

(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)本年度、約650の成育希少疾患検体と臨床情報が新規に集積された。また、さまざまな単一遺伝子疾患とインプリンティング疾患の遺伝学的異常、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精度向上、疾患原因となる新たな遺伝子バリエーションの同定、新たな診療バイオマーカーの発見を行った。これらの成果は英文論文や学会シンポジウムなどで発表した。さらに、SHOX 異常症とアロマトラーゼ過剰症家系に対するドラッグリポジショニングの臨床試験を行った。

1. 研究目的

本研究の目的は、成育希少疾患の検体と臨床情報の解析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、最新の技術を用いてゲノム・エピゲノム解析を行い、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。また、新規診療バイオマーカーの開発とドラッグリポジショニングによる臨床試験を行う。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650の成育疾患の新規検体が国内外の医療機関から集積された。これには、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、さまざまな単一遺伝子疾患とインプリンティング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。4-6月はコロナウイルス感染

拡大の影響で内分泌診療が縮小された医療機関があったが、最終的にはほぼ計画通りの検体集積が行われた。

(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、顔面奇形を伴わない複合型下垂体機能低下症を招くSMCHD1バリエーションの発見、SGA性低身長における単一遺伝子変異の意義の解明、性分化疾患を招くMAP3K1スプライスバリエーションの同定などの成果を挙げた。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MGeND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、非保険検査として8つのNGS遺伝子パネルの受託解析を行った。今年度100例以上の臨床遺伝子診断を行った。本検査によって多くの患者の確定診断がなされた。また、変異陽性患者のデータを集積し、各NGSパネルの精度向上について検討した。

(4) 診療バイオマーカーの開発:46,XX性分化疾患患者とその母の臨床解析に基づき、最近ヒトで発見された新規男性ホルモン11-oxygenated C19 steroidsの過剰産生が女性胎児男性化の原因となることを世界で初めて発見した。また、多嚢胞性卵巣機能症候群女性患者にしばしば認められるうつ状態や不安の発症に、androstenedioneが関与す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

者に対する成長ホルモン投与の治験を行った。また、アロマターゼ過剰症小児患者に対するアロマターゼ阻害剤(アナストロゾール)の投与の安全性と効果を検証した。

(6)情報の活用:45の英文論文を公表した。また、学会シンポジウムなどで成果を公表した。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。Jasminを介した成果の活用を行った。

(7)当初計画にない予想外の成果:日本小児内分泌学会の難治性疾患レジストリの拠点に選択され、性分化疾患など成育内分泌疾患約280例のデータを集積した。また、これまでの成果が認められ、かずさDNA研究所で保険検査として行われている3つのNGS遺伝子パネル検査(甲状腺ホルモン不応症、副腎皮質刺激ホルモン不応症、先天性副腎低形成症)の結果解釈を担当することとなった。

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)