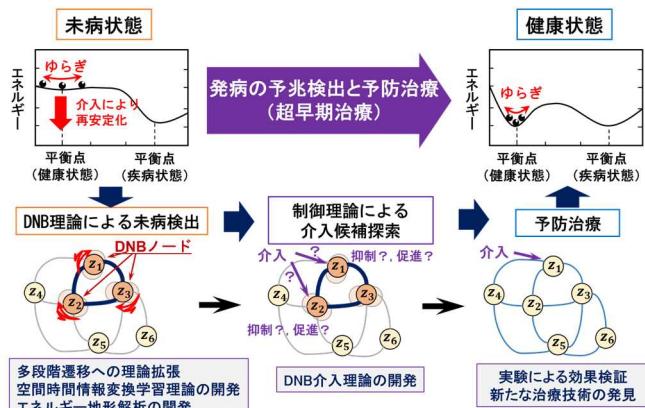


1. 複雑臓器制御系への数理的アプローチ

2024年度までの進捗状況

1. 概要

健康状態から疾病状態に至る過程を生体内の臓器間、細胞間、遺伝子間の複雑な階層的相互作用ネットワークにおける状態遷移として捉え、疾病になる直前の未病状態を、遺伝子発現量や様々な血液検査項目データ等における「ゆらぎ」に着目して検出する動的ネットワークバイオマーカー（Dynamical Network Biomarker: DNB）理論を提案し、多様な疾患に対して有効性を示してきています。しかしながら、こうした未病状態が検出された際に、疾病的発症を未然に防ぐ「予防・未病治療（超早期治療）」の研究はまだほとんどありません。そこで本研究では、DNB理論を多段階遷移に拡張する理論、DNB理論を補完して健康状態からの逸脱の予兆をより超早期に検出する空間時間情報変換学習理論やエネルギー地形解析などの数理手法を開発す



るとともに、DNB理論と制御理論を融合することにより、未病前状態・未病状態において生体ネットワークに介入（治療）するネットワーク治療を実現する DNB 介入理論の構築を目指しています。

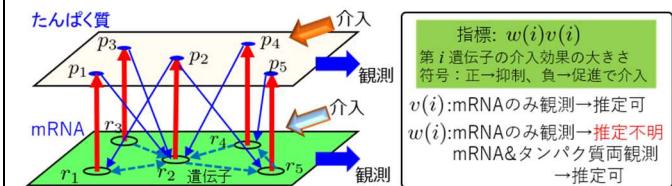
2. これまでの主な成果

2023度は、遺伝子発現ネットワークに対する DNB 介入理論として、mRNA 発現量に縮約した数理モデルを基にして、mRNA 発現量への介入（特許申請済）に加えてタンパク質産生量の介入に拡張しました。2024年度は、モデル縮約による近似を用いることなく mRNA とタンパク質から成る階層ネットワークモデルを直接用いた DNB 介入理論を構築することに成功しました。これにより、mRNA 発現量のみ観測可能な場合、加えてタンパク質産生量も観測可能な場合のそれぞれに対して、mRNA 介入、タンパク質介入のいずれの場合でも、介入すべき遺伝子の候補を見出すことができるようになりました。特に、mRNA 発現量のみ観測の場合は、介入効果を示す指標の一部を使って、介入すべき遺伝子の候補を絞り込むことができますが、mRNA とタンパク質が共に観測可能な場合には、介入指標を完全に算出し介入すべき遺伝子候補を一意に特定することができることを証明しました。また、臓器ネットワークへの本理論の展開として代謝調節系における DNB 解析のための基礎理論を構築しました。

さらに、ネットワーク上で多段階遷移を生じる場合に効率よく次の遷移の予兆を検出する数理解析手法（Nat Comm, 2024）や喫緊の課題であった COVID-19 に関して、日本人集団の重症化遺伝子 DOCK2 と重症化メカニズム（Nature, 2022）や Mpoxy も含めて感染者の隔離期間の最適化手法（Nat Comm, 2022 ; 2024）を解明して社会に貢献しました。

一方、実験検証を可能とする富山大の斎藤グループ・京都薬科大の林グループ、データベースシステムを構築している東大の藤原グループと連携して、引き続き、メタボリックシンドロームマウス多臓器データに基づく DNB 介入の

実証研究（mRNA 介入）に加えて、炎症性腸疾患マウスの遺伝子発現データに対して、開発した mRNA・タンパク質の DNB 介入理論を適用し、当該マウスに対して抗体等を用いたタンパク質介入による実験を行った結果、2つの遺伝子に対して本手法の有効性を示すことができました。また、肺癌マウスにおける多段階状態遷移の実証にも成功しました（Nat Comm, 2024）。これらのマウスモデルの成果を基にして、現在は血液などヒトデータの解析への拡張を実験・臨床研究グループと連携して積極的に進めています。



mRNA-タンパク質階層ネットワークに対する DNB 介入理論

3. 今後の展開

DNB理論に基づく予防治療のための介入理論（DNB 介入理論と呼ぶ）として、mRNA-タンパク質から成る階層ネットワークに対して mRNA もしくはタンパク質に介入し安定した健康状態に戻す介入理論を構築しました。今後は、遺伝子と細胞から成る階層ネットワーク構造を有する階層系へと本理論を拡張すること、また、シングルセルシークエンサーによるデータを用いた場合への本理論を拡張し、より確度の高い手法を構築することなどが課題となります。また、DNB理論とそれを補完する健康状態からの逸脱予兆信号検出理論、さらには最新のAI技術を統合して、個別の疾患を越えて、ムーンショット目標2横断的に汎用性のある超早期の予防・未病医療システムの開発を目指して、数理データ解析・数理モデル解析研究が大きく進展しています。

2. 複雑臓器制御系への実験的アプローチ

2024年度までの進捗状況

1. 概要

- 本研究開発項目は、以下の3つの目的を有しています。
- 動物モデルおよびヒト臨床検体の経時的な未病データセットの取得と、未病DB (GakuNin RDM)への登録。
 - DNB理論や制御理論などの数理科学的手法と生物学的手法の融合による未病に関する医薬学研究の実施。
 - これらの研究成果を基盤とした、未病前状態・未病状態での医療介入に基づく超早期精密医療の社会実装。

2. これまでの主な成果

① 自然発症／高脂肪食メタボマウスの未病データセット取得と臓器間ネットワーク解析

目標2のキーコンセプトである臓器間ネットワークの役割を明らかにするため、発症の主因が異なる2種類のメタボマウスに関する多臓器かつ多時点の遺伝子発現データを取得し、未病DBに登録しました。まず自然発症メタボマウス (TSODマウス) の13臓器、8時点の遺伝子発現データを予備解析した結果、遺伝子発現の変化のタイミングが臓器間で異なり、あたかも伝播的に移っていく様に観察されました。続いて、取得した高脂肪メタボマウス (C57BL/6マウス) の13臓器、16時点の遺伝子発現データをDNB解析した結果 (図1)、遺伝子発現の揺らぎのピークが臓器

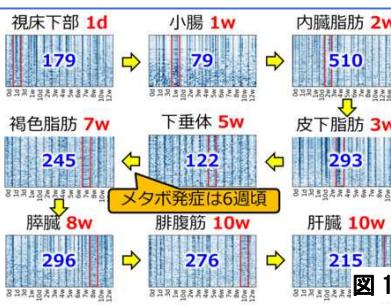


図1

間で異なり、メタボ発症前後で各臓器を伝播するかの様な時空間パターンが観測されました。

② DNB理論と制御理論とショウジョウバエモデルの統合によるメタボ新規標的分子の同定

自然発症メタボマウスの脂肪組織から得られた147個のDNB遺伝子を、東京科学大・井村順一教授のグループと連携して制御理論の観点から8個に絞り込み、ショウジョウバエを用いて代謝機能解析を行いました。その結果、脂肪組織特異的なノックダウンで、オス特異的に高脂肪食による飢餓耐性亢進効果が抑制される因子として Vasa/DDX4を見出しました (Akagi *et al.*, *Cells*, 2025)。また、DNB解析後の遺伝子機能解析にショウジョウバエが有用であることを報告しました (Akagi *et al.*, *Cells*, 2023)。

③ ラマン顕微鏡を用いた造血器腫瘍の未病状態検出

造血器腫瘍患者の骨髄から採取した形質細胞より得られたラマンスペクトルに対し、DNB解析と、ニューヨーク州立大・増田直紀教授のグループとの連携によるエネルギー地形解析 (ELA) を適用しました。その結果、多発性骨髄腫 (MM) の進行過程 (正常、MGUS (前がん状態)、MM) のうち、MGUSが未病状態であることが明らかになりました (図2(a))。MMの進行過程において、ELAは2つの安定状態を示し、それらは正常段階とMMに対応していました (図2(b))。ラマン顕微鏡とDNB理論を用いた非破壊検査による未病検出系 (Oshima *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*

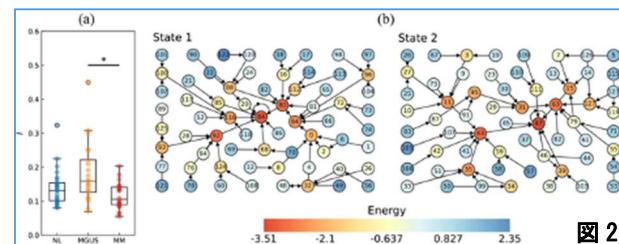


図2

2023)と、ELAを加えたヒト臨床検体への未病検出系の検証 (Yonezawa *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 2024)について論文化しました。

④ IBDモデルで検出したDNB遺伝子のバイオロジー

炎症性腸疾患 (IBD) モデルでの27個のDNB遺伝子のバイオロジーを検討するため、井村順一教授のグループとの連携による制御理論解析およびGEO databaseを用いたヒトIBD患者におけるDNB遺伝子の発現解析による絞り込みを行い、*Ifit2*, *Wars*を介入遺伝子候補としました。*Ifit2*遺伝子欠損マウスでは、IBDモデルの病態が強く抑制され、*Ifit2*がIBDの病態形成に関与することが示唆されました。また、IBDモデルにおいて *Wars*に介入した結果、*Wars*がIBDに対して保護的に働く可能性を見出しました。この成果に関してJSTと共に特許出願を行いました。

3. 今後の展開

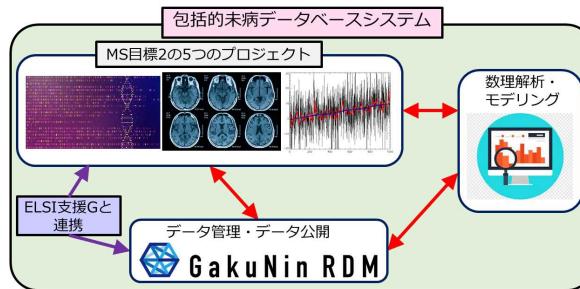
成果①および②に関しては、高脂肪食メタボマウスの内臓脂肪組織を時系列的シングルセル解析し、細胞間ネットワーク解析とDNB解析を通じて未病状態を特定する予定です。その後、疾病状態ではなく未病状態で普通食に戻す介入の有効性と優位性を検証する予定です。また、ヒトでも非肥満から2型糖尿病までの様々な代謝状態の内臓脂肪組織 (5ステージの疑似時系列、合計75例) をシングルセル解析すると共に経時測定可能な超早期のマーカーを同定し、臨床医学的に未病を捉える予定です。さらに、1,000名規模の企業健診でこのマーカーを測定してメタボの発症を超早期予測することが可能かを検証し、個別化生活習慣介入で発症を予防するプログラムを開発する予定です。成果③に関しては、ラマン分光測定装置の改良を行い、社会実装のためのシステムの開発を行う予定です。成果④に関しては、マウスおよびヒトでの介入遺伝子候補としての *Ifit2* および *Wars* のさらに詳細な実験的解析を行う予定です。

3. 数理的連携研究、データベース構築およびELSI支援体制構築

2024年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発項目は、2つのサブテーマに大別されます。1つは「数理的連携研究」で、もう1つは「データベース構築」です。数理連携研究では、ムーンショット目標2全体において横断的に利用可能な数理解析基盤の構築や、目標2で得られる疾患データに関する数理連携研究を行います。特に、健康状態から疾病状態へと移る直前の未病状態の検出のための汎用的な数理解析手法の構築を行っています。



包括的未病データベース構築の概念図

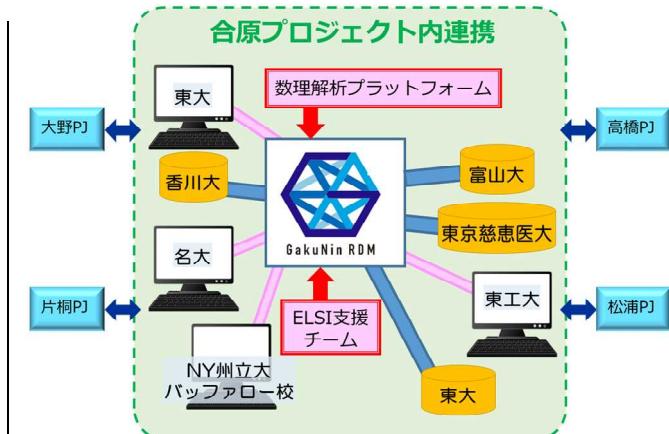
またデータベース構築では、プロジェクト全体の成果をとりまとめて複雑臓器制御系の未病データベースを構築し、社会に広く公開することを目的とします。特に、目標2の各プロジェクトと連携して、各疾患に関する実験データや臨床データ、そしてそれらに関する横断的な数理解析データを基とした包括的未病データベースの構築を行います。

これらにより、プロジェクトの達成目標である複雑臓器制御系の数理的包括理解と超早期精密医療だけでなく、目標2全体で目指す超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会の実現に貢献出来るデータベースを開発します。

2. これまでの主な成果

数理的連携研究では、MS目標2の5プロジェクトで計測される予定の実験データや臨床データのデータ解析を想定して、その数理解析手法の構築および数理解析ソフトウェアの開発を進めました。たとえば DNB 解析や ASURAT のような本研究開発プロジェクト独自の数理解析手法に関しては、それらのソフトウェアを開発し、公開しました。公開されたソフトウェアは、国立情報学研究所(NII)の GakuNin RDM 上で動作確認がすでに完了しており、MS目標2全体において有効に活用されています。このように、数理解析プラットフォームの構築が着実に進んでいます。引き続き、さまざまな数理解析手法の開発やソフトウェア化などを通じて、プロジェクトを越えて MS目標2全体において横断的に利用可能な汎用的な数理解析プラットフォームの構築を進めて、プロジェクト内・プロジェクト間連携の基盤とします。

さらにデータベース構築においては、**包括的未病データベースの設計**を終え、合原PJ内のデータ収集と共有に続いて MS目標2の5プロジェクトの実験・臨床データの収集・共有を開始しました。データ共有に関するデータベース作業部会を設置するなど、**目標2全体でのデータベースの利用に向けた具体的な作業**を進めています。データベース作業部会ではデータ共有にあたっての課題を解決し、MS目標2一丸となってデータ格納を進めます。さらにデータベース構築に伴って生じうる倫理的、法的および社会的課題(ELSI)に対して、他の4つのプロジェクトと緊密に連携して適切な対応を検討し、その対応実践について目標2横断的に支援するために、本研究開発プロジェクト内に構築した ELSI支援グループと緊密に連携しています。この ELSI支援グループを中心に、利用者向けデータベースガイドラインを作成するなど、データベース構築における ELSIの解決に向けた目標2横断的な取り組みも進めています。



GakuNin RDM を介した目標2でのデータ共有

3. 今後の展開

数理的連携研究では、目標2の各プロジェクトと連携した数理研究を進めるため、引き続きデータ共有システムの構築を継続します。また、目標2全体で横断的に利用可能な、個別の疾患を越えた、汎用性のある数理解析プラットフォームの構築も引き続き進めます。さまざまな数理解析手法を目標2の誰もが利用できるソフトウェアとして公開することで、数理的連携が促進されることが期待されます。データベース構築については目標2内のデータ共有をさらに加速していきます。そのためにも、データ共有にあたっての課題を解決し、データベースの機能開発を進めています。加えて、**包括的未病データベース構築**に際して共通の利用方法・ルールの策定に向けて、ELSI支援チームと連携し目標2横断的なデータベースの運用責任者ガイドラインの作成を進め、未病前状態・未病状態での超早期医療の社会実装のためのデータベース基盤を整備します。