

● 井上 浩輔 特定准教授

Kosuke INOUE (Associate Professor)

研究課題：生活習慣病における真の個別化医療の実現

(Establishing True Personalized Medicine for Lifestyle-Related Diseases)

専門分野：疫学 (Epidemiology)

受入先部局：大学院医学研究科 (Graduate School of Medicine and School of Public Health)

前職の機関名：同上 (Same)



私の専門は、因果推論という「原因と結果を考察する学問」を医学研究・疫学研究に応用することです。内科医として働く中で「その治療は本当に目の前の患者さんにとって必要なのだろうか？」という疑問を頻繁に抱くようになり、その答えを見つけるために疫学の道で研鑽を積んでまいりました (2016-2023年の7年間で査読付き国際誌に筆頭/責任著者論文57報、共著論文33報を出版)。

白眉プロジェクトでは、因果推論の枠組みに最先端の機械学習技術を応用することで、効果の高い集団に着目した次世代の治療戦略を創出・確立することを目指します。治療効果が高い集団を特定することは限られた医療資源を分配するために極めて重要です。そのため、社会状況など詳細な属性情報まで複合的に考慮した「高ベネフィット・アプローチ」というコンセプトを提案し、その有用性を示す予定です。本研究の実現により、個別化医療の新たな地平線を切り開き、世界における医療の在り方の歴史的変換点を創造することを目指しています。

高血圧や糖尿病など生活習慣病による心血管イベントの発症は、健康寿命を阻害するのみならず医療費の増大にも影響を及ぼしており、これらの疾患を効率的に治療・予防していくことは我が国において早急に解決すべき課題となっている。現在の医療は「根拠に基づく医療：Evidence-Based Medicine (EBM)」が主流であり、一般的に高血圧や糖尿病の治療もガイドラインに基づき一律に行われる。一方で実際には、治療に対する反応 (効果や副作用) は患者個人ごとにばらつきがあり、よりテーラーメイドされた医療 (個別化医療) の必要性を、内科医として働く中で痛感してきた。近

My expertise lies in the application of causal inference—the discipline of considering cause and effect—to medical and epidemiological research. As a physician, I often found myself questioning whether the treatments of interest were truly necessary for the patients in front of me. Driven by the pursuit of an answer to this question, I delved into the field of epidemiology. Between 2016 and 2023, I published 57 papers as the lead or corresponding author and co-authored an additional 33 papers in peer-reviewed international journals.

In this Hakubi Project, I will apply cutting-edge machine learning within the framework of causal inference, aiming to develop a novel treatment strategy focusing on populations with high benefits (or treatment effects) rather than risks. Identifying subpopulations with high benefits is crucial for the allocation of limited medical resources. To this end, we propose a concept called the ‘High Benefit Approach’, which takes into account a comprehensive array of attributes including social circumstances. Through the establishment of the high-benefit approach, I aim to open new frontiers in personalized medicine and significantly transform global healthcare practices, optimizing treatment strategies for the individuals who need them most.

年、遺伝学・統計学などの発展に伴い疾病リスクを詳細に算出することができ個別化医療への応用が期待されているが、多くがリスクに着目した概念であり、治療・介入効果に着目した概念は浸透していない。また、個別化医療については明確な指針が未だ乏しく、各医師の判断に委ねられているのが現状である。

効果の高い集団を同定することは限られた医療資源を分配するうえで重要である。社会的・臨床的介入の方法としては、集団全体に介入するアプローチ (Population approach) とリスクが高い集団に介入する

アプローチ (High-risk approach) が主に用いられているが、これらのアプローチは十分な介入効果を保証するものではない。さらに、介入には (副作用など) 何らかのリスクやコストが伴うこと、介入効果そのものが社会状況など多様な属性の影響を受けることを考えると、真の個別化医療を実現するためには、治療・介入効果の高い集団に介入すべきである。また、リスクが高い一方で介入効果が低い集団に対してはその理由を明らかにし、別の介入手段を検討するなど課題を克服する必要もある。これらの集団を同定するには治療効果のばらつき (異質性) を正確に評価する必要があり、古典的には性別などといった各々の属性ごとに解析する“サブグループ解析”で評価されてきた。近年、個人の属性を複合的に考慮して効果の異質性を捉えることができる機械学習モデル (因果フォレストなど) の開発により、個人レベル (あらゆる属性情報で定義された最小の集団単位) の介入効果を求めることが可能となってきた (図1)。

本白眉プロジェクトでは、個人レベルの介入効果を推定し、社会状況など詳細な属性情報まで複合的に考慮した High-benefit approach (高ベネフィット・アプローチ) というコンセプトを打ち出してその有用性を世界に先駆けて示す (図2)。因果フォレストをはじめとする機械学習を応用することで、治療介入による効果が高い集団を多面的な属性情報から同定し、未だ臨床応用されていない新しい介入アプローチの概念を提唱することが可能である。例えば生活習慣病予防・管理のためにどの集団にターゲットを絞って介入 (例: 厳格な血圧管理、食事支援、経済的困窮や孤立の緩和策など) を行うべきかを提示できるため、結果として真の個別化医療を実現し、適切な医療資源の分配および健康格差の是正にも貢献する。将来的には、High-benefit approach に関する国際コンソーシアムを立ち上げ概念を浸透させることで、次世代の疫学研究の礎となり、国際的な疫学・公衆衛生の改善に貢献すると考えている。

さらに本研究を通じて、分野間の架け橋として学問や人類の知識の地平線を広げていくことを目指す。データのアクセスやコンピュータ技術が著しく発展している現代において、ビッグデータの扱いや人工知能の応用を含む疫学統計手法は日々進歩しており、専門家であっても知識を絶えず更新することが難しいほどである。そういった最先端の手法を日常診療で忙しい臨床

医が理解して応用するのは限界があり、医療現場の問いに対する質の高い科学的根拠を世の中に発信するためには、疫学者との連携が必要不可欠である。同時に疫学者や統計学者は最先端の手法を知っていても、それを実際の医療にインパクトを与える形で応用するためには、彼らにとって臨床医の視点が重要となる。私の最終的な目標は、臨床医と疫学者の架け橋として多職種からなる研究チームをまとめることで、社会および医療にインパクトを与える科学的根拠を発信し、世界における個別化医療の在り方の歴史的変換点を創造することである。

参考文献

Inoue K., Athey S. & Tsugawa Y. (2023). Machine-Learning-Based High-Benefit Approach Versus Conventional High-Risk Approach in Blood Pressure Management. *International Journal of Epidemiology* (Online Ahead of Print)
 Inoue K., Seeman T. Horwich T., Budoff M. & Watson KE. (2022). Heterogeneity in the Association Between the Presence of Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events: A Machine Learning Approach in the MESA Study. *Circulation* (Online Ahead of Print)
 Inoue K., Watson KE., Kondo N., Horwich T., Hsu W., Bui A. & Duru OK. (2022). Association of Intensive Blood Pressure Control and Living Arrangement on Cardiovascular Outcomes by Race. *JAMA Network Open* 1;5(3):e222037

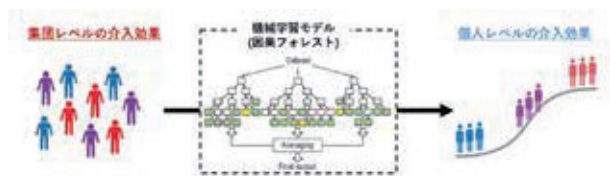


図1. 機械学習を用いた介入効果の異質性評価

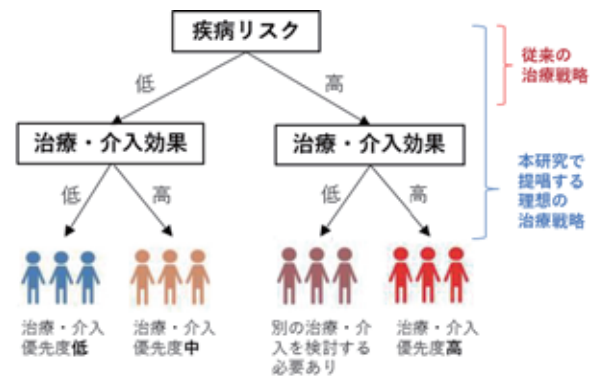


図2. High-benefit Approach を考慮した新しい治療戦略