

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 稀少小児遺伝性血液疾患に対する次世代シーケンサーを利用した診断システムの開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 小島 勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科)

3. 研究開発の成果

ファンconi貧血をはじめとする遺伝性血液疾患は、発症頻度がきわめて低く、その診断に遺伝子診断を必要とするので、個々の施設で正確に診断するのは困難である。また、予後の改善には、造血幹細胞移植や遺伝子治療が必要である。このような状況に対応する目的で、日本小児血液・がん学会では稀少小児遺伝性血液疾患を対象にした中央診断システムを確立した。従来の遺伝子診断では、小児遺伝性血液疾患の半数以上の症例では原因遺伝子が不明であることから効率的な遺伝子診断システムの開発とあわせて新規原因遺伝子の探索が必要である。本研究班では、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンスを含む網羅的な遺伝子診断をおこなう。

184 種類の遺伝性血液疾患の原因遺伝子を含むターゲットシーケンスを中央診断に取り入れ、稀少小児遺伝性血液疾患が疑われる臨床症例 134 例のターゲットシーケンスを行い、61 例で遺伝学的診断が得られた。臨床診断分類ごとの遺伝学的診断率は、先天性角化不全症 38% (5 例/13 例)、ファンconi貧血 68% (15 例/22 例) などであった。さらに、うち 10 例では臨床診断と遺伝学的診断が不一致であり、網羅的遺伝子診断の有用性が確認された。診断が一致している症例であっても、臨床的観点から網羅的遺伝子検査が有益であったと考えられる症例が多数認められた。検体取り違い等のヒューマン・エラーを防止するため、ターゲットシーケンス解析領域に位置する一塩基多型 30 か所をマルチプレックス PCR および次世代シーケンサを用いて解析し、ターゲットシーケンス解析の結果と一致することを確認する方法を確立し、結果返送前に実施している。ターゲットシーケンス解析の結果は、アメリカ遺伝学会のガイドラインに従った形で遺伝子診断のコメントを付け、一般臨床医にも理解しやすい形で報告書を作成・返送し、臨床現場への還元を行った。さらに、2015 年 9 月時点で判明している小児遺伝性血液疾患の新規原因遺伝子および、時に小児遺伝性血液疾患と鑑別が困難な先天性免疫不全症候群の原因遺伝子について網羅した遺伝子キャプチャーベイトを改めて設計し、性能向上の準備を進めた。2016 年 3 月現在、新たなベイトを用いた解析を開始している。

本研究では、上記の遺伝性血液疾患の遺伝子診断システムおよび、遺伝子診断を含む稀少小児遺伝性血液疾患の疾患登録のアジア諸国への展開を目指している。中国・韓国・台湾・インドの主要な小児病院血液腫瘍科の医師と小児遺伝性血液疾患に関する会議を 6 月に名古屋で、11 月に沖縄で行い、東アジアにおける先天性造血不全症候群レジストリ設立の合意が得られた。

新規遺伝子の探索については、トリオ検体を用いた全エクソーム解析を継続して行っており、ファンconi貧血における *FANCT (UBE2T)*、ダイヤモンドブラックファン貧血における *RPS15A*、溶血性貧血における *ATP11C*、X 連鎖リンパ増殖症候群類縁疾患における *ZAP70*、先天性巨大血小板症における *GFI1b* など、継続的に複数の新規遺伝子同定・機能解析に成功している。

現在、全エクソーム解析を用いても原因遺伝子が同定できない症例について、トリオ検体を用いた全ゲノム解析を進めており、今後さらなる新規遺伝子検出の可能性が十分にあると考えられる。

4. その他

特になし。