



■キーワード

ヒト化ショウジョウバエ エンハンサー解析 GWAS 一塩基多型 集団遺伝学

ヒト化ショウジョウバエ
非コード領域の機能解析の大規模化と高速化

■研究の概要

ヒトのゲノム断片を組み込んだショウジョウバエ(ヒト化ショウジョウバエ)システムを数千の規模まで作出します。組み込むのは、主にエンハンサーなど遺伝子の発現調節に関わるとされる非コード領域断片です。これらの断片の遺伝子発現の誘導能(エンハンサー活性)をハエの生体をつかって、卵から成虫まで、脳から生殖細胞まで網羅的に調べられます。組み込む断片にはゲノムワイド関連解析(GWAS)でみつかる疾患関連一塩基多型(SNP)も含まれます。したがって、変異の効果を直接、生体をつかって迅速に評価することができます。ヒト化ショウジョウバエをつかえば、大規模に、高速にヒトの非コード領域の機能を解析できます。

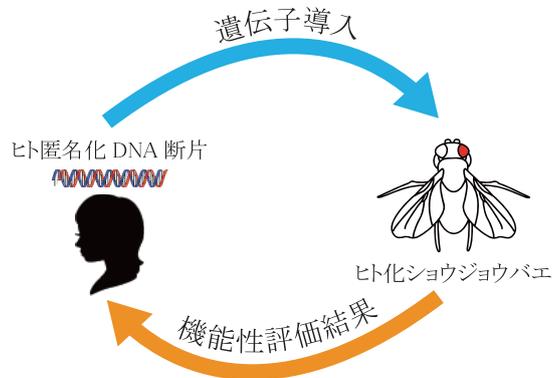


図1.ヒト化ショウジョウバエプロジェクト

■研究・技術のプロセス/研究事例

ゲノムワイド関連解析は大規模に(サンプル数の増大、~100万人)、網羅的に(調査変異数の増大、>10万SNPs)なる一方で、疾患等の形質との関連が示唆されるSNPは大きく1万を超えています。ただし、これはあくまで“関連”に過ぎません。予知医学に貢献するためには、個々の変異の機能効果の評価と機能性が確認された変異を蓄積することが次のステップとなります。そこで私たちはヒトゲノム断片を組み込んだヒト化ショウジョウバエによる高速、ハイスループット評価法を提案します。この手法の有効性を確かめるため、私たちは1型糖尿病への関与が示唆されているSNPを含む約400塩基対のヒトゲノム断片を組み込んだショウジョウバエを作出し、変異のうち一方のタイプのみ中腸において発現誘導能があることを見いだしました。現在、ショウジョウバエの豊富なツールをつかって、この変異に結合する因子の同定を目指しています。1型糖尿病関連遺伝子群の網羅的な同定も視野にはいります。

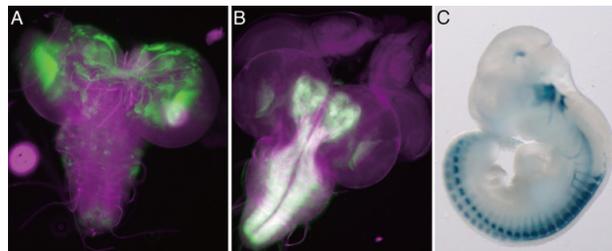
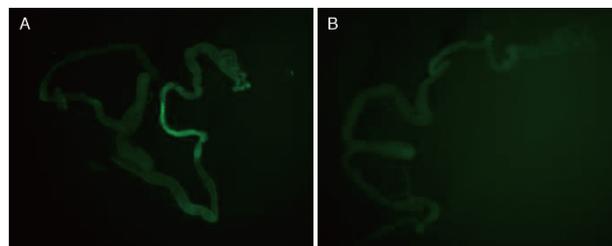


図2.ヒトエンハンサー配列を組み込んだヒト化ショウジョウバエ幼虫の脳で発現する(A, B)。CはBと同じヒト断片を組み込んだマウスでの発現(Visel et al. 2007)

図3.1型糖尿病関連SNPがエンハンサー活性に及ぼす効果
AとBは、このSNPのみが異なる

■セールスポイント

今、研究でもっとも大切な高速化を実現します。GWASでみつかる疾患関連SNPを含むゲノム断片の機能解析、相互作用因子の網羅的なスクリーニングをショウジョウバエをつかって低価格、高スピードで、そして大規模に実行できます。