

孤発性アルツハイマー病において神経細胞特異的なエピゲノム解析を元に乳癌の原因遺伝子 *BRCA1* の関与を特定

1. 発表者： 岩田淳（東京大学医学部附属病院 神経内科／

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 講師）

2. 発表のポイント：

- ◆アルツハイマー病の病態を明らかにするために神経細胞特異的なエピゲノム解析を行い、発症に関与する新規遺伝子 *BRCA1* の存在を明らかにしました。
- ◆このような方法で疾患発症に関与する遺伝子を特定し、その機能まで解析しえた研究は世界初となります。
- ◆*BRCA1* は乳がんの原因遺伝子として既知の DNA 修復タンパク質で、アルツハイマー病に対する新しい治療方法の開発が期待されます。

3. 発表概要：

アルツハイマー病の発症には、遺伝、環境など様々な要因が絡み合っていると考えられていますが、未だ根本的な治療法にはたどり着けていません。それは、未だ病気の発症に関わる理解が足りないからです。アルツハイマー病の病態に迫るためには、亡くなった患者さんの脳からどのようにして病気にとって重要かつ異常な情報を抽出して解析できるかが鍵となります。東京大学医学部附属病院神経内科の岩田淳講師、間野達雄特任臨床医らは、神経細胞特異的な DNA メチル化解析という方法を用いて孤発性アルツハイマー病患者の脳内において乳癌の原因遺伝子 *BRCA1* の機能異常が生じていることを世界で初めて明らかにしました。神経細胞が静かに衰えていくと考えられているアルツハイマー病と「癌」という一方で激しく増殖していく疾患の表裏一体性を示した画期的な発見と言えます。*BRCA1* は DNA の損傷を修復すると考えられており、その機能異常がアルツハイマー病の脳で生じているという新たな発見は、DNA 修復という観点からの新しい治療法開発へ繋がることが期待されます。

なお、本研究は東京都医学総合研究所、東京都健康長寿医療センター、理化学研究所、国立がん研究センター研究所、九州大学、筑波大学、新潟大学、愛媛大学との共同研究で行われました。研究成果は、米国科学アカデミー紀要 オンライン版に 10 月 17 日午後（米国東部夏時間）に掲載されます。

4. 発表内容：

アルツハイマー病は認知症性疾患の半分以上を占めているとされており、社会の高齢化に伴って今後もその患者さんの数は増え続けていくことが危惧されています。発症の原因はだいぶ分かってきたとはいえ、現在のところその進行を止めたり、根本的な治癒を可能にしたりする治療方法はありません。疾患の根底にはアミロイド B (Aβ) (注 1) とタウ (注 2) という 2 つのタンパク質が脳の中に蓄積することが大きな役割を果たしていると考えられていますが、どのようにして神経細胞の機能が障害されたり、症状を出したりするのかについては未だ不明な点が多いのが現状です。

一方で、アルツハイマー病は遺伝、環境などの様々な要素が絡み合って長い年月の後に認知症の発症に至っていると考えられています。そのような複雑で長期間にわたる変化が神経細胞に蓄積していく疾患を研究するには、アルツハイマー病で亡くなった方の脳を出発点として、その神経細胞で起こっていることを研究することが重要であると岩田らの研究グループは考えました。しかし、脳の中には神経細胞だけではなく、グリア細胞（注3）などの様々な種類の細胞が複雑に混じり合っていることから、神経細胞に限った情報を効率良く抽出することはこれまでは困難でした。また、亡くなった患者さんの脳では亡くなる過程で様々な情報が壊れてしまうので、得られた情報が本当に病気に関係しているかを知ることも困難でした。そこで、研究グループは、セルソーター（注4）という機器を用いて神経細胞に由来する細胞核だけを取り出す技術に着目しました。この技術では、神経細胞の細胞質で起こっている異常の多くは分からなくなってしまうのですが、神経細胞の核の中にある遺伝情報については失われることはありません。遺伝情報の中には遺伝子の塩基配列情報の他に、遺伝子の使われ方の調節に関わるエピゲノム情報（注5）があります。研究グループはこのエピゲノム情報の中でも特に遺伝子の発現調節に関与していると考えられるDNAメチル化（注6）を解析しました。遺伝子発現調節機構を理解することで、神経細胞の中で生じている様々な遺伝子の発現変化を間接的に知り、アルツハイマー病の病態の解明を目指しました。DNAのメチル化は亡くなった患者さんの脳でも壊れにくく、病気の状態を良く表していると考えられています。

その結果、驚くべきことが判明しました。*BRCA1*という乳がんの原因遺伝子として最も有名な遺伝子のメチル化がアルツハイマー病の脳で異常に低下していたのです。この現象は*BRCA1*の量がアルツハイマー病の脳で増加していることを示唆する結果で、実際にアルツハイマー病の脳からタンパク質を取り出して調べると、*BRCA1*の量は特に神経細胞の中で大幅に増加していました。しかし、更に驚くことに、せっかく増加した*BRCA1*は大半が正常な機能を失っており、役に立たなくなっていることが示されました。

アルツハイマー病の脳にはAβとタウの両方の蓄積があることは前述のとおりですが、その蓄積には順序があります。Aβの蓄積が最初に始まり、その状態が10年近く続いた後に、タウの蓄積が広がると考えられています。研究グループはAβの蓄積のみがみられるアルツハイマー病のモデルマウスと、タウの蓄積もみられるマウスや培養細胞を調べることでAβ、タウ、そして*BRCA1*の関係について調べました。その結果、Aβの毒性は神経細胞のDNAを壊すことが確認されました。このDNA損傷（注7）に対抗するために、脳の神経細胞は、DNAのメチル化を変化させることによって*BRCA1*の量を増やして、DNAの修復を行うため、DNAの傷害は最小限にとどまります（図中央：Aβのみの状態）。しかし、タウが神経細胞内にたまっていると、*BRCA1*の働きが障害されてしまいます。このため、いくら*BRCA1*の量が増えてもDNA損傷は増加してしまい、最終的に神経細胞の働きを悪くする原因となっていることが示されました（図右：タウが蓄積した状態）。

この研究は、神経細胞が静かに衰えていくと考えられているアルツハイマー病と、「癌」という激しく増殖していく疾患の表裏一体性を示した画期的な発見と言えます。また、DNA損傷という切り口からアルツハイマー病を理解し、その治療方法の開発へと結びつけることのできる成果です。今後はアルツハイマー病におけるDNAの傷害の効果的な修復方法や*BRCA1*の機能の改善を目指した研究に発展していくことが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：米国科学アカデミー紀要（オンライン版；Early Edition）

（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America）

論文タイトル：Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation of BRCA1 and its tau-related dysfunction in Alzheimer's disease

著者：Tatsuo Mano*, Atsushi Iwata*, et al.

DOI 番号：10.1073/pnas.1707151114

URL（Early Edition）：<http://www.pnas.org/content/early/recent>

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻

講師 岩田 淳（いわた あつし）

電話：03-5800-8672（東京大学医学部附属病院 神経内科 医局事務室）

Email：iwata@m.u-tokyo.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター（担当：渡部、小岩井）

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）アミロイドβ

アミロイドβ（Aβ）は40個程度のアミノ酸からなる非常に小さなペプチドです。アミロイドβのうち42個のアミノ酸からつくられるアミロイドβ₄₂はべたべたと非常に強く他のアミロイドβと結合し、脳内に蓄積してしまいます。その結果、神経細胞の機能を障害し、アルツハイマー病の原因の一つになっていることが考えられています。このため、アミロイドβの産生を抑えたり、除去を促進したりすることがアルツハイマー病の治療になるのではないかと考えられていますが、その蓄積は症状が出る20年近くも前から始まっていることが最近分かってきたため、アルツハイマー病を発症する以前の状態から治療を行うことが重要だと考えられ始めています。

（注2）タウ

タウタンパクはリン酸化という修飾を過剰に受けた状態でアルツハイマー病の神経細胞内に蓄積することが知られています。タウの蓄積はAβの蓄積がある程度持続すると加速することが知られています。タウの蓄積そのものが神経細胞の機能障害の原因となっていることが想定されているため、タウに対する治療薬の登場が待たれています。

（注3）神経細胞やグリア細胞

脳を構成する細胞には大きく分けて神経細胞とグリア細胞があります。神経細胞は電気的な活動を通じてお互いが連携を取り合い、私たちの思考や行動の源になる細胞です。一方でグリア細胞は神経細胞に栄養を与えたり、その機能を調節したりして私たちの脳全体の働きを助ける細胞で、その働きの違いから更に様々な種類のグリア細胞があることがわかっています。

(注 4) セルソーター

もともとは培養された細胞などを分離する装置です。目当ての細胞に目印を付けておいて、高速で流れる水流にのせつつ目印毎に細胞を分けていきます。

(注 5) エピゲノム情報

私たちの体は遺伝子という設計図により形成されており、遺伝子は一つ一つの細胞の中にデオキシリボ核酸 (DNA) として格納されています。DNA はアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の四つの核酸塩基が鎖状に繋がってつくれます。それらの並び方を「配列」と呼び、ヒトでは一対になった DNA の配列によって遺伝子の情報が保存されます。遺伝子にはタンパク質の鋳型になる翻訳領域の他に遺伝子の発現の制御を行う部位など様々な部分があることが解っています。エピゲノム情報とはこの DNA の配列以外の情報をさし、DNA のメチル化などが含まれます。

(注 6) DNA メチル化

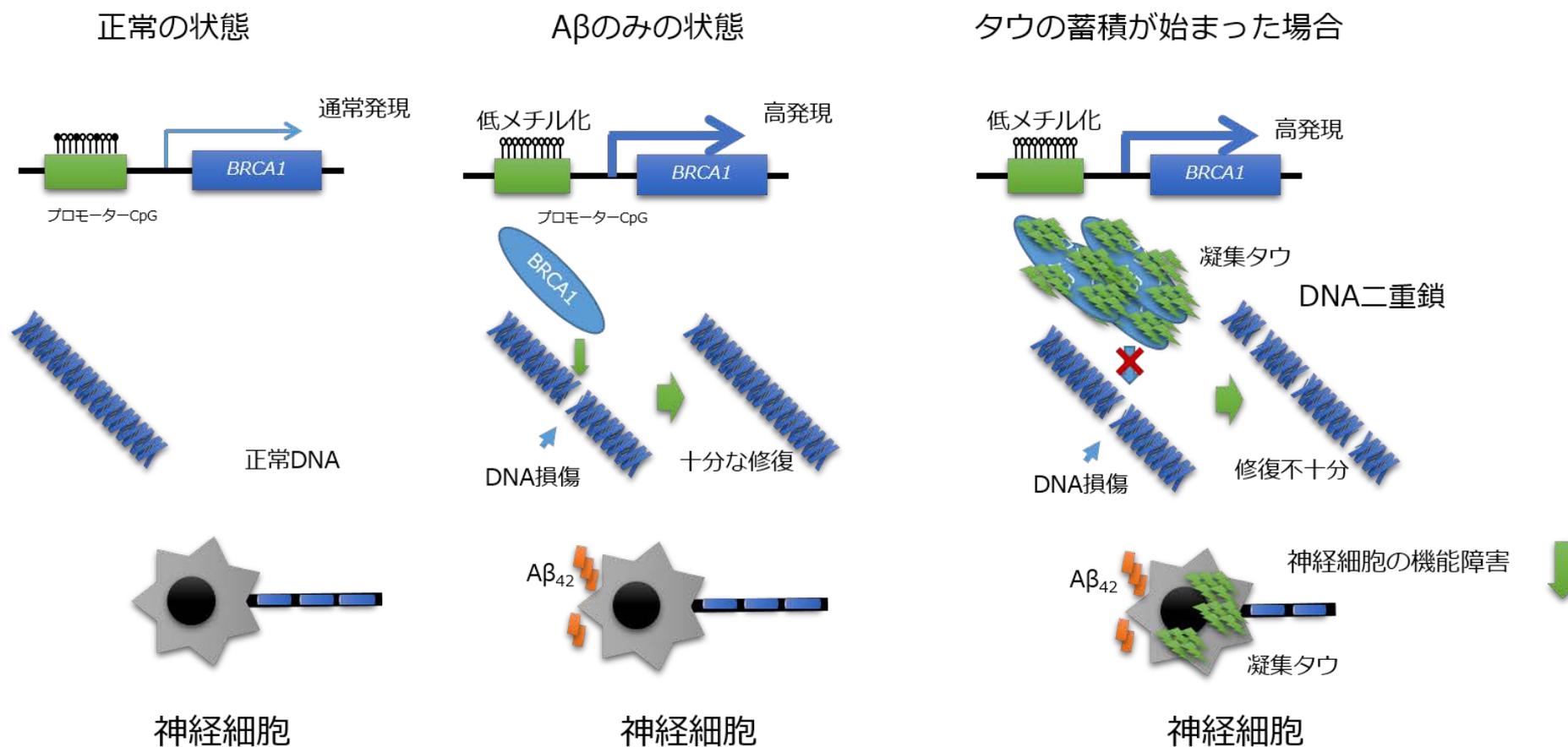
DNA には C と G の率が非常に多い領域があります。C と G はお互い対をなす塩基のため、その領域の反対側の DNA 鎖にも C と G が多く存在します。そうした領域には CG という塩基が連なっている部分が多くなる場合があります。そうした部分を CpG アイランドと呼びます。ヒトでは CpG アイランドの C がメチル化という修飾を受けることがあり、その様な場合関連する遺伝子の発現量を大きく調節する結果になることが解っています。

(注 7) DNA 損傷

私たちの DNA の配列は生涯変わることはないと考えられていますが、実は様々な原因によって傷が付くことが知られています。DNA の傷は程度が軽ければ修復され、大きな問題は起きませんが、何らかの理由で傷が多くなると修復されなくなり、その DNA を持った細胞の働きを阻害します。がんの多くは、この DNA の傷が蓄積することで発症すると考えられています。DNA の修復に関わる遺伝子の機能障害で一部の希な神経疾患が生じることが知られていました。

8. 添付資料：

別紙参照



図： 正常状態では（左）健康な神経細胞の DNA には傷害はなく、BRCA1 も定常状態にあります。毒性のある Aβ が脳内に蓄積し始めると（中央）DNA に損傷が起きるようになりますが、DNA のメチル化を変化させて BRCA1 を増加させることによって DNA の損傷を修復し、神経細胞の働きを維持しています。しかし、神経細胞内にタウが蓄積し始めると（右）増えた BRCA1 の働きは全てタウによって無効化されてしまいます。このため、Aβ の毒性によって生じた DNA の損傷が修復できなくなるため神経細胞の機能が低下してしまいます。