

トランスクリプトームデータからの ドラッグ・リポジショニング

フィルジェン株式会社 バイオインフォマティクス部
(biosupport@filgen.jp)

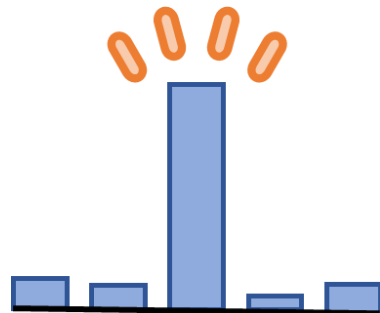


一次解析：配列の決定

	Sample 1	Sample 2	Sample 3	...
Gene A	0	0	10	
Gene B	5	5	6	
Gene C	5	1	7	

二次解析：発現定量

⋮



三次解析：データの可視化、統計解析

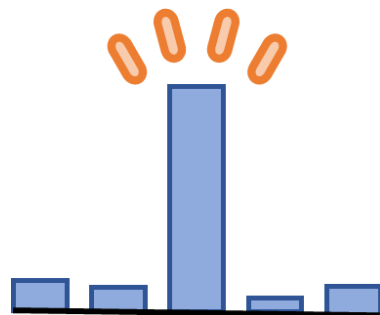


一次解析：配列の決定

	Sample 1	Sample 2	Sample 3	...
Gene A	0	0	10	
Gene B	5	5	6	
Gene C	5	1	7	

二次解析：発現定量

⋮



解析者の技量に依拠するところが大きい

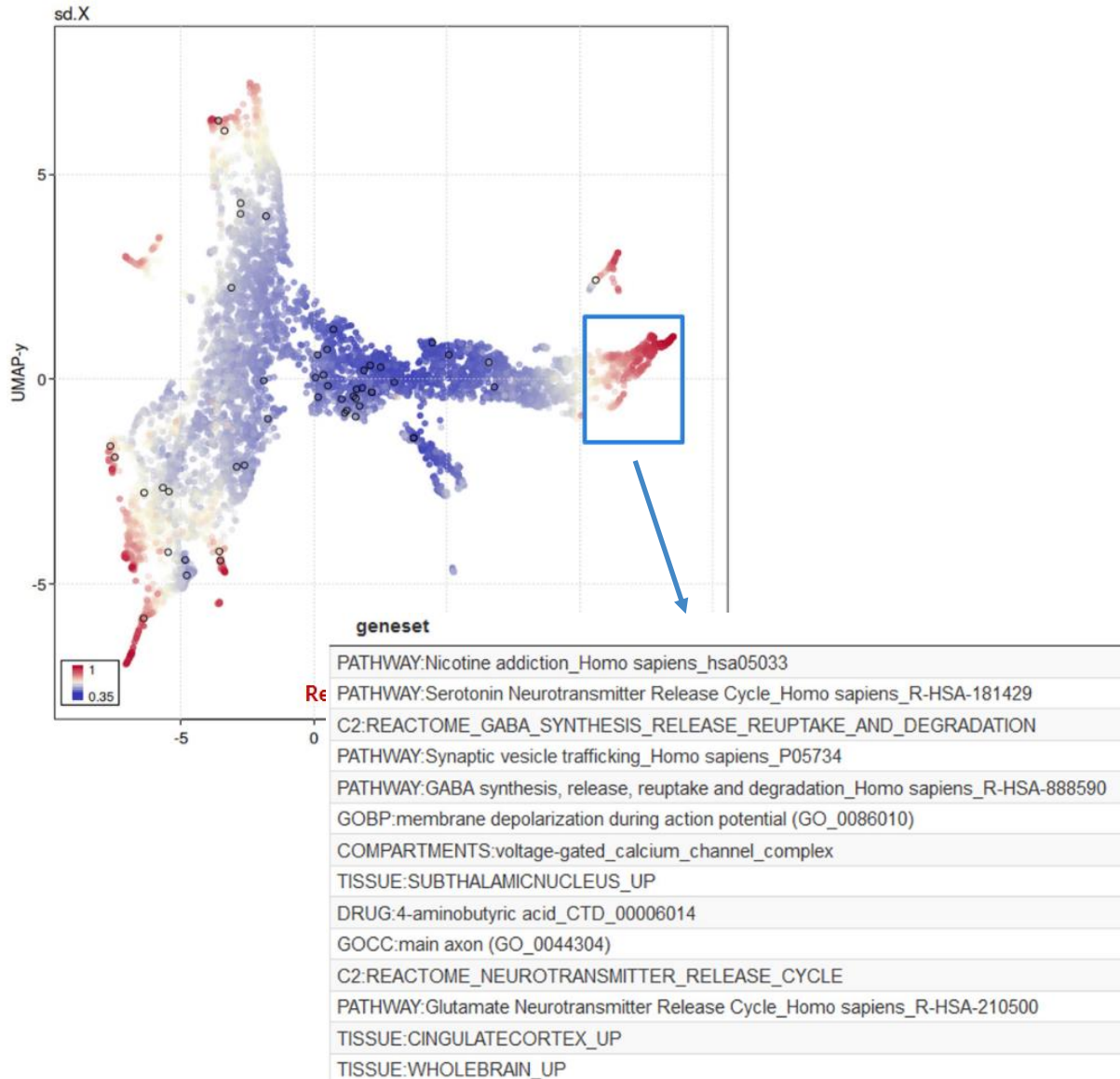
三次解析：データの可視化、統計解析



Omics Playground

- 定量済みデータをアップロードするだけで、データの解釈に必要な100以上のプロットを生成可能
- 生物学で用いられる様々な統計手法をカバー
- トランスクリプトームデータその他、プロテオミクスデータ、マイクロアレイデータもアップロード可能

データさえあれば、誰でも重要な遺伝子を特定できる



- 各サンプルでの発現量に応じて、各遺伝子セットをプロット

- データ間の距離関数として、共分散を使用

→変動の大きい遺伝子セットが、より遠くの方にプロットされる

+

同調して発現変動する遺伝子セットがまとまってプロットされる

辺縁部に着目すれば、重要な遺伝子セットが一目でわかる

※遺伝子についても同様のプロットを作成可能

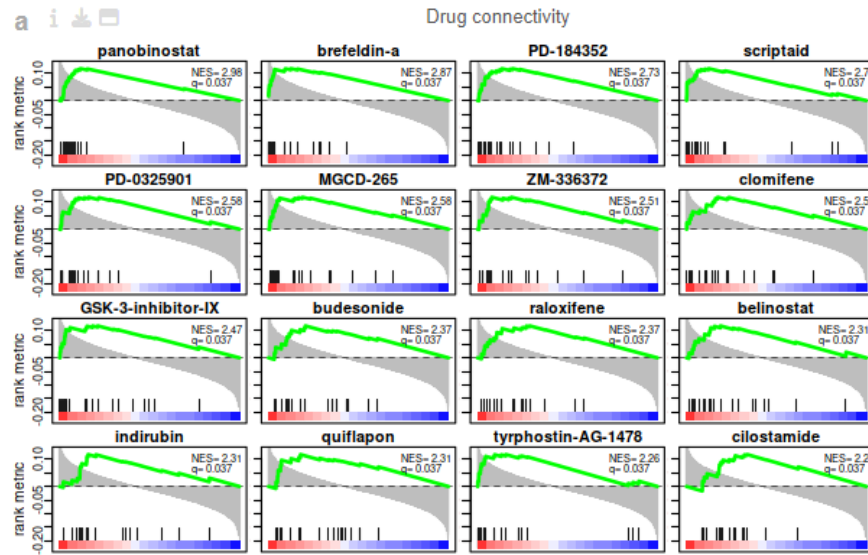
gene_name	gene_title	chr	logFC	stars	meta.q	AveExpr0	AveExpr1
TNIP3	TNFAIP3 interacting protein 3	4	7.500	***	0.02065	0.0009702	7.501
ETAA1	ETAA1 activator of ATR kinase	2	-7.477	***	0.000001966	7.480	0.002864
POTEE	POTE ankyrin domain family member E	2	-7.436	***	8.576e-7	6.540	1.104
CTNBP1	catenin beta interacting protein 1	1	-6.544	***	0.000001556	6.549	0.004658
POTEKP	POTE ankyrin domain family member K, pseudogene	2	-6.375	***	0.0001744	6.539	0.1639
POTEF	POTE ankyrin domain family member F	2	-6.110	***	0.003453	6.116	0.005607
IRF4	interferon regulatory factor 4	6	6.063	***	5.420e-7	2.328	6.391
KRT6B	keratin 6B	12	5.852	***	0.002526	3.804	9.656
REEP4	receptor accessory protein 4	8	-5.755	***	0.0009784	5.761	0.006473
PGAP1	post-GPI attachment to proteins inositol deacylase...	2	-5.720	***	0.005545	5.840	0.1199
CCNE2	cyclin E2	8	-5.619	***	0.002287	6.651	1.032
KCNN4	potassium calcium-activated channel subfamily N me...	19	5.547	***	0.01168	0.002837	5.550
KPNA2	karyopherin subunit alpha 2	17	5.472	***	3.156e-7	1.706	7.178

● 複数の統計的手法に基づき、発現変動を評価可能

- t-検定 (Student, Welch)
- limma (no trend, trend, voom)
- edgeR (QLF, LRT)
- DEseq2 (Wald, LRT)

● 発現変動遺伝子リストには、有意と判定された統計的手法の数だけ★マークが表示

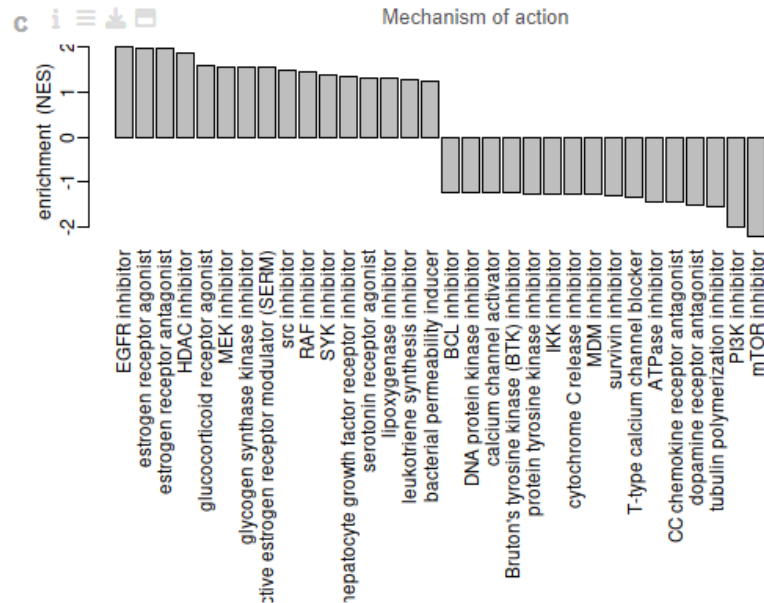
結果の信頼性を一目で確認できる



● L1000データベース (※) と連携

※35,000以上の化合物をさまざまな濃度で細胞に作用させた、100万以上のパターンの遺伝子発現変動を集めたデータベース

● ご自身のデータと同様または逆の発現変動パターンをもたらす薬剤を探索可能



疾患等により生じる遺伝子発現変動をキャンセルするような薬剤を見つけることが可能

Popovics, Petra, et al. "**Osteopontin Deficiency Ameliorates Prostatic Fibrosis and Inflammation.**" *International Journal of Molecular Sciences* 22.22 (2021): 12461.

こちらの論文のデータ（GSE179655）を使用し、Omics Playgroundで結果を辿っていきます。

「オステオポンチンの欠乏で前立腺の線維化と炎症が改善される」

- LUTS（下部尿路症状）** : 排尿過程における障害の総称
大腸菌等の感染によって引き起こされる炎症と関連がある
- 線維症** : 損傷した組織が修復される際に、過剰な膠原繊維が沈着し、
組織の機能に異常をきたす疾患
LUTS患者の前立腺でも線維化の傾向がみられる。
- オステオポンチン** : 炎症促進性、線維化促進性をもつ細胞外基質のリン酸化糖たんぱく質
LUTS患者の前立腺ではオステオポンチン（*Spp1*）が過剰発現している。

**本論文では、オステオポンチンをノックアウトしたマウスを用い、
前立腺の炎症および線維化における寄与を調べた。**

wild type

感染なし



感染あり



Osteopontin KO

感染なし



感染あり



◆組織学的な観察

Osteopontin KOマウスでは、大腸菌の感染による炎症の進行、膠原線維の沈着が抑えられた。

◆遺伝子発現解析

Osteopontin KOマウスでは、炎症関連遺伝子、線維化関連遺伝子である*Lum*, *Dpt*, *Col3a1*, *Mmp3*の発現が低下していた。

→Osteopontinのノックアウトにより、大腸菌感染による炎症およびそれに伴う線維化が和らぐ

wild type

感染なし



感染あり



Osteopontin KO

感染なし



感染あり



◆組織学的な観察

Osteopontin KOマウスでは、大腸菌の感染による炎症の進行、膠原線維の沈着が抑えられた。

◆遺伝子発現解析

Osteopontin KOマウスでは、炎症関連遺伝子、線維化関連遺伝子である*Lum*, *Dpt*, *Col3a1*, *Mmp3*の発現が低下していた。

本日は、遺伝子発現解析の部分をOmics Playgroundで迎っていきます。

wild type

感染なし



感染あり



Osteopontin KO

感染なし



感染あり



- ・大腸菌感染による遺伝子発現変動が、オステオポンチンノックアウト系統（KOEC）では、抑制される傾向がみられた。
- ・とくに炎症マーカーのMmp3や、コラーゲン遺伝子の発現もKOECではWTECに比べ低下していた。
- ・ケモカイン関連の遺伝子セットやパスウェイもKOECではWTECに比べダウンレギュレートされていた。
- ・HDAC阻害剤やEGFR阻害剤がオステオポンチンのノックアウトと同様の効果（=炎症・線維化関連遺伝子発現の抑制）をもたらす可能性があることが分かった。

お問い合わせ先：フィルジエン株式会社

TEL: 052-624-4388 (9:00～17:00)

FAX: 052-624-4389

E-mail: biosupport@filgen.jp