

# 運命は変えられる： エピゲノムからエピトランスクリプトーム創薬へ

2004年にヒトゲノムの完全解読結果が発表された。当時、疾患メカニズムの理解や創薬に大きなブレークスルーをもたらすと考えられたが、以降、医薬品の創出は思ったようにはかどっていない。近年、エピゲノムやエピトランスクリプトームといった、塩基配列の変化を伴わない修飾が、さまざまな生命現象や疾患にかかわっていることが判ってきた。

## ■遺伝子（ゲノム）が全てを決めるわけではない

全く遺伝子の配列が同一な個体のことをクローンと呼ぶ。ただ、三毛猫のクローンを作ったとしても、毛の模様は同一にならない（図1）。これは、毛の色を決める遺伝子を有する一対のX染色体の一方が、初期胚の段階でランダムに不活化されることによって生じる現象だ。

このようなDNAの塩基配列の変化を伴わない遺伝子の発現制御に関する学術分野のことを、エピジェネティクスと呼ぶ（図2）。発生・分化における重要なメカニズムであるとともに、癌や遺伝子疾患等の発生にも深くかかわっていることが知られている。



図1：ドナー猫（左）、代理母から生まれたクローン猫（右）（出典：Nature 415, 859, 2002）

### ジェネティクス (古典的セントラルドグマ に基づく遺伝子発現機構)



### エピジェネティクス (DNAのメチル化、ヒストンのメチル化・アセチル化修飾等による 遺伝情報発現調節機構)

エピ：上、外の意

図2：ジェネティクスとエピジェネティクスの概念  
(OUVC Research 作成)

すでに、遺伝子のエピゲノム情報である、DNAのメチル化やヒストン蛋白の化学修飾をターゲットにした複数の抗がん剤が上市されている。DNAメチル基転移酵素阻害薬のアザシチジン/Vidazaやデシタビン/Dacogenは骨髄異形成症候群を対象として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬のボリノスタット/Zolinzaやロミデプシン/Istodaxは皮膚T細胞性リンパ腫を対象に臨床で使われている。エピゲノムを対象とした新規化合物の開発も精力的に行われている。日本人の大規模全ゲノム解析の結果によると、ゲノムにはメチル化部位が2,400万カ所見つかっている。バイオマーカーや創薬ターゲットが見つかる余地は大きい。

## ■注目を集めるエピトランスクリプトーム創薬

最近になって、ゲノムだけではなく転写後段階のmRNAやtRNA, rRNAもさまざまな化学修飾を受け遺伝子の発現制御を行っていることが判ってきた。このような修飾をエピゲノムと対比して、エピトランスクリプトームと呼び、メチル化のみならず、水酸化、アセチル化、異性化、チオール化等100種類を超える修飾様式が見つかっている。

エピトランスクリプトームは、個体発生、免疫制御、がん、肥満や精神疾患などへの関与が報告されており、新たなバイオマーカー

や創薬ターゲットとして注目を浴びている。生物の設計図は全て遺伝子に書き込まれている、というセントラルドグマに対して、エピゲノムやエピトランスクリプトームで見られる修飾は、栄養状態の変化、病原体感染、精神ストレスなどに伴って生じるとされている。生物の環境変化に対するダイナミックな適応力を反映していると言える。そうであるなら、そこには創薬ターゲットという多くのお宝が埋蔵されていることになる。

概念図	特徴	
	修飾の対象	修飾の種類
<p>エピゲノム</p>	DNAやヒストン	メチル化、リン酸化、アセチル化、ユビキチン化など
<p>エピトランスクリプトーム</p>	トランスクリプトーム(m-RNA, tRNA, rRNA)	メチル化、水酸化、アセチル化、異性化、チオール化など100種以上

図3：エピゲノムとエピトランスクリプトーム(OUVC Research 作成)、Me：メチル化

【OUVC 投資部第三グループ調査役 上平昌弘(医学博士)】