

【目的】神経変性疾患は、特定の神経細胞が変性、脱落することで起こる難治性の疾患である。また、神経変性疾患において、患者の大多数は家族的な遺伝歴を持たない孤発性である。これまでに、亜鉛、銅などの重金属と神経変性疾患との関わりが示唆されている。孤発性神経変性疾患発症の原因は、未だ解明されていないが、生活習慣、環境、化学物質の曝露などの外的な要因が考えられる。したがって、何らかの環境要因が引き起こす、脳神経における金属代謝異常が、孤発性の神経変性疾患発症に関わっている可能性が示唆される。近年、胎生期の環境要因が生後の疾患発症のリスクとなる「疾患胎児起源説：Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 説」が提唱され、注目されている。DOHaDによる次世代影響は、胎生期に受ける環境要因によるエピゲノムプログラミング攪乱によって引き起こされると考えられている。神経変性疾患でも、DOHaDを基盤とした胎児発生期の環境を起源とする疾患発症の可能性が考えられる。以上より、胎生期における金属代謝関連遺伝子のエピゲノム変化の異常が、成人後の孤発性の神経変性疾患発症のリスクとなると考えられる。また、金属応答転写因子 (MTF1) は、亜鉛、銅などの必須微量元素による刺激により活性化され、生体内金属恒常性維持に働いている。また、MTF1は正常な個体発生に必要不可欠と考えられており、以上から MTF1 による金属代謝関連遺伝子の胎生期エピゲノムプログラミング異常が、後天的な疾患発症のリスクとなることが予想される。本研究では、胎生期における金属応答転写因子 MTF1 に注目し、神経分化への影響ならびに MTF1 の神経分化におけるエピゲノムプログラミングの役割を解明し、金属代謝異常を基にした神経変性疾患と DOHaD 仮説との関連を明らかにする。

【方法】神経分化における MTF1 の役割を解明するために、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y を用い、レチノイン酸  $10\mu\text{M}$ 、2% FBS を含む DMEM 培地中で 3 日間分化誘導した。分化後の神経突起伸長を蛍光免疫染色、ならびに MTF1 発現量をウェスタンブロットで解析した。また MTF1 を siRNA でノックダウンし、同様に神経分化させ、神経突起伸長を評価した。また、金属代謝異常として亜鉛に注目し、金属キレート樹脂を用いて FBS から亜鉛を除去し、亜鉛除去培地を作製した。その培地中で SH-SY5Y を神経分化させ、神経突起伸長ならびに MTF1 発現量を評価した。

【結果】神経分化後の MTF1 発現量は未分化時と比較して減少した。また、MTF1 をノックダウンした場合、神経突起伸長が抑制された。亜鉛除去培地を用いて、低亜鉛条件下で神経分化誘導した結果、低亜鉛により神経突起伸長の減少、ならびに MTF1 発現量も減少した。以上より、MTF1 は神経分化に関与していること、また低亜鉛条件下の神経突起伸長抑制には MTF1 が関与している可能性が示唆された。

MTF1による神経発達期エピゲノムプログラミング異常を基盤とした神経変性疾患発症仮説

