



日本人ゲノムの構造多型ハプロタイプ地図の決定とコピー数多型 (CNV) の不安定性の発見。

概要

九州大学大学院農学研究院 林 健志特任教授 (生体防御医学研究所名誉教授) のグループは、大学院医学研究院 和氣徳夫教授との共同研究で、日本人ゲノムの一塩基多型 (SNP) 及びコピー数多型 (CNV) に関するハプロタイプ構造を決定しました。この成果は今後我が国における種々の疾患や体質の遺伝的背景を解明するための重要な情報基盤となるものです。【この成果は、5月27日付 (米国東部時間) 発行の **American Journal of Human Genetics** 誌オンライン版に掲載されました。】

背景

個人間でのゲノムの多型、即ち SNP の型の違いや CNV の存否の違いがそれぞれの人のいろいろな遺伝的背景の差異をもたらします。体質等の遺伝的背景 (例えばゲノム上の何処の SNP が糖尿病になり易いかを決定しているか等) を明らかにする研究では、それぞれの集団 (例えば日本人) 内の多くの人について多数の多型に関するハプロタイプのマップを知ることが不可欠な基礎情報です。このため国際 HapMap 計画が実行されました。そしてアフリカ人、ヨーロッパ人及びアジア人の各集団に属する多数の個人のゲノムに存在する各数百万箇所の SNP の型を DNA マイクロアレイ (以下本文では DMA と略) を用いた解析によって決定し、ハプロタイプのマップを推定しました。この成果は多くの疾患の遺伝的背景の研究に多に寄与したと同時にいくつかの問題点も明らかになりました。その第一は、報告されたアジア人のハプロタイプマップは他の 2 集団のハプロタイプマップより不正確であることです。これは解析に使用されたのは 2 倍体 の試料であり、かつアジア人試料はランダムに収集された個人であったことに起因します (他の 2 集団については両親とその子供の 3 人を一組として試料を収集したので、遺伝学的手法でハプロタイプを正確に推定出来た)。第二は、国際 HapMap 計画での CNV に関する情報が不十分なことです。CNV はゲノム中に相当数存在し、疾患等の要因ともなりうる重要なゲノム構造の変化であることが最近明らかになりつつあります。しかし 2 倍体 試料中の CNV を DMA 実験で検出するためには、得られる微弱なシグナルの変動を定量的に解析する必要があり、困難かつ不確実な作業でした。【下線のある用語は下に解説があります】

内容

林特任教授らの研究グループは、胞状奇胎の多くが本質的に半数体 (ハプロイド) であることに着目し、日本産婦人科学会の協力を得て日本各地から胞状奇胎試料約 100 個を収集し、これらから得られた DNA を DMA 実験によって解析しました。この結果、85 組の日本人ゲノムについて合計 730 万の SNP と約 6 千 8 百の CNV (ゲノム当たりでは約 86 万の SNP と約 800 の CNV) を検出して、それぞれのゲノムでのこれらの多型に関する正確なハプロタイプを決定しました。またこの結果から、CNV は遺伝的にその長さが変わり易いことを発見しました。

効果

今回決定された日本人ゲノムの正確なハプロタイプ構造の情報を利用することによって、疾患原因遺伝子等をこれまでより高い確度で見つけることが出来るようになると期待されます。

今後の展開

ヒトゲノム研究は DMA を用いたタイピングの段階から、新世代シーケンサーを用いて多数試料を用いて全ゲノム配列を網羅的に決定する (全ゲノムのリシーケンシング) 時代に移行しつつあります。これによって未知であった SNP や CNV の発見も可能となります。しかし 2 倍体 試料をリシーケンシングしただけでは相変わらずこれらのハプロタイプを正確に決定することは出来ません。しかし、今

回得られた正確なハプロタイプ情報を利用することによって、同一集団（即ち日本人）の、より正しいハプロタイプを推定することが可能となります。また胞状奇胎 DNA のリシーケンシングも当然今後の研究ステップです。

【用語解説】

多型：我々の体の細胞は常に母親由来と父親由来の 2 組のゲノムを持っています。一組のゲノムは物質としては合計 3×10^9 個の塩基が一行に並んだ DNA 分子です。塩基には A、C、G、T と略称される 4 種類があり、ゲノム中ではこれが様々な順番で並んでいます。この並びをゲノムの塩基配列と呼びます。それぞれの人の各ゲノムの塩基配列は非常に似ていますが、しかし微妙に異なっています。この違いを多型と呼びます。

SNP（一塩基多型）：多型の一種類で、ある一箇所の塩基がゲノムによって 2 種類の塩基でありうる時、この箇所には SNP が有る、ここは SNP になっている、等と言います。また、SNP の型を決めるとは、特定のゲノム上で特定の SNP がどの塩基であるかを決定する（SNP をタイピングする）ことを意味します。

CNV（コピー数多型）：ある程度の長さのゲノム領域が欠失、或は重複することにより、その領域の配列のコピー数が個体間で異なるような多型。

ハプロタイプ：個々のゲノム上にある多型の型の並び方。2 倍体試料の SNP を DMH 実験で解析すると、2 組のゲノムでの SNP の型が重なって検出され、他の SNP の型との同一ゲノム上での並び方、即ちハプロタイプを決定することは出来ません。

DNA マイクロアレイ：数センチメートルのチップ上に数百万種類の塩基配列を持つ短い DNA を整列させたもの。これを用いて一挙に百万箇所以上の既知 SNP の型を決定できる。

2 倍体（ディプロイド）：2 組のゲノムを持っていること。我々の体細胞は一個の受精卵から発生したものであり、常に母親由来と父親由来の 2 組のゲノムを持っています。つまり 2 倍体です。

半数体（ハプロイド）：2 倍体の半分、つまり一組のゲノムを持った細胞或は生命体。減数分裂後の生殖細胞、即ち精子や卵子はこれに当たります。従って個々の生殖細胞の多型を決定すればそれらのハプロタイプを直接決定したことになります。しかし例えば 1 個の精子からは極めて微量の DNA しか得られず、DMH 実験等で解析することは出来ません。

胞状奇胎：異常妊娠の一形態で、胎児の代わりに子宮腔内にぶどうの房状の絨毛として異常増殖した組織。この多くは初期受精卵で母方の核が脱落し、父方由来のゲノムのみを持つ細胞が増殖したもので、そのゲノムは一個の精子だけに由来し、しかも DMH 実験を行うのに十分な量の DNA を得ることが出来ます。

【お問い合わせ】

大学院農学研究院特任教授 林 健志（はやし けんし）
電話：092-642-6429
FAX：092-642-6429
Mail：khayashi@gen.kyushu-u.ac.jp