

エネルギーランドスケープによる 健康・疾患状態の可視化

所属 理化学研究所

情報統合本部

先端データサイエンスプロジェクト

氏名 石川 哲朗

健康診断は予防医療に役立つ？



発表者作成



発表者作成

健康診断の結果はとにかくわかりにくい

新技術着想に至った背景

わかりにくい検査数値を**地形図**にして見えるようになれば…健康状態が一目瞭然に！？



発表者作成

手作りで地形図の作成

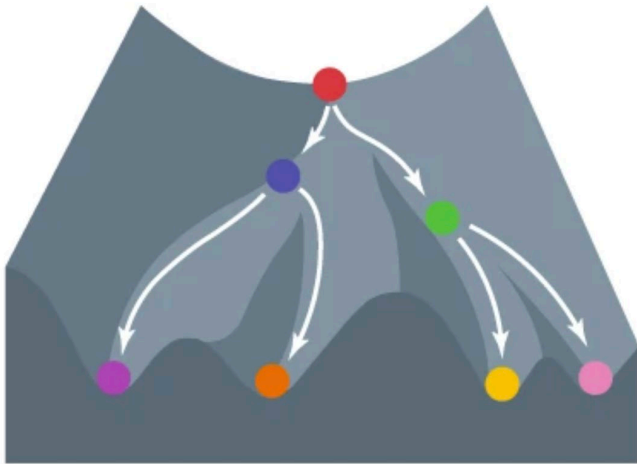


発表者撮影

立山連峰

従来技術とその問題点 1

Waddington's epigenetic landscape



Adapted from: © [Klimovskaia, et al., \(2020\)](#)
Nature Communications [CC BY 4.0](#)

ランドスケープ描像：

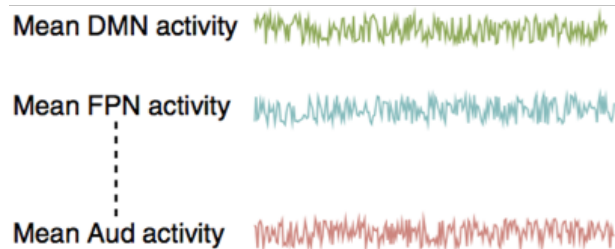
1940年にWaddingtonによって提唱されたコンセプト。
細胞分化を、
「ボールが地形上を転がるように状態遷移が起こっていく」
という力学系のアナロジーとして説明。

もともとは**手描き**の地形だった

生命システムの状態を地形として表現するアイデアは古くからあるが、
あくまでも「**想像図**」でしかない問題があった

従来技術とその問題点 2

高次元fMRIデータ



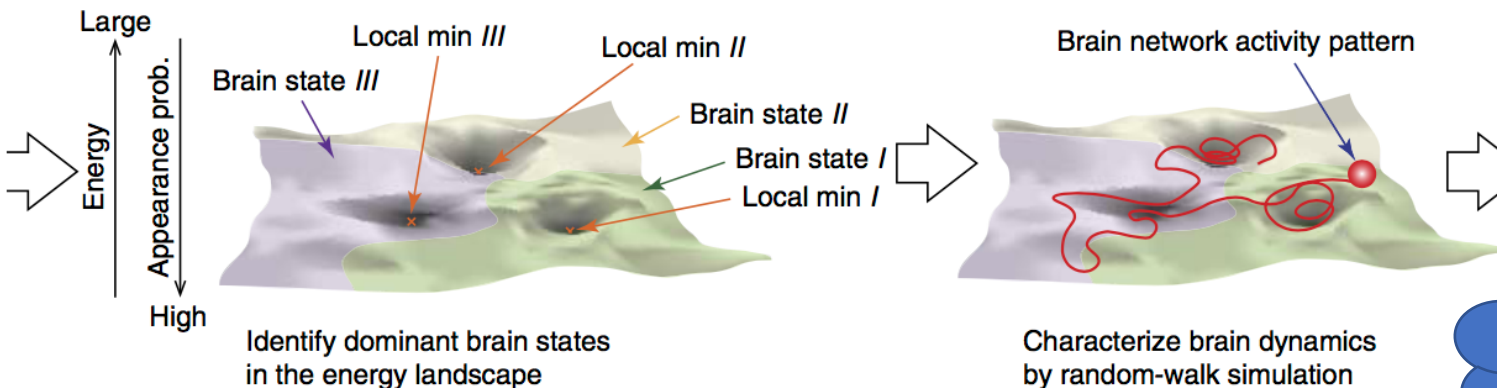
0, 1データに変換

110010101011100011
001010001110001110
⋮
101101100011000111

$$\text{probability: } P(\sigma|h, J) = \frac{\exp[-E(\sigma|h, J)]}{\sum_{\sigma'} \exp[-E(\sigma'|h, J)]}$$

$$\text{energy: } E(\sigma|h, J) = -\sum_{i=1}^N h_i \sigma_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1, j \neq i}^N J_{ij} \sigma_i \sigma_j$$

イジングモデルで各状態の観測頻度とエネルギーを対応付ける（統計物理）



可視化部分は
未実現だった

そこで、
我々が解決！

Adapted from: © [Watanabe & Rees \(2017\)](#)
[Nature Communications](#) [CC BY 4.0](#)

データに基づくランドスケープの再構成の試みはあるが、**未完成**

糖尿病の予防の重要性

「わが国の糖尿病患者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加している。糖尿病はひとたび発症すると治癒することはなく、放置すると網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こし、末期には失明したり透析治療が必要となることがある。

さらに、糖尿病は脳卒中、虚血性心疾患などの心血管疾患の発症・進展を促進することにも知られている。これらの合併症は患者のQOLを著しく低下させるのみでなく、医療経済的にも大きな負担を社会に強いており、今後も社会の高齢化にしたがって増大するものと考えられる。」

厚生労働省「健康日本21」より引用

診断はできるが、発症後では対症療法しか難しい。予防医療の必要性！

糖尿病についての推計

“**1** in 11 adults has diabetes (425 million)”



“**1** in 2 adults with diabetes is **undiagnosed** (212 million)”



IDF Diabetes Atlas, 8th edition (2017)
の数値をもとに発表者が図を作成

発症前の**未病**の状態を発見できれば、**予防医療**につながる！

2 型糖尿病PIMA コホートデータ

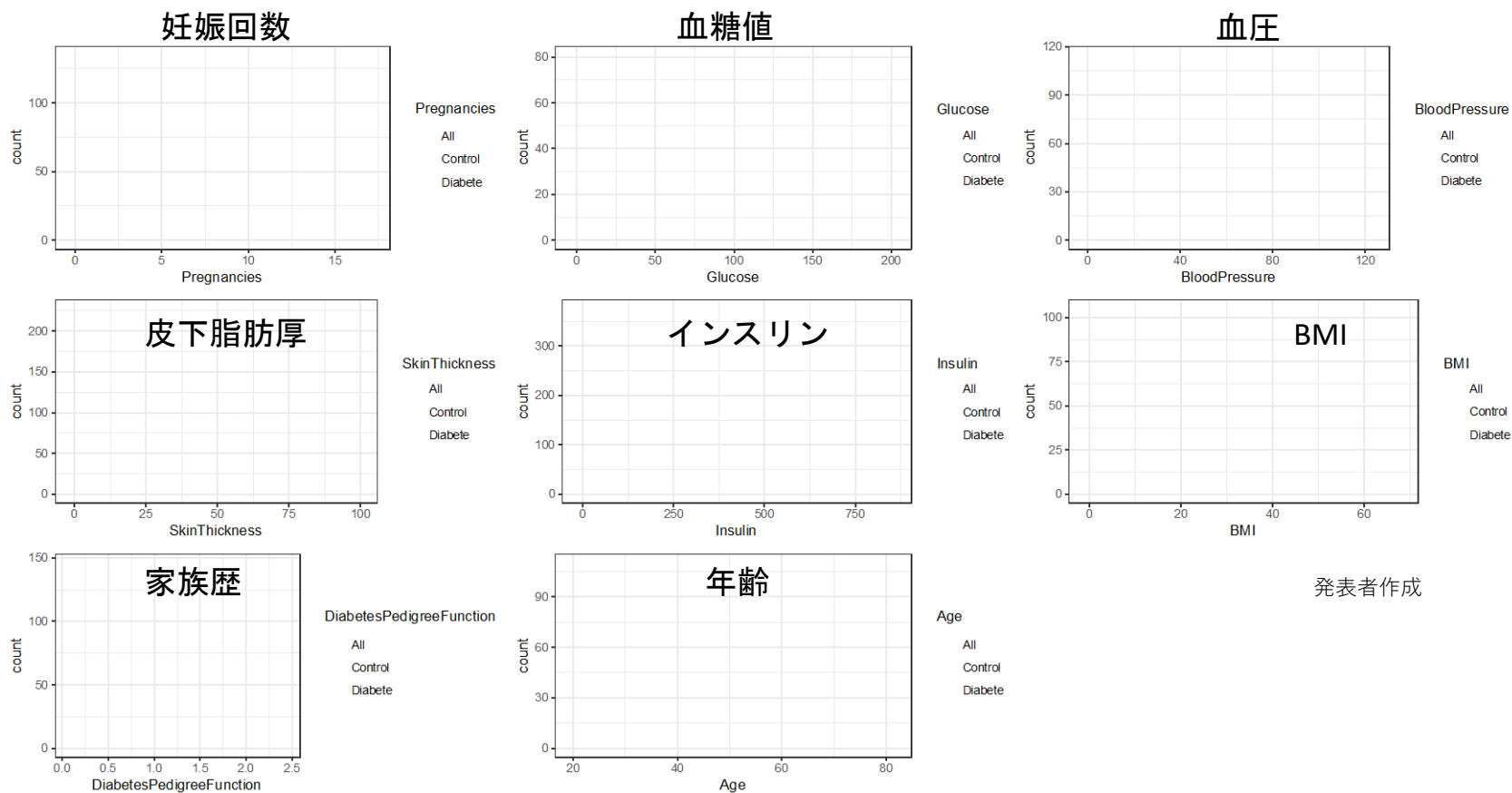
8 リスク因子, N = 768

1. Pregnancies: Number of times pregnant
2. Glucose: Plasma glucose concentration a 2 hours in an oral glucose tolerance test
3. Blood Pressure: Diastolic blood pressure (mm Hg)
4. Skin Thickness: Triceps skin fold thickness (mm)
5. Insulin: 2-Hour serum insulin (μ U/ml)
6. BMI: Body mass index (weight in kg/(height in m)²)
7. Diabetes Pedigree Function: Diabetes pedigree function
8. Age: Age (years)

Outcome: Diabetes in 5 years [N = 268] or control [N = 500]

未発症時の8検査項目から、5年以内の発症有無を予測する
このデータを用いて、最初の概念検証を行った

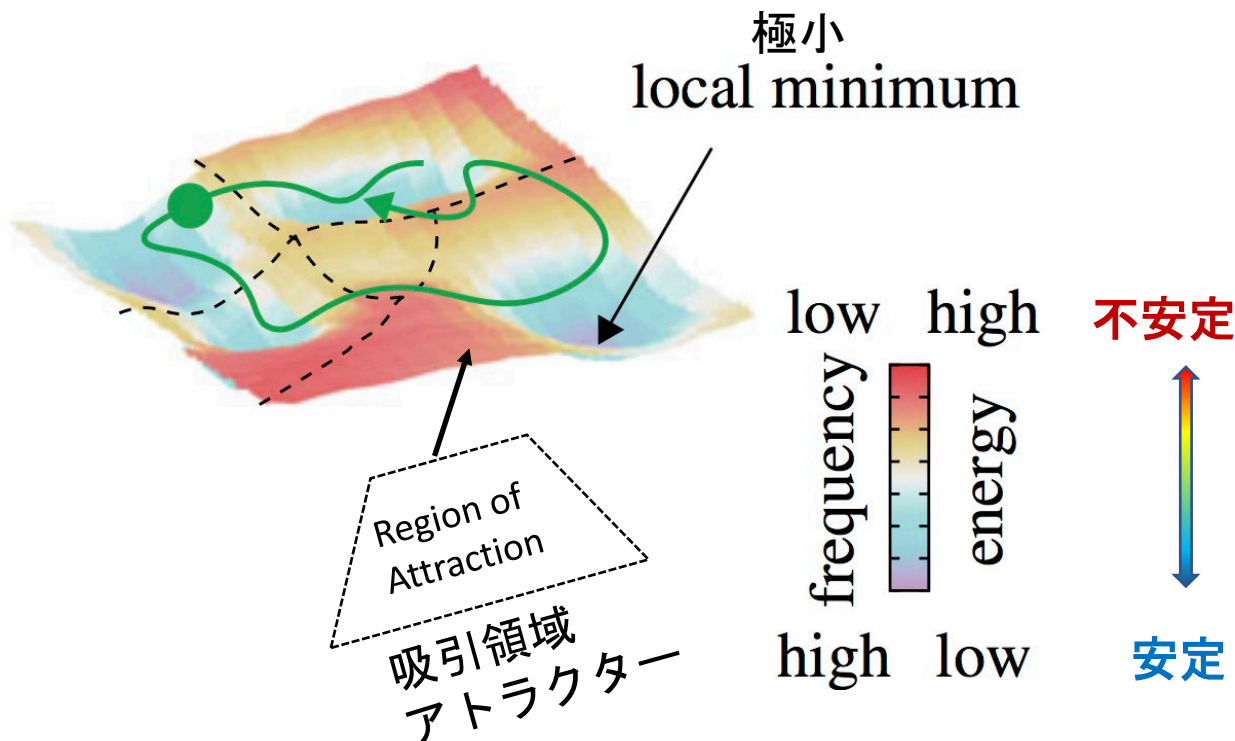
PIMA : リスク因子の分布



発表者作成

短変量でもある程度リスク予測はできるが、
変数間の相互作用を加味できていない

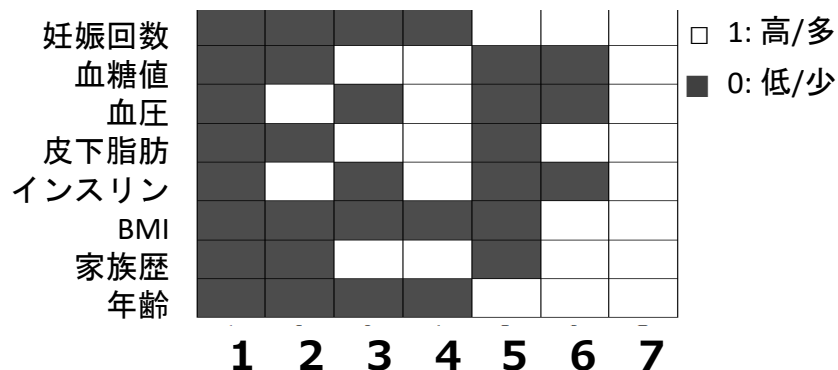
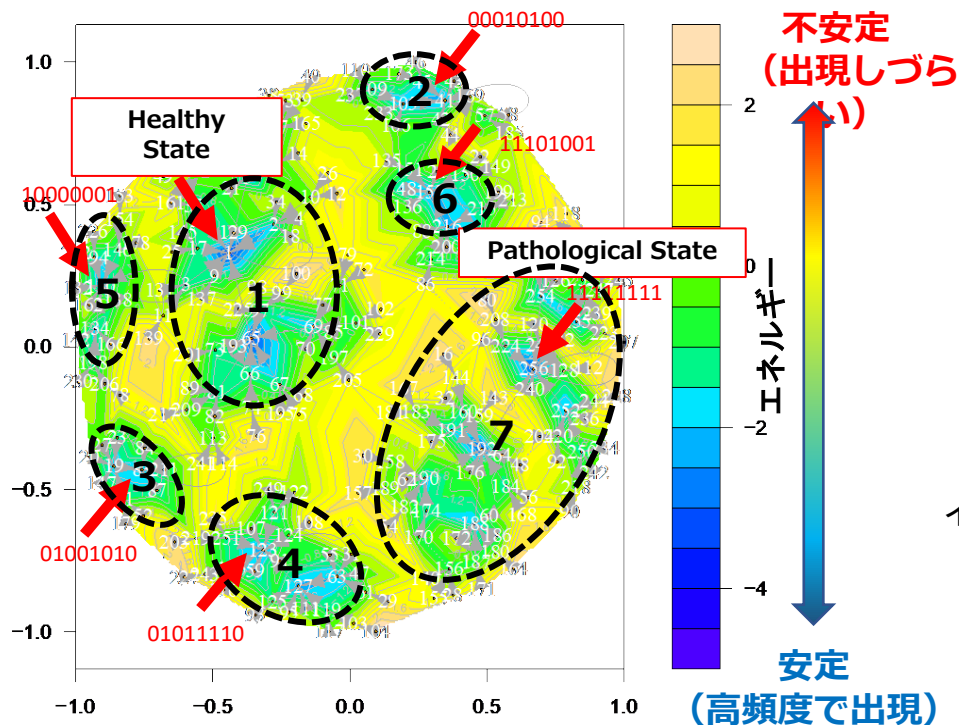
状態の出現頻度とエネルギー、安定性との対応関係



Adapted from: © [Ezaki, et al., \(2017\)](#)
Phil. Trans. R. Soc. A. [CC BY 4.0](#)

糖尿病発症前PIMAコホート エネルギーランドスケープ

アメリカ先住民（PIMA族）女性のコホート
糖尿病と関連すると言われている8リスク因子

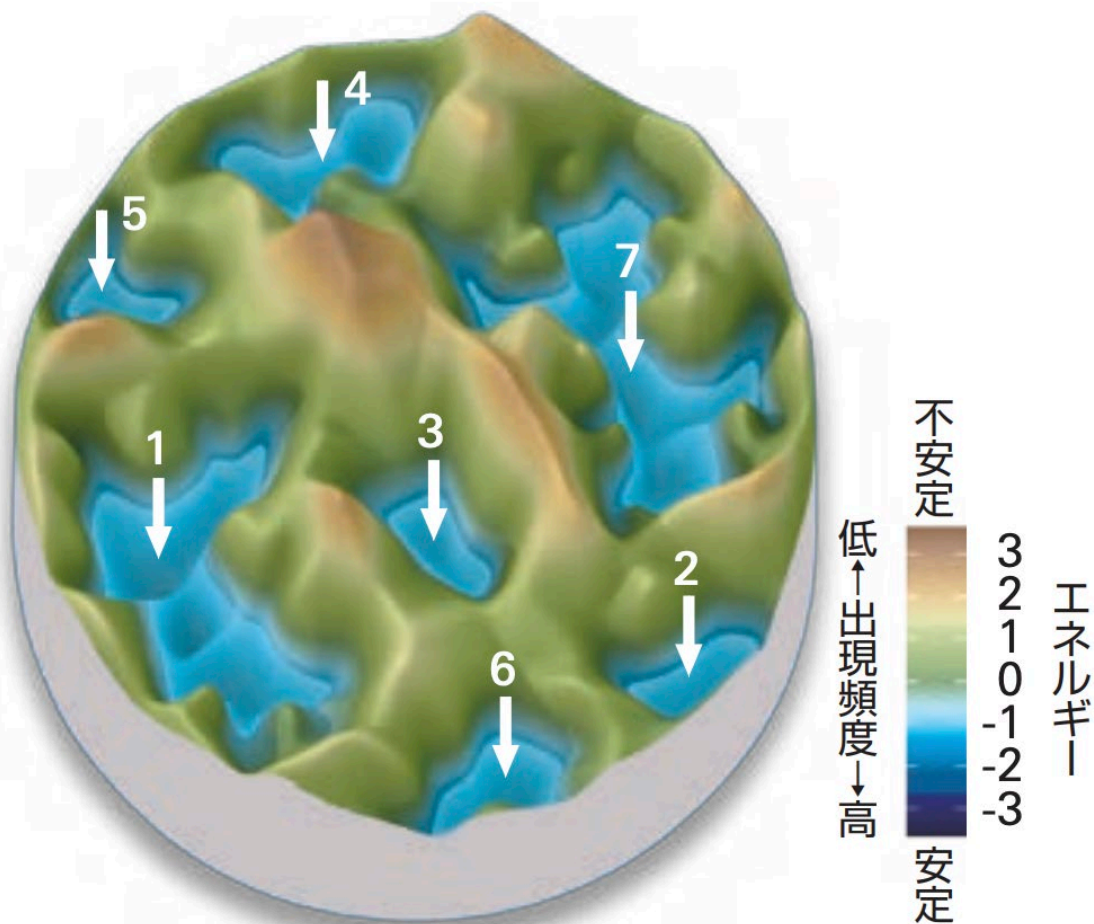


Ishikawa, Kawakami: PCT/JP2019/046338

$2^8 = 256$ 状態を 7 領域に分類できた

立体版PIMA糖尿病発症前 エネルギーランドスケープ

Analogy is useful?
Mountains
Lakes and Ponds
Rivers or brooks?



疫学レセプトデータベース

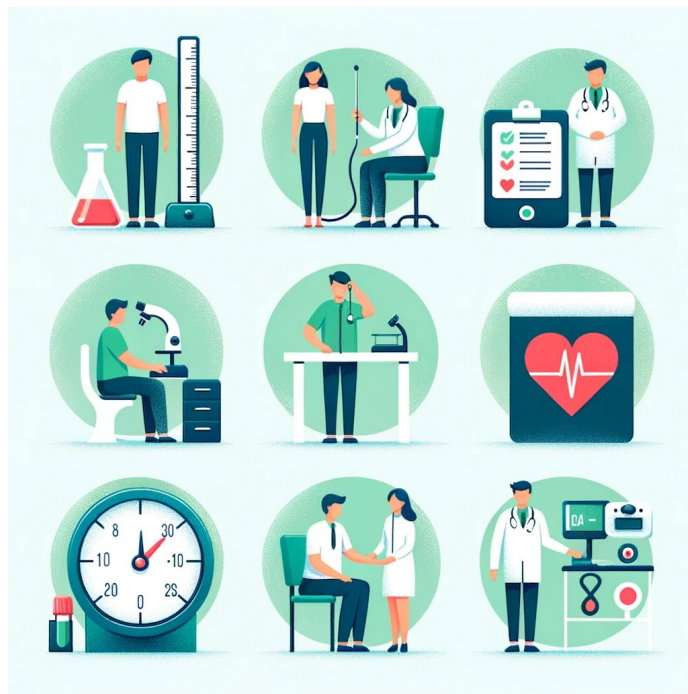


JMDC:

発表者作成

民間利用可能で日本最大規模の疫学レセプトデータベース
標準化処理済みのためすぐに研究着手が容易な特徴を持つ。
これを用いて、日本人のエネルギーランドスケープを構築

250万件超の健診データ

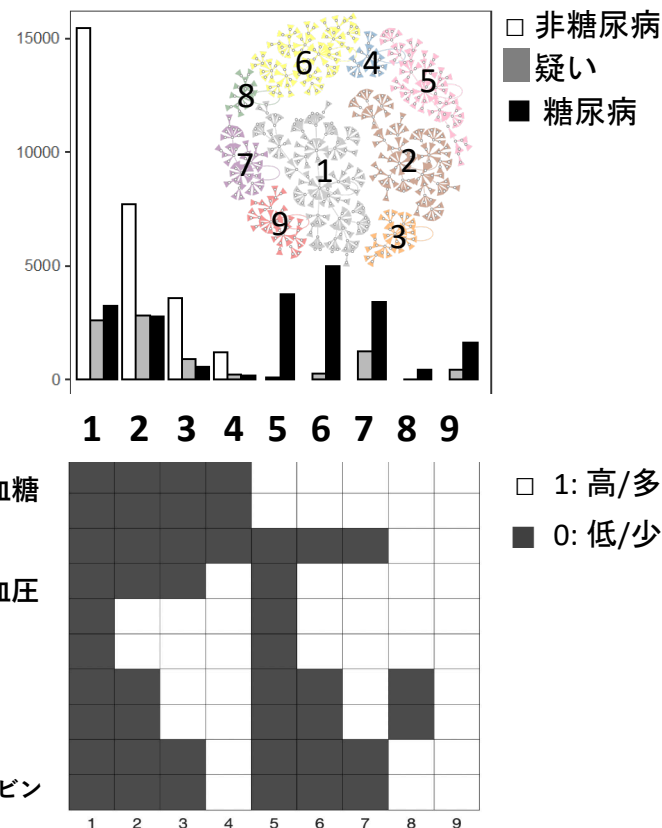
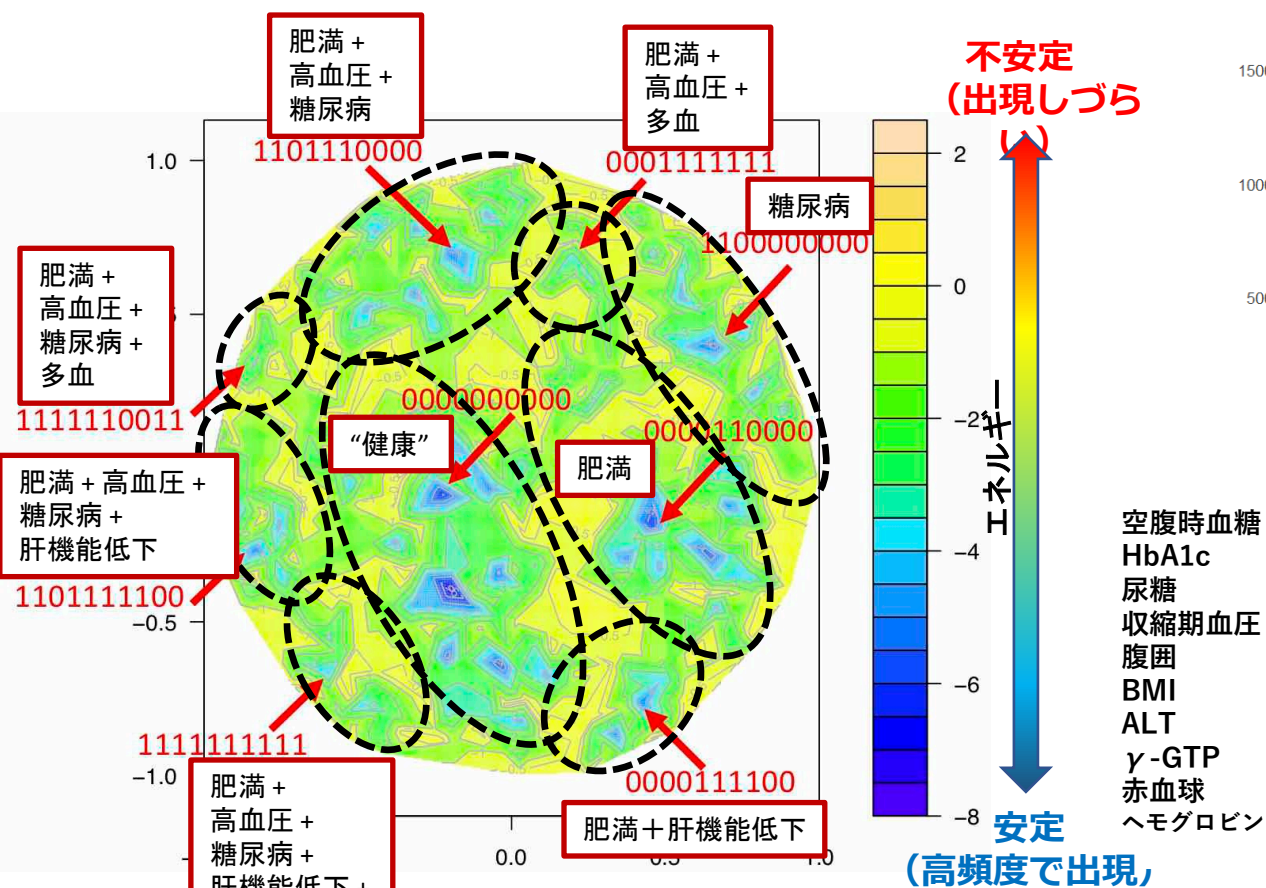


発表者作成

1	母数.csv	7,163,773 records	405,773 KB
2	患者.csv	331,663 records	18,787 KB
3	施設.csv	95,745 records	6,121 KB
4	レセプト.csv	26,088,779 records	2,103,235 KB
5	傷病.csv	61,444,578 records	14,967,408 KB
6	医薬品.csv	60,148,880 records	28,782,093 KB
7	診療行為.csv	179,979,079 records	35,279,923 KB
8	材料.csv	957,608 records	206,889 KB
9	健診.csv	2,581,416 records	683,131 KB

健康診断データ

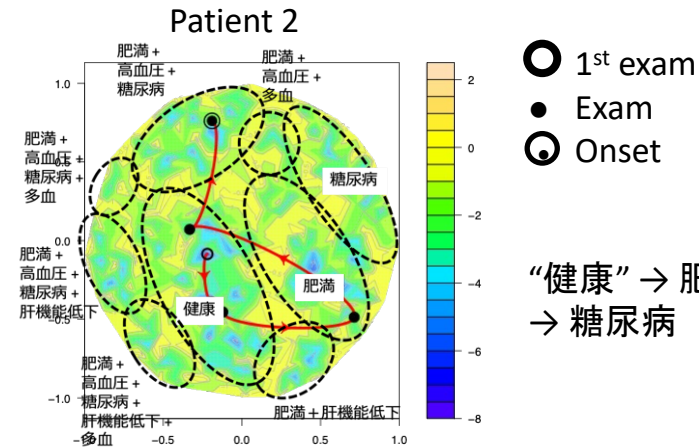
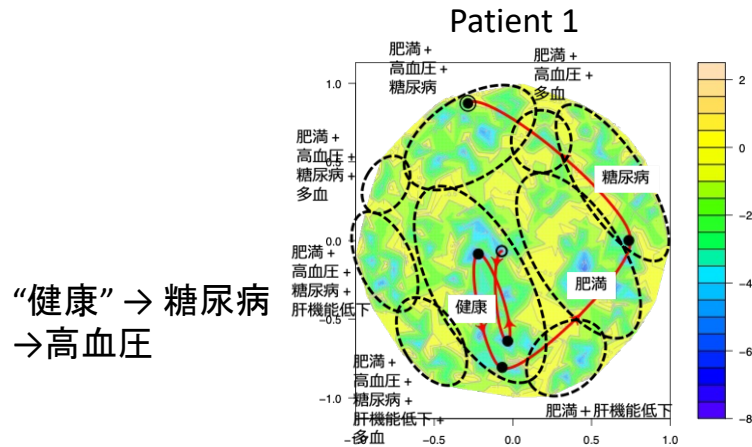
JMDC健診データの エネルギーランドスケープ



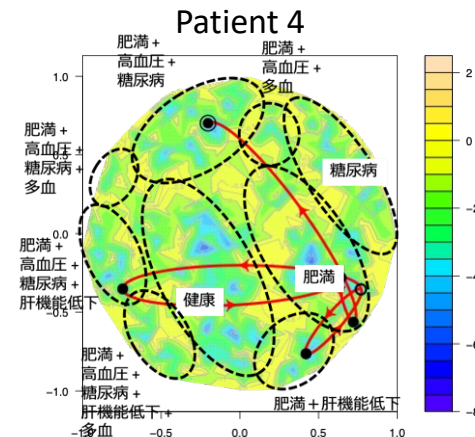
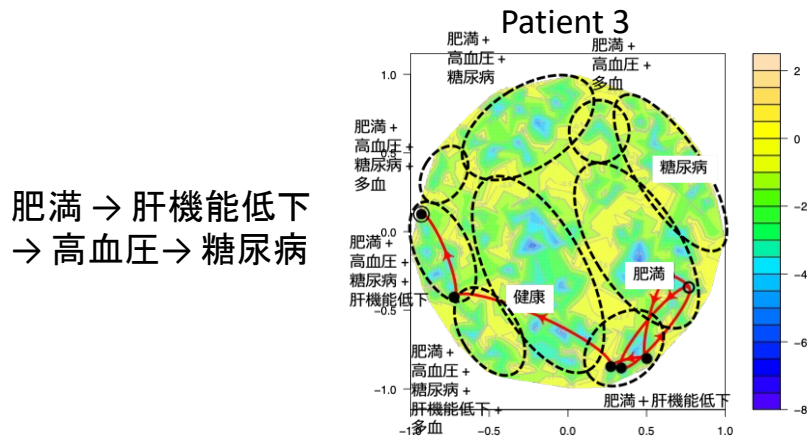
Ishikawa, Kawakami: PCT/JP2019/046338

$2^{10} = 1024$ 状態を **9領域** に分類

糖尿病発症過程の代表例



“健康” → 肥満 → 高血圧
→ 糖尿病



肥満 → 肝機能低下
→ 高血圧 → 糖尿病

Ishikawa, Kawakami: PCT/JP2019/046338

発症に至る**経路**を地形上に描画できる！

新技術の特徴

- 状態の安定性を統計物理学に基づくエネルギーにより定量化し地形として描出
- 状態の遷移パターンを地形図上に描画して直接目で見て理解することが可能
- 健康・医療分野に限らず、多変数の相互作用を考慮した正常・異常状態のクラスタリングであればどのようなドメインにも応用できる

従来技術との比較

- 健診結果を可視化するダッシュボードや疾患発症の予測ツールは多く開発されている。しかしそれらは個別の項目にのみ着目するものや、予測結果を表示するのみの機能に特化したものが多い。
- 一方で本技術は検査項目の相互作用を考慮した総合的な評価を行える。さらに状態を地形図として可視化することで高い説明性も実現する。

想定される用途

- 健康診断や臨床検査結果を被験者に説明するツールやヘルスケアアプリ
- 医療者や研究者が患者の健康状態を把握してモニタリングするためのツール
- 健康問題や疾患に対する治療・介入の予測や意思決定の支援技術

実用化に向けた課題

- 高次元の変数への対応：20変数まではエネルギーを計算できることが確認されているが、それ以上変数を増やすためには次元削減、もしくは変数選択手法と組み合わせる工夫が必要
- 吸引領域の外縁と分水嶺の位置関係の対応づけ：ローカルな状態の位置関係は正確に記述できるが、グローバルな位置関係の配置に改良の余地
- 安定状態間の遷移パターンの予測の高精度化：現状で遷移しやすい方向を予測することはできるが、考慮する要因を増やせば改善できる可能性

企業への期待

- 独自のデータをお持ちの企業との共同研究
- アプリやサービス化を通じて社会実装や実用化を共に進めていただけるパートナー
- 健康・医療分野以外の応用先の開拓

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：状態可視化装置、状態可視化方法および状態可視化プログラム
- 出願番号：PCT/JP2019/046338
(特許第7445309号、米国特許第11961204号)
- 出願人：理化学研究所
- 発明者：石川哲朗、川上英良

お問い合わせ先



株式会社理研鼎業（りけんていぎょう）

新技術説明会事務局

Email: senryaku@innovation-riken.jp