

資料14-1-2

科学技術・学術審議会
研究計画・評価分科会
宇宙開発利用部会
ISS・国際宇宙探査小委員会
(第14回)H27.4.20

微小重力実験環境の意義について

- ライフサイエンス分野におけるゲノム医療関連研究の進展状況
- ゲノム関連研究分野においてマウス等の小動物を用いることの重要性
- どのような研究成果が望めるか
- 長期的・継続的に利用できる微小重力環境が存在することへの期待

東北大学 医学系研究科
東北メディカル・メガバンク機構
山本雅之



遺伝子クローニングの時代

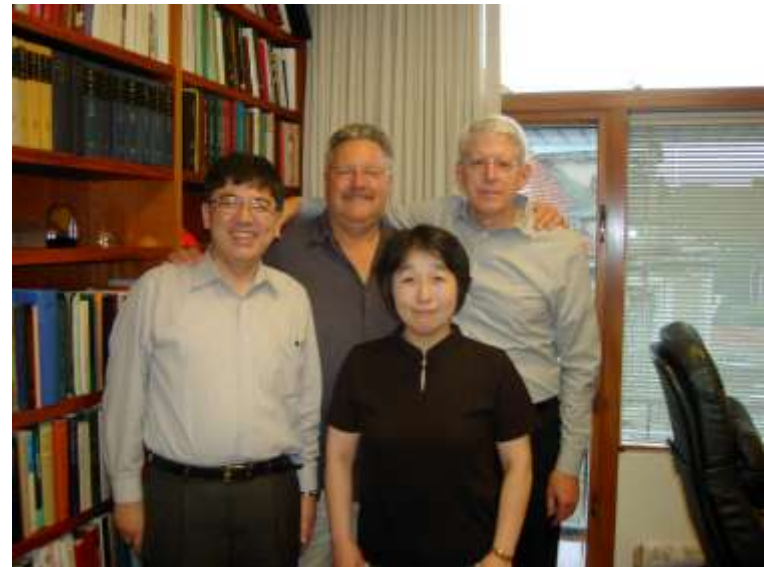
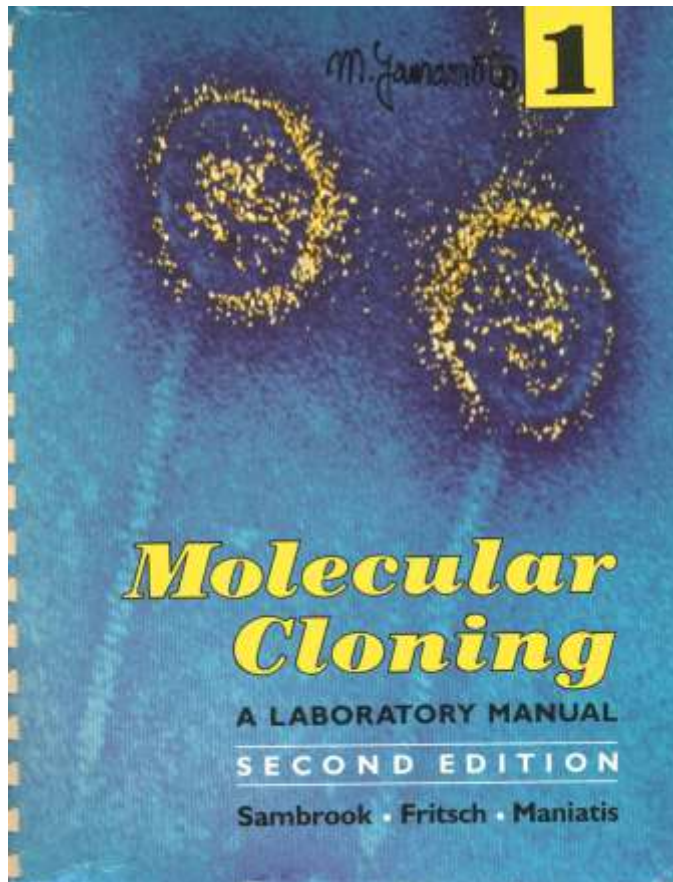
4世代の分子生物学者

Tom Maniatis

Doug Engel

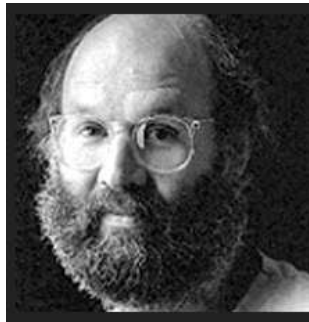
Masi Yamamoto

Ritsuko Shimizu

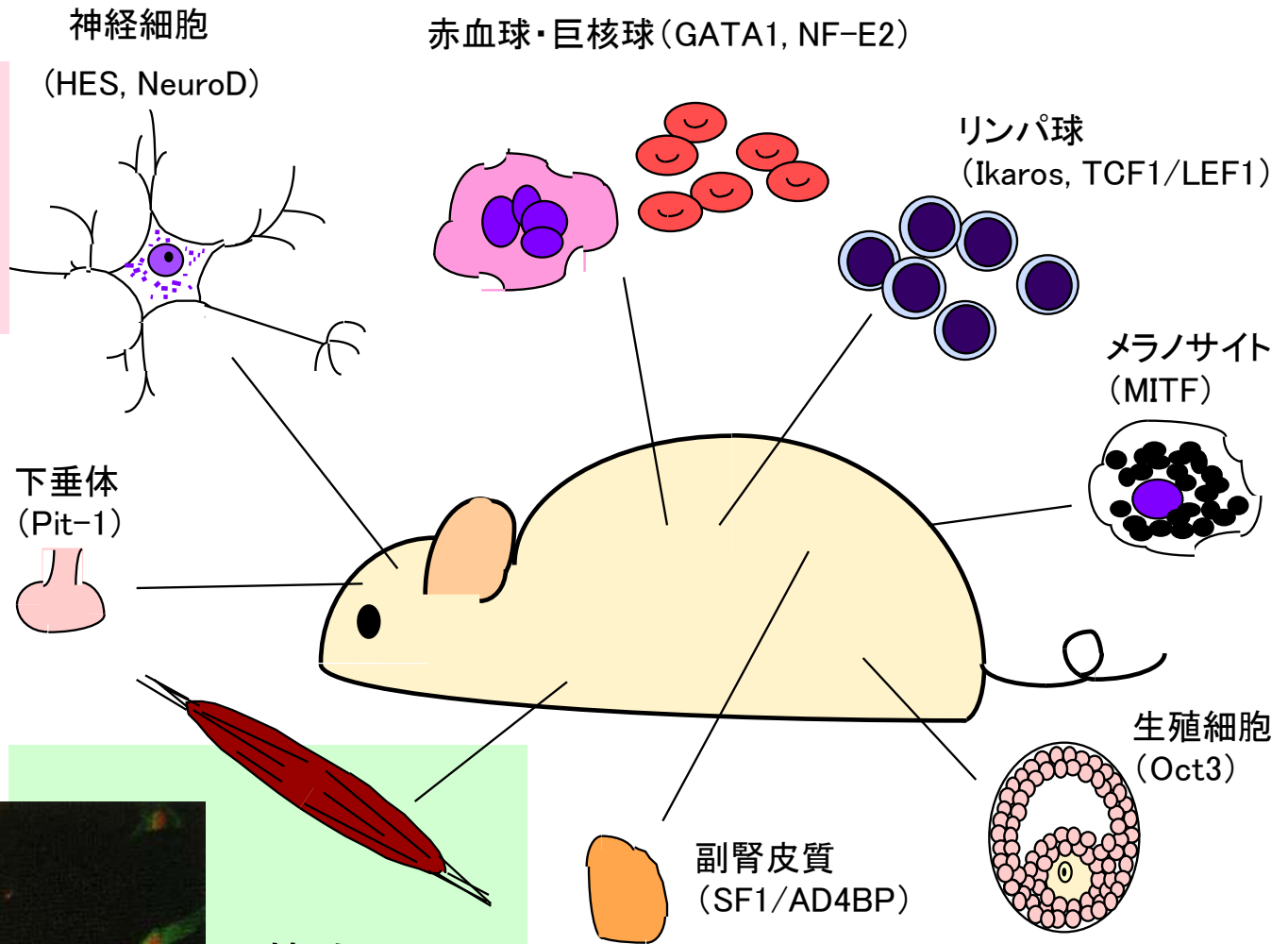
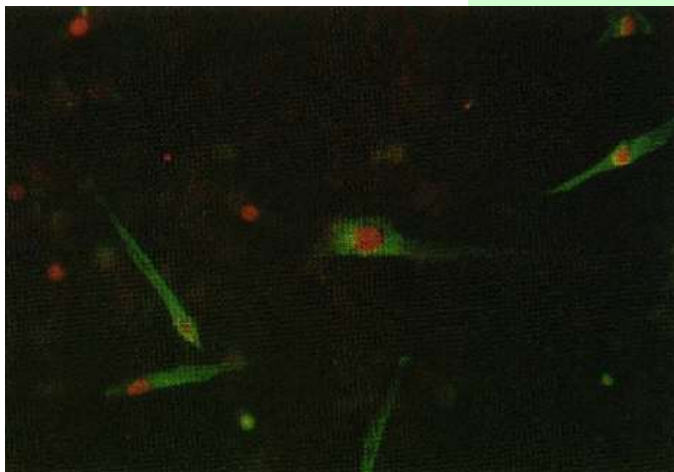


July 3, 2009 at Harvard University

転写因子による細胞の運命決定



Hal Weintraub



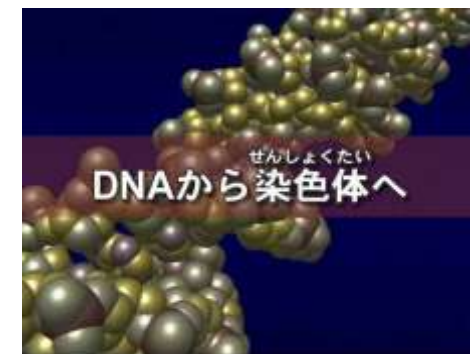
筋肉 (MyoD)
Weintraub 1987

MyoD1: a nuclear phosphoprotein requiring a Myc homology region to convert fibroblasts to myoblasts. Tapscott SJ, Davis RL, Thayer MJ, Cheng PF, Weintraub H and Lassar AB. *Science* 242, 405-411 (1988)

DNAはクロマチン構造を取って核内に存在する

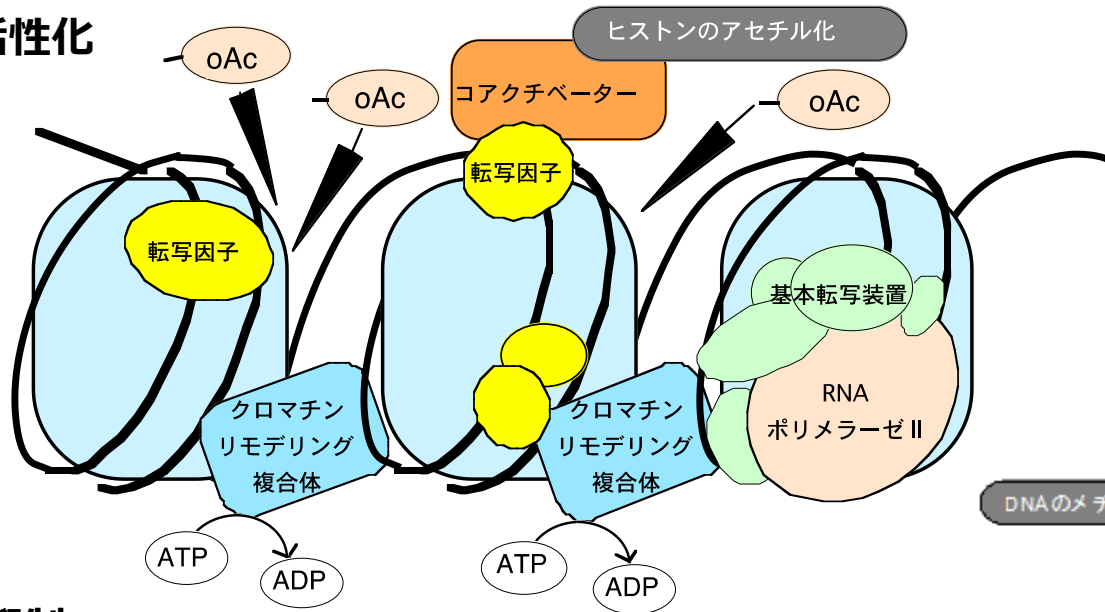


- クロマチン構造
- ヒストン
- ヌクレオソーム
- 染色体

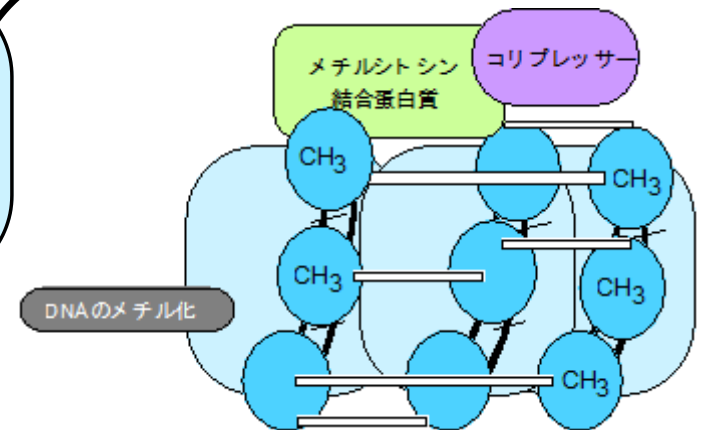


クロマチン構造とエピゲノム転写制御

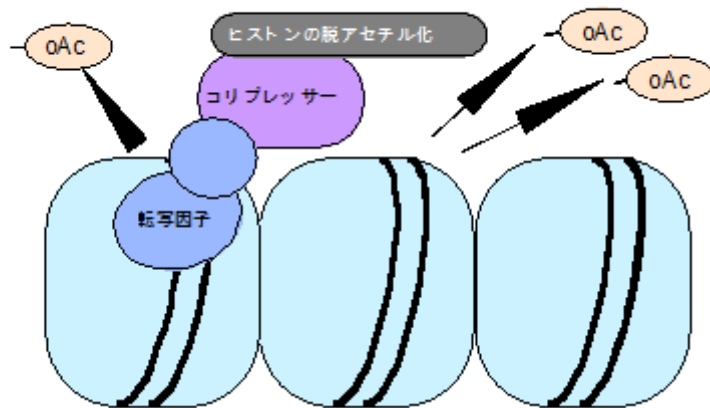
転写活性化



転写抑制とDNAメチル化



転写抑制



オランダ飢饉（Dutch famine）調査

第二次世界大戦時（1944-1945年）に西オランダはひどい飢饉となったが、この飢饉を経験した母親からの出生児は成人後に肥満や耐糖能生涯を発症しやすい。この原因がエピゲノム変化にあることが示されている

高速・高精度全ゲノム解析の重要性

ゲノム配列の8割は何らかの機能を持つ

米国ENCODE計画の成果より

<https://genome.ucsc.edu/ENCODE/aboutScaleup.html>

ARTICLE

doi:10.1038/nature12897

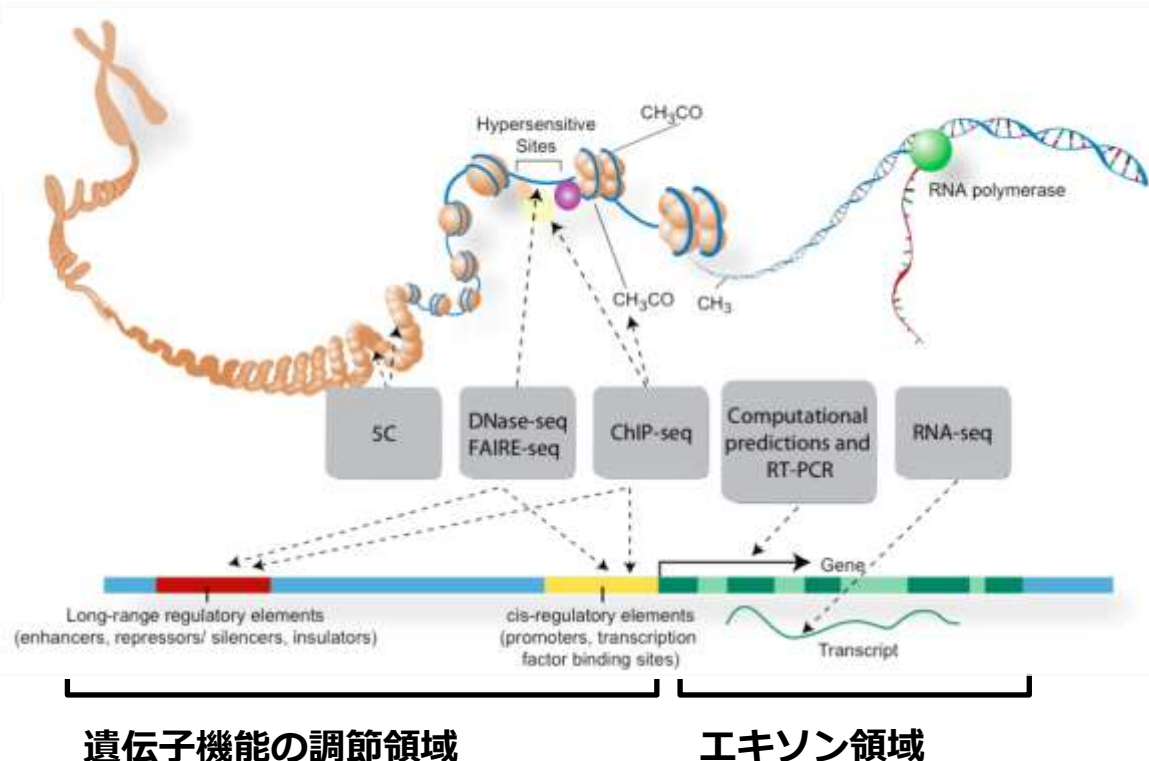
An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome

The ENCODE Project Consortium*

The human genome encodes the blueprint of life, but the function of the vast majority of its nearly three billion bases is unknown. The Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) project has systematically mapped regions of transcription, transcription factor association, chromatin structure and histone modification. These data enabled us to assign biochemical functions for 80% of the genome, in particular outside of the well-studied protein-coding regions. Many discovered candidate regulatory elements are physically associated with one another and with expressed genes, providing new insights into the mechanisms of gene regulation. The newly identified elements also show a statistical correspondence to sequence variants linked to human disease, and can thereby guide interpretation of this variation. Overall, the project provides new insights into the organization and regulation of our genes and genomes, and is an expansive resource of functional annotations for biomedical research.



遺伝子配列変異と疾病発症の関連性の理解には全ゲノム解析が重要



Missing Heritability (失われた遺伝率) の克服に向けたアプローチ

遺伝子変異と疾患を繋ぐエビデンスが圧倒的に不足している

- 個別化予防・医療の実現のためには疾患の候補遺伝子を絞り込む必要性がある
- 同定された疾患関連遺伝子が真に疾患の原因になっているのか検証が重要
- さらにその浸透率や生活習慣との関係の解明も重要

Missing Heritabilityを克服するためには**ゲノムコホート研究**とそれに以下の要素を盛り込むことが重要

家系情報 (Family-based prospective study design)

サンプル数の増加 (Increase of sample size)

全ゲノム解析とオミックス解析 (Whole genome sequencing / Omics analyses)

人生初期からの環境要因把握 (Life course environmental factors)

正確な表現型の把握 (Accurate phenotype / Continuous phenotype / Disease clustering)

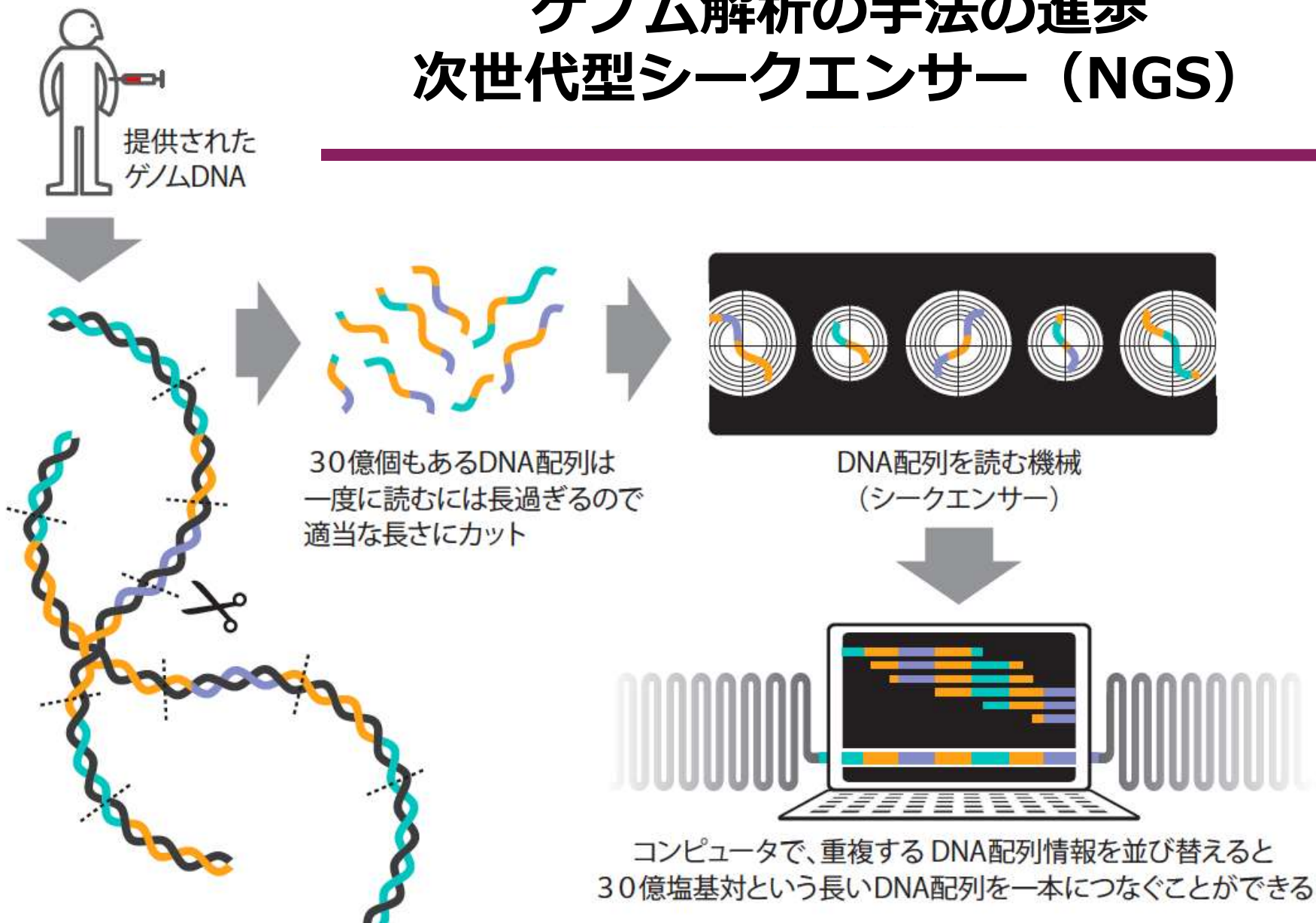
変異と環境の統合解析 (Integrated analyses of single nucleotide variants and environmental factors)



Nature 456, 18-21 (2008)

ゲノム解析の手法の進歩

次世代型シーケンサー (NGS)



Tohoku Medical Megabank Organization

東北メディカル・ メガバンク機構の設立

2012年2月1日

ロゴと略称にこめたこと

ToMMo = とも
地域と 共に、
地域の 友となり



東北大学 東北メディカル・メガバンク機構は、
未来型医療を築いて震災復興に取り組むことを目的に
設置されました。

機構は、東日本大震災の被災地の地域医療再建と
健康支援に取り組みながら、

医療情報とゲノム情報を複合させたバイオバンクを構築します。

このバイオバンクに集まった情報と
その解析結果に基づく新しい医療の創出を通じて、
被災した東北地区への医療人の求心力向上、
産学連携の促進、関連分野の雇用創出、
さらには医療復興を成し遂げたいと考えています。



<http://www.megabank.tohoku.ac.jp/index.php>

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

未来型医療を 東北から はじめるために

東北メディカル・メガバンク機構は
「個別化医療」と「個別化予防」の発展を目指しています。
その意味するところは、これまでより
一人ひとりの体に合った治療と病気にかかりにくい体作り。
それを進めるために必須のバイオバンクを作り、研究に役立てます。

そして災害から一人ひとりの
カルテを守るための「医療情報ICT化」。
災害に強い電子ネットワークを医療現場に設けます。
東北の誰もが自分に合った医療を受けられる。
災害に強い医療ネットワークがある。
東北メディカル・メガバンク機構が目指すのは、そんな未来。

いほ被災地に必要なのは、ダメージを受けた地域医療への手助けと人々の健康調査。
これを東北メディカル・メガバンク機構は行います。
健康状態をより良くするための健康調査と、被災地のお医者さんを増やす取り組み、
遠く大きな病院まで行かなくても近くの医院で専門的な診療が受けられる仕組み作り。これらに取り組みます。
さらに未来型医療を支える人たちを育て、バイオバンクへ集まる試料やデータから遺伝子の研究を発展させて、
世界にさきがけた新世代の医療を生み出します。

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 〒980-8573 宮城県仙台市青葉区扇町2-1

<http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>

東北メディカル・メガバンクにおけるゲノム解析

1070人分の全ゲノム解析が完了

- 単独の施設、単一的方式で 遺伝的に均質性の高い国民集団を高精度に解析した事例は世界初

1200万個を越える新規の遺伝子多型を収集

- 新たに発見された多型の多くは比較的希な頻度（頻度 5%以下）のもの

日本人向けに高度に最適化したDNAアレイ

- 高品質のメガバンク全ゲノム参照パネル (1KJPN) からデザインされたもの
- SNPの数を最小化しつつ疑似全ゲノム解読を可能にする



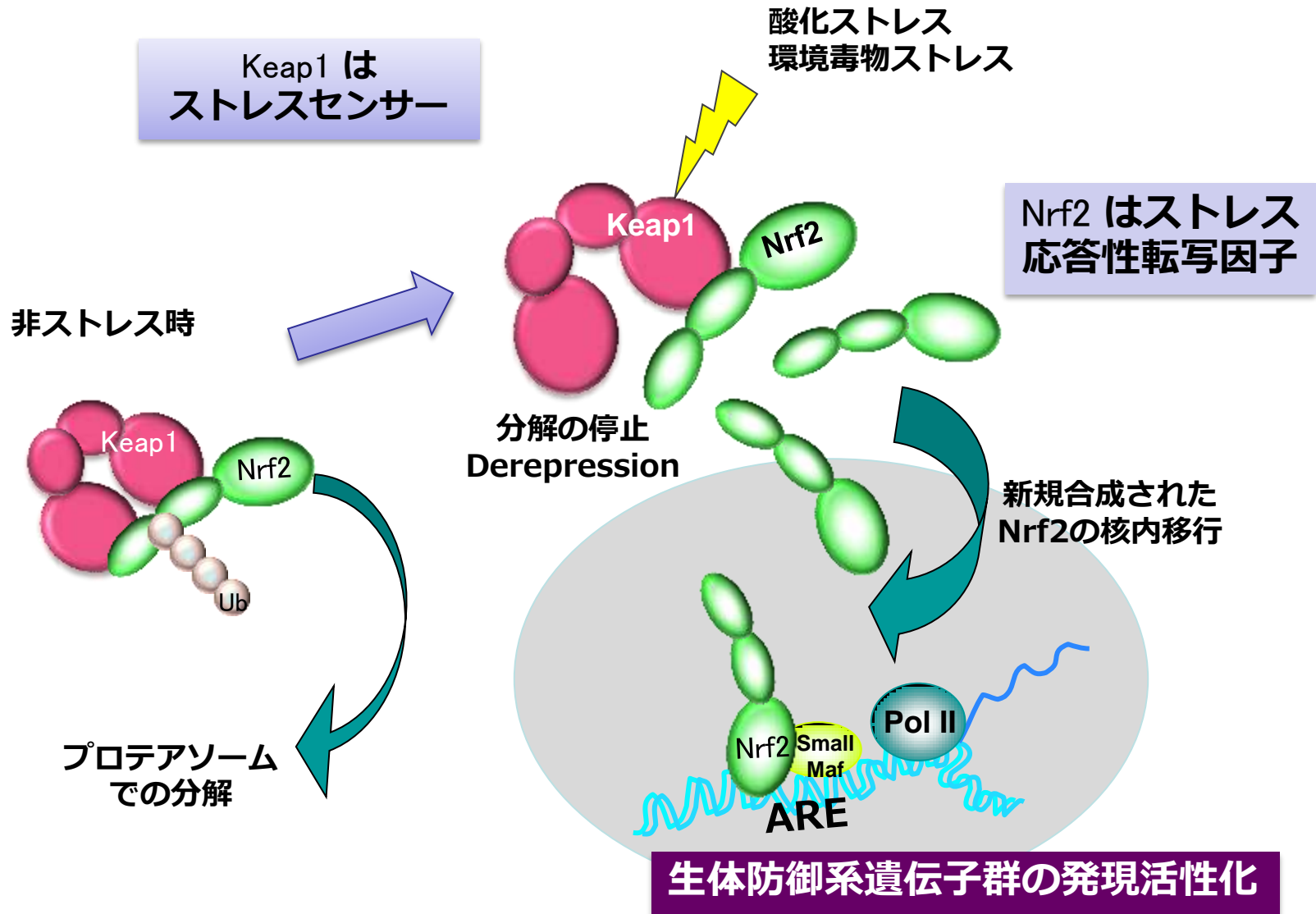
多くのコホート研究に活用され、個別化医療・個別化予防の普及による社会の活力向上に資するとともに被災地の創造的な復興に貢献



ジャポニカアレイ® 記者発表
(2014.11.14)

Keap1-Nrf2 制御系の発見

Keap1 は酸化ストレス・環境毒物に対するセンサー分子



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

心筋 神経 腎臓

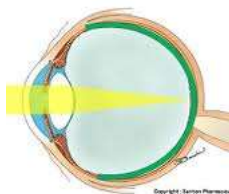
Katsumata et al,
Hypertension 2013



レンズ上皮の保護

白内障予防

Liu et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013



膵臓ランゲルハンス島β細胞の保護
糖尿病予防



Yagishita et al,
Diabetes 2013



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

化学発がん予防

胃 肺 食道 舌

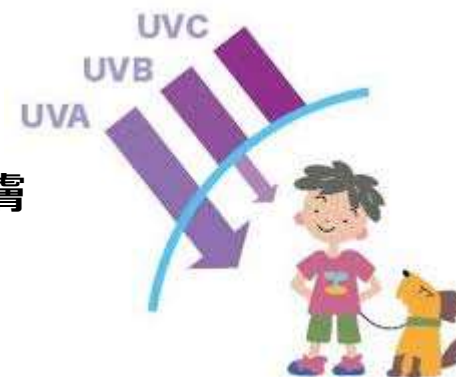
Ramos-Gomez et al,
Proc Natl Acad Sci USA 2001

Iida et al, *Carcinogenesis* 2007



紫外線障害からの皮膚の保護

Kawachi et al,
J Invest Dermatol 2008



小 括 (1)

- 分子生物学は、遺伝子クローニングから、転写因子の同定、エピゲノム制御の解明と進んできたが、近年では次世代型シーケンサーの開発により、全ゲノム解析とそれに関連する手法を用いたヒトを対象とする研究が発展しつつある
- 東北メディカル・メガバンクでは、東日本大震災のストレスを受けた方々の長期健康調査に取り組んでいる
- 環境ストレスに対する細胞応答は往々にして生体防御酵素群の誘導制御を伴うが、Keap1-Nrf2系は毒物や酸化ストレスに応答して生体防御酵素系を脱抑制・活性化する新しい遺伝子発現制御系である
- 宇宙飛行は**健康人の受ける最大の環境ストレス**の1つで有り、飛行士の方々のストレス応答の分子基盤の解析は、今後の宇宙戦略を考える上での重要課題である

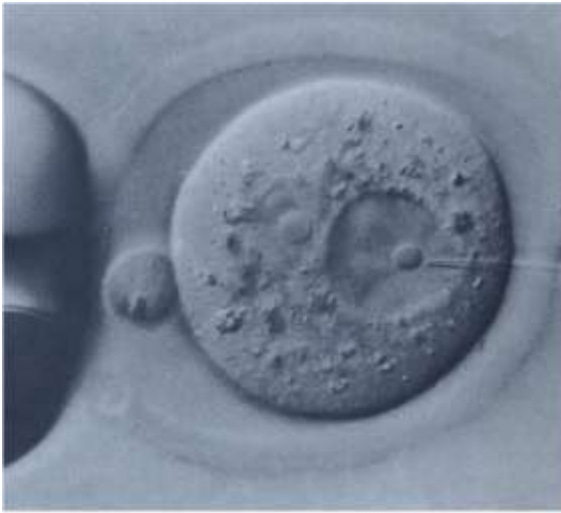
マウスを用いたライフサイエンス研究

マウスを用いる利点

- 1) ゲノムの解析が進んでいる
- 2) 遺伝子操作技術が進んでいる
- 3) Life cycleが短い（約2年）
- 4) 疾患モデルマウス作成の大掛かりな施設が活動している



マウス受精卵へのマイクロインジェクションの効率化



Prof. Masayuki Yamamoto, TARA Center, University of Tsukuba, Japan

Prof. Yamamoto works with the new Leica AS TP Transgenic Platform and the Leica TCS SP2 Spectral Laser Scanning Confocal Microscope.

Science, September 10, 2004

www.leica-microsystems.com

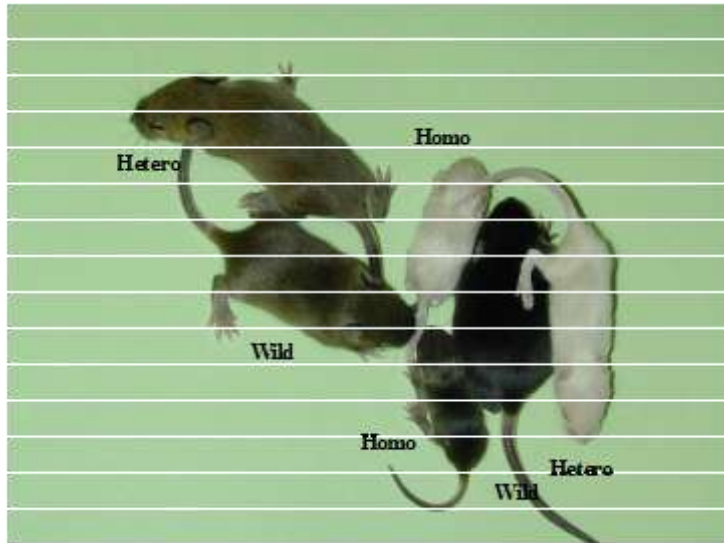


Leica AM6000

- マイクロマニピュレーター
- トランスジェクター
- オートフォーカス
- オートリボルビング
- コンピューター制御

The Leica logo, featuring the word "Leica" in a stylized, red, cursive font.

成長に異常を起こすマウス



歯が白いマウス

今後、ゲノム編集技術の発展によりマウスの遺伝子改変はさらに効率的になることが予見されている

小動物イメージングラボラトリーの発展

http://reserv.brc.med.tohoku.ac.jp/itemlist.aspx

Google で検索



東北大学大学院医学系研究科
共通機器室予約管理システム



ログインしていません

戻る

小動物イメージングラボ 5件の登録があります。



IVIS Spectrum

予約画面

近日予約一覧

体外からルシフェラーゼ発光や蛍光をモニタリングすることによって、生体内の細胞、遺伝子発現、タンパク質の挙動を解析することができる装置です。(医化学/鈴木未来子/内線8086)

利用料金 300円/時間, 酸素不使用時は60円/時間



X線CT装置LCT-200

予約画面

近日予約一覧

ヒトの臨床分野で活躍しているX線CTが、ラットやマウスの形態を対象に短時間で高画質の撮影が可能になりました。高感度センサーにより実験動物にダメージを与えず、麻酔下で長時間観察することができます。(医化学/田口恵子/内線8085)

利用料金 CTのみ400円/時間, 麻酔器は別途240円/時間, PCのみ30円/時間



多光子励起レーザー走査型顕微鏡 FV1000MPE

予約画面

近日予約一覧

多光子IRレーザー(690~1040nm)及び可視光用レーザー(MAr458,488,515nm)・(HeNe543nm)・(LD635nm)を搭載しているため、多光子による深部イメージングと可視レーザーによる共焦点イメージングに対応できます。当面、多光子機能が必要なユーザーに使用を限局させて頂きます。(国際高等研究教育機構・後藤研究室/後藤/内線7895)

利用料金 900円/時間(局所血流酸素分圧計測装置は300円/時間)



3D,4Dイメージング&解析システム Velocity

予約画面

近日予約一覧

3D,4Dイメージングと画像解析を行う高性能イメージングシステムです。専用の高性能64bit-PC(Win)に解析ソフトウェアがインストールされたシステム構成です。2光子顕微鏡で撮影したZスライス画像を再構築し、プレゼンテーション用のムービー作成や、蛍光強度の定量や動的変化などを解析することができます。(国際高等研究教育機構・後藤研究室/後藤/内線7895)

利用料金 18円/時間



低酸素曝露装置

予約画面

近日予約一覧

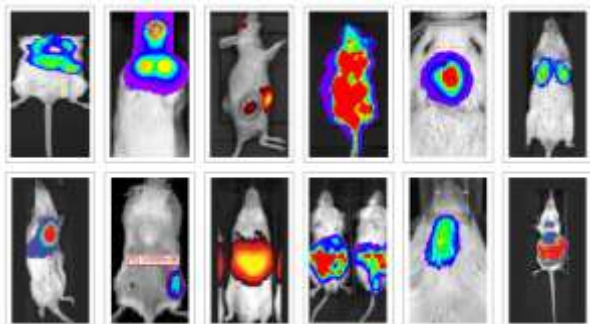
低酸素環境下(酸素濃度6%から20%)でマウス、ラットを一定期間飼育できる装置です。高酸素曝露実験には対応していません。(医化学/鈴木未来子/内線8086)

利用料金 60円/時間(7月から課金)

戻る

IVIS

蛍光・発光in vivo バイオイメージング装置



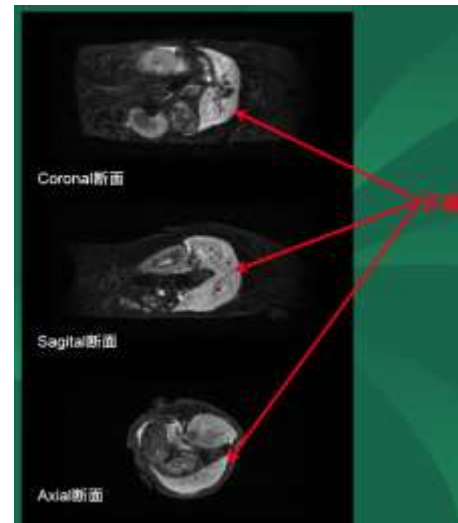
- 体外からルシフェラーゼ発光や蛍光をモニタリングする
- 生体内の細胞、遺伝子発現、タンパク質の挙動を解析することができる
- 3D構築も可能

小動物用MRI



- 断層撮影が可能
- 生きたままで実験小動物の内部を観察できる

マウス断層写真



小動物用CT

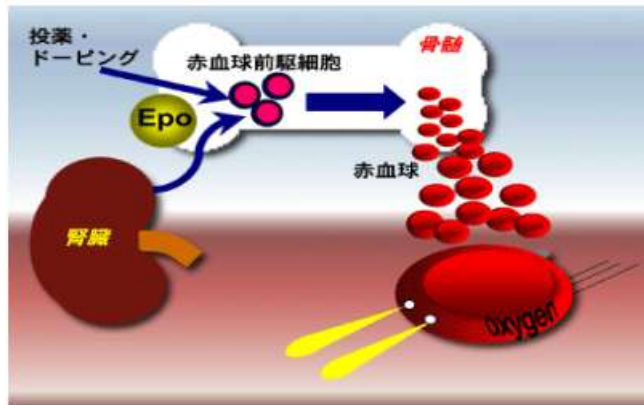
- X線CTによるラットやマウスの形態を対象に短時間で高画質の撮影
- 高感度センサーにより動物にダメージを与えず麻酔下で長時間観察できる



低酸素曝露装置



造血組織の
低酸素応答



低酸素環境下（酸素濃度6%から20%）で
マウス・ラットを一定期間飼育できる

多光子励起レーザー走査型顕微鏡



多光子IRレーザー及び可視光用の3種の
レーザーを搭載しているため、多光子に
よる深部イメージングと可視レーザーによ
る共焦点イメージングに対応できる

小 括 (2)

- 遺伝子改変マウスは遺伝子機能の個体レベルでの解明と再構築、また、創薬や診断・治療法等の開発のための疾患モデルとして、たいへん貴重である
- 小動物イメージングラボラトリーを用いれば、非侵襲的にマウスのストレス状態を測定することも可能である
- 遺伝子改変マウスの作製には新しいゲノム編集技術が利用できる



微少重力実験環境でのマウスを用いた実験としては

- 微少重力実験環境でのマウスのストレス状態の測定（特に、Keap1-Nrf2系の活性変化など）
- 造血や免疫環境の恒常性についての検討
- マウスの妊娠と出産や胎児の発達が可能か否かなど生殖系と発達の解析

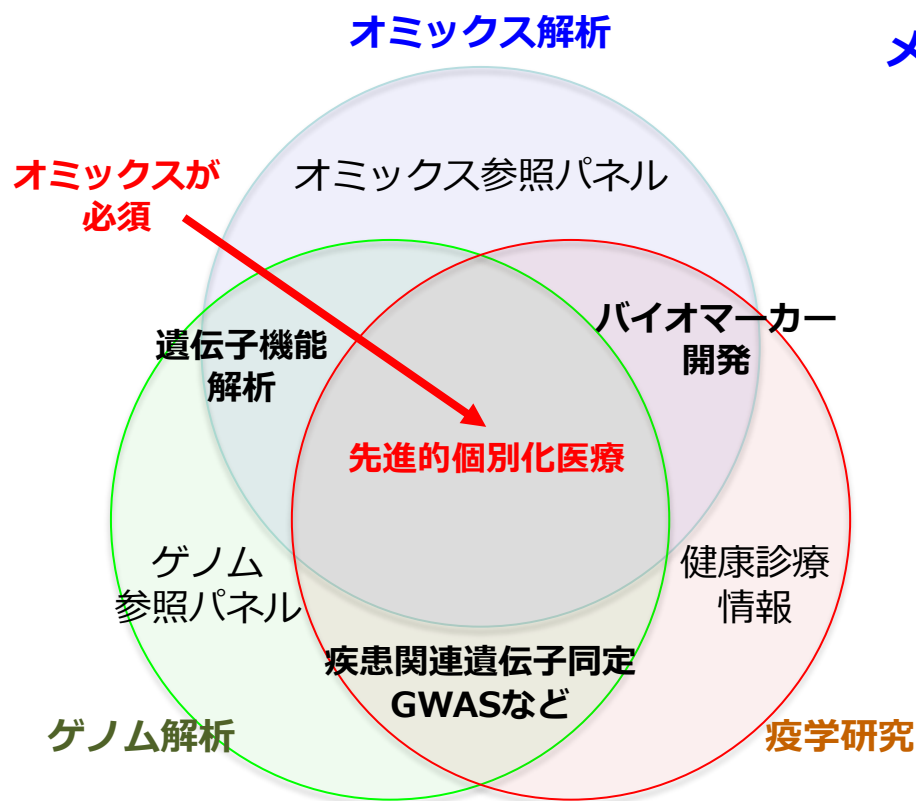
等に興味が持たれる。一方、

- 法令の遵守などには心を配る必要がある



ToMMoコホートでのオミックス解析の意義

- コホート参加者を対象としてゲノム解析とともにオミックス解析を行うことにより、**ゲノム、オミックス、健康診療情報**の統合関連解析を行うことが可能となる
- これを**バイオマーカー開発**と**疾患責任遺伝子同定**のための情報基盤として活用することにより、**先進的個別化医療**を実現に貢献することができる



メタボローム

質量分析 (6台)



NMR (2台)



プロテオーム

質量分析 (6台)



500人の血漿プロテオーム・メタボローム解析

■ 現在までの測定検体数

- MSメタボロミクス 518人
 - ・ 網羅解析
 - ・ 標的解析： 脂肪酸、クエン酸回路関連、アミノ酸
- NMRメタボロミクス 516人
- MSプロテオミクス 509人
 - ・ 網羅解析

健康人の多層オミックスのレファレンスデータとして、公開を企画している

- オミックス情報により疾患形質を分子レベルで定義し、症例群を層別化することにより、疾患関連遺伝子探索の精度と効率を高めることができる
- プロテオーム、メタボローム解析により、時々刻々変化する健康リスクを動的に反映する疾患バイオマーカーの開発に挑戦できる
- ゲノム情報とオミックス情報との関連解析により、多型・変異の遺伝子機能への影響、疾患への関与の解明に挑戦することができる
- リンパ球株のオミックス解析を行うことにより、ゲノムの多型・変異の遺伝子機能への影響、疾患への関与をより深く広く解析できる

小 括（3）

- 東北メディカル・メガバンク（ToMMo）のオミックス解析により、疾患関連遺伝子探索の精度と効率を高めることができるとともに、時々刻々変化する健康リスクを動的に反映する**疾患バイオマーカー**の開発にも挑戦できる
- ゲノム情報とオミックス情報との関連解析により、**多型・変異の遺伝子機能への影響、疾患への関与**の解明に挑戦することができる。また、**リンパ球株**のオミックス解析を行うことにより、ゲノムの**多型・変異の遺伝子機能への影響、疾患への関与**をより深く広く解析できる
- 宇宙飛行士の方の解析をToMMoの多層オミックス解析と重ねることで、**宇宙滞在の際のストレスマーカーの同定**や、**将来の長期宇宙滞在の際の健康管理に資するデータの**取得に挑むことができる

小 括 (4)

微少重力実験環境の意義について

以下の3点から論ずることが可能と思われるが、いずれの点からも微少重力実験環境が本邦の研究者に利用可能であることは、意義深いと結論される

1) 生理的な発生・発達プログラムや恒常性維持プログラムの解析

微少重力環境において胎児や子どもの発達は普通におこるのか、また、造血や免疫などの恒常性は維持されるのだろうか。将来の宇宙空間や他の惑星の積極的な利用に向けて、このような課題へのアプローチは重要である

2) 病態の解析

閉鎖空間での厳しいストレスに対して、生体はどのように応答するのだろうか。また、微少重力実験環境の長期滞在に特異的な疾患発症はあるのだろうか

3) 産業の振興

繰り返しになるが、厳しいストレス条件なので、薬剤などに対する生体の応答が変わっていることが予想される。微少重力実験環境において、薬の効果や副作用が始めて見えることはないだろうか。