

PRESS RELEASE

2026 年 7 月 3 日

理化学研究所
京都大学 iPS 細胞研究所
大阪大学

血液遺伝子発現データから ALS 識別の新手法を開発

—機械学習による ALS 病態分子の発見と iPS モデルでの検証—

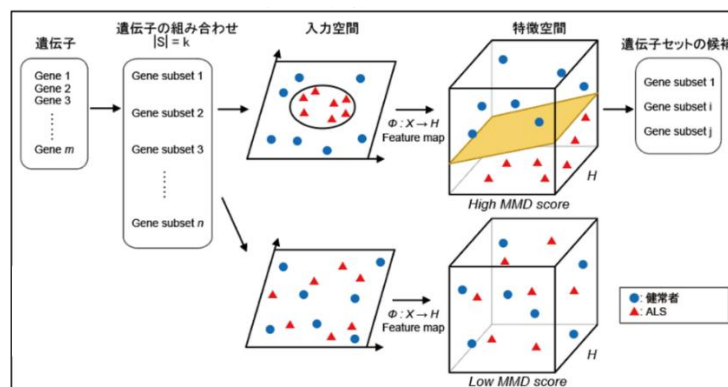
概要

理化学研究所（理研）革新知能統合研究センターiPS 細胞連携医学的リスク回避チーム（研究当時）の今村恵子客員研究員（研究当時、現バイオリソース研究センターiPS 創薬基盤開発チーム客員研究員、京都大学 iPS 細胞研究所特定拠点准教授）、上田修功チームディレクター（研究当時、現革新知能統合研究センター副センター長）、井上治久客員主管研究員（研究当時、現バイオリソース研究センターiPS 創薬基盤開発チームチームディレクター、京都大学 iPS 細胞研究所教授）、動的システム学習チームの河原吉伸チームディレクター（大阪大学大学院情報科学研究科教授）らの共同研究グループは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）^[1]の患者血液に含まれる遺伝子発現データから、ALS を特徴づける新たな遺伝子の組み合わせを機械学習^[2]で発見しました。

本研究成果は、血液による ALS 診断法の開発や、新たな治療標的の探索につながることを期待されます。

共同研究グループは、公開されている大量のデータを機械学習により解析して健常者と ALS 患者とを分類する特徴を見だし、その特徴について iPS 細胞を用いて検証しました。病態に深く関わる遺伝子の抽出から iPS 細胞を用いた検証までを一気通貫して行うことにより、既知の知識を飛び越えて、ALS の病態に関わる新たな分子を発見することに成功しました。

本研究は、科学雑誌『*Biology Methods and Protocols*』オンライン版（6 月 24 日付）に掲載されました。



高次元非線形モデリング

背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動神経細胞の細胞死によって運動機能が徐々に失われる進行性の神経変性疾患です。症状の典型的なパターンとしては、手や足の力が次第に弱くなり筋力低下や呼吸障害を引き起こします。

ALS 患者の脳・脊髄の運動神経細胞では、TDP-43^[3]タンパク質が異常な凝集形態を形成し、神経細胞の細胞死を誘導し、ALS が発症すると考えられています。しかし、生前に脳・脊髄の運動神経細胞を採取して病理診断を行うことはできないため、TDP-43 の凝集による ALS 診断は確立していません。

ALS は非常に複雑な疾患であり、通常の血液検査や単一の遺伝子変化だけでは病態を診断できないため、症状や神経学的検査を組み合わせ、運動ニューロン(神経細胞)が障害される疾患を一つ一つ除外して診断されます。そのため、症状を自覚してから ALS と診断されるまで時間がかかり、治療が遅れてしまうことが課題でした。

そこで、血液検査や遺伝子検査などにより ALS を診断できる特異的マーカーが必要とされていました。

研究手法と成果

共同研究グループは、ALS 患者 233 人と健常者 508 人の血液遺伝子データから ALS 患者と健常者を高精度で分類できる三つの遺伝子 *PRKAR1A*、*QPCT*、*TMEM71* の組み合わせを発見しました。また、この三つ遺伝子の発現をそれぞれ低下させると、ALS 病態に重要な TDP-43 の量が増えること、*PRKAR1A* の発現をさらに低下させると TDP-43 の局在異常が誘導されることを明らかにしました。

まず、ALS 患者 233 人と健常者 508 人の公表されている血液遺伝子発現データを非線形解析^[4]の機械学習のアルゴリズム^[5]「Maximum Mean Discrepancy (MMD)」で解析し、従来の解析では見いだすことが難しかった遺伝子同士の複雑な関係性を捉えることに成功しました(図 1)。その結果、これまで ALS との関連が全く知られていない三つの遺伝子 *PRKAR1A*、*QPCT*、*TMEM71* の組み合わせが、ALS 患者と健常者を識別する候補として抽出されました。

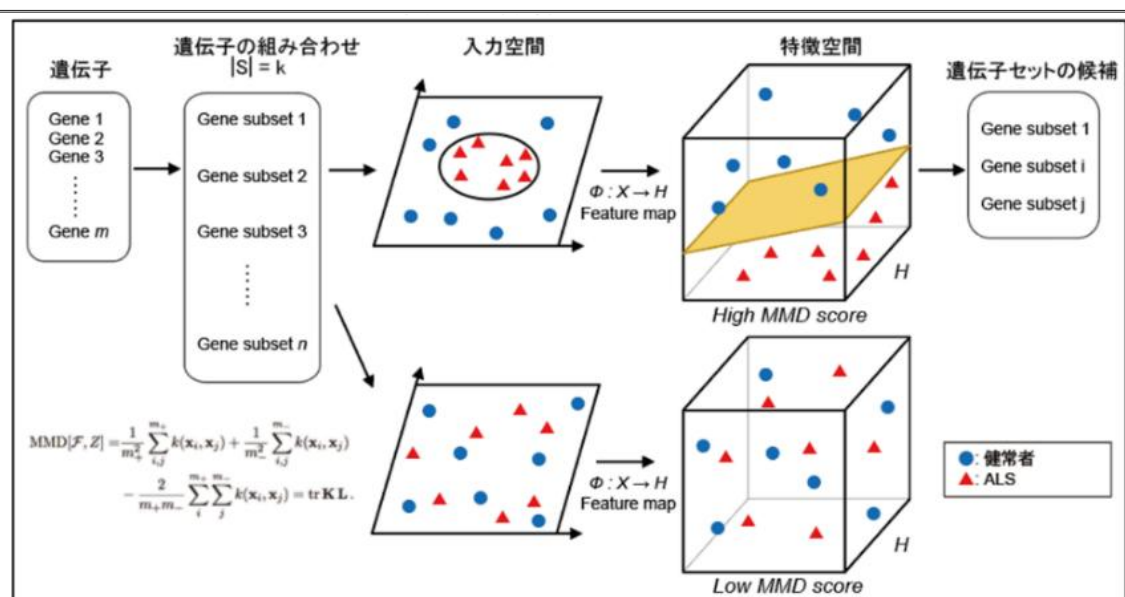


図 1 Maximum Mean Discrepancy (MMD) による ALS の識別 (模式図)

MMD による非線形解析で、高次元空間において、健康者と ALS の識別を行う三つの遺伝子を抽出した。

次に、抽出した *PRKAR1A*、*QPCT*、*TMEM71* の 3 遺伝子の組み合わせを用いて血液遺伝子発現データを解析しました。その結果、血液遺伝子発現データから ALS 患者を高精度で識別できることが分かりました (図 2)。さらに、新たに収集した健康者と ALS 患者血液でも同様の結果が得られ、解析手法の再現性が確認されました。

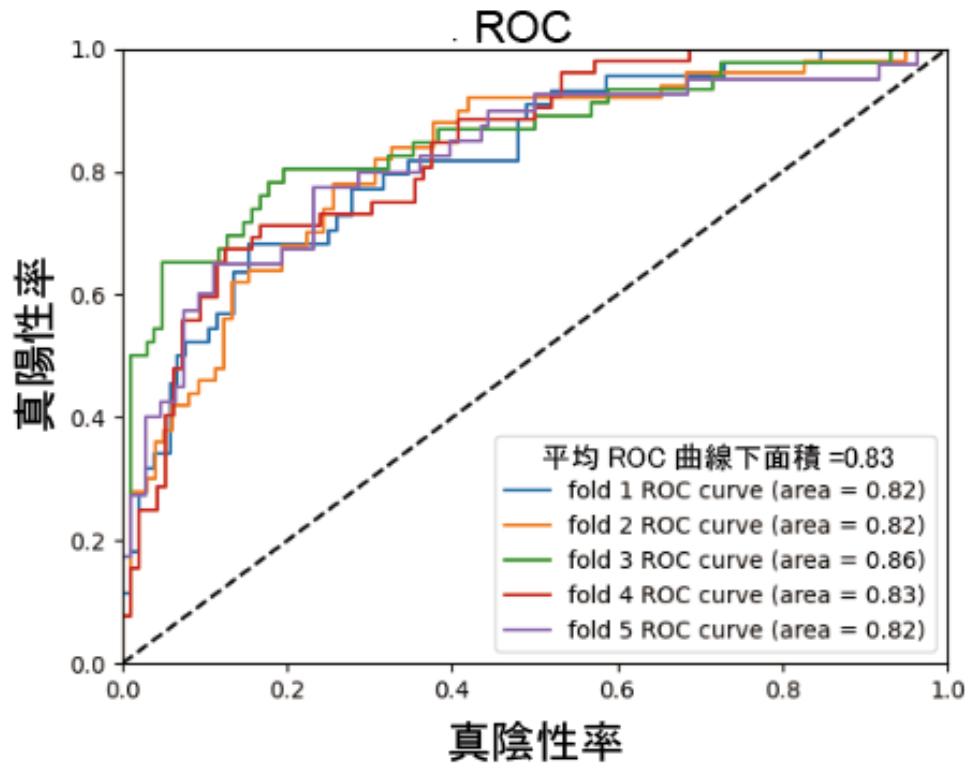


図 2 三つの遺伝子の組み合わせによる ALS 識別精度

AUC (ROC 曲線下面積) の平均 0.83 の高い精度で弁別が可能であることが示された。AUC は機械学習において、モデルの予測能を示す指標であり、0 から 1.0 の範囲の値を取る。AUC が 1.0 に近いほど予測能が高いことを意味する。

さらに、健常者、ALS 患者由来 iPS 細胞から作製した運動神経細胞を用いて、これら 3 遺伝子の機能を解析しました。その結果、3 遺伝子の発現を低下させると、ALS 病態に重要な TDP-43 の異常が誘導されることが分かりました。

特に *PRKAR1A* を抑制すると、TDP-43 が本来存在する細胞核から細胞質へ移動し、ALS で特徴的に見られるリン酸化された TDP-43 の蓄積が生じました (図 3 左、右上)。また、神経突起の長さが短縮していました (図 3 右下)。

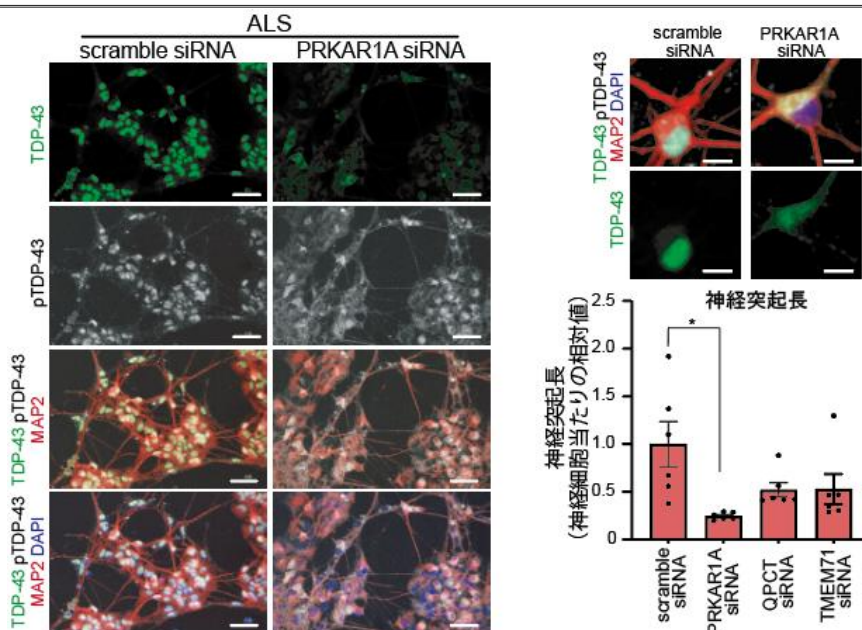


図 3 *PRKAR1A* 抑制による運動神経細胞における TDP-43 の移動とリン酸化、神経突起長変化

(左) ALS 患者運動神経細胞で *PRKAR1A* の遺伝子発現を抑制したところ、TDP-43 が細胞核から細胞質に移動したことを示す (緑色: TDP-43 の染色像)。スケールバーは 50 マイクロメートル (μm 、 $1\mu\text{m}$ は 100 万分の 1 メートル)。

(右上) ALS 患者運動神経細胞を拡大した図。TDP-43 の細胞核から細胞質への異常な移動を示している。スケールバーは $10\mu\text{m}$ 。

(右下) ALS 患者運動神経細胞において *PRKAR1A* の遺伝子発現を抑制したところ、神経細胞の突起長が短くなるが示された (ANOVA、 $p < 0.05$ 、*、 $p < 0.05$ post hoc test)。

siRNA: 特定の遺伝子を抑制する RNA 分子。

MAP2: 神経細胞のマーカー、DAPI: 核のマーカー、scramble siRNA: コントロールの siRNA。

今後の期待

本研究では、機械学習を用いて血液遺伝子発現データから、ALS を識別する新たな 3 遺伝子の組み合わせを発見しました。さらに、これらの遺伝子が ALS の原因タンパク質 TDP-43 の異常に関与して、ALS 病態そのものにも影響する可能性を示しました。

本成果は、血液を用いた ALS 診断技術の開発と新たな治療法開発につながることを期待されます。

論文情報

<タイトル>

Nonlinear combinatorial analysis of blood transcriptomes identifies *PRKAR1A* as a regulator of TDP-43 pathophysiology in amyotrophic lateral sclerosis

<著者名>

Keiko Imamura, Ayako Nagahashi, Aya Okusa, Takuya Yamamoto, Yuishin Izumi, Naonori Ueda, Yoshinobu Kawahara, Haruhisa Inoue

<雑誌>

Biology Methods and Protocols

<DOI>

[10.1093/biomethods/bpag023](https://doi.org/10.1093/biomethods/bpag023)

補足説明

[1] 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

脳や脊髄にある運動神経細胞が徐々に障害され、手足の筋力低下や筋肉の痩せが進行する神経難病。

[2] 機械学習

コンピュータが大量のデータから特徴や規則性を学び取り、分類や予測を行う技術。人の既知の知識を飛び越えて非連続な発見が可能。

[3] TDP-43

ALS 患者の神経細胞に異常蓄積するタンパク質。ALS 病態の主要因子として知られる。

[4] 非線形解析

入力と出力が単純な比例関係ではない複雑な現象を解析する方法。

[5] アルゴリズム

入力データを処理し、予測・分類・生成・最適化を行うための数学的手続き。

共同研究グループ

理化学研究所 革新知能統合研究センター

iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム（研究当時）

チームディレクター（研究当時） 上田修功（ウエダ・ナオノリ）

（現 革新知能統合研究センター 副センター長）

客員主管研究員（研究当時） 井上治久（イノウエ・ハルヒサ）

（現 バイオリソース研究センター iPS 創薬基盤開発チーム チームディレクター、京都大学 iPS 細胞研究所教授）

客員研究員（研究当時） 今村恵子（イマムラ・ケイコ）

（現 バイオリソース研究センター iPS 創薬基盤開発チーム 客員研究員、京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点准教授）

客員研究員（研究当時） 山本拓也（ヤマモト・タクヤ）

（現 京都大学 iPS 細胞研究所 教授）

動的システム学習チーム

チームディレクター 河原吉伸（カワハラ・ヨシノブ）

（大阪大学 大学院情報科学研究科 教授）

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

教授 和泉唯信（イズミ・ユイシン）

研究支援

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究（C）「AI と幹細胞技術を用いた筋萎縮性側索硬化症の層別化研究（研究代表者：今村恵子、23K06827）」、日本医療研究開発機構（AMED）再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点（研究代表者：高橋淳）」「レジストリ連携による神経変性疾患 iPS 細胞コホートの構築と整備（研究代表者：井上治久）」「機能性オルガノイドを用いた運動ニューロン疾患遺伝子治療薬スクリーニング系の確立（研究代表者：井上治久）」「アクシオロイドを用いたヒト脊髄発生・疾患の in vitro 3 次元モデル（研究代表者：Cantas Alev）」、同脳神経科学統合プログラム「認知症保護的バリエーションの機能解明に基づく治療の研究開発（研究代表者：井上治久）」による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 革新知能統合研究センター

iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム（研究当時）

客員研究員（研究当時） 今村恵子（イマムラ・ケイコ）

（現 バイオリソース研究センター iPS 創薬基盤開発チーム 客員研究員、京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点准教授）

客員主管研究員（研究当時） 井上治久（イノウエ・ハルヒサ）

（現 バイオリソース研究センター iPS 創薬基盤開発チーム チームディレクター、京都大学 iPS 細胞研究所 教授）

チームディレクター（研究当時） 上田修功（ウエダ・ナオノリ）

（現 革新知能統合研究センター 副センター長）

動的システム学習チーム

チームディレクター 河原吉伸（カワハラ・ヨシノブ）

（大阪大学 大学院情報科学研究科 教授）

Tel: 0774-98-2211（井上） Fax: 0774-98-2214（井上）

Email: haruhisa.inoue@riken.jp（井上）

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当

Tel: 050-3495-0247

Email: ex-press@ml.riken.jp

京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）国際広報室

Tel: 075-366-7005

Email: media@cira.kyoto-u.ac.jp

大阪大学 大学院情報科学研究科 研究戦略企画室

Tel: 06-6105-5907

Email: ura-press@ist.osaka-u.ac.jp