

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ゲノム不安定性を示す難治性遺伝性疾患群の症例収集とゲノム・分子機能解析による病態解明研究
2. 研究開発代表者： 荻 朋男（名古屋大学環境医学研究所 教授）
3. 研究開発の成果

本研究班では、DNA修復・損傷応答機構の異常により発症する、ゲノム不安定性を示す難治性遺伝性疾患群の臨床診断の実施と病態解明を目的としている。本疾患群は、好発がん性・発育異常・神経症状・早期老化など様々な病態を示すが、これらはゲノムの不安定化により引き起こされる。発症原理が類似していることから、各疾患の間で病態がオーバーラップするため、臨床所見のみでの確定診断は困難である。さらに疾患の発症頻度が、出生数十万～百万人に一名程度と極めてまれであり、疾患に関する情報の少なさも確定診断を難しくしている。そこで我々は、高精度のDNA修復活性評価法と次世代ゲノム解析法を併用し、正確な臨床診断を実施するとともに、疾患発症のメカニズムを解明し、疾患に関する情報を蓄積・提供することで、患者の適切な医療の選択に役立て、QOL向上に貢献することを目指している。

初年度には、ゲノム不安定性疾患群の症例を網羅的に診断することが可能な、全国初の診断ネットワークの構築に取り組んだ。本年度は、中京圏を中心として、診断ネットワークのさらなる拡大に取り組んだ。さらに、長崎大学病院内に疾患診断センターの設立を目指し、検査実施体制・各診療科及び遺伝カウンセリング部との連携体制についての協議を重ね、ゲノム不安定性疾患診断室を設置した。これらにより、当初3年間で予定していた新規500症例の収集と診断を、2年目（本年度）にて達成した。本邦で比較的有病率の高い色素性乾皮症（XP）をはじめ、小頭症を示し他の疾患との鑑別が難しいコケイン症候群やゼッケル症候群・小頭症や顕著な精神発達遅滞を示す症例、家族性甲状腺腫瘍、ロスマンドトムソン症候群及びその類縁疾患であるバレーゲロルド症候群、TP53変異陰性リ・フラウメニ症候群、放射線高感受性症例、ウェルナー症候群及びウエルナー症候群様疾患、ブルーム症候群、毛細血管拡張性運動失調症、各種免疫不全、再生不良性貧血など、典型/非典型を問わず、ゲノム不安定性が疑われる原因不明の症例を広く受け入れ、その疾患責任遺伝子変異の同定に取り組んだ。病的遺伝子変異が確定した症例については、遺伝子変異情報と合わせて、DNA修復活性等の細胞機能情報、欠損しているDNA修復機構から予想される疾患増悪因子の情報などを検体提供元の臨床医へ報告した。近年XPなどでは、病像が完成していない小児の症例も多く見られ、早期発見・早期介入（紫外線防護など）による病状進行を防ぐという観点から、臨床的にも遺伝学的な診断アプローチの重要性が増しているが、従来はそのシステムが十分に機能していなかった。しかし、本研究班の「DNA修復活性測定と次世代ゲノム解析を併用した診断基盤」により、診断未確定であった症例についても確定診断が進んだ。

本年度は、さらなる未診断症例への対応のため、既存の診断技術の改良と新技術開発を進めた。安定同位体アミノ酸標識（SILAC）と精密質量分析法を導入し、DNA修復に関与する蛋白質複合体の安定性異常を検出する新規診断技術（次世代疾患プロテオーム）を開発した。また、マイクロアレイを用いたゲノムコピー数異常解析を導入した他、既知のゲノム不安定性疾患責任遺伝子およびDNA修復関連遺伝子をパネル化し、低コストで迅速・網羅的に変異を検出するゲノム解析システムを立ち上げた。また、細胞死のイメージングシステムや異常染色体の同定・テロメア異常の解析システムの開発など、新たなDNA修復活性評価法の確立にも取り組んだ。これらの解析・診断法を統合した、「次世代マルチオミクス解析」により得られた疾患に関する情報は、データベース化を進め、生体試料はバンキングを実施した。新たに同定された疾患責任遺伝子変異の分子機能解析を進めることで、疾患発症の分子メカニズムの解明にも取り組んでいる。

4. その他 なし