

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 飯田 有俊
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 上級研究員

研究要旨 孤発性 ALS の発症は、遺伝的要因と環境的要因の相互作用によるものと考えられているが、その原因は現在まで殆ど何も明らかになっていない。本研究では、孤発 ALS の遺伝的要因、分子病態を解明することを目的として、一塩基多型（SNP）を用いたゲノム解析を行っている。本年度は、新たに日本人 ALS340 例、対照 7,784 例を用いてゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、孤発性 ALS と強く関連する SNP を 33 種同定した。

A.研究目的

孤発性 ALS の発症は、遺伝因子と環境因子の相互作用によるものと考えられている。しかし、その病因の多くは未だに不明であり、病態解析を進める道筋は立っていない。

これまで、主に国外の研究で孤発性 ALS 易罹患性遺伝子が単離されてきた。しかしながら、その殆どは再現性が乏しいものばかりであり、さらに C9ORF72 をあげるまでもなく、孤発性 ALS の発症には、明らかな人種差が存在することが知られている。

一方、本邦においては、ALS の国内研究共同体である JaCALS が、孤発性 ALS 患者 700 症例以上の前向き臨床情報をデータベース化し、ALS に特化した DNA バンクで検体を収集、管理している。

本研究はこの研究リソースを基にした GWAS により ALS の病態関連遺伝子の同定を目指した。

B.研究方法

本年度は、ALS340 例について、Illumina 社製 Human OmniExpressExome BeadChip を使用して SNP タイピングを行った。ALS 全症例について家族 ALS 原因遺伝子の変異の有無をシークエ

ンス法によって確認した。変異を有する症例は、GWAS から除外した。対照は、日本人一般集団 7,784 例を用いた。全例について SNP タイピングを行い、データの品質管理を行った。さらに identity-by-state 法により、近親者がいないことを確認した。QQ プロット(quantile-quantile plot)を作製し、主成分分析により、集団階層化を分析した。最終的に関連値（P 値）を用いて SNP のランキングを行ない、多重検定値による有意水準を満たす SNP を候補とした。

（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」のもとに行った。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を受け、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

33 種の SNP が孤発性 ALS と強い相関を示した。全てマイナーアレル頻度の低い SNP であった。また、数種の SNP は、これまで GWAS 以外の方法で単離された ALS 関連遺伝子の遺伝子領域にあった。欧米人において見出されていた SNP

と孤発性 ALS との関連は、本研究では認められなかった。

D.考察

日本人 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。候補 SNP の中には、既知の ALS 関連遺伝子領域にマップされるものも含まれ、興味深い。これまで蓄積し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

ALS の易罹患性に関わる新規の候補遺伝子領域を同定した。欧米人で認められた既報の 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。