

Comparative Genomic Analysis of Intra-species Using Their Genome Sequencing Data

金, 賢正

<https://hdl.handle.net/2324/6787435>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (理学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 金 賢正

論 文 名 : Comparative Genomic Analysis of Intra-species Using Their Genome Sequencing Data
(生物種内のゲノムデータを用いた比較ゲノム解析)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

従来の比較ゲノミクスは、異なる種間のゲノムの比較が主流であったが、近年は次世代シーケンサー技術の発達に伴い、一つの種のゲノムデータが数多く蓄積されるようになった。それに伴い「種内のゲノムの比較」の重要性が高まっている。「種内のゲノムの比較」は、比較対象とするゲノム間の関係性から、異なる特徴を持つ集団間の比較（水平的比較）と、異なる世代間のゲノムの比較（垂直的比較）に分けられる。水平的比較からは集団間の特徴の差を明らかにすることができ、垂直的比較からは、世代を渡って生じる遺伝的変異の特徴を解明することが可能となる。本論文では、水平的比較として近交系ラットのゲノムデータを用いた「系統間のゲノムの比較」から近縁系統におけるゲノム変異の特徴の解明を、また、垂直的比較としてヒトの三世代家系のゲノムデータを用いた「個体間のゲノムの比較」から世代間でのゲノム変異の特徴の解明をそれぞれ目指した。

「系統間のゲノムの比較」の研究では、近交系ラット 25 系統の全エクソームシーケンスデータを用いて discordant site の探索を行った。Discordant site とは種の分岐過程を表した系統樹である species tree と遺伝子についての系統樹である gene tree が一致しない領域である。ゲノムデータに基づく適切な系統樹を推測する場合、同一種内の系統間のように非常に近縁なゲノム配列のアライメントにおいて、しばしば観察される部位である。Discordant site は祖先多型または遺伝子流動により出現したと考えられているが、ゲノムにおけるそれらの頻度および分布の詳細は解析されていない。解析の結果、discordant site はラットの亜系統クラスターに渡って類似したパターンを示しながらゲノム全体に広く認められた。特に、discordant site を含む遺伝子は免疫系及び嗅覚受容体遺伝子であることを明らかにした。また、亜系統クラスター間と特定の遺伝子座位に独立に同じイベントが起こるのは確率的に難しいと思われる為、discordant site は近交系ラットの共通祖先が維持していた多型が子孫にランダムに伝わったもの、すなわち祖先多型によるものと推定された。

「個体間のゲノムの比較」の研究では、ヒトの三世代家系の全ゲノムシーケンスデータを用いて copy neutral loss of heterozygosity の探索を行った。Loss of heterozygosity (LOH) とは、二倍体細胞のある遺伝子座において一方のアリルが欠失することでヘテロ接合性が失われる変異である。特に、コピー数が維持される LOH は (copy-neutral LOH: CN-LOH)、相同染色体の片方に生じた DNA double-strand break などの損傷を、もう片方の相同染色体の相同組み換えや交差により配列が複製されることで誘導される。CN-LOH は、がん抑制遺伝子に生じた突然変異などを含む領域をホモ接合型とさせるため、がんの悪化や予後に影響を与えていることが報告されている。このように CN-LOH は、がんなどの疾患において重要だと考えられているが、CN-LOH 本来の特徴は未だ

に明らかにされていない。この研究では、「祖父母—父母—子」の三世代で構成されているアメリカ・ユタ州の健常者 33 家族 285 人のゲノムデータを用いて、個人に生じた **CN-LOH** を全ゲノム領域に渡り同定した。また、それらの発生頻度や遺伝様式、発生に関わるゲノムの特徴を明らかにすることを目指した。その結果、個人当たり平均 40.7 個の **CN-LOH** を同定することに成功した。この中で、体細胞だけではなく生殖細胞系列にも存在している **CN-LOH** は、全体の 65% を占めていることを明らかにした。また、**CN-LOH** の発生はクロマチンの圧縮度と核内での相同染色体間の距離と関連があることを示した。