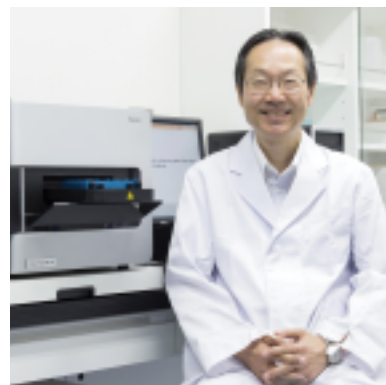


動脈硬化部位(粥腫)と正常内膜



ヒトゲノム解析により、 動脈硬化の要因となる 遺伝子のメカニズムを発見。

ゲノムの塩基配列の変化以外のメカニズムで遺伝子発現を制御し、細胞や生体に変化を生じる現象をエピジェネティクスと呼び、DNAのメチル化やヒストンの修飾が知られています。生命科学支援センターでは、ヒトゲノムの全領域で解析を行い、特定の遺伝子のメチル化または脱メチル化が、動脈硬化を進展させることを発見しました。

個別化医療の推進に向けた取り組み

高齢化社会を迎えたわが国では、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の予防がますます重要になっています。動脈硬化性疾患は、高血圧・糖尿病・脂質異常症・喫煙などの危険因子に加え、遺伝要因が関与しています。たとえば、心筋梗塞の原因のうち遺伝因子が40～50%を占めることが知られています。動脈硬化のエピジェネティクス機構を解析することにより心筋梗塞や脳梗塞の病態が解明できれば、これらの疾患の予防を効果的に行うことができ、治療薬の開発も可能となります。

生命科学支援センターでは、大規模集団においてゲノム全領域関連解析を行うことにより、冠動脈疾患・脳血管障害・高血圧・2型糖尿病・脂質異常症・慢性腎臓病・肥満・メタボリックシンドロームなどの生活習慣病に関連する機能的遺伝子多型を特定し、食事・運動・喫煙・飲酒などの生活習慣を加えた個別化医療(個人の遺伝要因に応じた疾患の新しい予防法や治療法)システムの開発を行っています。ジェネティクス

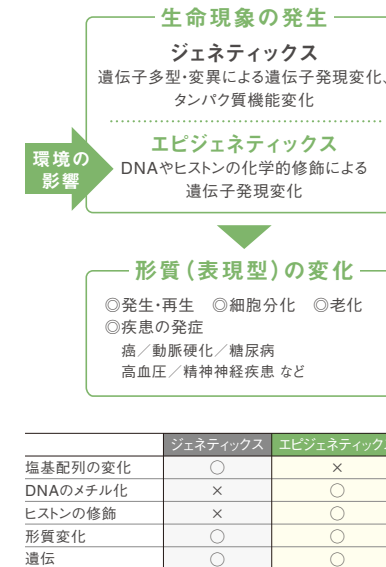


図1. ジェネティクスとエピジェネティクス

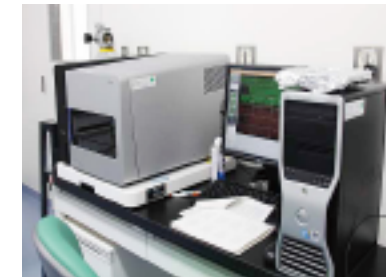


図2. DNAのメチル化解析に用いた高精度スキャナー。メチル化部位を1塩基の解像度で迅速に解析できるため、ゲノム全領域のDNAのメチル化を効率よく解析できる。

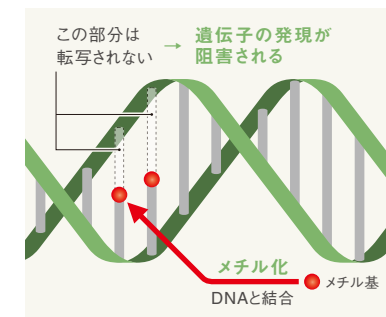


図3. DNAからRNAへ遺伝情報が転写される際、メチル化された部分は転写されず、形質として発現しない。このようなDNAのメチル化・脱メチル化により起きる遺伝子発現の変化をエピジェネティクスという。

(遺伝子多型・変異)に加え、エピジェネティクス(遺伝子のメチル化)機構を明らかにすることにより疾患の分子病態を解明し、個人が自分の体質に適した健康づくりや疾患予防に役立てるパーソナルゲノム時代に向けた取り組みを進めています。

エピジェネティクスとは

遺伝形質は、「DNA→RNA→タンパク質→形質」の経路に従って、DNA(ゲノム)上の遺伝情報が次々と変換されて、最終的に形質として発現します。そのため、形質が変化するのは、特定のDNAの塩基配列の変化(多型・変異)があるためと考えられてきましたが、近年、DNAの塩基配列が同じであっても、DNAやヒストンの化学修飾を通して細胞や個人の形質を変化させる機構があることが分かってきました。DNAの塩基配列に依存せず、細胞分裂を経て引き継がれる遺伝子機能の変化をエピジェネティクスと呼び、生命機能を理解する上で重要な課題となっています(図1)。

このエピジェネティクスが癌の病態に深く関連していることが報告されています。米国では実際に、DNAメチル化酵素阻害薬やヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が癌の治療薬として開発されています。動脈硬化の進展においてもエピジェネティクスの関与が示唆されていますが、どの遺伝子のメチル化や脱メチル化が、あるいはヒストンのどのような修飾が動脈硬化の進展に影響を及ぼすのかについては不明でした。そこで生命科学支援センターでは、動脈硬化とDNAのメチル化との関連についてヒトゲノムの全領域で解析しました。

ゲノム全領域におけるDNAメチル化の解析

死後病理解剖された24例について、大動脈で動脈硬化が顕著な部位(粥腫)と正常部位の内膜をそれぞれ採取し、ゲノムDNAを抽出しました。抽出したDNAは、本センターにおいて、ゲノム全領域における48万5,000カ所のCpGサイトのメチル化を解析できるマイクロアレイとそのスキャナー(図2)を用いて解析しました。

DNAのメチル化は、年齢や性別に加え、高血圧や糖尿病などの疾患および喫煙、飲酒などの環境因子により影響を受けます。動脈硬化部位の内膜と正常内膜におけるDNAのメチル化の相違を同一の剖検例において解析することにより、これらの背景因子および塩基配列が完全に一致したDNAにおいて、動脈硬化に関連する遺伝子のメチル化が特定できると考えました。

動脈硬化に関連する遺伝子のメチル化と脱メチル化を発見

動脈硬化部位から抽出したDNAでは3種類の遺伝子が脱メチル化されており、別の3種類の遺伝子がメチル化されていました。遺伝子が脱メチル化されるとその遺伝子の発現が亢進し、逆にメチル化されると発現が抑制されます(図3)。したがって、脱メチル化された遺伝子についてはそれぞれの遺伝子をヒト培養細胞に過剰発現させ、メチル化された遺伝子については培養細胞にそれぞれの遺伝子のショートヘアピンRNAを導入して発現を抑制し、培養細胞でどのような遺伝子の発現変化が生じるか、マイクロアレイを用いて3万5,000種類の転写産物について解析しました。その結果、動脈硬化に関連する種々の遺伝子の発現が変化し、特定の遺伝子のメチル化または脱メチル化が、動脈硬化を進展させることが明らかになりました。

本研究により、動脈硬化におけるエピジェネティクス機構を解明できました。将来は、心筋梗塞や脳梗塞の新しい予防法やメチル・脱メチル化された遺伝子をターゲットとする治療薬の開発に役立てたいと考えています。