

網羅的統合オミックス解析を用いた難病の原因究明と新規診断・治療法の確立 (研究代表者：松田文彦・京都大学医学研究科・教授)

対象疾患に係る 現状と課題

対象とする疾患

- 1) IgG4関連全身硬化性疾患
- 2) 混合性結合組織病
- 3) 良性成人型家族性ミオクロヌステんかん
- 4) HTLV-1関連疾患 (ATL、HAM)

今後、一般研究班や既存の難病研究班と連携し、十分な検体数、詳細な臨床情報をともなった疾患を、上記4疾患に加えて解析する予定である。

現状と課題

1)、3)、4)は本邦で確立された疾患概念であり、また2)は、外国と我が国では疾患概念の認識に違いがある。
いずれの疾患も根本的治療法のない難治性疾患で、大規模なゲノム解析はなされておらず、強い遺伝因子が同定された例はない。

国際的な研究状況

いずれの疾患も他国で大規模にゲノム解析された例はなく、臨床研究に関しても我が国がもっとも進んでいると思われる。またHTLV-1蔓延国は我が国以外は発展途上国であり、我が国がHTLV-1感染症にするゲノム解析が可能な唯一の先進国である。

本研究の実施項目

疾患関連情報の集積と管理

1. 各疾患の解析プロトコルの策定
2. 疾患ごとの臨床情報データベースの構築
3. ネットワーク経由の臨床情報登録システムの構築

統合オミックス解析

1. ゲノムスキャンとExomeシーケンシング
2. GC-MSを用いた網羅的代謝物解析 (メタボローム解析)
3. 発現アレイ、シーケンシングによる網羅的転写物解析 (トランスクリプトーム解析)

以上を、健常者対照群検体 (長浜プロジェクト)、患者検体 (時系列で複数回採取) を用いて実施する。

オミックスデータを用いた統計解析

1. ケースコントロール解析
2. 患者の臨床情報によるQTL解析
3. 時系列臨床情報を用いた予後解析

解析結果の公開と利活用

アクセス権を個々に設定し、JSTバイオサイエンスデータベースセンターを通して公開

期待される成果と 国際的な意義

3年間で期待される成果

1. 健常者の統合オミックス解析結果のデータベース化と、将来の疾患解析に向けた良質の対照群情報の整備・公開
2. 各難治性疾患における、疾患の予知、病態把握、予後予測に関わる遺伝子/バイオマーカーの同定

中長期的に期待される成果

1. 疾患と直接関連する遺伝子産物、代謝物の同定による予防・診断・治療薬の開発
2. 遺伝子・バイオマーカー情報を用いた診断、治療、予後を含めた、個人に応じた迅速かつ系統的な治療方針の決定
3. 前向きコホート研究への適用による、正確な発症率や相対危険度の推定と、疾患未発症者に対する予防的介入

国際的な意義

1. 我が国から提唱された疾患を世界に先駆けて解明する。
2. 難治性疾患の予防・治療薬のニーズは世界で高まっており、我が国から創薬での大きな貢献が可能となる。

実施項目	2011年度	2012年度	2013年度
研究計画策定	解析計画立案 倫理申請	解析プロトコール策定	
網羅的ゲノム多型解析 SNPアレイその他	ゲノムスキャン(対照群)	ゲノムスキャン(患者群)	再現性検証(患者群)
網羅的エクソン領域解析 次世代遺伝子解析装置	Exome 解析(対照群)	Exome 解析(患者群)	
網羅的代謝物解析 GC-マスマスペクトロメトリー	プラットフォーム設置	代謝物解析(対照群)	代謝物解析(患者群 二回目)
網羅的転写物解析 発現マイクロアレイ		代謝物解析(患者群 一回目)	
	転写物解析(対照群)	転写物解析(患者群 一回目)	転写物解析(患者群 二回目)
バイオインフォマティクス ・ 臨床情報 ・ ゲノム解析情報 ・ 代謝物解析情報 ・ 転写物解析情報		疾患別臨床データベース構築 ベースライン情報の取得(患者群)	追跡情報の継続的取得(患者群)
		多型情報、塩基配列情報の標準化、QC、データベース登録	
		塩基配列情報のゲノム上へのマッピング・多型の抽出と登録	
	中間形質データベース構築	測定値の定量、QC、データベース登録	
	測定ピークの同定とID付与		
		発現情報の取得、QC、データベース登録	
統計遺伝学的解析	データハンドリング法の確立と解析法の立案	疾患関連多型、バイオマーカーの同定	
		低頻度多型を含めた関連解析と候補領域の同定	
		臨床情報とオミックス情報の量的関連解析	
			時系列データの予後解析
情報の公開		日本人ゲノム多型のカタログ化	疾患解析データベースの公開