

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

統合的マルチオミクス解析による神経筋変性疾患の病態解明

研究代表者 間野 達雄¹⁾

研究分担者 宮下 哲典²⁾, 原範 和²⁾, 池内 健²⁾, 橋本 唯史¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

2) 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) の病態は不均一であり、その背景には遺伝的リスクや合併病理の存在が示唆されている。本研究では、同一患者由来のマルチオミクスデータを統合し、ネットワーク理論に基づいた手法によって AD 病態サブタイプ (SNF subtype) を検出することを目的とした。RNA-seq とマイクロ RNA-seq のデータ統合により、ApoE genotype と嗜銀顆粒性病理の合併との対応関係を有するネットワークを同定した。また、ヒストン修飾解析の導入により、エピゲノム変化を考慮した多層的な病態理解に向けた基盤を構築した。本研究の成果は、AD の病態メカニズムの理解を深め、個別化医療の実現に向けた重要な知見を提供するものである。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は、アミロイド β ($A\beta$) およびリン酸化タウ (p-tau) の蓄積という共通の病理学的特徴を有するが、実際の病態は不均一である。発症年齢、進行速度、臨床症状など、AD の臨床経過は多様であり、この不均一性の背景には、遺伝的リスクや合併病理の存在が示唆されている。

本研究では、このような不均一な AD 病態を分子ネットワークレベルで層別化し、層別化された個々の病態におけるハブとなる分子病態を同定することを目的とする。同一患者由来のマルチオミクスデータを統合し、ネットワーク理論に基づいた手法 (Similarity Network Fusion: SNF) によって AD 病態サブタイプ (SNF subtype) を検出する。さらに、各サブタイプの細胞生物学的基盤を解明し、個々の病態に即した治療法開発の基礎データを得ることを目指す。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

本研究は、ヒト由来の試料・情報を用いるため、被験者のインフォームド・コンセントを得て、個人情報保護に十分配慮して実施する。また、各研究機関の倫理委員会の承認を得て行う。

(1) SNF による AD subtype の検出

剖検脳組織を用いて、RNA-seq とマイクロ RNA-seq のデータを取得した。単独のオミクス解析では層別化が困難であったが、これらのデータを統合し、類似性ネットワークモデルの統合 (SNF) によって AD 病態の層別化を試みた。得られた SNF subtype について、臨床情報・バイオマーカー情報と照合し、生物学的意義を明らかにする。

(2) ヒストン修飾解析の導入

AD 病態の背景にあるエピゲノム変化を捉えるため、ヒストン修飾解析の導入を行った。剖検脳を用いた CUT&Tag 法の確立を進め、シーケンスを開

始した。現時点ではデータ取得が可能であることを確認したが、十分なサンプル数には至っていない。今後、解析を進め、RNA-seq やマイクロ RNA-seq のデータと統合することで、より詳細な AD 病態の層別化を目指す。

C. 研究結果

RNA-seq とマイクロ RNA-seq の結果を統合し、SNF による AD 病態の層別化を行った結果、ApoE genotype と brain に関する病理との対応関係を有するネットワークが明らかとなった。このネットワークは、AD の病態形成における重要な分子メカニズムを反映していると考えられる。

D. 考察

本研究により、AD の不均一な病態を分子ネットワークレベルで層別化し、ApoE genotype と嗜銀顆粒性病理の合併との対応関係を有するネットワークを同定した。RNA-seq とマイクロ RNA-seq の統合解析により、単独のオミクス解析では捉えられなかった病態の層別化が可能となった。さらに、ヒストン修飾解析の導入により、エピゲノム変化を考慮した多層的な病態理解が期待される。これらの知見は、AD の病態解明と個別化医療の開発に向けた重要な基盤となるであろう。

E. 結論

マルチオミクス解析と SNF によるネットワーク層別化により、AD の不均一な病態を分子レベルで解明し、ApoE genotype と嗜銀顆粒性病理の合併との対応関係を有するネットワークを同定した。また、ヒストン修飾解析の導入により、エピゲノム変化を考慮した多層的な病態理解に向けた基盤を構築した。本研究の成果は、AD の病態メカニズムの理解を深め、個別化医療の実現に向けた重要な知見を提供するものである。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

該当事項なし

2. 学会発表

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当事項なし