

多様性の理解から先制・個別化医療へ向かう エピゲノム研究

金井弥栄

はじめに

“エピジェネティクス”の古典的な定義は、“DNAの塩基配列に依存せず細胞分裂を通じて継承される生物情報”等とされ¹⁾、具体的にはヒストン修飾パターンやDNAメチル化情報を指す。コアヒストンはアセチル化・メチル化・ユビキチン化・リン酸化修飾を受けるが、例えはヒストンH3の27番目のリジン（H3K27）のアセチル化やH3K4メチル化が遺伝子の転写に対して活性化マークとして機能し、逆にH3K9メチル化やH3K27メチル化は転写抑制性に働く²⁾（表）。他方で、CpG配列のシトシン塩基の5位にメチル基が共有結合するDNAメチル化は、メチルCpG結合タンパク質等を介してクロマチン構造を変化させ転写抑制に働く（表）。ヒストンアセチル化酵素・DNAメチル化酵素に加え、各種ヒストンメチル化酵素・DNA脱メチル化酵素³⁾等のエピゲノム制御タンパク質も知られるようになった。エピジェネティックな転写制御の重要性は論をまたず、*in vitro*でその分子機構が詳細に解明され、本誌においてもしばしばとり上げられてきた。

他方で、ヒトのゲノム全域にわたるエピジェネティックな情報の総体、すなわちエピゲノムの把握は容易ではない。エピゲノム解析では通常、配列解読前に免疫沈降やバイオサルファイト変換⁴⁾等を要し、解析手技を標準化しにくいことがその一因である。さらに、エピゲノムには組織・細胞系列ごとに多様性があるので、ヒトの全身の諸細胞系列のリファレンスエピゲノムプロファイルを明らかにするのは困難であった。しかし、正常発生・分化・機能へのエピゲノムのかかわりを細胞・個体レベルで理解するためには、全身の諸細胞系列のエピゲノムプロファイルを知ることが重要である。さらには、疾患発生の分子基盤を解明し予防・診断・治療に資することをめざした疾患エピゲノム研究は、疾患特異的エピゲノムプロファイルを正確に同定することを基本とする。このために、患者由来試料の病変細胞等のエピゲノムプロファイルを、正常細胞のリファレンスエピゲノムプロファイルと厳密に比較することが不可欠である。

そこで、今日のシークエンス技術と情報処理技術の進歩を背景に、国際協調体制により、標準化した手技で諸細胞系列のエピゲノムマッピングを行い、世界共通の研究基盤となるエピゲノムデータベースを構築しようとの気運が起こってきた。本増刊号は、リファレンスエピゲノムプロファイルの確立の動きを基盤として、エピゲノムの個体差や

表 転写制御に働く主なエピゲノム修飾

エピゲノム修飾	機能*
ヒストン修飾	
ヒストンH2A第119番リジンユビキチン化 (H2AK119ub)	転写抑制
ヒストンH3第4番リジンモノメチル化・トリメチル化 (H3K4me1, H3K4me3)	転写活性化
ヒストンH3第9番リジンアセチル化 (H3K9AC)	転写活性化
H3K9me3	転写抑制
ヒストンH3第10番セリンリン酸化 (H3S10ph)	転写活性化
H3K14AC	転写活性化
H3K18AC	転写活性化
H3K23AC	転写活性化
H3K27AC	転写活性化
H3K27me3	転写抑制
H3K36me3	転写活性化
H4K5AC	転写活性化
H4K8AC	転写活性化
H4K12AC	転写活性化
H4K16AC	転写活性化
H4K20me1	転写活性化
H4K20me3	転写抑制
DNAメチル化	
亢進	転写抑制
減弱	転写活性化

*部位・細胞種・細胞周期等に依存することがあり、ここに示す機能はあくまで目安である。

環境要因に基づくダイナミズムを把握し、さらに疾患へのかかわりを明らかにして先制・個別化医療に活かそうとする、今日のエピゲノム研究の潮流を展望できるように編集した（図1）。

1. 国際協調によるリファレンスエピゲノム確立の動き：解析手法・データ共有プラットフォームの標準化

欧米主体のRoadmap・Blueprint等のプロジェクト型研究に加え、わが国も参加するENCODE・国際ヒトエピゲノムコンソーシアム〔International Human Epigenome Consortium (IHEC)〕(<http://ihec-epigenomes.net/>)が、エピゲノムデータベース構築を

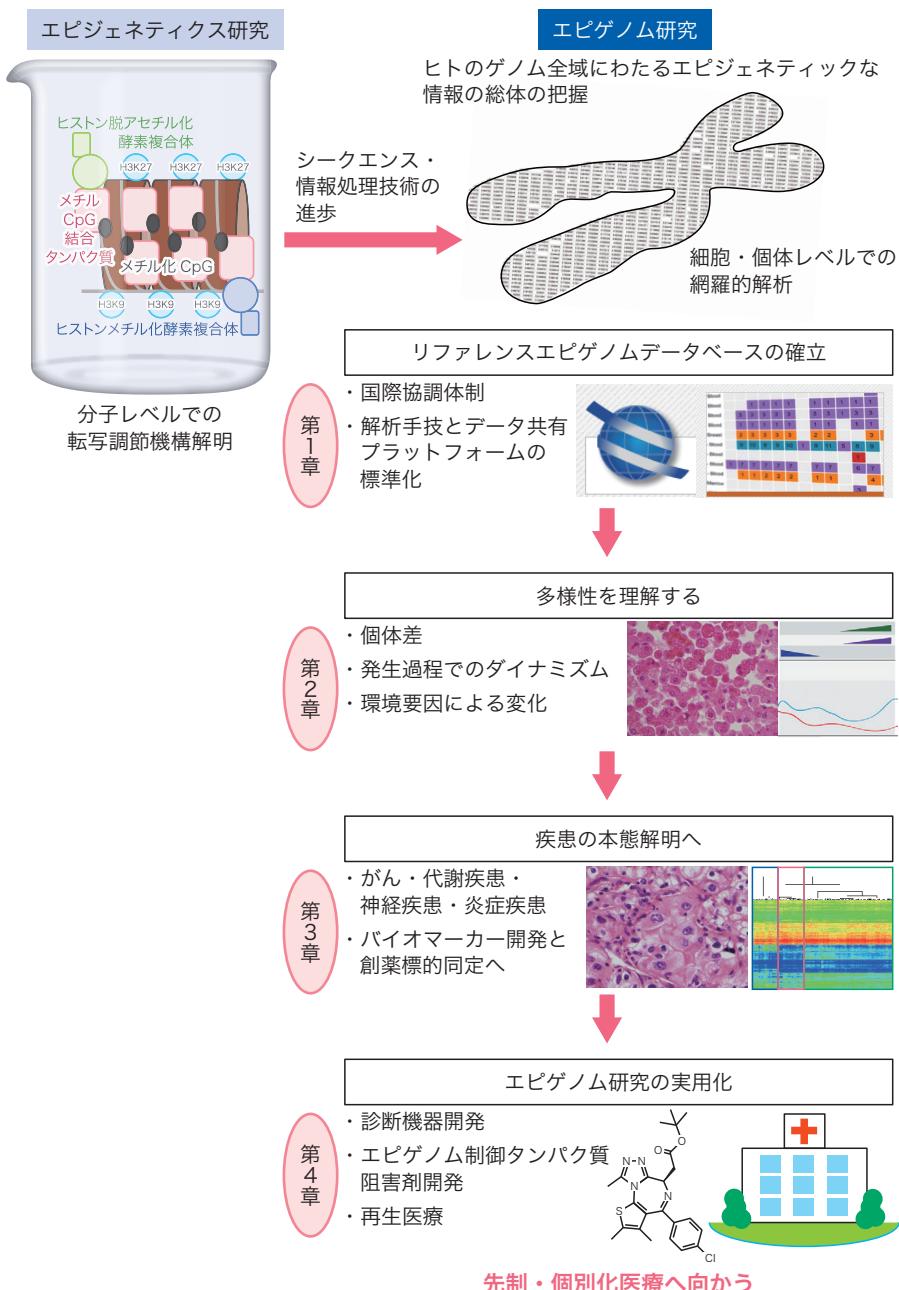


図1 今日のエピゲノム研究の潮流と本増刊号のねらい

本増刊号は、あえて強調すれば“エピジェネティクス”よりも“エピゲノム”に主眼を置いている。国際協調によるリファレンスエピゲノムデータベース構築を基盤として、エピゲノムの個体差や環境要因に基づくダイナミズムを把握し、さらに疾患へのかかわりを明らかにして先制・個別化医療に活かそうとする、今日のエピゲノム研究の潮流を展望できるように編集した。



図2 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム [International Human Epigenome Consortium (IHEC)] 年次総会の模様

第6回年次総会は2015年11月に東京で開催され、今までで最多の参加者を得て盛会であった。わが国の多くのエピゲノム研究者に参会いただいたことを感謝する。IHECは、発足7年を経てリファレンスエピゲノムデータが蓄積しており、データベース〔IHEC Data Portal (<http://epigenomesportal.ca/ihec/>)〕の充実と、エピゲノム情報の多様性の生物学的な意義を論じたIHEC collected papers の刊行に向けて、活動を進めている。A) IHECメンバーの集合写真、B) サイエンスデープログラムでの討論風景。

精力的に進めている。そこで本号第1章-1には、IHECの活動方針を詳述した“GOALS, STRUCTURE, POLICIES & GUIDELINES (<http://ihec-epigenomes.org/about/policies-and-guidelines/>)”の抄訳を掲載した。わが国からは、編者金井・九州大学生体防御医学研究所佐々木教授・東京大学分子細胞生物学研究所白髭教授の3チームがIHECに参画している。

こうしたエピゲノムデータベース構築の際には、解析技術の標準化が大切である。全ゲノムバイオサイクルアクトークエンシング〔whole genome bisulfite sequencing (WGBS)〕に際して、CREST/IHEC金井チームに参画する伊藤が開発したpost-bisulfite adaptor-tagging (PBAT) 法(第1章-2)⁵⁾の優位性をわが国は主張しており、IHECの他国チームにも採用されている。白髭チームの木村は、各ヒストン修飾に対する優れた抗体をIHECの各国チームに提供しているが、それらの抗体の特性⁶⁾については第1章-3をご覧いただきたい。各国チームは、IHEC Data Portal (<http://epigenomesportal.ca/ihec/>) にマッピングデータを登録している。第1章-4では、そのようなエピゲノムデータ共有プラットフォームについて解説する。

2. 形質の多様性をつくるエピゲノム

1) エピゲノムの個体差と発生過程におけるダイナミズム

IHECはデータベース構築を主たる目的とするが、第2章-1においては、CREST/IHEC

の編者金井のチームがヒト純化正常肝細胞で得たデータをもとに、エピゲノムの個体差について、特にゲノム・エピゲノム相互作用を論じる。同様にCREST/IHECの佐々木チームが生殖細胞で得たデータをもとに、エピゲノムのダイナミズムについて第2章-2で論ずる。

CREST/IHECにおける編者金井の研究チームは、2015年11月に第6回のIHEC年次総会を東京でAMEDと共同開催した(図2)。年次総会のため来日したSusan Clark博士のラボから、最近注目されているTETファミリーのDNA脱メチル化酵素と脱メチル化中間体5-ヒドロキシメチルシトシン(5-hmC)の、発生過程等のエピゲノムのダイナミズムに占める意義に関する総説を寄せさせていただいた(第2章-3)。

2) 環境要因に基づくダイナミズム

環境に応じて姿を変えることはエピゲノムの本質の1つであり、エピゲノムの全貌把握を困難にする所似である。第2章-4では、CREST/IHECの白髪チームが全身の種々の血管の内皮細胞のエピゲノムマッピングで明らかにした、同一細胞系列内の体内環境要因等に基づく多様性を紹介する。これに対し第2章-5では、体外環境、特に精神ストレス・病原体ストレス等に誘導されるエピゲノムの変化を紹介する。さらに、エピゲノムワイド関連解析〔epigenome-wide association study (EWAS)〕は、内的要因・外的要因による、生殖細胞系列すなわち血液検体に代表される全身の細胞に起こるエピゲノム変化を、特に疾患発生との関連から捉えようとする、挑戦的な研究課題である⁷⁾。第2章-6では、わが国におけるEWASの先進的な試みを紹介する。

3. 疾患エピゲノム研究

エピゲノム異常が、種々の疾患の発生の分子基盤となることが知られている。正常対照となる組織・細胞系列のリファレンスエピゲノムプロファイルデータが蓄積し、個体差を凌駕する疾患特異的エピゲノムプロファイルを見極められるようになってきたので、疾患エピゲノム研究が加速すると期待されている。

1) がん

疾患エピゲノム研究で先行するがん領域では、遷延する慢性炎症・病原体等の持続感染・喫煙等の発がん要因の作用で、エピゲノム異常が前がん段階から起こることが知られている⁸⁾。前がん段階で搅乱されたエピゲノムプロファイルは、ヘミメチル化されたDNAに優先的にメチル基を付加するDNAメチル化酵素DNMT1に担われた維持メチル化機構で固定され、発がん要因への曝露の痕跡としてゲノム上に蓄積していく。

このように多段階発がんの歴史を反映するエピゲノムプロファイルに基づいてがん症

例を層別化すれば、層別化された症例群ごとに発がんの分子経路の探索が効率的に進められることを、腎細胞がん等を例に第3章-1で述べる。エピゲノムにゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームといったオミックス解析を加えた多層オミックス統合解析も、治療標的分子経路の同定に役立っている⁹⁾。

DNAメチル化異常は、維持メチル化機構でDNA二重鎖上に共有結合で安定に保持され、mRNA発現やタンパク質発現等より安定した優れたバイオマーカーとなり、微量の体液検体等でも高感度のがんの存在診断ができると期待される。エピゲノムプロファイルは諸臓器がんの悪性度や予後とよく相関するので、がんの病態診断・予後診断指標としても有用である。さらに、エピゲノム異常は前がん段階から起こることから、エピゲノムを指標とする発がんリスク診断を行うことで、予防・先制医療を展開できると期待される。

発がんエピゲノム研究の成果が多く報告されている胃がん・大腸がん・脳腫瘍を第3章-2, 3, 4でとり上げる。長く世界の発がんエピゲノム研究をリードしてきたVan Andel Research InstituteのPeter Jones博士の研究室からも¹⁰⁾、膀胱がんのエピゲノム異常にに関する総説をいただいた（第3章-5）。発がんエピゲノム研究の話題の締めくくりとして、エピゲノムリプログラミングによる人工多能性幹細胞〔induced pluripotent stem cell (iPS細胞)〕技術をがん細胞に応用する研究戦略を¹¹⁾、第3章-6で紹介する。

2) エピゲノムの寄与が注目されるがん以外の疾患

がん同様の安定した遺伝子発現変化が発生の背景にある、代謝疾患・神経疾患・免疫疾患へのエピゲノムの関与は、近年急速に注目を集めている。肥満、糖尿病、高血圧・腎疾患におけるエピゲノム異常を第3章-7, 8, 9で、双極性障害、統合失調症を第3章-10, 11でそれぞれとり上げた¹²⁾。免疫疾患の背景にあるT細胞分化にかかわるエピゲノム改変を第3章-12で¹³⁾、アレルギー性疾患のエピゲノム異常を第3章-13で紹介している。第3章-14では、エピゲノム制御タンパク質の変異による発達障害を解説する。IHEC第6回年次総会のため来日したUniversity of CaliforniaのJanine LaSalle博士には、自閉症スペクトラムにおけるエピゲノム異常¹⁴⁾に関する総説を寄せさせていただいた（第3章-15）。

4. 先制・個別化医療に向けて：エピゲノム研究の実用化

疾患エピゲノム研究の成果のなかで、DNAメチル化診断の一部は欧州医薬庁〔European Medicines Agency (EMA)〕の承認を得て実用化している。リスク診断・予後診断指標等を含む新しいバイオマーカーも続々開発中で、今後の先制・個別化医療の核になると期待される。ハードウェアの面でも普及に向けてDNAメチル化診断機器の新規開発

がなされており、その状況を第4章-1で紹介する。

他方では、エピゲノム異常の補正による治療をめざして、DNAメチル化酵素・ヒストンメチル化酵素・ヒストン脱メチル化酵素・ヒストン脱アセチル化酵素等の阻害剤が開発されている。第4章-2でエピゲノム創薬における化合物スクリーニングの技術を、第4章-3ですでに開発された薬剤を具体的に紹介する。

エピジェネティック制御により神経回路網の再生¹⁵⁾ や心筋細胞の再生・増殖¹⁶⁾ 等を促す再生医療をめざした研究の展開は、第4章-4, 5で紹介する。最後に、エピゲノム治療が最も先進的に進められている血液腫瘍を中心に、現に行われている治療の実際を第4章-6で紹介する。

おわりに

以上概観したように、本号の狙いはあえて強調すれば“エピジェネティクス”よりも“エピゲノム”であり、転写調節機序よりも、発生・分化・機能とその破綻に主眼を置いた。リファレンスエピゲノムの確立を基盤とするヒト試料等のゲノム網羅的な解析から、エピゲノムがいかに正常細胞の形質の多様性を生み出し、疾患の発生にかかわるかを示した。エピゲノムを切り口にした疾患の本態解明は、エピゲノム異常を指標とするバイオマーカー開発・エピゲノム創薬・エピゲノム治療の展開につながっていく。本書により、エピゲノム研究成果の実用化による先制・個別化医療の将来像まで展望していただければ幸いである。

文献

- 1) Wolffe AP & Matzke MA : Science, 286 : 481–486, 1999
- 2) Jenuwein T & Allis CD : Science, 293 : 1074–1080, 2001
- 3) Ito S, et al : Nature, 466 : 1129–1133, 2010
- 4) Clark SJ, et al : Nucleic Acids Res, 22 : 2990–2997, 1994
- 5) Miura F, et al : Nucleic Acids Res, 40 : e136, 2012
- 6) Kimura H : J Hum Genet, 58 : 439–445, 2013
- 7) Schumacher A, et al : Nucleic Acids Res, 34 : 528–542, 2006
- 8) Kanai Y : Cancer Sci, 101 : 36–45, 2010
- 9) Kanai Y & Arai E : Front Genet, 5 : 24, 2014
- 10) Jones PA : Nat Rev Genet, 13 : 484–492, 2012
- 11) Ohnishi K, et al : Cell, 156 : 663–677, 2014
- 12) Kato T & Iwamoto K : Neuropharmacology, 80 : 133–139, 2014
- 13) Wakabayashi Y, et al : J Biol Chem, 286 : 35456–35465, 2011
- 14) LaSalle JM : J Hum Genet, 58 : 396–401, 2013
- 15) Adefuin AM, et al : Epigenomics, 6 : 637–649, 2014
- 16) Welstead GG, et al : Proc Natl Acad Sci U S A, 109 : 13004–13009, 2012