

いわて東北メディカル・メガバンク機構 研究計画書（概要）

研究題目	NKG2Dリガンド多型のメンデル無作為化解析による癌発症の因果解明		研究期間	2020.4.27～2023.3.31	
実施責任者	須藤 洋一	所属	生体情報解析部門		職位 特命講師
研究目的	<p>日本最大規模のゲノムコホート研究である東北メディカル・メガバンク(TMM)計画の15万人のゲノム情報と罹患情報、生活習慣情報を活用し、メンデル無作為化 (Mendelian Randomization; MR) の手法により被ストレス細胞上に発現するシグナル分子(デンジャーシグナル; DS)と疾患の因果推論を行う。さらに、多層オミックス解析と組み合わせることで、少規模な解析では解明できなかった「DSが介在するストレス要因とがん罹患などの疾患発症との関連性」を分子レベルで解明することを目的とする。</p>				
研究計画概要	<p>DNAへのダメージ、感染、酸化等の障害は細胞の正常な機能を害し、ストレス応答を惹起する。こうした被ストレス細胞の一部は悪性化してがん細胞へと分化する。ストレス下の細胞は自身の悪性化が進む前にDSと呼ばれる一群の分子を細胞表面に発現し、付近を巡回する免疫細胞(NK細胞等)を活性化することで、被ストレス細胞自身を早期に排除するように促す。被ストレス細胞が発現する主要なDSとして、NKG2Dリガンドと呼ばれる分子群が知られている。ヒトのNKG2Dリガンドは多様であり、2種のMICファミリー(MICA, MICB)と6種類のULBPファミリー(ULBP1-6)が存在する。</p> <p>本研究では、東北メディカル・メガバンク(TMM)計画のゲノム・コホートデータを背景とした因果推論を展開し、a) 各NKG2Dリガンドの発現を誘導するストレス要因の解明、b) NKG2Dリガンド発現が身体に及ぼす影響の解明を目指す。</p> <p>1) Expression-quantitative trait locus (eQTL) 解析により、DS遺伝子発現量を変化させる多型の同定を行う。TMMが公開しているjMorp/iMETYLや他のeQTLデータベースを活用し、該当する多型を抽出する。検出力を上げるため、TMM計画の検体のうち遺伝子発現解析が行われていないものを対象に新たにデータを取得する。</p> <p>2) TMM計画のゲノム・コホートデータを活用し、1)で同定された多型と、各種コホートデータとの間で表現型関連解析(Phenotype Wide Association Study; PheWAS)を行う。NKG2Dリガンドは、がん以外にも自己免疫疾患、感染症、糖尿病、心疾患との関連が報告されている。そこで、血中HbA1c、尿中Na⁺/K⁺を含め、これらの疾患に関連する変数を用いる。公開されている過去のGWASデータや、レアバリエーション解析を活用し、検出力を改善する。</p> <p>3) 1), 2)の結果をもとにMRIにより因果推論を行う。</p> <p>本研究により、将来的に、DSを用いた細胞ストレス状態の超早期の評価と、疾病の顕在化前の対策が可能になると期待される。</p>				