

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19823

研究課題名（和文）ニューロンの多階層エピジェネティクス情報の潜在変数モデルによる記憶の解明

研究課題名（英文）Latent variable models of multilayer epigenetic information of neurons for memory

研究代表者

岸 雄介（Kishi, Yusuke）

東京大学・定量生命科学研究所・准教授

研究者番号：00645236

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：私を私たらしめるものは記憶であり、記憶の実体は人類の最大の謎の1つである。申請者は、ニューロンのエピジェネティクス情報に着目した。体中の細胞には全く同じ遺伝情報がゲノムにコードされているが、細胞ごとに異なる性質を獲得するためにはエピジェネティクスが重要である。細胞においてどの遺伝子を読み取れるか（転写できるか）を規定する「目印」となり、これが細胞ごとに異なるのである。本研究ではニューロンのエピジェネティクス情報には、シナプス結合とは異なる階層の個体の記憶が格納されているという仮説を検証し老化などのマウスの経験が書き込まれていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、潜在変数モデルを用いた解析によりニューロンのエピジェネティクスに過去の経験が書き込まれていることが明らかとなった。そのため、エピゲノムを操作することにより、ストレスや疾患といった環境変化によるニューロンの状態を変化させ、脳機能を改善することができる可能性がある。今後は、ニューロンエピジェネティクスを用いた脳機能の回復について研究を進めていきたい。

研究成果の概要（英文）：What makes me who I am is memory, and the substance of memory is one of our greatest mysteries. We focused on the epigenetic information of neurons. The same genetic information is encoded in the genome of every cell in the body, but epigenetics is important for each cell type to acquire different properties. Therefore, it is the 'marker' that determines which genes can be read (transcribed) in a cell, and this varies from cell to cell. This study tested the hypothesis that epigenetic information in neurons records individual memories in a different layers to previous studies, such as synaptic connections, and showed that the experiences of mice, such as aging, were recorded into the epigenetic information.

研究分野：分子生物学

キーワード：ニューロン エピゲノム 潜在変数モデル

1. 研究開始当初の背景

私を私たらしめるものは記憶であり、記憶の実体は人類の最大の謎の1つである。その中で少なくともわかっていることは、「私」の記憶は「私」が持つ脳のニューロンに格納されていることである。

現代の神経科学は、特定のニューロンで形成される回路の活性化が記憶の実体であり、その回路を形成するためのシナプス結合こそが記憶の構造的基盤であることを示している。しかし、未だ実現できていないこととして、シナプス結合を観察しても、目の前にいるマウスの脳内にどういった記憶が格納されているかを読み取ることが難しいことが挙げられる。

そこで申請者は、ニューロンのエピジェネティクス情報に着目した。体中の細胞には全く同じ遺伝情報がゲノムにコードされているが、細胞ごとに異なる性質を獲得するためにはエピジェネティクスが重要である。エピジェネティクス状態は、遺伝子座上に存在するヒストン修飾やクロマチンのオープン具合、ゲノム間の相互作用などで規定される。そして、その細胞においてどの遺伝子を読み取れるか(転写できるか)を規定する「目印」となり、これが細胞ごとに異なるのである。エピジェネティクス情報はその細胞の過去の経験を長期間格納することが示されており、すなわち細胞の記憶の実体として機能する。

2. 研究の目的

本研究ではニューロンのエピジェネティクス情報には、シナプス結合とは異なる階層の個体の記憶が格納されているという仮説を検証する。そのためにマウス脳ニューロンのエピジェネティクス情報を潜在変数モデルにより解析し、そこに刻まれた記憶を読み取ることを目指した。

3. 研究の方法

中枢神経系のニューロンは、主に発生期に神経幹細胞から産生される。そのため、ニューロンのエピジェネティクス情報の形成には神経幹細胞における制御が重要である。そこで、マウス胎児神経幹細胞を生体脳から採取し、そのエピジェネティクス解析を実施した。

また、エピジェネティクス情報を含むゲノム・クロマチンは細胞内では核に格納されている。そのため、エピジェネティクスの制御には核の状態が非常に重要である。そこで、核の形態や物理的な性質とニューロンの機能との関係について解析を実施した。

4. 研究成果

発生期中枢神経系を構成するニューロンやグリア細胞を産生する神経幹細胞は、その増殖脳や分化能が適切に制御されることで機能的な脳を構築する。神経幹細胞の増殖脳や分化能には様々なエピジェネティクス因子が重要であることがわかっている。例えば、抑制性的なエピジェネティクス修飾である H3K27me3 は、神経幹細胞の未分化能を保って増殖を促進すること、そしてニューロンへの分化を抑制することで適切な運命転換を促すことがわかっている (Nakagawa et al., *Glia*, 2020)。これらの研究は主に H3K27me3 を触媒するポリコム群タンパク質の機能解析によって明らかになってきたが、これまで H3K27me3 を外す脱メチル化酵素の重要性は解析されていなかった。そこで我々は、H3K27me3 の脱メチル化酵素である Utx の神経系特異的ノックアウトマウスを作成してその機能解析を実施した。

Utx flox マウスと神経系特異的に Cre が発現する Sox1-Cre マウスを交配したところ、生後1日目にノックアウトマウスが生存していないことがわかった。このことから、神経系での Utx は生後の生存に必須であることがわかった。その原因を探るために胎児脳の構造を調べたところ、コントロールマウスに比べて脳室が大きく拡がり、水頭症になっていることがわかった。また、胎児脳の神経幹細胞の挙動を詳細に調べたところ、増殖とニューロン分化が低下していることがわかった。Utx は H3K27me3 の脱メチル化酵素であることから、H3K27me3 のゲノム分布を調べたところ、Utx のノックアウトによって発現が低下する遺伝子において特異的に、H3K27me3 の量が増加しており、これらの遺伝子には増殖に関する遺伝子が多数含まれることがわかった。

以上の結果から、Utx の神経幹細胞における機能解析を通じて、エピジェネティクス情報の H3K27me3 が脳の構築に重要な役割を果たしていることを明らかにすることができた (Koizumi et al., *FASEB J.*, 2022)

発生期を過ぎたのち、ニューロンは様々な外界からの刺激を受けて成熟するが、その機能は加

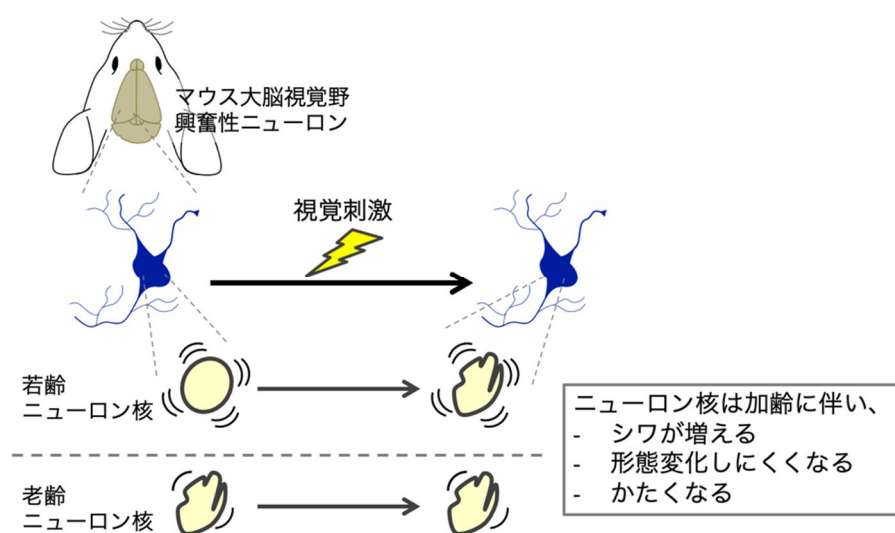
齢とともに低下していく。エピジェネティクス情報を格納する核は、ニューロンの刺激応答に関連してその形態を変化させることがわかってきた。しかし、そのダイナミクスは不明であった。

そこでまず、外界から刺激を受けたときのニューロンの核の形態変化の過程を、生体脳タイムラプスイメージング手法にて観察することを目指した。ニューロンにおいて核の形態を可視化できるマウス (*Nes-Cre^{+/+}; SUN1-GFP^{+/+}*) を作製し、2ヶ月齢の若齢大脳皮質視覚野のニューロンを観察するための顕微鏡の窓を取り付け、マウスの眼に光を当てることでニューロンの生理的な刺激を実現した。タイムラプスイメージングの実験により、2ヶ月齢の若齢マウスでは光照射後10分程度で核が徐々にへこんでいくことがわかった。

次に同様の実験を2年以上の老齢マウスを用いて実施した。その結果、老齢マウスではそもそも刺激を行う前からへこんだ核が多いこと、そして光照射を行っても核の形態がほとんど変化しないことが明らかとなった。この結果から、ニューロンでも加齢に伴って核がいびつな形となり、さらに形態変化がしにくくなることが明らかとなった。

それでは、どうして老化したニューロン核は形態変化しにくいのだろうか？申請者らはその原因の一つとして核がかたくなっているのではないかと考えた。そこで原子間力顕微鏡を用いて、若齢マウスあるいは老齢マウスから抽出したニューロンの核のかたさを測定したところ、ニューロンの核は加齢に伴ってかたくなることがわかった。

以上の結果から、ニューロンの核は加齢に伴ってダイナミクスが低下する(形態が変化しにくく、かたい)ということがわかった (Frey et al., *Aging Cell*, 2023)。



<引用文献>

Brain regionalization by Polycomb-group proteins and chromatin accessibility

Hikaru Eto and Yusuke Kishi* (*Correspondence)

BioEssays, 43(11):e2100155, 2021

UTX deficiency in neural stem/progenitor cells results in impaired neural development, fetal ventriculomegaly, and postnatal death

Miho Koizumi, Hikaru Eto, Mai Saeki, Masahide Seki, Tsuyoshi Fukushima, Shoichiro Mukai, Hisamitsu Ide, Yasuyuki Sera, Masayuki Iwasaki, Yutaka Suzuki, Atsushi Tohei, Yusuke Kishi*, and Hiroaki Honda* (*Correspondence)

FASEB Journal, 36(12):e22662, 2022

Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex

Tanita Frey, Tomonari Murakami, Koichiro Maki, Takumi Kawaue, Naoki Tani, Ayaka Sugai, Naotaka Nakazawa, Kei-ichiro Ishiguro, Taiji Adachi, Mineko Kengaku, Kenichi Ohki, Yukiko Gotoh, and Yusuke Kishi* (*Correspondence)

Aging Cell, 22(9):e13925, 2023

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miho Koizumi, Hikaru Eto, Mai Saeki, Masahide Seki, Tsuyoshi, Fukushima, Shoichiro Mukai, Hisamitsu Ide, Yasuyuki Sera, Masayuki, Iwasaki, Yutaka Suzuki, Atsushi Tohei, Yusuke Kishi, and Hiroaki Honda	4. 巻 36
2. 論文標題 UTX deficiency in neural stem/progenitor cells results in impaired neural development, fetal ventriculomegaly, and postnatal death	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e22662
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202201002rr	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanita Frey, Tomonari Murakami, Koichiro Maki, Takumi Kawaue, Ayaka Sugai, Naotaka Nakazawa, Taiji Adachi, Mineko Kengaku, Kenichi Ohki, Yukiko Gotoh, Yusuke Kishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 504704
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.08.22.504704	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Kishi, Yurie Maeda, Naohiro Kuwayama, Yukiko Gotoh	4. 巻 -
2. 論文標題 A simple method for gene expression in endo- and ectodermal cells in mouse embryos before neural tube closure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 86330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2020.05.14.086330	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 岸雄介、佐伯麻衣、Merve Bilgic、後藤由季子
2. 発表標題 ニューロン老化におけるエビゲノムの役割の解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸雄介、佐伯麻衣、Merve Bilgic、後藤由季子
2. 発表標題 ニューロン老化におけるエピゲノムの役割
3. 学会等名 新学術・学術変革領域合同若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Merve Bilgic、後藤由季子、岸雄介
2. 発表標題 ALTERATIONS IN TRANSCRIPTOME AND CHROMATIN ACCESSIBILITY OF NEURONAL SUBTYPES IN AGED HIPPOCAMPUS
3. 学会等名 新学術・学術変革領域合同若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅井彩香、Merve Bilgic、後藤由季子、岸雄介
2. 発表標題 老齡マイクログリアにおける転写プロファイルの不均一性の解析
3. 学会等名 新学術・学術変革領域合同若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Merve Bilgic、後藤由季子、岸雄介
2. 発表標題 Alterations in transcriptome and chromatin accessibility of neuronal subtypes in aged hippocampus
3. 学会等名 The Transcription, Chromatin, and Epigenetics in Aging Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸雄介、佐伯麻衣、後藤由季子
2. 発表標題 Dynamic changes in the chromatin and nuclear state during neuronal differentiation ニューロン分化過程におけるクロマチンと核の変化
3. 学会等名 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanita M. Frey, Tomonari Murakami, Kenichi Ohki, Yukiko Gotoh, Yusuke Kishi
2. 発表標題 Nuclear morphology of cortical excitatory neurons is regulated by visual experience and aging
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Kishi, Mai Saeki, Yukiko Gotoh
2. 発表標題 The role of epigenome in neuronal aging
3. 学会等名 The 16th Annual Meeting and Korea-Japan Joint Meeting for Developmental Neuroscientists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Merve Bilgic, Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Analysis of complex brain development by single-cell transcriptome profiling of ferret neural progenitors
3. 学会等名 The 16th Annual Meeting and Korea-Japan Joint Meeting for Developmental Neuroscientists (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	水野 忠快 (Mizuno Tadahaya) (90736050)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------