

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班  
平成 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】エピジェネティクス ～神経変性疾患の新しいメカニズムの可能性～

【演 者】久保田健夫

【所 属】山梨大学 大学院医学工学総合研究部 環境遺伝医学講座

【要 約】

今世紀初頭にヒトのゲノム配列が決定され、これを基盤にして種々の疾患関連遺伝子が同定された。その恩恵を一番受けたのが神経疾患領域である。なぜならヒト患者の脳サンプルを採取することは困難であるため神経疾患の原因究明は遅れていたが、連鎖解析等の遺伝学的手法により患者の血液サンプルで疾患原因（遺伝子）を明らかにすることができたからである。

一方、DNA 配列に依存せず DNA あるいはヒストンタンパク質の修飾に依存する遺伝子発現調節機構（エピジェネティクス）が明らかにされ、ゲノム上の遺伝子はそれぞれ固有のエピジェネティックパターン（エピゲノム）を有し発現を制御されていること、またこの機構の破綻によって小児神経疾患やがんが発症することがわかってきた。

エピジェネティックな遺伝子発現調節が関与する現象として、ゲノム刷込み（「両親から受け継いだ一对の遺伝子のうち片親由来の染色体上の遺伝子は発現するが、他方の親由来の遺伝子はメチル化修飾を受けて発現しない」といった片親発現パターンを示す現象や X 染色体不活化（女性が有する 2 本の X 染色体の

うち 1 本が不活化されていることで、1 本しか持たない男性とのバランスをとっていると考えられる現象）があり、これらの異常が先天的な小児神経疾患の原因となっていることが判明した。また遺伝子のエピジェネティクス制御に関与するさまざまなタンパク質が明らかにされ、これらをコードする遺伝子の変異によっても先天的な精神・神経疾患の原因であることが明らかにされてきた。

さらに、近年、エピゲノム修飾は、ゲノム配列よりも種々の環境ストレスの影響を受けやすいことが判明し、胎生期の低栄養や環境化学物質の暴露、生直後の精神ストレスなどが成人期の生活習慣病や精神疾患の発症に関わっていることが示され始めた(図 1)。

翻って、神経内科領域では、神経難病の責任遺伝子が次々に解明され、先天的な DNA 配列異常が成人発症性の神経変性疾患の原因となることが示されてきた。その一方で、アルツハイマー病やパーキンソン病などの多数の患者が存在する神経変性疾患の遺伝学的原因はゲノムワイドな関連解析などでも解明しきれていない。このような背景の下、遺伝学的素因とともに環境要因の関与も想定される疾

患では「後天的なエピゲノム変化によって原因となる遺伝子の発現調節の異常が生じる」という考え方が提唱され、今日、急速にその理解が深まりつつある。

エピゲノムの観点から後天性素因による神経変性疾患の病態理解が深まれば、エピゲノム異常を是正する DNA メチル化やヒストン修飾の酵素阻害剤などによる新しい治療が適用可能である(図1)。しかしながら真のエピゲノム所見は標的組織(神経疾患であれば脳組織)が必要であり、エピゲノム研究は、血液サンプルで研究ができたこれまで遺伝子研究に比べ、臨床的ハードルが高い面もある。従って、神経内科領域でエピゲノム研究知見を臨床に活かすためには、脳内のエピゲノム異常を画像で判定できる装置の開発などまだまだ克服しなければならない課題も多い。

若手の神経内科の先生方にエピゲノム領域研究に参画していただき、ブレイクスルーを生み出していただけたら、講演者の望外の喜びである。

#### 【参考資料】

#### 引用文献

1. Kubota T, Das S, Christian SL, Bayl in SB, Herman JG, Ledbetter DH: Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nat Genet* 1997, 16, 16-17.
2. Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, Kida T, Okamoto N, Matsumura M, Muroya K, Ogata T, Goto Y, Fukushima Y: The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenet Genome Res* 2002, 99, 276-284.
3. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004, 7, 847-854.
4. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2; encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999, 23, 185-188.
5. Miyake K, Hirasawa T, Soutome M, Itoh M, Goto Y, Endoh K, Takahashi K, Kudo S, Nakagawa T, Yokoi S, Taira T, Inazawa J, Kubota T: The protocadherins, PCDHB1 and PCDH7, are regulated by MeCP2 in neuronal cells and brain tissues: implication for pathogenesis of Rett syndrome. *BMC Neurosci* 2011, 12, 81.
6. Miyake K, Yang C, Minakuchi Y, Ohori K, Soutome M, Hirasawa T, Kazuki Y, Adachi N, Suzuki S, Itoh M, Goto Y, Andoh T, Kurosawa H, Oshimura M, Sasaki M, Toyoda A, Kubota T: Comparison of genomic and epigenomic expression in monozygotic twins discordant for Rett syndrome. *PLoS ONE* 8:e66729, 2013.

# 小児神経疾患・神経内科疾患の後天的な病態理解とその治療

