



Title	Genetic and phenotypic landscape of the mitochondrial genome in the Japanese population
Author(s)	山本, 賢一
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82073
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、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

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山本 賢一
論文題名 Title	Genetic and phenotypic landscape of the mitochondrial genome in the Japanese population (日本人集団におけるミトコンドリアゲノムの遺伝的・表現的特徴の解明)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 ミトコンドリアは真核細胞に存在し、酸化的リン酸化を通じて細胞生存に必要なエネルギーを産生する非常に重要な器官の一つである。ミトコンドリアは核ゲノムと異なる独自のゲノム（ミトコンドリアゲノム）が存在している。ミトコンドリアゲノムは、環状2本鎖構造や母型遺伝といった核ゲノムとは異なる特徴を有している。ミトコンドリアゲノムに関する研究は古くからなされており、ヒトの疾患や形質との関わりが調べられてきているが、パイオバンクスケールのサンプルを用いた、最近の次世代シーケンサーによる、大規模で網羅的な解析は、特に非ヨーロッパ人集団においては、ほとんどなされていない。今回、我々はパイオバンクジャパンのデータを用いて、日本人集団におけるミトコンドリアゲノムの遺伝的、表現的な特徴の解明を行なったので報告する。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 パイオバンクジャパンにより収集された1928人の末梢血DNAによる全ゲノム情報を用いてミトコンドリアゲノム配列解析を行った。解析はホモブレイム変異に絞って行った。まず変異の分布を調べたところ、D-Loop領域と呼ばれる非コード領域に変異の集積を認め、ほとんどの変異が稀な変異であった。配列情報へ機械学習手法を適応した共通祖先グループ(ハプログループ)解析では、日本国内で、本州と沖縄でハプログループの分布が異なることが判明した。また教師なし機械学習手法を適応することで、3~4桁のハプログループが日本人集団のミトコンドリアゲノムの配列の多様性を示すことが判明した。次にミトコンドリアゲノムの遺伝的構造に関する解析を行い、核ゲノムと比較することで、ミトコンドリアゲノムには組み替えや強い連鎖不平衡(LD)ブロックがないというこれまでの報告を確認することができ、一方で、ゲノム全長にわたるLD関係を持つハプロタイプが存在することが全ゲノム情報を用いることで確認できた。またミトコンドリアゲノムコピー数を全ゲノム情報のデプスから求め、コピー数と核ゲノム変異との関連を調べたところ、ゲノムワイド有意水準($P=5 \times 10^{-8}$)を超えるシグナルは同定できなかったが、ミトコンドリアゲノム複製に関与するTFAM遺伝子SNP(rs11006126)で既報と同じ正の効果量を確認した。 最後に全ゲノム情報と、同じくパイオバンクジャパンにより収集された日本人集団15万人のタイピングアレイのミトコンドリアゲノム情報を遺伝型インプューションにより統合することで、206の高精度なミトコンドリアゲノム変異を同定した($R^2 \geq 0.7$, $MAF \geq 0.5\%$)。その変異情報を用いて、疾患、臨床検査値、食生活習慣などの99の形質の関連を調べ、Creatine kinaseでゲノムワイド有意水準($P=2.5 \times 10^{-6}$)を超えるシグナルを同定した。またAST, sCr, eGFR, バセドウ病でsuggestiveな有意水準($P=2.4 \times 10^{-4}$)を超えるシグナルを検出した。これらのシグナルは今回初めて関連が同定された変異である。特にCK, AST, sCr, eGFRではLD関係にある5127A>G, 6332A>G, 7389T>C変異が有意水準を超えており、ミトコンドリアゲノムのpolygenicでpleiotropicな影響を確認することができた。またバセドウ病で認めた3497C>T変異は日本人や東アジア人のみで認める低頻度アレル(AF=0.036 in 1000 Genomes Project JPT, AF=0.016 in 1000 Genomes Project EAS)であり、ミトコンドリアゲノムの人種特異的な影響も確認できた。 〔総括(Conclusion)〕 パイオバンクスケールの全ゲノム情報を用いることで、非ヨーロッパ人集団の一つである、日本人集団におけるミトコンドリアゲノムの遺伝的、表現的特徴を包括的に把握することができた。ミトコンドリアゲノムのヒト形質(筋肉、腎臓、肝臓、甲状腺)への影響も確認することができ、ヒトゲノムにおけるミトコンドリアゲノムの重要性が確認されるとともに更なるヒトとミトコンドリアの関係が解明されることが期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 賢一		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	大 園 恵 一
	副 査 大阪大学教授	河 井 雄 大
	副 査 大阪大学教授	高 島 成 二

論文審査の結果の要旨

日本人2000人の全ゲノム情報からミトコンドリアゲノムの情報を取り出し、包括的な解析を行うことで、共通祖先グループの頻度分布が日本国内の地域によって異なること、機械学習手法により日本人集団における遺伝的多様性を最適に説明する共通祖先グループの組み合わせ、核ゲノムと遺伝学的構造が異なること、ミトコンドリアゲノムコピー数と核ゲノムに関連があることが判明した。更に、日本人集団15万人のSNPアレイに含まれる部分的なミトコンドリアゲノムの配列情報と組み合わせ、ゲノムワイド関連解析を行い、筋肉、腎臓、肝臓、パセドウ病といった形質とミトコンドリアゲノム配列の個人差との関連が明らかになった。

本研究により、日本人におけるミトコンドリアゲノムの遺伝的特徴が解明され、配列の個人差といくつかの疾患や形質が関係することが明らかとなった。今後、ミトコンドリアゲノムと疾患との関わりの解明が加速することが期待され、学位に値するものと考える。