

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究
2. 研究開発代表者： 高島 成二（大阪大学大学院 医学系研究科）
3. 研究開発の成果

遺伝性心血管疾患は一つの臨床病型に数多くの候補遺伝子が含まれており、循環器難病の原因同定に際して症例間比較が困難であることが多く、循環器分野独特の解析戦略が必要である。循環器疾患の特性を考慮しつつ遺伝難病のゲノム解析拠点形成のため、既知遺伝子の臨床診断応用、未診断疾患に対する新規原因遺伝子同定の両者に重点を置き、大家系に対する遺伝子同定および少数症例解析にも対応した情報解析システムを開発し、創薬研究への展開も視野に事業を実施した。

統一プロトコールによるゲノム解析体制の構築：同意取得、ゲノム抽出、既知遺伝子解析、情報解析、未知変異に対する全エクソーム解析まで症例エントリーから共通パイプラインを用い結果を施設間で共有できるよう解析体制を構築した。

独自新規解析パイプラインの開発と施設間共有：ゲノム解析研究者、ウェットラボ研究者、情報解析者、臨床医が分野を超えて協力し解析パイプラインの開発を行った。受付サーバーに加えて実際の計算処理を行うクラスター型解析サーバー（2 計算ノード約 40 計算コア）と冗長化ストレージ（約 100TB）によって構成した。これらの構成要素は in-house ネットワークによって互いに接続されており、このネットワークを介して一連のデータ処理が自動的に行われるように構築されている。これらの上にシーケンサーによる配列データを含む検体情報を受付サーバーから解析パイプラインに投入できるシステムを構築した。心血管疾患の解析に適する循環器専用のスクリプトも組み込んだ解析プログラムを構築し、遺伝性心血管疾患の原因遺伝子同定のみならず、同定された分子に対する未知作用機序解析および創薬基礎研究開発も視野に統合的な標的シーケンス探索システムを構築した。次世代解析拠点施設と連携し、in-house variant data の蓄積にも協力しながら、本研究に適した独自スクリプトを構築した。本研究はこれらの情報解析システムを各研究班の情報解析に共有共通化して用いることであり、今年度の症例についても順次適用し解析が始まっている。さらに小家系または単症例の遺伝性疾患を対象に、原因遺伝子を同定するアルゴリズムを開発した。

既知遺伝子解析および新しい循環器疾患の分類法の確立：臨床における疾患既知遺伝子変異を検出する迅速な臨床ゲノム診断を将来提供するためのシステムを構築する取り組みを行った。Agilent 社 Haloplex または Illumina 社の TruSeq custom amplicon kit を基本にした心筋症既知遺伝子パネルスクリーニングおよび不整脈既知遺伝子パネルスクリーニングを標準的に用いることができる体制を整えた。心疾患既知遺伝子スクリーニング解析によって、発症原因と考えられる既知遺伝子変異やフレームシフト・ストップコドン・スプライシング変異は、拡張型心筋症の 37%、肥大型心筋症の 43%、不整脈原性右室心筋症の 33%、Marfan 症候群の 25%、ブルガダ症候群、QT 延長症候群、およびファブリー病において 100%で同定でき、我々は非常に強力なスクリーニング系を構築していると考えられる。既知遺伝子の臨床診断応用にむけた臨床情報の付与された変異データベース化を行う。

未知遺伝子迅速機能解析による同定された原因変異の生体機能解析と創薬への応用：ゲノム解析対象症例の蓄積は計画通り進み、遺伝性疾患を疑う家系としては心筋症・不整脈合わせて、遺伝性を疑う心血管疾患約 450 症例のサンプルを収集し、全エクソーム解析およびパネルシーケンス解析を実施した。未知遺伝子変異に対して分子機能解析を開始し、責任遺伝子変異としての検証を行っている。一部遺伝子については創薬開発に際して必要な迅速生理機能解析系、化合物スクリーニング系の開発を行い、創薬候補としての化合物探索、さらに既に同定済みの化合物については治療に向けた製剤化開発を進めている。

4. その他

特記事項なし