



ムーンショット目標 2

2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる
社会を実現

実施状況報告書

2023年度版

臓器連関の包括的理解に基づく認知症

関連疾患の克服に向けて

高橋 良輔

京都大学 大学院医学研究科



1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

新規イメージング・計測・操作技術の開発などにより、脳と全身臓器ネットワークの機能とその破綻を分子・細胞・個体レベルで解明する。それにより、2050年には、認知症関連疾患の超早期の発症予測法と予防法を開発し、先制医療を享受できる社会の実現を目指す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

R5 年度は中間評価を終え、4年目のマイルストーンの達成に向けた具体的なプロジェクト推進に努めた。特に、中間評価後のフィードバック面談において指摘された、効果的なデータベース構築や未病マーカーの発見と検証方法の最適化、またこれに向けた横串的な解析体制の構築や、基礎研究型からプロジェクト型への体制転換等を掲げて、研究を進めた。

開発項目1ではアルツハイマー病における脳-臓器連関の研究を進めた。モデルマウスを用いた網羅的なデータ・生体パラメータ収集を進め、未病マーカーの候補を同定した。またヒト未病コホートを運営し画像データや体液資料を収集、さらに数理研究者との連携を進め、画像研究では未病状態の同定に繋がる神経変性疾患の原因物質蓄積の可視化を達成した。

開発項目2では血管性認知症および混合型認知症における脳-臓器連関の研究を進めた。アルツハイマー病モデルマウスと血管性認知症モデルマウス、そして混合型認知症のモデルマウスを用い、イメージング画像を含めたデータ取得を進め、さらに一部のデータを用いてAI・数理グループとの協働によるデータ解析を開始し、未病マーカーの候補を同定した。ヒトデータに関しては「ながはまコホート」の大規模ゲノム解析結果を用いて軽度認知障害の予測モデル構築を進めた。

開発項目3ではパーキンソン病関連疾患における脳-臓器連関の研究を進めた。前駆期パーキンソン病モデルマウスおよびアルファシヌクレイン伝播モデルマウスを用いて、複数臓器の複数タイムポイントにおける遺伝子発現データや生体パラメータを収集し、病態修飾因子かつ未病のマーカーとなりうる因子を同定した。また、発症前駆状態であるレム睡眠行動異常症コホート、およびパーキンソン病コホートを用いて、血中の病的なアルファシヌクレインの解析を行い、簡便な血液マーカーとして有用であること、またこれらに反応する獲得免疫が存在することを見出した。

開発項目4ではネットワークの変容を超早期に発見可能とする新規イメージング・計測・操作技術の開発・応用をテーマに研究を進めた。各施設に導入されたアルツハイマー病モデルマウスや前駆期パーキンソン病モデルマウスを革新的基盤技術により解析し、データの収集・解析を進めた。特に経時的行動解析データに関しては数理グループと連携し、非侵襲的な行動解析データから野生型とアルツハイマーモデルを判別するモデルを報告した。

開発項目5では数理モデルとAI・機械学習を用いた臓器間ネットワークの解明およびヒトデータとの統合によるリスク予見法の創出をテーマに研究を進めた。引き続き既存データベースを活用した研究を進めるとともに、本プロジェクト内で収集している多臓器シングルセルデータに対するバッチエフェクト軽減の手法を開発した。ゲノムコホート由来の情報を遺伝統計解析手法で解析し、未病状態から疾患発症を予測するアルゴリズムの構築と実証を行った。パーキンソン病モデルマウスの腸管から取得したシングルセル RNA データに対して情報・数理解

析手法を適用し、発症前状態で変化していると考えられる分子状態を同定した。

開発項目6では ELSI に配慮した新規医療の共同開発を目指して研究を進めた。関連する法令・指針として、令和5年6月施行「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」(ゲノム医療推進法)の概要と同法に基づく基本計画の検討に係る国のワーキンググループの議論の最新状況を把握し、超早期予測の臨床応用に伴う倫理面の重要事項を同定した。また、前年度の試行的な量的調査の限界・課題点を踏まえて、若年層と高年層にわけてフォーカス・グループ・インタビュー(FGI)を実施し、市民のもつ具体的な期待や不安、法制度面や必要な啓発・情報提供に關しての課題を明らかにした。

(3) プロジェクトマネジメントの実施状況

代表機関である京都大学に構築した PM 支援体制チーム・ムーンショット事務局(認知症克服プロジェクト)の体制を充実化し、研究開発の進捗管理や研究開発機関間の連携などの様々な PM 活動を支援し、PM が効果的・効率的にプロジェクトマネジメントを実施できる環境を整えた。主要な運営会議として、R5年4月29日～30日の二日にわたり課題推進者全員が集う R5 年度春の進捗報告会を実施した。プロジェクト内での協働としては、順天堂大学および国立循環器病センターに構築した共通イメージングプラットフォームの利用促進、若手研究者のトレーニングと最先端イメージング技術の普及・新規計測技術開発支援、そして若手の医学生物学研究者への数理科学研究能力育成体制の確立を通じて各推進者が十全なパフォーマンスを発揮できるよう引き続き支援を行った。また、戦略推進会議・ガバニング委員会・祖父江 PD・ムーンショット目標2アドバイザーの御助言も踏まえ、プロジェクト全体としてヒトデータへの応用・社会実装を目指す形で各課題推進者の支援を行った。

研究成果の展開については、運営会議にて学会発表・論文発表・プレスリリース・知財登録等に関する認識を共有し、複数のプレスリリースを行った。特許申請に関しては、JST 技術主幹からのアドバイスを受け、申請に取りこぼしがないようにマネジメントを行った。広報、アウトリーチに関しては、2024年3月23日ムーンショット目標2 公開フォーラム 2024～治すから防ぐ医療へ～に参加、PM により「プロジェクトが描く未来像」がプレゼンテーションされた。また、代表機関である京都大学学術研究支援室(KURA)の支援を受け、国民へのアウトリーチ活動として京都大学アカデミックデイズにおいてムーンショットプロジェクトを紹介した。

2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目1:アルツハイマー病における脳-臓器連関の研究

研究開発課題1:脳-末梢臓器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

- ・アミロイド病理を再現した前臨床型アルツハイマー病(AD)モデルマウス(APP-KI)を用いて、

未病から超早期、発症早期、進行期に至る時系列の脳および末梢の病理変化を免疫・炎症・代謝の観点から計測・解析する。具体的に、グループ内連携により進めていた末梢血における網羅的プロテオミクス・リポミクスデータの取得を完了し、脳-末梢連関の変調の概要を明らかにするための数理解析に着手した。また、脳グリア細胞の時空間的反応性変化、ヒト脳病理の進展との比較検討を行った。さらに、神経炎症を指標とした早期 AD 介入シーズについて、AD マウスへの投与試験等の検証を行った。(山中)

・各種前臨床型 AD モデル動物に対しストレス等を付加することで、AD 病理を一個体内で完全再現させることを目指す。これにより、発症前から発症に至る時系列の中で脳-臓器間ネットワーク検証のための生体パラメータ(画像・体液等)とその収集方法を検討・決定し、データ収集を開始する。R5 年度は、各種 AD モデル動物に対しストレス等を付加することで、脳におけるリン酸化タウの蓄積が高齢マウスにおいて捉えられた。さらに、モデルマウス1個体内における病理連動因子の経時的な変化を捉えるために、グループ内連携により、末梢血における網羅的プロテオミクス、リポミクス解析を行い数理解析にデータを導出した。さらに、各課題推進者が解析した AD マウス脳の A β 量の測定を本チームが集約的に行い、数理解析に供した。(斉藤)

・アミロイド蓄積モデルにタウ蓄積を誘導したモデルにおける病理学的変化を時系列的に解析する。そして動物モデルから取得した複数の生体パラメータについて、AI・数理解析者との連携によって数理解析を行い、臓器間ネットワークの変調の概要を明らかにする。当該年度においては *in vivo* において凝集性を高めたタウを発現させるモデルを APP KI マウス(NLGF マウス)において樹立し、AD continuum モデルとしての妥当性を検証した。また構造情報をもとに PHF 線維を再構成できるタウ変異体の探索を行った。A β 依存性タウ蓄積病態の進展に関与するミクログリア内シグナル経路における INPP5D の役割を明らかにした。また脳内 A β 蓄積の血液バイオマーカー関連分子 APP669-711 の産生機構を詳細に解析した。(富田)

・前臨床 AD モデル動物であるタウ病態モデルマウスから取得した RNAseq データを、仮説駆動型ならびにデータ駆動型手法で解析し、タウ病態のミクログリアに特徴的な分子群とパスウェイを見出し始めた。そのうちの複数の鍵分子について、免疫染色などにより詳細な分析を実施した。また、前年度より着目していた2種類のミクログリア関連分子を標的とする低分子薬剤による治療実験を進め、生体イメージングならびに摘出脳解析による薬効評価を実施した。そのうち1種類の薬剤については、明確な病態抑制効果を得るに至った。ヒト認知症「未病」多施設コホート(Multicenter Alliance for Brain Biomarkers; MABB)を「未病」を主対象とするコホートとして確立し、能登半島コホートなどから重点的にデータ・サンプル収集を行うと共に、丹波「未病」コホートとの連携体制も構築した。さらに医療法人との連携でオンライン認知機能検査と来院血液検査からなる「未病」スクリーニングシステムを始動した。MABB を軸とする画像・血液バイオマーカー開発を進展させ、タウ PET 画像と相関の高い血漿リン酸化タウ計測法開発、世界初となるパーキンソン病・レビー小体型認知症の α シヌクレイン病変を可視化する PET プローブ開発、血漿 TDP-43 計測法の開発に成功し、論文化を行った。数理解析グループとの連携で、タウ病態の脳内伝播をモデル化し予測する取り組みに着手した。(樋口)

・認知症を呈する APP-KI マウスでは好中球の増加が見られ、早期より好中球分子マーカー中和抗体である抗 IgG を投与すると脳内アミロイド β の蓄積が減少すること、さ

らに好中球において発現が特徴的に増加している分子を見出した。R5 年度は前年度に行った当該ミエロイド細胞の経時的なシングルセル RNA-seq の結果をバイオインフォマティクス解析によって検討した。また骨髄中の好中球前駆細胞 GMP の FACS 解析や遺伝子発現解析、増殖能解析を行い、メカニズム解析を進めた。(佐藤)

課題推進者: 山中宏二(名古屋大学)、樋口真人(量子科学研究機構)、富田泰輔(東京大学)、斉藤貴志(名古屋市立大学)、佐藤荘(東京医科歯科大学)

研究開発課題2: 脳-感覚器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明と非侵襲的センシング・介入基盤技術の開発

当該年度実施内容:

・アルツハイマー(AD)型認知症モデルマウスとして実績のある APP^{NL-G-F} KI マウスを用いて感覚器バイオマーカー同定に向けた検討を継続した。昨年度から 12 ヶ月齢の APP^{NL-G-F} KI マウスの高次視覚機能を測定し、野生型マウスに比較して有意な低下を見出したことに引き続き、今年度は 8-9 ヶ月齢の APP^{NL-G-F} KI マウスを用いて高次視覚機能の測定と解析を行い、さらにサンプル数を増やしている。さらに、6 ヶ月齢の APP^{NL-G-F} KI および野生型マウスの高次視覚機能の測定を開始した。以上の高次視覚機能の解析に加えて、APP^{NL-G-F} KI マウスおよび野生型マウスにおける視覚経路を構成する組織である網膜と大脳皮質視覚野 V1 のシングル核 RNAseq(sn-RNAseq)解析を行い、データベースを構築し数理解析を行う目的で、APP^{NL-G-F} KI およびコントロールマウスの大脳皮質視覚野(V1)ならびに網膜から単離した神経細胞核を用いた snRNA-seq 解析を開始した。(古川)

・AD モデルマウスを使い、脳-感覚器連関についての検討を継続した。感覚器バイオマーカー候補を探索するため、内耳細胞外液のタンパク質の網羅的解析を行った結果、AD マウスの内耳細胞外液において特徴的なタンパク質発現異常を見出した。また、感覚を通じた介入法の開発に向けての準備を開始した。具体的に、野生型マウスにおいて、大脳聴覚野や AD モデルマウスで変性する可能性がある領域を刺激することができる音を検討した。(日比野)

・AD マウスモデルの皮膚感覚-脳連関の解明を目指して、前年度に引き続き、皮膚感覚刺激に対する応答性の変化を解析した。具体的に、App^{NL-G-F} KI マウスでは冷刺激と触覚刺激に対する感受性が亢進していることを見出した。慢性疼痛は認知症の発症リスクとなることが複数報告されていることを踏まえ、App^{NL-G-F} KI および WT マウスにおいて薬剤投与による膝関節痛モデルを作製し、認知機能関連行動等を解析したところ、App^{NL-G-F} KI マウスのみ、WT と比較して認知機能の有意な低下を示した。また、App^{NL-G-F} KI マウスにおいて増加する CD11c 陽性ミクログリアに着目し、各病期における脳組織解析、A β プラークとの関係性について解析を進めている。(津田)

課題推進者: 古川貴久(大阪大学)、日比野浩(大阪大学)、津田誠(九州大学)

(2) 研究開発項目2: 血管性認知症および混合型認知症における脳-臓器連関の研究

研究開発課題 3: 神経グリア血管単位-リンパ管系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

・遺伝子異常によりアルツハイマー病のアミロイド β の蓄積が、遺伝子異常が原因となる生成系の増加と排出系のバランスの崩れによると考え、研究を進めた。排出系について、特に脳脊髄液(CSF)と脳間質液(ISF)の交通を可視化すべく、マウスの Cisterna Magna (大槽 CS)から蛍光分子注入による血管周囲腔と血管内部・脳実質部位での交通を可視化した。

髄膜リンパ管の生物種を超えた保存性について、我々は、ゼブラフィッシュで新たなリンパ管内皮に特異的に発現する接着分子として Cadherin-6 (Cdh6)を同定した。

ヒト cerebral amyloid angiopathy (CAA) について全脳での血管の蓄積と血管構造の変化があることを昨年度から継続して調べた。CODEX システム (co-detection by index) を導入して、同一組織での多数分子の同時検出系を導入した。(望月)

・中枢神経系の組織は主に神経、グリア、血管・リンパ管細胞により構成され、その細胞間相互作用が恒常性維持に必須で有り、その破綻がさまざまな病態の引き金となる。この多細胞システムに焦点を当て、さまざまな遺伝子改変マウスの解析を通じ、神経変性疾患発症・進行に関わる脈管の構造・機能変化を解明する。今年度は、昨年度の研究にひきつづき、脳リンパ経路の静脈への最終合流地点であるリンパ静脈弁の特異的な遺伝子ノックアウトを可能にする複数の遺伝子改変マウス (Itga9-CreERT2 マウス; Prox1-CreERT2 マウス; Cldn11-CreERT2 マウス)の解析により、その発現効率を検討し、翌年度以降の機能解析につなげる。また、加齢マウスの解析により、その構造変化を明らかにする。さらには、神経変性疾患モデル (Nrros ノックアウトマウス)のシングルセルトランスクリプトーム解析により、下流で動く遺伝子群を包括的に理解し、発現上昇がみられた分子についてダブルノックアウトマウスを作成する。また、昨年度に引き続き、AD モデルマウスの血管・リンパ管関連分子の発現を、前年度までに確立したイメージング技術により、経時的に解析する。(久保田)

・AD モデルの経時的遺伝子発現変化を3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月齢のマウス試料として、これまで通りの scRNAseq 解析を精力的に行った。脳に留まらず、生体の免疫系臓器を含めて可能な限り全臓器での scRNAseq 解析を行った。また個体の組織の固定試料も作成し、血管グループで検討する血管組織と脳実質の変化、免疫系細胞の分布局在の経時的変化を追跡可能な解析の準備をした。さらに、AI・数理グループを含む各グループとの協働により臓器間ネットワークの検証に必要な生体パラメータについて議論を行い、データ収集と解析を進めた。(眞木)

課題推進者: 望月直樹(国立循環器病研究センター)久保田義顕(慶応義塾大学)、眞木崇州(京都大学)

研究開発課題 4: 免疫系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明

当該年度実施内容:

- ・本年度は前年度に引き続き、神経細胞死の可逆的過程から不可逆的過程への移行に関与する候補分子の作用機構を、野生型マウスや各種遺伝子欠損マウス由来の神経細胞-アストロサイト-脳血管の二者・三者培養系を用いて解析した。また、マウス脳血管とその脳血管からの傍血管アストロサイトエンドフット(AEF)と血管基底膜の単離・精製手法を開発した。(水谷)
- ・神経変性過程に付随して観察される T 細胞を中心とした免疫変容の解明という視点から認知症における脳・血管・末梢リンパ組織間ネットワーク異常の解析を進めた。さらに未発症ないし軽度認知機能障害患者コホートとして丹波未病コホートを追加し、生理・画像データの経時的データ収集、および血液検体のレポジトリを構築後に血漿バイオマーカーによるプロファイリングを開始した。(松本)

課題推進者:水谷清人(神戸大学(R5.6 まで)、徳島大学(R5.7~))、松本理器(神戸大学)

(3) 研究開発項目3:パーキンソン病関連疾患における脳-臓器連関の研究

研究開発課 5:パーキンソン病前駆期モデル動物を活用した臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

- ・コントロールおよびパーキンソン病患者の RT-QuIC 法を用いて血清 AS シードを検出し、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症で異なる可能性を見出し、Nature Medicine に掲載された。
- ・パーキンソン病および多系統萎縮症の前駆期であるレム睡眠行動異常症をリクルートした J-PPMI コホートおよび順天堂大学コホートより、RT-QuIC を行い 20-30%程度陽性になることを見出した。
- ・パーキンソン病患者の脳および全身臓器からシードを検出した。細胞アッセイの結果、脳において背景病理にシード構造の違いが影響を与えている可能性を見出した。
- ・疾患修飾療法として便移植療法のプロトコルを立案した。(服部)
- ・パーキンソン病発症前駆期モデル・AS 伝播モデルを用いて、6, 9, 12 か月齢の複数臓器の単一細胞遺伝子発現、蛋白発現、行動解析についてのデータを解析した。(山門)
- ・パーキンソン病前駆期コホート Japan Parkinson's Progressive Marker Initiative (J-PPMI) を活用して、 α シヌクレイノパチー(パーキンソン病・レビー小体型認知症・多系統萎縮症)の発症予測法を創出するための研究を推進した。レム睡眠行動異常症(RBD)の前向きコホートを継続し、半年に一度の臨床評価、血液・尿検体取得と、年に一度の認知機能検査、心理検査、髄液検体取得、画像検査[頭部 MRI、ドーパミントランスポーターシンチ(DAT SPECT)、MIBG 心筋シンチ]を実施し、各種臨床指標・画像・臨床試料を経時的に取得して α シヌクレイノパチーの発症まで追跡した。臨床情報・画像から発症予測に資する項目を抽出することを試みた。蓄積された生体試料は生化学的分析による発症予測法に活用した。(高橋祐)

課題推進者:服部信孝(順天堂大学)、山門穂高(京都大学)、高橋祐二(国立研究開発法人精神・神経医療研究センター)

研究開発課題 6: 腸管免疫に着目したパーキンソン病における臓器間ネットワークの解明

当該年度実施内容:

・本課題に対し、R5 年度研究では、アデノウイルスベクター(AAV)を用いたパーキンソン病モデルの開発に着手した。AAV の基本的なデザインは、AS 蛍光色素をリンカーで結合した設計とした。AS のアミノ酸配列やリンカーの種類についていくつかの異なるコンストラクトを作成した。ウイルスの作成に際しては、日置グループとの共同研究で進めた。現在、作成した種々のコンストラクトを用いて、AAV の感染効率や、 α シヌクレイン蛋白発現、病的 AS 凝集体の存在について、in vivo で解析を進めている。

パーキンソン病患者における早期診断マーカーの検索

本課題に対し、R5 年度研究では、パーキンソン病患者における AS 特異的T細胞の存在を、より確実に証明する新規実験系の構築に挑戦した。この新規実験系を用いて、AS 特異的 Th1 (IFN- γ + CD4T), Th2 (IL-4 + CD4T), Th17 細胞 (IL-17A + CD4T) の存在を明確に示すことに成功した。また、パーキンソン病患者では、AS 特異的 Th1 応答が有意な患者と Th17 応答が有意な患者が存在することが明らかとなり、Th17 応答が高い患者の特性を見いだすことができた。

R5 年度には、これまでムーンショットプロジェクトで報告してきた「シヌクレインパチー患者における α シヌクレイン特異的 T 細胞応答」に関する内容を論文投稿した。(三宅)

・モデル動物を用いた腸管環境-パーキンソン病理予測モデルの確立を進めた。また腸管環境からパーキンソン病理にいたる個体レベルの分子病態を解析した。(松井)

・本研究課題では、パーキンソン病発症前駆期モデルにおいて、腸管免疫に着目した脳-臓器関連の分子病態を解明し、脳-臓器関連への非侵襲的ネットワーク制御法の基盤を開発するため、パーキンソン病最初期病変における AS 凝集メカニズムを腸管バリア機能に着眼し検証することを主眼としている。令和5年度は、腸管においてパーキンソン病最初期病変における AS 凝集を認めるパーキンソン病発症前駆期モデルを活用し、経時的遺伝子発現変化を捉えることで超早期のゆらぎ因子を検出した。さらに、得られたデータについては snRNA-seq 解析結果とも統合を行い、腸管における超早期変化の責任細胞の同定及び変化も同定した。特にこれら数理的解析においては数理グループとの連携を通して課題推進者間での共同研究を推進している。(木下)

課題推進者: 三宅幸子(順天堂大学)、松井秀彰(新潟大学)、木下允(大阪大学)

(4) 研究開発項目4: ネットワークの変容を超早期に発見可能とする新規イメージング・計測・操作技術の開発・応用

研究開発課題 7: 臓器間ネットワークの変容を早期に観測可能な新規イメージング技術の開発とその応用による臓器間ネットワークの解明

当該年度実施内容:

- 野生型および A53T 変異型の α -Synuclein オリゴマーを大腸菌による *in vitro* 蛋白質発現・精製系で作製し、別途調整した脂質ナノチューブとの複合体形成に成功した。A53T パーキンソン病モデルマウスから抽出した α -Synuclein オリゴマーについても、Oligomer 抗体を利用した精製法などさまざまな調整法を試みた。また、パーキンソン病患者由来 iPS 細胞から分化した興奮性ニューロンの構造動態解析のため、CLEM およびクライオ電子線トモグラフィー用試料作製手法の整備を進めている。(仁田)
- 神経変性疾患において超早期に生じる神経ネットワーク構造変化を高空間解像度で解析する技術群の開発を目指し、標識技術および観察技術の開発に取り組んだ。アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターによる神経形態の高感度検出法の確立などを論文化した。細胞外標識法、細胞小器官標識法、界面活性剤を使用しない新規透明化技術の開発などを進めており、良好な結果を得ている。また、未病における構造変化を検出する全脳分子マッピングの技術開発を継続して進めており、特に撮影技術の改善および大規模データ解析法の開発を数理グループと連携して進めた。(日置)

課題推進者:仁田亮(神戸大学)、日置寛之(順天堂大学)

研究開発課題 8:臓器間ネットワークの変容を早期に検出可能な新規分子・バイオマーカーの探索とその応用によるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

- 神経変性疾患モデルマウスと ALFA-tag CAST/ELKS ノックインマウスを交配し、ALFA タグを特異的に認識するナノボディ(ALFANb)を AAV・PHPeB vector にて全脳感染・発現させ、プレシナプス因子 CAST/ELKS 周辺部をビオチン標識した。B6 マウス・ALFANb をコントロールとし、ビオチン標識タンパク質の同定・定量解析を進めている。さらに、臓器間分泌ネットワークのデータ取得のために肝臓・膵臓におけるビオチン標識条件を検討した。一方、APP^{N-L-GF}モデルマウス(以下 APP マウス)において実施したラフトプロテオーム解析が完了した。(大塚)
- 前年度までに立ち上げた初代培養神経細胞—アストロサイト共培養系を用い、 α シヌクレイン凝集体形成や拡散におけるアストロサイトの役割の解明と、アストロサイト由来エクソソームのライブイメージング法の開発、疾患前駆期バイオマーカーの探索を行った。(花房)
- 当該年度は、これまでに開発した大脳皮質と網膜の神経細胞、免疫細胞、脈管それぞれから個別に *in vivo* イメージングを行う技術を統合し、同一個体マウスの網膜と大脳皮質から *in vivo* イメージングを行う技術を開発することに成功し、経時的データを取得することができた。また微細な疾患変容を評価するために、秒スケールのミクログリア動態を自動的に検出するプログラムを高度化した。単一ミクログリアの各突起動態を個別に解析し、近傍神経細胞活動との相関を評価する機能を追加した。年度後半からは実際にアルツハイマー病モデルマウスに本研究課題で開発してきた *in vivo* イメージングを適用し、経時的データを取得するために必要な基礎条件を得るための予備検討をおこなった。予備検討を通して、疾患超早期に既にミクログリア突起の運動性が低下している可能性を見出しつつある。また固定脳切片におけるミクログリアの3次元細胞座標を取得し、単一ミクログリア形態を詳細に評価するプログラムを開

発した。(丸岡)

・アルツハイマー病モデルマウスを用いて、超早期での機能変容を電気生理学的解析と行動学的解析により経時的に評価した。電気生理学的解析ではシナプス特性や受動的膜特性を評価した。行動学的解析では情動関連行動を評価し、超早期での行動変容を見出した。また、同一個体から経時的に生理指標を計測できる実験系を構築し、生理指標の変容を経時的に解析した。(渡部)

課題推進者:大塚稔久(山梨大学)、花房洋(名古屋大学)、丸岡久人(東京大学)、渡部文子(東京慈恵会医科大学)

(5) 研究開発項目 5: AI・数理研究による臓器間ネットワークの解明

研究開発課題 9: 数理モデルと AI・機械学習を用いた臓器間ネットワークの解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法の創出

当該年度実施内容:

・本年度は、昨年度に引き続き数理モデル・機械学習に基づく臓器間ネットワーク解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法開発に向けた技術開発に取り組んだ。開発を続けてきた異常タンパク質蓄積予測性能に基づくバイオマーカー評価モデルについて論文発表し、実験研究者と連携してモデルの適用を進めた。また、昨年度より開発を進めている多臓器シングルセルデータに対する解析手法、スプライシング多様度に着目した機械学習アルゴリズムについても、プロジェクトで取得される実験データへの適用を開始した。さらに、マウスからヒトへの種間データ変換手法開発を進めた。(本田)

・遺伝統計解析手法を用いてゲノムコホート由来のオミクス情報・臨床情報を縦断・横断的に解析し、認知症関連の発症や臨床アウトカムに関わるバイオマーカーの同定を行う。日本人集団地域住民コホートを対象に既存の認知症関連形質の大規模ゲノム解析結果を活用し、ヒトゲノム配列全領域の遺伝的リスクを統合する polygenic risk score (PRS) とオミクス情報の関連を見る事で、未病状態から疾患発症を予測するバイオマーカーの探索を行った。PRS の解析手法開発を進め、2 型糖尿病患者における肥満層別化など、バイオマーカーによる層別化で PRS の異なる人種集団間の互換性が改善することを見出した。(岡田)

・アルツハイマー病関連脳画像のデータベースである ADNI から、個人に対して構造 MRI 画像・拡散 MRI 画像・タウ PET 画像の全てが縦断的に得られているものを探し、さらにそこからタウのプリオン様伝播のボクセルベースシミュレーションの実行に必要な情報を抽出する脳画像解析パイプラインを作成した。また、タウ伝播動態に対する複雑な脳形状の影響を取り扱うためにフェーズフィールド法を用いて既存モデル方程式を改変し、それを元にシミュレーターを実装した。これによって、構造 MRI 画像に対して位置合わせされたタウ PET 画像を初期条件とするタウ伝播シミュレーションを実施することができた。現在は、タウ伝播モデルにおける異方的で非一様な拡散係数場を拡散 MRI 画像から構築する手続きについて精緻化を進めている。(近藤)

・臓器連関ダイナミクスをデータから推定するために、本研究課題では「遺伝子・薬剤・疾患ネットワーク解析技術の臓器間ネットワークへの応用」と「深層時系列モデルの生体時系列デー

タへの応用」の二つのアプローチを行った。

具体的な進め方については前年度整備を行った kGCN の遺伝子・薬剤・疾患ネットワーク解析技術のオープンソースと深層時系列モデルのオープンソース化したソフトウェアをベースとして、これらを実データに適用する上で必要な改良を行った。また、実際の解析ターゲットとする実データの準備を実験班と共同で進めつつ、一方で、公開されているマウスの全身の scRNAseq データや AD マウスのデータを用いてアルゴリズム評価用のデータセットの構築を行い、簡易的な手法の評価をおこなった。(小島)

・本研究開発課題では、数理モデルと AI・機械学習を用いた臓器間ネットワークの解明、およびヒトデータとの統合によるリスク予見法の創出に向けて、(1)脳-臓器データ解析のための基礎数理の整備、(2)脳-臓器データの数理モデルの構築、(3)脳-臓器データ解析のためのアルゴリズムの開発と応用を行う。当該年度は、ムーンショット内の実験グループと連携し、開発した数理モデルおよびアルゴリズムをもとに実際の脳-臓器データを用いた検証に取り組んだ。(松田)

・疾患発症の層別化を可能にする機械学習や数理解析手法をパーキンソン病に関わるデータへ適用する解析に着手した。本年度に進めた課題では、パーキンソン病モデルマウスの腸管上皮から取得した bulk RNA-seq データに対して情報・数理解析手法を適用し、発症前状態で変化していると考えられる分子状態に関するデータマイニングを実施した。また、発症に関わる分子レベルでのイベントとその発症に関わるリスクを推定する数理モデルを開発するため、非時系列の腸内細菌叢データから発症前状態、発症、症状悪化に至る複数の経路を推定する手法(エネルギーランドスケープ法)の有効性を確認した。(中岡)

課題推進者: 本田直樹(広島大学)、岡田随象(大阪大学)、近藤洋平(生命創成探究センター)、小島諒介(京都大学)、松田孟留(東京大学)、中岡慎治(北海道大学)

(6) 研究開発項目6: ELSI に配慮した新規医療の共同開発

研究開発課題10: 超早期に認知症関連疾患の予測・予防を可能にする社会実現に向けた ELSI 研究の推進

当該年度実施内容:

関連する法令・指針として、「ゲノム医療推進法の概要と基本計画の検討に係る議論の状況を把握した。発症前予測が実現し、臨床研究や医療への臨床応用が進んだ際に、遺伝情報やリスク予測の情報に基づき保険・雇用等の多様な場面で不利益が生じないような方策、データ利活用を促進しつつ市民の権利を保護する仕組みが不可欠であるという重要事項を同定した。

前年度の試行的な量的調査の限界を踏まえて、若年層と高年層にわけてフォーカス・グループ・インタビュー(FGI)調査を実施した。若年層・高年層ともに、認知症の発症前予測・予防研究に高い期待を有した点では、量的調査の結果と整合した。他方で、若年層からは他者からの眼差し、高年層からは法制度・支援サービスの必要性が浮かび上がり、加えて、予測結果が職場等で不用意に共有されることで偏見・差別・スティグマを招くことを不安視する意見がみられた。これらの結果をもとに、情報の取り扱いを含む法制度面や、必要な啓発・情報提供

に関する課題を明らかにした。

課題推進者:武藤香織(東京大学)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

研究者でもある事務局代表が課題推進者と PM との間の重要事項の連絡・調整を研究者の観点から支援し、事務局副代表はデータベース構築・運営担当およびアウトリーチ担当者として同じく研究者の視点からプロジェクト全体を意識したデータ連携・アウトリーチを行った。研究開発の進捗管理や研究開発機関の連携などの様々な PM 活動を支援し、PM が効果的・効率的にプロジェクトマネジメントを実施できる環境を整えた。R5 年 4 月 28-29 日に課題推進者全員が集う R5 年度運営会議を実施し、その後も運営会議を中心として重要事項の連絡・調整を行い、各グループ統括によりグループ毎の性質に合わせた分科会を行った。

研究開発プロジェクトの展開

各プロジェクトとも多臓器連関を中心とする膨大なデータが蓄積しはじめており、生物・数理各 PI のアサインメントを超えて連携強化を行った。また、データマネジメント担当者が中心となり、Gakunin RDM へのデータデポジットを本格化させ、現時点ではマウスモデルのデータを中心にプロジェクトの枠を超えて MS2 内でデータ共有が可能な状態となっている。さらに共用プラットフォームとして順天堂大学および国立循環器病センターに構築したイメージングプラットフォームの利用促進、若手研究者のトレーニングと最先端イメージング技術の普及・新規計測技術開発支援、そして若手の医学生物学研究者への数理科学研究能力育成体制の確立を通じて各推進者が十全なパフォーマンスを発揮できるよう引き続き支援した。また、中間評価を受け、プロジェクトの折り返し地点を過ぎ、各プロジェクトに対してヒトへの応用、社会実装を意識したデータ取得・解析にむけての取り組みを支援した。

(2) 研究成果の展開

研究成果の展開に関わる規則に関してはプロジェクトが進むにつれて成果発表・知財取得の機会が増えており、学会発表・論文発表・プレスリリース・知財登録等に関する認識を共有した。社会実装を含めた目標達成のためには、社会変容に応じたニーズの変化や実装可能なデバイスのシーズを探ることも重要である。企業との共同研究を通じて顧客開拓を見据えた戦略を構築した。開発項目2統括である望月統括が代表を務める JST 共創の場プロジェクトは企業との連携や社会実装を含めた出口戦略において重要であり、連携を進めた。事業化戦略としては、公的支援制度等を活用して課題推進者の開発した革新的技術の技術移転やベンチャー事業設立を容易にすることを意識した。特に民間資金を活用することが有効な段階にある研究開発については、受け皿となる民間企業を探索するとともに民間資金を活用するよう努めるため、それを意識した共創の場との連携を継続しておこなった。

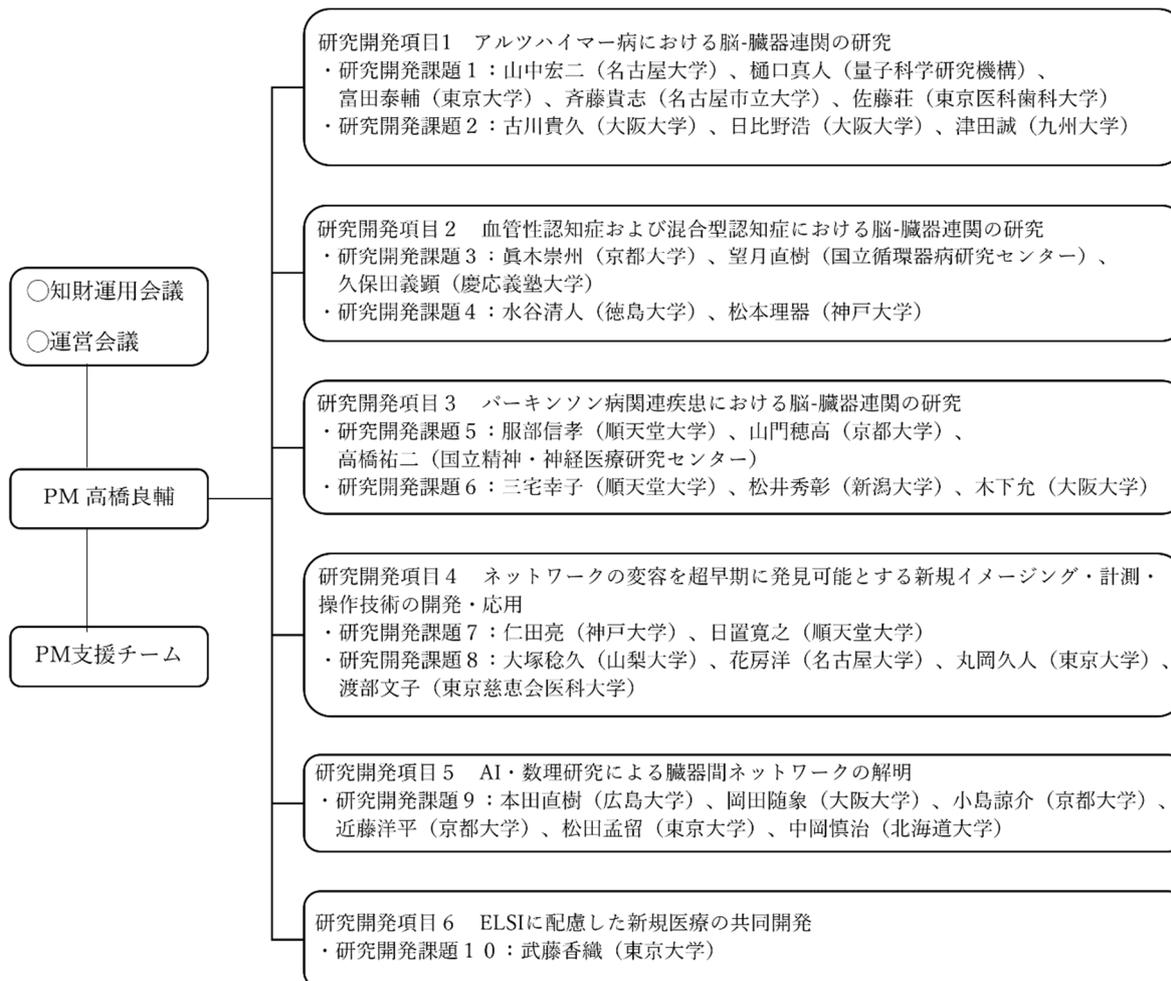
(3) 広報、アウトリーチ

2024年3月23日ムーンショット目標2 公開フォーラム 2024～治すから防ぐ医療へ～に参加、PMにより「プロジェクトが描く未来像」がプレゼンテーションされた。また、代表機関である京都大学学術研究支援室（KURA）の支援を受け、国民へのアウトリーチ活動として京都大学アカデミックデイズにおいてムーンショットプロジェクトを紹介し、早期診断に対しての国民の考えを直接聴収することができる貴重な機会となった。一方、武藤グループのインタビュー調査の結果にあるように、治療がない段階で発症の可能性を知ることのネガティブな側面も今後のアウトリーチを行う上で考慮に入れる必要がある。

(4) データマネジメントに関する取り組み

データマネジメントプランに基づき、主に Gakunin RDM 研究データの蓄積と共有を進めた(ムーンショット目標2 包括的未病DB)。未病DBに関しては、データマネジメント担当者と作業部会との協働で構築を行っている。

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	52	21	73
口頭発表	38	12	50
ポスター発表	83	24	107
合計	173	57	230

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	44	44
(うち、査読有)	0	40	40

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	11	6	17
書籍	1	3	4
その他	0	0	0
合計	12	9	21

受賞件数		
国内	国際	総数
10	2	12

プレスリリース件数
6

報道件数
3

ワークショップ等、アウトリーチ件数
24