The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Genetic architecture of microRNA expression and its link to complex diseases in the Japanese population
Author(s)	Sonehara, Kyuto
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89539
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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	曽根原 究人
論文題名 Title	Genetic architecture of microRNA expression and its link to complex diseases in the Japanese population （日本人におけるマイクロRNA発現の遺伝的構造及びその疾患との関連の解明）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study: GWAS）により、ヒト表現型と関連する数万単位の遺伝的多型が同定されてきた一方で、個々の多型と表現型を媒介する分子メカニズムは多くの場合不明である。マイクロRNAは遺伝子発現の転写後調節を担う短鎖ノンコーディングRNAであり、幅広い疾患病態への関与が報告されてきた。疾患感受性多型の中にはマイクロRNAの発現調節を介して疾患リスクに影響するものが存在することが疑われるが、その解明にはマイクロRNA発現量を規定する遺伝子座（microRNA expression quantitative trait locus: miRNA-eQTL）のデータベースが必要となる。過去のmiRNA-eQTL解析は主に欧米人を対象に行われているため、集団間の遺伝的差異を考慮すると、アジア人集団における疾患感受性多型の解釈のためにはアジア人を対象としたmiRNA-eQTL解析が必要となる。本研究では、日本人集団におけるmiRNA-eQTLのデータベースを構築した上で、大規模GWASデータと統合することでマイクロRNA発現の遺伝的制御と疾患感受性との関連を解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

i）日本人におけるmiRNA-eQTLデータベースの構築

血縁関係にない141名の日本人由来の末梢血単核球細胞分画からRNAを抽出し、小分子RNAシークエンス（small RNA sequencing: sRNA-seq）により各個人におけるマイクロRNA発現量を網羅的に定量した。全血からゲノムDNAを抽出し、全ゲノムシークエンス（whole-genome sequencing: WGS）により各個人の遺伝的多型情報を網羅的に取得した。定量した343種のマイクロRNAについて、発現量と有意な関連を示す遺伝的多型を探索したところ、40のマイクロRNAがeQTLを有することを見出した。これらのうち25のマイクロRNAは欧米人を対象とした既報のmiRNA-eQTL研究では見られなかった。特にそのうち5つのマイクロRNAに関しては、最も強い関連を示す遺伝的多型自体が欧米人集団では見られず（マイナーアレル頻度 = 0%）、集団特異的なeQTL解析の必要性が実証された。

従来のmiRNA-eQTL研究では、各個人のマイクロRNA発現の総量と多型との関連を検定する手法が主に用いられてきた。本研究ではそれに加え、sRNA-seqで得られたリード上の多型情報を活用したアレル特異的発現解析を実施することで、従来の解析では検出されなかったマイクロRNA（miR-933）に対する遺伝的多型の影響を検出した。

また、WGSのリード深度（デプス）情報に基づき全ゲノム中の大規模なコピー数多型領域（copy number variation: CNV）を網羅的に同定することで、マイクロRNA発現量とCNVとの関連を解析したところ、CNVの影響を受けるマイクロRNA（miR-570-3p）を検出した。

ii）マイクロRNA編集部位の同定

WGSで得られた遺伝的多型情報とsRNA-seqで得られたリード上の塩基置換情報を照合し、転写後に生じるマイクロRNA編集を探索した結果、16のマイクロRNA編集部位を同定した。これらのうち7部位（44%）はアデノシンがグアノシンに置換されるA-to-G塩基置換であり、この比率は既報における値と同等であった。

iii）miRNA-eQTLデータを用いた疾患感受性多型の機能的意義付け

141名のマイクロRNA発現量と遺伝的多型情報を統合し、個人の多型情報に基づき遺伝的に規定されたマイクロRNA発現量を予測する機械学習モデルを構築した。このモデルを既報の25形質の日本人GWASデータ（平均サンプルサイズ ＞19万）に適用することで、トランスクリプトームワイド関連解析（transcriptome-wide association study: TWAS）を実施した。マイクロRNA miR-1908-5pが身長、大腸がん、２型糖尿病と有意な関連を示すことを見出した。

〔総　括(Conclusion)〕

日本人集団におけるmiRNA-eQTLデータベースを構築すると共に、従来のmiRNA-eQTL研究では検討されてこなかったアレル特異的発現やCNVとの関連を明らかにした。TWASの結果、miR-1908-5pが大腸がんおよび２型糖尿病のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。本研究で構築したmiRNA-eQTLデータベースは、アジア人集団において同定された疾患感受性多型の背後に潜む分子メカニズムの解明に資することが期待される。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　曽根原 究人

		（職）	氏　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	岡田 随象	署名
	副　査	大阪大学教授	竹田 潔	署名
	副　査	大阪大学教授	河原 行郎	署名

論文審査の結果の要旨

本研究では日本人141人を対象として、全ゲノムシークエンス及び末梢血単核球中のマイクロRNAの小分子RNAシークエンスを実施することで、マイクロRNA発現量を規定する遺伝的多型（miRNA-eQTL）をゲノムワイドに探索し、40のマイクロRNAについてmiRNA-eQTLを同定した。ゲノム上の小規模な一塩基多型や挿入・欠失変異を対象とした解析に加え、大規模なコピー数多型もマイクロRNA発現量を規定する因子であることを示した。また、マイクロRNAについてもメッセンジャーRNAと同様にアレル特異的発現解析が適用可能であることを示した。更に、日本人19万人の大規模ゲノムワイド関連解析データと統合することで、25形質に関するトランスクリプトームワイド関連解析を実施し、大腸がん・２型糖尿病のバイオマーカーとなるマイクロRNAを同定した。

本研究は、アジア人集団における疾患感受性多型の背後に潜む分子メカニズムをマイクロRNA発現制御の観点から解明することを可能とするものであり、博士（医学）の学位授与に値する。

以下余白