

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業  
(英語) Platform program for promotion of genome medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Research on pathomechanisms by genome information for efficiency of interferon beta in multiple sclerosis and for the patients with intellectual disability
- 研究開発担当者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター  
センター長 後藤雄一
- 所属 役職 氏名： (英語) Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry  
Director General, Yu-ichi Goto
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
1. 分担研究 (日本語) 知的障害のゲノム情報による発症メカニズム解析  
開発課題名： (英語) Research on pathomechanism by genome information of the patients with intellectual disability
- 研究開発代表者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター  
センター長 後藤雄一
- 所属 役職 氏名： (英語) Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry  
Director General, Yu-ichi Goto
- 研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第二部 室長  
井上 健
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Mental retardation and Birth Defect Research,  
Section Chief, Ken Inoue
2. 分担研究 (日本語) 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

開発課題名： (英 語) Research on genetic factors for efficiency of interferon beta in multiple sclerosis

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 特任部長  
山村 隆

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Immunology, National Center of Neurology and Psychiatry  
Director, Takashi Yamamura

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 室長  
佐藤和貴郎

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Immunology, National Center of Neurology and Psychiatry  
Section Chief, Wakiro Sato

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター 室長  
服部功太郎

所属 役職 氏名： (英 語) Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry  
Section Chief, Kotaro Hattori

3. 分担研究 (日本語) 精神・神経疾患のゲノム解析

開発課題名： (英 語) Genetic analysis of multiple sclerosis and intellectual disability

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
副センター長 久保 充明

所属 役職 氏名： (英 語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Deputy Director,  
Michiaki Kubo

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

国立精神・神経医療研究センターにて、知的障害と多発性硬化症の患者試料を収集し、理化学研究所でゲノム解析を行う研究を実施した。理化学研究所において、複数の構造変異 (SV) ツールを組み合わせ、新たな解析パイプライン (MOPLine) を構築し、これまで検出が困難であった 1Mb 以上の大きい SV のすべてをこのパイプラインの利用により同定することに成功した。SV の頻度の高い知的障害においては、CGH アレイ結果との整合性はほぼ 100%であった。多発性硬化症とその類縁疾患については、これまでに合計 340 例の GWAS 解析を行った。インターフェロン治療の反応の有無については、 $P < 10^{-5}$  以下の候補 SNP を 2 個見出した。追加解析として MS 関連疾患でありインターフェロン  $\beta$  不応性である視神経脊髄炎 (NMO) と MS との比較解析を行ったところ、 $P = 8.7 \times 10^{-8}$  の有意水準をもつ SNP を見出した。

Patient samples with intellectual disability (ID) and multiple sclerosis (MS) have been collected in National Center of Neurology and Psychiatry and then they were subject to genome-wide analyses in RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS). The team in IMS developed a new pipeline

(MOPline) integrated by many tools for detecting structural variants (SVs). All SVs over 1 Mb in length, those are usually difficult to detect, can be successfully detected by MOPline. SV Results by WGS data through MOPline and by array CGH are matched up precisely in samples of ID. Genomewide analysis was done for total 340 samples of MS and related diseases. Two single nucleotide polymorphisms (SNP) ( $p < 10^{-5}$ ) were detected in relationship to efficiency of interferon beta therapy on MS patients. In addition, another significant SNP ( $p = 8.7 \times 10^{-8}$ ) was detected in comparison between MS and neuromyelitis optica (NMO), which is a related disease of MS and usually unresponsive to interferon beta therapy.

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願  
なし