

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「家族性がん」（本邦における家族性膵臓がんの原因遺伝子の探索）
2. 研究開発代表者：谷内田真一（国立研究開発法人国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野）
3. 研究開発の成果

本研究は、国立研究開発法人 国立がん研究センターと学校法人 東京女子医科大学、国立大学法人 京都大学の共同開発である。家族性すい臓がんは、第1度近親者（親子または兄弟姉妹）に2人以上のすい臓がん患者のいる家系に発症するすい臓がん、と一般的に定義されている。本定義にしたがって、国立がん研究センター（中央病院・東病院）と東京女子医科大学に保存されている検体を対象に計100家系の試料を収集した。発端者100名の Germline DNA と発端者のうち23名にがん部（凍結組織）由来の DNA を収集した。SureSelect XT Human All Exon V5+UTRs（Agilent Technologies 社）を用いて、全エクソン領域と UTR 領域のライブラリ調製を行った。国立がん研究センター研究所で、HiSeq2000（Illumina 社）を用いて全エクソン・シーケンス解析を行った。加えて、Germline DNA とがん部（凍結組織）由来の DNA を用いて aCGH 解析によるコピー数解析を行った。さらに100家系のうち、未発症者家族24名の血液由来 Germline DNA を用いて全エクソン・シーケンス解析を行った。Germline DNA を用いた平均の Sequence depth は 95x で、がん部（凍結組織）由来の DNA を用いた平均の Sequence depth は 146x であった。これらのシーケンスデータは「バイオサイエンスデータベースセンター」が運営する「ヒトデータベース」に登録した。データの情報解析は、HGVD（Human Genetic Variation Browser）と 1000 genome（日本人）の SNP データを用いてアノテーションを行った。加えて、国立がん研究センター研究所でシーケンス解析した胃がん130例の Germline DNA との比較を行い、家族性すい臓がん集団に特徴的な遺伝子の同定を行った。

さらに、上述の網羅的な全エクソン・シーケンス解析に先立ち、欧米で報告されている家族性すい臓がんの関連遺伝子（BRCA2 など）の Targeted deep sequencing を行った。BRCA2 などの DNA 修復関連遺伝子の変異検出は治療に直結するため、本邦におけるこれらの遺伝子変異に関する検討は、強い社会的要請によるものである。家族性すい臓がんのすい臓がん全体に占める頻度は、国立がん研究センター中央病院で 7.5%（68/907 人）と東京女子医科大学病院で 6.9%（20/290 人）であった。それらの 88 名のうち、54 名で血液由来 Germline DNA が入手可能であった。21 遺伝子の Targeted deep sequencing（Sequence depth は平均で 714x）を行い、Deleterious variants に対してはサンガー法により検証を行った。その結果、8 名（14.5%）で標的とした遺伝子の Deleterious variants を同定した。その内訳は BRCA2（3 名）、PALB2（2 名）、ATM（2 名）と MLH1（1 名）であった。本邦においても一定の割合で、欧米で報告されている DNA 修復関連遺伝子の Germline 変異が認められることが、本研究開発で初めて明らかとなった。

日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会（委員長・高折恭一）は事務局（京都大学）を設置し、全国の登録施設からデータベース登録を開始した。登録制度と並行して研究開発代表者と研究開発分担者の古川 徹（東京女子医科大学）は実証研究に向けた前向き研究の立案を行った。研究開発代表者は、国立がん研究センターや京都大学で定期的に打ち合わせを行い、プログラムの総合的推進を行った。