

連鎖領域からの家族性甲状腺がん原因遺伝子のポジショナルクローニング

●小島 俊男
理化学研究所

<研究の目的と進め方>

原因遺伝子や遺伝形式が不明な家族性の甲状腺疾患としては、家族性非髄様癌甲状腺腫、家族性パセドウ病、家族性慢性甲状腺炎、家族性腺腫様甲状腺腫などがある。本研究では、これらの中でも特に遺伝要因が強く発症に関与していると考えられる家族性非髄様癌甲状腺腫を対象として、ゲノム全域罹患同胞対連鎖解析によって我々が同定した疾患連鎖領域からの疾患感受性遺伝子の同定を試みる。家族性甲状腺腫のうち髄様癌についてはRET遺伝子が原因であることが知られており、また、非髄様癌甲状腺腫では特殊なタイプの甲状腺腫家系 (oncocytoma) を用いた連鎖解析の報告があるものの、一般的な非髄様癌甲状腺腫での感受性遺伝子は同定されていない。本研究で感受性遺伝子が同定できれば、疾患罹患患者において、その遺伝子変異の有無を調べることで、遺伝子の変異の有無を調べることで、術前に遺伝子変異があることが判明されれば、術式・術後追加治療・フォローアップの方法などの適応が決定できる可能性がある。また家系内で将来発症するリスクのあるメンバーに対して、保因者・非保因者の同定が可能となる。保因者に関しては早期発見・早期治療が可能となる。

本研究計画の解析試料は、医療法人 財団 野口記念会 野口病院から提供を受ける。野口病院は1922年に創設された歴史ある病院で、甲状腺疾患、副甲状腺疾患、糖尿病、骨粗しょう症等の代謝疾患の専門病院として高い評価を受けている。中でも甲状腺の手術件数、治療件数はともに世界一の実績がある。

<2007年度の研究の当初計画>

1. ゲノム全域罹患同胞対連鎖解析により得られた連鎖領域を対象として家族性甲状腺がん300例、非罹患患者300例の遺伝マーカーを用いたケースコントロール相関解析により、病因遺伝子の絞込みを行う。
2. DNAマイクロアレイを用いたゲノム全域コピーナンバー解析を行う。
3. 患者サンプルを用いて候補遺伝子の全てのExon及びその周辺ゲノム領域の変異スクリーニングを行い、疾患感受性遺伝子の同定を目指す。
4. 腫瘍組織でのゲノム構造解析、遺伝子発現解析を行う。

これらにより、非髄様癌甲状腺がんの遺伝背景を明らかにしたい。

<2007年度の成果>

1. ケースコントロール相関解析は、当初予定していた連鎖領域を対象とする前に高密度SNPsジェノタイプングアレイを用いてゲノム全域を対象として行うこととした。現在、家族性甲状腺がん200例、非罹患患者200例のタイピングを行っている。
2. DNAマイクロアレイを用いたゲノム全域コピーナンバー解析に関しては、高精度のアルゴリズムを開発している。また、これとアレイデータ評価機能、遺伝解析機能を統合した解析システムの構築を進めている(理研ゲノムセンター ゲノム情報グループ、小長谷博士、長谷川氏との共同研究)。このシステムを利用して、高密度SNPsジェノタイプングアレイデータを解析している。
3. 候補遺伝子の変異スクリーニングに関しては、新たな疾患感受性遺伝子の同定には至らなかった。
4. 腫瘍組織でのゲノム構造解析、遺伝子発現解析に関しては、年度内70症例を目標に解析を進めている。

<国内外での成果の位置づけ>

非髄様癌甲状腺腫での感受性遺伝子は同定されていない。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

1. ケースコントロール相関解析は、甲状腺がん300例、非罹患患者300例の収集はできなかった。甲状腺がん300例の収集は目処が立ったが、非罹患患者300例は、収集予定が立っていない。
2. ゲノム全域コピーナンバー解析に関しては、開発解析アルゴリズムが実用レベルに達していないため、解析が進んでいない。今後は、既存のもの利用も含めて検討していきたい。
3. 候補遺伝子の変異スクリーニングに関しては、新たな疾患感受性遺伝子の同定には至らなかった。
4. 腫瘍組織でのゲノム構造解析、遺伝子発現解析に関しては、データ取得中であり、データ解析には至っていない。

<今後の課題>

1. 患者サンプルの変異スクリーニングでアミノ酸置換を同定している遺伝子について、成果をまとめる。
2. 実用レベルのマイクロアレイ解析システムを構築し、マイ

クロアレイデータの解析を促進する。

3. 腫瘍組織の遺伝子発現データの解析に着手する。

<成果公表リスト>

成果公表

なし。

共同研究

科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究
II sub-common disease をモデル疾患とした疾患遺伝子同定と
個人型易罹患性診断への応用 研究代表者；井ノ上逸朗（東
海大）に参加。この研究では、家族性非髄様癌甲状腺癌のゲ
ノム全域罹患同胞対連鎖解析を行っている。