

論文要約

氏名 たかはし かずき
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

論文要約

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。私は、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での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或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、本博士論文の研究を行った。

第1章では、序論として上述のような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を概観した。

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染色体 (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、ゲノム倍加のメカニズムに関わっている証拠を発見した。同時に、投げ縄構造 (lariat structure) を介した新たなゲノム倍加の機構を提唱した。

第3章では、体細胞における遺伝子変換 (gene conversion) を体細胞で定量的に抽出した。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ことから、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い。私は第3章において1万人近くのがん患者のシーケンスタータを用い、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。これにより体細胞で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も明らかになった。

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。近年、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 (Huang et al. 2018) があったものの、非同義置換などの遺伝子に与える影響がそれほど強くない変異の影響を網羅的に解析した報告はない。私は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が関わっていることを発見した。低頻度な変異を多く持つ患者のがんの発症年齢が早いというこの現象は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通常の遺伝子においても確認された。以上の結果から、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が示唆された。

第5章では、以上の結果を総括した。本研究では、これまで体細胞変異または生殖細胞系列変異のどちらかに重点が置かれていた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明らかにした。これらの結果は両者の発生機構や表現型への寄与に共通性があることを示しており、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すことができた。