

「生命のプログラムを発見」 遺伝子の働きで 私たちの生命が動く エピジェネティクス

ヒトには約2万5千個の遺伝子。
使われるもの、使われないものが
コントロールされて細胞の個性が決まります。
その仕組みや意義を解き明かす、
「エピジェネティクス」に挑むのが中尾光善教授です。

人と動物を分ける
For Education and
Medical Science

教授
中尾光善 なかお みつよし
mnakao@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile
1985年 島根医科大学医学部卒業
1991年 久留米大学大学院医学研究科修士・医学博士
1992年 ベイラー医科大学、ハワードヒューズ医学研究所・研究員
1995年 熊本大学医学部・助手、講師
2002年 発生医学研究センター・教授
2009年 発生医学研究所・教授 現在に至る
(このうち、研究所長を6年間併任)

References
●Takase R, et al. Lysine-specific demethylase-2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiation. *FASEB J.* in press.
●Anan K, et al. LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Res.* 46: 5441-5454, 2018.
●Nakao M, et al. Cancer navigation strategy for endocrine therapy-resistant breast tumors. *Trends Cancer* 4: 404-407, 2018.
●Tanaka H, et al. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. *Cell Rep.* 18: 2148-2161, 2017.
●Tomita S, et al. A cluster of non-coding RNAs activates the ESR1 locus during breast cancer adaptation to hormone deprivation. *Nature Commun.* 6: 6966, 2015.
●Sakamoto A, et al. Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 75: 1445-1456, 2015.
●Hino S, et al. FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure. *Nature Commun.* 3: 758, 2012.

遺伝子の働きをコントロールする「エピゲノム」の仕組みを探る

ヒトの身体は、200種類以上の細胞が37兆個ほど集まってできていますが、細胞の一つひとつは基本的には同じゲノム(設計図)を持っています。同じゲノムを持つのに、なぜ細胞はそれぞれ多彩な個性を持つことができるのでしょうか。

「ヒトのゲノム上にはおよそ2万5千個の遺伝子があるのですが、1つの細胞で実際に使われているのは約1万個で、残りは使われません。つまり、細胞によってどの遺伝子を使い、どの遺伝子を使わないのかプログラムが違って、遺伝子は選択的に活用されているのです」。

ゲノム上のすべての遺伝子には、その働き方をコントロールするための目印が付けられており、これを「エピゲノム」といいます。このエピゲノムの仕組みや意義を解明するのが「エピジェネティクス」。長年、エピジェネティクスに挑み続ける中尾光善教授は、「ゲノムDNAという生命の設計図上にある遺伝子の働き方を解明する研究は、生命そのもののプログラムを理解するだけでなく、エピゲノムの変化を知ることによって病気を理解することにつながります」と語ります。

将来の医療や病気予防にも新しい道をもたらす

ゲノム上の遺伝子の使い方がエピジェネティックに決められて、身体を構成するすべての細胞が

安定に働いているだけでなく、「生殖細胞では、このゲノムの印づけをいったん消去して、母由来または父由来という新たな目印をつけたエピゲノムを子どもに伝えます。不思議な仕組みでしょう」と中尾教授は話します。印づけされたエピゲノムは、幹細胞や分化した細胞のほか、がん細胞や老化した細胞も固有のものを持っています。「このようなエピゲノムの印づけを調べれば、その細胞が何であるのかを知ることができます。細胞の個性診断を実現して、安全性の確かな再生医療、がん治療、生殖医療に必要な情報を得ることが可能になると考えられます」。

近年、エピゲノムと生活習慣病との関係に注目が集まっています。「エピゲノムの印づけは、食事、運動、成育環境など多くの環境因子の影響を受けることが明らかになっています」と中尾教授。たとえば、一卵性双生児のふたりは、1個の受精卵から発生するのでまったく同じゲノムDNAを持っていますが、「年齢とともに生活環境が違ってきて、一卵性双生児の間に違いが生じてきます。実際、エピゲノムの印づけに役割を果たすDNAのメチル化やヒストンの修飾が違ってくることが明らかになりました」。つまり、日々の生活の積み重ねがエピゲノムに影響を与えているということです。中尾教授らはここに注目し、高脂肪食による肥満には、エネルギー蓄積型のエピゲノムがつけられる新しい機序を明らかにしています。

生命のプログラムを知ることが私たちの人生を輝かせる

中尾教授は、「エピジェネティクス」、について分かりやすく著した3冊の科学読本を出版しました。『驚異のエピジェネティクス』の著書では、エピゲノムは、親から子に生まれながら伝わる「体質」にかかわることはもちろん、生活習慣や食事によって大人になって獲得する「体質」もあること、エピゲノムの解明が病気の先制・予防につながるなど記されています。もとをたどれば、発生医学研究所の原点は体質医学研究所にあったそうです。『体質と遺伝子のサイエンス』の著書では、「私たちが漠然と使う言葉、「体質」とはそもそも何なのか、人種をはじめとした人の「個体差」とは何なのかなどを、歴史的な背景と最新の生命科学から解説。「クオリティ・オブ・ライフ」のように、体質と結びつく「プログラム・オブ・ライフ(生命のプログラム)」を知ることが、人生をより輝かせてくれると語りかけています。

さらに、「遺伝が強く働く生まれつきの体質は、その度合いが変わりながらも生涯続き、人生の途中から現れる体質には生活習慣がより重要」と言及し、『環境とエピゲノム』の著書で、「その人が生まれる前(母親では産前期、子では産後期という)から生涯に受ける環境因子が意味をもっている。とくに発生分化期の環境が生涯に渡ってとても大らかに発生分化期の栄養環境がその人の生涯の健康に影響する」という観点を科学的に解明しようとしています。



Teaching Staff

准教授
日野 信次郎 ひの しんじろう
生物は、栄養や気候などの環境情報をエピゲノムに変換して、細胞内で記憶します。この機能は環境適応の仕組みとして有効ですが、環境ストレスをがんや生活習慣病に結びつけてしまう仕組みでもあります。環境応答とエピゲノム形成の分子メカニズムを解明して、社会に還元できる成果を挙げたいと考えています。

助教
古賀 友紹 こが ともあき
炎症は、過剰に働いたり長期化したりすると、健康被害につながります。この慢性炎症の分子基盤はよく分かっていませんが、多様な脂質の寄与が示唆されています。慢性炎症が関わる疾病においては、分子・細胞から個体に至る「炎症の記憶」が重要であり、エピゲノムや脂質の質など、高次の生命情報にそれを解き明かす鍵があると考えています。

