



公開講座

「個別化ヘルスケアを作るビックデータ ～コホート・バイオバンクの利活用」



マウスからヒト・宇宙の酸化ストレス研究

Oxidative Stress Response Studies Using Mouse, Human and Space Biology

- 環境ストレス応答とKEAP1-NRF2制御系
- 東北メディカル・メガバンク計画 (TMM)
- 宇宙マウス

2022年 8月 9日

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

山本 雅之



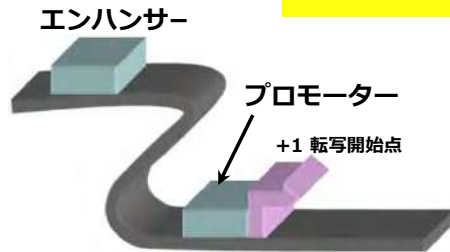
遺伝子発現制御の様式

2種類のエンハンサー機能と
エンハンサーとプロモーターのルーピング



Tom
Maniatis

組織・細胞系列特異的エンハンサー
誘導的エンハンサー

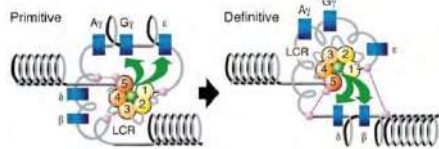
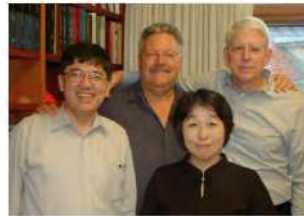


Regulation of Inducible and Tissue-Specific Gene Expression

TOM MANIATIS, STEPHEN GOODBOURN, JANICE A. FISCHER

Maniatis et al, Science 1987

エンハンサーとプロモーターのルーピングが
遺伝子発現の制御に重要



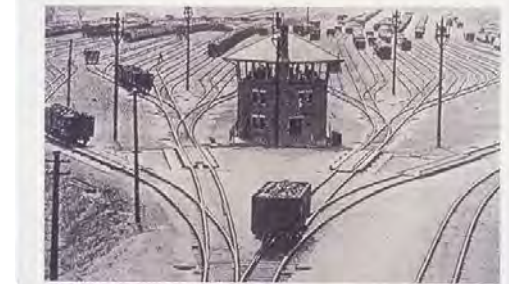
Developmental Regulation of β - Globin Gene Switching

Engel et al, Cell 1988



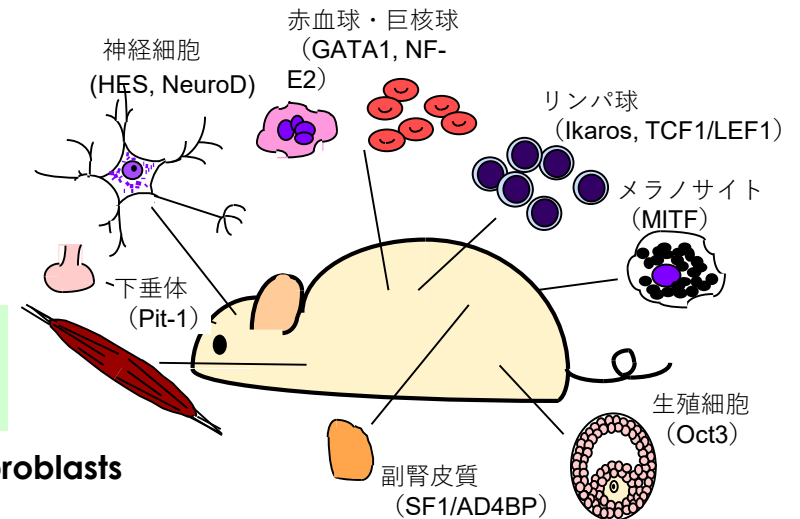
Doug
Engel

BINARY SWITCHES IN DEVELOPMENTAL PATHWAYS



Marshalling Yards; Waddington, C. H.
Order and Life (Needham 1936).

転写因子による細胞の運命決定



筋肉 (MyoD)
Weintraub et al,
1987

**MyoD1 convert fibroblasts
to myoblasts.**

Science 242, 405-411 (1988)

遺伝子発現の赤血球特異性を規定する転写因子群の発見

- GATA因子群とNF-E2因子が協力して赤血球特異的な遺伝子発現を制御することを発見



NF-E2はCNC因子と小Maf因子（sMaf）が作る新しい転写因子ファミリー

Yamamoto et al, Genes Dev 1990

Igarashi et al, Nature 1994

新しいCNC-sMaf転写因子ファミリーの発見

CNC因子とsMaf 因子はヘテロ 2 量体を形成してCsMBEに結合する

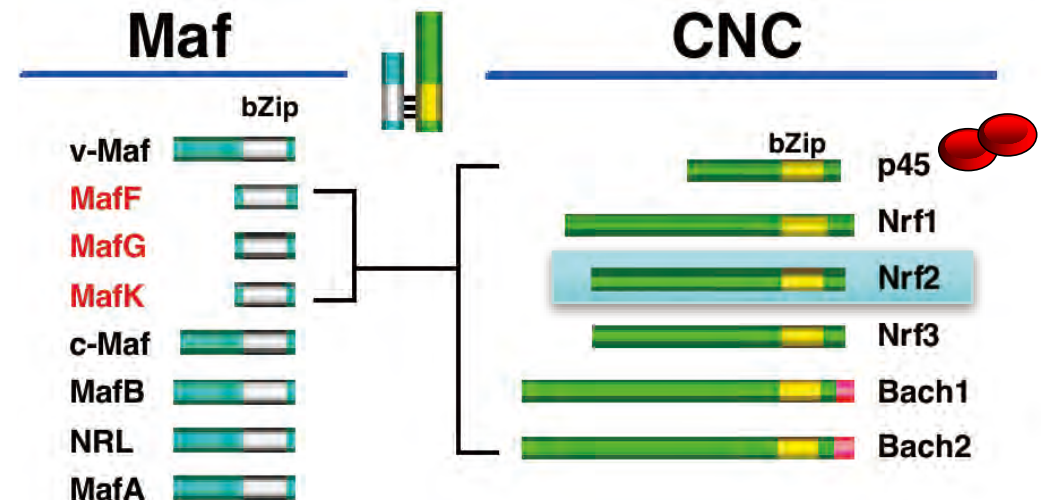
NF-E2 の結合するDNA配列

(by Paul-Henri Romeo)

TGC **TGA(G/C)TCA** T/C

CsMBE

CNC-sMaf binding element



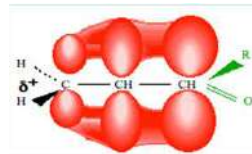
CsMBE consensus sequence contains **TRE** in the center
TRE (tumor responsive element) : TGA(G/C)TCA
Consensus binding sequence for **AP-1 (Jun-Fos)**

Kataoka et al, MCB 1993
Igarashi et al, Nature 1994
Itoh et al, MCB 1995
Motohashi et al, Genes Cells 1996
Kobayashi et al, JBC 2000
Ohtsuki et al, FRBM 2015
Katsuoka et al, Gene 2016

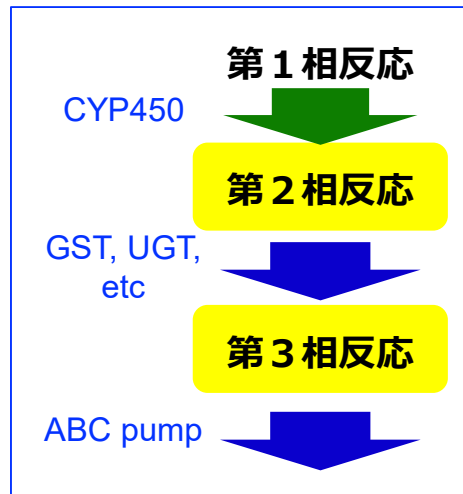
■ 発がん物質は親電子性物質であることを提唱

Miller EC and Miller JA (1970)

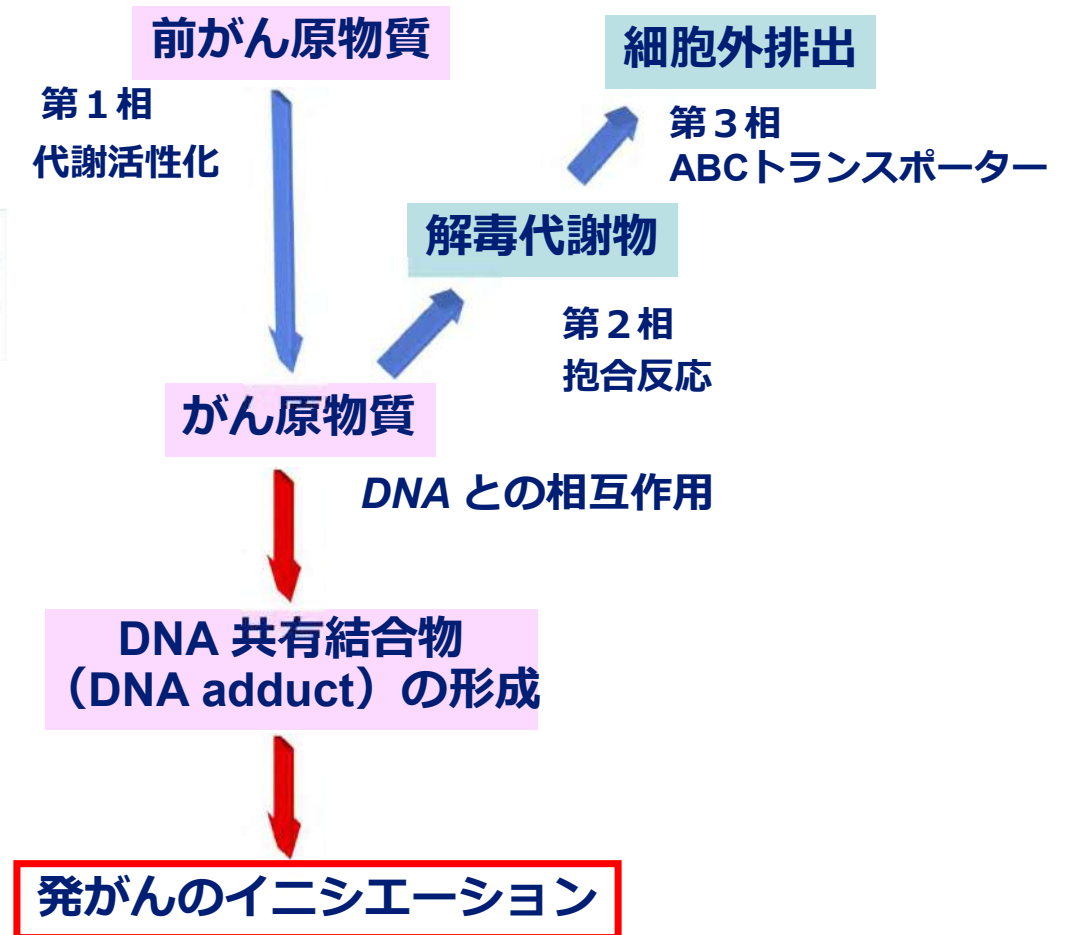
Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules. Cancer, May 15 1981



親電子性物質



化学発がんの発症メカニズム



抗酸化剤による化学発がん予防

Cancer Chemoprevention

抗酸化剤 Butylated Hydroxyanisole (BHA) は毒物誘導性の胃発がんを抑制する

Wattenberg

ラット肝癌モデルでは抗酸化系の遺伝子群が強力に誘導されている

Solt & Farbar

抗酸化剤による化学発がん予防

Cancer Chemoprevention

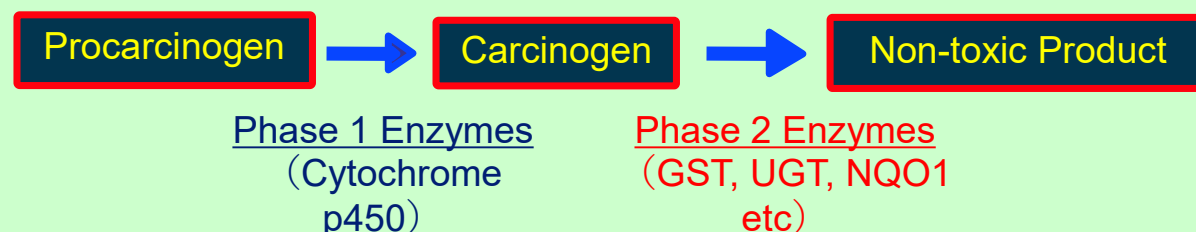
抗酸化剤応答性配列 (ARE) /
親電子性物質応答性配列 (EpRE) の同定

ARE/EpRE = CsMBE

Daniel, PNAS1990 / Pickett, JBC 1991

抗酸化剤 BHA は第2相解毒酵素群を誘導する

Talalay 1978



第2相解毒酵素群の誘導が化学発がん予防に大切である

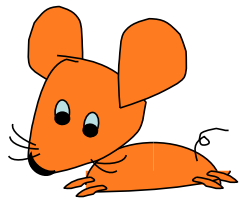


Paul Talalay

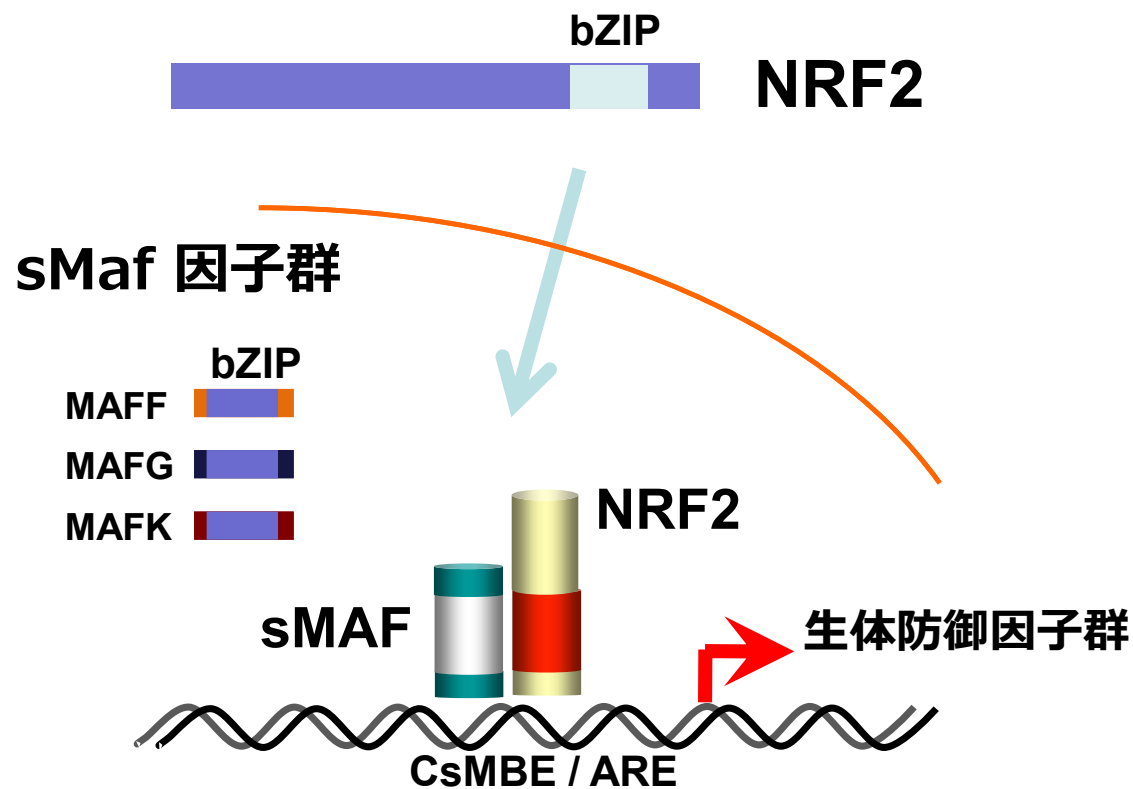
残された課題

第2相酵素の発現を制御する転写因子は何か？

NRF2-sMAF ヘテロ 2 量体は 第 2 相解毒酵素群の発現を誘導する



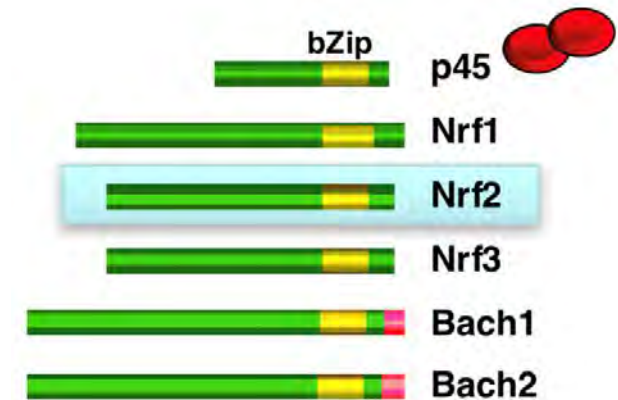
Nrf2 knockout
mouse



Itoh et al. BBRC 1997
Itoh et al. Genes & Dev 1999

ARE: antioxidant response element
CsMBE: CNC-sMAF binding element

CNC 因子群



CNC 因子群の中で, NRF2
は代謝臓器や組織で高度に
発現している

NRF2の標的遺伝子

NRF2は生体のストレス応答・リプログラミング機構を制御する

NRF2制御下にある遺伝子の代表例：ChIP-sequence 解析により検証されたもの

1. 第2相解毒酵素群

GST (Glutathione S-transferase) family
GSR (Glutathione reductase)
Nqo1 (NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1)
Ephx1 (Epoxide hydrolase 1)

2. 活性酸素種の消去酵素群

Prdx1 (Peroxiredoxin 1)
Srxn1 (Sulfiredoxin 1)
Txnrd1 (Thioredoxin reductase 1)

3. グルタチオン合成経路の酵素群

Gclc & Gclm
(Glutamate-cysteine ligase)

4. 毒物の細胞外への排泄ポンプ

ABC transporter family

5. NADPH合成酵素群 / ペントースリン酸経路の酵素群

G6pdx (Glucose-6-phosphate dehydrogenase)
ldh1 (Isocitrate dehydrogenase 1)
Tkt (Transketolase)

6. ヘム・鉄代謝関連酵素群

Hmox1 (Heme oxygenase 1)
Fth1 (Ferritin, heavy polypeptide 1)

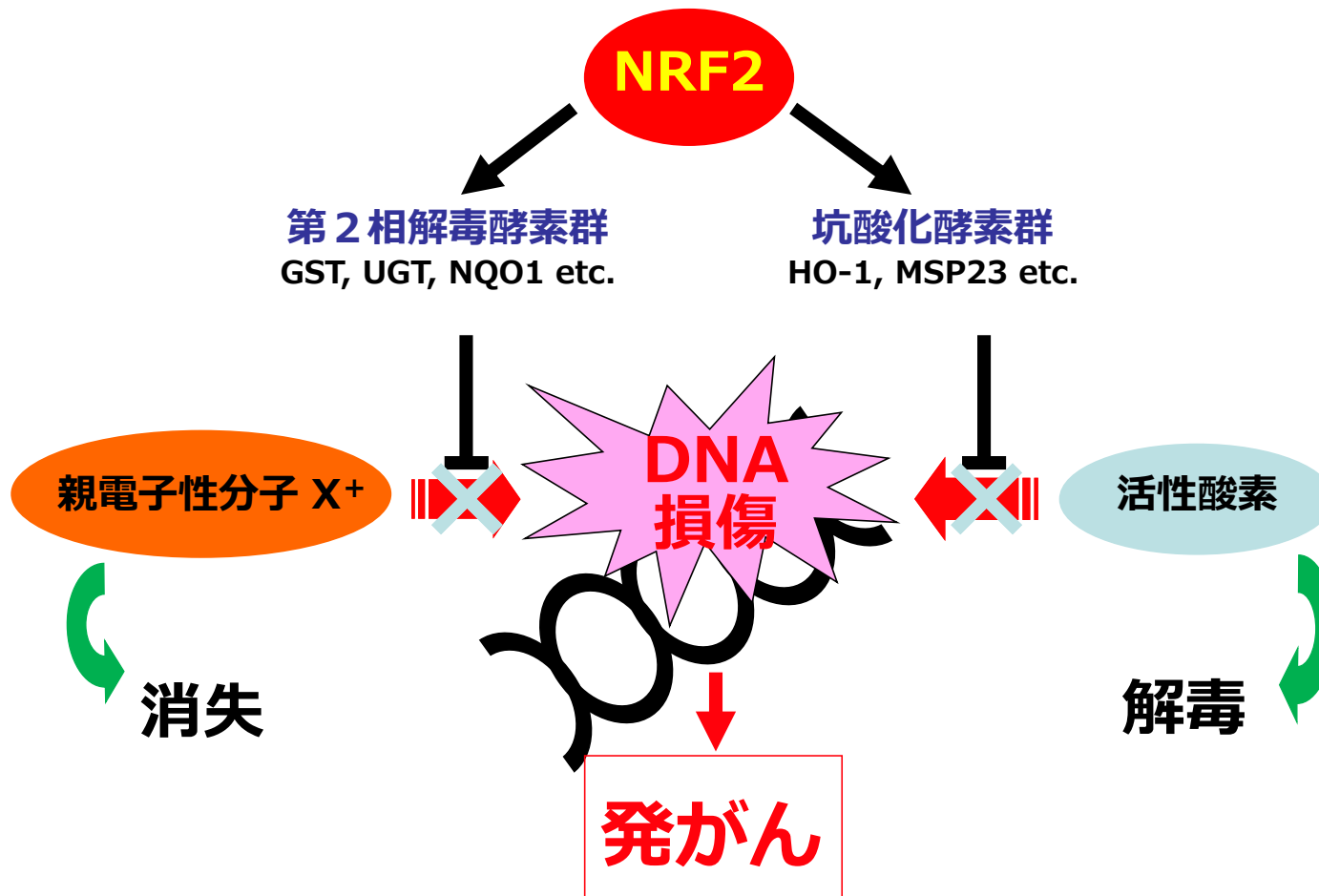
7. 転写因子

MafG
AhR (Aryl hydrocarbon receptor)

Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway
Suzuki, Motohashi & Yamamoto ; *Trends In Pharmacol Sci* 2013

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614713000667>

NRF2 による化学発がん予防の分子メカニズム





Ken Itoh

KEAP1はストレスセンサーであり、
ユビキチンリガーゼとしても働く

KEAP1の発見

定常状態

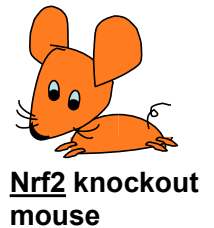
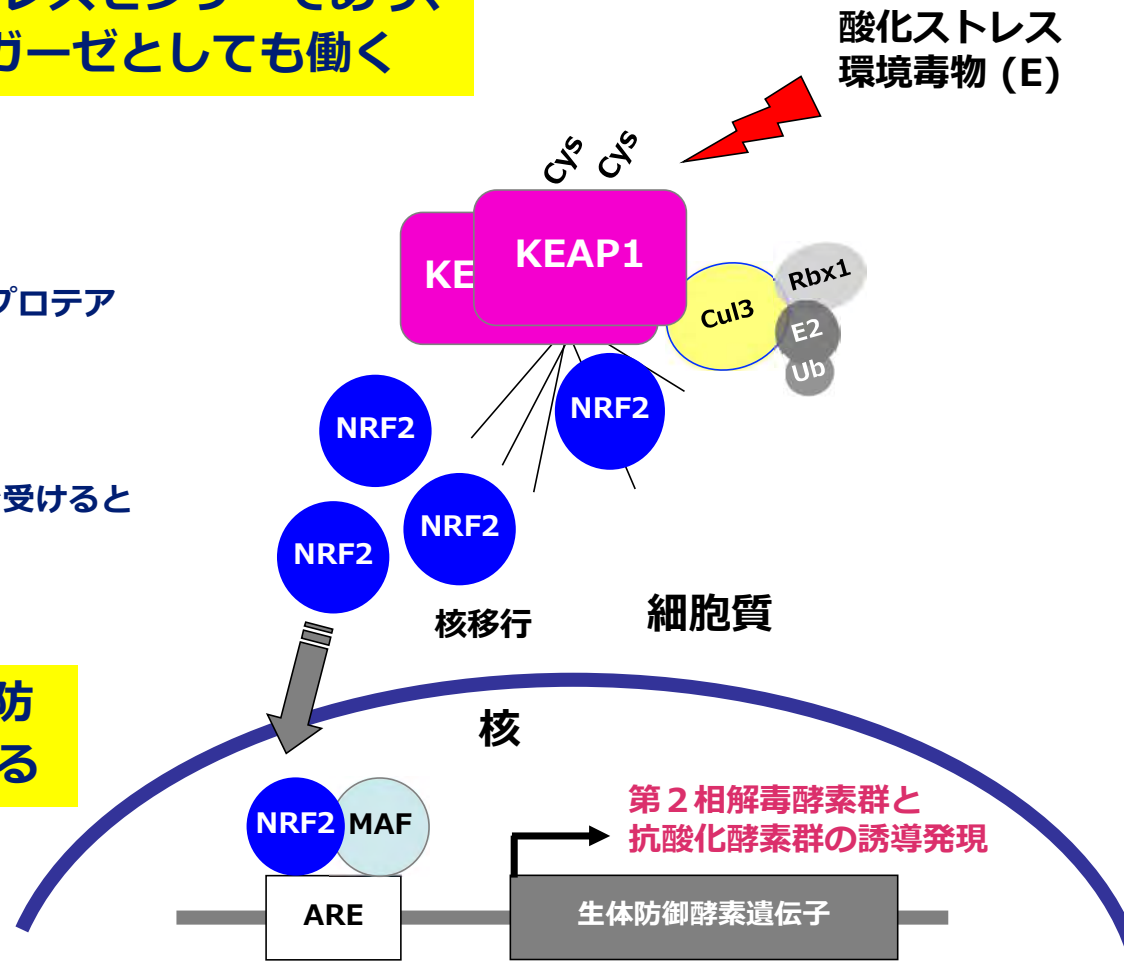
KEAP1はNRF2を効率的にユビキチン化しプロテア
ソームにおける迅速な分解に供する

ストレス状態

KEAP1 はセンサー機能を持ち、ストレスを受けると
不活性化してNRF2を安定化する

NRF2は転写因子であり生体防
御酵素群の発現を誘導制御する

Itoh et al. Genes & Dev 1999
Kobayashi et al, MCB 2004
Wakabayashi et al, Nature Genetics 2004



Nrf2 knockout mouse



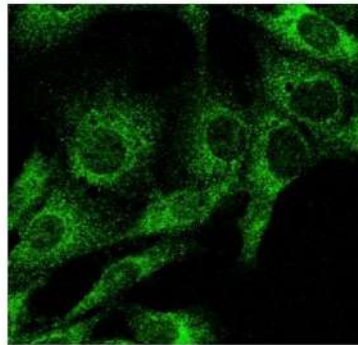
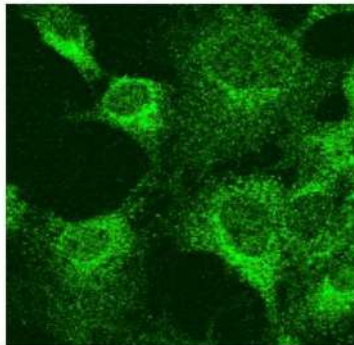
Keap1 knockout mouse

親電子性分子への曝露によりNRF2 は核に移行するが KEAP1 は核周囲の細胞質に留まる

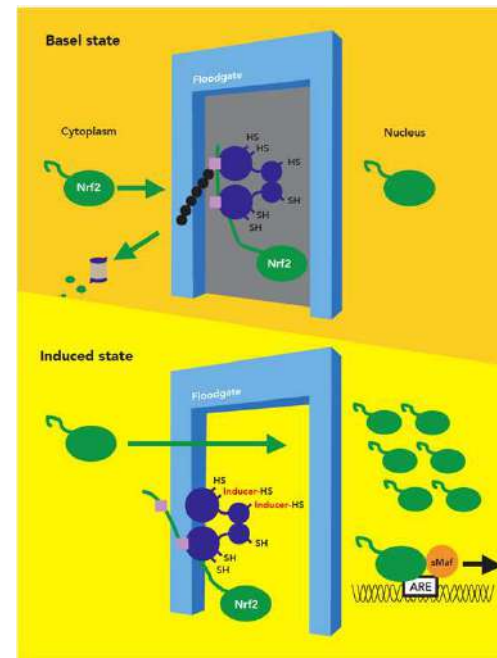
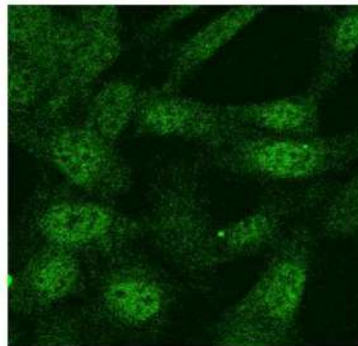
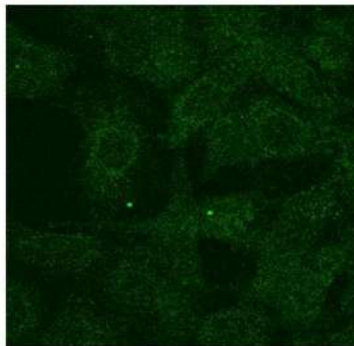
非ストレス時

誘導剤 (DEM) 処理

KEAP1



NRF2



Molecular dynamics of the NRF2-
KEAP1-CUL3 complex in cells:
KEAP1 acts as a Floodgate

Iso et al, MCB 2016

The KEAP1-NRF2 System:
A Thiol-based Sensor-
Effector Apparatus for
Maintaining Redox Homeostasis

Yamamoto M et al, Physiol Rev 2018

Keap1 は核周囲の細胞質
に存在する

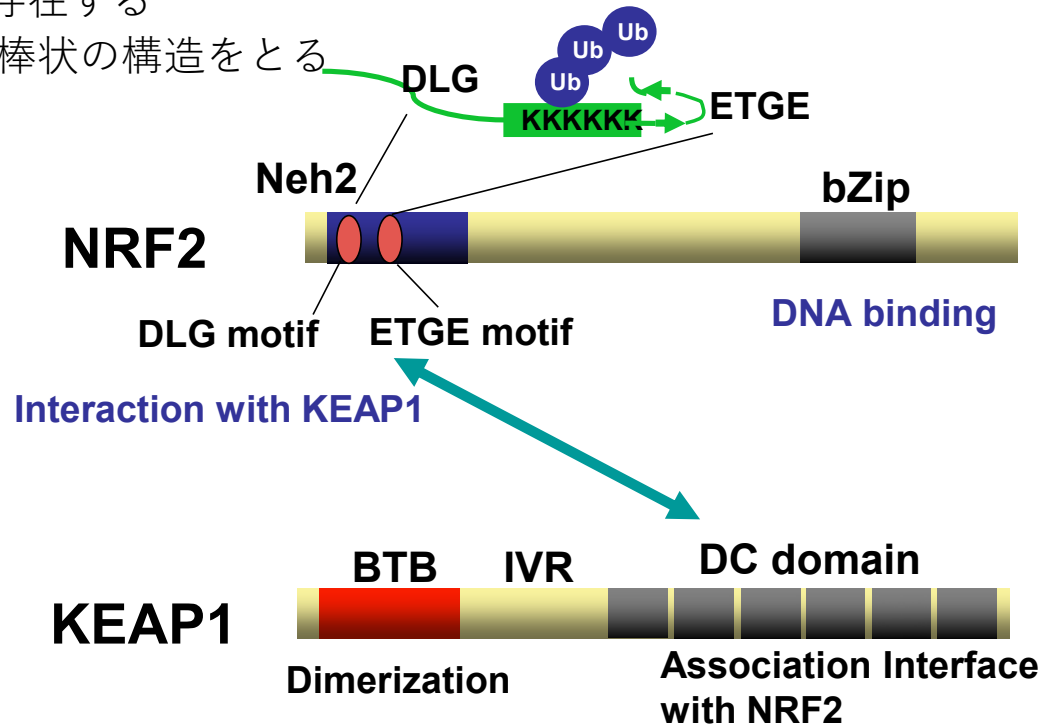
Watai et al, Genes Cells 2007

KEAP1とNRF2の相互作用ドメインの構造と結合

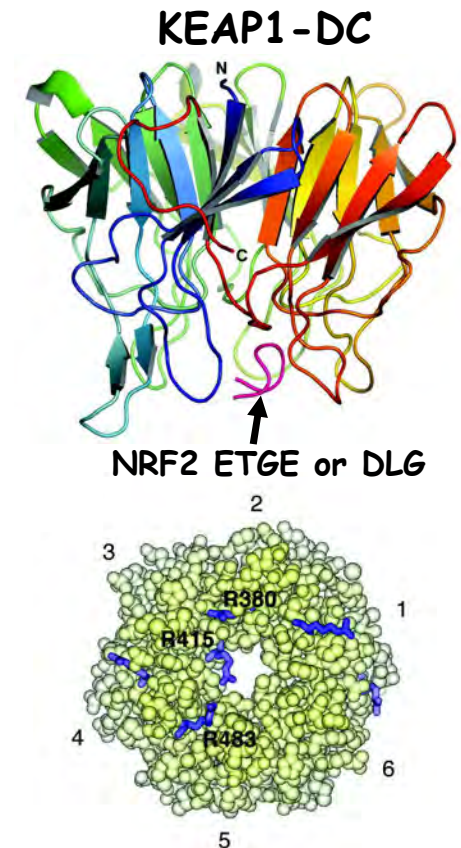
- NRF2のNeh2ドメインにはKEAP1との結合部位が2カ所存在する
- DLG は低親和性：ETGE は高親和性
- NRF2とKEAP1は 1:2 で結合する
- ユビキチン結合性リジン残基はDLG とETGEの間の α -ヘリックスに存在する
- Neh2 domain は棒状の構造をとる



Kit Tong et al.
MCB 2006 & 2007



横山茂之先生との共同研究

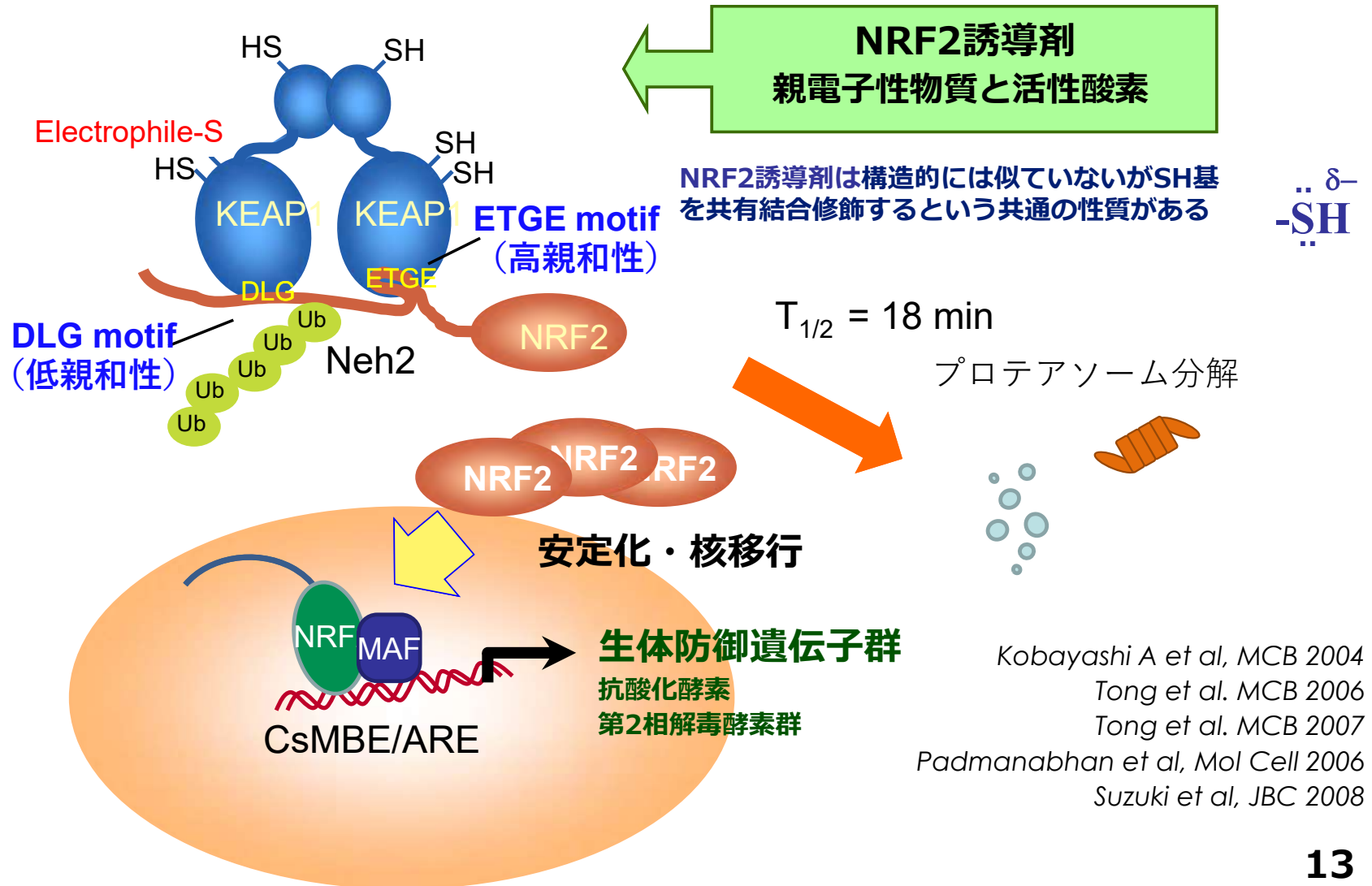


環境ストレス感知を遺伝子発現の変化に繋げる分子機構

Cysteine Code

システイン残基の修飾が遺伝子発現を制御する

KEAP1の反応性システイン残基がセンサー機能に重要



Kobayashi A et al, MCB 2004
Tong et al. MCB 2006
Tong et al. MCB 2007
Padmanabhan et al, Mol Cell 2006
Suzuki et al, JBC 2008

脱抑制 制御機構

Derepression

環境応答転写因子群
Environmental Response
Transcription Factors

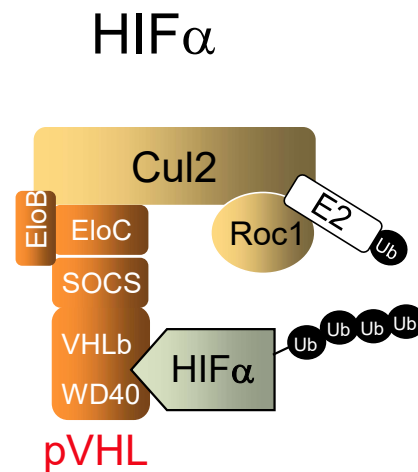
- HIF α と NRF2 の活性は通常迅速なタンパク質分解により **抑制** されている
- ストレスを受けるとこのタンパク質分解が止まり抑制が解除される (**脱抑制**)
- 環境応答転写因子は脱抑制制御機構を通して **即応性** を獲得している

分子状酸素

O₂

HIF因子の起源は多細胞生物から

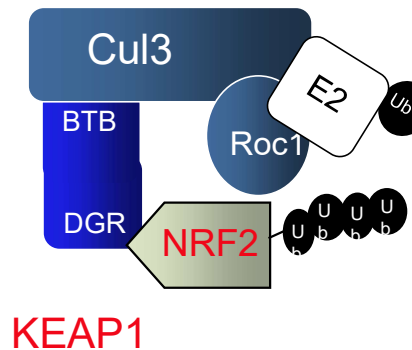
後生動物センモウヒラムシには1種類のHIF α の原型が存在するが、最も多細胞生物に近い単細胞生物である襟鞭毛虫にはHIF α は存在しない



低酸素

Poellinger 2000
Ratcliff 2000

NRF2



酸化ストレス
環境毒物ストレス

Yamamoto 2004

活性酸素

H₂O₂ O₂⁻

KEAP1-NRF2系の起源は線虫から

線虫にはNRF2の原型のSkn1が、また、ショウジョウバエにはそれぞれNRF2原型のCNCとKEAP1原型のdKeap1、Mafの原型のMaf-Sが存在する

NRF2は全身の細胞のストレス応答に重要

NRF2は虚血再還流時の酸化
ストレス障害の軽減に重要



Liu et al, *Kidney Int* 2009
And many more

NRF2は肺胞上皮細胞の保護
に重要

PM2.5 タバコ煙

Iizuka et al, *Genes
Cells* 2005
And many more



化学発がん予防
胃 肺 食道 舌

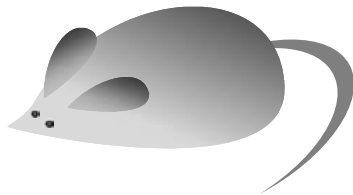
NRF2 欠失マウスは癌になり易い

Ramos-Gomez et al,
Proc Natl Acad Sci USA 2001

Iida et al, *Cancer Res* 2004



NRF2 欠失マウスは全身の酸化
ストレスに起因する疾患に
高い感受性を示す



NRF2 誘導剤は有望！

- KEAP1-NRF2 システムの失調と病態に関する多くの報告
- **NRF2 誘導剤**は生体防御酵素群を誘導するのでストレス関連疾患の治療薬として有望

Bardoxolone*

* 国内未発売(国内未承認)

Diabetic nephropathy

Clinical trial is ongoing successfully in Japan

Tecfidera (Dimethyl fumarate)

Multiple sclerosis

Many more will appear !



縦断的な（追跡を実施する）健康調査は 国民の健康を守るための重要な基盤



追跡データの蓄積

- 縦断的健康調査は**コホート・バイオバンク**などを通して実現される
- 体質（遺伝的背景）や生活習慣が、加齢という時間軸を経ながら、どのようにして健康上の問題を引き起こすのかを解明するためには、**縦断的な（追跡を実施する）健康調査が不可欠である**
- コホート調査にゲノム解析を加えた**ゲノムコホート調査**は個人に合わせた予防医療確立の鍵となる
- 東北メディカル・メガバンク機構（TMM）は**大規模前向きゲノムコホート調査と複合バイオバンク**により個別化予防と個別化医療（個別化ヘルスケア）に挑んでいる

未来型医療のエビデンスとなるリアルワールドデータとビッグデータを収集！

地域住民コホート・三世代コホート

東北メディカル・メガバンク計画では2種類の
コホートを戦略的に活用することにより
大きな成果を目指している

地域住民コホート

沿岸部を中心に **8万人以上**の成人

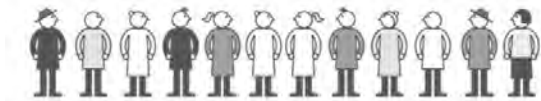
宮城登録者 52,232 名

岩手登録者 31,861 名

総計 84,093 名

2013年5月～2016年3月末 リクルート

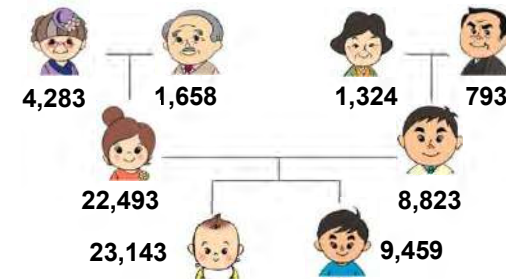
目標達成



三世代コホート

産院等で妊婦さんを中心に、子世代、親世代
祖父母世代の三世代、**7万人規模**

登録者 **73,529 名*** (2013年7月～2017年3月 リクルート)



(2019年8月31日現在)

*曾祖父母78人と拡大家族1,475人を含む

総計15.7万人以上のリクルート達成！

参加者に順次再来所依頼・追跡を開始

TMM計画コホート調査の調査項目

採血：

協力者全員より34mlの採血

検査項目

採血検査	末梢血一般
	血液像
	血糖
	HbA1c
	GOT
	GPT
	γGTP
	総コレステロール
	HDLコレステロール
	中性脂肪
	尿素窒素
	Cr (eGFRとして回付)
	尿酸
	血清ペプシノーゲン
	ヘリコバクター・ピロリ
	グリコアルブミン
	特異的IgE (5項目)
	総IgE
	シスタチンC

他に、尿・歯垢、唾液、
母乳なども採取

調査票による生活習慣等の把握

- 標準的な調査項目（運動、飲酒、喫煙、食事、診療情報、人間関係、女性の健康に関する項目、住所氏名等）
- 震災関連項目（抑うつ、被災状況、ストレス）
- ゲノム関連項目（体質、出生地等）

地域支援センターにおける詳細検査

特に、身体年齢を調べる検査を実施（希望者のみ）

眼科的検査（眼底・眼軸長・眼圧・網膜断層写真）、**MRI検査**、
聴力検査、呼吸機能検査、家庭血圧、口腔内診察、頸動脈エコー検査
体組成計、踵骨骨密度、脚伸展力検査、タブレットアンケート調査 など



長期追跡調査*

公的データ・発症登録

対面型調査（詳細三次調査）

- 地域支援センターに来所いただき、生理機能検査、バイオバンク用の試料取得（採血）等を行う
- 企業等の協力を得てアドオン（追加）コホート調査を実施する

参加者の健康づくりに役立つことが明らかになっている項目について、検査結果を回付中

*以上の追跡調査については参加者からの同意を得ており、2017年度より本格的に実施している

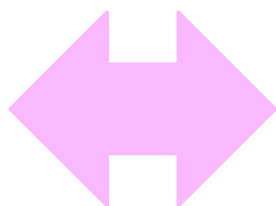
複合バイオバンク（Integrated Biobank）の構築

TMMバイオバンクは地域住民の信頼と協力によって構築された極めて価値の高いバイオバンク

- 東北メディカル・メガバンクは解析センターを併設した複合バイオバンク
- 生体試料の分譲による枯渇を防ぎ、様々な人が使えるようにデータ化を積極的に推進
- 我が国の共用資産としてAI・ビッグデータ時代の要望にも対応

- **生体試料**（DNA、血清、血漿、尿など）**約400万本**
- **情報**（多様な疾患情報、血液・尿検査情報、生理学検査情報、脳MRI検査情報、ゲノム配列情報、血中代謝物情報、診療・介護情報など）**約12ペタバイト**

正確で粒度の
高いデータ



優れたAIの
実現と活用

試料・情報分譲を実施中

- 膨大なデータを多くの研究機関（含民間）が活用
- 分譲審査は外部委員による委員会を実施
- 産業界が利用しやすい知的財産の制度設計

これまでに多くの企業を含む
84件以上に分譲を実施

共同研究は250件以上

*共同研究の場合の知財や費用分担は
ケースバイケースで対応

東北メディカル・メガバンクのゲノム・オミックス解析

先端的な解析を実施して価値の高いデータベースを作成・公開

全ゲノム解析の実施

- 日本人全ゲノムリファレンスパネルを構築
38,000人分のリファレンスパネル（38KJPN）を公開（2022年）
- 次世代シーケンス解析の参照配列として実用性を高めた日本人基準ゲノム配列の新バージョン（JG2.1）を公開（2021年）

簡易ゲノム解析ツールの開発と大規模解析の実施

- 日本人に最適化した簡易ゲノム解析ツール「ジャポニカアレイ®」を開発し、バージョンアップを継続（2017年v2上市）、2019年刷新版ジャポニカアレイ®NEOを発表
- 15万人のアレイ解析を完了

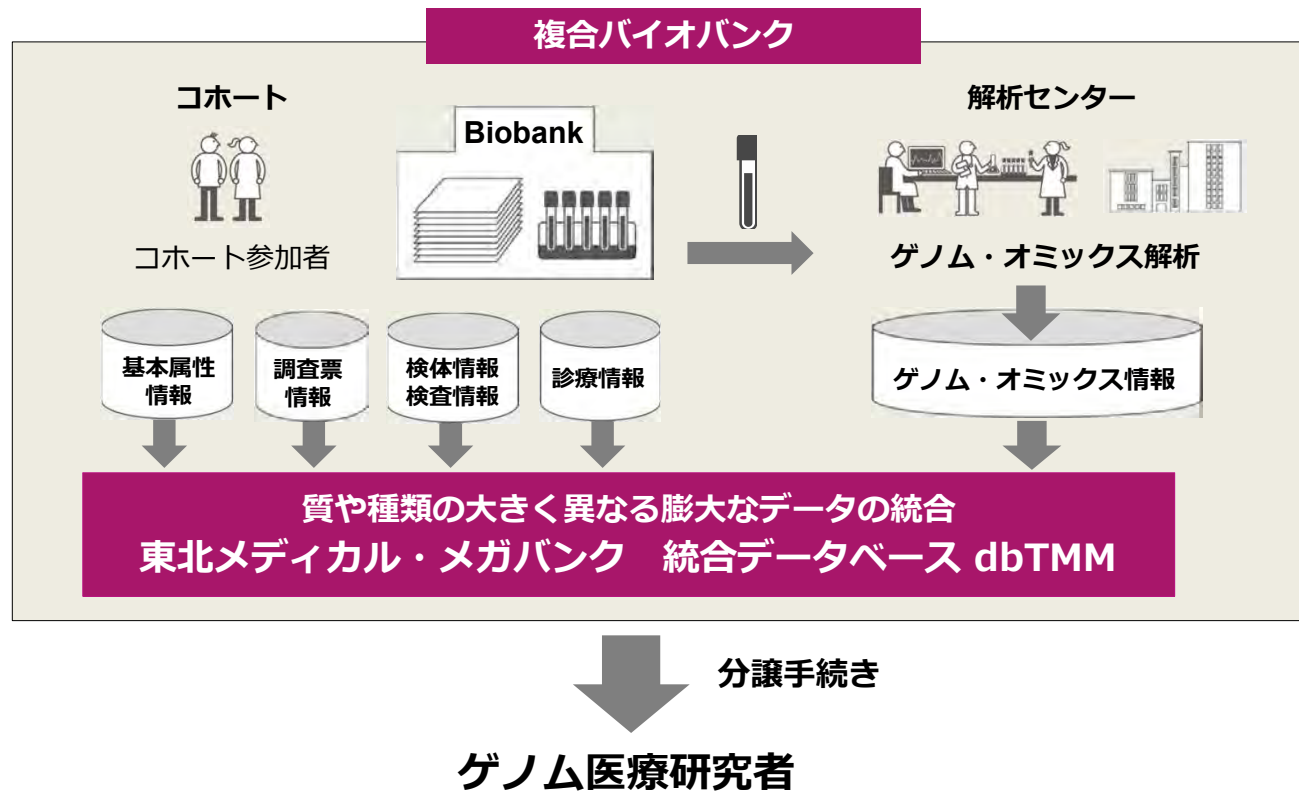
オミックス解析の実施

- 日本人多層オミックス参照パネル jMorp を作成
4.6万人分の代謝物の平均や分布情報（jMorp2021）公開（2021年）
- リファレンスデータベース（iMETHYL）公開
100人規模のゲノム多型、DNAメチル化情報と遺伝子発現情報の平均や分布情報を公開

統合データベース dbTMM の開発

統合データベースdbTMMにはゲノムコホート由来のデータが格納・蓄積されている

- 定められた登録・審査の手続きを経て全国の研究者が利用できる
- “大規模データ向け高速検索”や“検索後層別化集団の統計学的自動特徴付け”等の新たな機能が搭載されている



ゲノム医療実現推進のためのバイオバンク利活用促進に向けたバイオバンク・ネットワーク構築と運用支援に関する研究開発事業にも貢献

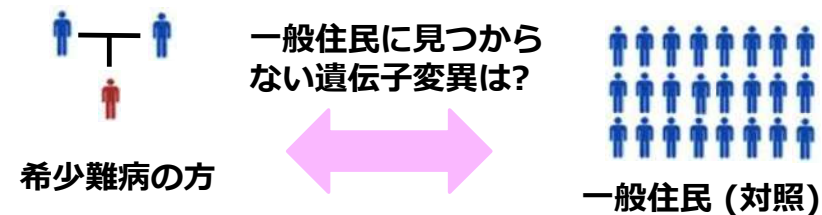
健康調査と解析情報を統合解析することで、正確な層別化情報の提供が可能になる
ゲノム医療実現推進のプラットフォームとしての利用が期待される

一般住民コホートにおいて全ゲノム解析を実施することの重要性

■ 一般住民の全ゲノム解析情報は患者のゲノム解析を大きく支援する

患者ゲノム解析結果の活用には大規模な比較対照用データを整備する必要がある！

患者のゲノム解析だけでは
病気との関連はわからない



■ 一般住民のゲノム解析情報は革新的創薬の発展に大きく資する

■ 一般住民の全ゲノム解析情報は個別化予防・医療の実現に必須である

遺伝子多型は個人の体質や病気になりやすさを規定している

一般住民の全ゲノム解析は個人の疾患リスクを測る方法の開発に繋がる

ゲノム構造は民族ごとに大きく異なるので、日本人の個別化予防・医療を実現するためには日本人のゲノム構造を正確に決めるが必要ある！

全ゲノム解析を実施している世界の代表的な一般住民コホート

一般住民前向きコホートにおける全ゲノム解析実施の重要性は国際的に広く認識されている

biobank^{uk} (英国)

- 50万人の40-64歳のボランティア参加者
- 詳細なベースライン検査
- MRイメージング
- **20万人の全ゲノム解析終了 (Nov 2021)**
- オミックス解析に挑戦中
- 研究のための強力なデータベース
- Cloud-based のプラットフォーム



All of Us (米国)

- 100万人の多彩な参加者をリクルート
- eConsent (電子的な同意取得)
- 参加者による調査票記入情報がある
- Electronic health records
- Fitbit data
- **10万人の全ゲノム解析終了 (March 2022)**
- Cloud-based platform “Researcher Workbench”



TMM (日本)

- 15万人の一般住民参加者
- 2つのコホート研究: “CommCohort” & “BirThree cohort”
- **詳細なベースライン検査と追跡調査・家系情報**
- MRイメージング
- **5万人の全ゲノム解析終了 (June 2022)**
- オミックス解析に挑戦中
- 複合バイオバンク (Integrated biobank) として試料と情報を分譲中
- On-Premise のプラットフォームで Data Visiting を実践中



東北メディカル・メガバンクは日本人一般住民を対象にした全ゲノムシーケンス解析を先駆的に実施

日本人全ゲノムリファレンスパネルを作製

- 一般集団における遺伝子多型の位置と頻度を示すもの
- 一般集団の遺伝子多型の正確な頻度情報取得はゲノム医療の実現に向けて極めて重要！
- 解析規模のサイズにより頻度情報はより正確になる

最近の成果 (13頁に詳述)

- 38,000人の日本人全ゲノムリファレンスパネルを公開 (2022)
- 次世代シーケンス解析の参照配列として実用性を高めた
日本人基準ゲノム配列 (JG2.1) を構築・公開 (2021)

全ゲノムシーケンス解析 延べ人数

2015年 1070人



2016年 2049人



2017年 3554人



2020年 8380人



2021年 14,000人

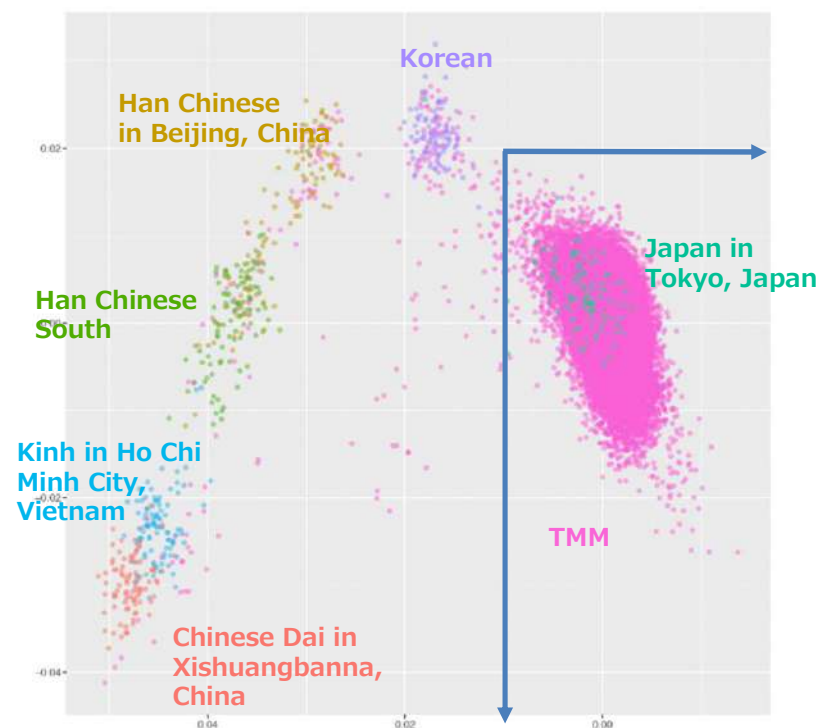
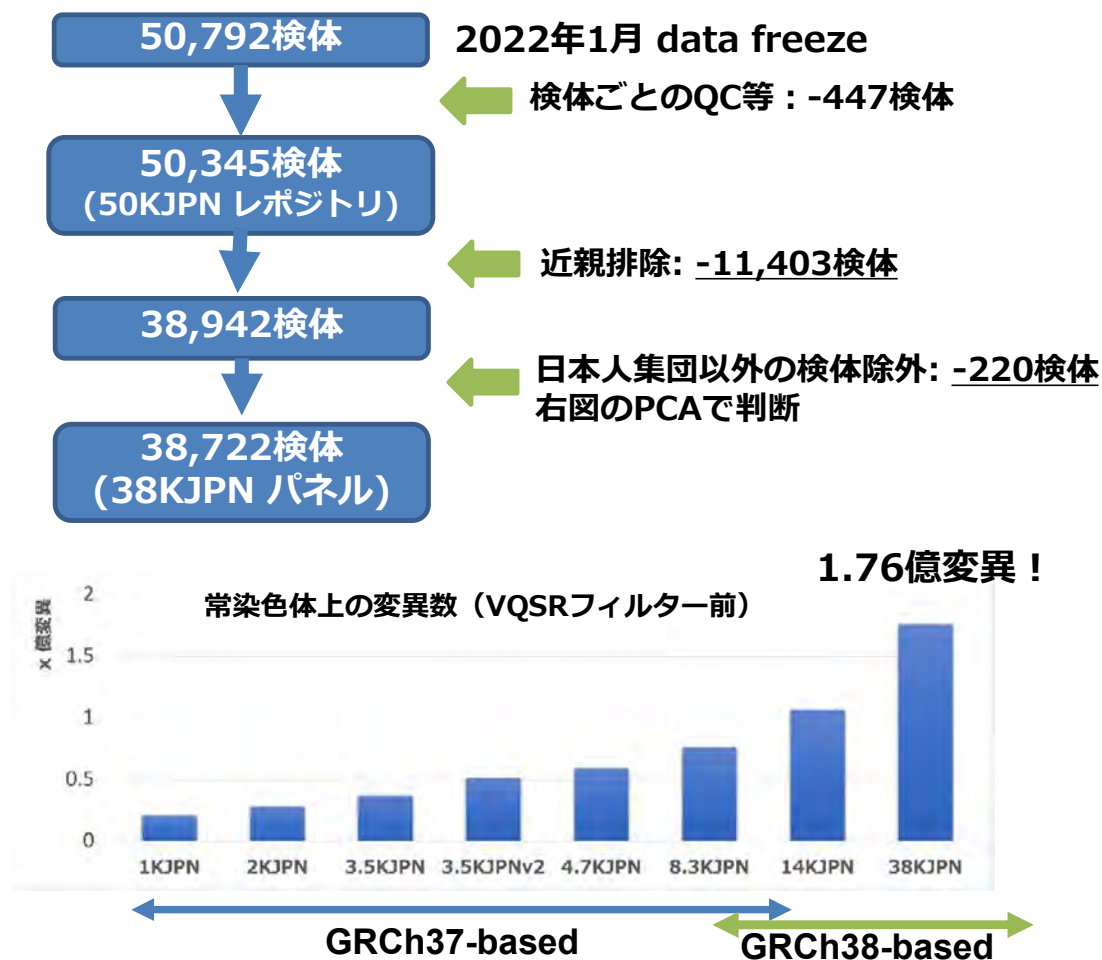


2022年 50,000人



2022/7/4 NHK News Webより

日本人全ゲノムリファレンスパネル：38KJPN は 広く各層の日本人を包含・代表する



国際1000人ゲノム+The personal genome project Korea (KPGP)で公開されているデータ、合計38,942検体と合わせて主成分分析（PCA）

TMM一般住民全ゲノムリファレンスパネルの疾患研究での利活用例

難病・診断がつかなかった病気の治療に大きく貢献

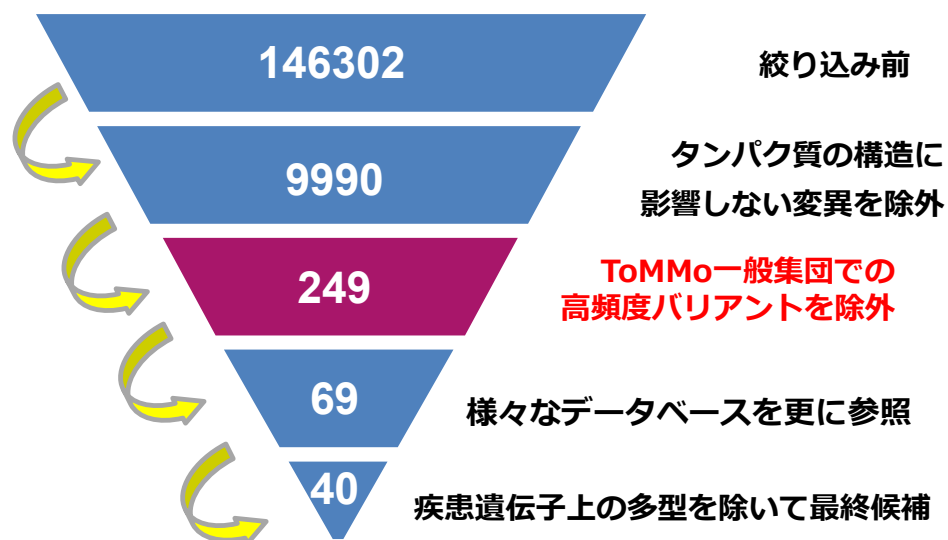
日本医療研究開発機構(AMED)の未診断疾患イニシアチブ(IRUD) への協力

未診断疾患イニシアチブ (IRUD) *に全ゲノムリファレンスパネルを優先的に提供

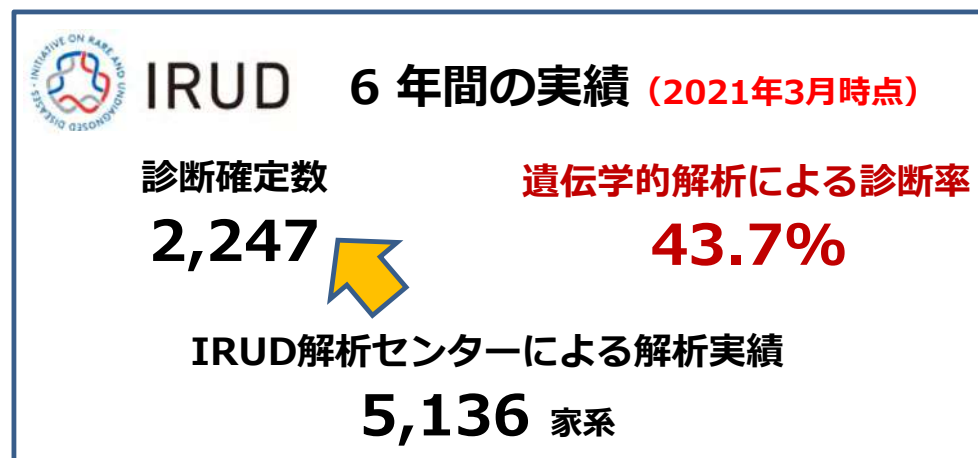
* 診断がつかなかった患者に遺伝子解析を行い病気の原因遺伝子を特定し治療方針を立てるプロジェクト



難病研究でのバリエーション絞り込みの例



- TMM全ゲノムリファレンスパネル はこれまで500報以上の論文で利用・引用されている
- 29の指定難病を含む100種類を超える疾患の研究、また加齢研究で活用されている



TMM一般住民全ゲノムリファレンスパネルの クリニカルシーケンス解析での活用

がんゲノム医療に対する貢献

- 国立がん研究センターで行われている**C-CATがんゲノムパネル解析**では、解析結果に対して、見つかった変異が“どれだけ珍しいものなのか”を示すために、**TMM全ゲノムリファレンスパネルにおける変異の存在頻度をすべての報告書に付記している**
- TMMは一般住民集団なので、TMMパネルで比較的頻度高く見つかる変異はがんの新規ドライバー変異である可能性は低い

*** ToMMo Allele Frequency: ToMMoのリファレンスパネルでの頻度記載あり**

その他、臨床研究において多数の使用実績

(2) 塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

No.	マーカー	エビデンス タイプ	臨床的意義	エビデンス レベル	薬剤	薬剤への 影響性	国際エビデンス レベル
1	EGFR L858R 0.39 (165/421)	Predictive	Sensitizing Response	E	osimertinib	国内承認 国内臨床試験中 (1件) FDA承認済	Tier 2C Likely pathogenic 海外臨床試験中 (10件)
2	TP53 c.954G>A 0.80 (374/469)	Predictive	Sensitizing Response	E	dacomitinib hy- drochloride	国内承認済 FDA承認済	Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (1件)
3	ARL1 T115	Oncogenic	Likely Patho- genic	F			Tier 3 Uncertain Signifi- cance
4	BRCA2 V2109 0.51 (347/755) ToMMo Allele frequency = 0.62%	Oncogenic	Likely Onco- genic	F	avelumab + Tar- laparicic acid (T115) etapumab (Tri- al Condition Match)	国内臨床試験中 (1件) 国内臨床試験中 (1件)	Tier 3 Uncertain Signifi- cance

塩基置換、挿入、欠失 (DNA) として検出されたマーカー情報を記載します。

項目	説明
No	検出された情報に対し番号を記載します。
マーカー	変異のマーカー名を記載します。 1行目 : 遺伝子名 2行目 : 変異の情報 3行目 : アレル頻度 (変異リード数/総リード数) 4/5行目 : ToMMoのアレル頻度情報 ※パネル名が「FoundationOne CDx」の場合は、 3行目 : アレル頻度 (変異リード数/総リード数) の値は記載されません。
エビデンス タイプ	Predictive : 薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic : 癌化因子に対するエビデンス
臨床的意義	変異に対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.18【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。
エビデンス レベル	C-CATで定義されたエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。

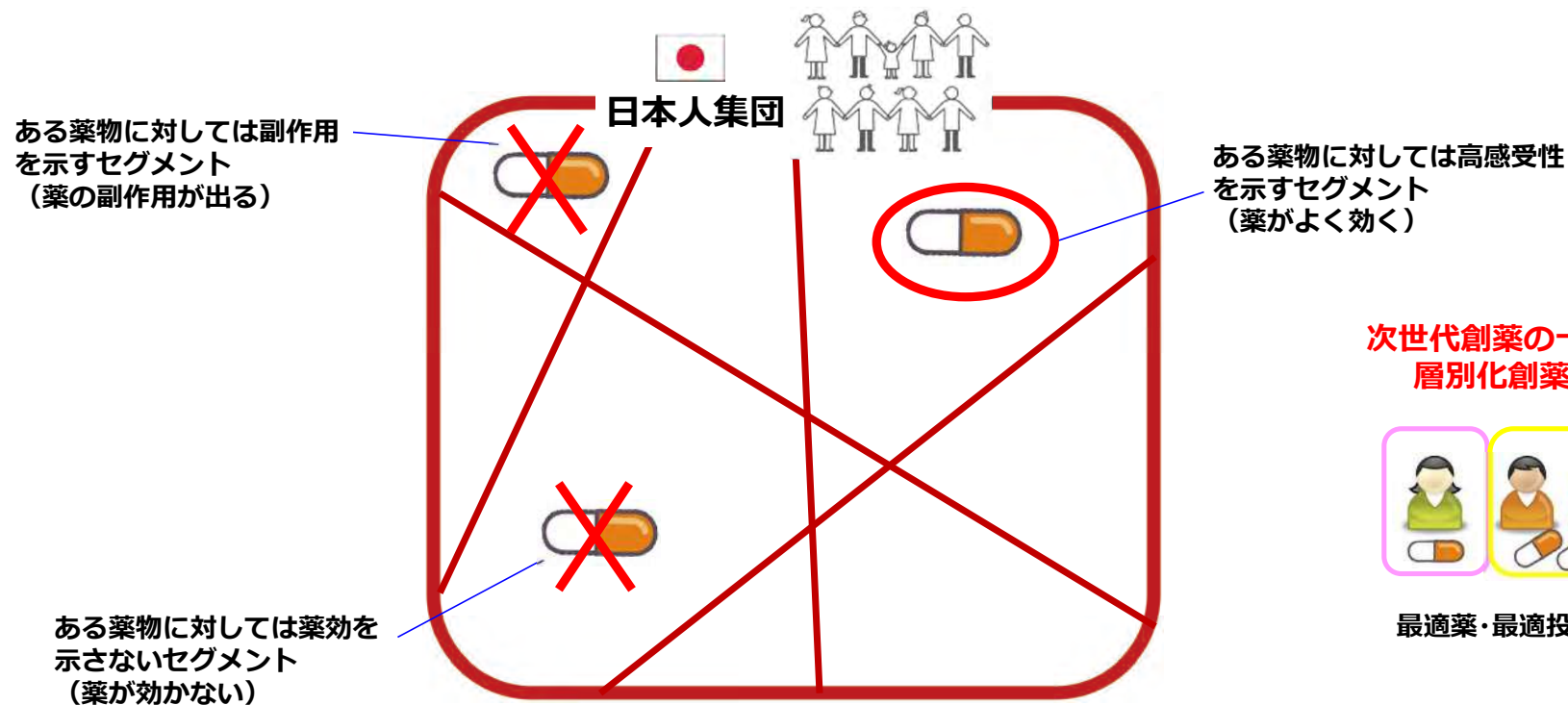
C-CATのウェブ公開資料より
各医療機関への報告事例の記載から

創薬研究におけるゲノム情報活用的重要性

ゲノム・オミックス情報を活用した層別化創薬の展開

ゲノム・オミックス解析情報を利用して日本人をセグメント（層）に分けることが可能

- 健康調査とゲノム・オミックス解析情報を統合解析することで正確な層別化情報が提供できる
- 低分子化合物も層別化創薬と組み合わせれば「標的薬」になる（落選した薬剤候補復活の可能性）



創薬研究におけるゲノム情報活用の重要性

ヒト遺伝学が薬剤開発の成功確率を上げる

Nat Genet. 2015; 47(8): 856-860; *PLoS Genet.* 2019; 15(12): e1008489

- Phase I までの開発品に比べ、承認まで進んだ薬剤は約 4 倍、ヒトでの遺伝的な連関があった
- ミスセンス・Deleterious変異の時にさらに成功確率が上がっていた

機能喪失変異に注目した創薬研究

- 遺伝子変異によりコードするタンパク質の量が減少したり、機能不全となった結果、**病気の発症が抑えられる**ケースがある
- 遺伝子と病気発症との関係に注目し、スムーズな仮説生成と実験検証を通じて様々なモダリティ（低分子、核酸医薬など）を活用した**阻害剤を開発**できる
- 一般住民コホートを使った統合解析で遺伝子阻害による影響を確認できているので、安全性の高い薬剤を開発できる

nature reviews drug discovery

BIOBUSINESS BRIEFS | 08 July 2022

Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs

2021年にFDA承認された新規薬剤の2/3はヒト遺伝学の証拠によりサポートされていた



一般住民の全ゲノム解析情報は個別化予防の実現に重要

- ゲノム医療の重要ターゲットは多因子疾患のリスク予測
- 遺伝子から個人の病気になりやすさを予測して医療に活用する構想は世界の潮流

Polygenic Risk Score (PRS)

- 多因子疾患の発症リスクを予測する信頼性の高いスコア
- 安価かつ簡易のマイクロアレイ法で決めることができる

一般住民の全ゲノム解析情報は全ゲノム解析情報はマイクロアレイ開発を支える

- 当機構の一般住民全ゲノム解析はジャポニカアレイ開発の基盤を形成
- SNP数を最小化しつつ疑似全ゲノム解読（インピュテーション）を可能にする
- ジャポニカアレイは日本人の個別化予防実現のためのキーテクノロジー

さらに改良した健診用ジャポニカアレイを活用した
日本の未来型健診モデル

当機構のアレイGWASデータは広く国際共同研究で活用されている（最近の論文の一部）

Nature 600, 675-678, 2021; Nature Genet 53, 1415-1424, 2021;
Nature Commun 12, 1-16, 2021; Nature Genet 52, 669-679, 2020; etc.

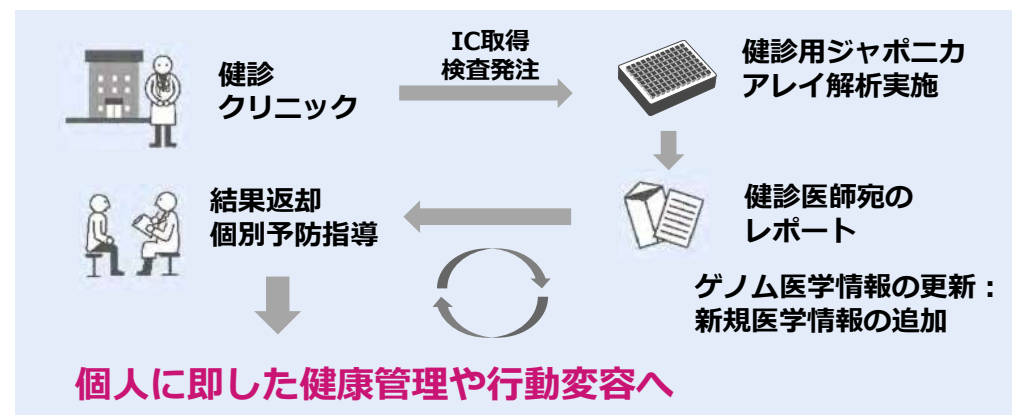
疾患リスク予測時代の到来

NATURE MEDICINE | VOL 24 | OCTOBER 2018 | 1483 |

editorial

GWAS to the people

Thanks to improvements in data collection and analysis, some polygenic risk scores that predict disease risk are approaching the same predictive accuracy offered by tests for monogenic mutations. The time to think about how best to incorporate polygenic tests in the clinic is now.



パーソナル・ヘルスマネジメント社会の実現に向けて

パーソナル・ヘルスマネジメント社会とは
一人一人の個性に目を向け、体質（遺伝子）や環境・生活習慣などの違いに対応した
個別化ヘルスケアが実現する社会

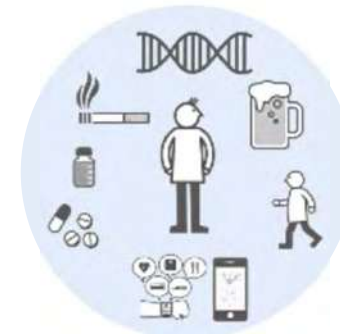


Society 5.0

我が国が抱える課題

日本は世界有数の長寿国だが解決すべき課題もある

- 高齢化や少子化が世界で最も進んでいる
- 本人や家族の健康は国民の不安や悩みの主要な要因
- 日本のヘルスケア産業は国際競争の中で苦戦



パーソナル・ヘルスマネジメント社会を実現！

- 健康寿命の延伸により生活の質（QOL）を向上させつつ医療・介護負担も抑制
- 国内で新たな市場と産業を開拓し、さらに海外市場の開拓に挑戦

MHU-3: Mouse Stress Defense

Decade of Space Mouse

Roles of Environmental Stress-responsive Transcription Factor Nrf2 in Space Stress

Principal investigator : Masayuki YAMAMOTO, MD & PhD

Goals and Objectives

- 宇宙環境では**微少重力と宇宙放射線**による大きなストレスが存在する
微少重力による負荷は非常に小さいので使われない骨や筋は環境に適応して急速に減少する
宇宙放射線は酸化ストレスとDNA障害を惹起する
- このような宇宙ストレスがNRF2活性化により緩和されるのではないかという仮説を検証する目的で、NRF2遺伝子欠失マウスの宇宙滞在実験を企画
- 鍛えられた宇宙飛行士だけではなく一般人が宇宙旅行する時代に備える、また、宇宙ストレス状態は「寝たきり」に似た状態なので、筋や骨減少に関係する創薬のヒントになる
- 宇宙では地上の数十倍の速度で加齢変化が進行するので、日本が直面している「高齢社会」における変化をとらえる加速モデルとなる

ISS を健康長寿研究支援プラットフォームとして活用

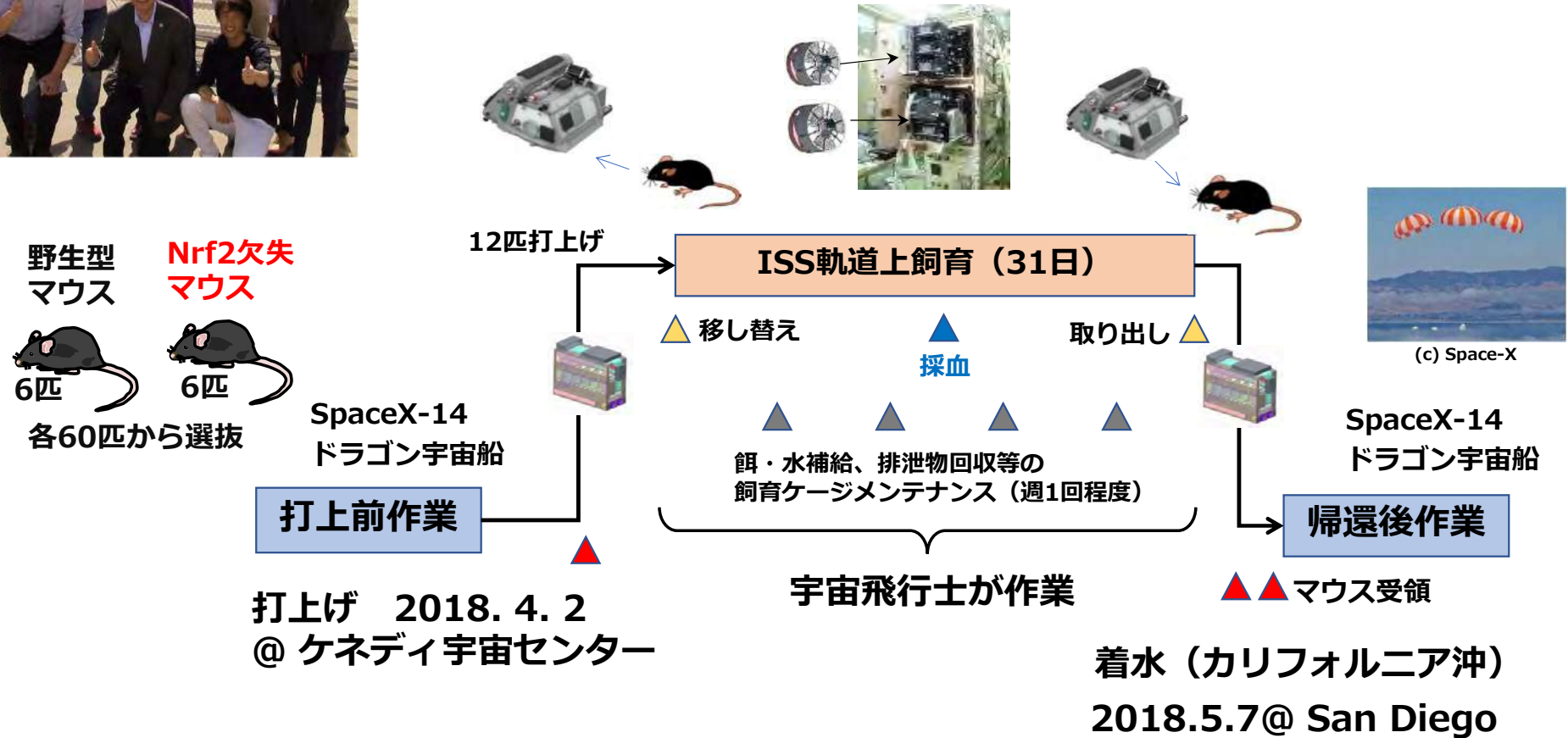
- 宇宙では、地上で高齢者に見られるからだの変化を地上の数十倍の早回しで見る事が可能
- 宇宙での動物を用いた研究は骨や筋肉などが衰えるロコモティブ症候群やサルコペニア（筋量低下）研究に役立つことが期待される
- 地上で見られない新たな現象の発見や知見の獲得が可能となる



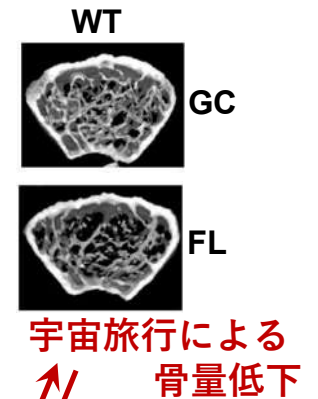
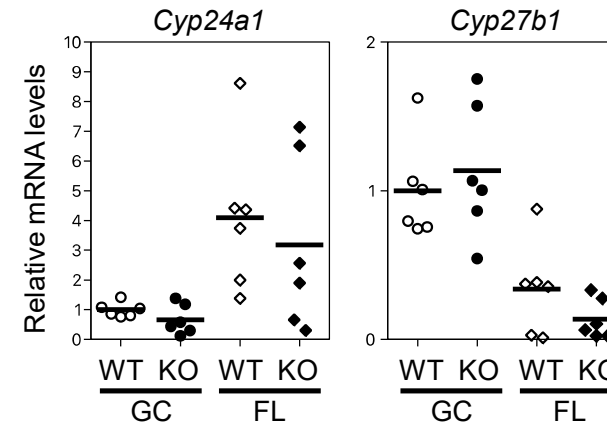
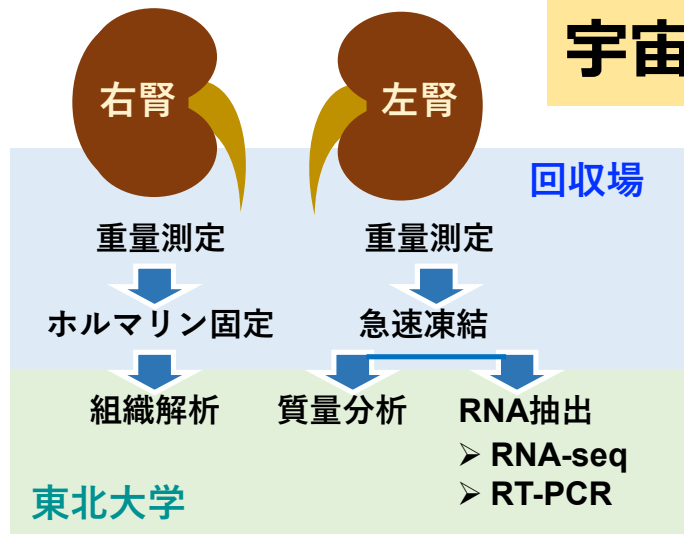


打上り前作業メンバー
@Kennedy Space Center

Nrf2欠失マウスを用いた ISS小動物飼育ミッションの流れ



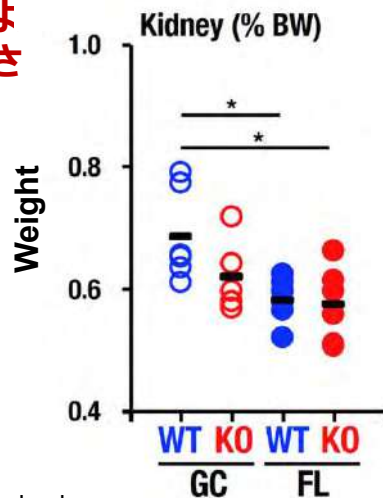
宇宙腎の解析



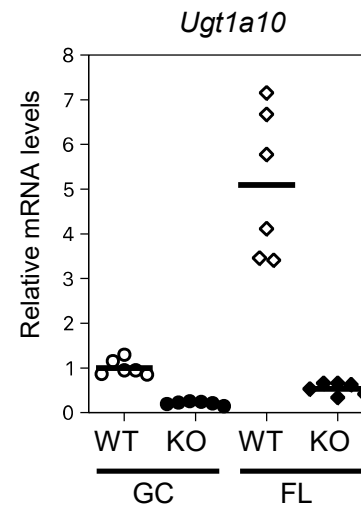
宇宙旅行によって、腎臓での骨量を増やす活性化型ビタミンDの分解酵素 (*Cyp24a1*) の発現量が増加し、一方、合成酵素 (*Cyp27b1*) は減少した

Suzuki et al.
Kidney Int 2021

宇宙旅行により腎臓は小さくなった



Suzuki et al.
Commun Biol 2020



Suzuki et al. *Kidney Int* 2021

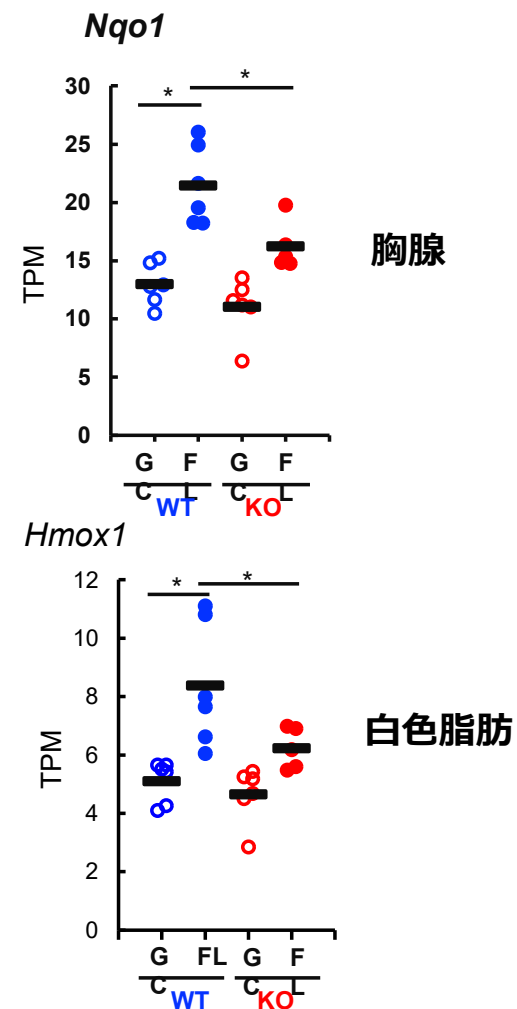
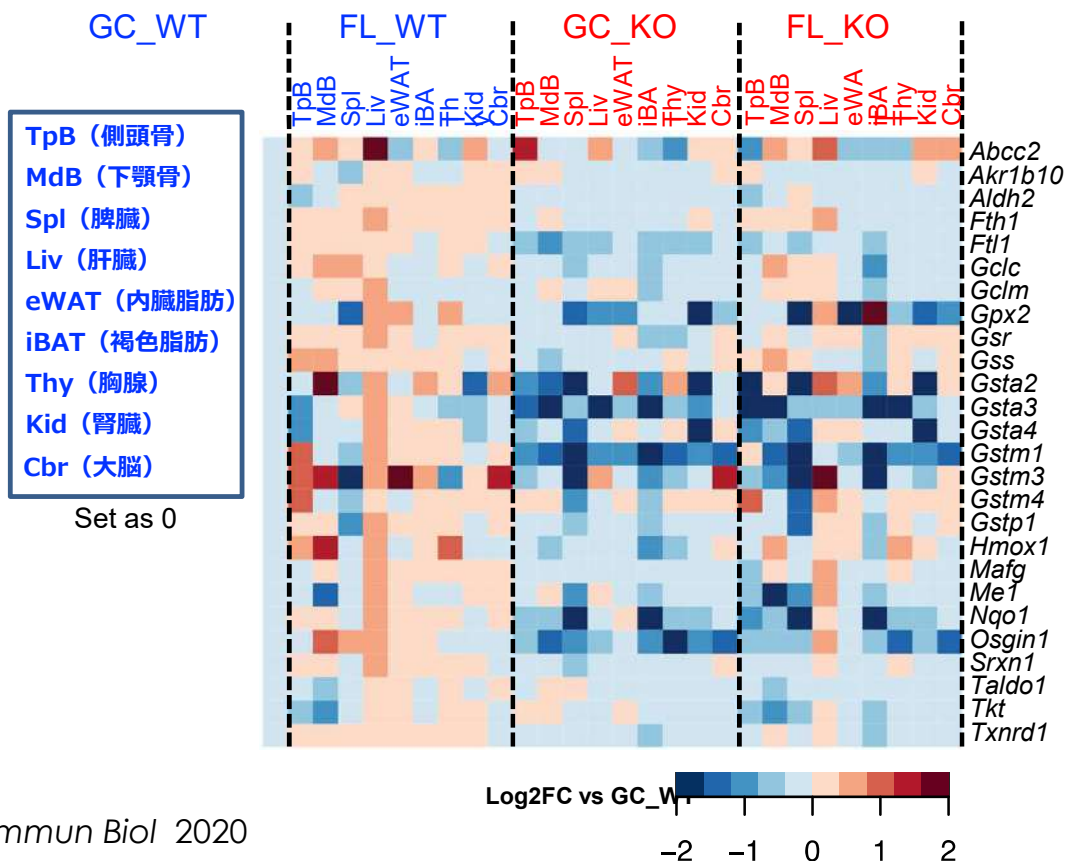
宇宙旅行によって、解毒代謝に関わる遺伝子 (*Ugt1a10*) の腎臓での発現が誘導されるが、*Nrf2* 欠損により誘導が消失した

Nrf2 依存性の宇宙環境応答システムの発見

宇宙ストレスはNRF2を活性化する

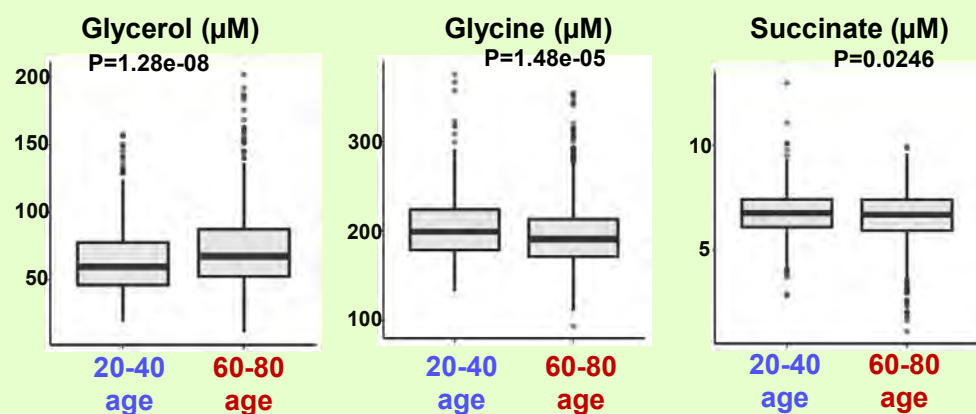
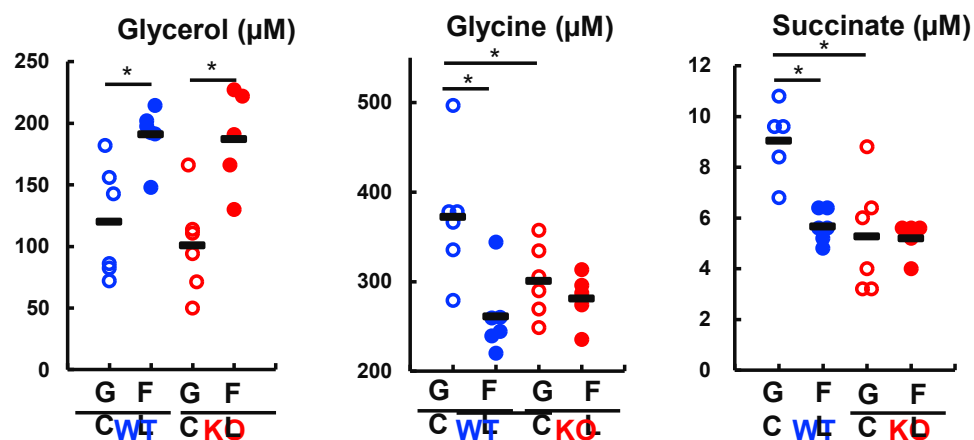
RNA-シーケンス解析

GC: Ground control mice (地上対照マウス) FL: Flight mice (宇宙旅行マウス)
WT: Wild-type mice (野生型マウス) KO: Nrf2 knockout mice (Nrf2欠失マウス)

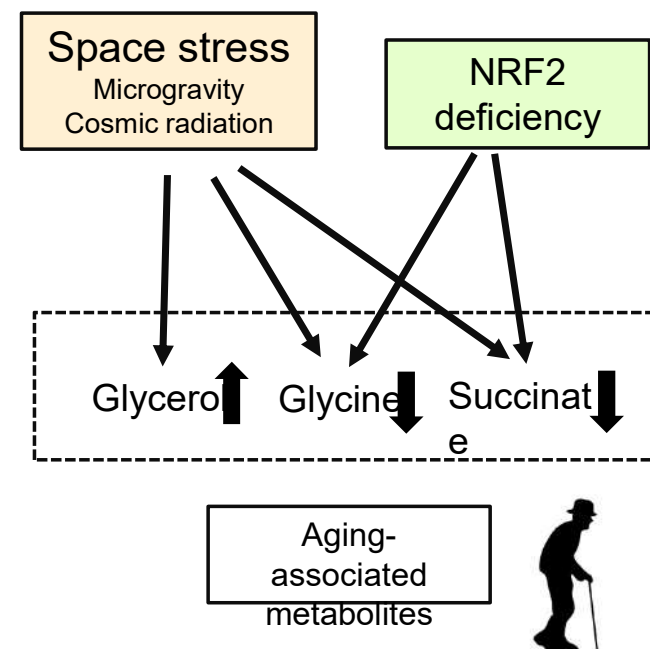


宇宙滞在によってヒト加齢と同じ動きをする 血漿代謝物が見られる

宇宙マウス血漿メタボロームデータ（下大静脈採血）



ヒトコホート血漿メタボロームデータ



Suzuki et al, *Commun Biol* 2020
Urano et al, *Commun Biol* 2021

Decade of Space Mouse

世界中の多くのヒト病態解析用の遺伝子ノックアウトマウス系統も
宇宙での機能解析ができる時代に！

■ 遺伝子ノックアウトマウスの宇宙旅行と全匹生存帰還に初めて成功

普通（野生型）のマウスですら宇宙での長期飼育は困難と言われていたが、今回は環境由来ストレスに弱い
Nrf2遺伝子欠失マウスの宇宙旅行と全匹帰還を実現

■ マウスの宇宙滞在時にNrf2が活性化されていることをRNA-シーケンス解析により実証

■ 軌道上の微量採血を初めて実施

メタボローム解析から、宇宙滞在によってヒトの加齢時と同じ動きをする血漿代謝物が見られること、すなわち、宇宙では加齢変化が加速していることを示す知見を得た

- 宇宙滞在リスク軽減に貢献：NRF2活性化による宇宙滞在のリスク軽減

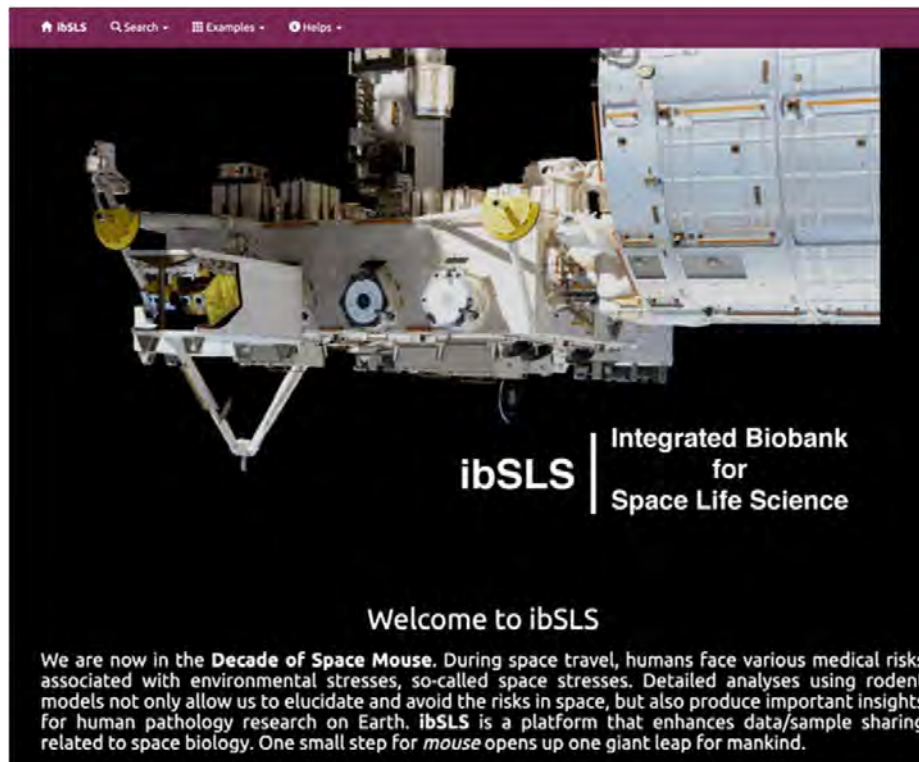
→ 鍛え抜かれたスーパーマン（宇宙飛行士）だけではなく、一般の人でも宇宙に挑戦できる時代を！

- 高齢化・高ストレス社会が抱える課題克服への応用：酸化ストレスやメカニカルストレスへの適応戦略の開発は、地上での高齢化・高ストレス社会の課題克服へ新たな応用・展開が期待される

→ 元気に歳を取れる戦略は、健康寿命の延伸につながる！

生命科学データベース ibSLS を公開

宇宙生命科学統合バイオバンク Integrated Biobank for Space Life Science ibSLS



宇宙滞在により加速する加齢変化を解析することにより、個別化予防や先制医療などの次世代医療の研究に結びつくことが期待される

Afshinnkoo E et al, *Cell* 2020

Current Members

Tohoku Univ

Akira Uruno

Liam Biard

Tatsuro Iso

Takafumi Suzuki*

Makiko Hayashi

Mikiko Suzuki*

Makoto Horiuchi

Tomohiro Edamitsu

Keiko Taguchi*

Akitomo Ohtsuki*

Hironobu Ikehata

Fumiki Katsuoka*

Collaborators

[Hozumi Motohashi*](#)

[Norio Suzuki*](#)

[Ritsuko Shimizu](#)

Kai Takaya*

Toshiaki Fukutomi*

Ryota Saitoh*

Nanako Fujikawa*

Yoichiro Mitsuishi*

Masahiro Nezu*

Kei Sato*

Xiaoqing Pan*

Keiichi Hiramoto*

Tae Suzuki-Yamamoto*

Shohei Murakami*

Keiichi Shirasaki*

Maki Goto*

[Hiroki Sekine](#)

[Takashi Moriguchi*](#)

Jun Takai*

Atsushi Maruyama

Junsei Mimura

Hiromi Yamazaki*

Shun Yamazaki*

[Ken Itoh*](#)

Tania O'Connor

[Vincent Kelley](#)

[Satoru Takahashi](#)

[Makoto Kobayashi](#)

Tomofumi Hoshino*

Katsuyuki Iida*

[Akira Kobayashi](#)

[Tadayuki Tsujita](#)

Hiroyuki Muramatsu*

Yuki Furusawa*

Chika Higashi*

Takaaki Negishi*

Yoko Yagishita*

Previous Colleagues Worked on KEAP1-NRF2

[Keizo Nishikawa*](#)

[Hiromi Okawa*](#)

[Kang Moon-Il*](#)

[Yoriko Watai*](#)

[Yasutake Katoh*](#)

[Syuhei Noda*](#)

[Momoko Kimura*](#)

[Makiko Ohtsuji*](#)

[Yaeko Takagi*](#)

[Daisuke Inoue](#)

[Rie Fujita*](#)

[Yosuke Hirotsu*](#)

[Mariko Takayama*](#)

[Jon Maher*](#)

[Akira Ohkoshi*](#)

[Tomokazu Souma*](#)

[Hironori Satoh*](#)

[Kit Tong*](#)

[Eri Kobayashi*](#)

[Yu Lei*](#)

[Jian Yong Zhang*](#)

[Li Li*](#)

[Sakie Ohmura*](#)

[Kohei Tsuchida*](#)

[Eiki Yoshida*](#)

[Nadine Keleku-Lekuwater*](#)

**Many Collaborators All over the World
Working on the KEAP1-NRF2 System**

Thanks!



東北メディカル・メガバンク機構で活躍する人々

東北大学 学内 協力研究組織

医学系研究科
大学病院
歯学研究科
薬学研究科
情報科学研究科
加齢医学研究所
災害科学国際研究所
未来型医療創成センター



機構長

山本 雅之

副機構長

布施 昇男
栗山 進一
木下 賢吾
泉 陽子

機構長特別補佐

八重樫 伸生（研究科長）
小林 忠雄
齋藤 嘉信

総務・企画事業部

多賀谷 朋宏（事業部長）
長神 風二（副事業部長）
橋詰 拓明
櫻井 美佳
佐藤 忠彦

横田 博
境田 正樹
岸 郁子

コホート事業部

栗山 進一（事業部長）
寶澤 篤（副事業部長）
布施 昇男（副事業部長）
麦倉 俊司
濱中 洋平
中谷 直樹
小原 拓
小林 朋子
富田 博秋
石井 正

複合バイオバンク事業部

泉 陽子（事業部長）
大根田 絹子（副事業部長）
荻島 創一（副事業部長）
熊田 和貴
中村 智洋
齋藤 嘉信
野口 憲一

基盤情報事業部

木下 賢吾（事業部長）
小柴 生造（副事業部長）
田宮 元
勝岡 史城
清水 律子
櫻井 美佳
元池 育子
田口 恵子

他に地域支援センター長等、合計約320名程度のスタッフ（GMRC / TCFを含む）

GMRC: genome medical research coordinator TCF: ToMMo clinical fellow

