

解禁日時:2021 年 6 月 15 日(火)午後 10 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021 年 6 月 14 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「前頭側頭葉変性症胎児期のDNA損傷が数十年後の発症に影響する」 — 分子マーカーを利用した早期細胞死を標的とする治療開発に期待 —

【ポイント】

- 前頭側頭葉変性症胎児期に起きる DNA 損傷が数十年後の発症に影響を与えることを明らかにしました。
- 前頭側頭葉変性症における早期細胞死と、それを反映するバイオマーカーを発見しました。
- 本研究の成果から、早期段階の細胞死を標的とする遺伝子治療等の治療開発が期待されます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター神経病理学分野の岡澤均教授の研究グループは、東邦大学、名古屋市立大学、名古屋大学、東北医科薬科大学、東北大学、東京大学、東京都健康長寿医療センター、京都大学 iPS 細胞研究所などとの共同研究で、前頭側頭葉変性症^{※1}において、胎児期の脳内の神経幹細胞で起きる DNA 損傷が、出生後の早期神経細胞死を誘発し、病態進展の鍵を握ること、また、この細胞死を標的とする治療法の可能性を実験的に示しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(新学術領域・シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成)、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤 A)、平成 26 年度～平成 30 年度・文部科学省『革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト』(平成27年度から日本医療研究開発機構:AMED へ移管)、令和元年度～令和 2 年度日本医療研究開発機構「産学連携医療イノベーション創出プログラム」セットアップスキーム(ACT-MS)などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、2018 年に EMBO(欧州分子生物学機構)、Rockefeller University、Cold Spring Harbor Laboratory が共同で創刊した新しい国際科学誌 Life Science Alliance に、2021 年 6 月 15 日午前 9 時(米国東部夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

前頭側頭葉変性症(前頭側頭葉変性症)はアルツハイマー病、レビー小体型認知症に次ぐ有病率を示す認知症のひとつで、細胞内にタウ、TDP43 などの異常タンパク質が蓄積・凝集することで病理学的に診断されます。前頭側頭葉変性症には、遺伝性の明瞭な家族性前頭側頭葉変性症と、遺伝性の不明瞭な孤発性前頭側頭葉変性症があり、VCP 遺伝子、PGRN 遺伝子、CHMP2B 遺伝子、TDP43 遺伝子などが、家族性前頭側頭

葉変性症の代表的原因遺伝子^{※2}として知られています。これらの遺伝子から産生されるタンパク質は、種々の機能を持っていますが、いずれも DNA 損傷の修復に重要な役割を果たすことで共通しています。

研究グループは、これまでに、損傷 DNA に対する修復機能の低下が神経変性疾患における共通の病態^{※3}であることを、ハンチントン病や脊髄小脳失調症1型を含む複数の神経変性疾患において、世界に先駆けて報告してきました(Qi et al. Nature Cell Biol 2007; Enokido et al. J Cell Biol 2010; Fujita et al. Nature Commun 2013; Ito et al. EMBO Mol Med 2015; Taniguchi et al. Hum Mol Genet 2016)。その結果、DNA 修復機能低下が、神経変性疾患の共通病態として認められています。前頭側頭葉変性症においても、DNA 損傷修復不全が病態に関わる可能性があります、詳細は明らかではありませんでした。また、研究グループが、最近、アルツハイマー病態で明らかにしたような超早期病態(凝集タンパク質の出現前に始まる病態)が存在するかどうかについても、明確な結論は出ていませんでした。

【研究成果の概要】

前頭側頭葉変性症の新しいモデルマウス(KI マウス)を4種類用いて、その胎児期から成体(大人のマウス)に至る経過を詳細に調べました。特に、最新のプロテオーム解析法を用いて、胎児期の脳組織中のタンパク質変化を網羅的に調べました。そして、検出されたタンパク質変化が出生後のモデルマウスの病態とどのように関わるかを調べ、さらに、患者から提供された剖検脳を用いて、モデルマウスで推定された新規病態を確認しました。

このような研究手法から、主に以下の6点を明らかにしました。

- 1)胎児期神経幹細胞のDNA損傷が十分に修復されないために、誘導されるDNA損傷ストレスが超早期(タンパク質凝集が認められる遥か以前)に前頭側頭葉変性症病態の端緒となること。
- 2)神経幹細胞に蓄積したDNA損傷は、神経幹細胞から神経細胞に分化した後にも持ち越されて、超早期の神経細胞のネクロシス^{※4}につながる。
- 3)前頭側頭葉変性症は、種々の原因遺伝子変異によって発症する多様な疾患グループであるにもかかわらず、神経幹細胞のDNA損傷から、超早期神経細胞ネクロシスを経て、変性タンパク質凝集につながる過程は、どのタイプの前頭側頭葉変性症においても共通していること。
- 4)前頭側頭葉変性症の4種類のモデルマウス(KIマウス)^{※5}は、発達期に脳が全体的に小さい小頭症を示し、しかも、成体(大人のマウス)になるにしたがって、脳のサイズが正常化すること。
- 5)超早期神経細胞ネクロシスに対応して、pSer46MARCKSというリン酸化タンパク質が脳内で増加し、これはモデルマウスのみならず前頭側頭葉変性症ヒト患者の血清でも上昇が検出でき、脳内の神経細胞死を反映するバイオマーカーとして開発できる可能性があること。
- 6)前頭側頭葉変性症に対して、AAV-MCM3、AAV-VCPといったウイルスベクターによる新たな治療法を開発できる可能性があること。

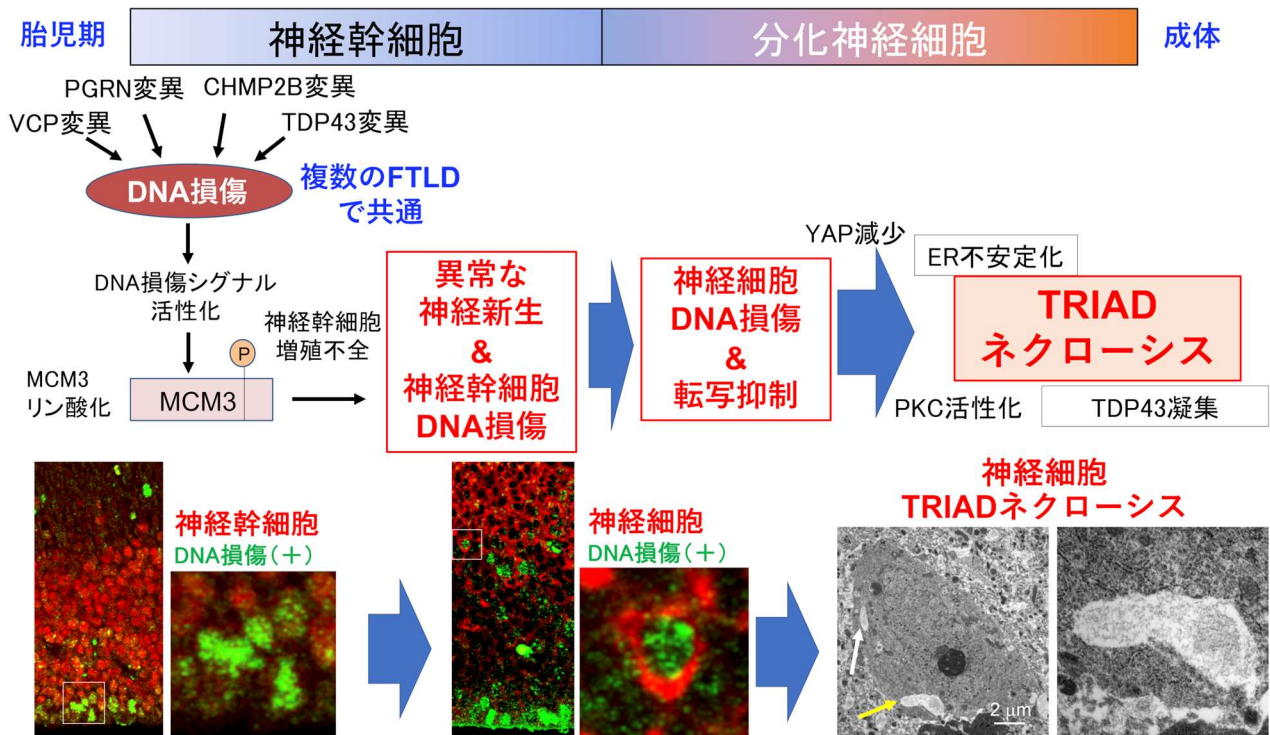


図1 神経幹細胞 DNA 損傷を端緒とする、細胞死・前頭側頭葉変性症発症に至るプロセス

【研究成果の意義】

本研究によって明らかになった超早期病態の神経細胞死 (TRIAD) は、研究グループが最近報告したアルツハイマー病の超早期細胞死^{※6} (Tanaka et al, Nature Commun 2020) と同一のものと考えられます。Ser46 リン酸化 MARCKS 増加は、前頭側頭葉変性症患者の脳脊髄液さらに血清においても検出され、バイオマーカーとして開発可能であることが明らかになりました。孤発性前頭側頭葉認知症の患者の剖検脳においても、同様に TRIAD 型の神経細胞死が確認できたことから、TRIAD は超早期から終末期にかけて持続して発生していることが示唆されます。

また、研究グループは、遺伝子治療^{※7} が前頭側頭葉変性症モデルマウスの認知症状を改善することを明らかにしました。論文中では、発症前に遺伝子治療のための AAV ベクターを投与していますが、今後、前頭側頭葉変性症の発症後の遺伝子治療、さらには、その他の治療法 (特願 2020-204343) の開発の可能性があると考えられます。

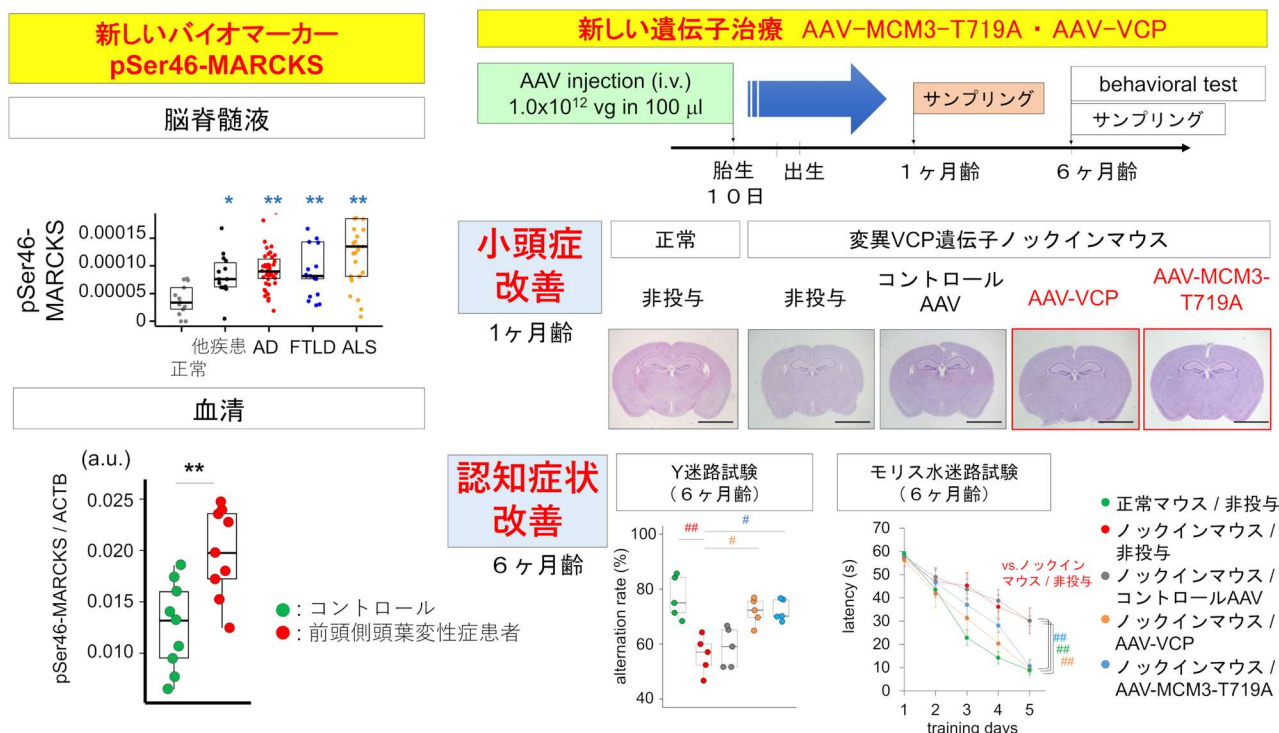


図2 バイオマーカーとしての pSer46-MARCKS、および AAV-MCM3-T719A 遺伝子治療効果

【用語解説】

※1 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

前頭葉症状、側頭葉症状に優位な認知症の症候学的概念である前頭側頭葉型認知症 (FTD) に対して、前頭葉、側頭葉に優位な脳萎縮・神経変性を示す変性疾患の病理学的概念を前頭側頭葉変性症 (FTLD) としている。もともと、アミロイド陰性で細胞内タウタンパク質凝集 (神経原線維変化) を持ち、前頭葉、側頭葉に優位な脳萎縮を示す『ピック病』などがプロトタイプとなった概念 (FTLD-tau) であったが、タウタンパク質の凝集が見られないタイプがあることが知られるようになった。このタイプには TDP43、FUS、p63 などのタンパク質凝集が見られることから、それぞれの凝集タンパク質を指標に病理学的に診断分類されている。一方、家系の遺伝学的解析から、Tau、Progranulin、CHMP2B、VCP、TDP43、C9orf72 などの原因遺伝子が複数同定された。この結果、病理学的分類と遺伝子型分類の概ねの対応が明らかになっており、剖検脳において、Progranulin、VCP、TDP43、C9orf72 遺伝子変異では TDP43 の細胞内凝集 (封入体) が見られる。Tau 遺伝子変異はタウ凝集、FUS 遺伝子変異は FUS 凝集、C9orf72 遺伝子変異の一部、CHMP2B 遺伝子変異では p63 の封入体が見られる。

これらの前頭側頭葉変性症は、言語障害、失語、人格障害、脱抑制などが目立つ症例が多い。このため、犯罪などの反社会的行動のためにマスコミを騒がすこともある。

※2 FTLD 遺伝子変異モデルマウス

今回対象とした遺伝子変異は、VCP (T262A)、PGRN (R504X)、CHMP2B (Q165X)および TDP43 (N267S)の4種である。いずれも、ヒト FTLD 患者の遺伝子家系の解析から同定された遺伝子変異を、マウスにおいて再現している。VCP (T262A)は、ヒト VCP 遺伝子の T262A 変異を再現しており、ATPase ドメインのひとつ (D1 ドメイン) の点変異である。PGRN (R504X)は、ヒト PGRN 遺伝子の R493X 変異を再現し、truncated gene (正常遺伝子より短い遺伝子) となり non-sense decay による遺伝子発現減少に伴うタンパク発現量の低下が見られる。CHMP2B (Q165X)は、C 末端側のエクソン5の点変異であり、同じく truncated gene による機能不全 (endo-lysosome 形成不全) が病態に関わる報告がある。TDP43 (N267S)遺伝子変異は、認知症状を強く引き起こす家族性前頭側頭葉症の原因変異として知られている。ALS 症状は強く表出されない。

※3 神経変性疾患の共通病態

DNA 損傷蓄積不全による損傷 DNA 蓄積が神経変性疾患における共通病態であることは、岡澤グループが2000年代から報告を続けてきた。HMGB1 (high mobility group box-1 protein; ハンチントン病・脊髄小脳失調症1型)、Ku70 (ハンチントン病)、RPA1 (脊髄小脳失調症1型)、そして VCP (ハンチントン病・脊髄小脳失調症1型・脊髄小脳失調症7型・球脊髄性筋萎縮症) といった損傷 DNA 修復分子の機能不全と疾患との関係を報告し (Qi et al. Nature Cell Biol 2007; Enokido et al. J Cell Biol 2010; Fujita et al. Nature Commun 2013)、今日では広く認められている (Ross and Truant Nature 2017; Jones et al. Lancet Neurol 2017)。FTLD において、Ku70 と Ku80 のヘテロダイマーによる DNA ligase の集積による損傷 DNA 修復の関与が報告されている (Lopez-Gonzalez et al. PNAS 2019)。今回の研究では、FTLD において、VCP 変異が、DNA 損傷修復不全をもたらし、早期神経細胞死に至る最初期の病態メカニズムに関わることを明らかにし、さらに DNA 損傷修復不全が4種類の FTLD 全てに共通していることも示した。

※4 ネクロシス (TRIAD)

ネクロシスは核よりも細胞質の変化が目立ち、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の膨張、破裂などがみられ、細胞は膨張する。近年、ネクロシスにも特定のシグナル経路活性化により誘導されるものが知られるようになってきた。RIP1/3 によるシグナル活性化で起きるネクロシスはネクロプトーシスと呼ばれる。これに対して、岡澤教授のグループが発見した TRIAD (Transcriptional Repression-Induced Atypical neuronal Death) は、RIP1/3 の活性化はなく、転写機能低下、特に YAP と呼ばれる細胞生存に必須な転写補助分子の機能低下が原因である (Hoshino et al, J Cell Biol 2006; Mao et al, Hum Mol Genet 2016; Mao et al, Cell Death Dis 2016)。

※5 ノックインマウス

ノックインベクターあるいはゲノム編集技術を用いて、胚細胞の染色体遺伝子の一部分を置換することにより、作成された遺伝子組み換えマウスのことを言う。トランスジェニックマウスのように、目的遺伝

子の数(コピー数)が増えたり、人為的な遺伝値調節領域(エンハンサー、プロモーター)による過剰量の遺伝子発現が起きたりしないため、より自然なマウスモデルと考えられている。

※6 超早期細胞死

研究グループが報告した、アルツハイマー病における細胞外アミロイド凝集形成前から起こるネクローシスで、細胞内アミロイドが YAP タンパク質を巻き込んで、YAP の細胞生存維持作用が奪われる為に生じる TRIAD ネクローシスであることを突き止めている。同様に今回、TDP43 タンパク質凝集前の神経細胞死が前頭側頭葉変性症で観察され、疾患タンパク質凝集前の細胞死を超早期細胞死として一般化できる可能性がある。

※7 遺伝子治療

主にウイルスベクターを、疾患で顕著に影響を受ける臓器、あるいは全身的に投与して、目的の遺伝子を発現させる、あるいは目的の遺伝子の発現を抑える治療法のこと。アデノ随伴ウイルス(AAV)は今日最も遺伝子治療に用いられているベクターである。無毒化したウイルスゲノムに発現させたい標的遺伝子を組み込んで目的のタンパク質を高効率で発現させることができる。

【論文情報】

掲載誌: Life Science Alliance

論文タイトル: DNA damage in embryonic neural stem cell determines FTLDs' fate via early-stage neuronal necrosis

【研究者プロフィール】

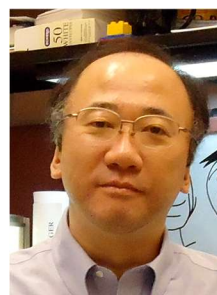
岡澤 均(オカザワ ヒトシ) Hitoshi Okazawa

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 教授、脳統合機能研究センター長

研究領域

神経内科学、神経科学、神経病理学、分子生物学



藤田 慶大(フジタ キョウタ) Kyota Fujita

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 講師

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



本間 秀典(ホンマ ヒデノリ) Hidenori Homma

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 特任講師

研究領域

数理情報学



田中 ひかり(タナカ ヒカリ) Hikari Tanaka

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 助教

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 氏名 岡澤 均(オカザワ ヒトシ)

TEL:03-5803-5847 FAX:03-5803-5847

E-mail: okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp