

＜シンポジウム 13—2＞次世代シーケンサーによる神経疾患の解明

パーソナルゲノムの情報解析：現状の整理と展望

森下 真一

(臨床神経 2011;51:969)

Key words : パーソナルゲノム, 疾患遺伝子探索, 家系, バイオインフォマティクス

パーソナルゲノムデータの取集が本格化している。1日200億塩基以上解読できる超高速シーケンサーにより、個人のゲノムと標準ゲノムとの差異を検出するのに十分なDNA断片配列を数日から1週間で解読できる。今後も加速するであろう。1塩基の同義・非同義置換、数塩基の挿入削除等を検出する情報処理はルーチン化されている。本講演では、現状を概観し、課題を整理する。

疾患関連遺伝子とその変異を同定する強力な手法として、マイクロサテライト・SNP等のゲノムマーカーを使った家系連鎖解析が愛用され、脳疾患メカニズムの理解に役立ってきている。パーソナルゲノム解析は家系連鎖解析を補完し、疾患関連遺伝子周辺の変異を一気に描出する。とくに疾患に関係する遺伝子コード領域上の変異は重要なため、目的に沿ったエクソン再解読は普及している。アレル別の変異を検出するために、どれぐらいのDNA断片をよみ、どう情報処理すればよいかは当初問題だったが、ほぼ解決され処理はルーチン化されつつある。残った問題の1つは、新規的な変異の探索である。日本人にとって新規な変異とは何か？標準的日本人ゲノム像が必要である。日本人ゲノムの変異を網羅的に収集中である。つづいて疾患関連の遺伝子変異を発見するには、優

性・劣性遺伝の様式別に、未発症のサンプルをどこまで発症扱いとするかが肝となる。場合分けが増えるので探索を工夫する。

より広範囲な変異、たとえば制御領域(プロモータ、エンハンサ)とイントロン上の変異、大規模な挿入・削除・逆位、コピー数多型までも検出するならば、全ゲノムを再解読する。制御領域上変異の影響は、転写因子等を考慮しシステム生物学的に考えるべきである。大規模変異とコピー数多型を正確に定量するには、どの程度解読すれば十分で、どのような情報処理が必要かは、研究の余地が大きい。新たな方向に、ゲノムの各アレルが親からどのように遺伝したかというハプロタイプ情報を、塩基レベルで精密に推定する問題がある。複合的ヘテロ接合が生み出す疾患を分析できるので深い。両親のゲノムが揃ったquartet/trioのサンプルが理想的解析条件だが、現実には片親と複数の子供のサンプルしか収集できないことが多い。この場合でもハプロタイプ情報を推定するアルゴリズムを研究開発している。

本研究は、東京大学 辻省次研究室、森下真一研究室の共同研究の成果であり、関係者の皆様に深謝いたします。

Abstract

Perspectives of personal genome information analysis

Shinichi Morishita, M.D.

Department of Computational Biology, University of Tokyo

(Clin Neurol 2011;51:969)

Key words: Personal Genome, Disease-associated genes, Pedigrees, Bioinformatics