

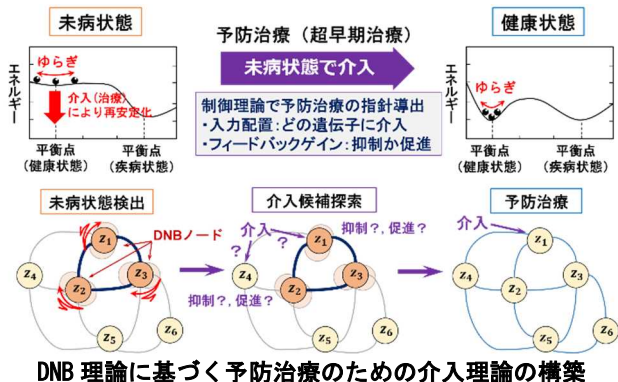
研究開発テーマ名

# 複雑臓器制御系への数理的アプローチ

## 2022年度までの進捗状況

### 1. 概要

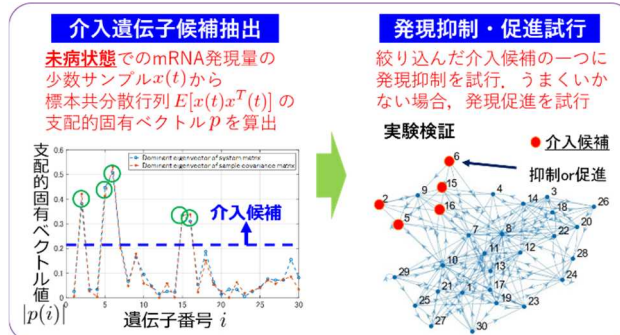
健康状態から疾病状態に至る過程を生体内の臓器間、細胞間、遺伝子間の複雑な相互作用ネットワークにおける状態遷移として捉え、疾病になる直前の未病状態を、遺伝子の mRNA 発現量や血中ホルモン濃度等における「ゆらぎ」に着目して検出する動的ネットワークバイオマーカー (Dynamical Network Biomarker: DNB) 理論を提案し、様々な疾病に対して有効性を示してきています。一方、こうした未病状態が検出された際に、疾病の発症を未然に防ぐ「予防治療 (超早期治療)」の研究は世界的にもまだありません。そこで本研究では、DNB 理論と制御理論を融合することにより、生体ネットワーク (例えば、遺伝子発現ネットワーク) のどの部位に、どのように介入 (治療) すればよいかを推定する理論、さらには 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しています。



DNB 理論に基づく予防治療のための介入理論の構築

### 2. 2022年度までの成果

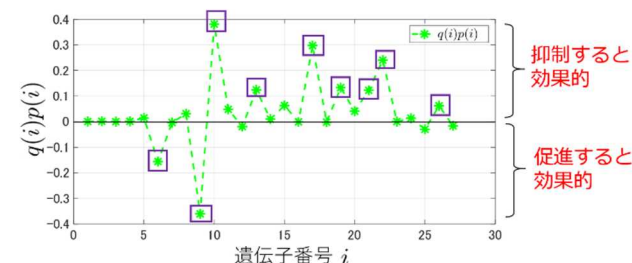
本年度は、昨年度提案した遺伝子発現ネットワークに対する遺伝子への介入方法の理論的な枠組みを「DNB 介入理論」の基盤理論として構築しました。具体的には、まず、遺伝子発現ネットワークを表現することができる有向ネットワーク系を対象を拡張して、未病状態において予防治療を行う (再安定化) ための厳密な解を導出しました。つぎに、実現可能な簡易な介入として個々の遺伝子発現を抑制・促進することを想定し、介入すべき遺伝子の指標 (DNB 介入指標) を導出しました。この指標の絶対値が大きな遺伝子が介入候補であり、また、指標が正の場合は抑制、負の場合は促進すればよいことを証明しました。さらに、現在の mRNA シークエンサから入手可能な情報のみを用いて、介入すべき遺伝子を絞りこみ、抑制・促進のそれぞれを試す汎用性の高いアルゴリズムを提案しました。これにより、昨年度に提案した遺伝子への介入方法を厳密な理論で裏付けることに成功しました。また、生体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ための数理データ解析手法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) や感染者の隔離期間の最適



開発した DNB 介入アルゴリズム

化手法 (Nat Comm, 2022) を解明して社会に貢献しました。

実験検証を可能とする富山大の齋藤グループ、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、メタボリックシンドロームマウス多臓器データに加えて、本年度は炎症性腸疾患マウスを取り上げ、開発した DNB 介入理論を適用し、遺伝子発現介入に関する共同研究を開始しました。mRNA データより推定した DNB 介入指標 (下図) を用いた実験による検証が今後の課題です。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。これらのマウスモデルの成果を基に、現在はヒトデータの解析に実験グループが積極的に取り組んでいます。



富山大 齋藤 G、東大 藤原 G との連携研究：炎症性腸疾患マウスの遺伝子発現データを適用

### 3. 今後の展開

DNB 理論に基づく予防治療のための理論 (DNB 介入理論) の基盤を構築しました。今後は、mRNA 発現への介入だけでなく、より実際の適用を想定し、抗体等を用いたタンパク質の産生における介入や、遺伝子ネットワーク、細胞ネットワーク、臓器間ネットワークといった階層構造を有する階層系へと本理論を拡張することが課題です。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を統合して、個別の疾病を越えて、汎用性のある超早期の未病検出システムを開発することを目指しています。

研究開発テーマ名

# 複雑臓器制御系への実験的アプローチ

## 2022年度までの進捗状況

### 1. 概要

本研究開発項目は、以下3つの目的を有しています。

1. 本プロジェクト内の数理的アプローチチームとの連携により、未病に関する医薬学研究に数理工学的手法と未病データベースを導入し、その実験的検証を行うことにより、本プロジェクトを推進しています。
2. これらの研究成果を基盤に、「まだ発病せずに健康状態に戻り得る状態」である未病状態での医療介入という超早期精密医療の実現を主導しています。
3. 未病の解明と検出のため、動物モデルおよびヒトでの経時的で網羅的な複雑臓器制御系の生体情報を取得し、未病データベースに積極的に登録しています。

具体的には、DNB 解析等の数理工学的手法を、動物モデル（メタボリックシンドローム（メタボ）発症マウスなど）、臨床検体（妊娠高血圧腎症、造血管腫瘍、メタボなど）、精神疾患のコホートデータ等に適用して、実験的検証を行っています。さらに、目標2全体で利活用するために、取得した生体情報（未病データセット）をプロジェクト内の数理的連携チーム（東大・藤原グループ）と連携して、NIIのデータ管理基盤 GakuNin RDM に登録しています。

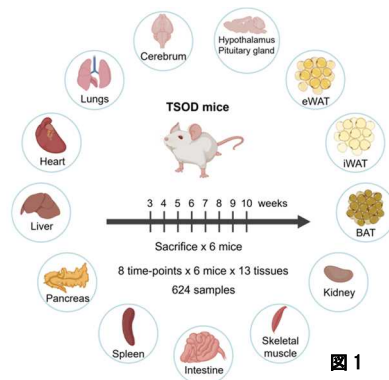
### 2. 2022年度までの成果

#### ① プロジェクト内連携研究による DNB 遺伝子の重要度ランク付けとその機能解析

富山大学で同定した自然発症メタボマウス（TSOD マウス）の脂肪組織における147個の DNB 遺伝子を、数理的アプローチチーム（東工大・井村グループ）と連携して、制御理論の観点から重要と考えられる15個の DNB 遺伝子に絞り

Mouse gene	Human gene	Fly gene
Cst9	CSTBL	CG5006, Cys, OCI1388 or CG13113
Cox8C	COX8C	cox8
	X	
Tuba3b	TUBA3D	alphaTub84B
Rbakdn (RNA gene)	RBAKDN	-
Capza3	CAPZA3	capa
Prr27	PRR27	-
Piwil1	PIWIL1	aub
Meig1	MEIG1	-
Cfap58	CFAP58	CG5882
Dusp13	DUSP13	CG7378
Aeb9	ASB9	pyx
	Y	
	Z	
Lrrc46	LRRC46	CG13708

表1



込みました（表1）。その後、富山大学でモデル生物としてのショウジョウバエの遺伝学的な利点を活かし、DNB 遺伝子の機能解析を迅速かつ網羅的に進め、3個の DNB 遺伝子（X、Y、Z）が脂質代謝に関与していることを見出しました。

#### ② 自然発症メタボマウスでの臓器間ネットワークを解明するための未病データセット

メタボの発症前に生じると考えられる各臓器の変化を DNB 解析で捉えるため、図1のように TSOD メタボマウスの発症前から発症後まで、8時点で脂肪組織、脳、腸、肝臓、筋肉など13臓器の網羅的遺伝子発現情報を取得し、さらに各臓器での DNB 解析を行い未病状態を検出しました。そして、この臓器間ネットワークに関する未病データセットを、未病の大規模データセットの第1号としてデータ管理基盤 GakuNin RDM に登録し、数理的アプローチチームと連携して、臓器間ネットワークの観点から研究を進めています。

#### ③ ラマン顕微鏡を用いた造血管腫瘍の前がん状態（未病状態）検出

造血管腫瘍患者の骨髄より採取した細胞をラマン顕微鏡でスペクトル計測し解析を行っています。その結果、造血管腫瘍患者の細胞、その前がん状態患者の細胞、および正常例の細胞を明確に判別することができました。さらに、

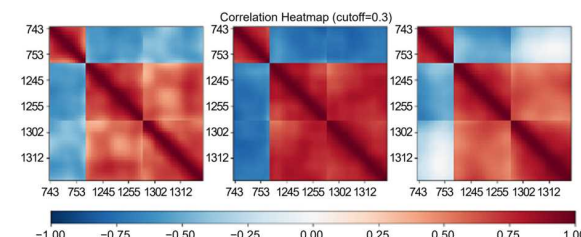


図2

ラマンスペクトルデータに対して DNB 解析を行ったところ、前がん状態患者の細胞（図2中央）の DNB スコアは、正常例の細胞（図2左）や造血管腫瘍患者の細胞（図2右）と比べ高く、前がん状態患者の細胞ではゆらぎが増大した状態にあることがわかりました。現在、ヒトの未病状態の検出に適用可能な臨床検査機器の開発を目的に、DNB 理論解析を用いて、造血管腫瘍の前がん状態（未病状態）を検出するラマン顕微鏡を用いた臨床検査機器システムを、計測機器メーカーと共同で開発中です（特許申請済み）。

また、精神疾患の大規模データベースを用いた精神疾患の未病研究も順調に進展しています。

### 3. 今後の展開

成果①および②に関しては、高脂肪食誘導メタボマウスを用いて、より詳細な1細胞解析および細胞間ネットワーク解析に取り組んでいます。さらに、高脂肪食を未病状態および疾病状態で普通食に戻し、「まだ後戻り出来る」未病状態での医療介入の優位性を実証していく予定です。また、非肥満から2型糖尿病までの様々な代謝状態にあるヒトの内臓脂肪組織の1細胞解析を行うことで、マウスで捉えた現象がヒトでも見られるのか臨床医学的観点から明らかにする予定です。そして、精神疾患の数理解析も引き続き推進します。これらの研究により、プロジェクトの目指す「複雑臓器制御系の数理的包括理解と超早期精密医療」に挑戦し、ムーンショット目標2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の達成を目指します。

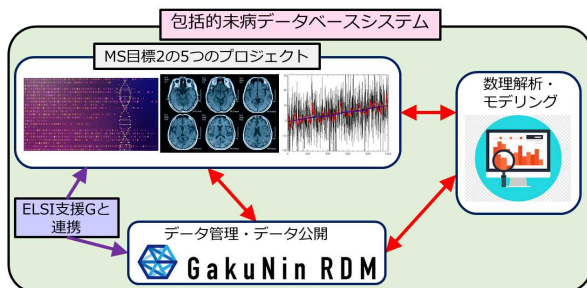
研究開発テーマ名

# 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

## 2022年度までの進捗状況

### 1. 概要

本研究開発テーマは、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で得られる疾病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。



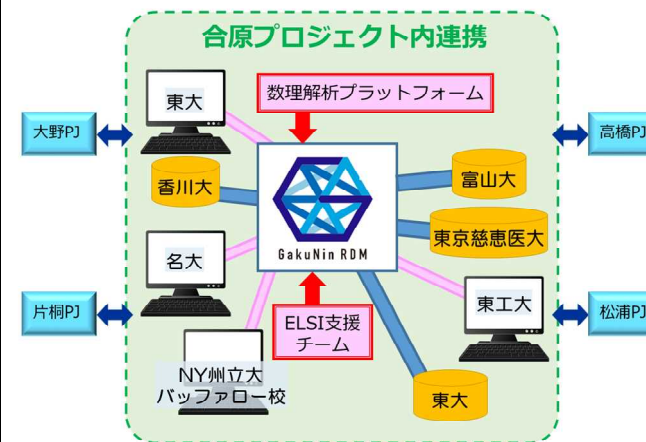
包括的未病データベース構築の概念図

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、各疾病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構築します。

### 2. 2022年度までの成果

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、数理モデルで生成した人工データおよび既存のオープンデータなどを用いて、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始めました。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、それぞれについて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全体において利用可能であることが検証済みです。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いきます。

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行いました。たとえばメタデータ設計やデータベースのモックアップ作成などでデータベース構築が着々と進んでおり、MS目標2全体でのデータ収集・共有の準備が整いつつあります。目標2の5プロジェクトでのデータ共有に向けてデータベース作業部会を開催するなど、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に入りました。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、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、データベース構築における ELSI の解決に向けた目標2横断的な取り組みを進めています。



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行います。また、目標2全体で横断的に利用可能な、個別の疾病を越えた、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データベースの設計を完成させ、目標2内でのデータ共有を早急に進めていきます。そのためにも、データ共有にあたっての課題を解決し、目標2の5プロジェクトで連携してデータ格納を促進します。また、本項目3の中で連携してデータベース構築を強力に進めます。さらに、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データベース白書の作成に取り掛かります。