

Genome-wide DNA methylation analysis in peripheral blood cells and Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cell lines

谷口, 愛樹

<https://doi.org/10.15017/1928615>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 谷口 愛樹

論文名 : Genome-wide DNA methylation analysis in peripheral blood cells and Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cell lines
(末梢血細胞と EB ウィルス感染型不死化リンパ球細胞株におけるゲノムワイドな DNA メチル化の比較解析研究)

区 分 : 甲

論文内容の要旨

DNA メチレーション疫学研究が進展することで、多因子疾患リスクに対する遺伝因子と環境因子の分子メカニズムを解明することにつながることを考えられる。疫学研究を行なう上で DNA を得るためのバイオリソースとして広く用いられているのは、末梢血由来リンパ球細胞 (PBCs) と EB ウィルス不死化リンパ球細胞 (LCLs) の 2 種類の細胞である。これらの細胞間における DNA メチル化状態の差異を把握しておくことは、今後の多因子疾患リスクに関する疫学研究において非常に重要である。

そこで我々は、PBCs の 192 検体と LCLs の 92 検体から常染色体 DNA を採取し、Human Methylation 450 K array を用いて DNA メチル化レベルを測定した。SNP と関連するメチレーションサイトと call rate の低いサイトを除いた 400,240 サイトを用いて、細胞の種類、性別、年齢を独立変数とした一般化線形モデルで解析した。

その結果、これまでの報告と同様に、PBCs と比べて LCLs で DNA メチル化レベルの低いサイトの割合が多かったことが示された。有意な差を示した methylation site と相関する遺伝子群について gene ontology (GO) enrichment analysis を行なった結果、「development」に関する GO term が多いことが分かった。それらの遺伝子群の遺伝子発現と DNA メチル化変化は僅かな相関を示し、これにより DNA メチル化の変化が直接的に遺伝子発現の変化を誘導していないことが示唆された。また 2 つの細胞間で有意な差を示すようなメチレーションサイトは、CpG アイランド外や転写開始点から離れた場所に位置している傾向が示された。加えて low-CpG プロモーターでは顕著にメチレーションレベルが変化していることが示された。また、*ELOVL2* と *FHL2* に位置している、年齢と相関してメチレーションレベルが変化するサイトではその傾向が PBCs に比べて LCLs では弱くなっていることが示された。

以上の結果から、特に、low-CpG プロモーター内に位置するサイトのうち、PBCs でメチレーションレベルが高く維持されているメチレーションサイトは LCLs では脱メチル化していることが多く、このようなサイトが EB 不死化の際に脱メチル化を起こしやすい性質を持っていることが示唆される。このように、同じリンパ球細胞由来の 2 つの細胞株であっても DNA メチレーションレベ

ルは大きく異なっており、必ずしも互いに代わりにならないということを理解しておく必要がある。