

エピジェネティクス

高田尚良*, 吉野 正

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理・病態学

はじめに

ひとつの個体内では多様に分化した体細胞、未分化な幹細胞などが存在するが、これらは基本的には同一のゲノムを有しており、このゲノム上に存在する多数の遺伝子の発現パターンが異なるために多彩な組織、器官、個体が形成される。エピジェネティクスはこのゲノム上の多数の遺伝子を選択的に活性化もしくは不活性化することで、選択的に遺伝子を活用することを可能にしている。

エピジェネティクスには(図1)に示すように非常に多種多様な制御機構が知られており、DNAメチル化に関わる因子群、クロマチンに関わる因子群、タンパク質の修飾に関わる因子群に分けられ、その各々が密接な関わりをもっている。現在、これらのことについて新しい知見が次々に発表されている¹⁾。

エピジェネティクスは生命現象、特に発生の過程において重要な役割を果たしている。また、疾患や病態とも関わっており、ほとんどの癌細胞でDNAメチル化パターンの異常が認められている。

染色体構造と遺伝子調節

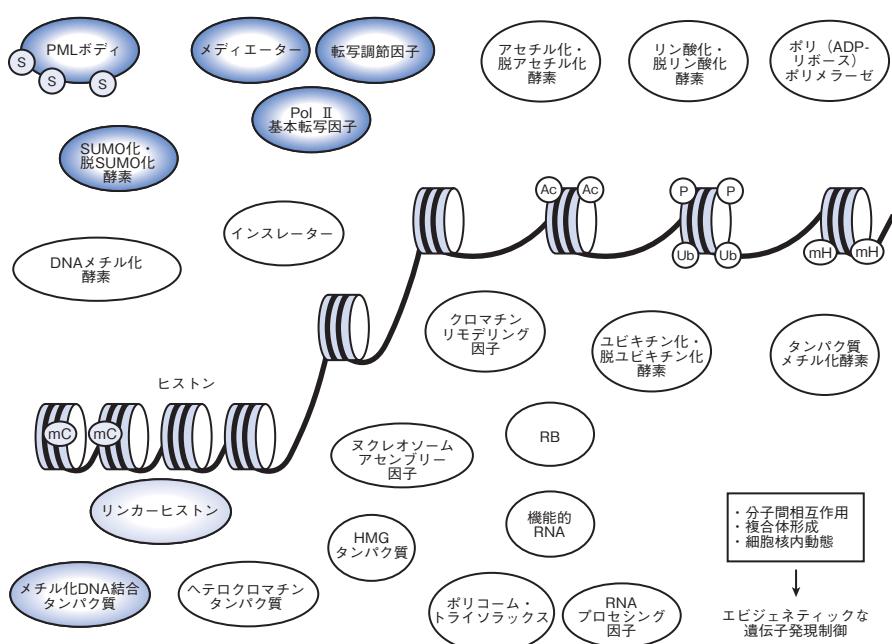
染色体は細胞核内にあるDNA-タンパク質複合体であるが、近年この染色体を構成するクロマチン構造の

ダイナミックな変化により遺伝子発現の調節がされることが報告されている。ひとつには、Xist RNAがあり、これは(図2)に示すように不活性化されるX染色体から特異的に作られる転写産物で、このRNA分子がX染色体の全体にシス結合を起こし、不活性化を引き起こすものである²⁾。

また、(図3)に示すように染色体はChromosome territoryと呼ばれる一種の機能ドメインを構成し、これらが立体構造的にループを形成し高次構造を呈し、シスおよびトランスに相互作用しながら遺伝子発現の調節を起こすことが知られている。これらの中にはβグロビン遺伝子やIFN-γ遺伝子などがある²⁾。

発生とエピジェネティクス

発生において受精から着床までに至るまでにDNAのエピジェネティク修飾状態はダイナミックに変化する。生殖細胞では、卵子と比較し精子は高メチル化状態にあることが報告されており、精子形成にメチル化が必須であることも報告されている。また、受精後にはゲノム全体で能動的脱メチル化(積極的にメチル化修飾された塩基を取り除く)と受動的脱メチル化(DNA複製の際にメチル化修飾を施さないことで徐々にメチル化を薄めていく)の2つの機構により、ゲノム全体が低メチル化となる。これとともに遺伝子領域特異的なメチル化と脱メチル化が行われ、遺伝子発現が制御されていると考えられている^{1,3)}。



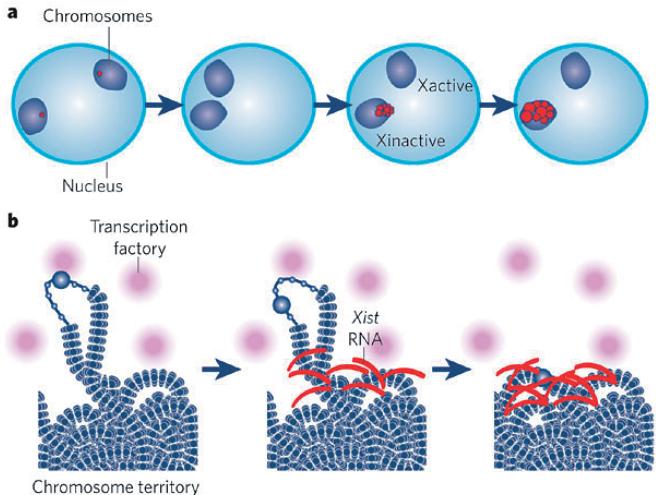


図2 Events of nuclear reorganization during X-chromosome inactivation (文献2より引用)

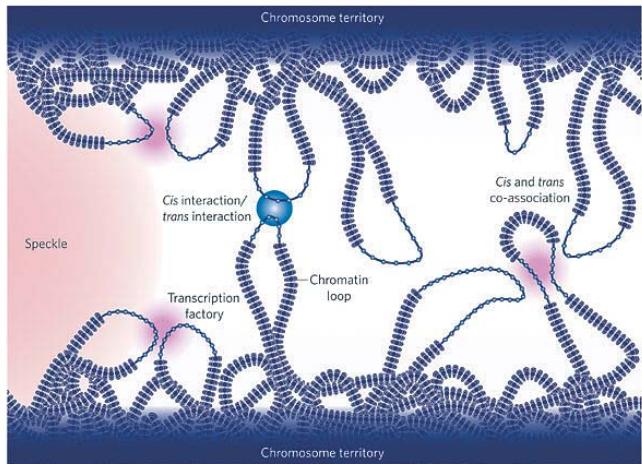


図3 Colocalization of genes in nucleus for expression or coregulation (文献2より引用)

表1 DNAメチル化により不活化される癌抑制遺伝子

遺伝子	腫瘍
APC	大腸癌 (18%), 乳癌 (36%)
BRCA1	乳癌 (29%)
CDH1	肝癌 (59%), 乳癌 (48%), 未分化型胃癌 (56%)
CHFR	肺癌 (19%), 大腸癌 (40%)
ER	乳癌 (49%), 前立腺癌 (100%)
GSTP1	前立腺癌 (75~100%)
LOX	胃癌 (27%)
MGMT	大腸癌 (26~40%), 神経膠腫 (40%), リンパ腫 (25%), 肝癌 (61%)
MLH1	MSI陽性大腸癌 (22%), MSI陽性子宮癌 (71%)
P16	乳癌 (31%), 胃癌 (41%), 大腸癌 (40%), リンパ腫 (15~67%)
p15	急性骨髓性白血病 (65~85%)
RARB	肺癌 (41~81%), 乳癌 (81%)
RB	網膜芽細胞腫 (16%)
VHL	腎癌 (19%)
WT1	大腸癌 (68~74%)

(文献1より一部改変)

表2 Genes frequently methylated in haematopoietic malignancies

Acute myeloid leukaemia	<i>p15, E-cadherin, SOCS-1, p73, DAPK1, HIC1, RARβ2, ER</i>
Acute lymphoid leukaemia	<i>E-cadherin, p16, p15, p73, DAPK1, MGMT</i>
Lymphoma	<i>DAPK1, p73, p16, MGMT, GSTP1, RARβ2, CRBP1, hMLH</i>
Multiple myeloma	<i>p15, p16, SOCS-1, E-cadherin, p73, DAPK1, PF4</i>

(文献4より一部改変)

エピジェネティクスと疾患

ゲノムの一部には数十～数百の CpG (5'-CG-3' の塩基配列) 部位が密集して存在し、CpG island と呼ばれている。これらは遺伝子のプロモーター領域に存在し、遺伝子の転写調節に密接に関与することが知られている。癌細胞では、ゲノム全体の低メチル化、特定の CpG island の高メチル化が高頻度に認められることが知られており、様々な癌で研究がなされている。癌抑制遺伝子の不活化には突然変異や染色体欠失とともに、癌抑制遺伝子プロモーター領域 CpG island のメチル化により癌抑制遺伝子が不活化され、腫瘍化を引き起こすことが非常に重要である。表1にDNAメチル化により不活化される癌抑制遺伝子を列挙した。また、表2には当教室の研究領域である血液腫瘍で高頻度にメチル化される遺伝子を列挙してある。これらの遺伝子のメチル化は、methylation array や bisulfite PCR 法などを用いて検出されることが可能になってきた。さらに最近ではmethylation specific realtime PCR法を用いて定量化するシステムも広まっている。血液

腫瘍では固形癌とは異なり、p15, p16などの癌抑制遺伝子, DAPKなどのアポトーシスに関わる遺伝子, E-cadherinなどの接着に関わる遺伝子に比較的高頻度にメチル化を認める⁴⁾。

また、DNA メチル化をうける遺伝子として、①癌抑制遺伝子のような正常細胞で生理的に機能し、サイレンシングによりその機能を失うことで癌の発生と進展の原因となっている遺伝子と、②癌化に伴い、様々な転写因子の消失や、遺伝子の発現制御に関わる遺伝子の発現消失により二次的にメチル化が誘導されている遺伝子の二つが存在すると考えられている。

近年、エピジェネティクスを応用した癌治療が開発されている。5-Azacytidine, 5-Aza-2'-deoxycytidine は DNA 中に取り込まれ、DNMT1 と非可逆的に結合することで DNA の脱メチル化を誘発することから、研究面では疾患特異的に

メチル化をうける遺伝子の検出に応用されたり、また、治療において臨床応用がすすめられている¹⁾。

マイクロ RNA について

マイクロ RNA (miRNA) はタンパク質をコードしない小さな機能性 RNA 分子で、それぞれ独自のプロモーターを有し、RNA ポリメラーゼ II により転写される。その後 pre-miRNA, miRNA duplex を経て機能性 RNA 分子として働く成熟 miRNA が RNA-induced silencing complex に取り込まれ、そこで特定の mRNA をターゲットとし配列特異的に切断、あるいは翻訳抑制を行っている。この miRNA による遺伝子発現制御もまたエピジェネティクス機構のひとつとして考えられている。

終わりに

エピゲネティクス研究は近年めざましい進歩を遂げており、発生のメ

カニズムや発癌機構の解明に重要な役割を果たすと考えられる。今後の研究の発展が期待される。

文 献

- 1) 中尾光善, 塩田邦郎, 牛島俊和, 佐々木裕之: 実験医学増刊 ゲノムワイドに展開するエピジェネティクス医学. (2006) **24(8)**, 111-118, 126-133, 165-185.
- 2) Fraser P and Bickmore W: Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature* (2007) **447**, 413-417.
- 3) Reik W: Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* (2007) **447**, 425-432.
- 4) Boultwood J and Wainscoat JS: Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. *Br Haematol* (2007) **138**, 3-11.