

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2019-0113		利用するもの	性別、年齢、飲酒歴、喫煙歴、血算情報、既往歴、GATA2遺伝子座周辺の遺伝子多型のアレル頻度・ジェノタイプ頻度	
主たる研究機関		東北医科薬科大学		分担研究機関	
研究題目	転写因子GATA2の遺伝子多型と炎症性疾患および感染症の既往歴に関する研究			研究期間	2020年7月14日 ~ 2025年3月31日
実施責任者	高井 淳	所属	東北医科薬科大学医学化学教室	職位	助教
研究目的と意義	<p>転写因子GATA2は造血系の発生・維持に必須の転写因子だが、近年は単球や樹状細胞の欠損を伴う免疫不全症の原因遺伝子としても注目されている。申請者らの解析から、GATA2遺伝子の発現低下により炎症反応が減弱し、易感染性を招くことが示されている。このことから、GATA2遺伝子の発現制御に影響を与える遺伝子多型は炎症性疾患や感染症と関連性があることが示唆される。しかしながら、これまでに報告されたGATA2機能異常で見られるGATA2の変異はエクソン領域での報告がほとんどであり、遠位隣接領域を含めた網羅的な解析は十分に行われていない。</p> <p>申請者は東北メディカル・メガバンク機構の日本人多層オミックス参照パネル (iMorp) を用いて、GATA2遺伝子座およびその周辺-150kbから+150kbにわたる遠位隣接領域内に7923個の遺伝子多型が存在することを確認している。一方、東北メディカル・メガバンク機構はコホート調査を通じて複合バイオバンクを構築しており、協力者の健康調査情報などの様々な情報が統合データベースdbTMMカタログとして格納されている。そこで、東北メディカル・メガバンク機構のdbTMMカタログを利用して、GATA2の遺伝子多型と炎症性疾患・感染症への感受性を明らかにしたいと考え、本研究を実施しようとして計画した。</p>				
研究計画概要	<p>概要: GATA2は原発性免疫不全症の原因遺伝子であり、ハプロ不全により易感染を呈する (Hsu et al, Blood, 2011, Takai et al, Precision Medicine, 2018)。DNA結合ドメインをコードする塩基配列の生殖細胞系列変異によりGATA2の機能不全が生じると、単球・樹状細胞・B細胞・NK細胞が減少し、EBウイルスやサイトメガロウイルスなどの重篤なウイルス感染症には70%、抗酸菌感染症には53%、アスペルギルスなどの真菌症には16%の確率で罹患することが報告されている (Spinner et al, Blood, 2014)。GATA2ヘテロ欠損マウスを用いた申請者の先行研究により、GATA2の遺伝子発現低下は炎症反応の低下と易感染を引き起こすことが明らかとなっている。そこで申請者は『GATA2遺伝子発現が低い遺伝子多型を持つヒトは感染症に罹患しやすく炎症性疾患には罹患しづらい』という仮説を考えた。この仮説を検証するため、本研究では東北メディカル・メガバンクのデータベースに基本情報 (年齢、性別、身長、体重、飲酒頻度、喫煙頻度、疾患既往歴)、SNPアレイジェノタイプ情報および次世代シーケンサーにより全ゲノムデータと遺伝子多型が登録されている協力者を対象とし、GATA2遺伝子座およびその周辺-150kbから+150kbに存在する遺伝子多型と疾患既往歴のリスク比とオッズ比を算出する。解析する炎症性疾患は、アレルギー性鼻炎、気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎、膠原病、自己免疫性疾患、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎である。また、調査する感染症は結核、B型肝炎、C型肝炎、感染症・その他である。</p> <p>解析計画: GATA2遺伝子多型と疾患既往歴の関連性についてオッズ比やリスク比などを算出し、適切な統計学的手法 (カイ2乗検定、Fisherの正確検定、ロジスティック回帰分析など) を用いて有意差を算出する。解析対象間でベースラインが大幅に違う場合は、年齢、性別などを変数とした多変量解析や傾向スコアを用いて、ベースライン特性を調整する解析も行う。また、近年のエピゲノム解析の結果から、遺伝子発現に影響を与えるDNA配列周辺には、転写活性化のヒストン修飾であるH3K27アセチル化修飾とH3K4me1修飾、およびオープンクロマチンを反映するDNaseI高感受性領域が蓄積する (Calo et al, Mol Cell, 2013)。そこで、GATA2遺伝子座周辺の遺伝子多型について、これらのエピゲノムマーカーをChIP Atlas (https://chip-atlas.org) データベースを用いて解析し、GATA2転写活性に影響を与える可能性の高い遺伝子多型を選別する。さらに、疾患既往歴と相関があり、かつエピゲノム修飾を考慮し、GATA2の遺伝子発現に影響の与える影響の高い遺伝子多型についてGATA2の遺伝子発現に与える影響を解析する。CRISPR-Cas9システムを用いて、GATA2高発現培養細胞株であるK562に該当する遺伝子多型配列を導入し、得られた細胞株でGATA2の遺伝子発現レベルを定量する。</p>				
期待される成果	<p>本研究の実施によりこれまでに報告がない炎症性疾患および感染症と関連性がある新規のGATA2遺伝子多型が発見できた場合、疾患感受性に基づく個別化医療の推進に貢献できると考える。さらに、東北メディカル・メガバンクのデータを用いることで、東北地方に特徴的な遺伝子多型が発見される可能性があり、東北地方の疾患構造の解明や地域医療の発展にも貢献できると考える。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>所属機関倫理審査委員会による承認: 有り 倫理委員会名称: 東北医科薬科大学倫理審査委員会 審査月: 2020年5月 審査結果: 承認する 倫理委員会から示された留意事項と対応: 特になし 個人情報の取扱いの配慮: 要配慮個人情報は暗号化機能付きハードディスク内で研究責任者の高井淳が厳重に管理し、解析はネットワークから切り離れた状態で行う。また、留守中は施錠する東北医科薬科大学医学化学教室内のキャビネット等に保管し、常時施錠する。</p>				
倫理面、セキュリティ面への配慮	<p>分譲された情報は、ToMMoのセキュリティ・ポリシーに沿ってネットワークから切り離れたスタンドアローンの環境でのみ解析する。</p>				
その他特記事項					
* 公開日	令和2年11月12日				