



2009年6月30日

GNAFANA

ヒトゲノムネットワークモデルへの道を開く、理研 FANTOM4 プロジェクト DNAFORM の DeepCAGE 及び shortRNA 解析サービスに係わる新しい応用例

わたしたちの生命科学へのアプローチは、仮説検証型の研究方法に基づいています。しかしながら、どのような仮説であっても定式化され観察可能な現象から暗示される説明は、その仮説を立証または論駁するために大規模な実験的な評価を必要とします。生命科学の分野において、わたしたちの知的概念の組み立て方は「仮説検証型の研究」からシステム生物学に基づく「予測の科学」時代へと新しい方向に動いて来ています。予測の科学は、いつの日か新薬開発に掛かる時間やコストを大幅に削減することができる新しい治療法の設計に繋がる可能性を期待できます。

生命活動のネットワークを司る制御機構を完全に理解することは、一つの細胞、一つの組織から一つの生命体までが、その置かれた環境からどのようにシグナルを受け取り応答するのかを正確に予測可能にするものでなくてはなりません。将来の医学研究では、生命活動ネットワークを正確に描き信頼性のあるモデルを組み立てるために必要となる膨大なデータを読み解くために、データ集約型のコンピューティングが必要となるでしょう。このような情勢の中、最前線の研究者は、データ収集とその解釈の複雑さをなんとか克服するために、より下等な生物で遺伝子発現をコントロールしている調節機構ネットワークの解読を開始しました。

理研オミックス基盤研究領域の主導のもとで進められた国際的コンソーシアム—FANTOM4 プロジェクト⁽¹⁾では、ヒトの培養細胞（単球の THP-1 細胞）の遺伝子ネットワークモデルを構築するという研究課題に初めて挑戦しました。この野心的なゴールを目指す前に、彼らは遺伝子発現の動因となるプロモーター活性に直接関連する発現プロファイルについて、また、予めゲノムワイドな発現プロファイルについて何の予備知識を持たずに解析を進めることができる新しい方法論を開発しなければなりません。ゲノム上の特定領域で正確にプロモーター活性を測ることは、プロモーター領域に認められる調節因子にかかわる演算モデルを構築するきっかけとなりました。これらの実験とコンピューターモデルから導きだされたすべての結果は、理研の新しい FANTOM4 ウェブリソースから入手可能です (<http://fantom.gsc.riken.jp/4/>)^(2,3)。

ゲノムワイドなデジタル発現プロファイリング及びプロモーターの予測を可能にする「キャップトラパー法を用いた発現解析 (CAGE)」⁽⁴⁾と新しい次世代シーケンス法との組合せ (DeepCAGE 解析⁽⁵⁾) により、新しい FANTOM4 遺伝子ネットワークの基盤となる詳細なデータセットが提供されました。DeepCAGE 解析は、生物学的研究において遺伝子調節機構を明らかにする、他に類を見ない強力な手法として位置づけられました。理化学研究所が明らかにしたように、DeepCAGE データとそのコンピューターモデルは、他の実験データ、すなわち、shortRNA の分析、転写制御因子のノックダウン実験、クロマチン IP、マイクロアレイ、タンパク質-タンパク質相互作用などの実験によって得られたデータとも関連づけることができます。特に、FANTOM4 プロジェクトの shortRNAs の分析では、転写開始点に結合する RNA ポリメラーゼ II と関連する「転写イニシエーション RNAs」または「tiRNAs」と表示する

新しいRNAの発見に至りました⁽⁶⁾。

FANTOMプロジェクトで実施されたDeepCAGE解析は、調節遺伝子ネットワークを記述するために必須となるデータをもたらしたことに加えて、初めて、ゲノムワイドなスケールで存在する繰り返し配列から転写活動が起こっていることを明らかにしました⁽⁷⁾。これらの観察結果により、生物学的重要性を秘める非常に頻度の少ない転写事象の解析でDeepCAGEの威力が示され、レトロトランスポゾンに由来する23,000の候補となる調節領域が導き出されました。ヒトゲノムには430万以上の反復配列が存在するため、解析を進めることによって医学研究において新しいマーカーの発見などへのつながりが期待されます。

ダナフォームとしては、生命活動のネットワークを解析するDeepCAGEやshortRNAライブラリーなど、最新の理研技術をお客様にサービスとして提供できることをありがたく思っております。理研FANTOM4プロジェクトで開発された方法は、どのような研究にも関連する遺伝子制御機構を解析するための非常に有用な手法です。DeepCAGEとshortRNAサービス、そして、弊社がどのようにお客様の予測科学へのご研究をお手伝いできるかなど詳細につきましてはご連絡をお待ち致します。

* CAGEなどの技術は、株式会社ダナフォームと独立行政法人理化学研究所の共同研究の成果による特許を用いたものです。

References:

1. FANTOM Consortium et al., The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line. *Nat Genet.* 2009 May;41(5):553-62. Epub 2009 Apr 19.
2. Kawaji H et al., The FANTOM web resource: from mammalian transcriptional landscape to its dynamic regulation. *Genome Biol.* 2009 Apr 19;10(4):R40.
3. Severin J et al., FANTOM4 EdgeExpressDB: an integrated database of promoters, genes, microRNAs, expression dynamics and regulatory interactions. *Genome Biol.* 2009 Apr 19;10(4):R39.
4. Kodzius R et al., CAGE: cap analysis of gene expression. *Nat Methods.* 2006 Mar;3(3):211-22. No abstract available.
5. Valen E et al., Genome-wide detection and analysis of hippocampus core promoters using DeepCAGE. *Genome Res.* 2009 Feb;19(2):255-65. Epub 2008 Dec 11.
6. Taft RJ et al., Tiny RNAs associated with transcription start sites in animals. *Nat Genet.* 2009 May;41(5):572-8. Epub 2009 Apr 19.
7. Faulkner GJ et al., The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat Genet.* 2009 May;41(5):563-71. Epub 2009 Apr 19.