

# 动态网络生物标志物

## ~用于检测疾病前状态的生物标志物创建系统~

### 发明要点

开发了一个系统来寻找新的生物标志物（动态网络生物标志物）来检测疾病前状态

#### 动态网络生物标志物是什么？

- 动态网络生物标志物是用于检测疾病前状态的生物标志物，通过使用数学和统计方法分析各种基因表达相关性的变化可以掌握疾病前状态的生物标志物
- 传统的生物标志物检测“疾病状态”，而这个生物标志物可以检测“**疾病前状态**”并有助于预防疾病。

### 发明概要

#### [寻找动态网络生物标志物的过程]

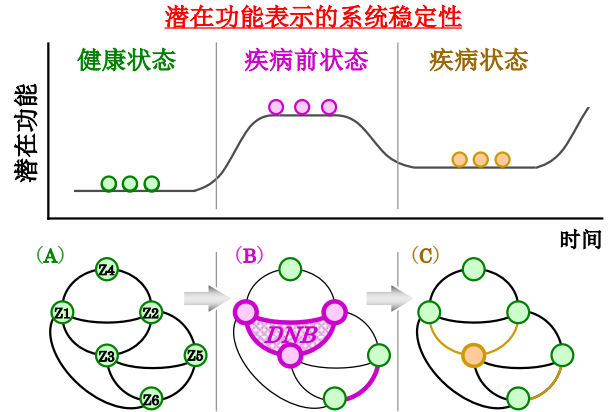
在**健康状态 (A)** 下的生物分子(基因, 蛋白质等), 相关系数和标准偏差均适中。

在**疾病前状态 (B)**, 出现了一组与其他有因素相比表现出**明显独特特征**的因素 (Z1~Z3)。

➡ 这组因素称为“**动态网络生物标志物; DNB**”。

在**疾病状态 (C)** 下, 这组因素的标准偏差下降幅度略大于其他因素, 相关系数均匀下降至中等水平。

一组表现出独特特征的因子可以作为“**疾病前状态的预警信号**”，因此DNB可以作为指示疾病前状态的生物标志物。



#### DNB的动态特性示意图

- ◎ Z1~Z6: 与生物分子(基因, 蛋白质等)有关的因素
- ◎ 连接因素的线条粗细: 因素间的相关系数
- ◎ 因素箭头的粗细: 因素的标准偏差 (SD)

### 发明效果

#### [DNB的综合指标测算方法]

- DNB在以下两种情况下出现。
  - a. 基因表达水平的标准偏差急剧上升
  - b. 基因间表达水平的相关系数上升
- DNB的综合指数可以使用以下公式来衡量:

$$\text{综合指数 (I)} = \frac{\text{SDd} \times \text{PCCd}}{\text{OPCCd}}$$

- SDd: DNB中的因子的标准偏差的平均值
- PCCd: DNB中的因子间的Pearson相关系数的绝对值的平均值
- OPCCd: DNB中的因子与其他因子的Pearson相关系数的绝对值的平均值

#### [DNB发现案例]

1. 在小鼠模型中发现了**糖尿病和肥胖症的DNB**  
 ⇒ 作为代谢综合征的DNB, 147个基因确定了  
*SCIENTIFIC REPORTS, 9, 8767 (2019)*
2. 作为与抑制肝细胞癌转移相关的基因, 在小鼠模型中发现了**CALML3**  
 ⇒ 证实了根据有无肺转移CALML3基因的表达水平不同  
*Nature Communications, 9, 678 (2018)*

### 预期用途

- ◎ 用作发现新的生物标志物的系统
- ◎ 用作基与疾病前诊断的疾病预防方法

代表发明人: 合原 一幸 (东京大学 特聘教授) 共同发明人: 陈 洛南 (东京大学 客座教授)

可授权的专利 (发明名称—国际出版号)

- ◎ 动态网络生物标志物检测装置, 检测方法及检测程序 - WO2014050160
- ◎ 一种支持基于网络熵的生物状态转变迹象的检测装置, 检测方法及检测程序 - WO2014065155
- ◎ 生物标志物检测方法, 疾病判定方法, 生物标志物检测装置及生物标志物检测程序 - WO2018207925

联系地址: 国立研究开发法人 科学技术振兴机构 知识产权管理推进部  
 电子号码) +81-3-5214-8486  
 电子邮件) [license@jst.go.jp](mailto:license@jst.go.jp)  
 URL) [www.jst.go.jp/chizai/](http://www.jst.go.jp/chizai/)

