

2024 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2024 年度採択研究代表者

三谷 智樹

大阪大学 大学院医学系研究科
招へい教員

CWAS 解析による神経変性病巣の多因子解析

研究成果の概要

本研究は、神経変性疾患の全脳病態を一細胞解像度で解析する技術(CWAS)の確立を目的としている。本年度は、複数の神経変性モデルを用いたCWAS解析を実証し、時系列データ駆動解析法や時空間情報に基づく疾患解析法の開発を推進した。特に、ビッグデータ画像からの細胞種検出には PDFcluster アルゴリズムが有効であることを見出し、機械学習を組み合わせたバッチ効果補正により、全サンプルに適用可能な解析手法を確立した。

解析後、空間トランск립トーム遺伝子発現データベースとの統合に成功し、single-cell レベルの神経変性リスク解析法を確立した。この過程で、ミクログリア数の減少が神経脱落に先行する早期リスクファクターであるという、予期せぬ重要な発見があった。この新規病理学的変化を「microglial security hole」と命名した。今後、この神経脱落前段階の状態に関わる分子メカニズムを解明するため、空間オミクスを含む多様な分子解析を組み合わせて詳細な研究を進める予定である。

本技術開発の要素技術に関連した共同研究も活発に進められ、複数の成果が公表された。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Mitani, T. T., Yamaura, K., Yamada, R., Matsumoto, K., Susaki, E. A., Sahara, N., Yanai, R., Ikenaka, K., Jiang, S., Hayakawa, H., Mochizuki, H., Baba, K., Ueda, H. Whole-Brain Single-Neuron Atlas Reveals Microglial Security Hole Accelerating Neuronal Vulnerability. *Research Square* (2025). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5827312/v1>
- 2) Mitani T. T, Yamaura K, Matsumoto K, Yamada R, Susaki E. A, Ueda H. R. Whole-Brain Cellome-Wide Association Study (CWAS) Unveils Ultra-Early Neurodegeneration Phenomena in a 3D Spatial Cell Atlas., *Alzheimer's & Dementia* (2025) 20 (Suppl 1): e088470.
- 3) Matsumoto, K., Harada, S. Y., Yoshida, S. Y., Narumi, R., Mitani, T. T., Yada, S., Sato, A., Morii, E., Shimizu, Y., & Ueda, H. R. DECODE Enables High-Throughput Mapping of Antibody Epitopes at Single Amino Acid Resolution., *PLoS Biology*, 23(1), e3002707. (2025)