

Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-07-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柳下, 友映 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032838

学位論文の要約

Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern

邦文訳) カルデラ火山様の複雑な染色体再配列の融合点・切断点解析

東京女子医科大学大学院
内科系専攻小児科学分野
(指導：永田 智 教授) ㊞
柳下 友映

Human Mutation 第 41 巻 第 12 号 2119 頁～2127 頁 (令和 2 年 9 月 9 日
発行) に掲載

【目的】

マイクロアレイ染色体検査 (aCGH) の普及により、それまで知られていなかった染色体構造異常が明らかになってきた。その多くは単純な欠失や重複であるが、染色体端部の欠失と重複が生じる inverted-duplication-deletion (INV-DUP-DEL) や重複領域の中に 3 重複領域が含まれる duplication-inverted triplication-duplication (DUP-TRP/INV-DUP) などの複雑な構造異常なども明らかになっている。これまでの解析で、重複の両端のコピー数がさらに増えている興味深い染色体構造異常を示す例が 2 例あった。この複雑な構造異常は過去に報告がなく、まったく新しいメカニズムによるものと考え、染色体の切断・融合点解析を行った。本研究は倫理委員会の承認を得て行い、検体は両親の同意に基づいて採取した。

【対象および方法】

症例 1 は原因不明の精神運動発達遅滞を認める女兒。aCGH 解析で 1 番染色体長腕内に重複を認め、重複の両端部分はさらにコピー数が増えていた。症例 2 は原因不明のてんかん及び精神運動発達遅滞を認める男児一卵性双生児。aCGH 解析で X 染色体に重複を認め、症例 1 と同様に重複の両端部分はさらにコピー数が増えていた。

症例 1 において Nanopore sequence による超ロングリードシーケンスにより全ゲノム解析を行った。IGV で予測される切断点付近のリードを同定し、同リードの情報を得た。その情報を Ribon により視覚化し、切断・融合点を絞り込んだ。得られた結果は PCR-Sanger sequence で、コピー数は digital PCR で確認した。症例 2 は症例 1 と同じパターンであると予想し、カスタム aCGH で確認した切断点情報から融合点を確認した。

【結 果】

症例 1・2 とも、aCGH では一見複雑に見える構造異常が、たった 2 つの切断・融合点で構成されたまったく同じパターンであることが明らかになった。切断点の一方は homology の高い領域で切断・融合していたが、もう一方には由来不明の数塩基対の DNA が挿入されていた。

【考 察】

今回、ゲノムコピー変化を moving average で観察すると両端のコピー数が中心部より高くなっており、一見カルデラ火山のようなパターンを示す、過去に報告のないまったく新しい染色体構造異常を示した 2 症例について、そのメカニズムを詳細に明らかにすることができた。

【結 論】

切断・融合点は 2 か所のみで構成されており、切断・融合点には microhomology が存在していたことから、DNA replication メカニズムによって生じたと考えられた。新規の染色体構造異常メカニズムとして報告した。