

環器遺伝子解析機関ネットワーク構築（難病医療支援ネットワークへの連携）、③ 生体試料バンク、ゲノムデータベース事業への症例提供、④ 早期診断、先制医療の実現、診療ガイドライン改訂、医療費低減、予後改善を目指す臨床研究への情報提供が必要である。

実際に今年度は、循環器疾患の特殊性を理解した汎用性ある研究システムの構築するため、

- ①臨床病態診断
- ②ゲノム解析
- ③原因同定
- ④情報返却

を主とした事業を実施したが、それらの一体化した解析拠点の実現により、運用ノウハウは一般施設へ汎用性を以て提供される予定である。

さらに長期的視点および発展的事業として、① 本邦発の循環器創薬治療薬開発、② 遺伝子情報解析システム開発、③ ゲノム解析技術と人材の育成、倫理啓蒙活動、ゲノム研究従事者の技術水準向上などのプロジェクトも同時に推進する必要がある。

分子遺伝学的なアプローチを用いた難治性循環器疾患の病態研究において、心機能障害惹起に関与する分子について様々な検討が行われてきた。また従来、臨床遺伝学的アプローチによっても多くの遺伝子変異の同定がなされ、それら分子の病態形成における役割が明らかとなってきた。最新のゲノム解析技術はさらに新たな遺伝子変異の発見を加速し、先進的な分子生物学的手法の導入は詳細な分子機能解析を可能にした。その結果、病態機序解明に役立ただけでなく臨床に還元できる橋渡しの研究も実現可能な時代となった。臨床病態の原因鑑別のため遺伝子変異を同定し、症例毎に病因をつきとめることも可能な時代において、正確な原因同定と情報の利活用は診療の適正化と、基礎的にも心不全の病態の正しい理解につながる

[テキストを入力してください]

り、新しい診断法治療法の開発など今までにない展開も期待できる。それら実現に最も重要なことの一つに、ゲノム情報解析系の統一であり解析して得た情報を有効的に共有利活用できるよう、新しい時代の研究システムが構築されることが望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

(英文原著)

- 1) Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M: Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. *AJP-Heart Circ Physiol* 2014; 307:H1504-H1511
- 2) Chen BH, Lu D, Fu YJ, Zhang JW, Huang XB, Cao SP, Xu DL, Bin JP, Kitakaze M, Huang QB, Liao YL: Olmesartan prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction by modulating growth differentiation factor 15 and p53. *British Journal of Pharmacology* 2014; 171:3741-3753
- 3) Zeng Z, Shen L, Li XX, Luo T, Wei X, Zhang JW, Cao SP, Huang XB, Fukushima Y, Bin JP, Kitakaze M, Xu DL, Liao YL: Disruption of histamine H-2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis. *Clinical Science* 2014; 127:435-448
- 4) Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, Kamakura S, Shimizu W,

Anzai T, Kitakaze M: Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. Heart 2014; 100:1165-1172

- 5) Sasaki H, Nagayama T, Blanton RM, Seo K, Zhang M, Zhu G, Lee DI, Bedja D, Hsu S, Tsukamoto O, Takashima S, Kitakaze M, Mendelsohn ME, Karas RH, Kass DA, Takimoto E: PDE5 inhibitor efficacy is estrogen dependent in female heart disease. J Clin Invest. 2014; 124:2464-2471
- 6) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. J Hum Genet 59:37-41, 2014.

(和文業績)

- 1) 森崎裕子、森崎隆幸
Loeys-Dietz 症候群 Pediatr Cardiol
Card Surg Vol.30 No.3 : 232-238, 2014

2、学会発表

(国内)

- 1) Asakura M, Asanuma H, Ito S, Min KD, Seguchi O, Nishigori M, Nakatani T, Tomonaga T, Minamino N, Kitakaze M
心不全の病態解明を目指した不全心筋サンプルを用いた観察研究
第 18 回日本心不全学会学術集会 (平成 26 年 10 月 10-12 日, 大阪)
- 2) Suwa H, Nakano A, Funada A, Oohara T, Sugano Y, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Washio T, Kitakaze M
心不全患者の再入院予測における血漿 BNP 値の意義
第 18 回日本心不全学会学術集会 (平成 26 年 10 月 10-12 日, 大阪)

- 3) Funada A, Kanzaki H, Oohara T, Hasegawa T, Amaki M, Sugano Y, Kitakaze M, Anzai T

収縮能低下を伴った肥大型心筋症において心臓MRI 遅延造影は心不全入院を予測できる

第 18 回日本心不全学会学術集会 (平成 26 年 10 月 10-12 日, 大阪)

- 4) Sakamoto M, Oohara T, Funada A, Amaki M, Hasegawa T, Sugano Y, Kanzaki H, Asakura M, Anzai T, Kitakaze M

アジルサルタンとカンデサルタンの慢性心不全に対する効果の比較

第 18 回日本心不全学会学術集会 (平成 26 年 10 月 10-12 日, 大阪)

- 5) Sindow K, Asakura M, Min KD, Imazu M, Fukuda H, Kitakaze M

圧負荷心不全モデルマウスにおける腎臓の遺伝子変化

第 18 回日本心不全学会学術集会 (平成 26 年 10 月 10-12 日, 大阪)

(海外)

- 1) Ito S, Asakura M, Min KD, Imazu M, Shindo K, Asanuma H, Kitakaze M
Mtus1 splice variant inhibits cardiac hypertrophy and exacerbates heart failure.
ESC Congress 2014 (2014/8/30 ~ 9/3, Barcelona Spain)
- 2) Min KD, Asakura M, Ito S, Imazu M, Shindo K, Asanuma H, Kitakaze M
Pressure overload to the heart induces pulmonary up-regulation of genes coding secretory proteins involved in the cardiovascular diseases. ESC Congress 2014 (2014/8/30~9/3, Barcelona Spain)
- 3) Nakano A, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M
Phosphorylation of CLIP-170 by AMPK

[テキストを入力してください]

plays a crucial role for the speed of microtubule polymerization and directional cell migration.

FASEB Science & Research Conferences 2014 (2014/9/28~10/3、Lucca, Italy)

- 4) Min KD, Asakura M, Ito S, Imazu M, Shindo K, Kitakaze M

Temporal and quantitative regulation of Smad9 by its wpecific ligase Asb2 is required for cardiac development through the induction of Tbx2 expression by BMP2 stimulation.

AHA 2014 (2014/11/15-19, Chicago U. S. A.)

- 5) Imazu M, Asakura M, Hasegawa T, Asanuma H, Ito S, Nakano A, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Kanzaki H, Takahama H, Morita T, Anzai T, Kitakaze M

Effects of the oral adsorbent of AST-120 in patients with both chronic heart failue and chronic kidney disease.

AHA 2014 (2014/11/15-19, Chicago U. S. A.)

- 6) Morisaki T, Yoshida A, Yamanaka I, Sultana R, Oda T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Kosho T, Okamoto N, Kawame H, Abe K, Sonoda H, Akutsu K, Kaneko U, Kondo N, Hiramatsu Y, Ohmori D, Uehara M, Shiono J, Nimura Y, Morisaki H. Genetic analysis of Japanese young-onset or familial thoracic aortic aneurysm and/or dissection.

9th International Symposium for Marfan Syndrome and Related Disorders, Paris, France, on September 25-27, 2014

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

以上、特筆すべき事項なし

[テキストを入力してください]

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務報告）

遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究

研究分担者 永井 良三 自治医科大学 学長

（研究協力者 今井 靖 自治医科大学 准教授）

研究要旨

遺伝性心血管疾患は一つの臨床病型に数多くの候補遺伝子が含まれており、循環器難病の原因同定に際して症例間比較が困難であることが多く、循環器分野独特の解析戦略が必要である。かかる特性を加味しながら循環器遺伝難病のゲノム解析拠点形成のため、既知遺伝子の臨床診断応用、新規原因遺伝子同定に両者に重点を置き、大家系に対する遺伝子同定はもとより、少数症例解析に対応した情報解析システムを開発する。

全国循環器ゲノム解析ネットワークを構成するため、難治性疾患研究班、日本循環器各学会に属する研究各施設が分担となり、遺伝子情報の臨床現場への還元と診療ガイドラインへの反映するための臨床研究チームを構築する。とりわけ「臨床情報・迅速生体機能・相互作用分子探索」、原因同定に欠かせない3つの重要機能解析をゲノム解析と同時に実施できる研究基盤を整えた施設が協同し、創薬開発への発展性を高めた事業を展開する。

研究班で同定した新規原因遺伝子については創薬開発に資するシーズ探索を行うとともに、生体試料、臨床情報からしか入手できないアノテーションを情報解析に付加し汎用性の高い循環器ゲノムデータベースを作成する。最新のセキュアな情報管理システムの下に、一般研究班に迅速に情報を還元するシステム技術の開発を行う。

以上の業務を行う事で、難病遺伝子解析における標的シーズの同定と創薬開発に向けた取り組み、原因遺伝子同定による精密な疾患分類の実現、早期診断と治療最適化は、重症化予防医療の実現を目指す。

A. 研究目的

ゲノム解析を要する循環器難病患者は数～十万人と非常に多く、原因遺伝子と臨床病型が1対1ではない拡張型心筋症は50種を超える遺伝子が同定されるも、未だ7割以上が原因遺伝子未同定である。精細な病因分類ができず治療の選択肢は乏しく、病態重症化と高度医療が不可避である。

難病克服のため全国規模の循環器ゲノム解析ネットワークの上に、ゲノム医学に精通する臨床研究医が戦略的に解析を実施し疾患 rare variant の同定を行い、臨床現場に遺伝子情報を還元する必要がある。

少子・核家族化のため家系内の全エクソン解析による遺伝子同定は完結しないため、①ゲノム解析、②臨床病態診断、③未知遺伝子機

[テキストを入力してください]

能解析の3者に精通した臨床研究医が、ゲノム解析に適した臨床レジストリ、循環器専門基礎解析、生化学的探索を協同実施できる総合力のある循環器ゲノム解析拠点が必要である。

B. 研究方法

1. ゲノム解析の基礎研究と臨床実用化

1) 遺伝性心血管疾患の原因同定の為の、既知・未知遺伝子解析のための環境整備とゲノム解析の実施

各遺伝子解析研究機関におけるゲノム解析を実施するためのオーダーシステムの構築と、その運用を目指す。さらにオーダーのみならず、同遺伝子解析研究システムを用いて、セキュアな環境で解析情報をフィードバックすることができる情報参照サーバーシステムの将来的構築も目指す。解析結果の報告フォーマットの作成と、臨床現場への遺伝子情報の還元するシステムの全国普及を目指す。

遺伝子解析に適合する症例のリスト化と臨床情報と遺伝子変異情報を蓄積し、原因検索の為の遺伝子解析へとつなげる環境を整備する。将来的には病態経過、薬効評価とも連結させ診療最適化に有用な付加価値あるゲノム情報を提供する。

2) 遺伝子機能解析による原因同定とその応用

疾患原因となる変異検索のため、既知遺伝子解析または既知遺伝子変異を除外した症例を中心に、全エクソーム解析を実施し、新規遺伝子変異の同定を試みる。候補化される未
[テキストを入力してください]

知遺伝子変異に対して分子機能解析を実施し、責任遺伝子変異としての検証を行う。

ゲノム配列・情報解析から得られた情報をもとに、細胞機能、蛋白相互作用、生体機能、分子イメージングに至る一連の機能解析を実施し着目した遺伝子の分子機能を解析する。

その際、特に特筆すべき遺伝子変異、新規候補遺伝子が検出された折には、遺伝子改変マウスの作成を行い、その機能解析を行うことで検出遺伝子、遺伝子変異の病態に与えるインパクトを評価する。

2. 倫理的遵守事項

患者情報の解析に関しては施設の倫理委員会の承認を得た上、臨床研究倫理指針を遵守し慎重におこなう。その上で患者とは個別に、医師が書面に示した計画書を明示し、十分説明をしたうえで承諾を得たもののみを本研究に使用する。特に以下の点に留意する。

1) 試料提供者の個人識別情報を含む情報の保護：診療情報を含めた個人情報と検体とは徹底した匿名化を行い、遺伝情報と個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるように個人識別情報管理者において情報を管理する。

2) 試料提供者に対する予想される危険や不利益およびそれらが生じた場合の措置：心筋生検試料採取は通常の診療の際に医学的必要性に応じて行われたもののうち、診療に用いない残余検体を利用することとし、危険や不利益はないと考える。誤って遺伝情報が外部に漏洩した場合、就職・結婚・保険への加入等に関して不利益をこうむる可能性が考えられるため、これを防ぐために、個人識別情報管理者を置き、同管理者は試料の匿名化を行う

とともに個人情報厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する。

3) 試料提供者から採取した生体材料の取り扱いについて：提供された試料は、個人識別情報管理者が連結匿名化し、匿名化ラベルのみ貼って保存する。これらの試料は、生体試料の包括利用同意を得ており、本研究だけでなく、将来倫理委員会で承認された他の自主臨床研究についても用いることが可能である。したがって検査済みの試料は、適宜連結可能匿名化番号を含む検体等を完全に削除した上で廃棄するが、使用可能な残余検体は匿名化されたまま施錠された保管場所で保管される。また、特に研究成果として得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行う。

4) 動物実験においても愛護上の問題点を考慮の上、施設の審査結果を本研究について得た。この倫理規定にのっとり動物愛護上の配慮を十分行なって実験をおこなう。

C. 研究結果

1. ゲノム解析の基礎研究と臨床実用化

1) 遺伝性心血管疾患の原因同定の為の、既知・未知遺伝子解析のための環境整備とゲノム解析の実施

ヒトゲノム倫理計画書に関しては、既知遺伝子パネル解析、全エクソーム解析、情報解析を行う施設と共同研究施設として計画書に加え、共通の解析が各施設で一様に実施運用可能なように体制構築に関する検討を行った。

症例から、同意取得、ゲノム抽出、既知遺伝子解析、情報解析ののち、未知変異が疑われ
[テキストを入力してください]

る症例に対して実施する全エクソーム解析に至るまで、症例エントリーから共通パイプラインを用いて変異同定を目指す一連の流れを、分担研究者間で共有できる共通システムを開発し、研究班全体で検出したバリエーション情報も共有管理できるようなシステムの構築を行う事となった

2) 遺伝子機能解析による原因同定と応用

自治医科大学においても家族性拡張型心筋症、肥大型心筋症、不整脈源性右室心筋症、QT延長症候群・Brugada 症候群を代表とする家族性不整脈疾患について遺伝子解析の候補となる対象症例について、その臨床背景データとともに蓄積を行った。一部は従来のシーケンス法にて候補遺伝子解析を実施しているが変異が検出は相対的に少なく、今後、遺伝子パネル解析・全エクソーム解析にて解析を実施したいと考えている。

症例提供協力施設も倫理委員会承認を得て、豊富な症例登録環境となった。全エクソーム解析を実施した症例については、新規遺伝子変異の同定を試みている。さらにそれら幾つかは現在候補化された未知遺伝子変異に対して分子機能解析を開始し、責任遺伝子変異としての検証を行っている。

集積された遺伝性循環器疾患の臨床背景についてのデータ集積は、これら難病の日本における一つの実態把握にもつながるため、臨床データの統合、データベース化を進める。

D. 研究発表

1. 論文発表 (英文原著)

- 1) Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I.

- Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*. 2015 Epub
- 2) Ueno M, Maeno T, Nishimura S, Ogata F, Masubuchi H, Hara K, Yamaguchi K, Aoki F, Suga T, Nagai R, Kurabayashi M. Alendronate inhalation ameliorates elastase-induced pulmonary emphysema in mice by induction of apoptosis of alveolar macrophages. *Nat Commun*. 2015 in press
 - 3) Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, Imatinib, Is Effective for Treating Pulmonary Hypertension Induced by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *Int Heart J*. 2015 in press
 - 4) Satonaka H, Nagata D, Takahashi M, Kiyosue A, Myojo M, Fujita D, Ishimitsu T, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. Involvement of P2Y12 Receptor in Vascular Smooth Muscle Inflammatory Changes via MCP-1 Upregulation and Monocyte Adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 epub
 - 5) Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S. Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nat Commun*. 2014 epub
 - 6) Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Nagata K, Nagai R, Komuro I. Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heart disease during brachial flow-mediated dilation. *PLoS One*. 2014;9(10):e110013
 - 7) Kuga K, Yamasaki H, Hattori A, Xu DZ, Watanabe S, Arimoto T, Aonuma K, Kohro T, Yamazaki T, Nagai R. Prognosis of myocardial infarction with left ventricular dysfunction in the coronary revascularization era. Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J*. 2014;78(10):2483-91
 - 8) Ozeki A, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Takata M, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Watanabe S, Omori K, Yamada N, Tahara Y, Hirata Y, Nagai R. Effect of add-on aliskiren to type 1 angiotensin receptor blocker therapy on endothelial function and autonomic nervous system in hypertensive patients with ischemic heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Aug;16(8):591-8
 - 9) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I. Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography. *J Cardiol*. 2015;65(2):150-6
 - 10) Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, Aoki J, Ohmori T, Ohkawa R, Nakamura K, Igarashi K, Yamashita H, Eto K, Uno K, Hayashi N, Kadowaki T, Komuro I, Yatomi Y, Nagai R. ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity. *Diabetes*. 2014 Dec;63(12):4154-64
 - 11) Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K,

[テキストを入力してください]

- Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2015 Mar;23(3):374-80
- 12) Myojo M, Nagata D, Fujita D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Morishita Y, Akimoto T, Nagai R, Komuro I, Hirata Y. Telmisartan activates endothelial nitric oxide synthase via Ser1177 phosphorylation in vascular endothelial cells. *PLoS One*. 2014 May 14;9(5):e96948.
- 13) Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujii K, Komuro I, Nagai R, Manabe I. The ω -3 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates abdominal aortic aneurysm development via suppression of tissue remodeling. *PLoS One*. 2014 May 5;9(5):e96286.
- 14) Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome—a possible role of Prevotella intermedia. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4):e95521.
- 15) Hirsch E, Nagai R, Thum T. Heterocellular signalling and crosstalk in the heart in ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014 May 1;102(2):191-3.
- 16) Fujii K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res*. 2014 May 1;102(2):232-9.
- 17) Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, [テキストを入力してください]
- Okamura T, Hori M; J-Land Investigators. Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: Subgroup analysis of the J-Land study. *Adv Ther*. 2014 Apr;31(4):426-39.
- 18) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Uno K, Saito A, Murasawa T, Ono M, Nagai R, Komuro I. Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Heart Vessels*. 2015 Mar; 30(2): 218-26
- 20) Fujii K, Nagai R. Fibroblast-mediated pathways in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2014 May;70:64-73.
- 21) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I. Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification. *Clin Chim Acta*. 2014 Jan 20;428:63-9.
- 22) Amiya E, Watanabe M, Takata M, Nakao T, Hosoya Y, Watanabe S, Nagai R, Komuro I. Diurnal body temperature rise is reduced in diabetes with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res*. 2014 Apr;24(2):95-7.
- 23) Fujita D, Takeda N, Imai Y, Inuzuka R, Komuro I, Hirata Y. Pathophysiology and Japanese clinical characteristics in Marfan syndrome. *Pediatr Int*. 2014 Aug;56(4):484-91
- (和文業績)
- 1) 永井良三 循環器研究における要素研究とシステム研究 臨床病理 印刷中
- 2) 横田彩子、今井靖 植込み型電子デバイスの最新の進歩 人工臓器 2014;3:161-166
- 3) 今井靖 編集 心不全のすべて 診断と

治療社 印刷中

2、学会発表

- 1) 永井良三 総合化学としての動脈硬化研究
第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会
会長講演 2014 年 7 月 11 日
- 2) 永井良三 これからの臨床医学研究 第
21 回日本排尿機能学会特別講演 2014 年 9
月 19 日
- 3) 今井靖 不整脈臨床における β 遮断薬：ラ
ンジオロールの有用性・可能性 第 23 回
日本心血管インターベンション治療学会学
術集会 2014 年 7 月 25 日
- 4) 今井靖 LVAD 治療の患者選択と患者紹介
のタイミング 日本不整脈学会 2014 年 7 月
24 日
- 5) Fujita D, Imai Y, Hirata Y Comparison

between the original Ghent criteria in
Japanese Marfan population. 9th
international Research Symposium on
Marfan Syndrome and Related Disorders
25-27 September 2014, Paris, France

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1、特許取得

なし

2、実用新案登録

なし

3、その他

以上、特筆すべき事項なし

[テキストを入力してください]

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務報告）

遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究

研究分担者 中谷 明弘 大阪大学 医学系研究科 特任教授

研究要旨

遺伝性心血管疾患は一つの臨床病型に数多くの候補遺伝子が含まれており、循環器難病の原因同定に際して症例間比較が困難であることが多く、循環器分野独特の解析戦略が必要である。かかる特性を加味しながら循環器遺伝難病のゲノム解析拠点形成のため、既知遺伝子の臨床診断応用、新規原因遺伝子同定に両者に重点を置き、大家系に対する遺伝子同定はもとより、少数症例解析に対応した情報解析システムを開発する。

全国循環器ゲノム解析ネットワークを構成するため、難治性疾患研究班、日本循環器各学会に属する研究各施設が分担となり、遺伝子情報の臨床現場への還元と診療ガイドラインへの反映するための臨床研究チームを構築する。とりわけ「臨床情報・迅速生体機能・相互作用分子探索」、原因同定に欠かせない3つの重要機能解析をゲノム解析と同時に実施できる研究基盤を整えた施設が協同し、創薬開発への発展性を高めた事業を展開する。

研究班で同定した新規原因遺伝子については創薬開発に資するシーズ探索を行うとともに、生体試料、臨床情報からしか入手できないアノテーションを情報解析に付加し汎用性の高い循環器ゲノムデータベースを作成する。最新のセキュアな情報管理システムの下に、一般研究班に迅速に情報を還元するシステム技術の開発を行う。

以上の業務を行う事で、難病遺伝子解析における標的シーズの同定と創薬開発に向けた取り組み、原因遺伝子同定による精密な疾患分類の実現、早期診断と治療最適化は、重症化予防医療の実現を目指す。

A. 研究目的

ゲノム解析を要する循環器難病患者は数～十万人と非常に多く、原因遺伝子と臨床病型が1対1ではない拡張型心筋症は50種を超える遺伝子が同定されるも、未だ7割以上が原因遺伝子未同定である。精細な病因分類ができず治療の選択肢は乏しく、病態重症化と高度医療が不可避である。

難病克服のため全国規模の循環器ゲノム解析

ネットワークの上に、ゲノム医学に精通する臨床研究医が戦略的に解析を実施し疾患 rare variant の同定を行い、臨床現場に遺伝子情報を還元する必要がある。

少子・核家族化のため家系内の全エクソン解析による遺伝子同定は完結しないため、①ゲノム解析、②臨床病態診断、③未知遺伝子機能解析の3者に精通した臨床研究医が、ゲノム解析に適した臨床レジストリ、循環器専門基礎解析、生化学的探索を協同実施できる総

合力のある循環器ゲノム解析拠点が必要である。

B. 研究方法

1. 全国普及を目指すゲノム情報解析システム

1) 全国統一プロトコールによるゲノム解析研究システムの構築

症例ゲノム情報のデータストレージへの収載と、付与された症例 ID による病院施設からのデータ参照システムをセキュアな環境の下で構築する。現在、大阪大学医学部附属病院および医学系研究科において、循環器内科が中心となり全診療科が参加して実施している施設内統一形式・共通プロトコールによる全エクソーム解析の実施例を参考に、同実施体制を応用し、全国各研究機関および病院施設、大阪府内循環器診療基幹病院との連携もはかり、遺伝子解析研究の実施運用体制の整備とそれに利用するための連携システムを構築する。研究施設内、施設外からのオーダーに対応する収集システムの構築を目指す。

2) 遺伝解析オーダー登録・情報解析・結果参照サーバーシステムの構築

整備された体制の下に、各遺伝子解析研究機関におけるゲノム解析を実施するためのオーダーシステムの構築と、その運用を目指す。さらにオーダーのみならず、同遺伝子解析研究システムを用いて、セキュアな環境で解析情報をフィードバックすることができる情報参照サーバーシステムの将来的構築も目指す。解析結果の報告フォーマットの作成と、臨床現場への遺伝子情報の還元するシステム

の全国普及を目指す。

3) 独自新規解析パイプラインの開発と施設間共有

ゲノム解析研究者、ウェットラボ研究者、情報解析者、臨床医が分野を超えて協力し解析パイプラインの開発を行う。循環器疾患特異的遺伝子同定および創薬基礎研究開発も視野に統合的な標的シーズ探索システムを構築する。

疾患原因となる変異について既知遺伝子を除外した症例を中心に、全エクソーム解析を実施し、新規遺伝子変異の同定を試みる。候補化される未知遺伝子変異に対して分子機能解析を実施し、責任遺伝子変異としての検証を行う。

上記達成のため、循環器疾患に対応した情報解析パイプライン、既存バリエーション DB、in-house DB、国内共同研究先の正常 CTL-DB を用い、新規 rare variant の同定に注力し、ゲノム配列・情報解析から、蛋白相互作用、生体機能、分子イメージングに至る一連の解析を集中的に実施し原因遺伝子を同定するため、大家系における候補遺伝子絞り込みにとどまらず、小家系、孤発症例からでも候補遺伝子の絞り込みを可能にするよう、新たな解析プログラムの開発を行う。

2. 倫理的遵守事項

患者情報の解析に関しては施設の倫理委員会の承認を得た上、臨床研究倫理指針を遵守し慎重におこなう。その上で患者とは個別に、医師が書面に示した計画書を明示し、十分説明をしたうえで承諾を得たもののみを本研究に使用する。特に以下の点に留意する。

1) 試料提供者の個人識別情報を含む情報の保護：診療情報を含めた個人情報と検体とは徹底した匿名化を行い、遺伝情報と個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるように個人識別情報管理者において情報を管理する。

2) 試料提供者に対する予想される危険や不利益およびそれらが生じた場合の措置：心筋生検試料採取は通常の診療の際に医学的必要性に応じて行われたもののうち、診療に用いない残余検体を利用することとし、危険や不利益はないと考える。誤って遺伝情報が外部に漏洩した場合、就職・結婚・保険への加入等に関して不利益をこうむる可能性が考えられるため、これを防ぐために、個人識別情報管理者を置き、同管理者は試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する。

3) 試料提供者から採取した生体材料の取り扱いについて：提供された試料は、個人識別情報管理者が連結匿名化し、匿名化ラベルのみ貼って保存する。これらの試料は、生体試料の包括利用同意を得ており、本研究だけでなく、将来倫理委員会で承認された他の自主臨床研究についても用いることが可能である。したがって検査済みの試料は、適宜連結可能匿名化番号を含む検体等を完全に削除した上で廃棄するが、使用可能な残余検体は匿名化されたまま施錠された保管場所で保管される。また、特に研究成果として得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行う。

4) 動物実験においても愛護上の問題点を考慮の上、施設の審査結果を本研究について得た。この倫理規定にのっとり動物愛護上の配慮を十分行なって実験をおこなう。

C. 研究結果

1. 全国普及を目指すゲノム情報解析システム

1) 全国統一プロトコールによるゲノム解析研究システムの構築

ヒトゲノム倫理計画書に関しては、全エクソーム解析、パネル解析、情報解析を行う施設を共同研究施設として計画書に加え、共通の解析が各施設で一様に実施運用可能なように体制構築を行った。

症例から、同意取得、ゲノム抽出、既知遺伝子解析、情報解析ののち、未知変異が疑われる症例に対して実施する全エクソーム解析に至るまで、症例エントリーから共通パイプラインを用いて変異同定を目指す一連の流れを、分担研究者間で共有できる共通システムを開発し、研究班全体で検出したバリエーション情報も共有管理できるようなシステムの構築を行う事となった（資料1：2014年7月班会議資料）。

ゲノム抽出から、ライブラリー構築、配列解析に至るすべての工程を全施設共通化し、同じ解析システムを利用することにより、ゲノム抽出から全エクソーム解析を低コストのもとでの受託解析が実施可能な体制を構築した。

2) 遺伝解析オーダー登録・情報解析・結果参照サーバーシステムの構築

各研究施設で症例発生時に、同施設で匿名化作業を行って後、共通システムで統一したシステムの下に、症例登録から解析進捗確認、情報返却までを運用実施可能なように、検体情報の登録管理システムの開発を行った（資

料2：登録管理システム参考図)。

受け付けた解析検体情報をデータストレージへ収載することが可能なシステムを開発するため、受付サーバーを設置し、WEB 入力による症例登録が可能なプログラムを作成した。セキュアな環境の下でストレージサーバーが設置されたあかつきには、最終的に症例毎の解析 ID に基づき、登録元の施設からでも解析データを参照することが可能なシステムとなるよう構築する。

以上のシステムは解析の施設間連携を可能にし、共通フォーマットの下での遺伝子解析研究の実施運用体制の整備に直結する。最終的には臨床病院からの受け付けも可能となるようフォーマット化された解析結果報告書の形で、臨床現場への遺伝子解析情報を還元する全国システムとしての普及を目指す。

3) 独自新規解析パイプラインの開発と施設間共有

ゲノム解析研究者、ウェットラボ研究者、情報解析者、臨床医が分野を超えて協力し解析パイプラインの開発を行った。遺伝性心血管疾患の原因遺伝子同定のみならず、同定された分子に対する未知作用機序解析および創薬基礎研究開発も視野に統合的な標的シーズ探索システムを構築めざしている。そのため、次世代解析拠点施設と連携し、in-house variant data の蓄積にも協力しながら、本研究に適した Linux によるスクリプトを構築できるような、解析協力体制を敷くようにした。倫理委員会などの事務手続きを進め In-house reference variant data の共有を行い、パイプラインに組み込んだ。

さらに次世代シーケンス解析用 Linux サーバーに、オープンソースを中心としつつ、本

解析用に新たに開発するソフトも合わせて、独自のパイプラインとして連結した。データのクオリティチェック、リファレンスマッピング、アプリケーションごとの解析を迅速に行うことが可能なパイプラインを構築し膨大なデータ解析に対応できる情報解析システムを本研究に導入し疾患共通のデータ解析専用のパイプラインを設置した。作動環境の維持管理・更新作業等を行うとともに、同パイプラインをベースにした、心血管疾患の解析に適する循環器専用のスクリプトも組み込んだ解析プログラムを構築した。本研究はこれらの情報解析システムを各研究班の情報解析に共有共通化して用いることであり、今年度の症例についても順次適用し解析が始まっている。

一方で、殆どの症例は様々な理由から原因遺伝子変異の同定に至らないものも多い。そこで、アノテーション以降の遺伝子機能および家系情報も含めた解析が可能となる新しい情報解析システムの構築に向けた取り組みも行った。上記同定に至らない症例の多くは、小家系または単症例のため、絞り込み情報が不十分であった場合がほとんどである。そこで、小家系または単症例の遺伝性疾患を対象に、原因遺伝子を同定するアルゴリズムを我々は開発した。現在、全エクソーム解析により既知遺伝子既知変異であった症例の全エクソーム解析結果を陽性コントロールとして用いて、絞り込みの精度検証を行っている。

実際のシステム構築状況は以下の通りである。

情報解析システムは、受付サーバーに加えて実際の計算処理を行うクラスター型解析サーバー（2 計算ノード約 40 計算コア）と冗長化されたストレージ（約 100TB）によって構

成した（資料3A：情報解析システム構成概略）。これらの構成要素は in-house ネットワークによって互いに接続されており、このネットワークを介して一連のデータ処理が自動的に行われるように構築されている。

また、シーケンサーによる配列データ等の検体情報をウェブブラウザ上で動作するインターフェースを用いて受付サーバーから解析パイプラインに投入できるシステムを構築した（資料3B：シーケンサーデータの登録と情報表示）。解析パイプラインによる計算結果はストレージ中の所定の位置に出力されるように構成されており、これを受付サーバー側から参照することによって一連の解析処理の結果をネットワーク経由で参照することが可能になっている。

多数の検体を高効率で処理するために情報解析システムのコア部分の並列分散処理化を実現した。そこでは、システム内の計算機資源（メモリ量や計算コア数）に対して最適になるように解析パイプラインを構成するソフトウェアの実行パラメータをチューニングしてある。また、in-house ネットワークで接続された計算ノードおよびストレージを追加することによって、検体数が増加した場合の処理性能の増強が可能な構成になっている。

解析パイプラインと併せて、小家系または単症例の遺伝性疾患を対象とした原因遺伝子を同定するアルゴリズムをクライアント側の応用ソフトウェアとして実装した（資料4：原因遺伝子同定ソフトウェア）。このソフトウェアは、ユーザのローカルな PC で実行するものであり、データファイルの追加やパラメータ設定の変更を繰り返しながら絞り込みを対話的に行うことを可能にする GUI を備えている。JavaVM 上で動作するため、

Mac OS X, Windows, Linux 等のクロスプラットフォームで同等に動作させることが可能である。また、サーバー側で解析パイプラインに組み込むことを想定したコマンドライン実行版の準備も進めている。

D. 結論

従来の遺伝性心血管疾患のバリエーションデータベースの構築により、臨床遺伝子診断が可能な疾患を早期に整理し、臨床診断と遺伝子解析研究の境界を明確にし、両者実施の環境整備を実現することが急務である。

その為には、本事業で開発を目指す「全国普及を目指すゲノム情報解析システム」の実現が必要である。具体的には、① 難病の原因究明と、創薬開発の推進（難治疾患克服）、② 全国循環器遺伝子解析機関ネットワーク構築（難病医療支援ネットワークへの連携）、③ 生体試料バンク、ゲノムデータベース事業への症例提供、④ 早期診断、先制医療の実現、診療ガイドライン改訂、医療費低減、予後改善を目指す臨床研究への情報提供が必要である。

実際に今年度は、循環器疾患の特殊性を理解した汎用性ある研究システムの構築するため、

- ①臨床病態診断
- ②ゲノム解析
- ③原因同定
- ④情報返却、

を主とした事業を実施したが、それらの一体化した解析拠点の実現により、運用ノウハウは一般施設へ汎用性を以て提供される予定である。

さらに長期的視点および発展的事業として、① 本邦発の循環器創薬治療薬開発、② 遺伝子情報解析システム開発、③ ゲノム解析

技術と人材の育成、倫理啓蒙活動、ゲノム研究従事者の技術水準向上などのプロジェクトも同時に推進する必要がある。

分子遺伝学的なアプローチを用いた難治性循環器疾患の病態研究において、心機能障害惹起に関与する分子について様々な検討が行われてきた。また従来、臨床遺伝学的アプローチによっても多くの遺伝子変異の同定がなされ、それら分子の病態形成における役割が明らかとなってきた。最新のゲノム解析技術はさらに新たな遺伝子変異の発見を加速し、先進的な分子生物学的手法の導入は詳細な分子機能解析を可能にした。その結果、病態機序解明に役立てるだけでなく臨床に還元できる橋渡しの研究も実現可能な時代となった。臨床病態の原因鑑別のため遺伝子変異を同定し、症例毎に病因をつきとめることも可能な時代において、正確な原因同定と情報の利活用は診療の適正化と、基礎的にも心不全の病態の正しい理解につながり、新しい診断法治療法の開発など今までにない展開も期待できる。それら実現に最も重要なことの一つに、ゲノム情報解析系の統一であり解析して得た情報を有効的に共有利活用できるよう、新しい時代の研究システムが構築されることが望まれる。

E. 研究発表

1、論文発表

(英文原著)

なし

(和文業績)

なし

2、学会発表

- 1) 今井敦子, Jurg Ott, 中谷明弘, 山崎悟, 坂田泰史, Mark Lathrop, 高島成二, 朝野仁裕, Family-Control analysis based on Hamming distance for prioritizing candidate variants in exome sequencing, 日本人類遺伝学会第 59 回大会, タワーホール船堀, 東京, 2014 年 11 月 20 日(口頭発表)。

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1、特許取得

高島成二, 朝野仁裕, 中谷明弘, 今井敦子 (国立大学法人大阪大学), ゲノム解析装置、ゲノム解析方法及びゲノム解析プログラム, 特願 2014-212799 (2014 年 10 月 17 日出願)

2、実用新案登録

なし

3、その他

以上、特筆すべき事項なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務報告）

遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究

研究分担者	筒井 裕之	北海道大学大学院	医学研究科	教授
（研究協力者	絹川 真太郎	北海道大学大学院	医学研究科	講師

研究要旨

遺伝性心血管疾患は一つの臨床病型に数多くの候補遺伝子が含まれており、循環器難病の原因同定に際して症例間比較が困難であることが多く、循環器分野独特の解析戦略が必要である。かかる特性を加味しながら循環器遺伝難病のゲノム解析拠点形成のため、既知遺伝子の臨床診断応用、新規原因遺伝子同定に両者に重点を置き、大家系に対する遺伝子同定はもとより、少数症例解析に対応した情報解析システムを開発する。

全国循環器ゲノム解析ネットワークを構成するため、難治性疾患研究班、日本循環器各学会に属する研究各施設が分担となり、遺伝子情報の臨床現場への還元と診療ガイドラインへの反映するための臨床研究チームを構築する。とりわけ「臨床情報・迅速生体機能・相互作用分子探索」、原因同定に欠かせない3つの重要機能解析をゲノム解析と同時に実施できる研究基盤を整えた施設が協同し、創薬開発への発展性を高めた事業を展開する。

研究班で同定した新規原因遺伝子については創薬開発に資するシーズ探索を行うとともに、生体試料、臨床情報からしか入手できないアノテーションを情報解析に付加し汎用性の高い循環器ゲノムデータベースを作成する。最新のセキュアな情報管理システムの下に、一般研究班に迅速に情報を還元するシステム技術の開発を行う。

以上の業務を行う事で、難病遺伝子解析における標的シーズの同定と創薬開発に向けた取り組み、原因遺伝子同定による精密な疾患分類の実現、早期診断と治療最適化は、重症化予防医療の実現を目指す。

A. 研究目的

ゲノム解析を要する循環器難病患者は数～十万人と非常に多く、原因遺伝子と臨床病型が1対1ではない拡張型心筋症は50種を超える遺伝子が同定されるも、未だ7割以上が原因遺伝子未同定である。精細な病因分類ができず治療の選択肢は乏しく、病態重症化と高度医療が不可避である。

難病克服のため全国規模の循環器ゲノム解析ネットワークの上に、ゲノム医学に精通する臨床研究医が戦略的に解析を実施し疾患 rare variant の同定を行い、臨床現場に遺伝子情報を還元する必要がある。

少子・核家族化のため家系内の全エクソン解析による遺伝子同定は完結しないため、①ゲノム解析、②臨床病態診断、③未知遺伝子機能解析の3者に精通した臨床研究医が、ゲノ

ム解析に適した臨床レジストリ、循環器専門基礎解析、生化学的探索を協同実施できる総合力のある循環器ゲノム解析拠点が必要である。

B. 研究方法

1. 遺伝性心血管疾患データベースの構築

北海道大学病院に入院した心筋症患者および特発性心筋症に関する調査研究班のネットワークを利用した特発性心筋症データベースの構築を行う。データベースを構築する際に、特定心筋症を除外可能な症例や家族内発症の症例などを中心にリストアップし、詳細な臨床情報（心機能、血行動態評価、血液データ、画像検査、服薬内容など）を蓄積する。また、予後や心機能などの経過も詳細にデータを得る。構築された遺伝子解析研究システムを用いて、遺伝子解析を行う。

2. 倫理的遵守事項

患者情報の解析に関しては施設の倫理委員会の承認を得た上、臨床研究倫理指針を遵守し慎重におこなう。その上で患者とは個別に、医師が書面に示した計画書を明示し、十分説明をしたうえで承諾を得たもののみを本研究に使用する。特に以下の点に留意する。

1) 試料提供者の個人識別情報を含む情報の保護：診療情報を含めた個人情報と検体とは徹底した匿名化を行い、遺伝情報と個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるように個人識別情報管理者において情報を管理する。

2) 試料提供者に対する予想される危険や不利益およびそれらが生じた場合の措置：心筋

生検試料採取は通常の診療の際に医学的必要性に応じて行われたもののうち、診療に用いない残余検体を利用することとし、危険や不利益はないと考える。誤って遺伝情報が外部に漏洩した場合、就職・結婚・保険への加入等に関して不利益をこうむる可能性が考えられるため、これを防ぐために、個人識別情報管理者を置き、同管理者は試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する。

3) 試料提供者から採取した生体材料の取り扱いについて：提供された試料は、個人識別情報管理者が連結匿名化し、匿名化ラベルのみ貼って保存する。これらの試料は、生体試料の包括利用同意を得ており、本研究だけでなく、将来倫理委員会で承認された他の自主臨床研究についても用いることが可能である。したがって検査済みの試料は、適宜連結可能匿名化番号を含む検体等を完全に削除した上で廃棄するが、使用可能な残余検体は匿名化されたまま施錠された保管場所で保管される。また、特に研究成果として得られた情報の管理には、外部に漏洩しないように対策を行う。

4) 動物実験においても愛護上の問題点を考慮の上、施設の審査結果を本研究について得た。この倫理規定にのっとり動物愛護上の配慮を十分行なって実験をおこなう。

C. 研究結果

1. ゲノム解析の基礎研究と臨床実用化

1) 遺伝性心血管疾患の原因同定の為の、既知・未知遺伝子解析のための環境整備とゲノム解析の実施

ヒトゲノム倫理計画書に関しては、既知遺伝

子パネル解析、全エクソーム解析、情報解析を行う施設と共同研究施設として計画書に加え、共通の解析が各施設で様に実施運用可能なように体制構築に関する検討を行った。

症例から、同意取得、ゲノム抽出、既知遺伝子解析、情報解析ののち、未知変異が疑われる症例に対して実施する全エクソーム解析に至るまで、症例エントリーから共通パイプラインを用いて変異同定を目指す一連の流れを、分担研究者間で共有できる共通システムを開発し、研究班全体で検出したバリエーション情報も共有管理できるようなシステムの構築を行う事となった（資料1：2014年7月班会議資料）。

2) 遺伝子機能解析による原因同定と応用

北大病院における拡張相肥大型心筋症や遺伝性QT延長症候群疑いを有するゲノム解析対象症例の蓄積を行った。全国規模の拡張相肥大型心筋症のレジストリー研究を開始した。

D. 考察

特発性心筋症をはじめとする肥大型心筋症、拡張型心筋症、拘束型心筋症、不整脈源性右室心筋症、左室緻密化障害等、また類縁心筋疾患として蓄積病（心アミロイドーシス、ダノン病、ファブリー病等）、心伝導障害、ミトコンドリア病、神経筋疾患（筋ジストロフィー等）、全身系統疾患による心筋症等、様々な疾患が対象となる。上記に含まれる疾患には遺伝性を示す難治性疾患はもとより、発症機序がいまだ不明のものも数多く含まれており、分子遺伝学的アプローチが必要である。

疾患遺伝子解析を実施する上で画期的な解決

策の一つとして、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析が用いられるようになり、全エクソン配列解析や既知遺伝子解析パネルを用いた標的遺伝子解析は、疾患原因の遺伝学的要因を明らかにする有力な手段として期待されている。我々は次世代遺伝子解析と通して、基礎的研究のためとしてだけでなく臨床診断として威力を発揮する解析手法の確立にむけた取り組みを現在行っている。

遺伝子解析研究システムの構築は極めて重要であり、経済的に行うことが必要である。もう一つの重要な点は、希少疾患であり症例の蓄積、詳細な診療情報のデータベース化が必要である。北大病院や関連病院だけでなく、北海道大学循環器内科・筒井が班長を務める特発性心筋症調査研究班による協力を得て、データベース構築に大きな貢献が可能と考える。この研究班を中心に、遺伝性を示すことが多い拡張相肥大型心筋症のレジストリー研究が進行しており、この病態解明が期待される。

E. 結論

本研究班の中の役割として、我々はゲノム解析対象症例のデータベース構築を行った。今後、症例の蓄積の推進と蓄積された症例のゲノム解析を行う。

G. 研究発表

1. 論文発表

（英文原著）

- 1) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D, Tsutsui H: Hyponatremia is an

independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. *J Cardiol.* 63(3):182-188, 2014

- 2) Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mizukami K, Tsutsui H: Suppression of ventricular fibrillation by electrical modification of the Purkinje system in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 29(5):709-717, 2014
- 3) Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, Takada S, Fukushima A, Suga T, Takahashi M, Ono T, Morita N, Omokawa M, Harada K, Oyama-Manabe N, Shirato H, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H: Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated

cardiomyopathy with lowered exercise capacity.

Int J Cardiol. 176(3):1110-2, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1、特許取得
なし

2、実用新案登録
なし

3、その他
以上、特筆すべき事項なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務報告）

遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究

研究分担者 下川 宏明 東北大学大学院 医学系研究科 教授

（研究協力者 坂田 泰彦 東北大学大学院 医学系研究科 准教授）

研究要旨

遺伝性心血管疾患は一つの臨床病型に数多くの候補遺伝子が含まれており、循環器難病の原因同定に際して症例間比較が困難であることが多く、循環器分野独特の解析戦略が必要である。かかる特性を加味しながら循環器遺伝難病のゲノム解析拠点形成のため、既知遺伝子の臨床診断応用、新規原因遺伝子同定に両者に重点を置き、大家系に対する遺伝子同定はもとより、少数症例解析に対応した情報解析システムを開発する。

全国循環器ゲノム解析ネットワークを構成するため、難治性疾患研究班、日本循環器各学会に属する研究各施設が分担となり、遺伝子情報の臨床現場への還元と診療ガイドラインへの反映するための臨床研究チームを構築する。とりわけ「臨床情報・迅速生体機能・相互作用分子探索」、原因同定に欠かせない3つの重要機能解析をゲノム解析と同時に実施できる研究基盤を整えた施設が協同し、創薬開発への発展性を高めた事業を展開する。

研究班で同定した新規原因遺伝子については創薬開発に資するシーズ探索を行うとともに、生体試料、臨床情報からしか入手できないアノテーションを情報解析に付加し汎用性の高い循環器ゲノムデータベースを作成する。最新のセキュアな情報管理システムの下に、一般研究班に迅速に情報を還元するシステム技術の開発を行う。

以上の業務を行う事で、難病遺伝子解析における標的シーズの同定と創薬開発に向けた取り組み、原因遺伝子同定による精密な疾患分類の実現、早期診断と治療最適化は、重症化予防医療の実現を目指す。

A. 研究目的

ゲノム解析を要する循環器難病患者は数～十万人と非常に多く、原因遺伝子と臨床病型が1対1ではない拡張型心筋症は50種を超える遺伝子が同定されるも、未だ7割以上が原因遺伝子未同定である。精細な病因分類ができず治療の選択肢は乏しく、病態重症化と高度医療が不可避である。

難病克服のため全国規模の循環器ゲノム解析ネットワークの上に、ゲノム医学に精通する臨床研究医が戦略的に解析を実施し疾患 rare variant の同定を行い、臨床現場に遺伝子情報を還元する必要がある。

少子・核家族化のため家系内の全エクソン解析による遺伝子同定は完結しないため、①ゲノム解析、②臨床病態診断、③未知遺伝子機能解析の3者に精通した臨床研究医が、ゲノ