

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
 TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 28 年 4 月 8 日(金)午前 3 時
 新 聞 … 日本時間 平成 28 年 4 月 8 日(金)朝刊

平成 28 年 4 月 6 日

子宮内膜症の仕組みの一端が見えてきた

■ 概要

国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門 井ノ上逸朗教授らのグループは子宮内膜症のリスクとなる遺伝子多型 (SNP⁽¹⁾) について、どのような分子的なメカニズムで病気が発症するのか、その一端を明らかにしました。

子宮内膜症は不妊の原因にもなりうる病気ですが、これまで発症メカニズムが不明であり、効果的な治療法がありませんでした。

本研究では、次世代シーケンサーを用いた研究により、子宮内膜症の発症リスクとなる SNP が遺伝子の調節領域に存在することを発見しました。さらに、この SNP が細胞増殖制御に重要な遺伝子、ANRIL⁽²⁾ の遺伝子発現に影響することを発見しました。

本研究により、子宮内膜症の発症メカニズムの理解が深まり、治療法の確立につながることを期待されます。

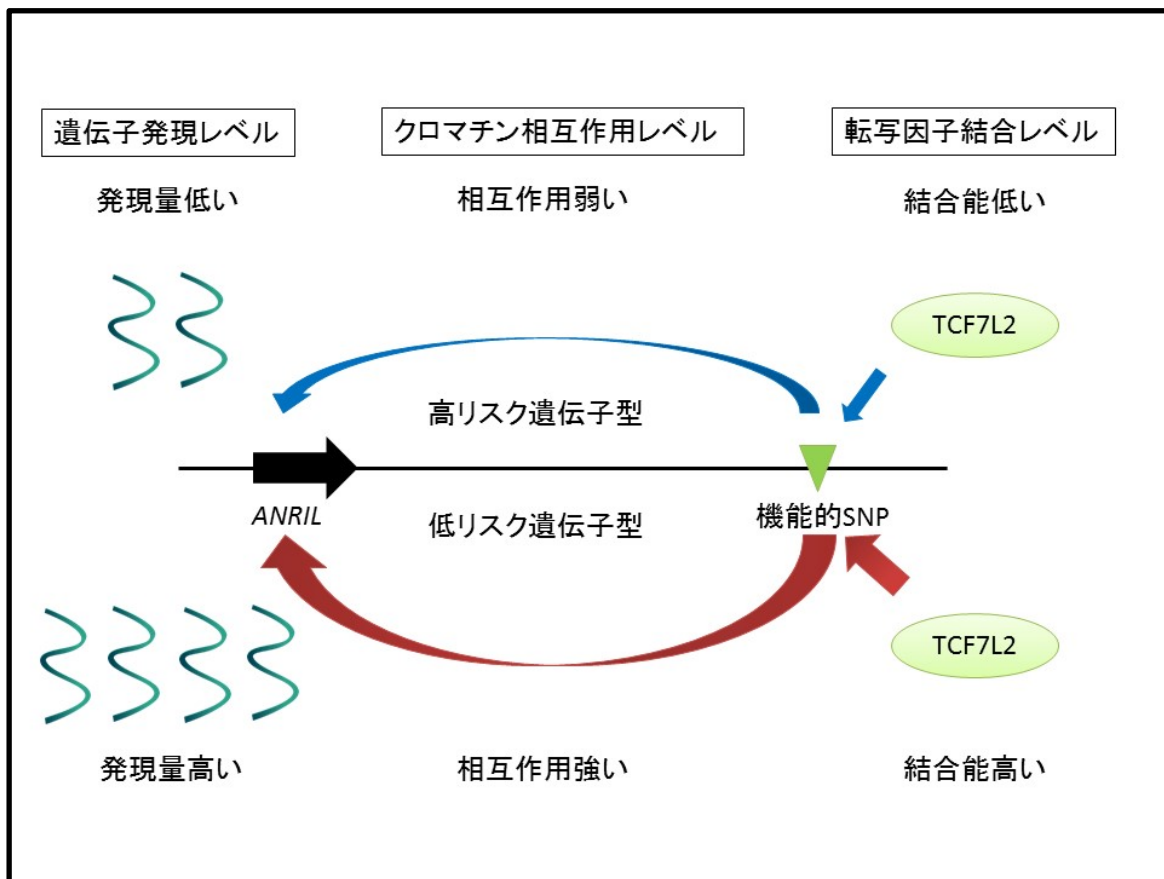


図. 子宮内膜症の原因 SNP のアレル特異的な機能的変化. 子宮内膜症の低リスク遺伝子型は高リスク遺伝子型に比べて、転写因子 TCF7L2 の結合能が強く、ANRIL プロモーターとのクロマチン相互作用が強いため、エンハンサー機能が強く、ANRIL 発現量が高くなる。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 28 年 4 月 7 日午後 2 時（米国東部時間）に米国オンラインジャーナル PLOS Genetics に掲載されます。

論文タイトル：Allelic Imbalance in Regulation of ANRIL through Chromatin Interaction at 9p21 Endometriosis Risk Locus（アレル特異的クロマチン相互作用を介した子宮内膜症感受性領域の転写制御メカニズム解明）

著者：Hirofumi Nakaoka, Aishwarya Gurumurthy, Takahide Hayano, Somayeh Ahmadloo, Waleed H Omer, Kosuke Yoshihara, Akihito Yamamoto, Keisuke Kurose, Takayuki Enomoto, Shigeo Akira, Kazuyoshi Hosomichi, Ituro Inoue（中岡博史、アイシュワリヤ グルムルティ、早野崇英、ソマイエ アーマッドルー、ワリード H オマル、吉原弘祐、山本晃人、黒瀬圭輔、榎本隆之、明樂重夫、細道一善、井ノ上逸朗）

■ 研究の詳細

● 研究の背景

子宮内膜症は本来の組織以外に子宮内膜が付着し増殖する病気で、成人女性の 10%ほどが罹患しており、月経痛や不妊の原因にもなっています。子宮内膜症は女性の社会進出を妨げる大きな要因となっており、また、少子化対策のためにも治療薬開発が期待されます。しかしながら、これまで子宮内膜症の病態メカニズムがわからなかったために、効果的な治療法が見いだされていませんでした。

また、これまでゲノム全域アソシエーション・スタディ (GWAS)⁽³⁾ と呼ばれる方法により、多くの疾患でリスクとなる「遺伝子多型 (SNP)」が報告されてきました。しかしながら、報告された SNP の大半はタンパク質をコードする遺伝子領域の外に存在します。そのため、これらの SNP は遺伝子発現量を変化させていると考えられますが、実際にどのような分子的なメカニズムを介して遺伝子発現に影響するかについては、検出方法の限界から証明されていませんでした。

● 本研究の成果

これまで理化学研究所の解析により子宮内膜症のリスクとなる SNP がヒト染色体 9p21 領域に報告されていました。国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・井ノ上研究室の中岡助教らは、9p21 領域をさらにスクリーニングすることによって、遺伝子調節領域に存在する機能的 SNP を同定することに成功しました。この機能的 SNP は、ANRIL という細胞増殖に重要な役割を果たす非コード RNA のエンハンサー領域（調節領域）に存在し、転写因子 TCF7L2 の DNA 認識配列上に位置することが明らかとなりました。

中岡らは、さらに、次世代シーケンサーを用いたアレル⁽⁴⁾ 特異的遺伝子発現解析手法を開発することによって、SNP がアレル特異的に ANRIL プロモーターとのクロマチン相互作用を及ぼすこと、また、転写因子 TCF7L2 との結合能に影響することを明らかにしました。このことはクロマチン相互作用による転写促進活性の違いによって ANRIL の発現量に変化が生じることを示唆しています（図）。

● 今後の期待

本研究において子宮内膜症のリスクに関わる遺伝子多型により ANRIL 発現が影響を受けることが示されました。ANRIL は多数の遺伝子の発現量に影響を及ぼすことが知られています。また、ANRIL の調節領域に結合する TCF7L2 は Wnt 系シグナルを伝達する転写因子であり、子宮内膜症への Wnt 系シグナルの関与が示唆されます。これらのことから ANRIL や Wnt 系シグナルの働きを研究することが子宮内膜症の治療標的の探索に結びつくことと期待されます。

また、本研究で確立されたアプローチは、遺伝子調節領域に存在する遺伝的多型 (SNP) の作用メカニズムを分子レベルで理解する研究の先駆的モデルになります。本アプローチは、『ポストゲノムワイド関連解析』のさきがけとして他の疾患領域への応用が期待されます。

■ 用語解説

(1) SNP (一塩基多型)

ゲノム全域に存在する塩基配列の違いのこと

(2) ANRIL (antisense non-coding RNA in the INK4 locus)

9p21 に存在する非コード RNA (non-coding RNA)。糖尿病や心筋梗塞など多くの疾患の感受性 SNP がこの遺伝子近傍に存在する。

(3) GWAS (ゲノム全域アソシエーション・スタディ)

ゲノムに網羅された 50-100 万の SNP を調べることで病気のリスクとなる遺伝子多型を同定する手法。

(4) アレル (対立遺伝子)

対立形質に対する遺伝子。互いに相同染色体に相对应する。

■ 研究体制と支援

本研究は日本医大産婦人科と新潟大学医学部産婦人科との共同研究です。文部科学省科研基盤研究 A(15H02373) の支援を受けて研究を進めました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門
教授 井ノ上 逸朗 (いのうえ いつろう)
- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門
助教 中岡 博史 (なかおか ひろふみ)

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明 (せいの ひろあき)