

テンソル分解を用いた遺伝子発現からの神経疾患の創薬

田口 善弘^{1,a)} ターキー ターキー²

概要: 背景: 遺伝子発現データに基づいて、神経疾患患者に有効な薬剤候補化合物を特定することは、神経学分野にとって非常に重要です。ある神経疾患に有効な薬剤候補を同定することにより、神経内科医は、(1) 有効な治療法を探す時間を短縮し、(2) より良い治療結果につながる有益な情報を得ることができる。しかし、前臨床段階での候補薬のスクリーニングには多くの方法がありますが、候補薬の化合物がヒトにも有効であるかどうかを確認することは容易ではありません。

目的: 我々は、モデル動物実験で発現が変化した遺伝子をスクリーニングし、ヒト細胞株に薬剤を投与した際に発現が変化した遺伝子と比較する戦略を提案することを試みた。

方法: アルツハイマー病モデル動物であるマウス脳のシングルセル(sc) RNA-seq 実験に、最近提案されたテンソル分を用いた教師無し学習による変数選択法を適用した。

結果: アルツハイマー病モデル動物のマウス脳の単細胞 RNA-seq 実験において、加齢に伴う A β 蓄積時に発現が異なる遺伝子として 401 遺伝子がスクリーニングされた。これらの遺伝子は、3つの独立したデータセットにおいて、既知の薬物治療によって差時的に発現する遺伝子と有意に重複していた。LINCS、DrugMatrix、GEO の 3つの独立したデータセットにおいて、既知の薬物治療によって発現が異なる遺伝子と有意に一致した。

結論: テンソル分を用いた教師無し学習による変数選択法は、単細胞 RNA-seq データセットを用いた薬剤候補化合物のスクリーニングに有効であると考えられます。

1. はじめに

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などの神経変異性疾患は適当なモデル生物が存在しないため、動物実験で疾患治療薬を見つけることが難しい。例えば、アルツハイマー病の場合、症状と分子生物学的な病変を同時に生じるモデル動物がないため、動物実験で適切な薬物をスクリーニングすることに困難がある [2]。本研究ではテンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法 [3] を用いて、老化に伴うマウスの脳の一細胞 RNA-seq での遺伝子変化を解析し、老化と共に発現が変化する遺伝子と同じヒト遺伝子の発現を変化させる低分子化合物を同定すると、それが、アルツハイマー病の治療候補薬剤を含んでいることを発見した。よってこの方法は有効なアルツハイマー病の治療低分子化合物を同定することに有効であることが期待される。

2. 方法と材料

2.1 scRNA-seq データ

Gene Expression Omnibus (GEO) の ID GSE127892 からダウンロードした。これらは APPNL-F-G と C57Bl/6 の 2 種類の遺伝子形、皮質と海馬の 2 臓器、3、6、12、21 週の 4 つの年齢、オスメスの 2 つの性別、および 4 つの 96 ウェルプレートを用いた一細胞計測になっており、全部で、2 (遺伝子形) \times 2 (臓器) \times 4 (年齢) \times 2 (性別) \times 4 (プレート) \times 96 (ウェル) = 12288 細胞からなっている (1 ウェルに 1 細胞)。

2.2 テンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法

我々は最近提案されたテンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法 [3] を一細胞 RNA-seq データセットに適用した。テンソル $x_{j_1 j_2 j_3 j_4 j_5 j_6 i} \in \mathbb{R}^{96 \times 2 \times 2 \times 4 \times 2 \times 4 \times 29341}$ は i 番目の遺伝子の j_1 番目のウェルの j_2 番目の遺伝子形の ($j_2 = 1$: APP_NL-F-G 及び $j_2 = 2$: C57Bl/6), j_3 番目の臓器 ($j_3 = 1$: 皮質と $j_3 = 2$: 海馬), j_4 番目の年齢 ($j_4 = 1$: 3 週, $j_4 = 2$: 6 週, $j_4 = 3$: 12 週, 及び $j_4 = 4$: 21 週), j_5 番目の性 ($j_5 = 1$: オス 及び $j_5 = 2$: メス), j_6 番目のプ

¹ 中央大学

² キング・アブドゥルアズィーズ大学

^{a)} tag@granular.com

本研究は原著論文として刊行済みである [1]。

プレートの中の一細胞の発現を表す。

$x_{j_1 j_2 j_3 j_4 j_5 j_6 i}$ は $\sum_{i=1}^{29341} x_{j_1 j_2 j_3 j_4 j_5 j_6 i} = 0$ 及び $\sum_{i=1}^{29341} x_{j_1 j_2 j_3 j_4 j_5 j_6 i}^2 = 29341$ となるように規格化されている。高次元特異値分解 (Higher order singular value decomposition, HOSVD) [3] を $x_{j_1 j_2 j_3 j_4 j_5 j_6 i}$ に適用して

$$x_{j_1 j_2 j_3 j_4 j_5 j_6 i} = \sum_{\ell_1=1}^{96} \sum_{\ell_2=1}^2 \sum_{\ell_3=1}^2 \sum_{\ell_4=1}^4 \sum_{\ell_5=1}^2 \sum_{\ell_6=1}^4 \sum_{\ell_7=1}^{29341} G(\ell_1, \ell_2, \ell_3, \ell_4, \ell_5, \ell_6, \ell_7) u_{\ell_1 j_1} u_{\ell_2 j_2} u_{\ell_3 j_3} u_{\ell_4 j_4} u_{\ell_5 j_5} u_{\ell_6 j_6} u_{\ell_7 i} \quad (1)$$

をえる。ここで $G(\ell_1, \ell_2, \ell_3, \ell_4, \ell_5, \ell_6, \ell_7) \in \mathbb{R}^{96 \times 2 \times 2 \times 4 \times 2 \times 4 \times 29341}$, はコアテンソル、 $u_{\ell_1 j_1} \in \mathbb{R}^{96 \times 96}$, $u_{\ell_2 j_2} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$, $u_{\ell_3 j_3} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$, $u_{\ell_4 j_4} \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$, $u_{\ell_5 j_5} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$, $u_{\ell_6 j_6} \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$ および $u_{\ell_7 i} \in \mathbb{R}^{29341 \times 29341}$ 直交行列である特異値行列である。計算時間の節約のため、最初の $1 \leq \ell_1, \ell_7 \leq 10$ だけを計算した。

$u_{\ell_4 j_4}$ を観察し、 $u_{2 j_4}$ が年齢について単調な依存性をもつ一方、 $\ell_1, \ell_2, \ell_3, \ell_5, \ell_6 = 1$ はウェル、遺伝子形、臓器、性別、及びプレートに依らない成分を持っていると解った。 $G(1, 1, 1, 2, 1, 1, 2)$ が $G(1, 1, 1, 2, 1, 1, \ell_7)$ の中で最大の絶対値を持つので、 u_{2i} を用いて i 番目の遺伝子に付与する P 値を

$$P_i = P_{\chi^2} \left[> \left(\frac{u_{2i}}{\sigma} \right)^2 \right] \quad (2)$$

の様に計算した。ここで $P_{\chi^2}[> x]$ は引数が x 以上の累積 χ 二乗分布、 σ は標準偏差である。

P 値は Benjamini-Hochberg 法 [3] で補正した後、0.01 以下の補正 P 値が付与された遺伝子を選択する。

2.3 エンリッチメント解析

テンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法で選ばれた遺伝子を解析するため、遺伝子のリストが Enrichr [4] にアップロードされた。そのうち、“LINCS L1000 Chem Pert up”, “DrugMatrix” 及び “Drug Perturbations from GEO up” がドラッグリポジショニングに使われた。化合物のランクは補正 P 値を用いた。

3. 結果

3.1 HOSVD の実データへの適用

多くの神経変異性疾患の内、我々はアルツハイマー病に注目した。なぜなら、もっとも多く創薬がなされた神経変異性疾患であるからだ。例えば、322個の神経変異性疾患標的薬のうち、実に92個がアルツハイマー病を標的にしていた [5]。アルツハイマー病の治療標的は多岐にわたるが、中でもアミロイドタンパクはもっとも頻繁に標的になっている (92 創薬のうち12)。これはアミロイドの蓄積がアルツハイマー病の主たる要因であると長く信じられてきたからである。

このため、我々はとある一細胞 RNA-seq 解析データ (GSE127891) を選んだ。このデータを使って、我々の提案手法の有効性を示すことにする。テンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法を使って遺伝子を選ぶには、まず、どのような性質をもった遺伝子を選択するかを決めなくてはならない。この研究では以下のような条件を満たす遺伝子を標的とした。

- (1) 遺伝子発現プロファイルは96個のウェルのうちのどれでも同じである。
- (2) 遺伝子発現プロファイルは遺伝子型によらない。
- (3) 遺伝子発現プロファイルは臓器によらない。
- (4) 遺伝子発現プロファイルは年齢と共に単調に変化する。
- (5) 遺伝子発現プロファイルは性別によらない。
- (6) 遺伝子発現プロファイルは4つのプレートのどれであるかによらない。

言い換えれば、我々は他の条件が変わっても、発現量がいとも年齢と共に変化するような遺伝子を探すということである。なぜかと言えば、Frigerioら [6] が、加齢こそマイクログリアのアミロイド β の蓄積への反応性のもっとも重要なファクターだということを発見しているからである。我々は特異値ベクトル $\ell_1 = \ell_2 = \ell_3 = \ell_5 = \ell_6 = 1$ がウェル、遺伝子形、臓器、性別、そしてプレートへの非依存性をしめしていることを発見した (図 1 (A), (B), (C), (E), (F))。一方、 $u_{2 j_4}$ は加齢と共に ($1 \leq j_4 \leq 4$) 単調に変化している (図 1 (D))。

次に我々は遺伝子に紐付けられた特異値ベクトル $u_{\ell_7 i}$ を選ぶために、どの $G(1, 1, 1, 2, 1, 1, \ell_7)$ の絶対値が最大かを知る必要がある。その結果、 $G(1, 1, 1, 2, 1, 1, 2)$ の絶対値が最大であると解ったので、 u_{2i} を用いて遺伝子に (2) 式で P 値を割り当てることとした。結果、401 遺伝子が 0.01 以下の補正 P 値が付与されたものとして選ばれた。

投与した時に発現変化がある遺伝子と401 遺伝子をもっとも被っている化合物を同定するため、401 遺伝子を Enrichr にアップロードした。まず、“LINCS L1000 Chem Pert up” カテゴリ (表 1) については1位は alvocidib であった。この化合物は実際に過去にアルツハイマー病の治療薬として試験されたことがある化合物である [7]。他に65個の培養細胞への投与実験で、補正 P 値が0.05以下になっていた (詳細は原論文 [1] の補遺を参照)。2位の AZD-8055 も同じく過去にアルツハイマー病の治療薬としてテストされたことがある [8]。他に6個の培養細胞への投与実験で、補正 P 値が0.05以下になっていた (詳細は原論文 [1] の補遺を参照)。

この様なよい結果はたまたま LINCS データベースを使ったためではないか、という意見もあるかもしれない。そこで我々は DrugMatrix カテゴリも調べてみた (表 2, 詳細は原論文 [1] の補遺を参照)。トップ、5位、10位はいずれも cyclosporin-A であるが、これも過去にアルツハイマー

表 1 Enrichr の “LINCS L1000 Chem Pert up” カテゴリに於いて上位10位にランクされる化合物。Overlap は401 遺伝子と各実験で選択された遺伝子で共通のもの

Table 1 Top ranked 10 compounds listed in “LINCS L1000 Chem Pert up” category in Enrichr. Overlap is that between selected 401 genes and genes selected in individual experiments.

Term	Overlap	P-value	Adjusted P-value
LJP006_HCC515_24H- Alvocidib-10	28/221	7.99×10^{-15}	2.21×10^{-10}
LJP006_HCC515_24H-AZD-8055-10	24/188	5.87×10^{-13}	8.13×10^{-9}
LJP009_PC3_24H-CGP-60474-3.33	25/217	1.99×10^{-12}	1.14×10^{-8}
LJP005_MDAMB231_24H-AS-601245-10	20/132	2.05×10^{-12}	1.14×10^{-8}
LJP009_PC3_24H-saracatinib-10	24/196	1.47×10^{-12}	1.14×10^{-8}
LJP006_HCC515_24H-CGP-60474-0.37	24/225	2.89×10^{-11}	1.14×10^{-7}
LJP009_PC3_24H-PF-3758309-10	23/212	5.33×10^{-11}	1.84×10^{-7}
LJP005_HCC515_24H-WZ-3105-3.33	20/144	1.07×10^{-11}	4.95×10^{-8}
LJP006_HEPG2_24H-AZD-5438-10	21/182	1.17×10^{-10}	3.24×10^{-7}
LJP006_HCC515_24H-A443654-10	22/203	1.44×10^{-10}	3.62×10^{-7}

表 2 Enrichr の “DrugMatrix” カテゴリに於いて上位10位にランクされる化合物。Overlap は401 遺伝子と各実験で選択された遺伝子で共通のもの

Table 2 Top ranked 10 compounds listed in “DrugMatrix” category in Enrichr. Overlap is that between selected 401 genes and genes selected in individual experiments.

Term	Overlap	P-value	Adjusted P-value
Cyclosporin_A-350_mg/kg_in_Corn_Oil-Rat-Bone_marrow-5d-up	51/315	2.26×10^{-31}	1.78×10^{-27}
Isoprenaline-4.2_mg/kg_in_Saline-Rat-Heart-5d-up	49/304	4.55×10^{-30}	1.79×10^{-26}
Hydroxyurea-400_mg/kg_in_Saline-Rat-Bone_marrow-5d-up	46/307	7.54×10^{-27}	1.49×10^{-23}
Netilmicin-40_mg/kg_in_Saline-Rat-Kidney-28d-up	45/314	1.90×10^{-25}	1.50×10^{-22}
Cyclosporin_A-350_mg/kg_in_Corn_Oil-Rat-Bone_marrow-3d-up	45/312	1.45×10^{-25}	1.42×10^{-22}
Chlorambucil-0.6_mg/kg_in_Corn_Oil-Rat-Spleen-0.25d-up	47/314	2.13×10^{-27}	5.60×10^{-24}
Tobramycin-40_mg/kg_in_Saline-Rat-Kidney-28d-up	45/311	1.26×10^{-25}	1.42×10^{-22}
Gemcitabine-11_mg/kg_in_Saline-Rat-Bone_marrow-3d-up	47/344	1.27×10^{-25}	1.42×10^{-22}
Terbutaline-130_mg/kg_in_Corn_Oil-Rat-Heart-3d-up	45/321	4.89×10^{-25}	2.41×10^{-22}
Cyclosporin_A-70_mg/kg_in_Corn_Oil-Rat-Bone_marrow-3d-up	45/320	4.28×10^{-25}	2.25×10^{-22}

病の治療薬として試されたことがある化合物である [9]。他に 57 個の培養細胞への投与実験で、補正 P 値が 0.05 以下になっていた (詳細は原論文 [1] の補遺を参照)。

最後にダメ押しとして “Drug Perturbations from GEO up” カテゴリも試してみた (表 3, 詳細は原論文 [1] の補遺を参照)。トップは imatinib でこれも過去にアルツハイマー病の治療薬として試されたことがある化合物である [10]。他に 18 個の培養細胞への投与実験で、補正 P 値が 0.05 以下になっていた (詳細は原論文 [1] の補遺を参照)。

ここでしきい値の補正 P 値の値の影響も調べた。0.05 と 0.005 を検討したが (表 4)、0.01 が一番良いものの、大勢に影響はなく、結果はしきい値の補正 P 値の値に大きくは影響しないという結果が出た。

これらの結果は、提案手法が非常にすぐれていることを十分に示していると思うが、まだ、これだけでは根拠薄弱だという意見もあるかもしれない。これらの 401 遺伝子は、アミロイドの蓄積で発現量が変化しているだけで、病気の原因遺伝子ではないのではという危惧は残る。そ

表 3 Enrichr の “Drug Perturbations from GEO up” カテゴリに於いて上位10位にランクされる化合物。Overlap は401 遺伝子と各実験で選択された遺伝子で共通のもの

Table 3 Top ranked 10 compounds listed in “Drug Perturbations from GEO up” category in Enrichr. Overlap is that between selected 401 genes and genes selected in individual experiments.

Term	Overlap	P-value	Adjusted P-value
imatinib DB00619 mouse GSE51698 sample 2522	81/288	2.27×10^{-70}	2.05×10^{-67}
bleomycin DB00290 mouse GSE2640 sample 2851	80/329	6.09×10^{-64}	2.75×10^{-61}
soman 7305 rat GSE13428 sample 2640	86/532	3.87×10^{-53}	3.50×10^{-51}
coenzyme Q10 5281915 mouse GSE15129 sample 3464	76/302	6.84×10^{-62}	2.06×10^{-59}
N-METHYLFORMAMIDE 31254 rat GSE5509 sample 3570	70/283	2.39×10^{-56}	3.60×10^{-54}
Calcitonin 16132288 mouse GSE60761 sample 3446	65/220	8.51×10^{-58}	1.92×10^{-55}
cyclophosphamide 2907 mouse GSE2254 sample 3626	78/413	2.47×10^{-53}	2.48×10^{-51}
Calcitonin 16132288 mouse GSE60761 sample 3447	59/177	5.88×10^{-56}	7.59×10^{-54}
PRISTANE 15979 mouse GSE17297 sample 3229	71/291	1.03×10^{-56}	1.87×10^{-54}
coenzyme Q10 5281915 mouse GSE15129 sample 3456	76/396	1.79×10^{-52}	1.35×10^{-50}

表 4

Table 4 Summary of enrichment analysis for three threshold adjusted P-value

threshold adjusted P-value	0.005	0.01	0.005
the number of genes	370	401	498
LINCS_L1000-Chem_Pert_up			
rank			
alvocidib	2nd	1st	1st
AZD-8055	1st	2nd	3rd
number of experiments associated with adjusted P-values less than 0.05			
alvocidib	38	65	52
AZD-8055	23	6	13
DrugMatrix			
rank			
cyclosporin-A	2nd,5th,11th	1st,5th,10th	2nd, 5th, 7th
number of experiments associated with adjusted P-values less than 0.05			
cyclosporin-A	28	57	28
Drug_Perturbations_from_GEO_up			
rank			
imatinib	1st	1st	1st
number of experiments associated with adjusted P-values less than 0.05			
imatinib	18	18	19

ここで、これらの遺伝子の制御因子を考察してみる。まずは転写因子に注目した。Enrichr の “ENCODE and ChEA Consensus TFs from ChIP-X” カテゴリをチェックすると、TFs, MYC, NELFE, TAF7, KAT2A, SPI1, RELA, TAF1 および PML とした転写因子が上位10位にならんでお

り、補正 P 値は 1×10^{-7} 以下であることが解る(10個未満なのは上位10位の中で複数回選ばれている転写因子があるからである)。これらのうち、MYC [11], KAT2A [12], SPI1 [13], RELA [14], TAF1 [15], 及び PML [16] についてはアルツハイマー病と関係があるという報告がすでになさ

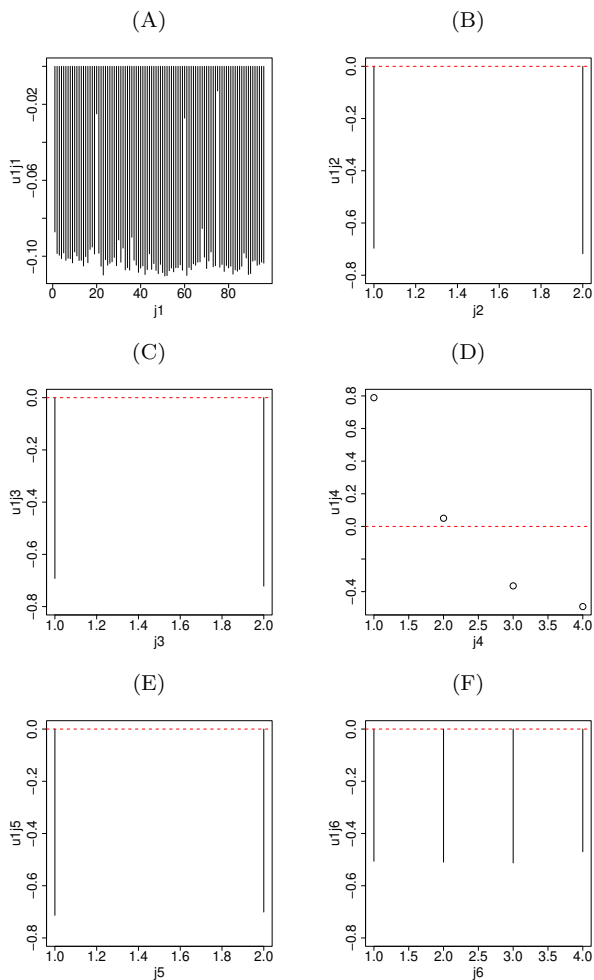


図 1 特異値ベクトル。(A) u_{1j_1} (B) u_{1j_2} (C) u_{1j_3} (D) u_{2j_4} (E) u_{1j_5} (F) u_{1j_6} 。

Fig. 1 Singular value vectors. (A) u_{1j_1} (B) u_{1j_2} (C) u_{1j_3} (D) u_{2j_4} (E) u_{1j_5} (F) u_{1j_6} 。

れている。また、遺伝子選択のしきい値の補正 P 値を 0.05 や 0.005 に変えても、このトップ 10 位のラインナップは変わらなかった。

次にマクロ RNA を 401 遺伝子の制御因子として考察した。Enrichr の “miRTarBase 2017” カテゴリチェックすると hsa-miR-320a, hsa-miR-1260b, hsa-miR-652-3p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-615-3p, hsa-miR-484, hsa-miR-296-3p, 及び hsa-miR-423-5p が 401 遺伝子を標的とするマイクロ RNA のトップ 10 位である。補正 P 値はいずれも 1×10^{-3} であり、十分に小さい(有意である)。この中では miR-320a [17], miR-652 [18], miR-744 [19], miR-16 [20], miR-100 [21], miR-615 [22], miR-484 [23], miR-296 [24], 及び miR-423 [17] が、アルツハイマー病と関係があるという報告がすでになされている。また、遺伝子選択のしきい値の補正 P 値を 0.05 や 0.005 に変えても、このトップ 10 位はいずれもトップ 10 位にランクされ、わずかに miR-615-3p および miR-296-3p の 2 つが上位 10 位以内にあらたにランキン

グされるにとどまった。このことからこの結果も十分にロバストであるとみなすことができると解った。

以上の発見は、選択された 401 遺伝子がアルツハイマー病に関係していることに対する信頼性を高める結果である。これらの 401 遺伝子の発現が変化するのは、単にアルツハイマー病の下流遺伝子だからかもしれないが、401 遺伝子が本当にアルツハイマー病の原因遺伝子であることのこれ以上の証拠を見つけるのはいまのところ難しいだろう。低分子化合物薬を遺伝子発現プロファイルからスクリーニングするという我々の目的からすると、実際のところ、401 遺伝子がアルツハイマー病の下流遺伝子だというだけでも樹分ではある。だから、これ以上 401 遺伝子の生物学的な背景を考察はここではしない。

だから、表 1, 表 2 及び表 3 にリストされている下位化合物をアルツハイマー病の治療薬として有効であるかを調べることは重要であろう。

4. おわりに

本研究ではテンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法を用いて、マウスの加齢と共に脳内で発現変化する遺伝子を選択し、投与した時に人間でこれらの遺伝子の発現が変化するような低分子化合物を選ぶことでアルツハイマー病を標的としたドラッグリポジショニングが可能なのではという方向性を示した。選択された 401 遺伝子を標的とする転写因子やマイクロ RNA もアルツハイマー病に関係していることが報告されており、401 遺伝子の確度は高いことが期待される。本手法で提案された低分子化合物を実際にアルツハイマー病の治療薬として検討することは有用であろう。

ページ数の関係で原論文 [1] の全部を説明は出来なかったので興味ある読者は是非、原論文をお読み頂きたい(オープンアクセスです)。

謝辞 この研究は科研費の 17K00417, 19H05270, 及び、キング・アブドゥルアズィーズ大学からの DSP, KEP-8-611-38 からの支援で行われた。

参考文献

- [1] Taguchi, Y.-H. and Turki, T.: Neurological Disorder Drug Discovery from Gene Expression with Tensor Decomposition, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 25, No. 43, pp. 4589-4599 (online), DOI: 10.2174/1381612825666191210160906 (2019).
- [2] 高橋秀樹: アルツハイマー病動物モデルの特性, *日本薬理学雑誌*, Vol. 136, No. 1, pp. 6-10 (オンライン), DOI: 10.1254/fpj.136.6 (2010).
- [3] Taguchi, Y.-H.: *Unsupervised Feature Extraction Applied to Bioinformatics*, Springer International Publishing (2020).
- [4] Kuleshov, M. V., Jones, M. R., Rouillard, A. D., Fernandez, N. F., Duan, Q., Wang, Z., Koplev, S., Jenkins, S. L., Jagodnik, K. M., Lachmann, A., McDer-

- mott, M. G., Monteiro, C. D., Gundersen, G. W. and Ma'ayan, A.: Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update, *Nucleic Acids Research*, Vol. 44, No. W1, pp. W90–W97 (online), DOI: 10.1093/nar/gkw377 (2016).
- [5] Fischer, F., Matthiesson, M. and Herrling, P.: List of Drugs in Development for Neurodegenerative Diseases, *Neurodegenerative Diseases*, Vol. 1, No. 1, pp. 50–70 (online), DOI: 10.1159/000077879 (2004).
- [6] Frigerio, C. S., Wolfs, L., Fattorelli, N., Thrupp, N., Voytyuk, I., Schmidt, I., Mancuso, R., Chen, W.-T., Woodbury, M. E., Srivastava, G., Mller, T., Hudry, E., Das, S., Saido, T., Karran, E., Hyman, B., Perry, V. H., Fiers, M. and Strooper, B. D.: The Major Risk Factors for Alzheimer's Disease: Age, Sex, and Genes Modulate the Microglia Response to A β Plaques, *Cell Reports*, Vol. 27, No. 4, pp. 1293 – 1306.e6 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.099> (2019).
- [7] Leggio, G. M., Catania, M. V., Puzzo, D., Spatuzza, M., Pellitteri, R., Gulisano, W., Torrisi, S. A., Giurdanella, G., Piazza, C., Impellizzeri, A. R., Gozzo, L., Navarra, A., Bucolo, C., Nicoletti, F., Palmeri, A., Salomone, S., Copani, A., Caraci, F. and Drago, F.: The antineoplastic drug flavopiridol reverses memory impairment induced by Amyloid β_{1-42} oligomers in mice, *Pharmacological Research*, Vol. 106, pp. 10 – 20 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.007> (2016).
- [8] Hein, L. K., Apaja, P. M., Hattersley, K., Grose, R. H., Xie, J., Proud, C. G. and Sargeant, T. J.: A novel fluorescent probe reveals starvation controls the commitment of amyloid precursor protein to the lysosome, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, Vol. 1864, No. 10, pp. 1554 – 1565 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.011> (2017).
- [9] Heuvel, C. V. D., Donkin, J. J., Finnie, J. W., Blumbergs, P. C., Kuchel, T., Koszyca, B., Manavis, J., Jones, N. R., Reilly, P. L. and Vink, R.: Downregulation of Amyloid Precursor Protein (APP) Expression following Post-Traumatic Cyclosporin-A Administration, *Journal of Neurotrauma*, Vol. 21, No. 11, pp. 1562–1572 (online), DOI: 10.1089/neu.2004.21.1562 (2004).
- [10] Eisele, Y. S., Baumann, M., Klebl, B., Nordhammer, C., Jucker, M. and Kilger, E.: Gleevec Increases Levels of the Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain and of the Amyloid-egrading Enzyme Nephrylsin, *Molecular Biology of the Cell*, Vol. 18, No. 9, pp. 3591–3600 (online), DOI: 10.1091/mbc.e07-01-0035 (2007).
- [11] Ferrer, I. and Blanco, R.: N-myc and c-myc expression in Alzheimer disease, Huntington disease and Parkinson disease, *Molecular Brain Research*, Vol. 77, No. 2, pp. 270 – 276 (online), DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(00\)00062-0](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(00)00062-0) (2000).
- [12] Kerimoglu, C., Sakib, M. S., Jain, G., Benito, E., Burkhardt, S., Capece, V., Kaurani, L., Halder, R., Ags-Balboa, R. C., Stilling, R., Urbanke, H., Kranz, A., Stewart, A. F. and Fischer, A.: KMT2A and KMT2B Mediate Memory Function by Affecting Distinct Genomic Regions, *Cell Reports*, Vol. 20, No. 3, pp. 538 – 548 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.072> (2017).
- [13] Huang, K. L., Marcora, E., Pimenova, A. A., Di Narzo, A. F., Kapoor, M., Jin, S. C., Harari, O., Bertelsen, S., Fairfax, B. P., Czajkowski, J., Chouraki, V., Grenier-Boley, B., Bellenguez, C., Deming, Y., McKenzie, A., Raj, T., Renton, A. E., Budde, J., Smith, A., Fitzpatrick, A., Bis, J. C., DeStefano, A., Adams, H. H. H., Ikram, M. A., van der Lee, S., Del-Aguila, J. L., Fernandez, M. V., Ibanez, L., Sims, R., Escott-Price, V., Mayeux, R., Haines, J. L., Farrer, L. A., Pericak-Vance, M. A., Lambert, J. C., van Duijn, C., Launer, L., Seshadri, S., Williams, J., Amouyel, P., Schellenberg, G. D., Zhang, B., Borecki, I., Kauwe, J. S. K., Cruchaga, C., Hao, K. and Goate, A. M.: A common haplotype lowers PU.1 expression in myeloid cells and delays onset of Alzheimer's disease, *Nat. Neurosci.*, Vol. 20, No. 8, pp. 1052–1061 (2017).
- [14] Chen, C.-H., Zhou, W., Liu, S., Deng, Y., Cai, F., Tone, M., Tone, Y., Tong, Y. and Song, W.: Increased NF- κ B signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol. 15, No. 1, pp. 77–90 (online), DOI: 10.1017/S1461145711000149 (2012).
- [15] Muller, U., Herzfeld, T. and Nolte, D.: The TAF1/DYT3 multiple transcript system in X-linked dystonia-parkinsonism, *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 81, No. 2, pp. 415–417 (2007).
- [16] Kelleher, M. B., Galutira, D., Duggan, T. D. and Nuovo, G. J.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Alzheimer's disease, *Diagn. Mol. Pathol.*, Vol. 3, No. 2, pp. 105–113 (1994).
- [17] Nagaraj, S., Laskowska-Kaszub, K. et al.: Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects, *Oncotarget*, Vol. 8, No. 10, pp. 16122–16143 (2017).
- [18] Wang, L. L., Min, L. et al.: Profiling microRNA from Brain by Microarray in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease, *Biomed Res Int*, Vol. 2017, p. 8030369 (2017).
- [19] Burgos, K., Malenica et al.: Profiles of Extracellular miRNA in Cerebrospinal Fluid and Serum from Patients with Alzheimer's and Parkinson's Diseases Correlate with Disease Status and Features of Pathology, *PLOS ONE*, Vol. 9, No. 5, pp. 1–20 (online), DOI: 10.1371/journal.pone.0094839 (2014).
- [20] Zhang, B., Chen, C. F., Wang, A. H. and Lin, Q. F.: MiR-16 regulates cell death in Alzheimer's disease by targeting amyloid precursor protein, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Vol. 19, No. 21, pp. 4020–4027 (2015).
- [21] Hebert, S. S., Wang, W. X., Zhu, Q. and Nelson, P. T.: A study of small RNAs from cerebral neocortex of pathology-verified Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies, hippocampal sclerosis, frontotemporal lobar dementia, and non-demented human controls, *J. Alzheimers Dis.*, Vol. 35, No. 2, pp. 335–348 (2013).
- [22] Liu, Q. Y., Chang, M. N., Lei, J. X., Koukiekolo, R., Smith, B., Zhang, D. and Ghribi, O.: Identification of microRNAs involved in Alzheimer's progression using a rabbit model of the disease, *Am J Neurodegener Dis*, Vol. 3, No. 1, pp. 33–44 (2014).
- [23] Rani, A., O'Shea, A., Ianov, L., Cohen, R. A., Woods, A. J. and Foster, T. C.: miRNA in Circulating Microvesicles as Biomarkers for Age-Related Cognitive Decline, *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 9, p. 323 (online), DOI: 10.3389/fnagi.2017.00323 (2017).
- [24] Xie, B., Zhou, H., Zhang, R. et al.: Serum miR-206 and miR-132 as Potential Circulating Biomarkers for Mild Cognitive Impairment, *J. Alzheimers Dis.*, Vol. 45, No. 3, pp. 721–731 (2015).