環境因子とエピジェネティクス

国立がんセ研・牛島俊和

DNA メチル化・ヒストン修飾などのエピジェネティック修飾は体細胞分裂に際して安定に伝承されると同時に、発生・分化に際しダイナミックに変化する。環境因子によるエピジェネティック変化の誘導は、環境適応に役立つ一方、各種疾患に関与する。我々は、ヒト胃がんの強力な誘発因子であるヘリコバクター・ピロリ感染が、胃粘膜にDNAメチル化異常を強力に(非感染者の5.4-303倍)誘発することを見出した[Maekita, Clin Cancer Res, 2006]。DNAメチル化異常はランダムな遺伝子に誘発されるわけではなく、明確な特異性が存在し、低転写の遺伝子にはDNAメチル化異常が誘発されやすかった[Nakajima, Int J Cancer, in press]。ピロリ菌を除菌した人など現感染陰性の人では、(非がん部)胃粘膜DNAメチル化レベルは、健常者、単発胃がん患者、多発胃がん患者の順に上昇し、胃発がんリスクとよく関連した[Nakajima, Cancer Epidemiol Biomarker Prev, 2006]。スナネズミにピロリ菌を感染させるモデルでも、ピロリ菌感染は胃粘膜上皮細胞に強力にDNAメチル化異常を誘発し、そのDNAメチル化レベルは除菌により一定程度まで低下するものの、非感染動物よりは高かった[Niwa, in preparation]。以上より、特定の環境因子への曝露は、慢性炎症等を通じて特定のエピゲノム変化を誘発すること、その変化が疾患発症の素地を形成する可能性があることが、明らかとなった。一見正常な組織に蓄積したエピジェネティック異常を活用した疾患リスク診断は実用化が近く、環境因子等によるエピジェネティック異常の誘発防止による疾患予防も実現可能と思われる。