

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2020-0049	利用するもの	2.3.0 地域住民コホート特定健診相乗り型ベースライン調査対象者 67Kからの、血漿20名分、および試料提供者の基本情報、血液・尿検査結果、調査票情報、特定健康診査情報。		
主たる研究機関	東京大学	分担研究機関	<ul style="list-style-type: none"> USA University of Illinois at Urbana-Champaign Canada University of Montreal USA The Rockefeller University The Proteomics Resource Center 		
研究題目	Age-dependent trajectory of exosomal protein distribution in healthy aging and Alzheimer's pathology		研究期間	2021年 8月 6日(承認後) ~ 2025年10月 31日	
実施責任者	星野歩子	所属	東京大学	職位	教授
研究目的と意義	<p>ヒト血漿由来エクソソームのプロテオミクス解析を進めている。エクソソームとは30-150nmの小胞で、1mLの血漿に何百億から何兆個のオーダーで存在することが知られている。エクソソームは全ての細胞から産生されていることから、血中のエクソソーム情報を解読することで体内状態がわかる可能性があると考えられている。本研究では人間の健康を考えた上で「健康に老化する」ということがどういふことなのか、それを定義することは現在難しく、それをエクソソームで測定できる可能性について検討を行う。また、健康に老化する、という指標の破綻を捉えることでアルツハイマー病などの老化に関わる疾患の早期発見につながる可能性についてもエクソソームのタンパク質解析により検討を行う。本研究では、血漿由来エクソソームに含まれるタンパク質組成が年齢別にプロファイルを変えるかについての検討を行っている。Healthy agingとは何か、どの様な体内状況を反映したものなのかをエクソソーム含有タンパク質を元に定義することを目的とする。研究代表者である星野が2歳から65歳までの健康者血漿エクソソームの単離およびプロテオミクス解析へサンプルを持ち込み、現状61サンプルでの解析を行った。その結果、全部で2488種類のタンパク質が同定され、その内全ての年代で存在し、かつ年代別にエクソソーム含有量が変化する分子について着目すると、特定の16分子が年齢により有意差を持って変化する事がわかった。16分子の中には、若年層においてエクソソーム含有量が高いもの、その逆が存在し、年齢ごとに健康者であってもタンパク質組成が変化する事が解明された。今後、サンプル数を増やすとともに、アルツハイマーの患者の血漿由来エクソソーム解析も行い、Healthy agingからの様な変化が起きることで発症するのにかについて診断マーカーや治療戦略にも取り組む。現状65歳以上のサンプルは多く集まっているが、高齢者サンプルが足りず、こちらのバイオバンクサンプルで検討させていただきたい。本研究期間中にエクソソームのプロテオミクス解析を完了し、年齢とともに変動するエクソソーム含有タンパク質の同定を行う。また、アルツハイマー病患者と健康者で同年齢のサンプルを比較検討することでエクソソーム含有タンパク質の違いを明らかにする。</p>				
研究計画概要	<p>健康長寿とは体内がどの様な変化を遂げることなのか、またその変化がどの様な臓器や組織の破綻を介してアルツハイマー病など老化に関わるとされる疾患を引き起こすのか、その詳細は未だ説明されていない。エクソソームは全ての細胞から産生される30-150nmの微小小胞であり、タンパク質や核酸などの細胞情報を含み近年新たな細胞間コミュニケーションツールとして重要な機能が着目されている。本研究の事前データとして、申請者らは血漿中のエクソソームの質が年齢とともに変化する事を見出している。また、アルツハイマー病患者(AD)の血漿由来エクソソームを解析すると、そのタンパク含有量はコントロールと異なることも確認している。従って、循環するエクソソーム含有情報は年齢とともに変化する。健康状態を反映している可能性があり、血漿由来エクソソームタンパク質情報は健康な老化の指標となるとともに、ADの早期診断のためのバイオマーカーとして活用できる可能性があると考えられている。本申請では、網羅的なプロテオミクスデータと高度な人工知能を用いた最先端の深層学習タンパク質言語モデルの開発、そして機械学習を駆使して、エクソソーム情報が加齢とともにどのように変化するかのタンパク質が加齢に関わるのか、そしてそれぞれのタンパク質がどの臓器や細胞由来であるか詳細な分析を行う。本研究により、老化に寄与する臓器、さらにはADの病因には脳以外の臓器が寄与する可能性やそれに対応した治療法の可能性も示唆できると考えており、老化やADに対する概念が覆る知見が期待される。臨床的観点だけでなく解析分野においても革新的な情報となるとは間違いない。</p> <p>本申請では血漿中のエクソソームのタンパク質情報が加齢により変化し、それが健康長寿の指標となりうることを検証するとともに、ADではその内容がどのように変化するのかを解析することを旨とする(図)。この解析にあたって、以下4つの目的を設けた。1)エクソソームタンパク質が健康な人と加齢とともにどのように変化するか、またAD発症によりどう破綻するかを定義する。1~70歳の健康な個人のデータベースにあるプロテオミクスデータに加齢に伴うエクソソームについて時系列分析を実行する。事前データにより、健康者においては106の検体数で有意差が出る解析ができることが統計学解析によりわかっている。同様にAD患者由来エクソソームについても検討を行う。2)個人のばらつきを評価するために、各グループの経時的な個々の進行をモデル化し、ばらつきを統計を特徴付ける。3)エクソソームタンパク質のソース(臓器、細胞タイプ)を分析するために、クラスターリングアルゴリズムを使用して、年齢関連クラスターを定義し、深層学習タンパク質言語モデルの開発を行う。各タンパク質クラスターの機能、および器官系を推測し、加齢における重要臓器並びにAD病態に寄与する脳以外の臓器を特定する。4)健康な人とADのエクソソームを分析して神経細胞由来のものを推測し、神経生物学との関連付けも行う。</p> <p>本申請では現在得られている助成金で分譲依頼可能なサンプル数(プロテオミクス解析などその後の解析にかかる金額も含む)を申請している。今後追加で随時サンプル数を追加していく予定である。血漿から単離したエクソソームをロックフェラー大学のプロテオミクスファミリーにタンパク質の網羅的解析を委託する。その後、余ったサンプルは全て東大へ戻され保管される。解析結果は生データを含め全て東大で保管され、ロックフェラー大学へはサンプル情報などは一切共有されない。その後、網羅的タンパク質解析情報がエクセルシート上に羅列されたものを、共同研究者であるDr.HanganuおよびDr.Varshneyへ共有し、解析を進めてもらう。なお、エクセルシートはpCloudというクラウドにて保管し、アクセス権はパスワードを共有している図に示される3名のみである。</p>				
期待される成果	<p>本研究により、老化に寄与する臓器、さらにはADの病因には脳以外の臓器が寄与する可能性やそれに対応した治療法の可能性も示唆できると考えており、老化やADに対する概念が覆る知見が期待される。臨床的観点だけでなく解析分野においても革新的な情報となるとは間違いない。</p> <p>解析可能な健康老化とは何か、そしてそれはどの様に測定できるものなのかについて解析が可能になると考えている。論文化された際にはプロテオミクスデータは全てポジティブに入れられる。その際にメガバンクからのサンプルについては別途こちらへ送ることは可能となります。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>人を対象とする研究倫理審査委員会(東京工業大学) 許可日:2021年8月6日 許可番号:第2021061号</p> <p>多機関共同研究実施許可通知書 許可日:2023年8月18日 研究課題:がん、老化、認知症におけるエクソソームの役割の検討</p>				
倫理面、セキュリティ面への配慮	<p>血漿から単離したエクソソームをロックフェラー大学のプロテオミクスファミリーにタンパク質の網羅的解析を委託する。その後、余ったサンプルは全て東大へ戻され保管される。解析結果は生データを含め全て東大で保管され、ロックフェラー大学へはサンプル情報などは一切共有されない。その後、網羅的タンパク質解析情報がエクセルシート上に羅列されたものを、共同研究者であるDr.HanganuおよびDr.Varshneyへ共有し、解析を進めてもらう。なお、エクセルシートはpCloudというクラウドにて保管し、アクセス権はパスワードを共有している図に示される3名のみである。</p>				
その他特記事項					
(事務局使用欄) *公開日	令和6年2月9日				
<p>*東北メディカル・メガバンク計画に協力された方で、本研究に関するご質問等がある方、本研究に限って試料・情報の利用を希望されない方は、下記までご連絡下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。</p> <p>岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構 019-651-5110(5508/5509)</p>					

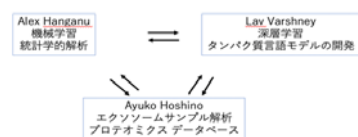


図 チーム内での役割。本申請で行う内容の概略図。星野はエクソソームサンプルを集め、そのプロテオミクスデータベースを作る。Hanganuは機械学習を用いて加齢に伴うタンパク質を同定する。また統計学的解析により個人のばらつきについての検討を行う。Varshneyは人工知能を用いたタンパク質言語モデルを開発し、エクソソームタンパク質情報を解読しその情報源がどの臓器由来かを紐解く。