

平成 30 年 12 月 17 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201780039

氏 名

湯 祥彦

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 ミズーリ州コロンビア (国名 アメリカ合衆国)
2. 研究課題名 (和文) : 家族性自然発症性てんかん猫における、てんかん原因/感受性遺伝子同定のための包括的遺伝学的解析
3. 派遣期間：平成 29 年 10 月 1 日 ~ 平成 30 年 9 月 30 日 (365 日間)
4. 受入機関名・部局名：Department of Veterinary Medicine and Surgery, College of Veterinary Medicine, University of Missouri – Columbia, Missouri, USA.
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

派遣先 (Lyons lab)では、遺伝性てんかんを呈する猫コロニーである家族性自然発症性てんかん猫 (FSEC)における、てんかん発症に関与する原因遺伝子・疾患感受性遺伝子の同定を目的に、包括的遺伝学的解析を実施した。コロニーより DNA が利用可能であった 81 頭の FSECs 及び血縁の近いてんかん発症が確認されていない猫に関して猫 SNP アレイを用いてジェノタイプし、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)およびゲノムワイド連鎖解析を実施した。FSEC は 2 つの発作型を呈するため、それらの表現型ごとに解析を実施した。これらのゲノムワイド解析によって、ゲノムワイドに有意ではなかったものの、複数の座位の同定がなされた。ゲノムワイド関連解析及び連鎖解析によって複数の座位が検出されたことは、FSEC におけるてんかん発症には非常に複雑な遺伝学的アーキテクチャが関与していることが示唆された。その後、FSEC の 4 頭において全ゲノムシーケンシング (WGS) を実施した。Lyons lab がイニシアチブをとる、猫 WGS データベース・コンソーシアムである 99 Lives Cat Genome Sequencing Initiative に登録されている WGS データ (現在 191 頭)と比較し、上記のゲノムワイド関連解析・連鎖解析において認められた座位におけるユニークなバリエーションの検出及び、領域を限定せず FSECs にユニークなアミノ酸置換をもたらすバリエーションの検出を実施した。これらの中のパリエーションの中には、WGS を行っていない多くの個体におけるジェノタイプデータの関連解析を行うことで、高いオッズ比を呈するバリエーションが存在した。

1 年間という留学期間にて、本研究プログラム申請時に計画していたこれら上記の複数の解析方法を実行できた。これまで、Lyons lab では多くの猫における単一遺伝性疾患の原因バリエーションの同定に成功してきた一方で、猫における複雑遺伝性疾患では疾患関連バリエーションを同定することは未だ困難を極めていた。本研究プログラムに採択されたことで実施可能であった FSEC の遺伝学的解析は、今後の猫における複雑遺伝性疾患の解析におけるひとつのリファレンスとなると同時に、その複雑な遺伝学的アーキテクチャの一部ではあるものの、それを解明する可能性を示唆する。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本研究内容の一部は、2018 年の 6 月に 2018 ACVIM Forum (米国獣医内科学会フォーラム年次大会) にて口頭発表を行った。また、その後の解析結果及び若干の今後の追加解析結果も含めて論文投稿を行う予定である (執筆中)。

現在、WGS にて検出されたバリエーションのいくらかに関しては、WGS を実施していない大多数の FSEC においてジェノタイプを実施したものの、多くのバリエーションのジェノタイプは時間的制限が存在したため出来ていない。今後は、これらを行うことで、本研究留学中に示唆されたリスク・ファクターとなるバリエーション以外のバリエーションが検出される可能性は考慮される。

さらに、本研究で使用した、かつ現在利用可能な猫の SNP アレイは、約 63,000 SNPs のジェノタイプを可能とする低密度 SNP アレイである。今後、より多くの SNP マーカーのジェノタイプを可能とする高密度の SNP アレイが発売・利用可能となることで、より詳細なゲノムワイド関連解析・連鎖解析が可能となることが期待される。加えて、コピー数変異を含む構造バリエーションの検出は本研究では行っておらず、現在の猫の WGS パイプラインでは包括的に検討することができない。今後、包括的に構造バリエーションを検討することで、FSEC のてんかん発症に関与する構造バリエーションが検出される可能性がある。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本プログラムに採用していただいたことで、猫の遺伝学において世界的権威のある研究室に 1 年間留学することができ、かつ海外留学は以前より興味があったため、私個人にとって非常に貴重な体験となった。留学させていただいた Lyons lab では、猫における遺伝学的解析に関して最先端のものから、これまで Lyons lab にて培われてきたノウハウを学ばせていただいた。同時に、これらの知識に関しては受け身ではなく、自身から積極的に学ぶ姿勢をとっていた。本プログラム中に得られた、これらのノウハウは今後の遺伝性疾患における解析を可能とするものである。また、これらのノウハウを利用して、本研究プログラムにおけるメインプロジェクトである猫のてんかんの遺伝学に関しての解析を大幅に進めることができたことは非常に重要であった。

さらに、Lyons lab での私の積極的な姿勢が評価され、かつ私自身が有していた臨床的知識及び実験手技などが認められ、本研究プログラムにおけるメインプロジェクトの他にも複数のプロジェクトを任された。これらは猫における新規形質における遺伝学的な原因、そして猫の遺伝性疾患に関する画像学的検討を含み、獣医学に新たな知見をもたらすものと考えられる。これらのうち 1 報は投稿・査読済みである。

同時に、Lyons lab 内のみにとどまらず、他のラボであったり、大学の付属教育病院であったり、あるいは他大学のチームとのミーティングや共同研究にも参加させていただいたことで、数多くの一流の研究者や臨床家と意見を交わし合ったことで、様々な意見・考え方に触れることができた。このことは自分自身の思考方法にも大きな影響を与えたと実感している。

最後に、私の留学において得られた財産として、多くの人たちと深い交流を持てたことにあると感じる。教授の Dr. Lyons は私に実の子のように接してくれ、オフィスをシェアしていたポスドクの Dr. Buckley は年が近かったこともあり、かつ着任時期が私と同じだったため、公私ともに非常に仲良く過ごした。また、多くの友達ができ、彼らによくしてもらったことは、本研究留学における私に対する精神的サポートとして非常にかけがえのないものとなった。

一年間の留学中に、ここには書ききれないほどの得られた素晴らしい体験をさせていただいた。本プログラムに私を採択していただいたことに対し心から感謝の意を表させていただきたい。