

解禁日時:平成 28 年 3 月 1 日(火)午後 7 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 2 月 29 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「疾患ゲノム情報に基づくマイクロRNAスクリーニング手法を開発」 — ゲノムビッグデータを活用したバイオマーカー探索が可能に —

【ポイント】

- 大規模ヒト疾患ゲノム情報に基づくマイクロ RNA のスクリーニング手法「MIGWAS」を開発しました。
- 18 形質、175 万人以上のゲノムビッグデータ解析結果に適用したところ、マイクロ RNA が関節リウマチや腎機能などの遺伝的背景に寄与していることが明らかになりました。
- 新たな関節リウマチ感受性遺伝子(PADI2)とその機能を制御するマイクロ RNA(miR-4728-5p)を同定するなど、核酸創薬のリソースとしても期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科疾患多様性遺伝学分野の岡田随象テニュアトラック講師らの研究グループは、疾患ゲノム情報に基づいてバイオマーカー候補となるマイクロ RNA(miRNA)をスーパーコンピューター上でスクリーニングする遺伝統計解析手法「MIGWAS」を開発しました(図1)。生体内に存在するマイクロ RNA は疾患バイオマーカーとして有用ですが、これまでは機能的実験を用いたスクリーニング手法が主流でした。研究グループは、大規模ヒト疾患ゲノム解析の結果とマイクロ RNA が構成するネットワークを検討する遺伝統計解析手法を開発し、疾患ゲノム情報に基づく網羅的なマイクロ RNA スクリー

ングを可能にしました。この手法を 18 形質、175 万人以上の既存のゲノムビッグデータ解析結果に適用したところ、関節リウマチや身長を含むヒト形質の遺伝的背景にマイクロ RNA が寄与していることが明らかになりました。さらに、新たな関節リウマチ感受性遺伝子(PADI2)とその機能を制御するマイクロ RNA(miR-4728-5p)を同定しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金および文部科学省新学術領域研究「がんシステムの新たな俯瞰と攻略」の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports(サイエンティフィック リポーツ)に、2016 年 3 月 1 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

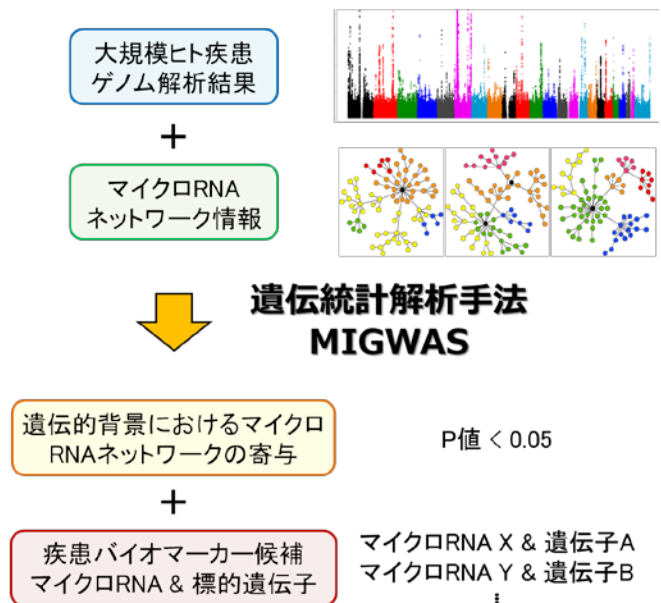


図1: 遺伝統計解析手法 MIGWAS の概要

【研究の背景】

マイクロ RNA は生体内に存在する 20~25 塩基の機能性小分子 RNA であり、特定の遺伝子(=標的遺伝子)に結合することにより、遺伝子からタンパク質への翻訳過程を制御することが知られています。マイクロ RNA は悪性腫瘍や免疫関連疾患など多彩な疾患において病態を予測するバイオマーカーや治療標的としての役割が期待されており、数千種類も存在するマイクロ RNA の中からバイオマーカーとして有望なものを選び出す研究(=スクリーニング)が重要になります。これまでのマイクロ RNA スクリーニングは、一部のマイクロ RNA に対する機能的実験により行われていたため、より網羅的なスクリーニング手法の開発が望まれていました。また、次世代シーケンサーに代表されるヒトゲノム配列解読技術の発展により、数十万人規模もの大規模でヒト疾患ゲノム解析が行われる時代となっており、ゲノムビッグデータ解析により同定された疾患感受性遺伝子の情報を活用した、新たなマイクロ RNA スクリーニング手法の開発に期待が高まっていました

【研究成果の概要】

マイクロ RNA の解析が進まない背景に、個々のマイクロ RNA が翻訳制御する標的遺伝子との対応関係の複雑さがありました。今回、研究グループは、大規模ヒト疾患ゲノム解析の一種であるゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)と、複数のバイオインフォマティクス技術により予測されたマイクロ RNA と標的遺伝子のペアが構成するネットワークとのつながりを、スーパーコンピュータ上で網羅的に検討する遺伝統計解析手法 **MIGWAS**(miRNA-target gene enrichment analysis in **GWAS**)を開発しました(図1)。MIGWAS により、疾患ゲノム情報に基づくマイクロ RNA と標的遺伝子のペアのインシリコ・スクリーニングが可能になります。

18 形質(身長、肥満、血液検査値、生化学検査値、生活習慣病、精神疾患、臓器疾患、免疫関連疾患、等)、175 万人以上を対象とした既存のゲノムビッグデータ解析結果に MIGWAS を適用したところ、関節リウマチ、腎機能、身長を含むヒト形質の遺伝的背景にマイクロ RNA が寄与していることが明らかになりました(図2左)。国際論文データベース(NCBI PubMed)に登録された論文抄録における疾患ごとのテキスト・マイニング結果とも有意な相関関係が認められ、MIGWAS の妥当性を示唆する所見と考えられました。

MIGWAS の特色として、疾患感受性に関わるマイクロ RNA と標的遺伝子ペアのリストが得られる点があり、各疾患におけるバイオマーカー候補として有用と考えられます(図2右)。実際に、自己免疫疾患である関節リウマチを対象に検討したところ、既知の関節リウマチ感受性遺伝子 PADI4 の近傍に位置する新たな感受性遺伝子 PADI2 と、PADI2 の翻訳を制御するマイクロ RNA miR-4728-5p を同定しました。PADI2 遺伝子は創薬ターゲットとしても知られており、同定されたマイクロ RNA にも同様の期待がかけられます。

【研究成果の意義】

今回開発した遺伝統計解析手法 MIGWAS により、大規模ヒト疾患ゲノム情報を活用したバイオマーカーマイクロ RNA の網羅的なインシリコ・スクリーニングが可能になりました。従来の機能性実験に基づくスクリーニング手法と組み合わせることにより、疾患病態の解明や新たな核酸創薬に貢献できるものと考えられます。また、MIGWAS は大規模ヒト疾患ゲノム解析の結果を2次的に再利用して実施される遺伝統計解析手法であり、ゲノムビッグデータ分野における効果的なデータ共有と再利用の促進にも寄与するものと期待されます。

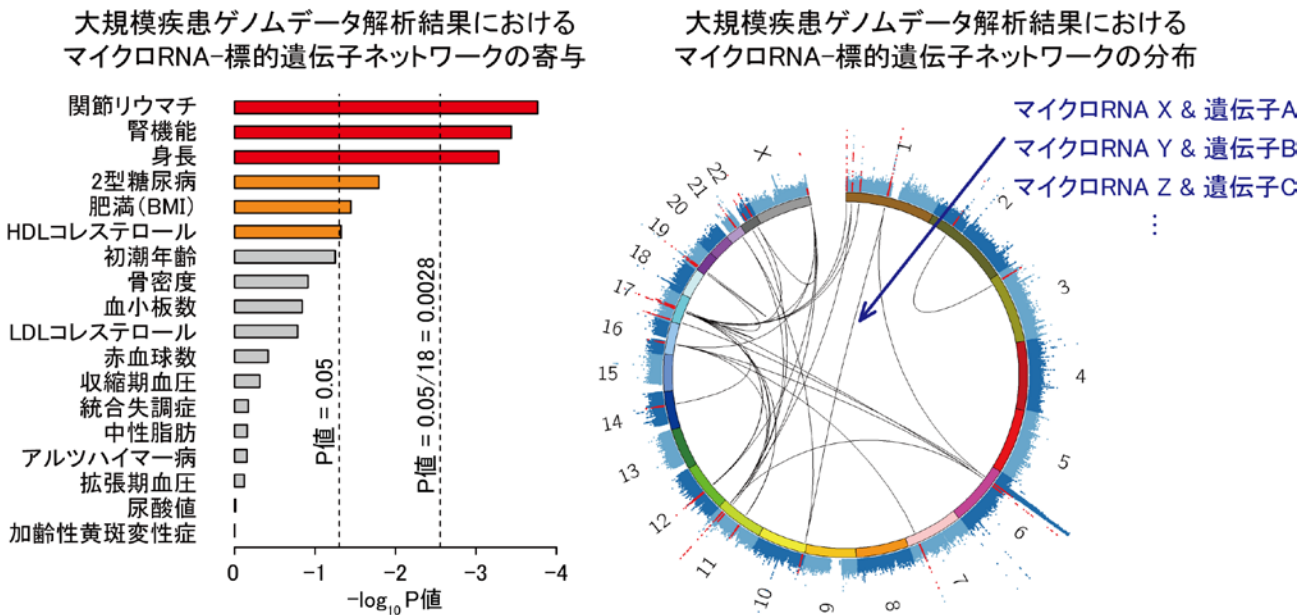


図2: 18 形質、175 万人以上を対象としたゲノムビッグデータに MIGWAS を適用した結果

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
疾患多様性学分野 岡田 随象(オカダ ユキノリ)
TEL: 03-5803-4662 FAX: 03-5803-0394
E-mail: yokada@riken.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp