

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：遺伝性難治疾患の網羅的遺伝子解析拠点研究
2. 研究開発代表者：松本直通（横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学）
3. 研究開発の成果

①希少遺伝性難病の新規遺伝子異常同定

様々な原因不明の遺伝性希少難病症例を、様々な共同研究施設より供与を受けている。共同研究施設としては、希少難病に遭遇した全国の医療機関の担当医、難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業））の他の拠点班並びに各連携研究班、あるいは要請に応じて諸外国の病院等である。基本的に全エクソーム解析を中心とした解析を行い、疾患の原因となる遺伝子異常の特定を進めた。症例の集積は順調に進んでいる（2015年1月～12月には3700例超、2016年1月～2月で既に860検体超を受領した）。この過程で実に多様な遺伝性難治疾患が集積中である。次世代シーケンサー(NGS)の試薬が高騰し（2015年を含む1年強で1.5倍、さらには2016年4月にも3%の値上げが予定されている）、2014年に比し少し解析数をコントロールしているが、2015年1月～12月に1792サンプル、2016年1月～2月で382サンプルの全エクソーム解析を行い、順調に推移している。拠点としてのインフォーマティクス解析強化に向けて、2014年に導入した並列計算解析サーバーを用いて円滑なジョブ管理を可能にする環境を整えた。さらに本システムで効率的なインフォーマティクスプロトコールや次世代シーケンス解析の手法についても検討を加え、余裕のある全エクソーム解析処理が可能となった。さらにデータバックアップとして、本年度はランデータの磁気テープ保存を進め、想定されるハードディスクトラブル等への対応を進めた。

2015年度は、以下の三疾患の責任遺伝子を世界に先駆けて明らかにした。

I. 限局性皮質異形成IIb型 (Focal cortical dysplasia type IIb, FCDIIb)

FCDは、脳形成・発達段階の障害により、大脳皮質の層構造が乱れや異常神経細胞等が見られる疾患で、薬剤抵抗性の難治性てんかんの一つで国内に数千例規模の症例が潜在していると推定される。本研究班は罹患組織の低頻度モザイクMTOR変異を13例のFCD症例中6例に同定した。いずれも変異アレルの頻度は10%以下であった。同定したMTOR変異はいずれも機能獲得型変異でありラパマイシン等で抑制することでてんかん症状の管理・治療が可能となることが期待される。(Annals of Neurology, 2015)

II. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (Steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)

小児期発症のSRNSの67-73%の症例は病理学的に巣状糸球体硬化症を示し、高い確率で腎不全へと移行する。その70%の遺伝的要因は不明である。本研究班では既知のSRNS遺伝子に変異を認めない18家系（10家系は兄弟例、8家系は孤発例）を対象に全ゲノムエキソーム解析を行い、5症例で*NUPI107*遺伝子に両アレル性変異（複合ヘテロ接合性変異）を同定した。この5家系中4家系でネフローゼ発症は2-3歳で10歳以前に腎不全の状態に進行した(Am J Hum Genet, 2015)。

III. 先天性糖鎖合成異常症

重度の後天性小頭症、知的障害、けいれん、並びに結成トランスフェリン等電点電気泳動法で先天性糖鎖合成異常症II型を疑われた男児に、全エクソーム解析で *COG2*の複合ヘテロ接合性変異を同定した。本変異により症例においてCOG複合体形成異常が惹起され症状を呈したと考えられた (Clin Genet印刷中)。

②難病に関連する遺伝子診断

既知遺伝子に関する遺伝子診断も順調に推移し、2016年3月に集計した3595例における変異同定症例は1322例で、36.8%の解明率であった。

4. その他

特になし。