

2023 年 9 月 4 日

各 位

会 社 名 株式会社 坪田ラボ
代表者名 代表取締役社長 坪田 一男
(コード番号：4890 東証グロース市場)
問合せ先 執行役員管理本部長 清水 貴也
(TEL 03-6384-2866)

仮説志向計画法 (Discovery-Driven Planning) に基づいたデータマイニングによる
近視性脈絡膜新生血管の潜在的な治療標的の特定に関する論文発表について

このたび当社代表 (CEO)、坪田一男 (慶應義塾大学名誉教授) が慶應義塾大学医学部と実施する共同研究において、仮説志向計画法 (Discovery-Driven Planning) ^(※1) に基づいたデータマイニング ^(※2) による近視性脈絡膜新生血管 ^(※3) の潜在的な治療標的の特定に関する研究の結果及び考察が学術誌『Current Eye Research』に掲載されましたので、お知らせ致します。

タイトル: Identification of Potential Therapeutic Targets for Myopic Choroidal Neovascularization
via Discovery-Driven Data Mining

著 者 名: 陳 俊翰、池田真一、根岸一乃、坪田一男、栗原俊英

掲 載 誌: Current Eye Research

U R L: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02713683.2023.2252201>

【本研究の背景】

- ・ 近視、特に強度近視の有病率はこの 50 年で著しく増加し、最近の研究では脈絡膜の厚みおよび厚みの変化と近視の発症・進行との間に相関関係がある可能性が示唆されています。
- ・ 脈絡膜は、網膜外層への主要な血液供給源として働き、脈絡膜の厚さの変化を通じて焦点調節に影響を及ぼすなど、さまざまな機能において重要な役割を担っています。
- ・ 血管新生は、生理学および病理学的メカニズムの複雑な相互作用に関与しており、近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) を含む様々な眼疾患に関与しています。
- ・ 脈絡膜の菲薄化が近視と近視に関連する眼疾患の発症と進行に関連しています。脈絡膜血流障害は網膜の微細構造と機能に害を及ぼす可能性があり、血管内皮増殖因子 (VEGF) ^(※4) は脈絡膜恒常性の維持に深く関与しています。
- ・ 抗 VEGF 療法は近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) の主要な治療法となっており、mCNV の全体的な視力転帰を改

善することが示されていますが、この治療法では頻繁に注射を行う必要があり 抗 VEGF 薬のコストも患者にとって大きな負担となっています。

- ・ 抗 VEGF 療法の成功にもかかわらず mCNV の治療標的や治療薬はまだ開発の余地があり、mCNV 治療のための新たな標的を特定すること求められています。こうした中、mCNV の効果的な動物モデルがないことは、新たな治療標的の特定と開発において重要な課題であり、その結果、潜在的な標的のスクリーニングと検証を容易にする新規アプローチの考案が急務となっています。

【本研究の目的】

近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) は、視力低下の原因として広く知られています。しかしこれまで、上述の通り、効果的な動物モデルが少ないことが mCNV に対する効果的な治療標的の開発を妨げてきました。そこで、本研究は、mCNV に関連する可能性のある遺伝子と経路を特定し、有効な治療法の開発に利用できる治療標的を見出すことを目的として行いました。

【本研究方法】

テキストデータマイニングを使用して、脈絡膜、血管新生、および近視に関連する遺伝子を特定しました。遺伝子オントロジー^(※5)と Reactome^(※6) 経路の生物学的プロセスを分析するために g: プロファイラー^(※7) を利用し、タンパク質相互作用ネットワーク解析は STRING を使用して実行し、Cytoscape^(※8) によって視覚化しました。またさらなるスクリーニングの為に MCODE^(※9) と CytoHubba^(※10) を使用しました。

【本研究結果および意義】

本研究により、14 個の遺伝子 (IL6、FGF2、MMP9、IL10、TNF、MMP2、HGF、MMP3、IGF1、CCL2、CTNNB1、BDNF、NGF、および EDN1) の中心的なクラスターが特定されました。これらは mCNV の新しい潜在的な治療標的として機能する可能性があると考えています。

また疾患・遺伝子・タンパク質可視化ネットワークを構築することで、これらの標的遺伝子の相互作用パターンや潜在的な分子機構を解析し、その後の標的スクリーニングや創薬の基盤を提供することができました。

用語解説

- ※1 仮説志向計画法 (Discovery-Driven Planning) : ペンシルバニア大学ウォートンスクール教授のイアン・マクミランとコロンビア・ビジネススクール教授のリタ・マグラスが考案した計画立案と実行に関する手法。計画は、計画通りに進まないものだ、という考え方が根底にあり、実行時に仮説(前提)の検証と、必要に応じた計画の修正を求めることを特徴とする。
- ※2 データマイニング : 大量のデータから、統計学や人工知能などの分析手法を駆使して意義ある知見を見いだすための技術。
- ※3 近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) : 過度な近視進行に伴う脈絡膜や網膜の菲薄化などの要因により、脈絡膜から網膜色素上皮の主に上に生える、本来は存在しない異常な血管。 正常な血管とは異なり脆く、出血およ

びそれに続いて起こる線維化などにより視力障害をおこす。

- ※4 血管内皮増殖因子(VEGF)：血管新生を促す代表的なタンパク質。VEGF が血管内皮細胞に作用すると、細胞の生存、分裂、遊走、透過性亢進などを誘導する。
- ※5 遺伝子オントロジー：遺伝子および遺伝子産物の生物学的機能を生物種によらない共通語彙で記述しようとする試み。
- ※6 Reactome：ヒトの生体中での反応や経路を整備したデータベース。
- ※7 g:プロファイラー：遺伝子リストのエンリッチメント解析（遺伝子リストに多く含まれているものを調べる解析手法）や ID 変換をブラウザ上で行うことができるツール。
- ※8 Cytoscape：遺伝子、タンパク質、化合物などを構成要素とする経路、ネットワークデータを可視化、統合、解析するためのオープンソースのソフトウェア。
- ※9 MCODE：タンパク質間相互作用ネットワークからタンパク質複合体を発見するための手法。
- ※10 CytoHubba：Cytoscape（※8）のプラグインの一つ。

以上