

# Likely pathogenic structural variants in genetically unsolved patients with retinitis pigmentosa revealed by long-read sequencing

左野, 裕介

<https://hdl.handle.net/2324/7157306>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : Creative Commons Attribution-NonCommercial International



氏 名： 左野 裕介

論文名： Likely pathogenic structural variants in genetically unsolved patients with retinitis pigmentosa revealed by long-read sequencing

(原因遺伝子が未特定の網膜色素変性患者における長鎖シーケンスを用いた原因構造変異の同定)

区 分： 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

網膜色素変性 (retinitis pigmentosa; RP) に関連する原因遺伝子や遺伝子変異が同定されているにもかかわらず、遺伝子検査を行なっても原因遺伝子の特定ができない患者がいまなお多数存在する。近年、理化学研究所、九州大学眼科を主体とした多施設共同研究で、日本人RP患者を対象にRP関連遺伝子の翻訳領域およびスプライスに影響しうるエクソン-イントロン境界に接するイントロン領域に解析領域を絞った短鎖シーケンスを行った研究が報告された。原因遺伝子が同定されなかったRP患者において、常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式の原因遺伝子である *EYS* に RP の原因となりうる変異を保因する患者の割合が、データベースの東アジア人集団と比較して高いことが示された。このことから、*EYS* にヘテロ接合性の原因変異を1つ有した患者では *EYS* が原因遺伝子であり、もう一方のアレルに短鎖シーケンスでは検出困難な原因変異が存在する可能性を考えた。先行研究で *EYS* にヘテロ接合性の原因変異が1つ検出されたRP患者15例の全ゲノムを解析し、*EYS* および他の88のRP関連遺伝子について構造変異 (structural variant; SV) の有無を含めて長鎖シーケンス技術 (Oxford Nanopore社製) を用いて調査した。原因遺伝子が特定されていなかった2例において、*EYS* の6つのエクソンを欠損させる大きな欠失が2つ同定された。独立したデータセット (N = 1,189) についてこれらの変異を検索したが同定されず、これらは創始者変異ではないことが示唆された。本結果は、原因遺伝子が特定されていないRP患者に対して長鎖シーケンスを用いてSVを検索することで、原因遺伝子の特定に貢献することを示唆している。