

2024年10月4日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

日本人の薬剤標的遺伝子の多様性の解析 5万4千人のデータから GPCR における多様性を探索

【発表のポイント】

- 薬剤の主要な標的として知られる受容体タンパク質群 GPCR^(注1) に存在する個人差（多様性）を探索し、これまでの知見と組み合わせることで、タンパク質の性質に対する個人差の影響を予測しました。
- 東北メディカル・メガバンク機構の提供する日本人5万4千人分のゲノムデータを用いることで、日本人のもつ多様性を特徴づけました。
- GPCR は多数の薬剤の標的となっているため、今回の研究で得られた多様性の解析結果は日本人を対象とした薬剤の開発や個別化医療に役立つことが期待されます。

【概要】

ヒトのもつ遺伝情報は個人ごとにわずかずつ異なります。ほとんどの差異は無害ですが、まれに疾患の原因となったり薬剤の効果を変えてしまうこともあります。この原因のひとつとして、遺伝情報の変化によって遺伝子から産生されるタンパク質のアミノ酸配列が置換されていることが挙げられます。

今回、東北大学大学院薬学研究科の生田達也助教、鈴木璃子大学院生、井上飛鳥教授のグループは、東北メディカル・メガバンク機構の提供する日本人5万4千人のデータから、薬剤の主要な標的として知られる受容体タンパク質群 GPCR（本研究の対象は約 400 種類）について、個人ごとの差異を探索しました（図1）。その結果、アミノ酸置換によりタンパク質の性質を変えうる差異が2万種類以上見つかりました。さらに、その位置をタンパク質の立体構造上の位置と照らし合わせ、アミノ酸置換の影響について予測しました。本研究の結果は日本人の個別化医療に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2024年9月23日に科学誌 Genes to Cells に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

ヒトの遺伝情報は DNA に記録され、個々の細胞に収納されています。DNA の内容は民族集団や個体ごとに異なり、ヒトの多様性の源泉となっています。ヒトの体を機能させるタンパク質の情報も遺伝子として DNA に記録されていますが、タンパク質をコードする部分の DNA に差異があると、タンパク質のアミノ酸が変わり、タンパク質の機能に変化が生じます。これにより、特定の疾患の原因となったり、薬剤の効果に影響を及ぼしてしまったりすることがあります。

現在承認されている薬剤の約3割は、GPCR と呼ばれる種類のタンパク質に作用します。そのため、薬剤標的になっている GPCR の遺伝子の多様性が薬剤の予期しない作用を引き起こすことがあります。例えば、GPCR の一種である μ オピオイド受容体の 235 番目のリシン残基がアスパラギン残基に置換されている (K235N) 場合、本来拮抗薬として使われる薬剤が作動薬として働いてしまい、致命的な作用を及ぼす可能性があります (図2)。GPCR 遺伝子の多様性に対する研究はこのような稀な副作用リスクの低減や個別化医療に役立つと考えられます。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の生田達也助教、鈴木璃子大学院生、井上飛鳥教授のグループは、ヒトゲノムに含まれる約 400 種類の非嗅覚 GPCR 遺伝子の多様性に着目し、東北メディカル・メガバンク機構の提供する日本人 5 万 4 千人に由来する全ゲノムリファレンスパネル^(注2) データセット 54KJPN を解析しました。その結果、これらの GPCR 遺伝子上には約 130 万種の一塩基置換・挿入・欠失が存在することがわかりました。これらの DNA 多様性が存在する位置を分類したところ、約 3%がタンパク質をコードする領域に、約 97%がコードしない領域に由来していることがわかりました (図3)。さらに、タンパク質をコードする領域に存在する一塩基置換のなかでは、コドン^(注3) に記録されたアミノ酸を置換しタンパク質の配列を変えるものが最も多いことがわかりました。

次に、アミノ酸に変化を及ぼす一塩基置換について詳細な解析を行いました。GPCR は 7 回膜貫通型の構造を共通してもつため、一般残基番号システム^(注4) と呼ばれる GPCR 間で相対位置を比較するアミノ酸残基の番号付け方法があります。このシステムを利用することで、約 400 種の GPCR でアミノ酸置換がどこに集積しやすいか解析しました。その結果、タンパク質の N 末端や C 末端のループ領域に多く存在していることがわかったため、この部位が関与する糖鎖修飾やリン酸化などの翻訳後修飾に与える影響について検討しました。その結果、翻訳後修飾の有無を変えうる一塩基置換が存在し、なかには翻訳後修飾を

介して下流のシグナル伝達の機能を変えるものがある可能性も示唆されました。例えば、てんかんの治療薬の標的として着目されているガラニン受容体 1 (GALR1) には、アレスチン^(注5) と呼ばれる別のシグナルタンパク質との相互作用が減弱しうる置換が存在していました。

続いて、1000 ゲノムプロジェクト^(注6) に由来する世界の他の民族のデータセットとも比較を行い、さらにそれらの健康への影響を評価しました (図4)。アリルと呼ばれる両親それぞれに由来する2つの遺伝子座を考慮した置換頻度を比較したところ、日本人のもつほとんどの多様性のアリル頻度は他の民族と同等でした。一方、日本人に特徴的な GPCR の 1 アミノ酸置換の多様性も存在していたため、タンパク質機能に影響があるかどうかを AlphaMissense と呼ばれる機械学習アルゴリズムによる予測結果を用いて評価しました。その結果、これらのほとんどは、健康に影響を及ぼす可能性が低いと判断されることがわかりました。ただし、健康に影響を及ぼす可能性が高いと予測されたものであっても、接着 GPCR V1 (ADGRV1) の G3248D 置換のように、臨床的には何の影響もないとされているものも含まれていました。

以上のように、アミノ酸置換を伴う一塩基置換であってもその民族ごとの割合や影響は様々です。今回、日本人に存在する無数のアミノ酸置換と過去の知見を結びつけることで、今後の研究で機能に大きな影響がありうる置換を限定することが可能になりました。

今後の展開

本研究は日本人のもつ GPCR 遺伝子の多様性を調べ、これまでの GPCR 研究の蓄積を活かすことでその影響について評価しました。今回明らかにした GPCR 遺伝子の多様性は、日本人に向けた将来の薬剤開発や個別化医療に役立つことが期待されます。

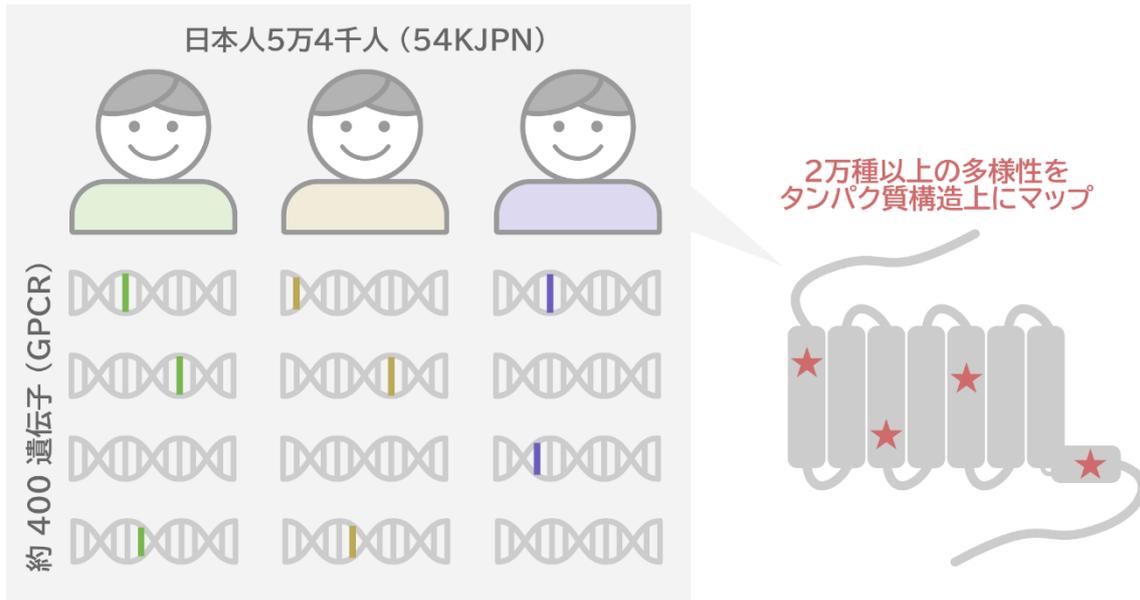


図 1. 本研究の概要

日本人5万4千人の全ゲノムデータから作成されたアレル頻度パネルのデータセットから、ヒト非嗅覚 GPCR の約 400 遺伝子上に存在する一塩基置換を抽出した。それらのうち、アミノ酸の変化を引き起こすものが GPCR の構造のどこに位置するかをマップし、さらなる解析を行った。

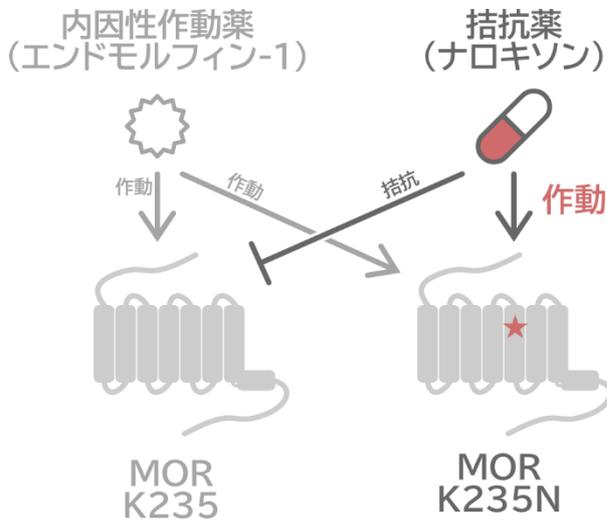


図 2. GPCR の多様性が引き起こす薬剤への影響の例

μ オピオイド受容体 (MOR) の内在性リガンドであるエンドモルフィン-1 は K235N のアミノ酸置換の有無に関わらず同等に機能する。一方、オピオイドの過剰摂取時に投薬される拮抗薬 (アンタゴニスト) であるナロキソンは、K235N 置換があると作動薬 (アゴニスト) として働いてしまう。そのため、処置の意図とは逆の効果を発揮してしまう。

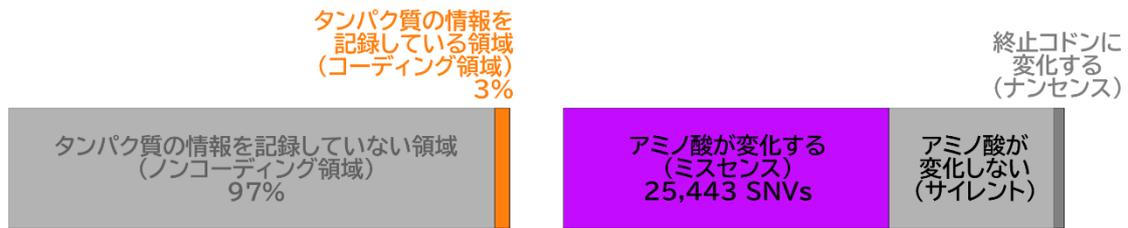


図 3. 日本人ゲノムにおける GPCR 遺伝子の多様性とその組成
 約 400 のヒト非嗅覚 GPCR 遺伝子上に存在する一塩基置換・挿入・欠失のうち、コーディング領域にあるものは約 3%だった (左)。一塩基置換の中ではアミノ酸置換が起こるものが最も多かった (右)。

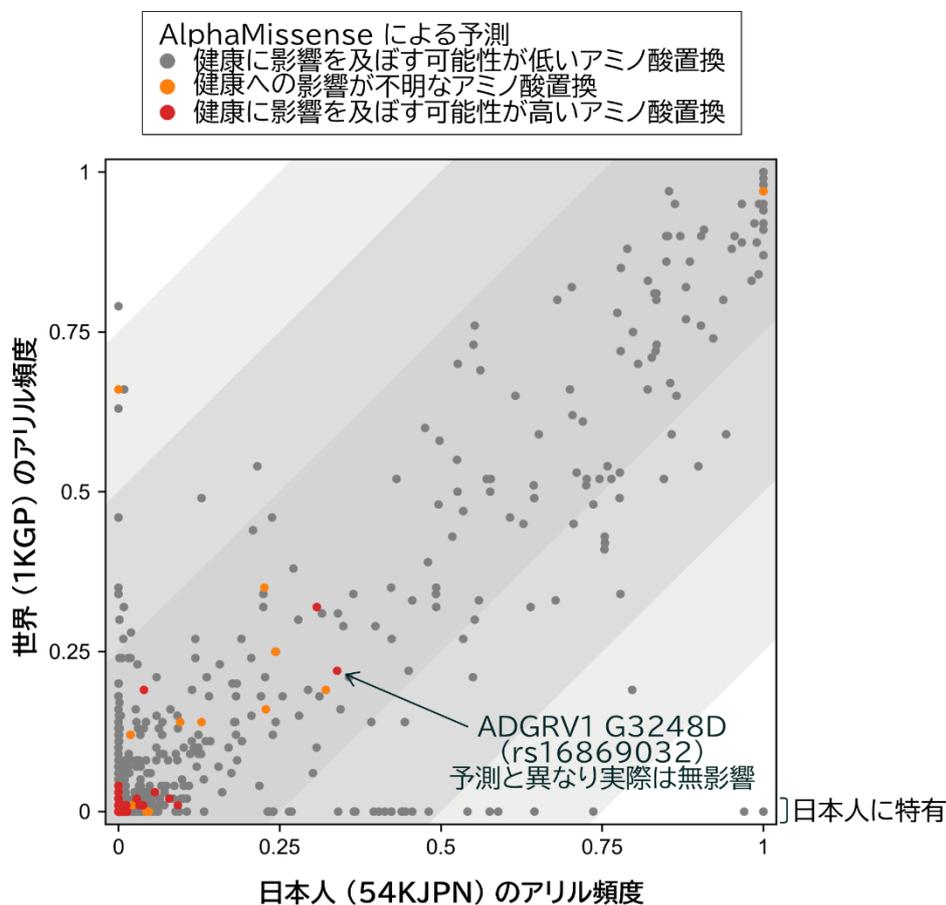


図 4. 日本と世界における GPCR 遺伝子の多様性
 日本 (54KJPN) と世界 (1KGP) のデータセットそれぞれでの GPCR 遺伝子のアミノ酸置換の頻度。各点は AlphaMissense によって予測された値に応じて色分けしてある。グラフ背景の灰色は日本と世界のアレル頻度の差 0.25 ごとに濃さを変えている。

【謝辞】

本研究は、「文部科学省科学研究費補助金（課題番号：JP21H04791、JP21H05113）」、「科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（課題番号：JPMJFR215T、JPMJMS2023）」、「日本医療研究開発機構創薬等 ライフサイエンス研究支援基盤事業（課題番号：JP22ama121038、JP22zf0127007）」をはじめとする様々な研究費支援を受けて実施されました。

【用語説明】

- 注1. GPCR：G タンパク質共役型受容体。約2万種類存在するヒトタンパク質のうち、約800種類を占める最大のタンパク質スーパーファミリーである。その半数は薬剤の標的とみなされない嗅覚受容体であるが、残りの半数の非嗅覚受容体は承認薬の約3割の標的となっている。
- 注2. 全ゲノムリファレンスパネル：全ゲノムデータ解析をもとに構築された遺伝的多様性のカタログ。
- 注3. コドン：アミノ酸をコードする4種の塩基3つの組み合わせ（トリプレット）のこと。トリプレットは $4^3=64$ 種存在するのに対し、アミノ酸は20種類のため、複数のトリプレットが同じアミノ酸をコードしていることがあり、塩基が変化してもアミノ酸が変化しない要因となっている。
- 注4. GPCRの一般残基番号システム：Generic residue numbering system。7回膜貫通型膜タンパク質であるGPCRのそれぞれの膜貫通ヘリックスで最も保存されている残基を基準として残基番号をつけるシステム。複数のGPCR間で同じ位置に存在する残基を比較することができる。
- 注5. アレスチン：GPCRが細胞表面から取り除かれる（内在化）前に相互作用するタンパク質。GPCRのC末端に存在するアミノ酸残基がリン酸化されることでアレスチンが相互作用しやすくなる。
- 注6. 1000ゲノムプロジェクト（1KGP）：世界の各民族におけるゲノム多様性を決定したプロジェクト。2503人分のデータが含まれる。

【論文情報】

タイトル : The repertoire of G-protein-coupled receptor variations in the Japanese population 54KJPN

著者 : Tatsuya Ikuta*, Riko Suzuki, Asuka Inoue*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 助教 生田達也、同教授 (京都大学大学院薬学研究科 教授 併任) 井上飛鳥

掲載誌 : Genes to Cells

DOI : <http://doi.org/10.1111/gtc.13164>

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gtc.13164>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 井上 飛鳥(いのうえ あすか)

TEL: 022-795-6861

Email: iaska@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp