

What's new? —研究室探訪—

信州大学医学部遺伝医学教室  
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

古庄 知己

遺伝医学教室は、臨床遺伝学を専門とする医師、遺伝医学を専門とする研究者、認定遺伝カウンセラーからなる研究室です。受診者数・疾患の多彩さともに日本最高の遺伝医療を展開している附属病院遺伝子医療研究センターと連携し、遺伝性・先天性疾患に関する臨床的・基礎的研究を推進しています。次世代シーケンス、マイクロアレイ、FISHなど遺伝学的解析を駆使し、遺伝性結合組織疾患、知的障がいに伴う症候群などの病態・自然歴解明に取り組んでいます。日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development; AMED）が推進する未診断疾患イニシアチブ（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases; IRUD）の拠点施設として、全エクソーム解析など網羅的遺伝子解析を通じた遺伝性・先天性疾患の原因遺伝子探索にも参加しています。

特に、エーラス・ダンロス症候群においては、世界屈指の拠点施設であり、なかでも筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群においては、国内外施設とともに臨床研究および病態解析・根治療法開発研究を展開し、世界をリードしています。また、重篤な疾患としてこれまで光があたることが少なかった13トリソミー、18トリソミーにおいても、自然歴・健康管理指針の構築に役立つエビデンスを次々に発信しています。

さらに、認定遺伝カウンセラーを中心に、遺伝性・先天性疾患を持つ人たち・家族の心理社会的研究などの遺伝カウンセリング研究も行っています。

### 1. 筋拘縮型（古庄型）エーラス・ダンロス症候群の包括的研究

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome; EDS）は、関節過可動性、皮膚過伸展性、各種臓器の脆弱性を呈する遺伝性結合組織疾患です。1人の患者様との出会いに始まり、10年の歳月をこえて、他の患者様に出会い、また国内共同研究で原因遺伝子 *CHST14* を単離、病態の一部を解明し、疾患概念を確立しました。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）、日本医療研究開発機構（難治性疾患実用化研究事業）、科研費基盤(B)などの支援を得て、国内共同研究を推進し、患者由来サンプルおよび疾患モデル（iPS細胞、ノックアウトマウス）を用いた病態解析研究、遺伝子治療を含めた治療法開発研究を展開しています。古庄は、国際EDSコンソーシアムのMedical and Scientific Boardの一員、特に本病型に関する責任者として、診断基準および新分類作成に貢献、もう1つの原因遺伝子である *DSE* に変異を有する場合を含め、筋拘縮型EDS（Musculocontractural EDS）と命名しました（mcEDS-*CHST14*, mcEDS-*DSE*）。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターには、10名をこえる患者様が全国から受診されます。教室員、学内の基礎・臨床研究者、国内外共同研究者、そして自主研究学生さんも参加しながら、様々な基礎的・臨床的エビデンスを発見し、世界に発信しています。

### 2. 遺伝性結合組織疾患の包括的研究

遺伝性結合組織疾患（Heritable connective tissue disorders）は、結合組織を構成する成分の遺伝的な異常に起因する疾患群です。近年、分子遺伝学的基盤、病態、自然歴が明らかになってきており、臨床情報・分子遺伝学的情報を駆使した正確な診断と、それに基づく最適なマネジメントを、世代を越えて家系全体に提供する枠組みが必要です。代表的な疾患として、マルファン症候群（Marfan Syndrome; MFS）、エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome; EDS）、骨形成不全症（Osteogenesis Imperfecta; OI）があります。当教室では、2013年、全国に先駆けて次世代シーケンサーによる遺伝子解析体制を導入、全国からの検体を解析してきました。現在、世界有数の解析拠点に成長しております。2017年からは診療の一環として実施する（クリニカルシーケンス）体制を構築（主に保険診療）しました。現在、遺伝型と臨床症状との関係を明らかにする研究、根本的治療を視野に入れた基礎研究などを、教室員、学外共同研究者で協力して取り組んでいます。

### 3. 遺伝性・先天性疾患の自然歴・健康管理指針の構築

長野県立こども病院その他全国の施設と協力して、様々な遺伝性・先天性疾患の自然歴、健康管理指針構築に関する臨床研究を行っています。特に、これまで重篤さから治療の制限が推奨されてきた18トリソミー、13トリソミーに対する積極的治療（新生児集中治療、外科的介入）の有効性また生存児の自然歴等に関するエビデンスを世界に先駆けて示してきました。原因遺伝子発見に関与したコフィン・サイリス症候群の臨床調査でも世界をリードしています。

#### 4. 遺伝性・先天性疾患のクリニカル・シーケンス体制の構築

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンスを駆使したクリニカル・シーケンス（診療に役立つ遺伝学的検査）体制を、全国に先駆けて構築しました。既に100件をこえる遺伝学的検査（保険収載疾患を中心に）を実施し、診療に役立っています。これまで日本では、特に稀少疾患の遺伝子解析は、専門とする研究者の個人的な努力で研究費に基づき実施されてきましたが、持続性や精度管理の点で病院または検査会社の体制で実施していくことが求められるようになりました。当教室では、厚生労働科学研究費・難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に関する研究」班の一員として、日本における遺伝性・先天性疾患のクリニカル・シーケンス体制の構築に貢献しております。

#### 5. 先天異常症の臨床細胞遺伝学的解析

遺伝医療において先天異常症の原因検索・確定診断を目的に実施する各種遺伝学的検査のうち、染色体に視点を置いた各種細胞遺伝学的解析を実施しています。マイクロアレイ染色体解析のデータから、病態に関連している（可能性のある）ゲノムコピー数バリエーション（CNVs）の同定とともに、搭載されているSNPプローブのgenotype情報から片親性イソ／ヘテロダイソミーについても解析しています。またCNVsに伴うあるいは独立した染色体再構成を、BACプローブを用いた多色染色体分裂像FISH解析により確認しています。通常のG分染法では同定が困難であるものの遺伝カウンセリングに重要な、不均衡型染色体構造異常患者家系の両親等に対する潜在性不均衡型構造異常の保因者確認などにも対応しています。

#### 6. 分子細胞遺伝学的解析研究

次世代シーケンス解析技術の開発により網羅的ゲノム解析が普及、疾患に関連するゲノムバリエーション情報が蓄積されてきています。しかしながら、疾患の発症やその病態には、シーケンス解析では特定が困難なゲノム変化も少なくありません。BACプローブを用いた染色体分裂像FISH法による、均衡型構造異常切断点解析や、複雑構造異常や構造異常モザイクなどのダイナミックなゲノムバリエーションの解析を精力的に実施し、想定していなかった複雑な染色体の再構成を数多く検出してきました。また、3D-FISH法を用いた染色体の核内配置と遺伝子発現解析、RNA-FISH法を用いた相同染色体を区別した1細胞発現解析などのエピジェネティックなメカニズムの影響についての解析も試みています。さらに、染色体の再構成については、次世代シーケンスと多色染色体分裂像FISH法を駆使したシーケンスレベルの解析研究にも取り組み、ヒトゲノムのさらなる多様性についての新知見を得ることをめざしています。

#### 7. 知的障がいをはじめとした神経発達症（neurodevelopmental disorders）の研究

知的障害（ID）、自閉スペクトラム症、てんかん等の神経発達症を対象とした、全国的にも例がない専門外来「ID外来」を2014年4月に開始しました。当院小児科、長野県立こども病院、県内病院小児科などから現在まで150名以上の患者様が紹介受診されています。遺伝学的検査・解析として、染色体検査、マイクロアレイ染色体検査、次世代シーケンサーを用いた候補遺伝子パネル解析を駆使し原因探索を行っています。陰性例に対しては未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を通じて全エクソーム解析を行っています。

#### 8. 脊髄小脳変性症をはじめとした神経遺伝性疾患の網羅的遺伝子解析

脳神経内科および神経難病学講座と共同で、神経遺伝性疾患の遺伝学的診断と遺伝カウンセリングに取り組んでいます。特に遺伝性脊髄小脳変性症においては、フラグメント解析法やサンガー法を駆使して、200家系を超える患者さんの遺伝子解析を実施しています。2015年より、次世代シーケンサーを導入し、候補遺伝子を搭載したパネル解析を駆使し、病型未同定家系の原因探索を行っています。

また、脳神経内科・耳鼻咽喉科をはじめとする院内各診療科と共同で診断委員会を運営し、未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を通じた全エクソーム解析を行っています。

このように、「**遺伝性・先天性の疾患・障害を持つ方々が、生き生きと暮らせる社会作りに貢献する**」という基本ミッションのもと、様々な基礎的・臨床的研究を行なっております。興味のある方、共同研究を希望される方は、気軽に教室員にご相談いただければと思います。どうぞよろしくお問い合わせください。