

Occurrence of splice-site-creating mutations in the human genome and their involvement in genetic disorders

坂口, 愛美

<https://hdl.handle.net/2324/4784434>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

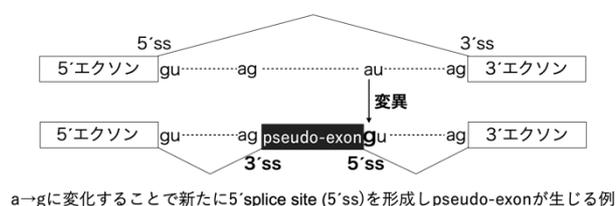
氏 名 : 坂口 愛美

論 文 名 : Occurrence of splice-site-creating mutations in the human genome and their involvement in genetic disorders
(ヒトゲノムにおけるスプライス部位形成変異の発生と遺伝性疾患への関与)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年、エクソン領域やイントロン領域の変異が新規スプライス部位を形成し、転写産物に異常なエクソンが挿入されて、疾患を引き起こすという報告がある。例えば、エクソンから遠く離れたイントロン（イントロン深部）の変異により、新たなスプライス部位が生じて、イントロンの一部が



a→gに変化することで新たに5' splice site (5'ss)を形成しpseudo-exonが生じる例

図1.イントロン深部の変異により生じるpseudo-exon

エクソンとして使用される偽エクソン活性化 (pseudo-exon activation) が疾患の原因となる事例が報告されている (図 1)。しかし、このような異常なエクソンを生み出すスプライス部位形成変異 (splice-site-creating mutation: SCM) は、遺伝性疾患の原因として報告されているだけでヒトゲノムにおける系統的な解析は行われていない。また、疾患の原因として報告されている SCM も散発的な報告にとどまっており、実際に疾患に関与する SCM がどの程度存在するかは明らかにされていない。そこで、本論文では、以下に示す2つの研究を実施し、ヒトゲノムにおけるスプライス部位形成変異の発生と遺伝性疾患への関与について明らかにすることを目指した。

研究 1. 健常者におけるスプライス部位形成変異の発生頻度とその特徴の解明

研究 2. 遺伝性疾患の原因となるスプライス部位形成変異の疾患横断的探索

研究 1 では SCM により誘導される pseudo-exon activation の健常者における発生頻度を明らかにした。解析には、1000 人ゲノムプロジェクトより得られた 235 人分の変異データと RNA-seq データを使用した。その結果、SCM により誘導される 116 個の pseudo-exon を同定した。また、pseudo-exon は一人当たり、平均 2.6 個発生していることが分かった。従って、SCM は決して稀な変異ではなく、健常者においても普遍的に見られるものである。

次に、研究 2 では、遺伝性疾患の原因となることが知られているおよそ 4000 の遺伝子内に生じる SCM を網羅的に探索し、遺伝性疾患に関与する SCM の大規模な同定を試みた。解析には、gnomAD より取得された約 7 万人の変異データを使用した。その結果、3,942 個の新規原因候補変異を同定することに成功した。これは、現在知られている原因変異の 5.9%~8.5%に相当する数である。また、疾患原因変異が不明な織毛病患者のエクソームデータを用いて、38 個の原因変異と考えられる SCM を新規に同定した。従って、本研究の結果は、SCM が疾患原因となりうる可能性を考慮することで、原因変異の同定率を向上させることが可能であることを示唆するものである。