

全球生物库荟萃分析推动全基因组关联研究

本报讯 历史上，人类基因的相关发现主要集中于欧洲血统人群。如何将这些发现更好地转移到其他非欧洲血统人群，仍然是一个悬而未决的问题。

目前，一个来自四大洲 23 个生物资料库组成的合作项目，正在揭示这种多样性缺乏造成的结果，如遗漏的致病突变等。该项目拥有超过 200 万名志愿者的基因组数据。

近日，发表在《细胞基因组学》的全球生物库荟萃分析项目 (GBM D) 首批研究成果，为全基因组关联研究 (GWASs) 更具代表性的原因和促进方式提供了指导。

“GBM I 旨在提高 GWASs 分析中发现与表型相关遗传变异的能力，并确定更准确的多基因风险评估标准。”该刊主编 Laura Zahn 说，本期《细胞基因组学》刊登了 7 项 GBM I 初步研究结果，相关工作有助于为人类疾病和特征的潜在生物学研究提供新的见解。

利用 GBM I 的大多数生物库，研究人员在 GWASs 中确定了 317 个已知基因和 183 个与 14 种疾病相关的新

基因。尽管各生物库之间存在差异，但试点研究反映出一致的结果，这鼓励世界各地共享和整合基因组数据，从而可能对某些疾病进行迄今最大的全球遗传信息系统分析。

通过对多种血统人群的研究，研究人员可以发现更多遗传疾病的药物靶点。基因工具提供了一种具有成本效益的方法，从而了解针对遗传疾病的药物靶点在不同血统人群之间的效果是否相似。在这项研究中，研究人员使用生物库样本筛选了大约 1300 种蛋白质，并在非洲和欧洲血统人群中进行了测量，以确定它们在 8 种复杂疾病中的作用。他们确定了 45 种可能相关的蛋白质，以及 7 对分别对血统有特定影响的蛋白质，其中 16 种可优先用于未来药物实验研究。

研究引入跨人群 GWASs 荟萃分析的药物治疗框架。GWASs 具有识别和评估候选药物和药物靶点的潜力。该研究团队创建了指导方针，利用 3 种技术进行深入的、基因组驱动的跨人群药物研发。他们将这一框架应用于 13 种常见疾病，提出了有前景的候

选药物，这些药物针对的是涉及特定类型血栓凝固过程以及痛风免疫信号通路的基因。

40 年的遗传数据也带来了优势。自 1984 年以来，挪威特伦德拉格郡约有 22.9 万人参加了特伦德拉格健康研究 (HUNT) 项目，生成了近 40 年随访的健康记录和生物样本。在 HUNT 参与者中，大约有 8.8 万人提供了遗传数据，这些数据被用于深入了解心血管、代谢、骨质疏松和肝脏相关疾病的机制。该项目启发人们应在更多不同人群中开展类似的纵向研究。

罕见病研究也迎来新机会。通过结合全球 13 个生物库的数据，该研究团队对数千名特发性肺纤维化 (IPF) 患者进行了多祖先 GWASs。IPF 是一种以肺组织瘢痕为特征的罕见疾病。研究人员发现了 7 个与 IPF 相关的新基因标记。如果相关分析仅限于欧洲血统个体，那么这些基因标记中只有一个能被识别出来。

相关研究也有助于克服研究祖先特异性基因关联的统计挑战。转录组

相关性研究 (TWASs) 通过整合基因表达的预测模型，提高了基因相关性检测能力，并为基因相关性提供了生物学背景。在这篇论文中，研究人员强调了血统和组织特异性的实际考虑、荟萃分析策略，以及面临的挑战。这为将转录组添加到与生物库相关的 GWASs 奠定了基础，使遗传基因数据的发现加速了基因组医学研究。

(冯维维)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100180>

100180

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100181>

100181

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100193>

100193

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100190>

100190

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100195>

100195

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100192>

100192

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100197>

100197

首个人工毛囊问世

本报讯 通过改造小鼠的胚胎皮肤细胞，日本横滨国立大学研究人员培育出 1 个月可长到 3 毫米的毛囊。这是首次在实验室中培育出成熟的毛囊，并有望用于治疗脱发。相关研究近日发表于《科学进展》。

未参与该研究的英国伦敦玛丽女王大学的 Kaibana Hodivala-Dilke 表示，从历史上看，人工制造毛囊是非常困难的。“不同类型的细胞需要不同的营养。与在体内时相比，它们在体外时需要不同类型的营养。”

哺乳动物的毛囊通常在胚胎中产生，这是皮肤细胞和结缔组织相互作用的结果。

为了更好地理解这些相互作用，日本横滨国立大学的 Junji Fukuda 和同事研究了毛囊类器官——一种微小、简单的器官。

通过控制类器官的结构，研究小组能够促进毛囊的生长。

“我们研究了各种条件，包括生长因子、信号通路的激活剂和抑制剂以及必要的培养基成分。”Fukuda 说。

该团队的主要突破是在一种特殊的凝胶中培养小鼠胚胎皮肤细胞，使细胞可以重新再生为毛囊。

毛囊生长 1 个月后就达到了 3 毫米长。“这可能与小鼠的毛发生长周期约为 1 个月有关。”Fukuda 说。该团队目前正在使用人类细胞重新进行实验。

根据 Hodivala-Dilke 的说法，实验室培养的人类毛囊有一天可以治疗脱发。她说：“也许可



由毛囊类器官生成的人工毛囊。

图片来源：日本横滨国立大学

以从头发茂盛的人身上取下头发，让它在实验室里生长，然后将这些毛囊进行移植。”现有的头发移植需要将头发从身体的一部分移植到稀疏或秃顶的区域，这可能会造成疤痕。

“这一发现不会治愈脱发，但却为治疗脱发奠定了基础。”Hodivala-Dilke 说。

相关论文信息：

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.add4603>

0.1126/sciadv.add4603

本报讯 美国哈佛医学院 Isaac M. Chiu 小组发现，伤害感受神经元通过 CGRP-RAMP1 轴引导杯状细胞驱动黏液生产和肠道屏障保护。相关研究近日发表于《细胞》。

研究人员发现 Nav1.8⁺CGRP⁺ 的伤害感受神经元与肠道杯状细胞并列，并向其发出信号驱动黏液分泌和肠道保护。伤害感受神经元缺失导致黏液厚度减少和菌群失调，而化学遗传学的伤害感受神经元激活或辣椒素处理则诱导黏液增长。

值得注意的是，共生微生物激活了伤害感受器，以控制正常的 CGRP 释放。在缺乏伤害感受器或上皮 RAMP1 的情况下，小鼠显示出上皮压力增加和对结肠炎的易感性。相反，给予 CGRP 能够保护伤害感受器缺失的小鼠免受结肠炎的影响。这些研究表明，神经元-杯状细胞轴协调了肠道黏膜屏障保护。

相关论文信息：[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)01196-5](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)01196-5)

com/cell/fulltext/S0092-8674(22)01196-5

伤害感受神经元引导杯状细胞驱动黏液生产