

<シンポジウム 07—1> Atypical types of dementia 非典型認知症

Dementia の分子病態 : Epigenetics 研究から

岩田 淳

(臨床神経 2011;51:928-929)

Key words : 認知症, エピジェネティクス, DNAメチル化

アルツハイマー病 (AD), レビー小体型認知症 (LBD), 前頭側頭葉型変性症 (FTLD) といった dementia を主症状とする各疾患の分子病態についての研究は過去 20 年でいちじるしく進歩した。それには, 臨床的, 病理学的に非常に類似した単一遺伝子の異常に起因する遺伝性認知症における原因遺伝子産物の機能解析が精力的におこなわれた事が大きかった。すなわち, AD における APP や tau, LBD での α シヌクレイン, そして FTLD での TDP-43 などの機能異常が孤発例の原因解明の手がかりとして研究が進められたわけである。事実, 孤発例の病理所見において, これらのタンパク質の異常は非常に重要な診断的意義を持つ事が判明している。しかしながら, 大多数の症例を占める孤発例ではそれらの遺伝子の配列異常をみいだすことはできない。そこで, 病理学的にそれらの遺伝子の機能異常が想定されつつ配列異常がみいだせないというジレンマが生じる。われわれは, その事に一つの解答をも

たらずかもしれない研究領域として epigenetics に注目した。

Epigenetics とは遺伝子の配列以外の遺伝情報を解析する研究領域であり, シトシン残基のメチル化修飾, 染色体関連タンパク質ヒストンのメチル化, アセチル化といった修飾による遺伝子発現変化のメカニズムを扱う。本領域は, 遺伝子配列が共通している双子, そしてクローンにおける表現形の差異や, 精神疾患, 発がんなどの原因として注目されてきているが, 分化を終えた細胞にふたたび万能性を与えて iPS 細胞を作成するためのリプログラミングといった研究も進んだため爆発的にその存在感を増している。

近年われわれは, パーキンソン病における epigenetics 異常を発見しており, 本演題では Dementia をはじめとした神経変性疾患研究における新しい視点として Epigenetics という研究領域を紹介したい。

Abstract**“Atypical” method for understanding dementia. How can studying epigenetics contribute?**

Atsushi Iwata, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, The University of Tokyo

Department of Molecular Neuroscience on Neurodegeneration, The University of Tokyo

The pathological hallmark of neurodegeneration is presence of intra- and extra neuronal inclusion bodies such as Lewy bodies in Parkinson's disease, senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. These are consisted of aggregated conformationally abnormal proteins. The precise mechanism of aggregation remains unknown, but increased expression of aggregation-prone proteins can lead to their aggregation. For example, in Down syndrome, duplication of the 21st chromosome, which contains the amyloid beta precursor protein (APP) gene, leads to accumulation of amyloid beta and Alzheimer's disease pathology and multiplication of APP gene is shown to be the cause of familial Alzheimer's disease. Moreover, in rare cases of PD, duplication or triplication of SNCA gene leads to alpha-synuclein accumulation, with triplication producing a more severe phenotype than duplication, suggesting that SNCA expression level determines the severity of the pathology. Lastly, animal models of neurodegenerative disorders are generated by over-expression of causal genes, further supporting the conclusion that increased gene expression is related to pathogenesis. Additional evidence indicates that SNCA promoter polymorphisms increases alpha-synuclein expression and increases susceptibility to sporadic PD.

In addition to promoter polymorphisms, epigenetic modification can alter downstream gene expression. Epigenetic regulation includes histone modification and DNA methylation, of which CpG island methylation can be gene-specific; in several different cancers, CpG methylation inhibits binding of the transcription machinery, causing silencing of a specific oncogene, which leads to carcinogenesis. In central nervous system disorders, CpG methylation has been associated with psychiatric disorders, such as autism and schizophrenia. We found several cases of Parkinson's disease with epigenetic abnormality in SNCA gene.

Thus, we believe that studying epigenetics can provide previously unknown causes for dementia and other neurodegenerative disorders.

(Clin Neurol 2011;51:928-929)

Key words: dementia, epigenetics, DNA methylation
