

2021年1月4日

東北大学大学院医学系研究科

父親の加齢が子どもの発達障害の発症に影響する
- マウス加齢モデルにおける精子 DNA 低メチル化が鍵 -

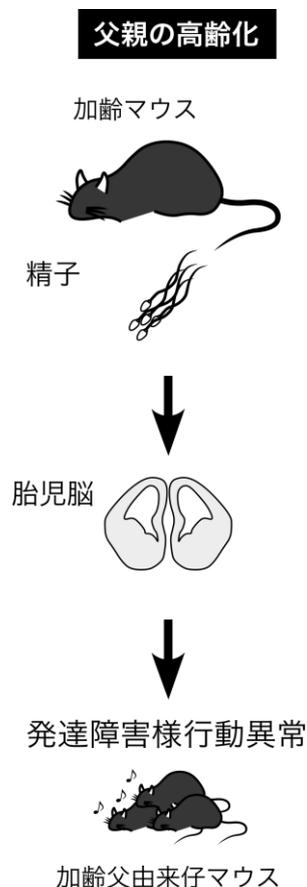
【研究のポイント】

- マウスにおいて父親の加齢によって生じる精子の非遺伝的変化 (DNA メチル化^{注1}の低下) を同定した
- 加齢父マウス由来仔マウスの脳で働く遺伝子の網羅的解析により、脳の発生プログラムの異常を明らかにした
- 加齢精子における DNA 低メチル化領域と胎仔脳で発現が上昇している遺伝子群に共通して、REST/NRSF^{注2} タンパク質が関与している可能性を見出した

【研究概要】

精神遅滞や自閉スペクトラム症等、子どもの神経発達障害は増加の一途をたどっており、少子高齢化が進行する社会で大きな問題となっています。疫学的調査より、子どもの発達障害が生じるリスクには、母親よりも父親の年齢の方が大きく関与することが知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。東北大学大学院医学系研究科・発生発達神経科学分野の大隅典子教授らを中心とする研究グループは、父親の加齢に伴う子どもの神経発達障害発症の分子病態基盤として、神経分化を制御するタンパク質である REST/NRSF が関与し、加齢した父親の精子の非遺伝的要因が子どもに影響することを発見しました。本研究は、父親の加齢による次世代個体の神経発生への影響を遺伝子レベルで解明した初めての報告です。本研究により、神経発達障害の新たな分子病態基盤の解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2021年1月5日正午(現地時間、日本時間1月5日午後8時)EMBO Reports 誌(電子版)に掲載されます。



【研究内容】

将来の健康や特定の疾患へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の環境に強く影響を受けると考えられています。これまでは、主に母体の栄養状態や薬物摂取等、母親側からの影響が注目されていましたが、近年は、父親からの影響にも注目が集まりつつあります。近年、ヒトを対象とした疫学調査により、子どもの自閉症スペクトラム障害等の精神発達障害のリスクに関して、母親よりも父親の加齢が大きく関わるのが世界各国で報告されています。加齢に伴い精子における *de novo* 突然変異^{注3}の蓄積および遺伝子発現を制御する DNA メチル化の異常が示唆されていますが、現在までに、その正確な分子メカニズムは不明でした(図1)。

今回、東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野の大隅典子(おおすみ のりこ)教授らのグループは、東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センターの松居靖久(まつい やすひさ)教授、東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科動物発生工学研究室の河野友宏(こうの とみひろ)教授、愛知県医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部の吉崎嘉一(よしざき かいち)研究員と共同で、父親の加齢が仔の神経発達障害様行動異常の原因となりうること、また、その原因となる分子基盤の一部を明らかにしました。

大隅教授らの研究グループは、12 ヶ月齢以上(加齢)の父親マウスから生まれた仔マウスは、母仔間の音声コミュニケーションである超音波発声^{注4}の頻度低下や鳴き方の単調化といった神経発達障害様行動異常を示すことを明らかにしました(図 2)。次に、加齢マウスの精子を用いた全ゲノム網羅的メチル化解析^{注5}を行った結果、96 ヶ所の DNA 低メチル化領域を同定しました(図 3)。さらに、この DNA メチル化領域の配列を解析し、神経分化を制御することが知られるタンパク質 REST/NRSF(レスト/ エヌアールエスエフ)の結合配列が高頻度に存在することを発見しました。そこで、神経発生が盛んになる胎生期の脳における網羅的遺伝子発現解析を実施した結果、加齢父マウス由来の胎仔脳では、自閉症関連遺伝子群の活性が強く、神経発生後期に発現すべき遺伝子群が前倒して働いていることを発見しました。興味深いことに、加齢父マウス由来の胎仔脳では、REST/NRSF の標的遺伝子が高発現していることを見出しました。さらに、精子の DNA 低メチル化が仔マウスに影響する可能性について検証するために、薬剤投与により若齢父マウスに DNA 低メチル化を誘導し、生まれた仔マウスを解析したところ、超音波発声の頻度が低下し、鳴き方のパターンも単調化することが再現されました。以上より、父マウスの加齢による仔マウスの行動異常には精子の DNA 低メチル化が関与しており、その分子メカニズムとして、REST/NRSF を介した神経発生異常による可能性が示唆されました(図 4)。

結論:本研究では、父親の加齢による子どもの神経発達障害の分子メカニズムについて、精子の DNA の低メチル化が関与することを見出しました。このことより、今後、加齢による DNA の低メチル化やその次世代への影響を防ぐことにより、神経発達障害の予防や治療法の開発が進むことが期待されます。

支援:本研究は、文部科学省科学研究費補助金および私立大学研究ブランディング事業、AMED-CREST の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. DNA メチル化: DNA の特定の塩基が修飾(メチル基の付加)されること。一般的には遺伝子のスイッチがオフになると考えられている。
- 注2. REST/NRSF (レスト/ エヌアールエスエフ) : RE1-Silencing Transcription factor (REST)もしくは Neuron-Restrictive Silencer Factor (NRSF)と呼ばれる神経分化を制御する転写制御因子。ゲノム上で標的遺伝子の制御領域に結合することにより、標的遺伝子の活性をオフにする抑制因子として知られる。REST/NRSF は胎仔脳の神経幹細胞で働き、その機能が異常になると小脳症等が生じる。
- 注3. *de novo* 突然変異: 両親兄弟には認められず、患者のみに認められる遺伝子変異。親の生殖細胞形成の過程で生じることが多い。
- 注4. 超音波発声: 生後 1~2 週間の齧歯類(マウスおよびラット等)が超音波領域で発する音声。母性行動を誘発する音声コミュニケーションとして知られている。自閉スペクトラム症で見られる言語コミュニケーション異常のモデルとして、母仔分離により引き起こされる仔マウスの超音波発声が近年、着目されるようになってきた。
- 注5. 全ゲノム網羅的メチル化解析: 次世代シーケンサを用いて DNA のメチル化を全ゲノムにわたって網羅的に解析する技術。

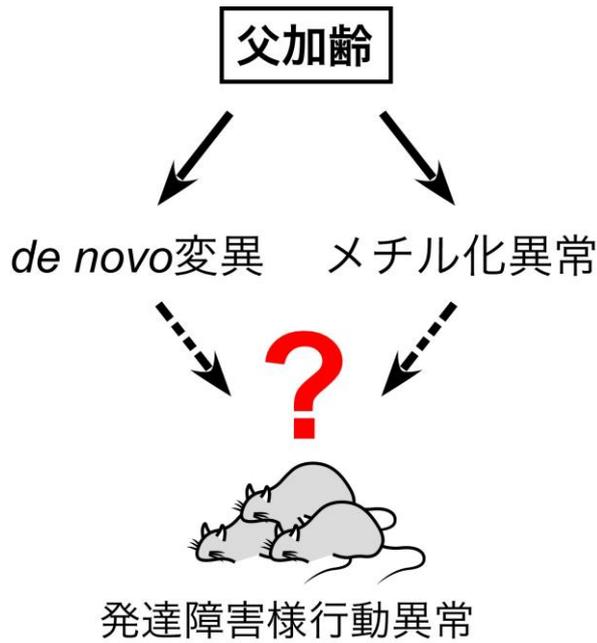


図 1. 研究の背景

将来の健康や特定の疾患へのかかりやすさは、子どもの発生期に遡ることができる。ヒトを対象とした疫学研究から、父親の加齢は母親よりも子どもの精神発達障害のリスクを高めることが知られる。父親の加齢により精子における *de novo* 変異の蓄積および DNA メチル化異常に関する報告はあるが、現在までに、その正確な分子メカニズムは不明である。

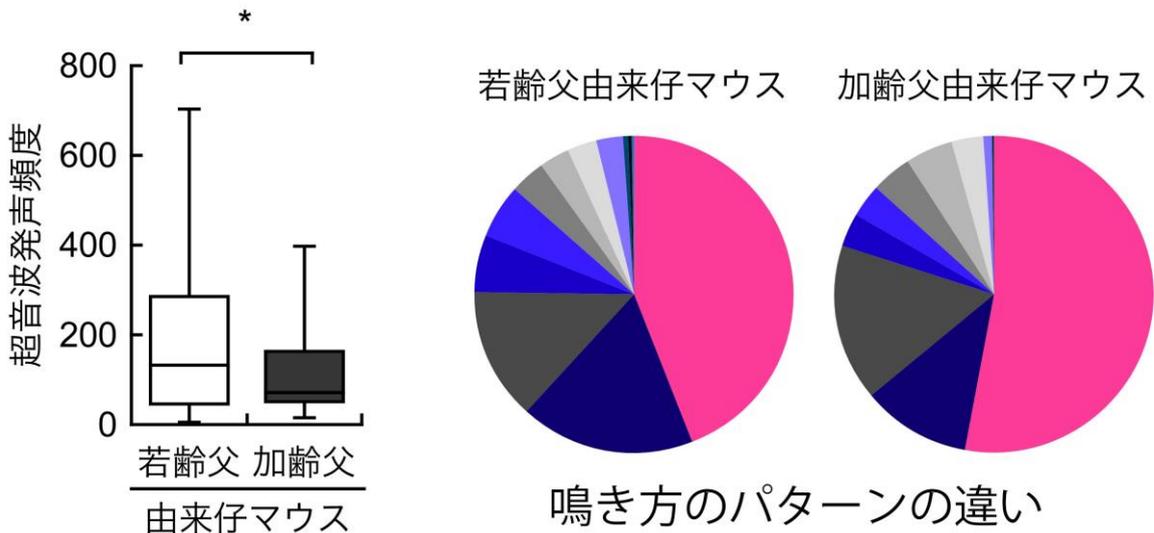
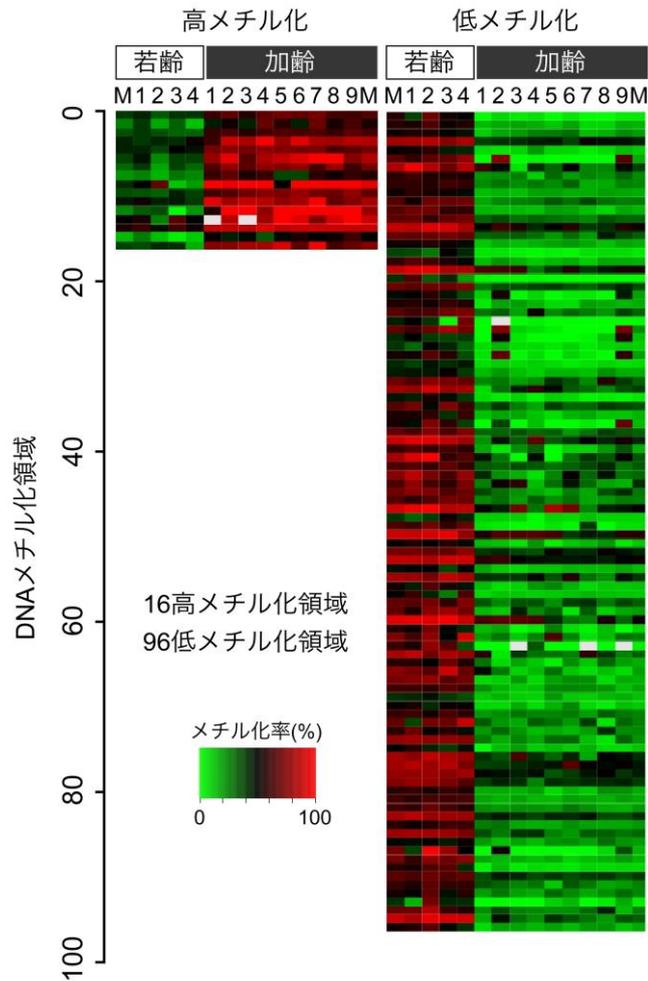


図 2. 父マウスの加齢に伴う精子の DNA 低メチル化は仔マウスのコミュニケーション障害の原因となりうる

加齢父マウス由来の仔マウスは、若齢由来の仔マウスと比較して、超音波発声頻度の低下および鳴き方のパターンの単調化が認められる。



REST/NRSF結合モチーフ



図 3. 加齢父マウスの精子の低メチル化および加齢父由来仔マウス胎仔脳発現遺伝子制御において、REST/NRSF は共通分子基盤として機能する

全ゲノム網羅的メチル化解析により、加齢マウスの精子ゲノムには高頻度に DNA 低メチル化領域が検出され、その多くに神経分化制御因子 REST/NRSF 結合モチーフが含まれることが見出された。

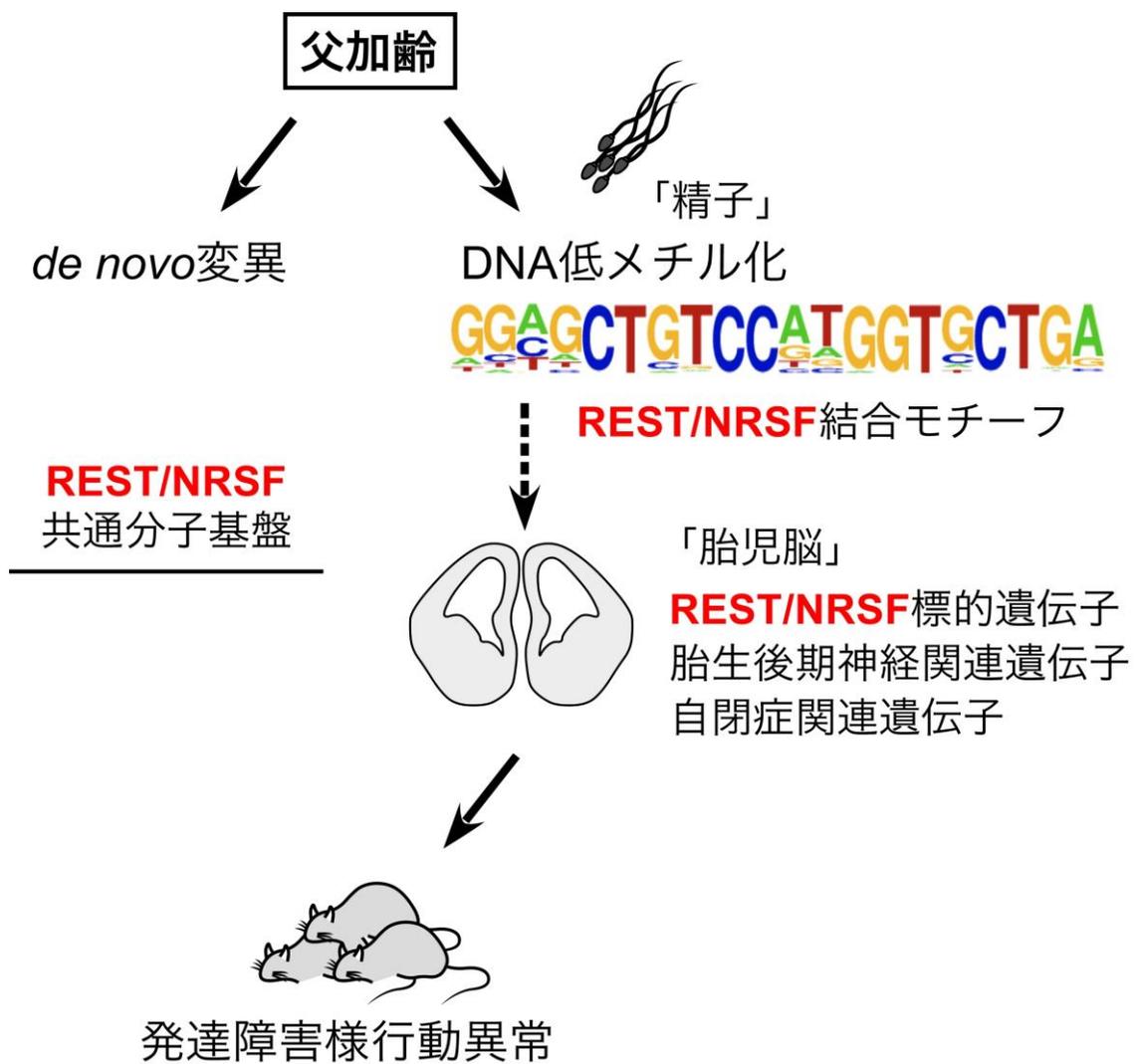


図 4. 研究のまとめ

父親マウスの高齢化に伴う精子の DNA 低メチル化は仔マウスの発達障害様行動異常の原因であり、その分子メカニズムとして、精子および仔マウス神経発生の共通分子基盤として REST/NRSF が関与することを見出した。

【論文題目】

Title: Paternal age affects offspring via an epigenetic mechanism involving REST/NRSF

Authors: Kaichi Yoshizaki, Ryuichi Kimura, Hisato Kobayashi, Shinya Oki, Takako Kikkawa, Lingling Mai, Kohei Koike, Kentaro Mochizuki, Hitoshi Inada, Yasuhisa Matsui, Tomohiro Kono, Noriko Osumi

タイトル: 父親の加齢は REST/NRSF の関与するエピゲノム機構を介して子どもに影響する

著者名: 吉崎嘉一, 木村龍一, 小林久人, 沖真弥, 吉川貴子, Lingling Mai, 小出航平, 望月健太郎, 稲田仁, 松居靖久, 河野友宏, 大隅典子

掲載誌名: EMBO Reports

DOI: 10.15252/embr.202051524

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野

教授 大隅 典子

電話番号: 022-717-8203

Eメール: osumi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp