

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	成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究

1. 研究開発の目的

遺伝因子の関与が疑われる小児がんや先天性内分泌・代謝異常および奇形症候群を、日本人標準配列情報を利用し、迅速正確な確定診断や新たな治療指針の策定に資する遺伝因子の同定を目的とする。

2. 研究開発の概要

理化学研究所との連携によって合計 696 例分のシークエンスを行い（小児リンパ芽球性白血病：エクソーム 150 例、RNA seq 150 例 小児リンパ腫：エクソーム 30 例、RNA seq 30 例、先天性内分泌・代謝性疾患：ターゲットリシークエンス 198 例、エクソーム 24 例 奇形症候群、ターゲットリシークエンス 96 例、エクソーム 18 例）、大規模日本人集団のゲノム標準情報との比較により、迅速かつ精度の高い病因候補多型検索を行う。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(1) 成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究の実施

小児難病の代表例である小児がんや先天性内分泌・代謝性疾患および奇形症候群を中心に、成育難病特有の状況を勘案した試料収集から解析および結果解釈と返却までの体制を、本邦における成育難病のオーダーメイド医療の実装化を前提として構築し、検体収集とその管理保管を、成育バイオバンクと連携させて支援した。

(2) 小児リンパ性白血病、小児リンパ腫に関する研究の実施

小児リンパ芽球性白血病の類縁疾患であるリンパ腫について、全トランスクリプトームおよび全エクソン配列決定の解析を各 30 例実施した。現在、ゲノム異常や融合遺伝子について解析を進めている。

(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

原因不明の成長障害症例を対象に大量塩基配列解析を行い、疾患責任遺伝子変異の網羅的スクリーニングとインプリンティング疾患の検討を行った。変異解析は次世代シーケンサーのアンプリコンシークエンス、インプリンティング疾患はパイロシークエンスを用いて行った。約 400 例の解析を終了し、約 30%に疾患と関連すると推測される遺伝学的異常を同定した。

(4) 先天奇形症候群に関する研究の実施

頭蓋骨早期癒合、多発関節拘縮などを呈する先天奇形症候群の患児 68 例に対し、症状別パネル解析を試行し、38 例の診断が確定した。遺伝子変異が認められなかった患児のなかで、症状が明確な 4 家系（10 検体）について全エクソーム解析を行った。うち、1 家系に新規と思われる遺伝子変異を確認し、集団中の多型頻度・分布、タンパク質の機能および変異による機能変化について解析、検証を行っている。

(5) 成育疾患ゲノム・エピゲノム解析手技の開発の実施

各分担研究者のバイオインフォマティクスを支援すると共に、成育疾患の大量配列解析に最適化された診断システムを構築した。また、インプリンティング疾患などのエピゲノム異常症例への迅速かつ網羅的な解析体制を構築・提供した。

1,000 人分の健常日本人多型頻度情報を取りこんだパイプラインを構築した。また、質量分析器を利用した安価なエピゲノム異常症例スクリーニングシステムを構築した。

(6) 大量配列解析と疾患関連変異同定の実施

理化学研究所は、平成 27 年度は、国立成育医療研究センターにおいて収集された小児リンパ腫患者 30 例の DNA サンプルを受領し、全エクソームシーケンス解析を行い、29 例について適切なシーケンス解析データを得た。また、国立成育医療研究センターにおいて収集された同じ小児リンパ腫患者から採取した RNA サンプルを用いて、RNA の塩基配列情報を取得する RNA-seq 解析を実施した。さらに、先天性内分泌・代謝性疾患および先天奇形症候群のエクソームシーケンス解析では、国立成育医療研究センターにおいて収集された各 10 例ずつ合計 20 例の DNA サンプルについて理化学研究所にて全エクソームシーケンス解析を実施し、得られた塩基配列情報を全て国立成育医療研究センターに送付した。