

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 多因子疾患における疾患リスク遺伝子多型を用いた病態解析に関する新しい方法論の確立

理化学研究所・生命医科学研究センター・副センター長

やまもと かずひこ
山本 一彦

研究課題番号：18H05285 研究者番号：80191394

キーワード：多因子疾患、ゲノムワイド関連解析、リスク多型、量的形質遺伝子座

【研究の背景・目的】

本研究の目的は、「ゲノム要因は疾患に対して因果関係を明示する」という原理に基づいて、ヒトの多因子疾患研究において、因果関係を持つ中間形質を特定するための方法論を確立することである。本研究では免疫系が関与する疾病を対象に、多因子疾患における疾患リスク多型の多くが、遺伝子発現やスプライシングに影響を与える遺伝子多型であるという最近の知見を基にして、遺伝子発現、エピゲノム変化、蛋白発現、細胞変化などの中間形質の中から、疾患成立や進展に対して因果関係をもつ要素を同定し、このような確実な情報をもとに病態の理解と新しい治療法開発の方向へ展開できるシステムを構築する。このシステムが構築できれば、免疫疾患以外の多因子疾患への応用が可能となると考える。

【研究の方法】

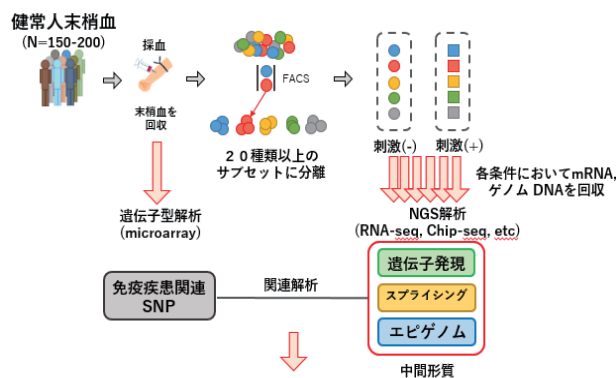
多因子疾患のリスク多型の多く(50-80%)はプロモーターやエンハンサーなどの遺伝子発現調節領域にあると考えられ、これらは量的形質遺伝子座(eQTL)やスプライシングの違いを生じる遺伝子座(sQTL)の原因であることが明らかになりつつある。特にこれらの多くは、特定の細胞で働いている。このようにゲノムワイド関連解析(GWAS)だけでは分からないリスク多型(一塩基多型:SNP)の疾患への影響を、様々な細胞内の状態変化を組み合わせることで全体像として捉えることが疾患発症メカニズム解明に重要と考える。

これらを背景に、ヒトの免疫システムに関与する免疫担当細胞サブセット毎の遺伝子発現と遺伝子多型の関係に関するデータを構築する。発症後の病態や治療による修飾を避け、遺伝子多型とそれによる遺伝子発現やスプライシング変化およびエピゲノム変化の情報を得る理由から、健康人の末梢血を主な解析対象として、免疫担当細胞の20程度のサブセットにセルソーターで分離したのち、細胞の遺伝子発現解析を次世代シーケンサーにて行う。さらに網羅的にDNAメチル化やヒストン修飾解析を行う。解析対象疾患における疾患リスク多型を免疫担当サブセット毎の多型・発現・エピゲノムカタログと統合し、疾患において因果関係をもって関与する細胞、その細胞での遺伝子発現とその調節機構の検討を行う。

【期待される成果と意義】

疾病の研究は、多くの研究がマウスを中心としたモデル動物を使って行われてきた。しかし、多くの

領域で、ヒトとこれらのモデル動物の相違が指摘されてきており、臨床応用における大きな障害となっている。一方、ヒトの解析で得られる情報、例えば病理学的変化、遺伝子発現、エピゲノム変化、細胞の数や質の変化などだけでは、相関関係は明らかにできるが、因果関係をもつ因子の同定が容易でない。因果関係が明確でない情報は、それ以降の研究の確実な基盤となることが難しい。そこで、本研究により、疾患成立や進展に対して因果関係をもつ要素を同定するシステムが確立できれば、このような確実な情報をもとに病態の理解と新しい治療法開発の方向へ展開できることが期待できる。



免疫疾患の発症に因果関係をもつ中間形質を同定

図 免疫疾患関連多型と中間形質から病態を解明

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, et al. and Yamamoto K. Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*, 2017;49:1120-1125
- Okada Y, Wu D, Trynka G, (+94), Matsuda F, Yamamoto K, and Plenge RM, Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014; 506:376-81

【研究期間と研究経費】

平成30年度-34年度
148,800千円

【ホームページ等】

http://www.riken.jp/research/labs/ims/autoimmun_dis/