

課題名(タイトル):

課題名(タイトル):精神疾患に対する転移因子の役割

利用者氏名: ○西岡 将基<sup>(1)</sup>、林(上田) 順子<sup>(1)</sup>、数野 安亜<sup>(1)</sup>、加藤 忠史<sup>(1)</sup>

理研における所属研究室名:

(1) 脳神経科学研究センター 精神疾患動態研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

ヒトゲノムには、ゲノム上をコピー & ペーストないしカット & ペースト形式にて転移する配列があり、これを転移因子という。転移因子はヒトゲノムの約 45%を占めるが、類似した配列が多いため解析困難であり、これまで捨象されてきた。しかし、45%という広大な領域を占めており、また転移の過程で遺伝子を破壊するなど表現型に大きな影響を与えていると予想される。特に遺伝子のコーディング領域ないし近傍への新規挿入は、個体の表現型に対する影響が大きいと考えられる。統合失調症や双極性障害をはじめとする精神疾患は一卵性双生児での診断一致率からゲノムの関与が強いと考えられるが、その遺伝的背景は十分には解明されていない。本計画は、精神疾患罹患者とその両親(トリオ)のシーケンスデータから、通常の一塩基置換や小規模な挿入欠失に加え、転移因子を解析することにより、精神疾患に寄与の大きい変異を検出することが目的である。特に両親にはなく発端者のみに存在するデノボ変異に注目し、発端者と両親からなるトリオ家系の解析に注力する。

2. 具体的な利用内容、計算方法

罹患患者および両親から得られた試料由来のシーケンスデータを、ヒトリファレンスゲノムにアライメントすることにより、個人ごとの多型・変異を精度よく検出する。シーケンスデータは1個人あたり数十億塩基(通常のテキストデータでは文字数に相当する)あり、30 億塩基あるリファレンス配列へのアライメントおよびクオリティコントロールには膨大な計算が必要である。BWA (Burrows-Wheeler Aligner; Burrows-Wheeler transform を使用した C++ベースのアライメントソフト)、GATK (Genome Analysis Toolkit; 様々なゲノムデータ操作を行う JAVA ベースのソフト) を主に使用し、バッチジョブによる並列の計算を行うことで、現実的な時間内でアライメントを行い、ゲノム上の変異を検出する。転移因子の解析は、MELT (転移因子解析に特化した JAVA ベースのソフト) を使用する。リファレンスゲノムによって転移因子の位置が異なるため、GRCh37 と hg38 の 2 種類のヒト

リファレンスを使用し、2 つのパイプラインによる検出を行うことで、網羅的な検出を行う。BWA はメモリ使用効率が高く、コアの並列が大規模に行えるためコア・メモリの使用は比較的少ない。GATK は計算効率よりも解析パラメーター設定の柔軟性が特徴であり、メモリ使用が大きい。このため GATK 利用にあたり、ノード利用を占める割合が多く、また計算時間を長く取る傾向にある。

3. 結果

精神疾患罹患患者(発端者)にのみ存在し、両親には存在しないデノボ変異(一塩基置換が主)の候補を数百以上検出し、保有試料についてはバリデーション実験にて存在を確認した。双極性障害については、一般人口において稀でありタンパク質機能に障害をもたらすデノボ変異をもつ遺伝子について、GO 解析やヒト組織における転写データを用いて生物学的意味について検討したところ、シナプス・イオンチャネル関連遺伝子に多いという結果であった。また、機能喪失変異については、進化的に制約の強い遺伝子群(high pLI genes) に多いという結果であった。以上から、双極性障害の遺伝学的構造の一端を明らかにしたと考える。解析結果をまとめて現在論文改訂中である。しかし、転移因子については、双極性障害・統合失調症における明らかなデノボ変異の検出されておらず、寄与は明らかではなかった。

4. まとめ

精神疾患に寄与が大きいと予想されるデノボ変異を転移因子含め解析し、デノボ変異を感度・特異度高く検出できた。ただし、転移因子については明らかなデノボ変異は検出できず、当初のテーマである転移因子については寄与は明らかではなかった。しかし、一塩基置換を主としたデノボ変異は双極性障害の原因として寄与していると考えられ、生物学的意味について解析を行い、現在論文改訂中である。

5. 今後の計画・展望

転移因子では明らかな結果は出なかったが、デノボ変異解

## 2020年度 利用報告書

析で一定の結果が出た。代表者の異動により、今年度で終了予定である。

## 2020年度 利用報告書

### 2020年度 利用研究成果リスト

#### 【ポスター発表】

Masaki Nishioka, An-a Kazuno, Takumi Nakamura, Naomi Sakai, Shun Hayama, Kumiko Fujii, Koji Matsuo, Nana Matoba, Muneko Kataoka, Nakao Iwata, Masashi Ikeda, Naomichi Matsumoto, Tadafumi Kato, Atsushi Takata, "Germline and postzygotic de novo mutations implicate neurobiological mechanisms in bipolar disorder", Virtual 2020 World Congress of Psychiatric Genetics, Firenze, Oct 16-22, 2020