

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2023C-6				
研究開発課題名	原因不明の小児突然死の包括的死亡検索を実現するための研究				
分類※	<input type="checkbox"/> ①	<input type="checkbox"/> ②	<input type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S
主任研究者	所属	救急診療部			
	役職	医員			
	氏名	内田佳子			
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日				

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究  
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

### 成果の概要

#### 1) 自施設及び他施設の原因不明心停止症例に対する網羅的遺伝学的解析

本年度、新たに原因不明の心停止10例の検体を受け入れた。現在までに43例の検体を受け入れ、28例で遺伝学的解析の結果が判明し6例で心停止のエピソードへの関与が考えられる遺伝子変異を検出した。検出した遺伝子変異は4例が不整脈・心筋症関連遺伝子、1例がCOL3A1遺伝子、1例がSMC1A遺伝子だった。遺伝性の変異が疑われた4例全例で希望があったため遺族の検査を行い4例全例で遺族や同胞に同変異が検出され、適切な医療機関へ紹介した。原因不明の小児心停止症例に対する網羅的遺伝学的解析としては国内で最大規模のものである。

#### 2) 網羅的遺伝学的解析を行なった他施設症例における包括的な死因究明

現在までに他施設から10例の受け入れを行なった。警察や解剖医が検査の必要性を遺族へ説明し、遺族の希望があった場合に当主任研究者へ紹介があった。全例電話で検査の説明を行い郵送により同意書のやりとりを行った。また、剖検医・臨床医(主任研究者)・遺伝科医(分担研究者)・ゲノム研究部医師等(分担研究者)で情報を集約し死因を推定した。また希望のある遺族には遺伝科医(分担研究者)より結果を説明した。これらの経験より他施設からの検体受け入れから結果説明に至るフローを策定した。

#### 3) 『突然死関連遺伝子パネル Ver 3.0』の開発

小児突然死に関連する新たな遺伝子の報告は増加の一途をたどっている。小児突然死に関連すると考えられる遺伝子のバリエーションを効率的、網羅的に検出するために、最新の情報を反映させた『突然死関連遺伝子パネル Ver 3.0』を開発した。

#### 4) 客観的なバリエーション評価に資するアノテーションの整備

公開されている最新のアレル頻度情報を解析パイプラインに導入するだけでなく、我々がこれまでに解析してきた全エクソームデータを用いて独自の in-house variant data base を構築した。このことによって、病的である可能性が高いバリエーションを客観的かつ迅速に絞り込めるようになった。加えて、AI やディープラーニングを用いた予測アルゴリズムを導入することで、検出されたバリエーションに対して、より客観的な判断できるようになった。