

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		革新的技術を活用し、加齢による脳機能低下と異常蛋白蓄積につながる病理過程の上流を追求・解明し、認知症の血液診断マーカーと治療薬を開発する（ヒト GWAS とモデル動物トランスクリプトームの統合的解析による新規アルツハイマー病関連遺伝子の同定）
機関名		国立研究開発法人理化学研究所
研究開発	所属 役職	統合生命医科学研究センター グループディレクター
担当者	氏名	角田 達彦

2. 研究開発成果の内容

① GWAS とマウス発現の統合的解析結果のまとめ

平成 27 年度は、これまで開発してきたマウスのトランスクリプトームデータとヒトのゲノムワイド解析データを統合的に解析する手法を実データに適用し、アルツハイマー病ヒトサンプルで妥当性を確認した複数の遺伝子の機能を、インシリコのデータベースで検証した。また、パスウェイ解析のための自動データ更新ツールおよび統合解析ツールを開発し、上記の候補遺伝子からなるパスウェイ上のパタンの検証を行い、国立大学法人大阪大学（大阪大学）との共同研究の成果として論文化した。

② GWAS と eQTL とマウス発現の統合的解析

平成 27 年度は、マウスのトランスクリプトームのデータと、ヒトのゲノムワイド関連解析の結果と、ヒト脳の遺伝子発現の eQTL 解析の結果を統合し、情報量を増し、有意な遺伝子を新たに発見することを目的としたコアプログラムの高速化を行った。また、それを応用し全ゲノムを探索するプログラムの高速化を行った。そして eQTL データのより高い検出力と高精度化を実現した。これらを実際の全ゲノムデータに適用し、新たな候補遺伝子を探索した。

③ 候補遺伝子 variant 関連解析

平成 27 年度は、共同研究先である大阪大学で施行したヒト遺伝子 KLC1 上の rare variant 探索の結果を基に、アルツハイマー病患者および対照群で検証し、rare variant とアルツハイマー病との関連を解析した。そしてゲノムアノテーションによる解析を追加し、共同研究先の大阪大学と結果を検討、議論を行った。

④ GWAS と eQTL とマウス発現の統合的解析結果の実験的検証とパスウェイ解析

平成 27 年度は、GWAS と eQTL とマウス発現の統合的解析で得られた候補に対し、GWAS サンプルと eQTL サンプルでの imputation の検証を、実サンプルを用いて行った。次に、eQTL サンプルの遺伝子の発現量を、RT-PCR で確認した。そして、パスウェイ解析プログラムを用いて、各候補遺伝子とアル

ツハイマー病態や $A\beta$ との関係をネットワーク解析し、創薬シーズとしての手がかりを得た。