

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。

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

現在倫理委員会申請中である。それと並行して心筋疾患、および代謝性心筋疾患を有するゲノム解析対象症例のリストアップを行った。

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】

- 1) Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato

K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great east Japan earthquake in patients with cardiovascular disease -Report from the CHART-2 Study-. *Circ J.* 2015 (in press).

- 2) Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2014; 78(12):2890-8.
- 3) Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H. Status of Primary Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J.* 2014 Dec 3. [Epub ahead of print]
- 4) Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage c/d heart failure in Japan. *Circ J.* 2014; 78(2):428-35.

F. 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 磯部 光章 東京医科歯科大学大学院 教授
（研究協力者 前嶋 康浩 東京医科歯科大学大学院 助教）

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。磯部は分担研究者として、特に不整脈疾患である心房細動、炎症性血管疾患である高安動脈炎についても原因遺伝子の同定を進めてきた。

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

医療が不可避である。

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

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. 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。

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

今年度は高安動脈炎、とそれに類似する病態を有するゲノム解析対象症例の蓄積を行った。そのうち108症例のサンプルについては、既知遺伝子パネル解析を実施した。

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。

すでに変異遺伝子として同定した IL12B 遺伝子 (rs6871626) および MLX 遺伝子の多型と臨床病型の関連について 90 例の高安動脈炎患者で検討した結果、IL12B リスクアレル (rs6871626) を有する患者では、重症度が高いことが確認された。すなわち 1) 20 歳以下の発症、2) ステロイド抵抗性、3) 再燃率の高さ ($p = 0.03$; odds ratio 3.75 [95% confidence interval 1.13-13.5]) である。MLX 遺伝子については有意な差が現在の所得られていない。このことから rs6871626 は高安動脈炎の重症度の指標になる可能性が示唆された。

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）

- 1) Sinner MF, Tucker N, Lunetta K, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis J, Lin H, Chung M, Nielsen JB, Lubitz S, Krijthe B, Magnani J, Ye J, Gollob M, Tsunoda T, Müller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith J, Psaty B, Smith N, Jukema JW, Chasman D, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane P, Harris T, Darbar D, Dörr M, Holst A, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden A, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Wagoner DV, Benjamin E, Milan D, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen M, Stricker B, Tanaka T, Kääb S, Ellinor P: Integrating Genetic, Transcriptional, and

Functional Analyses to Identify Five
Novel Genes for Atrial Fibrillation.
Circulation 130: 1225-12325, 2014

(和文業績)

- 1) 磯部光章：循環器遺伝子診療の新展開. 心臓 46(1): 3, 2014

2、学会発表

- 1) 磯部光章：高安動脈炎診療の最近の進歩.
日本内科学会信越支部第 50 回信越支部生涯教育講演会、新潟、2014 年 6 月 8 日

F. 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 清水 渉 日本医科大学大学院医学研究科循環器内科学分野 大学院教授

（研究協力者 村田 広茂 日本医科大学 多摩永山病院 助教）

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. 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

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。

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アン

ト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

日本医科大学を受診した先天性QT延長症候群やブルガダ症候群などの遺伝性不整脈疾患とそれに類似する病態を有するゲノム解析対象症例の蓄積を行った。そのうち先天性QT延長症候群6家系(10症例)とブルガダ症候群1家系(1症例)のサンプルについては、既知遺伝子パネル解析を実施した。先天性QT延長症候群6家系のうち4家系(6症例)で既報の原因遺伝子に変異を同定した(LQT1型2家系・ともに既報変異、LQT2型2家系・新規および既報変異)。

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。

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)

- 1) Shimizu W: Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening. J Am Coll Cardiol 64(1): 80-82, 2014
- 2) Shimizu W: Clinical and genetic diagnosis for inherited cardiac arrhythmias. J Nippon Med Sch. 81(4):203-210, 2014
- 3) Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M: Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. Circ Arrhythm Electrophysiol 7(1): 107-112, 2014
- 4) Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T: Efficacy of bepridil to

- prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol.* 172(2): 519-522, 2014
- 5) Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP: A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology.* 82(3): 1058-1064, 2014
 - 6) Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H: A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. *Heart Vessels.* 2014 Jun 11. Epub ahead of print
 - 7) Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theise D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käb S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan ZA, Watanabe H, Chazin WJ, George AL: Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet.* 7(4):466-474, 2014
 - 8) Takahashi K, Shimizu W, Miyake A, Nabeshima T, Nakayashiro M, Ganaha H: High prevalence of the SCN5A E1784K mutation in school children with long QT syndrome living on the Okinawa islands. *Circ J.* 78(8):1974-1979, 2014
 - 9) Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W: Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm.* 12(3): 596-603, 2015
 - 10) Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Nishi N, Nagase S, Shimizu W, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Ito H, Ohe T, Kusano KF: Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest - Prognostic value of combined risk factors -. *Circ J.* Epub, 2014
- (和文業績)
- 1) 清水 渉: QT 延長症候群 (分担), 『今日の治療指針』2014 年版 (山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p. 374-375, 医学書院, 2014
 - 2) 清水 渉: 6. 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版). (分担), 『今日の治療指針』2014 年版 付録「診療ガイドライン」(山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p. 1798-1805, 医学書院, 2014
 - 3) 清水 渉: X 不整脈. 11. QT 延長症候群. (分担), 循環器疾患最新の治療 2014-2015 (堀 正二、永井良三編集): p. 305-308, 南江堂, 2014 (2)
 - 4) 清水 渉: 4 遺伝性不整脈の遺伝医学.

(分担), いまさら聞けない「遺伝医学」
(斎藤加代子、近藤恵里編集): p. 49-58,
メディカルドゥ, 2014 (4)

2、 学会発表

- 1) Shimizu W: Brugada Syndrome. Special Session. How to implement the HRS guidelines on inherited arrhythmias into my practice. Heart Rhythm Society 2014. San Francisco, USA. 2014.5. 9.
- 2) Shimizu W: Latest in Brugada syndrome. HRS-EHRA-APHRS Expert consensus statement. APHRS 2014, New Delhi, India. 2014.10.31
- 3) Shimizu W: EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM

Session IV Updating on Brugada Syndrome. " Genetics and prevalence" international symposium on progress in clinical pacing. Rome, Italy. 2014.12.

F. 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 室原 豊明 名古屋大学大学院 医学系研究科 教授
（研究協力者 坂東 泰子 名古屋大学大学院医学系研究科 講師）

研究要旨

難治性心筋症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。

室原を代表とする名古屋大学研究分担チームでは、現在中部地区での心移植専門施設をめざした重症心不全診療体制の充実を構築中であり、それが故に、数多くの難治性心筋症例の診断・治療を実施している。興味ふかいことに、その症例の中でも、左室補助人工心臓（Left Ventricular Assist Device; LVAD）治療に反応して可逆性心臓組織変化（リモデリング）を示し、心機能に改善のあった症例と、LVAD 治療導入後も心機能やリモデリングが変化しない、不可逆性リモデリング症例があることが明らかとなった。よって、名古屋大学分担チームは、その原因遺伝子の同定を目指す。

具体的には、LVAD 治療を実施した難治性心筋症症例のうち、可逆性心臓リモデリングをしめした症例と、不可逆性心臓リモデリング患者における心筋標本と採血検体を用いて、遺伝子比較解析と原因遺伝子の同定を行い、既知遺伝子、未知遺伝性疾患の新規原因遺伝子の同定と機能解析を行う。名古屋大学の研究体制には、基礎研究による同定遺伝子の試験管内機能解析も可能なシステムを現有しているため、同定された原因遺伝子の分子レベルでの解析（例：遺伝子編集による遺伝子改変動物や培養心筋細胞での効果判定）を実施する。このことによって、ベッドサイドの循環器ゲノムデータベースから得たゲノム情報をベンチサイドへの解析にも双方向トランスレーショナル研究を行い、原因遺伝子同定のみならず、創薬を含む治療法開発へのシーズ発見を目指している。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. ゲノム解析の基礎研究と臨床実用化

1) 遺伝性若年発症心筋症の原因同定の為の、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

名古屋大学医学部付属病院入院の LVAD 導入症例において臨床的に可逆性リモデリングを呈した症例と不可逆性リモデリングを呈した症例に適合する患者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。具体的には、対象患者には、臨床情報も確実に得るために、研究参加同意取得のもと、心臓カテーテル検査・心筋生検による病理検体取得・生理検査・採血といった心筋症の臨床評価に必要な項目のデータ採取を行う。またその3親等内の家族歴を聴取し、ペディグリーマップを作成し、家族例心筋症の疑われる症例については、必要に応じて採血もしくは唾液採取によるゲノム診断を進めていく。

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。

具体的には、まずは培養心筋細胞に対するゲノム編集を CRISPER-Cas9 システムを応用して実施し、肥大シグナル・細胞死シグナル・収縮性変化（カルシウムシグナリング）がどのように変化するかを評価する。その結果、標的分子メカニズムが明らかとなった場合、遺伝子改変マウスを作成し、in vivo での検証をすすめる。もしその結果も有用であれば、当該患者の iPS 細胞を作成し、遺伝子編集による治療介入の可能性もまた検証すること、原因代謝産物の同定を質量分析法によりスクリーニングをかけて、対象遺伝子に対する作用薬の開発を目指す。

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

LVAD 導入が必要となった難治性心筋症疾患、とそれに類似する病態を有するゲノム解析対象症例の蓄積を行った。そのうち治療に反応して可逆性心筋リモデリングを示した症例と、治療抵抗性の不可逆性新金利モデリングを呈した心筋サンプルについて、既知遺伝子パネル解析 (RT2 Profiler PCR array) を実施した。とくに、可逆性リモデリングをしめた患者のサンプルについては、全エクソーム解析を実施予定であり準備を進めている。

今後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を構築予定である。全エクソーム解析を実施症例については、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。

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)

- 1) Matsuo K, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Uemura Y, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, Yuasa D, Joki Y, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Kihara S, Murohara T, Ouchi N. Omentin functions to attenuate cardiac hypertrophic response. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014; 79:195-202.
- 2) Hao CN, Shintani S, Shimizu Y, Kondo K, Ishii M, Wu H, Murohara T. Therapeutic angiogenesis by autologous adipose-derived regenerative cells: Comparison with

bone marrow mononuclear cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014;307:H869-H879.

- 3) Ishii M, Shibata R, Shimizu Y, Yamamoto T, Kondo K, Inoue Y, Ouchi N, Tanigawa T, Kanemura N, Ito A, Honda H, Murohara T. Multilayered adipose-derived regenerative cell sheets created by a novel magnetite tissue engineering method for myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2014;175:545-553.
- 4) Bando YK (invited review) and Murohara T. Diabetes-Related Heart Failure - Does Diabetic Cardiomyopathy Exist? - *Circ J.* 2014;78(3):576-83.

(和文業績)

- 1) 心不全患者に対する糖尿病治療法 基礎及び臨床データから考察する 坂東泰子 室原豊明 Cardiovascular Contemporary メディシントラル社 vol3 p32-37, 2014

2、学会発表

- 1) Glucagon-like Peptide-1 Directly Promotes Angiogenesis via PKA/AMPK-dependent Autophagy in Endothelial Cells Akio Monji, Yasuko K. Bando, Morihiko Aoyama, Haruya Kawase, Toyoaki Murohara Nagoya Univ., Nagoya Aichi, Japan; Abstract Oral Session Scientific Sessions 2014 American Heart Association November 19, 2014 Chicago, U.S.A.
- 2) Aging Impairs Cardiac Akt Activity Leading to Myocardial Sarcopenia. Yasuko K. Bando, Morihiko Aoyama, Haruya Kawase, Akio Monji, Cheng Xiangwu, Masafumi Kuzuya, Toyoaki Murohara, Nagoya Univ.,

Nagoya Aichi, Japan eAbstract Session Scientific Sessions 2014 American Heart Association November 19, 2014 Chicago, U.S.A.

- 3) Comprehensive and Therapeutic Strategy for Heart Failure via Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Incretine Axis. Yasuko Bando, Takahiro Okumura, Toyoaki Murohara . Topic7 The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, March 22, 2014
- 4) Dipeptidyl peptidase 4 inhibition ameliorates hypertensive heart failure via suppression of angiotensin-II-dependent natrium loading and modulating NHE expression. Haruya Kawase, Yasuko K. Bando, Morihiko Aoyama, Akio Monji, Toko Mitsui, Toyoaki Murohara 第 18 回日本心不全学会 YIA 審査講演(基礎) 2014 年 10 月 11 日大阪国際会議場
- 5) A distinct pathophysiological role of vascular inflammatory markers in heart failure- Another role of angiotensin-like 2 第 18 回日本心不全学会 口述発表 2014 年 10 月 11 日大阪国際会議場

F. 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 山岸 正和 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

（研究分担者 林 研至 金沢大学医薬保健研究域医学系 助教）

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