

報道機関各位

2016年4月14日

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構

100人規模のエピゲノム（全DNAメチル化情報）を高精度に解析完了
「3層オミックス参照パネル」として公開
～生活習慣病・がん・うつなどの予防や治療に貢献可能～

【研究のポイント】

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構の生体情報解析部門を中心とした研究チームは、エピゲノム（遺伝子修飾情報）の一つであるDNAメチル化に着目し、東北大学東北メディカル・メガバンク機構との共同で、二種類の血液細胞（単球とCD4陽性Tリンパ球）における100人規模の全DNAメチル化情報の高精度な解析に初めて成功しました。

さらに、今回解析したエピゲノム（DNAメチル化情報）を、ゲノム（遺伝子情報）・トランスクリプトーム（遺伝子転写情報）と合わせ、3層のオミックス（網羅的生体分子情報）参照パネルとしてこのたび公開しました。

「3層オミックス参照パネル」によって、日本人におけるDNAメチル化の状態と個人差、ならびにゲノム・トランスクリプトームとの関係が細胞ごとに明らかとなりました。今後、この参照パネルを基準として活用することで、様々な環境要因によって生じたDNAメチル化の異常が生活習慣病・がん・うつなどの発症に及ぼす影響が解明され、これらの疾患の予防・早期診断・治療に大きく貢献することが期待されます。

【概要】

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構（IMM、機構長 佐々木真理）では、復興支援事業である東北メディカル・メガバンク計画の一環として、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED、理事長 末松誠）の支援の下、岩手県の被災地を中心とした大規模健康調査を行い、地域医療の復興に貢献するとともに、個別化医療等の次世代医療体制の構築を目指しています。

近年、ゲノムの塩基配列を変えずにその周辺（エピ）を修飾することで発現を制御する仕組みである「エピゲノム」が注目されています。エピゲノムの一つであるDNAメチル化*1は、細胞分化の仕組みの主役である一方、喫煙・飲酒・ストレスなどの様々な環境要因によって異常が生じ、生活習慣病・がん・うつなどの種々の疾患を引き起こす誘因となっていることが明らかになってきました（図1）。

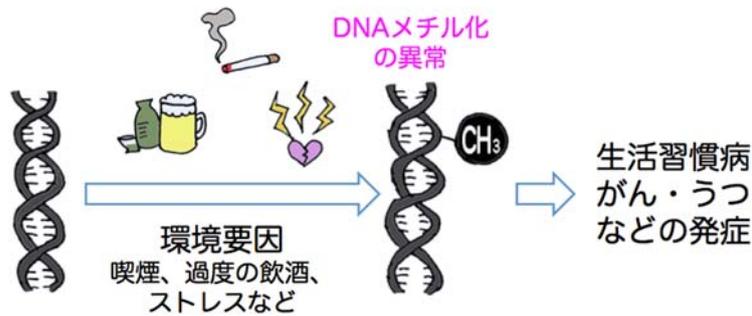


図1 環境要因による DNA メチル化の異常と疾患発症

しかしながら、日本人の DNA メチル化の状態や個人ごと・細胞ごとの違いを大規模かつ網羅的に調査した研究はありませんでした。そこで、私達は東北メディカル・メガバンク計画にご参加いただいている約 100 名の方における全 DNA のメチル化を詳細に解析しました。

エピゲノム解析の対象となる組織には皮膚、口腔粘膜、血液などがありますが、汎用性が高く多くの疾患との関連性が指摘されている血液細胞を用いることにしました。血液からセルソーター^{*3}を用いて血液細胞を一つ一つ回収し、98%以上という高い純度で種々の血液細胞を分別収集しました。その中から、エピゲノムの特徴が大きく異なる単球^{*4}と CD4 陽性 T リンパ球^{*5}という 2 つの血液細胞から DNA と RNA を取り出し、次世代シーケンサーという解析機器を用いて、DNA の塩基配列の情報 (ゲノム)、遺伝子転写の情報 (トランスクリプトーム) に加え、DNA メチル化の情報 (エピゲノム) を解析しました。その結果、2,400 万箇所の DNA メチル化部位を同定するとともに、個人ごとの違いや細胞ごとの違いを明らかにしました。

さらに、本成果を広く利用していただくため、ゲノムブラウザー^{*6}でこれら 3 つの情報を合わせ、「3 層オミックス参照パネル」として一部のデータを公開することにしました (図 2)。この参照パネルは、当機構のウェブサイト (<http://imethyl.iwate-megabank.org/>) で閲覧可能です。

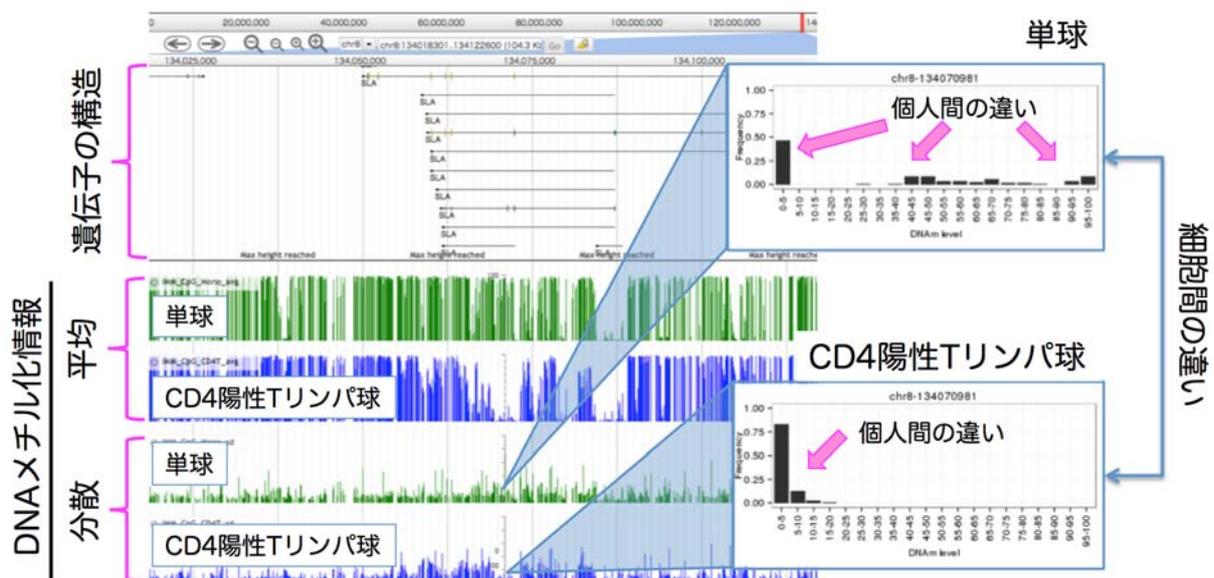


図2 ゲノムブラウザーの一画面。

単球と CD4 陽性 T リンパ球の DNA メチル化の様子と個人間の違いが示されている。

今回の参照パネルを DNA メチル化解析の比較対照の基準として活用することで、生活習慣病・がん・うつ等の患者さんのエピゲノム異常を特定したり、喫煙・過度の飲酒・ストレスなどの様々な環境要因によるエピゲノム変化を特定したりすることが可能になります。さらに、疾患の誘因となる遺伝子修飾と環境要因との因果関係を明らかにすることができます。また、機能がわからなかった疾患に関連するゲノム多型がどの遺伝子発現に影響を与えているかを特定することができます。このように、個人間の DNA メチル化の状態の違いを明らかにし、病気や環境要因との関連性を解析することで、発症の予防や、治療法の開発に貢献することが期待できます。

本公開にあわせて 100 人規模の個々人のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームを利用した研究について共同研究を募集いたします。詳細につきましては後日ウェブサイトにて発表いたします。

【まとめと展望】

高純度に精製した 2 つの血液細胞（単球、CD4 陽性 T リンパ球）における 100 名規模のゲノム・エピゲノム・トランスクリプトームの 3 層オミックス参照パネルをウェブサイト上に公開しました。本参照パネルを基準とすることで、さまざまな環境要因や疾患におけるエピゲノム異常の同定が可能となることが期待されます。また、今後追跡調査を行い、生活習慣の変化や疾患の発症とエピゲノムとの関連性を明らかにすることで、個別化医療・個別化予防の実現につなげていきたいと考えています。

【用語解説】

*¹DNA メチル化

遺伝子の働きを調節する仕組みの一つで、DNA の C (シトシン) 塩基にメチル基 (-CH₃) が結合した状態を指します。同じ遺伝子をもつ細胞でも、DNA メチル化の差異によって様々な臓器に分化することができます。また、環境要因によって DNA メチル化に異常が生じ、疾患の発症につながる場合があります。

*²セルソーター

細胞一つ一つにレーザーをあてることで、その大きさや形を見分けることができます。さらに、色のついた抗体を用いることで、細胞表面のタンパク質の種類も見分けることができます。これらの手法によって、特定の細胞を高純度に集めることができます。

*³単球

外部から侵入した細菌やウイルス等の異物を積極的に内部に取り込み分解する細胞で、炎症な

どと深い関係があります。

*4CD4 陽性 T リンパ球

ヒトの免疫系の司令塔となる重要な細胞で、ヘルパーT 細胞とも呼ばれます。単球やマクロファージから異物の情報を受け取り、B 細胞に抗体を産生する指示を与えるなどの役割があります。

*5 ゲノムブラウザー

ゲノム・エピゲノム情報を効率的に閲覧したり特定の遺伝子や領域を検索したりするためのソフトウェアです。インターネットのウェブサイトのコンテンツとして利用することができます。

【東北メディカル・メディカルメガバンク計画について】

本計画は、東日本大震災の復興支援事業として、健康調査等を通じて被災地域の医療復興と地域医療のさらなる充実をめざすとともに、ゲノム・エピゲノムを含むバイオバンクの構築と解析を実施して東北発の次世代医療の実現につなげます。本計画の事業は、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構と東北大学東北メディカル・メガバンク機構とが連携して実施しています。平成 27 年度より、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの支援を受けています。

【お問い合わせ先】

研究内容に関して

いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門

特命教授 清水 厚志

電話番号：019-651-5111（内線 5472） Eメール：ashimizu@iwate-med.ac.jp

報道に関して

いわて東北メディカル・メガバンク機構 広報・企画部門

部門長 遠藤 龍人

電話番号：019-651-5111（内線 5509） Eメール：ryuendo@iwate-med.ac.jp

AMED 事業に関して

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 バイオバンク事業部

電話番号：03-6870-2228 Eメール：kiban-kenkyu@amed.go.jp