

小児科・産科領域疾患における 遺伝子・エピゲノム 解析ネットワークの整備

Networking of genome and epi-genome
analysis in pediatric and obstetric diseases



松原 洋一

Yoichi Matsubara

国立成育医療研究センター研究所長／東北大学 名誉教授

Director of Research Institute at the National Center for Child Health and Development

Profile

1979年東北大学医学部卒業。2000年より東北大学大学院医学系研究科教授（遺伝病学分野）。2013年より国立成育医療研究センター研究所長／東北大学名誉教授
専門領域：遺伝性疾患の分子遺伝学的解明

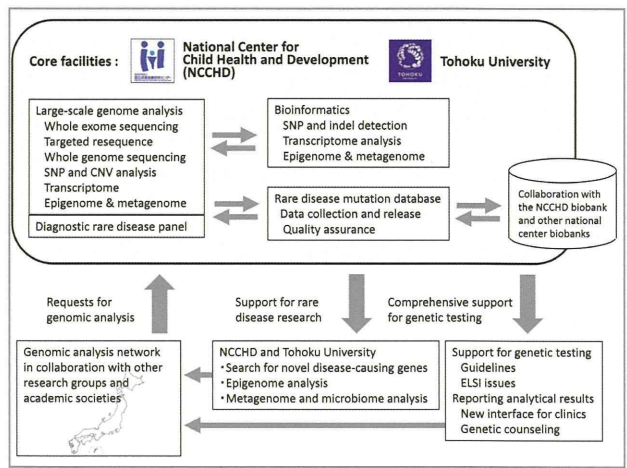
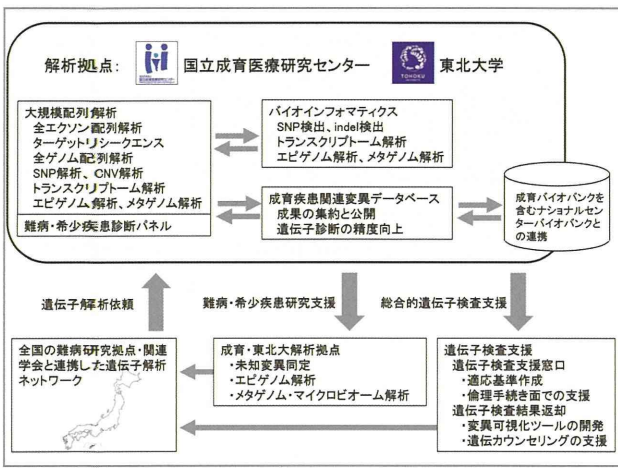
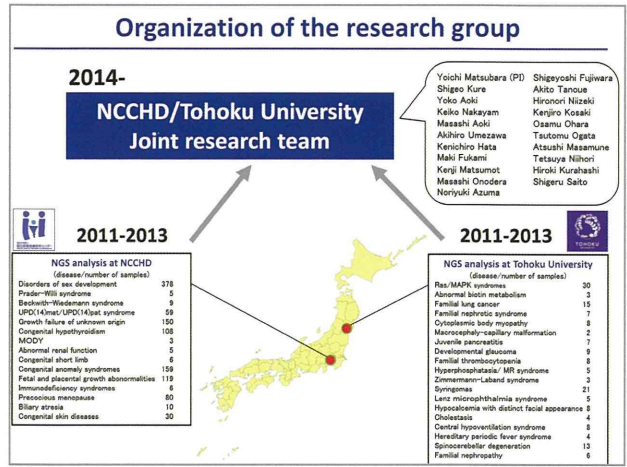
Graduated from Tohoku University School of Medicine in 1979. Professor of Medical Genetics at Tohoku University School of Medicine (2000-2013). Director of Research Institute at the National Center for Child Health and Development (NCCHD) (2013-present).

Specialized in molecular analysis of Mendelian genetic disorders

Abstract

本研究班は、厚生労働科学研究／難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（H23～25）におけるふたつの次世代シーケンス拠点班（国立成育医療研究センターおよび東北大学）を発展的に融合させた研究組織で構成されている。研究目的は、次世代シーケンサーなどを用いて小児科と産科領域疾患に対するゲノム解析とエピゲノム解析をおこない、その成果の実用化に向けた研究を展開することにある。具体的には、①これまでの難治性疾患克服研究事業で選定されている様々な研究班と連携し、新規・未知病因遺伝子を探索、②エピゲノム解析手法の開発と診断への応用、③メタゲノム・マイクロビオーム解析手法の開発と診断への応用、④難病研究拠点と連携したネットワークを構築し、遺伝子検査支援体制を運用・検証することにある。本年度はまず、全国の難治疾患研究班との連携により、エクソーム 276検体、targeted resequence 300検体を解析した。臨床診断解析 577症例のうち142症例（24.6%）で確定診断することができた。病因遺伝子探索では、性成熟疾患患者における病因変異同定、高ALP血症／精神遅滞症候群やステロイド依存性ネフローゼ症候群における新規病因遺伝子の同定などの成果をあげた。また、新たに作成したCFC症候群のモデルマウスにおいて分子標的薬による発症予防を行うことに成功した。さらに、成育バイオバンク事業と連携して、日本人正常妊婦412人における新規CNV同定を同定した。

Our research group aims to perform genetic analysis using next generation sequencer to identify pathogenic mutations in various genetic disorders in collaboration with various research groups on rare diseases. We also perform epigenetic analysis and metagenome/microbiome analysis for clinical application. Furthermore we plan to organize nationwide network for clinical genetic testing service for pediatric and perinatal medicine. In 2014, we provided 276 exomes and 300 target sequences. We were able to identify pathogenic mutations in 142 of 577 cases (24.6%). Novel pathogenic genes were discovered in hyperphosphatasia/mental retardation syndrome and steroid-resistant nephrotic syndrome. A therapeutic trial on a genetic condition was carried out: targeted molecular therapy successfully ameliorated disease phenotype in newly-created model mice of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome. We also identified novel 286 copy number variations in 412 pregnant women enrolled in the NCCHD-Biobank project.



- ### 平成26年度の代表的な研究成果
- ・ 全国の難病研究班との連携/次世代シーケンサーによる解析
 - 今年度エクソーム 276検体、ターゲットリシーケンス 300検体
 - 臨床診断解析数577症例 → 確定診断142症例 (24.6%)
 - ・ ギナドトロピン欠損症患者の網羅的遺伝子解析～病因遺伝子同定
 - ・ 高ALP血症/精神遅滞症候群～新規病因遺伝子の同定
 - ・ ステロイド依存性ネフローゼ症候群～新規病因遺伝子の同定
モデルマウスで高濃度のタンパク尿を証明
 - ・ CFC症候群のモデルマウス作成→胎生致死、骨格・心臓の異常
MEK阻害薬とヒストン脱メチル化酵素阻害薬による予防的治療
 - ・ 成育バイオバンク
日本人正常妊婦412人における新規CNV同定

- ### Representative findings in 2014
- ・ Next generation sequencing analysis
 - 276 exomes, 300 targeted resequencing
 - Pathogenic mutations identified in 142 of 577 cases (24.6%)
 - ・ Gonadotropin deficiency
 - Pathogenic mutations identified
 - ・ Hyperphosphatasia/MR syndrome
 - Novel disease-causing gene identified
 - ・ Steroid-resistant nephrotic syndrome
 - Novel disease-causing gene identified and verified in model mice
 - ・ Generation of CFC model mice
 - Embryonic lethal, skeletal and cardiac abnormalities
 - Phenotype ameliorated by MEK inhibitors and histone demethylase inhibitor
 - ・ NCCHD-biobank
Novel CNVs identified in 412 pregnant women

遺伝性難治疾患の 網羅的遺伝子解析拠点研究



松本 直通

Naomichi Matsumoto

横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 教授

Professor and Chair at Department of Human Genetic,
Yokohama City University

Whole exome sequencing center for genetic
intractable diseases

Profile

1986年 九州大学医学部医学科 卒業
1986-1993年 九州大学医学部産科学婦人科学関連病院
1993-1997年 長崎大学大学院医学研究科大学院 (修了)
1997-2000年 シカゴ大学人類遺伝学教室リサーチアソシエート
2000-2003年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子医療部門助 教授
2003年- 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 教授
2014年- Journal of Human Genetics編集長
専門領域: 人類遺伝学・ゲノム医学

1986 MD from Kyushu University
1997 PhD from Nagasaki University
1997 Research Associate at University of Chicago
-2000
2000 Associate Professor at Nagasaki University
-2003
2003 Professor and Chair at Department of Human Genetic, Yokohama City University
2014 Editor-in-Chief for Journal of Human Genetics
Expertise: Human Genetics and Genomic Medicine

Abstract

本研究は、希少遺伝性難治性疾患の病態解明と治療法開発に向けた遺伝子解析を強力に推進することを目的とする。我々は平成23-25年度の「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」の次世代シーケンス（NGS）拠点班として研究を行ってきた。平成26年度にこの後継として、新たに研究を開始、新規に複数の疾患で原因となる遺伝子変異を特定し病態発症機序の解明を進めている。ゲノム情報解析は、効率的な解析フローを確立、NGS解析終了から約3-5日以内に候補となる遺伝子異常を特定する流れであり、解析フローは常時改良している。この解析系を用いて他の研究班等と連携し解析を提供（探索研究）、さらに難病診断の提供も進めている。平成26年度は、大量の全エクソーム・全ゲノムシーケンスデータを迅速に解析するための解析サーバーを拡充した（並列型サーバー1台と大容量メモリーサーバー3台を増設し全体で500コアを超える増設を施行）。さらにCoffin-Sirisの新規遺伝子*SOX11* (Nat Commun, 2014), 難治性てんかんの*PIGA* (Neurology, 2014雑誌の表紙を飾る)、先天性白質形成不全症の原因*TUBB4A* (Neurology, 2014)等の遺伝子異常を新たに見いだした。2014年12月末における本拠点における総エクソーム解析サンプル数は6313サンプル（うち平成26年度のみで拠点として1759サンプル）を終了した。

Whole Exome Sequencing (WES) Center at Yokohama City University (YCU) started with the aid of MHLW grant 2011-2013 as one of five Next Generation Sequencing Centers for intractable diseases in Japan. In 2014, the next MHLW grant again supported our YCU WES center and we started our project mainly focusing on rare genetic disorders. Unreported culprit mutations have been already found in several diseases and genetic diagnostic services are being offered to various patients according to the requests from medical doctors. In 2014, we strengthened our computing servers to afford handling large data from many patients by adding >500 CPUs to our analytic server systems and we published many important genes responsible for genetic diseases including *SOX11* in Coffin-Siris syndrome (Nat Commun 2014), *PIGA* in EOEE (Neurology 2014), *TUBB4A* in H-ABC (Neurology 2014), etc. At the end of December in 2014, we finished WES in 6313 samples (1759 samples only in 2014) in our Center.

Presentation slide

遺伝性難治疾患の網羅的遺伝子解析拠点研究

代表: 松本直通・横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学
 分担: 池川志郎・理化学研究所統合生命科学研究センター
 : 高橋 篤・理化学研究所統合生命科学研究センター
 : 福岡義光・信州大学医学部遺伝医学予防医学講座

2014年度の進捗(研究成果)

新規疾患責任遺伝子同定
 優性遺伝性疾患: 3遺伝子
 劣性遺伝性疾患: 3遺伝子

論文発表
 2014年印刷済 論文29本
 印刷中 論文27本

Nat Rev Neurol (News & Views), 2014

Clinical exome sequencing in neurology practice

Saitou Miyake and Naomichi Matsumoto
 Clinical exome sequencing (CES) is becoming a standard tool for molecular diagnosis of genetic disorders, with a diagnostic yield of approximately 25%. New studies demonstrate the favourable diagnostic yield of CES for both early-onset and adult-onset neurogenetic disorders. These studies demonstrate the strengths, limitations and potential of CES in neurology practice.

先発研増築棟竣工27年8月15日予定ゲノム解析センター専用の新フロア(173 m²)

ゲノム解析 個別化医療へ

WESに関する2つの神経疾患の論文に対してコメント(WES拠点の一つとして認知)

1

Whole exome sequencing center for genetic intractable diseases

PI: Naomichi Matsumoto, Dept Hum Genet, Yokohama City Univ Grad Sch Med
 Collaborators: Shiro Ikegawa-RIKEN IMS
 Atsushi Takahashi-RIKEN IMS
 Yoshimitsu Fukushima-Dept Med Genet, Shinshu Univ

Progress in 2014

Nat Rev Neurol (News & Views), 2014

Clinical exome sequencing in neurology practice

Saitou Miyake and Naomichi Matsumoto
 Clinical exome sequencing (CES) is becoming a standard tool for molecular diagnosis of genetic disorders, with a diagnostic yield of approximately 25%. New studies demonstrate the favourable diagnostic yield of CES for both early-onset and adult-onset neurogenetic disorders. These studies demonstrate the strengths, limitations and potential of CES in neurology practice.

Comments on two neurology papers describing clinical WES as a WES expert

Isolation of disease genes
 Dominant dis: 3 genes
 Recessive dis: 3 genes

Papers published in 2014
 29 papers published
 27 papers in press

News paper report

ゲノム解析 個別化医療へ

Genome center (173 m²)
 Will be set up in a new building
 For medical genome center

1

ARTICLE
 Received 8 Oct 2013 | Accepted 30 Apr 2014 | Published 2 Jun 2014

De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome

Yoshitomo Tsumaki^{1,2}, Erika Koshimizu^{1,2}, Hirotami Chugan^{1,2}, Shuhei Phadke^{1,2}, Ryoji Kou^{1,2}, Masashi Shimizu^{1,2}, Toshitomi Suzuki^{1,2}, Nobuhiko Ohamoto^{1,2}, Shintaro Imamura^{1,2}, Michiaki Yamashita^{1,2}, Satoshi Watanabe^{1,2}, Koh-ichiro Yoshida^{1,2}, Hirotami Kodera^{1,2}, Satoshi Miyake^{1,2}, Mitsuo Nakahama^{1,2}, Hirotomo Saitou^{1,2}, Kazuhisa Ogata^{1,2}, Shiro Ikegawa^{1,2}, Hiroki Miyata^{1,2} & Naomichi Matsumoto^{1,2}

2例に独立した新生突然変異

SOX11はBAFの下流に位置する転写因子でBAFと共に神経前駆細胞をコントロール

2

ARTICLE
 Received 8 Oct 2013 | Accepted 30 Apr 2014 | Published 2 Jun 2014

De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome

Yoshitomo Tsumaki^{1,2}, Erika Koshimizu^{1,2}, Hirotami Chugan^{1,2}, Shuhei Phadke^{1,2}, Ryoji Kou^{1,2}, Masashi Shimizu^{1,2}, Toshitomi Suzuki^{1,2}, Nobuhiko Ohamoto^{1,2}, Shintaro Imamura^{1,2}, Michiaki Yamashita^{1,2}, Satoshi Watanabe^{1,2}, Koh-ichiro Yoshida^{1,2}, Hirotami Kodera^{1,2}, Satoshi Miyake^{1,2}, Mitsuo Nakahama^{1,2}, Hirotomo Saitou^{1,2}, Kazuhisa Ogata^{1,2}, Shiro Ikegawa^{1,2}, Hiroki Miyata^{1,2} & Naomichi Matsumoto^{1,2}

De novo mutations in two cases

SOX11 controls Neuronal progenitor cells Under BAF complex.

2

Germline mutationに関する主な論文(2014年分から抜粋)

発表	疾患	責任遺伝子	雑誌
2014	Leigh脳症	GYG2	Hum Genet
2014	Coffin-Siris症候群	SOX11	Nat Commun
2014	難治性てんかん性脳症	PIGA	Neurology (表紙)
2014	低髄鞘化白質脳症	TUBBA	Neurology
2014	難治性てんかん性脳症	SCN8A	Epilepsia
2014	先天性糖鎖異常	COG2	Clin Genet
2014	知的障害・顔貌異常	EEF1A2	Clin Genet
2014	難治性痙攣性失調	DDHD2	Sci Rep
2014	骨形成不全症	BMP1	Hum Mut
2014	ミオパチー	ORAI1	Hum Mol Genet

Low grade mosaic mutationに関する論文(2014)

発表	疾患	責任遺伝子	雑誌
2014	Sturge-Weber症候群	GNAQ	J Hum Genet
2014	ネマリンミオパチー	ACTA1	Neuromuscul Disord

特別な解析が必要となってきた!

3

Germline mutation-related papers (selected publication in 2014)

year	disease	causative gene	journal
2014	Leigh encephalopathy	GYG2	Hum Genet
2014	Coffin-Siris syndrome	SOX11	Nat Commun
2014	EOEE	PIGA	Neurology (cover)
2014	H-AHC	TUBBA	Neurology
2014	EOEE	SCN8A	Epilepsia
2014	Congenital glycosylation disord	COG2	Clin Genet
2014	ID-dysmorphic face	EEF1A2	Clin Genet
2014	Late onset paralytic ataxia	DDHD2	Sci Rep
2014	Bone dysplasia	BMP1	Hum Mut
2014	Myopathy	ORAI1	Hum Mol Genet

Low grade mosaic mutation papers (2014)

year	disease	gene	journals
2014	Sturge-Weber syndrome	GNAQ	J Hum Genet
2014	Nemaline myopathy	ACTA1	Neuromuscul Disord

Special analytic method was necessary!

3

創薬開発に向けた 循環器病ゲノム解析

Genome Analysis of Cardiovascular Disease Aiming Drug Discovery



高 島 成 二

Seiji Takashima

大阪大学医学系研究科・医化学講座 教授

Osaka University School of Medicine, Professor

Profile

1993年 大阪大学医学部大学院修了
-1997年 ボストン小児病院・フェロー
-2008年 大阪大学・循環器内科・医員
-2013年 大阪大学医学系研究科 准教授
-現在 現職

1993 Osaka University, Ph.D., Medical Science
-1997 Children Hospital, Boston, Fellow
-2008 Osaka University School of Medicine, Clinical
and Research Fellow
-2013 Osaka University School of Medicine, Associate
Professor
-Present Osaka University School of Medicine, Professor

Abstract

当拠点班においては、循環器病疾患を対象として、主にメンデル遺伝性疾患を対象に、その原因となる遺伝子の同定システムを構築しました。さらに、同定された遺伝子産物が創薬標的となりうるか、生化学的・生理学的解析を同時に進行させています。

具体的な対象は多種に及びますが、循環器内科を中心とする複数の拠点において網羅的に解析を進めています。解析のながれは、標的リシーケンスをおこなったあと、エクソーム解析を行うという一般的な流れで、26年度、約200例のエクソーム解析を進めています。特記すべき成果として、エクソームの結果から効率的に病因遺伝子を絞り込むプログラムを開発しました。今後、他の拠点にも配布する予定です。

同定された原因遺伝子の中から創薬標的となる分子を抽出し、その阻害化合物の治験も計画中です。

ゲノム拠点としては日本人の変異データを統一した解析手法で集積し、共有することが極めて重要です。当拠点では、大阪大学全診療科が参加するゲノム解析の計画書を作成、倫理委員会にて承認されました。また新設された約200平米のゲノムセンターにおいて、ゲノム解析を集中し、ヘテロな疾患集団からのゲノム情報を統一したフォーマットで解析しています。これにより質の高いin house 変異データが構築されており、全国のin houseゲノム変異データとの統合も容易な拠点形成となっています。

Our base team has built causative gene identification system of cardiovascular disease. In addition, if the gene product can be a drug discovery target, we are allowed to proceed to the biochemical and physiological analysis at the same time.

As a flow of analysis patient genes were subjected to target re-sequencing followed by exome analysis. We promoted exome analysis of about 200 cases in this fiscal year. As a result should be noted, we have developed the program which efficiently identify the disease causing genes from the results of exome. After extracting molecule of drug target from among the identified causative genes, clinical trial of the specific inhibitor for the target molecule is also in progress.

In our base, we have created a plan of genome analysis that all departments in our university to participate, and has been approved by the ethics committee. In addition, in the newly established 200 square meters Genome Analysis Center, we will concentrate the process of genome analysis and analyze in a format that was unified genomic information from heterogeneous disease populations. These in house mutation data are also easy to be integrated into nationwide data, and this trial has become easy and ideal gene analysis model in Japan.

解析対象となる遺伝性循環器疾患

主たる10領域

① 拡張型心筋症	⑥ 不整脈疾患
② 肥大型心筋症	⑦ 代謝性疾患
③ 拘束型心筋症	⑧ 虚血性心疾患
④ 不整脈原性 右室心筋症	⑨ 先天性心疾患
⑤ 左室緻密化障害	⑩ 血管疾患

希少難治性疾患・創薬開発対象

1

Target Hereditary Diseases

Disease Category

① Dilated Cardiomyopathy	⑥ Arrhythmia
② Hypertrophic Cardiomyopathy	⑦ Metabolic Cardiomyopathy
③ Restrictive Cardiomyopathy	⑧ Ischemic Heart Disease
④ ARVC Compaction Anomaly	⑨ Congenital Heart Disease
	⑩ Vascular Disease

Rare Intractable Diseases and Drug Discovery Development Objects

1

目的

疾患群毎の集中的な遺伝子解析および原因究明に関する研究

研究課題実現に際しての必須事項

- ① ヒトゲノム(倫理)研究計画内容の統一
- ② 配列解析プロトコルの統一
- ③ 情報解析プロトコルの統一
- ④ 解析コストの低減
- ⑤ 臨床フィードバックシステムの構築

循環器領域共通の解析システムの構築へ

2

Research Purpose

Intensive genetic analysis and investigate the cause of each disease

Required Matters for Successful Genome Research

- ① Unification of the human genome ethics research program content
- ② Unification of sequence analysis protocols
- ③ Unification of information analysis protocols
- ④ Reduction of analysis cost
- ⑤ Construction of clinical feedback system

Unified Genome Analysis System of Cardiovascular Disease

2

研究参加施設

全国 15 施設 (循環器診療専門施設)

滋賀医大 Target Reseq.

東大 Target Reseq.

遺伝解析ゲノムバンク(大阪大学)
Exome, Whole Genome Analysis

SF・大阪大学ゲノムコアファシリティー

最先端医療イノベーションセンター
(平成26年開設)

3

Research Participation Facilities

Nation Wide 15 Facilities (Cardiovascular Medicine)

Shiga Med. Univ. Target Reseq.

Tokyo Univ. Target Reseq.

Osaka Univ. Genome Core Facility
Exome, Whole Genome Analysis

SF Genome Core Facility

Center of Medical Innovation and Translational Research (since 2014)

3

講演者名

日本人の稀少難治性疾患の 統合オミックス解析



松田文彦

Fumihiko Matsuda

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Trans-omics analysis of rare diseases in Japanese

Profile

1983年 京都大学理学部卒業（数学）
1990年 京都大学医学博士
1990年～1998年 京都大学助手
1998年～2007年 フランス国立ジェノタイプングセンター部長
2003年～ 京都大学医学研究科教授
2007年～2010年 フランス国立医学研究機構リサーチディレクター
2008年～ 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター長

B.Sc. (Mathematics), 1983, Kyoto University,
Ph.D. (Molecular Biology), 1990, Kyoto University Graduate School of Medicine
1990 Assistant Professor, Kyoto University
-1998
1998 Head of Gene Identification, Centre National de Genotypage, France
-2007
2003 Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine
2007 Research Director, Institute National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM) U.852 (Joint Appointment)
-2010
2008 Director, Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Abstract

次世代遺伝子解析装置を用いた全ゲノム・全エクソーム解析は難病研究に大きな力を発揮するが、疾患の予知・診断・予後予測や創薬には、疾患関連バイオマーカーの同定が必須である。演者らは、ゲノム・代謝物・転写物の網羅的解析を組み合わせた統合オミックス解析を立案し、難病患者より得られた血液検体を用いた解析を実施した。

IgG4関連疾患は、多臓器にIgG4陽性細胞浸潤を認める全身疾患であり、日本人により新たに提唱された疾患概念である。血清IgG4値の上昇を伴うが発症機序は不明で、また疾患特異的なマーカーも確立されていない。演者らは、国内の30を超える研究機関が参加するIgG4関連疾患オミックス解析コンソシアムを設立し、詳細な臨床情報を伴い確定診断のついた患者群よりDNA1,000検体、血漿600検体、末梢血白血球RNA50検体を収集した。そしてゲノムスキャンと全エクソーム解析を実施し、HLA領域および複数の染色体領域に疾患と有意に関連する遺伝子を同定した。

Whole genome and exome sequencing (WGS and WGS) using next generation sequencing technology is a powerful approach in identifying genomic variations associated with a variety of diseases. However, it is essential to identify disease-associated biomarkers for accurate diagnosis and prognosis prediction as well as development of new drugs. For this purpose we initiated a systematic approach of the comprehensive omics analysis (genome, transcriptome and metabolome) using patients' blood samples.

IgG4-RD is a newly defined disease entity with unknown etiology showing elevated blood IgG4 levels and infiltration of IgG4+ plasma cells. We have established a multi-institutional consortium consisting of more than 30 research institutions and hospitals for the multiple omics study of IgG4-RD, and collected approximately 1,000 DNA samples, 600 plasma samples and 50 RNA samples with detailed clinical information for diagnosis. Genome scanning as well as WES analysis identified significant association of the HLA locus and a few other gene loci with the disease.

What is IgG4-related disease (IgG4-RD)?

- A newly defined disease entity with unknown etiology
- Morbidity: estimated 0.7~1.3/100,000
- Elevated blood IgG4 levels
- A variety of clinical conditions previously considered as unrelated

Yamamoto, M. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* (2013)

Table 2. Names of previously recognized conditions that comprise or may comprise parts of the IgG4-related disease spectrum

Mikulicz disease
Küttner tumor
Riedel thyroiditis
Eosinophilic angiocentric fibrosis
Multifocal fibrosclerosis
Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis/ autoimmune pancreatitis
Inflammatory pseudotumor
Fibrosing mediastinitis
Sclerosing mesenteritis
Retroperitoneal fibrosis (Ormond disease)
Periaortitis/periarteritis
Inflammatory aortic aneurysm
Cutaneous pseudolymphoma
Idiopathic hypertrophic pachymeningitis
Idiopathic tubulointerstitial nephritis
Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits
Idiopathic cervical fibrosis

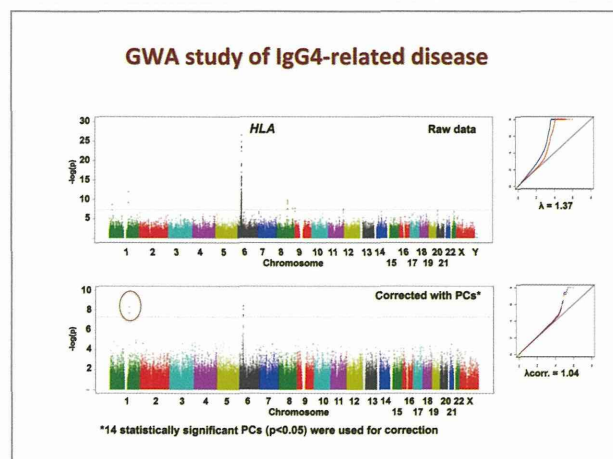
Stone, J. et al. *Arthritis Rheum.* (2012)

1

Objectives and purposes of the genomic analyses

- Identification of genetic determinants associated with IgG4-RD and its subtypes in Japanese
 - A Multi-institutional collaboration of Japan IgG4-RD Study Group (>30 institutions)
 - Genome-wide association analyses using SNP arrays and whole exome sequencing
- Identification of biomarkers for drug response and prognosis prediction
 - Trans-omics study using newly diagnosed patients' blood samples in a prospective manner (plasma metabolome and proteome, PBL transcriptome, etc.)

2



3

孤発性 ALS 患者大規模前向きコホートの 臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・ 不死化細胞を用いた病態解明、 治療法開発研究

Development of disease-modifying therapy from a nation-wide cohort with bio-resources studies for sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients



祖父江 元

Gen Sobue, MD

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

Professor of Department of Neurology,
Nagoya University Graduate School of Medicine

Profile

1975年名古屋大学医学部卒。1981年名古屋大学大学院修了（医学博士）。

一貫して運動ニューロン疾患をはじめとする神経変性疾患の病態解明、治療法開発研究に従事。

Graduated from Nagoya University School of Medicine in 1975 (MD). Completed Nagoya University Graduate School of Medicine in 1981 (PhD). He has been working on elucidation of the pathogenesis and therapy development for neurodegenerative disorders.

Abstract

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の大部分は孤発性であるが、孤発性ALSの治療標的となり得る病態関連遺伝子、分子を同定し、治療開発につなげる道筋はできていない。我々はALS患者の大規模前向きコホート（JaCALS）を2006年に立ち上げ、2014年12月までにALS患者1007例の前向き臨床情報、DNA、B cell lineを蓄積した。この3点が結び付けられた大規模リソースは世界的にも類を見ない。

孤発性ALSの進行に関連する遺伝子多型を探索するために、JaCALS登録患者の多彩な症状の進行パターンを混合モデルを用いて類型化し、70万SNPs+25万exome variantsを用いたゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、孤発性ALSのうち急速に進行するタイプと関連し、オッズ比5.5~5.8、p値 2.7×10^{-8} ~ 6.4×10^{-8} で有意な関連を示すSNPsを7つ見出し、それらのSNPsが発現に関連する遺伝子を同定した。これらは進行抑制薬開発の標的になる可能性がある。同定された遺伝子多型を持つ孤発性ALS患者からのiPS細胞ライブラリーを慶應義塾大学岡野研との連携で作製を進めており、病態解析から薬剤スクリーニング系を確立して創薬につなげる。

JaCALSからは既に孤発性ALS関連遺伝子多型同定、家族性ALS原因遺伝子の孤発例での頻度、家族性ALS新規遺伝子検証、ALS予後因子同定、他の変性疾患関連遺伝子検証がなされ、研究リソースとしての実績も積み重ねている。

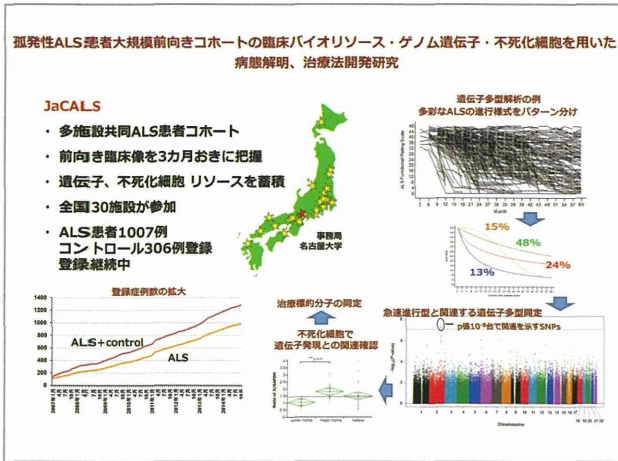
We constructed a multicenter registration and follow-up system for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients called JaCALS, and stored genomic DNA samples and B-cell lines of the registered patients. We began registration in 2006, and have registered 1007 ALS patients until now.

The course of functional decline in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) varies substantially between individuals; however, the genetic background underlying these variations is unclear. We classified the patterns of functional decline in patients with sporadic ALS and explored the genetic backgrounds that modified these patterns.

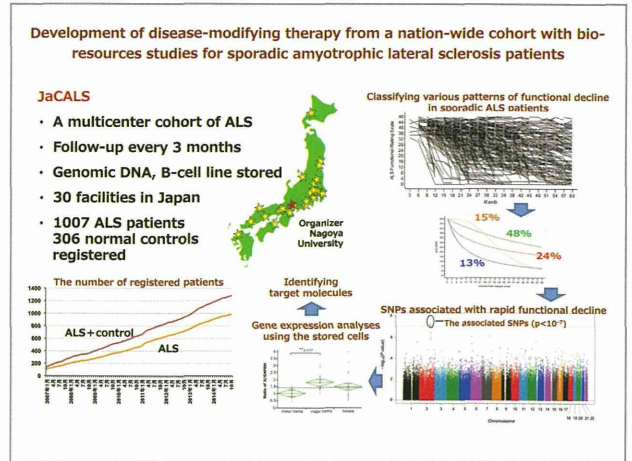
We clustered the longitudinal functional scores in the registered patients using a mixture approach of the nonlinear mixed-effects model. We conducted a genome-wide analysis of 700,000 SNPs and 250,000 exome variants. We then assessed the association between the clusters of longitudinal functional scores and SNPs.

We identified 7 SNPs associated with the cluster of rapid functional decline using a recessive model (odds ratio 5.5~5.8, $p=2.7 \times 10^{-8}$ ~ 6.4×10^{-8}), which may serve as a therapeutic target to ameliorate the progression of sporadic ALS. We are now producing the iPS cell library with the identified SNPs and promoting pathological analyses and drug screening for developing disease modifying therapies of ALS.

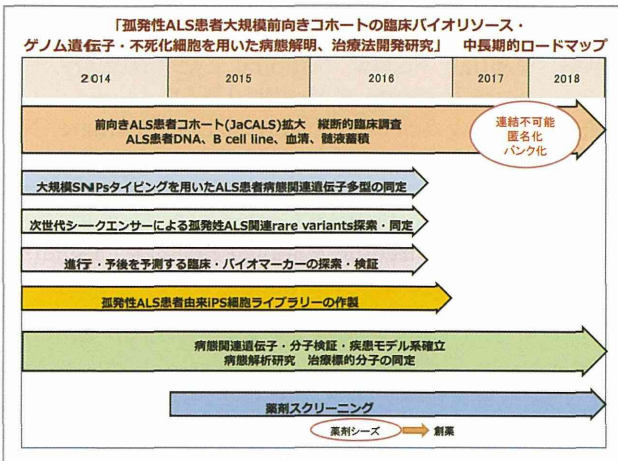
Presentation slide



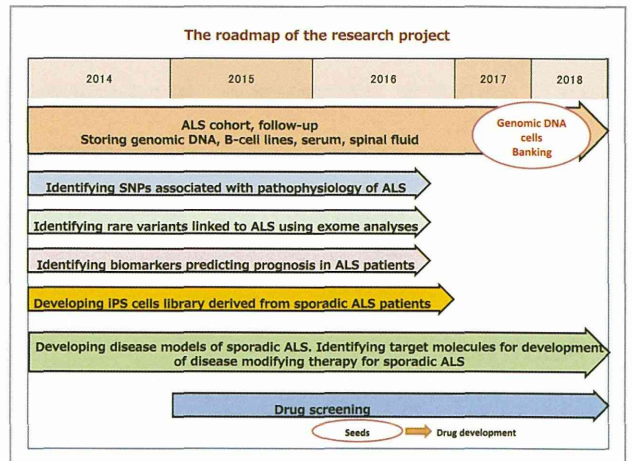
1



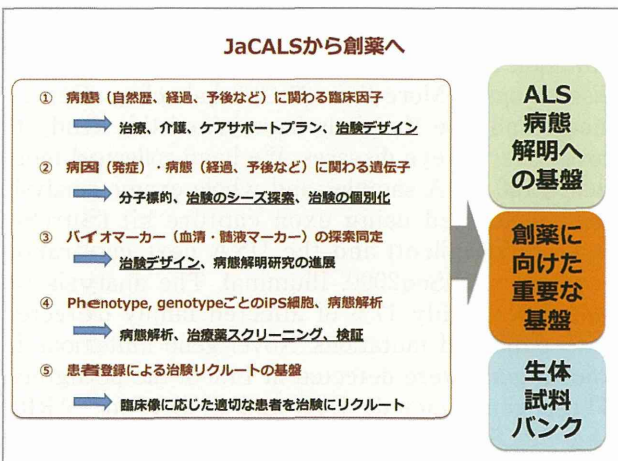
1



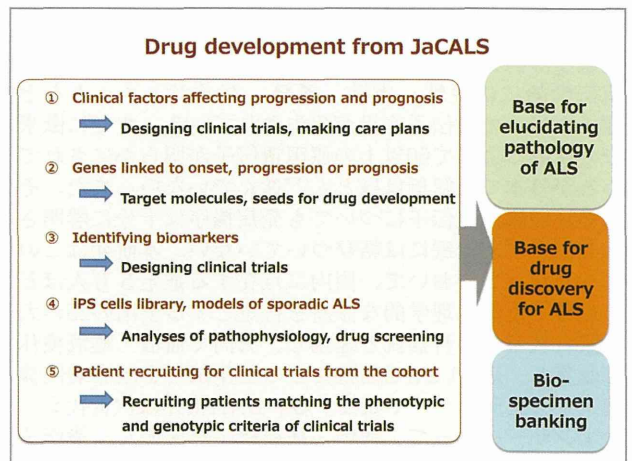
2



2



3



3