

総 説 (平成23年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

## 次世代シーケンサーを用いた 脊髄小脳変性症の疾患責任遺伝子単離

土 井 宏

横浜市立大学大学院医学群医学部 遺伝学, 神経内科学・脳卒中医学

**要 旨**：常染色体劣性遺伝性小脳失調症 (ARCA) は非進行性の小脳低形成, 進行性の脊髄小脳変性症 (SCA) を含む多様な疾患の総称である。現在までに20種類以上の責任遺伝子が同定されているが以前数多くの責任遺伝子未同定家系が存在する。今回, 50~60歳前後で発症した高年発症 SCA の劣性遺伝性家系を経験した。この家系を対象とし, 高密度の SNP (一塩基多型) アレイを用いたホモ接合性マッピングと連鎖解析により責任遺伝子局在部位を明らかにし, 罹患者に関しては次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異同定を併用することで疾患責任遺伝子単離を行った。結果 *SYT14* のミスセンス変異 c.1451G>A (p.Gly484Asp) を ARCA の新たな責任遺伝子変異の候補として同定した。TaqMan リアルタイム PCR 法を用いて *SYT14* の mRNA が脳で多く発現すること, *SYT14* の野生型, 変異型を培養細胞に強制発現させると, 野生型と変異型で明らかに細胞内局在が変化することを確認した。また, *SYT14* に対するポリクローナル抗体を作成し, 免疫染色を行い, *SYT14* が小脳 Purkinje 細胞に局在していることを確認した。以上の結果から *SYT14* が新たな疾患責任遺伝子である可能性が非常に高いことが確認できた。従来解析対象になりえなかった小規模家系においても上記の方法で責任遺伝子単離が可能であると思われた。