

M20210228_04_UB

アルツハイマー病による後成的変化の記憶障害は逆転可能

UB:研究者が実施した前臨床試験によると、アルツハイマー病(AD)に関連する物忘れは、異常な遺伝子転写に関わるある酵素を抑制することで回復可能かもしれない。研究成果は、アルツハイマー病の新たな処置に道を開く。

論文は、*Science Advances* に発表された。

「これらの酵素を抑制する化合物で AD マウスモデルを処置することで、遺伝子発現を正常化し、神経機能を回復し、認知障害を改善することができた」と UB の医学・バイオメディカル科学 Jacobs School 生理学・生物物理学部 Zhen Yan はコメントしている。

アルツハイマー病は、認知プロセスと認知実行機能をコントロールする脳の重要領域である前頭前野の遺伝子発現を変える。

老化のような後世的(エピジェネティック)プロセス(DNA 配列の変化に関係しないプロセス)によって起こる遺伝子変化に注目することで、UB 研究者は、AD で記憶障害を起こす有害遺伝子の上昇値を逆転させることができた。

現在の研究は、チームが 2019 年に *Brain* 誌に報告した研究を拡張したものである。そこでは、チームは、AD の認知機能に有益な遺伝子の損失または発現低下を逆転させることができた。

この新しい論文では、チームは、認知機能悪化に関わる遺伝子の発現低下を逆転させたと報告している。

DNA をパッケージング

論文のシニアオーサ、Zhen Yan の説明によると、遺伝子の転写は、ヒストン修飾という重要なプロセスで規制されている。そこでは DNA の染色体へのパッケージングを促進するタンパク質、ヒストンが変更され、そのパッケージングを緩くあるいはきつくする。次に、パッケージングの性質は、遺伝物質が細胞の転写機構をどう利用するかを制御する。つまりある遺伝子を活性化または抑制することができる。

Yan によると、研究者は、アミノ酸リシン 4(遺伝子転写活性化に関与)でヒストントリメチレーションというヒストン修飾、H3K4me3 が、AD の人々や同じ病気のマウスモデルの前頭前野で著しく上昇していることを確認した。

後世的变化は、異常なハイレベルのヒストン修飾酵素に関係している。これは、**H3K4me3** として知られる変更に触媒作用を及ぼす。

UB 研究者は、AD マウスモデルが、その酵素を抑制する化合物で処置されると、著しく改善された認知機能を示すことを確認した。



「この発見は、AD 処置にヒストン修飾酵素をターゲットにした薬剤の可能性を提示している。これは広範で強力な影響をもつ可能性がある」と Yan は話している。

新しい標的遺伝子

その発見をする際、UB チームは多数の新しいターゲット(標的)遺伝子も特定した。これには、**Sgk1** が含まれており、AD で後世的变化の最上位標的遺伝子。**Sgk1** 転写は、AD の人々、およびその病気の動物モデルの前頭前野で著しく上昇している。

Yan によると、**Sgk1** で異常なヒストンメチル化が、AD で、その発現の上昇に寄与することを研究者が確認した。「興味深いことに、**Sgk1** の発現上昇も、他の神経変性疾患、パーキンソン病、ALS を含む疾患における細胞死発生に強く関与している」と同氏は指摘している。

Sgk1 は、細胞ストレスによって活性化された酵素をエンコードする、これが多くのプロセスで重要な役割を担う。例えばイオンチャンネル、酵素活性、遺伝子転写、ホルモン放出、神経興奮、細胞死を規制する。研究者は、それが AD における他の改変遺伝子に強く

関連していることを確認した。それが、病気の進行をコントロールする多くの分子成分と相互作用する一種のハブとして機能している可能性を示唆している。

「この研究では、特殊 Sgk1 抑制剤の管理が、AD の病理学的特徴であるタウタンパク質の調整不全形態を著しく低減し、前頭前野シナプス機能を回復し、AD モデルの記憶障害を軽減することをわれわれは確認した。これらの結果は、Sgk1 を AD の治療的介入にとって潜在的なキータンゲットとして同定した。つまり、それは特有の正確な効果を持つ可能性がある」と同氏はコメントしている。