

1～4. アルツハイマー病・血管性認知症・パーキンソン病関連認知症における脳-臓器連関の研究（1）

2024年度までの進捗状況

1. 概要

認知症の原因となる三大疾患は、アルツハイマー病（AD）、血管性認知症（VD）、パーキンソン病（PD）関連認知症（レビー小体型認知症（DLB）を含む）です。本項目ではこれらの認知症について、最先端のモデルマウスとヒトコホート（MAAB コホート、J-PPMI コホート、ながはまコホートなど）を用い、数理解析などを駆使して特に未病期における臓器間のつながり（臓器連関）を説明します。これによりリスク予見法の開発と介入による発症予防を目指します。

本研究で用いるモデルマウスは、原因タンパクが蓄積し（いわゆる「未病」の状態）、その後不可逆な神経症状を来すモデルで、各種病態の発症前段階の解析を可能とします。ヒトコホートも発症前からの集団を対象とした研究を推進しています。

- ・アルツハイマーグループ統括 山中宏二（名古屋大学）
- ・血管性認知症グループ統括 望月直樹（国立循環器病センター）
- ・パーキンソン病グループ統括 服部信孝（順天堂大学）
- ・基礎技術グループ統括 大塚稔久（山梨大学）

2. これまでの主な成果

認知症未病大規模多施設コホートの運営、活用

画像と血液のバイオマーカー開発を相互促進的に推進する多施設連携体制として、量子科学技術研究開発機構の樋口真人所長らが運営する全国 18 施設が参画する MABB（multicenter alliance for brain biomarkers）コホートがあります。各施設における他の臨床研究からもデータ・サンプルの二次利用が可能であることが MABB 研究の特長で、これにより未病期を含めたバイオマーカーの検証を加速することができますと期待されます。

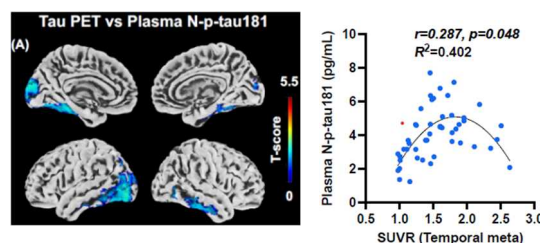
この未病コホートでは、新たなより包括的な認知症の分類である ProVEN 分類を中心とした解析を行っています。すなわち、アミロイドβ、タウなどの病的蛋白質（Protein）、

脳内炎症環境（Environment）、血管病変（Vascular）、神経変性（Neurodegeneration）を生体液バイオマーカー、MRI、PET などを駆使して解析するものです。

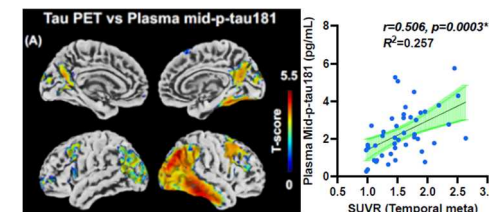
Multicenter Alliance for Brain Biomarkers (MABB) 2023年4月時点



このうち AD において蓄積し神経障害と相関するとされる、最も重要なマーカーの一つであるリン酸化タウの血液を用いた新たな高感度検出系を開発しました（*Transl Neurodegener*, 2024）



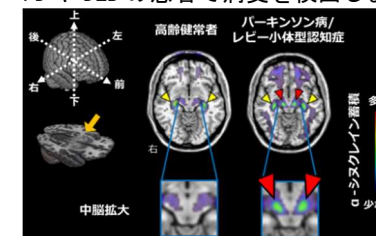
従来の ELISA 法によるリン酸化タウ測定では（特に病態が進行すると）PET でのタウ蓄積と相関が失われている。



新規の ELISA 法では PET でのタウ蓄積と相関が保たれていた

αシヌクレイン（αSyn）を可視化する新たな PET の開発

パーキンソン病（PD）やレビー小体型認知症（DLB）は、αSyn というタンパク質の病的な凝集体により神経細胞死を引き起こします。これまで凝集 αSyn を可視化する PET は長年待ち望まれていたものでしたが、量子科学技術研究開発機構の樋口真人所長らは世界に先駆けてこれを開発し、PD や DLB の患者で病変を検出しました（*Neuron*, 2024）



健康 8 人と PD8 人/DLB2 人の平均 PET 画像

3. 今後の展開

今後は、様々な種類のデータを独自の疾患モデルや認知症「未病」コホートから収集します。さらにデータ駆動的な臓器間ネットワークの数理解析を通じて、早期診断に資するバイオマーカー候補を抽出します。これにより、脳-臓器連関に基づく認知症の予測・予防を目指します。

1～4. アルツハイマー病・血管性認知症・パーキンソン病関連認知症における脳-臓器連関の研究（2）

2024年度までの進捗状況

1. 概要

認知症の原因となる三大疾患は、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症あるいはパーキンソン病関連認知症です。これらの認知症関連疾患について、最先端のモデルマウスとヒトコホート（J-PPMI コホート、ながはまコホートなど）を用い、数理解析などを駆使して特に未病期における臓器間のつながり（臓器連関）に注目して解析を行います。これにより発症のリスク予測法の開発と介入による発症予防を目指した研究を行います。

このうち、パーキンソン病関連認知症の研究で用いるモデルマウスは、原因タンパクが蓄積し前駆状態の症状を呈するが、運動症状は呈さず発症はしない、いわゆる「前駆期」のモデルです。ヒトコホートにおいても、この前駆状態にあるレム睡眠行動障害を呈する患者さんを追跡するコホートを運営しており、発症前の段階における発症予測マーカーや発症予防につながる治療ターゲットの同定に重点を置いて、基礎技術グループ・数理グループとの協働で研究を推進しています。

- ・アルツハイマーグループ統括 山中宏二（名古屋大学）
- ・血管性認知症グループ統括 望月直樹（国立循環器病センター）
- ・パーキンソン病グループ統括 服部信孝（順天堂大学）
- ・基礎技術グループ統括 大塚稔久（山梨大学）

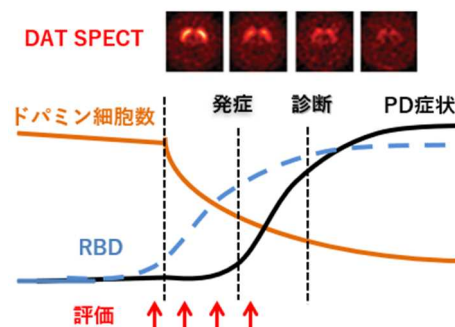
2. これまでの主な成果

パーキンソン病前駆期コホートの運営、活用

パーキンソン病前駆期の症状としてレム睡眠行動障害（RBD）が注目されています。RBDを呈する方はドパミン神経細胞の脱落とともにDAT-SPECTの取り込み低下が進行し、5年で約30%、10年で約60%の方がパーキンソン病やレビー小体型認知症を中心とする神経変性疾患を発症するといわれており、これらの方々を追跡することによって、疾患の発症に至る過程や発症を予測するバイオマーカー、治療

ターゲットの同定が可能となります。

国立精神・神経医療研究センター病院の高橋祐二・特命副院長らのグループは、100名以上のRBDの方を追跡する前向きコホートを運営しており、初期からの自律神経障害の存在など、様々な特徴を明らかにしてきました（J-PPMI コホート）。これらを動物モデルで得られた知見と相補的に組みあわせることにより、前駆期のパーキンソン病関連疾患の全容を明らかにし、発症前の段階における発症予測マーカーや発症予防につながる治療ターゲットを同定することを目標としています。



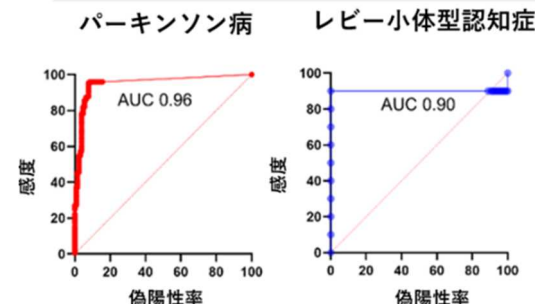
RBD患者を追跡するJ-PPMIコホート研究

血液を用いたパーキンソン病（PD）の診断の試み

PD患者さんの体液（髄液など）には、脳内で蓄積する病的に凝集した α -シヌクレイン（ α Syn）が漏れ出たものが検出されることが報告されてきました。しかし、髄液の採取には侵襲性があり、簡易なバイオマーカーとは言えない状況でした。

順天堂大学の服部信孝・教授、奥住文美・准教授、波田野琢・准教授らのグループは、PD等の患者血清から、正常型 α Synタンパク質を凝集させる種となる、病的な構造をもつ凝集体「 α Syn シード」を検出することに成功しました。さらに、血清に存在する α Syn シードは疾患ごとに構造や性質が異なり、疾患の鑑別に有用であることを世界で

初めて明らかにしました。これは、PDの病態解明や新規治療法開発の端緒となる発見です（*Nat Med.* 2023）。



患者血清を用いた高い感度・特異度を持つ診断法の開発

PD 病因蛋白 α Syn に対する免疫応答の解析

パーキンソン病（PD）患者では、脳内に蓄積する病的な α -シヌクレイン（ α Syn）凝集体の特徴として、129番目のセリン残基のリン酸化が知られています。順天堂大学の三宅幸子教授および西井慧美助教らは、このリン酸化部位を含む合成ペプチドに対して、CD4陽性T細胞の一種であるTh17細胞の応答がPD患者において疾患の重症度と関連して増加すること、これには α Syn凝集体に曝露された抗原提示細胞におけるTLR4-XBP1s経路が関与することを示しました。これらの結果は、 α Syn特異的Th17応答がPDの病理進行に重要な役割を果たしていること、そしてその抑制が新たな治療戦略となる可能性を示しています（*J Neuroinflammation* 2025）。

3. 今後の展開

今後は、様々な種類のデータを独自の疾患モデルや前駆期コホートから収集し、データ駆動的な臓器間ネットワークの数理解析と組みあわせて、超早期の診断に資するバイオマーカー候補を抽出します。これにより、脳-臓器連関に基づくPD関連認知症の予測・予防を目指します。

研究開発項目

5. AI・数理研究による臓器間ネットワークの解明

2024年度までの進捗状況

1. 概要

AI・数理研究を通じて、異種データ統合機械学習システムの開発、各研究グループとの連携によるデータ駆動的な臓器間ネットワークの数理モデル構築を行います。そして数理モデルとヒトデータの統合を通じて、数理工学的手法による臓器間ネットワークの解明を目指します。

異種データ統合システムでは、生物から得られる限りあるデータを有効に活用するため、AI・機械学習を用いて、例えばデータのノイズを除去したり欠損値を補ったりすることを可能とします。データ駆動的な数理モデル構築では、生物から得られたデータを用いて病態を推定することや、データから各臓器の状態を予測可能にするような数理モデルの構築を目指します。そして数理モデルとヒトデータとの統合では、未病状態で非侵襲的かつ安価で計測できるデータから多臓器の状態、そして認知症発症に至る過程を推定する機械学習技術を開発します。

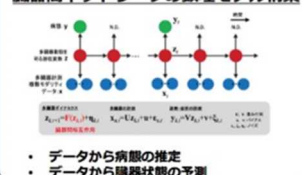
異種データ統合機械学習システム (数理工学的手法を用いたデータの品質管理)

- 生物のデータにはバラつきが避けられない
- 生きている対象から得られるデータには限りがある

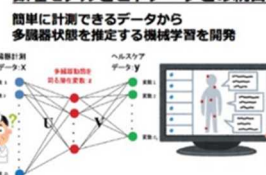
AI・機械学習

- ノイズ除去
- 欠測値補完
- 予測

臓器間ネットワークの数理モデル構築



数理モデルとヒトデータとの統合

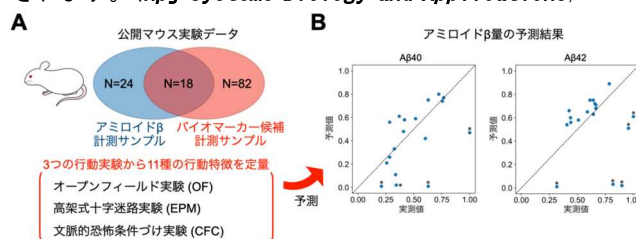


(統括：名古屋大学・本田直樹教授)

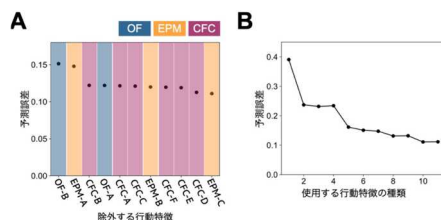
2. これまでの主な成果

アルツハイマー病 (AD) の予兆候補の発見に役立つ機械学習モデル開発

AD は、脳の神経細胞が徐々に変性する進行性の認知症疾患ですが、神経細胞の変性に先立ってアミロイドβ (Aβ) と呼ばれるタンパク質の蓄積が生じます。脳内のアミロイドβの蓄積を判定する方法は、現状ではコストや侵襲性などの問題があり、脳内の Aβ の蓄積量を予測できる、簡便で非侵襲的に計測可能なバイオマーカーが待ち望まれています。本田直樹 名古屋大学教授、矢田祐一郎同特任助教からなる研究グループは、非侵襲的マーカーから Aβ 蓄積量の定量的予測を可能にする機械学習モデルを開発しました。今後、この技術を応用することで、Aβ 蓄積量の予測性に基づいた新たな AD バイオマーカーが開発されることが期待されます。(npj Systems Biology and Applications, 2023)

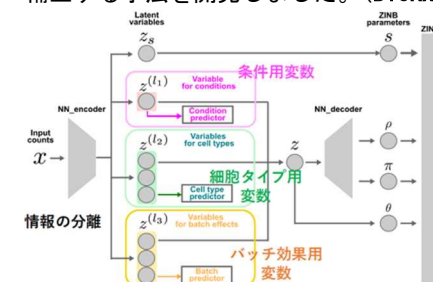


公開データを用いて、非侵襲的な3種類の行動解析結果から脳内 Aβ 量を推定できることを証明



生体データのバッチ効果を消去する手法の開発

生体データには測定時期や機器、試薬ロットなどの非生物学的要因によるバッチ効果が含まれ、特に多施設研究や時系列データでは顕著であり、正しい生物学的解釈のためには、バッチ効果の除去が不可欠です。名古屋大学・本田直樹教授、坂口峻太特任助教、堤真人特任助教らは、深層生成モデルを利用しバッチ効果を分離・補正する手法を開発しました。(BioRxiv, 2025)



本手法は多施設でのデータや臓器間の連関を含めた時系列データの正確な評価につながることを期待されます。

最適輸送理論を用いた臓器連関の推定

多臓器の単一細胞時系列データを用いた臓器連関の推定を可能とする手法を用いて、認知症疾患を含めた脳と多臓器の連関が見えてきました。

3. 今後の展開

上記は数理解析あるいは数理モデルの有用性を示すごく一部の例です。ムーンショット目標2では様々なモデルティ、例えば多数の臓器の単一細胞解析や認知症ヒトコホートの画像データなどビックデータが蓄積されつつあります。数理の力なくしてその解析は困難であり、さらには新しい理論やモデルの構築も必要であり、そのためには数理と生物の協働が不可欠です。