

An epigenome-wide association study based on cell type-specific whole-genome bisulfite sequencing: Screening for DNA methylation signatures associated with bone mass  
骨量と相関する細胞種特異的 DNA メチル化パターンの網羅的スクリーニング

Shohei Komaki<sup>a</sup>, Hideki Ohmomo<sup>a,b</sup>, Tsuyoshi Hachiya<sup>a</sup>, Ryohei Furukawa<sup>a</sup>, Yuh Shiwa<sup>a,b</sup>, Mamoru Satoh<sup>a,b</sup>, Ryujin Endo<sup>c,d</sup>, Minoru Doita<sup>e</sup>, Makoto Sasaki<sup>f,g</sup>, and Atsushi Shimizu<sup>a</sup>

小巻翔平<sup>a</sup>, 大桃秀樹<sup>a,b</sup>, 八谷剛史<sup>a</sup>, 古川亮平<sup>a</sup>, 志波優<sup>a,b</sup>, 佐藤衛<sup>a,b</sup>, 遠藤龍人<sup>c,d</sup>, 土井田稔<sup>e</sup>, 佐々木真理<sup>f,g</sup>, 清水厚志<sup>a</sup>

- a) 岩手医科大学 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
- b) 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 メガバンク・データ管理部門
- c) 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 広報・企画部門
- d) 岩手医科大学 看護学部 看護専門基礎講座
- e) 岩手医科大学 医学部 整形外科学講座
- f) 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- g) 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

【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 生体情報解析部門らの研究グループは、日本人約 100 人の骨量と 2 種類の血液細胞における DNA メチル化状態の網羅的な比較解析を実施することで、骨量の増加・減少との関連が疑われる DNA メチル化部位を発見し、国際科学雑誌 *Integrative Molecular Medicine* に 2017 年 10 月 12 日付（オンライン公開）で発表いたしました。

(URL : <http://www.oatext.com/an-epigenome-wide-association-study-based-on-cell-type-specific-whole-genome-bisulfite-sequencing-screening-for-dna-methylation-signatures-associated-with-bone-mass.php> )

本研究で発見した DNA メチル化部位に着目し、さらなる研究を行うことで、骨代謝のメカニズムの解明や、骨粗しょう症の効果的な予防・治療に貢献できると期待されます。

【概要】

骨量の低下は骨折リスクの上昇につながります。骨折は身体活動を著しく制限し、生活の質の低下を引き起こすことから、骨量を維持し骨折リスクを低く抑えることの重要性は広く認識されてきました。

これまでに、骨粗しょう症との関連が疑われる遺伝子多型\*<sup>1</sup>を探索する全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS) が数多く行われてきました。しかしながら、骨量は加齢や生活習慣などによって後天的に変化するため、一生を通して安定している遺伝子多型だけではなく、比較的变化しやすい DNA メチル化状態\*<sup>2</sup>と骨量との関わりも明らかにすることで、骨量低下のメカニズムの解明や骨粗しょう症の予防法の研究を加速させられるとの期待がありました。

そこで本研究グループは、東北メディカル・メガバンク計画の参加者約 100 名の方から提供いただいた 2 種類の血液細胞の CpG サイト\*<sup>3</sup> (約 2,400 万ヶ所) の DNA メチル化状態と骨量を比較する全エピゲノム関連解析 (Epigenome-Wide Association Study: EWAS) を実施し、骨量と相関する DNA メチル化部位のスクリーニングを行いました。

解析の結果、ゲノム上の複数の部位で、骨量と相関を示す DNA メチル化部位を発見しました。

### 【まとめと展望】

本研究によって、ゲノム上の DNA メチル化部位を網羅的にスクリーニングし、骨量との関連が疑われる部位を発見することができました。今後はこれらの部位に注目し、骨形成などとの関係を精査することで、骨量を左右するメカニズムの解明や、骨粗しょう症の予防・治療を効果的に進めることができると期待されます。

また、本研究では全ゲノムバイサルファイトシーケンシング法によって、ヒトゲノム上の CpG サイトを網羅的に解析しました。その結果、骨量と相関する DNA メチル化部位のほとんどは、一般的な EWAS で用いられる DNA メチル化アレイ法や DNA メチル化キャプチャーシーケンシング法\*<sup>4</sup>では解析できない位置にあることが明らかになりました。この結果は、EWAS における DNA メチル化部位の網羅的な解析の重要性を示唆しています。

### 【用語解説】

#### \*<sup>1</sup> 遺伝子多型

ゲノム上の塩基配列が個人間で異なっている状態を指します。

#### \*<sup>2</sup> DNA メチル化状態

ゲノム上の塩基のメチル基による修飾の度合いを指し、修飾を受けることをメチル化、修飾が外れることを脱メチル化と呼びます。DNA メチル化状態が変化すると、遺伝子発現や表現型 (体質など) が変化することがあります。

#### \*<sup>3</sup> CpG サイト

ゲノム上の、シトシンとグアニンが隣り合っている場所を指します。DNA メチル化は主に CpG サイトのシトシンでメチル化・脱メチル化が生じ、遺伝子発現に影響を与えることがあります。

#### \*<sup>4</sup> DNA メチル化アレイ法・DNA メチル化キャプチャーシーケンシング法

ゲノム上の特定の CpG サイトの DNA メチル化状態を測定する実験手法。DNA メチル化アレイ法では 80 万ヶ所、DNA メチル化キャプチャーシーケンシ

グ法では、最大 370 万ヶ所の CpG サイト（ヒトゲノム上に存在する CpG サイトの 20%以下）のメチル化状態を測定することができます。