

疾病に関連するエピジェネティクス制御因子のネットワークおよび進化情報を用いた研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-11-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大澤, 伸治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/81597

氏名（本籍）	大澤 伸治（岐阜県）
学位の種類	博士（医科学）
学位授与番号	甲第 58 号
学位授与日付	令和 3 年 3 月 25 日
専攻	医療情報学専攻
学位論文題目	疾病に関連するエピジェネティクス制御因子のネットワークおよび進化情報を用いた研究 (Studies on disease-related epigenetic regulators using networks and evolutionary information)
学位論文審査委員	(主査) 教授 田中 香お里 (副査) 教授 上田 浩 (副査) 教授 武藤 吉徳

論文内容の要旨

エピジェネティクス制御機構は、DNAおよびクロマチン構造を制御することにより、特定の遺伝子発現プログラムを指示して細胞および生物の機能を調節している。この制御機構の根幹をなすメカニズムは、DNAメチル化、ヒストン翻訳後修飾、クロマチンリモデリングなどであり、これらは全て遺伝子の発現制御に関わる。こうしたエピジェネティックな制御は、細胞のリプログラミングや環境への応答を可能にするような可塑的なものであることにも注目する必要がある。エピジェネティクスのこのような動的な性質は、エピジェネティックな変化が生物の細胞分化および発生を変化させるだけでなく、不適切に制御された場合には、様々な重篤な疾病状態を誘発する可能性があることを意味している。したがって、ヒトの疾病とその治療法を十分に理解するためには、エピジェネティックな制御とその構成要素に関する情報が非常に重要である。

エピジェネティクス制御に関わる様々な構成要素は、エピジェネティクス制御因子 (epigenetic regulator; ER) と呼ばれ、通常、エピジェネティクスにおけるそれらの調節的役割に応じて、DNA修飾因子、ヒストン修飾因子、およびクロマチンリモデリング因子の3つのカテゴリーに分類される。現在までに、多くの研究と複数の研究者により構築されたデータベースを統合することで、数百以上のERとその情報源がまとめられてきた。しかし、ERのタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) ネットワークやヒトの疾病に関連するERの進化的特性を系統的に解析した研究はほとんど無い。本研究では、エピジェネティクス制御因子のシステムレベルでの理解を目指して、ER遺伝子とヒト疾病との関連をPPIネットワーク情報や遺伝子の進化特性の下に解析した。

最初に収集したエピジェネティクス制御因子は、合計で1001個となり、このER遺伝子群をもとに研究を進めた。ERに関連する疾病は、主にがん疾患 (cancer disease) と発生疾患 (developmental disease) の2つの大きなグループにクラスター化されていることが明らかになった。ネットワークシミュレーションによる解析から、ER遺伝子は高度に相互接続されたPPIサブネットワークを形成しており、相互作用により協同して機能する傾向が強いことが示された。次に、DIAMOnDアルゴリズム

を用いて、PPIサブネットワークを包括的な疾患関連ER遺伝子ネットワークであるCDENとDDENに拡張した。CDENおよびDDENを構成する遺伝子には、エピジェネティック制御に関連するいくつかのシグナル伝達経路の遺伝子が高度にエンリッチメントされていた。マウスの発生初期段階で同定されたCDENとDDEN遺伝子に関連する遺伝子共発現モジュールは、各疾患群ごとに異なるパターンの発現プロファイルを示した。この発生段階での遺伝子発現パターンは、胚盤胞期を境に大きく変化したことから、多細胞体制との関連が示唆された。一方、進化速度と進化年齢解析から導き出された結果は、疾患関連ER遺伝子の進化速度が著しく小さく進化保存性が強いことを示していた。それにもかかわらず、多型データから推測される正の自然選択は、疾病関連ERに著しく多いことが見いだされた。とりわけ、DDENとSeed-DDENでは、多型データから検出される正の自然選択を受けた遺伝子セットの統計的に有意なエンリッチメントが観察された。今回、疾患関連ER遺伝子の中で正の自然選択が検出された遺伝子は、生活史のいずれかの段階でヒトに適応度の利点を与えるように見えるが、それらはまた、発生の段階の調節異常を介して、様々な疾患のリスクを増加させるという拮抗的多面発現 (antagonistic pleiotropy) を示している可能性が示唆された。

本研究のゲノムワイドな解析は、ヒトの疾病におけるERとそのパスウェイの役割について新たな知見をもたらし、がん疾患や発生疾患のさらなる研究のための有用なツールや手がかりを提供するものである。また、疾患関連ER遺伝子ネットワークであるCDENとDDENの構成遺伝子を詳細に解析することにより、新たなエピジェネティック疾患リスク遺伝子の同定につながる可能性がある。

論文審査結果の要旨

エピジェネティクス制御機構は、DNAメチル化、ヒストン翻訳後修飾などを通して、遺伝子の発現制御に深く関わっている。こうした制御は、細胞のリプログラミングや環境への応答のメカニズムとして重要であるが、不適切に制御された場合には、様々な重篤な疾病を誘発する可能性がある。本論文は、エピジェネティクスと疾病との関わりをより明確にするために、疾病と関連するエピジェネティクス制御因子について、ネットワークの手法や進化情報を用いて解析した成果をまとめたものである。

エピジェネティクス制御に関わる様々な構成要素は、エピジェネティクス制御因子 (epigenetic regulator; ER) と呼ばれる。それらは、エピジェネティクスにおける調節的役割に応じて、DNA修飾因子、ヒストン修飾因子、およびクロマチンリモデリング因子の3つのカテゴリーに分類される。本論文で申請者は、このERに着目し、最初に1001個の遺伝子からなるERの網羅的リストを作成した。このER遺伝子群と疾病との関連を調べると、ERに関連する疾病は、主にがん疾患と発生疾患の2つの大きなグループにクラスター化されていることが明らかになった。ERのタンパク質間相互作用についての解析から、疾患関連ER遺伝子は高度に相互接続されたネットワークを形成しており、相互作用により協同して機能する傾向が強いことが示唆された。

一方、マウスの発生初期段階で同定された疾患関連ER遺伝子を多く含む遺伝子共発現モジュールは、各疾患群ごとに異なるパターンの発現プロファイルを示した。この発生段階での遺伝子発現パターンは、胚盤胞期を境に大きく変化したことから、多細胞体制との関連が予想された。さらに、進化速度と進化年齢解析から導き出された結果は、疾患関連ER遺伝子の進化速度が著しく小さく進化保存性が強いことを示していた。それにもかかわらず、多型データから推測される正の自然選択は、疾病関連ER遺伝子に著しく多いことが見いだされた。本論文において、疾患関連ER遺伝子のなかで正の自然選択が検出さ

れた遺伝子は、生活史のいずれかの段階でヒトに適応度の利点を与えると推定されるが、それらはまた、発生の段階の調節異常等を介して、様々な疾患のリスクを増加させるという拮抗的多面発現 (antagonistic pleiotropy) を示している可能性が強く示唆された。

本研究の ER 遺伝子についての網羅的解析は、ヒトの疾病における ER とそのパスウェイの役割について新たな知見をもたらし、がん疾患や発生疾患のさらなる研究のための有用な情報を提供するものである。また、疾患関連 ER 遺伝子ネットワークの構成遺伝子を詳細に解析することにより、新たなエピジェネティック疾患リスク遺伝子の同定につながる可能性がある。このような観点から、申請者大澤伸治の論文は学術的価値が極めて高く、審査の結果、学位論文に値するものと判定した。

最終試験結果の要旨

大澤氏の学位論文の主要部分は審査付き学術雑誌に公表済みの二編の論文に基づくものであり、本論文が学位論文として完成された内容であることを確認した。

また、公聴会において、学位論文の内容に関する事項、すなわち、エピジェネティクス制御因子の機能と役割、タンパク質相互作用ネットワークや遺伝子共発現ネットワークの解析手法、正の自然選択と遺伝子の機能、研究成果の医療や創薬との関連、さらには今後の研究の展開や将来性などについて諮問を行った。申請者からは十分な内容の回答が得られたので、博士(医科学)の学位に適するものと判断し、最終試験に合格したと判定した。

論文リスト

1. Shinji Ohsawa, Toshiaki Umemura, Tomoyoshi Terada and Yoshinori Muto. Network and evolutionary analysis of human epigenetic regulators to unravel disease associations. *Genes*. 11(12): 1457, doi: 10.3390/genes11121457. (2020) 【Impact Factor: 3.759】
2. Shinji Ohsawa, Toshiaki Umemura, Hiromichi Akahori, Tomoyoshi Terada and Yoshinori Muto. A network-based analysis of the human TET Gene Family. *Biologia*. 73:415-423, 2018. 【Impact Factor: 0.811】