

## FANTOM プロジェクトとその医療展開

◎林崎 良英<sup>1)</sup>

株式会社ダナフォーム 代表取締役<sup>1)</sup>

近年の次世代シーケンサーの急激な進化により、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの生体分子全体を網羅的に解析するオミックス科学が急速に発展し、ゲノム DNA の生殖細胞変異解析による疾患のリスク診断や体細胞変異解析（がんゲノム）により、がんの薬剤感受性、予後予測診断などが現実のものとなっています。

我々が主催してきた国際 FANTOM コンソーシアムの活動は、このオミックス科学分野の基礎を築いてきました。この中で開発した CAGE 法 (Cap Analysis of Gene Expression) により、遺伝子の発現を調節するプロモーターを系統的に解析できるようになり、トランスクリプトームのみならず、プロモトーム

(Promotorome) と細胞の形質を決定する転写因子ネットワークが明らかになってきました。CAGE 法は、転写開始点 (TSS) つまり CAP サイトを含む cDNA を次世代シーケンサーで、大量のシーケスタグを出し、全ゲノムシーケンスに Alignment することで転写開始点を同定していく方法です。ゲノムのどこから、どちら向きに、何分子の RNA がいつどの細胞で発現しているかを 1 塩基の精度で同定することが可能です。我々は、2014 年に、「正常細胞の定義」といえる大規模データを発表し、今後のがんなどの疾患研究の基礎を築きました。これにより、ネットワークメカニズムを背景に持つ新たな TSS RNA マーカーを抽出することができるようになり、このような新たながんマーカーを用いて、個別のがんの予後を予測することが可能であることを示すデータが得られています。

CAGE 法の応用として、エンハンサー領域から双方向に転写されている eRNA を検出するという方法でエンハンサーを同定するエンハンサースキヤニング法を開発しました。この方法は転写を遠隔的に調節する DNA の機能エレメント、「エンハンサー」を、Histone コード等よりもはるかに効率的かつ 1 塩基の精度で同定できます。FANTOM5 の活動では、大量の細胞種の CAGE 解析からエンハンサーが多数同定され、その全貌 (エンハンサローム) が少しずつ分かってきました。さらに重要なことに、これらのエンハンサー領域には、タンパクをコードするタンパクコード領域 (コドン) よりも高頻度にヒトの疾患の責任変異が存在することが判明し、医科学上、医療上の重要な意義が出てきました。

核内 RNA である eRNA は常に分解されていることから、発現レベルが非常に低いため、通常の CAGE 法ではシグナルが弱く、時には検出できないこともあります。京都大学村川教授により、eRNA のシグナルを増強するために、発生期の核内 ncRNA を簡便迅速に単離して CAGE 法に供する NET CAGE 法と、CAGE タグのノイズを落とす ReapTech 法等の一連の技術が開発され、エンハンサロームの解析技術はさらなる進化を遂げている。これらの技術によりエンハンサーはヒトゲノム上にすでに 100,000 領域以上見つかり、疾患解析対象として重要な意義を持ち始めているのです。

ヒトゲノム配列のみならず、その中のエンハンサーやプロモーターの機能エレメントのさらなる発見は、従来の診断治療科学に新しい標的を与え、予防科学、健康科学の推進に役立てることができるようになりました。本講演が皆様の活動の一助になれば幸いです。