131 遺伝性筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子の同定

久米 広大

【目的】筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は、運動神経の変性を特徴とする神経変性疾患であり、その病態の多くは不明であり、根本的な治療法は無い。約10%のALS患者が家族性とされ、原因遺伝子および感受性遺伝子が20以上報告されている。しかし、本邦の家族性ALSの半数近くは原因遺伝子が同定されず、未同定の原因遺伝子が多く存在すると考えられる。本研究は、同一地域に由来するALS2家系を対象としてALSの新規原因遺伝子を同定することを目的とする。

【方法】対象はALSの2家系(家系1:ALS5名、健常者2名、家系2:ALS2名、健常者3名)。まずはじめに、マイクロアレイを用いて高密度 SNP タイピングを行い、連鎖解析、ハプロタイプ解析を行った。次に、エクソーム解析を Illumina platform で行い、全ゲノム解析を Nanopore platform を用いて行った。マッピングには、Illumina platform のデータには BWA を、Nanopore platform には LAST を用いた。バリアントの検出には、一塩基置換や小さい挿入欠失の検出には GATK、リピート延長の検出には tandem-genotypes、構造多型の検出には dnarrange を用いた。全エクソーム解析および全ゲノム解析により同定したバリアントを連鎖解析およびハプロタイプ解析で同定した候補領域を用いて抽出した。

【結果】エクソーム解析では、原因となり得るバリアントを同定することができなかった。Nanopore platform による全ゲノム解析で候補となるリピート延長を同定した(図)。ただし、原因遺伝子を 1 個に絞りこむことはできず、現在、家系内分離解析および ALS 検体でのスクリーニングを行っている。



