

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築
2. 研究開発代表者：松田文彦（京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター・教授）
3. 研究開発の成果：

## I. 研究開発目的及び内容

- IgG4関連疾患、HTLV-1関連脊髄炎、肺高血圧症、好酸球性消化管疾患（好酸球性食道炎・好酸球性食道炎）、小児遺伝性血液疾患などの内科系疾患群を対象とし、それぞれの難病研究班と連携したゲノム・転写物・代謝物を網羅する最先端のオミックス解析から、難病の病因解明、ならびに診断、薬剤選択、予後予測等に資する知見を導出する。
- 他の難病研究班にも統合オミックス解析プラットフォームを提供し、遺伝子解析拠点として病因・病態研究の加速を支援する。
- 遺伝性の網膜色素変性症、間質性肺炎、肺高血圧症を対象に、患者のゲノム解析により疾患や診療体系との関連が明らかな遺伝子変異を同定し、遺伝子変異に応じた臨床的解釈を付与して医療現場に提供することで、実地医療に即応可能な遺伝子診断ネットワークを確立する。

## II. 実施内容

### 1. 研究開発の概要

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業で構築した遺伝子解析拠点のプラットフォームを利用し、病因解明と新規診断・治療法の確立を目指した網羅的オミックス解析（IgG4関連疾患、HTLV-1関連脊髄炎、肺高血圧症、好酸球性消化管疾患）を行った。
- 網膜色素変性症、遺伝性肺高血圧症、遺伝性間質性肺炎、小児遺伝性血液疾患をモデルケースとして遺伝子診断を実施し、実地医療に即応可能な遺伝子診断ネットワークの構築を進めた。

### 2. 成果

#### IgG4関連疾患

網羅的ゲノム解析により、HLA遺伝子とリンパ球の細胞表面タンパク質が疾患感受性に極めて重要な役割を果たすことを見出した。また、IgG4関連自己免疫性膵炎の新規症例の検体を用いてゲノム解析に加えて遺伝子発現解析、代謝物解析を実施した。

#### 肺高血圧症

家族性肺高血圧症11家系を解析し、8家系において共通する原因遺伝子を新たに同定した。得られた情報を用いて遺伝子診断パネル作成を試みる。

#### 特発性間質性肺炎

家族性肺線維症2家系の全ゲノム解析を実施し、疾患関連候補遺伝子を同定した。今後、ハプロタイプを加味した関連解析により原因遺伝子の同定を試みる。

#### HTLV-1関連脊髄炎

我が国における推定患者数3,600例のうち919例を収集し、世界でも類のない極めて貴重な検体バンクを構築した。網羅的ゲノム解析により、HLA遺伝子の特定のアレルがHAMの発症と強く関連することを明らかにした。

#### 好酸球性消化管疾患

好酸球性消化管疾患の患者のバイオバンクを構築し、現在までに180人の患者が症例登録された。これらの症例について統合オミックス解析を開始した。

#### 網膜色素変性症

793症例のDNAを収集し、そのうち329例の候補遺伝子解析を行い、121例（36.8%）で原因遺伝子を同定した。遺伝子診断体制を確立するためのモデル疾患として新規症例を増やして遺伝子診断を実施する。

#### 小児遺伝性血液疾患

生収集検体を用いた全ゲノム解析による原因遺伝子の探索を実施し、複数の疾患について原因遺伝子を同定した。今後は得られた情報を公開し遺伝子診断の情報基盤とするとともに、全国規模の遺伝子診断体制を構築する。

### 4. その他