

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

老年病の病態解明と次世代医療開発に資するエビデンス創出のための
大規模ゲノムオミクス連関研究（24-15）

主任研究者 尾崎 浩一 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
(センター長／部長)

研究要旨

老年病の病態解明と次世代医療開発に資するエビデンス創出を目的として、国立長寿医療研究センター（NCGG）バイオバンクサンプルを中心として活用し、アジア民族に特化したアジアスクリーニングアレイやエクソーム解析、全ゲノム解析による全ゲノム関連解析（GWAS）、トランスクリプトームワイド関連解析などの包括的ゲノム解析を進めてきた。これまでにアジア人に特異的な孤発性アルツハイマー病（LOAD）のリスク遺伝子として *SHARPIN* や *MLKL* あるいはレビー小体認知症に関連する *MFSD3* 等、10 遺伝子を超える認知症関連遺伝子を同定するとともに認知症のリスク病態としての心房細動や虚血性心疾患、心不全における感受性遺伝子座位群を網羅的に同定してきている。またこれら遺伝因子群との統合解析を視野に入れて、血液細胞におけるトランスクリプトーム解析（約 2,600 例）、プロテオーム解析（約 280 例）実施してきており、LOAD をはじめとする老年病の発症に関連する遺伝子群やタンパク質群の発現状態やそれによる血液、免疫系細胞数の分布と疾患との関連、疾患関連パスウェイの解明を進めると共に軽度認知障害から LOAD への移行予測など疾患発症予測モデル法の開発およびデータベースの構築も進めてきた。認知症も含めた老年期疾患の発症へ遺伝的因子が寄与する割合（遺伝率）は 50～80%と高く、その原因はポリジェニック（多くの遺伝因子が組み合わさった）効果であることが判明してきており、疾患の全容を解明するには未同定の疾患感受性遺伝因子群を包括的に同定し関連する遺伝子群の機能も解明する必要がある。したがって、本研究では国立長寿医療研究センター バイオバンク、バイオバンクジャパン等によりリクルートされた日本人大規模サンプルにおける遺伝的バリエーション群を利用するのみではなく、欧米人における比較解析として UK バイオバンクの大規模ゲノムデータも利用した老年病の GWAS をさらに拡大する事により、網羅的に疾患関連遺伝的因子群の解明を進め、さらにこれら新規疾患関連候補座位についてゲノム領域を絞り込み（ファインマッピング）、真の疾患関連遺伝子群の同定からその機能解明と病態解明を進める。また、これらの解析とこれまでに引き続き進めている高精度かつ高深度なオミクス（トランス

クリプトーム、プロテオーム) 解析データを蓄積、データベース化し、全ゲノムのバリエーション情報、臨床、環境情報との統合解析を施行することにより、包括的な病態解明、ドラッグリポジショニングの開発、ドラッグビリティの高い創薬標的分子群の同定、高精度ポリジェニックリスクスコアの開発から疾患発症予測モデル構築といった予知診断法の開発を機械学習、AI 等も駆使して進め精密医療に資するゲノム医療の基盤構築を進める。

主任研究者

尾崎 浩一 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
(センター長／部長)

分担研究者

浅海 裕也 国立長寿医療研究センター 疾患ゲノム研究部 (研究員)
光森 理紗 国立長寿医療研究センター 疾患ゲノム研究部 (研究員)
伊藤 薫 千葉大学大学院医学研究院 先端データ医科学 (教授)
理化学研究所 生命医科学研究センター 循環器疾患ゲノミクス・イン
フォマティクス研究チーム (チームディレクター)

A. 研究目的

老年期に発症する疾患 (生活習慣病) の遺伝的因子の割合である遺伝率は非常に高い事が知られており、孤発性アルツハイマー病では 60~80%と見積もられている。近年、その疾患発症原因はリスクとなる遺伝的因子が多く集まるポリジェニック効果であることが判明してきており、病態の全容を解明するには未同定の疾患関連遺伝因子群をできるだけ多く同定し、関連する遺伝子群の機能も解明する必要がある。また、海外における認知症等の老年病のゲノム研究が進んでいるが、民族間におけるゲノム構造の違いから日本人における大規模な解析が必要となる。本提案研究ではこれまでに蓄積してきた NCGG バイオバンクを中心としてリクルートされた日本人のゲノム、オミクスデータをさらに発展、大規模化させ、日本人における認知症やそれに関連した循環器疾患などの老年期発症の疾患関連遺伝的因子群を網羅的に同定し、病態解明に資するデータを蓄積、解析する。また、本研究では民族に特化した遺伝的バリエーションを用いたゲノムワイド関連解析

(GWAS) をさらに拡大するのみではなく、ゲノムに点在する構造多型 (LINE、SINE などの繰り返し配列、モバイルエレメント) を用いた GWAS および蓄積してきているオミクス (トランスクリプトーム) 解析データを組み合わせた統合解析を実施することにより疾患関連パスウェイを解明する。さらに日本人における老年病関連候補座位についてファインマッピングによりゲノム領域を絞り込み真の疾患関連遺伝子群の同定およびその機能解明と病態解明を進める。また、これに加えて同定した疾患関連遺伝子群のターゲット再配列解析を進めることにより、集団での頻度は低いが、疾患への影響力の大きいレアバ

リアントを探索する。本研究では大規模かつ高精度にデータを蓄積、データベース化し、全ゲノムのバリエーション情報、臨床、環境情報との統合解析を施行することにより、包括的な疾患パスウェイの同定、ドラッグリポジショニングの開発やより正確な創薬標的分子群の同定、ポリジェニックリスクスコア（PRS）や遺伝子発現量等を用いた疾患予測モデル構築からの予知診断法の開発を AI 等も駆使して進めゲノム医療の基盤構築を進める。これらに加えて患関連バリエーションおよび遺伝子群の *in vitro* における病態機能解析も同時に進め、病態解明から新たな創薬関連分子の探索も含めた次世代精密医療としてのゲノム医療の基盤形成を目指す。

B. 研究方法

アジア民族に特化したアレイを用いた全ゲノムジェノタイピングについては年間 2,000 例を目標に解析を進め、これらのデータとすでに ASA にて取得済み疾患、コントロールデータについて、数千人の日本人全ゲノム配列を用いたインピュテーション法による擬似全ゲノム配列を取得し、関連解析を行い同時に統計学的な解析によりクオリティフィルターを通し、データをクリーンアップ、遺伝統計学的な補正を行い、アジア最大級の数万例のメタ解析による GWAS を施行することにより多くの疾患原因、感受性座位群を絞り込んだ。さらに 20 万人を超える UK バイオバンク全ゲノムジェノタイピングデータ（利用許可承認および MTA 済み）についてもトランスエスニック統合メタ解析を実施し、GWAS の大規模化を図ることにより、より多くの認知症感受性、原因遺伝子群の同定を進めると共に疾患関連座位の領域を絞り込むファインマッピング、アノテーション解析を施行した。ファインマッピングにより絞り込んだ領域についてはさらに遺伝子発現量の形質座位（eQTL）、タンパク質発現量の形質座位（protein QTL; pQTL）や関連バリエーションが位置的（プロモーターやエンハンサー部位など）に遺伝子発現などに影響を与えるか、あるいはタンパク機能に直接影響するかについて *in silico* の解析を行い、責任候補バリエーションについては培養細胞におけるルシフェラーゼアッセイや CRISPR/Cas9 の系、細胞内局在を確認することにより *in vitro* の系を用いて精査、直接観察することにより疾患の原因となるバリエーションを絞り込み、真の疾患関連遺伝子を同定した。一方でこれまでに進めてきた認知症検体を含むサンプルからの血液細胞からの全 RNA 解析をさらに拡大して施行するとともに、脳組織からのシングル核 RNA シークエンスを施行し、脳の 1 細胞における遺伝子発現差異を深度深く精査し、疾患特異的遺伝子発現や変異、スプライシングバリエーションの探索を行い、疾患発症に与える影響力の強い原因遺伝子の同定も模索した。これらのデータを遺伝統計学的に統合し、疾患原因、感受性分子の探索、疾患パスウェイの同定を進める。同定した遺伝子群と臨床データは統計的アルゴリズムを用いて重み付けし、ポリジェニックリスクスコアの算出や機械学習、AI を取り入れたより正確な疾患発症予知、診断法の確立を目指すと共に、疾患分子パスウェイと既存のドラッグデータベース

スを統合することによるドラックリポジショニングや新規創薬に重要な分子間相互作用、分子活性や機能モジュールの探索を行った。

本研究における役割分担としては、主任研究者；尾崎はスタディーデザイン的设计、推進と遺伝統計学解析、疾患関連遺伝子群、創薬関連分子群の同定、機能解析と全般的な解析および管理；分担研究者；浅海は全ゲノム、RNA 配列解析、疾患関連遺伝子群同定、*in silico*、*in vitro*機能解析による病態解明；分担研究者；光森は老年病 GWAS、ポリジェニックリスクスコア構築、ゲノム、RNA 統合データから機械学習による疾患予測モデルの構築；分担研究者；伊藤（千葉大学大学院医学研究院 先端データ医科学（教授）、理化学研究所・生命医科学研究センター・循環器ゲノミクス・インフォマティクス研究チーム・チームリーダー）は老年病 GWAS（バイオバンクジャパンデータを含む）のアノテーション解析、ME GWAS の開発、シングル核全 RNA 解析の構築とオミクス統合解析、深層学習を応用した高精度疾患予測法の開発および認知症の基礎疾患となりうる心房細動等の循環器疾患遺伝子解析を担当した。

（倫理面への配慮）

ここで使用する検体はすべてその解析に対する同意を書面で得ている。また、当該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、理化学研究所における倫理委員会承認を得て実施している。動物実験においては国立長寿医療研究センターにおける動物実験倫理委員会の承認を受けている。動物実験は動物用実験施設を使用し、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」を順守してそれに関する教育訓練を受講し実施している。遺伝子組み換え実験においても国立長寿医療研究センターにおいて遺伝子組み換え実験計画書の承認を受け、遺伝子組み換え実験に関する教育訓練を受講し実施している。

C. 研究結果

現在までに国立長寿医療研究センター（NCGG）バイオバンクを中心として収集された認知症、コントロールなどのサンプルについて、全ゲノム配列（WGS）、エクソーム配列データ（WES）、アジア民族特異的 SNP アレイ（アジアスクリーニングアレイ；ASA）を用いたジェノタイピングデータ、トランスクリプトームデータを蓄積、データベース化し、ゲノム、トランスクリプトーム解析をアップデートしてきている（表1）。

表 1 認知症におけるゲノムオミクスデータの取得と蓄積

解析プラットフォーム	AD	DLB	FTLD	MCI	VaD	NPH	PD	CN*	その他*	総数
WGS	616	445	106	575	178	94	128	1,825	845	4,812
WES	1,553	5	15	29	3	10	10	182	100	1,907
SNP array	7,267	432	103	2,348	257	136	140	25,869	12,973	49,525
Transcriptome (mRNA)	822	30	0	638	2	2	0	645	569	2,708
Proteome (Olink)	144	4		45	1	1		67	20	282

CN : cognitive normal

その他：主観的認知障害（SCI）、大脳皮質基底核変性症、病型不明の認知症、未診断など

GWAS*:NCGG + BBJ + 他施設サンプル

本研究課題においては 2024 年度 4 月から 2026 年度 3 月までの間に WGS 800 件、WES 600 件、SNP アレイ（ASA ジェノタイピングデータ）7,217 件、トランスクリプトームデータ 288 件、およびプロテオミクスデータ 282 件をそれぞれ解析、蓄積している。民族に特化したアレイを用いたジェノタイピングデータ使用した GWAS においては、初期段階で約 8,000 例を用いた LOAD の GWAS とその欧米人との民族間メタ解析（計 72,000 例）を施行しアジア民族に特徴的な新規 LOAD 関連遺伝子座位を報告（Shigemizu D, Ozaki K et al. *Translational Psychiatry* 2021）すると同時にある程度の精度でポリジェニックリスクスコア（PRS）も構築できることを確認してきた（ROC カーブ AUC = 0.74）。本研究課題ではさらに大規模な LOAD の GWAS 行い、より確実かつ多くの LOAD 関連座位群を同定、解析することを目的に、GWAS 統計値上位のバリエーションについて再検証サンプルをさらに追加解析することにより進めた。すなわち、第一に大規模 GWAS として日本人 LOAD 5,066 サンプル、コントロール 16,716 サンプルを用い、NCGG 全ゲノム配列データ約 3,200 例を利用して独自に構築した擬似全ゲノム配列参照パネルを用いたインピュテーションを施行することにより約 800 万個のバリエーションを遺伝統計学的に検定した。ここで統計値 $P = 1 \times 10^{-6}$ 未満のバリエーション群について GWAS とは異なる追加コホート（LOAD ケース 1,404 例およびコントロール群 4,052 例）を用いて再検証解析を行う 2 段階のストラテジーを取った。大規模 LOAD GWAS においては、9 個の GWAS 有意性（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）および 8 個の示唆的有意性（ $P < 1 \times 10^{-6}$ ）を示す LOAD 感受性候補座位群を同定した（図 1）。これらの中で、*APOE*、*ABCA7*、*IGH gene cluster*、*SORL1*、*HLA-DRA* および *BIN1* 座位（図 1、遺伝子名赤字（GWAS 有意性）および青字（示唆的有意性））については既報であり、本研究においても再現性が確認できた。一方、その他の 11 座位は新規座位であり、これらについてさらに追加の 1,404 例の LOAD ケースおよび 4,052 例のコントロールを用いて再検証解析を行った。結果として再検証データを加えることで新規に GWAS 有意性を保持する 3 座位群（6 番染色体 *HLA-G* 座位、9 番染色体 *CNTNAP3* 座位、10 番染色体 *PRS24* 座位）を同定している。これらの 3 座位については欧米人では頻度が少ない、あるいは大きく頻度が異なるといった日本人に特徴的な座位であることを確認している。また、GWAS 有意性座位に加えて再検

証解析において示唆的有意性を示す座位をさらに3箇所同定している。このGWASデータにおける遺伝子ベースでの関連解析においても *CNTNAP3* が統計学的に有意な LOAD 関連遺伝子であることを同定している (図2)。*CNTNAP3* はニューレキシンファミリータンパク質をコードする。このファミリータンパクは接着分子としてニューロン、グリア相互作用に関係しており、神経系における細胞間認識に働くことも知られている。また、自閉スペクトラム症で変異が発見されている。このように確実な新規 LOAD 関連分子として興味深い遺伝子を同定することに成功した。

また、GWAS に加え Transcriptome-wide association study (TWAS) も施行した。TWAS とは GWAS の結果と遺伝子発現量の形質座位 (expression Quantitative Trait loci; eQTL) データを統合して患者群における関連遺伝子の発現量を推定し疾患遺伝子を同定する手法である。この TWAS により上記 *CNTNAP3* に加えインテグリン関連分子 (*ITGB3*) や接着分子 (*BCAM*) を含めた計3個の新規 LOAD 関連遺伝子を同定した。

さらに UK バイオバンク使用許可データ (63,416 LOAD cases, 169,293 Controls) を用いた日本人データとのトランスエスニックメタ解析では GWAS 有意性を10箇所、示唆的有意性を17箇所同定した。この中で新規候補遺伝子座位として、GWAS 有意性が3箇所 (赤矢印)、示唆的有意性を12箇所 (青矢印) 同定している。トランスエスニックメタ解析における TWAS においても新規16遺伝子 (炎症、細胞接着、細胞増殖、脂質代謝や血管収縮等に関連する分子群) を発見している。また NCGG バイオバンクに登録されている282例のプロテオミクスデータ (Olink 社) を用いた protein QTL 解析も GWAS 有意性座位について検討したところ染色体9番、16番、21番における座位について統計学的有意差を得ることができた (表2)。

表2 LOAD-GWAS 座位の protein QTL (pQTL) 解析

Study	dbSNP	Chr	A1	A2	OR	P	Location	Closest_gene	pQTL_Protein	β	P	P_{perm}
LOAD-GWAS	rs4878857	9	C	T	0.37	2.3×10^{-15}	intergenic	SPATA31A7	AZU1	2.5	3.2×10^{-7}	0.0031
									BLM_hydrolase	1.9	2.6×10^{-5}	0.0083
									ITGB2	2.3	9.4×10^{-10}	0.0037
									LILRB2	1.6	2.4×10^{-6}	0.0067
									MPO	2.3	2.6×10^{-11}	0.0042
									PRCP	1.6	1.1×10^{-5}	0.0076
	rs35339491	16	C	G	1.15	1.5×10^{-8}	intronic	MSLNL	COL18A1	0.01	4.1×10^{-5}	2.0×10^{-4}
	rs8132044	21	G	A	0.87	2.2×10^{-7}	intergenic	POTED	GKN1	0.09	5.2×10^{-5}	1.0×10^{-4}

この中で LILRB2 (leukocyte immunoglobulin like receptor B2) タンパクをコードする遺伝子の存在する遺伝子座位は欧米の大規模 GWAS でも同定されている座位であり、LOAD との関連が強く示唆される分子である。

本大規模 GWAS データを用いたドラッグリポジショニング解析では、日本人のみおよび日本人と欧米人との統合データで共に血圧および高脂血症における治療薬が LOAD 治療薬候補として統計学的有意性を持ってこれまで通り挙がってきている。このドラッグリポジ

ショニングデータについては、リアルワールドデータ（厚労省の匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）やライフデータイニシアティブ（LDI））を用いた実臨床における検証を予定し、創薬を目指す。現在、さらにサンプル数を拡大した LOAD GWAS（日本人データ約 28,000 例、UK バイオバンクデータ 232,400 例）を施行し、eQTL やトランスクリプトームワイド関連解析、連鎖不平衡スコア回帰やメンデルランダム化による他疾患との関連や交絡因子の関与についてインシリコにおける解析を進めると共に、ポリジェニックリスクスコア（PRS）の構築とトランスクリプトームデータとの統合解析を施行している。

最近の海外との共同研究では、フランス、リール大学の Jean-Charles Lambert 教授らと共同で、先に欧米人で同定されていた AD の遺伝的リスクの影響を 28 カ国で検証した結果、個々人の PRS は多くの国で共通してアルツハイマー病の発症リスクと関連していることが判明した。また、この PRS は発症年齢やバイオマーカー量と相関することも明らかとなった。しかし、ここで用いられた日本人を含むアジア人でのデータ数は欧米人に比較すると一桁以上少ないことから、より正確な日本人における PRS を構築するためには日本人における大規模な解析が必要になってくるとも浮き彫りになった（Nicolas A, Sherva R, Ozaki K et al. *Nature Genetics* 2025）。

また、LOAD 以外の認知症である日本人レビー小体型認知症（DLB）についても GWAS において詳細な解析（211 DLB vs 6172 controls）を行ってきており、新規にゲノムワイド有意水準を満たす座位を 10 番染色体上（*DHTKD1* 座位）に同定してきた。本座位と NCGG 血液細胞トランスクリプトームデータにおける遺伝子発現量座位関係について解析を行ったところ、小胞体において、多種多様なタンパク質の膜組み込みや膜透過およびタンパク分解に関連する「トランスロコン」と呼ばれ分子装置の構成タンパクの一つをコードする遺伝子が DLB と統計学的な有意性を持って関連すること、この分子は脳各部位において高発現しており、小胞体ストレスに関与することから神経変性疾患の中でも特に DLB に関連する可能性も発見してきている。今回、本課題において GWAS データを用いた他形質群との関連をメンデルランダムマイゼーション法により精査したところ、上記 DLB GWAS により同定した新規座位（*DHTKD1* 座位）においてコリンエステラーゼ（ChE）量との逆関連が統計学的有意に見られた。コリンエステラーゼ阻害剤は DLB の治療薬としても利用されているが、この関連座位を持つ患者は元々 ChE 量が低く、ChE 阻害剤の投与は無効である可能性があることを暗示していると考えられる（Mitsumori R, Ozaki K et al. *Molecular Medicine* 2025）。これらの知見から今回同定した遺伝的バリエーションが DLB における治療の層別化に利用できる可能性があり、現在構築中の DLB PRS と組み合わせることにより DLB の正確な予知も含めた診断や疾患層別化に寄与できると共に新規関連遺伝子の機能解析を通じた真の DLB 病態解明と革新的な創薬分子の探索が期待できる。

一方で認知症や脳虚血のリスクを上昇させることが知られている白質病変の GWAS についても約 1,000 例の ASA データを用いて線形回帰により解析した。解析統計データは Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD) におけ

る約 9,000 例の GWAS 統計データとメタ解析した。その結果、アジア人に特徴的な新規白質病変関連座位を 3 箇所同定した (図 3)。

さらに、AD や DLB とは形質的に異なる認知症である嗜銀顆粒性認知症 (Dementia with Grain ; DG) についても東京都長寿医療センターとの共同研究において世界で初めての GWAS および TWAS を行い東アジア人に特徴的な新規 3 疾患関連座位および TWAS において疾患関連遺伝子として *DAPK2* 遺伝子を同定した。*DAPK2* はアポトーシス、オートファジーなどに関連することが知られているが、*DAPK1* は樹状突起タンパク合成を調節している PINN-1 と相互作用し、AD を含む神経疾患の発症に関係していることが報告されている。これらのデータはこれまで不明であった DG の病態解明に有用になる。

ASA による GWAS とは別に、WGS、WES を利用した解析により、*SHARPIN* 遺伝子内にアジア人に特異的な LOAD 関連機能性低頻度バリエント (G186R) およびそれとは異なる別の機能性アジア人特異的バリエント (R274W ; G186R 同様に細胞内局在の変化、炎症系の中心的な転写因子 NFkB 活性を低下) もまた LOAD に関連 ($P > 0.0016$ 、オッズ比 1.48) するものを発見してきた。また、その機能解析についても CRISPR-Cas9 システムを用いたゲノム編集による解析を進め、G186R バリエントにおいて NFkB の低下および $A\beta_{1-40}$ と $A\beta_{1-42}$ の両方の分泌を共に増加することを報告してきている (Asanomi Y, Ozaki K et al. *J Hum Genet* 2019, 2022, 2024)。本研究課題では CRISPR-Cas9 システムを用いた *Sharpin* 変異型 (G186R) ノックインマウスを作製し、複数のノックインマウスとコントロールマウスを使用したインテリケージシステム (外注) により行動解析を進めた。その結果、*Sharpin* 変異型 (G186R) ノックインマウスでは、1, 新奇環境における探索行動の低下、2, 報酬における固執行動が増加、3, 光刺激に対する忌避反応が亢進する、ということが統計学的有意性をもって判明した (図 4)。したがって、*Sharpin* G183R ノックインにより、マウスの不安関連行動の亢進や固執傾向などの情動行動に変化を与えることが疾患に関連する可能性も示唆される。現在、ノックインマウスにおける神経系細胞を用いたトランスクリプトーム解析も含めたファンクショナルジェノミクスを進めている。

上記研究に加え、理研を含む国際共同研究において、NCGG バイオバンクおよびバイオバンクジャパンにおける約 26 万人のゲノムデータを用いて、身長、体重、血圧、コレステロール値、心機能や肝機能等といった老年病に影響を与える 63 個の様々な量的形質について関連座位 (Quantitative Trait loci; QTL) の同定を GWAS により進めてきた。その結果、新規 601 座位を含む 4,423 個の GWAS 有意性座位を同定し、日本人に特徴的なバリエントを多数含む、9,406 個の遺伝的バリエントが QTL の原因バリエントであることを解明した (Koyama S, Ozaki K et al. *Nature Genetics* 2024)。本解析からは心機能低下・心不全を来す日本人特有の新規 *TNNI2* 遺伝的バリエントも同定することができた。この遺伝的バリエント (rs730881101 ; p. Arg141Gln) はトロポニン T とトロポミオシンの結合部位に存在し、トロポニン遺伝子の構造を変化させることにより、心臓の機能を低下させ、心不全のリスクを高めることが推察できた (図 5)。

一方で高齢者における認知症等のリスクとなる循環器疾患についても理研と共同で大規模ゲノム解析を進めてきている。これまでに心房細動や虚血性心疾患といった認知症のリスクとなり得る疾患において、大規模 GWAS から得られた疾患関連コモンバリエントにおけるポリジェニックリスクスコア (PRS) を構築し報告してきた (Koyama S, Miyazawa K, Ozaki K et al. *Nature Genetics* 2021, 2023)。しかしながら、GWAS のみでは統計的検出力が不十分なため、疾患への影響力の強い低頻度 (希少) バリエントの同定には限界があり、PRS の性能が制約されることが懸念される。そこで本研究において、日本人虚血性心疾患 (CAD) 患者約 1,700 人とコントロール 3,000 人を対象に WGS を行い、機械学習に基づく希少バリエント解析の枠組みを利用した PRS の構築を試みた。このアプローチにより、既知の原因遺伝子を含む 59 個の CAD 関連遺伝子群を同定することに成功した。このアプローチにより得られた希少バリエントベースのリスクスコア (Rare Variant Score; RVS) は、独立した集団において CAD 症例と心血管死亡率を統計学的に有意に予測することができた (図 6)。さらにこの RVS を従来の PRS と組み合わせることで、PRS 単独と比較して CAD 予測能を向上できることを発見した (AUC: 0.66 vs 0.61; $p=0.007$)。希少バリエント情報を統合することによりさらに疾患発症予測能が上り、臨床応用も可能になる (論文リバイス中)。

図 1 大規模日本人 LOAD GWAS による LOAD 関連候補座位群の同定

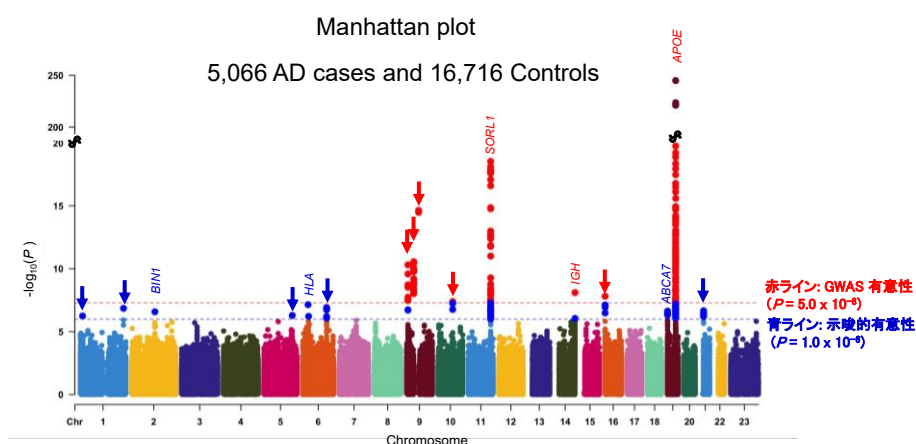


図 2 GWAS データを用いた遺伝子ベース解析による新規 LOAD 関連遺伝子の同定

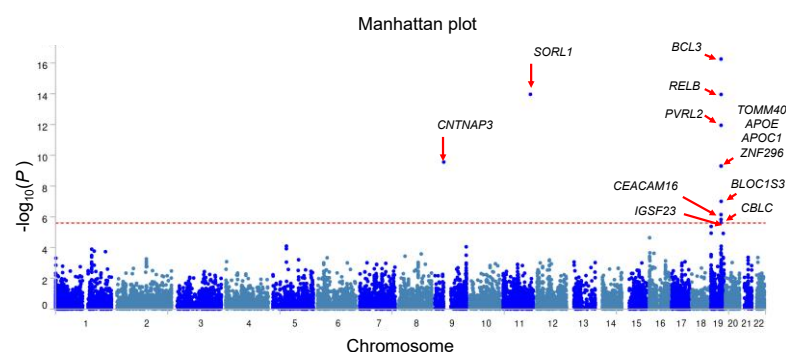


図3 日本人の白質病変の GWAS-メタ解析による新規関連3座位の同定

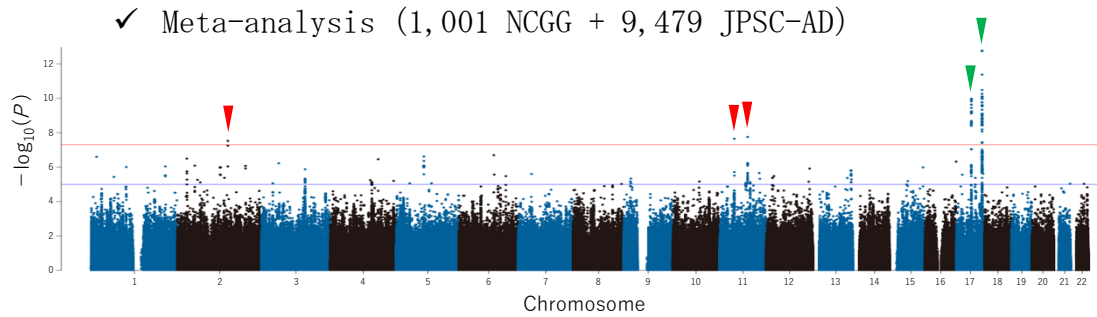


図4 *Sharnin* G183R ノックインマウスの解析 (IntelliCage による集団型全自動行動・記憶学習測定)

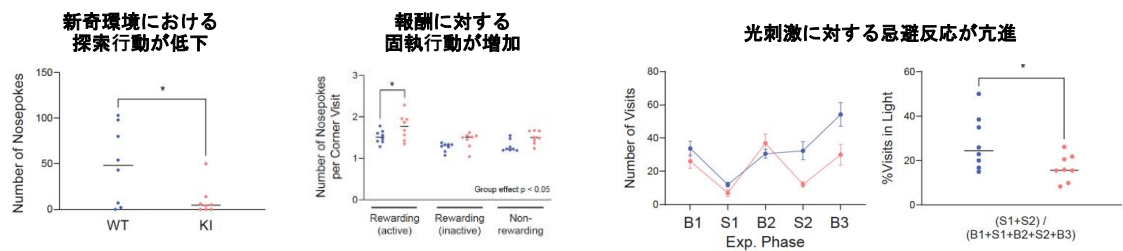


図5 大規模 QTL-GWAS による心機能低下・心不全を来す日本人特有の *TNNI2* 遺伝的バリエーションの同定

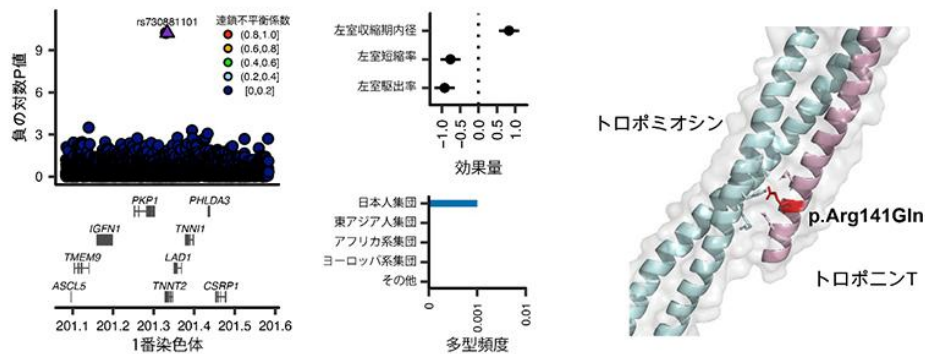
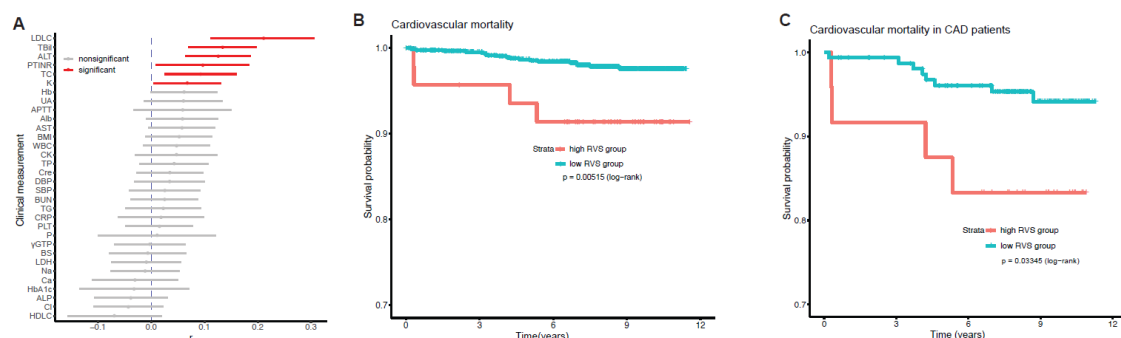


図 6, RVS の臨床的特徴と長期予後に及ぼす影響



D. 考察と結論

老年病、特に認知症の病態解明およびゲノム医療を念頭に置き、民族に特化したアジアスクリーニングアレイを用いたジェノタイピングデータ、トランスクリプトームデータ、さらには全ゲノム配列解析データ、プロテオミクスデータを蓄積、活用した大規模なゲノム、オミクス解析を進めてきている。日本人における認知症に関連した候補遺伝子座位群を大規模 GWAS により同定し、遺伝子発現量の形質座位とタンパク質発現量の形質座位との関連から疾患関連遺伝子群を同定し、ドラッグリポジショニング、創薬ターゲット候補分子やバイオマーカーとなりえる遺伝子群を絞り込んできている。また、UK バイオバンクにおける約 24 万例を用いた民族間メタ解析では、民族共通の認知症関連遺伝子座位を複数同定することに成功している。また、日本人大規模 GWAS データを用いた GWAS に加え TWAS も施行した。TWAS とは GWAS の結果と遺伝子発現量の形質座位 (expression Quantitative Trait loci; eQTL) データを統合して患者群における関連遺伝子の発現量を推定し疾患遺伝子を同定する手法であるが、この TWAS により *CNTNAP3* に加えインテグリン関連分子 (*ITGB3*) や接着分子 (*BCAM*) を含めた計 3 個の新規 LOAD 関連遺伝子を同定した。今後、これらの遺伝子についてさらに詳細な機能解明を進めることから認知症治療薬のターゲットとなる分子の探索も可能となると考えられ、根本的な AD 治療薬の開発が期待できる。さらに、LOAD の大規模ゲノムデータを用いたドラッグリポジショニング解析では、これまでに 50 種類を超える既存薬剤が LOAD の治療薬になる可能性が示されており、この中には吐き気止めの成分 (ナウゼリン等) や血圧および高脂血症 (血圧については ACE 関連やエンドセリン関連、高脂血症については CETP や PCSK9 の阻害薬等)、パーキンソン病等における治療薬が統計学的有意性を持って挙がってきている。今後、これらの薬剤についてオッズ比が高い薬剤を順次、ライフデータイニシアティブ (LDI) 等における再検証を進めるとともに、ヒト iPS 細胞由来神経細胞等を用いて薬剤効果についてもインビトロで検証し、臨床試験に持ち込む狙いがある。

民族に特化したジェノタイピングアレイデータの一部を用いた LOAD GWAS において複数の新規認知症関連候補座位を同定し、ポリジェニックリスクスコアの構築やドラッグ

リポジショニングの可能性についても言及できるところまできている。今後の解析規模拡大によるより多くのリスクバリエーション情報の取得が鍵となる。

嗜銀顆粒性認知症 (Dementia with grain; DG) は AD のアミロイド β とともにレビー小体型認知症の α シヌクレインとも異なるタンパク質の過剰蓄積を伴うタイプの認知症である。この顆粒は神経細胞の微小管を作るタウタンパク質だが、このタンパク質が過剰に作られると神経線維の変性が起こり、細胞死を起こすことが知られている。高齢者の約 5 から 9% にこのタンパク質の蓄積があると言われている。この顆粒の蓄積が海馬から皮質へと広がると認知症を発症すると考えられており、顆粒蓄積を伴う神経変性疾患の 22% が DG を患っているとも推定されている。詳しい環境要因や遺伝的要因もほとんど報告されていない。今回、世界で初めて DG の遺伝的要因に迫る GWAS を実施し、DG 発症における遺伝的要因の存在を遺伝統計学的に証明した。本結果は診断の困難さからしばしば AD と誤診されることもあり、また AD と併存することも知られている DG の病態解明、治療法開発に資する基礎研究を進める上で重要な結果を得たと考えられる。

大規模ゲノムオミクス解析を基盤としたデータ駆動型解析により真の疾患関連バリエーション、遺伝子や分子群を同定し、その情報を基に根本的な疾患発症メカニズム、病態の解明を行うことはエビデンスに基づく革新的な創薬や早期の疾患発症予測法開発に着実につながる。LOAD や DLB といった認知症についても疾患発症における遺伝率が高いにも関わらず未だそれらがゲノム研究については、糖尿病や循環器疾患など他の生活習慣病と比較して解析規模が小規模であることは歪めないが、今後、さらなるゲノムデータの蓄積、大規模化とマルチオミクスデータを統合した病態解明と次世代医療開発に資するエビデンス創出のための解析の統合化を図る必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asanomi Y, Mitsumori R, Yamakawa A, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, Sakurai T, and Ozaki K. Meta-analyses of genome-wide association studies identify novel loci influencing Japanese white matter hyperintensities. *Journal of Human Genetics*. 2026:1-7.
- 2) Mitsumori R, Ozaki K, Saito Y, Shigemizu D, Iwata A, Murayama S, Akishita M, Arai T, Niida S, Toba K. Genome and transcriptome-wide association studies identify multiple novel loci for dementia with grain in Japanese. *Journal of Human Genetics*. doi:10.1038/s10038-025-01438-7.

- 3) Furutani M, Suganuma M, Hosoyama T, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. An integrative approach to detecting potential blood-based biomarkers of cognitive frailty. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2026;30(1):100726. doi:10.1016/J.JNHA.2025.100726.
- 4) Enzan N, Miyazawa K, Koyama S, Kurosawa R, Ieki H, Yoshida H, Takechi F, Fukuyama M, Osako R, Tomizuka K, Liu X, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank Japan Project, Matsuda K, Momozawa Y, Aburatani H, Kamatani Y, Yamaguchi T, Akazawa H, Node K, Ellinor PT, Levin MG, Damrauer SM, Voight BF, Joseph J, Sun YV, Terao C, Ninomiya T, Komuro I, Ito K. Genome-wide analysis of heart failure yields insights into disease heterogeneity and enables prognostic prediction in the Japanese population. *Nature Communications* 16: 1–16 (3rd November 2025) doi:10.1038/s41467-025-64659-6.
- 5) Nicolas A, Sherva R, Grenier-Boley B, Ozaki K (155 番目/199 人) et al. Transferability of European-derived Alzheimer’s Disease Polygenic Risk Scores across Multi-Ancestry Populations. *Nature Genetics* 57 (7): 1598–1610 (2025). doi: 10.1038/s41588-025-02227-w.
- 6) Mitsumori R, Sawamura K, Yamakoshi K, Nakamura A, Arahata Y, Niida S, Shigemizu D, Ozaki K, and Shimoda N. Identification of diagnostic DNA methylation markers in the blood of Japanese Alzheimer’s disease patients using methylation capture sequencing. *Clinical Epigenetics*. (Jul 2025) <https://doi.org/10.1186/S13148-025-01905-0>.
- 7) Arai K, Nishito Y, Mizuno H, Motoi N, Hiraoka N, Fuse M, Arai Y, Shibata T, Sonobe Y, Kayukawa Y, Maruyama T, Fukuda H, Mizoguchi Y, Aikawa Y, Yoshida Y, Watanabe SI, Sakamoto H, Yamashita M, Kitano S, Nagata Y, Mitsumori R, Ozaki K, Niida S, Kanai Y, Hirayama A, Soga T, Yoshida T, Yasuda K, Ochiai A, Tsunoda H, Aoki K. *Cancer Immunol Res*. 2025 Jul 8. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-24-0532
- 8) Hikino K, Otsuka I, Oshima S, Hishimoto A, Ozaki K, Liu X, Ishikawa Y, Mushiroda T, Matsushita S, Terao C. *Neuropsychopharmacology* 2025 Jun 21. doi: 10.1038/s41386-025-02147-7.
- 9) Cho H, Shiraishi K, Sunami K, Momozawa Y, Yoshida T, Matsumoto S, Matsuda K, Saito M, Goto A, Honda T, Mochizuki A, Torasawa M,………Ozaki K. et al. Genomic profiles of pathogenic and moderate-penetrance germline variants associated with risk of early-onset lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2025 Jun 12:S1556-0864(25)00764-6. doi: 10.1016/j.jtho.2025.06.005. (国立が

ん研究センター)

- 10) Fujita K, Kimura T, Yamakawa A, Niida S, Ozaki K, Sakurai T, Arai H, Shigemizu D; J-MINT study group. Genetic Background and Multidomain Interventions in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer' s Research & Therapy* 10;17(1):130 (2025). doi: 10.1186/s13195-025-01764-0.
- 11) Miyashita A, Obinata A, Hara N, Mitsumori R, Kaneda D, Hashizume Y, Sano T, Takao M, Gabdul Khaev R, Tada M, Kakita A, Arakawa A, Morishima M, Murayama S, Saito Y, Hatsuta H, Matsubara T, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Sone J, Yoshida M, Yamaguchi H, Tsukie T, Hasegawa M, Kasuga K, Kikuchi M, Akatsu H, Kuwano R, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative; Niida S, Ozaki K, Ikeuchi T. Association of rare *APOE* missense variants with Alzheimer' s disease in the Japanese population. *J Alzheimers Dis.* 106(1):363-377 (2025). doi: 10.1177/13872877251340710.
- 12) 尾崎浩一 「大規模ゲノム・オミクス解析による日本人の認知症研究」 *医学のあゆみ* 2025 年第 5 土曜特集 第 293 巻 9 号 (5 月 31 日発行) p847-853
- 13) Sakai T, Furutani M, Nakashima M, Ishibashi N, Maeda J, Oguri N, Miyamoto S, Miyauchi S, Okamura S, Okubo Y, Tokuyama T, Oda N, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D, and Nakano Y. “Genome-Wide Association Study of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation in a Japanese Population” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* (28 Apr 2025) <https://doi.org/10.1111/jce.16674>
- 14) 尾崎浩一 「日本人における循環器疾患の大規模ゲノムワイド関連解析」 *BIO Clinica* 40 (3), 2025 年 5 月号 (4 月 25 日発行) p33-38.
- 15) Fujita K, Kimura T, Yamakawa A, Niida S, Ozaki K, Sakurai T, Arai H, and Shigemizu D. “Identification of a Risk Allele at SLC41A3 and a Protective Allele HLA-DPB1*02:01 Associated with Sarcopenia in Japanese” *Gerontology* (Mar 2025) <https://doi.org/10.1159/000545298>.
- 16) Mitsumori R, Asanomi Y, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, Ozaki K. A genome-wide association study identifies a novel East Asian-specific locus for dementia with Lewy bodies in Japanese subjects. *Molecular Medicine* 2025 31: 87. doi: 10.1186/s10020-025-01115-7.
- 17) Yamakawa A, Suganuma M, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D. Alzheimer' s disease may develop from changes in the immune system, cell cycle, and protein processing following alterations in ribosome function. *Scientific reports* 2025 15(1):3838. doi: 10.1038/s41598-025-88526-y.

2. 学会発表

- 1) 浅海裕也, 光森理紗, 山川明子, 森園隆, 重水大智, 新飯田俊平, 櫻井孝, 尾崎浩二. Genome-wide association study identifies novel loci associated with white matter hyperintensities in Japanese subjects. 日本人類遺伝学会第 70 回大会. 横浜. 2025/12/17-20. 口頭.
- 2) Kimura T, Yamakawa A, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Whole-genome sequencing reveals an East Asian-specific rare variant of INPP5J associated with Alzheimer's disease. 日本人類遺伝学会第 70 回大会. 横浜. 2025/12/18-20. 口頭.
- 3) 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, 尾崎浩二. Identification and functional annotation for novel loci associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease in Japanese. 日本人類遺伝学会第 70 回大会. 横浜. 2025/12/18-20. 口頭.
- 4) 山川明子, 木村哲晃, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 加藤隆司, 中村昭範, 重水大智. Exploration of genetic variants associated with the rate of amyloid beta accumulation using whole-genome sequencing. 日本人類遺伝学会第 70 回大会. 横浜. 2025/12/18-20. 口頭.
- 5) Furutani M, Kimura T, Fukunaga K, 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. 日本人類遺伝学会第 70 回大会. 横浜. 2025/12/18-20. ポスター.
- 6) 重水大智, 尾崎浩一. 日本人におけるレビー小体型認知症の全ゲノム解析. 第 44 回日本認知症学会学術集会. 新潟. 2025/11/21-23. 招待講演.
- 7) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 森園隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一. ゲノムワイド関連解析による東アジアに特徴的なレビー小体型認知症関連座位の同定. 第 44 回日本認知症学会学術集会. 新潟. 2025/11/21-23. ポスター.
- 8) 山川明子, 木村哲晃, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 武田章敬, 中村昭範, 重水大智. MMSE スコアに基づく認知機能の低下速度に関与する遺伝背景因子の同定. 第 44 回日本認知症学会学術集会. 新潟. 2025/11/21-23. ポスター.
- 9) 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. ゲノム編集技術を用いた遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の機能解析. 第 44 回日本認知症学会学術集会. 新潟. 2025/11/21-23. ポスター.
- 10) 古谷元樹, 細山徹, 光森理紗, 竹村真里枝, 松井康素, 中野 由紀子, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 佐竹昭介, 重水大智. 統合的アプローチによるコグニティブフレイルの

- バイオマーカー探索. 第12回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 熊本.
2025/11/1-2. ポスター.
- 11) 山川明子, 細山徹, 竹村真里枝, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 佐竹昭介, 重水大智. フレイル進行関連バイオマーカーの同定と J-CHS 基準項目との関連性. 第12回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 熊本. 2025/11/1-2. 口頭.
 - 12) Kimura T, Yamakawa A, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Whole-genome sequencing reveals an East Asian-specific rare variant of INPP5J associated with Alzheimer's disease. The American Society of Human Genetics. Boston. 2025/10/14-18. ポスター.
 - 13) Mitsumori R, Asanomi Y, Miyashita A, Morizono T, Hara N, Shigemizu D, Ikeuchi T, Niisa S, and Ozaki K. Genome-wide association study and integrative omics analysis for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. The American Society of Human Genetics. Boston. 2025/10/14-18. ポスター.
 - 14) Yamakawa A, Kimura T, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Exploration of genetic variants associated with the rate of Amyloid- β accumulation using whole-genome sequencing analysis. The American Society of Human Genetics. Boston. 2025/10/14-18. ポスター.
 - 15) Asanomi Y, Mitsumori R, Yamakawa A, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, Sakurai T, and Ozaki K. Genome-wide association study identifies four novel loci associated with white matter hyperintensities in the Japanese population. The American Society of Human Genetics. Boston. 2025/10/14-18. ポスター.
 - 16) 尾崎浩一 「日本人における大規模ゲノム解析を基盤とした老年病研究」広島大学大学院循環器内科学リサーチミーティング. 2025/9/8. WEB 講演
 - 17) 尾崎浩一 「大規模ゲノム解析を基盤とした老年病研究」NCG 臨床研究認定講習会. 2025/7/11. 大府 講演
 - 18) 光森理紗, 澤村嘉代子, 山越貴水, 中村昭範, 新畑豊, 新飯田俊平, 重水大智, 尾崎浩一, 下田修義. メチローム解析によるアルツハイマー型認知症血液マーカー探索モデルの構築. 第18回エピジェネティクス研究会年会. 2025/6/19. 福井. ポスター
 - 19) 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 for the late-onset Alzheimer's disease-risk SHARPIN variants using CRISPR/Cas9 knock-in cells. JH リトリート 2025. 2025/6/7. 東京. ポスター
 - 20) 尾崎浩一 「生活習慣病の遺伝的背景とその臨床応用」広島大学医学部第三学年講

義 2025/6/4

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