



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



[PRESS RELEASE]

2011年4月25日

東京大学医学部附属病院
独立行政法人理化学研究所

ヒト神経細胞のDNAメチル化状態に個人差があることを解明

—精神疾患におけるエピジェネティクスの役割解明へ第一歩—

神経細胞におけるDNAメチル化状態は、脳機能に関わる遺伝子の働きと密接に関連しています。また、ストレスなどの環境要因の作用を受けることから、統合失調症や気分障害といった、遺伝子と環境要因の相互作用により発症する精神疾患の病態に深く関係していると考えられています。しかし、脳は、神経細胞の他に多種多様な細胞が混在しており、神経細胞のDNAメチル化状態のみを解析するのは非常に困難でした。

東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座（特任准教授 岩本和也、特任助教 文東美紀）と理化学研究所脳科学総合研究センター（チームリーダー 加藤忠史）の研究グループは、札幌医科大学、カリフォルニア大学との共同研究により、微量のヒト脳試料から神経細胞だけを分離し、DNAメチル化状態の詳細な解析を行うことに成功しました。その結果、神経細胞では非神経系細胞と比べてDNAメチル化状態が大きく異なり、また、より大きな個人差が認められることを明らかにしました。

神経細胞におけるDNAメチル化の個人差の意義は明らかではありませんが、環境要因が作用した結果である可能性が考えられます。本研究により、DNAメチル化が精神疾患の原因に関与するかどうかについて、精神疾患患者脳試料を用いた研究の道が初めて開かれたことから、今後精神疾患解明につながると期待されます。なお、本成果は米科学誌 *Genome Research* 誌5月号に掲載されます。

【発表者】

岩本 和也（東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座 特任准教授）

文東 美紀（東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座 特任助教）

加藤 忠史（理化学研究所脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム）

【研究の背景】

DNA メチル化（用語解説 1）状態の解析などのエピジェネティクス（用語解説 2）研究は、特に癌研究の分野において活発に行われてきました。近年、脳神経系の分化・発生や、発達中におけるストレスなどの環境要因により DNA メチル化が変化し、成長後の行動に影響をおよぼすといった研究が報告される（注）など、神経科学分野においても注目が高まっています。エピジェネティックな変動の大きな特徴は、遺伝的な変異や環境要因の作用によって DNA 上の修飾状態が変化することであり、細胞や組織の性質を長期的に変化させてしまいます。統合失調症や双極性障害といった主要な精神疾患では、遺伝的要因に加え、環境要因が発症に重要な役割を果たしていることがわかっており、脳組織におけるエピジェネティックな状態に何らかの変動が起きていると考えられています。

しかし、人間の脳組織は、神経細胞のほか、マイクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトといった形態、機能、構造に著しい差異のある多種多様な細胞から構成されています。また、大脳皮質の神経細胞の数は、非神経細胞よりはるかに少ないと考えられています。このため、脳組織を単純に調べると多様な細胞種が混在した状態であり、神経細胞における信頼性のあるデータを取得するのは困難でした。

この度、東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座（特任准教授 岩本和也、特任助教 文東美紀）と理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム（チームリーダー 加藤忠史）の研究グループは、札幌医科大学、カリフォルニア大学ロサンゼルス校及びサンフランシスコ校らの研究グループとの共同研究により、微量のヒト死後脳試料から神経細胞だけを分離し、詳細な DNA メチル化解析を行い、神経細胞における DNA メチル化状態の特性を明らかにしました。

【研究の内容】

ヒト死後脳試料を破碎して、DNA を含む細胞核を取りだし、神経細胞の核のみに存在する蛋白質を目印にして、神経細胞核とそれ以外の非神経細胞核に分離しました。それぞれからゲノム DNA を抽出し、DNA メチル化解析を行いました。その結果、神経細胞と非神経細胞では、DNA メチル化パターンが顕著に異なることを見出しました。また、神経細胞はグリア細胞に比べて圧倒的に少ないため、神経細胞核と非神経細胞核を分離せずに脳の DNA メチル化を調べた場合は、非神経細胞の DNA メチル化パターンのみを調べているのと同様の結果になってしまうことがわかりました（添付資料 図 1）。

神経伝達に重要な遺伝子は、神経細胞では DNA メチル化を受けておらず、グリア細胞などの非神経細胞では顕著に DNA メチル化を受けていることを見出しました（添付資料 図 2）。これらの遺伝子は主に神経細胞で発現していることから、神経細胞では DNA メチル化を受けていないため発現し、非神経細胞では DNA メチル化により発現が抑制されていると考えられます。一方、グリア細胞で主に発現して働いている遺伝子は、神経細胞において DNA メチル化を受けていることがわかり、神経細胞では発現が抑制されていると考えられます。

また、神経細胞では DNA メチル化状態の個人間差異が、非神経細胞に比べて統計的に有

意に大きいということを見出しました（添付資料 図3）。このような個人間差異の意義は不明ですが、環境要因の影響を反映している可能性が考えられます。

【今後の展望】

本研究により、複雑なヒトの脳組織から神経細胞だけを対象としたエピジェネティックな解析が可能となりました。今後は、神経細胞における DNA メチル化の意義をさらに検討しつつ、精神疾患患者死後脳試料を用いた高精度な解析を行っていきます。

【用語解説】

(1) DNA メチル化

DNA を構成する 4 種類の塩基の中で、シトシンの一部はメチル基が付加する修飾を受け、メチル化シトシンとして存在します。メチル化シトシンは第 5 の塩基とも呼ばれ、近くにある遺伝子の発現調節に関わることが知られています。また、メチル化シトシンの修飾状態は分化や発生の過程や、癌細胞など疾患に関連して変動することが知られています。

(2) エピジェネティクス

DNA 配列そのものの変化を伴わず、遺伝子発現状態や DNA の機能を持続的に変える現象。メチル化シトシンなど DNA 上への修飾と、ヒストンタンパク質への修飾に大別されます。

【注 釈】

2002 年に Weaver らが、親の養育により、グルココルチコイド受容体遺伝子の上流配列の DNA メチル化状態が変化し、それに伴ってストレスに対する反応性が変化すると報告しました。発達中の環境要因が、成長後の行動に影響を与えるというエピジェネティック記憶説として、注目されました（Weaver et al Nature Neuroscience 2002）。しかし、その後、こうした変化を認めなかったとの報告もあり、未だ結論は得られていません。

【発表雑誌】

雑誌名： Genome Research

論文名： Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher inter individual variations compared with non-neurons

掲載号： 2011 年 5 月号

【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間 5月1日午前6時**（米国東部標準時間 4月30日午後5時）です。
新聞掲載は**1日夕刊以降**解禁となりますのでご注意ください。

【参照 URL】

Genome Research ホームページ (<http://www.genome.org/>)

《本件に関するお問合せ先》

東京大学大学院医学系研究科 分子精神医学講座

特任准教授 岩本 和也

電話 : 03-5800-9165 (直通)

FAX : 03-5800-9165

E-mail : kaziwamoto-tky@umin.ac.jp

理化学研究所脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム

チームリーダー 加藤 忠史

電話 : 048-467-6949 (直通)

FAX : 048-467-6947

E-mail : kato@brain.riken.jp

《取材に関するお問合せ先》

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 : 小岩井、渡部

電話 : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

電話 : 048-467-9272 (直通)

Fax : 048-462-4715

E-mail : koho@riken.jp

【添付資料】

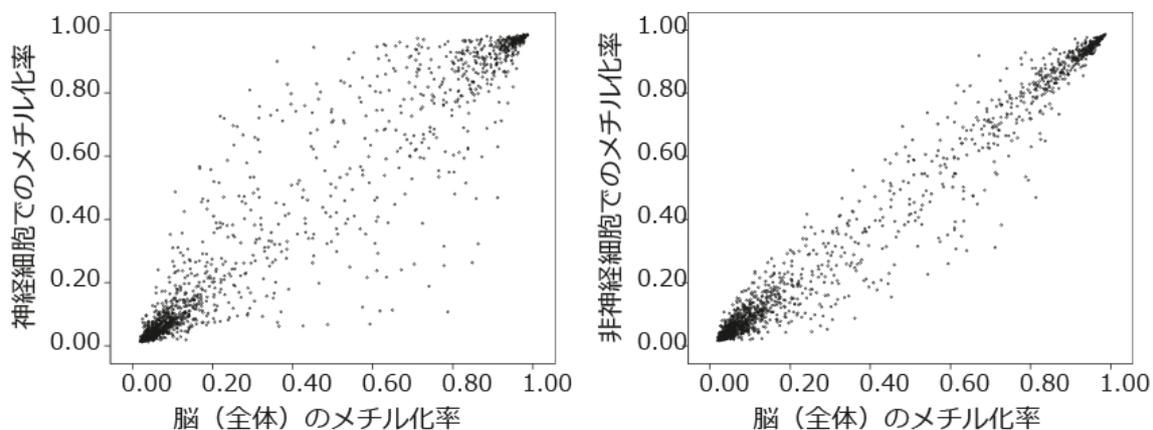


図1 神経細胞と非神経細胞のDNAメチル化状態の違い

一つ一つの点は、一つのゲノム領域におけるDNAメチル化状態（3サンプルの平均値）を示す。数値はメチル化の強さを示し、脳から取り出したDNA（横軸）と、神経細胞（左側の図縦軸）、非神経細胞（右側の図縦軸）から取り出したDNAでのデータを比較している。

非神経細胞のDNAメチル化状態は、脳全体での結果とよく似ているのに対し、神経細胞のDNAメチル化状態は、脳全体とは大きく異なることがわかる。

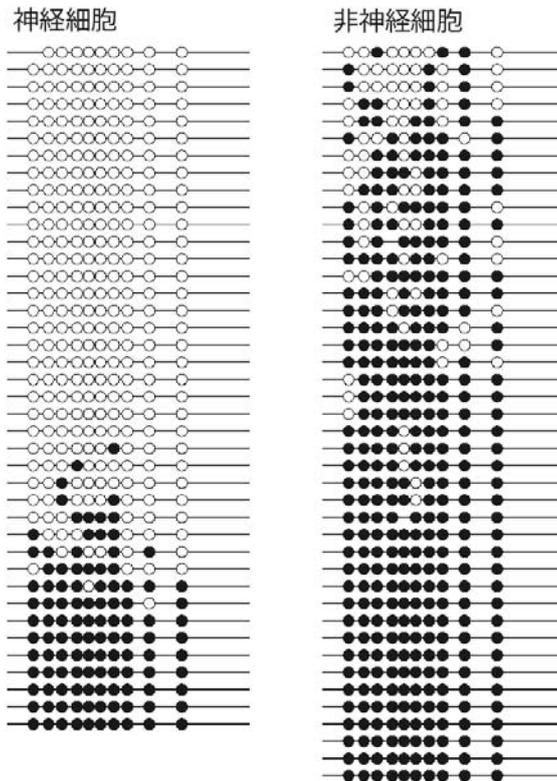


図2 神経細胞と非神経細胞のDNAメチル化の違いの例

ニューログラニン（NRGN）という遺伝子を例として示す。ニューログラニンは、神経細胞のシナプスの部分にあり、シグナル伝達に関わっている分子で、統合失調症との関連も示唆されている。左は神経細胞、右は非神経細胞におけるDNAメチル化状態を示す。一つ一つの丸が一つのシトシン塩基を示し、○がメチル化されていない状態、●がメチル化されている状態を示す。横一列が、一本のDNAを示し、神経細胞では40本、非神経細胞では43本のDNAを調べた結果をまとめている。神経細胞では、ニューログラニンはあまりDNAメチル化を受けず、逆に非神経細胞ではほとんどメチル化を受けていることがわかる。

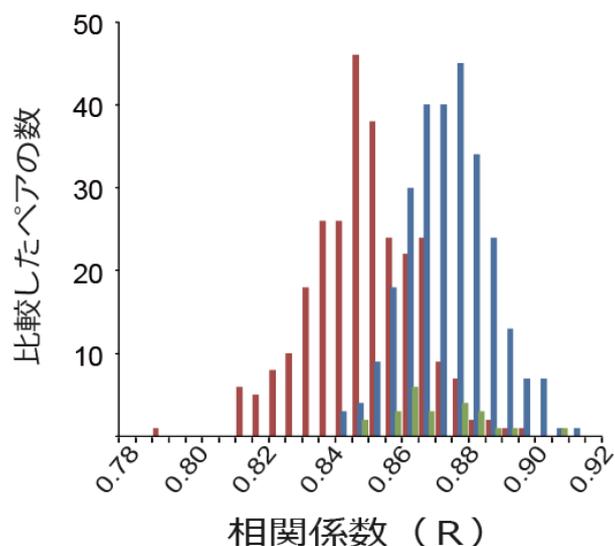


図3 神経細胞と非神経細胞における DNA メチル化状態の個人差

24 名の死後脳から取り出した神経細胞核と非神経細胞核を用いて、全てのプロモーター領域（遺伝子の働きをコントロールしている DNA 上の特定領域）で DNA メチル化状態を調べ、個体間でどれだけ似ているかを相関係数（横軸）で示した。大きな数字は、よく似ていることを示す。24 名それぞれについて、他の 23 名との相関を計算し、合計 276 回の比較を行い、ある相関係数の範囲に収まるようなペアの数を縦軸に示した。

青で示したのが非神経細胞同士の比較、赤で示したのが神経細胞同士の比較である。緑は、同じ人における神経細胞と非神経細胞の比較を示す。

赤で示した神経細胞同士の比較では、非神経細胞同士の比較に比べ、明らかに相関係数が低い。これは、神経細胞の方が、DNA メチル化状態の個人差が大きいことを示している。