

Title	Beyond Homozygosity Mapping : Family-Control analysis based on Hamming distance for prioritizing variants in exome sequencing
Author(s)	今井, 敦子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53895
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今井 敦子
論文題名 Title	Beyond Homozygosity Mapping: Family-Control analysis based on Hamming distance for prioritizing variants in exome sequencing (エクソーム解析において遺伝性疾患の候補遺伝子を絞り込むための、ハミング距離を用いた家系-非血縁者間解析の開発)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>A major challenge in current exome sequencing in autosomal recessive (AR) families is the lack of an effective method to prioritize single-nucleotide variants (SNVs). AR families are generally too small for linkage analysis, and length of homozygous regions is unreliable for identification of causative variants. Various common filtering steps usually result in a list of candidate variants that cannot be narrowed down further or ranked.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Methods: To prioritize shortlisted SNVs we consider each homozygous candidate variant and the SNVs within a distance d of the candidate variant, with d ranging from 100-1000 kb. We compare the resulting array of genotypes between an affected family member and a number of control individuals and argue that, in a family, differences between family member and controls should be larger for a pathogenic variant and SNVs flanking it than for a random variant. We assess differences between arrays in two individuals by the Hamming distance and develop a suitable test statistic, which is expected to be large for a causative variant and flanking SNVs.</p> <p>Results: We prioritize candidate variants based on our test statistic and applied our approach to six patients with known pathogenic homozygous variants and found these to be in the top 2 to 10 percentiles of ranks.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>In conclusion, we developed a novel statistical method; Family-Control analysis using Hamming Distance Ratio (HDR) to prioritize SNVs in small AR families.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		今井 敦子	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主 査	大阪大学教授	高島 文二
	副 査	大阪大学教授	蘭池 章
	副 査	大阪大学教授	松羽 泰志

論文審査の結果の要旨

常染色体劣性疾患の原因遺伝子同定におけるエクソーム解析の問題点は、現在使用される種々の絞り込み手法を併用してもなお複数の候補変異が残る現状下での、候補変異を効率よく絞り込む遺伝学的手法の欠如である。常染色体劣性疾患家系における遺伝学的絞り込み手法の開発における問題点として、連鎖解析を行うには多くの場合家系が小さすぎる、同定したホモ領域のさらなる絞り込みができないことが挙げられる。そこで本研究では各候補変異とその周辺にある変異を用いて、罹患者と非血縁の非発症者間での遺伝子型の差異をハミング距離から算出した統計量を用いて定量化し、この統計量に基づいて候補遺伝子のランキングを行う方法を開発した。この方法の有効性を、既知病原変異が同定された6名の患者において、病原変異を上位2-10%に絞り込むことで実証した。本研究の遺伝学的絞り込み手法としての新規性および臨床/研究両分野での将来的な応用の可能性を考慮し、本研究は学位論文に値する。