

| 試料・情報利用研究計画書(概要) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |         |        |                 |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|-----------------|
| 研究番号             | 2024-1007-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 利用形態 | 共同研究    |        |                 |
| 研究題目             | 脳血管のゲノム解析と血流解析の統合による脳血管障害発症に至る軌跡の解明と診療応用を目指す研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |         | 研究期間   | 2024年5月～2026年3月 |
| 主たる研究機関          | 東京大学医科学研究所                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      | 責任者氏名・職 | 鎌谷 洋一郎 | 連携教授            |
| 分担研究機関           | 東北大学東北メディカル・メガバンク機構                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      | 責任者氏名・職 | 木下 賢吾  | 教授              |
| 研究目的と意義          | <p>脳梗塞、脳動脈瘤などの脳血管障害は日本人の第四位の死因で遺伝因子が関与していることが知られています。脳梗塞発症後、あるいは脳動脈瘤破裂後の治療は現在の脳血管障害診療の中心ですが、後遺症が残ることも多い疾患です。疾患発症を回避するための有効な予防的精密医療の確立は、日本人の健康増進並びに健康寿命の延長に直結すると考えられています。これまで脳卒中に関して89、脳動脈瘤に関して17等の疾患感関連遺伝子座が報告されていますが、さらなる大規模生体データ統合解析を行うことで、真に医療に有用な研究の実施が望まれている状況です。脳血管障害に関連して医療現場では、脳血管画像(MRA)があり、研究レベルではそのデータ解析に数値流体力学解析がよく用いられます。しかし医療における有用性はまだ確立しておらず、また計算には数日から1週間の時間がかかるため大規模な解析に適していません。</p> <p>そこで本共同研究では、東北メディカル・メガバンク計画に参加された方から取得した約1.2万人のMRA画像を含む2万以上の画像を用いた大規模な脳血管の形状と血行動態の自動解析を実施可能な新たな高速な解析手法を開発します。そして、それを用いて算出した脳血管の形状と血行動態の解析結果とゲノム解析を組み合わせることで、遺伝情報に始まり脳血管形態の形成や血行動態力学の変化を通じて脳血管障害発症に至るまでの軌跡を解明し、脳血管の静的または動的な因子の病的意義の解明とより精密な発症予測スコアの構築、ゲノム創薬解析、並びに創薬ターゲットの導出を目指したAI解析を行うことを目指します。</p> |      |         |        |                 |
| 研究計画概要           | <p>本研究では、脳画像データを用いて血管形状構築(セグメンテーション)の自動化と高速化を行います。ついでCFD解析の実施と、主成分分析による脳血管形状の体系的な分類等を通じて、深層学習をもとにしたNNH解析モデルを開発します。開発したNNH解析を用いて20,000枚以上のMRA画像から個人ごとの脳血管形状・血流の定量的データを算出します。解析するすべてのMRA画像は、ゲノムデータ(全ゲノムシーケンスまたはSNPアレイ)と結びつくデータであり、これを用いてGWASを実施します。これにより脳血管形状・血流に関わる遺伝因子を解明しつつ、施設ごとに算出した個人情報排除したサマリー統計量を用いて遺伝的相関(genetic correlation; GC)を比較することでMRI実施機関・装置ごとに異なるバッチ効果の大きさを評価し、それを最小化するためのアルゴリズム改善を行います。GWAS結果から生物学的推論、創薬候補解析、脳血管障害発症に関わる因果推論等のデータ解析を実施します。</p> <p>また、並行して脳血管形状・血流データ、ゲノムデータと臨床情報を組み合わせたマルチモーダル・ネットワーク解析や大規模言語モデルを用いたAI解析を実施します。</p>                                                                                                                                                           |      |         |        |                 |
| 利用試料・情報          | 対象:東北メディカル・メガバンク計画の健康調査においてMRIの撮像を行った参加者の方<br>試料:なし<br>情報:年齢、性別、脳MRI画像、脳動脈瘤・脳梗塞罹患の有無、ゲノム情報、 <b>既往歴、頸動脈エコー</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |         |        |                 |
| 期待される成果          | 脳血管障害の個々人の遺伝的多様性は血管の多様性として現れ、疾患発症のリスク効果を示していると考えられます。ゲノム解析結果を真に診療や創薬に応用するには、脳血管障害発症に実際にかかわる遺伝的因子をこえた血管因子の解明が重要であり、このため、脳血管画像の流体力学解析とゲノム解析を組み合わせます。その遺伝学的・生物学的知見は、病態解明、創薬、そして予防的精密医療の構築に貢献すると期待できます。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |         |        |                 |
| 倫理審査等の経過         | 2024年5月 東北大学東北メディカル・メガバンク機構倫理審査委員会                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |         |        |                 |
| 倫理面、セキュリティー面の配慮  | MRA画像と付属するデータの解析については、東北メディカル・メガバンク機構に設置されているスーパーコンピュータの中で解析を行います。他の研究結果と合わせて解析するために必要な解析結果は共同研究機関と共有することで統合的な解析を実施しますが、提供される解析結果は統計情報であり、個人が特定出来る情報は含まれません。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |         |        |                 |
| その他特記事項          | この研究は受託研究費(AMED)により実施します。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |         |        |                 |
|                  | *公開日 2024年10月24日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |         |        |                 |