

老年医学の展望

「細胞の記憶」, エピジェネティクスと疾患
 ～細胞と個体, 複雑なシグナルとエピジェネティクスを結びつける
 「生老病死」の分子生物学～

田中 知明

要約 ヒトゲノムは解読されたが, ゲノムの配列情報だけでは一卵性双生児の違いや核初期化・細胞老化に代表されるような生物の多様性や細胞生命現象の複雑さを説明できないことがわかってきた. 発生分化のプロセスで獲得していく性質や内外からの刺激に応じた変化などの情報を「細胞記憶」として刷り込みながら, 整理・維持してゆくシステムが存在しているのである. すなわち, 人間は環境に応じてゲノム構造や機能を変化させて遺伝子発現様式を調節する仕組み「エピジェネティクス」を持ち, この仕組みが細胞分化や核リプログラミング・老化シグナルと深く関わっているだけでなく, 破綻したり, うまく働かないとがんや糖尿病・動脈硬化・生活習慣病など多くの病気の原因に結びつくことが明らかにされつつある. そして, 細胞は内外からの様々なシグナルを核内に伝え, 最終的にゲノムスケールでの転写産物調節を引き起こし, 細胞環境に適応しようとしている. 核内の転写反応と遺伝子発現制御は, DNA に結合する転写因子以外にも, ヒストンコード仮説を支えるヒストン修飾酵素やヒストンの化学修飾を特異的に認識して結合する分子群, ヒストンバリエーションやシャペロン, 染色体・クロマチン構造調節因子, 核内構造体構成因子, タンパクをコードしない転写産物 (non-coding RNA) など実に多種多様な分子が複雑に絡み合うことで, 多彩な機能発現に関与している. 例えば, 癌抑制遺伝子である p53 は転写因子として機能するが, これらの作用メカニズムと連動して「生 (まれ変わり): 核リプログラミング」, 「老: 細胞老化・個体老化」, 「病: がん・生活習慣病」, 「死: アポトーシス」を制御する key regulator であり, 多面的な作用を発揮する役者であると言える. このように, エピジェネティクスは生命の原点に挑む深淵でかつ広範な研究領域であり, 遺伝子がどう働くか, どのように病気が発症するのか, 生物や病気の多様性はどのようにして生じるのかなど, 医学・生物学の本質と全体像を理解させる学問領域へと発展しつつある. 本稿では, 「細胞記憶」と「エピジェネティクス」をテーマに, その分子機構の概略を解説し, エピジェネティクスと疾患の結びつきについて, p53 と細胞老化・核初期化の関わりを交えながら概説する.

Key words : 細胞記憶, エピジェネティクス, 老化, 核リプログラミング, 転写因子, 心血管疾患

(日老医誌 2011; 48: 305-311)

はじめに

インド北部カピラ城でゴータマ・シッダールタ (釈迦・仏陀) がまだシャカ族の太子であった頃, 王城の外に散歩に行かれ, 四つの城門の東門では「老人」に, 南門では「病人」に, 西門では「死人」に, 北門では「沙門」に出会われ驚かれたという. その後, 太子は人間が逃れられない4つの苦しみとして「生老病死」を解決する旅に出たという言い伝えがある. 生物はなぜ「老」い

るのだろうか? 地球上に存在する全ての生物は, 「生」まれながらに寿命という逃れられない時間的制約を受け, やがて「死」に至る. そして, 加齢に伴って高血圧や糖尿病, 動脈硬化などの生活習慣「病」に対する罹患率が増加することは臨床的にも明らか¹⁾であり, これらが虚血性心疾患や脳卒中などの老年期疾患の基礎病態となっていることは, 一般的に広く受け入れられている. 加えて, 悪性腫瘍の罹患率も加齢とともに増加することから, 細胞レベルでの「老」化もまた腫瘍形成などの「病」と密接な関係があると捉えることができる. 近年まで老化はエントロピーの増加とともに, 加齢に伴って無秩序に起こるものだと考えられてきた. 個体老化であれ, 細胞老化にしろ, 完全に単一の表現系を示すことはなく, 個々

Epigenetics and disease

Tomooki Tanaka : 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

の個性や多様性を呈しているのである。一方で、テロメアの短縮やDNA傷害など全く異なった刺激にもかかわらず、老化という同様の性質を最終的に獲得するようになる事実はとても興味深い。つまり、アポトーシス：細胞「死」誘導機構のように、成因や分子病態の違いがありながらも、ある一定の共通分子機序により制御される(細胞)老化症候群とも言うべき秩序だった表現型を示すのである。それでいながら、個体や細胞によって老化の形質獲得に至る時間や性質がわずかに異なるなど、生物には個体差と多様性をも制御し、それらの情報を細胞レベルで記憶して維持するためのシステムを内在しているのである。さらに、山中4因子の発見²⁾により細胞の「生」まれかわり：核リプログラミングが可能となり、その後のわずか数年で早老症(ハッチンソンギルフォードプロジェリアやウェルナー症候群)由来の老化細胞からiPS細胞が樹立できたり³⁾、特定の転写因子の導入で線維芽細胞から肝細胞や神経細胞を誘導するダイレトリプログラミング技術が確立しつつある⁴⁾⁵⁾。つまり、老化を無秩序なエントロピー増加と単純に説明することができないばかりでなく、これらの細胞に書き刻まれた記憶(情報)を人為的に書き変えることが可能になってきたのである。核初期化と細胞老化、多因子疾患発症のメカニズムや環境応答、そして生物や病態の多様性など、医学・生物学の根底に存在する「生老病死」のメカニズムが、いわゆる「エピジェネティクス」なのである。

「細胞記憶」と「エピジェネティクス」

我々人間の体の中には、数十兆個にも及ぶ細胞が存在するとも言われている。しかしながら、元々はひとつの受精卵から受け継いだ同じDNA情報を持ち、増殖分裂を繰り返しながら、多様な細胞へと発生分化して、環境に応答しながら生理機能を発現し、細胞老化やアポトーシスに向かうという一連の細胞生命活動が営まれている。いろいろな性質の細胞が高度に統制された臓器を構築し、それらが集合してひとつの個体になるためには、元の細胞の性質や環境の変化に応じて獲得した情報を、細胞分裂の後でも正確に伝え維持する必要がある。その仕組みが、いわゆる「細胞記憶」である。多細胞生物における特定の器官・組織へと分化した細胞が各々の役割を果たし機能していくためには、特有の遺伝子発現プロファイルを空間的・時間的・細胞腫特異的に緻密にコントロールして行く必要がある。例えば、肝臓の細胞が次の日には腎臓になってしまうことは通常あり得ないように、発生分化・体軸形成に重要なHox遺伝子産物群は、胚発生初期に細胞ごとに働く遺伝子の組み合わせ(Hox

コード)が決定され、転写因子カスケード(T-box, sonic hedgehogなど)の司令塔となり、四肢の形成をはじめとした形態的形質を規定している⁶⁾。Hoxコードの遺伝子発現プロファイルは、細胞分裂後も維持され、頭からつま先まで前後左右の体軸形成の情報が、細胞に記憶として刷り込まれている。実際に、ヒトの頭・胸・手・足・体の各部分から採取した線維芽細胞を比較すると、Hox領域にある39のHox遺伝子クラスターとnon-coding RNAクラスターの発現プロファイルが異なっているのである⁷⁾。また、生物の発生過程ではあらかじめ決まった時期、決まった場所で細胞死が起こり(programmed cell death)、これが生物の形態変化などの原動力として働いているが、この細胞死もアポトーシスの仕組みによって起こる。さらに、アポトーシスが、比較的直線的なシグナル伝達カスケードによって誘導されるのに対して、細胞老化現象は、一般に遅延的な反応であり、特徴的な細胞質・核・クロマチンの変化は細胞の分裂を経て娘細胞に伝達される。細胞分裂の過程を通して、細胞形態変化は蓄積、増幅され、最終的には安定な表現型を伴った非可逆的な細胞周期停止を示す。この細胞分裂をまたぐ連続的な細胞の形態変化は、特異的な遺伝子発現プロファイルを伴う。従って、細胞老化においてエピジェネティクスの制御が深く関わっていることは、疑いのない事実である。最近の興味深い知見として、樹立したiPS細胞が、由来する元細胞のエピジェネティクス情報を記憶しているということを示した報告が挙げられる⁸⁾。核移植によるリプログラミングプロセスでは体細胞の核移植後すぐにDNA脱メチル化が生じるが、iPS細胞樹立においては数週間以上に渡ってDNAの脱メチル化が引き起される。つまり、エピジェネティックメモリーとしてiPS細胞には、元細胞のメチル化が残存しており、実際に、造血コロニーの形成は血球由来iPS細胞が皮膚線維芽細胞由来iPS細胞より高効率で、骨芽細胞の誘導は皮膚線維芽細胞由来iPS細胞が血液由来iPS細胞より高効率である⁸⁾。つまり、iPS細胞には元の細胞の記憶がepigenetic marksとして記憶されていたのである。このように個体を形成する最小の生命ユニットである細胞は、細胞の生老病死という過程の中で、同じゲノムを持つ細胞が異なる細胞に変化しながら細胞個性を発揮している。その変化はゲノムやクロマチンのマークとして記憶され、特有の遺伝子発現様式を用い、分裂後の娘細胞にも発現情報を伝える。つまり、細胞の記憶は、細胞個性をエピジェネティックに確立・維持・消去するシステムと密接に関わっており、発生、核初期化、癌、老化などの細胞生命現象の根底を支配しているとも言えよう

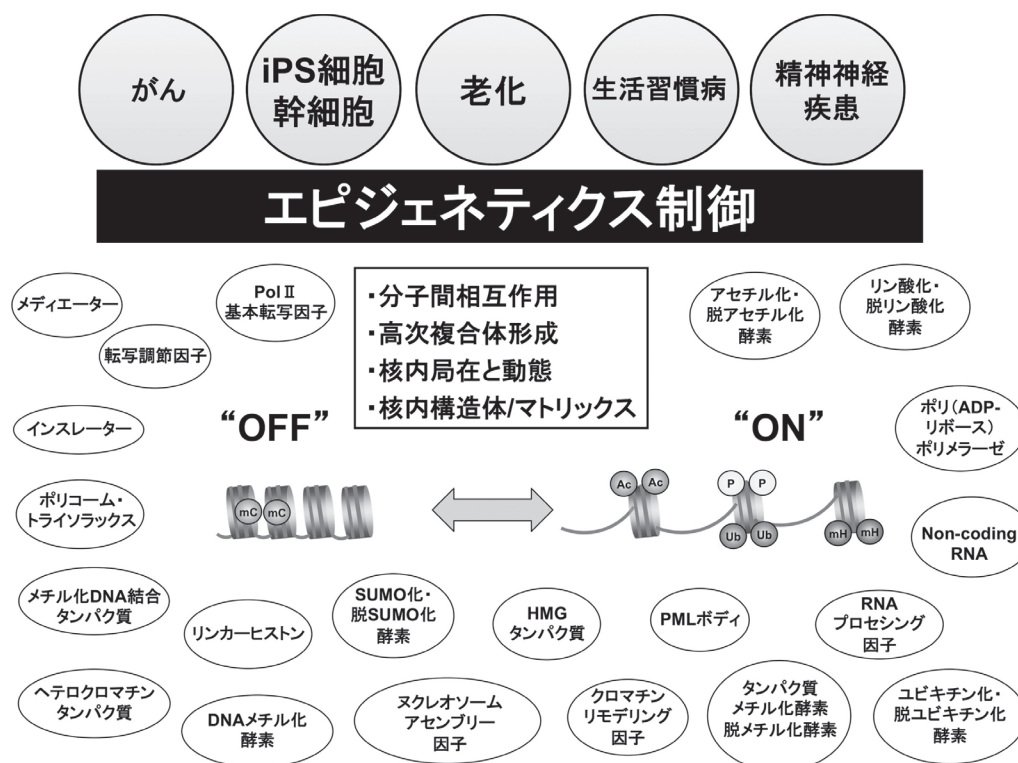


図1 細胞生命現象の根底にあるエピジェネティクス制御機構

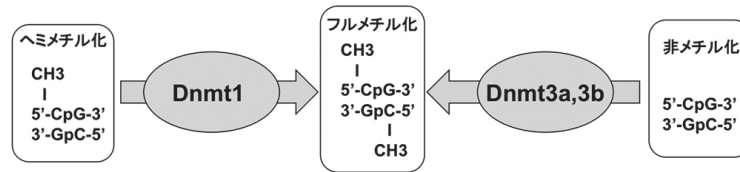
(図1).

エピジェネティクスを制御する複雑なシステム

エピジェネティクスとは、細胞内外の環境に応じてDNAの1次配列ではなく、ゲノム構造を変化させ、遺伝子発現を調節する仕組みを指す。ゲノム上の多数の転写産物を、最近ではタンパクをコードしない非翻訳性長鎖RNAも数多くみつかってきているが、選択的に活性化または不活性化することで、高次の生命情報を司っている。エピジェネティクスの制御システムには、転写調節のプラットフォームであるクロマチンが主体となるが、そこには実に多くの分子群が複雑なネットワークを構成して、我々の生体情報を緻密に調節している(図1)。具体的には、DNAのメチル化調節に関わる分子群、ヒストン(タンパク)修飾酵素群、ヒストン(タンパク)コードの読み取り分子群、ヒストンシャペロン、染色体やクロマチン構造調節因子、核内構造体構成分子群、non-coding RNAなど、実に様々な機能をもつ転写共役因子群が協調的あるいは対立的に作用することによって、厳密に制御している。ゲノムの修飾機構としてのDNAメチル化には、DNAメチル化酵素(DNMT)⁹⁾とメチル化DNA結合タンパク(MBDファミリー)が関わってい

る(図2A)¹⁰⁾¹¹⁾。真核生物ではゲノムDNAのシトシンがメチル化を受けるが、その大半はCpG配列中に認められ、遺伝子発現抑制やヘテロクロマチン形成に関与している。特に哺乳類では、個体発生や発癌のプロセスに密接に関わっている。このDNAのメチル化反応は、長い間エピジェネティクスそのものと考えられてきた。しかしながら、ヒストンタンパクの翻訳後修飾の発見から、エピジェネティクスは、広い意味でヒストンタンパクの修飾パターンを含んで捉えられている。今から約十数年前に、ヒストン8量体とDNAの結晶構造解析から、ヒストンタンパクのN末端部は、DNAの2重螺旋が巻き付いている外側に突出したヒストンテールと呼ばれる構造をとっていることが明らかにされた¹²⁾。この領域は、アセチル化・メチル化・リン酸化・ユビキチン化など実にバリエーションに富んだ化学修飾情報が書き込まれていることが明らかとなった。これらのヒストンタンパクの修飾パターンの組み合わせは、第二の遺伝暗号とも考えられ、現在ヒストンコード仮説としてその実体が明らかにされつつある。これまでに、30カ所以上のヒストン修飾部位と修飾酵素が同定されている(図2B)¹³⁾。これらの種々のヒストン修飾は、ヌクレオソームの構造を変化させることによって転写を制御するが、これらに加

A DNAメチル化酵素



メチル化DNA結合タンパク(MBD:methylated DNA-binding protein)

	ドメイン構造	機能
MBDファミリー		
MeCP2	MBD,TPD	転写抑制、ヘテロクロマチン形成、高次脳機能
MBD1	MBD,TRD,CXXC	転写抑制、ヘテロクロマチン形成、DNA修復
MBD2	MBD,TPD,GRリピート、コイルドコイル	転写抑制、ヘテロクロマチン形成、腸管腫瘍形成
MBD3	MBD,コイルドコイル	転写抑制、哺乳動物ではメチル化CpGに結合しない
MBD4	MBD,グリコシラーゼ	DNA修復、転写抑制?
Kaisoファミリー		
Kaiso	POZ/BTB,Znフィンガーx3	転写抑制
ZBTB4	POZ/BTB,Znフィンガーx4	転写抑制
ZBTB38	POZ/BTB,Znフィンガーx10	転写抑制
SRAドメイン分子		
Np95	SRA,PHD,RING	DNA複製に伴うメチル化の継承

B ヒストンコード(ヒストン修飾)

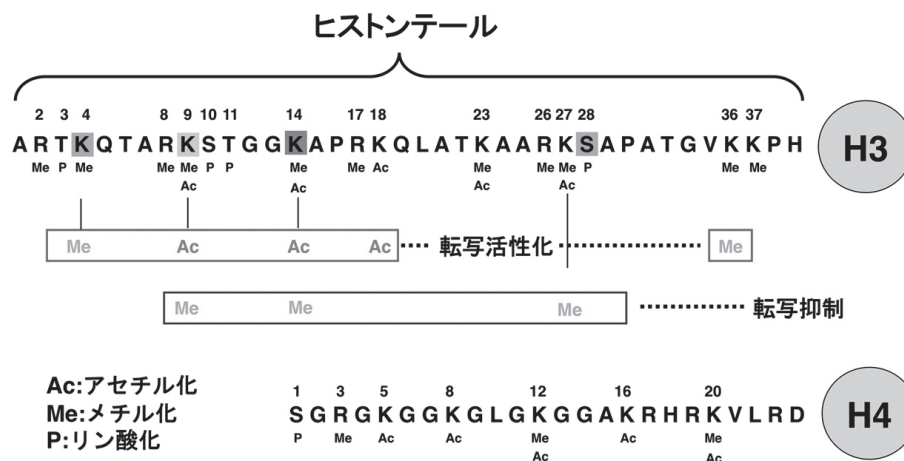


図2 エピジェネティクス制御機構～DNAメチル化とヒストンコード制御～

えて、これらのヒストンコードを特異的に認識する結合ドメインを持つ制御因子（ヒストンコードの読み取り分子）が次々と同定され機能解析が進められている。例えば、2meK9H3や3meK9H3にはヘテロクロマチン領域に局在するHP1（ヘテロクロマチン結合タンパク1）が結合し、その結果ヘテロクロマチン様の構造をとってその領域の転写を抑制する¹⁴⁾。またホメオボックス遺伝子などの転写抑制とその維持に関与するポリコム複合体は、クロモドメインを介して3meK27H3に結合する¹⁵⁾。このようにヒストンコード仮説を支える役者たちそれぞれが、複雑な複合体を形成し、シグナル依存的に動的に

あるいは、ある特定の局所では常に静的にヒストンコードを制御している。クロマチン-染色体と細胞核の分子構造と様々な核内構造体とその構成因子もエピジェネティクス制御に重要な役割を果たしている。細胞は内外からの刺激・ストレスに反応して核内に情報を伝えるが、約1,800種とも言われる転写因子がそれらのシグナルを読み取り、最終的に遺伝子発現様式をリプログラムすることで細胞機能を調節する。細胞核は形態的に核膜・核膜孔、クロマチン及び染色体テリトリー、クロマチン間領域に区別される¹⁶⁾が、核内には様々な構造体が存在し、高度に秩序だって区画され、染色体やクロマチ

ンはそれぞれのテリトリーを有して機能しているが、転写活性の状況や細胞環境に応じて、核内の特定の場に配置され、しかも細胞分裂を超えてその構造は継承される。これらは、転写・複製・修復・組換えというゲノムの生命活動の首座であり、エピジェネティクス制御の重要な場とも言える。核膜や核膜孔の構成分子がクロマチンのアーキテクチャーを制御したり、PML bodyや核スペクトル等の核内構造体が形成と離散を繰り返すなど、細胞内外からのシグナルに応答して数多くの分子集合体が空間的・時間的・種特異的に、能動的あるいは受動的にエピジェネティクスを制御しているのである。PMLが細胞老化の制御に重要であることや、核膜の裏打ちタンパクであるラミニンの異常によって、早老症ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群が引き起こされる事実はとても興味深い³⁾。

エピジェネティクス制御と疾患、そして細胞老化

ヒトの様々な疾患や分子病態においてもエピジェネティクス自体とその制御機構の破綻が深く多様な形で関わっている。実際、エピジェネティクス制御因子の癌における発現異常や変異が数多く報告されている¹⁷⁾。また *jhdm2a* というヒストン脱メチル化酵素をノックアウトしたマウスでは、肥満と高脂血症を呈する事例で明らかにされたように、肥満や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病との関連も示されつつある¹⁸⁾。また、細胞老化 (senescence) と個体あるいは臓器の老化 (aging) が対比されながら、細胞老化と老化関連疾患の関わりがしばしば論じられるように、動脈硬化巣や脂肪組織などの各臓器における細胞老化が加齢関連疾患や生活習慣病の分子病態に関与していることが示唆されている。実際に、老化した動物の臓器やヒトの動脈硬化巣において、細胞老化マーカーの SA- β gal 活性が顕著に亢進していることから、個体レベルでの老化には細胞老化の蓄積が結びついていると考えられている。早老症の患者から採取した線維芽細胞では早期に細胞老化が誘導される事実¹⁹⁾や、細胞老化の重要な制御分子である癌抑制遺伝子 p53 の活性が恒常的に高いマウスは、早老症の形質を示す²⁰⁾。また、サル皮膚において、個体老化に従って、老化細胞が指数関数的に増加することが報告され、老化マーカーとしてテロメアの異常・DNA 損傷応答・ヘテロクロマチンの変化を捉えている²¹⁾。これらの知見は、細胞レベルでの老化のエピジェネティクスが、臓器あるいは個体レベルでの老化と深く結びついている証とも言えよう。

老化と核初期化を制御する p53 による エピジェネティクス制御機構

最初に述べたように生体を構成する体細胞は、幹細胞から分化というエピジェネティクス変化を経て、終末機能細胞へと変化を遂げる。細胞老化と細胞分化は密接な関係にあり、細胞老化はある意味では、分化していく過程もしくは終末分化まで至った状態においてゲノム機能に問題が生じた際に、細胞増殖を負荷逆的に停止させ個体のリスクを回避させようという防御機構とも言える。だから癌抑制遺伝子 p53 を代表に、p16 や Rb などの様々な癌抑制因子がアポトーシスと肩を並べる抗腫瘍機構としての細胞老化を誘導するのである (図3)。一方で、細胞の初期化とは、こういった終末分化した細胞のクロマチン構造を変化させ、再び多能性をもった細胞にリセットし、受精卵とほぼ同等の機能を持った細胞を人工的に作製することを意味する。京都大学の山中らは、2006年にマウス胎仔線維芽細胞 (MEF) に Oct4, Sox2, Klf4 および c-Myc を導入することで多能性をもった細胞を確立することを発見し、これらの細胞を induced pluripotent stem (iPS) 細胞と名付けたことはよく知られている²⁾。しかし、上記の4因子は、ほとんどの MEF に導入されるのに対して iPS 細胞の誘導効率はわずか数%であり、iPS 細胞の誘導過程において何らかの抑制機構が存在していると考えられた。p53 が embryonic stem (ES) 細胞において、多能性を維持するのに重要な nanog の転写を抑制的に制御する知見²²⁾や、初期化の過程で導入する遺伝子に癌原遺伝子 *myc* が含まれ、oncogenic stress の結果 p53 の活性化されている事実が認められたのである²³⁾。実際に、p53 や p21/CDKN1A をノックダウンすると iPS 作成効率が上昇し、老化シグナルでもある p53 経路が核初期化に対してバリアーとして機能していることが報告されたのである (図3)²⁴⁾。老化細胞で見られる特徴的なクロマチン構造は、senescence-associated heterochromatin foci (SAHF) と呼ばれ、その本体は高密度のヘテロクロマチン構造である。老化した細胞では、広域にわたるクロマチン領域で SAHF が認められ、さまざまな遺伝子の発現様式が特異的に生じ、老化特有の形態変化を引き起している。このように、一つの体細胞が、特定の転写因子の働きによって老いた形態変化 (細胞の膨化・ヘテロクロマチンの形成など) を呈したり、あるいは核がリセットされ多能性を持つ細胞に生まれ変わったりするプロセスでは、DNA コード (ゲノムの一次配列) は全く同じであるので「エピジェネティクス」が深く関わっていることは前述の通

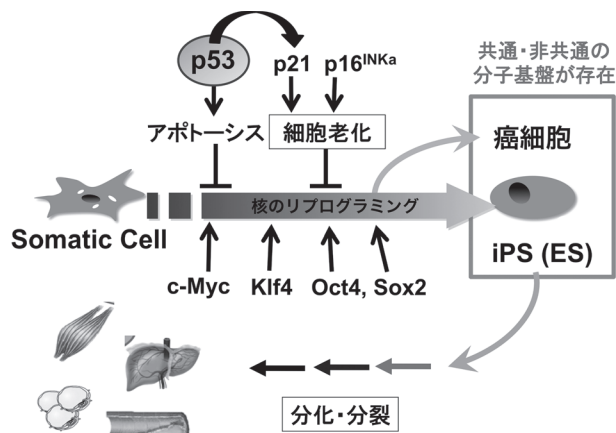


図3 核リプログラム・老化・がん・分化とその制御転写因子

りである。一体、p53がどのように核初期化と細胞老化のエピジェネティクスを制御しているのだろうか？

我々の研究グループでは、これらの分子メカニズムを明らかにする目的で、ゲノムの守護神p53に焦点を当て、様々な解析を行ってきた。線維芽細胞・血管内皮・脂肪前駆細胞からiPS細胞や細胞老化を誘導し、高速シーケンサーを用いて老化細胞とiPS細胞を対比させながら、ゲノムワイドの転写産物解析・エピジェネティクス解析を施行している。RNAシーケンシング法を用いたトランスクリプトーム解析を行った結果、iPS/老化で優位なreference geneがそれぞれ677/1101遺伝子認められた。予想通り細胞老化に伴いp21/CDKN1Aが増強し、老化マーカーであるp16^{INK4A}やSASPなどの有意な発現上昇が確認された。また、Nanog・Oct3/4などの多能性マーカーはiPS細胞で特異的に発現していた。次に老化あるいはiPS特異的な新たな転写産物を探索すべく、次世代型シーケンサーを用いた転写開始点(TSS)解析を行った。すると、最近注目を集めている非翻訳性RNA(non-coding RNA)と思われる転写産物がゲノムの様々な領域から確認され、未知も含めて非翻訳性RNAを介したエピジェネティクス制御機序の存在が浮き彫りとなった。老化特異的ないし、iPS細胞特異的な新たな転写産物(linc RNA)40種類以上について現在解析を進めている。さらに、ゲノム座標を一致させたp53-ChIP-sequenceとの連結解析から、またレンチウイルスによるshRNAをもちいたp53ノックダウン解析から、それらの一部にp53依存的な発現調節がなされることを確認している。また、転写因子p53が標的遺伝子を転写活性化するプロセスでは、多くの分子をリクルートし、高次のクロマチン転写複合体を形成する。そ

の遺伝子発現調節において、クロマチン制御因子によるクロマチン複合体の構造的・機能的変換や核内のアーキテクチャーやダイナミクスを制御する機構が重要な役割を果たしている。ChIPアッセイの分子間架橋を応用し生化学的手法を組み合わせ、細胞内で生きたままクロスリンクされた転写因子複合体を解析する技術をp53に応用した結果、核膜孔に結合するクロマチン制御因子hCAS/CSE1Lがp53の選択的転写活性化に重要であることを明らかにしたり、核内構造体であるPML小体に会合する分子でありながら、クロモドメインとPHDリングフィンガードメインなどのヒストンコード認識ドメインを有するp53依存的な老化制御分子を見出して来た²⁵⁾。これらの結果は、p53によるエピゲノム制御機構が、核内構造体からncRNAを含む多種多様な転写産物のコントロールに至るまで非常に複雑であることを示している。p53による核初期化・細胞老化のメカニズム、とくに新規のエピジェネティクス制御因子群やlinc RNAは、エピゲノム創薬の標的候補であり、新たな分子病態解明の鍵となることが期待される。老化やiPS、生活習慣病や心血管疾患におけるエピジェネティクス分子病態とその異常が明らかになれば、組織特異的・病巣部特異的なヒストンコードインタベーションという形の次世代型創薬が将来的には可能となるかもしれない。

おわりに

ワトソククリックのDNA二重らせんモデルの提唱、ヒトゲノムの解読、ヒストンコード仮説、次世代型シーケンサーの登場と、この研究領域がめまぐるしく、大きな広がりを見せながら発展している。DNA塩基配列の解読が、医学・医療の発展に大きく寄与し、我々に多大な恩恵をもたらしたことに疑いはない。一方で、DNAの一次配列の奥底には、無限の可能性をもたらす第二の暗号「エピジェネティクス」が、実に複雑に深遠な面持ちで隠されていたのである。DNAの配列情報の意味付けはもちろんのこと、DNAを鋳型にしたRNAの読み出し、タンパクへの翻訳、タンパクやDNAへの化学修飾情報の書き出しと読み取り、これらの転写反応を整備するクロマチン(染色体)環境の制御に至るまで、研究の対象が大きく広がっている。また、ヒストンタンパクのバリエーションやシャペロンなど、第二の暗号を記憶して伝える仕組みの一旦も見つかってきた。これらを総称するエピジェネティクスは、細胞生命の複雑さ、生体の多様性など、生命現象全般を理解するための根幹となる領域であることは明白である。老化、生活習慣病、がんの病態を考えるのみならず、ES/iPSの再生医療への応用、

創薬プロセスにも不可欠な情報となりつつある。今後、エビジェネティクス制御因子群の同定と機能解析にとどまらず、分子間相互作用、時空間的ネットワークと高次生命現象における役割にいたるまで解明されていくことが重要と思われる。細胞から個体を結びつける「生老病死」の分子生物学、それがエビジェネティクスなのである。そして、疾患エビジェネティクスとその制御機構はまだ未知な部分も多く、世界的に熾烈な研究競争が繰り広げられており、研究の発展と新たな展開が期待される。

引用文献

- 1) 米井嘉一：加齢変化とアンチエイジングの方向性。日本臨牀 2009; 67: 1256-1260.
- 2) Takahashi K, Yamanaka S: Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
- 3) Zhang J, Lian Q, Zhu G, Zhou F, Sui L, Tan C, et al: A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 31-45.
- 4) Kim J, Efe JA, Zhu S, Talantova M, Yuan X, Wang S, et al: Direct reprogramming of mouse fibroblasts to neural progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7838-7843.
- 5) Nicholas C, Kriegstein A, Regenerative medicine: Cell reprogramming gets direct. *Nature* 2010; 463: 1031-1032.
- 6) Wellik DM: Hox genes and vertebrate axial pattern. *Curr Top Dev Biol* 2009; 88: 257-278.
- 7) John LR, Michael K, Jordon KW, Sharon LS, Xiao X, Samantha AB, et al: Functional Demarcation of Active and Silent Chromatin Domains in Human HOX Loci by Noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323.
- 8) Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P, et al: Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2010; 467: 285-290.
- 9) Turek-Plewa J, Jagodziński PP: The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cell Mol Biol Lett* 2005; 10: 631-647.
- 10) Dhasarathy A, Wade PA: The MBD protein family-reading an epigenetic mark? *Mutat Res* 2008; 647: 39-43.
- 11) Clouaire T, Stancheva I: Methyl-CpG binding proteins: specialized transcriptional repressors or structural components of chromatin? *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1509-1522.
- 12) Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ, et al: Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 1997; 389: 251-260.
- 13) Jenuwein T, Allis CD: Translating the histone code. *Science* 2001; 293: 1074-1080.
- 14) Wang L, Brown JL, Cao R, Zhang Y, Kassis JA, Jones RS, et al: Hierarchical recruitment of polycomb group silencing complexes. *Mol Cell* 2004; 14: 637-646.
- 15) Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al: Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 2002; 298: 1039-1043.
- 16) Zhao R, Bodnar MS, Spector DL: Nuclear neighborhoods and gene expression. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 172-179.
- 17) Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1148-1159.
- 18) Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, Zhang Y: Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature* 2009; 458: 757-761.
- 19) Ostler EL, Wallis CV, Sheerin AN, Faragher RG: A model for the phenotypic presentation of Werner's syndrome. *Exp Gerontol* 2002; 37: 285-292.
- 20) Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H: p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002; 415: 45-53.
- 21) Herbig U, Ferreira M, Condell L, Carey D, Sedivy JM: Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311: 1257.
- 22) Lin T, Chao C, Saito S, Mazur SJ, Murphy ME, Appella E, et al: p53 induces differentiation of mouse embryonic stem cells by suppressing Nanog expression. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 165-171.
- 23) Kawamura T, Suzuki J, Wang YV, Menendez S, Morera LB, Raya A: Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. *Nature* 2009; 460: 1140-1144.
- 24) Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Kanagawa O, Nakagawa M: Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway. *Nature* 2009; 460: 1132-1135.
- 25) Tanaka T, Ohkubo S, Tatsuno I, Prives C: hCAS/CSE1L associates with chromatin and regulates expression of select p53 target genes. *Cell* 2007; 130: 638-650.