

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}、山崎弥生^{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ケンス法を用いて、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

