

研究開発テーマ名

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

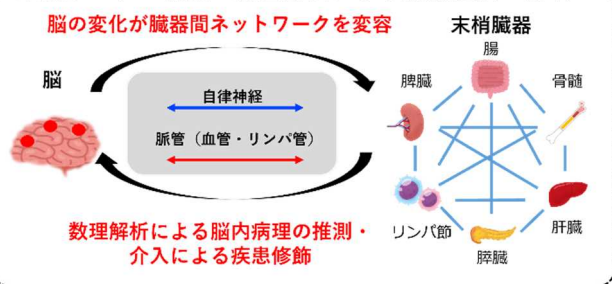
2022年度までの進捗状況

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（および混合型認知症）、パーキンソン病（およびレビー小体型認知症）です。研究開発テーマ1～3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をを用い、数理解析により臓器間のつながり（臓器連関）を解明することでリスク予見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。

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’状態）、その後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。

未病データの収集と数理解析による臓器連関の解明

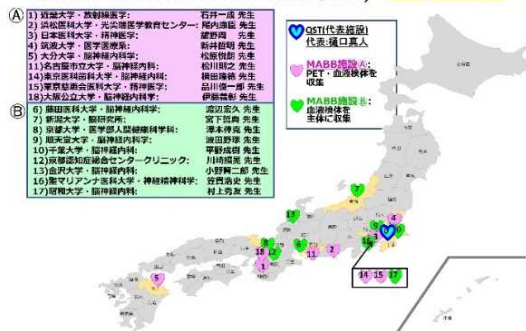


2. 2022年度までの成果

①認知症未病大規模多施設コホートの運営、活用

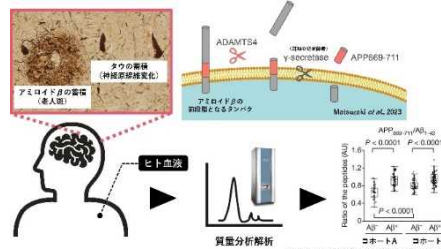
画像と血液のバイオマーカー開発を相互促進的に推進する多施設連携体制として、現在 18 施設が参画する MABB (multicenter alliance for brain biomarkers) 未病コホートがあります。各施設における他の臨床研究からもデータ・サンプルの二次利用が可能であることが MABB 研究の特長で、これによりバイオマーカーの検証を加速できます。

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



②アルツハイマー病バイオマーカーの産生機構を解明

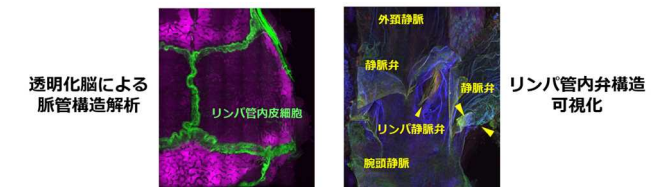
アルツハイマー病の発症過程で、原因タンパク質のアミロイドβ (Aβ) は発症よりかなり前から脳内に蓄積します。その診断マーカーである APP669-711 を用いてヒトの血液検体から脳内 Aβ の蓄積量が推定可能ですが、その産生と血液への流出機序は不明でした。東京大学の富田教授らはタンパク質切断酵素 ADAMTS4 が APP669-711 の産生に関与することを世界で初めて明らかにしました (Mol Psychiatry 2022)。これは脳と末梢の連関に基づいた正確な脳内病理の推定に繋がる大きな発見です。



③脳に流入・流出する血管・脈管構造の高解像度イメージングと機能イメージング

脳に流入・流出する血管・脈管構造のイメージングとし

て、リンパ管内皮細胞を可視化したマウスの透明化脳、リンパ管内静脈弁を可視化したマウス、ヒトの3次元イメージングを行っています。

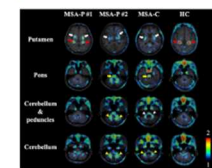


④パーキンソン病因物質の脳内可視化・血液での検出

量子科学技術研究開発機構の樋口部長らは疾患原因タンパク質「αシヌクレイン」病変の PET を用いた明瞭な画像化に、順天堂大学の服部教授らは血液を用いた病的な構造をもつαシヌクレイン凝集体の検出に世界に先駆けて成功し、正確な診断技術の確立に大きく貢献する成果です。

脳での検出

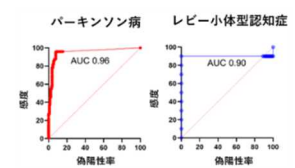
凝集αシヌクレインPET



Mov Disord, 2022

血液での検出

凝集αSynのRT-QUICによる検出



Nat Med, 2023

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。

研究開発テーマ名

ネットワークの変容を超早期に発見可能とする新規イメージング・計測・操作技術の開発・応用

2022年度までの進捗状況

1. 概要

疾患の超早期の病態を研究するためには、臓器間ネットワークの変容を超早期から高精度にとらえ、解析を可能とする、従来にないレベルの新たな技術開発が重要です。

本研究開発テーマでは、まず画像解析技術の観点から、疾患モデル動物を用い、超早期からの神経ネットワークの変化を高い空間解像度で検出する観察技術を開発し、マイクロ・ナノスケールの観点から構造変化を捉える基盤技術を確認します。また、高分解能電子顕微鏡解析や、細胞レベルにおけるクライオ電子線トモグラフィー解析をすすめ、さらにクライオ電子顕微鏡による解析等により、疾患を発症するしくみを原子レベルの構造変化から解明していきます。これらの技術により得られる知見を多臓器のデータと合わせることで、臓器間ネットワークの理解を促進し、神経変性疾患研究を推進します。

一方新規分子・バイオマーカー探索の観点からは、神経細胞間を連絡するシナプス構造の変容解析や、全身臓器とのネットワークの解析、臓器間の連絡に関与していると考えられている細胞外小胞が合成され放出されるメカニズムと疾患に関わる変化の解析、生理学的及び行動学的解析を通じて臓器間ネットワークの変容を早期に検出可能なバイオマーカーを幅広く探索します。

これらにより、臓器間ネットワークそのものを計測・解析して超早期疾患マーカーを見出し、それらに介入する技術の開発を進めていきます。

基礎解析・基盤技術開発グループ
(統括:大塚)

開発項目4

ネットワークの変容を超早期に発見可能とする新規イメージング・計測・操作技術の開発・応用

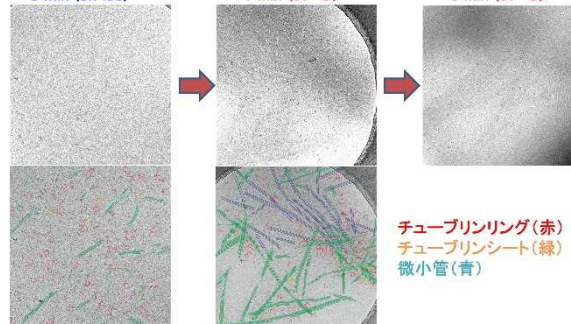
2. 2022年度までの成果

イメージング技術の開発・応用に関する代表的な成果として、神戸大学の仁田らによる、クライオ電子顕微鏡技術を用いたものを2点紹介します。

①細胞内の連続的な変化をマイクロで捉えるタイムラプスクライオ顕微鏡解析

タイムラプスクライオ顕微鏡解析を用いて、細胞内の連続的な変化を捉える新しい手法を開発しました。細胞内ではチューブリンという蛋白が重なり合って微小管と呼ばれる構造を作りますが、この過程を連続的に捉えることに成功しました(ELife, 2022)。この手法を、認知症の原因とされるアミロイドβやタウ、アルファシヌクレインなどのタンパク質に応用することで、これらのタンパク質がどのように集まり、凝集体を形成するのかが調べることができるようになります。つまり、細胞内で起こる重要なプロセスをビデオのように観察することで、認知症のメカニズムを解明する手がかりを見つけることが期待できます。

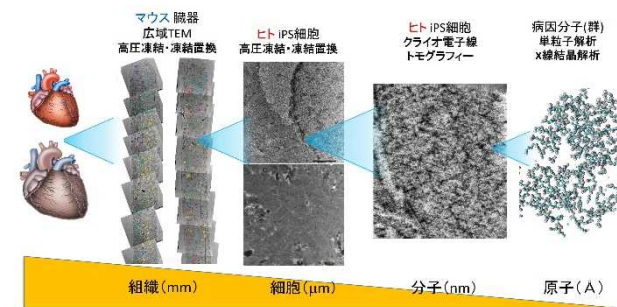
タイムラプスクライオ顕微鏡解析による連続的な細胞内イメージング



②臓器から分子までスケールを超えた構造解析を行うクロススケールクライオ電子顕微鏡解析

臓器から組織、細胞、分子といった様々なスケールでの

構造解析を行う新しい手法として、クロススケールクライオ電子顕微鏡解析を開発しました(Sci.Adv,2023)。まず心臓を対象にして、臓器全体から始まり組織、細胞、そして分子までのスケールでの構造を詳しく解析することができました。今後、この手法を中枢神経に応用することで、未病状態での構造変化を観察する可能性にも取り組んでいきます。つまり、病気が発症する前の段階で、中枢神経の構造に生じる変化を捉えることを狙います。



3. 今後の展開

今後は、引き続き臓器間ネットワークの変容を早期に観測可能な新規イメージング技術の開発を進めます。また、臓器間ネットワークの変容を早期に検出可能な新規分子・バイオマーカーの探索を並行して進めます。それらの技術を確認した上で、疾患グループやAI・数理グループとの協働による数理解析によって、疾患モデル動物の臓器間ネットワーク変調メカニズムを解明し、ヒトにおけるバイオマーカー候補を検証します。これを実施することによりネットワークの変容に着目した超早期診断・予防を可能とするための基盤技術を確認します。

研究開発テーマ名

AI・数理研究による臓器間ネットワークの解明

2022年度までの進捗状況

1. 概要

AI・数理研究を通じて、データ連携システム・機械学習法の開発、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。

データ連携システムでは、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を開発します。

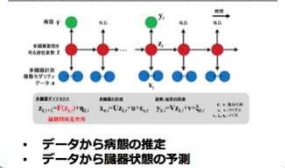
AI・数理研究グループ (統括：本田)

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

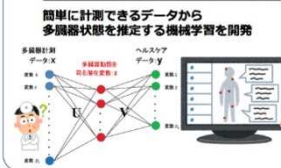
データ連携システム・機械学習法の開発 (数理学的手法を用いたデータの品質管理)

- 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
 - 欠損値補完
 - 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



- データから病態の推定
- データから臓器状態の予測

2. 2022年度までの成果

①データからダイナミクスを学習する深層学習技術 DIOS (Deep Input-Output Stable dynamics) の開発

京都大学の小島らは、生体の動きの中で重要な性質である入出力の安定性を保ちながら、データからその動きを学ぶための新しい深層学習技術を開発しました。この研究では、予期しない刺激やノイズに対して頑健性を持つ、入出力の安定したシステムに焦点を当てました。そして、入出力の安定性を保証するためのニューラルネットワークのシステムを学習する方法を実現しました。

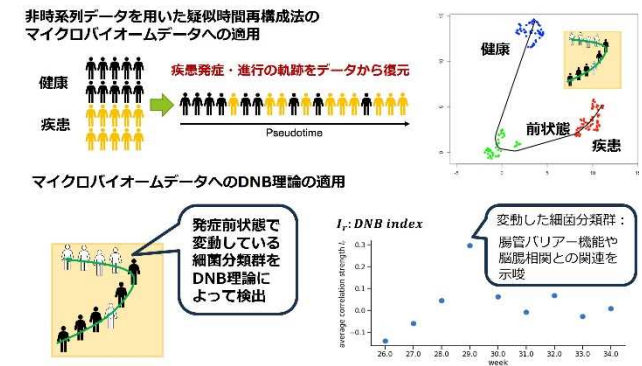


②非時系列データを用いた疑似時間再構成法の開発

疑似時間再構成法は、個々の細胞から得られたデータを使用して、それぞれの細胞の成長や分化の過程を推定する手法です。通常、この手法は一細胞 RNA-seq データに適用されますが、北海道大学の中岡らの研究チームは、病気の発症に関する情報を抽出するために、腸内細菌データにも適用可能な手法を開発しました。

最近では、パーキンソン病関連認知症を含む中枢神経疾患と腸内細菌の関連性(腸脳連関)が注目されています。このため将来的に、今回開発した手法を使用して、未病の状態での発症に関連する腸内細菌データを解析し、疾患の経時的な進行に合わせた腸内細菌の変化を特定し、重要な細菌の種類を特定する研究を進める予定です。

また、このような発症前の状態を予測するための要因を同定するために、動的ネットワークバイオマーカー (DNB) 理論という数理解析手法を細菌叢データに適用しました。その結果、注意欠如・多動症 (ADHD) や自閉症スペクトラム (ASD) の研究において、腸内細菌叢の組成が変化する前の時点で関連因子を検出することに成功しました。今後、DNB を用いた解析を腸内細菌叢データだけでなく、認知症に関連するデータにも広く適用する研究を進める予定です。



3. 今後の展開

今後は、動物モデルおよび未病ヒトコホートから取得した複数のパラメータについて、データ駆動的な数理モデル構築を行い、臓器間ネットワークの変調を解明します。さらにこれらを実施することにより、脳-臓器連関に基づく認知症の予測・予防方法達成に繋がります。