



令和3年5月25日

マルチオミックス解析手法によって新規の低酸素応答性遺伝子を発見
-公共遺伝子発現データと文献データのデジタルトランスフォーメーション-

【本研究成果のポイント】論文掲載

- 低酸素刺激によって発現変動する遺伝子は低酸素誘導因子に代表される低酸素応答システムの発見に伴いよく研究されていますが、有名な遺伝子の影に隠れて、まだ明らかになっていない低酸素応答性遺伝子があるのではないかと考えました。
- そこで本研究では、公共データベース（公共 DB）に蓄積したデータを自らの研究に利用するバイオデジタルトランスフォーメーション（バイオ DX）を活用して、新規の低酸素応答性遺伝子探索をデータ駆動的に試みました。
- 公共 DB から収集した低酸素刺激前後のすべての遺伝子の発現量の変化を評価するメタ解析手法を構築し、論文データベースにあるすべての遺伝子の情報を統合するマルチオミックス解析によって、新規の低酸素応答性遺伝子を複数発見しました。

【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科の小野擁子大学院生と坊農秀雅特任教授は、複数の公共データベース（公共 DB）を統合するマルチオミックス解析によって新規の低酸素応答性遺伝子を発見しました。

低酸素刺激によって発現変動する遺伝子は、低酸素誘導因子 1（HIF-1）に代表される低酸素応答システムの発見など、活発に研究されています。よく研究されている分野は出版バイアスの影響をより強く受けてしまうため、例えば血管内皮増殖因子 A などの古くから知られている遺伝子であるほど研究対象になります。そのため私たちは、この出版バイアスの影に隠れている未知の低酸素応答性遺伝子があるのではないかと考えました。

現在、公共 DB に蓄積したデータを自らの研究に利用するバイオデジタルトランスフォーメーション（バイオ DX）が注目されています。この公共 DB を活用することで、データ駆動的に新規の低酸素応答性遺伝子の探索を試みました。

公共 DB から収集した低酸素刺激有無のすべての遺伝子の発現情報（トランスクリプトーム）の変化を評価する、データ駆動型のメタ解析手法を構築しました。収集したトランスクリプトーム情報と、公共 DB にあるすべての論文（ビブリオーム）に掲載された遺伝子の情報を統合するマルチオミックス解析によって、新規の低酸素応答性遺伝子を複数発見しました。

今回の研究成果を元に有用物質生産生物のゲノム編集に向けて、開発したマルチオミックス解析手法を応用していくことが期待されます。また、解析の結果発見した、低酸素刺激によって発現が低下する遺伝子群と非コード RNA の代謝のかかわりを今後検討していく予定です。

本研究成果は、スイスの出版社 Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) の Biomedicines 誌に 2021 年 5 月 20 日に掲載されました。

<発表論文>

著者

Yoko Ono, Hidemasa Bono*

* Corresponding author (責任著者)

論文題目

Multi-omic meta-analysis of transcriptomes and the bibliome uncovers novel hypoxia-inducible genes

掲載雑誌

Biomedicines

DOI: 10.3390/biomedicines9050582

【背景】

酸素は生命機能の維持に必須であり、細胞には酸素欠乏(低酸素)に対応するための厳密な分子機構が備わっています。高山病に代表される環境中の酸素低下のみならず、貧血、血管や心臓などの循環器の疾患、肺の疾患、糖尿病、がんなどの多くの疾患で酸素供給不足による組織中の低酸素化が疾患発症や増悪と関係することも分かってきました。低酸素に対する生体反応の研究は、1995年の低酸素誘導因子1 (HIF-1)の発見により劇的に進みました。これら一連の低酸素応答機構の研究は、生命の酸素利用機構の解明に貢献したとして、2019年のノーベル生理学・医学賞を受賞しました。その過程で多くの低酸素応答性遺伝子が発見されてきました。

しかしながら、よく研究されている分野は出版バイアスの影響をより強く受けてしまうため、例えば血管内皮増殖因子 A などの古くから知られている遺伝子であるほど研究対象になり、他の低酸素応答性遺伝子が着目されない弊害があります。以上より、私たちは、この出版バイアスの影に隠れている未知の低酸素応答性遺伝子があるのではないかと考えました。

その一方で DNA マイクロアレイ(※)や RNA-Seq(※)による網羅的な遺伝子発現定量手法が開発され、それらを利用して低酸素応答性遺伝子を見つけられてきましたが、個別の研究グループがそれらを利用するに止まっていました。本研究グループはすでに公共DBからそれらを網羅的に集めてきてデータ駆動型に低酸素応答性遺伝子を見出す手法を発表してきました

(<https://doi.org/10.3390/biomedicines8010010>)。今回の研究では、それらのデータセットをさらにアップデートし、新たにビブリオーム解析を統合することによって、データ駆動的に新規の低酸素応答性遺伝子の探索を試みました。

【研究成果の内容】

本研究は、大きく3つのステップに分けられます(図1)。

ステップ1では、公共DBに登録されている遺伝子発現データ群の中から、低酸素に関わる遺伝子発現データを収集し、それらの各実験データの実験条件を精査しました。今回の研究では、合計およそ500個の低酸素一通常酸素のデータセット対を解析対象と設定しました。それらのデータを統合的に解析(メタ解析)することで、低酸素条件下で発現が上昇/低下する遺伝子群をランク付けしました。

ステップ2では、ステップ1で上位100位にランキングされた遺伝子群が、想定通り低酸素関連遺伝子群を含んでいるかどうかを検証しました。エンリッチメント解析(※)や公共DBに登録されているChIP-seq(※)データとの統合解析により、発現上昇した上位100位遺伝子群は既知の低酸素応答性遺伝子群を含み、HIF-1の制御との関連性を見出しました。

ステップ3では、ビブリオーム解析により新規低酸素応答性遺伝子を探索しました。発現上昇した上位100遺伝子群の、PubMed収載論文数と、HIF-1のHIF-1 α サブユニットをコードしている*HIF1A*遺伝子が同一の文献に含まれる割合を指標とした類似度を算出し、可視化しました。これにより、古くから低酸素に関連する研究対象となっている遺伝子は回帰直線の上側にプロットされることがわかりました。回帰直線の下側にプロットされた複数の遺伝子を調査したところ、低酸素に関係した研究がなされていなかったことから、これらの遺伝子が新規低酸素応答性遺伝子であること

を明らかにしました。

最終的な結果だけでなく、すべてのデータと解析に用いたプログラムを公開しています。出版バイアスによってその機能が明らかになっていない遺伝子はまだまだたくさんあるのではないかと考えています。これらは低酸素研究のみならず、これからの生命科学の重要なリソースとして活用されることが期待されます。

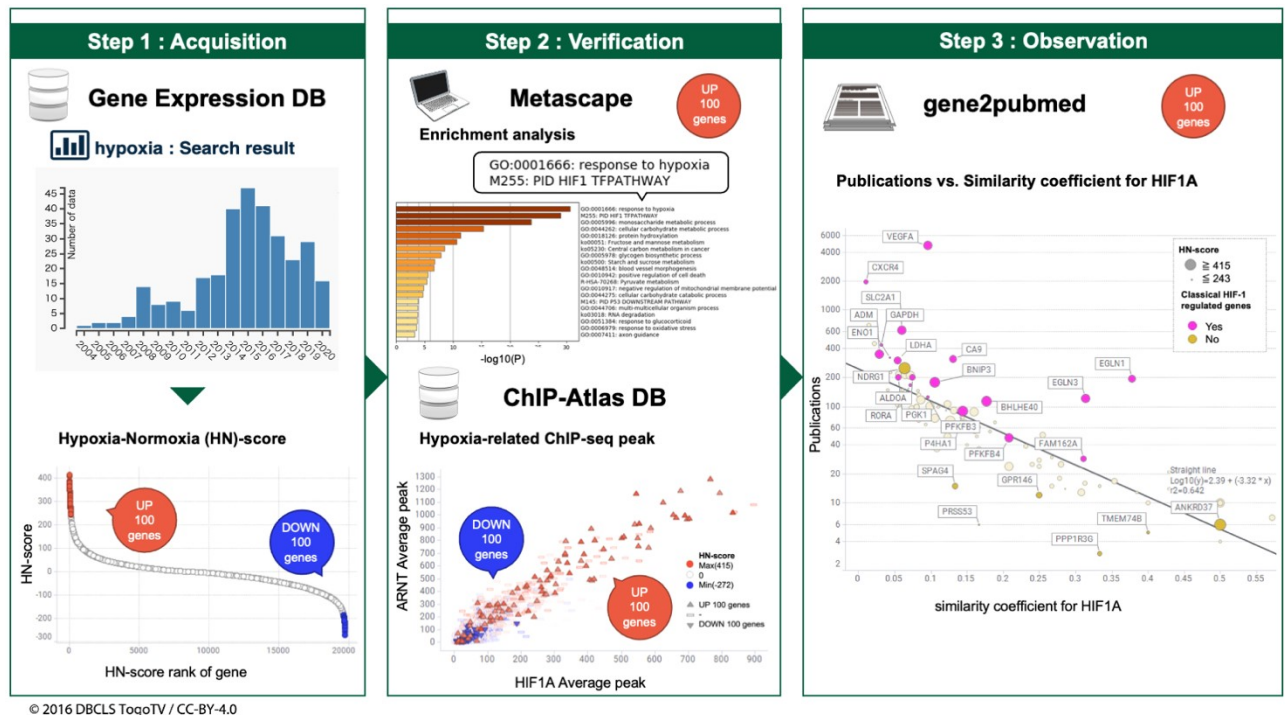
【今後の展開】

開発したマルチオミックス解析手法は、有用物質生産生物のゲノム編集に向けて、その RNA-Seq データを大規模に解析するための強力なツールとなることが期待されます。また、解析の結果発見した非コード RNA の代謝への関与を今後検討していく予定です。

【参考資料】

図 1 マルチオミックス低酸素トランスクリプトームメタ解析

ステップ 1. 低酸素応答性遺伝子の公共 DB からの抽出。ステップ 2. 既知の低酸素刺激関連遺伝子を用いたデータセットの評価。ステップ 3. 低酸素刺激応答に関連する新規遺伝子の発見。



用語説明

- ※ DNA マイクロアレイ: サンプル中の遺伝子発現量を測定するために、多数の DNA 断片をプラスチックやガラス等の基板に高密度に配置した分析器具
- ※ RNA-Seq: 次世代シーケンサーによる DNA 配列解読によって、サンプル中の RNA 量 (遺伝子発現量) を測定する技術
- ※ エンリッチメント解析: 各遺伝子の生物学的機能情報を元に、遺伝子群の機能を推測する解析
- ※ ChIP-seq: 転写調節因子などの DNA 結合タンパク質のゲノム上での結合部位をゲノムワイドに調べる解析方法

【お問い合わせ先】

大学院統合生命科学研究科 特任教授 坊農秀雅
Tel: 082-424-4013
E-mail: bonohu@hiroshima-u.ac.jp
発信枚数: A4版 3枚 (本票含む)