

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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	神田 大輔
	副 査	九州大学	教授	諸橋 憲一郎
	副 査	東京大学	教授	中井 謙太

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、ヒト個人ゲノム中に存在するスプライス部位形成変異 (splice-site-creating mutation; SCM) を網羅的に同定し、それらの遺伝性疾患への関与について報告したものである。遺伝性疾患の原因変異として SCM があることが知られるようになってきたが、個々の疾患原因としての散発的な報告に留まり、ヒト個人ゲノム中にどれくらい SCM が存在するのか、また、疾患原因変異としてどの程度存在しているのかはこれまで不明であった。そこで本研究では、まず、1000 人ゲノムプロジェクトより得られた 235 人分の個人ゲノムデータと、それらの個人の RNA-seq データを用い、SCM により誘導される pseudo-exon の網羅的な同定を行った。その結果、健常者一人あたり、pseudo-exon を活性化するような SCM が平均 2.6 個存在することを明らかにした。この結果は、SCM はごく稀な変異ではなく、健常者においても普遍的に見られるものであることを示している。次に、遺伝性疾患における SCM の関与の程度を調べるため、遺伝性疾患の原因となることが知られている約 4000 の遺伝子内に生じる SCM の疾患横断的な探索を行い、得られた SCM による遺伝子機能に対する影響を推測した。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、スプライス部位予測法を適用することで、SCM となると考えられる 5,656 個の変異を同定した。これらのうち、遺伝子機能に重大な影響を及ぼすと思われるものが 3,942 個あり、これらは新規原因候補変異となる可能性が示唆された。この数は、現在知られている遺伝性疾患の原因変異数の 5.9%~8.5% に相当する。さらに、疾患原因変異が不明な繊維毛病患者のエクソームデータに対し、本研究で開発した SCM 同定法を適用することで、新たな疾患原因候補変異として 38 個の SCM を同定した。これらの結果は、疾患原因変異としてこれまで見過ごされがちであった SCM 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。

以上の研究から、遺伝性疾患における SCM の関与について重要な知見を得た。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文に値するものと認める。