

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・後藤雄一
研究開発課題名	知的障害及び遺伝性筋疾患（肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患）の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究

1. 研究開発の目的

精神・神経・筋疾患の代表としての多発性硬化症、知的障害／てんかん／自閉症スペクトラムなどの発達障害、遺伝性筋疾患のバイオリソース等を用いて全ゲノム解読を含めた探索的なゲノム解析を行い、ゲノム医療における精神・神経疾患のクリニカルゲノムシーケンスを用いた効率的診断システムの構築を目指す。

2. 研究開発の概要

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターでは、国立研究開発法人理化学研究所と密接に連携し、発達障害のゲノム解析による病因研究、多発性硬化症の薬剤効果に及ぼす遺伝学的要因の研究、遺伝性筋疾患のゲノム解析による病因・病態研究を実施する。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(1) 発達障害のゲノム解析による病因研究

平成 26 年度に行われた 43 症例の全ゲノムシーケンス解析結果を用いて平成 27 年度も継続的に検討を加えており、特に、ホールエキソーム (WES) 解析結果との比較において、点変異の検出における正確性、有用性の検討を行う。両親と患児のトリオでデータが得られた 32 家系についてインハウスのゲノムシーケンスデータ解析パイプラインを用いて原因遺伝子変異の探索を実施した。既知の知的障害関連遺伝子 473 個について、エクソン領域以外を除外し、さらにエクソン領域では 1000 ゲノム頻度 0.01%以上、ESP6500 頻度 0.01%以上、synonymous SNV を除外した後、1) 本人で新たに生じたと思われる変異、2) 常染色体劣性の変異（両親ヘテロで本人コンパウンドヘテロかホモ）の 2 つの条件に合致する変異を解析パイプラインを用いて検索した。今回対象となった 32 家系では 1 家系で未確定変異を同定した以外に原因遺伝子変異と思われる変異は認めなかった。

(2) 遺伝性筋疾患の全ゲノム解析による病因研究

遺伝性筋疾患例 26 例について全ゲノムシーケンス解析を施行し、これまでに 11 例について解析が終了した。しかし、全エクソームシーケンス解析で見いだされたバリエーションの一部がコールされておらず、解析パイプラインでのフィルタの調整を行っている。加えて、遺伝性筋疾患症例のうち、臨床的に肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患と診断され、全エクソームシーケンス解析で原因遺伝子が同定されていない症例について、患者及び両親のサンプル及び臨床情報の収集をさらに継続している。

(3) 多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究

国立精神・神経医療研究センター病院において、インターフェロンβ治療を受けた多発性硬化症患者の末梢血をナショナルセンターバイオバンク事業として収集し、理化学研究所にて全ゲノム SNP 解析を行った後、国立精神・神経医療研究センターにおいて SNP データと臨床情報との統合解析を行い、多発性硬化症患者のインターフェロンβ治療反応性に関連する遺伝子の探索を行った。SNP 解析はソフトウェア PLINK1.9 を用い、解析手順および解析結果の解釈について理化学研究所の協力を得て統計学的解析結果を得た。平成 26 年度インターフェロンβに対する治療反応性のある群とない群、各 43 名ずつの比較を行い、平成 27 年度はサンプル数を増やして、反応性あり群 62 名となし群 78 名の比較を行った。現時点では、全ゲノム SNP 解析における一般的な有意水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たす SNP は同定されていない。薬剤副作用に関する SNP の検討では、肝機能障害の副作用例の検討を行ったが、有意な SNP は同定されていない。また、欧米の多発性硬化症患者のインターフェロンβ治療反応性に関わる遺伝子として報告された SLC9A9 (Esposito F, et al. Ann Neurol. 2015) について解析を行ったが、本邦のコホートにおいては有意な結果を認めなかった。

以上