

# 平成 30 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	遺伝性疾患の責任遺伝子探索・創薬から予防までのトータルケア	
研究者所属・氏名	<p>研究代表者：医学部・ゲノム生物学教室 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 松村 謙臣                      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 教授 伊藤 彰彦                      医学部・皮膚科学教室 准教授 大磯 直毅                      医学部・ゲノム生物学教室 講師 坂井 和子</p>	

## 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、その意義や問題点など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。

下記のテーマについて計画した。

- 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
- ② 遺伝性腫瘍の診断・カウンセリングの実施
- ③ 遺伝性腫瘍の遺伝子診断
- 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
- ⑤ 予防的切除の実施
- ⑥ その他の遺伝性腫瘍への展開
- ⑦ 責任遺伝子の機能解析、創薬への展開
- ⑧ 種々の遺伝性疾患に対する遺伝子診断への展開

## 2. 研究経過及び成果

本年度は下記の研究を継続的に実施した。

- 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

遺伝子パネル検査など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。具体的には遺伝診療部において、遺伝診療部長：松村 謙臣教授、遺伝アドバイザー：田村和朗、西尾和人、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維持し、遺伝カウンセリングを実施した。具体的には、地域の医療機関からの患者の紹介を受け、一般臨床医では診断困難な遺伝性疾患の診断を行い、遺伝カウンセリングを行い適切な医療に繋げることができたと考えられる。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。本年度実績としては、200 件を超えるカウンセリングの実施実績となった。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中である。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。がんセンター市民公開講座等で広く啓蒙活動を実施した。

近畿大学病院で発見された家族性疾患と考えられる各種疾患の責任遺伝子の同定のため、一家系の発症者・非発症者のエクソーム解析を実施し、関連遺伝子の絞込みを行い、候補遺伝子を得ている。さらに候補遺伝子について、機能解析を開始している。

遺伝性腫瘍の診断・カウンセリングの実施としては、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が近畿大学医学部附属病院に常駐し、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。また、小児科、神経内科関連疾患を有する患者・家族に対して遺伝子診断業務の補助業務をおこなった。

#### ② 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、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（エク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 200 件であった。

#### 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あるいは免疫チェックポイント阻害薬の薬物療法を検討する方に対して、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、エクソーム解析、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実施中である。

#### 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について、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、実績を集積する。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

### 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。

がんの遺伝子パネル検査については、近大クリニカルシーケンスとして本学の実績が認められ、保険収載された。がんの遺伝子パネル検査の実装のモデル的医療・研究機関として、わが国のがんプレジジョンメディスンを牽引する。

### 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)
Journal of clinical and experimental hematopathology	雑誌(論文)	Epub 2019 Feb 7
The Scientific World Journal	雑誌(論文)	2019
Journal of Clinical Oncology	雑誌(論文)	2019
Lung Cancer	雑誌(論文)	2019 Jan
The Prostate	雑誌(論文)	2019
The Oncologist	雑誌(論文)	Epub 2018 Nov 13
Oncology Letters	雑誌(論文)	Epub 2018 Sep 20
Cancer Sci.	雑誌(論文)	Epub 2018 Nov 27
BMC cancer	雑誌(論文)	2018 Aug
Cancer Sci	雑誌(論文)	Epub 2018 Nov 13
Endocrinology	雑誌(論文)	2018 Nov
Oncogene	雑誌(論文)	Epub 2018 Oct 9
Cancer Sci	雑誌(論文)	2018 Sep
Ann Oncol	雑誌(論文)	2018
Oncotarget	雑誌(論文)	2018 May
Oncotarget	雑誌(論文)	2018 Apr
Breast Cancer	雑誌(論文)	2018 Apr
Breast	雑誌(論文)	2018 Apr
Eur J Dermatol	雑誌(論文)	2018 Apr
入門腫瘍内科学	雑誌	2019
癌と化学療法	雑誌	2019.09
臨床病理レビュー	雑誌	2019 夏
がん分子標的治療	雑誌	2019.03
泌尿器外科	雑誌	2019.01
日本外科学会雑誌	雑誌	2019.03以降
JAMTTC ニュースレター	雑誌	2019
MM J (毎日メディカルジャーナル)	雑誌	2018.10.15
Progress in Medicine	雑誌	2018.09.10
肝胆膵	雑誌	2018.8
日本医師会雑誌	雑誌	2018.10
展望	雑誌	2018.11

日本外科学会雑誌	雑誌	2019. 03
臨床検査	雑誌	2018. 11
遺伝子医学 MOOK	雑誌	2018. 9
実験医学	雑誌	2018. 09
遺伝子医学	雑誌	2018. 09
消化器・肝臓内科	雑誌	2018. 07. 28
近畿大学医学雑誌	雑誌	2018. 06
日本抗加齢医学会総会プログラム・抄録集 18回	雑誌	2018. 05
気管支学	雑誌	2018. 05
医学のあゆみ	雑誌	2018. 05
胆と膵	雑誌	2018. 04
Prostate Journal	雑誌	2018. 04
Cancer immunotherapy	口頭	2019. 03. 30
がんゲノム医療コーディネーター研修会	口頭	2019. 03. 23
Novartis LC Medical Seminar	口頭	2019. 03. 17
がんゲノム医療講習会	口頭	2019. 03. 03
GIOTRIF Meet the Expert in 北陸	口頭	2019. 02. 16
ASCO 2019 Genitourinary Cancers Symposium	口頭	2019. 02. 14-16
第34回名古屋国際癌治療シンポジウム	口頭	2019. 02. 09
平成30年度 がんプロ教育合同フォーラム	口頭	2019. 02. 05
第12回日本海肺癌化学療法研究会	口頭	2019. 01. 26
第6回 JMAC シンポジウム	口頭	2019. 01. 25
第3回 Liquid Biopsy 研究会	口頭	2019. 01. 19
Basic Biology Seminar in Okayama	口頭	2018. 12. 21
第49回神戸肺癌カンファレンス	口頭	2018. 12. 14
日本バイオセラピー学会・日本がん免疫学会合同シンポジウム	口頭	2018. 12. 14
NCC がん専門相談員向け研修会	口頭	2018. 12. 13
日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術フォーラム	口頭	2018. 12. 06
第6回遺伝看護セミナー	口頭	2018. 12. 01
第59回日本肺癌学会 学術集会 イブニングセミナー	口頭	2018. 11. 30
第59回日本肺癌学会 学術集会	口頭	2018. 11. 30
市民公開講座 (おれんじの会)	口頭	2018. 11. 24
第3回大分県腫瘍・血液内科懇話会	口頭	2018. 11. 21
WJOG 大阪市民公開講座	口頭	2018. 11. 18
Immuno-Oncology web ライブセミナー	口頭	2018. 11. 06
第4回 WJOG 合同グループ会議	口頭	2018. 11. 03
Translational Reserch seminar	口頭	2018. 10. 30
第56回 日本癌治療学会学術集会	口頭	2018. 10. 18
日本臨床検査自動化学会 第50回大会 サテライトセミナー	口頭	2018. 10. 11
神戸大学医学部附属病院 地域がん診療	口頭	2018. 10. 07

連携拠点病院機能強化事業		
九州大学胸部疾患研究施設第66回開港 記念講演会	口頭	2018.10.06
近畿大学がんゲノム医療 第2回がん薬物 療法研修	口頭	2018.10.04
Lung Cancer Symposium	口頭	2018.10.02
日本皮膚科学会大阪地方会	口頭	2018.09.29
大阪府立大学 がん看護講演会	口頭	2018.09.29
BMS パートナリング&イノベーションセミ ナー	口頭	2018.09.25
17th biennial meeting of the international gynecologic cancer society	口頭	2018.09.14-16
Applied Biosystems and Ion Torrent World Tour	口頭	2018.09.14
Lung Cancer Conference2018	口頭	2018.09.08
Premium Meet The Expert	口頭	2018.09.01
Lung Cancer Precision Medicine Conference 2018	口頭	2018.08.25
第一回中外メディアカンファレンス	口頭	2018.08.02
がん研有明病院 薬剤部	口頭	2018.07.28
第16回日本臨床腫瘍学会 学術集会	口頭	2018.07.20
第25回日本遺伝子診療学会大会	口頭	2018.07.13
第4回クリニカルバイオバンク研究会シン ポジウム	口頭	2018.07.08
第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (WCP2018)	口頭	2018.07.04
American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2018	口頭	2018.07.01-05
第49回日本膵臓学会大会	口頭	2018.06.30
第46回箱根呼吸討論会	口頭	2018.06.29
第16回 JSMO プレスセミナー	口頭	2018.06.25
第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 市民 公開講座	口頭	2018.06.24
近畿大学がんゲノム医療 がん薬物療法 研修	口頭	2018.06.21
名古屋市立大学 血液腫瘍内科学教室・呼 吸器免疫アレルギー内科学教室 合同集 談会	口頭	2018.06.02
カレントセラピー座談会	口頭	2018.05.30
第18回日本抗加齢医学会総会	口頭	2018.05.26
第41回日本呼吸器内視鏡学会学術集会	口頭	2018.05.24
第26回日本外科学会 第26回生涯教育セ ミナー	口頭	2018.05.19
Premium Meet The Specialist	口頭	2018.05.19
第106回日本泌尿器科学会総会	口頭	2018.04