

Epigenome-wide association study identifies a novel DNA methylation in patients with severe aortic valve stenosis

大動脈弁狭窄症における新規 DNA メチル化マーカーの探索

Takahito Nasu^{1,2}, Mamoru Satoh², Hideki Ohmomo³, Yuh Shiwa³, Shohei Komaki³, Kanako Ono³, Atsushi Shimizu³, Satoru Taguchi¹, Yuji Takahashi¹, Takuya Osaki¹, Yoshihiro Morino¹, Kenji Sobue⁴, Makoto Sasaki^{5,6}

那須崇人^{1,2}, 佐藤衛², 大桃秀樹³, 志波優³, 小巻翔平³, 小野加奈子³, 清水厚志³, 田口悟¹, 高橋祐司¹, 大崎拓也¹, 森野禎浩¹, 祖父江憲治⁴, 佐々木真理^{5,6}

- 1 岩手医科大学 医学部 内科学講座 循環器内科分野
- 2 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 3 岩手医科大学 災害復興事業本部 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
- 4 岩手医科大学 学長・医歯薬総合研究所 神経科学研究部門
- 5 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 6 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】

- ・ 東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画の健康調査参加者 94 人を一般集団として末梢血単核球のエピゲノム関連解析 (EWAS) を実施し、心臓弁膜症の一つである大動脈弁狭窄症患者に共通する特異的な DNA メチル化の部位について探索しました。
- ・ 大動脈弁狭窄症群の TRIB1 遺伝子の一つに健常者群と比較して脱メチル化 (メチル化がされていない) を認めました。外科的治療の 12 ヶ月後に再度同部位のメチル化を確認すると高頻度にメチル化していることがわかりました。
- ・ TRIB1 遺伝子の脱メチル化が大動脈弁狭窄症の病因に関連している可能性を発見するとともに、外科的治療後における TRIB1 遺伝子の DNA メチル化の変化によって治療の効果を確認する指標となりうることを示しました。

【概要】

大動脈弁狭窄症は心疾患の一つで、重症となると心不全や突然死を起こします。加齢とともに発症する割合が増えますが、重症大動脈弁狭窄症を早期に発見し治療する

ことで、その後の経過を大幅に改善することができます。これまで、大動脈弁狭窄症の原因として、感染症や動脈硬化の進行による弁の石灰化の他、原因遺伝子も報告されていますが、DNAメチル化*1に関する研究はありませんでした。

そこで本研究チームは、日本人を対象とした東北メディカル・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血液中の遺伝子情報と、本学附属病院で治療を受け、同意を得た大動脈弁狭窄症患者の血液中の遺伝子情報を用いて、エピゲノム関連解析*2を行いました。その結果、脂質代謝異常などに関係するTRIB1で、メチル化率に違いがあることがわかりました。この部位では大動脈弁狭窄症を外科的に治療するとメチル化率が上昇することも発見しました。

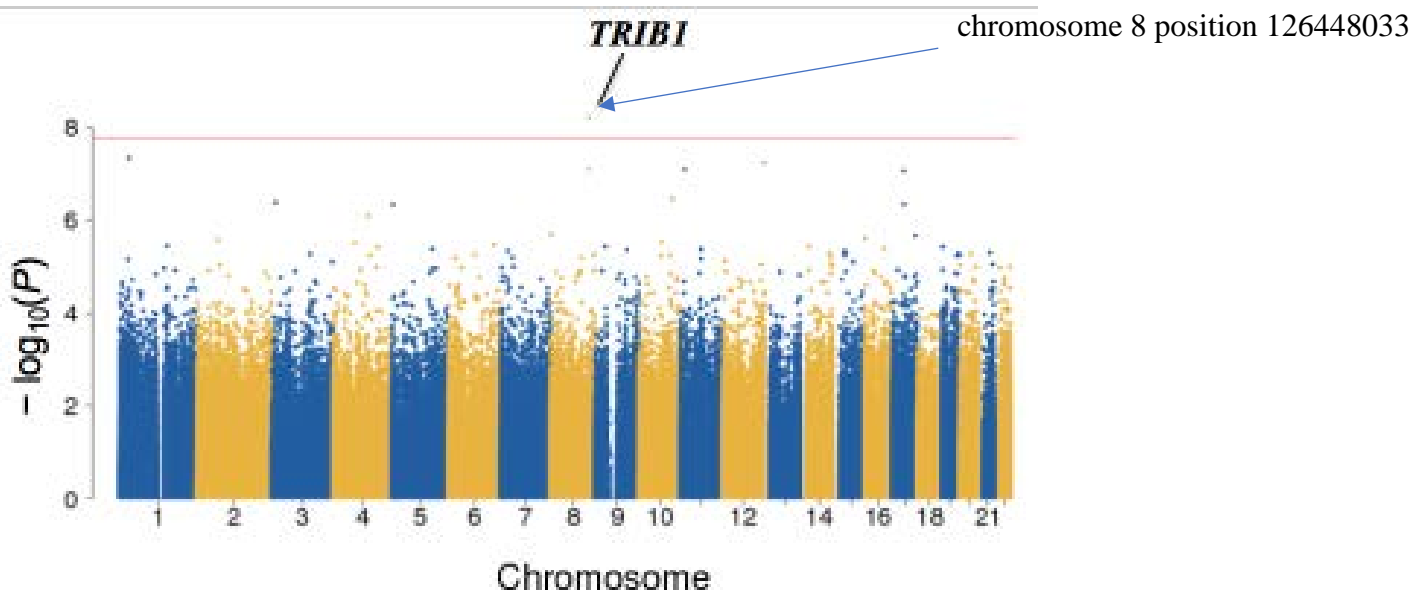


図 横軸は染色体上の位置、縦軸はメチル化率を示している。第8番染色体のポジション126448033において高頻度にメチル化が起こっていることを示している。

【まとめと展望】

本研究では、大動脈弁狭窄症のDNAメチル化について探索しました。TRIB1において外科的治療後にメチル化率が上昇するメチル化部位を同定しました。将来的にこの部位のメチル化率が、採血のみで早期の重症大動脈弁狭窄症発見や、治療効果判定を可能にするDNAメチル化マーカーとなることが期待されます。

【用語解説】

*¹DNAメチル化

DNAのメチル化とは、DNAの遺伝暗号であるA・T・G・Cの4文字(塩基)の中の主にC(シトシン)塩基にメチル基(-CH₃)が結合し、遺伝子の働きを調節する仕組みの一つです。近年、メチル化シトシン(mC)は5番目の塩基として理解されるようになりました。mCの状態の異常が、がんや生活習慣病など様々な疾患に関わっていることも知られています。

*²エピゲノム関連解析

個人間の形質の違いとDNAメチル化率との関連をゲノム全体に対して統計的に調べる手法。