

イヌの大規模かつ網羅的な DNA メチル化情報基盤を開発！

～様々なイヌの疾患のメカニズム解明・治療開発への貢献に期待～

ポイント

- ・ イヌの様々な組織における大規模かつ網羅的な DNA メチル化情報取得に成功。
- ・ それぞれの組織に特有な DNA メチル化パターンを発見。
- ・ 様々な組織から生じるイヌの疾患メカニズム解明と治療開発への進展に期待。

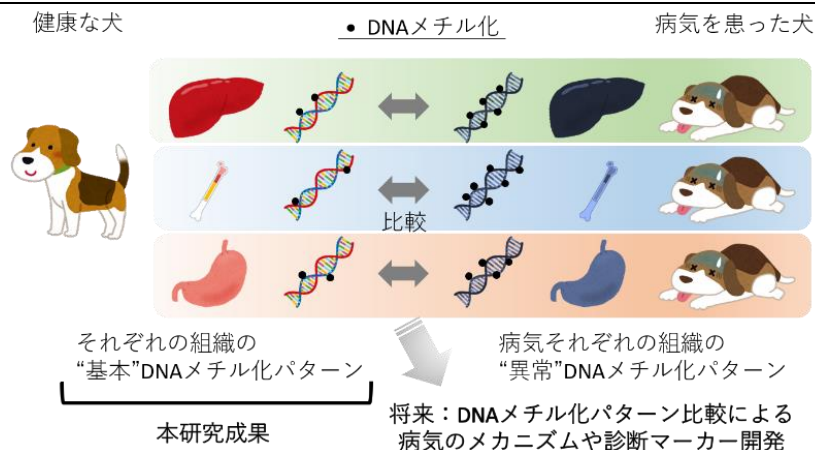
概要

北海道大学大学院獣医学研究院/One Health リサーチセンターの山崎淳平特任准教授、アニコム先進医療研究所株式会社の松本悠貴研究員、コリエル医学研究所（アメリカ）の Jaroslav Jelinek 教授らの研究グループは、イヌの各組織における DNA メチル化の大規模かつ網羅的な情報の取得に成功しました。

DNA メチル化とは遺伝情報を持つ DNA への修飾の一つであり、ATGC の 4 塩基の情報に「依らない」メカニズムでありながらも細胞の正常な発生や分化などに重要であり、その異常が様々な疾患に関わっていることが知られています。本研究では次世代シーケンサーを駆使した手法を独自に樹立の上、イヌの 16 種類の正常組織におけるイヌゲノム上の 130,000 カ所以上の DNA メチル化情報の取得に成功しました。この情報を解析したところ、各正常組織特有の DNA メチル化パターンが存在すること、その違いが遺伝子発現の差に関連していることが判明しました。

現在、イヌの様々な疾患における発生メカニズムの解明に遺伝情報の解析が進められていますが、特異的な遺伝子変異によって発生する疾患は稀です。よって、DNA メチル化の異常といった遺伝子変異以外によるイヌの疾患に関連するメカニズムの解明が期待されますが、本研究で取得されたような正常組織における情報基盤が未完成でした。本研究成果は今後のイヌの疾患研究及び様々な環境因子による DNA メチル化の影響とその関連を解析する上で重要なデータとなります。

なお、本研究成果は、2021 年 5 月 11 日（火）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。



本研究成果と今後の展望

健康な犬の各種組織の“基本”DNA メチル化パターンデータを構築。

将来的には、様々な疾患における傷害された組織のパターンと比較することで病気のメカニズム解明や診断マーカーの開発が見込まれる。

【背景】

遺伝情報としての DNA は科学技術の発達により大規模な塩基配列決定が可能となり、ヒトやイヌ等、大部分の動物に関してのすべての配列情報が解読されています。しかし、この配列情報だけでは生命の神秘を解明することにはほぼ遠いという事実もまた同時に判明しました。つまり、塩基配列「以外」の何かの影響もまた重要であることがわかったのです。このような遺伝情報に「依らない」学問である「エピジェネティクス」研究がこの 20 年ほどで急速に活発になってきています。DNA メチル化は ATCG の塩基配列を対象としたものではなく、DNA にメチル基が修飾されることによる変化です。この変化により DNA とタンパク質の相互作用に影響を及ぼすことで遺伝子発現が変化することから、エピジェネティクス研究における代表的なメカニズムです。現在では、細胞の発生やあらゆる疾患にも関連していることが判明しています。

イヌなどの伴侶動物は人間のパートナーとして重要であることは疑いようがありません。よってイヌが罹患しうる疾患に関する獣医学的見地からの研究によって、症例の治療成績向上といった獣医臨床への貢献が期待できることもさることながら、イヌには人間と類似とした疾患が多いことから種を超えた橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）の対象としても欠かすことができません。しかしながら、イヌにおける DNA メチル化研究はごく少数を除き、根本的情報すら整備されていなかったのが現状です。

【研究手法】

本研究では、次世代シーケンサーを用いた大規模かつ網羅的な DNA メチル化解析法を独自に樹立し、イヌの主要な組織 16 種類（肺、心臓、胃など）に関して検討を行いました。また同じく全遺伝子発現データも次世代シーケンサーを用いて取得し、組織間の DNA メチル化との相関を解析しました。

【研究成果】

本研究では、16 組織すべてにおいてイヌゲノム DNA 上の約 160,000~180,000 カ所の DNA メチル化の状態を定量的（どのくらいの割合でメチル化しているか）に解析することが可能でした。このうち、130,000 カ所については全組織において DNA メチル化データが取得できたので、相互の比較解析が可能でした。この組織間比較の結果、全体の解析部位のうち、52%-65%の部位が高メチル化し、23%-28%の部位が低メチル化しているなど全体的な DNA メチル化の傾向は共通していた一方で、解析部位の約 17%におけるメチル化パターンによって各組織の違いが規定されていることが見出されました。また、この組織間で異なる DNA メチル化は組織間で異なる遺伝子発現にも相関が見出されました（図 1）。

【今後への期待】

これまでのイヌにおける DNA メチル化の研究では、ヒトの類似疾患における報告をもとにあらかじめ研究対象となる遺伝子を設定する必要がありました。ヒトの〇〇病では A 遺伝子のメチル化が異常なので、イヌの同じような〇〇病ならイヌの A 遺伝子もまたメチル化が異常であろう、といった内容です。また解析していた範囲もその対象遺伝子に該当する部位の数カ所に過ぎませんでした。しかし本研究によって、DNA メチル化の解析対象遺伝子を絞ることなく広範囲なスクリーニングが可能になり、また解析範囲も数千倍以上に向上させることが可能となりました。

今後、本データと未知な部分が多く残るイヌの疾患における DNA メチル化状態と比較することで、

真にイヌの疾患に特異的な診断マーカー・予後判定マーカーの探索や疾患の発生メカニズム解明が可能となるなど動物医療の発展が期待されます。また同時に、ヒトでは希少疾患でもイヌでは多い疾患などでは、その知見がヒトの疾患へ応用されることが期待されます。

論文情報

論文名 DNA methylation landscape of 16 canine somatic tissues by methylation-sensitive restriction enzyme-based next generation sequencing (メチル化感受性制限酵素と次世代シーケンスによるイヌの16種類体細胞のDNAメチル化解析)

著者名 山崎淳平^{1,2}, 松本悠貴³, Jaroslav Jelinek⁴, 石崎禎太⁵, 前田真吾⁶, 渡部 桂³, 石原玄基³, 山岸潤也⁷, 滝口満喜¹ (¹北海道大学大学院獣医学研究院附属動物病院, ²One Health Research Center, ³アニコム先進医療研究所株式会社, ⁴Coriell Institute, ¹北海道大学大学院獣医学研究院比較病理学教室, ¹東京大学農学生命科学研究科獣医臨床病理学研究室, ¹北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所)

雑誌名 Scientific Reports

DOI 10.1038/s41598-021-89279-0

公表日 2021年5月11日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 特任准教授 山崎淳平 (やまざきじゅんぺい)

T E L 011-706-5319 メール j.yamazaki@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/research/detail/translational/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

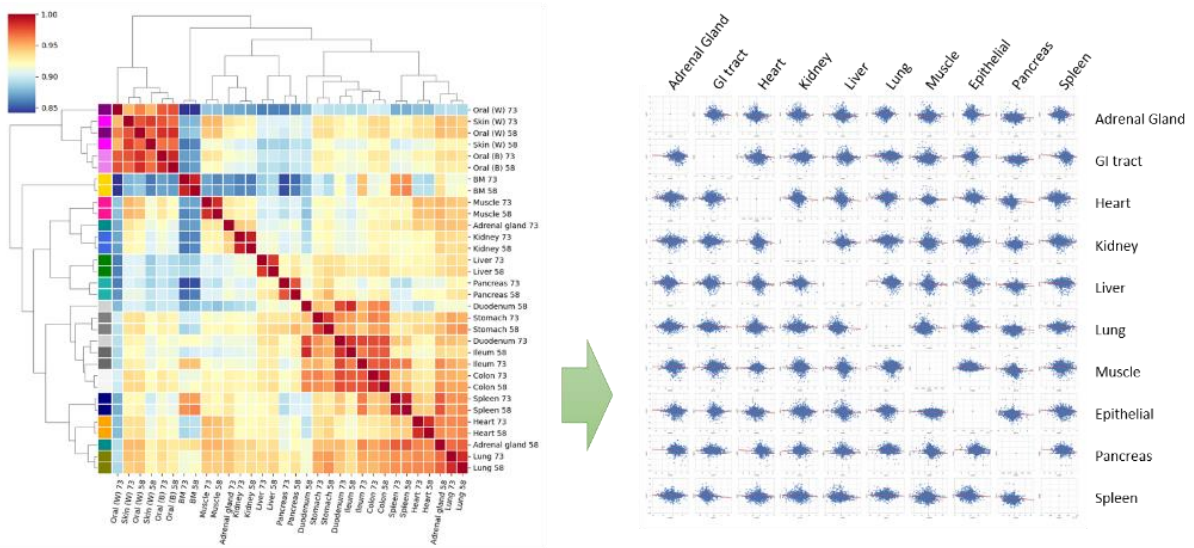
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

アニコム先進医療研究所株式会社

T E L 03-5925-6955 メール anicom_med_info@ani-com.com

U R L <https://www.anicom-med.co.jp/index.html>

【参考図】



各組織におけるDNAメチル化パターンに違い

各組織における遺伝子発現の差と関連

図 1. 取得した DNA メチル化パターンの各組織における違い（左）とその組織間の遺伝子発現の相関（右）。

【用語解説】

- *1 ゲノム DNA … 細胞の中にある DNA の基本セットのこと。
- *2 遺伝子 … ある一つのタンパク質を作るための DNA 上の領域のこと，設計図。