



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

2025 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



【目 次】

<u>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</u>	1
PM：高橋良輔（京都大学 大学院医学研究科 特命教授）	
<u>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</u>	3
課題推進者：山中 宏二（名古屋大学 環境医学研究所 教授）	
<u>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</u>	5
課題推進者：齊藤 貴志（名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授）	
<u>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</u>	7
課題推進者：富田泰輔（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）	
<u>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</u>	9
課題推進者：樋口 真人（量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 センター長）	
<u>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</u>	11
課題推進者：佐藤 荘（東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授）	
<u>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</u>	13
課題推進者：津田 誠（九州大学 大学院薬学研究院 教授）	
<u>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</u>	15
課題推進者：日比野 浩（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）	
<u>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</u>	17
課題推進者：古川 貴久（大阪大学 蛋白質研究所 教授）	

<u>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</u>	19
課題推進者：久保田 義顕（慶應義塾大学 医学部 教授）	
<u>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</u>	21
課題推進者：眞木崇州（京都大学 大学院医学研究科 准教授）	
<u>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</u>	23
課題推進者：水谷 清人（徳島大学 先端酵素学研究所 教授）	
<u>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</u>	25
課題推進者：松本 理器（神戸大学 大学院医学研究科 非常勤講師（客員教授））	
<u>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</u>	27
課題推進者：服部 信孝（順天堂大学 大学院医学研究科 特任教授）	
<u>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</u>	29
課題推進者：山門 穂高（京都大学 大学院医学研究科 特定准教授）	
<u>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</u>	31
課題推進者：高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター 病院脳神経内科診療部 部長）	
<u>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</u>	33
課題推進者：三宅 幸子（順天堂大学 大学院医学研究科 主任教授）	
<u>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</u>	35
課題推進者：松井 秀彰（新潟大学 脳研究所 教授）	
<u>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</u>	37
課題推進者：木下 允（国立病院機構 大阪刀根山医療センター 部長）	
<u>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</u>	39
課題推進者：日置 寛之（順天堂大学 大学院医学研究科 教授）	

<u>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</u>	41
課題推進者：大塚 稔久（山梨大学 大学院総合研究部 教授）	
<u>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</u>	43
課題推進者：花房 洋（名古屋大学 大学院理学研究科 准教授）	
<u>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</u>	45
課題推進者：丸岡 久人（金沢大学 新学術創成研究機構 助教）	
<u>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</u>	47
課題推進者：渡部 文子（東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 教授）	
<u>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</u>	49
課題推進者：本田 直樹（名古屋大学 大学院医学系研究科 教授）	
<u>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</u>	51
課題推進者：岡田 随象（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）	
<u>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</u>	53
課題推進者：近藤 洋平 （名古屋大学 One Medicine 生命-創薬共創プラットフォーム 特任准教授）	
<u>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</u>	55
課題推進者：小島 諒介（京都大学 大学院医学研究科 准教授）	
<u>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</u>	57
課題推進者：松田 孟留（東京大学 大学院情報理工学系研究科 准教授）	

<u>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</u>	59
---	----

課題推進者：中岡 慎治（北海道大学 大学院先端生命科学研究院 教授）

<u>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</u>	61
---	----

課題推進者：武藤香織（東京大学 医科学研究所 教授）

2025 年度研究開発プロジェクト実施報告書

【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】

【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】

PM：高橋良輔（京都大学 大学院医学研究科・特命教授）

1. 研究進捗状況と成果

5年目のマイルストーン達成を目標に、①臓器連関と数理モデルによる未病・超早期病態の検出と介入、②動物モデルからヒトへの外挿と社会実装、の2点に焦点を当てて研究を実施した。臓器連関に関しては、信頼性の高い計測技術である scRNA-seq を中心に、認知症未病状態における多臓器での経時的な解析を行うという世界でも類を見ない新たな試みを実施した。数理的データ解析により脳・リンパ節・肝臓を含む免疫を中心とした臓器連関や、超早期バイオマーカーとしての血球変化を見出した。さらに Batch effect を軽減する手法(Kanade)や、数学的理論を用いたバイアスのない臓器連関検出手法(OrganoLink)を開発し、これにより疾患マウスにおける臓器連関の変容を明らかにした。今後もこれらの手法を活用した新たなデータの取得が見込まれる。ヒトコホートにおいては、パーキンソン病 (PD) における凝集 α シヌクレインの血中 (IP/RT-QuIC) 及び脳内 (PET) における検出に世界に先駆けて成功しているが (Nat Med 2023, Neuron 2024)、これに加えて血液中のアセチル化 α シヌクレインを測定することにより、パーキンソン病と健常者・多系統萎縮症を区別可能なことを報告した。本手法がパーキンソン病やレビー小体型認知症の未病期・前駆期に応用可能となれば、超早期に疾患発症を予測する革新的技術となりうる。さらに未病を形成する細胞内凝集体の生成・排出・伝播に関する基礎研究も並行して進めており、今後のバイオマーカーの高度化・精緻化や治療法開発にむけた超早期病態の解明に資すると期待される。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

血漿および脳脊髄液中のアセチル化 α シヌクレインを高感度デジタル ELISA (Simoa) により計測し、パーキンソン病患者では健常者や多系統萎縮症患者に比して、顕著に増加することを明らかにした。診断鑑別の感度・特異度はいずれも 90%を上回った。本手法がパーキンソン病やレビー小体型認知症の未病期・前駆期に応用可能となれば、超早期に疾患発症を予測する革新的技術となりうる。

2) 代表的な論文

【予測】1. Vossel K, Johnson EL, Cretin B, Matsumoto R. Epileptic activity in Alzheimer's disease: emerging insights and therapeutic implications. *Lancet Neurol.* 2026;25(3):294-307. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00425-9.

アルツハイマー病の患者の約 60%はてんかんまたは潜在性のてんかん性放電を認めると推定されており、早期バイオマーカーとなる可能性、またてんかん性活動は認知機能低下の進行を加速させる可能性がある。本論文は神経の過興奮病態が認知機能低下を加速する可能性について概説した。

【予測】2. Kurose S, et al. Diverse tau pathologies in late-life mood disorders revealed by PET and autopsy assays. *Alzheimer's & Dementia* 21, e70195, 2025, doi: 10.1002/alz.70195.

中高齢発症のうつ病や双極性障害の患者では、約半数でタウ PET が陽性となることがはじめて明らかにされた。並行して高齢者ブレインバンク検体の臨床・病理情報の解析により、認知症や関連疾患の未病期・前駆期として気分障害が先行する患者において、PET 研究と同様に様々なタウ病変が高率に生じることが示された。本成果により、中高齢発症気分障害においてタウ病変を検出することで、超早期に認知症発症を予測しうる可能性が示された。

3) 代表的な特許

1. 樋口真人、COMPOUND, α -SYNUCLEIN AGGREGATE BINDER, AND USE THEREOF、登録番号 (CN11598929 B)、登録日(2025. 7. 22)

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

山中 宏二（名古屋大学 環境医学研究所 教授）

1. 研究進捗状況と成果

アミロイド病を再現した前臨床型アルツハイマー病 (AD) モデルマウス ($App^{NL-G-F/NL-G-F}$) を用いて、未病から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、チーム間連携により末梢血における網羅的プロテオミクス・リポミクス解析を行い、数理研究者との連携により数理解析を行った。また、神経炎症を指標とした早期 AD 介入シーズの探索として、カンナビノイド受容体 2 型 (CB2) アゴニストによる AD マウスでの神経炎症軽減と認知機能改善を見出した (Sobue et al. *Cell Death Dis.* 2024)。現在は CB2 受容体への介入効果について他の認知症モデルマウスでの検証を開始し、より詳細な分子メカニズム解明のため、グリア細胞での網羅的遺伝子発現解析を実施する準備を開始した。さらに、AD における脳-末梢臓器連関の解明として、精巣摘出した AD マウスを用いてアンドロゲンの神経炎症への影響を評価し (Maekawa et al. *Sci Rep.* 2025)、高脂肪食を摂取させた肥満 AD マウスを解析して AD 脳での脂質プロファイルの変動に肥満が影響することを見出した (Kawade et al. *Sci Rep.* 2026)。性ホルモン産生異常や脂質代謝系の変調の改善を目的とした末梢からの介入が、AD 病態を軽減する可能性が示唆された。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

【予防】Kawade N, Komine O, Sobue A, Kakimi C, Tanaka M, Suganami T, Shimada M, Ogi T, Ikeda K, Horiuchi M, Watanabe S, Saito Y and Yamanaka K: Brain lipid profiles and oligodendrocyte gene expression show discordant responses to high-fat diet in Alzheimer's disease mice. *Scientific Reports* 2026, 16: 7224. DOI: 10.1038/s41598-026-38129-y

肥満は AD のリスク因子だが、本研究では肥満 AD マウスで認知機能障害の増悪が起こらず、神経炎症はわずかだが改善していた。これらの結果から、肥満は必ずしも AD を増悪させず、病態ステージや年齢、食習慣などの他の複数要因の寄与によっては AD を改善させる可能性があることが推察された。さらに、肥満が AD 病態に関連する機序として、AD の脳での脂質プロファイルの変動に肥満が影響することを見出した。本研究は肥満や脂質摂取などの栄養学的な予防法開発の点で貢献する。

2) 代表的な論文

【予防】Maekawa K, Sobue A, Komine O, Saito Y, Murayama S, Saido TC, Saito T, Yamanaka K: Long-term systemic androgen deprivation partially modulates neuroinflammation in male $App^{NL-G-F/NL-G-F}$ mice. *Scientific Reports* 15: 14702, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-98825-z

男性の早期 AD 患者脳および雄性 AD マウス脳単離ミクログリアでは、アンドロゲン受容体の遺伝子発現レベルが低下していることを見出した。また、精巣摘出による長期アンドロゲン低下は、AD マウスのミクログリアおよびアストロサイトでの神経炎症関連分子の遺伝子発現を調節することを明らかにした。これらの結果より、末梢アンドロゲン濃度調整によって AD 病態での神経炎症を制御できる可能性が示されたことは、本研究が AD 予防法の開発に向けた薬理的介入標的の提示という点で貢献する。

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

齊藤 貴志（名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

当該年度は、AD モデルマウスに対して、慢性腎臓病ストレスを負荷した結果、脳内 pTau が顕著に増加することを明らかにした。また、近年血漿中の pTau が AD の早期検証バイオマーカー候補に挙がっているが、このメカニズムの解明にアプローチした。これまでに、脳脊髄液中への pTau の放出機構にグリア細胞が関与していることを明らかにした。また、A β subtype によってと pTau の放出が顕著に相関することを見出した。現在、この詳細について解析を進めている。これに連動して、山中チームとの共同で、経時的同一個体から得た末梢血検体について網羅的プロテオミクス、リポミクス解析を行っており、本田チーム（担当・矢田先生）において継続して解析を行っている。一方で、各チームで行う各種解析結果を数理チームに導出した際の reference data を取得する役割を担っているが、当該年度も順当に測定を行い、数理チームおよびプロジェクト内共有データとして導出を行った。加えて、タウオパチー病態を促進させる因子の探索から T 細胞の関与が明らかになってきた。そこで、薬理的な介入として多発性硬化症治療薬 Fingolimod をタウオパチーモデルマウスに投与した結果、予想に反して脳内の T 細胞が増加し、タウ病態が悪化した。これにより、やはり T 細胞がタウ病態の促進に関与していることを明らかにした。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

下記論文として報告した様に、タウオパチー病態の進行に末梢免疫、特に、CD8 陽性 T 細胞が関与していることを明らかにした。AD continuum の再現を達成する際に、アミロイド病理形成ー（グリアー末梢免疫関連）ータウ病理形成という新たな要因の存在を強く示唆した。また、AD 早期バイオマーカーとして注目される pTau がアミロイド病理に連動して、どのように細胞外に放出されるかのメカニズムの解明に近づいた。

2) 代表的な論文

【予測・予防】Uenishi R, et al., Fingolimod treatment exacerbates tau phosphorylation and neurodegeneration in a mouse model of tauopathy with accumulated brain CD8⁺ T cells. Brain Communications 2025, 7, fcaf330 DOI: 10.1093/braincomms/fcaf330

多発性硬化症治療薬として臨床応用されているフィンゴリモード（FTY720）をタウオパチーモデルマウスに投与すると、脳内の CD8 陽性 T 細胞を増加させ、タウのリン酸化や脳の萎縮を促進させることを見いだした。タウオパチーモデルマウスでは、FTY720 投与によりその薬効通りに末梢血中の T 細胞数は減少するものの、脳内では T 細胞が増加するという予想に反した結果が示された。これらの結果は、脳内の CD8 陽性 T 細胞の増加がタウ病態の進行に寄与しており、タウオパチーの発症機構において脳ー免疫の相互作用が重要な役割を果たしていることを示唆している。これらの成果は、獲得免疫動態のモニタリングによる認知症病態の予測の一端と T 細胞を創薬標的とした予防の点で本事業に貢献する。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

富田泰輔（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究開発課題においては、アルツハイマー病モデルにおける脳-末梢血ネットワーク連関の解明を通じ、異常タンパク質蓄積から神経変性に至るメカニズムの解明および介入法の開発をめざし研究を進めた。

(1) A β 依存性タウ蓄積・神経変性を生じる AD continuum モデルの作出

AAV-PHP.eB 発現系を用いて P301L/S320F 二重変異型タウを NLGF/human MAPT dKI マウス全脳に発現させ、脳内の各種細胞における遺伝子発現変動を明らかにした。また P301L/S320F 二重変異型タウによって構成されるタウ線維の構造解析に成功した。

(2) A β 依存性タウ蓄積の鍵メカニズム解明

NLGF マウスにおいてミクログリア特異的に Trem2 シグナル抑制因子 INPP5D をノックアウトし、A β 蓄積によって生じていた神経変性突起がほぼ完全に消失していることを見出した。すなわち、AD continuum においてミクログリアにおける Trem2 シグナルを活性化することでタウ病態の進行を止めることができる可能性が示された。

(3) A β 蓄積血液バイオマーカー APP669-711 産生酵素の同定

APP669-711 を産生しうるプロテアーゼとして ADAMTS5 を同定した。しかし ADAMTS5 ノックアウトマウスでは血中 APP669-711 量に変化は認められなかった。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

- ・A β およびタウ蓄積をあわせもつ AD continuum モデルとして、P301L/S320F 二重変異型タウ過剰発現 NLGF/human MAPT dKI マウスを確立した。
- ・APP669 位を切断する活性をもつプロテアーゼとして ADAMTS5 を同定した。

2) 代表的な論文

【予測】

Yokoyama M, et al. Identification of ADAMTS5 as APP-Cleaving Enzyme at the APP669 Site.

FASEB J. 2026 Apr 15;40(7):e71701. DOI: 10.1096/fj.202600043

アルツハイマー病(AD)の血漿バイオマーカーとして APP669-711 が確立されているが、その産生酵素は ADAMTS4 が約 4 割を担うのみで、残り 6 割は不明であった。本研究は、*in vitro* で ADAMTS4 を上回る APP669 部位切断活性を有するプロテアーゼとして ADAMTS5 を同定した。両者の活性差は Spacer(Sp)ドメインによる制御に起因することを構造機能解析から明らかにした。一方、健常条件下の *in vivo* では ADAMTS5 の血漿 APP669-711 産生への寄与は確認されなかった。ADAMTS5 は特定の病態下で発現が上昇することから、本酵素は併存疾患を有する AD 患者における血漿 APP669-711 産生に寄与する可能性が示唆される。ADAMTS5 活性がアルツハイマー病発症予測法の開発に関して、新規バイオマーカーとなる可能性があるものとして貢献する。

3) 代表的な特許

該当無し

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

樋口 真人（量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 センター長）

1. 研究進捗状況と成果

基礎研究開発においては、rTg4510 系統と rTkomo 系統のタウ病態モデルマウスを用いて、病態の各ステージにおける免疫担当細胞のプロファイルを比較した。rTg4510 系統ではニューロンが過興奮となり、それに反応して棒状ミクログリアが P2Y12 受容体依存的に長大な突起を伸長し、タウ病変を有するニューロンを貪食して、その残骸を長大な突起を介して脳外へ排出することが明らかになった。過興奮を薬理的に是正すると、ニューロンの貪食のみならずタウ沈着も抑制されることが実証された(bioRxiv 2025)。臨床研究開発においては、多施設研究体制 MABB を通じて、臨床・画像データ、体液検体の収集と解析を継続して実施した。中高齢発症気分障害患者では高率にタウ PET 陽性となること (Alzheimers Dement 2025) が明らかになり、認知症未病相当の病態として注目された。タウ PET プローブ florzolotau の第3相臨床試験・縦断的解析、 α シヌクレイン PET プローブ 2 種の横断的・縦断的解析を実施し、社会実装に向けた評価を進展させた。さらに MABB を利用して開発された血漿アセチル化 α シヌクレイン計測が、パーキンソン病・レビー小体型認知症の高精度診断を実現しうることを示した (medRxiv 2025)。AI・数理グループとの連携で、モデルマウスから得られたバイオマーカーの臨床での検証や、ヒト PET 画像に基づくタンパク病変の蓄積・伝播の数理モデル化と予測を可能にする体制を構築し、解析を開始した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

中高齢発症気分障害におけるタウ病態を明らかにした成果は、認知症未病段階の病態背景を知る上で重要で、この患者群を対象とする画像・体液解析が、認知症超早期バイオマーカーの同定にも寄与する。血漿アセチル化 α シヌクレイン計測は、各種認知症病態を網羅するバイオマーカー開発において基軸の一つとなりうる技術革新をもたらす。

2) 代表的な論文

【予測】Kurose S, et al. Diverse tau pathologies in late-life mood disorders revealed by PET and autopsy assays. *Alzheimer's & Dementia* 2025, 21, e70195, doi: 10.1002/alz.70195.

中高齢発症のうつ病や双極性障害の患者では、約半数でタウ PET が陽性となることがはじめて明らかにされた。タウ病変の分布パターンは、アルツハイマー病様、前頭側頭葉変性症様、慢性外傷性脳症様など多彩で、異なる病態背景を有することも示唆された。並行して高齢者ブレインバンク検体の臨床・病理情報の解析により、認知症や関連疾患の未病期・前駆期として気分障害が先行する患者において、PET 研究と同様に様々なタウ病変が高率に生じることが示された。本成果により、中高齢発症気分障害においてタウ病変を検出することで、超早期に認知症発症を予測しうる可能性が示された。

【予測】Goto R, et al. Plasma acetylated α -synuclein as a novel quantitative biomarker for Parkinson's disease. *medRxiv* 2025.12.28.25342986, doi: 10.64898/2025.12.28.25342986.

血漿および脳脊髄液中のアセチル化 α シヌクレインを高感度デジタル ELISA (Simoa) により計測し、パーキンソン病患者では健常者や多系統萎縮症患者に比して、顕著に増加することを明らかにした。診断鑑別の感度・特異度はいずれも 90%を上回った。本手法がパーキンソン病やレビー小体型認知症の未病期・前駆期に応用可能となれば、超早期に疾患発症を予測する革新的技術となりうる。

3) 代表的な特許

中国特許登録：樋口真人、COMPOUND, α -SYNUCLEIN AGGREGATE BINDER, AND USE THEREOF、特許 CN 11598929 B、登録日 2025.7.22

2025 年度実施状況報告書（成果）

「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」

「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」

「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」

課題推進者：

佐藤 荘（東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

現在までの FACS 解析による研究結果から、*App*^{W-G-F} マウスでは認知症発症超早期より末梢血の一部のミエロイド系細胞が変化すること、対象細胞の除去によりアミロイドβの蓄積が減少することを示した。また、末梢血ミエロイド細胞の scRNA-seq 解析より、認知症モデルマウスでは対象細胞が増加することが示された。R7 年度はこのようなミエロイドサブタイプが、認知症モデルマウスでなぜ増加するのか、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。野生型マウスと *App*^{W-G-F} マウスの骨髄を比較したところ、後者では免疫系細胞に必要な特定のタンパク質の発現が低下していることが明らかとなった。また、*App*^{W-G-F} マウスでは骨髄中の特定の細胞の分化に関わる特定の遺伝子の発現が増加していた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

今年度は認知症モデルマウスにおける末梢血の変化が、骨髄ニッチの変化に由来していることを示唆するデータを得ることができた。現在までの研究成果より、対象としている細胞群は認知症早期の疾患特異的なマーカーになるだけでなく、病原性にも関与することが示されている。今後も骨髄ニッチの研究を進め、こうした認知症関連ミエロイド系細胞が生み出されるメカニズムを明らかにすることで、新規の治療アプローチにつながることを期待される。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

津田 誠（九州大学 大学院薬学研究院 教授）

1. 研究進捗状況と成果

アルツハイマー病モデルマウスにおいて、皮膚への感覚刺激に対する行動変化についての解析、および皮膚感覚の伝達に関わる一次求心性感覚神経の後根神経節からの単離条件の確立・シングルセル解析を進めた。さらに、同モデルマウスの各病期における大脳皮質内の A β 蓄積部位とその周囲でミクログリアサブセットの出現が認められた。また、同モデルマウスが呈する認知機能障害の発症にミクログリアサブセットが関与することを明らかにした。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

アルツハイマー病モデルマウスの脳内ミクログリアサブセットの変化および役割に関するデータは、本研究目標の達成に最も寄与する成果である。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

日比野 浩（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究は、認知症モデルマウスなどを用いて、脳と内耳機能の相関に着目した聴覚-脳連関を解明するとともに、聴覚に着目した非侵襲な介入技術の開発を目的にしている。

以前の研究により、本プロジェクトで選定した認知症モデルマウス（*APP* マウス）には野生型と比較して聴力の悪化が認められなかったため、令和 6 年度より方針を変更した。これまでに、内耳に極微量しかない特殊体液に、ApoE や α_2 -macroglobulin (A2M) などの認知症関連タンパク質が複数濃縮していることを見出していた。令和 7 年度は、すでに導入・作成していたこれらタンパク質に対する遺伝子改変動物の解析を開始し、内耳を中心に脳-感覚器連関についての検討を継続した。そして、難聴と認知症の相関関係を理解するための基礎データの取得を試みた。また、聴覚を通じた音による認知症の介入法の開発に向けての基礎的な実験を継続した。

内耳に濃縮されている認知症関連タンパク質については、マウス *ApoE* 遺伝子をヒト *APOE4* 遺伝子に置換したノックインマウス、*A2M* 遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを導入した。脳波を使った聴力検査を実施したが、これらの遺伝子改変動物には半年から 1 年が経過しても野生型マウスと比較して大きな聴力変化は確認されなかった。*A2M* 遺伝子欠損マウスについては、巨大音を与えて難聴になる度合いも検討したが、野生型と類似していた。以上の結果から、一旦、本研究は中断することとした。

聴覚を通じた認知症の介入法の探索については、引き続き、可聴音（4-80 kHz）および非可聴音（100-200 kHz）による聴覚刺激による影響を観察した（パナソニックホールディングスとの共同研究）。令和 6 年度に、認知症に関係する前頭前野において、これらの音が共に一部の領域の神経を活性化することを、*c-fos* 発現の検出により見出していた。令和 7 年度は、この結果を、動物の数を増やしてさらに確認し、再現性を得た。さらに、上記の刺激が認知能力などの行動に影響するかを解析するため、複数種の行動テストが実施できるように、野生型マウスを用いて条件設定を行った。さらに、音刺激の影響を分子レベルで検討するために、覚醒下のマウスから脳脊髄液を最終する方法を構築し、予備的な結果を得た。また、本プロジェクトで選定した認知症モデルマウス（*APP* マウス）の再繁殖に着手し、認知行動実験などに使用できるように準備を開始した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

前頭前野は、認知症で障害される代表的な脳領域である。聴覚刺激において前頭前野の活性化の結果が再確認されたことは、音による非侵襲な認知症介入法の創出につながる一步として重要と考えられる。

2) 代表的な論文

本研究に関する R7 年度の出版論文はない。

3) 代表的な特許

本研究に関する R7 年度の特許はない。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

古川 貴久（大阪大学 蛋白質研究所 教授）

1. 研究進捗状況と成果

課題推進者らは、前半 5 年間の「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」において、アルツハイマー型認知症モデルマウスを用いて視覚機能を測定した。さらに臨床グループとの協働により、マウスで得られたデータの妥当性について、未病を含む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い、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視覚機能の測定を行った。

さらに課題推進者らは、前半 5 年間で、視覚受容組織であるマウスの網膜から神経マイクロ RNA-124a (miR-124a) が前頭側頭型認知症 (FTD) の発症・進行と深く関わる Tardbp/TDP-43 の機能制御に関わっていることを見出して報告した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

アルツハイマー病前駆期患者コホートで視覚機能についての測定解析を行い、800 人以上のデータを取得した。

2) 代表的な論文

【予防】 Kobayashi K, Chaya T, Tu H-Y, Maeda Y, Nakashima Y, Tsutsumi R, Yamamoto H, Tsujii T, Okuzaki D, Furukawa T, Dysfunction of Unc119, a Transducin-Binding Protein, Leads to Cone-Rod Dystrophy through Activating JAK-Stat and NF- κ B Inflammatory Pathways in the Mouse Retina, *Journal of Neuroscience*, 2025;45:e2245242025. DOI: 10.1523/jneurosci.2245-24.2025

網膜視細胞の光受容シグナル伝達に不可欠なトランスデューシン結合タンパク質「Unc119」の機能破綻が錐体・桿体ジストロフィー (CRD) を引き起こす詳細な分子パスウェイを解明した。我々は *Unc119* 欠損マウスの解析を通じ、Unc119 が錐体視細胞内でのトランスデューシンの適切な細胞内輸送を制御していることを突き止めた。さらに、Unc119 の欠損は単なる光応答能の低下にとどまらず、網膜内における JAK-STAT および NF- κ B 炎症経路の異常活性化を誘発し、これが進行性の視細胞死を駆動する主因であることを明らかにした。さらに、病態の抑制に向けた検討を行い、抗炎症物質であるクルクミンの投与がこれら炎症経路の活性化を効果的に阻害し、視細胞変性を有意に抑制することを実証した。本成果は、未だ根本的治療法のない CRD に対する新たな治療戦略としての可能性を提示しており、認知症の予防に関しても、認知症の原因となる神経細胞死に本研究が示した抗炎症治療戦略が有用である可能性を示した点で貢献する。

3) 代表的な特許

なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

久保田 義顕（慶應義塾大学 医学部 教授）

1. 研究進捗状況と成果

認知症疾患の未病段階において、病態の核心をなすと考えられているアミロイド β などのタンパク質凝集体の排出・クリアランス機構に関し、その詳細は不明な点が多い。本研究ではこれまで開発した最新のイメージング技術、独自の遺伝子改変マウスを用いて個体レベルで解明することが目的である。特に課題推進者のこれまでの経験、知見を活かし、髄膜リンパ管、ミクログリアを足掛かりに、その発症進展を抑制する予防的介入法の創出を目指すべく、その基盤となる知見、技術の開発に向けた基礎的研究が遂行された。今年度の研究の進捗としては、Prox1-GFP トランスジェニックマウスによる、髄膜リンパ管（特に頭蓋底）の高精度な可視化を可能にする、脱灰処理、組織透明化など、試行錯誤によりその最適化がなされた。また、これまで、認知症モデルマウス（AppNL-G-F）の脳サンプルの解析の中で、凝集体処理の初動細胞であるミクログリアの colonization が最も初期から見られる変化であること、その細胞分布の変化を数理モデル（Clarke and Evans aggregation index）で数値化できることを見出したが、その細胞分布の変化に伴うミクログリアの活性化の凝集体処理への影響を検討すべく、課題推進者の開発した、神経変性疾患モデル（Lrrc33 ノックアウト）マウスの炎症惹起の分子メカニズムの全容をシングルセル、組織学的解析によりその理解が進んだ。さらには、下流で発現が特に増強される Igf1, Il1b に関し、Lrrc33 とのダブルノックアウトが進み、Igf1 については、顕著な生存期間延長が認められている。この結果は、AD の病態において、凝集体処理（有益）と神経障害（有害）の 2 面性を持つミクログリアに関し、神経障害のみを効果的に抑える薬剤標的につながるものと考えられる。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

Prox1-GFP トランスジェニックマウスの解析において、頭蓋底髄膜リンパ管の高精度な可視化を可能にする、機械的操作、脱灰処理、組織透明化などの最適化がなされ、凝集体の主要な排出経路と目される部位のリンパ管を高精度に可視化し得た。また、プラーク周辺で強くみられるミクログリア活性化に関し、有害な神経障害に寄与する分子機構を解明し、AD 進行の薬剤標的とつながる知見が得られた。

2) 代表的な論文

関連する論文無し

3) 代表的な特許

該当事項なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

眞木崇州（京都大学 大学院医学研究科 准教授）

1. 研究進捗状況と成果

アルツハイマー病 (AD) の超早期病態を臓器間ネットワークの観点から解明することは、未病段階での予防介入において極めて重要である。本研究では、AD モデルマウスおよびヒトコホートを対象に、マルチオミクス解析と先端イメージング技術を統合し、病態初期変化の分子基盤解明を進めた。

AD モデルマウス (AppNL-G-F) を用い、脳、頸部リンパ節、肝臓、脾臓、小腸、骨髄、血液の 7 臓器における single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) および血漿プロテオミクスを経時的に取得し、未発症期から発症後までの多モダリティデータを統合解析した。その結果、特に脳および肝臓において顕著な形質変容を認めた。脳では、disease-associated microglia (DAM) の経時的増加と、その制御に関与する上流転写因子候補を同定した。一方、肝臓では hepatocyte における転写因子活性の変化が認められ、末梢におけるアミロイド β ($A\beta$) クリアランス機構への関与が示唆された。これらの知見については、in vitro および in vivo の両系において検証を進めている。

さらに、AI・数理解析基盤と連携し、行動、血液指標、血圧・脈拍変動、脳・血液・肝臓中の $A\beta$ 量を含む多次元データを統合解析した。その結果、免疫系の全身的変容が捉えられ、脳-末梢臓器連関の候補経路が明らかとなりつつある。また、血液プロテオミクス解析により、肝臓特異的因子の超早期変動を確認した。

加えて、二光子顕微鏡、高解像度三次元イメージング、CODEX による空間プロテオミクス解析により、血管・リンパ管系を含む細胞間相互作用の空間的再構築を進めた。さらに、ヒト剖検脳の解析から血管周囲環境の変容を捉え、ヒト病態への外挿可能性を高めた。ヒト研究としては、ながはまコホートを対象に、ゲノム・臨床・メタボロミクス・プロテオミクスの統合解析を行った。

以上より、AD の超早期病態には、脳のみならず肝臓を中心とした末梢臓器との相互作用が重要な役割を果たすことが示唆され、未病段階における診断および介入標的創出に向けた基盤的知見が得られた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

AD モデルマウスの 7 臓器マルチオミクス解析により、未発症段階から脳および肝臓の顕著な変容を同定し、脳では disease-associated microglia (DAM) を制御する上流転写因子、肝臓ではアミロイド β ($A\beta$) クリアランスに関与する転写因子候補を見出した。また、血液プロテオミクス解析により肝臓特異的因子の超早期変動を捉え、末梢臓器の関与を示した。これらは、脳-末梢臓器連関に基づく超早期診断・予防介入標的の創出に直結する重要な成果である。

2) 代表的な論文

関連する論文無し

3) 代表的な特許

該当事項なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

水谷 清人（徳島大学 先端酵素学研究所 教授）

1. 研究進捗状況と成果

「血清存在下でのアストロサイトのエンドフット形成不全」を引き起こす因子の同定に向け、本年度も引き続き解析を行なった。活性炭フィルタ処理を施した血清（CS-FBS）を用いた解析により、通常血清（FBS）と比較してエンドフット形成不全が改善することを確認した。この結果は、活性炭によって除去される血清成分（脂溶性分子等）が、アストロサイトの性質変化を誘導している可能性を強く示唆している。現在、FBS 処理群と CS-FBS 処理群のアストロサイトにおける RNA-Seq 解析を実施しており、発現変動遺伝子の比較解析を進めている。これにより、疾患の未病・早期病態を検出するマーカー候補となる因子の同定を目指す。

また、マウス脳血管の加齢変化に関与する因子として特定した細胞外基質タンパク質 X について、超解像顕微鏡を用いた形態学的解析を実施した。その結果、若齢マウスと比較して加齢マウスではタンパク質 X の線維構造が乱れている像が確認された。また、血清中のタンパク質 X 量について定量解析を行なったところ、加齢に伴う有意な増加傾向を示すことを見出した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

抑制性神経細胞に発現する Necl-4 が、シナプス強度の恒常性維持を通じて神経回路を保護していることを明らかにした。具体的には、Necl-4 の欠損が ErbB4 シグナルの過剰活性化を引き起こし、それが抑制性シナプスの強化から回路の過興奮、さらには興奮毒性へと至る過程を特定した。この分子メカニズムの同定は、加齢に伴う神経変性疾患の超早期病態における回路破綻の理解を深めるものである。

2) 代表的な論文

【予測】Komaki, R., Shiotani, H., Kuriu, T., Kameyama, T., Miyata, M., Kedashiro, S., Katanazaka, K., Nishii, S., Chihara, N., Matsumoto, R., Koebis, M., Aiba, A., Mizutani, K., and Takai, Y. Necl-4/CADM4 regulates GABAergic synaptic strength on GABAergic inhibitory neurons via ErbB4 activation and prevents neuronal impairments.

Molecular Neurobiology, 2025, 62(12):15943-15968 DOI: 10.1007/s12035-025-05230-8

神経回路は興奮性と抑制性の神経細胞の入力の均衡によって維持されており、そのバランスの破綻は加齢依存的な神経障害に深く関与する。本研究では、細胞接着分子 Necl-4 が抑制性神経細胞に発現し、抑制性シナプスに局在することを明らかにした。Necl-4 欠損は ErbB4 活性化を介して抑制性シナプスを過度に強化し、高頻度発火を引き起こすことで、最終的に興奮毒性による神経細胞死を誘導した。本成果は、加齢依存的な神経変性疾患の早期診断およびリスク予測法の開発において、Necl-4 を指標とした分子動態解析が回路変容を検出する有効な手段となり得ることを示した点で、本プロジェクトの目標達成に貢献する。

3) 代表的な特許

該当なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

松本 理器（神戸大学 大学院医学研究科 非常勤講師（客員教授））

1. 研究進捗状況と成果

認知症動物モデルとしてアミロイド前駆体蛋白変異ノックインマウス(AppNL-G-F マウス)(他の課題推進者(齊藤)らが開発)を用いて、脳内 CD8 陽性 T 細胞が脳内ミクログリアの活性化を抑え、神経障害を防ぐ可能性を in vitro/in vivo で示し、脳内 T 細胞の特徴について遺伝子発現解析、レパトア解析からその特徴を明らかにした(Tsuiji et al., manuscript revision for resubmission)。現在、経時的な脳内へ移行する T 細胞が脳機能や脳病理へ及ぼす影響について解析を追加している。また神経細胞-ミクログリアによる二者共培養系を用いてミクログリアによる神経細胞障害機序の解析を継続中である。さらに未病期である丹波コホートの末梢血免疫細胞の解析を行い、マウスで得られた免疫変容モデルとの双方向性の検証を行った。認知機能を反映した免疫変容を一部明らかにし、その機能的特徴について検証を開始した。丹波コホートではバイオバンクを用いた高品質の血液保存、頭部 MRI と脳波、神経心理検査の経時的な評価を実施し、未病時点における神経過興奮病態と血液 AD バイオマーカーとの関係性、認知機能やアミロイド病理と関連する脳波変化の解析を報告した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

神経変性過程でミクログリアが最初に標的の神経シナプスの特徴の一部を明らかにした(Katanazaka K, et al. J of Comp Neurol;534(3):e70152(他の課題推進者(水谷)との共同研究))。

2) 代表的な論文

1. 【予測】 Katanazaka K, Shiotani H, Miyata M, et al. Localization of puncta adherentia junctions at GABAergic synapses on parvalbumin-positive GABAergic inhibitory neurons in the mouse hippocampus. J Comp Neurol. 2026;534(3):e70152. doi: 10.1002/cne.70152.

Puncta adherentia junctions (PAJs) はマウス海馬の興奮性シナプス (E→E) における接着構造として知られるが、他のシナプスでの存在は不明であった。本研究では、PAJ 構成要素が培養海馬ニューロンの全シナプス型 (E→E、E→I、I→E、I→I) に認められることを示した。成体海馬では、これらは E→E および一部の I→I に存在する一方、E→I および I→E ではネクチン-1 を欠く部分的局在を示した。以上より、PAJs はシナプス型に応じた分子多様性を示すことが示唆された。本研究は神経の興奮/抑制の制御にかかわるシナプスの特徴を理解し、長期的には認知症を予測することにつながる。

2. 【予測・予防】 Vossel K, Johnson EL, Cretin B, Matsumoto R. Epileptic activity in Alzheimer's disease: emerging insights and therapeutic implications. Lancet Neurol. 2026;25(3):294-307. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00425-9.

アルツハイマー病の患者の約 60%はてんかんまたは潜在性のてんかん性放電を認めることが推定されており、てんかん発作や潜在性のてんかん性活動は認知機能低下の進行を加速させる可能性がある。近年ではアルツハイマー病のてんかん性サブタイプが存在が示唆されており、早期診断のために神経生理学的評価を含めた注意深い臨床的観察が求められるとともに、抗てんかん薬の有用性に関する臨床的検討が重要となる。本研究は神経の過興奮病態が認知機能低下を加速する可能性について概説した。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

服部 信孝（順天堂大学 大学院医学研究科 特任教授）

1. 研究進捗状況と成果

・当該年度(R7 年度)期間にお本研究では、レビー小体病関連疾患に対する生物学的診断法の確立を目指し、異常 α シヌクレインを標的とした体液バイオマーカーの開発、および消化管環境に着目した病態解析を推進した。まず、血液を用いた α シヌクレイン Seed Amplification Assay (SAA) の開発を進め、パーキンソン病、多系統萎縮症、レビー小体型認知症を含むシヌクレイノパチー群において高い陽性率を示した。さらに、SAA の高感度化にも取り組み、従来の振盪条件を改良した静置法を導入した。これにより、REM 睡眠行動異常症 (RBD) 症例においても血液中 α シヌクレインシード検出率の向上を認めた。また、PPMI コホート解析では、脳脊髄液 SAA と血液 SAA との間に高い一致率を確認し、血液バイオマーカーとしての有望性を示した。加えて、パーキンソン病における腸内環境異常と全身炎症との関連について解析を進めた。さらに、抗菌薬前処置を併用した腸内細菌叢移植療法 (A-FMT) の臨床研究「FLORA-PD」を開始した。本研究はランダム化二重盲検プラセボ対照試験として実施され、2026 年 3 月末時点で一次登録 23 例、FMT 投与済み 20 例、研究完了 15 例に到達している。現時点で重大な有害事象は認めておらず、安全性を確認している。今後、運動症状、腸内細菌叢、血中 L-dopa 濃度、画像および体液バイオマーカーとの関連解析を進める予定である。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果：本研究では、血液中の微量な α シヌクレインシードを高感度に検出する技術を確認した。本法はパーキンソン病をはじめとするシヌクレイノパチー患者群において高い陽性率を示し、健常対照群との高精度な識別を可能とした。さらに、海外コホートおよび病理確定症例においても高い再現性を示し、血液バイオマーカーとしての有用性を実証した。以上よりバイオリジカルステージング実現に向けた重要な基盤技術となることが示された。

2) 代表的な論文

【予防】 Takeshige-Amano H, Igami E, Okuzumi A, Kamo R, Iseki M, Tsuyama K, Wakamori R, Okada H, Taniguchi D, Ueno SI, Oji Y, Ishikawa KI, Nishikawa N, Orikasa M, Odakura R, Koma M, Maruyama T, Nomura K, Ishikawa D, Shibuya T, Nagahara A, Teramoto H, Yanagisawa N, Hatano T, Hattori N. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of antibiotic faecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease (FLORA-PD): a study protocol. *BMJ Open*. 2025 Oct 20;15(10):e102851. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-102851

【概要】筆者らの施設では、PD において異常が指摘されている腸内細菌叢への介入として、腸内細菌叢移植療法 (FMT) のランダム化比較試験を本邦で初めて開始している。PD 患者における抗生物質含有糞便微生物叢移植の有効性を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施し、そのプロトコルを確立した。本研究では、FMT 介入前後における腸内細菌叢、免疫応答、炎症状態、 α -シヌクレイン病態の変化を統合的に解析することで、PD の発症・進展に関与する腸-免疫-脳連関の病態メカニズムの解明に貢献し、神経脱落に対する予防的治療戦略の構築につながることを期待される。特に、腸内環境の是正によって慢性炎症や異常蛋白蓄積を抑制できる可能性を検証することで、PD の進行抑制や発症予防につながる新たな予防医学的アプローチの基盤構築に寄与すると考えられる。

3) 代表的な特許 なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

山門 穂高（京都大学 大学院医学研究科 特定准教授）

1. 研究進捗状況と成果

パーキンソン病発症前駆期モデルにおいて、ドパミン神経細胞死に関わる血球サブセットの詳細な解析を行い、疾患修飾作用を有することを証明した。さらに、患者群・健常群の体液（血液・髄液）を用いて、上記のバイオマーカーとしての意義を検討した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

パーキンソン病発症前段階における血球成分の変化を検出し、さらに介入を加えることによる疾患の経過が修飾されることを示し、将来的な疾患修飾療法の開発に向けた基盤的知見を提供した。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター 病院脳神経内科診療部 部長）

1. 研究進捗状況と成果

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・レヴィ小体型認知症・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・血漿プロテオーム解析を行い、発症予測法に活用した。

RBD 患者 109 名を前方視的に追跡し、2026 年までの 12 年間で、PD 25 例、DLB 11 例、MSA 1 例、計 37 例の発症例の臨床情報・臨床試料・画像データを集積した。中止例は 40 例であり、引き続き 32 例の前方視的追跡を継続した。発症例 37 例のベースライン血漿検体 37 件および発症時 18 件、非発症例のベースライン 43 件、Age-matched control 5 件、計 103 件の SomaScan®による血漿プロテオーム解析が完了した。発症者 21 例のベースラインから発症に至る経時的な髄液検体 81 件、非発症者のベースラインおよび Visit2,4 の 85 件、Age-Matched control 10 件、計 176 件の髄液プロテオーム解析により、PD・DLB 発症に向けて有意に上昇する分子を複数同定した。また、RBD から PD・DLB に Phenoconversion する期間と有意に逆相関する分子を見いだした。

J-PPMI の成果を検証するために、新たにバリデーションコホートの構築を開始した。画像プロトコールのアップデートならびにハーモナイゼーションを行い、Cell line を収集する体制も整備した。R7 年度中に新たに 15 名の RBD 患者のリクルートを行い前方視的追跡を開始した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

RBD 患者 109 名を前方視的に追跡し、2026 年までの 12 年間で、PD 25 例、DLB 11 例、MSA 1 例、計 37 例の発症例の臨床情報・臨床試料・画像データを集積し、中止例 40 例、引き続き 32 例の前方視的追跡を継続した。J-PPMI の成果を検証するために、新たにバリデーションコホートの構築を開始した。R7 年度中に新たに 15 名の RBD 患者のリクルートを行い前方視的追跡を開始した。

2) 代表的な論文

なし。

3) 代表的な特許

なし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

三宅 幸子（順天堂大学 大学院医学研究科 主任教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究課題に対し、我々はこれまで、パーキンソン病（PD）患者末梢血を用いて病原タンパクである α シヌクレイン（ α S）特異的 T 細胞を同定し、病的 α S 凝集体の特徴である 129 番目セリンリン酸化ペプチドに対する Th17 応答が疾患重症度と相関して上昇することを見出した（J. Neuroinflammation, 2025）。今後は、 α S 特異的 T 細胞が病態形成にどのように関与するのかを明らかにすることが課題である。2025 年度は、その検討に向けた解析基盤として、以下の 2 つの解析系を樹立した。

（i）病的 α S 伝播と免疫細胞分布を捉える全脳 3D 病理像の開発

病的 α S 凝集体の脳内伝播モデルを用い、T 細胞の病態形成への関与を検討するため、CUBIC 法による全脳透明化を導入した。より詳細に、病的 α S の脳内伝播と T 細胞の分布領域、およびミクログリアの変化を病理解析するため、pS129 陽性病的 α S、CD3 陽性 T 細胞、Iba1 陽性ミクログリアを可視化する抗体染色条件を検討した。その結果、CUBIC 透明化脳において各標的を明瞭に可視化できる条件を得ており、同一脳内で病的 α S 伝播と T 細胞・ミクログリア応答を統合的に解析する基盤が整いつつある。

（ii） α S 特異的 T 細胞受容体を同定する実験系の樹立

α S 特異的 T 細胞の病態形成における機能的関与を厳密に検証するためには、 α S 特異的 T 細胞受容体（TCR）配列を同定し、その TCR を発現させた T 細胞株等を用いた解析系を構築することが有効である。本年度研究では、その技術基盤を確立するため、抗原特異的 CD4 T 細胞応答を惹起する非修飾型の α S ペプチドを抗原として用い、scRNA-seq、TCR V(D)J 解析により、抗原刺激に伴いクローン増殖する TCR を同定した。また、in silico 解析により、 α S 特異的 TCR 候補として今後機能検証すべき候補を選定した。さらに、レトロウイルスを用いた TCR 遺伝子導入により、候補 TCR を発現する T 細胞株を作製し、抗原特異性を機能的に検証するための実験系を概ね樹立した。今後は、本解析系を病的 α S 凝集体に特徴的な翻訳後修飾エピトープへ応用し、病的 α S 特異的 TCR の同定を進めることで、病的 α S 特異的 T 細胞の病態形成における機能的関与の解明につなげる。

また、加齢が疾患発症に強く関連する神経変性疾患では、加齢依存性に脳に多くの T 細胞が流入する。このような加齢依存性 T 細胞と、疾患関連 T 細胞の協調的な疾患修飾機構について今後深く研究を進めるため、アルツハイマー病（AD）モデルマウスの公共データベースを再解析し、加齢依存性 T 細胞と、病態関連 T 細胞の表現系や抗原認識の特性について解析した。

2. 代表的な成果事例

1）目標達成に最も寄与する成果

加齢依存性脳内 T 細胞と疾患関連 T 細胞の協調的病態修飾機構の解析をすることにより、神経変性における T 細胞の役割を明らかにした。

2）代表的な論文

【予防】Wang Z, Furusawa-Nishii E, Miyake S. Unique phenotypic and T-cell receptor characteristics of CD8⁺ T cells accumulated in the brains of Alzheimer's disease mice. Scientific Reports. 2026;16:12518. doi:10.1038/s41598-026-38351-8

神経変性疾患の発症・進行を抑制する脳内 T 細胞を効率的に誘導する治療法開発の研究基盤として貢献する。

3）代表的な特許なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

松井 秀彰（新潟大学 脳研究所 教授）

1. 研究進捗状況と成果

パーキンソン病モデルであるアフリカメダカから培養細胞、ヒトサンプルを含めた様々な対象を研究し、腸管環境を含めた各種臓器の状態とパーキンソン病理の相関の解析および因果関係の推定を行なった。並行してパーキンソン病の基盤となる分子病態の研究を進めた。

アフリカメダカの、その若齢と老齢での脳及び他のいくつかの臓器を DIA プロテオーム解析及び同一個体の腸内細菌叢解析を実施済みであり、数理班と解析を進めている。また並行してアフリカメダカの腸内細菌と神経変性の関係、 α シヌクレインの伝播に関連する分子メカニズムなどを明らかにしつつあり、論文投稿や論文報告へと進んでいる。脳一細胞解析でもアフリカメダカの脳老化に関連する変化を捉えており、こちらも論文投稿や論文報告へと進んでいる。いずれのデータもクラウドへのアップロードと保存機器の郵送とを並行して実施し、数理グループと共有し解析を進めている。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

パーキンソン病において最も重要な分子の一つである α シヌクレインの新たな構造とその伝播様式を見出し、論文準備中である。またパーキンソン病やアルツハイマー病の基盤である脳老化の新たなメカニズムをアフリカメダカなどを用いて見出し、論文投稿中である。

2) 代表的な論文

【予測】 Ayman U, Otsuka T, Dognon G, Matsui H. Crosstalk between ApoE-expressing cells and genotoxic stress in the mouse brain. *Brain Res.* 2026 Jan 15;1871:150080. doi: 10.1016/j.brainres.2025.150080.

APOE の脳内分布と DNA 損傷ストレスとの関連を示し、パーキンソン病・アルツハイマー病の病態進展を超早期に捉える予測指標の探索に貢献する内容である。

【予測・予防】 Otsuka T, Matsui H. The African turquoise killifish (*Nothobranchius furzeri*): A model of age-related diseases and declining regenerative capability across multiple organs. *Mech Ageing Dev.* 2025 Aug;226:112087. doi: 10.1016/j.mad.2025.112087.

アフリカメダカの老化や再生に関する総説であり、複数臓器モデルの整理を通じて疾患の超早期予測と予防介入標的の抽出に貢献する内容である。

【予防】 Praveen A, Dognon G, Matsui H. Exploring α -Syn's Functions Through Ablation Models: Physiological and Pathological Implications. *Cell Mol Neurobiol.* 2025 May 19;45(1):44. doi: 10.1007/s10571-025-01560-2.

α シヌクレインの生理機能と機能喪失に伴う表現型に関する総説であり、神経変性の発症・進展を抑える予防戦略の基盤構築に貢献する内容である。

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

木下 允（国立病院機構 大阪刀根山医療センター 部長）

1. 研究進捗状況と成果

パーキンソンモデル動物を活用し、腸管組織における α シヌクレイン発現亢進に寄与する細胞集団及び免疫応答を snRNA-seq 解析及び空間的トランスクリプトーム解析を応用し解析を進めている。

現在 α シヌクレイン高発現細胞の同定を数理解析チームと連携することで推し進め、ネットワーク解析を行うことで免疫細胞を介した認知症発症超早期病態の解明に迫っており当初予定していた進捗通りの成果を達成している。

予定していた α シヌクレイン蛋白凝集促進を誘導する上流因子及び責任細胞の同定についても、空間的トランスクリプトームデータから α シヌクレイン高発現細胞の同定を行っており、パスウェイ解析から上流因子の絞り込みを行っている。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

数理チームとの連携によるマルチオミクス解析の活用を行うことにより、パーキンソン病関連認知症発症の鍵分子同定を行うことで認知症関連疾患克服の大目的達成を目指した寄与を行っている。

2) 代表的な論文

該当なし

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

日置 寛之（順天堂大学 大学院医学研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

当該年度は、発症前・発症早期に生じる神経ネットワーク構造変化を高感度に捉えるイメージング技術群の高度化と、その応用による全脳分子マッピングおよび解析基盤の構築を推進した。標識技術に関しては、AAV ベクターの改良と蛍光シグナル増感法（FT-GO 法）の高度化を進め、神経線維、変性部位に加え、免疫関連分子を含む複数の病態指標を同一標本内で高感度に可視化することを可能とした。また、厚切組織においても均一かつ高感度な免疫標識を実現する三次元免疫組織化学法（3D-IHC）を確立し、大規模三次元イメージングの基盤技術を構築した。さらに、3D-IHC を中心としたイメージング技術の有用性を論文として公表し（Yamauchi et al., 2025）、厚切組織における高感度・多重分子検出を可能とする基盤技術を確立した。観察・解析技術に関しては、厚切スライス標本を用いた広域三次元イメージングの高効率化を達成するとともに、大規模画像データの取得および処理系を整備した。これらの技術基盤を用いた全脳分子マッピングにより、AD モデルマウスにおいて、病変周囲における免疫関連分子の特異的な集積パターンを検出し、その空間分布の解析を進めた。特に、IgG の脳内集積については、アミロイド斑およびミクログリアと密接に関連する特徴的な分布を示すことを見出し、発症早期から進行する病態変化との関連が示唆された。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

厚切組織においても高感度かつ均一な免疫標識を可能とする三次元免疫組織化学法（3D-IHC）を開発した。本手法は、複数分子の同時検出と三次元空間での高解像度解析を可能とし、神経ネットワーク構造と分子異常を統合的に可視化する基盤技術である。本技術を用いた全脳分子マッピングにより、発症前・早期段階の病態変化の検出およびバイオマーカー抽出に貢献することが期待される。

2) 代表的な論文

【予測】Yamauchi K et al., A Three Dimensional Immunolabeling Method with Peroxidase-fused Nanobodies and Fluorochromized Tyramide-Glucose Oxidase Signal Amplification. Commun Biol (2025) 8(1):903, DOI: 10.1038/s42003-025-08317-z

ナノボディ（POD-nAb）と FT-GO 法を組み合わせた三次元免疫組織化学法を開発し、1 mm 厚組織においても高速かつ高感度な分子検出を実現した。従来法では困難であった深部までの均一な標識とシグナル増幅を達成し、三次元空間における細胞・分子構造の統合的解析を可能とした。本手法は全脳分子マッピングに応用可能であり、免疫関連分子（IgG を含む）の空間分布解析に重要な基盤を提供する。

【予測】Takahashi M et al., A detailed protocol for sparse and bright labeling of neurons via dual adeno-associated virus vectors with Cre recombination. Anat Sci Int (2025) 100(4):433-444, DOI: 10.1007/s12565-025-00867-w

Cre 依存性二重 AAV ベクターを用いた神経細胞の sparse かつ高輝度な標識法を確立した。従来法と比較して個々の神経細胞を明瞭に可視化できるため、神経回路の三次元再構築やシナプス解析の精度が大幅に向上した。本手法は、神経ネットワーク構造と病変部位の対応関係を解析する基盤技術となる。

3) 代表的な特許

特になし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

大塚 稔久（山梨大学 大学院総合研究部 教授）

1. 研究進捗状況と成果

AD モデルマウスにおいて Serum amyloid factor (SAA) の発現動態を解析した結果、海馬および肝臓において月齢依存的な SAA mRNA 発現の変化が観察され、特に肝臓では超早期段階から顕著な発現上昇が認められた。さらに、血清を用いたウェスタンブロット解析により、1~1.5 か月齢の APP NL-G-F マウスにおいて血中 SAA タンパク質量の増加を確認した。

これらの結果を踏まえ、病態初期に生じる全身性変化を捉えることを目的として、血中脂質および代謝成分の網羅的解析を実施した。その結果、血漿中において長鎖・高度不飽和ホスファチジルコリン (C42-C44) の選択的低下が検出され、高度不飽和脂肪酸動員機構の破綻が示唆された。加えて、Acetyl carnitine / free carnitine (C2/C0) 比の顕著な上昇とともに、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) および TCA 回路中間体 (2-KG、Fumarate) の蓄積が認められ、これらの代謝プロファイルはインスリン抵抗性や 2 型糖尿病、肥満初期に類似した代謝状態を呈していた。以上の知見から、脂肪酸酸化によるアセチル基供給の過剰と TCA 回路処理能の低下が同時に進行し、AD モデルでは超早期段階から代謝制御が不安定化する、いわゆる Metabolic inflexibility の状態に陥っている可能性が示唆された (投稿中)。

一方、近位依存性ビオチン標識法のバイトタンパク質として用いた CAST/ELKS の機能解析においては、CAST/ELKS の液-液相分離機構を明らかにし、相分離依存的な Rab3 の動員および活性化 Rab3 の安定化機構を同定した (査読中)。さらに、Endophilin-A1 との相互作用を介したシナプス小胞プール調節機構を解明し、CAST/ELKS 機能に関する新たな概念を提唱した (リバイス中)。これらの成果は、近位依存性ビオチン標識プロテオーム解析を解釈する上での重要な基盤知識を提供するものである。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

アルツハイマーモデルマウス (APP NL-G-F) において超早期の代謝変動を血漿から同定し、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病、肥満初期に類似した代謝制御不安定性を示すメタボロームおよびリピドームデータを取得した。今後、その分子メカニズムを解明し、病態の【予測・予防】に貢献する。

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

花房 洋（名古屋大学 大学院理学研究科 准教授）

1. 研究進捗状況と成果

(1) アストロサイトによる aS 凝集体取込み機構の解明

前半5年間の研究で確立した生体内を模倣するマウス初代培養神経細胞—アストロサイト共培養系を用い、aS preformed fibril(PFF)の取込みをライブイメージングで解析した。生体内同様、多数の突起を伸ばし神経細胞と相互作用した状況では、アストロサイトは主に突起部位から aS PFF を取込み Branch のリソソームに輸送することが明らかとなった。これら突起部位での取込みに、神経細胞との相互作用が重要な解析を進める予定である。

(2) アストロサイトによる aS 凝集体クリアランス機構の解明

アストロサイトが取り込んだ aS PFF は、Branch 部位のリソソームと細胞体部位のリソソームとで、分解のタイムコースが異なる可能性が明らかとなった。またリソソームに蓄積し分解を免れた aS PFF の一部は、オートファジー経路によって除去される可能性を得ており、今後解析を進める予定である。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

アストロサイトによる神経細胞との相互作用依存的な aS 凝集体取り込み・処理機構解明に必要な、初代培養神経細胞—アストロサイト共培養系ライブイメージング解析系の確立

2) 代表的な論文

なし

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

丸岡 久人（金沢大学 新学術創成研究機構 助教）

1. 研究進捗状況と成果

アルツハイマー病 (AD) モデルマウスにおける認知機能低下と大脳皮質神経回路変容を統合的に解析することを目的として、視覚弁別課題遂行中マウスの第一次視覚野第 5 層皮質下投射ニューロンを対象に、in vivo 2 光子カルシウムイメージングを実施した。これまでに、3 ヶ月齢では神経活動の異常な過興奮が一過性に観察されていたが、6 ヶ月齢では、異常興奮を示す比較的少数の細胞と、神経活動低下を示す多数の細胞が認められた。一方、行動解析においては、3~6 ヶ月齢の AD モデルマウスは野生型マウスと比較して学習能力に顕著な差を示さなかった。これらの結果は先行研究と整合的であり、本モデルマウスにおける 3~6 ヶ月齢が前臨床期に相当することを示唆する。本研究進捗として、イメージングプラットフォームのプロトコルを記述した方法論文を公表した (Liu et al., 2025)。現在は、強化学習モデルを導入することで従来の解析では検出困難であった学習過程における微細な変容の抽出を試み、大脳皮質における前臨床期バイオマーカーの同定を目指している。加えて、前臨床期 AD モデルマウスにおけるミクログリアの突起動態変容に着目し、単一細胞レベルでの解析を可能とするプログラムを開発した。現在、この手法を用いて突起動態の多様性について定量的解析を進めている。さらに、3 ヶ月齢および 6 ヶ月齢の AD モデルマウス網膜固定標本に対して 2 光子ハイパースペクトラルイメージングを実施し、生体網膜イメージングにおける基準となるバイオマーカー候補の同定を進めている。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

認知機能低下と大脳皮質神経回路変容を AD モデルマウスにて統合的に解析することを目的とした、視覚弁別課題と組み合わせた 2 光子イメージングプラットフォームを開発した。本プラットフォームの詳細なプロトコルを記述した方法論文を公表した。

2) 代表的な論文

- (1) 【予測】Liu Q, Yoshida T, Maruoka H. Integrating in vivo calcium imaging with head-fixed visual discrimination task of mice. *Anat Sci Int.* 2025 Sep;100(4):531-539. doi: 10.1007/s12565-025-00874-x

本論文では、認知症で変容を示す知覚の神経機構の解明を目的として、行動下マウスにおける 2 光子カルシウムイメージングを用いた標準化プロトコルを提供する。外科的処置後、段階的な行動訓練を実施することで、マウスは視覚方位弁別課題を短期間で習得し、その後も安定した成績を維持した。さらに、遺伝子導入型カルシウム指標の発現と 2 光子イメージングを組み合わせることで、課題遂行中の視覚野深層ニューロンの活動を記録した。その結果、多様な神経応答特性が観察され、視知覚を支える皮質表現に関する知見が得られた。本プロトコルは、外科手技、行動訓練、データ取得に関する詳細な手順を提供し、感覚処理および知覚意思決定の研究に有用な基盤となる。

3) 代表的な特許

特になし。

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

渡部 文子（東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 教授）

1. 研究進捗状況と成果

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。電気生理学的解析を用いて、興奮性シナプス特性、抑制性シナプス特性および受動的膜特性を評価し、疾患超早期に生理機能変化が生じる可能性を見出した。さらに、神経細胞周囲のA β プラークとの関係性や雌雄差を評価した。また、行動学的解析によって情動関連行動を評価し、超早期での行動変容を明らかにした。行動学的解析データを数理グループと共有して疾患型予測の数理モデルを構築した。その他の生理指標や雌雄差についても病態進行に伴う経時的变化を評価した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

発症前の未病期相当から情動関連行動の変容が生じることを、病態モデル動物を用いて見出した。さらに、数理グループと協同で疾患型を予測する数理モデルの構築に成功した。

2) 代表的な論文

【予測】Hiyoshi K, Matsushita D, Watabe AM. Modulation of social valence by insular cortex activity during acute social isolation in mice. *Molecular Brain*, 2025 18, 62, DOI: 10.1186/s13041-025-01236-4

社会的孤立は様々な精神疾患や認知症のリスク因子として知られ、その長さに応じて二相性の行動変容を示すことが報告されている。本研究ではマウスを用いて短期社会的孤立が社会行動に与える影響とその神経基盤を検討した。短期社会的孤立を経験したマウスでは社会的嗜好性が増強した。また、孤立中の摂食量が増大しており、社会的・精神的渴望と物質的な渴望との関連が示唆された。さらに、情動制御に関わる島皮質の活動を短期孤立中に抑制するとその後の社会的嗜好性が減弱したことから、短期社会的孤立によるリバウンドの社会的接触には島皮質質が必要であることを明らかにした。今後は病態モデルマウスを用いて病態との関係性を評価していきAD予測バイオマーカーの開発につなげる。

【予測】Tohyama S, Nagashima T, Higashino I, Arima-Yoshida F, Hiyoshi K, Nagase M, Yada Y, Naoki H, Watabe AM. Aversive experiences induce valence plasticity of instructive signals to change future learning rules in mice. *Communications Biology*, 2025 8, 1002, DOI: 10.1038/s42003-025-08367-3

過去の経験に基づく適応的な行動や学習は個体の生存に重要であり、その制御破綻は認知症でも生じうる。痛みなどの嫌悪シグナルの負の情動価が過去の経験や内的状態によって変化しうることが示されてきたが、その神経回路機構は十分にわかっていなかった。本研究では、脳幹から扁桃体への経路に着目し、マウスを用いた行動・生理学的解析および数理モデルを用いた解析によって、この経路の長期増強が負の情動価を増強させること、さらには、過去に恐怖体験をした個体は、この経路の長期増強を介して、その後の学習ルールの変容（恐怖学習の増強と恐怖記憶の汎化）を示すこと明らかにした。本研究の成果は、これまでに見出した病態モデルでの超早期情動関連行動変容の回路機構を明らかにしていくうえで重要な基礎的知見であり、AD予測バイオマーカーの開発に貢献するものである。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【臓器関連の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて】

「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」

課題推進者：

本田 直樹（名古屋大学 大学院医学系研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

当該年度は、認知症関連疾患の超早期予測に向けて、数理モデル・AI・機械学習を用いた多階層データ解析手法の開発を進めた。多次元バイオマーカー候補データからアミロイド β 蓄積量を推定するモデルをプロジェクト内実験データへ適用し、将来の脳内アミロイド β 量を予測できる可能性を示した。また、多臓器シングルセル RNA-seq データを対象に、最適輸送に基づく臓器間影響推定法、バッチ効果と疾患シグナルを分離する深層学習法、種間データ変換法を開発した。さらに、スプライシング多様度に基づくアルツハイマー病診断モデルを構築し、公開データで有効性を確認した。加えて、不規則な縦断的臨床データに対し、病態進行経路や進行速度の個人差を推定する連続時間隠れマルコフモデルの開発を進めた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

本年度の目標達成に最も寄与する成果は、多臓器データから臓器間ネットワークを推定する Organolink と、1細胞 RNA-seq データからバッチ効果と疾患シグナルを分離する Kanade の開発である。Organolink では、最適輸送と Wasserstein 距離により臓器間影響を定量化し、Kanade ではバッチ効果と生物学的シグナルを潜在変数として分離することで、疾患関連変化を抽出可能とした。両手法により、多時点・多臓器データから認知症関連疾患の臓器横断的变化を捉える解析基盤を形成した。今後、ヒトデータとの統合やリスク予見モデルへの展開が期待される。

2) 代表的な論文

- **【予測・予防】Yada and Honda, Few-shot prediction of amyloid β accumulation from mainly unpaired data on biomarker candidates *npj Systems Biology and Applications* (2023) 9, Article number: 59 DOI: 10.1038/s41540-023-00321-5** : アミロイド β 蓄積量とバイオマーカー候補が同一個体で十分に対応づけて取得されない課題に対し、非対応データを統合する階層ベイズ・少数ショット学習法を開発した。5xFAD マウス行動データに適用し、観測されたアミロイド β 量と整合する予測が可能であることを示した。本成果は、バイオマーカーから脳内病態を推定する技術基盤となり、認知症関連疾患の超早期予測と予防的介入対象の同定に貢献する。
- **【予測】Koike et al., A data-driven framework linking the connectome to spatial gene expression gradients inspired by chemoaffinity theory *PNAS* (2026) 123 (10) e2516572123 DOI: 10.1073/pnas.2516572123** : コネクトームデータと空間トランスクリプトームデータを統合する SPERRFY を開発し、マウス脳において神経接続を説明する潜在的分子勾配を推定した。分子情報から脳ネットワーク構造を予測する解析基盤として、認知症関連疾患の脳ネットワーク変化や病態リスクの予見に資する成果である。
- **【予測】Okochi et al., Model-based prediction of spatial gene expression via generative linear mapping *Nature Communications* (2021) 12, Article number: 3731 DOI: 10.1038/s41467-021-24014-x** : 1細胞 RNA-seq データから失われた空間情報を復元するため、in situ hybridization データを参照して空間遺伝子発現を予測する Perler を開発した。直接測定が困難な組織内分子状態を推定する技術基盤として、疾患関連組織の分子状態変化や病態予測モデルの構築に貢献する。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【臓器関連の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて】

「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」

課題推進者：

岡田 随象（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

1. 研究進捗状況と成果

研究開発実施内容：ゲノムコホートを活用した認知症バイオマーカーの探索

日本国内および海外の大規模ゲノムコホート由来のオミクス情報・臨床情報を収集した。特に、日本人集団地域住民コホート（京都大学・ながはま0次コホート）のデータを用いた、認知症リスク発症予測モデルの構築と実証を進めた。認知症関連形質の大規模疾患ゲノム解析の成果を活用して、ポリジェニックスコア（PGS）やAPOE 遺伝子変異を対象とした認知症発症予測モデルの実証を行い、発症予測能を確認した。引き続き、ゲノム情報や認知症関連形質や歯科受診情報を含む臨床情報と多層的オミクス情報の収集とアップデートを続けた。臨床情報については、ながはま0次コホートとの予測モデルや臨床情報、オミクス情報のリファインメントを実施した。特に、ポリジェニックスコアとメタボローム・リピドームとの関連解析を通じて、患発症原因としての代謝物・脂質のスクリーニングが可能となった。

並行して、ポリジェニックスコアに対する技術開発を進め、遺伝子-環境相互作用を反映した2次元展開される予測モデル開発や、ゲノムワイド関連解析の結果に基づくパスウェイ・患者層別化に対応した予測モデル精緻化を行った。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

ポリジェニックスコアに対する技術開発を進め、遺伝子-環境相互作用を反映し2次元展開が可能な予測モデル開発や、ゲノムワイド関連解析の結果に基づくパスウェイ・患者層別化に対応した予測モデル精緻化を行った。

2) 代表的な論文

【予測】Namba S et al. A cross-population compendium of gene-environment interactions. Nature 2026;651:688-697. DOI: 10.1038/s41586-025-10054-6

遺伝子-環境相互作用を国際バイオバンク横断解析で網羅的にカタログ化した。従来の遺伝子多型の線形性を考慮したポリジェニックスコアに加え、遺伝子-環境相互作用を考慮したスコアを合わせた予測スコア化を実施し、個人の遺伝要因に加えて環境要因を反映した予測モデルの実装を通じて、より精緻な疾患発症予測に貢献しうることを報告した。

【予測】Yamamoto Y et al. Dissecting cross-population polygenic heterogeneity across respiratory and cardiometabolic diseases. Nat Commun 2025;16:3765. DOI: 10.1038/s41467-025-58149-y

呼吸器免疫疾患と生活習慣病との間における疫学的な相関関係が、欧米人集団では正である一方、東アジア人集団では負であることが知られていた。ポリジェニックスコアを人種集団横断的に比較し、かつ生物学的パスウェイによる層別化スコアモデルの概念を新規導入することで、疫学的知見を遺伝学的な知見から裏付けると共に、その違いの原因となりうる生物学的パスウェイを報告した。遺伝情報に基づく疾患発症予測において、一つの疾患に含まれる層別化された病態の反映を可能にする成果として期待される。

3) 代表的な特許

（該当なし）

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【臓器関連の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて】

「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」

課題推進者：

近藤 洋平（名古屋大学 One Medicine 生命-創薬共創プラットフォーム 特任准教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究開発課題では、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ける異常タンパク質の伝播を、脳画像データに基づいて定量的に理解・予測するための数理モデリング・逆解析技術の開発を進めている。特に、タウ病理の脳内伝播とその領域間および個人間の不均一性を生み出す要因の解明に重点を置いている。そこで、脳内の実空間構造を反映できる偏微分方程式モデルに着目し、構造 MRI および拡散 MRI に基づく異常タウ伝播シミュレーターを構築してきた。昨年度までに、Human Connectome Project 由来の集団平均拡散テンソル画像を用いることで、神経線維に沿った異方的拡散を組み込んだモデルを構築し、ADNI のタウ PET データとの比較により、等方拡散モデルよりも実データとの対応が高いことを示した。また、シミュレーターに微分可能性を持たせて誤差逆伝播法を応用し、各ボクセルにおける異常タウのプリオン様増幅速度を PET データから推定する逆問題解析の基盤を開発した。

本年度はこの解析を発展させ、数値計算・機械学習フレームワーク JAX による自動微分と GPU 計算を用いた微分可能な反応拡散シミュレーションにより、ボクセルレベルのパラメータ、つまり脳全体で 100 万を超える空間不均一パラメータを推定する枠組みを確立した。脳画像データベースにおいて嗅内野での異常タウ蓄積が顕著な 166 人のタウ PET データに適用した結果、推定されたタウ増幅速度マップは個人間で共通する構造を持つ一方で顕著な個人差も示した。さらに、この増幅速度分布は観測されたタウ蓄積量とは異なる空間パターンを持ち、静的な PET 画像からは直接読み取れない潜在的な領域脆弱性を反映することが示唆された。加えて、推定したタウ増殖速度マップを Allen Human Brain Atlas の遺伝子発現データと統合して部分的最小二乗解析およびエンリッチメント解析を行い、推定された増幅速度の空間変動が代謝・シグナル伝達および免疫関連経路と関連することを見出した。これにより、脳画像から推定される伝播動態と分子基盤を結びつけるデータ駆動型解析の有効性を示すことができた。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

提案手法のヒトタウ PET への適用を開始した。例えば異常タウ蓄積速度が縁上回や中前頭回といった脳領域で高いという推定結果が得られている。また、嗅内野での異常タウ蓄積が顕著なグループについて APOE 遺伝型による事後的な層別化解析を実施したところ、APOE4 を持つ/持たないサブグループ間には異常タウ蓄積速度の空間パターンに明確な差がなかった。上記の成果について、現在論文投稿中である。

2) 代表的な論文

【予測】 Yuto Kikuchi, Yoshifumi Asakura, Kazuhiro Aoki, Yohei Kondo*, Honda Naoki*. PLOS Computational Biology, 2025 21(12): e1013854 (doi: 10.1371/journal.pcbi.1013854)

タウ病理進行予測に向けて開発した偏微分方程式モデリングおよびシミュレーター学習技術の応用・検証として、培養上皮組織の運動における化学・力学情報処理則をライブイメージングデータから推定する逆モデリングを実施した。本手法により細胞シグナル伝達系が個々の細胞を制御する法則を定量的に抽出し、細胞ごとの応答異質性や組織内位置に応じた制御方式の違いを明らかにした。

3) 代表的な特許

該当なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

小島 諒介（京都大学 大学院医学研究科 准教授）

1. 研究進捗状況と成果

臓器連関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これまでの遺伝子・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開発技術の実際の実験データでの評価をおこなった。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

遺伝子・薬剤・疾患ネットワーク解析技術を基盤として、分子や反応をネットワーク表現として捉える解析手法を実データへ応用可能な形に改良した。さらに、深層時系列モデルを生体時系列データに適用し、状態変化の推定・可視化手法を整備した。公開マウス全身 scRNA-seq データや AD マウスデータを用いて評価用データセットを構築し、臓器間ネットワークおよび臓器連関ダイナミクス推定に向けた解析基盤を確立した成果である。

2) 代表的な論文

【予測】 Okamoto, Y., Nakamura, A., Kojima, R., Uchino, E., Mineharu, Y., Harada, Y., ... & Okuno, Y. A deep state-space analysis framework for cancer patient latent state estimation and classification from EHR time-series data. *PLoS One*, 2026 21(1), e0341003. DOI: 10.1371/journal.pone.0341003

深層状態空間分析フレームワークを提案し、連続的な電子カルテデータから患者の潜在状態の時間的変化を推定・可視化を可能とする技術開発を行った。実際のがん患者の電子カルテデータで検証し、疾患進行の重症度に応じた状態遷移を把握可能であることを示した。さらに、貧血や免疫細胞異常など、治療後の予後不良に関与する重要因子を特定した。この技術は電子カルテ等の時系列の臨床データから予後に関わる重要因子の特定およびそれによる予後の予測技術の基本的な枠組みを示した点で貢献している。

【予測】 T.Sagawa, R.Kojima: ReactionT5: a pre-trained transformer model for accurate chemical reaction prediction with limited data. In *Journal of Cheminformatics*, Springer, 2025 Vol. 17 No. pp. 126. DOI: 10.1186/s13321-025-01075-4

医薬品開発において、コストと時間の削減を目指して、化学反応の構造的関係を学習する ReactionT5 を構築した。大規模公開反応データセットで事前学習することで、反応空間を有効に捉え、生成物予測、逆合成、収率予測で高精度を達成した。少量データでの適応性も示し、反応予測基盤モデルとして有用性を示した成果である。この技術は単に創薬応用だけでなく、基盤モデルの実験現場への応用可能性、特に実際のサンプルを使った実験現場で課題となっている少量データへの適用可能性を示した点で貢献している。

3) 代表的な特許：特になし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

松田 孟留（東京大学 大学院情報理工学系研究科 准教授）

1. 研究進捗状況と成果

京都大学の松本理器教授のグループと定期的に打ち合わせを行い、認知症の脳波バイオマーカーについて議論を深めた。脳波の位相従属性ネットワークを推定する統計手法を開発し、論文が採択された。また、脳波バイオマーカーの neural fragility について制御理論や時系列解析の観点から整理し、効率的な数値計算アルゴリズムおよび不確実性定量化手法を開発した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

脳波の位相従属性ネットワークを推定する統計手法を開発し、論文が採択された。この手法の python プログラムを GitHub に公開した。

2) 代表的な論文

【予測】I. Sukeda and T. Matsuda. Sparse graphical modeling for electrophysiological phase-based connectivity using circular statistics. *Neural Computation*, 2026 accepted. doi: <https://doi.org/10.1162/NECO.a.1536>

脳波の位相従属性ネットワークを推定する統計手法を開発した。グラフィカルラッソと同様の考え方で、角度データのグラフィカルモデルであるトーラスグラフを l1 正則化つきスコアマッチングによってデータに当てはめるものである。スコアマッチング情報量規準（課題推進者が以前の研究で導出）を用いて正則化係数を決定することで、データに対して適切な辺数のネットワークが自動的に選択される。本手法を人工データと実データ（ヒト脳波、マーモセット頭蓋内脳波）に適用したところ、その有効性が確認できた。本手法は疾患予測のための脳波バイオマーカーの開発に貢献する。本手法の python プログラムは GitHub に公開されている。

3) 代表的な特許

なし

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【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】

「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」

課題推進者：

中岡 慎治（北海道大学 大学院先端生命科学研究院 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本研究は、腸脳相関 (gut-brain axis) の観点から、アルツハイマー病 (AD) 発症機序における腸管の役割を解明することを目的とする。特に、小腸における細胞間シグナル伝達ネットワークの変化が、神経炎症や神経変性にどのように影響するかを情報分析により検証した。

R7 年度においては、3 ヶ月齢 AD モデルマウスと野生型 (WT) マウスの小腸単一細胞 RNA-seq データを用いた細胞間コミュニケーション解析パイプライン (CellChat 解析パイプライン) の構築し、実データの分析を行った。手順は以下のとおりである。

- データ抽出: Seurat 互換の統合済みアノテーション済みオブジェクトから、3 ヶ月齢 WT 群と AD 群の遺伝子発現データを抽出した。
- 細胞間コミュニケーション解析: CellChat 解析パイプラインを用いて、超 40 種類にアノテーションされた細胞タイプを基に相互作用分析を実施した。
- 比較解析: WT と AD 群間で相互作用総数・強度、中心性指標、シグナル経路類似性を定量的に比較した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

遺伝子レベルおよびシグナル経路レベルで、WT 群と AD 群間の相互作用パターンを網羅的に同定した。特に、T 細胞、B 細胞、骨髄系細胞、間質細胞、上皮細胞という 5 つのマクログループ間の相互作用を可視化し、AD 病態における腸管免疫系の関与に関して探索した。多様体学習 (UMAP embedding) により、WT と AD 間で異なるシグナル伝達モジュールを同定した。これにより、特定の細胞集団が疾患状態において新たなコミュニケーション役割を獲得している可能性が示された。

2) 代表的な論文

【予測・予防】 Md Ishtiaq Rashid, Junya Sunagawa, Akari Matsuki, Asami Yamada, Toshiki Watanabe, Masako Iwanaga, Ki-Ryang Koh, Takafumi Shichijo, Masao Matsuoka, Jun-ichirou Yasunaga & Shinji Nakaoka. Machine learning based characterization of high risk carriers of HTLV-1-associated myelopathy (HAM), Scientific Reports 2025 volume 15, Article number: 25111 DOI: 10.1038/s41598-025-09635-2

本研究は、HTLV-1Carrier のうち、HAM (HTLV-1 関連脊髄症) 発症リスクの高い人を機械学習で同定する手法を開発した。ウイルス量と抗体価を統合し、異常検出モデルにより Carrier からハイリスク群を選別。約 76% のサンプルが HAM 様特徴を示すことが判明した。特に Tax や Gag p15、Env 抗体が重要因子として同定された。従来の診断法で見逃される潜在的な高リスク者の早期発見 (予測・予防) に貢献する可能性を示した。

3) 代表的な特許: ありません

2025 年度実施状況報告書（成果）

【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】

【臓器関連の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて】

「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」

課題推進者：

武藤香織（東京大学 医科学研究所 教授）

1. 研究進捗状況と成果

本事業に関連する法令・指針の施行・改正状況を把握し、倫理面での助言・支援を継続するとともに、認知症の超早期予測・予防の社会実装を見据えた ELSI 研究の中間的とりまとめを行った。

「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」(2024 年 1 月 1 日施行) および第 1 期「認知症施策推進基本計画」(2024 年 12 月 3 日閣議決定) と本事業の関係を整理し、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明記されたことを踏まえ、今を生きる認知症の人々やその家族等とともに本事業が目指す認知症の超早期予測・予防的介入の将来像を共有しながら研究開発を進めることが重要な課題の一つであることを指摘した。

また、本事業が過剰な期待や落胆につながらないように、第 11 回研究倫理を語る会市民公開講座において社会調査の内容の一部を発表し、市民との意見交換を行った。

2022 年度から 2024 年度までの量的および質的調査の結果を取りまとめ、社会実装に向けた ELSI 論点を抽出・精査した。まず、2022 年度に実施した一般市民を対象としたウェブアンケート調査 (N=3, 007) では、超早期予測・予防的介入を支持する傾向が示された一方、懸念も示された。次に、2023 年度は一般市民 24 名を対象としたフォーカス・グループ・インタビュー (FGI)、2024 年度は認知症の人の家族・介護経験者 12 名を対象とした FGI・個別インタビューから、発症リスクを知りたい時期に多様性があること、および発症リスクに基づく偏見・差別への懸念、予測後の支援・管理の必要性、予防法の商業化への懸念が示唆された。

上記の調査結果をもとに、認知症の超早期予測・予防に関する懸念への対応の方向性を整理・検討し、心理的支援、社会への予測検査・予防的介入に関する啓発、差別禁止関連法の整備、知る権利・知らないでいる権利を尊重した枠組みの策定、予防法の商業化に関する企業に対する注意喚起、社会制度の基盤確立という、複合的な観点からの取り組みを提案した。これらの調査結果と、本目標に関連する法令・指針や文献調査の成果を総合的に検討し、「ELSI に配慮した社会基盤の 5 つの課題」を提言した。

2. 代表的な成果事例

1) 目標達成に最も寄与する成果

第 84 回日本公衆衛生学会にて口頭発表を行った。2022 年度実施のウェブアンケート調査、2023 年度実施の FGI、2024 年度実施の FGI 及び個別インタビューに基づいて、認知症の発症リスクを知りたい時期と予防への懸念をその理由とともに明らかにし、社会実装に向けた重要な ELSI 課題を同定した。今後は本成果をもとに論文化を進める。

2) 代表的な論文

特記なし

3) 代表的な特許

特記なし