

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 ATEFEH JOUDAKI

論 文 題 目

FexSplice: A LightGBM-Based Model for Predicting the Splicing Effect of a Single Nucleotide Variant Affecting the First Nucleotide G of an Exon

(FexSplice: エクソンの最初のヌクレオチド G に影響を与える単一ヌクレオチドバリエーションのスプライシング効果を予測する LightGBM モデル)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 近藤 豊
名古屋大学教授

委員 鈴木 洋
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

指導教授 大野 欽司

論文審査の結果の要旨

エキソンの最初のヌクレオチド G の単一塩基置換 (Fex-SNV) は、多くの疾患で同定される。Fex-SNVs の多くはミスセンスまたはノンセンスバリエーションとして認識されるが、その pre-mRNA のスプライシングに与える影響を予測する手法は存在しなかった。私たちは先行研究において Fex-SNVs の一部がスプライシングに影響を与える可能性を示した。本研究において、詳細な文献調査により 106 のスプライシングに影響する Fex-SNVs を同定し、同時に同数の中立 Fex-SNVs を抽出した。これら Fex-SNVs に対してスプライシングに関与する 115 の特徴量を抽出し、機械学習モデルを作成した。勾配ブースティングを基にした LightGBM モデルが他のモデルよりも優れた性能を示し、特にポリピリミジントラクトの長さや塩基組成が重要な役割を果たすことがわかった。この研究成果をウェブサービスプログラム(FexSplice)として公開した。FexSplice は、ゲノム座標を入力することにより、同部位のバリエーションのスプライシングへの影響の予測確率を返す。本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1- RNA 結合タンパク質の発現は細胞ごとに異なり Fex-SNVs のスプライシングに対する効果も細胞ごとに異なる可能性がある。スプライシングに影響を与える Fex-SNVs は 106 種類しか同定されておらず、細胞種の情報を含めたモデリングは不可能であった。今後データの蓄積により細胞種を含めたモデル構築が可能になることが期待される。
- 2- ミニジーンを用いた Fex-SNVs データセット構築を最初に試みた。しかし、疾患関連細胞種の利用や患者組織解析など論文精査の方が豊富かつ正確な情報を得ることができると論文精査によるデータセット構築に切り替えた。多数のミニジーン解析によるデータセットを構築することによりより優れたモデルの構築が可能になることが期待される。
- 3- FexSplice は SpliceAI と比較して多くの指標で優れた値を示したが precision と specificity は劣っていた。SpliceAI はゲノム全体からスプライス部位を予測するために特異度を高く設定してあるためと思われた。しかし、SpliceAI の感度は 0.22 であり Fex-SNVs の予測には使えないことが判明した。SpliceAI に比して FexSplice の高い性能は Fex-SNVs を学習データに用いたことも大きな要因と思われる。
- 4- 進化における選択的スプライシングの獲得はスプライシス配列に変異を導入してスプライシング信号を弱め(強め)、組織特異的・細胞分化特異的な RNA 結合タンパク質の発現によりスプライシングを増強(減弱)するにより実現する。エキソンの第 1 ヌクレオチドもスプライシス配列の減弱と増強に関与することが想定され進化解析への応用も可能であることが期待される。

以上、適正な議論がなされたことにより、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	ATEFEH JOUDAKI
試験担当者	主査 近藤 豊		副査 ₁ 鈴木 洋	
	副査 ₂ 岡島 徹也		指導教授 大野 欽司	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 細胞種の違いは FexSplice の結果にどのような影響を及ぼすか。モデリングでは何種類の細胞を考慮しているか。2. FexSplice は実験室の作業と組み合わせることによってどのように改善できるか。3. FexSplice はどのようにして SpliceAI の性能を上回ることができるか。4. エクソンの最初のヌクレオチドの進化論的重要性は何か。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経遺伝情報学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				