Exploring novel blood-based DNA methylation biomarkers for Alzheimer's disease via targeted sequencing of highly variable CpG sites

個人間で DNA メチル化状態に差のある CpG サイトに着目したアルツハイマー病の新たな血液由来 DNA メチル化バイオマーカーの探索

Hideki Ohmomo^{1,2}, Shohei Komaki^{1,2}, Shiori Minabe^{1,2}, Yoichi Sutoh^{1,2}, Yayoi Otsuka-Yamasaki^{1,2}, Makoto Sasaki^{2,3}, Atsushi Shimizu^{1,2}

大桃秀樹 1.2、小巻翔平 1.2、美辺詩織 1.2、須藤洋一 1.2、山﨑弥生 1.2、佐々木真理 2.3、清水厚志 1.2

1岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門

2岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構

³岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構(IMM)生体情報解析部門/医歯薬総合研究所 生体情報解析部門の大桃秀樹特任准教授、部門長の清水厚志教授らの研究グループは、アルツハイマー病(AD)の早期診断のための血液 DNA メチル化バイオマーカーの探索の研究成果を報告し、2025 年 8 月 12 日に BMC Research Notes 誌に掲載されました。

【研究のポイント】

- 血液由来 DNA を用いて、DNA メチル化に着目したアルツハイマー病(AD)を見つける 新たなアプローチに挑戦しました
 - : アルツハイマー病(AD)の早期診断を目指し、血液細胞の DNA メチル化パターンに 注目して、個人間でメチル化状態に違いがある 150 万か所の CpG (CDMV プローブ) を対象にしたエピゲノムワイド関連解析を実施しました。
- 従来のマイクロアレイでは網羅できない高解像度なターゲットバイサルファイトシーク エンス法を用いて、より詳細なメチル化情報を取得しました。
 - :本研究では、統計的有意差は認められませんでしたが、*CADM1、TUBA1B、EXOC2* などの近隣に位置する CpG サイトがエピゲノムワイド関連解析ならびに *APOE* 遺伝 子多型による層別化解析の結果に共通して示されたことにより AD の候補 CpG になり うる可能性が示唆されました。

● 今後の展望

- :本研究でマーカーが検出できなかった理由の1つに対象検体数の不足が考えられました。今回の結果を受け、解析対象数を3倍程度(150名)に増やした解析を行う必要があると考えています。
- : AD の兆候の早期発見には血液細胞での変化と脳内での変化との関連、さらに病状や病期に応じた研究を行うことが今後重要です。血液と脳との違いや発症初期段階の変化を捉えるために、今回の結果を発展させて前向きコホート研究での長期追跡やマルチオミクス統合解析を行うことが期待されます。

【概要】

アルツハイマー病(AD)は、人口の高齢化に伴って重大な公衆衛生上の課題となっています。しかし、早期診断のための侵襲性の低いバイオマーカーはまだ確立されていません。DNAメチル化は、有望なバイオマーカーとして最近注目されています。本研究では、個人間でDNAメチル化状態が異なる場所(CDMV; Common DNA Methylation Variation)に着目した解析を行い、ADの早期検出のための新規血液 DNAメチル化バイオマーカーを同定することを目的としました。

本研究ではまず、全解析対象者(対照群 [AD 未発症者群] 48 名および AD 群 48 名)の DNA を用いて、アポリポプロテイン ε 型 4 (*APOE4*) 遺伝子上にある AD 感受性多型 (rs429358 および rs7412) のジェノタイピングを行いました。その結果、*APOE*遺伝子型の 高リスク群は AD 患者(23 人/48 人、[47.9%])において対照群(6 人/48 人、[12.5%])よ りも頻度が高い結果が得られました。次に、AD と関連する CpG 部位を明らかにするため、全解析対象者の DNA を用いて、その DNA メチル化状態を解析し、2 種類のバイオマーカー 探索の解析を行いました。 1 つは、対照群と AD 患者のゲノムワイドに測定した 150 万か所

の DNA メチル化状態を比較し、統計学的に有意な差を示す CpG 部位を探索するゲノムワイドエピゲノム関連解析(EWAS)です。もう 1 つは、APOE4 遺伝子上の一塩基多型(SNP)rs429358 と rs7412 により対照群と AD 群をそれぞれ高リスク群と低リスク群に層別化したのちに群間比較をする解析です。両手法において、AD に関連して DNA メチル化状態が統計学的に有意に変動する CpG 部位を新規に見つけることはできませんでした。その一方で、AD との弱い関連を示す CpG 部位の中には、これまでに国内外の研究で AD との関連がすでに報告されている CADM1(細胞接着分子 1)、TUBA1B(チューブリンアルファ 1 B)、EXOC2(エクソシスト複合体成分 2)遺伝子上の CpG が含まれていることがわかりました。さらに、現在までに AD との関連が報告されていない CpG 部位について、本研究で AD との関連を示唆する結果を得ることができました。

以上のように本研究では、AD に対する新規 DNA メチル化バイオマーカーの発見には至りませんでした。その原因の1つとして、検出力不足、つまり解析検体数が足りなかった可能性があります。そこで、今後は解析対象数を増やして検出力を上げた解析を実施することを検討しています。

