NIHからエピゲノムマップが公開された

Epigenome effort makes its mark

ALLA KATSNELSON 2010年10月7日号 Vol. 467 (646)
www.nature.com/news/2010/101006/full/467646a.html

遺伝しない後天的な DNA の変化（修飾）の位置を記した地図（エピゲノムマップ）
 が公表され、ヒト複合疾患への取り組みに一步近づいた。

ヒトゲノムの全塩基配列が初めて解読されたとき、ヒトを1人作り上げるための「レシピ」が手に入ったかのようにたびたび表現された。しかし実際には、ゲノム塩基配列は、1つのレシピというより、あらゆるレシピを網羅した「完全なる料理本」のようなものである。そこには、遺伝子のスイッチをオンまたはオフ

にすることで、数百種類もの細胞と数えきれないほどの細胞機能を作り出すためのすべてのレシピが載っているのだ。このスイッチ切り替えは、DNAに付けられた莫大な数のエピジェネティックな目印をもとに行われている。エピジェネティックな目印とは、DNAの分子的もしくは構造的な修飾であり、その部分の

DNA塩基配列が変化することなく、適切な遺伝子が適切な時期に確実に発現するように制御している。

そうした目印を見つけ出して地図を作製するための、米国立衛生研究所（NIH）の「エピゲノムロードマッププロジェクト」が、10月上旬に初めての包括的データを公開した。これは、唯一の世界規模のエピゲノムプロジェクトではないが、最も大がかりなものの1つである。今回公開されたデータには、56種類の細胞や組織でのエピジェネティックな変化を記した300以上の地図が含まれており、完全なエピゲノム情報を得るうえで重要な一歩となった。この成果により、ヒトゲノムのDNA修飾の全容を把握し、エピジェネティクスが細胞の分化に及ぼす影響や多因子の関与する複合疾患との関連が明らかになると考えられる（28ページ図参照）。

遺伝子の発現は、多様なエピジェネティック機構によって調節されている。例えば、ゲノム DNA が巻き付いているヒストタンパク質には、さまざまな種類の修飾がみられる。また、DNA 塩基であるシトシンのメチル化は、遺伝子のスイッチを切ると考えられている。さらに、DNアーゼ I という酵素は、近づくことができる部位の DNA を切断して遺伝子調節領域の場所に目印を付けるが、この酵素の作用を受けやすい（感受性の高い）DNA 部位がある。また、DNA 上の目印ではないが、RNA への転写は全体的なエピジェネティック状態の指標の 1 つで、特定の遺伝子が各種の細胞でどれくらいの量のタンパク質を合成するかを表す目安になる。NIH のプロジェクトは、これら 4 つの要素を測定するための標準手順を開発し、米国内の 4 つの指定研究センターで、ES 細胞、iPS 細胞、および成人と胎児の数百の一次培養組織を用いて、各種の修飾についての参照地図を作製しようとしている。

同プロジェクトは、あと 5 年間は稼

働の予定で、「疾患研究に有用と思われる細胞種を幅広く拾い上げるための地図を作製し、特定疾患の研究に資金を提供し、新規の技術を開発することをめざしています」と、国立薬物乱用研究所（米国メリーランド州ロックビル）の行動遺伝学者で、同プロジェクトの調整役の 1 人である John Satterlee は話す。

目的に応じて

一部の研究者は、エピゲノムマップ作製の「ビッグサイエンス」的な要素を警戒し、解明すべき生物学上の疑問と関係のないデータを大量に生み出してしまうのではないかと危惧している。また、参照地図が特定疾患の研究に有用だろうとする考え方に、疑問をもつ研究者もいる。アルバート・アインシュタイン医科大学（米国ニューヨーク州）の John Greally によれば、大半の研究は、性別や年齢などの因子を合わせて患者群と健康な対照群とを比較するものなので、NIH の参照地図では不十分であり、研究者は依然として、疾患をもたない人々から採取し

た細胞を用いて独自に地図を作る必要があるのだという。Greally は、NIH イニシアチブからの資金提供を受けて、発育中の胎児に影響を与えたり、腎疾患を引き起こしたりするエピゲノム因子に関する研究を行っている。

さらに、前述の 4 つの研究センターでは非常に高度な技術を駆使して参照地図を作製しているが、小規模な個人研究室の大半は、もっと簡単で費用のかからない方法でエピゲノムを決定しており、そうしたデータと NIH の参照地図を比較するのは、なかなかやっかいかもしれないと Greally は付け加える。『『地図』の情報をもつこと自体は確かに有用なのですが、今後はこれをどのように使って疾患を解明するかに焦点を当てるべきです』と彼は話す。

今までのところ、研究者の間でこのプロジェクトの存在はあまり知られていない。しかし、今回公開されたデータによって、同プロジェクトの情報がさまざまな分野の研究者に広く利用されるようになるはずだ、とソーック生物学研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の Joseph Ecker はいう。

Satterlee は、参照地図作製はプロジェクトの片翼にすぎず、総予算 1 億 7000 万ドル（約 140 億円）のうち、約 5700 万ドル（約 46 億円）が充てられていると話す。残りの予算は、個別の研究室への助成金に充てられる予定で、既に 53 件が支給済みである。コロンビア大学（米国ニューヨーク州）の細胞生物学者 Benjamin Tycko も、同プロジェクトから資金を得ている 1 人で、アルツハイマー病への DNA メチル化の関与に関する研究を行っている。Tycko は、「それぞれ異なる疾患を専門とする複数の研究室に助成金を提供することで、このプロジェクトは、実際には、いわゆるビッグサイエンスというより小規模な研究室的手法を導入していることになるのです」と語っている。

（翻訳：船田晶子）

エピジェネティックな影響

NIH のエピゲノムロードマッププロジェクトで進められている、いくつかの疾患研究。

がん

エピジェネティックな修飾による遺伝子発現の制御は腫瘍形成にかかわっている可能性があり、これによって環境要因ががんを引き起こす仕組みを説明できるかもしれない。

出生前の変化

出産前の胎児 DNA や母方 DNA への分子的修飾によって、出生後に 2 型糖尿病や心血管疾患にかりやすくなる可能性がある。

脳疾患

エピジェネティックな変化は、正常な老化でみられる認知能力低下から、アルツハイマー病や統合失調症、双極性障害、自閉症などの脳の病態に関係付けられている。

慢性疾患

全身性エリテマトーデスやぜんそく、また、肥満や糖尿病にみられるインスリン抵抗性などの複合的な慢性疾患には、環境要因がからんでいると考えられている。疾患進行に影響するようなエピジェネティックな変化を環境要因が引き起こす仕組みを突き止める研究が行われている。