

遺伝学とトランスクリプトームの統合による高脂血症の遺伝子ネットワークの解明

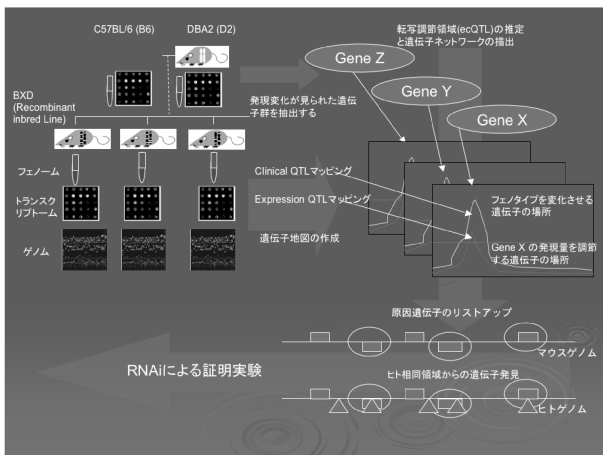
●岡崎康司, 坊農秀雅

埼玉医科大学ゲノム医学研究センターゲノム科学部門

＜研究の目的と進め方＞

本課題では、高脂血症の遺伝子発現ネットワークを制御するゲノム領域の特定を目的とした。遺伝子発現の制御領域を発見するために、組み換え近交系間の遺伝子発現をマイクロアレイによって測定し、発現量を量的形質と考え、連鎖解析を行った。

図1. 解析の戦略図



＜研究開始時の研究計画＞

- ①組み換え近交系からのRNAの抽出

すでに収集済みの組み換え近交系BXDの13株の肝臓からトータルRNAを抽出する。このRNAは②のマイクロアレイ解析に利用する。
- ②マイクロアレイによる組み換え近交系間の遺伝子発現の測定
 - ①で収集したRNAを用いて、組み換え近交系間の遺伝子発現の差異を測定する。それぞれのRNAはマウス17.5日の胚を対照とし、理研cDNAマイクロアレイを用いて発現データを測定する。
- ③発現データのQTL解析による遺伝子ネットワークの解明
 - ②で測定した発現データを量的形質としてQTL解析を行う。得られたQTLから遺伝子発現を制御している遺伝子を発見するために、連鎖したマーカーの近傍の遺伝子を収集し、遺伝子配列解析を行う。

ゲノム・発現情報を利用した解析は、申請者らが保有するコンピュータを用いて行う。マウスは申請者らが所属する研究棟のマウスSPF飼育システムを利用する。RNAの抽出・定量は申請者らの研究室に完備された実験室で行う。マウス完全長cDNA マイクロアレイは、理化学研究所・ゲノム科学総合研究センター、遺伝子構造・機能研究グループより入手し実験を行う。

＜研究期間の成果＞

1. 組み換え近交系からのRNAの抽出

収集済みの組み換え近交系BXDの13株に加え、追加で収集した5株(雌雄)の肝臓からトータルRNAを抽出した。

2. マイクロアレイによる組み換え近交系間の遺伝子発現の測定

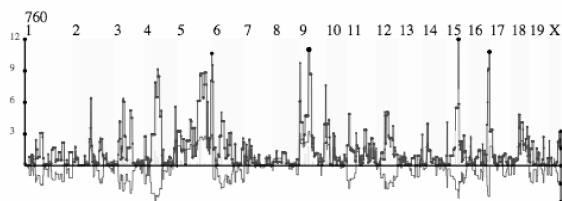
1で収集したRNAを用いて、組み換え近交系間の遺伝子発現の差異を測定した。それぞれのRNAはマウス17.5日の胚を対照とし、理研DNAマイクロアレイを用いて発現データを測定した。

2. 発現データのQTL解析による遺伝子ネットワークの解明

2で測定した発現データを量的形質として発現量QTL(eQTL)解析を行った。SNP解析、発現解析、eQTL解析を組み合わせて、疾患領域とその原因候補遺伝子を予測するシステムを構築した。この系をもちいて血清脂筋量を調節する領域を予測したところ既知のQTL領域を正しく予測できることを証明した。

当初、計画した内容はすべて完了できた。現在、論文を投稿中である。

図2. 脂肪代謝遺伝子を制御するゲノム領域。X軸はゲノムの位置をY軸は制御遺伝子がある確率を示している。



＜国内外での成果の位置づけ＞

国内ではマイクロアレイのデータをQTL解析するという研究において、追従するグループがなく我々が最先端の仕事をしている。また、海外での評価も高く、4rd Complex Trait Consortiumの口頭発表に選ばれるなど我々のグループがeQTL解析の日本代表としてとらえられている。

＜達成できなかったこと、予想外の困難、その理由＞

計画以上の組み換え近交系を入手することができたが、本来、30以上ある組み換え近交系をすべて入手することはできなかった。そのため、遺伝学的解析を行う際に、統計的な検出力があまり強くない結果になった。

＜今後の課題＞

現在、組み換え近交系は200株以上に拡大されている。これらを収集し、実験に用いることで、遺伝学的な検出力を向上させ、疾患遺伝子を発見できる解像度を高精度化させる。これによって複雑な多因子疾患の原因遺伝子にせまることができるだろう。

＜研究期間の全成果公表リスト＞

Nikaido I. et. Al. Integrated transcriptional profiling and linkage analysis for identification of genes involved in lipid metabolism. (Submitted)