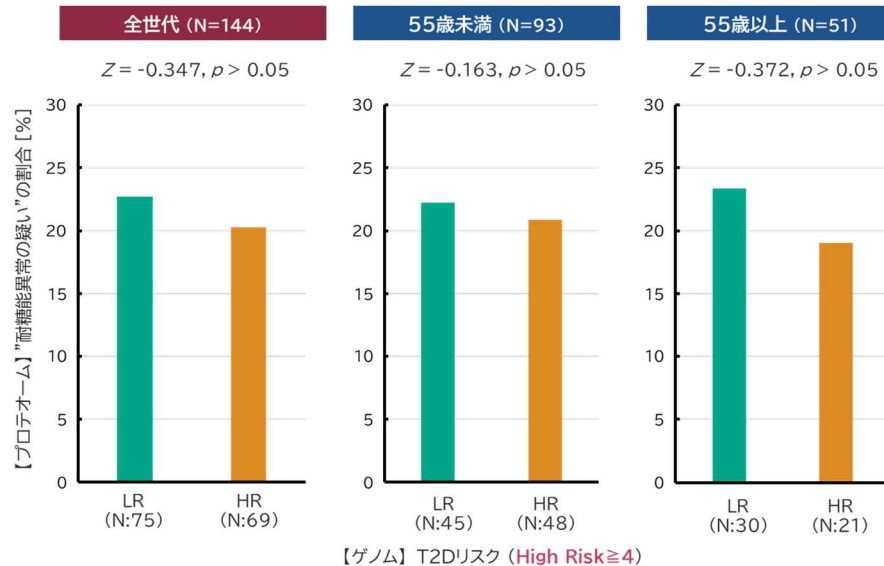


⑪ [糖尿病]ゲノムリスク別 プロテオームリスク分布 (ゲノムHR $\geq$ 4)

- ゲノム検査の結果に基づくT2D(2型糖尿病)リスクの高い群と低い群の間で、プロテオーム検査で耐糖能異常の疑いとされた割合に有意な差は見られなかった。

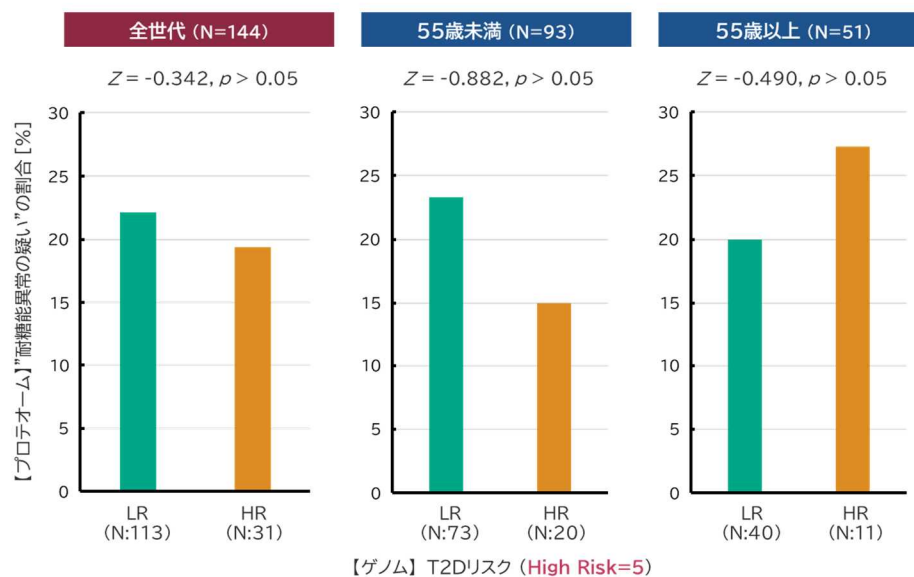
有意差検定: z-test



⑫ [糖尿病]ゲノムリスク別 プロテオームリスク分布 (ゲノムHR=5)

- ゲノム検査の結果に基づくT2D(2型糖尿病)リスクの高い群と低い群の間で、プロテオーム検査で耐糖能異常の疑いとされた割合に有意な差は見られなかった。

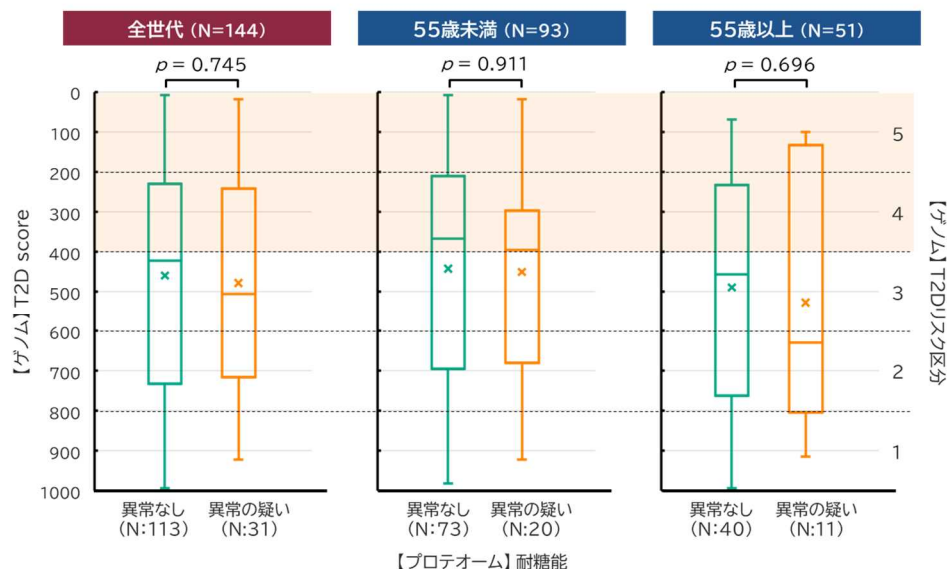
有意差検定: z-test



⑬ [糖尿病]プロテオームリスク別 ゲノムスコア分布

- プロテオーム検査結果に基づく耐糖能に異常がない群と異常の疑いがある群の間でゲノム検査のT2D(2型糖尿病)リスクに有意な差は見られなかった。

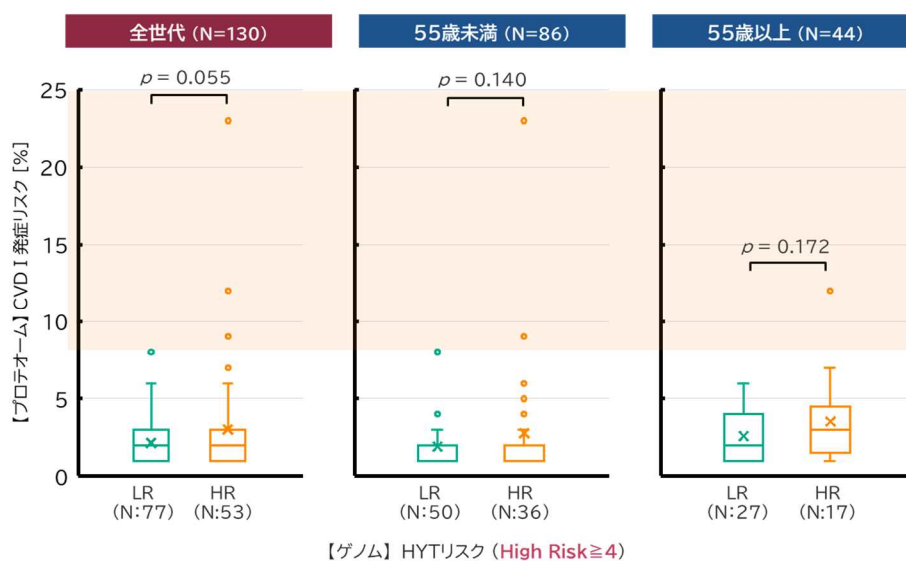
有意差検定: t-test



⑭ [高血圧]ゲノムリスク別 プロテオーム「CVD I」リスク分布(ゲノムHR $\geq$ 4)

- ゲノム検査の結果に基づくHYT(高血圧症)リスクの高い群と低い群の間で、プロテオーム検査の「CVD I」発症リスクに有意な差は見られなかった。

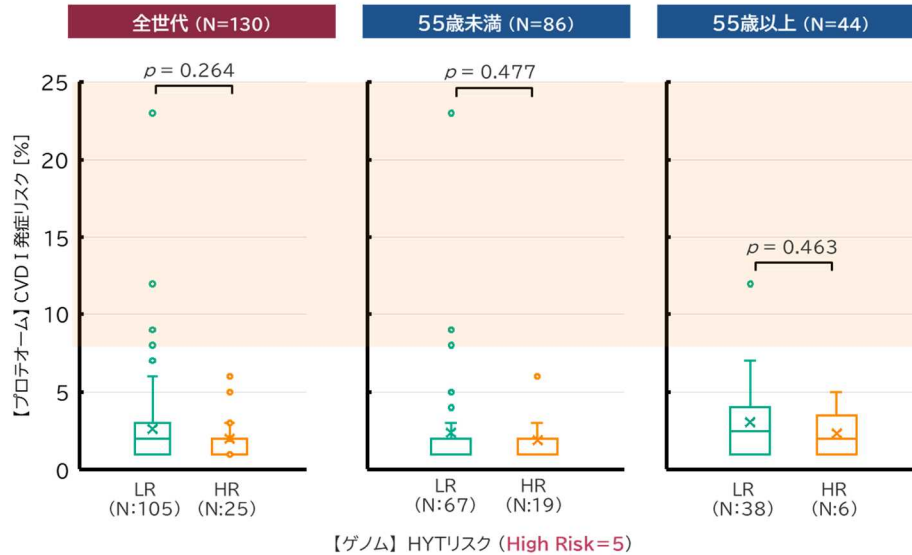
有意差検定: t-test



⑮ [高血圧]ゲノムリスク別 プロテオーム「CVD I」リスク分布(ゲノムHR=5)

- ゲノム検査の結果に基づく HYT(高血圧症)リスクの高い群と低い群の間でプロテオーム検査の「CVD I」発症リスクに有意な差は見られなかった。

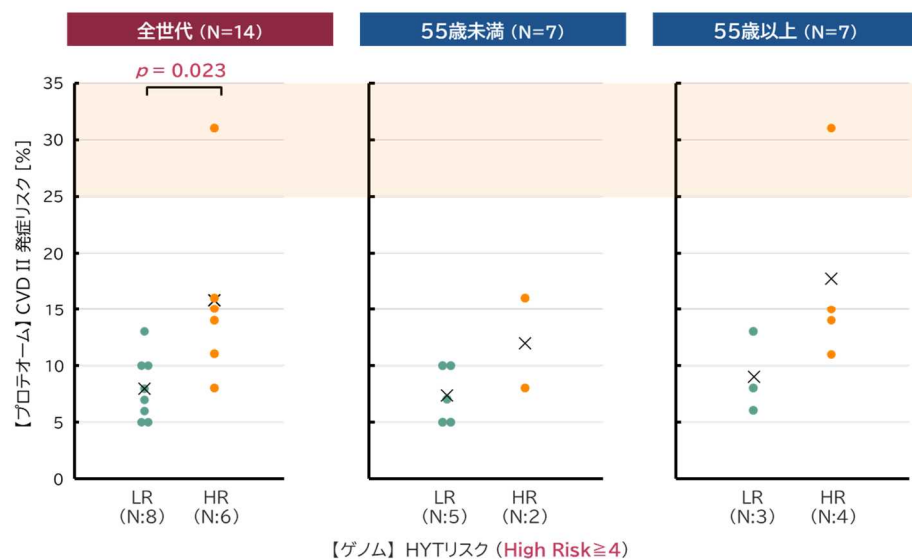
有意差検定: t-test



⑯ [高血圧]ゲノムリスク別 プロテオーム「CVD II」リスク分布(ゲノムHR $\geq$ 4)

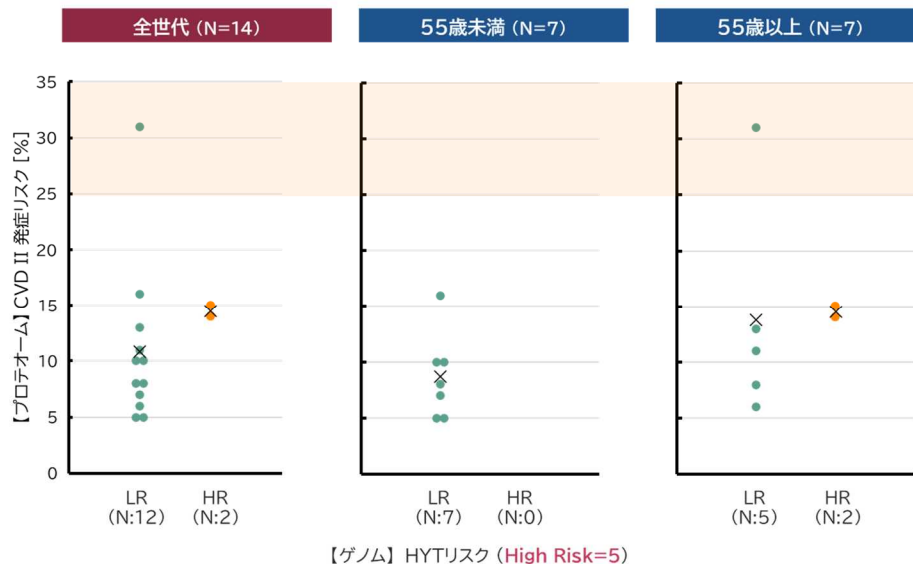
- N数は少ないものの、ゲノム検査のHYT(高血圧症)リスクが高い群は低い群に比べプロテオーム検査の「CVD II」発症リスクが高い傾向が見られた。

有意差検定: t-test
年代別はデータ数不足のため未実施



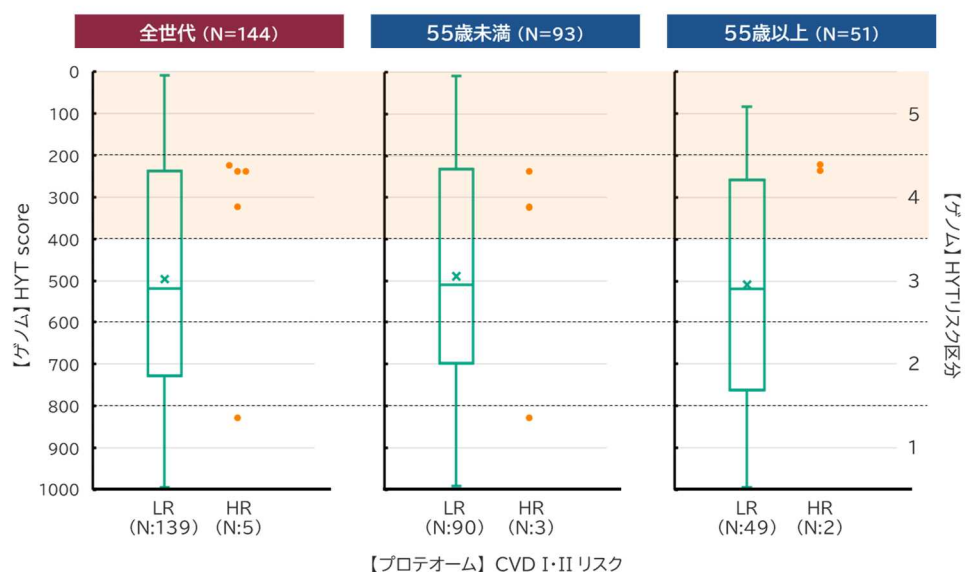
⑰ [高血圧]ゲノムリスク別 プロテオーム「CVD II」リスク分布(ゲノムHR=5)

- N数が少なく、検定に耐えうるだけのデータ数は揃っていない。



⑱ [高血圧]プロテオームリスク別 ゲノムスコア分布

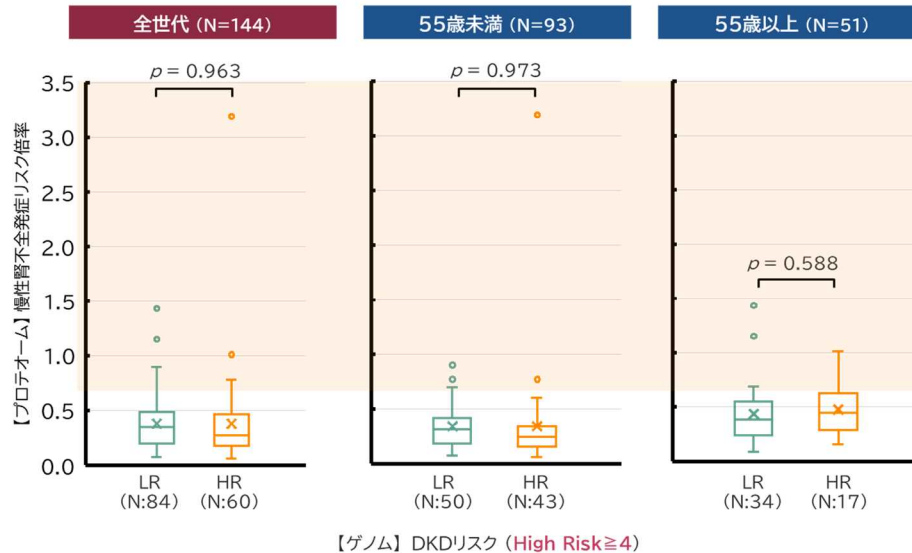
- プロテオーム検査のCVDリスクが高い群と低い群で、ゲノム検査のHYT(高血圧症)リスクに差はないように見受けられた。プロテオーム検査はハイリスク者が少なく、検定に耐えうるデータが揃っていない。



⑪ [腎症]ゲノムリスク別 プロテオームリスク分布 (ゲノムHR ≥ 4)

- ゲノム検査結果に基づくDKD(腎症)リスクの高い群と低い群との間で、プロテオーム検査結果の「慢性腎不全発症リスク倍率」に有意な差は見られなかった。

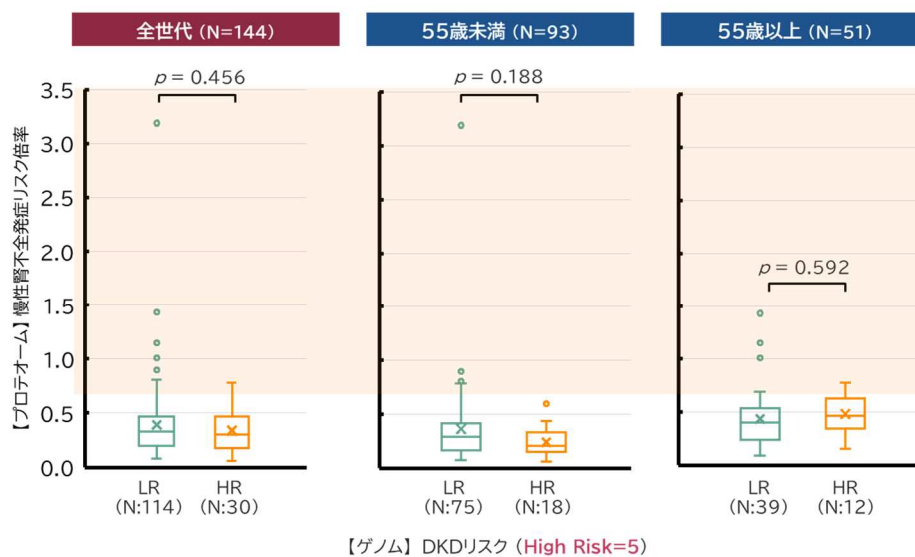
有意差検定: t-test



⑫ [腎症]ゲノムリスク別 プロテオームリスク分布 (ゲノムHR=5)

- ゲノム検査結果に基づくDKD(腎症)リスクの高い群と低い群との間で、プロテオーム検査結果の「慢性腎不全発症リスク倍率」に有意な差は見られなかった。

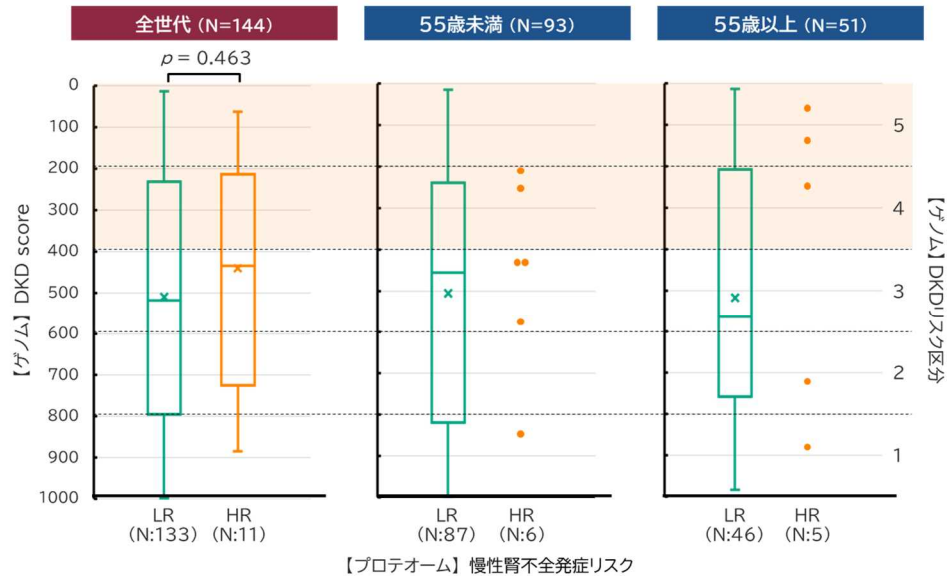
有意差検定: t-test



②1 [腎症]プロテオームリスク別 ゲノムスコア分布

- プロテオーム検査結果に基づく慢性腎不全リスクの高い群と低い群の間で、ゲノム検査のDKD(腎症)リスクに特徴的な差はないように見受けられた。

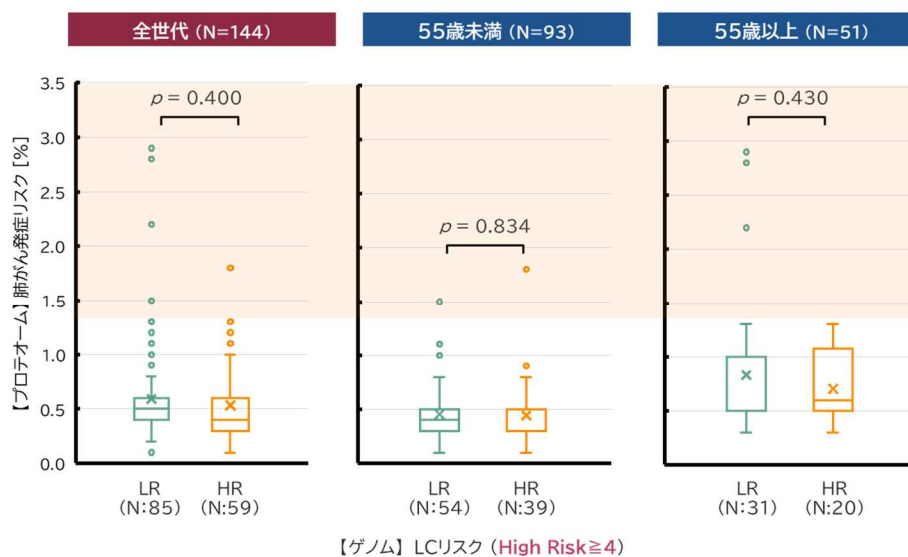
有意差検定: t-test
年代別はデータ数不足のため未実施



②2 [肺がん]ゲノムリスク別 プロテオームリスク分布 (ゲノムHR $\geq$ 4)

- ゲノム検査結果に基づくLC(肺がん)リスクの高い群と低い群との間で、プロテオーム検査結果の「肺がん発症リスク」に有意な差は見られなかった。

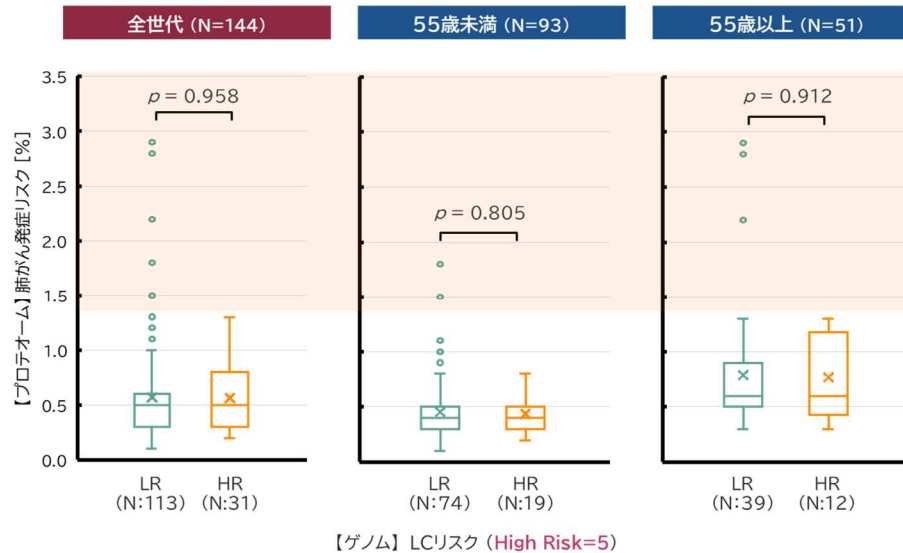
有意差検定: t-test



②③ [肺がん]ゲノムリスク別 プロテオームリスク分布 (ゲノムHR=5)

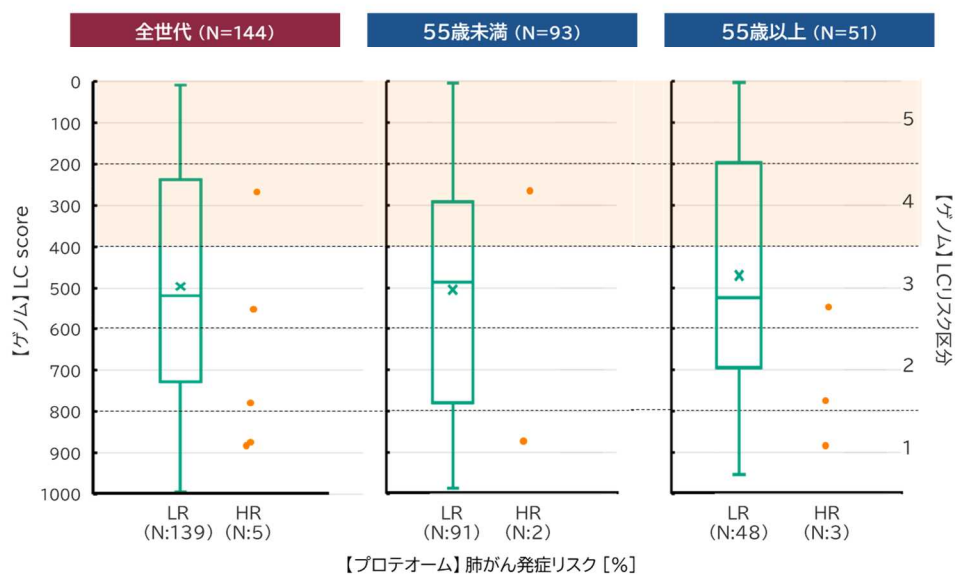
- ゲノム検査結果に基づくLC(肺がん)リスクの高い群と低い群との間で、プロテオーム検査結果の「肺がん発症リスク」に有意な差は見られなかった。

有意差検定: t-test



②④ [肺がん] プロテオームリスク別 ゲノムスコア分布

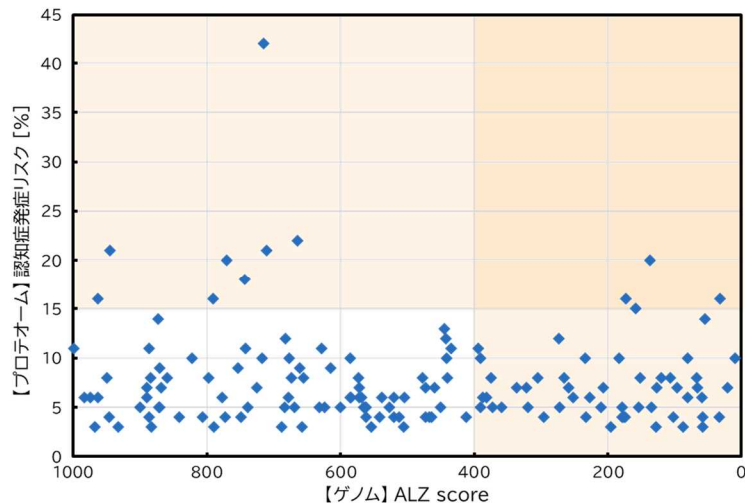
- N数が少なく、検定に耐えうるだけのデータ数は揃っていない。



②⑤ [認知症]ゲノム×プロテオーム 分布

- ゲノム検査結果のALZ(認知症)のスコアとプロテオーム検査結果の認知症発症リスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



ゲノム:HR $\geq$ 4		
プロテオーム	ゲノム	
	LR	HR
	HR	5.6%
LR	56.9%	35.4%

$p = 0.206$

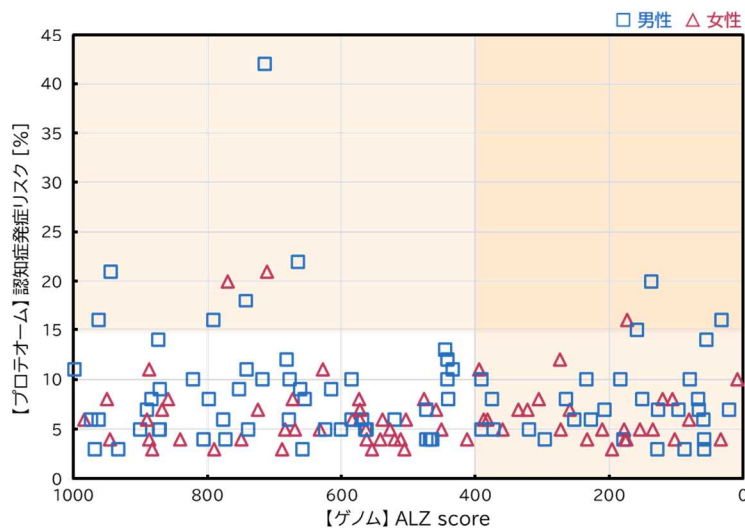
ゲノム:HR=5		
プロテオーム	ゲノム	
	LR	HR
	HR	5.6%
LR	72.9%	19.4%

$p = 0.246$

②⑥ [認知症]ゲノム×プロテオーム 分布 (性別)

- ゲノム検査結果のALZ(認知症)のスコアとプロテオーム検査結果の認知症発症リスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



男性(N:80)		
プロテオーム	ゲノム	
	LR	HR
	HR	7.5%
LR	56.3%	33.8%

$p = 0.252$

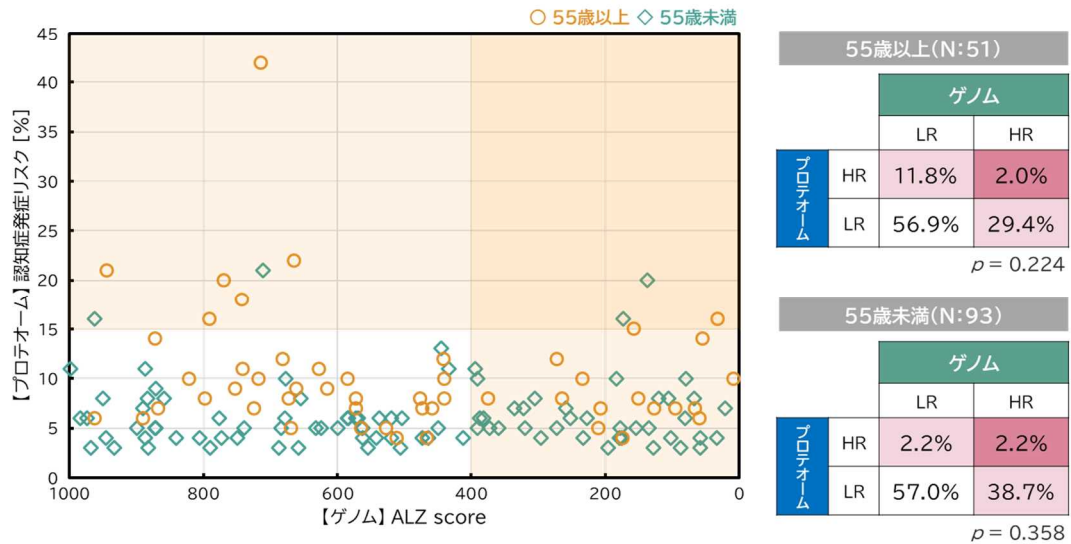
女性(N:64)		
プロテオーム	ゲノム	
	LR	HR
	HR	3.1%
LR	57.8%	37.5%

$p = 0.445$

②⑦ [認知症]ゲノム×プロテオーム 分布 (55歳以上・55歳未満)

- ゲノム検査結果のALZ(認知症)スコアとプロテオーム検査結果の認知症発症リスクに相関は見られなかった。
- 血中タンパク質によるリスクは年齢とともに上がる傾向だが、ゲノムによるリスクは一様に見受けられた。

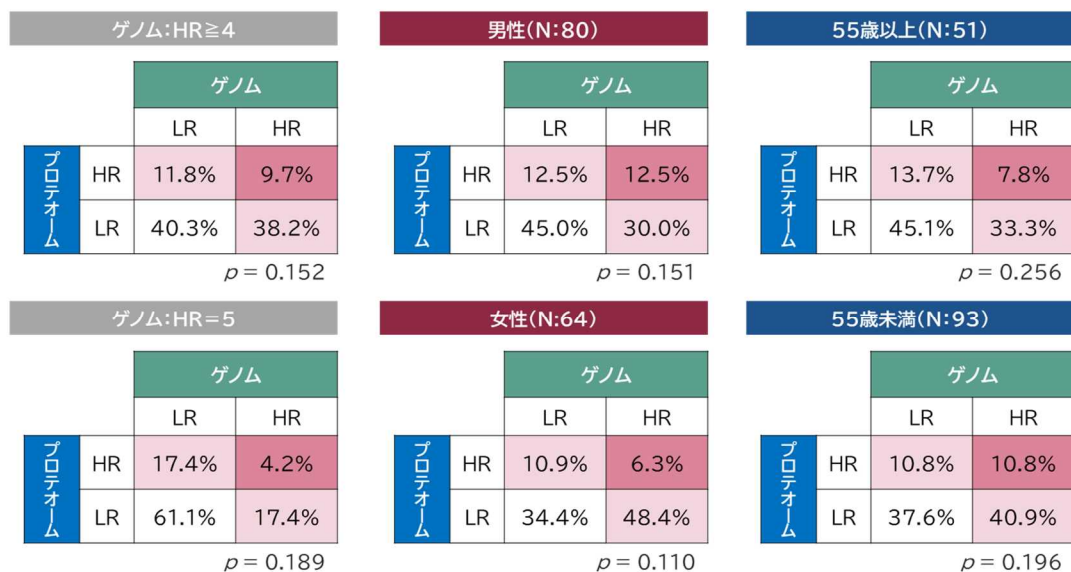
独立性検定: Fisher's exact test



②⑧ [糖尿病]ゲノム×プロテオーム 分布

- プロテオーム検査の耐糖能異常は2値(異常の疑いあり/なし)で評価するため、散布図の作成は難しい。そのため独立性を検定し、ゲノムハイリスク区分別、男女別、年代別に分けて相関がないことを確認した。

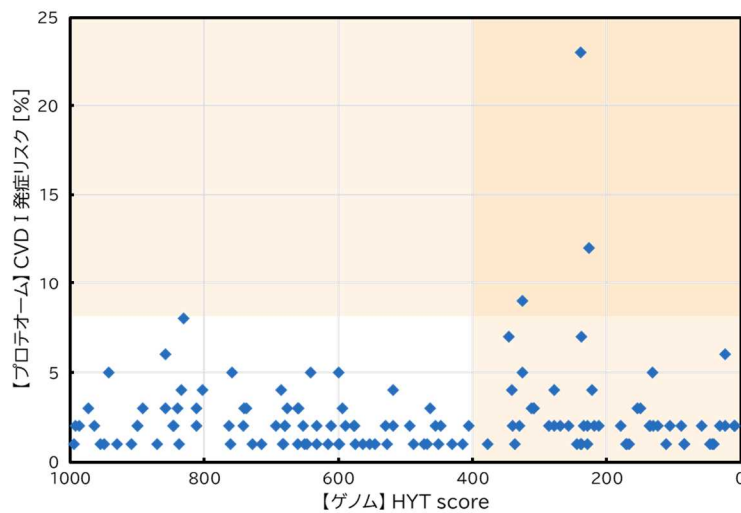
独立性検定: Fisher's exact test



②⑨ [高血圧]ゲノム×プロテオーム(CVD I) 分布

- ゲノム検査結果のHYT(高血圧)スコアとプロテオーム検査結果のCVD Iリスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



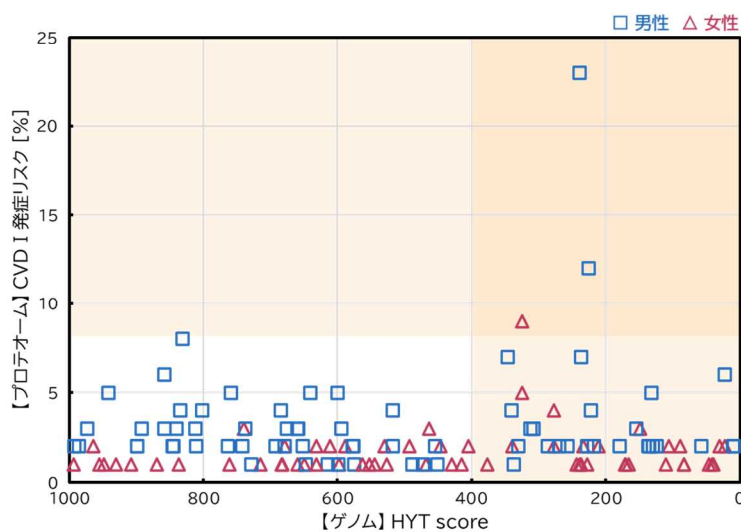
ゲノム:HR≥4			
プロテオーム	ゲノム		
	HR	LR	HR
	0.8%	58.5%	2.3%
プロテオーム	LR	HR	
	38.5%	p = 0.159	

ゲノム:HR=5			
プロテオーム	ゲノム		
	HR	LR	HR
	3.1%	77.7%	0.0%
プロテオーム	LR	HR	
	19.2%	p = 0.421	

③⑩ [高血圧]ゲノム×プロテオーム(CVD I) 分布 (性別)

- ゲノム検査結果のHYT(高血圧)スコアとプロテオーム検査結果のCVD Iリスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



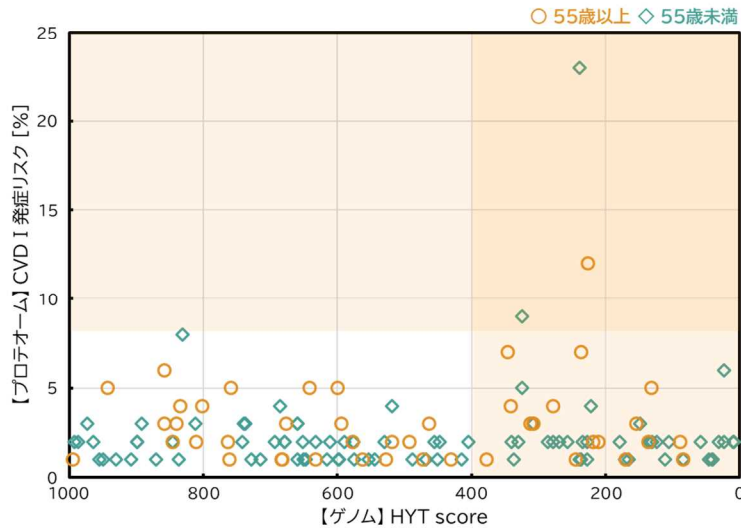
男性(N:80)			
プロテオーム	ゲノム		
	HR	LR	HR
	1.4%	60.6%	2.8%
プロテオーム	LR	HR	
	35.2%	p = 0.270	

女性(N:64)			
プロテオーム	ゲノム		
	HR	LR	HR
	0.0%	55.9%	1.7%
プロテオーム	LR	HR	
	42.4%	p = 0.441	

③① [高血圧]ゲノム×プロテオーム(CVD I) 分布 (55歳以上・55歳未満)

- ゲノム検査結果のHYT(高血圧)スコアとプロテオーム検査結果のCVD Iリスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



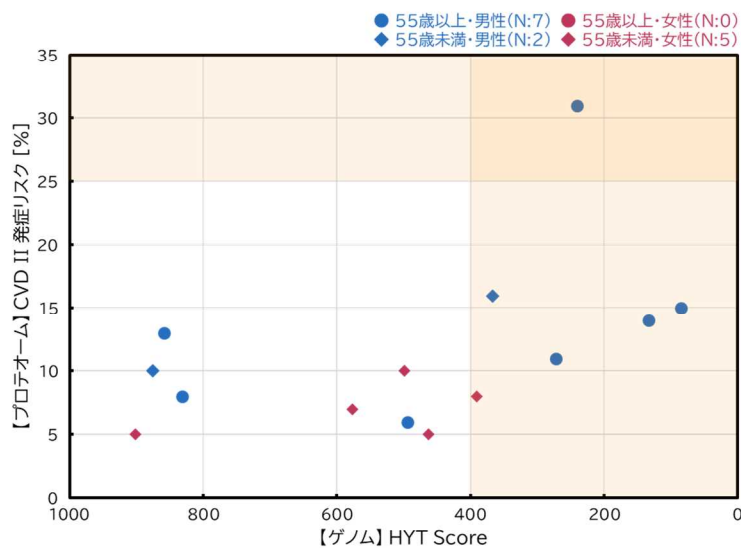
55歳以上(N:51)			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	0.0%	2.3%
	LR	61.4%	36.4%
$p = 0.386$			

55歳未満(N:93)			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	1.2%	2.3%
	LR	57.0%	39.5%
$p = 0.308$			

③② [高血圧]ゲノム×プロテオーム(CVD II) 分布

- 該当する方が少ないため、相関等を評価することは難しい。

独立性検定:Fisher's exact test

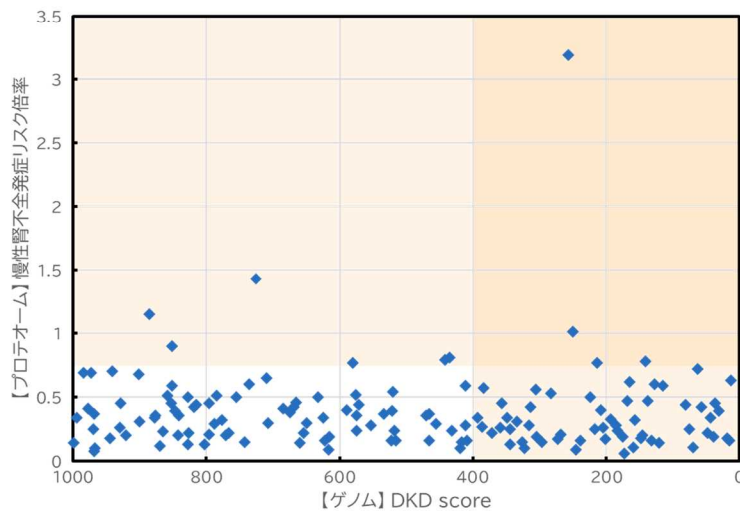


ゲノム:HR $\geq$ 4			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	0%	7.1%
	LR	57.1%	35.7%

③ [腎症]ゲノム×プロテオーム 分布

- ゲノム検査結果のDKD(腎症)スコアとプロテオーム検査結果の慢性腎不全発症リスク倍率に相関は見られなかった。

独立性検定: Fisher's exact test



ゲノム: HR ≥ 4			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	4.2%	3.5%
	LR	54.2%	38.2%

$p = 0.237$

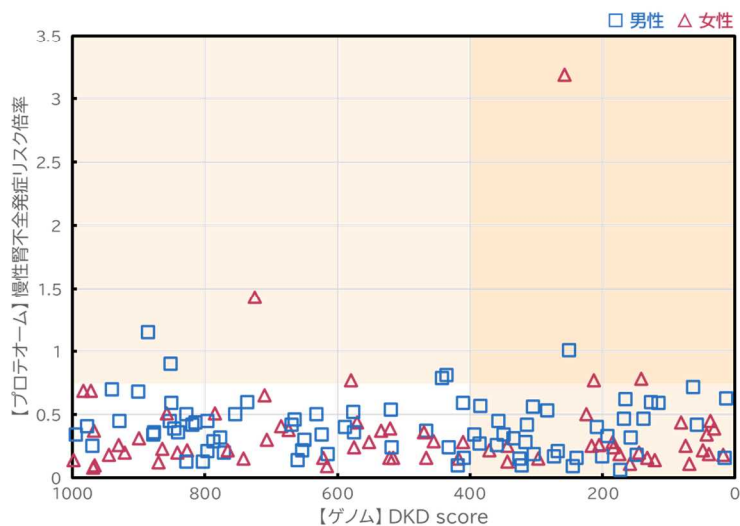
ゲノム: HR = 5			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	6.3%	1.4%
	LR	72.9%	19.4%

$p = 0.302$

④ [腎症]ゲノム×プロテオーム 分布 (性別)

- ゲノム検査結果のDKD(腎症)スコアとプロテオーム検査結果の慢性腎不全発症リスク倍率に相関は見られなかった。

独立性検定: Fisher's exact test



男性 (N: 80)			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	5.0%	2.5%
	LR	52.5%	40.0%

$p = 0.305$

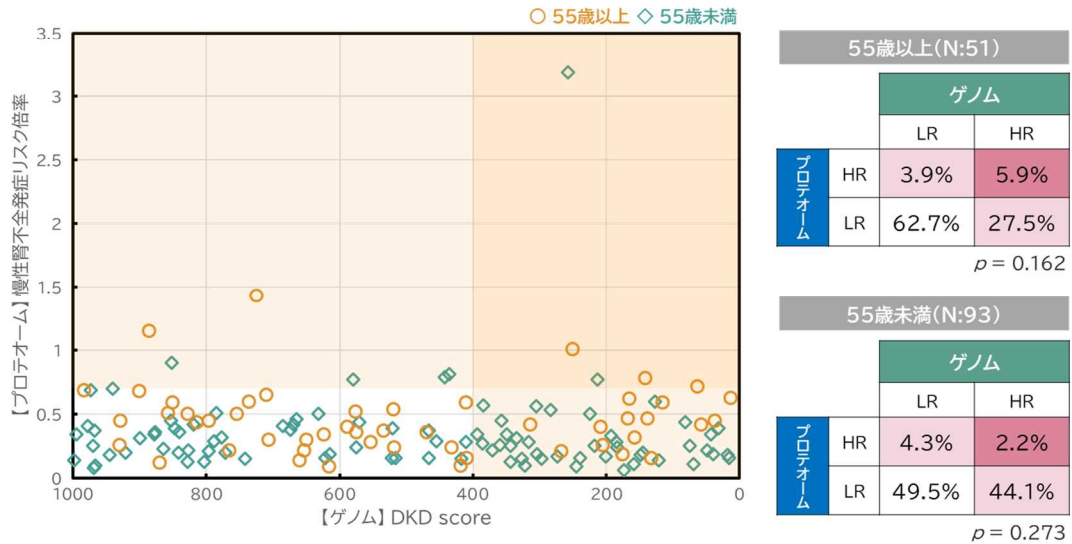
女性 (N: 64)			
プロテオーム		ゲノム	
		LR	HR
	HR	3.1%	4.7%
	LR	56.3%	35.9%

$p = 0.240$

③⑤ [腎症]ゲノム×プロテオーム 分布 (55歳以上・55歳未満)

- ゲノム検査結果のDKD(腎症)スコアとプロテオーム検査結果の慢性腎不全発症リスク倍率に相関は見られなかった。

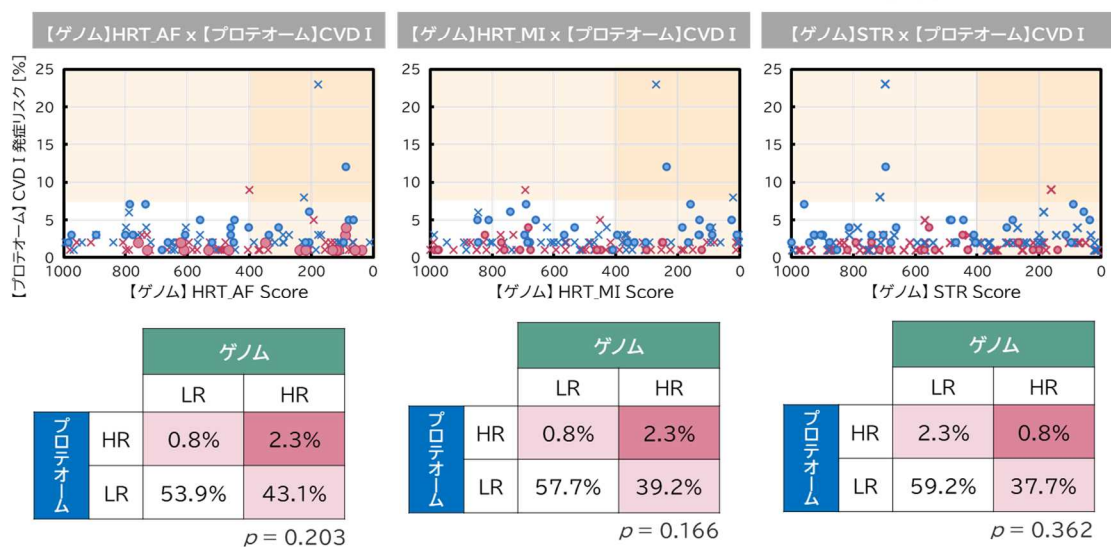
独立性検定: Fisher's exact test



③⑥ [心房細動・心筋梗塞・脳梗塞]ゲノム×プロテオーム CVD I 分布

- ゲノム検査結果の循環器系疾病に関連する各スコア(心房細動、心筋梗塞、脳梗塞)とプロテオーム検査結果のCVD I リスクに相関は見られなかった。

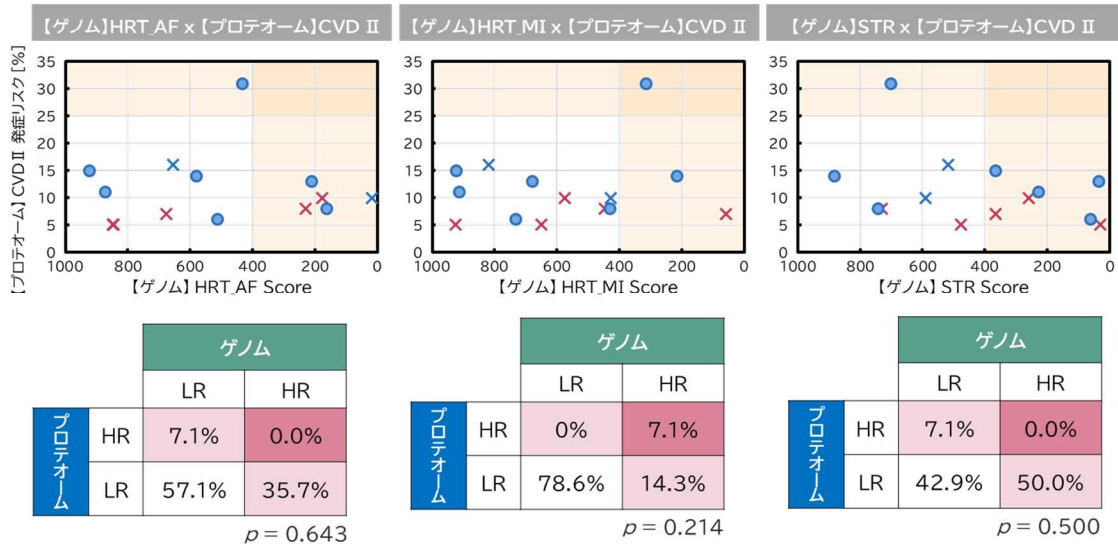
● 55歳以上・男性(N:34) × 55歳未満・男性(N:46) ● 55歳以上・女性(N:17) × 55歳未満・女性(N:47)
 独立性検定: Fisher's exact test



③⑦ [心房細動・心筋梗塞・脳梗塞]ゲノム×プロテオーム CVD II 分布

- 該当する方が少ないため、相関等进行评估するためには、N数を増やす必要がある。

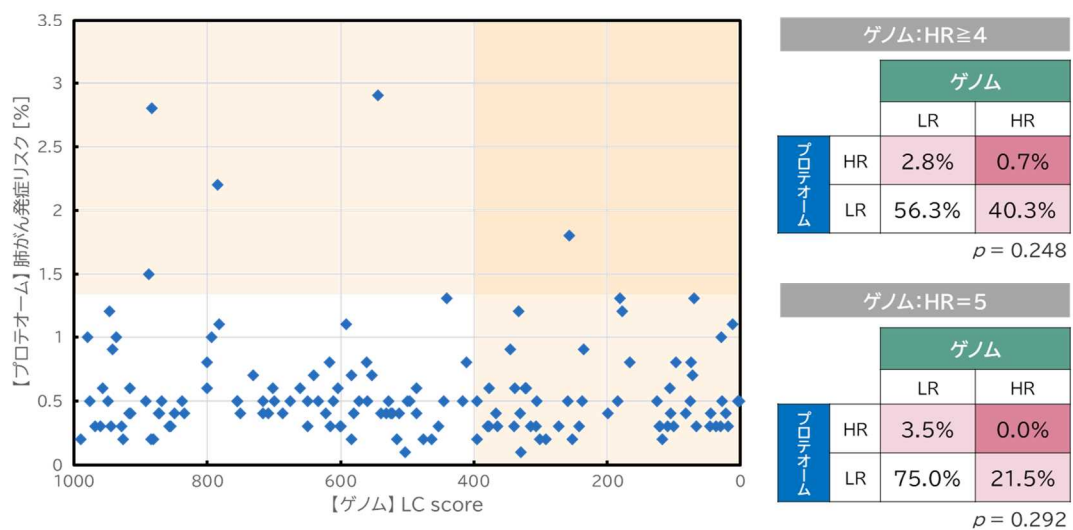
● 55歳以上・男性(N:7) × 55歳未満・男性(N:2) ● 55歳以上・女性(N:0) × 55歳未満・女性(N:5)
独立性検定: Fisher's exact test



③⑧ [肺がん]ゲノム×プロテオーム 分布

- ゲノム検査結果のLC(肺がん)スコアとプロテオーム検査結果の肺がんリスクに相関は見られなかった。

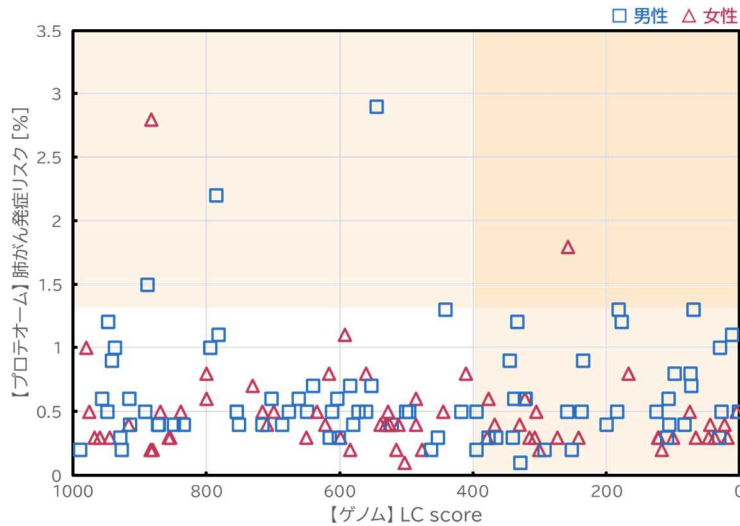
独立性検定: Fisher's exact test



③⑨ [肺がん]ゲノム×プロテオーム 分布 (性別)

- ゲノム検査結果のLC(肺がん)スコアとプロテオーム検査結果の肺がんリスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



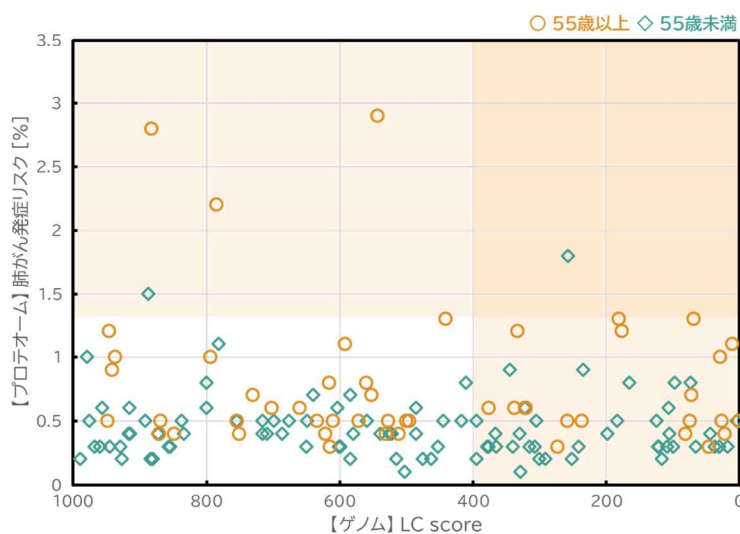
男性(N:80)			
プロテオーム	ゲノム		
	LR	HR	
	HR	3.8%	0.0%
	LR	53.8%	42.5%
$p = 0.185$			

女性(N:64)			
プロテオーム	ゲノム		
	LR	HR	
	HR	1.6%	1.6%
	LR	59.4%	37.5%
$p = 0.484$			

④⑩ [肺がん]ゲノム×プロテオーム 分布 (55歳以上・55歳未満)

- ゲノム検査結果のLC(肺がん)スコアとプロテオーム検査結果の肺がんリスクに相関は見られなかった。

独立性検定:Fisher's exact test



55歳以上(N:51)			
プロテオーム	ゲノム		
	LR	HR	
	HR	5.9%	0.0%
	LR	54.9%	39.2%
$p = 0.216$			

55歳未満(N:93)			
プロテオーム	ゲノム		
	LR	HR	
	HR	1.1%	1.1%
	LR	57.0%	40.9%
$p = 0.492$			

4. 個別化予防医療の今後の可能性と課題

4-1 個別化予防医療の今後の可能性

超高齢社会を迎えた我が国において、生活習慣病・認知症の患者数は年々増加傾向となっており、生涯現役社会の実現および健康寿命の延伸に向け、これらの疾病の予防を図ることは喫緊の課題となっている。生活習慣病・認知症は環境要因と遺伝要因が複雑に絡み合って発症する多因子疾患であり、生活習慣を改善することによって予防できる可能性が十分ある。一方、多くの市民は健診などで何らかの異常を指摘されてはじめて事の重大性に気がつき生活習慣の改善を試みるが、すでに病状が進行しており、薬物治療や手術等が必要となるケースも少なくない。生活習慣病や認知症などの多因子疾患に対して生活習慣の改善による予防効果を最大限に引き出すためには、未病の段階から早期に予防対策を開始することが望ましい。

近年のゲノム解析技術の進歩および情報通信技術（ICT）・ウェアラブル端末などの IoT センサー機器の普及に伴い、個々の疾病発症リスクやライフスタイルを可視化することが可能となっており、社会のニーズとして従来の画一的な予防医療から個別化予防医療へシフトすることが求められている。

北海道大学病院 PHC では、全国のアカデミック医療機関に先駆け、革新的な取り組みであるゲノム健診を実施している。PHC におけるゲノム健診では、受検者のゲノム情報、体組成データ、食物摂取頻度調査データなどに基つき、生活習慣病（高血圧・糖尿病）および認知症を対象とした遺伝学的リスクやライフスタイルを評価し、専門医による予防法などに関するアドバイスを行っている。また、札幌市民及び企業向けの各種イベントにおいて、個別化予防医療に関する意識啓発を積極的に行ってきた。これらのイベントで実施した参加者向けのアンケート調査では、個別化予防医療に対する興味を示す回答が 9 割を超え、生活習慣の改善など今後の行動変容に対する意欲を示す回答が 6 割を超えていた。実際にゲノム健診を受検した札幌市民・企業従業員からは「健康状態を把握できた」・「今後の人生設計の参考になった」といった前向きなコメントが寄せられ、ゲノム情報を活用した個別化予防医療には行動変容を促す効果があることを実感することができた。一方、今回 PHC 受検者を対象に無料で実施したプロテオーム解析においては、いずれの疾患においても低リスク群の割合が高く、ゲノム健診を率先して受ける市民は健康に対する意識が高く、普段から生活習慣に気を配っている方が一定数含まれている可能性が示唆された。

今回の調査結果からは、ゲノム情報を活用した疾病リスク予測などの個別化予防医療が、生活習慣病および認知症の予防において有効な解決策と

なりうる可能性を示していた。今後は産官学が連携して個別化予防医療を啓蒙・推進していくとともに、個別化予防医療に関するエビデンスを構築し、ヘルスリテラシーがさほど高くない方も含めて幅広い年齢層の市民が安心して個別化予防医療を受けられるような体制づくりが必要と考える。北海道大学病院 PHC としても、札幌市との連携を強化し、アカデミック医療機関としての責務を果たし、ゲノム健診を中心とする個別化予防医療に積極的に取り組むとともに、得られたデータに基づき、より一層精密かつ効果的な検査方法の開発を推進するなど、課題解決に向け不断の努力を続けていく。

4-2 個別化予防医療の課題

前述の通り、ゲノム情報を活用した疾病リスク予測に基づく生活習慣の改善等、個別化予防医療は生活習慣病および認知症の予防に有効であると考えられた。しかし、その一方で、新しい技術であるため、検査結果にかかる一般の理解が不十分であるなど、様々な課題があることも確かである。

まず、ゲノム情報を活用した疾病リスク予測など、個別化予防医療に対する認知度の低さが課題として挙げられる。2023 年 9 月に北海道大学病院で PHC を設置して以降、各種イベント等において積極的にゲノム健診の周知、個別化予防医療に関する意識啓発を行っているが、イベント参加者へのアンケート結果に表れているように、PHC におけるゲノム健診を知っていた者が 2 割程度に留まるなど、一般に浸透しておらず、認知度は低いままとなっている。ゲノム情報を活用した疾病リスク予測という手法は、一見キャッチーであり、興味を引きやすい反面、検査結果が受検者へ誤ったメッセージを与える可能性もあり、あくまで過去の研究結果に基づく疾病リスクの傾向を示す検査であることなど、検査結果の解釈などについて丁寧な説明が必要である。近年、民間企業による、個人（消費者）が自宅等で採取した唾液などを企業に郵送するだけで結果が得られる簡便な検査（DTC 遺伝学的検査）なども登場しており、利便性が向上することに伴い、利用者側のリテラシーについても底上げが必要な状況となっている。個別化予防医療に関する正しい理解に基づく、正しい予防対策が行われない限り、生活習慣病および認知症などの予防について最大限の効果を発揮することはできない。

次に、ゲノム情報を活用した疾病リスク予測にかかる費用が高額であるため、一般的なサラリーマン層では、経済的な理由により受検しにくいことが課題として挙げられる。PHC におけるゲノム健診の各プランの検査費用は、約 3 万円となっている。各種イベントにおけるアンケート調査にお

いても、PHC におけるゲノム健診の改善すべき点として、価格が高額であること、なんらかの補助がないと受検しづらいなどの意見が数多く寄せられている。2023 年度に実施したモニター受検者に対するアンケートにおいても、「ゲノム健診が有料であっても受検したか」との設問に 7 割の回答者が「受検しない」と回答しており、2024 年度、さっぽろウェルネスパートナー協定・さっぽろまちづくりパートナー協定締結企業の担当者向けの説明会を行い、担当者を通じ各企業内で募集を行った結果、実際に受検に至ったのは、当該企業の代表者を中心とした数名に留まるなど、費用が高額であることが、PHC におけるゲノム健診の普及にかかる最大の障壁となっていると考えられる。ゲノム健診をはじめとする個別化予防医療が非常に有効であったとしても、一般的な家庭において気軽に受検できる環境がなければ、やはり、社会全体にインパクトを及ぼす効果を発揮することはできない。

最後に、ゲノム情報を活用した個別化予防医療を推進するにあたり、被検者が遺伝学的疾病リスクを知った際の心理的な負担・影響や、リスクを把握した後の行動変容の有無についての評価が十分に行われていないという現状がある。疾病リスク予測の精度を向上させることも重要であるが、同等あるいはそれ以上に、被検者がリスクを知った後に前向きな気持ちで疾病予防に取り組めるような環境やサポート体制が必要不可欠である。PHC では、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーがサポートする体制をとっている。先述の DTC 遺伝学的検査の社会的課題として、この点が関係学会から指摘されており、当該検査のプロセスに十分な遺伝医学的知識のある専門家が関与することが予てより提言されている(<https://jshg.jp/about/notice-reference/view-on-dtcgenetic-testing/>)。こうした背景が、2023 年のゲノム医療法の成立につながっており、現在これを踏まえた取り組み・対策が本格化しつつある。今後、ゲノム情報を用いた予防医療の地域社会実装の実現にあたっては、専門家を要する医療機関を含む社会基盤の整備が不可避となっている。

以上のとおり、ゲノム情報などを活用した個別化予防医療を推進していくためには、認知度の低いや高額な費用への対策が必須であり、さらに疾病リスク評価による心理的負担を軽減し、評価後に積極的に行動変容を促すような仕組みを構築する必要がある。

認知度の低さについては、産学官が一体となり、個別化予防医療、ゲノム情報を活用した疾病リスク予測に関する正しい理解の促進を図るため意識啓発を行っていく必要がある。そのためには、まず、札幌市と PHC が札幌市民の健康増進という共通の課題解決に取り組むパートナーとして、お

互いのリソースや強みを効果的に活用し、引き続き連携して意識啓発事業を展開することが有効と考えられる。札幌市における健康づくりにかかるイベントの場の提供や札幌市保有の健康見える化機器の提供など、札幌市の支援の下、PHC がアカデミック医療機関として、科学的根拠及び専門知識に基づき、個別化予防医療に関する正確かつ最新の情報発信を行うことによって、個別化予防医療の理解促進の進展が大いに期待できる。また、意識啓発にあたっては、札幌市民全体のリテラシー向上のため、高校における探求学習プロジェクトや企業の従業員向けセミナーの実施など、幅広い世代に向けた意識啓発事業を展開するとともに、事業実施に北海道大学の学生を巻き込むなどした上で、高校生・大学生などの若者世代、高校生の保護者を含む現役世代、元々健康への関心が高い高齢者世代、企業の福利厚生担当者など、それぞれの世代や立場に合わせたアプローチを行い、それぞれが個々の問題と捉え、周囲へさらなる波及効果を呼ぶことが重要となる。

検査費用の負担軽減については、各種補助金制度やふるさと納税などの活用を検討、企業との交渉を行い福利厚生の観点から受験料の一部補助制度の導入を図るとともに、メニュー見直しやコスト削減など、あらゆる方法で受検しやすい価格の実現を図る必要がある。さらに、被検者への結果説明時の心理面への影響や結果説明後の行動変容の有無については、臨床研究を実施し、詳細な評価を行う必要がある。最終的には、年齢・性別・社会的背景なども含めてどのような者がゲノム情報を活用した個別化予防医療の恩恵を得られやすいかなどについても今後調査できるとよいと考える。

これらの課題を解決し、PHC がアカデミック医療機関として引き続き札幌市と連携し、個別化予防医療による地域の課題解決の先進的な成功例となり、札幌市発の取組みとして全国展開することによって、わが国の生涯活躍社会の実現、健康寿命の延伸につながることが期待される。