

未病状態を検出：動的ネットワークバイオマーカー

本技術のポイント

- 生体が病気になる直前の状態（臨界状態、未病状態）を検出するための「指標」である、動的ネットワークバイオマーカーを決定する方法を確立

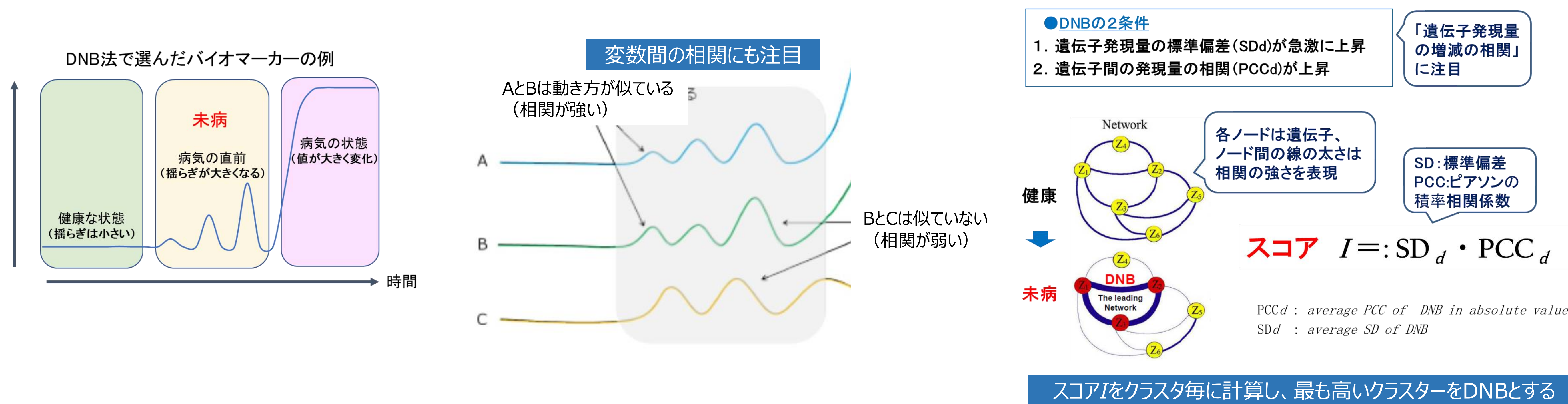
発明の概要

<DNB(Dynamical Network Biomarker)とは>

- ・生体が病気になる直前の状態（臨界状態、未病状態）を検出するための「指標」であって具体的には「遺伝子等の集合」
- ・従来の（病気になった後に検出される）静的バイオマーカーとは異なり、東大合原研が開発した全く新しい動的なバイオマーカーの概念。

<DNB法とは>

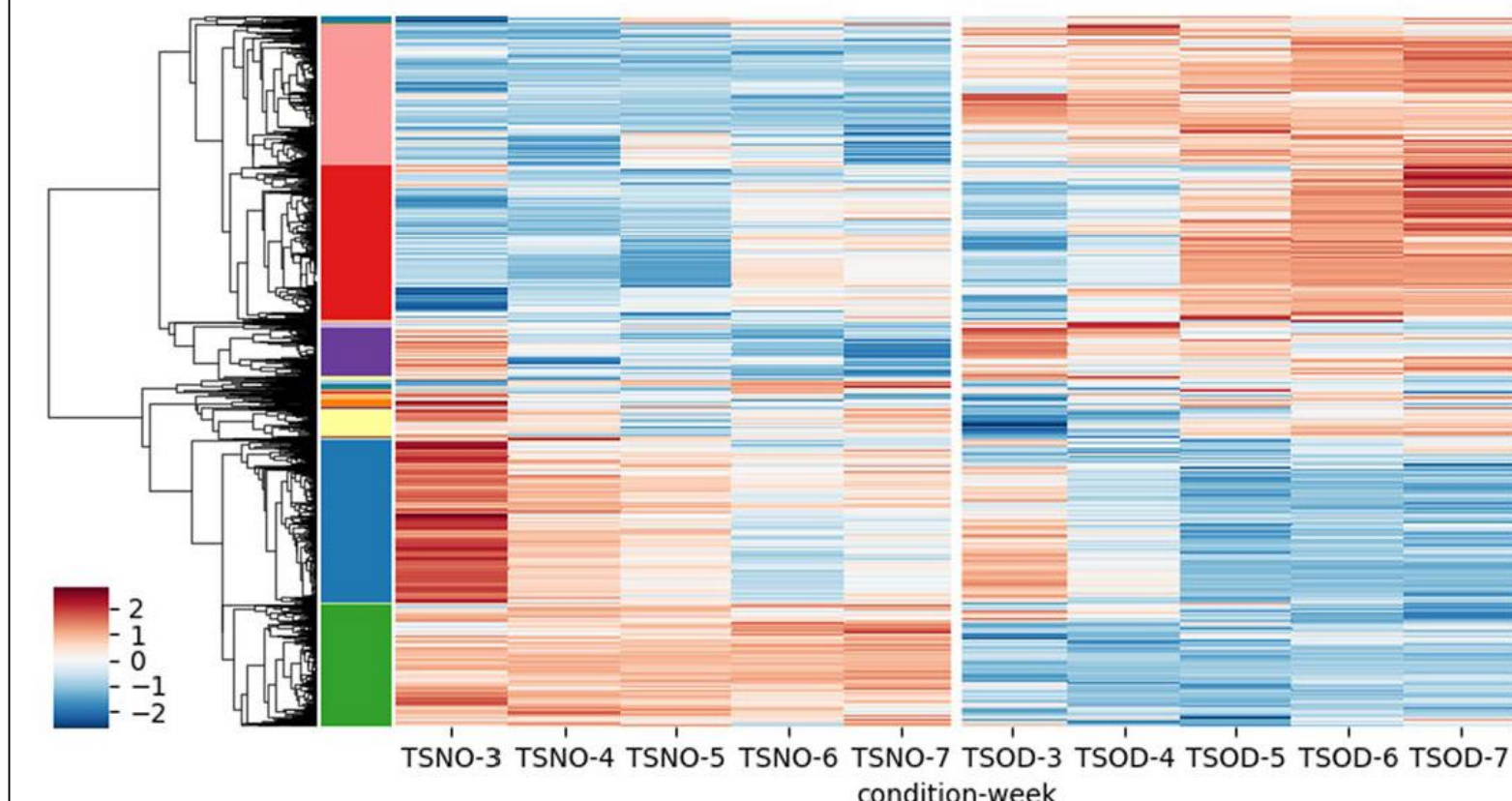
- ・生体から採取した生体サンプル中の遺伝子発現量等に対して、統計計算を行うことによりDNBを決定する方法。
- ・生態系や金融市場などの複雑システムでは、大きな変化の直前にゆらぎが増えることが多い。これは、システムを正常な状態に保つ力（回復力）が低下し、外乱に対して弱くなっていることが一因である。同様のことが病気の発症前にも当てはまると考えて作り出された解析手法が、DNB法である。



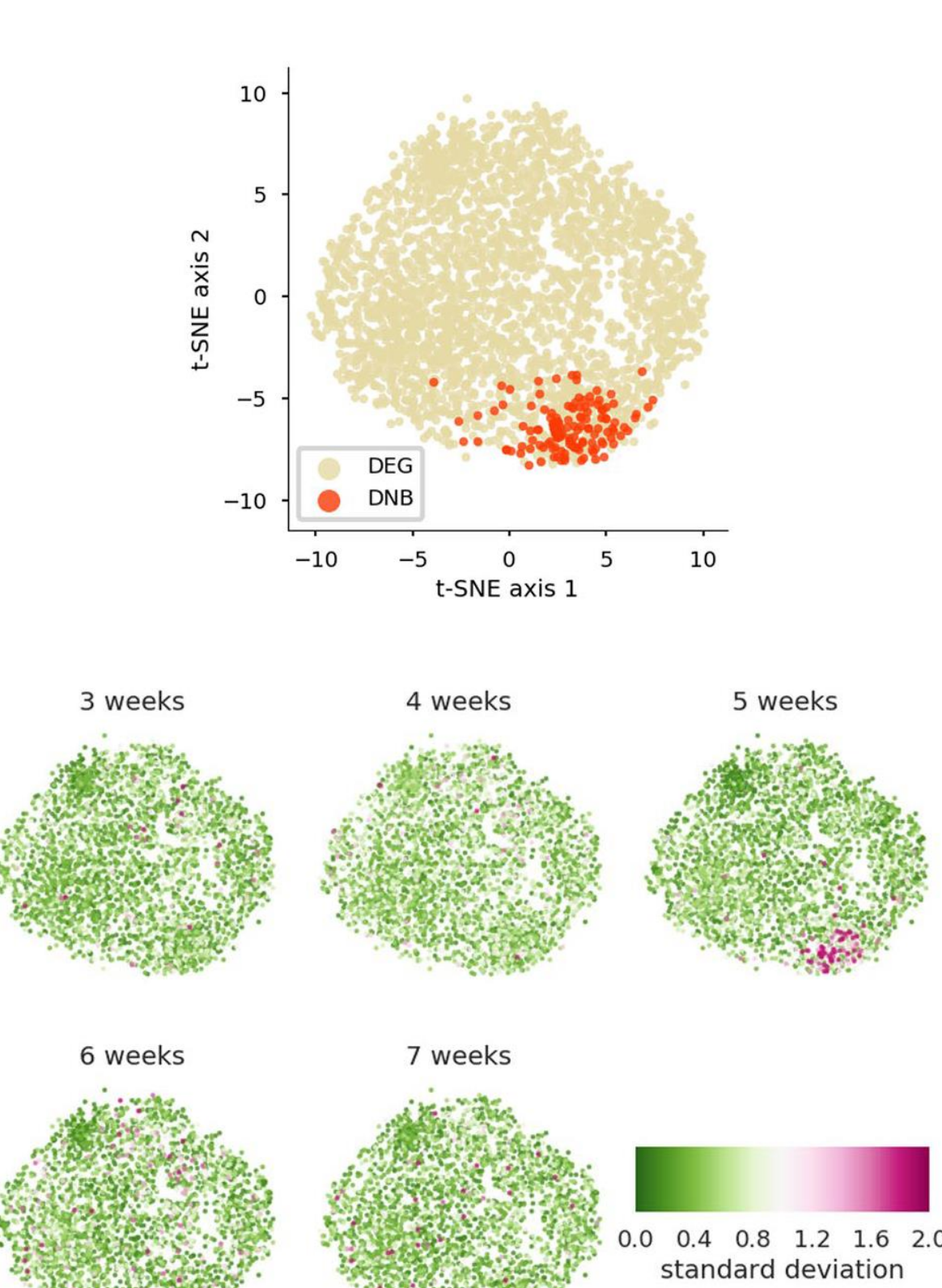
<本技術によるDNB発見事例（1）>

- ・TSOD（肥満・糖尿病）とTNOD（非肥満型）のマウス間での遺伝子発現の差異に着目

1) DEGs (differently expressed Genes) のヒートマップ (3-7週令)



3) t分布型確率的近傍埋め込み法でDEGとDNBの時空間変動を可視化



2) DNBとして147遺伝子を同定

List of 147 DNB genes									
Act110	Adam20	Adam4	Adam5	Adam6a	Als2cr11				
Ankrd22	Bthd35f13	Caspa3	Cdc155	Cdc54	Cdc89				
Cd55b	Cmim2a	Cmim2b	Cox7b2	Cox8c	Cst9				
Dad1	Dad4	Dmrtb1	Dmrtb1	Dmrtb1	Dmrtb1				
Fam178b	Fam712	Fbxo10	Fcrla	Gata3	Gata3 Gk2				
Gm14725	Gm20877	Gm20878	Gm21637	Gm6309	Gm6370				
Gm6583	Gm6588	Gm6890	Gm8702	Go111	Grcr2				
Gstf1	I031	Iqcf6	Kcnj3	Kcnmb4	Kik1b24				
Lyz16	March10	Mtd31	Morn2	Mroh8	Myc				
Odf3	Olf165	Oxcl2a	Pcsk6	Pdha2	Pebp4				
Pgc	Pilw1	Plec1	Ppp1r2-ps7	Prok2	Pips11				
Pir22	Pir27	Prss35	Prss37	Prss38	Prss52				
Phn2	Rbakdn	Rbm44	Rnf17	I3b3	Sgms2				
Sh3a21	Sh3g3	Slc22a23	Slc2a3	Slc47a2	Slco6b1				
Slx	Sox3	Sox5os3	Spanx4	Spat3	Spat31d1c				
Spat45	Spin2d	Sstr2	Sst1	Slp4	Syng4				
Tbc1d21	Tex101	Tex36	Tex48	Theg1	Tmem217				
Tmem30c	Tmem35a	Trim69	Tssk2	Tssk6	Tuba3b				
Tubd1	Ubpn3	Vmac	Vsig1	Vwa5b1	Wdpc				
Zfp541	Ztk1	Znrf4	1700006A11Rik	1700009C05Rik	1700011M02Rik				
F17Rik	700025D23Rik	1700026I12Rik	1700030L20Rik	1700031F10Rik	1700034J05Rik				
L16Rik	1700061N14Rik	1700092M07Rik	1700099I09Rik	1700113H08Rik	1700126A01Rik				
K09Rik	4732460I02Rik	4921524L21Rik	4930415020Rik	4930449C09Rik	4930449I24Rik				
I11Rik	4930522O17Rik	4930529F21Rik	4930544D05Rik	4930571K23Rik	4930579F01Rik				
E13Rik	4933402N22Rik	4933406F09Rik							

既知のバイオマーカーは8-12週令で検出されるが、DNBは5週令でゆらぎが認められる

147の遺伝子が代謝リック症候群の未病診断の指標となることを実証

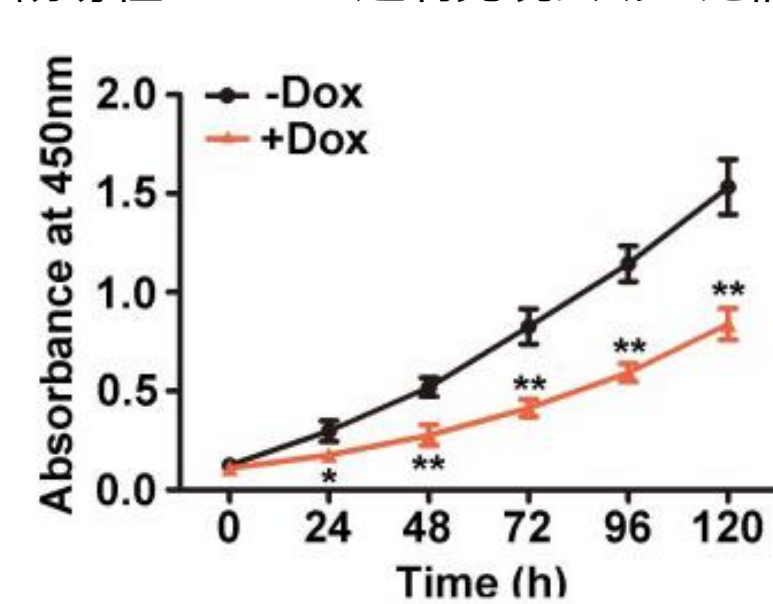
SCIENTIFIC REPORTS 9, 8767 (2019)

<本技術によるDNB発見事例（2）>

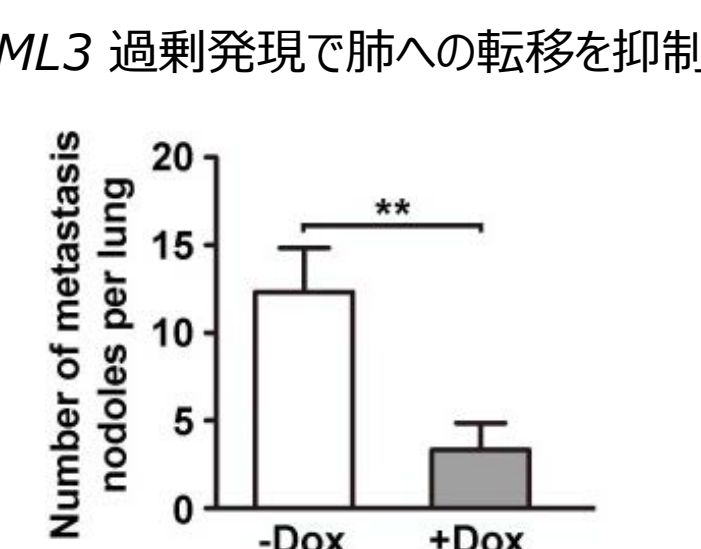
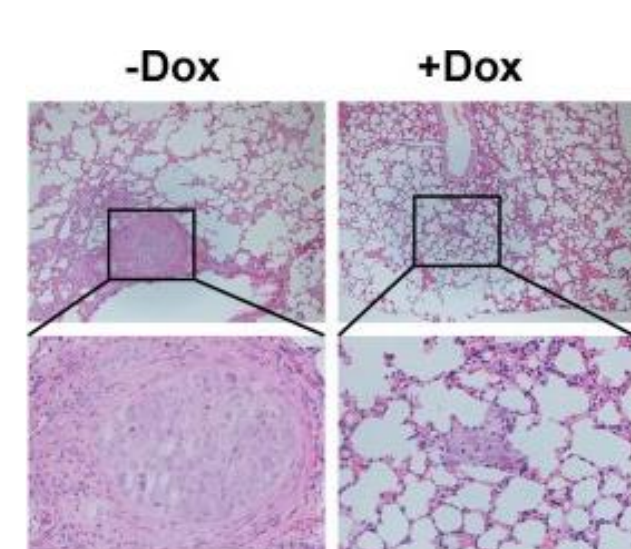
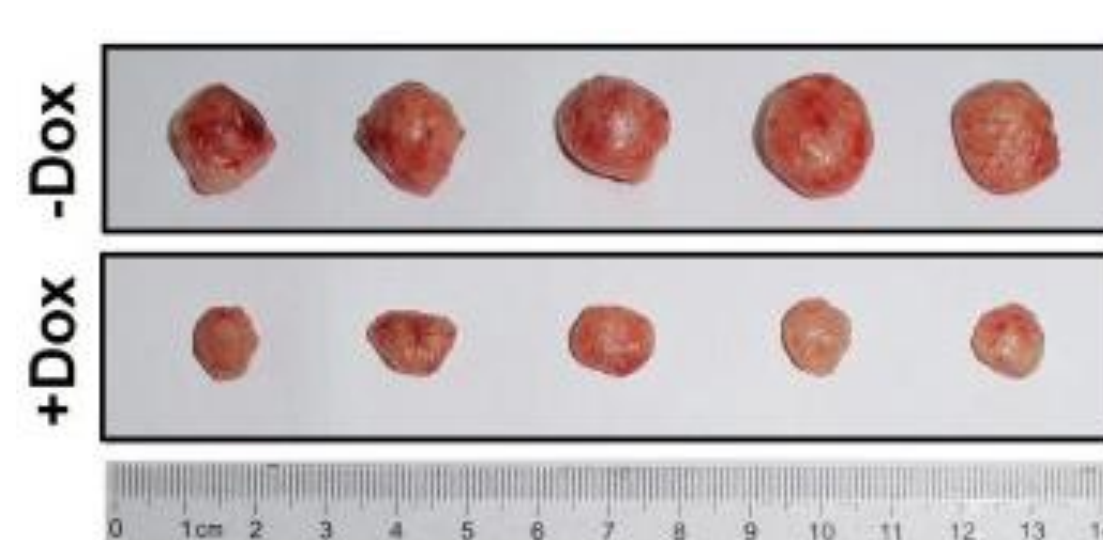
- ・DNB法により、肝細胞がん転移抑制に係る遺伝子として CALML3 を発見

CALML3 過剰発現細胞による機能検証

Dox誘導性CALML3過剰発現システムを構築



CALML3 過剰発現で肝がんの進行を抑制



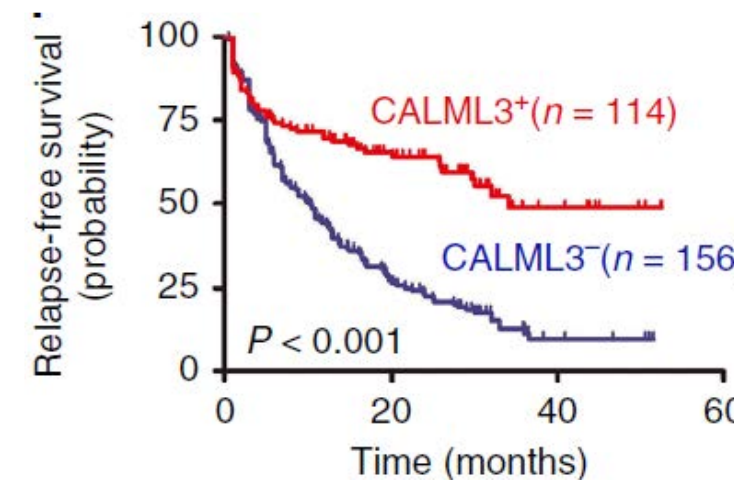
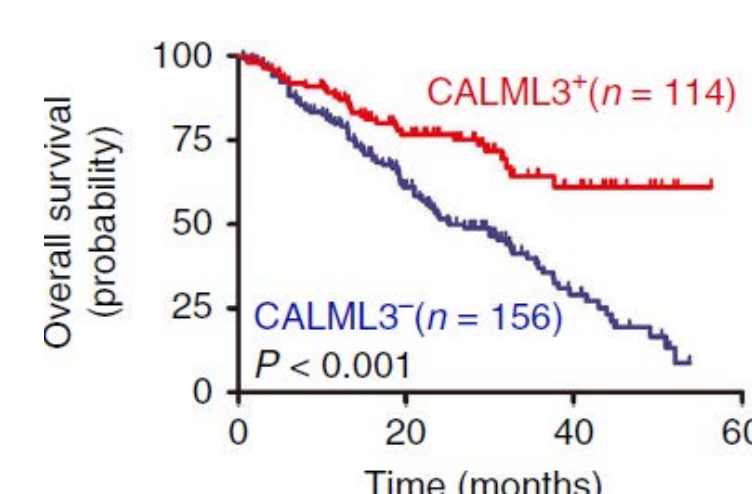
Incidence of lung metastasis in transplanted nude mice	
Lung metastasis	
-Dox	10/10
+Dox	3/10

肝がん患者様の肺転移の有無とCALML3 遺伝子発現の関係

CALML3 expression in tumour tissues of HCC patients with/without pulmonary metastasis

	Non-pulmonary metastatic group (n = 170)	Pulmonary metastatic group (n = 100)
Negative	70	86
Positive	100	14

P < 0.001



肺転移の有無で、CALML3 遺伝子の発現に差あり。 Kaplan-Meier法による生存期間・無再発生存期間にも、CALML3 遺伝子の発現の有無が影響

Nature Communications, 9, 678 (2018)

従来技術・競合技術との比較・優位性

- 従来技術では不可能であった病気になる直前の状態（臨界状態、未病状態）の検出が可能

想定される用途

- 新規バイオマーカーの発見
- 未病診断に基づく疾患予防

代表発明者：

合原 一幸

（東京大学 特別教授）

陳 洛南

（東京大学 生産技術研究所 客員教授）

ライセンス可能な特許

①動的ネットワークバイオマーカーの検出装置、検出方法及び検出プログラム（WO2014/050160）

②ネットワークエントロピーに基づく生体の状態遷移の予兆の検出を支援する検出装置、検出方法及び検出プログラム（WO2014/065155）

③バイオマーカー検出方法、疾病判断方法、バイオマーカー検出装置、及びバイオマーカー検出プログラム（WO2018/207925）

連絡先：JST知的財産マネジメント推進部 ライセンス担当

phone: +81-3-5214-8486

e-mail: license@jst.go.jp

www.jst.go.jp/chizai/

