

# 実験動物モデルを用いた生殖細胞のゲノム変異研究とデータ解析基盤の構築

中馬 新一郎

京都大学 医生物学研究所

## 【要旨】

生殖細胞に生じたゲノム変異は次世代に継承され、遺伝的多様性や進化の原動力となる。これまで生殖細胞のゲノム変異率やゲノム変異パターンは、実験動物モデルを用いた変異レポーター解析やヒト家系の全ゲノム解析などで推定されて来たが、いずれも間接的な手法であり、直接的な計測や体系的な機能研究は困難であった。我々は、マウス由来の生殖幹細胞株と多能性幹細胞株の全ゲノム解析を行い、各培養条件下のゲノム変異率を比較した結果、生殖幹細胞株は多能性幹細胞株と比べて約 1/5 程度の低いゲノム変異率を示し、生殖細胞に特徴的なゲノム変異パターンを維持している事を明らかにした。また、生殖幹細胞株をマウス精巣に移植して得られた成熟精子と JF1 卵子を用いて ICSI により次世代の個体を作出し、全ゲノム解析及び trio-phasing 解析を行った所、生殖幹細胞株の培養過程では *in vivo* 精子形成過程と比べて約 10 倍程度多くゲノム変異が蓄積して次世代に伝達される事が明らかとなった。これらの結果により、生殖細胞のゲノム変異研究を *in vitro* 及び *in vivo* モデルを用いて高速に行う為の新たな実験系を構築したものと考えている。加えて、通常的全ゲノムシーケンスと比較してより高精度な duplex シーケンス技術を導入し、*in vivo* 精子形成過程のゲノム変異率の直接的な計測を進めている。特に、化学物質や放射線などが生殖細胞のゲノム変異に及ぼす影響を評価すると共に、体細胞や体性幹細胞との体系的な比較検討を行っている。このように、*in vitro* の生殖幹細胞株および *in vivo* の生殖細胞や次世代を対象としてゲノム変異を包括的に解析する事で、生殖系列変異を実験的に解析する一連の研究基盤を整備しつつある。本研究は、ヒトを含む哺乳類の遺伝学や進化研究に資するのみならず、生殖補助医療や幹細胞リソースのゲノム安定性の評価といった関連分野へも貢献する事が期待される。

本研究を進める為には、所謂 wet 実験に加えて多数のゲノムサンプルを研究する為のデータ解析環境の構築が重要である。マウスの全ゲノム解析では 1 サンプルあたり約 30 倍程度以上のゲノムカバレッジのシーケンスを取得するのが一般的で、配列データは数十～数百 GB 程度だがアライメントや変異検出などの解析過程ではさらに数倍のストレージを要する。そのため、数十から数百サンプル程度の小～中規模の配列データの解析・保存及びバックアップには数百 TB 以上のストレージシステムが最低限不可欠となる。また実際の計算処理ではマッピング、変異検出、相関解析など多量の CPU 時間を要する工程が多く、並列計算環境や大規模メモリ及び GPU を用いた機械学習ベースの解析環境を備えた HPC やクラウドなどのスケーラブルな資源確保が必須である。オンプレミス環境では、大容量ストレージや高速ネットワークの構築が不可欠である一方、クラウドでは大規模リソースを一時的に確保してコスト効率を高める事が出来る。以上を踏まえ、我々は *in vitro* 及び *in vivo* 実験系と大量データの計算環境を統合し、生殖系列変異を解析する包括的フレームワークを構築し、基礎から応用まで幅広い分野への貢献を目指している。

## 【略歴】

1996 年 東京大学農学部獣医学科卒  
1999 年 総合研究大学院大学生命科学研究科遺伝学専攻後期博士課程卒  
2004 年 京都大学再生医科学研究所特任助手  
2007 年 京都大学再生医科学研究所助教  
2011 年 京都大学再生医科学研究所准教授  
現 京都大学医生物学研究所准教授