25 老化脳の慢性炎症におけるニューロンエピゲノムの役割

東京大学 定量生命科学研究所 分子神経生物学研究分野　　岸　雄介

【背景・目的】超高齢化社会を迎えている現代において、高齢者の脳の老化は重要な課題である。実際に、認知機能や記憶力の衰えによる事故や詐欺被害などのニュースが毎日のように報じられており、脳の老化や加齢性の神経疾患を予防･回復することは現代社会に暮らす全ての人の QOL を向上させるために必須である。脳の老化の引き金の一つは、慢性的な脳内炎症の亢進である。すなわち、全身の免疫系の変化や、酸化ストレスの増加、そしてマイクログリアの活性化などを要因とした低レベルなものの慢性的な炎症が、ニューロンやその他の細胞にダメージを与え、脳の老化を引き起こすと考えられている。一方で、ニューロンはマイクログリアよりも数倍の細胞が存在し、脳の老化に伴う炎症反応に重要な役割を果たすと考えられるが、これまでその重要性はあまり解析されていない。本研究では、様々な種類の細胞の老化で異常を起こすことがわかっているエピゲノムが、ニューロンの老化に伴って変化し、それが慢性炎症の原因の一つであると仮説を立てて検討を行った。

【方法・結果】加齢に伴って最も影響を受ける脳領域の 1 つである海馬を用いて、1 つの細胞核から遺伝子発現とエピゲノム状態を同時に計測できるシングルセルマルチオーム解析を実施した。この解析では、ATAC-seq を行うことで、エピゲノム状態の中でもクロマチンアクセッシビリティに着目した。まず、遺伝子発現とクロマチンアクセッシビリティの情報から海馬の細胞種を分類したところ、アストロサイトやオリゴデンドロサイト、マイクログリアなどの主要なグリア細胞に加え、CA1、CA2、CA3、歯状回、海馬台などの領域ごとに存在する興奮性ニューロンと、いくつかのタイプの抑制性ニューロンを同定することができた。

これらの細胞種ごとに、発現が mRNA レベルで変動した遺伝子の数と、クロマチンアクセッシビリティが変化した遺伝子の数を定量した。その結果、ニューロンでは発現変動遺伝子の数に比べてクロマチンアクセッシビリティの変化がグリア細胞よりも大きいことがわかった。すなわち、ニューロンの老化では遺伝子の発現変化よりもエピゲノム変化がより顕著であることがわかった。

では、どのような遺伝子座においてエピゲノム状態が変化していたのであろうか？遺伝子発現やクロマチンアクセッシビリティが変化した遺伝子の特徴を、Gene Ontology 解析によって調べたところ、神経発生やニューロンの機能に関わる遺伝子の発現やクロマチンアクセッシビリティが変化していることがわかった。興味深いことに、regulation of inflammatory response に関わる遺伝子が、一部のニューロンにおいて mRNA の発現は変化しないものの、クロマチンアクセッシビリティだけが変化していることがわかった。

【考察】以上の結果は、ニューロンでは加齢に伴って遺伝子発現そのものよりもエピゲノム変化によって炎症反応に異常が出ることを示唆している。エピゲノム状態は、「現在」の遺伝子発現を制御するだけでなく、刺激への応答性の変化を介して「将来」の遺伝子発現も制御しうる。すなわち、ニューロンにおける炎症関連遺伝子のエピゲノム変化は、加齢脳において炎症性刺激への応答性を変化させ、脳が満床炎症状態にするために重要である可能性がある。今後の研究を通じて、老化脳の慢性炎症におけるニューロンエピゲノムの重要性をさらに明らかにしていきたい。

【発表】

1) Maeda, Y., Ding, J., Saeki, M., Kuwayama, N., and Kishi, Y. A simple method for gene expression in endo- and ectodermal cells in mouse embryos before neural tube closure. Dev. Biol. 2024 https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2024.08.001.

2) Sakai, S., Maeda, Y., Kawaji, K., Suzuki, Y., Gotoh, Y., and Kishi, Y. In vivo transition in chromatin accessibility during differentiation of deep-layer excitatory neurons in the neocortex. bioRxiv, 2024, 2024.08.26.609258. https://doi.org/10.1101/2024.08.26.609258.

3) Bilgic, M., Gotoh, Y., and Kishi, Y. Age-associated transcriptomic and epigenetic alterations in mouse hippocampus. bioRxiv, 2024, 2024.09.05.611100. https://doi.org/10.1101/2024.09.05.611100.