

キーワード

Alu 配列、選択的スプライシング、遺伝子発現、遺伝カウンセリング、遺伝医療

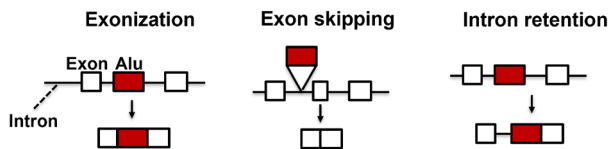
Alu element, alternative splicing, gene expression, genetic counseling, genetic medicine

研究内容

[1] Alu 配列がヒトゲノムにもたらす遺伝子発現への影響の解明

- Alu 配列はヒトゲノムの約 10% を占めるレトロトランスポゾン由来の配列である。標準的な大きさの Alu 配列は、約 300 塩基の長さをもつ。
 - ヒトゲノム内に組み込まれて
- Alu 配列間の相同組換えによるエクソン欠失や重複
 - Alu 配列がエクソンに挿入されることによる遺伝子破壊
 - Alu 配列によるスプライシング異常
- によって、近傍に位置する遺伝子の機能を変化させた場合、時に遺伝性疾患を引き起こす

【スプライシング異常の例】



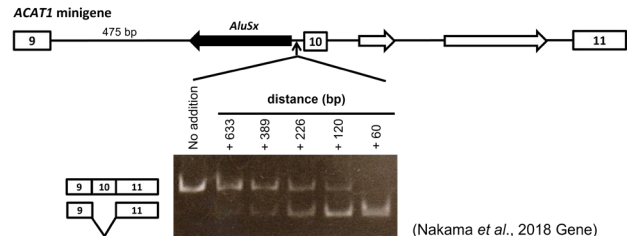
【研究の問い】 Alu 配列がどのような分子メカニズムで、スプライシングに影響しているのか？

【研究の最終目標】

- Alu 配列が関与するスプライシング異常を足掛かりに、先天性疾患におけるゲノム上の真の原因バリエーションを絞り込む
- 標的遺伝子の転写産物のスプライシング制御を狙って、Alu 配列の配置を操作するなど遺伝子治療への道を拓く

【これまでの解析の結果】

- intron への Alu 配列挿入によって選択的スプライシングが起こることを、我々独自のミニ遺伝子モデルによって証明した。[1]
- Alu 配列の位置が標的の exon に近づくほど、exon skipping が優位に誘導されることを示した。[1]
- exon skipping に効果的な Alu 配列内の最小配列を見出した。[5]



(Nakama et al., 2018 Gene)

[2] 遺伝医療に対する社会的・倫理的視点からの調査研究[2] [3]および文献レビュー

【テーマ】

- 遺伝的高リスク乳癌患者に対する支援のための患者に対する調査
- 遺伝性乳癌卵巣癌患者に対するフォローアップの現状に関する医療機関向け全国調査
- ダウン症のある子への家族の想い〜システムティックレビュー〜
- 遺伝医療の周知に向けた市民公開講座の試み：現状把握と課題の抽出

最近の業績

- "Intronic antisense Alu elements have a negative splicing effect on the inclusion of adjacent downstream exons", Nakama, M.; Otsuka, H.; Ago, Y.; Sasai, H.; Abdelkreem, E.; Aoyama, Y.; Fukao, T. *Gene*. **2018**, 664, 84-89.
- “認定遺伝カウンセラー®の雇用に対する検査会社の視点”, 仲間美奈, 白山大揮, 田村和朗, 川下理日人, 萩原央記, 巽純子, 南武志. 日本遺伝カウンセリング学会誌. **2019**, 40(3), 85-93.
- “脊髄小脳変性症の遺伝子診断と近畿圏における病型”, 仲間美奈, 西郷和真, 平野牧人, 濱田征宏, 金城ちなつ, 寒川真, 長谷川隆典, 北口正孝, 三井良之, 巽純子, 田村和朗, 楠進. 日本遺伝カウンセリング学会誌. **2019**, 40(3), 95-100.
- “Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency”, Nakama, M.; Sasai, H.; Kubota, M.; Hasegawa, Y.; Fujiki, R.; Okuyama, T.; Ohara, O.; Fukao, T. *Hum Genome Var.* **2020**, 7:10, doi: 10.1038/s41439-020-0097-z.
- “A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model”, Nakama, M.; Otsuka, H.; Sasai, H.; Ohnishi, H.; Morishige, K. *All Life*. **2021**, 14(1), 869-873.

■ 日本学術振興会 奨励研究 (平成30年度) .