

アルツハイマー病患者の末梢血におけるトランスクリプトーム解析

健康デザイン学科4A 氏名：菅野奈々 指導：花香博美

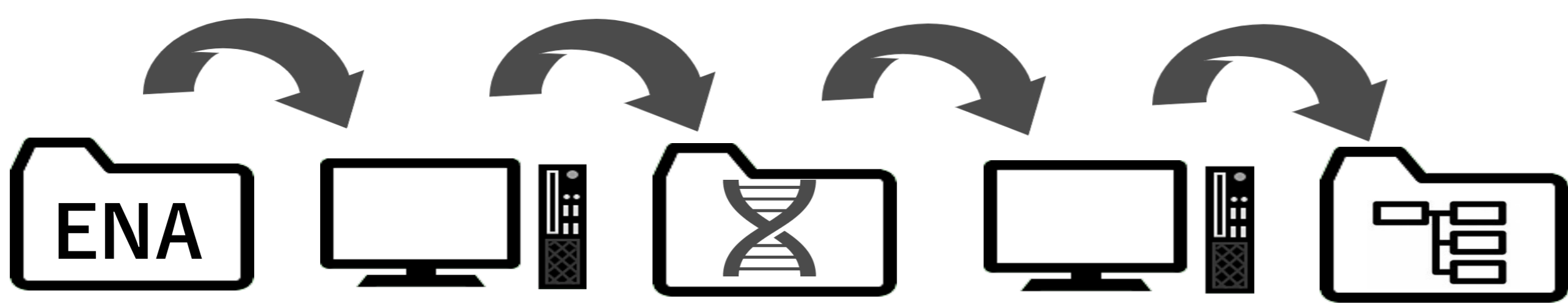
【要約】

本研究では、アルツハイマー病（AD）を発症者と健常者のRNAシーケンスデータを用いて、トランスクリプトーム解析及びパスウェイ解析を行った。有意差の高いパスウェイのうち「**MSP-RONシグナル伝達経路**」に着目し、さらにこのパスウェイの中で発現差が強く認められた**KLK**、**PN-2/APP**、**SBNO2**について、ADの炎症反応との関連性を考察した。

【緒言】

アルツハイマー病（AD）は進行性の認知機能障害を呈する神経変性疾患であり、超高齢社会が進んでいる現在、根本的な治療法・予防法の確立が急務となっている。ADには主に遅発性アルツハイマー病、家族性アルツハイマー病があり、AD患者の大半が遅発性アルツハイマー病（LOAD）である。LOADは、世界中で最も一般的な神経変性疾患だと言われている。最近の報告では、炎症反応に関連する遺伝子の差次的発現が、疾患の発症と進行に関連する結果となる可能性があることが示されている。本研究では、LOADの病因を解明するためにStrand NGSによるトランスクリプトーム解析とIngenuity Pathway Analysis(IPA)によるパスウェイ解析を行い、LOADに関与すると考えられる重要な分子を同定した。

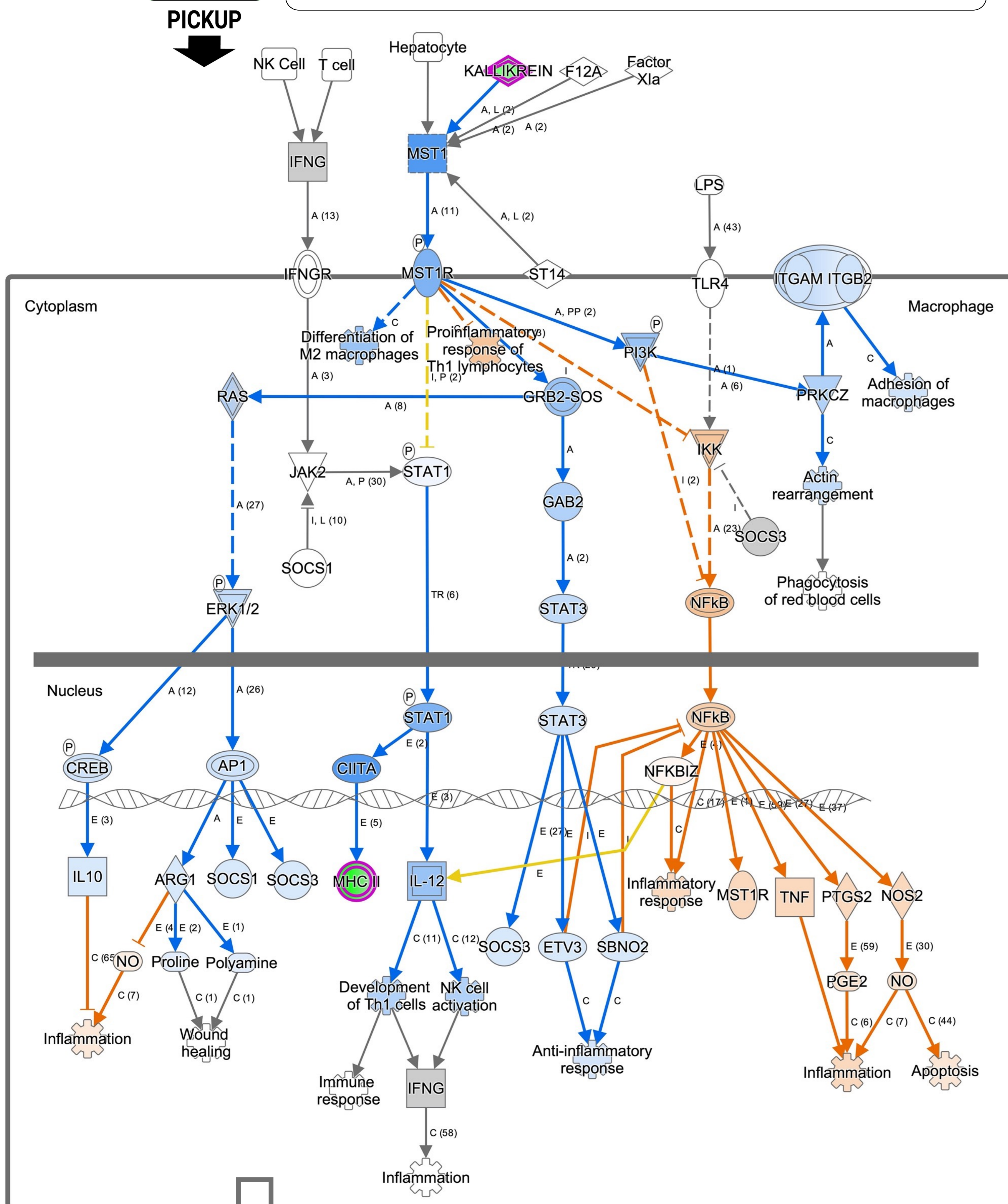
【方法】 ①トランスクリプトーム解析 ②パスウェイ解析



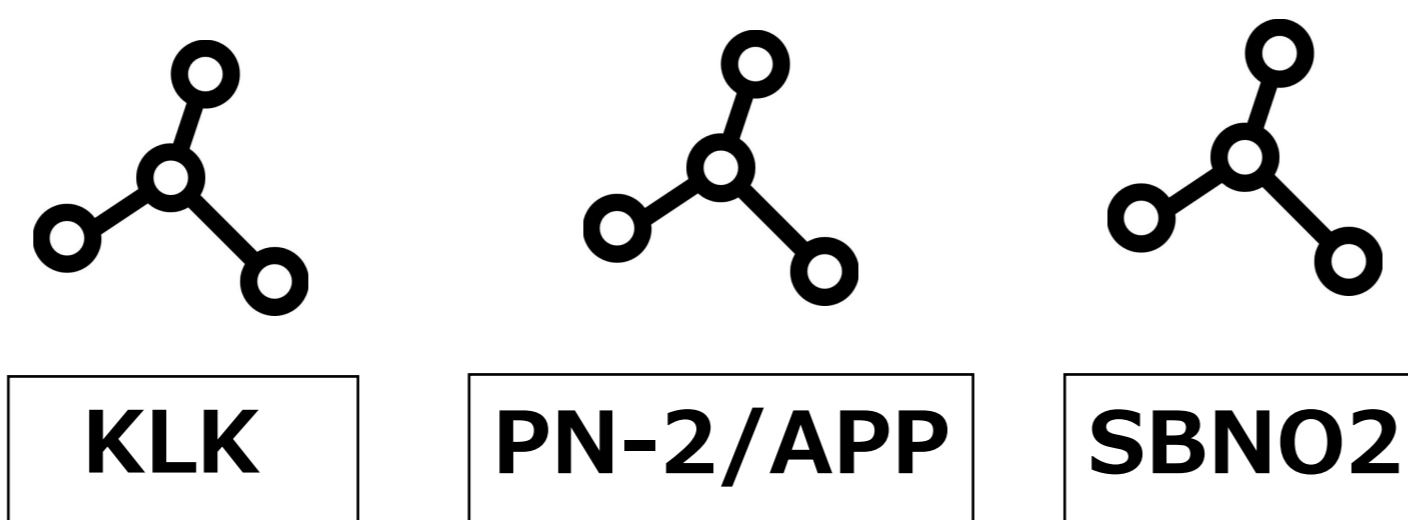
- ① European Nucleotide Archiveのデータベースから得たAD患者の末梢血のトランスクリプトームに対してNGSにてアライメントを行い、Fold Change(1.35倍)により発現差のある分子を抽出した。
- ② IPAによりパスウェイ解析を行い、ADに関連性の高い分子を同定した。

【結果】

185個のパスウェイのうち、ADとの関連性が高いと予測されたのは**MSP-RONシグナル伝達経路**に着目した。



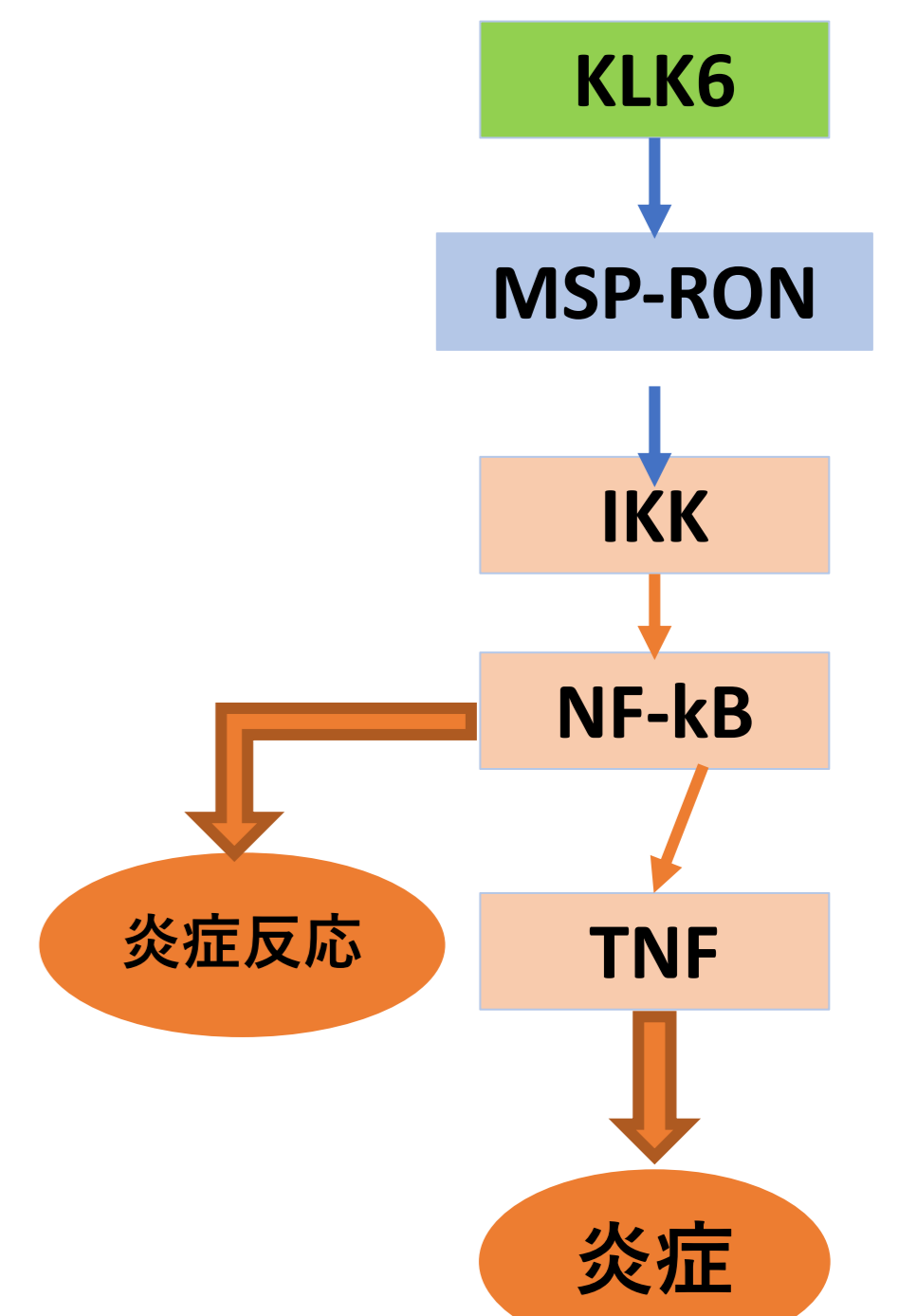
MSP-RONシグナル伝達経路の中から発現の差が強く認められた**KLK**、**PN-2/APP**、**SBNO2**に着目した。



【考察】

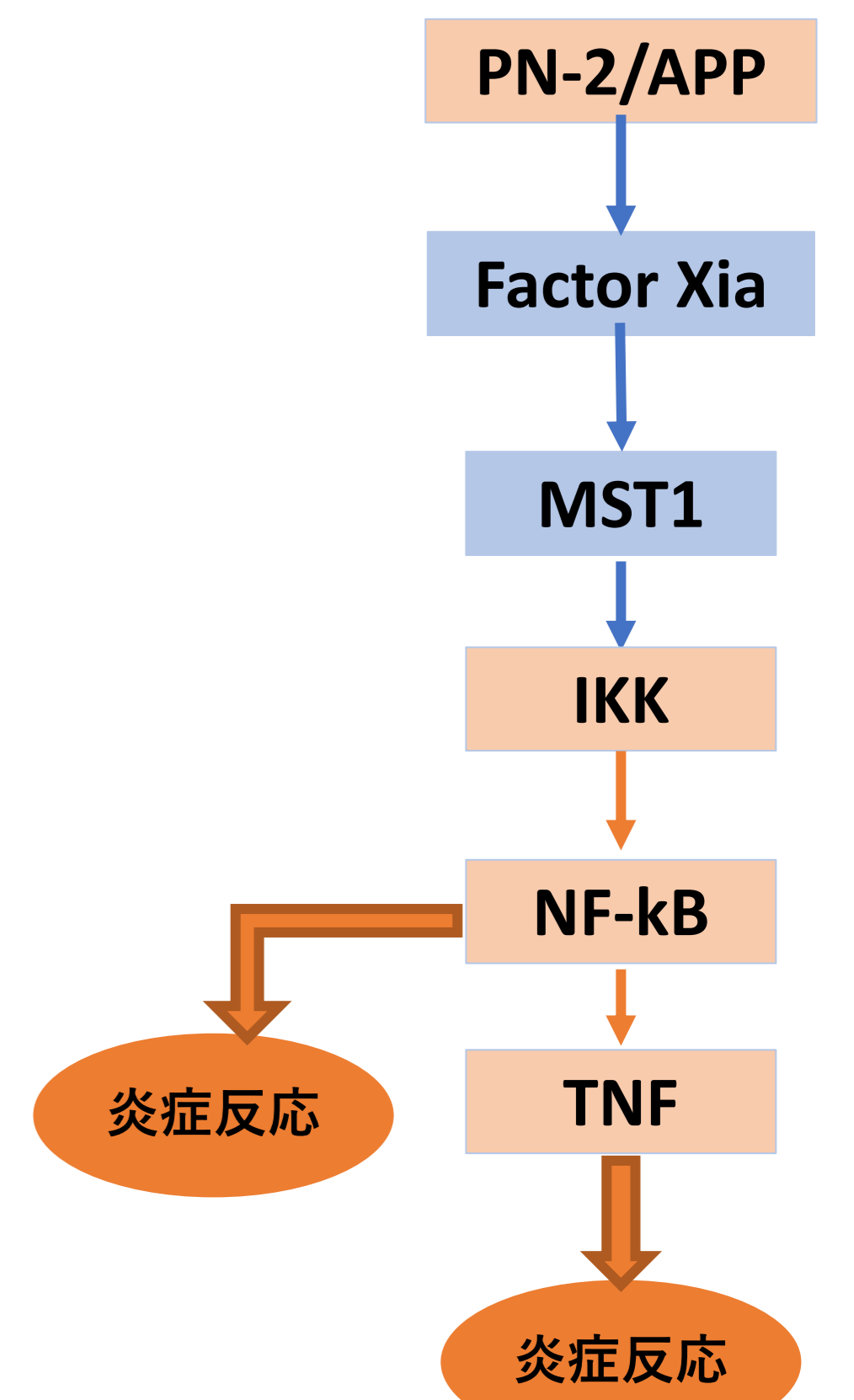
(1)KLK

KLK6の関連経路にはMSP-RONシグナル伝達が含まれていることから、本研究のKLKは、KLK6だと仮定した。KLK6が抑制されることにより炎症反応を阻害するMSP-RONシグナル伝達も抑制される。よってNF-kBが過活性されて炎症反応が起こる。また、炎症性サイトカインであるTNFが促進される。KLK6が一定数を下回るとMSP-RONシグナル伝達も減少し最終的にTNFを過剰に発現して炎症反応を引き起こすと考えられる。



(2)PN-2/APP

PN-2/APPは、Factor Xiaを阻害する。このFactor Xiaは、MST1を活性化する働きがあるが、Factor Xiaは阻害されているのでMST1は活性化されない。MST1はMSP-RONシグナル伝達に関与しているので、その後MSP-RONシグナル伝達においてIKK,NF-kBが促進されてTNFが増加。よって炎症が起こり、ADの発症に繋がると考えられる。



(3)SBNO2

NF-kBは免疫応答や炎症、およびアポトーシスなどの過程に含まれる遺伝子の発現を制御している。しかしNF-kBの過活性は自己免疫疾患やがん、神経炎症などを誘導する。SBNO2とは転写調節因子の一種である。先行研究では、IL-10-STAT3依存的にSBNO2を誘導しNF-kBの活性化を抑制することが予測された。このことから、SBNO2は炎症性サイトカイン産生を負に制御する因子と考えられた。以上のことからSBNO2の発現量が増えるとNF-kBの過活性が無くなり、ADの発症抑制に繋がるとは考えないかと考えた。

