

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告

「大規模ゲノム解析における老年病発症関連遺伝子変異の同定と人工知能による発症  
リスク予測モデルの開発」に関する研究（24-11）

主任研究者 重水 大智 国立長寿医療研究センター  
バイオインフォマティクス研究部（部長）

研究要旨

我が国の高齢者人口は毎年増加しており、2025年にはその数は約470万人に達すると見込まれている。そのため、高齢者に多い疾患、すなわち老年病の治療と予防は、喫緊の課題である。

2023年にアルツハイマー病（AD）の治療薬としてレカネマブが承認されたが、投与対象は初期の患者に限られており、その効果も限定的である。このことから、最も研究が進んでいる老年病のアルツハイマー病においてさえ、根本的な治療薬や予防法の確立には至っていないのが現状である。したがって、病態解明を含めた症状の早期発見、早期予防法の確立が求められている。

近年、ヒト全ゲノムの一塩基多型（SNP）を網羅的に解析し、疾患群と健常者群を比較することで、疾患に特異的な発症リスク因子を探索するゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study: GWAS）が盛んに行われている。これまでに様々な疾患の発症リスク因子が同定され、それらを基にした疾患発症リスク予測モデルの開発も行われている。しかし、コモンディジーズの代表である二型糖尿病やリウマチについては多くの研究報告がある一方、アルツハイマー病をはじめとした老年病に関するGWASの報告は依然として限られている。そこで本研究では、老年病の発症に関連する遺伝子変異を同定し、それらを用いた発症リスク予測モデルを構築を目指す。

主任研究者 重水 大智 国立長寿医療研究センター（NCGG）  
バイオインフォマティクス研究部（部長）  
分担研究者 木村 哲晃 国立長寿医療研究センター  
バイオインフォマティクス研究部（研究員）  
菅沼 睦美 国立長寿医療研究センター  
バイオインフォマティクス研究部（研究員）

## A. 研究目的

本研究の目的は、NCGG バイオバンクに登録された検体の臨床情報と大規模ゲノムシーケンスデータから、老年病発症関連遺伝子変異の同定、人工知能を用いた発症リスク予測モデルの開発である。研究対象疾患は、主に認知症、フレイル、サルコペニアを対象とし、具体的には以下の3項目の解析を実施する。

## B. 研究方法

### 1) 大規模ゲノムシーケンスデータからの疾患発症関連遺伝子の同定

疾患群（ケース群）と健常者群（コントロール群）の大規模ゲノムシーケンスデータを網羅的に比較解析し（ケース・コントロール解析）、老年病の発症に関わる遺伝子（ゲノム変異、遺伝子発現など）を探索、同定する。また、ロングリードシーケンサーにより疾患と関連する mRNA のスプライスバリエーションも検討する。

### 2) 疾患関連遺伝子の機能解析

上述で同定された疾患関連遺伝子変異については、当該変異が遺伝子発現を介して疾患に与える影響を、ヒト神経幹細胞などの培養細胞を用いて検証する。また、全ゲノムシーケンスデータを基に HLA 遺伝子多型を高精度に同定する解析パイプラインを構築するとともに、それら HLA 多型と老年病との関連を評価する実験系・解析系を構築する。

### 3) 人工知能による疾患発症リスク予測モデルの構築

同定された遺伝子セットと臨床情報を用いて、人工知能による最適な疾患発症予測モデルの構築を行う。構築した予測モデルは、前向きコホートデータによる検証を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究で使用する全ての検体は、解析に対する同意を書面で得ている。また、該当検体を使用した研究については国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会の承認を得て実施する。

## C. 研究結果

### 2024年度

#### ① ゲノムデータから老年病関連因子の探索

NCGG バイオバンクに登録されているレビー小体型認知症（DLB）患者 45 人と認知機能が正常な高齢者 1699 人、合計 1744 名の全ゲノムシーケンスデータを用いて、DLB と関連する遺伝子変異を網羅的に調べた。その結果、*CDH23* 遺伝子内に存在する 3 つのミスセンス変異（rs181275139, rs563688802, rs137937502）が DLB の発症と有意に関連していることが明らかとなった（表 1）。これらの *CDH23* 遺伝子変異は東アジア人特異的に認められ、

他の人種では極めて稀であることが確認された。

表1 全ゲノムデータ解析から同定された DLB と関連する 3 つの *CDH23* 遺伝子変異

SNP番号	アクセッション	cDNAの置換	アミノ酸の置換	CADD 得点	遺伝子型数		オッズ比	95%信頼区間	P*
					DLB	CN			
rs181275139	NM_022124	c.2572G>A	p.V858I	14.81	0/2/43	0/8/1611	9.01	1.79-45.49	<b>0.0078</b>
rs563688802	NM_001171931	c.3136A>G	p.R1046G	14.55	0/2/43	0/8/1611	8.67	1.54-48.85	<b>0.014</b>
rs192459984	NM_022124	c.4216A>G	p.I1406V	18.43	0/1/44	0/8/1611	6.40	0.73-55.8	0.093
rs544278944	NM_022124	c.4346G>A	p.G1449D	26.6	0/1/44	0/4/1615	4.06	0.43-38.39	0.22
rs137937502	NM_022124	c.4762C>T	p.R1588W	23.2	0/4/41	1/19/1599	5.86	1.99-17.31	<b>0.0014</b>

P\*は年齢と性別で補正されたロジスティック回帰により算出された。

同定された *CDH23* 遺伝子変異のうち、rs181275139 と rs137937502 は、日本人や中国人において難聴の原因遺伝子として既に報告されている。一方、DLB 患者においては、難聴を伴う症例が多いことが以前より知られている。

そこで本研究では、NCGG バイオバンクから（主観的）聴覚障害に関する情報を収集し、*CDH23* 遺伝子変異との関連を調査した。その結果、DLB 患者において、*CDH23* 変異と聴覚障害の間に有意な関連が認められた（表2）。一方で、DLB を発症していない集団では、当該変異と聴覚障害との間に有意な関連は認められなかった。これらの結果から、*CDH23* 遺伝子変異は、聴覚障害を介して DLB の発症に関与している可能性が示唆され、DLB の病態解明やリスク評価に新たな視点を提供する知見であると考えられる。

この研究結果は、老年病分野のオンライン英国科学誌 *npj Aging* に報告された。

表2 *CDH23* 遺伝子変異と難聴との関連

グループ	<i>CDH23</i> 変異	主観的聴覚障害		P*
		あり	なし	
DLB 患者	あり	7	0	<b>0.04</b>
	なし	20	14	
DLB ではない 集団	あり	3	6	0.88
	なし	124	140	

\*P 値は片側フィッシャーの正確検定により算出された。

## ② HLA 解析パイプラインの構築と老年病に関連する HLA 解析

レビー小体病に分類されるパーキンソン病 (PD) では、HLA アレルが発症に関与すること

が報告されている。この知見を踏まえ、DLB 患者における HLA アレルと発症との関連について網羅的に調べた。その結果、DLB の発症に特異的に関連する HLA アレルは確認されなかった。このことから、DLB と PD が異なる発症機序を有する可能性が示唆された。ただし、HLA アレルと DLB の関連性をより明確にするためには、今後、大規模なコホートを用いた再検証が必要であると考えられる。

### ③ ロングリードシーケンサーによるスプライスバリエント解析

ロングリードシーケンサーを用いた mRNA のスプライシングバリエントの探索および HLA 遺伝子多型の同定に向けたパイプラインの構築を進めている。現在、Oxford Nanopore Technology 社のシーケンサー (ONT シーケンサー) から得られるデータから mRNA のスプライシングバリエントを同定するパイプラインの構築を行なっている。今後、ONT シーケンスの運用が本格化した後、HLA 遺伝子多型を同定を目的とした解析パイプラインの構築も実施する予定である。

### ④ 老年病関連因子の機能解析

AD の全ゲノムデータ解析から、発症関連遺伝子候補として *INPP5J* 遺伝子を同定した。この *INPP5J* 遺伝子上に確認された変異を、CRISPR/Cas9 を用いてヒト神経幹細胞に導入した。

The Human Protein Atlas データベースによると、*INPP5J* 遺伝子は、神経細胞で比較的高い発現が確認されており、アストロサイトやミクログリアでは発現が低いことが示されている。現在、*INPP5J* 遺伝子変異を導入した神経幹細胞を神経細胞へと分化させた後、同変異が AD 発症にどのように関与するかについて機能的な解析を進めている。

## D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

NCGG バイオバンクに登録されている全ゲノムデータの大規模検体を用いた関連解析から、新たに DLB の発症関連遺伝子として *CDH23*、AD の発症関連遺伝子として *INPP5J* を同定した。

*CDH23* 遺伝子に関しては、臨床情報との統合解析から、当該変異と聴覚障害との間に有意な関連が認められ、当該変異が聴覚障害を介して DLB の発症に関与している可能性が示唆された。一方で、*INPP5J* 遺伝子については、その変異が AD 発症にどのように関与するかを明らかにするために、ヒト神経幹細胞やマウスを用いた機能的な解析を進めている

本研究で構築する大規模ゲノム解析、細胞モデル、動物モデルを組み合わせた一連の検証手法は、今後の認知症の発症メカニズムの解明に大きく貢献すると期待している。さらに、これらの変異を導入した神経幹細胞を用いて、機能回復を目的とした化合物スクリーニングを実施することで、新たな創薬シーズの発見にもつながると期待している。

## E. 健康危険情報

なし

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であっても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Furutani M, Kimura T, Fukunaga K, Suganuma M, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Mushiroda T, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T\*, and **Shigemizu D\***. Identification of a risk allele at *SLC41A3* and a protective allele HLA-DPB1\*02:01 associated with sarcopenia in Japanese. *Gerontology* 2025. accepted
2. Mitsumori R, Asanomi Y, Morizono T, **Shigemizu D**, Niida S, and Ozaki K. A genome-wide association study identifies a novel East Asian-specific locus for dementia with Lewy bodies in Japanese subjects. *Mol Med*. 2025 Mar 6;31(1):87.
3. Yamakawa A, Suganuma M, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and **Shigemizu D.\*** Alzheimer's disease may develop from changes in the immune system, cell cycle, and protein processing following alterations in ribosome function. *Sci Rep*. 2025 Jan 30;15(1):3838.
4. Kimura T, Fujita K, Sakurai T, Niida S, Ozaki K, and **Shigemizu D.\*** Whole-genome sequencing to identify rare variants in East Asian patients with dementia with Lewy bodies. *npj Aging*. 2024 Nov 21;10(1):52.

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

### 2. 学会発表

1. **重水 大智**:「日本人の大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症研究」第21回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 福島, Nov 20, 2024.
2. **重水 大智**:「日本人における大規模認知症ゲノム研究の最前線」国立長寿医療研究センター 公開シンポジウム&レクチャー2024, 大府, June 29, 2024.
3. **Shigemizu D**:「A polygenic risk score contributes to identifying individuals with the potential for cognitive function improvement」2024 ICAH-NCGG-TMIG Annual Meeting, Taiwan, Apr 11, 2024.
4. 山川 明子, 菅沼 睦美, 光森 理紗, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, **重水 大智**. 網羅的遺伝子発現解析による早期診断のための段階特異的血液バイオマーカーの同定. 第43回日本認知症学会学術集会, 2024, Nov 22, P322, 郡山. (ポスター)
5. **重水 大智**, 中村 昭範, 加藤 隆司, 二橋 尚志, 櫻井 圭太, 武田 章敬, 新畑 豊, 尾崎

- 浩一, 新飯田 俊平, BATON/STREAM study group. アミロイド  $\beta$  の蓄積速度に関連する全ゲノム解析に基づく遺伝子変異の探索. 第 43 回日本認知症学会学術集会, 2024, Nov 21, P003, 郡山. (口頭, ポスター)
6. Mitsumori R, Asanomi Y, Miyashita A, Morizono T, Hara N, **Shigemizu D**, Ikeuchi T, Niida S, and Ozaki K. Identification of multiple new loci associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. The American Society of Human Genetics, 2024, Nov 6, 5095W, Denver, CO, USA. (ポスター)
  7. Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, **Shigemizu D**, Niida S, and Ozaki K. Functional analyses for the late-onset Alzheimer's disease-risk variants of *SHARPIN* using CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells. The American Society of Human Genetics, 2024, Nov 6, 6032W, Denver, CO, USA. (ポスター)
  8. 菅沼 睦美, 古谷 元樹, 細山 徹, 光森 理紗, 大塚 礼, 竹村 真里枝, 松井 康素, 佐竹 昭介, 中野 由紀子, 尾崎 浩一, **重水 大智**: 網羅的遺伝子発現解析によるフレイルに関わる血液バイオマーカーの探索. 第 11 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2024, Nov 3, P-16-1, 東京. (ポスター)
  9. 細山 徹, 漆畑 拓弥, 高石 美菜子, 佐藤 亜希子, 渡邊 剛, 竹村 真里枝, **重水 大智**, 関根 圭輔, 佐竹 昭介: 網加齢変動性マイオカインの  $\alpha$  アミラーゼは疾患バイオマーカーになり得る. 第 11 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2024, Nov 3, U-3, 東京. (口頭)
  10. Yamakawa A, Suganuma M, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and **Shigemizu D**. Identification of stage-specific blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease by transcriptome analysis. 1<sup>st</sup> Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC2024), Oct 24, P-84, Okinawa. (ポスター)
  11. Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Takemura M, Watanabe T, Sekine K, **Shigemizu D**, Satake S. Muscle-derived  $\alpha$ -amylase is age-variable myokine and useful for the frailty biomarker. 10<sup>th</sup> Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS 2024), Oct 11, O01, Bangkok. (口頭)
  12. Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and **Shigemizu D**. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. 10<sup>th</sup> Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS 2024), Oct 10, P-53, Bangkok. (ポスター)
  13. 光森 理紗, 浅海 裕也, 宮下 哲典, 森園 隆, 原 範和, **重水 大智**, 池内 健, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一. Genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. 日本人類遺伝学会第 69 回大会, 2024, Oct 12, O14-2, 札幌. (口頭)
  14. 山川 明子, 菅沼 睦美, 光森 理紗, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, **重水 大智**. Identification of stage-specific blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease by transcriptome

- analysis. 日本人類遺伝学会第 69 回大会, 2024, Oct 12, O14-1, 札幌. (口頭)
15. 浅海 裕也, 木村 哲晃, 下田 修義, **重水 大智**, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一. Functional analyses of the late-onset Alzheimer's disease-risk SHARPIN variants using CRISPR/Cas9 knock-in cells. 日本人類遺伝学会第 69 回大会, 2024, Oct 12, P3-02-4, 札幌. (ポスター)
  16. 木村 哲晃, 藤田 康介, 櫻井 孝, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, **重水 大智**. Whole genome sequencing reveals East Asian specific rare variants in CDH23 associated with dementia with Lewy bodies. 日本人類遺伝学会第 69 回大会, 2024, Oct 11, OE5-5, 札幌. (口頭)
  17. 福永 航也, **重水 大智**, 蒔田 泰誠. shortHLAseq: 8 座の HLA 遺伝子領域を short-range PCR で増幅するアンプリコンシークエンシング法の開発. 第 32 回組織適合性学会, 2024, Sep 26, O-08, 名古屋. (口頭)
  18. **Shigemizu D**, Nakamura A, Kato T, Nihashi T, Sakurai K, Takeda A, Arahata Y, Ozaki K, Niida S, BATON/STREAM study group. Exploration Of Genetic Variants Associated With The Rate Of Amyloid- $\beta$  Accumulation Using Whole-genome Sequencing. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) Advancements: Modernizing Diagnosis, 2024, Sep 19, P-23, Tokyo. (ポスター)
  19. Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Asanomi Y, Shimoda N, Ogiso N, Hosoyama T, Niida S, Ozaki K, and **Shigemizu D**. The loss-of-function variant in *MFSD3* could play a crucial role in the pathogenesis of dementia with Lewy bodies. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 2024, July 31, P-86694, Philadelphia. (ポスター)
  20. **Shigemizu D**, Fujita K, Niida S, Ozaki K, Sakurai T, and Arai H. A polygenic risk score contributes to identifying individuals with the potential for cognitive function improvement. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 2024, July 28, P-86348, Philadelphia. (ポスター)
  21. Yamakawa A, Suganuma M, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and **Shigemizu D**. Identification of stage-specific blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 2024, July 28, P-85323, Philadelphia. (ポスター)
  22. 吉浦 和宏, 李 嘉琦, 細山 徹, **重水 大智**, 竹村 真里枝, 松井 康素, 堀 紀子, 木下 かほり, 大須賀 洋祐, 佐竹 昭介. ロコモフレイル外来受診者における GDF-15 と身体的フレイル・認知的フレイルとの関連. 第 66 回日本老年医学会学術集, 2024, June 13, O6-4, 愛知. (口頭)

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。