

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)						
審査委員会受付番号	2016-1011	利用するもの	情報:ゲノム情報(全ゲノム、SNPアレイ)、調査票項目および検査項目の情報			
主たる研究機関	昭和大学		分担研究機関	東北大学、聖路加病院、四国がんセンター、慶応義塾大学、相良病院、がん研究会、横浜市立大学		
研究題目	NGS技術を駆使した遺伝学的解析による家族性乳癌の原因遺伝子同定と標準化医療構築			研究期間	平成28年5月25日～平成34年3月31日	
実施責任者	中村 清吾	所属	昭和大学 医学部	職位	教授	
研究目的と意義	<p>日本人においては、全乳がん症例の15%を家族性乳がんが占めているにもかかわらず、その半数以上は原因遺伝子が不明である。なお、本事業での「家族性乳がん」の定義は、厳しい判定基準としての評価が確立している「野水基準に合致する症例」と、野水基準には合致しないものの、HBOCコンソーシアムが提唱する「野水基準に準ずる判定基準に合致する症例」の2群の症例を指す。</p> <p>本研究開発の第一の目標は、日本人における家族性乳がんの新たな原因遺伝子の同定である。家族性乳がんの新規原因遺伝子あるいは高い妥当性を有する原因候補遺伝子を同定することを目指す。本研究の第二の目標は、日本人における変異アレル(レアバリエント)頻度と各変異アレルの発症リスク評価を行うことである。既報の原因遺伝子でも、BRCA1およびBRCA2遺伝子以外の遺伝子は、未だ乳がん発症リスクが確定していない。BRCA1およびBRCA2遺伝子以外の既知の原因遺伝子の、乳がん発症と連関を示す新規変異アレルを同定する。</p> <p>本研究開発では、450例以上の家族性乳がん患者のゲノムDNAを採取し、約250例についてはNGS技術を用いて全エクソーム塩基配列解析情報を得る。さらにその家系員約250名についてもDNAを採取し、そのゲノム解析を行う。これらを、既に先行研究で取得済みの家族性乳がん患者250例のゲノム情報とともに、東北メディカル・メガバンク機構の全ゲノムリファレンスパネルに含まれるゲノム情報と比較し、各種の情報解析を行う。本研究の成果は、個々の患者さんに最適な治療を提供する、個別化医療の基盤となる。</p>					
研究計画概要	<p>Exome解析によって取得した400例の家族性乳がんの原因因子の探索を全ゲノムリファレンスパネル情報を活用しつつ、遺伝学・情報科学的解析による原因遺伝子候補の探索を行う。</p> <p>平成28年度:2000人規模の全ゲノム健康人データベースと統合比較解析することでより効率よく、家族性がん家系におけるレアバリエント候補変異の探索技術の開発を行う。また、情報科学技術を活用した推定を含めた機能アノテーション技術の開発を行う。家族性がん家系集積法とレアバリエント同定法の開発を推進し、家系構成員を効果的に集積し、効率的な次世代シーケンス解析を行う方法を決定する。</p> <p>平成29年度:平成28年度に引き続き、3000人規模の全ゲノム健康人データベースと統合比較解析を行う。家系付き健康人データベースを活用しハプロタイプレベルでの探索手法について検討を行う。前事業で得られた変異アレル候補について、近親者の変異アレル情報を用いて、家系情報に基づいた変異アレルの絞り込みを行う。患者の乳がん検体を用いて分子腫瘍学的に変異アレルの絞り込みを行う。</p> <p>平成30年度:平成29年度に引き続き、5000人規模の全ゲノム健康人データベースと統合比較解析を行う。さらに、ハプロタイプレベルでの探索手法を適用し原因探索の効率化を進める。平成28～29年度に得られた変異アレル候補について、近親者ならびに患者乳がん検体の変異アレル情報を用いて変異アレルの絞り込みを行う。</p> <p>平成31～33年度(見通し):1万人以上の健康人データベースと統合比較解析することでより効率よく、家族性がん家系におけるレアバリエント候補変異の探索、また、情報科学技術を活用した推定を含めた機能アノテーションを行う。また、構造変異などについても最新情報解析手法を取り入れ探索できる技術の開発を行う。変異アレルの絞り込みを推進し、できるだけ多数の変異アレルの同定を目指す。</p>					
期待される成果	<p>本研究で行う、大規模な集団を対象とした、広範にわたるSNPs等の遺伝的多形を用いたヒトゲノム解析により、家族性乳がんに関連する遺伝子が同定できる可能性がある。これら家族性乳がん関連遺伝子の発症リスクを評価することで、正確に個人の病態を把握し、患者個人に適した、より効率的な治療が可能となり、多くの家族性乳がん患者の生活の質の向上が期待される。また、家族性乳がん関連遺伝子のアレル頻度を推定することで、日本全体の発症頻度を推測することができ、家族性乳がんの治療法の選択の基盤となる。</p>					
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<ul style="list-style-type: none"> <li>・昭和大学 ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会において課題名「NGS技術を駆使した遺伝学的解析による家族性乳癌の原因遺伝子同定と標準化医療構築」審査、承認(平成28年9月12日 申請番号:第208号)</li> <li>・がん研究会 ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会において課題名「NGS技術を駆使した遺伝学解析による家族性乳癌の原因遺伝子同定と標準化医療構築」審査、承認(平成28年5月25日)</li> <li>・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 課題名「ヒト全ゲノム解析に基づく高精度の住民ゲノム参照パネルの作成」審査、承認(平成28年10月5日 受付番号:2016-25)</li> </ul>					
倫理面、セキュリティ面への配慮	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいた管理を実施する。</li> <li>・個人情報の漏洩については万全の注意を払い、個人同定のリスクを下げるため、配布情報には遺伝子型などは含めない。</li> <li>・東北メディカル・メガバンク事業の試料・情報分譲審査委員会の定めるセキュリティポリシーを遵守する。</li> </ul>					
その他特記事項	<p>本研究計画の主な財源は平成28年度の日本医療研究開発機構の委託研究事業 次世代がん医療創生研究事業 研究領域E(チーム型)である</p>					
* 公開日	平成28年12月5日					
* 東北大学東北メディカル・メガバンク事業に協力された方で、本研究に限って試料・情報の利用を希望されない方は、下記までご連絡下さい。	<p>三世代コホート参加者 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 三世代コホート室 022-718-5162  地域住民コホート参加者 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 地域住民コホート室 022-718-5161</p>					