

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		先進ゲノム解析技術を用いた新規神経変性メカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Identification of a novel neuropathological mechanism using advanced genome-analysis techniques			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)ヤマナカ	名)トモユキ	研究期間 B	2017 ~ 2019 年
	漢字 CB	山中	智行	報告年度 YR	2019 年
	ローマ字 CZ	Yamanaka	Tomoyuki	研究機関名	同志社大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		同志社大学・特任准教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>神経変性疾患では、疾患毎に異なるタンパク質が凝集・蓄積しており、これが神経細胞の機能障害や脱落に関わっていると考えられている。実際、遺伝性の神経変性疾患であるハンチントン病では、伸長ポリグルタミン鎖を持つ変異ハンチンチンタンパク質が重合・凝集し、核内封入体を形成している。これまでに、疾患モデルマウス脳や疾患患者脳を用いた解析から、非常に多くの遺伝子(～5000 遺伝子)が発現変化することが見出されており、“遺伝子発現異常”がハンチントン病の病態進行に深く関わっていることが示唆されている。しかしながら、このようなダイナミックな機能変化を引き起こすメカニズムはわかっていない。これを明らかにするため、我々は疾患モデルマウス脳よりセルソーティングにより神経細胞核を単離し、クロマチン免疫沈降一次世代シーケンシングを行う実験系を確立した。これまでに、疾患神経細胞で修飾ヒストンの結合に差が見いだされつつあり、現在、より高次のゲノム構造変化の解明に向け解析を進めている。</p> <p>一方、凝集体の構造と疾患の病態多様性についての研究も行っており、これまでに、パーキンソン病やレビー小体型認知症で凝集・蓄積する<math>\alpha</math>シヌクレインが異なる構造特性を示すことを、電子顕微鏡観察や生化学的解析で明らかとしてきた。興味深いことに、この構造特性は正常<math>\alpha</math>シヌクレインタンパク質にも伝達することも明らかとし、なぜ、一種類のタンパク質がパーキンソン病やレビー小体型認知症といった異なる疾患病態に関与するか、その一因に関わる可能性が示唆された。現在、これら凝集体をマウス脳に注入し、遺伝子発現変やゲノム構造変化を網羅的に解析しており、疾患多様性に関わる新たな分子機序を明らかとしたい。</p>					
キーワード FA	神経変性疾患				

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Sequence- and seed-structure-dependent polymorphic fibrils of alpha-synuclein.								
	著者名 <sup>GA</sup>	Tanaka G, Yamanaka T*, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.						
	ページ <sup>GF</sup>	1410~1420	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	9	巻号 <sup>GD</sup>	1865(6)	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Biochemical and morphological classification of disease-associated alpha-synuclein mutants aggregates.								
	著者名 <sup>GA</sup>	Tanaka G, Yamanaka T*, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Biochem Biophys Res Commun.						
	ページ <sup>GF</sup>	729~734	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	9	巻号 <sup>GD</sup>	508(3)	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>									
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>							
	ページ <sup>GF</sup>		発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>		
図書	著者名 <sup>HA</sup>									
	書名 <sup>HC</sup>									
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>		
図書	著者名 <sup>HA</sup>									
	書名 <sup>HC</sup>									
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>		

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Protein misfolding and aggregation are common pathological features in multiple neurodegenerative diseases. In Huntington's disease (HD), an autosomal dominant neurodegenerative disease, mutant huntingtin protein containing expanded polyglutamine is aggregated, leading to formation of nuclear inclusions. Previous studies have identified altered expressions of thousands of genes in HD patients and its model mice brains. However, the mechanism underlying this dynamic dysregulation remains uncertain. To clarify this, we isolated neurons from HD model mice by cell-sorting, and performed chromatin immunoprecipitation. By deep sequencing of the precipitates using anti-methylated histone antibodies, we identified several genomic regions showing altered histone modifications.

We also analyzed another disease-related protein, a-synuclein, whose aggregation and deposition are observed in several neurodegenerative diseases including Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Through a series of morphological and biochemical analyses, we found that the disease-associated mutants formed aggregates with distinct structural properties. Notably, these properties were transmitted to wild-type a-synuclein protein during aggregation, which could be involved in diversity of pathological phenotypes in above diseases. Comprehensive transcriptome and genome-structural analysis are now undertaken using disease-model mouse transduced with structurally distinct a-synuclein aggregates.