

2021年9月27日
新潟大学

筋萎縮性側索硬化症（ALS）で、加齢により 運動野の細胞が侵される謎に迫る

新潟大学脳研究所脳神経内科・分子神経疾患資源解析学分野の小池佑佳博士研究員（米国・メイヨークリニック留学中）、須貝章弘助教、小野寺理教授らの研究グループは、同研究所病理学分野の柿田明美教授ら、同研究所遺伝子機能解析学分野の池内健教授らとの共同研究により、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の発症機序に、「DNA のメチル化」が関わっていることを明らかにしました。本研究により、「TDP-43 (ALS の原因となるタンパク質) の量の自己調節」に関わる DNA 領域は、運動野^(※1)で加齢に伴い脱メチル化し、TDP-43 の量の増加につながることがわかりました。本研究成果は、「Communications Biology」誌に、2021年9月21日に公開されました。

【本研究成果のポイント】

- ALS の原因となるタンパク質（TDP-43）の量の自己調節機構に関わる DNA 領域のメチル化が失われると（脱メチル化）、TDP-43 遺伝子の発現が増加することを示しました（図 1、図 2）。
- 正常者では、ALS で侵される運動野で、加齢によって、この部位の脱メチル化が進み、TDP-43 遺伝子の発現が増加することを明らかにしました（図 2）。
- ALS 患者さんでは、この部位が脱メチル化されている程、病気になる年齢が若くなることを明らかにしました（図 3）。

I. 研究の背景

ALS は中年期以降に発症し、運動野の神経細胞を障害する難病です。この、特定の場所を、加齢により侵すという特徴は、ALS の最大の謎であり、ここに、本症解明の鍵があると考えられています。

本症では、TDP-43 (Transactivation responsive region DNA-binding protein of 43kDa) というタンパク質が、細胞の中に溜まります。TDP-43 の量が増えると溜まりやすくなり、細胞に障害を引き起こします。そのため、正常な細胞では、TDP-43 の量が増え過ぎないように厳密に調整されています。

TDP-43 タンパク質が過剰な場合は、TDP-43 自身のメッセンジャーRNA (mRNA)^(※2) に作用して、スプライシング^(※3) という仕組みを使って、この mRNA を破壊して、TDP-43 タンパク質の量を減らします。これは、「TDP-43 の量の自己調節」と呼ばれる機構です。これまで

に本研究グループでは、この機構の仕組みを明らかにしてきました。しかし、TDP-43 の量の自己調節機構がありながら、何故、年をとると運動野の細胞に TDP-43 が溜まりやすくなるのかは、明らかになっていませんでした。

II. 研究の概要・成果

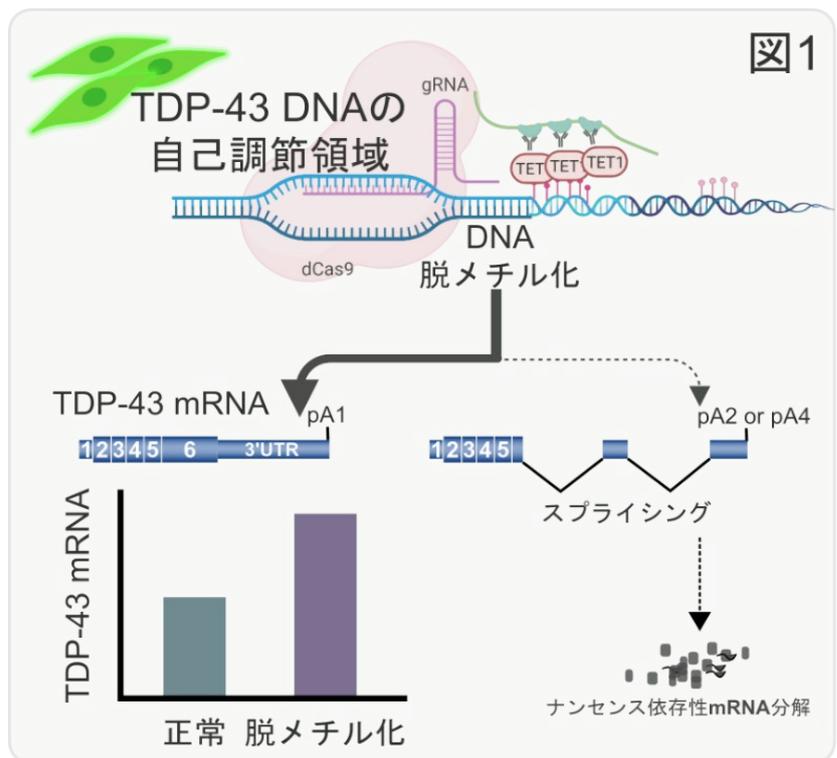
年をとると、DNA にさまざまな変化がおきます。その一つに「DNA のメチル化」があります。これは、タンパク質の設計図である DNA の一部にメチル基 (CH₃) が加わることを指します。DNA の様々な部位が、メチル化されます。このメチル化の程度が変わることで、同じ DNA でありながら、作られるタンパク質の量や種類が変わります。同じ DNA から、様々な臓器ができる仕組み、親の経験が子に伝わる仕組み、レット症候群などの病気の背景になっています。遺伝子、身体の部位毎に、DNA のメチル化の程度は異なります。

DNA のメチル化の程度は、脳部位によっても異なり、加齢の影響を受けます。また、ALS を発症する最大の危険因子は加齢です。これらから、本研究では「TDP-43 の量の自己調節」に関与する DNA 領域のメチル化に着目しました。

まず細胞で、「TDP-43 の量の自己調節」に関与する DNA 領域を選択的に脱メチル化させました。その結果、この領域の脱メチル化は、TDP-43 自身の mRNA のスプライシングを阻害し、TDP-43 遺伝子の発現量を増加させることを明らかにしました (図1)。すなわち、この特定の DNA 領域のメチル化が、TDP-43 の量の自己調節機構に影響を及ぼしていることを示しました。

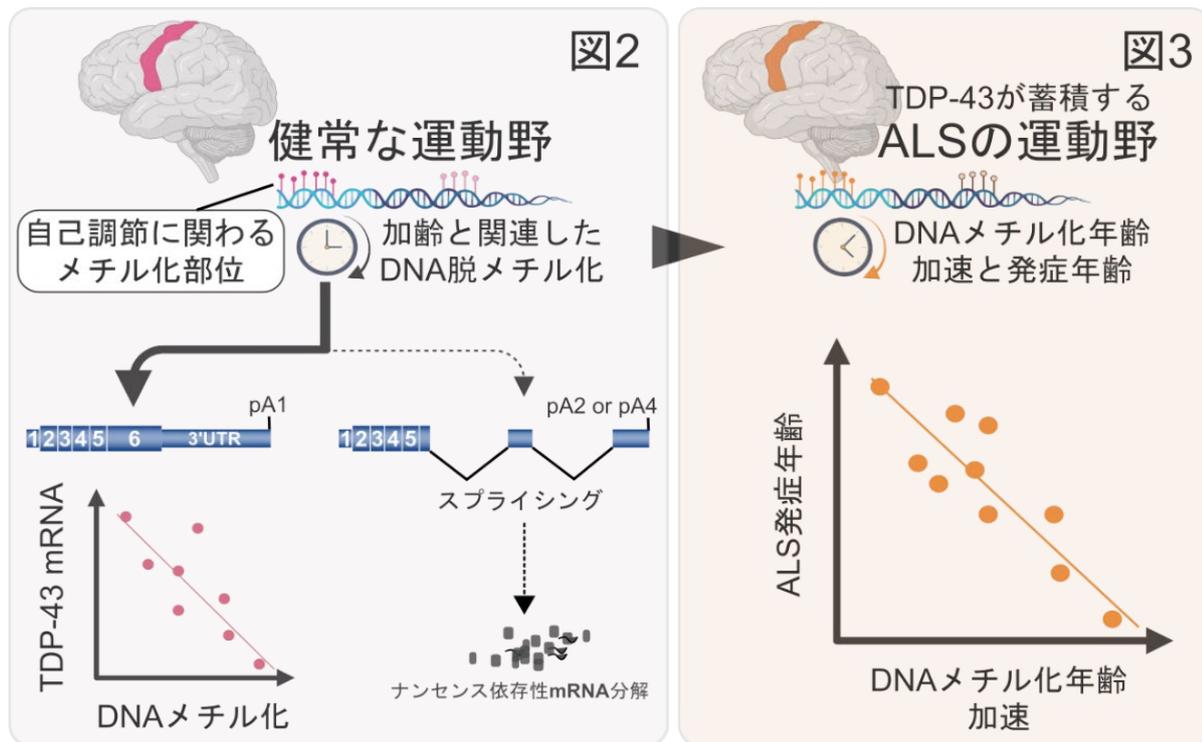
次にヒトの脳組織で、「TDP-43 の量の自己調節」に関与する DNA 領域のメチル化状態を調べ

ました。その結果、この DNA 領域のメチル化状態は、脳の部位によって、異なっていることが分かりました。興味深いことに、疾患がなかった健常な脳の運動野では、この DNA 領域は加齢とともに脱メチル化することが明らかになりました。さらに、細胞の実験結果から予想されたように、「TDP-43 の量の自己調節」に影響する脱メチル化と、TDP-43 遺伝子の発現量の増加には、相関関係があることが確認されました (図 2)。TDP-43 は、量が増えると細胞に溜まりやすくなり、細胞に障害を引き起こします。そこで、運動野の TDP-43 タンパク質の量を調べると、この DNA 領域の脱メチル化が進むほど、TDP-43 が溜まっていました。これらの結果



は、ALS において、加齢により運動野の細胞が侵される謎には、「TDP-43 の量の自己調節」に影響する DNA のメチル化が関わっている可能性を示しました。

DNA のメチル化の程度から、私達の身体の本当の年齢（生物学的な年齢）を推定できます。生物学的な年齢は、さまざまな疾患の発症に関係していることが知られています。そこで、「TDP-43 の量の自己調節」に影響する DNA 領域の脱メチル化の程度から、ALS 患者さんの運動野における生物学的な年齢を推定しました。その結果、生物学的な年齢が進んでいる程、ALS を発症する年齢が若くなることが示されました（図3）。すなわち、「TDP-43 の量の自己調節」の DNA 領域の脱メチル化は、ALS を発症する年齢と関連することが分かりました。



III. 今後の展開

本研究により、TDP-43 の量の自己調節に関わる DNA 領域は、運動野で加齢に伴い脱メチル化し、TDP-43 の量の増加につながる事がわかりました。これにより、今まで謎であった、加齢により、特定の場所に病気が引き起こされる謎の手がかりがつかめました。さらに、ALS の患者さんでは、この現象が ALS の発症と関連する可能性があります。したがって、TDP-43 の量の自己調節に関わる DNA 領域のメチル化状態は、ALS に対する有望な治療標的になる可能性があります。

IV. 研究成果の公表

この研究成果は、Nature Research が提供するオープンアクセス・ジャーナルで、生物科学の全分野における高品質な論文・総説・論評を出版している「Communications Biology」誌（IF=6.27）に、2021年9月21日（英国時間）に公開されました。

論文タイトル：Age-related demethylation of the TDP-43 autoregulatory region in the human motor cortex

著者：Yuka Koike, Akihiro Sugai, Norikazu Hara, Junko Ito, Akio Yokoseki, Tomohiko Ishihara, Takuma Yamagishi, Shintaro Tsuboguchi, Mari Tada, Takeshi Ikeuchi, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera

doi: 10.1038/s42003-021-02621-0

V. 本研究への支援

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (A)、基盤研究 (C)、研究活動スタート支援、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業、武田科学振興財団、椿神経疾患研究基金、せりか基金からの支援により、実施しました。

【用語解説】

※1 運動野:

骨格筋に運動の指令を出す、脳の領域を指します。ALS では、この領域に存在する神経細胞が、選択的に障害を受けることが知られています。

※2 メッセンジャーRNA (mRNA) :

遺伝子からタンパク質が合成される過程では、まず、DNA を鋳型にして、メッセンジャーRNA (mRNA) が作られます。その次に、この mRNA からタンパク質が作られます。

※3 スプライシング:

mRNA のうち、タンパク質の合成に関わる部分のみを残し、タンパク質の合成に関わらない部分は取り除く仕組みです。これにより、一つの遺伝子から複数の mRNA を産生することが可能となり、限られた遺伝子情報から、多様性のあるタンパク質を合成することができます。また、スプライシングのされ方によって、分解されやすい mRNA が生じることがあり、これにより、タンパク質の発現量を調整している遺伝子があります。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野

助教 須貝章弘 (すがい あきひろ)

Email: akihiro.sugai@bri.niigata-u.ac.jp

新潟大学脳研究所 所長/脳神経内科学分野

教授 小野寺 理 (おのでら おさむ)

Email: onodera@bri.niigata-u.ac.jp