

精神・神経ゲノム情報管理センター
(Integrated Center for Neurology and
Psychiatry Genomics: iCNPG)
提案書

2019年9月

日本脳科学関連学会連合

目次

1 精神・神経ゲノム情報管理センター (Integrated Center for Neurology and Psychiatry Genomics: iCNPG) の理念と目標	3
2 はじめに：なぜ精神・神経ゲノム情報管理センターが必要なのか	4
3 精神疾患におけるゲノム医科学	8
1) 精神疾患における GWAS の成果	8
2) 精神疾患研究における稀なゲノム変異の重要性	9
3) 薬理遺伝学・薬理ゲノム学 (Pharmacogenetics/Pharmacogenomics: PGt/PGx)	10
4 脳神経内科疾患におけるゲノム医科学	12
1) 脳神経内科疾患の現状と特徴	12
2) 脳神経内科疾患におけるゲノム研究：稀な変異の同定がすすむ	12
3) 脳神経内科疾患におけるゲノム研究成果の応用例	13
5 小児神経疾患におけるゲノム医科学	14
1) 小児神経疾患におけるゲノム研究の現状と問題点	14
2) 小児神経疾患におけるゲノム研究成果の治療応用	15
6 各疾患の iCNPG における具体的な活動目標	17
1) 情報集約によるスケールメリットを活かした研究体制の構築	17
2) 最新の手法を取り入れたデータサイエンスの実装	20
3) 学際的・国際的なデータシェアリングの推進	20
4) 研究体制維持・人材育成によるサステナビリティの実現	22
7 精神・神経ゲノム情報管理センター(iCNPG)で何を行うのか	23
用語集	26
文献	29
提案書作成メンバー	36

1 精神・神経ゲノム情報管理センター (Integrated Center for Neurology and Psychiatry Genomics: iCNPG) の理念と目標

理念

精神・神経疾患領域の臨床・ゲノム医科学情報の集約・統合・利活用と人材育成により、当該領域の医療の充実、病因・病態の解明、診断・治療・予防法の開発を強力に推進し、脳神経疾患全領域および脳科学全般の発展に寄与し、社会に大きく貢献する。

目標

精神・神経ゲノム情報管理センターの設立により、次の四つの目標を達成する。

① 情報集約によるスケールメリットを活かした研究体制の構築

疾患レジストリを中心とした臨床情報と、網羅的ゲノム解析を中心としたゲノム医科学情報を集約し、個別研究のデータの死蔵を防ぎ、スケールメリットを活かした大規模臨床・ゲノム研究を遂行可能な体制を構築する。

② 最新の手法を取り入れたデータサイエンスの実装

ゲノム情報科学の専門家集団を構成し、AI および機械学習を含めた最新の手法を取り入れたデータサイエンスを実装し、医学・ゲノムのビッグデータから新たな知見を創出して、診断支援・発症機序解明・創薬シーズ発見を達成する。

③ 学際的・国際的なデータシェアリングの推進

臨床医・基礎研究者・データサイエンティストが広く利活用可能な情報管理体制を確立し、学際的・国際的なデータシェアリングを推進することで、ゲノム医療・研究の発展に資する。また、企業による情報の利活用を推進する。

④ 研究体制維持・人材育成によるサステイナビリティの実現

長期研究計画が遂行可能な体制を維持するとともに、ゲノム医療・研究に携わる人材を育成し、ゲノム医療・研究のサステイナビリティを実現して、次世代の研究開発に繋げる。

2 はじめに：なぜ精神・神経ゲノム情報管理センターが必要なのか

30 年余にわたるゲノム研究の成果は、医療・医学に根本的な変革をもたらした。5325 のメンデル遺伝性疾患の原因が解明され、さらには 699 の孤発性疾患における疾患感受性・原因遺伝子の同定、225 疾患における体細胞変異の検出、146 の非疾患形質の遺伝的素因が明らかになっている(Online Mendelian Inheritance in Men: OMIM, 2019 年 3 月時点)。精神・神経疾患領域におけるゲノム医療の重要性は顕著である。精神・神経疾患、特に神経疾患には多くの遺伝性疾患が含まれているため、原因(遺伝子)確定のためには遺伝子検査が必須といえる。例えば、指定難病 331 疾患のうち 55 疾患が精神・神経疾患を含んでおり、各疾患において複数の原因遺伝子が確定し、診断に大きく寄与している。また、脳神経外科領域における脳腫瘍・脳血管病変の予後判定・術式選択等にも貢献が大きい場合が増している。そして、この「原因遺伝子確定」は、診断学的側面以外にも、様々なメリットをもたらす。例えば、(A) 随伴症状・予後の予測や遺伝カウンセリングへの活用など「診療」において、(B) 指定難病の診断精度向上を通じた「政策医療」において、さらには、(C) 個々の症例から得られる臨床経験の普遍化を通じて、医師・コ・メディカルの「教育」においても多大な貢献をもたらしている。

また、近年では、遺伝子検査は単なる診断にとどまらず治療においても非常に重要になってきている。家族性/孤発性を問わず、疾患の遺伝要因に対する核酸医薬を中心とした病態修飾治療の開発が飛躍的に進展している。分子レベルでの診断確定、個々人の特性に合わせた'Precision Medicine (精密医療)'の実践が、精神・神経疾患の根本治療に直結する時代が到来しつつある。従って、精神・神経疾患領域においては、日常診療における遺伝子検査の需要に十分対応できるような体制と、検査結果を集約し、病型確定した症例のレジストリに繋げていくような枠組みの構築が必須である。

一方、精神・神経疾患領域における疾患ゲノム研究の重要性も多面的に増大している。本邦はこれまで精神・神経疾患領域のゲノム研究において世界をリードする立場にあり、自閉スペクトラム症 (ASD)・統合失調症の病態関連遺伝子の同定(1-3)、脊髄小脳変性症(4-9)・筋萎縮性側索硬化症(ALS)(10-12)・家族性パーキンソン病(13, 14)・筋ジストロフィー(15)などメンデル遺伝性疾患の原因遺伝子同定、孤発性疾患である多系統萎縮症の遺伝要因同定と治療への展開(16)、パーキンソン病の疾患感受性遺伝子同定(17)、など多くの成果を報告してきた。さらに、疾患レジストリも、特に神経疾患で推進されており、筋ジストロフィーの Remudy (Registry of Muscular Dystrophy)、運動失調症の J-CAT (Japan Consortium of Ataxias)、筋萎縮性側索硬化症の JaCALS (Japanese Consortium for Amyo-trophic Lateral Sclerosis research)など、臨床・ゲノム情報を網羅したコホート構築の成功例が存

在する。さらに脳腫瘍研究においては、Ethnicity や地域性を考慮した膠芽腫発症のゲノム基盤解明などが期待される。

しかしながら、従来の個別研究においては、研究計画の終了・研究体制の変更により、集積した臨床情報・ゲノム医科学情報が死蔵されてしまう危険性がある。特に網羅的ゲノム解析においては、コントロールデータの充実も含めて、すべてのデータに利活用の価値があるにもかかわらず、個別研究においては研究目標以外のデータは利活用されずに終わってしまう可能性がある。こういった研究データの死蔵を防ぐためには、個別研究で得られた情報を集約し利活用する仕組みが必須である。また、レジストリ研究も長期にわたって継続してこそ意義ある成果が得られ、さらに、孤発性疾患の発症機序解明、環境要因の及ぼす分子機構の解明、病態に基づく予防法・治療法の開発、をまさにこれから為すべきであり、そのためにはゲノム情報の発現制御機構の変化として膨大な情報を集積し分析する必要がある。

したがって、研究計画終了時点で目標が達成できなかった場合でも、継続的に再解析サイクルを実施し、データを集約してスケールメリットを活かすことにより、個別研究で達成できなかった目標に到達することが可能と考えられる。また過去に取得したデータに対して新たな研究課題を設定して再解析を行うことも考えられる。特に AI を含めたデータサイエンスが爆発的に発展している現在、集積したビッグデータを最新の手法を活用してマイニングすることで、新たな知見が得られてくる可能性がある。

国際的な趨勢は、個別研究のデータを集約し、スケールメリットを活かした研究を行うことがすでに一般的になっている。例えばゲノムワイド関連研究 (Genome-Wide Association Study: GWAS) およびそのメタ解析では、統合失調症で 3.7 万人 (18)、双極性障害で 3 万人(19)、片頭痛で 6 万人(20)、アルツハイマー病で 9.4 万人(21)、パーキンソン病で 2 万人(22)、ASD で 1.8 万人(23) (いずれも発症者のみの数字を提示) といった大規模サンプルが対象となり、従来の研究スケールでは検出ができなかった遺伝要因が次々と見つかってきている。その上、精神・神経疾患領域の 25 疾患 26 万人をまとめて 78 万人の正常対照との GWAS を行い、精神・神経疾患領域の共通の遺伝要因を探索する試みもなされている現状にある(24)。さらに、全エクソーム解析(Whole Exome Sequencing: WES)で数十万人、全ゲノム解析(Whole Genome Sequencing: WGS)でも十万人単位の規模で解析が行われ始めているなど、ゲノム研究は極めて重要なポジションを確立している。また、米国 NIMH が提唱し、全米 15 の研究施設が参加して、脳の分子レベルのアーキテクチャを統合的に解明するプロジェクト、PsychENCODE Consortium が発足した(25)。このプロジェクトでは、非コード領域を含めてすべてのゲノム DNA 情報と脳機能との関係を明らかにして、精

神・神経疾患の解明に繋げるのみならず、健常脳の発達と機能を統合的に理解することを目指している。そのために、脳の細胞・組織レベルにおけるゲノム・エピゲノム・トランスクリプトームの多層的なデータを統合した脳のアトラスを作成し、脳科学・疾患研究活用が可能となっている(26)。一方で、従来の大規模ゲノム研究は Caucasian が中心である。Ethnicity を変えることで新たな遺伝要因・環境要因が発見される可能性がある。例えば、肺腺癌の治療薬選択における重要性が立証されている *EGFR* 遺伝子の変異は、日本、中国、韓国では、50%程度で見いだされるが、欧米では、その割合が 10-20%となっている(27)。即ち、欧米のデータに依拠するばかりではなく、日本人を対象とした大規模ゲノム研究を行うことが不可欠である。

このような大規模ゲノム研究が大きく発展している背景には、国家レベルでの研究体制が整備され、情報の集約が推進され、専任の解析チームが組織されている状況が挙げられる。例えば、米国では 2015 年より US Precision Medicine Initiative が発足し、100 万人の網羅的ゲノム解析計画を進め(28)、さらにその 100 万人のコホートについて、ゲノム情報(genomic)・医学/臨床情報(medical)・社会情報(social)・行動情報(behavioral)を統合した前向きコホート研究「All of Us Research Program」が進んでいる(29)。また、英国では UK Biobank が 2020 年までに 45 万人の WES を完了するという目標を掲げ、Wellcome Trust Sanger 研究所が中心となって大規模ゲノム研究を推進、すでに 100 以上の重要な成果が得られている(30) (<https://www.ukbiobank.ac.uk/published-papers/>)。さらに、中国でも Beijing Genome Institute (BGI)がゲノム解析を安価に提供して各国のゲノム情報(日本人の情報を含む)を集積し、多くのバイオインフォマティシャンが解析に携わることで、めざましい研究成果を挙げている。他方、本邦では依然として個別研究が中心であり、このような大規模研究にはとうてい太刀打ちができず、大軍の前に各個撃破されている状況である。このような状況を打破するためには、個別研究を推進しつつも、各研究者がデータをデポジットするインセンティブが明確であるような仕組みを作り、情報を集約してスケールメリットを活かした研究を行う All Japan の体制構築が必要である。

さらに、ゲノム領域のデータサイエンスの飛躍的な発展がこれらの大規模研究を後押ししている。Polygenic Risk Score (PRS) (31)、Mendelian randomization(32)など新たなゲノム研究パラダイムの創出、エピゲノム、トランスクリプトームなどオミックスデータの統合、electronic health record (EHR)など臨床データの活用等枚挙にいとまがない。特に近年、疾患ゲノム情報を多彩なオミックス情報と分野横断的に統合することで、疾患病態解明の鍵となる細胞組織の同定や、ドラッグ・リポジショニングが可能になることが示されるな

ど、オミックス解析の新たな可能性が示されている。次世代シーケンサー（NGS）の出現による Wet 解析の技術革新が一段落ついた現在、次世代ゲノム医学のイノベーションの鍵は情報科学である。ゲノム領域のデータサイエンスに関しても、国際的な競争力を有する統合的研究体制の構築が必要である。

もう一つの国際的な趨勢として、**データシェアリング**による国際連携が挙げられる。例えば、精神疾患では、個別研究で原因が特定できなかったが、データシェアリングを通じた国際連携により多くの疾患感受性遺伝子同定に成功している(18,19)。また、希少難病においては、米国の Undiagnosed Disease Network (UDN)、カナダの FORGE (Finding of Rare Disease Genes)、英国の Genomic England が先導し、国際的な希少難病のネットワーク International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) が発展している(33)。本邦からも Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD) を推進する AMED が参加して、国際的データシェアリングを推進し、希少・未診断疾患の解明・治療法の開発を推進している(34)。このような潮流に乗り遅れないためにも、国内でしっかりとしたデータシェアリング体制を確立し、国際連携に繋げていく必要がある。

最後に、スケールメリット・データサイエンス・データシェアリングを柱とした研究の持続可能性、**サステナビリティ**の担保が極めて重要である。研究資金・体制の維持は絶対条件であるが、それだけではなく、次世代のゲノム医療・研究を牽引する人材を育成することが必須である。そのためには、疾患に通暁した臨床家、情報科学に精通したデータサイエンティスト、その間をつなぐゲノム医学研究者が交流可能な環境を作り、それを長期間継続していくことが必要である。

ただし、これらの研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正、文部科学省・厚生労働省・経済産業省）を遵守して実施することが必須であり、ゲノムを含む医学研究に詳しい倫理研究者の育成・配備が不可欠である。個人情報管理および利益相反管理に関しては、プロトコールに定めるものとする。改正個人情報保護法を遵守して個人のゲノム情報保護に十分配慮し、扱う個人情報により、適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を定めるとともに、個人情報を取り扱う機関においては、個人情報の保護を図るため、個人情報管理者を置く。利益相反管理については、利益相反管理基準を定め、利益相反管理計画を倫理委員会審査資料として提出する。

これらの必要性を満たす組織として、精神・神経ゲノム情報管理センター(Integrated Center for Neurology and Psychiatry Genomics: iCNPNG)の設立を提案する。

以下、急速に展開しつつある精神疾患・脳神経内科疾患・小児神経疾患におけるゲノム医

療・医科学の現状をレビューすることで、iCNPG が必要である具体的理由・提案を列挙する。

3 精神疾患におけるゲノム医科学

1) 精神疾患における GWAS の成果

精神疾患のうち、ASD、統合失調症や双極性障害の発症には遺伝要因の寄与が大きく、例えば、双生児法を用いて算出された遺伝率が約 80%とされている(35)。特に研究が進んでいるのは、Common Variant(頻度の高いゲノム変異)をマーカーにした大規模な GWAS であるが、抽出される発症関連ゲノム座位は、一般に effect size(効果量)が小さいため、精神疾患を対象とした GWAS により実質的な成果を得るようになるまでには、非常に多数の DNA サンプルの集積を必要とした。例えば、2011 年に世界最大規模のメタ・メガ解析を実施している Psychiatric Genomics Consortium (PGC)の統合失調症グループの研究により、5 万人以上 (コントロールを含む) のデータセットを用いて 7 つの統合失調症リスクゲノム座位が同定された (36)。しかし、いまだにサンプル数不十分であろうと考えられ、2014 年には 15 万人程度 (コントロールを含む) にサンプル数を増やした結果、一気に 100 個以上のリスクゲノム座位同定に成功し、最大級のインパクトある結果となった(18)。このような経緯から、ゲノム情報を一か所に集積することが極めて重要であることは明らかである。

双極性障害でも同様の経過であるが、最新の PGC における結果 (追試を含め 3 万人の双極性障害と 17 万人の対照者) では 30 個の有意な発症関連ゲノム座位が同定されたと発表された(19)。また最近、日本人のコンソーシアムによる日本人双極性障害の GWAS が行われ (3000 人の双極性障害と 6 万人程度の対照者) (37)、新たなリスク遺伝子座位を同定し、そのうち *FADS* 遺伝子群 (Fatty Acid Desaturase1-3: 一般脂質やオメガ 3・6 多価不飽和脂肪酸の代謝と強く関連する) は海外の PGC でも追試された(19)。

このように、サンプル数を増やせば増やすほど、効果量が低いリスク座位であっても同定することができる。これは他の疾患と同様であり、最重要な経験則は、サンプル数の拡大が成功の鍵であるという事実である。従って、日本人のゲノム情報を 1 か所に集積させることは GWAS によるリスク座位同定のために極めて重要であることは言うまでもないことである。

また、最近のトピックでは、ポリジェニックモデルを利用したリスク推定がある(38)。ここでは、数万単位の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) 情報を相加的に扱うことにより、スコア (PRS) を算出して、症例と対照でスコアに差があることを検定するという発想である。その統合失調症への応用として、PRS 順にサンプルを分割すると、最も

上位 10%のサンプルは、最下位 10%のサンプルに比べオッズ比 8-20 と大きな効果量を示すことが示された(18)。この効果量の大きさが真であれば、発症リスク群の同定において臨床応用が可能となろう。ポリジェニックモデルを利用したリスク推定を行うためにも、ゲノム情報の集積が欠かせない手段となる。

2) 精神疾患研究における稀なゲノム変異の重要性

近年、Rare Variant(稀なゲノム変異)を対象としたゲノムコピー数変異 (Copy Number Variation: CNV) 解析、WES や WGS などにより精神疾患のリスク変異が、次々に明らかになってきている。例えば、精神疾患の発症リスクを高める稀なゲノム変異の代表例として 22q11.2 欠失があるが、本欠失が精神疾患のリスクとして最初に報告されたのは 20 年以上前である。しかし、近年の大規模ゲノム解析により、統合失調症のリスクを 60 倍以上高めることが再確認されただけでなく(39)、本患者に関する別の疾患横断研究から、ASD と注意欠如・多動症(ADHD)が患児の約 3 割に、統合失調症と不安症は成人患者の約 3 割に認められること(40)、加えて若年性パーキンソン病の 20 倍のリスクであること(41)も、報告された。すなわち、精神疾患と同時に、小児神経疾患や神経変性疾患の発症リスクでもあることが確認されたわけである。さらに近年の研究によると、統合失調症の発症に強く関与する新規の CNV が約 10 種類同定されているが、従来報告されてきた 1q21.1 欠失、3q29 欠失、15q11.2-q13.1 重複、16p11.2 重複等の 5 倍以上のリスク変異も含まれていた。これら CNV の多くは新生突然変異 (*de novo* 変異) であり、さらに 22q11.2 欠失と同様に、前述の統合失調症に関与する CNV は ASD や知的能力障害など複数の精神疾患の発症にも関与する。日本人を対象とした統合失調症と ASD の CNV 解析でも、両疾患には発症関連 CNV の大きな重複が確認され、発症関連 CNV と臨床表現型との関係では、統合失調症における低い治療反応性、知的能力障害との関連が見出されている(2)。

CNV に加えて、稀な一塩基変異 (single nucleotide variant: SNV) の精神疾患の発症における重要性も明らかになっている。例えば、症候性 ASD として知られるレット症候群や関節性硬化症の患者では、各々の原因遺伝子 (*MECP2* あるいは *TSC1/TSC2*) に高い頻度で *de novo* の SNV が存在する。さらに WES 及び WGS の費用が安価になったこと、大量のゲノム情報を処理する *in silico* 技術が進んだことを背景に、ヒトゲノム中の全エクソン領域あるいは全ゲノムから *de novo* 変異を探索し、精神疾患の発症に関連する新規遺伝子を同定するアプローチが盛んになっている。特に ASD や統合失調症では大規模な WES が実施されており、例えば、ASD の解析では発症に関連する約 30 の遺伝子が特定され、シナプス形成、転写制御、クロマチン・リモデリングといったパスウェイの重要性が(42)、また、

日本人 ASD 患者を含む WES でも新規原因遺伝子が同定され、関連するパスウェイが報告されている(3)。

上述した稀なゲノム変異の疾患への影響は、ヒトの発達段階に依存し、その範囲は精神疾患、先天性疾患、成人疾患と広い領域に及ぶ。今後、各種トランスクリプトーム等のオミックスデータが各発達段階、部位/細胞種ごとに得られ、疾患ゲノムデータと統合的に解析することで、病態に関与する遺伝子が発現する時期や脳部位（細胞種）について知見が得られると予想される。

したがって、このような稀なゲノム変異の多様な医学的影響を解明するための基盤として、データベースの構築は必須である。

3) 薬理遺伝学・薬理ゲノム学 (Pharmacogenetics/Pharmacogenomics: PGt/PGx)

向精神薬の血中濃度や治療反応性を規定する遺伝子、副作用に関与する遺伝子などに関する薬理遺伝学的研究についても貴重な成果が得られており、個人のゲノム情報を基に効率のよい Precision Medicine の実現に寄与するものである。

向精神薬の有効性は、薬物が摂取された後、脳内にどの程度到達するかに規定される。従って、薬物の代謝酵素[シトクロム P450 (CYP)、UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT)、エステラーゼ、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、N-アセチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼ (MAO) など]の作用に依存するが、これらの薬物代謝酵素には遺伝子多型が多く、代謝速度には大きな個人差があることが知られている。代謝が主に行われる肝臓では CYP の中でも 3A4 が最も発現量が高く、2C9、2E1、1A2、2D6 が続く。CYP3A4 の代謝活性は特に個体差が著しく、ヒト肝マイクロゾームを用いた *in vitro* の実験では約 50 倍、*in vivo* の実験では約 8 倍の違いを示す。CYP は様々な遺伝子多型が報告されているが、特に *CYP2C19* や *CYP2D6* の遺伝子多型がよく研究されており、遺伝子型によって抗精神病薬や抗うつ薬の血中濃度に大きな個人差があることが知られている。従って、個人に合った適量の薬物投与量を決定するには、代謝酵素のゲノム情報が必須となる。しかし、現状の臨床現場では、ゲノム情報なしに「試行錯誤」で投与量が決定されている。

また、向精神薬は脳内への分布が重要となるため、上記のような代謝の問題に加え、「脳内への取り込みおよび排出」を考慮する必要がある。脳内への取り込みには血液脳関門 (BBB) に発現するアミノ酸トランスポーター (*LATI*) や Organic Anion Transporting Polypeptide (*OATP*) が関与する。脳内からの能動的な排出は、P 糖蛋白(*P-gp/ABCB1*)、Breast cancer resistant protein (*BCRP/ABCG2*) や Multidrug Resistance Protein 4 (*MRP4/ABCC4*) などが制御している。例えば統合失調症の治療で汎用されているオランザピンの脳脊髄液

(脳内濃度を反映すると考えられる)の濃度は、P糖蛋白の遺伝子多型の関与が報告されている(43)。従って、効率的な Precision Medicine 実現のためには、今後、脳内への取り込みや排出を規定する遺伝子と治療反応性に関する情報を蓄積していく必要がある。

また、向精神薬の中でも最も歴史が古いリチウムは、今も双極性障害の第一選択薬として使われているが、その反応性には個人差があることが知られている。世界中の22の参加施設(大阪大学、名古屋大学、北海道大学、獨協医科大学、理化学研究所からなる日本の共同研究チームを含む)による国際コンソーシアム「ConLiGen」により、2563名の双極性障害患者において、リチウム反応性に関するGWASによると、21番染色体の4つのSNPとリチウム反応性にゲノムワイドで有意な関連が見られた。うち2つは、lncRNAに含まれていた。73名の双極性障害患者で、これら4つのSNPと治療反応性について、既知の再発要因(自殺企図、急速交代化、パニック症、物質依存)を制御した上で比較したところ、これら4つのSNPで非反応に関わるタイプを持っている患者では、再発率が3.8倍高かった。これらの結果は、リチウム反応性をゲノム解析により予測できる可能性を示唆している(44)。また、うつ病における抗うつ薬の反応性に関するGWASでも、抗うつ薬ブプロピオンとゲノムワイドで有意に関連するSNP(*GPRIN3*と*SNCA*の間の領域)が見出されている(45)。また、国立精神・神経医療研究センター(National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP)のグループは抗うつ薬反応性に関するGWASを行い、反応性を規定する遺伝子として*CUX1*を見出している(46)。

このように、薬剤反応性に関わるゲノム要因は、反応性を規定する特定の遺伝子候補が報告されてきたほか、多数の遺伝子の組み合わせによって反応性のゲノム要因を推定できるようになってきている。

他方、向精神薬の副作用と関連する遺伝子を同定するPGxは、治療反応性を規定する遺伝子を見出す研究よりもさらに成功していると言える。例えば、カルバマゼピン誘発性のステイブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)はHLAと強く関連していることが明らかになっている[台湾人*HLA-B*15:02*(47), Caucasian *HLA-A*31:01*(48), 日本人 *HLA-A*31:01*(49)]。さらに治療抵抗性統合失調症に使用されるクロザピンの重篤な副作用である無顆粒球症・顆粒球減少症もまたHLAが関連していることが判明している[Caucasian *HLA-DQB1* 126Q, *HLA-B* 158T(50), 日本人 *HLA-B*59:01*(51)]。特に前者は、日本人対象の前向き研究も完了し、リスクHLAを持つ患者に代替薬を投与することで、有意にSJS/TENの発症を抑えることが示されている(52)。ただし、両者に共通することであるが、これら副作用のリスクHLAは、民族によって異なる事実は極めて重要である。

4 脳神経内科疾患におけるゲノム医科学

1) 脳神経内科疾患の現状と特徴

来たるべき超高齢社会において、最も対策が必要な疾患は脳神経内科疾患である。アルツハイマー病をはじめとした認知症、脳血管障害、パーキンソン病を代表とする運動障害疾患は高齢化に伴い確実に頻度は増加する。認知症患者数は2025年には700万人に達し(厚生労働省「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」)、脳血管障害の患者数は300万人に達する[厚生労働省科学研究費補助金(健康科学総合研究事業) 主任研究者 鈴木一夫]と推定されている。また、現在の本邦におけるパーキンソン病患者数は15-20万人と推定されているが、今後25年間で患者数は倍増するといわれている(53)。これらの疾患に対する予防・先制・病態抑制治療の開発は、超高齢社会における最重要目標であり、医療政策における喫緊の課題である。

さらに、脳神経内科疾患は若年層においても大きな問題となっている。例えば、本邦において片頭痛は800万人、てんかんは100万人の患者数と推定される。これらの疾患は労働生産性を低下させることにより甚大な社会的損失をもたらし、世界各国で対策が急がれている(54)。発作の抑制薬は数多く開発されているが、根本治療は未解決の課題である。

一方、脳神経内科疾患には他の領域と比較して群を抜いて「希少難病」が多く、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症が4万人、筋萎縮性側索硬化症が1万人と、個々の疾患の頻度はアルツハイマー病や片頭痛と比較すると少ないものの、総計すると10万人単位の患者数となり、決して「希少」ではない。そしてこれらの希少難病のほとんどは、原因も未解明であり、根本治療も皆無である。一刻も早い疾患の解明・治療法の開発が切望されている。

2) 脳神経内科疾患におけるゲノム研究：稀な変異の同定がすすむ

脳神経内科疾患の疾患構造の特徴は、頻度の高い多型から稀な変異まで幅広いスペクトラムの遺伝要因が発症に強く関与する点である。そして遺伝要因の同定が疾患の解明・根本治療開発の鍵を握っている。メンデル遺伝性の単一遺伝子疾患が数多く存在し(希少難病の多くが含まれる)、原因遺伝子の同定に基づく動物モデル作製やマルチオミックスなどの手法により飛躍的に疾患研究が発展しており、その一部は治療標的分子の同定や分子標的治療法の開発・応用へと至っている[球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リユープロレリン(55)、ミトコンドリア脳筋症に対するタウリン(56)など]。

また、一見孤発性に見える場合でも、一定の割合でメンデル遺伝性疾患が混在し、臨床的には見分けがつかないことがほとんどである。これらの例には家族例と同じ治療法が適応可能であるため、パネル検査などを用いて孤発例における変異を同定することが治療法開発において極めて重要である(57)。さらに、病原性変異が同定された場合でも、アルツハイマ

一病の DIAN study(58)やハンチントン病の PREDICT-HD study(59)のように、家系におけるプレクリニカル期からの前向き臨床研究が展開されており、発症早期のバイオマーカーが同定されることで、治療研究の基盤整備が進んでいる。また、ハンチントン病の家系例の集積により、発症年齢などの臨床像に影響を与える遺伝要因が複数同定されてきており、有望な創薬シーズ発見につながっている(60)。このように、メンデル遺伝性疾患に対して、きちんと病原性変異を同定し、家系を集積することにより、疾患解明・根本治療開発につながる知見が得られる。

メンデル遺伝性疾患ではないが、てんかん、片頭痛など家系内集積性が高く、寄与度の高い遺伝要因が想定されている疾患も多い(61)。これらの疾患群に関しては精神疾患と同じく、大規模 GWAS 研究が大きな成果を上げており、多くの遺伝要因が同定されている。今後は家系例の集積や WES により稀な変異も含めた遺伝要因探索が必要である(62)。

孤発性疾患においてもアルツハイマー病における *ApoE*(63)に代表される Common Variant が数多く同定されている。またパーキンソン病における *GBA*(64)や多系統萎縮症における *COQ2*(16)のように、稀な変異が孤発性疾患の発症に決定的な役割を果たす場合もある。これらの幅広いスペクトラムの遺伝要因の同定に対しては、ゲノム医学の研究手法を総動員して取り組む必要がある。

脳神経内科疾患の遺伝要因の多くには、精神疾患と同様、人種差が存在する。従って本邦の脳神経内科疾患の遺伝要因同定は本邦で研究を行うしかない。メンデル遺伝性疾患の疾患構造は欧米と本邦で大きく異なっているし、孤発性疾患の遺伝要因も欧米と本邦では頻度が異なる。近年アジアでは中国発の遺伝要因同定がめざましいが、我が国が主導権を握って研究を遂行する必要がある。

3) 脳神経内科疾患におけるゲノム研究成果の応用例

脳神経内科疾患においては遺伝要因の同定が、核酸医薬やウイルスベクターなどのバイオ技術の進歩と相まって、根本治療に直結しつつある。脊髄性筋萎縮症の Nusinersen の衝撃的な成功例は核酸医薬の有効性を劇的に立証した(65)。現時点で、ハンチントン病、*SOD1* 変異陽性家族性筋萎縮性側索硬化症、マシャド・ジョセフ病、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスなど、脳神経内科疾患領域のメンデル遺伝性疾患に対する核酸医薬のグローバル治験が続々と実施される予定である。また孤発性疾患においても、前述の *GBA* や *COQ2* に対する臨床治験が現在進行中である。遺伝子検査が根本医療の適応を決定する時代が到来しつつあり、脊髄性筋萎縮症で論じられているような大規模スクリーニングと発症前治療に向けた体制整備が今後急速に進むものと予想される。

脳神経内科疾患の遺伝要因の同定は、ヒトの脳形成・機能・維持に必須な分子の同定と同義である。それが希少疾患であったとしても、脳科学の基礎研究に大きなインパクトを与える。疾患研究のみならず、神経機能の発達における個人差や加齢による認知機能や運動機能の低下についてもゲノム情報に基づいた個別化対応を検討することが可能と考えられることから、ゲノム情報は少子高齢化の社会基盤を支える科学インフラとしても重要である。このように、脳神経内科疾患におけるゲノム医科学の実践は、脳科学のイノベーションをもたらし、社会に対する波及効果も絶大であり、費用対効果も高いと考えられる。

また、これらの研究体制の上で得られた成果を、研究参加者でもある当事者に正確で且つ具体的なアクション可能な対応ができるように支援することは研究体制の両輪であり、遺伝カウンセリング体制を拡充することも重要と考えられる。経験のある臨床遺伝専門医の教育、認定遺伝カウンセラーの認定の拡充と、本研究体制の中での遺伝カウンセリング部門の充実は必須事項である。

5 小児神経疾患におけるゲノム医科学

1) 小児神経疾患におけるゲノム研究の現状と問題点

小児脳・神経疾患は成人と異なり、脳発生や脳の形成異常による構造が変化した先天性疾患を対象としており、これらの多くは遺伝子や染色体の異常が原因の遺伝性疾患である。そして、1つ1つは稀な希少疾患が数多く存在するという特徴がある。従って、日本における全国症例をゲノムデータとともに集約することは、小児脳・神経疾患領域を発展させるには急務である。その一環として、筋ジストロフィーの登録事業としての Remudy が大きな役割を果たしているが、筋疾患以外の希少疾患はカバーできておらず、置き去りにされている感が否めない。さらに、あまりに稀な疾患であれば、小児慢性特定疾患の対象にもなっていない。このように、希少疾患の集合である小児脳・神経疾患の診療の向上のためには、iCNPG の果たす役割が期待される。

小児脳・神経疾患のもう1つの成人との違いは、出生から思春期までの発達期の機能が変化した疾患であることである。そのため、治療に加えて、発達支援としての療育の果たす役割が大きい。遺伝子検査が可能になってから、小児神経疾患の診断年齢は早くなり、乳幼児期に確定診断される例も増加している。早期診断を受けて、適切な治療、療育を展開するには、それぞれの疾患の自然歴の把握が求められる。しかし、上述したように希少疾患の集合である小児神経疾患は縦断的な情報収集のシステムが無く十分な自然歴情報が集積していると

は言えない。そのために、ゲノム情報と臨床情報との集積としてのiCNPGへの期待は高い。このように、成人における Precision Medicine に加えて、小児では Precision Developmental Support（精密発達支援）が求められる。

このような小児神経疾患領域での網羅的遺伝子解析の重要性を受けて、世界では WES や WGS を主軸に据えて、稀少未診断疾患の診断を行う大規模なプロジェクトが進んでいる。代表的なプロジェクトとしては米国 NIH が主導する UDN が 2009 年から(66)、英国の Deciphering Developmental Disorders (DDD) project が 2011 年から開始された(67)。日本でも IRUD が 2015 年に小児版 (IRUD-P) が先行する形で開始された(34)。さらに、各国の同様なプロジェクトが共同して、IRDiRC が設立され、国際的な情報共有を推進している(68)。どの国でも稀少未診断疾患の多くは神経疾患であり、小児神経疾患の診療におけるゲノム医療の重要性が指摘できる。

小児神経疾患のゲノム医療は、前述のように特徴的な症候を示す症候群や病理診断が可能な筋疾患から進んできた。しかし、近年の解析対象は稀な難病から、common disease（頻度の高い疾患）へと移行してきている。つまり、人口の 2%を占める知的能力障害、5%を占める発達障害、てんかんがゲノム医療の対象となってきた。これらの疾患は極めて頻度が高いが、原因は様々でありヘテロな集団である。てんかんを例にとると、特に、早期発症のてんかん性脳症では遺伝子変異の検出率が高く、遺伝子変異により抗てんかん薬の選択に大きな影響を与えるために、臨床におけるニーズが高い。一方、より軽症で一般的な特発性てんかんでは、遺伝子変異の関与があっても浸透率が必ずしも高くない。つまり感受性規定因子としての影響を与えるものの、同定された変異の病態への影響の程度や意味付けが難しい。このように多因子遺伝に近い考え方が必要となり、遺伝子検査で診断が決定するわけではない。これら頻度の高い疾患の理解にゲノム情報を生かすためには、数多くのデータの蓄積と臨床に還元できるアルゴリズムの開発が必須であり、これからの重要な課題である。

2) 小児神経疾患におけるゲノム研究成果の治療応用

小児神経疾患領域の先天性疾患は確定診断もできず、ましてや治療法は存在しないという歴史が長かった。しかし、近年のゲノム解析技術の進歩により、たとえば IRUD では 30%ほどの診断が可能になった(34)。一方、先天性疾患の治療法の開発は発展途上である。しかし、脳神経内科疾患の項でも述べた脊髄性筋萎縮症に対する Nusinersen 治療の成功は多くの先天性疾患に対して大きな希望を示している(69)、さらには我が国が先行した AADC

欠損症に対する遺伝子治療の成功など、先天性疾患であっても、診断が可能になったことで病態に基づく治療は大きく進展している(70)。稀少疾患である小児神経疾患の治療法の開発においては、前述の Remudy が多くの筋ジストロフィーの治療を後押ししたことから、登録システムが必須である。

臨床的には診断と治療について述べてきたが、基礎研究面でも小児脳・神経疾患のゲノムデータ蓄積は重要である。小児脳・神経疾患は発生・形成障害や機能性発達の障害により発症するため、原因遺伝子の同定、発現分子の機能障害解析により、脳構造と脳機能発達の理解に貴重な情報を提供している。例えば、滑脳症の研究を通して、神経細胞遊走に関する遺伝子が数多く同定され、それにより、正常の神経発生の理解に大きく貢献してきた(71)。このように、小児脳・神経疾患のゲノムデータの収集と登録は基礎研究においても貴重なリソースを提供する。小児疾患の研究においては、本人へのインフォームドアセントや両親へのインフォームドコンセントの実施は必須であり、また新規研究成果をどのように開示して今後の小児患者のフォローにつなげるかについては、十分な遺伝カウンセリングができるように体制を組むことが望ましく、本研究の枠組の中にも遺伝子診療部の充実に向けた体制づくりが必要と考える。

6 各疾患の iCNPG における具体的な活動目標

1) 情報集約による スケールメリット を活かした研究体制の構築

A) 疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析の推進

精神疾患領域

精神疾患 GWAS 及び NGS を用いた WES や WGS は現在 Caucasian サンプルを集積した巨大コンソーシアムの下で実施されている。しかし、日本人サンプルを用いることはゲノムレベルでの均質性の高さ(72)という点から個別感受性遺伝子を絞り込むにあたり有利であり、加えて日本でのゲノム情報の医療現場での実用化のためには必須である。すなわち、前述の日本人の双極性障害 GWAS(37)はゲノムレベルにおいて均質性の低い Caucasian の GWAS に比べ、比較的サンプル数が少なくても（それでも 3000 人の双極性障害と 6 万人程度の対照者）、日本人から新たに発症関連座位を同定することができた (*FADS*ほか)。なお、この 3000 人の双極性障害の DNA の集積は、日本の 30 の研究室の協力によってなされたものである。従って、全国の研究施設のゲノム情報を集積する必要性は明らかである。また、Caucasian サンプルと日本人をはじめとした他民族サンプルを用いた trans-ethnic メタ解析は、真の疾患感受性多型を絞り込むため有用であること(73)、PRS 解析を実施するにも日本人サンプルを参照データとしなければ正確なリスク推定が不可能であること(74)、薬理遺伝学における民族特異的なリスクが存在すること、などを考慮すれば、日本人独自のカタログを作成することは必須である。

大規模日本人サンプルを用いた解析を実施していくことは、WES や現在進展途上にある WGS においても同様であろう。稀な変異を同定することは頻度の高い感受性多型を同定することと同じく、精神・神経疾患の病態解明やゲノム創薬開発、あるいは処方最適化する Precision Medicine 実現に有用である。加えて精神疾患発症のリスクである稀なゲノム変異は、小児神経疾患や神経変性疾患の発症リスクでもあることから、精神・神経疾患横断的にゲノム情報を統合することもまた必要不可欠である。

したがって、日本中の精神疾患の GWAS・WES・WGS データを集約し、スケールメリットを活用するとともに、様々な解析に利用しうるデータベースを構築する。

脳神経内科疾患領域

すでに NCNP を中核として、筋疾患のレジストリ Remudy、運動失調症の疾患レジストリ J-CAT、レム睡眠障害患者コホートによるパーキンソン病プレクリニカル期研究 J-PPMI などの多施設共同のレジストリ研究が行われており、診断支援・リソース収集・前向き自然歴研究・遺伝子解析研究・バイオマーカー確立・治験リクルート・企業連携において実績を上

げている。これらのレジストリ研究を推進する。蓄積したリソースを活用して網羅的ゲノム解析を行う。さらに、JaSPAC、JaCALS、MSA 疾患レジストリ、革新脳パーキンソン病コホートなど、網羅的ゲノム解析を実施している他のレジストリ研究とも連携する。

新たにメンデル遺伝性疾患の家系レジストリを構築する。すでに全国縦断的なレジストリ・リソース収集・遺伝子解析の体制を確立している J-CAT のシステムを応用し、全国の遺伝性神経疾患の疾患レジストリを行い、診断支援・リソース収集・臨床情報蓄積・前向き自然歴研究を行う。メンデル遺伝性疾患の家系レジストリを活用して、プレクリニカル・発症早期の病態を反映するバイオマーカーを探索する。遺伝子型表現型連関の解析を通じて病態を修飾する遺伝・環境要因を解明する。浸透率を規定する遺伝・環境要因を同定して予防法を開発する。

小児神経疾患領域

すでに NCNP では、2003 年度から知的能力障害を来す疾患の病因遺伝子解析を行う研究事業を精神・神経疾患研究委託費（後、研究開発費）で開始しており、小児神経疾患における分子遺伝学的研究の重要性を認識していた。当初は原因遺伝子や関連遺伝子の数も少なく、サンガー法と CGH アレイ法での解析を主体として進めていた。しかし、2010 年以降の NGS の出現により、ゲノム解析のパラダイムシフトにより、網羅的解析の波が押し寄せた。もともと本事業は患者及び両親の試料を登録するバイオバンク機能を併せて事業を開始しており、このインハウス研究費をバンク機能の充実に向けることとし、大規模遺伝子解析は外部資金で行う戦略をとってきた。

一方、バイオバンク機能において、適切な試料収集とともに不可欠な臨床情報の収集については、小児における発達段階に応じた標準的な情報記載方法の欠如により、統一的な情報収集が難しい状況がある。もっとも一般的な知的障害を記載する方法も世界標準がなく、経済的、文化的、宗教的な側面が反映した尺度を各人種、各民族、各国などが独自に使用しているのが現状である。したがって、たとえば、てんかんや退行などの明確な神経学的症状の有無、血液・髄液・尿中のある分子の異常高値・低値などの定量的に判断できる指標、画像所見等をベースにした臨床情報を主体にせざるを得ない。その意味では、これまではある症状・ある病態を基盤にした疾患レジストリ、もしくは検査手段を基盤にした疾患レジストリ等がばらばらで行われてきたと言える。

今回の iCNPG 構想では、ゲノム解析情報を最も基本的な情報と定め、表現型に関する臨床情報の収集・登録・活用する枠組みを提案し、小児脳・神経疾患患者情報システムを構築する新たな試みとなる。

B) 精神疾患・神経疾患をハブとした横串研究と成人・小児領域の縦串研究の推進

精神疾患領域

精神疾患の発症に関連する稀なゲノム変異は、先天性あるいは身体的な疾患とも関連することが多く、患者の診療においても小児神経科や脳神経内科を含む他の診療科との連携が必要である。例えば、22q11.2欠失をもつ患者は、先天性心疾患、胸腺低形成・無形成による免疫低下、口唇口蓋裂、低カルシウム血症、レム関連行動障害、パーキンソン病を合併する。ASDを高い頻度で合併するレット症候群や結節性硬化症に関して、前者はてんかん、中枢性呼吸不全、側湾症、後者は、てんかん、皮膚、神経系等に腫瘍形成が認められる。さらに、近年精神疾患との関連が報告されたCNVでも、先天性疾患や成人疾患との関連が数多く報告されている(75)。このような変異による疾患は指定難病のものも多く、患者は発達段階に応じた、診療科横断的な医学的介入が必要である。さらにゲノムデータベースが難病データベースやてんかん拠点間データベースと連携することにより、包括的なデータベースとして、実臨床や創薬等に活用可能である。また研究面では、iPS細胞やモデル動物などの利用も含めて、病態解明に向けた診療科横断的連携も必要である。

脳神経内科疾患領域

認知症については精神・神経疾患領域で共同して大規模コホートを構築し、ゲノム解析を基盤とした横串研究を推進する。筋萎縮性側索硬化症における前頭側頭型認知症の合併、脊髄小脳変性症におけるCerebellar cognitive affective syndrome: CCAS(76)、うつ病・睡眠障害とパーキンソン病・レビー小体病との関連など、精神・神経疾患領域にまたがる研究課題において、ゲノムから脳まで統合した横串研究を推進する。一方、レジストリを活用して、小児から成人にまたがる遺伝性疾患の縦串研究を推進する。

小児神経疾患領域

精神疾患及び成人神経疾患との協同研究課題として、ゲノムから脳まで統合した横串研究を推進する。特に、脳発生学及び小児発達学的観点を取り入れたデータベースとするべく、必要に応じてヒト以外の生物における遺伝子機能、分子機能を参照できるようにする。

C) 統合ゲノムデータベースの構築

精神疾患領域、脳神経内科疾患領域、小児神経疾患領域

既存の公開データベース・アルゴリズム・書誌的情報を統合した統合ゲノムデータベースを構築する。「疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析」で得られたレジストリのゲノム情報を統合する。トランスクリプトーム・エピゲノム・メタボロームなど他のオミックス解析研究の

データも組み入れる。

2) 最新の手法を取り入れたデータサイエンスの実装

精神疾患領域、脳神経内科疾患領域、小児神経疾患領域

疾患レジストリ・統合ゲノムデータベースを活用して、分子遺伝学的な病態を解明する。遺伝性疾患については、レジストリの WES・WGS データから疾患の疾患感受性・原因遺伝子を同定する研究を進める。また、統合ゲノムデータベースを活用し、疾患感受性遺伝子・原因遺伝子変異を抽出するシステムを構築し、GWAS、Phenome-wide association study (PheWAS)、Gene-gene interaction(G X G)・gene-environment interaction (G X E) analysis、expression quantitative trait loci (eQTL)、PRS、Mendelian randomization などの手法を駆使して、遺伝要因・環境要因のリスク寄与と相互作用を明らかにすることで、疾患の全容を解明する。このことは、結果的に、その先にある創薬のシーズ創出にも期する。そのためにも、ゲノム情報科学の専門家集団が協力し、AI および機械学習を含めた最新の手法を取り入れたデータサイエンスの実装を目指す。

3) 学際的・国際的なデータシェアリングの推進

A) 他の医学分野との連携

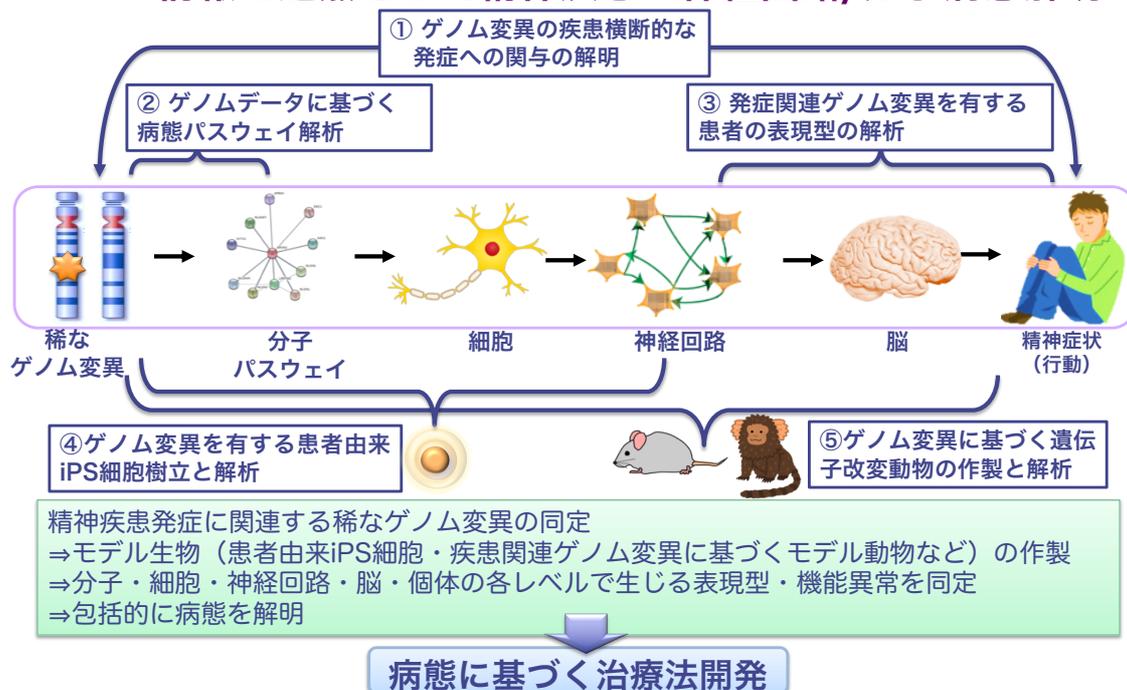
精神疾患領域

基礎と臨床におけるデータシェアリングは、創薬研究の基盤情報としても重要である。しかし、ゲノム研究からの結果を機能的に確認する一連の流れは現状でスムーズとは言えない。したがって、アカデミック間での連携は必須であり、効率的なスキームを構築する必要がある。例えば、精神疾患患者において発症に強く関与する稀なゲノム変異が同定された場合、これらの変異が、分子-細胞-神経回路-行動レベルで与える生物学的変化をモデル生物で調べ、解明された分子・神経回路病態を正常化させる化合物を探索・同定することで、新規治療薬の開発に繋げるというアプローチが理想的である（図1）。その際、特定の変異をもつ患者より樹立した iPS 細胞から分化誘導した各種神経系モデル細胞やモデル組織、ゲノム編集技術（CRISPR/Cas9 法等）により、患者の変異を模して作製されたモデル動物が不可欠である。実際、国内においても、日本人患者で同定した 22q11.2 欠失、MECP2 変異（レット症候群）、3q29 欠失、等のゲノム解析の知見に基づいた創薬研究が開始されている。これら稀なゲノム変異は、小児神経疾患や神経変性疾患発症のリスクでもあり、病態解明は広く精神・神経疾患の創薬の応用に繋げることが可能である。また、稀なゲノム変異を有する患者がデータベース化されることにより、新規向精神薬の治験も円滑に進めることが可能となる。なお現時点では、国際的にみても稀なゲノム変異に基づいた精神疾患の創薬の成功

例はないが、他の医学領域では、骨粗鬆症、糖尿病、高コレステロール血症の治療薬が開発された例がある。

図1. 希なゲノム変異を起点とした精神疾患の病態解明から病態に基づく創薬へ

ゲノム情報を起点とした精神疾患の神経回路/分子病態解明



脳神経内科疾患領域

脳神経内科疾患領域においては、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺、シャルコー・マリー・トウス病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、筋疾患など個別疾患において数千検体レベルのゲノム解析研究を推進している研究グループが存在する。それらの個別研究のデータを集約して管理し、データシェアリングを推進する。より大規模なゲノムデータベースを構築することにより、より精度の高い、スケールメリットを活かした解析が可能になる。データシェアリングに関しては運営委員会におけるガバナンスを徹底して個別研究者のインセンティブ・プライオリティを明確にする。

さらに、AMEDの基幹事業である未診断疾患イニシアチブIRUDが、Human Phenotype Ontologyを基盤としたデータシェアリングシステムを構築し、国内外の連携を積極的に推進して大きな成果を上げている。IRUDのエントリー症例においては脳神経内科疾患領域の疾患が非常に多いことから、IRUDとの有機的かつ緊密な連携により、相互の研究プロジェクトのさらなる発展が期待できる。一旦原因遺伝子候補が同定された際には、IRUD Beyondとの連携によりモデル動物を用いた機能解析をハイスループットに行うことにより、新規

原因遺伝子同定・疾患メカニズム解明・創薬シーズ発見が飛躍的に加速される。iCNPGの中核施設としての役割が想定される NCNP は、IRUD の中核機関である IRUD コーディネーティングセンターも担当していることから、直ちに緊密な連携を開始できる。

国の政策として難病診療支援ネットワークの整備が進んでおり、IRUD と並んでナショナルセンターが中核的な役割を果たすことが求められている。脳神経内科疾患領域のゲノムデータを iCNPG に集約可能とし、難病医療支援ネットワークにおける拠点病院とのデータシェアリングを推進することにより、脳神経内科疾患領域の難病診療体制を支援し、難病診療の質の向上に貢献する。

小児神経疾患領域

小児神経疾患領域においては、すでに奇形症候群、知的障害及びてんかんについて数千例規模のゲノム解析研究が行われている。これらのレガシーデータの共有は iCNPG の研究活用に極めて重要である。また、小児神経疾患領域におけるゲノム医科学的アプローチが最大限生かせる先天代謝異常症については、国立成育医療研究センターとの連携を行う事が望ましい。

B) 治療法開発・企業治験との連携

精神疾患領域、脳神経内科疾患領域、小児神経疾患領域

2) でのデータサイエンスの実装から展開される創薬シーズおよびレジストリ情報に基づき、治験にリクルート可能な症例リストを On demand で提供するシステムを構築し、企業との連携を推進して治験リクルートを円滑化する。治験時に取得されるデータも可能な限り iCNPG に格納し、将来的に活用可能な形を整える。

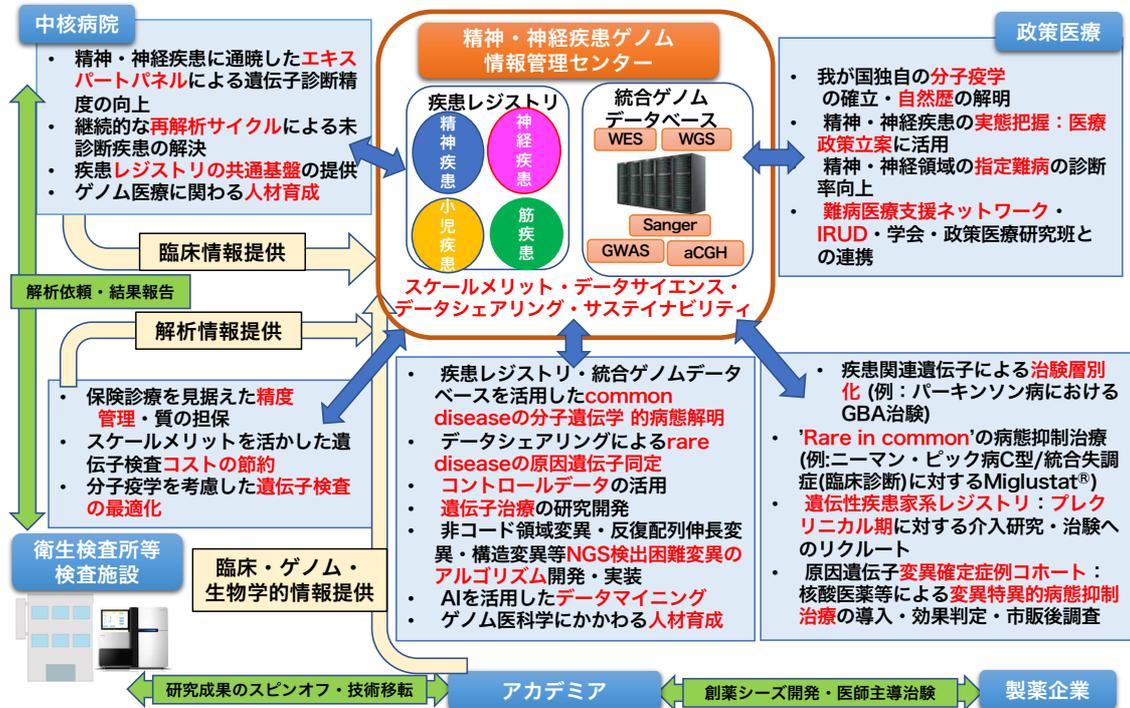
4) 研究体制維持・人材育成による **サステイナビリティ**の実現

精神疾患領域、脳神経内科疾患領域、小児神経疾患領域

ゲノム研究を基盤とした医学応用は、上述のように、期限がある研究体制では十分な成果が出ないことは明らかなことであり、長期研究を実施する体制は必要不可欠である。そのために、疾患の専門性を理解したゲノム解析専門家や、ゲノム解析を理解した各科医師を育てることは極めて重要である。

7 精神・神経ゲノム情報管理センター(iCNPG)で何を行うのか

図2. 中核的組織としての精神・神経ゲノム情報管理センター (iCNPG) の意義



精神・神経ゲノム情報管理センター(iCNPG)では、具体的作業として

- (1) 精神・神経疾患領域において、レジストリを中心とした臨床情報と、網羅的解析を中心としたゲノム情報集約 (目標①)
- (2) 精神・神経疾患領域の横串研究、小児・成人の縦串研究の推進 (目標①)
- (3) ゲノム情報解析の専門家集団を構成し、最先端の解析および (クラウド) データサーバーと分散処理フレームワーク Spark のシステムを構築 (目標②)
- (4) 臨床家・ゲノム研究者・データサイエンティストが学際的な研究を行う環境の整備
精神・神経疾患領域の横串研究、小児・成人の縦串研究の推進 (目標③)
- (5) 中核病院・衛生検査所等検査施設・アカデミア・製薬企業・政策医療との連携の推進 (目標③)
- (6) 国内・国外留学を受け入れて人材育成の推進 (目標④)

を実施する。そのため、以下の事項を重点的に拡充する All Japan の体制構築が必要とされる。

1. 中核病院との連携

疾患レジストリを活用して診断支援を行う。精神・神経疾患に通暁したエキスパートパネル

がクリニカルシーケンスの結果解釈をサポートし、中核病院の診断精度向上に貢献する。蓄積したデータに対して一定の頻度で再解析を行い、期間内に新たに同定された遺伝子も含めて分析することで、さらなる診断精度向上を目指す。一方で、疾患レジストリの共通基盤を提供して、新たな個別疾患研究を推進する。国内・国外留学等を通じてゲノム医療に関わる人材を育成する。

2. 衛生検査所等検査施設との連携

網羅的ゲノム解析を中心として、保険診療を見据えた精度管理・質の担保を行う。ゲノム解析を iCNPG で管理して一括して依頼することにより、スケールメリットを活かした遺伝子検査コストの節約を達成する。遺伝的異質性の高い疾患においては、本邦の分子疫学データを考慮に入れた遺伝子検査の効率化を提案する。

3. アカデミア（国立遺伝学研究所・国立大学法人・理化学研究所等）との連携

Common disease においては、疾患レジストリ・統合ゲノムデータベースを活用して、分子遺伝学的な病態を解明する。データシェアリングにより N-of-1 問題を解決して、希少疾患の原因遺伝子を同定する。コントロールデータを集約して遺伝子探索研究に活用する。同定した遺伝子に基づく治療法の研究開発をサポートする。NGS のデータを活用して、非コード領域変異・反復配列伸長変異・構造変異など、通常の解析で検出困難な変異の検出・意義づけを可能にするアルゴリズムを開発し実装する。AI・機械学習を活用して臨床・ゲノム情報の集積から新たな知見を創出する。ゲノム医科学における人材育成を推進する。

4. 製薬企業との連携

遺伝的背景を明確にした疾患レジストリは、製薬企業にとっても有用である。遺伝性疾患においては、原因遺伝子特異的な治療適用可能な患者群の確保が可能であり（例：脊髄性筋萎縮症、デュシャンヌ型筋ジストロフィー、ハンチントン病、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス、SOD1 変異陽性家族性筋萎縮性側索硬化症、トリプレットリピート病など）、効率よく企業治験を計画し患者リクルートを行い、治験実施・効果判定・市販後調査を行うことができる。また、メンデル遺伝性疾患の家系レジストリは、プレクリニカル期の患者に対する介入研究・治験へのリクルートの基盤となる。孤発性疾患においては、疾患感受性遺伝子によって治験の層別化が可能である（例：パーキンソン病の GBA 変異陽性患者に対する Venglustat[®]）。また、頻度の高い疾患の中に、臨床的に見分けがつかないまれな遺伝性疾患が潜んでいることがあり（Rare in common）、分子遺伝学的切り分けにより病態抑制治療適用可能な患者群を抽出可能である（例：統合失調症の臨床像を呈する

Niemann-Pick 病 C 型に対する Miglustat[®])。一方、網羅的ゲノム解析によって得られる薬剤感受性遺伝子の情報も有効に活用できる。

5. 政策医療への反映

疾患レジストりに連動したゲノム解析を推進することにより、我が国独自の分子疫学の確立が可能である。病型確定した症例を前向きにフォローすることにより、病型別自然歴が確立する。精神・神経疾患の分子遺伝学的な実態把握は政策医療に活用できる。また、数多くの指定難病の診断精度向上にも貢献する。難病医療支援ネットワーク・学会・IRUD・政策研究班との連携により精神・神経疾患領域の希少難病の診断・研究に貢献する。

6. 中央一括倫理審査 Central IRB の体制構築

多施設共同研究において、中央一括倫理審査 Central IRB の体制を整備し、一括審査による研究実施承認を行う。これにより、従来のように個別に施設での倫理審査を行うことが不要になり、機動的に研究を実施することが可能になる。

用語集

本文中に記載されている主な疾患の説明は、下記の URL を参照ください。

- ・ 自閉スペクトラム症・発達障害：
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_develop.html
- ・ 統合失調症：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_inte.html
- ・ 脊髄小脳変性症：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089922.pdf>
- ・ 筋萎縮性側索硬化症(ALS)：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089881.pdf>
- ・ パーキンソン病：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089954.pdf>
- ・ 筋ジストロフィー：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4522>
- ・ 双極性障害：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_bipolar.html
- ・ アルツハイマー病：https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_recog.html
- ・ 22q11.2 欠失：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5317>
- ・ レット症候群：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4366>
- ・ 結節性硬化症：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4384>
- ・ てんかん
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000070789_00008.html
- ・ 多系統萎縮症：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000108447.pdf>
- ・ 球脊髄性筋萎縮症：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089878.pdf>
- ・ ミトコンドリア脳筋症：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089975.pdf>
- ・ ハンチントン病：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089959.pdf>
- ・ 脊髄性筋萎縮症：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089923.pdf>
- ・ トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089928.pdf>

- ・ 瘻性対麻痺：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000157723.docx>
- ・ シャルコー・マリー・トウス病：<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089911.pdf>

以下掲載順

- ・ レジストリ：「登録」の意味から、患者を対象とした観察研究を意味する。
- ・ 変異（バリエーション）：遺伝子がなんらかの原因で後天的に変化することや、生まれた時から保持する遺伝子の違い。一塩基変異（single nucleotide variant: SNV）は、一塩基のみに限定される。
- ・ ゲノム：ヒトなどが持つ、遺伝子のひとそろい。その実態は DNA という物質。
- ・ メンデル遺伝性疾患：単一の遺伝子の違いにより発症すると考えられる疾患。主に常染色体顕性、潜性、X連鎖性などに分けられる。
- ・ Precision Medicine（精密医療）：患者一人一人のゲノムの特性、生活環境やライフスタイルなどに関する違いを考慮して、各個人に最適な治療法や予防法を提供する医療。
- ・ コホート研究：前向き研究のこと。ある時点で定めた特定の対象(参加者：コホート)を、その後、長期間にわたり経過観察する疫学的手法。
- ・ 網羅的ゲノム解析：ゲノムワイド関連研究（GWAS：別項参照）やトランスクリプトーム（別項参照）など、ゲノムを対象として網羅的に検討する解析。
- ・ ゲノムワイド関連研究(Genome Wide Association Study: GWAS)：ヒトの持つゲノムの中から、50 万～100 万個の代表的な個人差を調べることにより、ゲノムのどこに関連遺伝子が存在するかを明らかにする研究。
- ・ 全エクソーム解析(Whole Exome Sequencing: WES)：次世代シーケンサー（NGS：別項参照）を用いてタンパク質をコードする 1～2%の範囲のエクソン情報を解析し、それぞれの配列の違いや変化を同定する手法。
- ・ 全ゲノム解析(Whole Genome Sequencing: WGS)：次世代シーケンサー（NGS：別項参照）を用いて個人の全ゲノム情報を解析し、それぞれの配列の違いや変化を同定する手法。
- ・ エピゲノム：DNA の塩基配列を変えないことなく、DNA やヒストンに化学修飾することで規定される情報。
- ・ トランスクリプトーム：細胞中にあるすべての mRNA の総体。
- ・ Polygenic Risk Score (PRS)：既存の GWAS の結果を利用し、個人におけるその疾患リスクを推定する統計手法。

- ・ Mendelian randomization：自然界で行われている無作為化を利用して、SNP（別項参照）や遺伝子変異の疾患における因果関係を検討する統計手法。
- ・ ドラッグ・リポジショニング：ある疾患に対する効果が確立している治療薬から、別の疾患に対して効果を見つけ出すこと。
- ・ 次世代シーケンサー(Next Generation Sequencer: NGS)：ゲノムの塩基配列を高速に読み出せる最新装置。従来のシーケンサーに比べて、一度に多くの遺伝子を調べることができる。大量解析が可能となり、一人当たりの費用が安く解析できる。
- ・ 一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)：個人間における、人の遺伝情報を担う DNA の塩基配列における 1 塩基の違いのうち頻度が 1%以上のもの。
- ・ ゲノムコピー数変異(Copy Number Variation: CNV)：ゲノムの大きな領域が失われたり、増えたりしていること。ヒトには予想外に多くのコピー数変異が存在することが明らかとなり、精神・神経疾患との関連も多く報告されている。
- ・ 新生突然変異 (*de novo* 変異)：両親が持つておらず、子どもだけに確認される遺伝子変異。次世代シーケンサーの登場により、*de novo* 変異を見つけ出すことが進み、精神・神経疾患の一部は *de novo* 変異との関連も多く報告されている。
- ・ *In silico*：バイオインフォマティクスを用いて解析すること。
- ・ *In vitro*：試験管内など人工的な状況にあること。
- ・ *In vivo*：*in vitro*とは異なり、生体内などを対象とする。
- ・ 薬理遺伝学・薬理ゲノム学 (Pharmacogenetics/Pharmacogenomics: PGt/PGx)：薬の反応性や副作用と関連する遺伝情報を同定することを目的とした研究。
- ・ HLA：ヒト白血球型抗原の略であり、免疫に重要な役割を果たす。
- ・ バイオマーカー：生物学的指標。診断などにおいて、客観的な根拠となる物質レベルでの指標。
- ・ Trans-ethnic メタ解析：異なる民族を対象とした結果を用いた統合的な統計手法。
- ・ サンガー法：DNA の塩基配列を決定する方法論。次世代シーケンサーよりも正確であるが、網羅的な解析には適さない。
- ・ CGH アレイ法：ゲノムコピー数変異を同定することを主目的とした実験手法。
- ・ バイオバンク：疾患研究などのために、ある集団の生体試料や情報を収集すること。
- ・ エキスパートパネル：臨床的意義付けの実施者によって作成されたレポート案を精査し、修正・追記のうえで最終的な治療方針の推奨をするためのもの。
- ・ クリニカルシーケンス：がん遺伝子など特定の遺伝子に着目して塩基配列を決定し、がんなどある疾患に関連するどのようなゲノム変異が生じているかを調べる手法。

文献

1. Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, et al. Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet* 2005; 77(6): 937-44.
2. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al. Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep* 2018; 24(11): 2838-56.
3. Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, et al. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep* 2018; 22(3): 734-47.
4. Date H, Onodera O, Tanaka H, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat Genet* 2001; 29(2): 184-8.
5. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14(3): 277-84.
6. Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, et al. Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1-p13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. *Am J Hum Genet* 1997; 61(2): 336-46.
7. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8(3): 221-8.
8. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet* 1999; 8(11): 2047-53.
9. Sato N, Amino T, Kobayashi K, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)_n. *Am J Hum Genet* 2009; 85(5): 544-57.
10. Hadano S, Hand CK, Osuga H, et al. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat*

Genet 2001; 29(2): 166-73.

11. Maruyama H, Morino H, Ito H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010; 465(7295): 223-6.
12. Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, et al. ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am J Hum Genet* 2013; 93(5): 900-5.
13. Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 2015; 14(3): 274-82.
14. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392(6676): 605-8.
15. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394(6691): 388-92.
16. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 233-44.
17. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009; 41(12): 1303-7.
18. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511(7510): 421-7.
19. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019; 51(5): 793-803.
20. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48(8): 856-66.
21. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Abeta, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet* 2019; 51(3): 414-30.

22. Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdottir IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet* 2017; 49(10): 1511-6.
23. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019; 51(3): 431-44.
24. Brainstorm C, Anttila V, Bulik-Sullivan B, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, NY)* 2018; 360(6395): eaap8757.
25. PsychENCODE Consortium. Revealing the brain's molecular architecture. *Science* 2018; 362(6420): 1262-3.
26. Akbarian S, Liu C, Knowles JA, et al. The PsychENCODE project. *Nat Neurosci* 2015; 18(12): 1707-12.
27. Benbrahim Z, Antonia T, Mellas N. EGFR mutation frequency in Middle East and African non-small cell lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 891.
28. Jaffe S. Planning for US Precision Medicine Initiative underway. *Lancet* 2015; 385(9986): 2448-9.
29. Sankar PL, Parker LS. The Precision Medicine Initiative's All of Us Research Program: an agenda for research on its ethical, legal, and social issues. *Genetics In Medicine* 2016; 19: 743.
30. Liu DJ, Peloso GM, Yu H, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nature genetics* 2017; 49(12): 1758-66.
31. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell* 2019; 177(1): 132-45.
32. Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian Randomization. *Jama* 2017; 318(19): 1925-6.
33. Cuttillo CM, Austin CP, Groft SC. A Global Approach to Rare Diseases Research and Orphan Products Development: The International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). *Adv Exp Med Biol* 2017; 1031: 349-69.
34. Adachi T, Kawamura K, Furusawa Y, et al. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(9): 1025-8.
35. Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the Genetic, Genomic, Cellular,

and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell* 2019; 177(1): 162-83.

36. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011; 43(10): 969-76.

37. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2018; 23(3): 639-47.

38. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018; 50(9): 1219-24.

39. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017; 49(1): 27-35.

40. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014; 171(6): 627-39.

41. Mok KY, Sheerin U, Simon-Sanchez J, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 585-96.

42. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014; 515(7526): 209-15.

43. Skogh E, Sjodin I, Josefsson M, et al. High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(1): 4-9.

44. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016; 387(10023): 1085-93.

45. Li QS, Tian C, Seabrook GR, et al. Analysis of 23andMe antidepressant efficacy survey data: implication of circadian rhythm and neuroplasticity in bupropion response. *Transl Psychiatry* 2016; 6(9): e889.

46. Sasayama D, Hiraishi A, Tatsumi M, et al. Possible association of CUX1 gene polymorphisms with antidepressant response in major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(4): 354-8.
47. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428(6982): 486.
48. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1134-43.
49. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20(5): 1034-41.
50. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014; 5: 4757.
51. Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, et al. Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry* 2016; 80(8): 636-42.
52. Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, et al. Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population. *JAMA Neurol* 2018; 75(7): 842-9.
53. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis* 2018; 8(s1): S3-s8.
54. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2018; 17(11): 954-76.
55. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(9): 875-84.
56. Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu SI, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-

- week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(5): 529-36.
57. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(2): 96-104.
58. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(9): 795-804.
59. Wild EJ, Tabrizi SJ. Predict-HD and the future of therapeutic trials. *Lancet Neurol* 2006; 5(9): 724-5.
60. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell* 2015; 162(3): 516-26.
61. Russell MB. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17(6): 683-701.
62. Hansen RD, Christensen AF, Olesen J. Family studies to find rare high risk variants in migraine. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 32.
63. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261(5123): 921-3.
64. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1651-61.
65. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723-32.
66. Brownstein CA, Holm IA, Ramoni R, et al. Data sharing in the undiagnosed diseases network. *Hum Mutat* 2015; 36(10): 985-8.
67. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 2015; 519(7542): 223-8.
68. Lochmuller H, Torrent IFJ, Le Cam Y, et al. The International Rare Diseases Research Consortium: Policies and Guidelines to maximize impact. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(12): 1293-302.

69. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388(10063): 3017-26.
70. Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain* 2019; 142(2): 322-33.
71. Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neuroscience* 2015; 9: e1-8.
72. Yamaguchi-Kabata Y, Nakazono K, Takahashi A, et al. Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. *Am J Hum Genet* 2008; 83(4): 445-56.
73. Morris AP. Transethnic meta-analysis of genomewide association studies. *Genet Epidemiol* 2011; 35(8): 809-22.
74. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al. Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect. *Schizophr Bull* 2018.
75. Verbitsky M, Westland R, Perez A, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet* 2019; 51(1): 117-27.
76. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16(3): 367-78.

提案書作成メンバー

池田匡志（藤田医科大学医学部精神神経科学）

岡田随象（大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学）

尾崎紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野）

勝野雅央（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学分野）

加藤忠史（理化学研究所脳神経科学研究センター）

功刀 浩（国立精神・神経医療研究センター）

後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター）

齋藤伸治（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）

高橋祐二（国立精神・神経医療研究センター）

戸田達史（東京大学大学院医学系研究科神経内科学）

中込和幸（国立精神・神経医療研究センター）

望月秀樹（大阪大学大学院医学系研究科神経内科学）

和田圭司（国立精神・神経医療研究センター）