

総括研究報告書

課題番号：29-20

課題名：成育ゲノム医療の推進に向けたデータベース開発

主任研究者名 青砥早希

(所属施設) 国立成育医療研究センター

(所属・職名) メディカルゲノムセンター 研究員

次世代シーケンサの登場により遺伝子解析のコストが下がったことから、本邦でもクリニカルシーケンスの実用化が目前となっている。一方、従来の遺伝子検査やマススクリーニングにおいても、新規変異が見つかるが、変異の評価は海外の国立研究所や製薬会社などの提供するデータベースや疾患パネルに依存しており、日本人やアジア人に多い変異と新規の病的変異は区別できていないのが現状である。そこで、本邦における小児起床疾患の診断の質の向上や、偽陽性変異による不要な診療による患児への負担の減少に貢献するため、臨床の場での利用を念頭に置いた、成育発の小児希少疾患の原因変異の収集とウェブデータベース化を行なった。

1. 研究目的

遺伝子検査などが一般化してきた今日、臨床現場では今までとは比較にならないくらい様々な遺伝子以上やバリエーションを解釈する必要性が増えてきた。がん分野では国内外に様々なデータベースが構築され、臨床医や研究者はそれらのサイトを訪れるだけで、バリエーションと疾患の関連性を評価することが可能である。一方で、小児稀少疾患分野ではその疾患の多様性の高さや専門性の高さから、有害なバリエーションの地検は各疾患の専門家のところに集積されているものの、その疾患での専門家ではない臨床医や研究者では簡単にアクセスできないという現状がある。そこで、本研究課題では多様な小児稀少疾患の変異バリエーションを収集し、成育発のウェブデータベースとして一般に公開することを目的とした。

2. 研究組織

研究者	所属組織
青砥早希	国立成育医療研究センター
岸本洋子	国立成育医療研究センター
坂本美佳	国立成育医療研究センター
片桐沙弥	お茶の水女子大学
柴田真侑	お茶の水女子大学

3. 研究成果

データベースの利用価値や使いやすさは登録してあるデータの量に依存する。そこで初年度である本年度は、なるべく多くの変異データを迅速に収集するため、本センターに蓄積されている変異データを中心に変異データを収集し、さらにウェブデータベースの構築と試験公開を行った。

1) 疾患の原因と特定できた変異データの収載。

当初、目標を IRUD-P 検体を中心とした 100 家系分の変異データとしたが、IRUD-P 以外にも本研究センターは遺伝子解析を多く実施しており、結果、メンデル遺伝する遺伝性疾患の原因変異として 100 家系分を大きく超える 883 変異を収集できた。特に成育発のデータベースとして重要性の高いヘミ変異を 15 例、性分化異常症を 13 症例分収載できた。こうした変異が一年で収集できるのは成育で実施するという利点が大きく働いたからと考えられる。

2) 正常妊娠・正常経産婦から見つかったコピー数多型 (CNV) の収載

CNV は近年エクソームでも検出が可能になったことにより、最近改めて注目されるようになった遺伝子バリエーション

であり、癌などではコピー数の高さが重症度や薬効性と関連する。小児疾患においては一般的に 4p-症候群に見られるように複数の遺伝子を含む比較的広範な部位の欠失、つまりコピー数の減少が疾患の原因として着目されているが、一方で健常な人がどの程度 CNV を持っているかということはいまだ知られていない。そこで、成育で検出を行なった正常妊娠・正常経産婦の CNV 計 1043 個のをウェブ公開した。

3) データベースのウェブインターフェースの構築及び試験運用
限定的に Web サイトを公開し (<http://irudp.nrichd.ncchd.go.jp>)、本運用に向け、デモページを作成し、利用者対象者にユーザ視点での意見を求めた。ユーザの声を取り入れ、キュレーター(疾患原因変異を提供した医師、または研究者)の情報を Web ページに記載し、変異に関する詳細情報や臨床初見について専門家に問い合わせやすいレイアウトに変更した。

4) 変異データ一括登録システムの実装
データベースの持続性を高めるため、変異データを収集した際の Excel ファイルを読み込む一括登録システムを実装した。さらに多様な臨床情報に対応すべく、より効率よく情報を登録・管理できる様式作品を複数作成している。今後はウェブサイトから遺伝子を登録可能にする予定である。

学会発表等

Whole-genome analysis of monozygotic twins discordant for Noonan syndrome. Saki Aoto, Kohji Okamura, Ohsuke Migita, Fumio Takada, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata. 第 40 回日本分子生物学会年会(2017) 4P2T18-02 口頭発表に採択

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、本センターの病院・研究所がこれまで蓄積してきたデータの公開再利用方法に関するものであり、新規に臨床検体を収集するような提案ではない。そのため、新規の研究対象者に対する人権擁護上の配慮の必要性にはあたらない。また、疾患関連変異についてはゲノム上の位置情報のみを切り出すことで個人情報とは完全に切り離すことが可能であるため、本申請の範囲で新たに倫理委員会等の手続きが必要となることは想定していない。変異データは情報セキュリティ面から、東京大学医科学研究所のスーパーコンピュータを有償利用し、そこで保管・公開する。

ただし、IRUD-P をはじめ、その他の事業にて得られた変異を収集・公開する場合には、各プロジェクトにおいて取得した同意書を熟読した上で変異データを取り扱い、各プロジェクトの倫理指針に従う。