

多層的ゲノム解析により胃癌に特異的な遺伝子調節の変化を発見 ～微量臨床検体のゲノム・エピゲノム統合解析法を開発～

研究成果のポイント

1. 微量組織のゲノム^(注1)・エピゲノム^(注2)統合解析法を開発しました。
2. この手法により、ヒトの初期発生に関わる遺伝子が、大人の胃癌組織で異常に活性化されていることが発見され、その原因が「クリプティック遺伝子プロモーター^(注3)」と呼ばれるゲノム領域にあることがわかりました。
3. クリプティック遺伝子プロモーターによって活性化される遺伝子は、新薬の標的や癌診断マーカーとしての応用が期待できます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系の村谷匡史准教授らは「クロマチン免疫沈降法」(図1)を用いた、微量な臨床組織検体^(注4)のゲノム・エピゲノム統合解析法を開発しました。また、この技術を胃癌の組織検体解析に応用し、「クリプティック遺伝子プロモーター」と呼ばれるゲノムの領域が、異常な遺伝子の活性化を引き起こすことを見出しました。

病気の原因や新薬開発のターゲットなどを探索するためには、患者の皆様からご提供いただいた臓器や組織検体の解析が不可欠です。これまでのDNA解析研究により、癌の原因となるような遺伝子の変異(ゲノムの変化)が多数発見されてきました。しかし、このような変異がどのようなしくみでコントロールされているのか(エピゲノムの変化)については、詳しく解っていません。

本研究では、臨床組織検体のゲノムとエピゲノムを同時に解析する方法を開発し、胃癌組織における遺伝子変異とその制御因子を捉えることに成功しました。その結果、大人の胃癌組織ではクリプティック遺伝子プロモーターが、胎児期に働く遺伝子を活性化するという異常な現象が起こっていることが新たにわかりました。

今後は、筑波大学附属病院のつくばヒト組織バイオバンクセンター^(注5)などで収集・利用されている臨床組織検体についても、本研究で開発された技術による多層的ゲノム解析^(注6)を推進する計画です。また、クリプティック遺伝子プロモーターによって活性化される遺伝子の癌診断への応用や新薬開発の標的としての研究が進むことが期待されます。

本研究の成果は、2014年7月10日付「ネイチャー・コミュニケーションズ」でオンライン公開されました。

* 本研究は、村谷匡史准教授(2014年2月付で筑波大学着任)がシンガポールゲノム研究所在籍時に行われたものです。

研究の背景

癌の手術などによって摘出された組織検体は、診断や治療方針の決定に使用されますが、研究材料としても、疾患の原因や進行過程を直接調べる上で非常に重要です。従来の組織検体解析は、免疫染色法や顕微鏡による観察が中心でしたが、近年のゲノム解析法の進展により、ゲノムDNA上にコードされている遺伝子の変異が網羅的に探索されるようになりました。しかしながら、ゲノムDNAそのものの変化と癌の進行の関係については、これまでに多数の報告があるものの、ゲノムの働きを制御するしくみ(エピゲノム)の癌の進行に伴う変化については研究が進んでいません。これは、臨床組織検体は一般的にサイズが小さく、DNAに結合しているタンパク質など、ゲノムの制御状態を知るために必要な解析が困難だったためです。

研究内容と成果

本研究では、「クロマチン免疫沈降法」とよばれるDNA解析手法を高速DNA解析装置と組み合わせ、ごく微量な組織検体のDNAを効率よく増幅し解析するための技術を開発しました。この手法には、これまで別々に解析されていたゲノムDNAの変化とエピゲノム状態の変化を同時に捉えることができるという特長があります。これにより、従来は検出の難しかった、遺伝子のコントロールに関与するゲノム領域の発見や、新規のゲノムDNA変異の解析が可能となります。

さらに、この技術を実際の胃癌組織の解析に用い、ゲノムDNAに結合したヒストンタンパク質^(注7)の化学修飾状態を調べたところ、二つの新しい知見が得られました。すなわち、①ヒト発生の初期(胎児期など)に重要な遺伝子群が、大人の癌組織で再活性化されていること、②このような遺伝子の異常な活性化が「クリプティック遺伝子プロモーター」と呼ばれるゲノム領域の働きで引き起こされること、です。このことは、大人の胃癌組織においては、普段は機能していないゲノム領域が働いて、通常とは異なる部分から遺伝子を読み出すために、健康な大人には不必要な遺伝子が異常に活性化され、これが癌を発生する原因となっている(図2)ことを示唆しています。

今後の展開

この技術によって、多くの臨床組織検体についてもゲノム・エピゲノムに渡る多層的なゲノミクス解析が可能となり、つくばヒト組織バイオバンクセンターなどで収集・管理されている臨床検体を、より効果的に医学研究に活用することができます(図3)。また、クリプティック遺伝子プロモーターについても、今後、診断マーカーや創薬ターゲットとしての開発が期待できます。

参考図

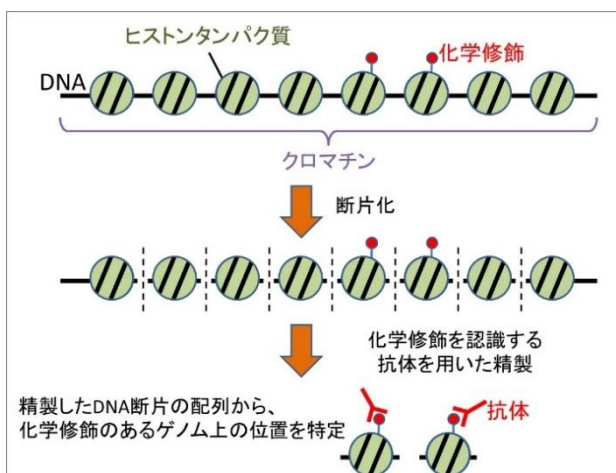


図1 クロマチン免疫沈降法

ゲノムDNAはヒストンと呼ばれるたんぱく質の周りを2周しながら折りたたまれています。これが連なったものがクロマチンで、ゲノム領域の機能と関係するヒストンタンパク質の化学修飾を目印に、これに対する抗体を用いてゲノム領域のDNAを精製し、その配列を解析することで、ゲノム上の修飾の位置やその部分のゲノム配列の多様性を解析することができます。

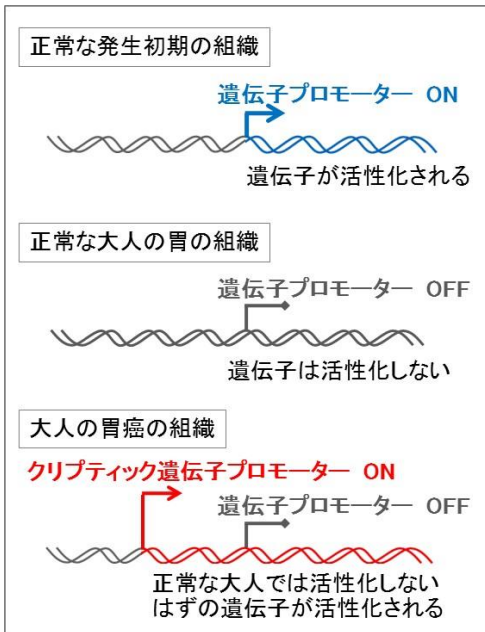


図2 クリプティック遺伝子プロモーターによる遺伝子の再活性化
通常は胎児期などの発生初期に活性化されるべき遺伝子が、大人の胃癌の組織において不必要に再活性化されていることが発見されました。

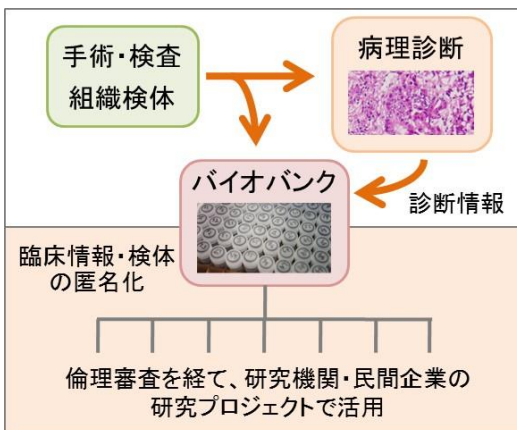


図3 臨床組織検体の研究利用

手術や検査で採取され、病理診断に用いられた臨床組織検体の残りは、患者さんの同意を得た上で、匿名化され、臨床情報と共にバイオバンクで管理されます。このような臨床組織検体が医学研究に活用されます。

用語解説

注1) ゲノム

遺伝情報をコードする DNA で、4種類の塩基(A:アデニン、T:チミン、C:シトシン、G:グアニン)でその配列情報が表されます。

注2) エピゲノム

以前はDNAメチル化(インプリンティング)を指していましたが、DNAやそれに結合するタンパク質、RNA、それらの分子の化学修飾など、ゲノムDNA上に起こる塩基配列以外の情報には多くの階層があることが分かってきました。最近では、これらの情報を総じてエピゲノムといい、発生や分化に関連して変化することが知られています。

注3) クリプティック遺伝子プロモーター

通常の遺伝子プロモーターは、遺伝子を読み取る開始点として使われるゲノムDNAの領域ですが、クリプティック遺伝子プロモーターは、通常使われない「普段は隠れている」プロモーター領域です。

注4) 臨床組織検体

診断・治療などの目的のために手術的に採取されたヒトの組織。あらかじめ患者さんの同意を得た上で、診断後に残った部分を研究目的用に保存することがあります。

- 注5) つくばヒト組織バイオバンクセンター
 診断の済んだ臨床組織検体を収集・管理するバイオバンクで、平成 25 年度より筑波大学附属病院に設置されています。研究目的にヒト組織を使用することを希望すれば、十分な審査後、収集されたヒト組織を第3者に供給することが可能です。
<http://www.hosp.tsukuba.ac.jp/outpatient/facility/biobank.html> 参照)
- 注6) 多層的ゲノミクス解析
 ゲノムとエピゲノムの変化を同時にとらえることで、DNA 上に生じる複数の変化の間にある関連を解析する手法です。DNA の塩基配列の差が、機能的にどのような意味を持つのかを調べるために有効です。
- 注7) ヒストンタンパク質
 長いゲノム DNA はヒストンタンパク質に巻き付いてコンパクトに細胞内に収納されています。ヒストンタンパク質は様々な化学修飾を受けていることが知られており、ゲノムの機能的な領域との相関があるため、この修飾を調べることによってゲノムの特定の領域の機能を推測することができます。

掲載論文

- 【題名】 Nanoscale Chromatin Profiling of Gastric Adenocarcinoma Reveals Cancer-Associated Cryptic Promoters and Somatic Acquired Regulatory Elements
 (胃癌のナノスケール・クロマチン解析が癌に関連するクリプティック遺伝子プロモーターと体細胞での制御領域の変化を明らかにする)
- 【著者名】 村谷匡史^{1,12}, Niantao Deng^{2,3}, Wen Fong Ooi¹, Suling Joyce Lin¹, Manjie Xing^{2,3}, Chang Xu⁴, Aditi Qamra^{1,5}, Su Ting Tay^{2,6}, Simeen Malik², Jeanie Wu⁶, Ming Hui Lee⁶, Shenli Zhang², Luke Lin Chuen Tan², Huihoon Chua¹, Wai Keong Wong⁷, Hock Soo Ong⁷, London Lucien Ooi⁷, Pierce Kah-How Chow^{7,8,9}, Weng Hoong Chan⁷, Khee Chee Soo⁸, Liang Kee Goh², Steve Rozen², Bin Tean Teh^{2,4,10}, Qiang Yu¹, Huck Hui Ng¹¹, Patrick Tan^{1,2,4,6}
- ¹Cancer Therapeutics and Stratified Oncology, Genome Institute of Singapore
²Cancer and Stem Cell Biology Program, Duke-NUS Graduate Medical School
³NUS Graduate School for Integrative Sciences and Engineering, National University of Singapore
⁴Cancer Science Institute of Singapore, National University of Singapore
⁵Department of Physiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore
⁶Cellular and Molecular Research, National Cancer Centre
⁷Department of General Surgery, Singapore General Hospital
⁸Department of Surgical Oncology, National Cancer Centre
⁹Office of Clinical Sciences, Duke-NUS Graduate Medical School
¹⁰Translational Research Laboratory, Department of Medical Sciences, National Cancer Centre
¹¹Stem Cell and Developmental Biology, Genome Institute of Singapore
¹²Current address: Department of Genome Biology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
- 【掲載誌】 Nature Communications
 【公開日】 2014 年 7 月 10 日

問合わせ先

【研究に関すること】

村谷 匡史（むらたに まさふみ）

医学医療系 准教授

【取材・報道に関すること】

筑波大学 広報室

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

Tel: 029-853-2039

Fax: 029-853-2014