

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

パーキンソン病のエピゲノム病態を解明 ～新たな進行抑制治療開発の標的として期待～

【発表のポイント】

- パーキンソン病^(注1)患者脳内で生じる神経細胞死の最大の原因は、 α シヌクレイン^(注2)毒性であり、その毒性をもたらす経路のひとつが、核でのエピゲノム^(注3)変容であることを明らかにした。
- 神経分化に関わるBAF複合体^(注4)の複数の構成因子とヒストン修飾酵素PRMT5^(注5)を α シヌクレインと関連するタンパク質として同定した。
- α シヌクレインにより、BAF複合体-PRMT5連関によるヒストン修飾に変容が生じ、神経関連遺伝子の転写制御が抑制された。
- ヒストン修飾を含むエピゲノム環境の適正化は今後のパーキンソン病薬開発に寄与することが期待される。

【概要】

パーキンソン病は、65歳以上の100人に1人が罹患するとされる有病率の高い神経変性疾患です。これまで同疾患の分子病態の主役であるタンパク質「 α シヌクレイン」がエピゲノムに関与することで神経細胞死が生じると推定されてきましたが、その明確な役割は明らかになっていませんでした。

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 菅野直人（すげのなおと）助教、中村貴彬（なかむらたかあき）非常勤講師らの研究グループは、 α シヌクレインが、エピゲノム環境を変化させることにより神経細胞の機能維持を阻むことを明らかにしました。本研究では、実験細胞を用いてエピゲノム制御が主として行われる核タンパク質の中から α シヌクレインと関連する因子を網羅的質量分析によって探索し、BAF複合体と呼ばれるヒストンリモデリング因子とヒストン修飾酵素PRMT5を同定しました。これらの作用は α シヌクレイン存在下で増強し、ヒストン修飾を変容させて転写が抑制されることにより神経の恒常性が失われることが分かりました。本研究成果は α シヌクレインがもたらすエピゲノム変容に関して、 α シヌクレインと直接結合する核タンパク質を出発点とした機構の最初の報告であり、パーキンソン病関連疾患の病態解明に貢献すると同時に、今後の進行抑制治療薬開発に寄与することが期待されます。

本研究成果は、2023年12月17日に生物医学分野の科学誌 The FEBS Journal のオンライン版に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

パーキンソン病は、65歳以上では100人に1人が罹患するとされる有病率の高い神経変性疾患です。神経細胞はそれぞれ特有の機能を持っていますが、パーキンソン病では特にドパミン神経細胞と呼ばれるドパミンを産生する細胞が病態に深く関わっており、無動・固縮・振戦、といった運動症状へ直結します。興味深いことに、ドパミン神経細胞は細胞死を生じる前からドパミン産生能が低下していることが知られています。つまり、細胞としての形状を保ちながらも神経としての機能をうまく果たせていない状況があることが示唆されています。細胞の機能を定義するのは、その細胞がどのようなタンパク質を持つかに依存し、タンパク質は核に存在する染色体の各々の遺伝子からはじまるセントラルドグマ^(注6)によって生成されます。このなかで転写を制御する機構はエピゲノムと呼ばれ、エピゲノム環境の変化は細胞機能に直結し、多くの疾患と関連します。そのため、エピゲノム環境を適正化する試みは創薬の観点からも大きな注目を浴びています。パーキンソン病の分子病態の主役である α シヌクレインは元来、シナプスと核より単離されたタンパク質であり、核においてエピゲノム制御への関与が推定されていますが、これまでは明確な役割が明らかではなく、本分野の研究発展が望まれていました。

今回の取り組み

まず、実験細胞よりエピゲノム制御の場となる核内に発現するタンパク質の中から α シヌクレインと相互作用を示すものを探索しました。具体的には核酸(DNA)を含む状態で核タンパク質を精製し、のちに核酸を消化するという手順を用いています(図1)。このことより、遺伝子制御に関連する、より核酸近傍で働くタンパク質を解析対象とすることが可能となりました。抗 α シヌクレイン抗体を用いた免疫沈降法にて核タンパク質を選別し、質量分析による網羅解析によって標的タンパク質を同定したところ、BAF複合体と呼ばれる神経分化において重要である複合体を構成する複数の成分が検出され、さらにPRMT5と呼ばれるヒストン修飾酵素が関わっていることがわかりました。 α シヌクレイン存在下ではPRMT5によって触媒されるヒストン修飾が増強することが、修飾ヒストン特異的抗体を用いた解析によって明らかとなり、本抗体を用いたクロマチン免疫沈降後の次世代シーケンサー解析では、神経細胞の恒常性維持に必要な遺伝子の調節領域に集積が確認されました(図2)。本実験系では細胞死は生じないものの、 α シヌクレインの存在により神経細胞の恒常性維持に必要な遺伝子の転写がエピゲノムを介して抑制されていることがわかり、神経細胞としての機能低下がもたらされることが証明されました。

今後の展開

エピゲノム制御は、次世代の創薬標的として世界的に研究がすすめられています（図3）。今回パーキンソン病病態との関与が明らかとなった PRMT5 に関しても、その阻害薬のいくつかが他分野ですでに臨床研究に進んでいます。PRMT5 とパーキンソン病病態の関わりについては今後も検討を要しますが、将来はこのような薬剤のドラッグ・リポジショニング^(注7)による疾患修飾療法につながる可能性も期待されます。

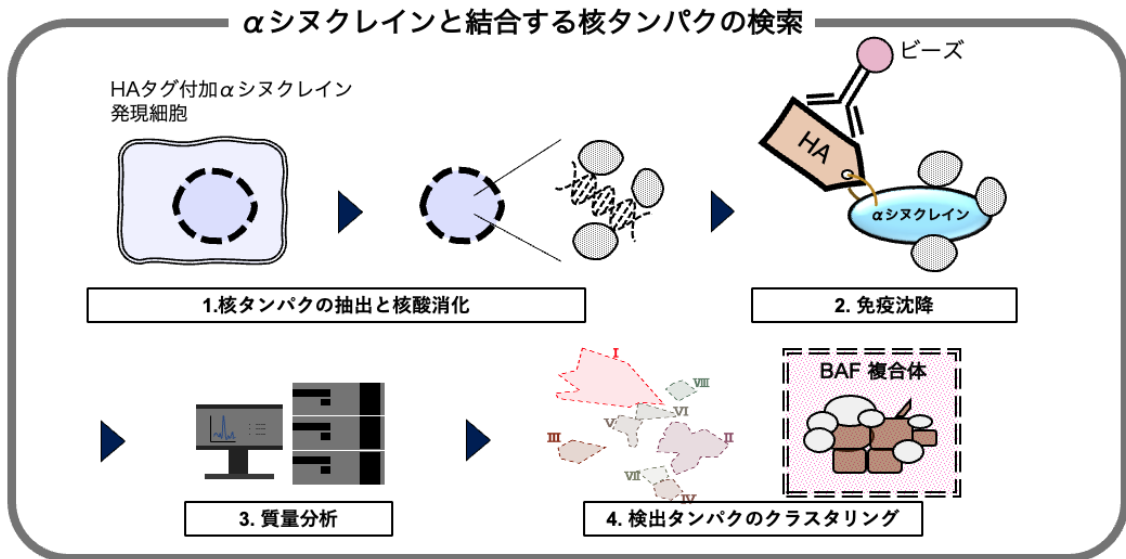


図1. αシヌクレインと結合する核タンパク質の検索。実験細胞より抽出した核タンパク質より免疫沈降法によりαシヌクレイン関連タンパク質を精製し、質量分析によって同定。得られた229種のタンパク質をインタラクトーム解析し、もっとも関連の強いクラスタとしてBAF複合体を見出しました。

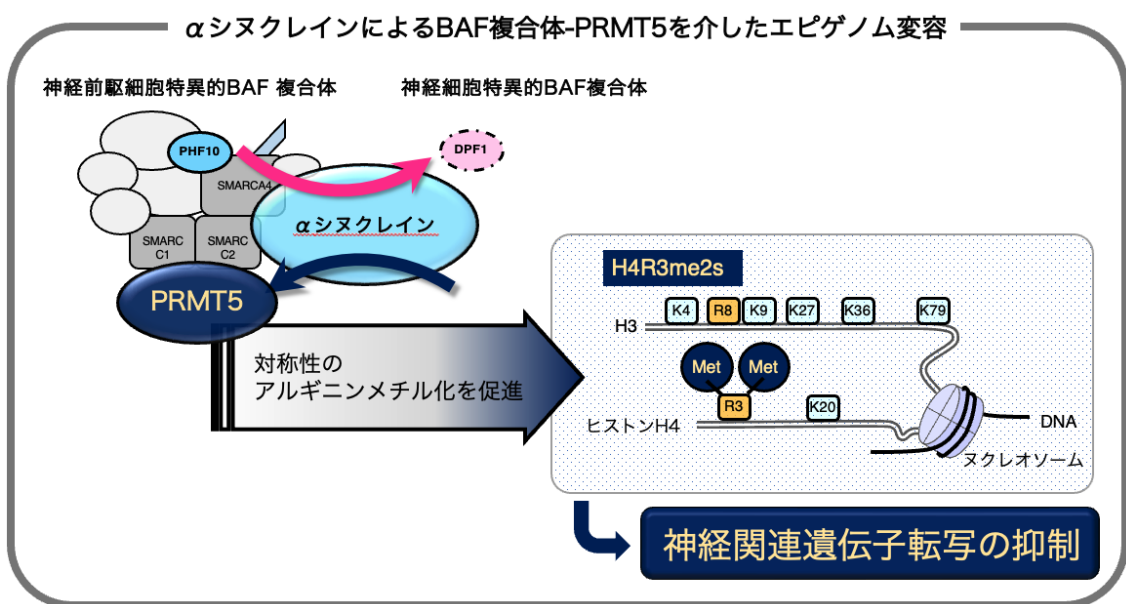


図 2. α シヌクレインによる BAF 複合体-PRMT5 を介したエピゲノム変容。 α シヌクレイン存在下で行われた神経分化では、BAF 複合体が神経細胞特異的型へ成熟せず、またヒストン修飾酵素 PRMT5 との連関が強まりました。PRMT5 によるヒストン H4 の対称性アルギニンメチル化 (H4R3me3s) は増強され、神経関連遺伝子の転写抑制をもたらしました。

α シヌクレインがもたらす多彩なエピゲノム変容機構

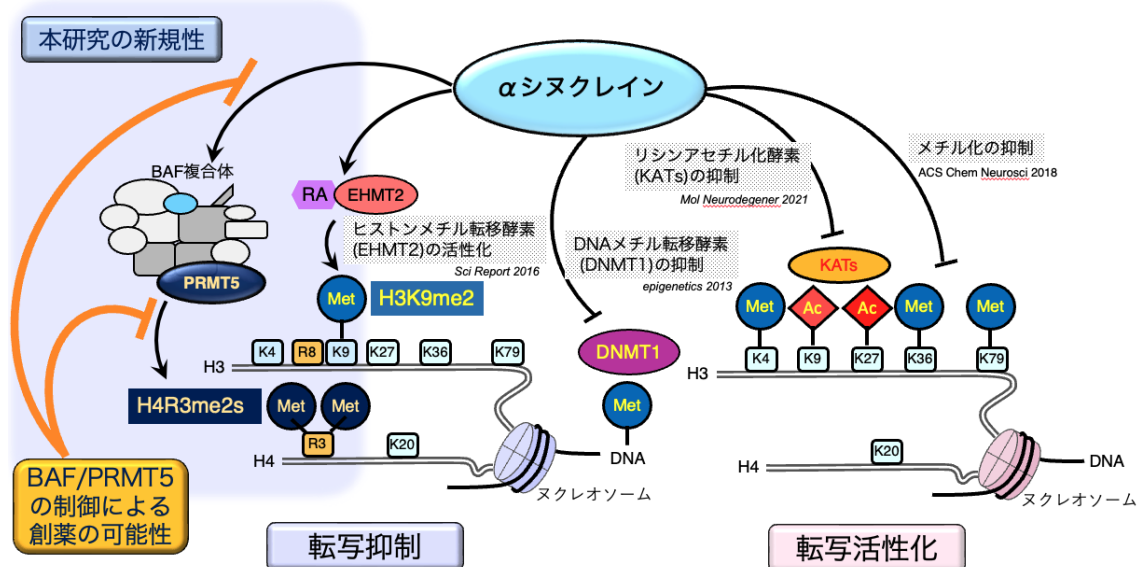


図 3. α シヌクレインがもたらす多彩なエピゲノム変容機構。これまで、海外及び本研究室での検討により α シヌクレインがもたらすエピゲノム変容機構が複数報告されてきました。本研究は α シヌクレインと直接結合する核タンパク質を出発点とした最初の報告であり、BAF 複合体-PRMT5 によるヒストン修飾 (H4R3me2s) を初めて明らかにしました。BAF 複合体、PRMT5 とともに種を越えて保存された普遍的な生体システムであり、それぞれが創薬の標的となりうるものと期待されます。

【謝辞】

科学研究費助成事業 基盤 C (JP20K07862, JP20K07896)・若手研究 (JP23K14769) の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1. パーキンソン病：中脳黒質のドパミン神経をはじめとした神経細胞脱落により、振戦（ふるえ）、動作緩慢、筋強剛（筋のこわばり）などの運動症状に加え、便秘、睡眠障害、嗅覚障害などの様々な非運動症状を来す進行性の疾患。60 歳以上の 1%にみられ、全国に 16 万人以上の患者さんがいる。現行の治療は脳内ドパミン補充を中心とする対症療法に限

定され、進行抑制治療は確立されていない。

- 注2. α シヌクレイン (α -synuclein) : 中枢神経系に豊富に発現する 140 アミノ酸からなるタンパク質。孤発性パーキンソン病の患者脳内の神経細胞には凝集した同蛋白が検出される。また、 α シヌクレインの点変異・遺伝子重複は家族性パーキンソン病を発症させる。
- 注3. エピゲノム : 我々の体を構成するすべての細胞は同じゲノム DNA を有している。にも関わらず、神経細胞や皮膚の細胞など違いを生じるのは、それぞれの遺伝子 DNA からつくられる RNA の量が厳密に調整されているため。このしくみはエピゲノムと呼ばれ、本研究で取り扱うヒストン修飾はその中心的役割を担う。
- 注4. BAF 複合体 : BRG1/BRM 関連因子。真核生物に保存されるクロマチンリモデリング因子 SWI/SNF ファミリーの哺乳類ホモログ。神経への分化誘導時には構成因子が PHF10 から DPF1 へとスイッチするが、 α シヌクレイン存在時にはこれが抑制される。
- 注5. PRMT5 : タンパク質アルギニンメチル基転移酵素 5(Protein Arginine Methyltransferase 5)である。PRMT には左右非対称性のジメチル化 (ADMT)をもたらず Type I PRMT と、対称性ジメチル化(SDMT)をもたらず Type II PRMT に大別される。PRMT5 は Type II であり、本研究ではヒストン H4 の 3 番目のアルギニンの非対称性ジメチル化 (H4R3me2s)に関わる。
- 注6. セントラルドグマ : フランシス・クリック (DNA の二重螺旋構造を発見した科学者) によって 1958 年に提唱された分子生物学の概念。DNA を鋳型として RNA が合成され (転写)、RNA の情報をもとにアミノ酸が連なりタンパク質を生成する (翻訳)。
- 注7. ドラッグ・リポジショニング : ヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発する方法。開発期間の短縮により、既存の方法に比して新規薬剤の実用化までの道のりが短くなる。

【論文情報】

Title: Alpha-synuclein promotes PRMT5-mediated H4R3me2s histone methylation by interacting with BAF complex

Authors: Takaaki Nakamura, Naoto Sugeno*, Takafumi Hasegawa, Kensho Ikeda, Shun Yoshida, Shun Ishiyama, Kazuki Sato, Atsushi Takeda, Masashi Aoki

タイトル : α シヌクレインは BAF 複合体に作用し、PRMT5 を介した H4R3me2s ヒストン修飾を促進する

著者 : 中村貴彬、菅野直人*、長谷川隆文、池田健祥、吉田隼、石山駿、佐藤一輝、武田篤、青木正志

*責任著者：東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学
分野 助教 菅野 直人

掲載誌: The FEBS Journal. 2023 Dec 17. Online ahead of print.

DOI: 10.1111/febs.17037

URL: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.17037>

【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

神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

助教 菅野 直人（すげの なおと）

TEL: 022-717-7189

E-mail: sugeno@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL: 022-717-8032

E-mail: press@pr.med.tohoku.ac.jp