

Title	遺伝性疾患の発症機序としてのキメラ遺伝子形成：全ゲノム・RNA統合解析による検討
Sub Title	Chimeric gene formation as a pathogenic mechanism of pediatric congenital genetic diseases : a study using integrated whole genome and RNA analysis
Author	山田, 茉未子(Yamada, Mamiko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患の診断のための網羅的ゲノム変異解析には、臨床的には典型例にもかかわらず変異が同定されない症例が約3割存在するという課題が残されている。ゲノム構造異常やイントロン内のスプライシング異常の検出などの課題に対してトランスクリプトーム解析が有用とされる。申請者はキメラ遺伝子が先天性遺伝性疾患の発症に寄与するという新しいパラダイムの可能性に着目した。染色体再構成により異なる2つの遺伝子が直列に配置されると、キメラ遺伝子となり、融合した異常転写産物が生成される。生殖細胞分裂過程におけるキメラ遺伝子形成と小児先天性遺伝性疾患の発症との関係性について検討された報告は限定的である。今回、標準的なエクソーム解析およびトランスクリプトーム解析では診断に至らない患者に対して、がんゲノム領域で開発されたキメラ形成を検出するためのアルゴリズムChimPipeを適用した。当施設が所有する153家系のトランスクリプトームデータを解析したところ2名の患者において診断確定に至った。1名は臨床所見からMowat-Wilson症候群が疑われていたものの従来の検出手法で同定されない患者においてZEB2-GTDC1融合遺伝子が形成されていることを検出した。平行して行った全ゲノム解析により関連する遺伝子を含む欠失を同定した。他方は精神発達遅滞を伴う先天異常症候群の患者であり、カリウムチャンネル構成因子KCNK9 - TRAPPC9融合遺伝子が形成されていた。KCNK9はインプリンティング遺伝子でもあり全ゲノム解析を併用し、患者と親に同一の欠失を認め、親由来のインプリンティング遺伝子欠失による発症という機序を確認した。本研究によりキメラ遺伝子形成が生殖細胞の発生過程において生じた場合には小児先天性遺伝性疾患が発症しうることを示した。近年着目されているトランスクリプトーム解析や全ゲノム解析を組み合わせるにより診断率の向上に寄与することも示した。</p> <p>Chimeric transcripts are formed by chromosomal aberrations. Little is known about the role of chimeric transcripts in the pathogenesis of birth defects. We reanalyzed RNA-seq data in alignment map files from the peripheral blood of 56 patients in whom the diagnoses could not be confirmed by standard exome analysis and transcriptome analysis to screen for chimeric transcripts using a dedicated software, ChimPipe. Chimeric analysis led to a diagnosis in two of the 153 families: 1) The first patient had a chimeric transcript spanning the causative gene ZEB2 and the GTDC1 gene in its neighboring locus. RNA-seq revealed reads spanning exon 5 of ZEB2 and exon 7 of GTDC1. Whole genome sequencing revealed a 436-kb deletion spanning intron 4 of ZEB2 and intron 7 of GTDC1 and the diagnosis of Mowat-Wilson syndrome was made. 2) The second patient had a chimeric transcript spanning the causative gene KCNK9 and the TRAPPC9 gene in its neighboring locus. RNA-seq revealed reads spanning exon 21 of TRAPPC9 and exon 1 of KCNK9. Whole genome sequencing revealed a 186-kb deletion spanning intron 20 of TRAPPC9 and intron 1 of KCNK9 in this patient. KCNK9 gene is a maternally expressed imprinted gene. The diagnosis of Birk-Barel syndrome was made. Thus, both patients had chimeric transcripts that were directly involved in the pathogenesis of the birth defects. The approach reported herein, of detecting chimeric transcripts from RNA-seq data, is unique in that the approach does not rely on any prior information on the presence of genomic deletion.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200277">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200277</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部クラスター部門	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	山田 茉未子	氏名(英語)	Mamiko Yamada		
研究課題(日本語)						
遺伝性疾患の発症機序としてのキメラ遺伝子形成:全ゲノム・RNA 統合解析による検討						
研究課題(英訳)						
Chimeric gene formation as a pathogenic mechanism of pediatric congenital genetic diseases: A study using integrated whole genome and RNA analysis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患の診断のための網羅的ゲノム変異解析には、臨床的には典型例にもかかわらず変異が同定されない症例が約3割存在するという課題が残されている。ゲノム構造異常やイントロン内のスプライシング異常の検出などの課題に対してトランスクリプトーム解析が有用とされる。申請者はキメラ遺伝子が先天性遺伝性疾患の発症に寄与するという新しいパラダイムの可能性に着目した。染色体再構成により異なる2つの遺伝子が直列に配置されると、キメラ遺伝子となり、融合した異常転写産物が生成される。生殖細胞分裂過程におけるキメラ遺伝子形成と小児先天性遺伝性疾患の発症との関係性について検討された報告は限定的である。今回、標準的なエクソーム解析およびトランスクリプトーム解析では診断に至らない患者に対して、がんゲノム領域で開発されたキメラ形成を検出するためのアルゴリズム ChimPipe を適用した。当施設が所有する153家系のトランスクリプトームデータを解析したところ2名の患者において診断確定に至った。1名は臨床所見から Mowat-Wilson 症候群が疑われていたものの従来の検出手法で同定されない患者において ZEB2-GTDC1 融合遺伝子が形成されていることを検出した。平行して行った全ゲノム解析により関連する遺伝子を含む欠失を同定した。他方は精神発達遅滞を伴う先天異常症候群の患者であり、カリウムチャネル構成因子 KCNK9-TRAPPC9 融合遺伝子が形成されていた。KCNK9 はインプリンティング遺伝子でもあり全ゲノム解析を併用し、患者と親に同一の欠失を認め、親由来のインプリンティング遺伝子欠失による発症という機序を確認した。本研究によりキメラ遺伝子形成が生殖細胞の発生過程において生じた場合には小児先天性遺伝性疾患が発症しうることを示した。近年着目されているトランスクリプトーム解析や全ゲノム解析を組み合わせることで診断率の向上に寄与することも示した。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>Chimeric transcripts are formed by chromosomal aberrations. Little is known about the role of chimeric transcripts in the pathogenesis of birth defects. We reanalyzed RNA-seq data in alignment map files from the peripheral blood of 56 patients in whom the diagnoses could not be confirmed by standard exome analysis and transcriptome analysis to screen for chimeric transcripts using a dedicated software, ChimPipe. Chimeric analysis led to a diagnosis in two of the 153 families: 1) The first patient had a chimeric transcript spanning the causative gene ZEB2 and the GTDC1 gene in its neighboring locus. RNA-seq revealed reads spanning exon 5 of ZEB2 and exon 7 of GTDC1. Whole genome sequencing revealed a 436-kb deletion spanning intron 4 of ZEB2 and intron 7 of GTDC1 and the diagnosis of Mowat-Wilson syndrome was made. 2) The second patient had a chimeric transcript spanning the causative gene KCNK9 and the TRAPPC9 gene in its neighboring locus. RNA-seq revealed reads spanning exon 21 of TRAPPC9 and exon 1 of KCNK9. Whole genome sequencing revealed a 186-kb deletion spanning intron 20 of TRAPPC9 and intron 1 of KCNK9 in this patient. KCNK9 gene is a maternally expressed imprinted gene. The diagnosis of Birk-Barel syndrome was made. Thus, both patients had chimeric transcripts that were directly involved in the pathogenesis of the birth defects. The approach reported herein, of detecting chimeric transcripts from RNA-seq data, is unique in that the approach does not rely on any prior information on the presence of genomic deletion.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Yamada M, Suzuki H, Watanabe A, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K.		Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects.		Congenit Anom.		2020年10月
山田茉未子、鈴木 寿人、水野 誠司、渡邊 晶子、上原 朋子、武内 俊樹、小崎 健次郎		Chimeric transcript formation as a new pathogenetic mechanism of rare and undiagnosed diseases		第65回日本人類遺伝学会(オンライン口演)		2020年11月
山田茉未子、鈴木 寿人、水野 誠司、渡邊 晶子、上原 朋子、武内 俊樹、小崎 健次郎		小児先天性遺伝性疾患における新たな発症機序の解明—ゲノム構造異常によるキメラ遺伝子形成の網羅的解析—		第43回日本小児遺伝学会学術集会(オンライン口演)		2021年1月