

平成28年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	遺伝性腫瘍の責任遺伝子探索・創薬から予防までの トータルケア	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部・ゲノム生物学 教授 西尾和人 共同研究者： 理工学部・生命科学科・分子生物学教室 教授 田村 和朗 理工学部・生命科学科・ゲノム情報神経学 准教授 西郷 和真 薬学部・創薬科学科・分子医療・ゲノム創薬学研究室・教授 杉浦麗子 薬学部・医療薬学科・化学療法学研究室 教授 中山 隆志 医学部・外科学教室（下部消化管部門）教授 奥野 清隆 医学部・産婦人科学教室 教授 万代 昌紀 医学部・外科学教室（乳腺内分泌外科部門）教授 菰池 佳史 医学部・小児科学教室 教授 竹村 司 医学部・病理学教室 伊藤 彰彦 医学部・皮膚科学教室 大磯 直毅 医学部・産婦人科学教室 浮田 真沙世 医学部・ゲノム生物学教室 講師 坂井 和子	

1. 研究目的・内容

本研究の目的は、遺伝性腫瘍に対する遺伝子診断ならびに予防切除等の術式を実施できる体制を構築することである。この体制構築により、BRCA1/2 遺伝子変異保有者の選択肢のひとつとして、遺伝カウンセリングでの十分な情報提供のもと、その意義や問題点を十分に理解していただいた上で、ご本人の意思を尊重して、予防切除等の術式の実施を可能にすることを目的としている。また付属病院で発見される各種遺伝性腫瘍の症例の責任遺伝子を明らかにし、その機能異常を明らかにすることにより創薬へと展開する。

2. 研究経過及び成果

① 遺伝性腫瘍の診断・カウンセリング・予防的治療法の実施体制の構築

来るべき、遺伝子診断に基づく precision medicine の先駆けとなる診療体制が構築された。具体的には遺伝子診療部において、遺伝子診療部長：万代昌紀 教授、遺伝アドバイザー：西尾和人教授、3名の臨床遺伝専門医と遺伝カウンセラーからなる遺伝子診療体制を構築した。またその体制を HP 上で公示した。本学における遺伝子診療部の特徴としては、地域の医療機関からの患者様の紹介を受け、一般臨床医では診断困難な遺伝性疾患の診断を行うこと、遺伝カウンセリングを行い適切な医療に繋げることがあげられる。診療内容は遺伝性疾患疑い患者の遺伝学的な診断と遺伝性疾患についての総合的な遺伝カウンセリングである。研究としては、遺伝性疾患の病態解明に関する研究や遺伝性疾患の倫理的問題の解決に関する研究が倫理委員会の承認を受けて実施する体制が構築された。特に乳がんおよび卵巣がんにおける BRCA1/2 遺伝子変異保有者に対する情報提供、カウンセリングを実施する体制を構築し、稼働している。また、近畿大学医学部附属病院遺伝子診療部設立 1 周年記念講演会（2017 年 2 月 18 日 15 時 30 分～17 時 10 分、於近畿大学医学部小講堂）や第 9 回がんセンター市民公開講座（於近畿大学医学部 平成 29 年 3 月 4 日）で広く啓蒙活動を実施した。

近畿大学医学部堺病院で発見された遺伝性疾患と考えられる、家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群の責任遺伝子の同定のため、研究計画書を作成し、近畿大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得た。一家系の発症者・非発症者のエクソーム解析を実施し、ネフローゼ症候群に関連する遺伝子の絞込みを行い、候補遺伝子を得た。皮膚科で発見された症例 13 番染色体部分トリソミーモザイクを伴った低メラニン症の遺伝子解析をおこない報告した。

② 遺伝性腫瘍の診断・カウンセリングの実施

近畿大学大学院で養成された、理工学部生命科学科、大学院総合理工学研究科における遺伝カウンセラー養成課程により養成された、3名の遺伝カウンセラーを近畿大学医学部附属病院に常駐させ、近畿大学医学部附属病院遺伝子診療部において、2016年度本学内助成金による非常勤職員による癌遺伝子診断の補助、抗癌剤オラパリブ、ベラパリブ等の学内治験における遺伝子診断の補助業務をおこなった。並びに小児科、神経内科等でも遺伝子診断業務についての補助業務をおこなった。

③ 遺伝性腫瘍の遺伝子診断

近畿大学ライフサイエンス研究所ゲノムセンターおよび医学部ゲノム生物学教室において、次世代シーケンサー等を用い患者検体の遺伝子解析を実施した。解析結果は、本研究チームのメンバーによるエキスパートパネルにて吟味し、主治医に返却した。未確定な症例に対しては、さらなる遺伝子解析を実施するかの可否を決定した後、必要な場合には網羅的な遺伝子解析研究（エキソーム解析あるいは全ゲノム解析）を実施した。実施件数は本年度約100例であった。

④ 遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対する包括的ケアの実施

上記研究コアチームが担当し、家族歴の聴取、遺伝カウンセリング、遺伝子診断の説明と同意取得を行う。BRCA1/2 遺伝子変異を認めた場合には、患者本人・家族の遺伝カウンセリングを臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーにより実施する等遺伝性乳がん卵巣がん症候群患者及び家族に包括的ケアを実施した。

⑤ 予防的切除の実施

予防的乳房切除やリスク低減両側卵巣卵管切除術の施行に関する強い希望が本人及び家族から示された場合、エキスパートパネル、倫理委員会等で再度検討し、承認された場合は施行する体制を構築した。現在までに対象となる症例はない。継続して研究の実施に当たる。

⑥ その他の遺伝性腫瘍への展開

大腸がんを中心にリンチ症候群が疑われる症例に対して、上記と同様の手順で、承認・合意を得た後、遺伝カウンセリングを実施の後、確定診断の為、マイクロサテライト不安定性(MSI)検査を外部委託機関と契約の元で実施した。その他の遺伝性腫瘍が疑われる症例に対しても同様の手順で、遺伝子解析を実施した。

⑦ 責任遺伝子の機能解析、創薬への展開

遺伝性腫瘍において責任遺伝子が未知な疾患や亜型は多数あり、既知の遺伝子検査のみでは同定に至らない場合も多い。附属病院で見いだされる遺伝性疾患において、既存遺伝子検査により同定されない症例について、エキソーム解析、全ゲノム解析を含む遺伝子解析を実施することにより責任遺伝子を同定した。また、その遺伝子の機能解析を実施することにより疾患との関連性を明らかにした。薬学部では、免疫・皮膚疾患に重要な役割を有するケモカイン・ケモカイン受容体関連因子のノックアウトマウスを作成し、皮膚の炎症や肥厚の改善を指標にした化合物の探索を開始している。本学にて同定された尋常性表皮水疱症の責任遺伝子の機能解析と創薬の展開は、本疾患に対する創薬等を開始した。

⑧ 種々の遺伝性疾患に対する遺伝子診断への展開

各種遺伝性疾患に対する遺伝子解析パネルが発表された場合、その検査法の分析法の妥当性を検討し、実測定が可能な体制を構築する体制を構築した。

以上の各研究項目について次年度も、引き続き継続し、実績を構築する。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

予定した研究計画の各項目について研究の進展は予定通り進んでいる。研究実績を積み上げるために、各項目の研究を継続する。

特に、予防的乳房切除やリスク低減両側卵巣卵管切除術の施行に関する強い希望が本人及び家族から示された場合、エキスパートパネル、倫理委員会等で再度検討し、承認された場合は施行する体制を構築した。現在までに対象となる症例はない。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Pigment Cell Melanoma Res	雑誌	2017. 3. 30
第27回日本色素細胞学会学術大会	口頭	2016. 11. 12-13