

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2019A-1

課題名：大規模症例解析に基づく成育希少疾患の診断法と治療法の開発

主任研究者 (所属施設) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 分子内分泌研究部 部長 深見真紀

(研究成果の要約) 成育希少疾患の症例登録と予後追跡を行った。本年度は約 900 の検体が新規に集積された。また、さまざまな先天性疾患の表現型スペクトラムと長期予後のデータが集積された。さらに、次世代シーケンサー遺伝子パネルを用いた臨床遺伝子診断の経済的基盤の確立と精度向上、および新たな診断システムの開発を行った。また、疾患原因となる新たな遺伝子変異を発見した。多嚢胞性卵巣症候群の診療マーカーとなるステロイドを同定した。新規治療法の開発としては、JCR ファーマ株式会社と連携し、SHOX 異常症患者に対する治験を開始した。

### 1. 研究目的

本研究の目的は、成育希少疾患の症例登録と予後追跡によって日本人患者の病態を解明することである。本研究では、個々の患者の遺伝学的診断を行い、分子基盤に基づいた正確な登録を行う。さらに遺伝子異常と臨床情報を統合して解析することにより、表現型決定因子や新規発症機序の解明を目指す。本研究は我が国における成育希少疾患研究の基盤となる。

### 2. 研究組織

研究者	所属施設
深見真紀	国立成育医療研究センター
奥山虎之	国立成育医療研究センター
小崎里華	国立成育医療研究センター
東範行	国立成育医療研究センター
関敦仁	国立成育医療研究センター
青木洋子	東北大学
緒方勤	浜松医科大学

### 3. 研究成果

(1) 症例登録と検体バンキング：本年度約 900 の成育疾患の新規検体が国内外から集積された。これまでに集積された検体には、過去に報告の無い症状の組み合わせの小児患者など、きわめてまれな症例が含まれる。この情報は分子内分泌研究部内データベースに登録された。さらに、さまざまな先天性疾患の表現型スペクトラムと長期予後のデータが集積された。

(2) ゲノム・エピゲノム解析：アレイ CGH、次世代シーケンセス、パイロシーケンセスなどの解析を行い、約 700 例の解析を終了した。これにより、新たな 1 型糖尿病原因変異の同定、成長障害を招くゲノムコピー数異常の同定などの成果を挙げた。また、水代謝異常を主徴とする新規先天性疾患を発見した。個々の症例の解析結果は主治医を介して臨床現場に還元した。日本人患者の変異情報は、AMED 病的バリエーションデータベースおよび MGND データベースに登録された。

(3) 臨床遺伝子診断の実装化と精度向上：公益法人かずさ DNA 研究所と連携し、新たに次世代シーケンサーを用いた卵巣機能不全症の遺伝子診断パネルを開発した。さらに、非保険検査として過去に開発した遺伝子診断パネルの受託解析を開始した。現在 8 パネルの臨床遺伝子診断を可能とし、全国の医療機関から継続的に遺伝子診断の依頼を受けている。結果解釈は、日本小児内分泌学会遺伝子診断コンソーシアムと連携して行っている。また、これまでに得られた日本人患者の変異パターンや新たに発見された遺伝子変異の情報に基づき、成長障害パネルの効率化を行った。

(4) バイオマーカーの開発：多嚢胞性卵巣症候群患者の血清を対象とした高精度ステロイド定量解析により、性ステロイド代謝産物である androstenedione が本症患者における病型分類およびうつ病や不安の発

症リスクおよび重症化のバイオマーカーとなる可能性を見出した。

(5) 新規治療法の臨床試験：JCR ファーマ株式会社と連携し、思春期前の SHOX 異常症患者に対する成長ホルモン投与の治験を開始した。すでに患者のリクルートと薬剤投与が開始されている。

(6) 情報の活用：40 の英文論文を IF のついた雑誌に発表した。また、研究代表者の深見は、本研究の成果をもとに、今年度 9 千 650 万円の外部資金を獲得した。これ以外に分担研究者も多額の外部資金を獲得している。また、800 以上の日本人患者変異情報を成育メデイカルゲノムセンターデータベースおよび AMED 病的バリエーションデータベースに登録した。また Jasmin を介した成果の活用を行った。

(6) 当初計画にない予想外の成果：本研究のこれまでの成果が認められ、当センターが日本小児内分泌学会の全国症例レジストリの拠点に決定された。また、新聞記事掲載、米國小児科学会への招聘などの予想外の成果があった。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

患者登録は、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法を遵守して実施している。国立成育医療研究センター倫理委員会で下記課題が承認されている。なお、本登録システムの中で、患者の個人情報を取り扱うのは、事務局と研究班班員のみである。また、電子化された患者リストは、スタンドアローンのコンピューターに保存する。紙媒体の情報は、カギのかかるキャビネット内に保管する。

遺伝子解析研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。同意は全て患者本人もしくは両親から書面で取得され、同意書および患者と匿名化番号の対応表は、個人情報管理者により厳重に保管されている。この規定の遵守については、毎年、外部委員の監査を受けている。

<倫理委員会において承認された研究課題等>

(1) 性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における遺伝的原因の探索 (受付番号 512、平成 23 年 9 月 23 日承認)

(2) 成長障害における遺伝的要因の探索

(受付番号 519、平成 23 年 12 月 8 日承認)

(3) 先天奇形症候群における遺伝的要因の探索 (受付番号 518、平成 23 年 12 月 8 日承認)

(4) 小児期発症 1 型糖尿病における遺伝的素因の探索 (受付番号 564、平成 24 年 3 月 30 日承認)

(5) 『先天代謝異常症患者登録システム』の確立と推進に関する研究 (受付番号 569、平成 24 年 5 月 8 日承認)

(6) 『先天奇形症候群患者登録システム』の確立と推進に関する研究 (受付番号 622、平成 24 年 11 月 6 日承認)

(7) 『小児内分泌疾患患者登録システム』の確立と推進に関する研究 (受付番号 637、平成 24 年 11 月 14 日承認)