

High Throughput sequencerによる癌のエピゲノーム解析

にしかわ しんいち  
西川 伸一

(理化学研究所・幹細胞研究グループ・グループディレクター)

【研究の概要等】

骨髄異形成症候群（MDS）は、白血病と貧血が同居する不思議な病気です。最初は貧血で見つかるのですが、時間がたつと白血病になってしまいます。骨髄移植以外に治療の方法がなく、治療に耐えられないお年寄は治すすべがありません。しかも、お年寄りほど発生頻度が高く、高齢化が進む日本では重要な問題です。治療が困難なMDSでしたが、DNAのメチル化レベルを低下させるお薬が一部の患者さんに効果があることがわかってきました。DNAのメチル化は、ある遺伝子の発現を抑制するための重要なメカニズムです。このお薬が効くということは、MDSが発生するとき遺伝子の発現がメチル化により抑制されることを意味しています。しかしどの遺伝子がMDS発生過程でメチル化されるかについては現時点では全くわかりません。、全ゲノムについてメチル化されているかどうかを定量的に調べるのが難しいため解析が進んでいないのです。幸い、全ゲノムをチップ化したゲノムDNAアレーを使った方法の開発で、研究が可能になってきました。本申請では、次世代シーケンサーを用いて、メチル化阻害剤による治療が有効であったMDS患者さんの未熟細胞を分離し、ゲノムワイドにメチル化領域を明らかにしようと考えています。同じように、悪性黒色種についても解析したいと思っています。

【当該研究から期待される成果】

メチル化阻害により病態が改善することは、メチル化が病気に寄与していることに他なりません。従って、このようなケースを選べば、正常とガンのメチル化領域の比較により、特異な病態に関わる遺伝子を突き止められるはずで、これにより、

- 1) MDSや悪性黒色種の病態が明らかになります。
- 2) 病気発生に関わる遺伝子が明らかになり、新しい治療方法の開発につながると期待できます。
- 3) 正常血液幹細胞システム維持の分子メカニズムについて新しい発見があると期待しています。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

研究代表者も、この分野に直接かかわるのは今回が初めてです。ただ、代表者は幹細胞システムについて基礎的な研究を進めており、血液や色素細胞については以下のような研究成果を発表しています。

Samokhvalov, I.M., N.I. Samokhvalova, and S. Nishikawa. 2007. Cell tracing shows the contribution of the yolk sac to adult haematopoiesis. *Nature* 446:1056-1061.

Nishimura, E.K., S.A. Jordan, H. Oshima, H. Yoshida, M. Osawa, M. Moriyama, I.J. Jackson, Y. Barrandon, Y. Miyachi, and S. Nishikawa. 2002. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 416:854-860.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

148,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.cdb.riken.go.jp/scb/>