

家族性腫瘍の臨床および家系登録情報に立脚したゲノム情報システムの構築と活用

●田村 和朗¹⁾ ●山村 武平²⁾ ●富田 尚裕²⁾ ●宮本 正喜²⁾ ●宇都宮 譲二²⁾ ●古山 順一²⁾
 ●榎藤 延久²⁾ ●岩間 毅夫³⁾ ●渡邊 聡明⁴⁾ ●武田 祐子⁵⁾ ●菅野 康吉⁶⁾

1) 近畿大学理工学部 2) 兵庫医科大学医学部 3) 助佐々木研究所 4) 帝京大学医学部 5) 慶應義塾大学看護医療学部
 6) 慶應義塾大学医学部

<研究の目的と進め方>

家族性腫瘍は「悪性腫瘍」と「遺伝」という二つの大きな課題を克服するため、患者家系と医療者、研究者がともに協力して研究と対策を行ってきた。従来の家系解析や臨床データの蓄積のもとに、ゲノム情報を加え、確度の高い予測を打ち出せるシステムを構築することを本研究の目的とする。悪性腫瘍の多くは早期診断、早期治療によって対処可能な疾患であり、適切な医療介入が予後を決する。悪性腫瘍疾患は国民の生涯罹患リスクが約50%に達し、家族性腫瘍は全腫瘍患者の数%に認められることから絶対数は必ずしも少なくないことがうかがわれる。ゲノム情報を統合した新しい遺伝子診療システムが確立されることで予後の向上が望める。報告者らは家族性腺腫性ポリポシス症を中心に遺伝性大腸癌の診療と研究の一体化と向上を目指してきた。その中で遺伝子検査を基に行う遺伝子診断は遺伝医療の中で大きなウェイトを占めている。遺伝子検査の感度・特異度を高め、正診率を向上させることは最も根本的な課題である。さらにその結果の意味するところを的確に把握し、患者家系の健康維持、医療への還元が望まれている。

さらに医療体制の構築が重要であり、関連する研究者・医療者の協働するシステム作りが必要である。中央登録施設や各地域の中核施設との連携を密にし、広域的な遺伝子診療ネットワーク体制を構築していく必要があり、本邦の広い地域の研究者で研究体制を組織した。家族性腫瘍疾患に関するゲノム情報をより有意義に活用できる遺伝子診療システム構築のため、人材養成も含め、木が熟したと考え研究を行った。

<2007年度の研究の当初計画>

家族性腫瘍をモデルに30年以上蓄積された臨床・家系情報とゲノム情報を統合し、疾患の成因解明はもとより、それを基にした遺伝子医療システムの充実を図る。2007年度の行動目標は次の通りである。

- (1) 家系情報、臨床情報、病理学的情報の収集と活用（個人情報保護に関わる法律の下で適切に行うために）
- (2) ゲノム解析の精度向上と迅速化
- (3) ゲノム多様性と疾患との相関
- (4) 新しい遺伝子診療システムの構築と癌対策（各施設内におけるシステム整備）
- (5) 広域的遺伝情報ネットワークと次世代への対応（複数の施設間の情報交換システム）
- (6) 患者家系支援、遺伝的知識の啓発および人材育成支援

2007年度は2006年度同様に遺伝性消化器癌に重点を置き、他臓器腫瘍にも視野を広げて研究を進める。遺伝的背景を明らかにし、臨床に還元するために、「(2) ゲノム解析の精度向上と迅速化」、「(4) 新しい遺伝子診療システムの構築と癌対策」、「(5) 広域

的遺伝情報ネットワーク」を最優先に進める予定ではじめた。また、ゲノム情報と疾患の関連を平易に述べた冊子物を作成し、患者家系のリテラシー向上と診療への還元を図る。さらに同一疾患罹患患者間の病態相違点のひとつにゲノム多様性が関与することが指摘されている。責任遺伝子および関連遺伝子内の多様性解析を進めることを予定した。

<2007年度の成果>

- (1) 遺伝性大腸癌の遺伝子解析が進み、遺伝子診断、病態解明、治療法選定等に貢献できることが明らかとなった。遺伝子解析向上（①解析の迅速化、②精度向上）を adenoma-carcinoma sequence のモデル疾患である家族性腺腫性ポリポシス (FAP) のうち classical type FAP との APC germline mutation を同定するため、APC 全翻訳領域の DNA-sequencing 解析を行った。スクリーニング解析に続いて確認解析を含め1週間以内で全行程が完了可能な状況となった。しかし、APC の DNA-sequencing 解析のみでは79%の変異同定にとどまる。常染色体劣性遺伝でポリープ数が減弱する AAPC に認められる MAP (*MUTYH*-associated polyposis) を視野に *MUTYH* の全翻訳領域の DNA-sequencing 解析を行った。4%が *MUTYH* の両アレル変異由来のポリポシスであった。
- (2) 点突然変異、微小な挿入/欠失変異を検出する DNA Sequencing 法のみを駆使しても変異検出率は83%程度にとどまる。大領域のゲノム変化に対応するため、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法を導入し、結果、APC 遺伝子で5%、*MUTYH* 遺伝子で1%に新たな異常を検出した。1家系において家系内で大領域の欠失が保存され伝達されていることを確認し、MLPA 法は発症前診断に応用可能な検査法であることが示唆された。100個以上消化管にポリープが確認された104家系の発端者で92例が germline mutation を同定することが可能であった。検出率を89%程度まで向上させることができた。
- (3) Microsatellite Instability (MSI) test の活用など腫瘍の発生原因、特性を知る技術は進歩している。また、遺伝性非ポリポシス大腸癌 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer; HNPCC) の拾い上げ検査としての位置づけや制癌剤の奏効性との関係をさらに明らかにする (0701311758Watanabe T, *Cancer Res.* 66, 9804-9808, 2006) が必要であり、研究を進めている。今後は Genotyping など更なる解析法の向上を目指す。
- (4) 昨年度、遺伝子解析と治療効果に関する報告を行った (0702121247, Gega M.; *J Clin Oncol* 24: 102-105, 2006) がさらに診療症例数を増加させて研究を進めてきた。
- (5) 若年性ポリポシスや Cowden 病など遺伝性大腸癌のカテゴリーの中でも稀少な疾患群の解析を手がけてきた。若年性ポ

リポーシスは過誤腫症候群に含まれる消化器癌の高危険度群である。今回、5家系において *SMAD4* 遺伝子と *BMPRIA* 遺伝子の解析を行うことができた。内訳は *SMAD4* 遺伝子変異が2家系、*BMPRIA* 遺伝子変異が1家系でいずれも novel mutation であった。本症は悪性化のみならず、放置すると貧血、低タンパク血症が進行し危険な状態に陥ることがあり、早期診断が望まれる。遺伝子検査が貢献できる疾患のひとつと考えられた。

- (6) 遺伝情報の開示を含め、その取り扱いには患者家系の人達にとって重要である。昨年度、その心理的負担に関する報告を行った (Takeda T, *J Fam Tumor* 6, 45-52, 2006) が、実際に家族性腫瘍の臨床に応用する際の課題を調査している。

<国内外での成果の位置づけ>

遺伝性大腸癌は国内外で多くの解析が行われてきた。しかし、*APC* 遺伝子の DNA-sequencing 法のみでの対応は困難であり、我々はポリポーシス症候群でいち早く *MUTYH* 遺伝子変異を解析をはじめた。欧米でも解析結果の集積が行われているところである。現在の課題の一つはヘテロ接合体の頻度 (変異アレル頻度の調査) とその個体の大腸癌リスクの評価である。明らかなポリポーシスの発症はないものの、塩基除去修復能の低下は存在していると考えられる。大腸癌など悪性腫瘍のリスクが高まるとの報告があるが、まだ検証にいたっていない。本邦においても解析を急ぐ必要があると考えている。

若年性ポリポーシス等、過誤腫症候群の報告は国内外ともに解析が少なく、臨床部門との共同研究を精力的に進め、わが国の報告を行うことが必要と考える。

HNPCC はポリポーシス症候群に比較し、症例数が多いと推測されるが、本邦では低い発症率である。大腸癌研究会等での調査結果が報告されているが、本研究組織では MSI を用い、有効な薬剤投与を明らかにしてきた。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

- (1) ポリポーシス症候群に関連する 100 個以下の大腸腺腫を有する家族性多発性大腸腺腫症の遺伝的な背景がいまだ不明である。疾患体系が異なる可能性がある。
- (2) 大領域にわたるゲノム異常に網羅的ゲノム解析を用いたいと考えているが、まだ実現されていない。
- (3) 各研究者間の遺伝情報を共有するために、迅速に対応でき、利便性の高いかつ安全なネットワーク構築が必要であるが、個人情報関連法の制定後の社会的な認識が多様で、現在稼動するためのコンセンサスを得ることが困難であった。

<今後の課題>

- (1) 大腸腺腫が 100 個以下の多発性大腸腺腫症、あるいは attenuated type polyposis の症例においては *APC* 及び *MUTYH* 遺伝子変異が認められていない。現在用いている PCR-sequencing 法や MLPA 法に限界があり、検出できない新たな遺伝子変化が存在するのか、それとも新たな原因遺伝子が関与しているのか明らかにしたい。前者に関しては genome-wide の網羅的な解析が有効な可能性もあり、今後解析の機会があれば行いたいと考えている。
- (2) 劣性型のポリポーシス症は数少ないが、*MUTYH* 遺伝子のような塩基除去修復に関わる遺伝子においてはヘテロ保因者がか

なり存在することが考えられる。わが国におけるヘテロ保因者頻度 (アレル頻度) はまだ調査されておらず、明らかにした。さらに孤発性大腸癌例の中に *MUTYH* 遺伝子ヘテロ保因者が存在する可能性があり、わが国独自のリスクを明らかにする必要がある。

- (3) 遺伝情報の活用を行うための情報ネットワークの構築が必要であり、安全性を確保し、利便性の高い通信システムや家系情報ソフトの改良を行う必要がある。
- (4) (1) ~ (3) を統合して、真に臨床データと遺伝情報を統合し、長期的・広域的遺伝子医療拠点を構築するためには、人材育成を含め、遺伝医療に関するすべての要因の向上を進めたい。

<成果公表リスト>

1.0801291638

玉置知子, 宮本正喜, 齊藤優子: 臨床遺伝学—診療に必要な最新情報の取り扱い—臨床遺伝部の役割— 臨床産婦人科学, 61, 1114-1121 (2007).

2.0801292136

田村和朗, 宇都宮譲二, 古山順一: 家族性腺腫性ポリポーシス. Year Note 2008 別冊, SELECTED ARTICLE 2008 主要病態・主要疾患の論文集, 129-138, メディックメディア, 東京 (2007)

3.0801291950

田村和朗, 富田尚裕. 家族性腫瘍—基礎と臨床の接点—, がん体験から見えてきたこと—医療・家族・社会—. 文部科学省特定領域研究「応用ゲノム」編 (2008).

4.0801291917

田村和朗, 小杉真司: 近畿大と京都大が合同プログラム, 遺伝カウンセラー・コーディネータユニット. 産経新聞, 2007/07/07 刊.