

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告（総合報告）

老年病の精密医療実現に向けた疾患遺伝子機能解明とゲノム-トランスクリプトーム 解析研究（21-23）

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も日本人における大規模な解析が必要となる。本研究ではこれまでに蓄積してきた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、解析してきている。これまでに全ゲノム解析、民族に特化したジェノタイプングアレイによる全ゲノム関連解析（GWAS）などの包括的ゲノム解析によりアジア人に特異的な孤発性アルツハイマー病（LOAD）のリスク遺伝子である *SHARPIN* および *MLKL* を同定し、機能的な側面も精査するとともに認知症感受性遺伝子座位群を同定してきている。また、LOAD 以外の認知症についてもゲノム解析を進め疾患関連候補座位を得ている。さらにこれら遺伝因子群との統合解析を視野に入れて、2,300例を超えるの血液細胞におけるトランスクリプトーム解析も実施してきており、LOAD の発症に関連する遺伝子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および軽度認知障害から AD 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。一方で高齢者における心不全、脳卒中、血管性認知症のリスクとなる不整脈についても理研と共同で大規模 GWAS を進め、アジア人に特異的な座位を含む新規遺伝子座位群を網羅的に同定してきている。認知症、循環器疾患などの老年病は発症に関わる遺伝的因子の割合である遺伝率が60%以上と高いが、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。

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

重水 大智 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (部長)

森園 隆 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (研究員)

浅海 裕也 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (研究員)

伊藤 薫 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

秋山真太郎 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (技術員)
(2021年4月1日～2023年7月31日)

新飯田 俊平 国立長寿医療研究センター 研究推進基盤センター (センター長)
(2021年度のみ)

光森 理紗 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (研究員)
(2021年度のみ)

呉谷 文 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (研究員)
(2021年度のみ)

古谷 元樹 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター (研究生)
(2021年度のみ)

研究期間 2021年4月1日～2024年3月31日

A. 研究目的

本研究では日本人における全ゲノム配列データおよび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による老年病のGWASをさらに再検証、拡大すると共に、可能な限りゲノムに点在するモバイルエレメント(構造多型)等を用いたGWASも組み合わせることによって、より多くの疾患関連遺伝的因子群を解明する。さらにこれら新規認知症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および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トランスクリプトーム解析(血液細胞由来)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、疾患予測モデル構築からの予知診断法を開発を機械学習、AI 等も駆使して進めゲノム医療の基盤構築を進める。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センター・メディカルゲノムセンター・バイオバンク (NCGG バイオバンク)、新潟大学脳研究所、理化学研究所、バイオバンクジャパンによりリクルートされた認知症等の老年病及びコントロールサンプルを用いて解析を進め、全ゲノム、エクソーム配列解析データ、民族に特化した一塩基多型 (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およびトランスクリプトームデータを蓄積しアップデートしてきている (表 1)。認知症のゲノムワイド関連解析 (GWAS) に用いた DNA については illumina 社のアジアスクリーニングアレイ (ASA) による全ゲノムジェノタイピングを施行し、ASA データについては 1000 ゲノムプロジェクトから得られた約 2,500 例および NCGG 全ゲノム配列を加えた約 5,400 の全ゲノム配列にて構築されたリファレンスパネルによるインピュテーション解析を施行した。UK バイオバンク (UKBB) データ (Affymetix GeneChip) については UK バイオバンクに使用許可申請し、承認 (申請 ID; 6006、タイトル; Establishment and characterization of polygenic risk scores for geriatric diseases such as cognitive impairment in both European and non-European populations) を得て、ジェノタイピングデータ (約 241,000 例) をダウンロードした。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) は plink ソフトウェアにより施行した。トランスエスニック GWAS は日本人 GWAS 統計値と欧米人 (UKBB) 統計値についてメタ解析を行った。GWAS 統計値を用いたアノテーション解析には FUMA GWAS (Functional Mapping and Annotation of Genome-wide association studies (<https://fuma.ctglab.nl>))を使用した。Transcriptome wide association study (TWAS) は PrediXcan (<https://github.com/hakyimlab/PrediXcan>)により施行した。全ゲノム配列解析は NCGG サンプルについてタカラバイオ (株) に外注することにより施行した (151bp ペアエンドリード)。全 RNA 解析については NCGG バイオバンクのバフィーコートより高純度の RNA を抽出し、全 RNA 配列解析用ライブラリ作製キットを用いて、高精度の RNA ライブラリを構築した。全 RNA 配列解析についてはマクロジェン (株) への外注にてデータを得た。FASTQ についてはヒトリファレンスゲノム (hg19) にマッピングした。全ゲノムバリアントの検出は Genome Analysis Toolkit (GATK) を使用した。検出したバリアントは snpEff および ANNOVAR を用いてアノテートした。SHARPIN バリアントの機能解析として、正常、バリアントタンパクでの細胞内局在の違いは HEK293 細胞正常及びバリアントタンパクを強制発現し免疫染色により蛍光顕微鏡により行った。また、炎症の中心的なメディエーターである Nuclear factor kappa B (NFkB) の活性に与えるバリアントの影響については、安定的にルシフェラーゼ遺伝子を発現する HEK293 細胞を構築し、この細胞に正常およびバリアントタンパクを強制発現することにより行った。CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム

編集には、Alt-R HDR Design Tool (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, USA) を用いて、Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA (crRNA) と Alt-R HDR Donor Oligo (ドナーssDNA) を設計した。設計した crRNA、ドナー ssDNA、および Universal tracrRNA (trans-activating crRNA) は Integrated DNA Technologies から購入した。PCR、サンガーシーケンシング、およびインベーターアッセイ用のプライマーは外注合成した (ファスマック社)。gRNA、Cas9 タンパク質、ドナーssDNA の HEK293 細胞へのトランスフェクションは、Lipofectamine CRISPRMAX (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を用いて、メーカーのプロトコールに従って同時に行った。ゲノム編集クローンの選択には PCR-インベーターアッセイ法を利用した。A β ELISA 実験のために pcDNA3.1 ベクター内に APP695 番目に Swedish 変異をもつ APP をクローニングし、この APP 変異遺伝子を安定発現させた HEK293 細胞を使用した。ヒト β アミロイド ELISA キット (Wako) を用いて、培養液中に分泌された A β 40 と A β 42 の量を測定した。各実験は独立して 3 回行い、各サンプルについて 12 個の複製を作成した。A β 40 に対する A β 42 の比率は、反復の平均に基づいて計算した。

NCGG バイオバンクにおける全ゲノム配列解析からの GWAS についてはレビー小体認知症 (DLB) 61 例、コントロール 45 例を用いて変異解析を行い、候補変異について 7380 サンプル (79 DLB, 1959 AD, and 5342 CN) による関連解析により DLB との関連を精査した。

表 1 認知症等におけるゲノム、トランスクリプトーム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	432	255	97	566	74	84	128	1,808	568	4,012
WES	953	5	15	29	3	10	10	182	100	1,307
SNP array	6,682	340	85	1,929	196	118	211	23,450	9,079	42,090
Transcriptome (mRNA)	757	30	0	589	2	2	0	495	545	2,420

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 + 理研サンプル + 新潟サンプル

(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の承認を得て実施している。

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、エクソーム配列データ、民族特異的一塩基多型 (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プリングデータ、トランスクリプトームデータを蓄積し、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)。本研究期間内において全ゲノム解析データ 586 件、全エクソーム解析データ 400 件、ジェノタイプリングデータ 15,149 件、トランスクリプトームデータ 1,326 件をそれぞれ解析、蓄積してきている。

これらのデータを用いた解析から、アジア人特異的な LOAD 関連機能性バリエント (G186R) を発見していた *SHARPIN* 遺伝子については本研究においてさらに LOAD およびコントロールの全ゲノム配列データを高深度に解析し、頻度 (約 1%) の上記とは異なる別の機能性アジア人特異的バリエント (R274W ; 細胞内局在、炎症系の中心的な転写因子 NF κ B の活性を低下) もまた LOAD に関連 (P > 0.0016、オッズ比 1.48) することを発見して報告している (図 1) (Asanomi Y, Ozaki K et al. *J Hum Genet* 2022)。さらに、我々が *SHARPIN* バリエントと LOAD の関連を報告した後、複数の欧米コホートによる大規模な GWAS で、*SHARPIN* の複数の機能性バリエント (欧米人で頻度が高く、日本人では認められない) が強く LOAD に関連することが報告されており *SHARPIN* の LOAD 発症における重要性が浮き彫りになっている (Rojas et al. *Nature Comm.* 2021、Bellenguez et al. *Nature Genet.* 2022)。SHARPIN 変異の機能解析として、CRISPR-Cas9 システムを用いたゲノム編集による HEK293 細胞 (HEK293 細胞はニューロン由来の細胞と同等の遺伝子発現数があることが知られており、変異機能解析のスクリーニング段階に適している) への変異ノックインを進めた。変異アレルを迅速に検出できる系をインバーダーアッセイシステムにより構築し、首尾よくノックイン細胞を獲得できた。このノックイン細胞を用いた機能解析として、強制発現系で行った解析である、細胞内局在および TNF- α 誘導時の NF κ B の活性化について確認したところ、強制発現した変異型 SHARPIN とは異なり、内因性の変異型 SHARPIN は野生型同様に細胞質に均一に分布した。一方、TNF- α 誘導性 NF- κ B 活性化に対しては、より顕著な抑制が見られた (図 2)。さらに、SHARPIN はアミロイド β ($A\beta$) の分解に関与する可能性が報告されていたことから、この SHARPIN 変異の $A\beta$ 分泌量に与える影響について本ノックイン細胞を使用した $A\beta_{1-40}$ および $A\beta_{1-42}$ における ELISA 系にて確認した。図 3 に示したように SHARPIN 変異のノックインにより、 $A\beta_{1-40}$ 、および、 $A\beta_{1-42}$ の分泌が共に増加することが判明し、LOAD 発症の一機序として SHARPIN 変異による $A\beta$ 増加が強く示唆されている。ノックイン細胞に加えて *Sharpin* 変異型ノックインマウスの作製を完了し、複数のノックインマウスを使用したインテリケージシステムにより行動解析を現在外注にて進めており、in vivo におけるファンクショナルジェノミクスも進めている。

また、*SHARPIN* とは別に NCGG バイオバンクにおける全ゲノム解析配列データを用いた GWAS を進め、*MLKL* 内の民族特異的低頻度バリエント (ストップゲインバリエント (p. Q38X)) と AD との関連を発見した。*MLKL* 内のストップゲインバリエント (p. Q38X) は細胞内で発

現しないことが確認できた (ナンセンス mRNA 分解)。MLKL は炎症性プログラム死であるネクロトーシスの主要な調整タンパクであることが知られているため、ストップゲインバリエントを強制発現した HEK293 細胞におけるネクロトーシスを観察したところ予想通り細胞死が阻害されることが確認できた (図 4)。さらに MLKL のアミロイド β 産生に与える影響について Swedish 変異型 APP を安定的に発現させた HEK293 細胞で観察したところ、正常 MLKL の強制発現はアミロイド β の産生を抑えるが、ストップゲインバリエントではそれが見られない傾向にあり (図 4)、AD 関連 MLKL ストップゲインバリエント (p. Q38X) は脳内での異常細胞の増加と A β の蓄積を引き起こす可能性が示唆された (Shigemizu D, Ozaki K et al. *Molecular Psychiatry* 2022)。さらにレビー小体認知症 (DLB) における全ゲノム解析データを用いた遺伝子変異の蓄積解析も進めたところ *MFS3* という遺伝子に民族特異的な関連変異 p. C296X を同定し (図 5)、7380 サンプル (79 DLB, 1959 AD, and 5342 CN) による関連解析により DLB との関連を精査した (DLB vs CN; P = 0.00063, OR = 4.32, DLB vs AD; P = 0.0096, OR = 2.96)。また、この変異により神経伝達物質アセチルコリンの加水分解に関連する酵素である プチリルコリンエステラーゼの血中濃度が上昇することも検査データにて確認している (N = 1206) (Shigemizu D, Ozaki K et al. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022)。また、環境因子としての神経炎症には免疫反応が深く関わっており、ヒト白血球抗原 (HLA) がその重要な役割の一端を担っていることが知られている。近年、欧米の研究から HLA の遺伝子多型と LOAD 発症の関連が報告されてきたが、その多型には人種特異性が認められる。一方で、日本人における LOAD 発症に関わる HLA の遺伝子多型については未だ報告がない。そこで、NCGG バイオバンクに登録されている LOAD 患者 303 人と認知機能正常高齢者 (Cognitively normal: CN) 1717 人の WGS データを用いて、LOAD と関連する HLA 遺伝子多型を網羅的に調査した。その結果、*APOE* ϵ 4 を持たない集団では、HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度が LOAD 患者に有意に高くなっていることが判明した (表 2)。また、この HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度は、欧米人ではあまり見られない、日本人を含む東アジア人特異的に認められるアレルであることも見出した。本研究で同定した HLA ハプロタイプの HLA-DRB1 と HLA-DQB1 は、HLA クラス II に属すが、HLA クラス II 分子は、細胞表面に抗原を提示し、その抗原を T 細胞が T 細胞受容体 (TCR) によって認識することで、CD4⁺ヘルパー T 細胞への分化を促進することが知られている。そこで、本研究で同定されたハプロタイプと TCR の多様性に関連があるかを調べた結果、本研究で同定された HLA ハプロタイプとの関連は認められなかったが、TCR の α 鎖の多様性の低下が LOAD 発症に関与していることが新たに判明した (表 3) (Shigemizu D, Ozaki K et al. *npj Aging* 2023)。

民族に特化した一塩基多型 (SNP) アレイを用いたジェノタイプングデータを使用した GWAS においては、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) を施行し複数の LOAD 関連遺伝子座位を得ている (Shigemizu D, Ozaki K et

al. *Translational Psychiatry* 2021) ことに加えポリジェニックリスクスコア (PRS) を構築してきている (ROC カーブ AUC = 0.74)。さらなる解析の成果として、より大規模な LOAD の GWAS を民族特異的アレイによるジェノタイピングデータをインピュートすることにより進めた。日本人 LOAD 5,638 サンプル、コントロール 11,363 サンプルにおいて、前回よりもさらにクオリティーコントロールを厳しくして GWAS を行ったところ、さらに新たな示唆的有意性を示す新規 LOAD 感受性候補座位群を同定している (図 6)。このデータにおけるネットワーク解析では細胞接着や炎症シグナルに関連するインテグリン関連分子と *APOE* および *BINI* の有意な関連が新たに認められた。また、遺伝子発現量関連染色体座位 (eQTL ; 遺伝的バリエーションが遺伝子発現量に与える量的影響) 解析では、関連バリエーションがインテグリン関連分子に加え周辺遺伝子の脳における発現に影響することが示された。また、NCGG の血液トランスクリプトームデータにおいてもこのバリエーションにおいて TNF シグナル関連遺伝子の発現に有意に影響し、その遺伝子発現を LOAD 患者群とコントロール群で比較したところ LOAD 群における非常に有意な発現上昇が認められバイオマーカーになる可能性が示唆されている (図 7)。さらに遺伝子ベースでの GWAS においても新規に有意な 3 遺伝子を同定している。また、GWAS に加え Transcriptome-wide association study (TWAS) も施行した。TWAS とは GWAS の結果と 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関連遺伝子を同定する手法である。この TWAS により上記インテグリン関連分子も含めた新規 4 LOAD 関連遺伝子を同定した。

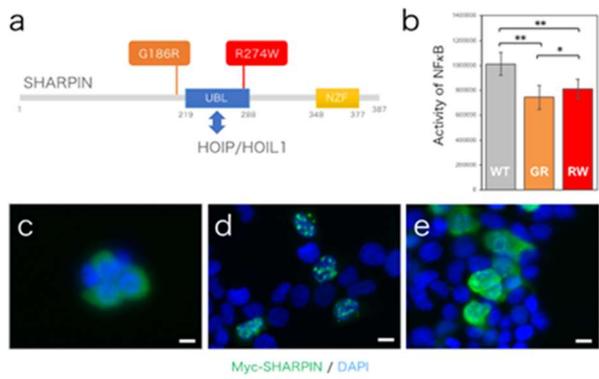
UK バイオバンク使用許可データを用いたトランスエスニックメタ解析では新規候補遺伝子座位として 6 座位を同定している。これらの遺伝子群の中で第 2、4、7 番染色体座位については脳および血液細胞における eQTL を GTEx データベースにより確認した。トランスエスニックメタ解析における遺伝子ベースの GWAS においても新規 1 遺伝子 (細胞増殖、脂質代謝に関連) を発見している。これらのデータを用いたドラッグリポジショニング解析では、日本人のみおよび日本人と欧米人との統合データで共に高血圧および高脂血症における治療薬が LOAD 治療薬候補として統計学的有意性を持って挙がってきている。現在、さらにサンプル数を拡大した LOAD GWAS (日本人データ約 25,500 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、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精査する。

また、LOAD 以外の認知症であるレビー小体型 (DLB)、正常圧水頭 (NPH)、血管性認知症 (VaD)、前頭側頭型認知症 (FTD) についてもケースのサンプル数は少ないが日本人における GWAS および遺伝子ベース解析、機能的アノテーション解析さらに UK バイオバンクとのトランスエスニックメタ解析を進めた。日本人 DLB GWAS において詳細な解析 (211 DLB vs 6172 controls) を行った。マンハッタンプロットを図 8 に示したが、既知の *APOE* 領域 (*APOC1P1*) との強い関連が再現できていると共に、新規にゲノムワイド有意水準を

満たす座位を 10 番染色体上に同定した (図 8)。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が挙がってきている。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 に関連する可能性が示唆される。また本 GWAS データを用いた他疾患との遺伝的相関 (Genetic correlation) について連鎖不平衡を利用した方法 (連鎖不平衡スコア回帰) により精査したところ、虚血性脳卒中と有意な相関 (図 9) を示しており遺伝学的な観点から虚血性脳梗塞と DLB が関連することを見出している。これらの知見から今回同定した遺伝的バリエントが DLB におけるバイオマーカーや脳梗塞の層別化に利用できる可能性があり、現在構築中の DLB PRS (現在検証サンプルを収集中) 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 病態解明が期待できる。

一方で高齢者における心不全、脳卒中、血管性認知症のリスクとなる不整脈についても理研と共同で大規模 GWAS を進めた。日本人心房細動 (AF) GWAS としてバイオバンク・ジャパン (BBJ) の症例対照データセット (AF9, 826 例、対照 140, 446 例) を用いて、マイナーアレル頻度 0.1%以上の常染色体 16, 394, 105 変異と X 染色体 423, 039 変異を用いた GWAS を実施した。本 GWAS により、ゲノムワイドに有意な 31 の AF 関連遺伝子座が同定され、そのうち 5 つはこれまで報告されていなかった (図)。続いて日本人解析結果に、ヨーロッパ人で最大の AF-GWAS (ケース 60, 620 人、コントロール 970, 216 人) とフィンランドの大規模ゲノムコホート FinnGen のデータ (ケース 7, 244 人、コントロール 56, 378 人) を用いた民族横断的メタ解析を実施し、さらに 33 の新しい座位を含む 150 の疾患感受性座位を同定した (図 10)。本民族横断的メタ解析により 150 の疾患感受性座位が同定され、マルチオミックス解析により *IL6R* と *ESRRG* (転写因子名 ERRg) が心房細動と関連する新しい候補遺伝子として提示された (図 11)。これらの成果から、心房細動の病態生理学における炎症の重要性や、心筋代謝メカニズムの関与が再度強調された。また、AF PRS を用いることにより、心房細動に対する遺伝的リスク評価が可能であることが示され (ROC カーブ AUC=0.738)、疾患の発症予測だけでなく、合併症予測、予後予測など様々な用途に適応できる可能性が示唆された。臨床応用、そして精密医療実現のためにはさらに臨床的エビデンスを積み重ねる必要があるが、本研究は日本人の心房細動においてその礎となる成果である。今後、ゲノム疫学コホートを実施し、本研究結果が精査・検証されエビデンスレベルを高めることができれば、老年医療領域における精密医療実現の大きな一歩となることが期待される (Miyazawa K, Ito K et al. *Nature Genetics* 2023)。

図1 R274W型SNARPINの機能解析



a: 2つのLOAD関連SHARPINバリエント、b: NFκBに与える影響、c: 正常型、d: G186R、e: R274Wにおける細胞内局在

図2 変異型内因性 SHARPIN の機能解析

➤ SHARPINタンパク質の細胞内局在

➤ TNF-α誘導性NF-κB活性化

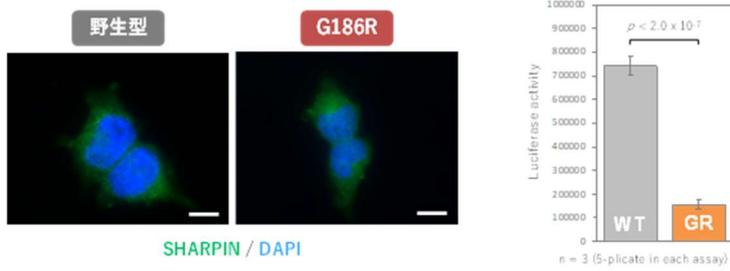


図3 変異型内因性 SHARPIN のアミロイドβ分泌に与える影響

▶ Amyloid-β (Aβ₁₋₄₀, Aβ₁₋₄₂)の分泌

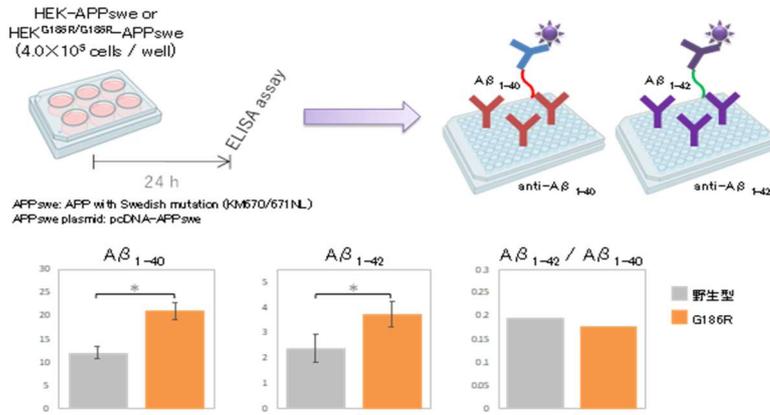
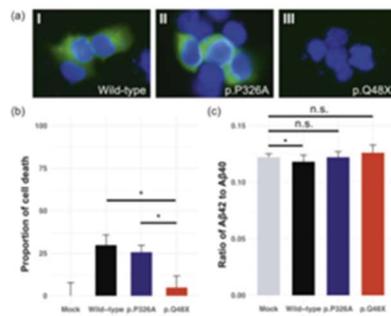


図4 MLKLバリエントの機能解析



(a) MLKLバリエントの細胞内局在、(b) バリエントによるネクローシスの抑制
(c) バリエントタンパク発現によるAβの分泌亢進

図5 MFSD3に民族特異的なDLB関連変異 p.C296Xを同定

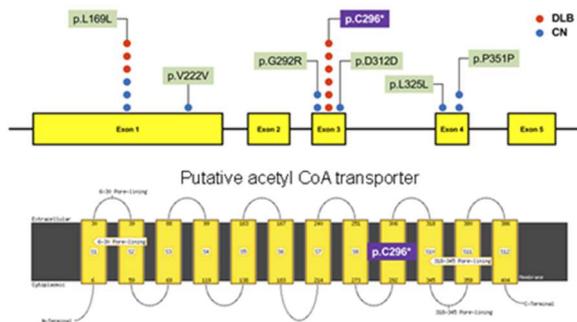


表2. HLA-DRB1*09:01 と HLA-DQB1*03:03 のアレル頻度

HLA アレル	サンプル数(A1/A1A2/A2)		A1 アレル頻度		オッズ比	95% CI	P*	P _{adj}
	LOAD	CN	LOAD	CN				
DRB1*09:01	13/58/124	27/331/1033	0.22	0.14	1.77	1.35-2.33	3.32×10 ⁻⁵	8.63×10 ⁻⁴
DQB1*03:03	13/60/122	30/355/1006	0.22	0.15	1.70	1.30-2.23	0.0001	0.001

表3 APOEε4を持たない被験者における TCR レパトアのクローン多様性

TCR 種別	補正項目	オッズ比	95%信頼区間	P*
α 鎖	年齢 + 性別	0.983	0.966-0.998	0.034
	年齢 + 性別 + ハプロタイプ**	0.982	0.966-0.998	0.033
β 鎖	年齢 + 性別	0.984	0.965-1.002	0.097
	年齢 + 性別 + ハプロタイプ**	0.995	0.966-1.003	0.11

図6 日本人 LOAD の GWAS による新規感受性座位の同定

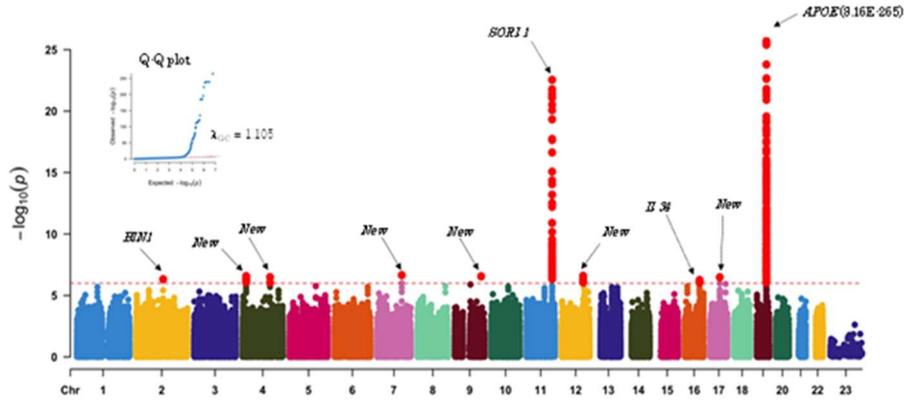


図7 LOAD 関連バリエントと eQTL 関係遺伝子の LOAD 血液中での発現上昇

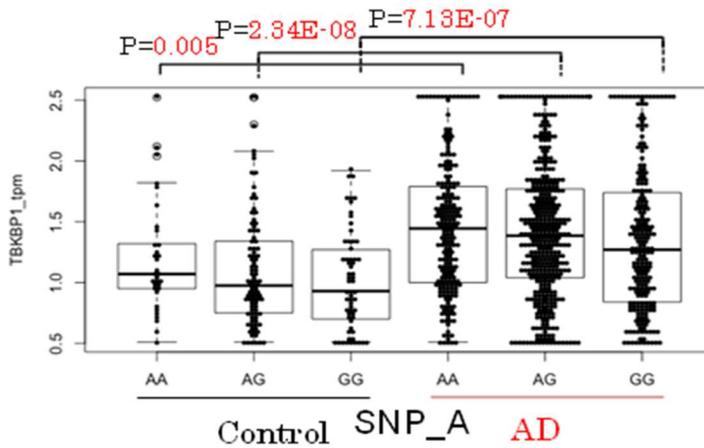


図8 DLG GWAS におけるマンハッタンプロット

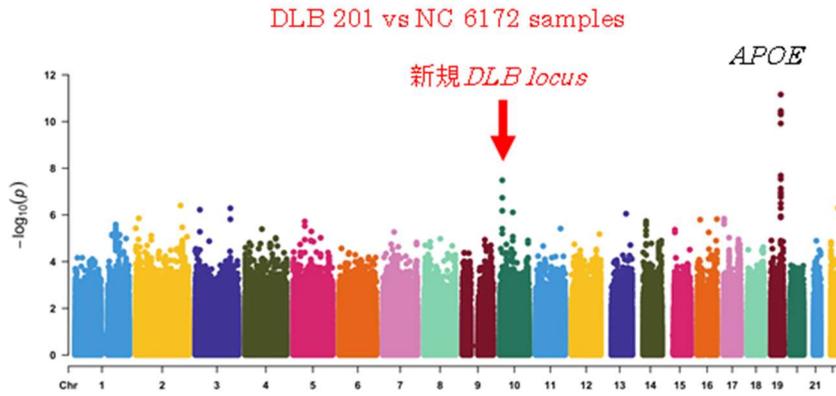


図 9 DLB GWAS データを利用した他疾患との遺伝的相関解析

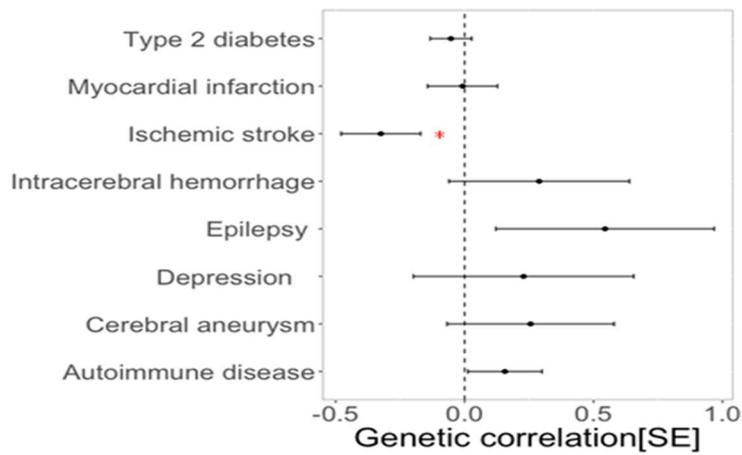


図 10 民族横断的 AF メタ GWAS のマンハッタンプロット

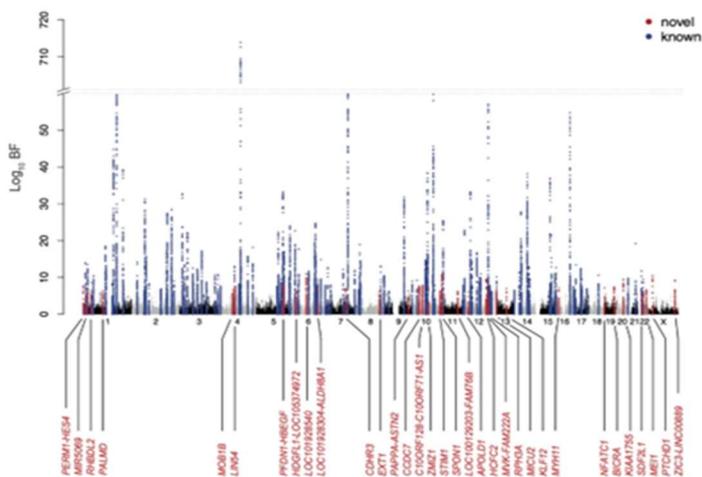
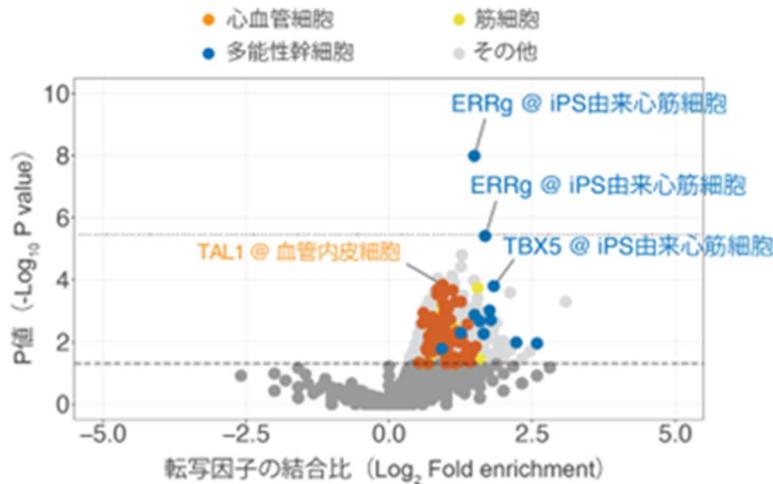


図 11 心房筋トランスクリプトームデータとの統合解析による疾患関連遺伝子の同定



※複数年度の研究期間全体について記載すること。

D. 考察と結論

全ゲノム、エクソーム配列データ、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を蓄積、活用し老年病の大規模なゲノム、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、遺伝子発現量的座位との関連から疾患候補遺伝子やバイオマーカーとなりえる遺伝子を絞り込んできている。また、認知症の全ゲノム配列解析からはアジア民族特異的低頻度バリエーションを持つ遺伝子として *SHARPIN*、*MLKL*、*MFSD3* を世界で初めて同定し、その機能についても認知症との関連について解明してきている。特に *MFSD3* 変異により、アセチルコリンの加水分解酵素で、DLB 治療薬であるアリセプトのターゲット、ブチリルコリンエステラーゼの血中濃度が上昇することから、この変異の有無で薬剤投与の使い分けができる可能性がある。今後、これらの分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。また、全ゲノム解析を用いた HLA ハプロタイプと LOAD の関連については、*APOEε4* を持たない集団で特定の HLA ハプロタイプがより LOAD との強い関連を有意に認めることが判明した。*APOEε4* は LOAD の強いリスク遺伝的要因として知られているが、LOAD 集団の大半は *APOEε4* を持っておらず、*APOEε4* を持たない日本人においては、特定の HLA ハプロタイプを有することが LOAD の発症リスクを有意に高くする要因になっていると考えられる。今後の大規模データにより、さらに日本人特異的な HLA ハプロタイプが明らかにできる可能性があり、日本人における LOAD の病態に関するさらなる理解を深めるとともに、発症メカニズム解明の一助になる。

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 GWAS では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。

大規模ゲノム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、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への近道である。日本における認知症のゲノム研究については、糖尿病や循環器疾患に比べ未だに解析規模の面で追いついていないのが現状であるが、今後、さらなるゲノム、オミクスデータの蓄積、解析の大規模化を進めることが重要となる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2021 年度

(主任研究者)

- 1) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry* 27: 2554-2562 (2022).
- 2) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama A, Mitsumori R, Miyashita A, Hara N, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. A functional variant *SHARPIN* confers increased risk of Alzheimer's disease. *Journal of Human Genetics* 67, 203-208 (2022).
- 3) Akiyama S, Higaki S, Ochiya T, Ozaki K, Niida S, Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Databases* Nov 3 (2021).
- 4) Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, Niida S, Ozaki K. Fukami M. Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. *Journal of Human Genetics* 66(5):475-489 (2021).
- 5) Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. *Translational Psychiatry* 11, 151 (2021).
- 6) 尾崎浩一 日本人における新規孤発性アルツハイマー病感受性遺伝子の同定と解

析 医学のあゆみ 第5土曜特集第278巻5号 2021年7月31日、(2021)

- 7) 尾崎浩一 生活習慣病の遺伝因子群とポリジェニックリスクスコア 愛知県医師会雑誌「現代医学」誌第68巻1号(2021年6月号) p22-27.

(分担研究者)

- 1) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry* Mar 10(2022)
- 2) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama A, Mitsumori R, Miyashita A, Hara N, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. A functional variant SHARPIN confers increased risk of Alzheimer's disease. *Journal of Human Genetics* 67, 203-208 (2022).
- 3) Akiyama S, Higaki S, Ochiya T, Ozaki K, Niida S, Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Databases* Nov 3 (2021).
- 4) Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, Niida S, Ozaki K. Fukami M. Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. *Journal of Human Genetics* 66(5):475-489 (2021).
- 5) Fujimoto A, Wong JH, Yoshii Y, Akiyama S, Tanaka A, Yagi H, Shigemizu D, Nakagawa H, Mizokami M, Shimada M. Whole-genome sequencing with long reads reveals complex structure and origin of structural variation in human genetic variations and somatic mutations in cancer. *Genome Med.* 2021 Apr 29;13(1):65.
- 6) Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. *Translational Psychiatry* 11, 151 (2021).
- 7) Hartiala JA, (間43名), Ito K, Koyama S, et al. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 42: 919-933 (2021).

2022年度

(主任研究者)

- 1) Miyazawa K, Ito k, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank

- Japan Project, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides new insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk. *Nature Genetics* 2023(Online ahead of print).
- 2) Ieki H, Ito K, Saji M, Kawakami R, Nagatomo Y, Takada K, Kariyasu T, Machida H, Koyama S, Yoshida H, Kurosawa R, Matsunaga H, Miyazawa K, Ozaki K, Onouchi Y, Katsushika S, Matsuoka R, Shinohara H, Yamaguchi T, Kodera S, Higashikuni Y, Fujiu K, Akazawa H, Iguchi N, Isobe M, Yoshikawa T, Komuro I. Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis. *Commun Med.* 2022;2:159.
 - 3) Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through immune landscape analysis. Shigemizu D*, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. *NPJ Aging* 8, 15 (2022).
 - 4) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific mutations in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022 Jun 28 (2022).
 - 5) 尾崎浩一, 日本人における大規模ゲノム・オミクス解析を用いた認知症研究, 神経内科 特集1 認知症の病態・診断・治療 VOL. 98 NO. 2 p171-178 (2023年2月号) .

(分担研究者)

- 1) Miyazawa K, Ito k, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank Japan Project, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides new insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk. *Nature Genetics* 2023 (Online ahead of print).
- 2) Ieki H, Ito K, Saji M, Kawakami R, Nagatomo Y, Takada K, Kariyasu T, Machida H, Koyama S, Yoshida H, Kurosawa R, Matsunaga H, Miyazawa K, Ozaki K, Onouchi Y, Katsushika S, Matsuoka R, Shinohara H, Yamaguchi T, Kodera S, Higashikuni Y, Fujiu K, Akazawa H, Iguchi N, Isobe M, Yoshikawa T, Komuro I. Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis. *Commun Med.* 2022;2:159.

- 3) Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer' s disease through immune landscape analysis. *NPJ Aging* 8, 15 (2022).
- 4) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific mutations in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022 Jun 28 (2022).
- 5) Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT, Clarke SL, Napolioni V, Ma S, Lee KM, Fang H, Chen F, Lu Y, Tsao NL, Raghavan S, Koyama S, Gorman BR, Vujkovic M, Klarin D, Levin MG, Sinnott-Armstrong N, Wojcik GL, Plomondon ME, Maddox TM, Waldo SW, Bick AG, Pyarajan S, Huang J, Song R, Ho YL, Buyske S, Kooperberg C, Haessler J, Loos RJF, Do R, Verbanck M, Chaudhary K, North KE, Avery CL, Graff M, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Bis JC, Leonard H, Shen B, Lange LA, Giri A, Dikilitas O, Kullo IJ, Stanaway IB, Jarvik GP, Gordon AS, Hebring S, Namjou B, Kaufman KM, Ito K, Ishigaki K, Kamatani Y, Verma SS, Ritchie MD, Kember RL, Baras A, Lotta LA; Regeneron Genetics Center; CARDIoGRAMplusC4D Consortium; Biobank Japan; Million Veteran Program, Kathiresan S, Hauser ER, Miller DR, Lee JS, Saleheen D, Reaven PD, Cho K, Gaziano JM, Natarajan P, Huffman JE, Voight BF, Rader DJ, Chang KM, Lynch JA, Damrauer SM, Wilson PWF, Tang H, Sun YV, Tsao PS, O'Donnell CJ, Assimes TL. Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations. *Nat Med.* 28(8):1679-1692 (2022).
- 6) Pirruccello JP, Di Achille P, Nauffal V, Nekoui M, Friedman SF, Klarqvist MDR, Chaffin MD, Weng LC, Cunningham JW, Khurshid S, Roselli C, Lin H, Koyama S, Ito K, Kamatani Y, Komuro I; BioBank Japan Project, Jurgens SJ, Benjamin EJ, Batra P, Natarajan P, Ng K, Hoffmann U, Lubitz SA, Ho JE, Lindsay ME, Philippakis AA, Ellinor PT. Genetic analysis of right heart structure and function in 40,000 people. *Nat Genet.* 54(6):792-803 (2022).

2023 年度

(主任研究者)

- 1) Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S,

- Shigemizu D. *Gerontology* in press (2024).
- 2) Polygenic effects on the risk of Alzheimer's disease in the Japanese population. Kikuchi M, Miyashita A, Hara N, Kasuga K, Saito Y, Murayama S, Kakita A, Akatsu H, **Ozaki K**, Niida S, Kuwano R, Iwatsubo T, Nakaya A, Ikeuchi T. *Alzheimer's Research and Therapy* 16 (1): 45 (2024).
 - 3) CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells of the late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, reveal reduced NF- κ B pathway and accelerated A β secretion. Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, **Ozaki K***. *Journal of Human Genetics* Published 13 February (2024).
 - 4) The HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in APOE ϵ 4-negative Japanese adults. Shigemizu D, Fukunaga K, Yamakawa A, Suganuma M, Fujita K, Kimura T, Mushiroda T, Sakurai T, Niida S, **Ozaki K***. *npj Aging* 10 (1):3 (2023).
 - 5) Liu X, Matsunami M, Horikoshi M, Ito S, Ishikawa Y, Suzuki K, Momozawa Y, Niida S, Kimura R, **Ozaki K**, Maeda S, Imamura M, Terao C. Natural Selection Signatures in the Hondo and Ryukyu Japanese Subpopulations. *Mol. Biol. Evol.* 40(10) (2023). doi: 10.1093/molbev/msad231.
 - 6) Guen YL, 間 122 名, **Ozaki K**, Sims R, Foo JN, Flier W, Ikeuchi T, Ramirez A, Mata I, Ruiz A, Gan-Or Z, Lambert JC, Greicius MD, Mignot E. Multi-ancestry HLA analysis in Alzheimer's and Parkinson's diseases uncovers a shared adaptive immune response mediated by HLA-DRB1*04. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120(36): e2302720120 (2023). doi: 10.1073/pnas.2302720120.
 - 7) Sleiman PM, Qu H, Connolly JJ, Mentch F, Pereira A, Lotufo PA, Tollman S, Choudhury A, Ramsay M, Kato N, **Ozaki K**, Mitsumori R, Jeon J, Hong CH, Son SJ, Roh HW, Lee D, Mukadam N, Foote IF, Marshall C, Butterworth A, Prins BP, Glessner J, Hakonarson H, on behalf of the DAC and IHCC consortium. Trans-ethnic Genomic Informed Risk Assessment for Alzheimer's disease: An International Hundred K+ Cohorts Consortium Study. *Alzheimer's & Dementia* 2023 Jul 14. doi: 10.1002/alz.13378.
 - 8) Koike Y, 間 42 名, **Ozaki K**, Momozawa Y; Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments; Yamazaki M, Okawa A, Matsumoto M, Iwasaki N, Terao C, Ikegawa S. Genetic insights into ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *ELife* 2: e86514 (2023). doi: 10.7554/eLife.86514.
 - 9) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, **Ozaki K**, Hosoyama T, Shigemizu D. RNA-sequencing

analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jun 22: glad150. doi: 10.1093/gerona/glad150.

- 10) Shigemizu D, Akiyama S, Suganuma M, Furutani M, Yamakawa A, Nakano Y, **Ozaki K**, Niida S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer disease subtypes by using genomic data. *Translational Psychiatry* 13 (1): 232 (2023). doi: 10.1038/s41398-023-02531-1.
- 11) Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, **Ozaki K**. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through immune landscape analysis. *NPJ Aging* 8, 15 (2022).
- 12) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, **Ozaki K**. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific mutations in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022 Jun 28 (2022).
- 13) 尾崎浩一, 日本人における大規模ゲノム・オミクス解析を用いた認知症研究, 神経内科
- 14) 尾崎浩一「日本人の新たなアルツハイマー病リスク遺伝子」Dementia Japan、Vol. 37 NO. 2 April, p239-249 (2023).
- 15) 宮下哲典、原範和、春日健作、菊池正隆、尾崎浩一、新飯田俊平、池田真理、柿田明美、池内健「APOE の遺伝型とレアミスセンスバリエント：臨床応用への可能性」Dementia Japan、Vol. 37 NO. 2 April, p250-257 (2023).

(分担研究者)

- 1) Ito S, Liu X, Ishikawa Y, Conti DD, Otomo N, Kote-Jarai Z, Suetsugu H, Eeles RA, Koike Y, Hikino K, Yoshino S, Tomizuka K, Horikoshi M, **Ito K**, Uchio Y, Momozawa Y, Kubo M; BioBank Japan Project; Kamatani Y, Matsuda K, Haiman CA, Ikegawa S, Nakagawa H, Terao C. Androgen receptor binding sites enabling genetic prediction of mortality due to prostate cancer in cancer-free subjects. *Nat. Commun.* 2023 Aug 23;14(1):4863. doi: 10.1038/s41467-023-39858-8.
- 2) Young Jang M, Patel PN, Pereira AC, Willcox JAL, Haghghi A, Tai AC, **Ito K**, Morton SU, Gorham JM, McKean DM, DePalma SR, Bernstein D, Brueckner M, Chung WK, Giardini A, Goldmuntz E, Kaltman JR, Kim R, Newburger JW, Shen Y, Srivastava D, Tristani-Firouzi M, Gelb BD, Porter GA Jr, Seidman CE, Seidman JG. Contribution of Previously Unrecognized RNA Splice-Altering Variants to Congenital Heart Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2023 May 11:e003924.

- 3) Kojima S, Koyama S, Ka M, Saito Y, Parrish EH, Endo M, Takata S, Mizukoshi M, Hikino K, Takeda A, Gelinas AF, Heaton SM, Koide R, Kamada AJ, Noguchi M, Hamada M; Biobank Japan Project Consortium; Kamatani Y, Murakawa Y, Ishigaki K, Nakamura Y, **Ito K**, Terao C, Momozawa Y, Parrish NF. Mobile element variation contributes to population-specific genome diversification, gene regulation and disease risk. *Nat Genet.* 2023 May 11.
- 4) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T, **Shigemizu D**. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023 Jun 22: glad150. doi: 10.1093/gerona/glad150.
- 5) **Shigemizu D**, Akiyama S, Suganuma M, Furutani M, Yamakawa A, Nakano Y, Ozaki K, Niida S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer disease subtypes by using genomic data. *Translational Psychiatry* 13 (1): 232 (2023). doi: 10.1038/s41398-023-02531-1.
- 6) 伊藤 薫 (和文雑誌) ”冠動脈疾患の遺伝的リスク” 日本臨牀 増刊号 臨床冠動脈疾患学 ～冠動脈疾患の最新治療戦略～ 81 巻増刊号 8 (通巻第 1241 号) P. 101-108 2023 年 8 月 31 日発行 ISSN 0047-1852 Nippon Rinsho (雑誌コード 06916-08).

2. 学会発表

2021 年度

(主任研究者)

- 1) 尾崎浩一 (招聘講演、日本語、口頭) Large-scale genomic analysis for Alzheimer's disease in Japanese 第 40 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 16 (東京)、2021 年 11 月 28 日)
- 2) 尾崎浩一 (招聘講演、日本語、口頭) 日本人におけるアルツハイマー病のゲノム解析 第 66 回日本人類遺伝学会総会 シンポジウム (横浜、2021 年 10 月 14 日)
- 3) 光森 理紗、浅海 裕也、重水 大智、秋山 真太郎、森園 隆、寺尾 知可史、新飯田 俊平、尾崎 浩一 日本人および民族横断的ゲノムワイド関連解析による認知症の感受性座位の探索 第 66 回日本人類遺伝学会総会 ポスター (横浜、2021 年 10 月 14 日)
- 4) 浅海 裕也、重水 大智、秋山 真太郎、宮下 哲典、光森 理紗、原 範和、池内 健、新飯田 俊平、尾崎 浩一 遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 *SHARPIN* の疾患リスクとなる新規機能的ミスセンスバリエーションの同定 第 66 回日本人類遺伝学会総会 一般口演 (横浜、2021 年 10 月 16 日)

- 5) Furutani M, Okamura S, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, Nakano Y, Ozaki K
A genome-wide association study for Tachycardia-induced Cardiomyopathy in
Japanese population. 第 66 回日本人類遺伝学会総会 ポスター (横浜、2021 年 10
月 14 日)

(分担研究者)

- 1) 光森 理紗、浅海 裕也、重水 大智、秋山 真太郎、森園 隆、寺尾 知可史、新飯
田 俊平、尾崎 浩一 日本人および民族横断的ゲノムワイド関連解析による認知症
の感受性座位の探索 第 66 回日本人類遺伝学会総会 ポスター (横浜、2021 年 10 月
14 日)
- 2) 浅海 裕也、重水 大智、秋山 真太郎、宮下 哲典、光森 理紗、原 範和、池内 健、新
飯田 俊平、尾崎 浩一 遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 *SHARPIN* の疾患リスクと
なる新規機能的ミスセンスバリエーションの同定 第 66 回日本人類遺伝学会総会 一般口
演 (横浜、2021 年 10 月 16 日)
- 3) A genome-wide association study for Tachycardia-induced Cardiomyopathy in
Japanese population. Furutani M, Okamura S, Morizono T, Shigemizu D, Niida S,
Nakano Y, Ozaki K 第 66 回日本人類遺伝学会総会 ポスター (横浜、2021 年 10 月 14
日)
- 4) 伊藤 薫 (招聘講演、日本語、口頭) ゲノム解析からゲノム医療の実装にむけて
神奈川県立循環器呼吸器病センター 2021 年 6 月 4 日 (On the web)
- 5) 伊藤 薫 (招聘講演、日本語、口頭) Basic Science Summit Session3: The
Promise and Peral of Next-Generation sequencing "AI を用いたメンデル遺伝病
Variant of Unknown Significance の解釈" 第 67 回日本不整脈心電図学会学術集会
(67th Japanese Heart Rhythm Society) 2021 年 7 月 2 日 (On the web)
- 6) Ito K (Invited, English, Oral) CVCT (Cardiovascular Clinical Trialist)- Asia-
Pacific Forum: "How Should We Apply Omics on Cardiovascular Diseases to
Clinical Medicine?" 「How to Utilize Genomic Information to Realize the
Precision Medicine for Cardiovascular Diseases」 July 12, 2021 (On the web)
- 7) 伊藤 薫 (招聘講演、日本語、口頭) シンポジウム 3 心不全ゲノム医療の最前線
「ゲノムから見た「一般的な」疾患としての心不全研究」 第 25 回日本心不全学会学
術集会 2021 年 10 月 1 日 (金) (On the web)
- 8) 伊藤 薫 (招聘講演、日本語、口頭) クローン性造血とがん以外の体細胞変異 神
奈川県立循環器呼吸器病センター 2021 年 10 月 8 日 (On the web)
- 9) 伊藤 薫 (招聘講演、日本語、口頭) シンポジウム 1 生活習慣病のゲノム研究の
最前線「心疾患のゲノム解析の最前線」 日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日
本遺伝子診療学会大会合同開催 2021 年 10 月 14 日 (横浜、日本+On the web)

- 10) 伊藤 薫 (招聘講演、日本語、口頭)「循環器疾患におけるゲノムワイド関連解析の現状と将来展望」 第9回マルチ NGS オミクス解析研究会 (東京大学 定量生命科学研究所 主催) 2021年11月19日(On the web)
- 11) Ito K, (Oral English, Invited) Symposium Basic Research for Cardiovascular Precision Medicine (APSC04) "Genome analysis of ischemic heart disease and atrial fibrillation for the development of precision medicine", Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2022, Mar. 12, 2022 (On the web)
- 12) Ito K, (Oral English, Invited) Plenary Session 14. Progress of genome medicine in cardiovascular diseases "Japanese and trans-ancestry genome-wide association studies for atrial fibrillation provide new insights into the disease mechanism and the potential predictor for cardioembolic stroke risk.", The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Mar. 13, 2022 (On the web)

2022 年度

(主任研究者)

- 1) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一 Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese., 第11回生命医薬情報学連合大会, 2022/9/13, 国内, ポスター
- 2) 呉谷文, 森園隆, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智, 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析, 第45回日本分子生物学会年会, 2022/12/1, 国内, ポスター.
- 3) 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
- 4) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
- 5) 古谷元樹, 森園隆, 光森理紗, 呉谷文, 中野由紀子, 新飯田俊平, 重水大智, 尾崎浩一, 日本人集団における QTL 解析, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/16, 国内, ポスター.

(分担研究者)

- 1) Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太

- 郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 11 回生命医薬情報学連合大会, 2022/9/13, 国内, ポスター.
- 2) 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析, 呉谷 文, 森園 隆, 秋山 真太郎, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智, 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/12/1, 国内, ポスター.
 - 3) 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析, 浅海裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 光森 理紗, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
 - 4) 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索, 光森 理紗, 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 森園 隆, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
 - 5) 日本人集団における QTL 解析, 古谷 元樹, 森園 隆, 光森 理紗, 呉谷 文, 中野由紀子, 新飯田 俊平, 重水 大智, 尾崎 浩一, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022/12/16, 国内, ポスター.
 - 6) **伊藤 薫** (招聘講演、日本語、口頭) 「心房細動の発症機序と予防・治療戦略 Present and Future ” 心房細動の遺伝的背景の解明と Precision Medicine の実現を目指して」 第 7 回日本心血管協会学術集会 2022 年 5 月 14 日 (On the web)
 - 7) **伊藤 薫** (招聘講演、日本語、口頭) シンポジウム 「循環器疾患領域におけるゲノム疫学研究」 循環器領域のゲノムリスクスコア発展と臨床実装に向けた展望 第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2022 年 7 月 24 日 (金) (久留米、日本)
 - 8) **伊藤 薫** (招聘講演、日本語、口頭) 「大規模 NGS データを基盤としたゲノム解析「大規模バイオバンクを用いたヒト循環器疾患ゲノム解析の最前線」 2022 年日本バイオインフォマティクス学会年会 第 11 回生命医薬情報学連合大会 (IIMBMP2022) 2022 年 9 月 14 日 (大阪、日本)
 - 9) **伊藤 薫** (招聘講演、日本語、口頭) 「多因子循環器疾患のゲノム解析と臨床応用の最前線」 第 4 回 NCVC (国立循環器病研究センター) Seminar Series 2022 年 9 月 30 日 (On the web)
 - 10) **Ito K.** (Invited Oral English) “Cardiovascular Genomics for Disease Biology and Comorbidity Prediction” The 6th RIKEN IMS-Stanford ISCBRM Joint Symposium, February 21st 2023 (On the web)
 - 11) **Ito K.** (Invited Oral English) [Genetic advances in metabolic, cardiovascular, and aging] ” Applying multi-omics in cardiovascular diseases” The 1st International Conference of Cardiovascular, Metabolic, and Aging Research Symposium, February 25th 2023 (On the web, Indonesia)
 - 12) **伊藤 薫** (招聘 口頭 日本語) 学術委員会 GC3: 循環器疾患の個別化医療実

現のための疾患発症予測・予防プログラムに関する研究助成報告会、第 87 回日本循環器学会学術集会 2023 年 3 月 10 日～12 日 Online

- 13) **伊藤 薫** (招聘 口頭 日本語) Topics 3 不整脈領域におけるトランスレーショナル研究 “心房細動のゲノム解析と臨床応用への展望” 第 87 回日本循環器学会学術集会 2023 年 3 月 12 日、福岡、日本
- 14) **Ito K** (Invited, English, Oral) CSC-JCS Joint Symposium Recent Advance of Genetics in Atrial Fibrillation “Atrial Fibrillation from the Viewpoint of Population Genetics” The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Fukuoka, Japan

2023 年度

(主任研究者)

- 1) Shigemizu D, **Ozaki K.** (Oral, Invited, English) Genomic research on dementia in the Japanese population. Human Genetics Asia 2023 東京 2023/10/12 シンポジウム
- 2) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, **Ozaki K.** Knock-in of late-onset Alzheimer’s disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. Human Genetics Asia 2023 東京 2023/10/12. ポスター
- 3) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and **Ozaki K.** A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy body dementia in Japanese.
- 4) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, **Ozaki K.** East Asian-specific late-onset Alzheimer’s disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
- 5) Yamakawa A, Mitsumori R, Akiyama S, Niida S, **Ozaki K.** and Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease by RNA-sequencing data analysis. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
- 6) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, **Ozaki K.** and Watanabe K. Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 口頭

- 7) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, **Ozaki K**, and Shigemizu D. 「MFSD3 loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain.」 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
- 8) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and **Ozaki K**. Genome wide association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
- 9) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, **Ozaki K**, Satake S, and Shigemizu D. 「Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors.」 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
- 10) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園隆, 新飯田俊平, **尾崎浩一** 「日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索」第31回日本医学会総会 2023 東京 東京 2023/4/21-22 ポスター

(分担研究者)

- 1) **Ito K**. (Oral, Invited, English) Symposium 16 Genetics of Complex Diseases “Genomic analysis and polygenic score application in cardiovascular diseases” Human Genetics Asia 2023, Oct 13, 2023, Tokyo, Japan
- 2) **Shigemizu D**, Ozaki K. (Oral, Invited, English) Genomic research on dementia in the Japanese population. Human Genetics Asia 2023 東京 2023/10/12 シンポジウム
- 3) **Asanomi Y**, Kimura T, Shimoda N, **Shigemizu D**, Niida S, Ozaki K. Knock-in of late-onset Alzheimer’s disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. Human Genetics Asia 2023 東京 2023/10/12. ポスター
- 4) Mitsumori R, **Asanomi Y**, **Shigemizu D**, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy body dementia in Japanese.
- 5) **Asanomi Y**, **Shigemizu D**, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. 「East

- Asian-specific late-onset Alzheimer's disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function.」 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
- 6) Yamakawa A, Mitsumori R, Akiyama S, Niida S, Ozaki K and Shigemizu D. 「Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis.」 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
 - 7) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, Ozaki K, and Watanabe K. Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 口頭
 - 8) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. MFS3 loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain.」 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
 - 9) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. Genome wide association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
 - 10) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. 「Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. 」 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023 横浜 2023/6/12-14 ポスター
 - 11) 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一 「日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索」 第31回日本医学会総会 2023 東京 東京 2023/4/21-22 ポスター
 - 12) 伊藤 薫 (招聘、口頭、日本語) Symposium:不整脈のリスク・診断・治療をゲノム情報から考える 「New genetic insights into atrial fibrillation and Prospects for clinical application? from population genetics」 第69回日本

不整脈心電学会学術集会 7月7日、2023年、札幌、日本

- 13) 伊藤 薫 (口頭、日本語、招聘) “循環器疾患とゲノム” 第4回本郷湯島カンファランス、2023年7月26日、東京、日本
- 14) Kaoru Ito (Invited, Oral, English) JCS@ GW-ICC virtual joint session: Precision Medicine in Heart Failure “Heart failure as a “Common” disease from a Genomic perspective”, The 34th Great Wall International Congress of Cardiology/ Asian Heart Society Congress 2023. Sep.7-10, 2023, Beijing/ Online
- 15) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer’s disease in Japanese. 2022年日本バイオインフォマティクス学会年会 ポスター (豊中、2022年9月14日)
- 16) Kaoru Ito, (Oral English, Invited) Symposium Basic Research for Cardiovascular Precision Medicine (APSC04) “Genome analysis of ischemic heart disease and atrial fibrillation for the development of precision medicine”, Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2022, Mar. 12, (2022) (On the web)。

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