

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 信州大学医学部クリニカル・シークエンス学講座

古庄 知己

遺伝医学教室では、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、および学生（大学院生、医学科）が活動しています。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、遺伝学的検査の国内普及をミッションとした寄付講座である医学部クリニカル・シークエンス学講座と一体となり、様々な遺伝性・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。次世代シークエンス、マイクロアレイなど遺伝学的解析を駆使し、遺伝性結合組織疾患、遺伝性神経疾患、神経発達症などの病態・自然歴解明に取り組んでいます。また、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。本稿では、こうした取り組みの概要を記します。

### 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。著者が2001年に埼玉県立小児医療センター遺伝科で出会った1人の患者様（現在成人になり、近隣に転居され附属病院各科に通院しています）に始まり、10年の歳月をこえて、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。著者は、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、国内多施設共同研究を推進するとともに、世界的な患者・専門家協働団体である The EDS Society における Medical and Scientific Board のアジア人唯一のメンバーとして、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しました。2017年に発表された新国際分類に、筋拘縮型 EDS（Musculocontractural EDS）として登録されました。2022年には世界初の国際共同臨床調査の結果を発表し、詳細かつ包括的な自然歴を確立しました。

現在、高橋有希助教が当教室における筋拘縮型 EDS 関連基礎研究の中心的存在として、骨病変の病態探索に取り組んでいます。また、信州大学基盤研究支援センター動物実験支援部門の吉沢隆浩助教（ノックアウトマウスを軸とした病態解析研究）、医学部組織発生学教室の岳鳳鳴助教（iPS 細胞を用いた病態解析研究）、運動機能学教室の高橋淳教授、上原将志講師、磯部文洋博士（骨病変の臨床的研究）、耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室の河北真幸医師（聴覚の臨床的研究）との学内共同研究も進めています。さらに、小野史子大学院生や医学科学生（田山純鈴さん、河崎萌花さん）も筋拘縮型 EDS の病態解析研究に取り組んでいます。

附属病院遺伝子医療研究センターには、20名をこえる患者様が全国から受診され、世界最大の患者コホートを形成しています。医学部附属病院臨床研究支援センターの協力を得て、世界初の前向き大規模患者データベースを、将来の臨床試験にも対応できる EDC（Electronic Data Capture）システムを利用して構築しました。米原優香認定遺伝カウンセラーが中心となって運営しており、詳細な自然歴情報を継続的に発信する基盤が整いました。

### 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、先に述べた EDS の他に、マルファン症候群、骨形成不全症があります。当教室では、2013年、全国に先駆けて次世代シークエンス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。世界有数の解析拠点に成長し、2017年からは診療の一環として実施する遺伝子解析（クリニカルシークエンス）体制を構築（主に保険診療）しました。山口智美助教が中心となって研究を進め、これまでに骨形成不全症（武田良淳社会人大学院卒業生 [長野県立こども病院遺伝科]）、血管型 EDS、類古典型 EDS 1 型の大規模調査を発表、遺伝型と臨床症状との関係を明らかにしてきました。現在は神谷素子助教が日本初の古典型 EDS の調査を、降篠めぐみ社会人大学院生（相澤病院小児科）が血管型 EDS の治療法に関する調査を、また永井爽社会人大学院生（北里大学病院遺伝診療部）が関節型

EDS の調査を進めています。2020年、EDS に関心を寄せる基礎研究者・臨床医が ALL JAPAN で集結した日本 EDS 研究会を創立しました（会頭：古庄，事務局：山口助教）。2024年、「遺伝性結合組織疾患の病態解明と治療法開発」という多施設共同研究を立ち上げ、日本における EDS をはじめとする遺伝性結合組織疾患の研究を主導しています（“EDS JAPAN”）。

### 3. 遺伝性・先天性疾患のクリニカル・シークエンス体制の構築

医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、山口助教が中心となり、次世代シークエンスを駆使したクリニカル・シークエンス体制を、全国に先駆けて構築しました。保険収載疾患また保険収載されていなくても指定難病の診断など診療上有用な222疾患の約800遺伝子を解析することができます。院内のみならず、15の大学病院、3つの小児病院からの検体を受け入れています。また、標準的な次世代シークエンスでは解析できない疾患（類古典型 EDS 1 型、色素失調症、ゴーシェ病）の解析法を開発しました。さらに、寄付講座であるクリニカル・シークエンス学講座の活動を通じて、附属病院遺伝子医療研究センターで確立した解析法を日本全国に普及させるために検査会社への導出を積極的に行っています。新たな遺伝子解析法やデータベースの構築をテーマに、医学科学生（松永伊代さん）や修士課程大学院生（鶴岡滯さん）が研究に取り組んでいます。

### 4. 遺伝性神経疾患の遺伝医学研究

中村勝哉講師を中心に、脳神経内科と共に遺伝性神経疾患に関する様々な研究に取り組んでいます。最近、脳神経内科の関島良樹教授、吉長恒明助教（以前に附属病院遺伝子医療研究センター〔当時、遺伝子診療部〕に在籍）らとの共同研究で、県内に患者様が多く医学部附属病院にとって重要な疾患である遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）の遺伝医療、特に発症前診断と遺伝カウンセリングに関する現状をまとめ国際誌に報告しました。また、IRUD プロジェクトによる網羅的遺伝子解析を通じて様々な稀少遺伝性神経疾患の原因遺伝子を解明し、報告しています。

### 5. 神経発達症の遺伝医学研究

高野亨子講師を中心に、知的障害（Intellectual Disability ; 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で唯一の専門外来である“ID 外来”を2014年4月に立ち上げました。県内小児神経グループの協力を得て、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多数の患者様が紹介受診されています。染色体検査、マイクロアレイ染色体検査、次世代シークエンスを用いた候補遺伝子パネル解析、そして IRUD プロジェクトを利用した網羅的遺伝子解析により原因遺伝子を探索し、成果を報告してきました。

### 6. 分子細胞遺伝学的研究

福嶋義光前教授の時代から受け継がれてきた研究で、現在、涌井敬子講師を中心に行われています。次世代シークエンスが普及してきた現在においても、染色体の詳細な構造解析が有用な場合は少なくありません。BAC プローブを用いた染色体分裂像 FISH 法により、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んでいます。さらに、染色体の再構成については、次世代シークエンスと多色染色体分裂像 FISH 法を駆使したシークエ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。長年行われてきたマイクロアレイ染色体検査は、保険診療として実施できるようになり、臨床チーム（高野亨子講師、神谷素子助教）とともに結果解釈そして診療へのフィードバックを行っています。

### 7. 様々な遺伝性・先天性疾患の臨床研究

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、著者のライフワークである18トリソミー症候群、13トリソミー症候群に関して、多くの成果を発信し続けてきました。18トリソミー症候群、13トリソミー症候群は、これまで生命予後の厳しさ、生存児の重度発達遅滞といった重篤さから治療の制限が推奨されてきましたが、これまでに18トリソミー症候群、13トリソミー症候群に対する標準的新生児・小児集中治療の有効性、18トリソミー症候群に対する食道閉鎖根治術の有効性（西恵理子社会人大学院卒業生〔大阪母子医療センター遺伝診療科〕）、18トリソミー症候群のあるこ

どもを持つ家族の思いなどを国際誌に報告してきました。最近、佐藤梨里子社会人大学院生（長野県立こども病院耳鼻咽喉科）は、18トリソミー症候群のある子どもの難聴および補聴器の有用性を世界で初めて明らかにしました。

#### 8. 遺伝カウンセリング研究

附属病院遺伝子医療研究センターには4人の認定遺伝カウンセラー（黄瀬恵美子，小島朋美，佐久彰子，米原優香）が在籍しており，全国最大規模の遺伝外来を運営しています。出生前検査，多発性内分泌腫瘍症，関節型EDS，心筋症など外来診療を通じて得られた知見を積極的に国内外の学術集会などで発表しています。また，修士課程遺伝カウンセリングコースの大学院生は，様々な遺伝性・先天性疾患の実態調査や遺伝医療に関する意識調査などに取り組んできました。現在，佐伯久美子さんが在籍し，研究準備中です。

#### 9. Rare Disease Team

研究室横断的な Rare Disease Team を構築し，様々な遺伝性・先天性疾患の基礎研究を進めています。その一環で，信州大学基盤研究支援センター動物実験支援部門の吉沢隆浩助教が主導する顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの病態解明と治療法開発に協力しています。現在，田中龍一修士課程大学院生が病理解析などに取り組んでいます。

#### 10. 社会人大学院生による多彩な研究

当教室では，社会人大学院生（博士課程）による自由な研究を支援しています。坂口友理社会人大学院生は発達障害に関する臨床研究に取り組んでいます。また，長野県立こども病院との連携大学院協定に基づく社会人大学院生は，循環器，新生児，神経，アレルギー，臨床検査など多彩な分野の研究に取り組み，医学博士の取得を目指しています。

当教室では，「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，頼もしい事務スタッフ（村山明奈さん，市原理絵さん）および技術スタッフ（滝口百合さん，小林史帆さん）に支えられながら，様々な基礎的・臨床的研究に取り組んでおります。大切にしている姿勢は以下の通りです。

- ・教員・スタッフ・大学院生は皆，「研究者」でありたい。
- ・「研究者であること」は，テーマを持ち，自ら計画し，まとめ，発信すること。
- ・診療・実験で見つけたささいなことでも自分が大切と思えば発信すべし。
- ・「発信すること」は，ラボミーティング，研究会，学術集会，そして論文で完結する。
- ・お互いの研究テーマを理解し，敬意を持ち，助け合うこと。
- ・得意でない領域・分野は，得意な施設・研究者とコラボすること。

当教室の研究に興味を持たれた方，共同研究を希望される方は，気軽にご相談下さい。どうぞよろしくご厚意申し上げます。