

未来社会創造事業（探索加速型）

「共通基盤」領域

終了報告書（探索研究）

令和3年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:塚田 啓道]

[中部大学 AI 数理データサイエンスセンター・准教授]

[研究開発課題名:非線形・複雑系に着目した認知症のロバストネス数理モデルとそのハブ因子の解明]

実施期間 : 令和3年10月1日～令和6年3月31日

## § 1. 研究実施体制

### (1)「塚田」グループ(中部大学)

① 研究開発代表者:塚田 啓道 (中部大学 AI 数理データサイエンスセンター、准教授)

② 研究項目

- ・老化因子を脳領域間ネットワークモデルに統合するための数理モデル検討
- ・数理モデル実装に向けたパイプラインの構築

### (2)「津田」グループ(中部大学)

① 主たる共同研究者:津田 一郎 (中部大学創発学術院、教授)

② 研究項目

- ・AI 技術を用いたヒト脳血管 3D データ解析手法検討
- ・細胞分化の動的モデル検討

### (3)「小野寺」グループ(新潟大学)

① 主たる共同研究者:小野寺理 (新潟大学脳研究所、教授)

② 研究項目

- ・HTRA1 遺伝子欠損マウス作成および一細胞分析データの取得
- ・カンデサルタン投与マウス作成および一細胞分析データの取得
- ・マウスおよびヒト疾患透明脳における 3 次元脳血管教師データ作成
- ・HTRA1 遺伝子欠損マウス透明脳における 3 次元血管内膜データ染色手法検討

### (4)「山口」グループ(研究機関名)

① 主たる共同研究者:山口 裕 (福岡工業大学情報工学部、助教)

② 研究項目

- ・HTRA1 遺伝子欠損マウスデータを用いた RNA-seq 解析
- ・RNA-seq 解析に有効な AI 技術の検討

## §2. 研究開発成果の概要

本研究は脳の血管老化プロセス、脳内ネットワーク変化に着目し、「脳は動的なロバスト性をもった非線形制御機構である」という観点から認知症の発生機序を数理モデル・AI 技術を用いて理解し、治療につなげることで近未来社会に貢献することを目指しています。遺伝性の脳小血管病の一つである CARASIL(皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体劣性遺伝性脳動脈硬化症)が、マトリソームタンパク質の蓄積による加齢性の血管硬化によって発症するという新たな分子メカニズムを発見しました(論文 1)。また、カンデサルタンの投与によって、CARASIL モデルマウスの脳小血管の肥厚が正常化することが明らかになりました。この発見に伴い、脳の老化、構成細胞の老化プロセスの特徴を抽出するために RNA 単一細胞解析を進めており、現在 CARASIL モデルマウスで細胞の数が多く、カンデサルタン投与後のマウスで細胞数が少なくなっているクラスターを特定しました。このクラスターで発現している RNA の解析は脳小血管変性の関連因子の特定に繋がります。また、ヒト脳組織透明化技術を用いた脳小血管の 2D 画像取得に成功し、血管 3D 画像データ再構成技術、さらには脳小血管 3D 画像データから血管領域を検出する AI 技術の開発も進めており、数枚程度の教師データから十分良好な血管構造検出が可能となりました。RNA-seq 解析で検出された老化因子と 3 次元脳小血管の構造の関係を明らかにすることで、脳血管に基づく老化のメカニズムの解明が期待されます。数理モデルによるアプローチでは、データに潜在する転写因子のコードと関連タンパク質の活性状態に依存する細胞分化が結果的に従うエピジェネティックランドスケープとの関係に関する数学的な仮説を新たに提案し(論文 2)、MRI や遺伝子発現データを統合した全脳モデルによって老化因子や異常蛋白蓄積と認知症の発生機序の関係を推定する基盤システム開発を行いました。

### 【代表的な原著論文情報】

1. Kato T, Manabe R, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O (2021) Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. *J Clin Invest* 131 (22): e140555.
2. Tsuda I, Watanabe H, Tsukada H, Yamaguti Y (2022) On the Nature of Functional Differentiation: The Role of Self-Organization with Constraints. *Entropy*, 24: 240, pp.1-16, e24020240.