



ムーンショット目標 2

2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる
社会を実現

実施状況報告書

2024 年度版

臓器連関の包括的理解に基づく認知症

関連疾患の克服に向けて

高橋 良輔

京都大学 大学院医学研究科



1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

新規イメージング・計測・操作技術の開発などにより、脳と全身臓器ネットワークの機能とその破綻を分子・細胞・個体レベルで解明する。それにより、2050年には、認知症関連疾患の超早期の発症予測法と予防法を開発し、先制医療を享受できる社会の実現を目指す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

臓器連関と数理モデルによる未病・超早期段階の検出と介入、動物モデルからヒトへの外挿またはヒトコホートにおける超早期バイオマーカーの開発、の二点に焦点を当てた研究に加えて、これらを可能にする計測技術の開発や病態メカニズムに関する基礎的研究も並行して行った。臓器連関に関しては、侵襲的であるが最も信頼性の高い計測技術として scRNA-seq を中心に解析を進め、臓器連関の存在を示唆するデータを得ており、これらが二つの神経変性疾患(アルツハイマー型認知症:AD, パーキンソン病:PD)のモデルマウスに共通する所見であることも見出している。scRNA-seq の課題として挙げられていた batch effect を解消する技術や bias のない臓器連関の解析手法も開発されており、新たな解析結果が生み出されることが期待される。さらに臓器連関を反映すると考えられる前駆期から出現する血球の経時的変化も見出しており、ヒトの公共データでも前駆期を含めて同様の挙動を示すトランスレータブルな指標であることが観察された。非侵襲的かつ経時的モニターが可能なことから、ヒトでの pilot 検証を経てヒトコホートでの検証を予定している。

ヒトコホートを用いた研究においては、疾患特異的な血液あるいは画像のバイオマーカーの開発が進んだ。血液においては血中の α Syn 凝集体の検出に成功していたが(Nat Med, 2023)、前駆期患者でも陽性となる症例があり、その conversion で近い将来の発症がある程度推測できることが示された。 α Syn PET においても、MSA に引き続き、高感度化により PD においても脳内 α Syn 沈着の検出が可能となった(Neuron, 2024)。いずれも今後はより早期の患者での検証を進める予定であり、この目的を達成するための未病を含んだコホートの運営も順調に進捗している。

(3) プロジェクトマネジメントの実施状況

a. 研究資金の効果的・効率的な活用（官民の役割分担及びステージゲートを含む）

プロジェクト全体の方向性として、臓器連関と数理モデルによる未病・超早期段階の検出と介入、動物モデルからヒトへの外挿、の二点に焦点を当てた一次・二次予算の配分、生物・数理アサインメントを行っている。このために、まず人材・情報集約による効率化・加速化・大規模化に向けてコアセンター（イメージングコア、数理・AI コア、オミックスコア、モデル動物コア）の構築・整備を進め、次に未病データセットに関しては多臓器・数理解析によるヒト・動物データの融合のため、特に疾患モデルマウスに関しては複数臓器で多角的かつ経時的なデータを収集・解析する体制を構築し、取得データはすべて GakuNin RDM に upload し、MS2 全体と共有している。未病コホートにおいては MABB コホート、丹波コホート、J-PPMI コホート、PD 発症コホート、ながはまコホートのコホート間連携とともにデータ取得迅速化・数理解析への最適化を進めた。

プロジェクト間の情報・技術・マテリアル共有に関して、AD/PD マウスモデルの供与（モ

デル動物コア)、scRNA-seq 解析技術の共有(数理AIコア)、脳内A β 濃度の斎藤PIによる中央測定(オミックスコア)、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの提供や形態解析支援(イメージングコア)などにより強固な連携体制を構築している。

b. 国際連携による効果的かつ効率的な推進

斉藤らが開発したADモデルマウス(App KI、Tau KI等)は国外約350件の研究室に提供済みであり、論文発表・学会発表に先立って、開発者に事前に報告がなされ当該マウスを用いた様々な情報が集約される立場にある。服部らはIP/RT-QuICを中心としたPDのバイオマーカー開発・評価に関しては、現在10か所との国内(JPPMIと連携)・国外(PPMI、チュービンゲン大学、インスブルク大学、マギル大学、バロセロナ大学、ジョージア大学、シンガポールNNI、ルンド大学)との共同研究を行っており、さらに企業との連携としてアンプリオン社との共同研究も行っている。基礎グループの日置らは、五十嵐啓博士(カリフォルニア大学アーバイン校医学部)と、ウイルスベクターと透明化技術を用いた神経回路構造解析を推進している。数理グループの近藤、本田らはタウ伝播の数理モデリングによるPETデータ解析の研究で世界的リーダーであるLund大学のJW Vogel博士との情報およびソフトウェアの共有の試みを進めており、岡田らは東北メディカルメガバンク機構の大規模ゲノム情報を活用して、国際共同研究コンソーシアム(Psychiatric Genetics Consortium)が実施中の認知症ゲノム解析に参画している。

c. 広報・アウトリーチ活動(国民との科学・技術対話に関する取り組み)

社会的にも注目度が高い重要な成果はプレスリリースを通じた広報活動を行っている。具体的には、ヒトでの α シヌクレインPETに関する研究成果は、2024年6月にJSTとも共同プレス発表を行い、多くのメディアによって報道された。IP/RT-QuICによる血中凝集 α Synの検出でも、多くのメディアから発信を行った(脳の異常たんぱく質、血液検査で検出…パーキンソン病など早期診断に期待、読売新聞、2023年5月、「異常なたんぱく質血液から検出する方法開発」順天堂大など、NHKニュース、2023年5月30日など)。2024年9月に「脳の世紀シンポジウム2024」の一般向け公開講座では、樋口は”脳の病変を「見て」「測る」認知症の超早期画像診断」と題して、本田は”認知症関連疾患のデータ駆動解析」と題してムーンショットPJで実施中の研究内容含めて講演を行った。また例年京都大学アカデミックデイに参加し、一般来訪者に対するプロジェクトの概要説明・未病状態での認知症診断に関する意見交換を行っている。

岡田らは「遺伝統計学・夏の学校」の自主開催を通じて、時代を担う遺伝統計学分野の若手人材育成に取り組んだ。累計受講者が1000名を超え、大阪大学・東京大学医学部でバイオインフォマティクス講義実習を導入するなど、顕著な成果を見せている。

d. データマネジメントに関する取り組み(研究データの保存、共有、公開の状況)

内閣府の研究DX(デジタル・トランスフォーメーション)推進施策に沿った運営を心掛けるとともに、研究データの保存・共有・公開に向け、目標2において合原プロジェクトの藤原寛太郎氏を中心とした未病データベース作業部会に参画している。同部会で、目標2内の研究データデポジットの基本方針に係る協定書や、データベースガイドライン等、

未病データベースを利用するための取り決めに関してプロジェクト間をまたいだ議論や、メタデータの整理も進めている。

当プロジェクトにおいては scRNAseq をはじめとした 7TB 以上の大規模データが取得されてきており、プロジェクトをまたいで目標 2 全体で共有できる GakuNin RDM 上の未病データベースへデポジットを行って共有したデータ等を用い、数理グループと連携し数理解析を進めている。目標 2 全体を通した包括的データ解析を進めるべく、未病データベース構築に向けた取り組みをさらに強化している。

2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目1:アルツハイマー病における脳-臓器連関の研究

研究開発課題1:脳-末梢臓器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

●アミロイド病理を再現した前臨床型アルツハイマー病モデル (App^{NL-G-F/NL-G-F}) マウスを用いて、未病から超早期、発症早期、進行期に至る時系列の脳および末梢の病理変化を免疫・炎症・代謝の観点から計測・解析した。具体的に、斉藤チーム(課題推進者)との連携により行った末梢血における網羅的プロテオミクス・リポドミクス解析、および数理解析者との連携による数理解析を完了した。また、App^{NL-G-F/NL-G-F} マウスにおける脳グリア細胞の時空間的反応性変化を解析し、さらに、免疫細胞受容体への介入を行い、分子病態および表現型への効果等を検証した。これらの取り組みを通じて、本モデルマウスにおける臓器間ネットワークの変調を検出可能なバイオマーカー候補を探索した。(山中)

●各種前臨床型アルツハイマー病モデル動物に対しストレス等を付加することで、アルツハイマー病(AD)病理を一個体内で完全再現させることを目指している。当該年度は、引き続き各種 AD モデル動物に対し慢性腎臓病モデルを形成し、タウ病理形成への影響を評価した。さらに、モデルマウス1個体内における病理連動因子の経時的な変化を捉えるために、グループ内連携により、末梢血における網羅的プロテオミクス、リポドミクス解析を行い数理チームにデータを導出した。また、早期 AD バイオマーカーとしての pTau181 に着目し、pTau181 の動態解析を実施した。加えて、数理チームとの連携においてデータを標準化するための A β の集約測定を行った。(斉藤)

●前年度までに確立した、任意のタイミングでタウ蓄積および神経変性を惹起できる発現系を利用し、アミロイド蓄積モデルにタウ蓄積を誘導したモデルにおける病理学的変化および末梢臓器異常を時系列的に解析し、数理解析に利用できる複数の生体パラメータを取得し、AI・数理解析者との連携によって解析を行い、臓器間ネットワークの変調の概要を明らかにした。当該年度においては凝集タウを過剰発現させた App^{NL-G-F/NL-G-F} マウスを樹立し、脳内細胞のバルク RNAseq により AD リスク遺伝子の発現変動を確認した。また構造情報をもとに PHF 線維を再構成できるタウ変異体を確立した。A β 依存性タウ蓄積病態制御因子 INPP5D のミクログリア特異的ノックアウトマウスの解析を行った。また脳内 A β 蓄積の血液バイオマーカー関連分子 APP669-711 の病的意義および産生機構について解析した。(富田)

●タウ病態モデルマウス(rTg4510)において、ミクログリアの NOX2 発現増加とそれに伴う核酸・脂質の酸化損傷を確認した。ヒト脳切片では、NOX2 の加齢による海馬体での増加と、アルツハイマー病における広範な増加を観察した。また、モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) 阻害剤がタウ病態を抑制することを背景に、製薬企業と次世代薬剤の探索を開始した。パルブアルブミン(PV)陽性介在ニューロンの障害とグリアとの相互作用に着目し、化学遺伝学的手法によりその活動制御が脳波や認知機能に与える影響を実証した。機械受容体 TRPC6 を介した超音波による神経制御の仕組みも解明し、PV 細胞の選択的賦活を目指している。NOX2 や MAGL を含む血中バイオマーカーの開発にも着手し、マルチプレックス解析

装置の導入を進めている。臨床研究では、MABB コホートを用いて mid-pTau181 を新たなタウマーカーとして開発し、企業と連携して実用化を図っている。また、 α シヌクレイン病変の PET 画像化にも成功した。さらに、マウスで得た複合指標のヒト応用に向けた数理モデル解析を進めている。(樋口)

●認知症モデルマウス App^{NL-G-F/NL-G-F} マウスではミエロイド集団の一部の変化が見られ、同集団の分子マーカー中和抗体である抗 IgG を投与するとコントロール抗体を投与した群と比較して症状の変化が認められた。さらに、末梢ミエロイド細胞の経時的なシングルセル RNA-seq 解析により、認知症発症前～超早期にかけて増加するミエロイドサブタイプを新たに同定した。本年度は同サブタイプにおけるマーカー遺伝子群が認知症発症早期のマーカーとして有用かどうかの検討を行った。認知症患者血液のシングルセルデータを用いて解析を行ったところ、マウスと同様に認知症患者で増加するミエロイドサブタイプが同定された。さらに、ヒト血液の RNA-seq データを解析したところ、マウスに相当する同サブタイプのマーカー遺伝子群の発現量が認知症患者で有意に増加していることが確認された。(佐藤)

課題推進者:山中宏二(名古屋大学)、斉藤貴志(名古屋市立大学)、富田泰輔(東京大学)、樋口真人(量子科学研究機構)、佐藤荘(東京科学大学)

研究開発課題2:脳-感覚器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明と非侵襲的センシング・介入基盤技術の開発

当該年度実施内容:

●アルツハイマー病マウスモデル(App^{NL-G-F/NL-G-F} マウス)を用いて、皮膚感覚刺激に対する応答性の変化を解析し、冷刺激と軽度機械刺激に対する応答が過敏になっていることを見出し、皮膚感覚バイオマーカー候補となり得る可能性を示した。さらに、前年度に見いだした、発症前駆期に変化するミクログリアサブセットを優先して解析し、同細胞サブセットの出現経時変化やモデルマウスの症状等における役割に関するデータ収集を行った。(津田)

●脳-聴覚連関の研究について、野生型マウスを使い、内耳に極微量しかない特殊体液に、ApoE など複数の AD 関連タンパク質が濃縮していることを示した。また、ApoE などに係る遺伝子改変動物を導入した。音による介入法の実験に向けての実験に関して、野生型マウスを使い、特定の周波数による音刺激が、認知症に関係する前頭前野の一部の領域の神経を活性化することを見出した。(日比野)

●アルツハイマー型認知症モデルマウスとして、網膜変性の遺伝子変異が入っていない C57BL/6J バックグラウンドで、比較的早期に記憶障害や A β オリゴマーの蓄積が認められるモデルである、AppNL-G-F ノックイン (KI)マウスの網膜視覚機能解析を継続して行った。課題推進者らは、12 ヶ月齢の AppNL-G-F KI 認知症モデルマウスが、若齢マウス(2 ヶ月齢)に比して OKR 機能が有意に低下することを見出しており、9 ヶ月齢の AppNL-G-F KI 認知症モデルマウスにおいても、機能が低下することを見出した。以上の解析に加えて、APPNL-G-F KI マウスおよび野生型コントロールマウスにおける視覚経路を構成する組織である網膜と大脳皮質視覚野 V1 のシングル核 RNAseq (sn-RNAseq)解析を行い、データベースを構築し数理解析を行う目的で、APPNL-G-F KI およびコントロールマウスの大脳皮質視覚野(V1)なら

びに網膜から単離した神経細胞核を用いた snRNA-seq 解析を継続して行った。

また、マウスで得られたデータを基に、未病を含む人のアルツハイマー病前駆期患者コホートで検証することを目的として、国立循環器病センター健康診断部との共同研究を行った。アルツハイマー病前駆期患者が含まれていると想定される 65 歳以上のヒト高齢者を対象として、認知機能検査とともに眼球運動の測定を行った。R6 年度末までに約 700 人のヒト高齢者の認知機能検査と眼球運動の測定を行った。

(古川)

課題推進者：津田誠(九州大学)、日比野浩(大阪大学)、古川貴久(大阪大学)

(2) 研究開発項目 2: 血管性認知症および混合型認知症における脳-臓器連関の研究

研究開発課題 3: 神経グリア血管単位-リンパ管系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

●アルツハイマー病(AD)のアミロイド β ($A\beta$) の蓄積は、脳からの生成・排出のバランスの崩れによると考えられる。加齢による $A\beta$ の蓄積は不可避であり、ミクログリアの貪食と脳間質液(ISF)―脳脊髄液(CSF)による $A\beta$ 排出が脳内の蓄積量を反映する。これまで ISF-CSF による $A\beta$ 排出は、Glymphatics 構造依存性との報告があるが、確定していない。実験系による差によって Glymphatics の可視化に大きなばらつきがあるために Glymphatics の存在について統一した見解がない。本年は、マウスの Cisterna Magna (大槽 CM) から蛍光分子標識の分子サイズによる手技のばらつきがなく手技の一貫性による Glymphatics の存在を検討した。蛍光分子の大きさと注入速度により CSF 圧の相違が Glymphatics の描出に影響を与えること、さらに生理的な注入速度では自然免疫系の細胞が描出され、CSF 内では分子がこれによって処理される可能性を明らかにした。

血管型認知症の原因としての Cerebral amyloid angiopathy (CAA) について、 $A\beta$ が血管平滑筋層に蓄積する IPAD (intra-mural peri-arterial drainage) 病態の関係を明らかにすることが重要と考えた。形態学的観察を可能にする CODEX システム (co-detection by index) を昨年度から導入し、基質分子や $A\beta$ (42/40) の局在を全くの同一切片上で検出することで組織学的な観察を実施した。部位による差や血管径の差による蓄積や基質の相違もあることがわかった。

この検出系の優位性をアルツハイマーモデルマウスであるヒト APP NL-G-F ノックインマウスでの検討を開始した。これまでの網羅的な遺伝子発現解析による分子発現クラスター解析だけでは理解できない空間的分子発現解析と病態での構成細胞(炎症細胞やグリア細胞)の局在も明らかにすることが可能となった。今年度は CODEX システムを実装する AKOYA での至適な抗体のラインアップによる、より詳細な解析体制を構築することができた。(望月)

●中枢神経系の組織は主に神経、グリア、血管・リンパ管細胞により構成され、その細胞間相互作用が恒常性維持に必須で有り、その破綻がさまざまな病態の引き金となる。この多細胞システムに焦点を当て、さまざまな遺伝子改変マウスの解析を通じ、神経変性疾患発症・進行に関わる脈管の構造・機能変化を解明する。今年度は、昨年度の研究にひきつづき、脳リン

パ経路の静脈への最終合流地点であるリンパ静脈弁およびリンパ弁の加齢に伴う微細な構造変化を検出し、遺伝子変化を含め理解する。さらには、神経変性疾患モデル(Lrrc33 ノックアウトマウス)のシングルセルトランスクリプトーム解析により見出された、下流で動く遺伝子群につき、そのノックアウトにより機能的な連関を検討する。また、昨年度に引き続き、AD モデルマウスの血管・ミクログリアの早期からの形態、遺伝子変化を詳細に解析する。(久保田)

●AI・数理グループを含む各グループとの協働により臓器間ネットワークの検証に必要な生体パラメータについて議論を行い、データ収集と解析を進めた。(眞木)

課題推進者:望月直樹(国立循環器病研究センター)久保田義顕(慶応義塾大学)、眞木崇州(京都大学)

研究開発課題 4:免疫系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明

当該年度実施内容:

●本年度は、昨年度に引き続き、神経細胞死の可逆的過程から不可逆的過程への移行に関与する候補分子の作用機構を、野生型マウスや各種遺伝子欠損マウス由来の神経細胞-アストロサイト-脳血管の二者・三者培養系を用いて解析した。また、昨年度までに開発した、マウス脳血管とその脳血管に付随する傍血管アストロサイトエンドフット(AEF)、および血管基底膜の単離・精製手法を用いて得られた脳血管を、アストロサイトと共培養する系を用いて血清のアストロサイトに対する作用機構を解析した。さらに、血管基底膜のプロテオーム解析のためのサンプル調製を行うとともに、脳血管の変性に関わるバイオマーカーに関する予備的検討を行った。(水谷)

●神経変性過程に付随して観察されるT細胞を中心とした免疫変容の解明という視点から認知症における脳・血管・末梢リンパ組織間ネットワーク異常の解析を進めた。さらに未発症ないし軽度認知機能障害患者コホートとして丹波未病コホートを用い、生理・画像データの経時的データ収集、および血液検体のレポジトリを維持し、一部の解析を行った。(松本)

課題推進者:水谷清人(徳島大学)、松本理器(神戸大学)

(3) 研究開発項目3:パーキンソン病関連疾患における脳-臓器連関の研究

研究開発課題 5:パーキンソン病前駆期モデル動物を活用した臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

●コントロールおよびパーキンソン病患者のRT-QuIC法を用いて血清 α -シヌクレインシードを検出し、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症で異なる可能性を見出し、Nature Medicineに掲載された。

・パーキンソン病および多系統萎縮症の前駆期であるレム睡眠行動異常症をリクルートしたJ-PPMIコホートおよび順天堂大学コホートより、RT-QuICを行い20-30%程度陽性になることを

見出した。

- ・パラフィン切片から RT-QuIC を行うことに成功し、パーキンソン病患者の脳および全身臓器からシードを検出した。細胞アッセイの結果、脳において背景病理にシード構造の違いが影響を与えている可能性を見出した。

- ・進行期パーキンソン病患者を対象とした腸内細菌叢移植療法の RCT の承認が得られ、実施を開始した。

- ・GBA R120W 変異症例で ALPS index は低下傾向を示した。

- ・ β シート構造を安定化させる化合物の探索を行い、それを用いた改良型 RT-QuIC の開発に着手した。さらに順天堂独自の RBD コホートを構築した。

- ・GBA1 レアバリエント解析を 800 例以上追加し累計で 1822 例となった。GBA1 レアバリエント陽性率は約 15%だった。(服部)

- パーキンソン病発症前駆期モデルにおいて、自然免疫系細胞の機能評価、ヒトサンプルにおける解析を実施した。(山門)

- パーキンソン病前駆期コホート Japan Parkinson's Progressive Marker Initiative (J-PPMI) を活用して、 α シヌクレイノパチー(パーキンソン病・レビー小体型認知症・多系統萎縮症)の発症予測法を創出するための研究を推進した。レム睡眠行動異常症(RBD)の前向きコホートを継続し、半年に一度の臨床評価、血液・尿検体取得と、年に一度の認知機能検査、心理検査、髄液検体取得、画像検査[頭部 MRI、ドーパミントランスポーターシンチ(DAT SPECT)、MIBG 心筋シンチ]を実施し、各種臨床指標・画像・臨床試料を経時的に取得して α シヌクレイノパチーの発症まで追跡した。臨床情報・画像から発症予測に資する項目を抽出することを試みた。蓄積された生体試料を活用し、髄液プロテオーム解析を行い、発症予測法に活用した。(高橋祐)

課題推進者:服部信孝(順天堂大学)、山門穂高(京都大学)、高橋祐二(国立研究開発法人精神・神経医療研究センター)

研究開発課題 6: 腸管免疫に着目したパーキンソン病における臓器間ネットワークの解明

当該年度実施内容:

●1. 腸管免疫に着目したパーキンソン病マウスモデルの解析

当該研究課題に対し、R6 年度研究では、末梢-中枢連関により形成される脳 T 細胞環境について解析を進めた。アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を脳内に投与することで、 α シヌクレイン凝集体形成期を再現するパーキンソン病(PD)モデルでは、AAV を嗅球に投与し、A53T/A30P 変異型 α S を過剰発現させたところ、前嗅核に pS129 陽性細胞の集積が認められ、その周囲に CD68 陽性活性化ミクログリアや T 細胞の集積が認められた。しかし、時系列的にデータを取得して解析を進めても、pS129 陽性細胞の伝播は、前嗅核移行の脳領域には認められなかった。そこで、病的 α S の伝播における T 細胞の関与を解析するモデルとして、 α S 凝集体を嗅球に投与する実験系も導入した。 α S 凝集体投与から6週間後における pS129 陽性細胞の分布を、2D および 3D の IHC 染色にて評価した結果、pS129 陽性細胞分布は、嗅球、前嗅核、梨状皮質、海馬において観察された。また、嗅球や前嗅核では、pS129

陽性細胞周囲に、CD4T 細胞や CD8T 細胞分布が確認された。今後の研究では、病的 α S 凝集体が形成される以前の病態を AAV モデルで、また、病的 α S 凝集体が形成された後に伝播する段階での病態を α S 凝集体投与モデルで再現し、末梢-中枢連関により形成される脳 T 細胞環境と PD 病態形成の連関について研究を深めたい。

2. パーキンソン病患者における α シヌクレイン特異的 T 細胞の同定

当該研究においては、R6 年度以前より、シヌクレイノパチー患者末梢血を用いて、 α S 特異的 T 細胞の同定を続けてきた。PD 患者では、病的 α S 凝集体の特徴である、129 番目セリンがリン酸化したペプチド(pS129 ペプチド)に対する Th17 応答が疾患重症度に相関して上昇していた。このような pS129 ペプチド特異的 Th17 応答の亢進は、PD 患者に特徴的であり、MSA 患者では pS129 ペプチド刺激に対する Th17 応答の顕著な亢進は認められなかった。また、Th17 細胞の誘導・維持に重要となる IL-6 や IL-23 レベルは PD 患者血漿で高く、その機序として、 α S 凝集体に暴露された抗原提示細胞における TLR4-XBP1s 経路の関与が示唆された(J Neuroinflammation 2025)。PD モデルマウスの解析では、 α S 特異的 Th17 細胞の機能解析には至っていないものの、Th17 細胞が神経変性を促進していることが報告されている。我々の研究成果と先行研究の結果を総合的に考慮すると、 α S 特異的 Th17 応答が PD 病理を促進させる重要な因子であり、 α S 特異的 Th17 応答の抑制が新規治療戦略となりうる可能性が示唆される。

R6 年度研究では、 α S 特異的 Th17 細胞の誘導機構や神経変性促進機能について、詳細な解析を進めるためのツールとして免疫関連分子のトランスジェニックマウスの開発に着手した。 α S 凝集体を脳内投与したマウスの脳では、PBS 投与群と比較し、Th17 細胞比率や細胞数の増加が確認された。今後は同モデルを用いて、 α S 特異的 Th17 細胞に発現する分子の同定を進めていきたい。(三宅)

モデル動物を用いた腸管環境-パーキンソン病理予測モデルの確立を進めた。また腸管環境からパーキンソン病理にいたる個体レベルの分子病態を解析した。(松井)

●本研究課題では、パーキンソン病発症前駆期モデルにおいて、腸管免疫に着目した脳-臓器連関の分子病態を解明し、脳-臓器連関への非侵襲的ネットワーク制御法の基盤を開発するため、パーキンソン病最初期病変におけるバリア機能破綻と α シヌクレイン凝集メカニズムを検証することを主眼としている。令和 6 年度は、パーキンソン病発症前駆期モデル腸管組織における空間的トランスクリプトーム解析を通じて α シヌクレイン凝集促進に関わる空間的病態解析を進めることに主眼を置いている。特にこれら数理的解析においては数理グループとの連携を通して課題推進者間での共同研究を推進している。(木下)

課題推進者: 三宅幸子(順天堂大学)、松井秀彰(新潟大学)、木下允(大阪大学)

(4) 研究開発項目 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

研究開発課題 7: 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とその応用による臓器間ネットワークの解明

当該年度実施内容:

●野生型および A53T 変異型の α -Synuclein を大腸菌により発現・精製し、別途調整した脂質ナノチューブとの複合体を形成させ、クライオ電子顕微鏡解析に着手している。また α -Synuclein とリポソームとの結合実験を行い、 α -Synuclein の脂質膜への作用を調べている。また、健常者およびパーキンソン病患者由来 iPS 細胞から分化した興奮性ニューロンの構造動態解析のため、iPS 細胞への蛍光 α -Synuclein をノックインし、CLEM およびクライオ電子線トモグラフィー用試料作製手法の整備を進めている。(仁田)

●本年度は、疾患の発症前・発症早期段階における神経ネットワーク構造の変容を捉えるためのイメージング技術の開発と応用を主軸として研究を推進した。特に、ミトコンドリア動態およびマイトファジーの可視化を可能とする新規 AAV ベクターの構築、三次元免疫組織化学法 (3D-IHC) 法の開発、そして AD モデルマウスを用いた全脳分子マッピングプロトコルの確立を進めた。取得した大規模画像データは、数理グループの助言を得ながら、半自動化処理環境の構築を進めた。また、AD モデルマウスでは脳内に内在性 IgG2c が蓄積することを発見し、その分布特性について解析を進めた。(日置)

課題推進者:仁田亮(神戸大学)、日置寛之(順天堂大学)

研究開発課題 8: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とその応用によるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

●昨年度に取得したシナプスタンパク質のプロテオームデータを AI/数理グループと連携して解析を行い、疾患モデルマウスにおけるシナプス分子のバイオマーカーを抽出、生化学・分子生物学的解析を進めている。また、末梢組織の分泌機構におけるプロテオミクス解析のため、脳と同様な手法で肝臓の近位依存的ビオチン標識を行い、ELKS 周辺部のタンパク質を同定した。(大塚)

●マウス海馬初代培養神経細胞—アストロサイト共培養系を用い、 α シヌクレイン (α S) 凝集体形成におけるアストロサイトの役割の解明と、アストロサイト由来エクソソーム・リソソームエクソサイトーシスのライブイメージング系の開発、バイオマーカー探索のためのアストロサイト由来エクソソーム回収法の開発を行った。(花房)

●生理学的解析を通じて疾患における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する革新的技術を開発することを目的とし、昨年度に確立した、同一個体の網膜、大脳皮質においてイメージングを行う技術及び画像解析技術を用いて、疾患モデルマウスから未病期から疾患早期に亘る経時的データを取得した。得られたデータからバイオマーカー候補となる数値データを抽出し、数理解析チームとの議論を通して、妥当なバイオマーカー候補の選定を行った。(丸岡)

●アルツハイマー病モデルマウスを用いて、疾患超早期から進行期にかけての機能変容を経時的に評価した。電気生理学的解析によってシナプス特性と受動的膜特性を評価し、超早期での機能変容を見出した。さらに、周囲 $A\beta$ プラークとの関係性を評価した。行動学的解析によって情動関連行動を評価するとともに、生理指標を経時的に解析し、これらのデータを数理

グループと共有して数理モデルを構築した。(渡部)

課題推進者:大塚稔久(山梨大学)、花房洋(名古屋大学)、丸岡久人(金沢大学)、渡部文子(東京慈恵会医科大学)

(5) 研究開発項目 5: AI・数理解研究による臓器間ネットワークの解明

研究開発課題 9:数理モデルと AI・機械学習を用いた臓器間ネットワークの解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

●本年度は、昨年度に引き続き数理モデル・機械学習に基づく臓器間ネットワーク解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法開発に向けた技術開発に取り組んだ。開発を続けてきた異常タンパク質蓄積予測性能に基づくバイオマーカー評価モデルについて論文発表し、実験研究者と連携してモデルの適用を進めた。また、昨年度より開発を進めている多臓器シングルセルデータに対する解析手法、スプライシング多様度に着目した機械学習アルゴリズムについても、プロジェクトで取得される実験データへの適用を開始した。さらに、新規に 1 細胞 RNA-seq データにおけるバッチ効果と条件固有シグナルの分離手法開発、マウスからヒトへの種間データ変換手法開発を進めた。(本田)

●遺伝統計解析手法を用いてゲノムコホート由来のオミクス情報・臨床情報を縦断・横断的に解析し、認知症関連の発症や臨床アウトカムに関わるバイオマーカーの同定を行う。日本人集団地域住民コホートを対象に既存の認知症関連形質の大規模ゲノム解析結果を活用し、ヒトゲノム配列全領域の遺伝的リスクを統合する polygenic risk score (PRS) と、多層的オミクス情報の関連を見る事で、引き続き、未病状態から疾患発症を予測するバイオマーカーの探索を行った。PRS の解析手法開発を進め、着床前診断に PRS を用いる商用サービスについて、PRS 推定手の不確実性を報告した。(岡田)

●アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患において最も特徴的な病態の一つである異常タンパク質の蓄積・伝播について、病態進行の予測精度向上やメカニズム理解を深めるためのシミュレーションモデリングの研究、特に脳画像に対するボクセルベース解析との相性が良いという利点を持つ偏微分方程式による実空間シミュレーションの研究を進めてきた。しかし、モデルパラメータの空間不均一性を決定する定量的なアプローチが欠けているために、シミュレーションと現実の乖離は未だ大きい。そこで本年度は、機械学習の分野で発展した誤差逆伝播法を数値シミュレーションに対して応用し、モデルパラメータ、特に異常タウのプリオン様増幅速度の不均一性を PE T データから推定する手法を開発し応用した。

(近藤)

●臓器関連ダイナミクスをデータから推定するために、本研究課題では「遺伝子・薬剤・疾患ネットワーク解析技術の臓器間ネットワークへの応用」と「深層時系列モデルの生体時系列データへの応用」の二つのアプローチを行った。

具体的な進め方については前年度整備を行った kGCN の遺伝子・薬剤・疾患ネットワーク解析技術のオープンソースと深層時系列モデルのオープンソース化したソフトウェアをベースとして、これらを実データに適用する上で必要な改良を引き続き行った。また最新のまた、実際

の解析ターゲットとする実データの準備を実験班と共同で進めつつ、一方で、公開されているマウスの全身の scRNAseq データや AD マウスのデータを用いてアルゴリズム評価用のデータセットの構築を行い、簡易的な手法の評価をおこなった。(小島)

●本研究開発課題では、数理モデルと AI・機械学習を用いた臓器間ネットワークの解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法の創出に向けて、(1)脳-臓器データ解析のための基礎数理の整備、(2)脳-臓器データの数理モデルの構築、(3)脳-臓器データ解析のためのアルゴリズムの開発と応用を行う。当該年度は、ムーンショット内の実験グループと連携し、開発した数理モデルを用いた実験および実データへの応用に取り組んだ。(松田)

●疾患発症の層別化を可能にする機械学習や数理解析手法をパーキンソン病に関わるデータへ適用する解析に着手した。本年度に進めた課題では、パーキンソン病モデルマウスの腸管上皮から取得した 空間 RNA-seq データに対して情報・数理解析手法を適用し、腸管において発症前状態で変化していると考えられる分子状態に関するデータマイニングを実施した。また、発症に関わる分子レベルでのイベントを予兆する手法である DNB を適用するため、非時系列の腸内細菌叢データから発症前状態、発症、症状悪化に至る複数の経路を推定する手法(擬似時間再構成法)の有効性を確認した。(中岡)

課題推進者:本田直樹(名古屋大学)、岡田随象(大阪大学)、近藤洋平(名古屋大学)、小島諒介(京都大学)、松田孟留(東京大学)、中岡慎治(北海道大学)

(6) 研究開発項目6: ELSI に配慮した新規医療の共同開発

研究開発課題10:超早期に認知症関連疾患の予測・予防を可能にする社会実現に向けた ELSI 研究の推進

当該年度実施内容:

●本研究開発に関連する法令・指針の施行・改正状況を把握し、臨床研究の実施や人に対するバイオマーカーの社会実装を見据えた ELSI 課題を抽出し、進捗報告会議等で研究者・関係者への情報共有を継続した。

●昨年度までの試行的な社会調査の結果から、市民の認知症の超早期予測・予防への期待は高かったことを踏まえ、研究成果に関するプレスリリースを行う際には、患者さんや家族・市民に不安や誤った期待を与える表現および医療従事者に研究成果がすぐ実践できると誤解させるような記載、未確立の医療ビジネスを希求させる表現を回避し、基礎研究段階にある旨を注意書きに添えるべきという留意点を同定した。

●認知症基本法および「認知症施策推進基本計画」と本事業の関係を整理し、本研究開発課題が社会で受容されるために必要なステップを抽出した。特に、第1期基本計画中に達成すべき重点目標のうち、重点目標 4 に認知症の人とその家族等が認知症研究に参画することの重要性が謳われたことから、認知症の当事者や市民とともに、本事業が目指す超早期予測・予防的介入の将来像を共有し、成果発信やプレスリリースのあり方を共に考える必要がある。以上の点を含め、研究開発の社会実装に向けた ELSI および患者・市民参画(PPI/E)の重要課題を中間的にとりまとめた。

●認知症を診断された家族がいる人びとや家族の介護経験を有する市民を対象に、認知症

の超早期予測や予防に対する受容度を明らかにするために、フォーカス・グループ・インタビュー (FGI) と個別インタビューを試行した。調査会社のモニターに登録されたパネル (約 2700 名) のうち、20-39 歳の男女で条件に合致する方を募集し、2024 年 9 月に計 12 名に調査を実施した。前年度に実施した一般市民 24 名を対象とする FGI と合わせて計 36 名のデータを統合し、再帰的主題分析の手法を用いて分析を進めた。

課題推進者: 武藤香織 (東京大学)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

研究者でもある事務局代表が課題推進者と PM との間の重要事項の連絡・調整を研究者の観点から支援し、事務局副代表はデータベース構築・運営担当およびアウトリーチ担当者として同じく研究者の視点からプロジェクト全体を意識したデータ連携・アウトリーチを行った。研究開発の進捗管理や研究開発機関の連携などの様々な PM 活動を支援し、PM が効果的・効率的にプロジェクトマネジメントを実施できる環境を整えた。R7 年 4 月 23-25 日の 3 日間にわたって課題推進者全員が集う R7 年度運営会議を実施した。その他運営会議を中心として重要事項の連絡・調整を行い、各グループ統括によりグループ毎の性質に合わせた分科会を行った。

研究開発プロジェクトの展開

各プロジェクトとも多臓器連関を中心とする膨大なデータが蓄積しはじめており、生物・数理各 PI のアサインメントを超えて連携強化を行った。また、データマネジメント担当者が中心となり、GakuNin RDM へのデータデポジットを本格化させ、現時点ではマウスモデルのデータを中心にプロジェクトの枠を超えて MS2 内でデータ共有が可能な状態となっている。さらに共用プラットフォームとして順天堂大学および国立循環器病センターに構築したイメージングプラットフォームの利用促進、若手研究者のトレーニングと最先端イメージング技術の普及・新規計測技術開発支援、そして若手の医学生物学研究者への数理科学研究能力育成体制の確立を通じて各推進者が十全なパフォーマンスを発揮できるよう引き続き支援した。また、中間評価を受け、プロジェクトの折り返し地点を過ぎ、各プロジェクトに対してヒトへの応用、社会実装を意識したデータ取得・解析にむけての取り組みを支援した。

(2) 研究成果の展開

研究成果の展開に関わる規則に関してはプロジェクトが進むにつれて成果発表・知財取得の機会が増えており、学会発表・論文発表・プレスリリース・知財登録等に関する認識を共有した。社会実装を含めた目標達成のためには、社会変容に応じたニーズの変化や実装可能なデバイスのシーズを探ることも重要である。企業との共同研究を通じて顧客開拓を見据えた戦略を構築した。開発項目2統括である望月統括が代表を務める JST 共創の場プロジェクトは企業との連携や社会実装を含めた出口戦略において重要であり、連携を進めた。事業化戦略としては、公的支援制度等を活用して課題推進者の開発した革新的技術の技術移転やベンチャ

一事業設立を容易にすることを意識した。特に民間資金を活用することが有効な段階にある研究開発については、受け皿となる民間企業を探索するとともに民間資金を活用するよう努めるため、それを意識した共創の場との連携を継続しておこなった。

(3) 広報、アウトリーチ

社会的にも注目度が高い重要な成果はプレスリリースを通じた広報活動を行っている。具体的には、ヒトでの α シヌクレイン PET に関する研究成果は、2024 年 6 月に JST と共同プレス発表を行い、多くのメディアによって報道された。IP/RT-QuIC による血中凝集 α Syn の検出でも、多くのメディアから発信を行った（脳の異常たんぱく質、血液検査で検出…パーキンソン病など早期診断に期待、読売新聞、2023 年 5 月、「異常なたんぱく質 血液から検出する方法開発」順天堂大など、NHK ニュース、2023 年 5 月 30 日など）。

2024 年 9 月に「脳の世紀シンポジウム 2024」の一般向け公開講座では、樋口は”脳の病変を「見て」「測る」認知症の超早期画像診断”と題して、本田は”認知症関連疾患のデータ駆動解析”と題してムーンショットPJ で実施中の研究内容含めて講演を行った。また例年京都大学アカデミックデイに参加し、一般来訪者に対するプロジェクトの概要説明・未病状態で認知症診断に関する意見交換を行っている。

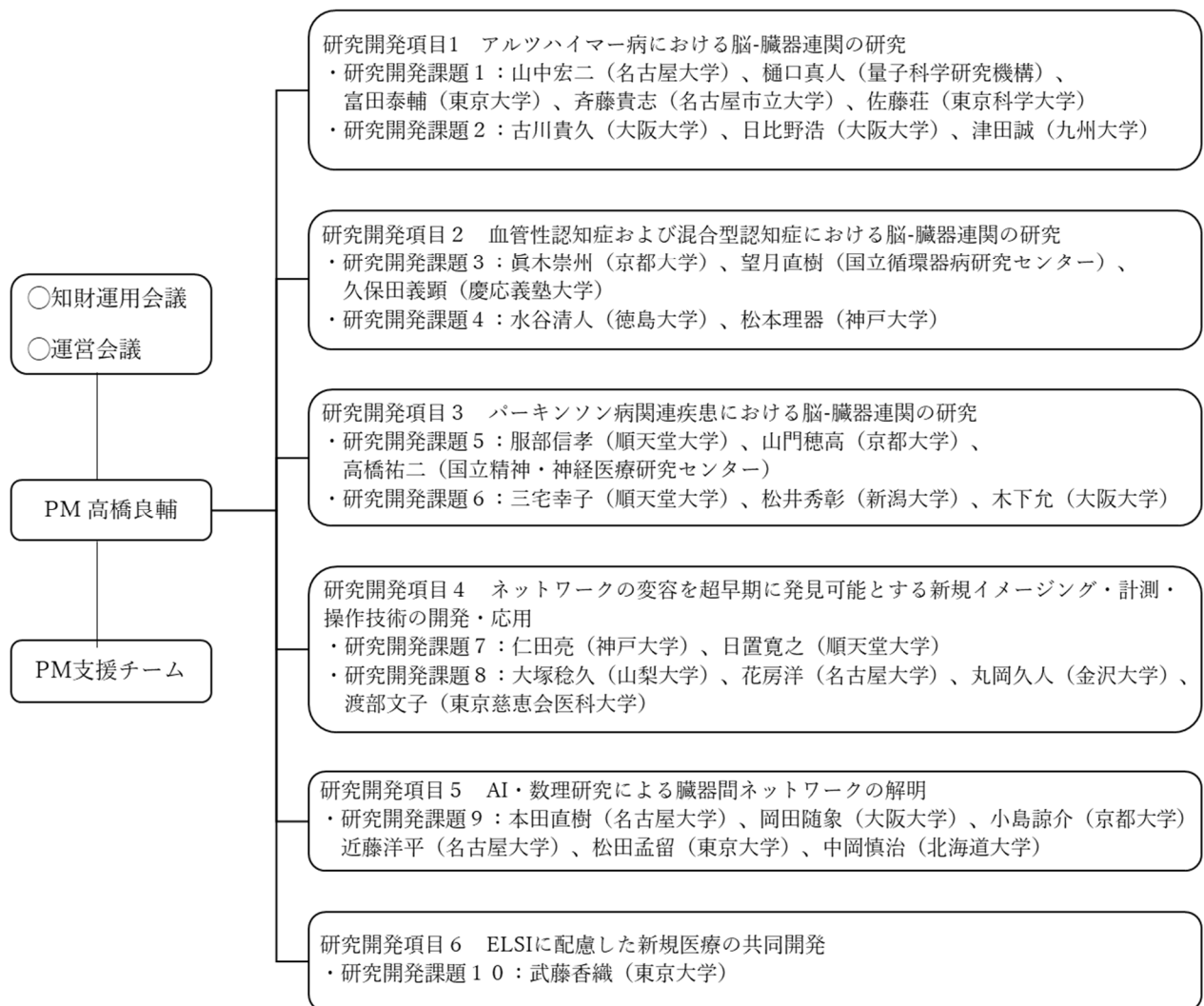
岡田らは「遺伝統計学・夏の学校」の自主開催を通じて、時代を担う遺伝統計学分野の若手人材育成に取り組んだ。累計受講者が 1000 名を超え、大阪大学・東京大学医学部でバイオ委任フォマティクス講義実習を導入するなど、顕著な成果を見せている。

(4) データマネジメントに関する取り組み

内閣府の研究DX(デジタル・トランスフォーメーション)推進施策に沿った運営を心掛けるとともに、研究データの保存・共有・公開に向け、目標 2 において合原プロジェクトの藤原寛太郎氏を中心とした未病データベース作業部会に参画している。同部会で、目標 2 内の研究データデポジットの基本方針に係る協定書や、データベースガイドライン等、未病データベースを利用するための取り決めに関してプロジェクト間をまたいだ議論や、メタデータの整理も進めている。

当プロジェクトにおいては scRNAseq をはじめとした 7TB 以上の大規模データが取得されてきており、プロジェクトをまたいで目標 2 全体で共有できる GakuNin RDM 上の未病データベースへデポジットを行って共有したデータ等を用い、数理グループと連携し数理解析を進めている。目標 2 全体を通じた包括的データ解析を進めるべく、未病データベース構築に向けた取り組みをさらに強化している。

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT 含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	2	0	0
合計(出願件数)	0	2	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	76	43	119
口頭発表	37	17	54
ポスター発表	63	10	73
合計	176	70	246

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	58	58
(うち、査読有)	0	44	44

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	9	5	14
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	9	5	14

受賞件数		
国内	国際	総数
20	2	22

プレスリリース件数
6

報道件数
10

ワークショップ等、アウトリーチ件数
24