

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成育医療研究センター・松原 洋一
研究開発課題名	小児急性リンパ芽球性白血病、先天性内分泌代謝疾患及び奇形症候群に関するゲノム研究

1. 研究開発の目的

系統的網羅的なゲノム解析が戦略的に行われていない小児がんや先天性内分泌・代謝性疾患を中心に、ゲノム解析と臨床診断、検査所見及び治療経過情報を併せて解析し、効率的な診断法開発や未知の病因同定に資する遺伝子候補の解析を行う。本事業の効率的な運用を基盤に、今後の解析・診断・医療応用に向けた体制を構築する。

2. 研究開発の概要

小児の希少疾患・難病を、各症例に付随した正確な臨床診断、検査所見及び治療経過情報に加え、網羅的ゲノム解析結果を併せて解析を行い、より系統的な分子病態分類を行い、病因候補遺伝子の同定を行った。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(1) 成育希少疾患と難病の分子遺伝学的解析体制の構築の実施

小児リンパ芽球性白血病、先天性内分泌・代謝性疾患、奇形症候群について、平成 26 年度と平成 27 年度の二年にわたり、理化学研究所との共同研究により得られたエクソーム解析結果および RNA シークエンス結果を解析するために必要な、ゲノム解析体制とバイオインフォマティクス体制を整備した。

(2) 小児リンパ芽球性白血病のゲノム解析の実施

本研究において実施した全トランスクリプトーム (146 例) および全エクソン配列決定 (292 例) の解析の結果、B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病 (BCP-ALL) においてわれわれが新規融合遺伝子として同定した *EP300-ZNF384* を 3 例、既知の融合遺伝子 *TCF3-ZNF384* を 5 例、*TAF15-ZNF384* を 1 例、さらに今回同定した新規融合遺伝子として *CREBBP-ZNF384* を 2 例、*BMP2K-ZNF384* を 1 例認めた。この結果、*ZNF384* 関連融合遺伝子の検出の頻度が明らかに高かったため、Validation コホートについて PCR による検出を行なった結果、わが国の BCP-ALL 症例における *ZNF384* 関連融合遺伝子陽性症例の頻度は 4.1%、既知の遺伝子異常を認めない B-others と呼ばれる集団の中では 9.2%であり、特に *TCF3-ZNF384* は BCP-ALL の 2.4%、B-others の 5.4%と、予想外に高い頻度であることが明らかとなった。また、*EP300-ZNF384* 陽性症例は発症年齢が高く予後が良いのに対して、*TCF3-ZNF384* 陽性症例は BCP-ALL の好発年齢に分布し、ステロイド抵抗例が多く、半数近くが再発し、死亡例も認められた。特に *TCF3-ZNF384* 陽性の予後不良症例では、*NRAS*、*KRAS*、*PTPN11* 等の *RAS* 活性化経路に異常を認めることが明らかとなった。

(3) 先天性内分泌代謝疾患および奇形症候群の検体集積と遺伝子解析の実施

先天性内分泌・代謝性疾患と先天奇形を対象として、大規模塩基配列解析を行った。主たる成果として、合併症を伴うゴナドトロピン欠損症患者における新規遺伝子変異と微細ゲノム再構成の同定、NR5A1 半量不全患者の新たな臨床スペクトラムの解明、先天性内分泌疾患および先天奇形症候群患者におけるインプリンティング異常の同定、性分化疾患発症における Y 染色体微細構造異常の寄与の解明、campomelic dysplasia を伴わない精巣消退症候群患者における新規 SOX9 変異と遺伝子上流微細欠失の同定が挙げられる。

(4) 連携研究の総合的推進の実施

小児リンパ芽球性白血病、先天性内分泌・代謝性疾患、奇形症候群について、試料と次世代シーケンサ解析の効率的な運用を支援した。