

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 農 学 )	氏名	高 橋 数 冴
論文題目	体細胞変異と生殖細胞系列変異の比較により明らかになった ゲノム変異のメカニズムと変異の表現型への効果に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>ゲノムに起こる変異は生物の進化を駆動している一方で、生物の正常な機能の失調の原因となる。多細胞生物においてゲノム変異は体細胞変異 (somatic mutation) と生殖細胞系列変異 (germline mutation) の二つのカテゴリに分けられる。これまでの変異研究では生殖細胞系列変異と体細胞変異のどちらかに重点が置かれることが多かった。このような変異に関する研究課題に対して、比較的研究の蓄積の薄かった他方のカテゴリにおける機構や変異の効果を調べることで、生殖細胞系列変異と体細胞変異の相違性や共通性に対して新たな知見が得られるのではないかと考えた。本論文は以下のように要約される。</p> <p>第1章では、これまでの変異研究について概観し、本研究を行う動機となった体細胞変異と生殖細胞系列変異の共通性と相違性についての現状を総括した。</p> <p>第2章では、半世紀以上前から体細胞において観察されている染色体外環状DNA (extrachromosomal circular DNA (eccDNA)) が、ヒトにおいて染色体に戻り、生殖細胞系列変異として世代を超えて伝達し、ゲノム重複のメカニズムに関わっている証拠を明示した。同時に、投げ縄構造 (lariat structure) を介した新たなゲノム重複の機構を提唱した。</p> <p>第3章では、体細胞における遺伝子変換 (gene conversion) をヒトのがん組織のゲノムデータから定量的に抽出した。遺伝子変換は減数分裂中もしくは減数分裂直後の体細胞分裂で起こる機構として発見された経緯から、生殖細胞系列変異の文脈でその機構が注目され研究が行われてきた。体細胞でも遺伝子変換が起こることは確認されているものの、特定の領域での報告しかなく、まだ網羅的な検出は行われていなかった。1万人近くのがん患者のシーケンスデータを用い、ゲノム網羅的に体細胞分裂における遺伝子変換の痕跡を調査し、その抽出に世界で初めて成功したので、その結果を本章において詳細に記述した。これにより体細胞においても遺伝子変換が無視できない頻度で起こっており、がん化に関わっていることを明らかにした。</p> <p>第4章では、体細胞変異の情報から同定されたがん遺伝子における生殖細胞系列変異のがん化への関与を調べた。がんは健常な細胞にがん化に関わる体細胞変異が蓄積されることにより引き起こされる。そのため、がん化に関わる変異を考える際、体細胞変異ばかりが注目され、健常な細胞が元から有している生殖細胞系列変異は無視されがちであった。がん遺伝子に起こっている生殖細胞系列変異の中でも遺伝子の機能を強く損なうナンセンス変異やフレームシフト変異ががん化に影響しているという報告が近年されたものの、遺伝子に与える影響がそれほど強くない非同義置換などの変異の影響を網羅的に解析した報告はなかった。がん遺伝子での非同義置換変異の集団内での頻度に着目し、より低頻度な生殖細胞系列変異を多くもつがん患者の方ががんを早く発症しており、がんの発症に低頻度な生殖細胞系列変異に関わっていることを明らかにした。がん</p>			

遺伝子の非同義置換変異だけでなく、がん遺伝子ではない通常の遺伝子においても低頻度な変異を多く持つヒトのがんの発症年齢が早いという現象が確認された。以上の結果は、がん遺伝子における超低頻度変異のみならず、変異率の違いががんの発症に関わっていることを示唆するものである。

第5章では、以上の結果を総合的に考察した。これまで生殖細胞系列変異と体細胞変異のどちらかに重点が置かれていたeccDNA、遺伝子変換、及び低頻度突然変異の3つの現象に関して、他方においても同様の現象、表現型への寄与を示すことを示した。これらの結果は発生機構や表現型への寄与について、体細胞変異と生殖細胞系列変異に共通性があることを示唆しており、生体機構の調節に対するゲノム変異の影響について体細胞変異と生殖細胞系列変異の双方を考慮に入れて研究を行うことの重要性を示した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し  
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ゲノムに起こる変異は、生物多様性の源泉であり、変異なくして生物進化は成立しない。一方で、体細胞に起こる変異はゲノム・遺伝子の正常な機能の喪失の原因となり、個体にとって有害なものが多い。多細胞生物においてゲノム変異は体細胞変異と生殖細胞系列変異の二つのカテゴリに大別される。この中で、生殖細胞系列変異のみが次世代に遺伝する。遺伝学は細胞レベルから集団レベルの多階層で変異を研究する科学であるが、個々の変異の発生機構や変異の表現型への影響の研究は生殖細胞系列変異と体細胞変異のどちらかに重点が置かれることが多かった。本研究では大量のゲノム配列データが利用可能なヒト、特にがん組織を主対象としてこれまで比較的研究の蓄積の薄かった細胞系列での変異の機構や効果を調査した。本研究の評価できる点は、以下の通りである。

1. 体細胞において動植物を含む多くの生物で観察されている染色体外環状DNA (extrachromosomal circular DNA (eccDNA)) が、ヒトにおいて染色体に再挿入され、生殖細胞系列変異として世代を超えて伝達することを明示し、ゲノム重複のメカニズムにeccDNAが関与している証拠を提示した。同時に、ゲノム重複領域の配列構造の特徴から、投げ縄構造 (lariat structure) を介した新たなゲノム重複の機構を提唱した。
2. ヒトのがん組織のゲノムデータからゲノム網羅的に体細胞分裂における遺伝子変換 (gene conversion) の痕跡を調査し、その抽出に世界で初めて成功した。これまで、生殖細胞系列で主に報告された遺伝子変換が、体細胞でも一定の頻度で起こっており、がん化に関わっていることを示した。
3. がん遺伝子での非同義置換変異の集団内での頻度に着目し、より低頻度な生殖細胞系列変異を多くもつがん患者の方ががんを早く発症していることを示した。低頻度な変異の数とがんの発症年齢との相関をがん遺伝子の非同義置換変異だけでなく、がん遺伝子ではない遺伝子においても確認した。以上の結果から、変異率の違いががんの発症に関わっていることを見出した。

以上のように、本論文はゲノムに起こる変異の発生機構とその生体への効果を大量のゲノム配列データのゲノム情報学的解析から明らかにし、また、がんの発症に遺伝子変換と超低頻度生殖細胞系列変異が関与していることを明らかにしたものであり、遺伝学、ゲノム情報学、進化多様性生物学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和2年10月8日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)