

環境要因によるエピゲノム 変化と疾患発症の 仕組みに迫る

生体調節研究所 代謝システム制御分野
教授

服部 奈緒子

「はっとり なおこ」

生体調節研究所代謝システム制御分野の服部奈緒子教授の研究のベースは、幹細胞におけるエピジェネティック制御である。受精卵から細胞が次々と分化して体ができていく過程を「発生」といい、そのもととなるのが幹細胞。エピジェネティクスは、DNAの塩基配列を変えないで、遺伝子のスイッチのオン／オフを切り替えることで、その働きを決める仕組みのことだ。服部教授は大学院時代以来、大きな研究成果を積み重ねており、現在は、環境要因によるエピゲノム変化と疾患発症の仕組みの解明に取り組んでいる。



—— エピジェネティクスをテーマとするようになったきっかけは？

エピジェネティクスに出会ったのは大学4年生の時です。東北大学農学部の佐藤英明先生のもと、クローン動物の研究をしていました。大学院進学を希望して、東京大学大学院農学生命科学研究科の塩田邦郎先生の研究室に見学に行きました。私なりにクローン動物研究の面白さを語ったのですが、塩田先生は「もっと面白いことあるよ」といって紹介されたのが、エピジェネティクスでした。

大学院のテーマは『ES細胞のエピジェネティック制御』となりました。ES細胞というのは、受精卵の一部から作られた細胞で、体の全ての細胞になれるので「多能性幹細胞」と言われます。胎盤にだけはなれ

ないのですが、胎盤には、胎盤の全ての細胞になれるTS細胞があります。このように、多くの組織には、その組織の細胞を作るための組織幹細胞が存在します。幹細胞は、生まれる前だけではなく、生まれた後も、組織・臓器を正常に保つために働いています。

—— 大学院時代に大きな成果を出していますね。

幹細胞は、自分自身を作る「自己複製能」と、さまざまな機能を持つ細胞に変化する「分化能」を持ちます。この性質を「多能性」と言いますが、私は、この多能性の維持に重要な役割を果たしている——専門的に言うと「分化多能性マスター因子」である——Oct-4とNanogが、DNAメチル化とヒストン修飾によって多段階かつ厳密に制御されていることを2004年と2007年に明らかにしました。

多能性を決めている大元が エピジェネティックな制御

— DNAメチル化とヒストン修飾を説明してください。

哺乳動物におけるDNAメチル化は、DNAのA・C・G・Tのうち、CとGが並んだところのC(シトシン)にメチル基(CH₃)がくっつくという化学修飾です。それだけのことなのですが、遺伝子の働きを決める場所に生じた場合には、遺伝子はオフ、つまり働けなくなります。ヒストン修飾は、DNAが巻き付いているヒストンタンパク質に、メチル基やアセチル基といった化学修飾がくっつくことです。この場合、修飾の種類・付く場所・付いた数などで、遺伝子がオンになるかオフになるかが複雑に決まります。

つまりDNAメチル化とヒストン修飾によって、分化多能性マスター因子のOct-4とNanogが多段階かつ厳密に制御されている、ということは、多能性を決めている大元が、エピジェネティックな制御ということです。

— Oct-4は京都大学の山中伸弥先生が発見した、成熟した分化細胞を初期化して、iPS細胞をつくるための「山中4因子」の中のひとつですね。

私の場合は、ES細胞とTS細胞を利用して、初期発生最初の分化を培養系で再現して、Oct-4遺伝子とNanog遺伝子を働かせる、働かせない、というルールにDNAメチル化とヒストン修飾が重要であることを示しました。

iPS細胞は、すでに多能性を失った分化細胞が多能性を獲得した細胞となります。それが、4つの遺伝子だけで可能(3つでも可能)というのは、他の多くの遺伝子を働かせることができるネットワークがあるからです。DNAメチル化とヒストン修飾は、このネットワークの一番上に位置するというイメージです。

— この研究成果は注目されたようですね。

iPS細胞を本当に医療に応用しようとした場合、完全にリプログラミングされたのか、分化細胞が残っていないのか、という試験は必要です。Oct-4遺伝子のDNAメチル化については、私の研究も含めて、ES細胞やiPS細胞ではメチル化されていない、

分化細胞ではメチル化されている、という白黒はつきりしていることがわかっています。このため、リプログラミングされたのかを検査するひとつとして、Oct-4遺伝子のDNAメチル化は調べられています。

細胞の外の環境が細胞の中に どう影響するのか

— その後、現在の研究テーマ「環境要因によるエピゲノム変化」に至る経過を教えてください。

これまでの研究から、それぞれの細胞のエピジェネティックな状態(エピゲノム)は、何が決めているのか、と考えるようになりました。周りからの刺激・シグナルという「環境要因」が重要なのは明らかですが、どうやって細胞の外の環境が、細胞の中、さらに核の状態に影響するのか、ということに疑問を持ちました。

また、幹細胞が正常な分化細胞になるためにも、周りからの刺激・シグナルなどの「環境要因」が重要です。この環境要因がただしく伝わらない、もしくは、間違った・悪い要因に曝露されると、幹細胞は正常な分化細胞を作れなくなって、病気の発症につながります(図1)。

つまり、環境要因によって、幹細胞のエピゲノムが変わってしまうことが、いろんな病気のもとなのではと考えました。面白いことに、幹細胞は「変わりやすい」エピゲノムを持っていることも知られています。

— 環境要因といってもいろいろありますね。

今は、エピゲノムを変える環境要因を大まかに内因性と外因性に分けています。内因性の代表が加齢とホルモンです。外因性は食事・化学物質・感染

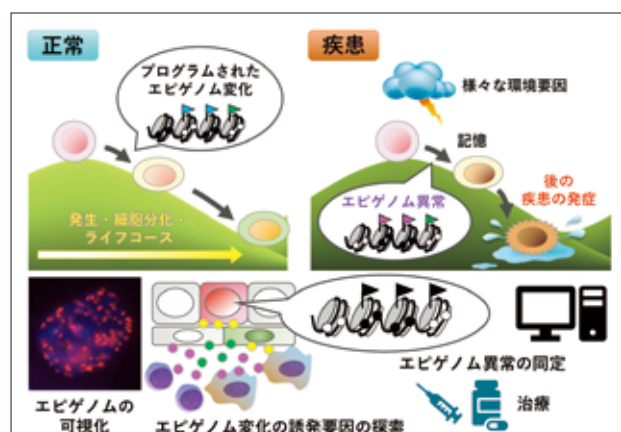


図1 環境要因が幹細胞に及ぼす影響と現在の研究

など多くのものが挙げられます(ただし感染は結局、組織の慢性炎症を誘発し、内因性のシグナルを動かすので、厳密に分けるのは難しい)。生活習慣も環境要因といえます(図2)。

——これまでの成果は？

幹細胞は環境要因によってエピゲノムが変化しやすく、その結果として将来の発がんにつながるというコンセプトで研究を進めました。そのためには、幹細胞のエピゲノムを解析する方法が必要です。ES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞には、分化細胞にはない「特別なヒストン修飾の組み合わせ」が存在することが知られていたのですが、これまでの方法では、幹細胞を100万個以上も使用する必要がありました。でも、組織幹細胞は数が少ないので、それでは解析ができません。そこで、顕微鏡下でひとつひとつの幹細胞を見ながら、「特別なヒストン修飾の組み合わせ」を検出する方法を作りました。

また、エピゲノムを変える環境要因を探すために、DNAメチル化状態が変わると色が変わる細胞も作りました。これに約2万個の化合物を振りかけてみました。今のところ、残念ながら、DNAメチル化状態を変える新しい化合物は見つかっていませんが、この方法を利用すれば、新しい要因を見つけることも可能です。

前臨床研究や医師主導治験に携わる

—— エピジェネティクスの研究成果は、患者の診断や治療に活かされていますね。

これまでに前臨床研究や医師主導治験に携わることができ、以下のような貢献をしました。

【がん研究】

○エピジェネティック異常を除去する薬(エピジェネティック薬)は、血液腫瘍の治療において日常的



図2 エピゲノムを変える環境要因—内因性と外因性

に使用されています。しかし、固形腫瘍に対しては、一部を除き使用は認められていません。そこには大きな課題があるからなのですが、私は、この課題を克服するために、毒性が低くて、体内でも安定な薬の開発に携わりました。

【エピジェネティック薬の使用法(図3)】

○現在、既存の抗がん剤や分化誘導剤、がん免疫療法との組み合わせが注目されています。私も、既存の抗がん剤が効かなくなった胃がん細胞で、先にエピジェネティック薬を使用すると、効くようになるということを証明しました。

○一部のがんの発生や悪性化には、幹細胞の分化異常が関与していることが知られています。私は、そのようながんに対して、先にエピジェネティック薬を使用すると、その後の分化誘導剤の効果が増強されることを証明しました。

【診断にも利用】

○私は、HER2陽性乳がんに対する、手術前の薬剤治療の効きを予測できるDNAメチル化マーカーを見つけました。これを使用すれば、薬剤治療だけががんが治る患者さんを見つけることができ、手術をしないという選択肢を患者さんに提供できます。

—— 当面の研究方針は？

最近では、エピゲノムを変化させる環境要因として精神的ストレスに注目しています。現代人の半分以上が精神的ストレスを感じています。組織幹細胞のエピゲノムが変化することが、将来のがんなどの疾患につながることを証明したいと考えています。また、エピジェネティック治療などのトランスレーショナルリサーチにも力を入れたいと思っています。

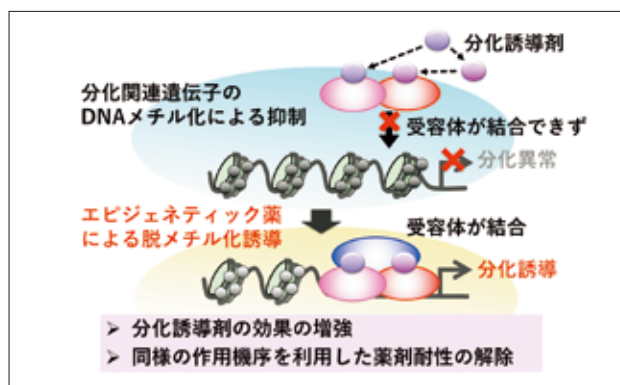


図3 エピジェネティック薬の使用法