



解禁日時：2020年11月25日午前1時（JST）

配布先：厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

**マルチオミックスデータの統合解析から
アルツハイマー病の発症メカニズムを解明**

～アルツハイマー病治療薬の新たな標的分子を同定～

2020年11月24日

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：荒井秀典，以下国立長寿医療研究センター）認知症先進医療開発センターアルツハイマー病研究部の関谷倫子室長（共同筆頭著者）と飯島浩一部長（共同責任著者）らは，米国マウントサイナイ医科大学の Minghui Wang 准教授（共同筆頭著者），Bin Zhang 教授(共同責任著者)らとの国際共同研究により，老年期認知症の最大の原因である孤発性アルツハイマー病の発症メカニズムを明らかにし，治療薬開発に向け新たな標的分子を同定しました。本研究成果は，米国科学誌「Neuron」のオンラインに，2020年11月25日午前1時（日本時間）に掲載されます。

アルツハイマー病者の95%以上は，原因不明の孤発性であることが知られています。これまでに，家族性アルツハイマー病者の遺伝子解析や，大規模なゲノムワイド関連解析が行われ，アルツハイマー病発症との関連が示唆される複数の遺伝子変異が報告されています。しかし，これらの遺伝子変異が，どのようなメカニズムを介してアルツハイマー病を引き起こすのかは未だ明らかではありません。この難題に挑むため，国際共同研究者であるマウントサイナイ大学の Zhang 教授のチームは，アルツハイマー病者と健常人，数百名分の脳検体からゲノム情報と遺伝子発現情報を取得し，数理モデルや統計解析を用いて遺伝子間の関係性を網羅的に調べる遺伝子ネットワーク解析を行いました。さらにこれらの解析結果を，認知機能などの臨床診断データや，脳萎縮などの病理解析データと照らし合わせることで，アルツハイマー病の進行に伴って脳の中で起こる変化を，遺伝子ネットワークの変化として網羅的に捉えることに成功しました。

その結果，孤発性アルツハイマー病者の脳では様々な変化が生じていましたが，中でも神経細胞の機能を司る遺伝子ネットワークの機能が低下し，正常に働いていないことが分かりました。さらに詳細な情報解析を行ったところ，その原因が遺伝子ネットワークの構成メンバーの一つである *ATP6V1A*（ATPase H⁺ transporting V1 subunit A）遺伝子の発現低下である可能性を突き止めました。*ATP6V1A* 遺伝子産物である *ATP6V1A* タンパク質は，



細胞内の pH 濃度の調整や、神経伝達物質をシナプス小胞に充填する機能が知られています。そこで、神経細胞での ATP6V1A の機能低下が、アルツハイマー病病態に及ぼす影響を調べるために、マウントサイナイ大学の Kristen Brennand 准教授が率いるチームがヒト iPS 細胞由来の神経細胞を用いて、国立長寿医療研究センターの関谷室長、飯島部長らが率いるチームは、遺伝子組換えショウジョウバエを用いて実験検証を行いました。

ヒト iPS 細胞由来の神経細胞で、CRISPR 技術を利用して ATP6V1A 遺伝子をノックダウンしたところ、アルツハイマー病の原因となるアミロイド β ペプチドが引き起こす神経活動の低下がさらに進行することが明らかになりました。一方、ショウジョウバエを用いた実験からも、ATP6V1A 遺伝子のノックダウンにより、アミロイド β ペプチドが引き起こす脳神経細胞の機能不全や神経細胞死が顕著に悪化することも分かりました。さらに、ATP6V1A 遺伝子のノックダウンは、アルツハイマー病を始めとする多くの神経変性疾患に関与する、タウタンパク質が引き起こす神経細胞死も進行させることが明らかになりました。以上の結果は、ATP6V1A 遺伝子の発現低下による遺伝子ネットワークの機能低下が、アルツハイマー病の発症リスクを高めるという、情報解析の予測を支持するものでした。

さらに、ATP6V1A 遺伝子を含む、神経細胞遺伝子ネットワークの働きを高めることで、アルツハイマー病の病態を改善し、その進行を遅延することができないかについても検証を行いました。まず Zhang 教授らは、薬剤と遺伝子発現の関係性を網羅したデータベース解析から、NCH-51 と呼ばれる薬剤が、ATP6V1A 遺伝子の発現を増やし、遺伝子ネットワーク全体の働きを高める可能性があることを予測しました。さらに Brennand 准教授は、NCH-51 の添加によりヒト iPS 細胞由来神経細胞の神経活動が向上すること、さらに、関谷室長、飯島部長らは、NCH-51 をショウジョウバエに投与したところ、アミロイド β が脳で引き起こす神経活動の異常が回復し、さらに神経細胞死を抑制する効果があることを見出しました。以上の結果から、ATP6V1A 遺伝子が、アルツハイマー病の進行に介入する治療法開発に向けた、新たな標的分子である可能性が示唆されました。

今回のマルチオミクスデータを駆使した研究は、孤発性アルツハイマー病の発症メカニズムを遺伝子ネットワークの変化という新たな側面から明らかにしただけでなく、治療薬開発につながる標的分子を同定できたという点で、大変意義深いと考えられます。また本研究で行ったように情報解析と実験検証のチームが連携することで、アルツハイマー病を始めとする複雑な疾患の病態解明や治療薬開発を迅速に行える可能性を示しました。

本研究は、米国 NIH/NIA、米国 Accelerating Medicines Partnership - Alzheimer's Disease (AMP-AD)、長寿医療研究開発費、科研費からの助成を受けて行われました。



【原著論文情報】

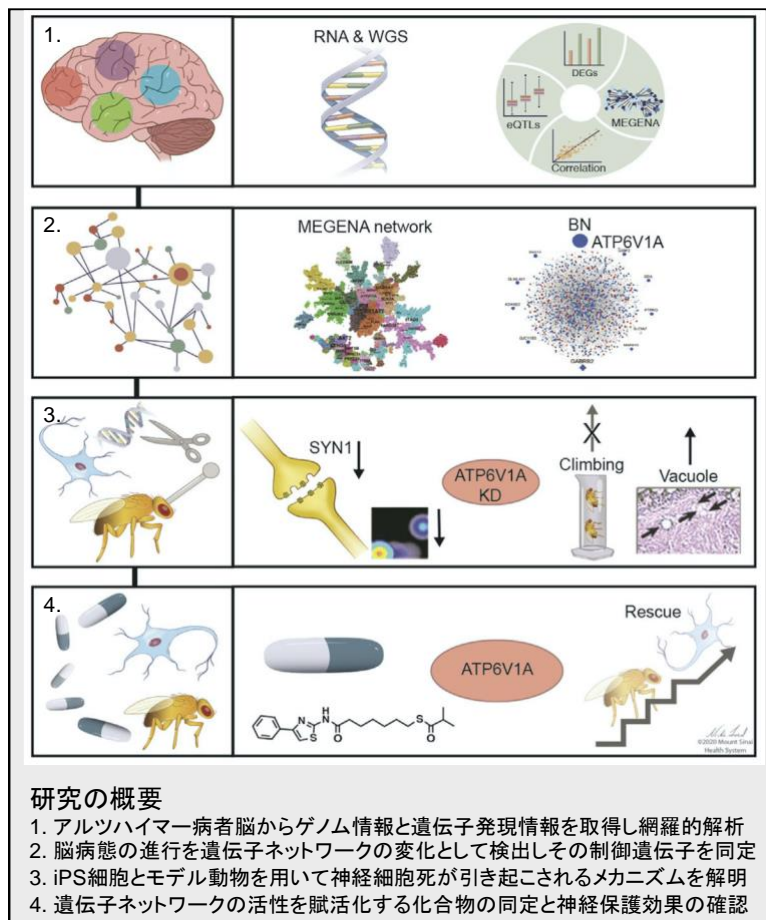
Transformative Network Modeling of Multi-Omics Data Reveals Detailed Circuits, Key Regulators, and Potential Therapeutics for Alzheimer's Disease.

Minghui Wang*, Aiqun Li*, Michiko Sekiya*, Noam D. Beckmann*, Xiuming Quan*, Nadine Schrode, Michael B. Fernando, Alex Yu, Li Zhu, Jiqing Cao, Liwei Lyu, Emrin Horgusluoglu, Qian Wang, Lei Guo, Yuan-shuo Wang, Ryan Neff, Won-min Song, Erming Wang, Qi Shen, Xianxiao Zhou, Chen Ming, Seok-Man Ho, Sezen Vatansever, H. Ümit Kaniskan, Jian Jin, Ming-Ming Zhou, Kanae Ando, Lap Ho, Paul A. Slesinger, Zhenyu Yue, Jun Zhu, Pavel Katsel, Sam Gandy, Michelle E. Ehrlich, Valentina Fossati, Scott Noggle, Dongming Cai, Vahram Haroutunian, Koichi M. Iijima#, Eric Schadt#, Kristen J. Brennand# and Bin Zhang#,\$ (2020) *Neuron*, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.11.002>

* Co-first author

Co-senior author

\$ Lead contact





国立研究開発法人 **国立長寿医療研究センター**

National Center for Geriatrics and Gerontology

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

<この研究に関すること>

国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部 飯島浩一

電話 0562(46)2311 (代表) 6401/7505 (内線) E-mail: iijimakm@ncgg.go.jp

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター総務部総務課広報担当 里村亮

☎474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目 430 番地

電話 0562(46)2311 (代表) E-mail: r-satomura@ncgg.go.jp