

エストロゲン活性評価と遺伝子機能解析への利用

DNAマイクロアレイの開発

エストロゲンは女性ホルモンとして、女性の発育成長、妊娠の継続などに重要な働きを担っている。エストロゲンの作用は、まずエストロゲンが細胞内に取り込まれた後に核内受容体であるエストロゲンレセプタ(ER)と結合するところから始まる。この結合のシグナルは様々なターゲット遺伝子の転写調節領域に存在するエストロゲン応答配列(ERE)との結合により伝えられ、エストロゲン受容体/コアクチベータ複合体がRNAポリメラーゼなどと協調することによりターゲット遺伝子の発現を調節(活性化や抑制)する(図1)。これらの遺伝子は転写翻訳後、更に様々な遺伝子やタンパク質に作用して自分自身や他の細胞の増殖、分化の促進、細胞死の抑制などの現象を引き起こす。これが実はホルモンの作用であるが、その実体は、細胞内でターゲット遺伝子を含めて多くの遺伝子(及びその産物)がネットワークを形成して伝達されるシグナルによって引き起こされる現象である。最近、さらに受容体を介さない経路も明らかになってきており、シグナル伝達の詳細を解明するためには多くの遺伝子の情報を得て、様々なシグナルによる遺伝子の応答の状態を知る必要がある。このような目的に適した手法の一つとしてDNAマイクロアレイが挙げられる。

DNAマイクロアレイによって得られる情報は、遺伝子の発現上昇/減少であるが、それを利用する方法として2通り考えられる(図2)。一つ

は、様々な刺激(たとえば化学物質の影響)を分類するときのツールとして利用する方法である。遺伝子発現のプロファイルを得ることで、似たプロファイルを示す刺激は似た作用をすることが予想されることから、それらを分類することができる。これにしたがって、例えばエストロゲン活性を示す化学物質をその活性の強さだけでなく、影響まで含めて分類することが可能になる。もう一方の利用法は、遺伝子機能の解析である。様々な遺伝子の発現変動をモニタすることで、ある刺激によって共通に変動する遺伝子の組み合わせが明らかになる。このような遺伝子発現変動情報をクラスタ化することにより共通のシグナルカスケードにのっているかについての判定が可能になる。その中に機能の良くわかっている遺伝子があればそのカスケードにのっている遺伝子の機能も推定できることになる。

我々は、エストロゲンに対して応答するヒトの遺伝子の情報を得て、203個の遺伝子(発現量補正遺伝子も含む)を載せたDNAマイクロアレイ(商品名EstrArray)をベンチャー企業と共同で作成して、遺伝子発現プロファイルの取得とクラスタリングによる遺伝子機能の推定を行っており、環境ホルモンの評価法や健康食品の開発などへの応用を進めている。

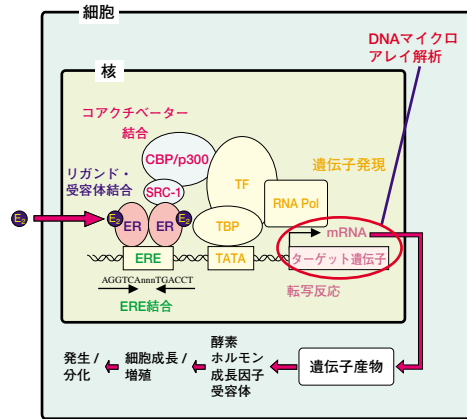


図1 エストロゲン応答経路(受容体経路)
E₂:エストロゲン, ER:エストロゲン受容体。

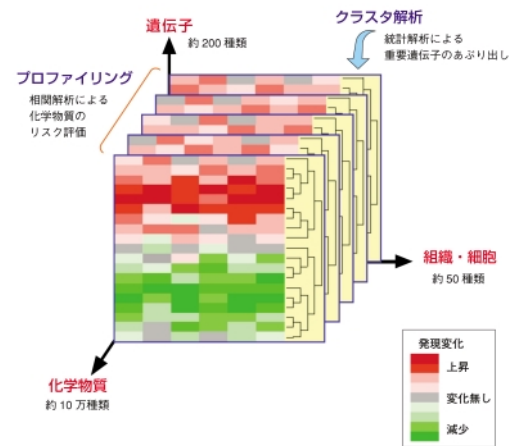


図2 DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリングと遺伝子のクラスタリング



きやまりょういち
木山亮一
kiyama.r@aist.go.jp
生物機能工学研究部門

関連情報

- Terasaka, S. et al., EHP Toxicogenomics in press (published on-line, 2004).
- Inoue, A. et al: J. Mol. Endocrinol, Vol. 29, 175-192 (2002).
- Inoue, A. et al: J. Pharmacol. Toxicol. Methods, Vol. 47, 129-135 (2002).
- Inoue, A. et al: J. Mol. Endocrinol. in press (2004).
- 木山亮一: AIST Today Vol. 1, No. 6, 27 (2001).
- ハイテク・スタートアップス(産総研) Autumn, 9-10 (2003).