

令和2年度～令和4年度
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
「難治性腎障害に関する調査研究」
AIを用いた深層学習

責任研究分担者

木村 友則 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・難治性疾患研究開発・支援センター
KAGAMI プロジェクト/リハーストランスレーショナル研究プロジェクト・センター長/プロジェクトリーダー

研究分担者

丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学・教授
廣村桂樹 群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科・診療教授

研究協力者

鈴木祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学・教授
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学・教授
臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学・准教授
中川直樹 旭川医科大学・内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野・准教授
猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学・教授
山本陵平 大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター保健管理部門・准教授
武藤 智 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学・特任教授
岡田浩一 埼玉医科大学腎臓内科学・教授
古市賢吾 金沢医科大学腎臓内科学・教授

研究要旨

難治性腎障害の多様な病態を解明するため、臨床調査個人票由来の難病データベースやレジストリデータを用いて、人工知能(AI)による深層学習等を用いて解析した。全身性エリテマトーデスにおいてループス腎炎の有無に特徴的なサブグループを探索したところ、抗2本鎖DNA抗体価高値、抗核抗体化低値の画分において、溶血性貧血に関連し炎症性症状に乏しいサブグループを同定した。また、難治性ネフローゼ症候群の自然歴を血液、尿検査など客観的な指標で分類することができた。機械学習による臨床経過分類や病態分離は難治性腎障害の実際の状態や治療抵抗性などを客観的に評価するのに有用であり、難病データベースやレジストリデータの解析に活用できる。

【A】研究目的

難治性腎障害は同じ疾患名の中にも病態が多様な疾患群が混ざっており、治療方針の決定や予後の推定が難しく、臨床の妨げとなっている。その多様な病態を解明するため、我が国の臨床調査個人票由来の難病データベースやレジストリデータを用いて、人工知能(AI)による深層学習等を用いて解析する。

【B】研究方法

平成27年度～30年度の臨床調査個人票、計10万人規模のデータを取得し、データチェックとキュレーションを行った。また、ネフローゼ症候群コホートワーキンググループとの共同研究の下、日本ネフローゼ症候群コホートのデータを取得した。これらのデータを基に機械学習を行った。臨床調査個人票を用いた研究は、日本腎臓学会倫理委員会にて承認を受けた。日本ネフローゼ症候群コホート研究は大阪大学倫理委員会にて承認を受けた。研究はヘルシンキ宣言及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い適正に施行した。

【C】研究結果

1. ループス腎炎の解析

全身性エリテマトーデスの症例は二重鎖DNA抗体価、抗核抗体化、白血球数の寄与率が高い特徴量空間に圧縮された。腎病変の有無に特徴的なサブグループを探索したところ、SLEの多くの病態に腎障害が関連していたが、特に抗2本鎖DNA抗体価高値、抗核抗体化低値の画分において、溶血性貧血に関連し炎症性症状に乏しいサブグループが存在することが分かった。

2. ネフローゼ症候群の解析

ネフローゼ症候群の自然歴は重症度順に4つに

分類された。第3、4クラスターの患者は尿潜血、蛋白とも初期に高値だったが、第4クラスターでは尿蛋白が持続し、ついで腎機能が悪化した。第4クラスターの患者は予後が最も悪く、追跡期間の後半において腎機能の悪化が見られた。第4クラスターには全ての原疾患の患者が含まれていた。

【D】考察

SLEの多様な病態の多くに腎障害が合併しているが、病態によっては腎障害が特有の傾向を持つことも分かった。原発性ネフローゼ症候群の臨床経過は血液、尿検査など客観的な指標が活用されるが、これにより予後や病態を評価である程度可能であることが判明した。

【E】結論

難治性腎障害の自然歴や新たな病態を同定することができた。機械学習による臨床経過分類や病態分離は難治性腎障害の実際の状態や治療抵抗性などを客観的に評価するのに有用である。

【F】健康危険情報

特記なし

【G】研究発表(論文・学会)(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

論文発表

1. Kimura T, Ikeuchi H, Yoshino M, Sakate R, Maruyama S, Narita I, Hiromura K: Profiling of kidney involvement in systemic lupus erythematosus by deep learning using the National Database of Designated Incurable Diseases of Japan. *Clinical Experimental Nephrology*, In press, 2023
2. Kimura T, Yamamoto R, Yoshino M, Sakate R,

Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Nagai K, Yamagata K, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Nishino T, Sobajima H, Akahori T, Ito T, Terada Y, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Kitagawa K, Fujita Y, Mizutani M, Kashihara N, Sato H, Narita I, Isaka Y: Deep learning analysis of clinical course of primary nephrotic syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol*, 26: 1170-1179, 2022 10.1007/s10157-022-02256-3

学会発表

1. 木村友則: 教育セミナー「難治性腎疾患におけるリバーストランスレシヨナル研究の update と今後の展開について」. 第 46 回 IgA 腎症研究会, 1/28, 2023

2. 木村友則: 腎臓病におけるキラルアミノ酸研究と臨床情報解析の展開. 第 45 回 Okayama Nephro-Talk, 6/30, 2022
3. 木村友則: 難病領域でのデータドリブンの研究と社会実装への展望. 2021 年: 第3回 HOT Forum (Health Outcomes & Technology Forum) -医療・ヘルスケア分野におけるアウトカム評価研究会-, 6/24, 2021
4. 木村友則, 吉野満昭, 坂手龍一, 廣村桂樹, 池内秀和, 成田一衛: 深層学習を応用した全身性エリテマトーデスに伴うループス腎炎の階層化-難治性腎障害に関する調査研究. 第 65 回日本腎臓学会学術総会, 6/10, 2022
5. 木村友則, 吉野満昭, 坂手龍一, 山本陵平, 新澤真紀, 猪阪善隆, 成田一衛: 深層学習による原発性ネフローゼ症候群の自然歴の検討-日本ネフローゼ症候群コホート研究. 第 65 回日本腎臓学会学術総会, 6/11, 2022

【H】知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
特記なし。