

恵比木満喬 学位論文審査要旨

主査 網崎孝志
副査 前垣義弘
同 難波栄二

主論文

Comparison of causative variant prioritization tools using next-generation sequencing data in Japanese patients with Mendelian disorders

(日本人メンデル遺伝病患者の次世代シーケンシング解析データを用いた疾患原因バリエント優先順位付けツールの比較)

(著者：恵比木満喬、岡崎哲也、甲斐政親、足立香織、難波栄二)

令和元年 Yonago Acta Medica 掲載予定

参考論文

1. Recurrent erythema nodosum in a child with a SHOC2 gene mutation

(SHOC2遺伝子変異による小児における再発性結節性紅斑)

(著者：岡崎哲也、斎藤義朗、杉田和成、野坂加苗、大野光洋、平岡弓枝、笠城典子、恵比木満喬、奈良井哲、鞆嶋有紀、高野周一、甲斐政親、足立香織、山元修、難波栄二、前垣義弘)

平成31年 Yonago Acta Medica 62巻 159頁～162頁

学 位 論 文 要 旨

Comparison of causative variant prioritization tools using next-generation sequencing data in Japanese patients with Mendelian disorders

(日本人メンデル遺伝病患者の次世代シーケンシング解析データを用いた疾患原因バリエント優先順位付けツールの比較)

遺伝学的診断を目的とした次世代シーケンサー (NGS) での網羅的な遺伝子解析では、多数のバリエントの中から疾患の原因となるバリエントを特定する必要があるが、各バリエントの病的意義の解釈に難渋することが少なくない。Sebastian Köhlerによると、ヒト疾患の概念体系的な語彙としてのHuman Phenotype Ontology (HPO) とVariant Call Format (VCF) ファイルとを併用するソフトウェアが複数開発されている。本研究では、上記ソフトウェアによる疾患の原因となる遺伝子バリエントの同定率について、実際の日本人の臨床データをもとに評価した。

方 法

本研究では2通りの研究 (「仮想患者 STUDY」および「鳥大病院 STUDY」) を実施した。【仮想患者 STUDY】 (1) 国内で報告された病的意義のあるバリエントの公開データベースDatabase of Pathogenic Variantsから無作為に100バリエントを選出した。 (2) HPOを用いて鑑別疾患をあげるフリーソフトPhenomizerを用いて、(1) のバリエントが原因となる疾患のHPOを無作為に5つ選出した。 (3) 1000 Genomes Projectに公開されている健常人VCFファイルを編集して (1) の各バリエントを有するVCFファイルを100件作成した。 (4) (2) のHPOと (3) のVCFファイルを用いて5種類のソフトウェア (Table1) で100件のデータを解析し、順位付けされたバリエントリストを用いて、(1) の疾患の同定率を評価した。【鳥大病院 STUDY】 (1) 鳥取大学医学部附属病院遺伝子診療科で次世代シーケンサーを用いて遺伝学的診断がなされた症例について、上記同様に各症例のVCFファイルとHPOから、同定率を評価した。(本研究は鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得て行い、個人情報保護に係る臨床情報を用いた解析はOFFLINE環境下で実施した。)

結 果

仮想患者を用いた解析では、対象バリエントが上位10番目以内に順位付けされる確率がhiPHIVE:91%、PhenIX:88%であった。くわえて、両ソフトウェアでは、1番目に順位付けされる確率がともに82%であった。鳥取大学医学部附属病院遺伝子診療科の症例を用いた解析では、上位10番目以内に順位付けされる確率がhiPHIVE:85.71%、PhenIX:76.19%であった。1番目に順位付けされる確率はhiPHIVE:61.9%、PhenIX:71.4%であった。

考 察

Reuben J. PengellyによるとPhenIXがもっともバリアントの同定率が高かったとの先行研究があるが、100件の仮想患者を用いた本研究の解析結果からは、hiPHIVEもPhenIXと同程度の同定率が示され、実際の症例を用いた解析からも、その傾向が確認された。HPOとVCFファイルを用いる診断補助ツールには、比較的容易に操作できる、ONLINE環境下のソフトウェアも存在するが、個人情報保護についての課題を有する。character user interface (CUI) での操作を要する為、それらの知識が必要となるが、本研究からは上記2つのツールがNGSを用いた遺伝学的診断の解析ツールとして有用であると考えられた。また、本研究は検討できていないが、HPOの設定によって結果が左右される可能性があり、患者の症状の原因となっているバリアントを上位に順位付けさせるための、HPOの設定方法についてさらなる検討が必要と考えられた。

結 論

日本人患者を対象とした疾患の原因となる遺伝子バリアントの同定に関して、他のソフトウェアと比較して、hiPHIVEとPhenIXで高い同定率が確認された。