

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)	国立大学法人神戸大学 大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 飯島 一誠
研究開発課題名	小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び 薬剤感受性遺伝子同定研究

1. 研究開発の目的

小児ネフローゼ症候群は小児の慢性腎疾患で最も頻度が高く、小児慢性特定疾病にも指定されている難病である。本研究開発は、小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子を、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 等を用いて同定し、その発症機序の解明及びオーダーメイド医療の実現に資することを目標とする。

2. 研究開発の概要

日本全国の小児腎臓専門医及び小児科医の協力のもと小児ネフローゼ症候群の血液検体及び臨床情報を収集、血液検体よりゲノム DNA を単離する。小児ネフローゼ症候群患者検体約 300 例とコントロール検体約 400 例を対象として、日本人に最適化された SNPs アレイ「ジャポニカアレイ」(約 65 万 SNPs) を用いてゲノムワイド関連解析(GWAS)を実施し、P 値の高い SNPs を疾患感受性及び薬剤感受性候補 SNPs として選択する。その後、東北メディカルメガバンク機構の協力のもと、whole genome imputation を行い、推定した SNPs を含む計 650 万個以上の SNPs について改めて GWAS を実施し、有望な p 値が観察された各領域から複数の候補 SNPs を選択する。さらに別のコホートを用いて replication study を実施し、可能な限り機能解析研究も行い、疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子を同定する。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(1) 倫理審査委員会での承認と検体収集

神戸大学大学院医学研究科等遺伝子解析研究倫理委員会に「小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究」(受付番号 114) の審査を依頼し、平成 27 年 12 月 18 日に承認を受けた。その後、各研究協力機関での迅速審査を含む倫理審査・承認及び検体・臨床情報収集体制構築が進行中であるが、平成 28 年早々より、全国の研究協力機関のネフローゼ症候群症例の検体及び臨床情報の収集を開始した。これまでに 680 症例の検体及び臨床情報を収集している。

(2) GWAS

小児ネフローゼ症候群患者検体 272 例とコントロール検体 413 例をジャポニカアレイにて SNP genotyping を行い、タイピング精度、血縁度、遺伝的背景など各種の精度チェックの後、GWAS を実施した。その結果、 $P < 5E-08$ のゲノムワイド有意な関連を示す SNP を 1 か所と、 $P = 1E-05$ 以下の有望な SNP を複数個所同定した。現在、東北メディカルメガバンク機構の協力のもと、whole genome imputation を実施中であり、imputation の結果が得られ次第、有望な p 値が観察された各領域から複数の候補 SNPs を選択し、残りのネフローゼ症候群検体とコントロール検体を対象として DigiTag2 法及び TaqMan SNP genotyping 法を用いて replication study を行い、疾患感受性 SNPs 及び薬剤感受性 SNPs を同定する予定である。