

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

拡張型心筋症、肥大型心筋症、ブルガダ症候群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。そのうちブルガダ症候群のサンプルについては、既知遺伝子パネル解析を、拡張型心筋症症例のサンプルについては、全エクソーム解析を実施した。

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。

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

なし

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 砂川 賢二 九州大学大学院 医学研究院 教授

（研究協力者 井手 友美 九州大学大学院 医学研究院 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

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。

3) 遺伝子発現レベルによる心筋症の網羅的探索研究の実施

疾患原因を探索する一方で、何らかの心筋症共通の遺伝子発現レベルでの変化から新たな分子ターゲットを探索する目的で、心筋症患者の心筋生検サンプルから mRNA を採取し、マイクロアレイチップで遺伝子発現変化について網羅的に検索した。

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

症例提供協力施設も倫理委員会承認を得て、症例登録環境がととのった。全エクソーム解析を実施する症例については、当該施設において、リクルート中である。

3) 心筋症患者における心筋での遺伝子発現変化の網羅的解析

心筋症患者のマイクロアレイを施行し、その遺伝子発現について、基礎心疾患、心機能、運動耐容能といった観点から解析を行った。その結果、基礎心疾患に関係なく、心機能の低下に比例して、既知の遺伝子の変化ならびに未知の遺伝子が新規ターゲットとして確認できた。得られた情報からの機能未知の蛋白について、その細胞での生理的活性について培養細胞を用いた基礎実験を行った。

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。

G. 研究発表

1、論文発表

（英文原著）

- 1) Ikeda M, Ide T, Fujino T, Arai S, Saku K, Kakino T, Tyynismaa H, Yamasaki T, Yamada K, Kang D, Suomalainen A, Sunagawa K: Overexpression of TFAM or Twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress. PLOS One. 2015 in press

2、 学会発表

- 1) 井手友美, 「圧負荷・容量負荷心筋における細胞内シグナルとミトコンドリアの役割」 心筋生検研究会 シンポジウム「心筋疾患 Translational Research への鍵」2014 年 11 月 29 日 ウィンク愛知
- 2) 井手友美 「治療抵抗性心サルコイドーシスにおける免疫抑制剤併用療法」 日本サルコイドーシス学会 2014 年 11 月 1 日 新潟医療人育成センター ミニシンポジウム「心臓サルコイドーシスを巡る最近の進歩」
- 3) 井手友美 「循環器疾患におけるリハビリテーション～より安全でより有効なプログラムを目指して～」 第 25 回福岡脳卒中ケア研究会 2014 年 7 月 9 日 アクロス福岡
- 4) 井手友美 「不全心筋におけるミトコンドリアの役割とエネルギーを基盤とした

新たな治療戦略」 第 3 回ミトコンドリア機能研究会 2015 年 1 月 31 日 大阪北野病院

- 5) 井手友美 「心不全の病態と最近の治療についてのトピックス」第 51 回循環器診療セミナー in 西宮 2014 年 10 月 16 日 兵庫県西宮市ノボテル西宮

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 蒔田 直昌 長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授

（研究協力者 石川 泰輔 長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 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

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

遺伝性不整脈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、家族性心房性不整脈（洞不全症候群、心房細動、心房粗動、心房停止）については、候補遺伝子解析で遺伝子異常が同定された10例（心筋Naチャンネル *SCN5A* 6人、ラミンA/C *LMNA* 4人）を除く57症例について、459個の既知遺伝子パネル解析を実施した。その結果、遺伝子変異が同定されたのは、ペースメーカーチャンネル (*HCN4*) 1例、心房型 α ミオシン重鎖 (*MYH6*) 4例、コネキシン45 (*GJC1*) 1例の合計6例だった。

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。

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。

G. 研究発表

1、論文発表

（英文原著）

- 1) Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. A novel mutation in the α -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. In press. 2015
- 2) Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 7: 511-7, 2014.
- 3) Abe Y, Sumitomo N, Okuma H, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M,

- Miyashita M, Kamiyama H, Ayusawa M, Watanabe M, Joo K, Makita N, Horie M. Successful control of life-threatening polymorphic ventricular tachycardia by radiofrequency catheter ablation in an infant. *Heart Vessels*. 29: 422-6, 2014.
- 4) Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Aiba T, Nakano Y, Shimizu W, Matsuura H, Makita N, Horie M. A rare KCNE1 polymorphism, D85N, as a genetic modifier of long QT syndrome. *J Arrhythmia*. 30: 161-6, 2014.
 - 5) 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: 519-22, 2014.
 - 6) Kusumoto S, Kawano H, Makita N, Ichimaru S, Kaku T, Haruta D, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M. Right bundle branch block without overt heart disease predicts higher risk of pacemaker implantation: The study of atomic-bomb survivors. *Int J Cardiol*. 174: 77-82, 2014.
 - 7) Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson C N, Beckmann B M, Roh M S, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr E R, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen 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 P J, Meitinger T, Kaab S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan Z A, Watanabe H, Chazin W J, George A L. Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet* 7, 466-74, 2014.
 - 8) Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, Horie M. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace*. 16, 1646-54, 2014.
 - 9) Yoshida M, Ando S, Chishaki A, Makita N, Hasegawa Y, Narita S, Momii H, Kadokami T. Normal dose of pilsicainide showed marked negative inotropic effects in a patient who had no underlying heart disease. *J Arrhythmia*. 30: 68-70, 2014.
 - 10) Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Molecular mechanisms of heart failure progression associated with implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythmia*. 30: 235-41, 2014.
- (和文業績)
- 1) 辻 幸臣, 蒔田 直昌. 重症不整脈 electrical storm: 基礎研究からのアプローチ. *長崎市医師会報* 48(7-11, 2014.
 - 2) 蒔田直昌. 遺伝性不整脈の遺伝子診断の歴史. *呼吸と循環*. 62(827-831, 2014.

2、学会発表

- 1) Hu D, Zhang J, Li Y, Gollob M, Healey J, Harrell D T, Makita N, Abe H, Sun Y, Zhang L, Yan G, Mah D, Walsh E, Leopold H, Giustetto C, Gaita F, Martinez H B, Antzelevitch C. The Spectrum of Most Frequent Mutation in Short QT Syndrome. in 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm. 2014.
- 2) Aiba T, Makimoto H, Makiyama T, Watanabe H, Hayashi K, Nakano Y, Miyauchi Y, Morita H, Aonuma K, Hagiwara N, Fukuda K, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Tanaka T, Sekine A, Shiraishi I, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Makita N, Horie M, Shimizu W. Diverse Gender Difference of Arrhythmic Risk in Patients With Congenital Long QT Syndrome: From Japanese Congenital LQTS Multicenter Registry. in American Heart Association Scientific Sessions. 2014.
- 3) Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Arimura T, Kimura A, Makita N. A Novel Cardiac α -Myosin Heavy Chain (MYH6) Mutation Associated with Familial Sick Sinus Syndrome Altering Sarcomeric Organization. in 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm. 2014.
- 4) Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Harrell D, Tsuji Y, Arimura T, Kimura A, Makita N. A novel cardiac α -myosin heavy chain (MYH6) mutation impairing sarcomere structure responsible for familial sick sinus syndrome in European Society of Cardiology. 2014.
- 5) Muggenthaler M, Tanck M W, Schott J J, Kyndt F, Borggrefe M, McKeown P, Makita N, Schwartz P, Roden D, Behr E R. Genetic modifiers in the long QT3/Brugada overlap-syndrome caused by E1784K. in European Society of Cardiology. 2014.
- 6) Sonoda K, Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Shimizu W, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Burashnikov E, Antzelevitch C, Horie M, Aizawa Y, Minamino T, Makita N. Genotype-Phenotype Associations in Early Repolarization Syndrome. in 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm. 2014.
- 7) Wijeyeratne Y, Probst V, Veltmann C, Shimizu W, Crotti L, Horie M, McKeown P, Makita N, Roden D, Behr E R. Ethnicity and phenotype in the SCN5A E1784K mutation. in European Society of Cardiology. 2014.
- 8) Wijeyeratne Y D, Muggenthaler M, Tanck M, Schott J J, Kyndt F, Probst V, Borggrefe M, McKeown P, Veltmann C, L C, Schwartz P, Sharma S, N M, D R, Behr E R. Genetic modifiers in carriers of the SCN5A E1784K mutation with variable phenotypic expression – Long QT3 / Brugada syndrome overlap disease. in British Cardiovascular Society annual meeting. 2014.
- 9) Furukawa T, Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Makita N, Kurokawa J, Egashira T, Yamakawa H, Seki T, Aizawa T, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Yae K, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease Modeling

- Using iPS Cells. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
- 10) Inada S, Harrell D T, Haraguchi R, Ashihara T, Makita N, Nakazawa K. A simulation study of ventricular arrhythmias generated from the Purkinje network with gap junction mutation. Physiology Society of Japan. 2014.
 - 11) Inada S, Harrell D T, Haraguchi R, Ashihara T, Makita N, Nakazawa K. Ventricular arrhythmia induced by the Purkinje network with reduced gap junction conductance – A simulation study. 日本生体医工学会. 2014.
 - 12) Makita N. Paradigm Shifts in the Genetics of Inherited Arrhythmias Brought on by High-throughput Sequencing and Genome-wide Association Studies. in 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014.
 - 13) Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Electrical Storm in Inherited Arrhythmia Syndromes. in 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014.
 - 14) Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Electrical storm in inherited arrhythmia syndromes. in 第 31 回心電学会・第 29 回不整脈学会合同学術大会. 2014.
 - 15) Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in atrial and ventricular remodeling and arrhythmias. 第 31 回心電学会・第 29 回不整脈学会合同学術大会. 2014.
 - 16) Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Role of Ca²⁺/calmodulin -dependent Protein Kinase II in Atrial and Ventricular Remodeling and Arrhythmias. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014
 - 17) 稲田慎, ダニエル・トシオ・ハーレル, 原口亮, 芦原貴司, 蒔田直昌, 中沢一雄. ギャップ結合変異を有するプルキンエ線維から発生する心室性不整脈に関するシミュレーション研究. 第 91 回日本生理学会大会. 2014.
 - 18) 蒔田直昌, 関明子. 家族性心臓伝導障害家系に同定された connexin40 の遺伝子変異と機能異常. 第 91 回日本生理学会大会. 2014.
 - 19) 辻幸臣, 蒔田直昌. 心室細動成立に果たすカルモジュリンキナーゼの役割とは? 第 91 回日本生理学会大会. 2014.
 - 20) Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Arimura T, Kimura A, Makita N. A Novel Mutation in Atrial Myosin Heavy Chain Coding Gene MYH6 Causes Sick Sinus Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
 - 21) Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Harrell D T, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, N. M. A Novel Mutation in Atrial Myosin Heavy Chain Coding Gene MYH6 Causes Sick Sinus Syndrome. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014.
 - 22) Nakano Y, Toshisige M, Ochi H, Tokuyama T, Sairaku A, Oda N, Kajihara K, Uchimura Y, Fujiwara M, Watanabe Y, Kawazoe H, Motoda C, Matumura M, Oda N, Aiba T, Watanabe H, Shimizu W, Horie M, Makita N, Chayama K, Kihara Y. Nonsynonymous Polymorphism in Semaphorin 3A is a New Genetic Risk Factor for Human Idiopathic Ventricular Fibrillation. 第 78 回日本循環器学会. 2014.

- 23) Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Egashira T, Kuroda Y, Tanaka A, Makita N, Kurokawa J, Furukawa T, Fukuda K. Na⁺ Channel beta-subunit affects the phenotype in long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
- 24) Xu D, Murakoshi N, Nogami A, Makita N, Sekiguchi Y, Igarashi M, Isaka Y, Kurosaki K, Kowase S, Naruse Y, Aonuma K. Common Variants at SCN5A, SCN10A, and HEY2 are Associated with Cardiac Conduction Disturbance in Patients with Brugada Syndrome. in 第 78 回日本循環器学会. 2014.
- 25) 白石亜季, 深江学芸, 森内拓治, 坂口能理子, 古島早苗, 森永芳智, 蒔田直昌, 前村浩二, 柳原克紀. Brugada 症候群と QT 延長症候群のオーバーラップを認めた一症例. 第 59 回日本臨床検査医学会九州支部. 2014.
- 26) Inada S, Harrell D T, Haraguchi R, Ashihara T, Makita N, Nakazawa K. A Gap Junction Mutation Expressed in the Purkinje Network and Lethal Ventricular Arrhythmias –A Simulation Study–. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
- 27) Katsuumi G, Watanabe H, Chinushi M, Fukae S, Noda T, Ohkubo K, Nogami A, Hosaka Y, Oda H, Sato H, Okabe M, Aizawa Y, Kimura A, Makiyama T, Horie M, Maemura K, Makita N, Minamino T. Efficacy of Bepridil to Prevent Ventricular Fibrillation in Early Repolarization Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
- 28) Sonoda K, Watanabe H, Sato A, Yagihara N, Hasegawa K, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Ashihara T, Horie M, Makita N, Minamino T. Mutations in SCN5A Associated with Monomorphic Ventricular Tachycardia, Conduction Disease, and J-Wave Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
- 29) 蒔田直昌. 致死性不整脈の分子病態に関する新展開. in 第 91 回日本生理学会大会. 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

III. 參考資料

(参考資料 1)

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業

「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」

平成 26 年度 第 1 回 班会議

日時： 平成 26 年 7 月 19 日（土） 15:00～17:25

場所： 千里朝日阪急ビル 14 階 第二会議室

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業

「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」

平成 26 年度 第 1 回班会議 議事

15:00 ～ 15:20

事業開始のご挨拶、事業計画全体概要説明

大阪大学大学院 医学系研究科 医化学講座

最先端医療イノベーションセンター

高島 成二

15:20 ～ 15:30

班員御紹介

15:30 ～ 15:50

次世代シーケンス実施概要説明

東京大学 先端科学技術研究センター

ゲノムサイエンス分野

油谷 浩幸

15:50 ～ 16:10

情報解析実施・In-house 共有 DB 化概要説明

大阪大学大学院 医学系研究科 ゲノム情報学講座

最先端医療イノベーションセンター

中谷 明弘

休憩

16:15 ～ 16:25

遺伝性心筋症パネル解析実施概要説明

東京大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

野村征太郎

16:25 ～ 16:35

遺伝性不整脈パネル解析実施概要説明

滋賀医科大学 循環器内科学

大野 聖子

16:35 ～ 16:50

症例収集概要説明、各学会との連携

国立循環器病研究センター 臨床研究部 心臓血管内科

北風 政史

16:50 ～ 17:10 本事業実施に向けて、事務局からのご連絡

17:10 ～ 17:25 全体討議、質疑応答

討議内容

15:00 ～ 15:20

事業開始のご挨拶、事業計画全体概要説明

大阪大学大学院医学系研究科医化学講座（最先端医療イノベーションセンター）

高島 成二

1. 希少難治性疾患のゲノム解析の必要性
2. 事業目標、評価項目
3. 拠点形成の意義と、その果たすべき役割
4. 本研究事業の特徴とその具体的説明

15:20 ～ 15:40

次世代シーケンス実施概要説明

東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野

油谷 浩幸

1. 次世代高速 DNA シーケンシングの趨勢と今後の展望
2. 全ゲノム解析、全エクソン解析から既知遺伝子パネル解析まで
 - ・共通のシーケンシング、情報解析を行うことの意義
 - ・用途目的に合わせた解析の実施
 - ・各解析の限界性

15:40 ～ 16:00

情報解析実施・In-house 共有 DB 化 概要説明

大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学講座（最先端医療イノベーションセンター）

中谷 明弘

1. 情報解析パイプライン開発の趨勢と今後求められること
2. 解析の流れと事例紹介