

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 層別化 AI による解析及び解釈の精度向上のための研究
研究分担者名 : 熊ノ郷 淳
国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科 教授

研究要旨

PRISM 課題である「新薬創出を加速する人工知能の開発」において、大阪大学間質性肺炎コホート臨床データ（診療データ及びエクソソームプロテオームデータ）を収集、構造化し、データ駆動的に IPF 患者の特徴を示すクラスターが有する特徴的な分子群の抽出を行った。抽出された分子群の生物学的意味の知識整理やさらなるパスウェイ解析を行い、線維化と関連するパスウェイやそのパスウェイにおいてハブ分子の特定に至った。見出したパスウェイや特定したハブ分子については、有効な治療法やバイオマーカーの早期開発が望まれている致死の疾患である IPF の新規創薬ターゲットとなる可能性がある。そこで、本グループにおいては、見出したパスウェイや特定したハブ分子について、IPF 患者における発現増強を確認するだけでなく、その経路の下流代謝産物の動態を解析することで、ストラテジーの妥当性を科学的に検証する。

A. 研究目的

見出したパスウェイや特定したハブ分子が、IPF 患者において発現しているか、あるいは機能しているかを明らかにする。すなわち、①線維化肺組織における当該分子の発現、リン酸化パスウェイ経路の存在の証明、及び②特定したパスウェイが活性化した場合に産生される代謝物の測定を行う。そのことにより、当該分子の臨床的意義を明らかにするとともに、PRISM プロジェクトにおいて開発した新規創薬ターゲット及び層別化バイオマーカー探索のためのストラテジーの妥当性を科学的に証明する。

B. 研究方法

対象となる患者群は、文書同意を取得した下記の患者

- ①については、肺がん患者（線維症合併及び非合併）
- ②については、IPF 確定診断患者及び器質的呼吸器疾患を有さない受診者

- ① 手術肺の収集：手術時の摘出肺より線維化部分及び正常部分を採取し、ただちに凍結する。
- ② 血液及び尿の採取：受信時に採取する。可能な限り時間や食事後の時間、投薬前後の条件をそろえる。
血液 20 検体、尿 10 検体

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部付属病院における倫理規定に基づき、研究計画を行った。

C. 研究結果

PRISM から見出された 9 つの分子について、IPF の組織上での発現増強を確認した。予備検討を行うとともに、半定量解析から発現増強を再検証中である（論文投稿準備中）
これら最新プロテオミクスに加えて、メタボロミクスを終了し、解析結果を集計中である。
今年度は、検体採取により解析依頼中であり、解析結果をもとに今後の計画を立案予定である。

D. 考察

解析結果をもとに今後の計画を立案予定である。

E. 結論

見出したパスウェイや特定したハブ分子が、IPF 患者における発現増強を確認できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer. Masuhiro K, Tamiya M, Fujimoto K, Koyama S, Naito Y, Osa A, Hirai T, Suzuki H, Okamoto N, Shiroyama T, Nishino K, Adachi Y, Nii T, Kinugasa-Katayama Y, Kajihara A, Morita T, Imoto S, Uematsu S, Irie T, Okuzaki D, Aoshi T, Takeda Y, Kumagai T, Hirashima T, Kumanogoh A. JCI Insight. 2022 Apr 7:e157915.
- 2) CD14 and lipopolysaccharide-binding protein as novel biomarkers for sarcoidosis by proteomics of serum extracellular vesicles. Futami Y, Takeda Y, Koba T, Narumi R, Nojima Y, Ito M, Nakayama M, Ishida M, Yoshimura H, Naito Y, Fukushima K, Takimoto T, Edahiro R, Matsuki T, Nojima S, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Shirai Y, Suga Y, Satoh S, Adachi J, Tomonaga T, Ueda K, Kumanogoh A. Int Immunol. 2022 Mar 16:dxac009.
- 3) Stereotactic Ablative Radiotherapy Using CyberKnife for Stage I Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Hayashi K, Suzuki O, Shiomi H, Tatekawa S, Hirata T, Tamari K, Hirata H, Funaki S, Seo Y, Takeda Y, Isohashi F, Shintani Y, Ogawa K. Anticancer Res. 2022 Jan;42(1):321-327. doi: 10.21873/anticancerres.15488.
- 4) Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study: study protocol. Nakagawara K, Namkoong H, Terai H, Masaki K, Tanosaki T, Shimamoto K, Lee H, Tanaka H, Okamori S, Kabata H, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A, Kodama N, Okamoto M, Umeda A, Hagimura K, Sato T, Miyazaki N, Takemura R, Sato Y, Takebayashi T, Nakahara J, Mimura M, Ogawa K, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K, Amagai M, Goto R, Ibuka Y, Hasegawa N, Kitagawa Y, Kanai T, Fukunaga K. BMJ Open Respir Res. 2021 Nov;8(1):e001015. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001015
- 5) Omics Data Analysis Tools for Biomarker Discovery and the Tutorial Yosui Nojima, Yoshito Takeda Springer Proceedings in Mathematics & Statistics 266-273, 2021
- 6) Mapping the human genetic architecture of COVID-19. COVID-19 Host Genetics Initiative. COVID-19 Host Genetics Initiative: Mari E K Niemi, Yukinori Okada, Jinyoung Byun, Yoshito Takeda, Haruhiko Hirata, Atsushi Kumanogoh, Takayuki Shiroyama, Yoshimi Noda, Takayuki Niitsu, Yuichi Adachi, Takatoshi Enomoto, Saori Amiya, Reina Hara, Kunihiko Takahashi, Tatsuhiko Anzai, Takanori Hasegawa, Satoshi Ito, Ryuji Koike, Akifumi Endo, Yuji Uchimura, Nature. 2021 Dec;600(7889):472-477.
- 7) IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity. Suga Y, Nagatomo I, Kinehara Y, Koyama S, Okuzaki D, Tsuda T, Nakatani T, Nakanishi Y, Futami Y, Koba T, Satoh S, Hosono Y, Miyake K, Fukushima K, Shiroyama T, Iwahori K, Hirata H, Takeda Y, Kumanogoh A. J Immunol. 2021 Sep 1;207(5):1456-1467. doi: 10.4049/jimmunol.2100076.
- 8) Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres. Koba T, Takeda Y, Narumi R, Shiromizu T, Nojima Y, Ito M, Kuroyama M, Futami Y, Takimoto T, Matsuki T, Edahiro R, Nojima S, Hayama Y, Fukushima K, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Suzuki M, Shirai Y, Murakami T, Nakanishi K, Nakatani T, Suga Y, Miyake K, Shiroyama T, Kida H, Sasaki T, Ueda K, Mizuguchi K, Adachi J, Tomonaga T, Kumanogoh A. ERJ Open Res. 2021 Mar 22;7(1):00658-2020

2. 学会発表

- 1) 「次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索 (PRISM)」
榎本貴俊, 武田吉人, 足立雄一, 網屋沙織, 野田成美, 白井雄也, 福島清春, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 夏目やよい, 伊藤眞里, 熊ノ郷 淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23~4/25 東京
- 2) エクソソームの次世代プロテオミクスによる悪性胸膜中皮腫の新規バイオマーカー開発
安部 祐子, 武田 吉人, 伊藤眞里, 熊ノ郷 淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23~4/25 東京
- 3) エクソソームの定量プロテオミクスによる喘息の新規バイオマーカー同定
吉村華子, 武田吉人, 木庭太郎, 菅泰彦, 福島清春, 白山敬之, 伊藤眞理, 熊ノ郷淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23~4/25 東京

- 4) 「PRISM」データから見えてきた新たな線維化バイオマーカー 白井雄也、武田吉人、足立雄一、榎本貴俊、網屋沙織、野田成美、福島清春、白山敬之、三宅浩太郎、平田陽彦、足立淳、夏目やよい、伊藤眞里、熊ノ郷淳 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23～4/25 東京
- 5) 新規線維症関連遺伝子 RBM7 による non-coding RNA 分解を介する線維化制御 福島清春、佐藤荘、熊ノ郷淳、審良静男 第61回呼吸器学会学術講演会 4/23～4/25 東京
- 6) 第8回日本細胞外小胞学会学術集会(2021/10/18, リモート開催)
「次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索」
榎本貴俊, 武田吉人, 白井雄也, 足立淳, 伊藤眞里, 夏目やよい, 熊ノ郷淳

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし