

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

研究要旨

近年技術革新が著しい遺伝子解析法を用いて診断可能な疾患を中心に、そのNBSへの応用の可能性を検討した。具体的には、すでに欧米各国でNBSが実施されている原発性免疫不全症と、最近画期的な治療法が開発された脊髄性筋萎縮症について検討した。また、マススクリーニング対象疾患の候補選定に必要な疾患頻度推定を目的として、東北メディカルメガバンクの大規模ゲノムコホートデータを用いた保因者頻度および疾患頻度の推定を試みた。

研究協力者

呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科・教授）  
小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）  
斎藤加代子（東京女子医科大学  
附属遺伝子医療センター 教授）  
今井耕輔（東京医科歯科大学・准教授）

シークエンスデータからカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2（CPT2）欠損症の保因者頻度と患者頻度を推定した。

（倫理面への配慮）

本分担研究そのものでは直接的に患者および検体・患者個人情報扱わない。

A．研究目的

時代とともに開発される新しい技術を取り入れ、小児の障害予防の対象疾患を拡大していくことは、NBSに課せられた重要な使命の一つである。本分担研究の目的は、近年技術革新が著しい遺伝子解析法を用いて診断可能な疾患を中心に、そのNBSへの応用の可能性を検討することである。

B．研究方法

1．遺伝子解析を用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング

名古屋大学及び東京医科歯科大学で行われたパイロット研究をもとに検討をおこなった。

2．次世代シークエンサーによるマススクリーニングの可能性に関する検討

文献的な調査を中心に検討を行った。

3．大規模ゲノムコホートデータを用いた遺伝性疾患頻度の推定

東北メディカルメガバンクにおける健常人ゲノムコホート 2049 人を対象とし、その全ゲノム

C．研究結果

1．遺伝子解析を用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング

原発性免疫不全症は放置されると致死的な疾患であり、約 5 万人に一人の頻度と考えられている。すでに米国をはじめとする諸外国では、簡便な遺伝子検査である TREC 測定によってスクリーニングが実施され、発症前治療が行われている。3 施設（名古屋大学、東京医科歯科大学、および昨年度の協力者である国立成育医療研究センター）の独立した研究協力者らの検討によって、TREC 測定が適切な精度で実施可能であり、日本人においても患者群と健常群を明確に判別できることが実証された。測定に要する費用は 1 件当たり 2,600～6,000 円と試算された。今後、愛知県における大規模なパイロットスタディが開始される予定である。

2．次世代シークエンサーによるマススクリーニングの可能性に関する検討

次世代シーケンサーは、原理的にはあらゆる遺伝性疾患の検出が可能である。米国では、2013年より4つの研究医療機関で倫理面を含めた検討が開始されている。現在のところ、1検体あたり十～数十万円のコストを要する。現行制度にそのまま組み込むことは難しいと考えられた。

### 3. 大規模ゲノムコホートデータを用いた遺伝性疾患頻度の推定

NBSの対象疾患を検討するにあたっては、当該集団における疾患頻度情報が極めて重要である。今回、東北メディカルメガバンクの2049人の全ゲノムシーケンズデータを用いCPT2欠損症の疾患頻度の推定が可能かどうかを検証した。検討集団では、CPT2遺伝子において34個のエクソン内SNPが検出された。このうちHMDBに記載されている変異のみを対象として計算するとわが国の疾患頻度は47万人に1人となった。一方、島根大学小児科の患者変異リストに基づいて計算すると、疾患頻度は4.1万人に1名となった。変異データベースに掲載されている病因変異のさらなる検証によって、より精度の高い推定が可能と考えられた。

#### D. 考察

わが国における原発性免疫不全症のマススクリーニングを実施できる技術的な体制はすでに整備されていると考えられた。欧米各国ではすでにスクリーニング開始されて救命される新生児が増加していることに鑑み、わが国でも早急に実施に向けた検討を始めるべきではないかと思われる。

脊髄性筋萎縮症については、新たなNBS対象疾患として将来的に有力な候補であると考えられた。

健常人ゲノムコホートデータを用いた保因者頻度、患者頻度の推定が可能であることが示された。

#### E. 結論

原発性免疫不全症のNBSに関して、国内で一定規模のパイロット研究を実施すべき時期に来ているものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines. *Am J Med Genet A*. 167A(2):407-11, 2015.
- 2) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Targeted next-generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 60(5):1297-307, 2015.
- 3) Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M. Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod*. 30(3):499-506, 2015
- 4) Suzuki E, Izumi Y, Chiba Y, Horikawa R, Matsubara Y, Tanaka M, Ogata T, Fukami M, Naiki Y. Loss-of-function SOX10 mutation in a patient with Kallmann syndrome, hearing loss, and iris hypopigmentation. *Horm Res Paediatr* 84:212-216, 2015.
- 5) Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y,

- Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa T, Sahin-Tóth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 309(8):G688-94, 2015
- 6 ) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 61(1):33-9, 2016.
- 7 ) Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M; Japanese SHOX study group. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet.* 61(7):585-91, 2016.
- 8 ) Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saito H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J Hum Genet.* 61(6):547-53, 2016.
- 9 ) Miyake H, Yamada S, Fujii Y, Sawai H, Arimori N, Yamanouchi Y, Ozasa Y, Kanai M, Sago H, Sekizawa A, Takada F, Masuzaki H, Matsubara Y, Hirahara F, Kugu K. Nationwide survey for current clinical status of amniocentesis and maternal serum marker test in Japan. *J Hum Genet.* 2016 Jun 30. doi: 10.1038/jhg.2016.67. [Epub ahead of print]
- 2 . 学会発表
- 1 ) 「希少遺伝性疾患研究の最前線」第22回日本家族性腫瘍学会学術集会 愛媛県松山市 2016年6月3日
- 2 ) 「小児科医が知っておきたい希少疾患の基礎知識と最近の話題」第8回日本小児科学会 長野地方会 長野県上田市 2016年6月26日
- 3 ) 「Rare Disease Research in Japan」第61回日本新生児成育医学会・学術集会 東京都 2016年11月16日
- 4 ) 「新生児におけるゲノム医療 Genomic medicine for newborns」第61回日本新生児成育医学会・学術集会 大阪府 2016年12月1日
- 5 ) 「新生児スクリーニングの基本概念」日本マススクリーニング学会検査技術者等基礎研修会 東京都 2016年12月16日
- H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし