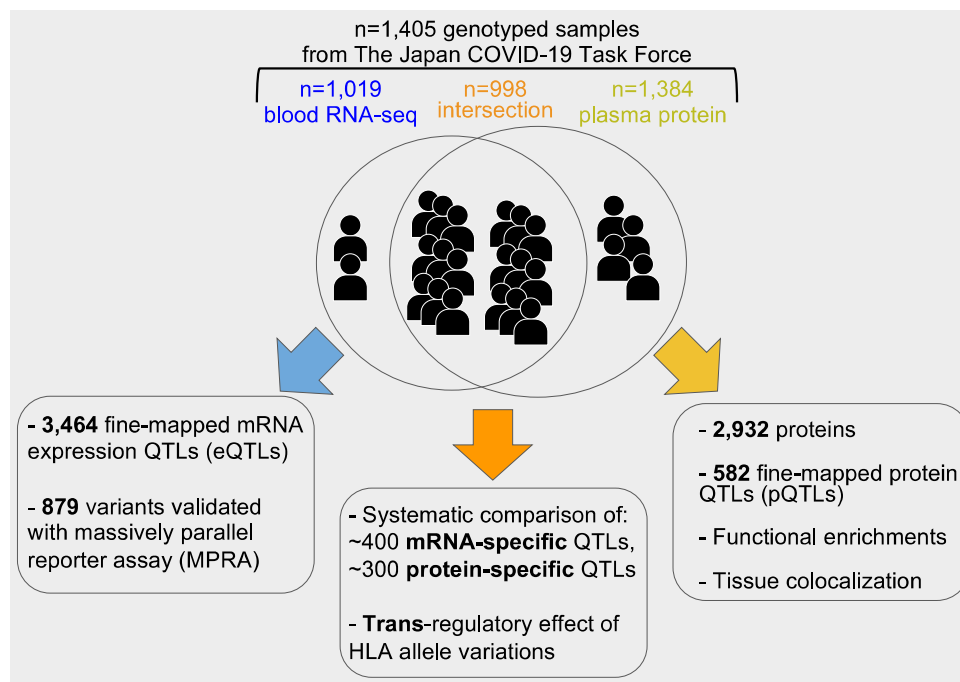


Statistically and functionally fine-mapped blood eQTLs and pQTLs from 1,405 humans reveal distinct regulation patterns and disease relevance.

Nature Genetics. 2024 Oct;56(10):2054-2067.

Wang QS, Hasegawa T, Namkoong H, Saiki R, Edahiro R, Sonehara K, Tanaka H, Azekawa S, Chubachi S, Takahashi Y, Sakaue S, Namba S, Yamamoto K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Nannya Y, Zhang Z, Tsujikawa R, Koike R, Takano T, Ishii M, Kimura A, Inoue F, Kanai T, Fukunaga K, Ogawa S, Imoto S, Miyano S, Okada Y; Japan COVID-19 Task Force.

Studying the genetic regulation of protein expression (through protein quantitative trait loci (pQTLs)) offers a deeper understanding of regulatory variants uncharacterized by mRNA expression regulation (expression QTLs (eQTLs)) studies. Here we report *cis*-eQTL and *cis*-pQTL statistical fine-mapping from 1,405 genotyped samples with blood mRNA and 2,932 plasma samples of protein expression, as part of the Japan COVID-19 Task Force (JCTF). Fine-mapped eQTLs ($n = 3,464$) were enriched for 932 variants validated with a massively parallel reporter assay. Fine-mapped pQTLs ($n = 582$) were enriched for missense variations on structured and extracellular domains, although the possibility of epitope-binding artifacts remains. *Trans*-eQTL and *trans*-pQTL analysis highlighted associations of class I HLA allele variation with *KIR* genes. We contrast the multi-tissue origin of plasma protein with blood mRNA, contributing to the limited colocalization level, distinct regulatory mechanisms and trait relevance of eQTLs and pQTLs. We report a negative correlation between *ABO* mRNA and protein expression because of linkage disequilibrium between distinct nearby eQTLs and pQTLs.



1,405 人の統計と機能解析により精緻に推定された血液 e/pQTL が、異なる制御パターンと疾患への関連を明らかにする

Nature Genetics. 2024 Oct;56(10):2054-2067.

Wang QS, Hasegawa T, Namkoong H, Saiki R, Edahiro R, Sonehara K, Tanaka H, Azekawa S, Chubachi S, Takahashi Y, Sakaue S, Namba S, Yamamoto K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Nannya Y, Zhang Z, Tsujikawa R, Koike R, Takano T, Ishii M, Kimura A, Inoue F, Kanai T, Fukunaga K, Ogawa S, Imoto S, Miyano S, Okada Y; Japan COVID-19 Task Force.

タンパク質の発現を制御する遺伝的メカニズム (pQTL = タンパク質量的形質遺伝子座) を調べることは、mRNA 発現の制御 (eQTL) だけでは明らかにできない調節バリエーションの理解を深める手がかりとなります。本研究では、コロナ制圧タスクフォース (Japan COVID-19 Task Force) の一環として、1,405 例の血液 mRNA データと、2,932 種類の血漿タンパク質発現データをもとに、cis-eQTL および cis-pQTL の統計的ファインマッピングを行いました。その結果、ファインマッピングによって同定された eQTL ($n = 3,464$) は、大規模並列レポーターアッセイ法で検証された 932 のバリエーションに有意に濃縮されていました。pQTL ($n = 582$) は、構造化領域や細胞外ドメインにおけるミスセンス変異に濃縮されましたが、エピトープ結合によるアーティファクトの可能性も残されています。また、trans-eQTL および trans-pQTL の解析では、HLA クラス I アレルの多型と *KIR* 遺伝子との関連が明らかになりました。血漿タンパク質が多組織由来であるのに対し、血液 mRNA は主に血液細胞由来であることが、eQTL と pQTL の共局在が限定的である理由や、それぞれが示す異なる調節機構・形質との関連性に関わっていると考えられます。さらに、*ABO* 遺伝子において、近接する異なる eQTL と pQTL の間に連鎖不平衡が存在することで、mRNA とタンパク質の発現量の間に負の相関が認められました。

