試料・情報分譲申請用研究計画書（概要）					
研究番号	2021-0064	利用するもの	遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)関連癌の既往歴のない成人男女の基本情報、調査票情報、ゲノム解析情報。		
主たる研究機関	お茶の水女子大学	分担研究機関	なし		
研究題目	がん抑制遺伝子BRCA1バリアントの表現型予測に関するデータ解析研究	研究期間	令和4年8月1日　～　令和~~7~~ 8年 3月 31日		
実施責任者	由良　敬	所属	お茶の水女子大学	職位	教授
研究目的と意義	がん抑制遺伝子*BRCA1*の塩基配列の変化(以下、バリアント)から遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)と診断されると、サーベイランスや予防的切除術でがんによる死亡のリスクを低減することができます。しかし*BRCA1*遺伝子の塩基配列のバリアントによっては臨床的意義が明らかになっていないものがあり、遺伝学的検査を行なっても曖昧な結果が出て診断が難しい場合があります。 そこで本研究では、*BRCA1*遺伝子のバリアントの臨床的意義を推定する新しいバイオインフォマティクス手法を開発することを目的としています。BRCA1タンパク質は他のタンパク質と相互作用し、複合体を形成してがんの発生を抑制することがわかっています。*BRCA1*遺伝子の情報に加え、これに相互作用するタンパク質をコードする遺伝子のバリアントを組み合わせることで、遺伝情報からがんの発症を予測するための解析を行います。				
研究計画概要	これまでの研究活動で、BRCA1と生体内で相互作用するタンパク質を48種類同定しています。乳がん罹患者とそうでない人との間で、BRCA1とこれら相互作用タンパク質のバリアントを抽出します。BRCA1との相互作用面に存在するバリアント、BRCA1と共役するバリアントなどを見いだし、バリアントが統計的に有意に偏っているかを明らかにします。同時に機械学習の手法も活用します。ランダムフォレストモデルを用いたclinical significanceの予測を試みます。ここではバリアントの位置、バリアントにより変化する前後のアミノ酸残基の性質などをパラメータとして決定木を作成し、それらをブートストラップ集約で組み合わせます。乳がん罹患者と健常者のデータそれぞれから8割を用いてモデルを学習し、残り2割のデータを用いてモデルの精度を検証することで最適なモデル構築を目指します。				
期待される成果	本研究によって、*BRCA1*だけでなく、相互作用タンパク質をコードする遺伝子のバリアントも含めた情報から個人の表現型を予測することができます。これによって、HBOCの診断のために遺伝学的検査を受けた人に対して、治療や適切なサーベイランスなど具体的な健康行動を示すことができる機会が多くなると考えられます。				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	東北大学東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会において、2022年3月に承認を受けています。また、研究期間の延長については2024年8月に同委員会において承認を受けています。				
倫理面、セキュリティー面への配慮	分譲された情報は、東北メディカル・メガバンク機構のセキュリティ・ポリシーに沿ってネットワークから切り離されたスタンドアローンの環境でのみ解析します。				
その他特記事項					

*公開日　2024年10月30日