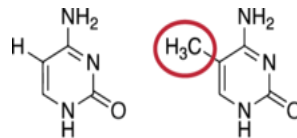




DNA メチル化とエピジェネティクス



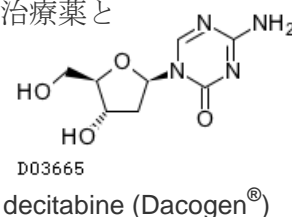
<https://l-hospitalier.github.io>

2021.7 Cytosine methylated Cytosine

感染対策の基礎知識

#289

mRNA は C. Janeway の PAMPS (pathogen associated molecular pattern & sequence) の一つで Toll 受容体 **TLR-3** が 2 本鎖 RNA、**TLR-7** が 1 本鎖 RNA を認識、破壊に導く。自然免疫が裸の RNA を破壊するので宿主蛋白合成系を使う mRNA ワクチンは工夫が必要 (#287 参照)。ビオンテックの **カリコー・カタリン** (Katalin Kariko^{*1}) は mRNA のウリジンを 1-メチル・シュードウリジン ψ (m1 ψ) で置換して TLR-7 による認識をすり抜けて mRNA ワクチンを成立させた。遺伝子 DNA 塩基のメチル化はシトシンのピリミジン環 (6 角形) の 5 位の炭素、あるいはアデニンのプリン環 (5+6 角形) の 6 位の炭素へのメチル基の付加。メチル基は接合時に一時除去、その後再建されるとされたが、現在では完全な除去はなく一時的にヒドロキシル化が起きると考えられている。哺乳類の **【C_pG 配列】** はシトシン C の次にグアニン G が現れる 2 塩基配列 (ジヌクレオチド) で間の **p** はフォスホ・ジエステル結合 phospho di-ester bond。CG の組み合わせの平均出現率 (期待値) は $1/4 \times 1/4$ で $1/16$ (約 6%)。この C_pG 配列の 60~90% はメチル化されている。C_pG 配列は DNA の遺伝子発現の on/off を調節するプロモーター領域にクラスターとして存在する事が多く **C_pG アイランド** と呼ぶ (300~3000 塩基対が多い)。ヒトのプロモーター遺伝子では 70% がメチル化しているが、遺伝子発現中はメチル化されていない。DNA メチル化は正常発現に必須で **DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT)** 欠損マウスでは細胞分裂の際に娘遺伝子に DNA メチル化の遺伝情報を伝達できず数日で胚死する。これらの遺伝子塩基配列に依存しない (アミノ基付加による) 遺伝情報伝達系が明らかになり **エピジェネティクス** (epi- は外の、その上の、の意味) と呼ばれた。最近 TLR-9 の構造が解明され、TLR-9 は非メチル化 C_pG-DNA を認識すると判明。DNA メチル化は個体の環境により遺伝子発現を調節する環境依存のシステムなのか、それとも細胞分裂や発生時に遺伝子の接合や分裂を通じて保存される遺伝情報伝達システムなのか。あるいは 2 面を合わせ持つのか? **【原核動物】** の細菌では DNA メチル化は特別な意味を持つ。保護されるべき特定の DNA 配列はその全長に渡って周期的にメチル化される。細菌にウイルス・ファージが感染して外部からメチル化を受けていない塩基配列を持ち込むと、配列に特異的な制限酵素が分解、切断する。細菌のゲノムであるメチル化された DNA はこの制限酵素で認識されない。これは原始的な自然免疫系と考えられる。**【発癌】** は過度のメチル化により癌抑制遺伝子のサイレンシング (発現抑制) が起きることによる。また広範な低メチル化による発癌と悪性化が別の機構で起きる。DNA メチル化を担う蛋白酵素、DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT) の活性阻害剤 **5-アザ-2'-デオキシシチジン (デシタビン Dacogen[®])** がエーザイ・アメリカにより開発され、癌抑制遺伝子の活性化による **骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS)** と慢性骨髄性白血病 (**CML**) に対する治療薬として FDA 承認 (2011/6)。decitabin は骨髄抑制とその作用機序から娘細胞に遺伝子異常の伝達の副作用がある。またヒトの長期記憶が DNA メチル化で制御されているのを示唆する複数の研究結果がある。



^{*1} ハンガリーでは日本と同様、姓・名の順に記述するが、欧米式に名・姓の順で記載しているかもしれないのでカリコーとカタリンどちらが family name か判断できず。