

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」  
平成 24 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

眞貝 洋一

(独)理化学研究所  
主任研究員

ヒストンリジンメチル化制御系に基づく脳機能の理解と治療戦略への展開

## § 1. 研究実施体制

### (1)「眞貝」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者:眞貝 洋一 (理化学研究所、主任研究員)
- ② 研究項目 1. ヒストンリジンメチル化制御は哺乳類の精神神経活動に如何に関与するか
  - ・行動解析
  - ・トランスクリプトームおよびエピゲノム解析

### (2)「小布施」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:小布施 力史 (北海道大学大学院生命科学院、教授)
- ② 研究項目 1. ヒストンリジンメチル化制御は哺乳類の精神神経活動に如何に関与するか
  - ・エピゲノム解析

### (2)「平澤」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:平澤 孝枝 (山梨大学医学部、助教)
- ② 研究項目 1. ヒストンリジンメチル化制御は哺乳類の精神神経活動に如何に関与するか
  - ・神経学的解析

### (2)「吉川」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:吉川 武男 (理化学研究所脳科学研究センター、シニアチームリーダー)
- ② 研究項目 2. 先天奇形症候群患者・精神疾患患者におけるヒストンリジンメチル化調節因子遺伝子の変異解析
  - ・自閉症・統合失調症患者における検討

### (2)「黒澤」グループ(研究機関別)

① 主たる共同研究者:黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター、遺伝科部長)

② 研究項目2. 先天奇形症候群患者・精神疾患患者におけるヒストンリジンメチル化調節因子  
遺伝子の変異解析

・先天奇形症候群患者における検討

## § 2. 研究実施の概要

2007年にヒトゲノムプロジェクトが終了し、ヒトゲノムの一次情報はほぼ明らかとなった。しかし、未だに多くの生命現象や疾患メカニズムは未解明のままである。それは、ゲノム情報をどのように活用するか、その制御機構を十分に理解できていないことが大きい。この「ゲノム情報をどのように活用するか」を司っているのがエピゲノム制御系である。

エピゲノム制御の特徴の1つは、それ自身も遺伝的に規定されながら環境要因にも大きく影響を受けることにある。生物の表現型(とその変化)は遺伝と環境要因によって決まるが、遺伝と環境の相互作用を統合的に理解するためには正にエピゲノム制御系の理解が不可欠である。エピゲノム制御のもう一つの重要な特徴は、この情報は長期に渡り細胞に記憶され、細胞分裂や時には世代を超えて伝達されるという点にある。例えば、DNA のメチル化は維持型のメチル化酵素があるために、細胞複製を超えて元の DNA メチル化パターンが娘細胞に維持されるし、植物などでは一旦外れてしまった DNA のメチル化情報は哺乳類などとは違い世代を超えてもその状態が維持されてしまう。しかし、塩基配列の変化を伴わない情報であることから、多くのエピゲノム情報はより可塑性に富んでもいる。このことが、例えば山中4因子による iPS 細胞樹立に大きく影響しており、体細胞核移植によるクローニングが可能でもあり非常に効率の悪い現象でもある所以である。

「このエピゲノム制御・情報の可塑性はどのくらいあるのか？」は非常に重要な問題でありながら、実はほとんどわかっていない。特に、生後の私たちの体を作っている大部分の細胞は終末分化を迎え、細胞周期から逸脱した(post-mitotic な)細胞として、長期にわたりその細胞形質を維持したまま存在し機能している。これらの細胞でのエピゲノム制御の可塑性がどのくらいあり、エピゲノム情報はどのくらい塗り替えられるのかが明らかになれば、エピゲノム情報を任意に変える技術の将来性がより明確なものとなる。

本課題では、2つの観点から、エピゲノムの可塑性に迫りたい。1つは、マウスの脳細胞をモデルとして、エピゲノム情報の可塑性がどれほどあるのか、特に post-mitotic な細胞における実体を明らかにし、エピゲノム制御不全による表現型がどこまで後天的に相補可能であるかを検討する。具体的には、ヒトの遺伝性疾患の1つ Kleeftstra 症候群の原因遺伝子として知られるヒストンメチル化酵素 *GLP/EHMT1* を欠損させたマウス(*GLP* $\Delta$ /*+*マウス)をモデルとし、*GLP* が制御しているヒストンメチル化の制御不全が後天的に回復可能か、検討する。その結果、この不全により引き起こされている脳機能不全も後天的に回復可能か、検証する。本研究の最終到達点は、エピゲノム制御不全に起因する疾患において、エピゲノムの可塑性を利用した可逆的治療が本当に成功可能かを遺伝学的に検証することにある。そのため、2つ目のテーマとして、精神神経活動の不全を伴う様々な患者リソースの中から、治療対象となりうるヒストンメチル化制御に関わる因子の遺伝子が欠損・変異している患者を同定しておく。

平成26年度は、1) *GLP* $\Delta$ /*+*マウスの行動異常の相補実験に必要なマウスの機能の検証を行い、このマウスが本実験に間違いなく機能することが確認され、2) *GLP* $\Delta$ /*+*マウスの神経組織学的検討により、相補実験の評価のための新たな評価指標を見出した。さらに、3) 先天奇形症候群患者や自閉症の患者中に *SUV39H1* を含むヒストンメチル化制御因子の遺伝子の変異が存在するか検討し、新規の変異を複数同定し、4) 新たに *EHMT2* を含む遺伝子領域を欠失する先天奇形症候

群患者を同定した。最後に、H25年度に進めた国内の自閉症患者における *Ehmt1/GLP*, *Ehmt2/G9a* および *Wiz* 遺伝子 (*G9a/GLP* 複合体の主要構成因子をコードする) の変異解析の結果をまとめ、論文として報告した<sup>1)</sup>。

1) Balan S, et al., Molecular Autism, 2014