

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「家族性がん」  
(次世代シーケンス解析技術を駆使した家族性乳がんの原因探索)
2. 研究開発代表者： 中村 清吾 (学校法人昭和大学 医学部外科学講座 乳腺外科学部門)
3. 研究開発の成果

家系内にがんが集積する家族性がんは、発がんの高危険度群でありその診断・治療・予防は重要課題である。家族性乳がんや遺伝性非腺腫性大腸がんでは、家族歴や既往歴から「家族性」又は「遺伝性」を疑われても、既知の原因遺伝子の変異は約 50%の症例に検出されるにとどまり、これらの疾患をはじめとする家族性がんの多くの症例はいまだ原因不明である。「家族性がん」分野では、このような家族性がんを対象に、遺伝診療における倫理的対応が十分に可能な医療施設から構成される研究班を形成し、そこで得られる家族性がんを疑われる家系よりゲノム DNA を抽出し、次世代塩基配列解析及び SNP 解析等により胚細胞系列変異・体細胞変異及び罹患性関連多型を解析した。そして、得られた情報に対して遺伝情報学的解析を駆使し新たな原因遺伝子の探索から診断・治療法を開発することを目標とした。

BRCA検査陰性症例（第1対象）として、昭和大学より79例、聖路加国際病院より49例、四国がんセンターより4例、がん研有明病院より33例、慶応大学より1例の計166例の検体を収集し、検査に依頼した。

これまでに遺伝カウンセリングを受けたが、BRCA検査が実施されなかった症例（第2対象）及び新たに遺伝カウンセリングを受けた症例（第3対象）として、昭和大学より107例、聖路加国際病院より33例、四国がんセンターより51例、がん研有明病院より54例、慶応大学より13例の計258件の検体を収集し、順次検査に依頼した。

平成 27 年度の総検体数は 348 例であり、うち BRCA 遺伝子検査が行われ BRCA 遺伝子変異が陰性であった症例は 99 例、BRCA1/2 変異不明が 249 例であった。348 検体の DNA 抽出を行った。支援基盤において、平成 26 年度分も合わせ 225 検体の全エクソンシーケンス解析が終了した。生殖細胞系列変異コールは 216 検体で終了し、そのうち 75 検体の高次解析が終了した。

1 検体あたり、851,373 の SNV（1 塩基バリエーション）または indel（挿入・欠失）が検出され、エクソン上、またはスプライスサイト上の SNV は 24,184 であった。同義的置換とコモン SNP を除去してもなお 1 検体あたり 598 変異が残った。そのうち、タンパク短縮化を伴うような変異は 1 検体あたり 28.4 の変異が検出された。

家族性乳がんの既知原因遺伝子として、高危険度群 4 遺伝子ならびに中等度危険度群 10 遺伝子の計 14 遺伝子が知られている。その 14 遺伝子に着目して検討したところ、BRCA 陰性 75 検体のうち、5 検体に 3 遺伝子のタンパク短縮化を伴う変異を認めた。また 25 検体には 8 遺伝子の変異を認めた。そのうち、9 検体で 4 遺伝子のタンパク機能の障害が予測された。

対象患者の中で、手術あるいは生検による乳がん組織検体が利用可能な症例について、体細胞変異解析を行う目的で、研究支援基盤と連携して 22 検体の乳がん組織検体より DNA の抽出を行った。