

大規模 ALS 患者コホートのゲノム遺伝子検体を用いた遺伝子多型解析

研究分担者 氏名 池川 志郎
所属 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
骨関節疾患研究チーム チームリーダー

研究要旨 孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因解明、画期的な治療法の創出のために、病態関連遺伝子を明らかにする。JaCALS（Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research）では、既に 700 症例以上の臨床情報並びに DNA が保存されている。これまで、本分担研究では ALS 症例の遺伝的要因を調べるために、一塩基多型（SNP）を用いたゲノム解析を行ってきた。本年度は、追加日本人 ALS 検体 340 例、対照 7,784 例を用いてゲノムワイド関連解析（GWAS）を行った。その結果、孤発性 ALS と強く関連する SNP を 33 SNPs 同定した。

A.研究目的

ALS はその 90% が孤発性であり、平均 3 年で死に至る原因不明の神経難病である。孤発性 ALS は、過去の様々な疫学研究から遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する多因子遺伝性疾患と考えられている。これまで、JaCALS と共同で、（前向き）臨床像情報を生かした病像・経過・予後との関連解析や、病態解明の手がかりとなる遺伝子を同定するために、SNP を用いたゲノム解析を行ってきた。本年度は、日本人 340 例、対照 7,784 例について、GWAS を行った。

B.研究方法

ALS 340 例、対照 7,784 例について、GWAS を行った。まず、患者全症例について家族 ALS 原因遺伝子（*SOD1*、*OPTN* 等）の変異が無いことを確認した。その後、SNP タイピングを行った。対照は、日本人一般集団 7,784 例を用いた。SNP アレイは、Illumina 社製 Human OmniExpress Exome BeadChip を使用した。全例について、データの品質管理を行った（Hardy-Weinberg 平衡検定値、call rate 等）
（倫理面への配慮を含む） 文部科学省、厚生労働省及び経済産業省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、検体収集と研究計画は、名古屋大学、理化学研究所、その他関連機関における倫理委員会の承認のもと実施した。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得したのち、収集した。

働省及び経済産業省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、検体収集と研究計画は、名古屋大学、理化学研究所、その他関連機関における倫理委員会の承認のもと実施した。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得したのち、収集した。

C.研究結果

孤発性 ALS と有意な相関を認める 33 SNPs を同定した。それらの SNP は、全てマイナーアレル頻度の低いものであった。また、数種の SNP は、過去の GWAS 以外の方法で見つかった ALS 関連遺伝子の遺伝子領域にマップされた。ただし、欧米人の GWAS において見出された SNP と本邦 ALS の間に関連は認められなかった。

D.考察

孤発性 ALS を対象に GWAS を行った。今回、我々は孤発性 ALS と強い関連を認める新規の SNP を見出した。ALS 臨床像との関連解析も進めていく。現在、610K SNP を用いた関連解析のデータと本研究におけるデータを統合したメタ解析を行っている。

E.結論

孤発性 ALS の易罹患性に関わる 33 SNPs と候補遺伝子領域を同定した。既報の SNP と孤発性 ALS の関連は認められなかった。

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

なし。

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし。