



RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-10-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川上, 領太 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000246

論文審査の結果の要旨

ショートリードシーケンス (SRS) を利用したエクソームシーケンス (ES) やゲノムシーケンス (GS) では、遺伝性疾患が疑われる症例の半数以上は原因となる遺伝子異常が同定されない。これに対して、RNA シーケンス (RNA-seq) は遺伝子発現やスプライシングの変化を検出することが可能で、バリエーションの解釈に有用である。また、リピート配列を含む構造変異の検出においては、数 kb 以上の長いシーケンスが得られるロングリードシーケンス (LRS) が有用である。

本研究では、基礎疾患として常染色体潜性遺伝病である染色分体早期解離／多彩異数性モザイク (PCS/MVA) 症候群が疑われたものの、ES と GS では 1 アレルの異常しか検出できなかった症例に対し、さらに RNA-seq と LRS を実施した。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 20-207)。

ES では、PCS/MVA 症候群の常染色体潜性遺伝形式での責任遺伝子 *BUB1B* (NM_001211.6) に母由来の c.1402-5A>G バリエーションを、LRS では父由来の 3.0 kb の挿入を検出した。ミニ遺伝子スプライシングアッセイと RNA-seq によるアレル不均衡の解析により c.1402-5G を有するアレルがほぼヌルであることが示された。また、RNA-seq の再アライメントと母と患者のアレル不均衡の比較により、3.0 kb の挿入がスプライシング異常を引き起こし、異常 mRNA はナンセンス変異依存 mRNA 分解を受けることが示唆された。更に、患者では *BUB1B* タンパク質の発現が著明に減少していることが示された。以上より c.1402-5A>G バリエーションと 3.0 kb 挿入の両者が *BUB1B* の機能喪失を来し、PCS/MVA 症候群の原因となったことが明らかになった。

審査委員会では、遺伝性疾患の原因となる遺伝子異常の同定に際して、RNA-seq や LRS を加えたマルチオミクス解析が非コーディング領域における病原性バリエーションの検出率を向上させる可能性を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 前田 達哉

副査 前川 裕一郎 副査 岩泉 守哉