

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号:26-11

課題名:成育希少疾患の症例登録と遺伝学的診断に関する研究

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

(研究成果の要約) 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。さらに、効率的遺伝子診断システムをもちいて患者の遺伝子診断を行い、遺伝子型—表現型関連の有無、疾患重症度修飾因子などを明らかにする。本研究は、希少疾患患者の診療成績の向上に直接貢献するのみならず、将来の我が国における成育疾患研究の基盤となる。5年間で、下記の成果を挙げた。(i) 先行研究で構築した症例登録システムを拡充し、多領域の疾患に対応可能なシステムと倫理基盤を整備した、(ii)新規疾患発症機序の解明と疾患バイオマーカーの開発をおこなった、(iii)成育メデイカルゲノムセンター変異データベースに貢献した、(iv) 臨床遺伝子診断システムの開発と精度向上、および、継続的遺伝子診断技術の提供にむけての基盤整備を行った、(v)研究成果を広く社会に情報発信した。

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。これまで国内外において成育希少疾患の長期間にわたる追跡研究はほとんど実施されていない。とくに、遺伝子解析データを患者登録に活用している例はごく少数である。

本研究では患者の臨床検体のゲノム・エピゲノム解析を行い、遺伝学的原因に基づいて疾患分類を行った。さらに多数の患者解析で得られたデータを蓄積し、日本人の変異パターンの解明や新規発症機序の解明を行った。また、疾患重症度修飾因子について検討した。

本研究の成果は、希少成育疾患患者の診療成績の向上に貢献し、将来の成育疾患研究の基盤となると期待される。

2. 研究組織

(1)主任研究者:

深見真紀 国立成育医療研究センター

(2)分担研究者:

東範行 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

石倉健二 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

関敦仁 国立成育医療研究センター

青木洋子 東北大学

小島祥敬 福島医科大学

緒方勤 浜松医科大学

鏡雅代 国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本年度の症例登録は、おおむね当初の計画通りに達成された。一方、平成29年度以降の研究費の削減のため、解析対象遺伝子数や検体数を減らす必要が生じた。主たる成果は下記の通りである。

1. 臨床検体の網羅的ゲノム・エピゲノム解析を行い、成育難治疾患の新たな疾患発症機序や表現型スペクトラム、疾患重症度決定因子を解明した。結果は英文論文や講演、シンポジウムなどで発表した。

2. 本研究で同定された遺伝子変異・ゲノム再構成の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提供した。

3. かずさ DNA 研究所(衛生検査所)と連携し、臨床的に遺伝子解析がとくに重要とされる7疾患(先天性副腎酵素欠損症、46,XY性分化疾患、下垂体ホルモン欠損症、性成熟疾患、単一遺伝子変異に起因する成長障害、小児期発症糖尿病、骨カルシウム代謝異常症)について次世代シーケンサー遺伝子パネルを開発し、試験運用を開始した。これまでに、多施設からの解析依頼を受けた。また、

患者のデータをフィードバックし、システムの精度向上と効率化を図った。

4. データベースに約 3,000 例の臨床情報を登録した。先行研究で登録された症例と合わせて、10,000 例以上が登録された。また、DNA 検体が得られた症例は、6 ナショナルセンターバイオバンク事業と連携してバンキングした。
5. 日本小児内分泌学会と連携し、学会主導で先天性希少内分泌疾患の症例登録を開始した。当センターは、このデータ管理の中核施設として参画することになった。スタンドアローンコンピュータを用いた登録システムを構築した。
6. AMED 研究班と連携して、RAS-MAPK 異常症患者と家族および主治医を主たる対象とするシンポジウムを開催した。

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)