

＜シンポジウム 13—1＞次世代シーケンサーによる神経疾患の解明

パーソナルゲノム研究のオーバービュー

戸田 達史¹⁾ 辻 省次²⁾

(臨床神経 2011;51:968)

Key words : パーソナルゲノム, 次世代シーケンサー, まれな多型, インフォマティクス, ゲノム倫理

遺伝性疾患はもちろん、よくみられる頻度の高い疾患(孤発性疾患)においても、体質ということばで表現されるように、遺伝的要因が発症機構に深く関与していると考えられている。遺伝性疾患については、ポジショナルクローニングと呼ばれる手法が確立され、病因遺伝子の同定で大きな成果をあげてきている。一方、孤発性疾患の発症に関与する遺伝的要因(疾患感受性遺伝子)の探索は、比較的頻度の高い塩基多型(SNPs)をもちいた全ゲノム関連解析(genome-wide association study, GWAS)がおこなわれてきている。

遺伝性疾患については、家系のサイズが小さいばあいや、家系数がかぎられるばあいなどは、従来の研究手法では病因遺伝子の同定が困難であり、病因遺伝子の同定が達成できていない疾患が、現在でも少なからず存在する。GWASについては、頻度の高いSNPsをもちいることから、みいだされる疾患感受性遺伝子の疾患発症に与える影響度は小さいものにかぎられるという難点があった。このように、これまでの研究手法は、困難な壁にぶつかっていた。

次世代シーケンサーが実用化され、ヒトゲノムの全塩基配列(パーソナルゲノム)、あるいは、ゲノム上のすべての遺伝

子のエクソン領域の塩基配列を取得することが可能になってきており、遺伝性疾患、孤発性疾患について、疾患発症に関与する遺伝的要因の解明が飛躍的に進むと期待される。とくに、孤発性疾患については、疾患の発症に対する影響度の高い遺伝的要因は、頻度の上からはまれなもの(rare variants)が多いと考えられており、このようなrare variantsは、GWASでは検出が困難で塩基配列解析に基づく解析が必須であると考えられており、次世代シーケンサーをもちいた研究の成果が期待されている。

次世代シーケンサーは、75~100塩基程度の短鎖配列が膨大に数えられるという特徴があり、その解析において、インフォマティクスの果たす役割が飛躍的に大きくなってきている。また、日本人ゲノムの参照配列の整備や、variation databaseの整備などが今後の研究の発展に欠かせないものとなる。

パーソナルゲノム解析は、疾患研究において飛躍的な発展をもたらすと期待されるが、一方で、倫理面での十分な配慮が求められ、このような研究の発展には、社会の理解と支援をえることが重要になっている。

Abstract

Overview for personal genome analysis

Tatsushi Toda, M.D.¹⁾ and Shoji Tsuji, M.D.²⁾

¹⁾Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, University of Tokyo

(Clin Neurol 2011;51:968)

Key words: personal genome, next generation sequencer, rare variant, informatics, genome ethics

¹⁾神戸大学大学院医学研究科神経内科学分子脳科学〔〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1〕

²⁾東京大学神経内科

(受付日: 2011年5月19日)