

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究
2. 研究開発代表者： 辻 省次（国立大学法人東京大学 医学部附属病院）
3. 研究開発の成果

本研究は、神経疾患を対象として、次世代シーケンサーを駆使したゲノム配列解析拠点の整備、次世代シーケンサーから得られる膨大なゲノム配列情報を処理するゲノムインフォマティクス拠点の整備により、発症機構が未解明の数多くの神経疾患について、発症に関与する遺伝子を解明し、分子病態機序に基づく治療法開発研究を実現することを目的としている。

構造変異など、ショートリードでは検出が困難な変異を検出するためのアルゴリズム開発、**exome** のデータを用いた効率の良い関連解析のアルゴリズム開発などの研究を進めている。さらに、すでに導入されている **PacBio RSII** システムのロングリード・シーケンサーを活用し、リピート配列変異、構造変異を検出するためのアルゴリズムを整備している。

遺伝性神経疾患の病因遺伝子の探索では、遺伝性てんかん、遺伝性痙性対麻痺、多系統萎縮症多発家系について、**SNP** タイピングに基づく連鎖解析により候補遺伝子座を同定している。エクソーム解析・全ゲノム配列解析による病因遺伝子の探索を行い、候補領域内に存在する変異を網羅的に抽出し、病因遺伝子候補の絞り込みを実施している。

孤発性神経疾患の病因遺伝子の探索では、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、日本人健常者についての、**exome** 解析データの収集を進めるとともに、**ExAC (Exome Aggregation Consortium)** のデータを用いることにより、東アジア地域の 4,000 人規模のデータを含めた関連解析を進めている。

臨床病型の修飾因子の探索では、副腎白質ジストロフィー症例 (82 例) から見出されたゲノムワイドの変異について、疾患パスウェイ情報、インフォマティクスに基づく機能障害の予測などを参考にして、候補変異を絞り込んだ上で、各病型間の関連解析を実施し、関連のある遺伝子と変異を探索している。

診断未確定の神経疾患に対する網羅的な遺伝子診断の提供については、**exome** 解析、**target resequencing** を実施し、ターゲット領域の被覆率を中心に評価をして、網羅的遺伝子診断の方法に反映させている。**VUS** については、既知のデータベース、**in-house** のデータベース、インフォマティクスによる機能予測などを総合して、その病原性を判定するアルゴリズムを整備している。これらの検討結果に基づき、診断未確定の神経疾患症例に対して、網羅的な遺伝子診断の提供を実施している。

神経疾患における体細胞変異の定量的解析では、体細胞変異の定量的解析法を確立し、神経疾患の発症において体細胞変異の関与があるかどうかについて明らかにすることを目的として、**Digital PCR** 技術による体細胞変異の検出方法の確立と神経疾患関連遺伝子における体細胞変異の定量的解析への応用を目指している。

4. その他

特記事項なし。