

# はじめに

牛島俊和, 眞貝洋一, 塩見春彦

エピジェネティックな解析は今や多くの生命現象の解析に必須の技術となった。実際、PubMedを調べてみると、全論文の実に1%近くに“epigenetic”, “DNA methylation”などのkey wordsが含まれるようになってきている(図1A)。中身を見ると、がん研究は依然として50%近いが、免疫、神経、代謝、循環器の研究などでもエピジェネティックな解析が増えてきている(図1B)。そもそも、エピジェネティクスという概念は1942年、英国の発生生物学者Waddingtonにより「遺伝子型の変化を伴わない表現型の変化」としてつくられた<sup>1)</sup>。その後、1980年代にDNAメチル化の体細胞での維持機構が明らかとなり、「細胞分裂時にも保存される、塩基配列の変化によらない遺伝子機能情報」<sup>2)</sup>という定義が主に用いられるようになった。さらに、2000年代に入って、ヒストン化学修飾、非コードRNA、クロマチン構造の重要性が明らかになるにつれ「DNA塩基配列に加えて遺伝子発現を安定に制御するしくみ」「DNA塩基配列を超えた遺伝子発現変動継承のしくみ」などの定義が主流となった<sup>3) 4)</sup>。

これらの定義からわかるとおり、エピジェネティクスはほぼすべての生命現象に関与すると言って過言ではない。それが、PubMedで高頻度に登場することに表れている。

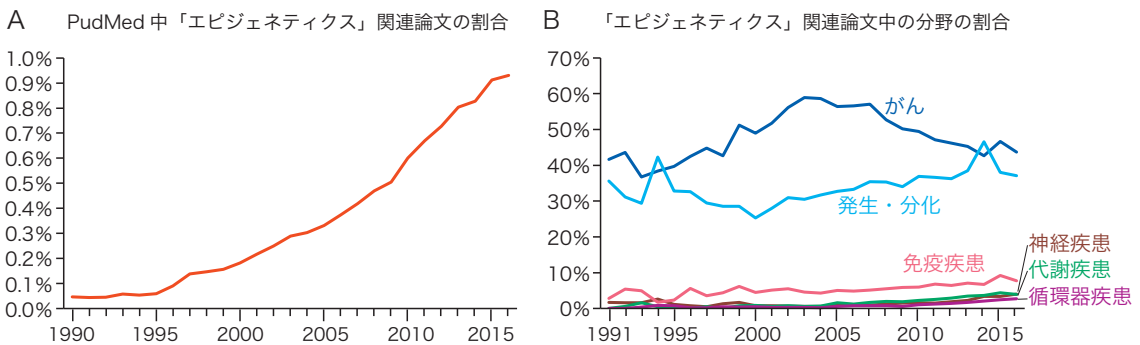


図1 エピジェネティクス関連の論文刊行数の推移

A) 全PubMed掲載論文中で「エピジェネティクス」関連の論文の割合。全PubMed掲載論文のうち、“epigenetics”, “epigenetic”, “epigenome”または“DNA methylation”を含むものの割合を調べた。B) 「エピジェネティクス」関連論文中の各分野の割合。エピジェネティクス関連の論文のうち、“development” or “differentiation” (発生・分化), “cancer” or “neoplasm” or “tumor” (がん), “immunology” or “immunological disorder” or “allergy” (免疫疾患), “neurology” or “neurological disorders” or “Alzheimer’s disorder” or “Parkinson’s disease” (神経疾患), “metabolic disorder” or “diabetes mellitus” or “obesity” (代謝疾患), “cardiology” or “heart failure” or “hypertension” or “cardiomyopathy” or “vascular endothelial cell” (循環器疾患)の単語を含む論文の割合を調べた。

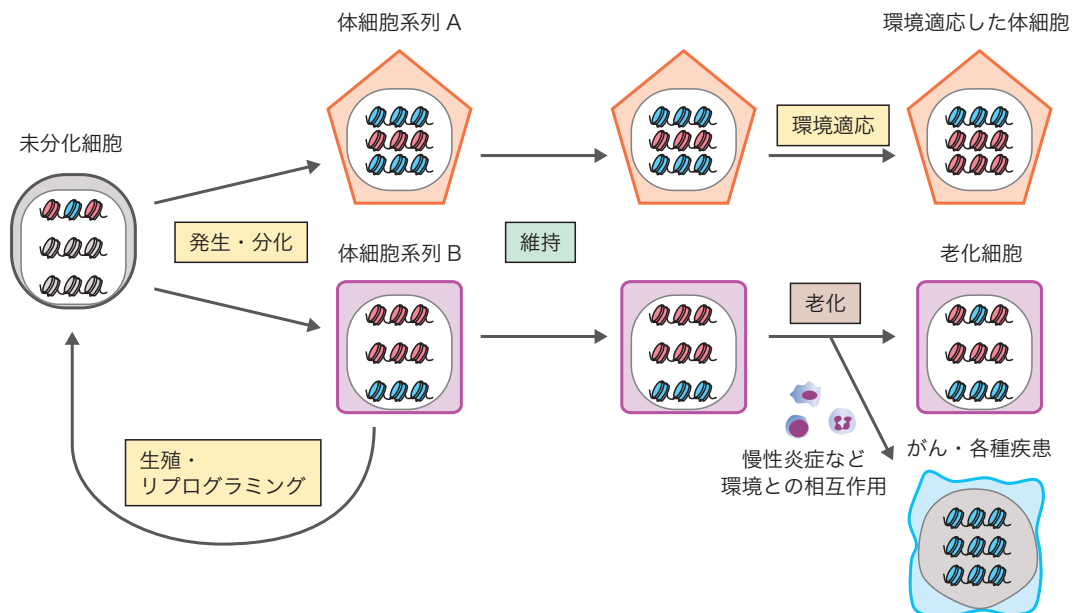


図2 エピジェネティクスが関与する生命現象

エピジェネティック修飾は遺伝子の活性（ピンク）、非活性（青）を安定的に決定する。未分化な細胞ではどちらか決まっていない、または、両方の状態を併せ持つ遺伝子もある。発生・分化によりエピジェネティック状態は変化し、体細胞では安定に維持され、時に環境適応に役立つ。これらのエピジェネティック修飾を初期化することで、リプログラミングが行われる。また、加齢に伴いエピジェネティック修飾の「ズレ」が生じ、各種疾患の原因となったり、関連したりする（文献12を元に作成）。

受精卵からさまざまな組織が分化する際にさまざまな遺伝子の発現が整然とオン・オフされ、その状態が記憶されるしくみ、また、いったん分化した細胞が核移植や山中4因子の導入でリプログラムされるしくみはエピジェネティクスそのものである（図2）<sup>5)</sup>。一方、発生過程で精緻に組み立てられた各ゲノム領域のエピジェネティック修飾の「ズレ」が増えていくことは老化の重要な一面である<sup>6)</sup>。

エピジェネティック修飾の「ズレ」は疾患とも密接に関連する。がんは遺伝子異常の病気であるが、遺伝子発現の非可逆的な変化を誘発するしくみとして、突然変異のみではなく、エピジェネティック異常も重要であることがよく知られる<sup>7)</sup>。エピジェネティック異常は環境要因への曝露で誘発される<sup>8)</sup>のみならず、エピジェネティック調節因子が多くのがんで突然変異により制御不能になっている状況でも起こりうる。さらには、全ゲノム解析を行っても原因となる突然変異がみつからないがんもある。エピジェネティック治療はすでに日常臨床に導入され、エピジェネティック診断も実用化の段階を迎えている。がん以外の疾患でも、細胞の性質変化が病態に重要な場合は多い。研究が推進された結果、わが国も含め世界各国から、免疫、神経、代謝疾患など各種疾患にお

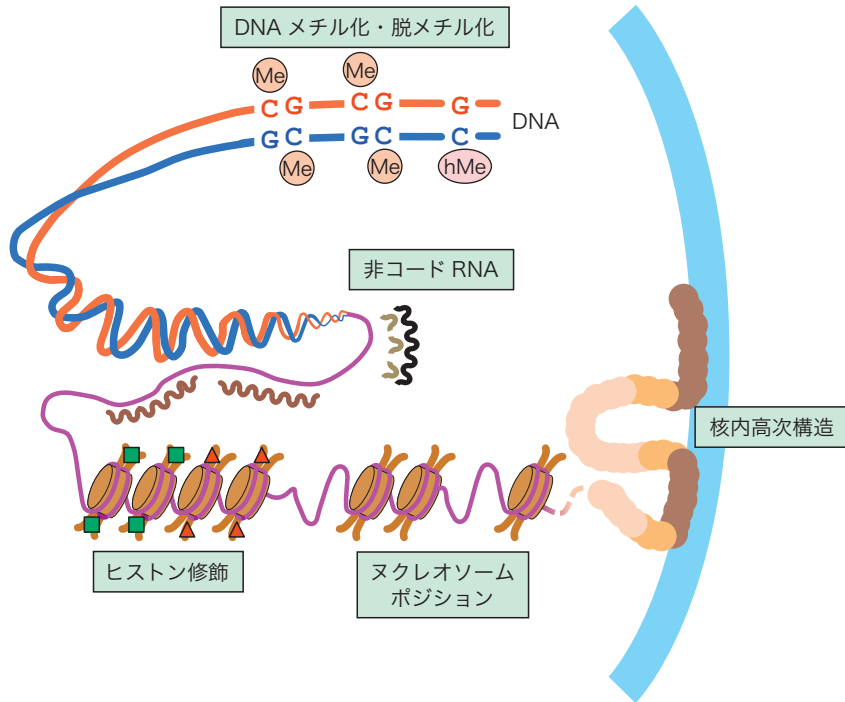


図3 エピジェネティクスの解析対象となるゲノム構造

文献12を元に作成。

けるエピジェネティック異常の報告が増えてきた<sup>9)~11)</sup>。

解析対象となるエピゲノムの情報や構造も広がってきている。従来からのDNAメチル化・ヒストンアセチル化に加え、2000年代前半にはヒストンメチル化も加わった。2010年代には、DNA脱メチル化の中間体、非コードRNA、ヌクレオソームポジション、核内高次構造なども加わってきた(図3)。同時に、網羅的解析もマイクロアレイから次世代シーケンサーが多用されるようになってきた。それに伴い、情報処理の重要性もますます高まってきた。

本書の前身となる「エピジェネティクス実験プロトコール」が発刊されたのが2008年9月のことである。その後も、研究対象となる生命現象が劇的に増え、解析対象となるエピゲノムも大きく広がった。同時に、解析技法の進歩も日進月歩であり、目的に応じたエピジェネティクス解析を行うことが難しくなった。そこで、今回、エピジェネティクスを「DNA塩基配列とmRNA発現の間に位置するゲノム機能の制御機構」と位置づけ、新たに解析を行う研究者が目的に合った手法を選ぶための羅針盤として「エピジェネティクス実験スタンダード」を発刊することとした。

普段はエピジェネティクス解析に馴染みのない方が実験されることを考え、前回同様

に，なるべく実践的なプロトコール，上手くいかないときのトラブルシューティング，エピジェネティクス分野の基本的な原理も含めて記載いただいた。情報処理に関する記載も増えている。DNAメチル化，ヒストン修飾，非コードRNAについて，それぞれ編者がナビゲーションを執筆し，必要な手法が容易に同定できるための羅針盤となるようにした。エピジェネティクス解析をとり入れることで，読者の方々の研究が一層深化・進展すれば，編者一同，望外の幸せである。世界の第一線で活躍される中，最先端のプロトコールを御提供いただいた執筆者の各先生に，深く御礼申し上げたい。

#### ◆ 文献

- 1) Waddington CH : Endeavour, 1 : 18-20, 1942
- 2) Bird A : Nature, 447 : 396-398, 2007
- 3) Allis CD & Jenuwein T : Nat Rev Genet, 17 : 487-500, 2016
- 4) Bonasio R, et al : Science, 330 : 612-616, 2010
- 5) Smith ZD, et al : Nat Rev Mol Cell Biol, 17 : 139-154, 2016
- 6) Sen P, et al : Cell, 166 : 822-839, 2016
- 7) Feinberg AP, et al : Nat Rev Genet, 17 : 284-299, 2016
- 8) Hattori N & Ushijima T : Genome Med, 8 : 10, 2016
- 9) Maloney B & Lahiri DK : Lancet Neurol, 15 : 760-774, 2016
- 10) Netea MG, et al : Science, 352 : aaf1098, 2016
- 11) Ozanne SE : N Engl J Med, 372 : 973-974, 2015
- 12) 「エピジェネティクスキーワード事典」(牛島俊和, 眞貝洋一/編) 羊土社, 2013