

『エピジェネティクスと創薬の講演会』

講演会世話人 神沼二眞(東京医科歯科大)

上林正巳(産業技術総合研究所)

4月21日に行われる表記の研究講演会について、再度お知らせいたします。今回はポストゲノム時代の生物医学の重要な関心領域として浮上したエピジェネティクスに焦点を当てています。ゲノム解読やオミックスに較べるとエピジェネティクスはわかりにくいという印象を与えているようです。

エピジェネティック Epigenetic とは、「細胞分裂を経過して継承される遺伝子発現状態で、ゲノム配列変化には依存しない状況」を意味する言葉です。遺伝子発現は、ゲノム配列決定の次にくる課題として現在集中的な研究がなされています。これまで遺伝子発現研究の主役は転写因子 Transcription Factor とその共役因子と関連因子、およびそれらのタンパク質が結合する DNA 領域が注目されていました。しかし、そもそもそのようなタンパク質と DNA との相互作用が起きるためには、DNA とタンパク質の複合体であるクロマチンが固く結合した状態から伸びた状態へと変化する必要があります。すなわちクロマチンはダイナミックに伸びたりコンパクトになったりします。そうした制御の担い手は、DNA(の構成要素であるシトシンCの環の5位の)メチル化やヒストン(のN末端のリジンKの)アセチル化やメチル化などです。エピジェネティックな制御は個体の発生や細胞のがん化に深く関係していることがわかってきました。また、遺伝子発現が組織(細胞)や時期(時間)に依存することもエピジェネティックな制御と関係していることがわかってきました。がんの塊を形成する細胞集合の中にはエピジェネティックな状態を異にする細胞があります。

現在、エピジェネティックな制御を対象とした医薬品が多数開発されています。これらは主に、DNA メチル化やヒストンの脱アセチル化阻害剤です。こうした阻害剤と酵素との結合様式の詳しい解析はこれからの課題と思われます。また、これらの薬剤の多くはがんを対象としていますが、エピジェネティックな制御は生活習慣病(肥満、糖尿病など)と関係していることもわかってきています。後者のような疾患が(遺伝子発現に関与する)転写因子である核内受容体と深く関わっていることを考えると当然のことかもしれません。

さらに最近では、エピジェネティックな制御に mRNA 以外の RNA 転写産物(non-coding RNA)が関与していることも知られてきました。このことと、昨年理研のグループが発表した、non-coding RNA の予想外の多さや、治療手段としても期待されている RNA 干渉(RNAi)との関係を考えると、エピジェネティックな制御を研究するエピジェネティクスは、まさに開かれつつある基礎生物医学の明日の重要な研究課題であり、創薬研究の注目すべき課題であると言える

ます。後者に関して言えば、創薬関連の著名な Review 誌である Drug Discovery Today と Nature Reviews Drug Discovery が、今年になって相次いで現状を紹介しています。

- C. B. Yoo and P. A. Jones, "Epigenetic therapy of cancer: past, present, and future", *Nature Reviews Drug Discovery*, **vol. 5**, pp37-50, 2006.
- A. G. Inche and N.B. La Thangue, "Chromatin control and cancer-drug discovery: realizing the promise", *Drug Discovery Today*, **vol. 11**(3-4), pp97-109, 2006

エピジェネティクスはよくわかりにくいと言われます。今回の講演会では、いくつかの異なった視点からエピジェネティクスを理解してもらえるように配慮したつもりです。これだけの講演者のご協力がえられたことは、企画に関わった者としては大きな喜びです。CBI 学会の皆様はもとよりですが、ポストゲノム時代の生物医学の話題、新しい創薬領域に関心をもたれている方々をご参加されることを願っています。若い研究者もお誘いいただければ幸いです。

なお、講師の方々からは、この講演のバックグラウンド情報として以下のような資料が寄せられています。このすべてを配布はできませんが、ご参考にしてください。

- H., Kiyosawa, et al., "Disclosing hidden transcripts: mouse natural sense-antisense transcripts tend to be poly(A) negative and nuclear localized", *Genome Res.*, **vol. 15**(4), pp.463-74, 2005
- H. Kiyosawa, et al., "Antisense transcripts with FANTOM2 clone set and their implications for gene regulation", *Genome Res.*, **vol. 6B**, pp1324-34, 2003
- T. Maekita, et al., "High Levels of Aberrant DNAMethylation in Helicobacter pylori - Infected GastricMucosae and its Possible Association with Gastric Cancer Risk", *Clin Cancer Res.*, **vol. 12**(3 Pt 1), pp989-95, 2006
- T. Ushijima and E. Okochi Takada, "Aberrant methylations in cancer cells: where do they come from? ", *Cancer Sci.*, **vol. 96**(4), pp206-11, 2005
- T. Ushijima, "Detection and interpretation of altered methylation patterns in cancer cells", *Nat Rev Cancer*, **vol. 5**(3), pp223-31, 2005
- M. Abe, et al., "CpG Island Methylator Phenotype Is a Strong Determinant of Poor Prognosis in Neuroblastomas", *Cancer Res.*, **vol. 65**(3), pp 828-34, 2005
- K. Shiota and R. Yanagimachi, "Epigenetics by DNA methylation for development of normal and cloned animals", *Differentiation*, (review) **vol. 69**, pp162-166, 2002
- K. Shiota, "DNA methylation profiles of CpG islands for cellular differentiation and development in mammals", *Cytogenet. Genome Res.*, (Review) **vol. 105**, pp325-334, 2004
- J.D. Lieb, et al., "Applying whole-genome studies of epigenetic regulation to study human disease", *Cytogenet. Genome Res.*, (Review) **vol. 116**, 2006
- K. Shiota et al., "CpG island of rat sphingosine kinase-1 gene: tissue-dependent DNA

- methylation status and multiple alternative first exons", *Genomics*, **vol. 76**, pp117-125, 2001
- J-H. Cho et al., "DNA methylation regulates placental lactogen-I gene expression", *Endocrinology*, **vol. 142**, pp3389-3396, 2001
 - J. Ohgane., "DNA methylation variation in cloned mice", *Genesis*, **vol. 30**, pp45-50, 2001
 - S. Tanaka et al., "Placentomegaly in cloned mice caused by expansion of spongiotrophoblast layer", *Biol. Reprod.*, **vol. 65**, pp 1813-1821, 2001
 - J. Ohgane et al., "Differentiation of trophoblast lineage is associated with DNA methylation and demethylation", *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **vol. 290**, pp701-706, 2002
 - K. Shiota et al., "Epigenetic marks by DNA methylation specific to stem, germ and somatic cells in mice", *Gene. to Cell.*, **vol. 7**, pp961-969, 2002
 - H. Kimura and K. Shiota, "Methyl-CpG binding protein, MeCP2, is a target molecule for maintenance DNA methyltransferase, Dnmt1", *J. Biol. Chem.*, **vol. 278**, pp4806-4812, 2003
 - H. Kimura et al., "Transcription of the Mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) is regulated by both E2F-Rb-HDAC-dependent and-independent pathways", *Nucleic Acids Research*, **vol. 31**, pp3101-3113, 2003
 - M. Kremensky et al., "Genome-wide analysis of DNA methylation status of CpG islands in embryoidbodies, teratomas and fetuses", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **vol. 311**, pp884-890, 2003
 - J. Ohgane et al., "The Sall3 locus is an epigenetic hotspot of aberrant DNA methylation associated with placentomegaly of cloned mice", *Genes to Cells*, **vol. 9**, pp253-260, 2004
 - N. Hattori et al., "Epigenetic control of mouse Oct-4 gene expression in ES cells and TS cells", *J. Biol. Chem.*, **vol. 279**, pp17063-17069, 2004
 - K. Nishino et al., "DNA methylation mediated control of Sry gene expression in the mouse gonadal development", *J. Biol. Chem.*, **vol. 279**, pp22306-22313, 2004
 - S. Senda et al., "Skewed X-inactivation in cloned mice", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **vol. 321**, pp 38-44, 2004
 - T. Imamura et al., "Non-coding RNA directed DNA demethylation of Sphk1 CpG island", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **vol. 322**, pp593-600, 2004
 - N. Hattori et al., "Preference of DNA methyltransferases for CpG Islands in mouse embryonic stem cells", *Genome Res.*, **vol. 14**, pp1733-1740, 2004
 - Y-G. Ko et al., "Stage-by-stage change in DNA methylation status of DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) locus during mouse early development", *J. Biol. Chem.*, **vol. 280**, pp9627-9634, 2005
 - J. Tomikawa et al., "DNA methylation-dependent epigenetic regulation of Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 gene in trophoblast cell lineage. ", *J Biol Chem* 2006, in press <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.m513782200>