

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	多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果及び知的障害等のゲノム解析による発症メカニズム解析研究

1. 研究開発の目的

NCNP バイオバンクの収集試料を用いて全ゲノムシーケンスを行い、知的障害等の疾患の新たな病因を探索するとともに、病因メカニズムの解明を行う。また、多発性硬化症についても、患者試料を NCNP バイオバンクに登録を行い、それら患者 DNA を用いてゲノム解析を行い、インターフェロン β 治療への反応性の違いを遺伝学的に探索し、病態メカニズムの研究を行う。これらの研究によって、ゲノム医療の実践に向けた診断システムや治療反応性の予測システムの基盤を構築する。長期的には、個々の患者に合った適切な治療法・予防法の選択を可能にする個別化医療への貢献を目標とする。

2. 研究開発の概要

500 家系以上の知的障害等の患者由来の検体を長期にわたって収集・登録を行ってきており、NCNP バイオバンクとして管理・運用している。今後、ゲノム解析の主体となると予想されている全ゲノム解析の有用性を検討するために、特に知的障害で多いゲノム構造異常の同定に対する全ゲノム解析の開発を目指した研究を行う。また、多発性硬化症においては、国立精神・神経医療研究センター病院でリクルートした患者の試料を用いて、インターフェロン β 治療の反応性の予測システムの基盤を構築する。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

（1）知的障害のゲノム情報による発症メカニズム解析

NCNP バイオバンクに登録されている CGH アレイでゲノム構造異常が同定されている症例 11 家系について、両親および患児のトリオのサンプルを用いて理化学研究所において全ゲノムシーケンスを行った。各サンプルについて 900 億塩基以上の塩基配列情報の取得、取得した塩基配列情報のうち一定以上の精度が認められた塩基の割合 (Q30) が 80% 以上などの品質管理基準を設定し、全 11 家系 33 人についてこの基準を満たしていることを確認した。これらの家系について、まず両親および本人の CGH アレイ解析によって得られた CNV を抽出した。今後、WGS におけるリードの深度を用いた CNV 検出を行い、両者の比較検討を実施する。

（2）多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果の遺伝的要因の解明

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た。理化学研究所にて全ゲノム SNP 解析が行われた後、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 27 年度は反応性あり群 62 名となし群 78 名の比較を行った。症例数が少ないため、

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 はなかった。薬剤副作用に関する検討では、肝機能障害の副作用例の検討を行ったが、現時点では有意な SNP はなかった。

以上