

# Unfinished symphony

## エピジェネティック・コード

Nature Vol.441(143-145)/11 May 2006

ゲノム上に書かれた DNA の「楽譜」を正しく演奏するために、細胞はゲノム DNA の上位にある暗号、すなわち「エピジェネティック・コード」とよばれる音楽記号を読み取る必要がある。このしくみの解明を目指す国際的な取り組みの動向について、Jane Qiu が報告する。

Manel Esteller の電話は、数週間にわたって鳴りやむことがなかった。それは 2005 年の夏、スペイン国立がんセンター（マドリード）の Esteller の研究グループが、一卵性双生児を対象に DNA 発現活性の比較研究を行った成果を発表した直後のことだった。不安にかられて電話をかけてきたのは、双子の兄弟や姉妹の一方にがんや糖尿病などの重い病気にかかっている者をもつ人たちがほとんどだった。「研究結果は、自分も双子の片方と同じ病に倒れる可能性があるかどうかを知るのに役立つのでしょうか」「双生児は DNA 配列が同じですが、病気のかかりやすさに対する遺伝的素因も同じということなのでしょうか」。そんな内容の問い合わせだった。

意外なことに、2 番目の質問の答えは「そうとは限らない」である。一卵性双生児は遺伝子が共通しているにもかかわらず、その体質は大きく異なる場合があり、また発症する疾患が異なる場合もあることは以前から知られていた。従来の説明によれば、我々の遺伝子は何らかの形で環境と相互作用しており、そのため人によって異なる身体的属性、すなわち「表現型」が生じるのだとされている。ただし、そのしくみの正確なところは依然としてわかっていない。

Esteller たちの論文では、エピジェネティクスとして知られる現象が「氏と育ち」を結ぶミッシングリンクである可能性が示唆された<sup>1</sup>。エピジェネティクスとは、ゲノム DNA の配列

上に書き込まれる潜在的な化学的・物理的コードのことである。「エピジェネティクス」という用語は、英国の発生学者で遺伝学者でもあった Conrad Waddington によって 1940 年代に作られ、当初は「遺伝子と環境が相互作用することで表現型が現れる現象」を意味した<sup>2</sup>。この用語は現在、DNA 配列そのものを変えることなく遺伝子の発現パターンに影響を与える、別の階層の指令のことをいう。

3 歳から 74 歳までの 80 組の一卵性双生児を対象に研究を行った Esteller の研究チームは、エピジェネティックな差は幼い双生児の間ではほとんどみられないものの、年齢が上がるにつれてその差が著しく大きくなることを見いだした。

こうした違いは、遺伝子の活性に大きな影響を及ぼしていた。活性の異なる遺伝子の数は、50歳の双子の間では3歳の双子の場合より3倍以上も多かった。「つまり、人間は遺伝子だけで作られるわけではないということです。DNAの配列も重要ですが、遺伝子の活性は環境の影響を大きく受けるのです。このように考えることで、多くの一卵性双子で疾患に対する感受性が異なる理由を説明できる可能性があります」と Esteller は語る。

### 違いに注目

一卵性双子生児からの問いに答える以外にも、エピジェネティック・コードを解読することにより、多様な人間集団でみられる疾患についての理解が劇的に変わるものと期待されている（コラム「病気に目印をつける」参照）。たとえば一部のがんは、エピジェネティック機構の不調が原因である可能性がある。またエピジェネティック・コードを解読すれば、環境が生物個体の体質に影響するしくみの未解明部分についてもわかってくるだろう。たとえば、妊娠マウスのえさを単純に変化させるだけで、生まれてくる子マウスの毛色が完全に変化したり<sup>3</sup>、あるいはストレスに対する反応が変化したりする<sup>4</sup>とされているが、エピジェネティックな変化をもとにそういった理由も説明できるかもしれない。

「エピジェネティック機構の解明は、生物学における重要な疑問のいくつかに回答を与えることになるだろう」と、ウェルカムトラスト・サンガー研究所（英国ケンブリッジ）の免疫学者でヒトゲノム計画にも参画した Stephan Beck は語る。ある細胞が細胞に固有のゲノム上のプログラムを実行する、その時間的・空間的機構が明らかになれば、発生や疾患だけでなく、ヒトをヒトたらしめている謎についても今後、新たな光が当たることになるだろうと Beck は語る。

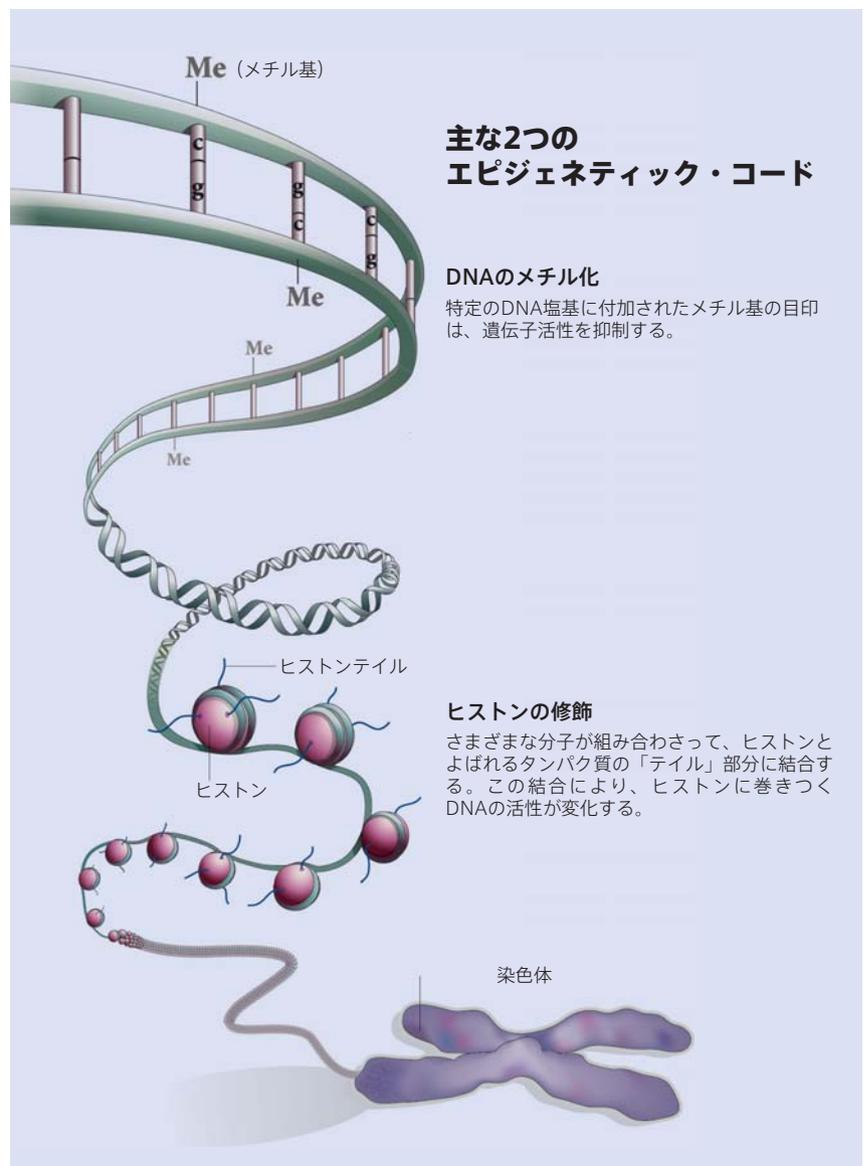
「エピゲノム」とよばれる、ヒトゲノムのエピジェネティック・コードの総体

については過去10年の間にますます多くの研究がなされてきた。そして研究者たちは現在、このコードの解読という野心的な試みに乗り出している。Beck たちによって1999年に最初に提案された「国際ヒトエピゲノム計画 (IHEP)」は、2001年にヒトゲノムの30億文字からなるDNA概要配列を発表したヒトゲノム計画の跡を引き継ぐ計画である。しかし、IHEPの実現には大きな障害が立ちだかる。ヒトゲノムの配列はヒトの身体を構成する全細胞で同じであるが、エピゲノムは組織によっても異なるし、また細胞が置かれた環境に対する反応によっても変化する。はたして研究者は、

このように広大で複雑、かつ絶えず変化するコードをほんとうに妥当な方法で解読できるのだろうか。

### タンパク質がパッキング

ゲノムのDNA配列を交響曲の楽譜だとすると、エピゲノムはさしずめ、メロディーの音符がどのように演奏されるべきかを示す調号やフレーズ、強弱記号のようなものだ。遺伝子発現のエピジェネティックな制御は2つの主要経路で行われる。1つはDNAそのものが化学的に修飾される経路、そしてもう1つは、DNAを染色体の主要構成要素であるクロマチンに束ねる働きを



するタンパク質が修飾される経路である。このタンパク質はヒストンとよばれるもので、クロマチンが緊密にパッキングされるかどうかを決める。クロマチンがきつく束ねられた状態だと遺伝子の発現は抑えられ、また逆にゆるんだ状態では遺伝子の発現は活発となる。

第1の経路は、DNAに付加されるメチル基の形状をとる。DNAメチル化の主な標的は、すぐ後ろにグアニンが続くシトシン塩基である(図参照)。メチル基は、クロマチン構造の調節を介し、遺伝子発現のスイッチを入れたり切ったりするタンパク質によって認識される。第2の経路はさらに複雑で、染色体DNAが巻きつくヒストンの変化が関与する。個々のヒストンからは「テイル」が突き出ている、この部分にちょうどプレスレットのチャームのような形で20種類以上の化合物の標識を結合することができる。こうした標識分子の一部、または複数の標識の組み合わせは「ヒストンコード」とよばれ、弛緩した状態のクロマチンを形成する。またそれ以外の標識は、逆に緊密な状態のクロマチンを形成する。

エピジェネティック・コードは、DNA配列と比べて環境からの影響を受けやすい。「このことから、生活習慣や有毒化学物質が疾患感受性に影響するしくみを説明できます。特定の疾患にかかる要因の最大70%は非遺伝的なものです」とサンガー研究所のVardhman Rakyánは語る。実際、Estellerの研究チームが得た重要な知見の1つに、別々に育ったかもしくは明らかに異なる生活習慣を送ってきた双生児のエピジェネティックなプロファイルは、ある程度一緒に育った、あるいは生活環境や経験が似ている双生児のプロファイルとは大きく異なるというものがある<sup>1</sup>。Rakyán自身は、糖尿病に関連するエピジェネティックな変化の発見を目指し、片方だけが1型糖尿病患者である一卵性双生児の集団を研究している。

Rakyánの研究室をはじめとして、すでに世界各地のさまざまな研究室で

独自の研究が始められているが、組織的な取り組みを始める時期にきていると考える研究者も少なくない。ここ数か月の間、国際的なヒトエピゲノム計画の価値や展望を評価するための国際ワークショップが開催されたり、専門家や政府による報告書が発表されたりしている。計画の究極の目標は、あらゆる種類の正常なヒト組織の全染色体を対象に、DNAおよびヒストンタンパク質のすべての化学修飾を同定することである。

ヒトゲノム計画のときと同じように国際コンソーシアムを立ち上げるとなれば、全体としての優先順位を決め、個々の研究の調整を図り、材料とリソースを集中化し、必要な技術を開発し、研究の進捗をモニタリングしていくことになるだろう。

### 一歩ずつ着実に

「今日のエピゲノミクスは、個々の研究者がそれぞれのテーマに取り組んでいた30年前のゲノミクス研究と同じような段階にある」と南カリフォルニア大学(ロサンゼルス)のがん生物学者Peter Jonesは指摘する。Jonesはかつて、フィラデルフィアに本拠を置く米国がん研究学会(AACR)の代表を務めていた。「大きなテーマを掲げる必要があります。国際的な協力態勢も求められます。そうすることでIHEPは独自性を打ち出せると思います」。

ウェルカムトラスト、AACR、米国立癌研究所、米国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)といった一部の資金提供団体は、議論に参加するなどして興味を示しているが、財政的支援や計画の立案などを決めた資金提供機関はいまのところまだない。

### 準備万端

ヒトゲノム計画の完了以降、数百万ドル、なかには数十億ドルを要する数多くの多施設研究が計画されてきた。ヒトのがんにおける遺伝的変異の同定、およびカタログ作成を目指している米国

立衛生研究所の「がんゲノムアトラス」などに代表されるこうした取り組みの一部は、研究規模や費用対効果をめぐる論議にはずみをつけている。資金提供団体にとって重要な課題の1つは、IHEPが新たな数百万ドル規模の計画になるのかどうかという点である。計画の支持者たちは、そうはならないと話す。「IHEPの目標はもう1つのビッグプロジェクトを作るのではなく、可能なかぎりのすぐれた費用対効果で解析を進め、現在進行中の優秀な計画どうしを相互に関連づけ、重要なパイロットプロジェクトに資金を提供することにあります」とジョーンズホプキンス大学(メリーランド州バルティモア)に設けられた「一般的なヒト疾患に関するエピジェネティクス研究センター」の代表Andrew Feinbergは語る。

いくぶん小規模の多施設エピゲノム計画は、すでにヨーロッパや米国、インド、日本で進行中または検討中だ。その最も顕著な試みは、2000年に欧州ヒトエピゲノム計画(HEP)コンソーシアムによって企画されたものである。2004年のパイロットプロジェクトの発表<sup>6</sup>に続き、欧州HEPコンソーシアムは近く、6番、20番、22番の各染色体全体のエピジェネティクスに関して得られたデータの公表を予定している。

国際的なヒトエピゲノム計画の重要性を疑う者はほとんどいないが、その進め方については依然として論争が続いている。重要な課題は、生じるエピゲノムの見極めと、対象細胞の種類決定である。計画ではまず、血球細胞を対象とすべきだと主張する研究者がいる。血球細胞は採取や取り扱いが簡単で、さらには健康者と病人両方のエピゲノムをつなぐ主要な「窓」的存在だからだ。高解像度の血液エピゲノムが決定されれば、疾患組織や老化組織などのエピゲノムと比較する際の基準となるだろう。

しかし、エピゲノムは細胞の種類によって異なることから、パイロットプロジェクトを1つの組織、または組織発

生の特定期間に制限するのはおかしいという話も聞かれる。最近実施された3つの国際ワークショップでの徹底的な議論を受け<sup>5,7-9</sup>、エピジェネティックス研究者たちは当面、血液を含む8~10種類の組織の研究を並行して進めることで合意している。究極的には、胚性幹細胞を含むあらゆる組織のエピゲノムマップが作られることになるだろう。

もう1つの課題は、実験室で成長させた細胞と、生検で得られた組織由来の細胞のどちらを対象にするべきかという問題だ。生検試料にはさまざまな細胞が含まれるため、解像度の面で劣ることが予想される。一方、実験室で育てた細胞の場合、異常なエピジェネティック標識を含むおそれがある。現時点で一部の生物学者は、2つの選択肢の短所を検討したうえで、実験室で樹立した細胞を対象とするほうに傾いている。だが、正常組織と比較して対象細胞系列のエピゲノムが実際にどの程度異なるのかという問題は残る。提案中のIHEPのパイロットプロジェクトにさまざまな細胞系列を含めることで、この問題は解決を図られるべきであろう。

### 最後のフロンティア

おそらくIHEPが直面する最大の課題は、技術上の問題である。エピゲノムの解読には大量生産方式のツールの開発が不可欠で、あふれかえるデータを適切に保存・解析できる必要がある。現在のところDNAメチル化部位の決定に用いられている主な方法の信頼性は高いものの、その実施には非常に高額な費用がかかる。一方でヒストン上の標識を調べるための技術には、精度と再現性の点で難がある。

研究者たちは、実験室でなじみが深く、その実験技術も比較的進んでいる酵母やショウジョウバエ、マウスのエピゲノムに関するプロジェクトとIHEPとを結びつけることでこうした課題をクリアできないかと期待している。計算科学者たちも、多次元のエピゲノムデータの保存と解析に必要とされるすぐれたバイオインフォマティクスツールの開発を進めている。

こうした技術上の課題を考えれば、IHEPのような大規模事業に対する準備状況に疑問を抱く人たちがいるのも当然のことだ。だがヒトゲノム計画の当初段階の経験を踏まえ、エピジェネティックス研究に取り組む研究者たちは目標達

成に不安はないという認識で一致している。研究者たちは、IHEPを進めていくうえで利用可能とされる国際資産の管理プランをすでに策定している<sup>5,7-9</sup>。また、ヒトゲノム計画のときと同様、IHEP自体の歩みが計画の進展を触媒していただろうと考えている。「100%万全な準備というのはありえません。我々はすでに、計画を進めるにあたって6割がたの技術を手にしています」とウィーンバイオセンター分子病理学研究所(オーストリア)の分子生物学者Thomas Jenuweinは話す。「残り4割の技術は、ひとたび計画にはずみがつけば必ず現れてきます。展望は大きくもつべきです」。

Jane Qiuは*Nature Reviews Neuroscience*の編集部長。

1. Fraga, M. F. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **102**, 10604-10609 (2005).
2. Waddington, C. *Endeavour* **1**, 18-20 (1942).
3. Waterland, R. A. & Jirtle, R. L. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 5293-5300 (2003).
4. Weaver, I. C. G. et al. *J. Neurosci.* **25**, 11045-11054 (2005).
5. Lieb, J. D. et al. *Cytogenet. Genome Res.* **114**, doi:10.1159/000091922 (2006).
6. Rakyan, V. K. et al. *PLoS Biol.* **2**, e405 (2004).
7. Feinberg, A. P. & Jones, P. A. Workshop on Defining the Epigenome <http://dcb.nci.nih.gov/Workshoprpt.cfm> (2006).
8. Rauscher, F. J. III *Cancer Res.* **65**, 11229 (2005).
9. Jones, P. A. & Martienssen, R. *Cancer Res.* **65**, 11241-11246 (2005).

## 病気に目印をつける

細胞に対し、DNAにつづられた遺伝的指令をどのように「演奏する」かを指揮するエピジェネティック・コードは、発生、老化、がん、メンタルヘルス、不妊などの過程で中心的な存在となりつつある。特にがん研究者は、診断や予後予測のためのツールや薬剤の開発を念頭に、エピジェネティック・コードの研究に取り組んでいる。

エピジェネティックスは、DNA自体の変異と共に、がんの発生に大きく寄与してい

る可能性がある。たとえば、*Wnk2*という遺伝子の活性は腫瘍の発生を抑制すると考えられているが、一部の脳腫瘍では同遺伝子の欠失によるのではなく、エピジェネティックな変化によって活性が抑制されている場合が多い。

エピジェネティックな目印はまた、臨床転帰の予測に役立つ可能性もある。エストロゲン受容体をコードする遺伝子に生じたエピジェネティックな修飾パターンは、薬剤タ

モキシフェンを使用した治療によるがん患者の生存率と相関するという報告がある<sup>9</sup>。

エピジェネティックな変化は、それに関与する化学標識の付加や除去によって、遺伝子変異と比べて容易に逆転する。この逆転を起こさせる薬剤は現在、がん治療の最前線にある。たとえばPharmion社(コロラド州ボルダー)が製造する薬剤Vidazaは、「前白血病」として知られる骨髄異形成症候群の治療薬として

米国食品医薬品庁(FDA)の承認を得た。

DNAのメチル化をブロックするこの薬剤は、理論上はあらゆる細胞で活性を示すはずである。ところが、実際にはがん細胞だけで活性を示すと考えられており、がんの発生を抑制する遺伝子などの多くの遺伝子の発現を促す。現在、ほかにも数種類のエピジェネティック薬が臨床試験のさまざまな段階にある。