

多様なヒト疾患モデルにおける全身網羅的多器官遺伝子発現地図を完成 ～疾患予測・診断マーカーや治療ターゲット探索に活用～

ポイント

- 心臓疾患、腎臓疾患、糖尿病、がん、若年性認知症など様々なヒト疾患の発症から悪化までの継時的な変化を表す、マウスモデルにおける全身網羅的な多器官遺伝子発現地図を完成させました。
- 本地図から、皮膚が疾患のセンサーとして働いていることが明らかになりました。
- 腎臓疾患およびそれに付随する関連疾患において、FGF23（骨由来のホルモン）が介する骨-皮膚連関という器官同士のクロストーク（相互作用）が存在することを発見しました。
- 本地図を活用、発展・拡大化することで、今後、さらに多くの疾患予測・診断バイオマーカーや疾患治療ターゲットの発見、それらを基盤にした診断方法および治療薬の開発が期待されます。

JST 戦略的創造研究推進事業において、ERATO 佐藤ライブ予測制御プロジェクトの佐藤 匠徳研究総括（株式会社国際電気通信基礎技術研究所 佐藤匠徳特別研究所 所長）らと Karydo TherapeutiX 株式会社（代表取締役 佐藤 匠徳）は、様々なヒト疾患モデルをカバーする全身網羅的な多器官遺伝子発現地図を完成させました。

さらに本地図を活用し、数理統計学的手法で解析することで、皮膚が様々な疾患のセンサーとして働いていることを明らかにしました。その1つの例として、腎臓疾患およびそれに付随する関連疾患において、骨由来のホルモン^{注1)}の FGF23^{注2)}が介する骨-皮膚連関という、これまで知られていなかった器官同士のクロストークが存在することを突き止め、腎臓疾患発症の有無のみならず、様々な原因で発症する腎臓疾患の原因まで予測・診断できる皮膚の25種バイオマーカー^{注3)}パネルも作成しました。

本地図を iOrgans Atlas（アイ・オーガンズ・アトラス）と命名し、学術研究のために自由に活用できる非営利目的のデータベースとして作成・公開しました（i-organs.atr.jp）。本地図の活用法・解析法に関しては特許取得済みです。また、腎臓疾患およびそれに付随する関連疾患の早期発見を可能にする皮膚バイオマーカー、その他本論文では未発表の他の疾患バイオマーカーや疾患治療ターゲット候補分子などに対する数多くの特許も出願済みで、これらを活用した疾患の早期診断方法や治療方法の開発を、ERATO 佐藤ライブ予測制御プロジェクト発のバイオベンチャー企業 Karydo TherapeutiX 株式会社で展開しています。

本研究は、自治医科大学分子病態治療研究センター 黒尾 誠、椎崎 和弘、黒須 洋、国立病院機構呉医療センター中国がんセンター 山下 芳典、尾崎 慎治らの協力を得て行いました。

本研究成果は、2018年3月29日（米国東海岸時間）に Cell Press 「iScience」のオンライン速報版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 総括実施型研究（ERATO）

研究プロジェクト：「佐藤ライブ予測制御プロジェクト」

研究総括：佐藤 匠徳（株式会社国際電気通信基礎技術研究所 佐藤匠徳特別研究所 所長）

研究期間：平成25年10月～平成31年3月

上記研究課題では、生命現象の多階層システムの「根底にある支配的メカニズム」を解明し、さらに多階層システムの破綻と疾患との因果関係を明らかにします。そして、多階層システムの全体像から個別の現象までが統合的に捕らえられる「いきもの設計図」を作成することを目指しています。

<研究の背景と経緯>

従来の疾患研究は、少数の器官や組織に限定されてきました。しかし、多くの疾患は、1つの器官だけではなく、複数の器官に影響を及ぼすことが分かってきています。そこで本研究グループは、全身を網羅する全ての器官同士の複雑なクロストークによって生体の恒常性が保たれており、例え最初に影響があったのは1つの器官だとしても、その影響は、ほぼ全ての器官に伝播し、器官間の複雑なフィードバックにより、シンプルな直線的で単一方向の因果関係は崩壊する、と考えました。

さらに、この全身を網羅する多器官同士の多次元的なクロストークネットワークの作動原理を理解し、介入することができれば、その複雑な性質のために有効な治療医薬品が無い「多器官連関性疾患」の検査・診断や治療が可能になるのではないかと考えました。例えば、これまでは、疾患器官そのものを主に治療対象としていましたが、多器官連関ネットワークを理解することで、器官Aの不全を治療するために、別の器官Bを対象とした創薬が可能になるのです。

<研究の内容>

この目的を実現するため、まずは、様々なヒト疾患の発症から悪化までの病態動態を反映するマウスの各種病態モデルにおいて、全身を網羅する13~23種の器官での遺伝子発現の変化をゲノム網羅的に計測・解析し、その全身地図を作成しました(参考図)。本研究では、心臓疾患、腎臓疾患、糖尿病、がん、若年性認知症それぞれの疾患ステージの初期から後期をカバーする地図を完成し、この地図を「全身網羅的多器官遺伝子発現地図(iOrgans Atlas)」と名付けました(参考図)。

この地図をインフォマティクス^{注4)}の各種ツールで解析することで、これまで知られていなかった数多くの多様な多器官連関ネットワークの候補の存在が見えてきました。また、全ての疾患モデルの皮膚において、数多くの遺伝子の発現が、疾患および疾患ステージ特異的に変動していることも明らかになりました。これは、皮膚が体の異常に敏感に反応するセンサーあるいはバロメーターとして働いている可能性を示唆しています。

本研究グループは腎臓疾患およびそれに付随する関連疾患における皮膚の反応に注目し、その詳細を解析したところ、骨の細胞がこれらの疾患のかなり初期の予兆を感知し、FGF23というホルモンを血中に分泌し、このホルモンが介在することで、皮膚における計25個の特異的な遺伝子の発現変動が起こることが明らかになりました(参考図)。さらに、これらの遺伝子の皮膚での発現変動のパターンの違いから、何が原因で腎臓疾患が発症しているのかを明らかにできる可能性があることも分かりました。

さらなる研究促進のために、iOrgans Atlasを非営利目的のデータベースとして公開しました(i-organs.atr.jp)。また、Karydo TherapeutiX株式会社は、関連データベースとして、各種医薬品作用による全身を網羅する多器官での遺伝子発現変動データベースをD-iOrgans Atlas(ディー・アイ・オーガンス・アトラス)として提供しています(www.d-iorgans.karydo-tx.com)。本論文には、D-iOrgans Atlasに搭載されている抗がん剤「シスプラチン」^{注5)}被投与マウスの解析データを掲載しています。

<今後の展開>

これらの成果から特定された皮膚の25遺伝子パネルをバイオマーカーとして、腎臓疾患や関連疾患の早期予測や診断に活用できるかの検証を、臨床研究も含めて研究開発を進めています。また、このiOrgans Atlasには、その他の数多くの疾患早期発見のためのバイオマーカー候補や疾患治療ターゲット候補分子が埋れており、現在、これらをマイニング(解析)し、ヒト疾患での有用性について検討を進めています。

<参考図>

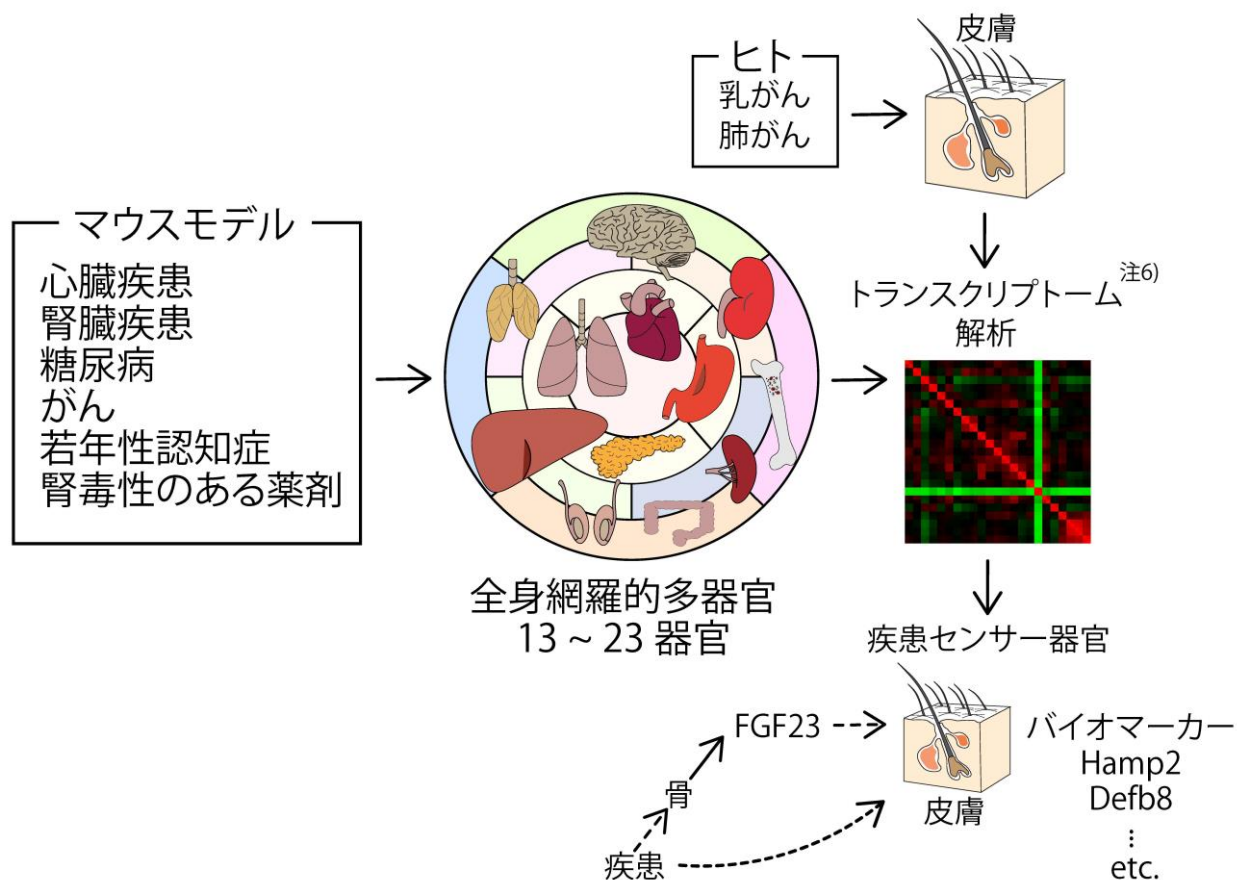


図 全身網羅的多器官遺伝子発現地図 (iOrgans Atlas)

マウスの各種病態モデル（心臓疾患、腎臓疾患、糖尿病、がん、若年性認知症、腎毒性のある薬剤）における全身を網羅する器官での遺伝子発現の変化をゲノム網羅的に調査し、その全身地図 iOrgans Atlas を完成させました。

iOrgans Atlas を解析することで、これまで知られていなかった数多くの多様な多器官関連ネットワークの存在が見えてきました。また、全ての疾患モデルで皮膚において、数多くの遺伝子の発現が疾患および疾患ステージ特異的に変動していることが分かり、皮膚が体の異常に敏感に反応するセンサーあるいはバロメーターとして働いている可能性が示唆されました。

一例として腎臓疾患およびそれに付随する関連疾患において、骨由来のホルモンの FGF23 が介する骨-皮膚関連というこれまで知られていなかった器官同士のクロストークの存在を突き止め、腎臓疾患発症の有無のみならず、様々な原因で発症する腎臓疾患の原因まで予測・診断できる皮膚の 25 種バイオマーカーパネルを作成しました。

<用語解説>

注 1) ホルモン

生体の外部や内部に起こった情報に対応し、体内において特定の器官で合成・分泌され、血液など体液を通して体内を循環し、別の決まった細胞でその効果を発揮する生理活性物質を指す。ホルモンが伝える情報は生体中の機能を発現させ、恒常性を維持するなど、生物の正常な状態を支え、都合のよい状態にする重要な役割を果たす。

注 2) FGF23

骨により産生され、腎近位尿細管でのリン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモン。

注 3) バイオマーカー

病気の進行や薬剤の効果など、生体内の生物学的変化を定量的に把握するための指標となる物質。今回の場合は、皮膚での遺伝子発現産物を指す。

注 4) インフォマティクス

情報学・情報処理・情報システム・情報科学といった分野の周辺ないし関連分野のこと。

注 5) シスプラチン

白金錯体に分類される抗悪性腫瘍剤（抗がん剤）。主に近位尿細管細胞を障害することで、腎毒性の副作用を発現する。

注 6) トランスクリプトーム

特定の状況下において細胞中に存在する全ての mRNA（ないしは一次転写産物）の総体を指す呼称である。

<論文タイトル>

“The body-wide transcriptome landscape of disease models”

（疾患モデルにおける全身網羅的多器官遺伝子発現地図）

著者：Satoshi Kozawa*, Ryoosuke Ueda*, Kyoji Urayama*, Fumihiko Sagawa, Satsuki Endo, Kazuhiro Shizaki, Hiroshi Kurosu, Glicia Maria de Almeida, Sharif M. Hasan, Kiyokazu, Nakazato, Shinji Ozaki, Yoshinori Yamashita, Makoto Kuro-o, Thomas N. Sato

* 同等貢献筆頭著者/These authors contributed equally

doi: 10.1016/j.isci.2018.03.014

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

ERATO 佐藤ライブ予測制御プロジェクト
株式会社国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)
佐藤匠徳特別研究所 担当
〒619-0288 京都府相楽郡精華町光台二丁目2番地2
Tel: 0774-95-2312 Fax:0774-95-2329
E-mail: ESATOHQ@atr.jp

<JSTの事業に関すること>

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部
大山 健志 (オオヤマ タケシ)
〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町
Tel: 03-3512-3528 Fax: 03-3222-2068
E-mail: eratowww@jst.go.jp

<報道担当>

株式会社国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)
経営統括部 企画・広報チーム
〒619-0288 京都府相楽郡精華町光台二丁目2番地2 (けいはんな学研都市)
Tel: 0774-95-1176 FAX: 0774-95-1178
E-mail: pr@atr.jp
<http://www.atr.jp/index.html>

科学技術振興機構

広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3
Tel: 03-5214-8404 Fax: 03-5214-8432
E-mail: jstkoho@jst.go.jp

Karydo TherapeutiX 株式会社

管理部

杉坂 恵子 (スギサカ ケイコ)
〒102-0082 東京都千代田区一番町6
Tel: 03-6671-9094
E-mail: sugisaka@karydo-tx.com
<https://karydo-tx.com>