

エピジェネティクス： 深化し続けるゲノム活用術

epigenetics : innovating tool to tailor genome

牛島俊和, 眞貝洋一

エピジェネティクスの重要性がますます高まっている。その理由はいくつかある。エピジェネティクスの概念が広がり、扱う対象が増えてきたこと、がんのみならずさまざまな慢性疾患にも関与する可能性が高くなってきたこと、解析技法が進歩し、今までみえなかったことがみえてきたことなどである。一方で、分野の拡大に伴いフォローすべき情報が増え、新たにエピジェネティクス研究をはじめようという研究者には、敷居が高くなりつつある。そこで本書では、エピジェネティクス研究に必要な知識をすべて、基本から理解できるように工夫した。

1. エピジェネティクスの定義と担い手

エピジェネティクスは、当初は、Conrad Waddingtonにより「発生過程で遺伝子型が表現型を決めるようになるしくみ」として定義された。その後、Arthur Riggsらにより「体細胞分裂に際して（場合によっては減数分裂に際して）保存されるDNA塩基配列以外の遺伝子機能の変化」と再定義され、以降、「体細胞分裂の際に保存されるDNA塩基配列以外の情報」とされることが多かった。その担い手として、DNAメチル化の役割が明らかになったのが1980年ごろである。その後、1994年、ヌクレオソームの位置も細胞分裂後に保存されることが見出された。さらに、ヒストンのアセチル化や一部のメチル化なども、複製を超えて保存されているようにみえることが多く、エピジェネティクスに含まれた（図1）。その後、すべてのヒストン修飾が含まれ、エピジェネティック修飾を付加・除去したり、読み取ったりする分子も含まれるようになった。さらに、エピジェネティクス分子が結合するゲノム部位の特異性を制御するnon-coding RNA (ncRNA) や、遺伝子発現調節に重要な役割を果たす核内高次構造も、エピジェネティクスの一情報とする考え方もある。現在、確固たるエピジェネティクスの定義はないが、「DNAメチル化およびヒストン修飾に関連する学問領域」とするのが適当に思われる。本書の第1部では、これらの分子機構を理解するうえで重要なキーワードを取り上げた。

2. エピジェネティクスの役割

受精卵では、細胞内の遺伝子の多くは働くようにも働かないようになりうる状態であり、いわば色が付いていない状態にある。エピジェネティクスは、発生・分化の過程で、働く遺伝子と働かない遺伝子を整然と決定し、体内の各種の細胞へと分化させ、個体を形成させていく（図2）。この部分は、Waddingtonの定義通りである。同時に、発生・分化完了後は、いったん樹立した、働く・働かない遺伝子のゲノム全体でのセット（エピゲノム）を忠実に維持し

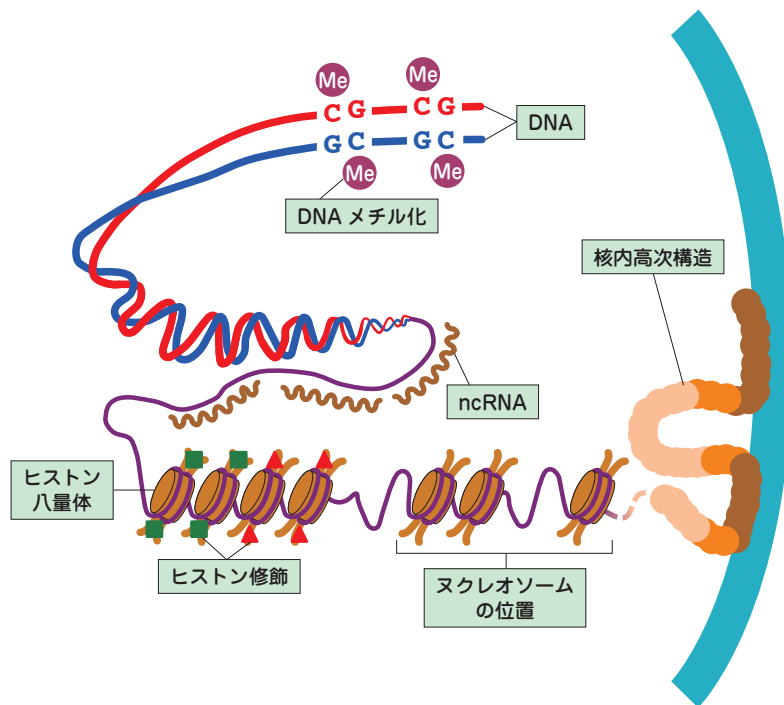


図1 エピジェネティクスの担い手

DNAはヒストン八量体に巻き付いてヌクレオソーム構造をとっている。DNAはCpG部位でメチル化されている場合があり、その状態は体細胞分裂を経ても保存される。ヒストン八量体はヒストンH2A、H2B、H3、H4各2分子ずつからなり、そのN末端はヒストンテールとしてアセチル化・メチル化などの修飾を受ける。DNAメチル化やヒストン修飾を調節するために、また、それ自体で遺伝子発現を調節するためにnon-coding RNA (ncRNA)も重要であり、エピジェネティクスの一部とされる。ヌクレオソームも特定の塩基部位に一致して存在することが多い。さらに、核内でのゲノムの高次構造も発現調節に重要であることがわかってきた

ていく。この部分は、Riggsの定義通りである。また、免疫細胞、神経細胞、おそらくその他の細胞でも、外界からの刺激に応じて、非可逆的に（少なくとも長期的に）エピゲノムを変化させて環境に適応していく。この点で、エピジェネティクスは**ゲノムと環境のインターフェース**とも考えられる。

生殖細胞を形成する際には、親から受け継いだ、あるいは、発生に伴い途中まで形成されたエピゲノムをリセット（リプログラミング）する必要がある。そのために生殖細胞は特別なエピジェネティック制御装置をもっていることが解明されており、大きな研究領域となっている。また、本来はリプログラミングが起らないような細胞でも、山中4因子を入れるとエピゲノムのリプログラミングが誘発され、iPS細胞（induced pluripotent stem cells）がつくられる。動物では個体世代を超えるエピゲノム変化の継承は今のところごくわずかであるが、植物ではふつうに認められる。第2部では、これまで触れてきたような、エピジェネティクスが関連する生命現象において重要なキーワードを取り上げた。

一方で、異常なエピジェネティック修飾（エピジェネティック異常）が何らかの原因で誘発されると、その異常は維持される。1990年代から加齢に伴いDNAメチル化異常が誘発され

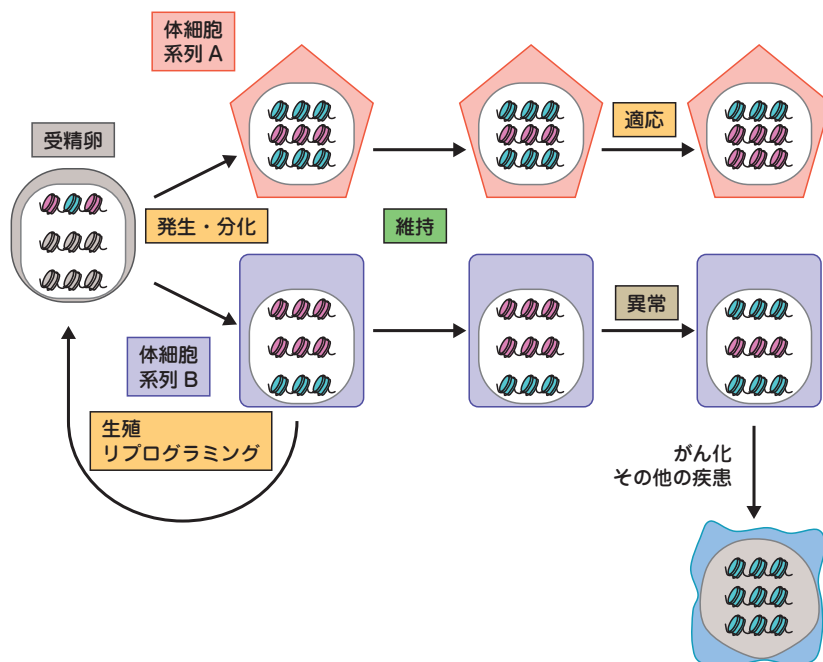


図2 エピゲノムの動と静

エピゲノムは体細胞分裂に際して維持されなくてはならない。しかし、発生・分化、環境適応、また、生殖細胞の形成においては、生理的に、ダイナミックに変化する。さらに、加齢やピロリ菌感染などの慢性炎症への曝露などで異常な変化（エピジェネティック異常）が誘発され、がんをはじめとする疾患の原因となる。ピンク・水色のヒストンは、それぞれ転写活性・非活性な修飾をもつことを示す。灰色はどちらももたないヒストン

ることは知られていたが、最近では、慢性炎症がきわめて重要であることがわかっている。さらに、がん細胞を解析してみると、がん化の原因となるような重要ながん抑制遺伝子が、DNAメチル化異常により不活化されている。したがって、エピジェネティック異常はがん化の原因となる。エピジェネティック異常には、一見正常に見える組織でも多数の細胞に誘発されていたり、特定の遺伝子に誘発されたりする性質があることもわかり、近年、がん以外のさまざまな慢性疾患にも関与していると考えられるようになった。実際にそのことを示す成果も報告されている。第3部では、エピジェネティクスが関与する疾患における重要なキーワードを取り上げた。

3. エピジェネティック解析技術の進歩

これらのエピジェネティクス研究の進歩を支えたのは、解析技術の進歩でもある。1980年ごろ、サザンブロッティング法を使ってDNAメチル化状態を解析、細胞に導入したDNAのメチル化状態が維持されることが見出された。今では、DNAメチル化状態は、重亜硫酸（バイサルファイト）処理、抗体やMBD (methyl-CpG-binding domain) タンパク質、マスマレイ、さらには、1分子シークエンサーなど、各種の技法により解析できる。特に、最近、多くの研究者の興味を集めているのがヒドロキシメチル化DNA、さらには、その酸化物の解析

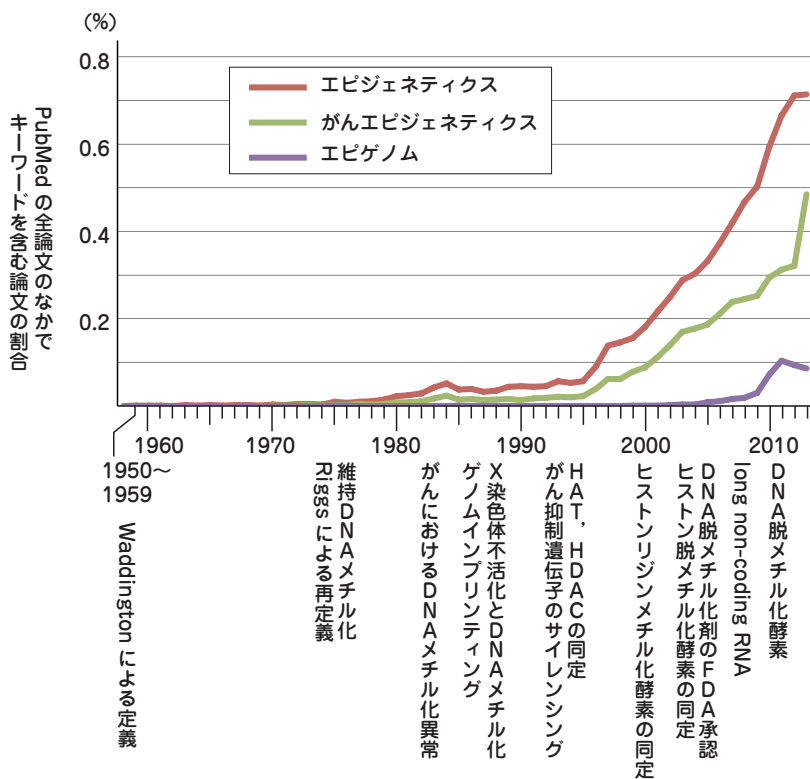


図3 エピジェネティクスの来し方

エピジェネティクス関連の論文数がPubMedの論文のどの程度を占めるかを検索した。「エピジェネティクス」は“epigenetic” or “epigenetics” or “DNA methylation”, 「がんエピジェネティクス」はさらに“cancer” or “neoplasm” or “tumor”をANDでかけた。「エピゲノム」は“epigenomics” or “epigenomic” or “epigenome”で検索した。検索された文献が、各年の文献の何%を占めるかを表示した。年代の下に、非常に大きなエピジェネティクス関連のできごとのみ記載した

である。DNAメチル化の全ゲノム解析（メチローム解析）もマイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて容易に可能である。

ヒストン修飾の解析もクロマチン免疫沈降法の開発により、個別ゲノム領域について可能になった。マイクロアレイや次世代シーケンサーと組み合わせることで、ゲノム全体についてヒストン修飾を決定することもできる。一部のヒストン修飾については優秀な抗体がわが国からも開発されており、国際的にも貢献している。核内高次構造の解析には、ゲノム部位同士が近接しているかどうかを調べる解析法が一般的に用いられるようになっている。各種ヒストンの全ゲノム解析には決まった言い方はないが、メチローム解析と合わせて**エピゲノム解析**という。何種類ものエピジェネティック修飾についてのエピゲノムは、細胞の種類ごとにも異なり、環境要因への曝露の影響も受ける。エピゲノムの情報量はゲノムの10の何乗倍になり、インフォマティクスの重要性は高まるばかりである。最後に、エピジェネティック修飾の意義を知り、疾患の予防や治療に活かすためには、これらの修飾を特異的に制御する化学物質が重要になることはいうまでもない。第4部では、これらの解析技術と解析に必要な化合物から重要なキーワードを取り上げた。

4. エピジェネティクスの来し方・行く末

まずは、エピジェネティクスの来し方をPubMedから振り返ってみよう(図3)。Waddingtonの言葉の提唱以来、ほとんど論文はない。しかし、Riggsらの再定義に合わせて、多少論文がみられるようになる。1980年頃、Peter Jonesらにより5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタピン)を用いて細胞分化とDNAメチル化との関連が解明され、1983年、がんにおけるDNAメチル化異常も解明された。その後、ゲノムインプリンティングの存在やX染色体不活化におけるDNAメチル化の重要性も解明され、エピジェネティクスおよびがんエピジェネティクスが学問領域として形成されることとなった。

がん抑制遺伝子の不活化(サイレンシング)がDNAメチル化異常により誘発されることが示されて、がんにおけるエピジェネティクスの重要性は確立した。その後、ヒストンアセチル化酵素(HAT)・脱アセチル化酵素(HDAC)が発見され、また、古典的なゲノム網羅的な解析技術も開発され、1990年代後半にエピジェネティクス研究は分野として飛び立つことになった。2000年代に入るとヒストン修飾とDNAメチル化の関連、個々のヒストンメチル化修飾の意義が次々と解明され、数々の重要なヒストンメチル化酵素・脱メチル化酵素もわが国からも含めて同定された。2000年代後半には以前から知られるXist以外にも多数のlong non-coding RNAが存在することが示された。最近では、DNA脱メチル化酵素としてTETの役割が確立しつつあり、その中間体の生理的意義の解明に世界の研究室がしのぎを削っている。これらも含め、毎年、多数のエピジェネティクス関連の論文が発表されているのは、周知の通りである。

では、行く末はどうなるのか？これだけエピジェネティクスが何にでも関係するようになると、エピジェネティクスの解析は当たり前のものになるのではないかと思われる。もう10年もすると、さまざまな生物学の解析に用いざるをえない、用いて当たり前の解析手法となり、特定の研究分野としては発展的に解消していくというのが、編者の予測である。そのために、エピジェネティクス研究に重要な用語を網羅し、新しい研究へのヒントに満ちた本書が役立てば望外の幸せである。

最後に、お忙しいなか、快く本書の執筆をお引き受け下さり、最新のキーワードを平易に解説くださった各執筆者の先生方に心からの感謝を申し上げます。