

# 研究課題名 加齢依存性脱メチル化によるDNA損傷を介した神経変性解読

研究者氏名 三橋(小池) 佑佳 (新潟大学 脳研究所分子神経疾患資源解析学分野 助教)

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」  
(研究総括:三浦 正幸 2022年度発足) 3期生

## 研究の概要

孤発性神経変性疾患の最大の危険因子は加齢である。本研究では、神経変性の誘導因子として、加齢依存性の分子機序である、DNAの脱メチル化とDNA損傷に着目した。ヒトの疾患脳を対象に、シングル核エピトランスクリプトームとDNA損傷部位の解析という最先端技術を組み合わせた検証を行い、加齢による神経変性の分子基盤の解読を目指す。

## 提案研究終了時の達成目標(簡潔に記載)

加齢による神経変性疾患発症の分子基盤を統合的に理解する。

## 提案研究の独創性・新規性・優位性 (国内外の類似研究との比較のうえ記述)

神経変性疾患領域において、DNAメチル化の変容とDNA損傷との相互関係は未解明である。本研究では、神経変性疾患において、DNAの脱メチル化とDNA損傷が、加齢により相互的に進展し、脱メチル化による原因蛋白質の蓄積と、DNA損傷を介した神経変性を惹起する、と着想した(右図仮説)。これは、タンパク質蓄積の下流に直接神経変性があるとする従来の仮説と、大きく考え方をを変える仮説である。

## 提案研究の挑戦性

孤発性神経変性疾患において、DNA脱メチル化が、DNA損傷を介して、神経変性を誘導するエビデンスの新規提唱。

## 研究の将来展望

### (1) 学術研究としての、さがけ研究成果の将来展開

加齢・老化の影響は、脳に限らず、血管や全身諸臓器にみられる。そのため、DNAメチル化の変容とDNA損傷との関連を、中枢神経系で見出すことができれば、個体としての加齢・老化に関する更なる知見の構築に貢献する。

### (2) さがけ研究成果と社会との将来の接点(新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等)

ゲノム編集等によりエピジェネティックな因子を塩基配列特異的に変化させ、生物学的な加齢を巻き戻す、新規の治療戦略への展開も期待できる。

