、血管性認知症；VaD 88例、前頭側頭型認知症；FTD 25例、レビー小体認知症；DLB 128例、その他 553例）の全ゲノムジェノタイプピングデータを取得した。
- ② ここで得られたジェノタイプデータから、試験的にAD 2,250例、コントロール 1,848例を用いて、1000ゲノムデータを用いたインピュテーションを施行し、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を施行したところ、既報通りAPOE座位において非常に有意なADとの関連が認められた。また、新規に示唆的な有意性（ $P = 10^{-5}$ 未満）を示す座位が第3、5、8、10、13、15、18番染色体などに認められ、これらの中には低頻度かつ東アジア人にしかアレル頻度が認められない座位も存在していた。
- ③ 全RNA配列の取得については、約200例のパフイーコートより高品質なRNAを取得し、

全 RNA 配列解析用のライブラリ作製を進めてきた。全 RNA の質の指標である RNA integrity number は概ね 7.0 以上が得られており、RNA ライブラリの質も良好であった。

- ④ 2,000 名を超える認知症患者および健常高齢者の血液中の約 2,500 種の miRNA 発現量の解析データと臨床データから機械学習を行うことで、AD、VaD、DLB 等の、疾患タイプを判別する予測モデル開発の検討を進めた。今回は miRNA 発現量の主成分に着目し、その違いが各種認知症疾患を分別できる可能性があるという仮説に基づき、検討を行った。結果として、AD、VaD、DLB とコントロールを判別する予測モデルの構築を行ったところ、AD、VaD、DLB における探索セットではこのアルゴリズムの高評価な統計値が得られ、再検証セットでも同様の統計値が得られた。これらの正確度 (Accuracy)、感度 (Sensitivity)、特異度 (Specificity) も非常に高値を示した。

GWAS については今後サンプル数をさらに増加すると共に、日本人 3,500 人から得られたインピュテーションのリファレンスパネルを用いることによりさらに有意な新規座位が得られるものと考えられるとともに、全 RNA については次世代シーケンサーにより全 RNA 配列データを取得する予定である。その後これらの統合解析から機械学習、AI による認知症予知予測法の確立を目指すと共に、ドラッグリポジショニングによる既存治療薬の認知症への適応、新規創薬のターゲット探索を進めていく。miRNA による疾患予測モデル構築に関しては、現在、本モデルは前向き患者コホートによる認知症発症予測における精度の確認を進めている。また、今後は日本人特有の全ゲノムジェノタイピングデータ、全 RNA 配列解析データ、miRNA 発現データおよび画像データも含めた詳細な臨床データを使用するビッグデータを用いた統合解析を行い、深層学習および AI によりさらに正確な疾患診断法や革新的な治療法の確立を見据えた研究開発が期待できる。