

## 〈7〉クロマチン高次構造解析による子宮内膜症感受性遺伝子座の転写制御メカニズム解明

### Chromatin structure analysis to elucidate regulatory mechanisms of risk loci for endometriosis

大学共同利用機関法人情報システム研究機構

国立遺伝学研究所総合遺伝研究系人類遺伝研究部門 中岡 博史

ゲノムワイド関連解析(GWAS)によって common disease の感受性遺伝子座同定が急速に進展し、現在までに 7,000 を超える関連が報告されている。これらは疾患発症機序という複雑な生命現象の解明に向けた基盤知識になりうるが、DNA 多型と疾患リスクの関連を統計的に示しているに過ぎず、疾患発症機序解明や治療法開発に向けて重要となる機能解析は進んでいない。

GWAS で同定された SNPs の約 90%は、タンパク質をコードする遺伝子上ではなく、遺伝子間領域あるいはイントロンに位置することが知られており、SNPs サイトにおける DNA 配列の違いが、近傍遺伝子の転写制御機構に影響を及ぼし、遺伝子発現量を変化させることで、疾患発症リスクに繋がると考えられる。また、ENCODE プロジェクトによるヒトゲノムに存在する機能的エレメントの網羅的探索により、GWAS で同定された SNPs の大部分が DNase I hypersensitive sites (DHSs) に位置することが明らかにされた。SNP が存在する DHS は、クロマチン・ループ構造を形成して、離れた位置にある遺伝子を制御することが示唆される。このことは、GWAS で同定された疾患関連 SNP による転写制御メカニズム解明には、DHS として検出されるオープンクロマチン領域を中心とした、クロマチン 3 次元構造が重要であることを示唆している。

子宮内膜症は生殖年齢にある女性の約 10%に認められる疾患であるが、発症原因は未だ不明である。我々を含め、複数の研究グループによる GWAS が実施され、9p21 領域、WNT4 領域、IL1A 領域など複数領域が同定されている。

我々は次世代シーケンサーを用い、SNP アレルに応じて変化するクロマチン 3 次元構造を検出する手法を開発し、9p21 領域の子宮内膜症感受性 SNP によって、転写因子結合からクロマチン相互作用を介して遺伝子発現に至る一連の転写制御プロセスに、アレル間不均衡が生じていることを実証した。さらに、子宮内膜症 GWAS で同定された他の感受性領域における発現調節機構を明らかにすることで、発症機序全貌解明に向けて取り組んでいる。

参考文献

1. Ituro Inoue, Hirofumi Nakaoka. Disease-Related Genes from Population Genetic Aspect and Their Functional Significance. *Evolution of the Human Genome I: The Genome and Genes*. Chapter 14: 273-283, Springer, 2017