

京都大学	博士（医学）	氏名	奈良原 舞子
論文題目	<p>Large-Scale East-Asian eQTL Mapping Reveals Novel Candidate Genes for LD Mapping and the Genomic Landscape of Transcriptional Effects of Sequence Variants (東アジア人における大規模 eQTL マップは LD マッピングにおいて新規候補遺伝子を見出すとともに、配列多型の転写への影響を全ゲノム的に明らかにする)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景】 遺伝子発現の多様性は形質の多様性および疾患脆弱性の主な因子の一つである。遺伝的多型は転写調節に関連する重要な因子として知られている。実際、全ゲノム関連解析(GWAS)で同定される遺伝領域の多くは非コーディング領域に見つかっていることから、形質多様性に転写調節が重要な役割を果たしていることが示唆される。全ゲノム eQTL マッピングは遺伝的多様性が転写調節に及ぼす影響を網羅的に同定するためのアプローチで、GWAS が示唆する表現型関連領域から真の原因遺伝子を同定する過程において有意な解釈を提供しうる。eQTL マップの人種差には多くの報告があるが、これまでの東アジア人における eQTL マッピング研究のサンプルサイズは比較的小さく、その検出力は限定的であった。また、non-coding RNA (ncRNA) に対する eQTL マッピングの知見は十分ではない。本研究では、これまでの3倍のサンプルサイズで ncRNA を含む東アジア人の eQTL マップを示し、同定された eQTL を詳細に解析することで配列多型の転写への影響を全ゲノム的に明らかにした。また、過去に報告された GWAS の結果と照らし合わせることで、GWAS の結果に対して新たな解釈の可能性を示した。</p> <p>【方法】 298 人の健康な非血縁日本人を対象とした。遺伝子発現データは、末梢血球細胞から抽出された RNA を遺伝子発現マイクロアレイによって解析し、30,395 の発現形質を得た。配列多型のマーカーとしては単核球から抽出した DNA を全ゲノムタイピングアレイにより解析した。除外基準としてコール率 < 99%、連鎖不均衡検定 $P < 1E-07$、マイナーアレル頻度 < 5%を用いてクオリティコントロールを行った後、1,425,832 か所の一塩基多型 (SNP) のジェノタイプを得た。すべての発現形質と SNP の組み合わせに対して相加モデルによる関連解析を行った。cis-eQTL (各ターゲット遺伝子の同一染色体上かつ 500 kb 以内) の同定基準には、パーミュテーションにより推定された false discovery rate < 5%を用い、trans-eQTL (cis-eQTL 領域以外のすべて) の同定には最も厳しい有意水準である Bonferroni 補正後 $P < 0.05$ を用いた。</p> <p>【結果】 3,804 cis-eQTLs および、165 trans-eQTLs を同定した。cis-eQTL はターゲット遺伝子の構造内あるいは近傍に位置する傾向があり、45.7%はターゲット遺伝子内か近傍 1 kb 以内に存在した。この範囲に位置する cis-eQTL は、その他の cis-eQTL よりも大きな影響を持っていた。中でも特に、上流 1 kb 以内の領域と 5' untranslated region はその他の遺伝子構造の機能領域に比べて大きな効果を持つことが分かった。また、密度・効果ともにターゲット遺伝子からの距離とともに減少した。trans-eQTL のうち 5 つは 3 つ以上の遺伝子の発現に影響を与えるものであり、複数遺伝子の調整に関わる遺伝領域の存在が示唆された。さらに、過去に発表された 1,436 の GWAS で報告された 8,069 SNPs について本研究で得られた eQTL マップを参照することによって、148 SNPs に対して新たな候補遺伝子の可能性を示した。</p> <p>【結語】 本研究で得られた eQTL マップは、医学・生物学研究の有用なリソースとして広く活用されることが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

Expression quantitative trait loci (eQTL) 研究は、LD マッピングで同定された遺伝領域と遺伝子発現量調節の関係を明らかにする重要な研究である。本研究は東アジア人でこれまで最大のサンプル数による eQTL マッピングを行った。同定された eQTL の効果についての解析を行うとともに、過去の全ゲノム関連解析(GWAS)の結果について、本研究で得られた eQTL マップを用いて新たな候補原因遺伝子を報告した。日本人 298 人の全血サンプルでの遺伝子発現量データと SNP ジェノタイプデータを用いて関連解析を行い、3,804 cis-eQTL と 165 trans-eQTL を同定した。同定された cis-eQTL はターゲット遺伝子内あるいは周辺 1 kb 以内に存在することが多く、5' UTR と 1 kb 上流は特に多く、効果も強いことが確認された。Intergenic 領域の cis-eQTL では、ターゲット遺伝子の 100 kb 以内にあることが多いことが示された。過去の GWAS との比較においては、本研究で得られた eQTL が関連 SNP として報告されていた 386 件について、eQTL マップを用いた再解釈を報告した。特に 289 件については GWAS で報告された候補原因遺伝子について異なる可能性を示唆した。この研究において、申請者は、実験データの統計学的な諸手法による解析とその結果の解釈において中心的な役割を果たした。

以上の研究はヒトの遺伝的多様性・表現型多様性の解明に貢献し、健康ならびに疾病の理解とその向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成26年9月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。