

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591977

研究課題名(和文) 大腸ポリポージスにおける日本人型MUTYH遺伝子異常の実態とその検出法の確立

研究課題名(英文) Mutation analysis of MUTYH in Japanese colorectal adenomatous polyposis patients

研究代表者

灌 景子 (Taki, Keiko)

東京工業大学・資源化学研究所・産学官連携研究員

研究者番号：50332284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：多発大腸腺腫の臨床所見から家族性大腸腺腫症(FAP)と診断されながら、生殖細胞系列にAPC遺伝子変異が同定されない症例(APC-)が30%程度あり、解析系を整備し病態解明に取り組んだ。生殖細胞系列APC(-)14例(30個以上の腺腫)中3例にAPC体細胞モザイク変異が認められた。MUTYH遺伝子変異については、明白な病的変異やゲノム再編成はなく、IVS10-2A>Gヘテロ接合体を3例認めた。70歳以上で癌罹患歴のない115人との比較でリスクを検討し、オッズ比5.4(95%信頼区間1.22-24.0)を得た。罹患リスクへの関与が示唆されたので、さらに症例を蓄積し、今後検証する必要がある。

研究成果の概要(英文)：Some of colorectal polyposis patients without detectable germline APC mutations are considered to carry germline mutations in the MUTYH gene. Because limited information is available on MUTYH variants and their contribution to polyposis, we investigated whether 14 polyposis patients without detectable germline APC mutations carried germline MUTYH mutations. Somatic APC mosaic mutations were detected in three polyposis cases (21%) and no biallelic germline MUTYH mutations were detected. Three patients had an IVS10-2A>G MUTYH heterozygous mutation. We investigated the allele frequency with 115 controls over 70 years of age without cancer history. The allele frequency was 0.022 (5 variants). The odds ratio of IVS10-2A>G was 5.4 (95% confidence interval: 1.22-24.0). Though our sample size is too small to make a definitive conclusion, the odds ratio was significantly higher in case group. Further analysis was required to assess the risk of variant for colorectal polyposis.

研究分野：分子生物学, 臨床遺伝学, 放射線生物学

キーワード：MUTYH 家族性大腸腺腫症 FAP MAP 大腸ポリポージス ミスマッチ修復 大腸癌 MYH

## 1. 研究開始当初の背景

家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)は(i)大腸にほぼ100個以上の腺腫を有する、または(ii)腺腫の数は100個に達しないがFAPの家族歴を有する場合に臨床的診断がなされる。FAPは、多数の大腸腺腫性ポリープの発生の他にも十二指腸腺腫性ポリープ、デスモイド腫瘍など多彩な病像を呈する。この症候群において、生殖細胞系列に癌抑制遺伝子である*APC* 遺伝子(Kinzler et al., 1991; Nishisho et al., 1991; Groden et al., 1991)に変異が見つかる場合には、遺伝学的にFAPと定義され、優性遺伝形式をとる。しかしながら、約3割の症例(2から5割とする報告もある; Heinimann et al., 2001)では、*APC* 遺伝子の生殖系列変異が発見できない

(以下germline *APC*(-)と表記)。

近年、新たにDNA塩基除去修復遺伝子の一つである*MUTYH* 遺伝子がポリポーシスの原因遺伝子として注目されている(*MUTYH* 関連ポリポーシス, MAP)。*APC* 遺伝子変異が同定された家族性大腸腺腫症(以下germline *APC*(+)と表記)において、大腸腺腫が癌に進行する生涯罹患リスクは、ほぼ100%であるのと同様に、予備的な知見ではあるが*MUTYH* 関連ポリポーシスにおいても、それに近い生涯罹患リスクが示唆されている(Farrington, 2005; Tenesa, 2006)。さらに欧米人に対する調査では、*MUTYH* 遺伝子の両アレル変異保持者17人中、8人が一つ以上の過形成ポリープがあり、3人が過形成ポリープ症候群の診断基準を満たし、生殖系列*MUTYH* 変異が過形成ポリープ症候群(HPS)に寄与する可能性も示唆されている(Boparai, 2008)。

しかしながら、欧米で見られる*MUTYH* 変異のホットスポットは、これまで日本人では認められていないため、人種による変異の違いが示唆されており、国内での調査が必要とされていた。消化器癌患者に対する国内の*MUTYH* 変異の解析は、複数のグループから報告があり(Miyaki, 2005; Tao H, 2004, 2008; Yanaru-Fujisawa, 2008; Goto, 2010)、酵素活性の測定や、転写産物の解析など、詳細な検討が加えられてきた。しかしながら、欧米人に見られるような、明らかな病的変異のホットスポットは報告がなく、日本人における病態と病的変異の全体像については未だ不明の点が多い。

### 引用文献

Kinzler, Science 1991;253:661-665.  
Nishisho, Science 1991;253:665-669  
Groden, Cell 1991;66:589-600

Heinimann, Cancer Res 2001;61:7616-22  
Farrington, Am J Hum Genet 2005;77:112-119  
Tenesa A, Br J Cancer 2006;95:239-242  
Boparai, Gastroenterology 2008;135:2014-2018  
Miyaki, Mutat Res 2005 ;578:430-433  
Tao, Carcinogenesis 2004;25:1859-1866  
Tao, Cancer Sci 2008;99:355-360  
Yanaru-Fujisawa, Clin Genet 2008;73: 545-553  
Goto, Hum Mutat 2010;31:E1861-74

## 2. 研究の目的

日本人における*APC* 遺伝子の生殖系列変異が発見できない(germline *APC*(-)) FAP について、ゲノム再編成の検出などの新しい手法を取り入れた *MUTYH* 変異の解析手法を確立し、大腸ポリポーシス臨床所見との対比から病態を解明し、*MUTYH* 遺伝子変異のポリポーシス形成リスクについて調査する。本申請課題により、*APC* 遺伝子変異(-)家族性大腸腺腫症における *MUTYH* 遺伝子変異の我が国の実態を明らかにし、より効果的な遺伝的ハイリスク者の同定と遺伝的保因者のマネジメントに貢献することを目的とする。

## 3. 研究の方法

がん研究会有明病院における germline *APC*(-)症例について、同病院遺伝子診療部における遺伝カウンセリング下で同意の得られた末梢血検体、および、同病院消化器グループで採取された大腸ポリポーシス検体を用いて、1) *MUTYH* 遺伝子変異のダイレクトシーケンス解析系および、エクソン単位の欠失や重複など染色体再編成の解析系を確立すること、2) germline *APC*(-)ポリポーシス症例の *MUTYH* 遺伝子変異を検出し、日本人における変異の実態を明らかにすること、また、対照群として、高齢(70歳以上)でがん既往歴のない医療法人社団寿山会 田島病院の症例を解析すること、3) メチル化による遺伝子発現抑制の可能性を検討すること、4) 以上を総合し、大腸腺腫症に対するリスクについて解析を行うこととした。

## 4. 研究成果

### (1) *MUTYH* 遺伝子変異解析系の確立

がん研究会有明病院遺伝子診療部にて遺伝カウンセリングを実施して、多発性大腸ポリープを呈する症例で、生殖細胞系列において *APC* 遺伝子に病的変異が見つからない症例を集積した。

### ① *APC* 遺伝子転写制御領域の解析系の確立

Heinimann ら(Cancer Res 2001;61:7616-

22)により、APC 遺伝子転写制御領域に A290T 変異 (Possibly pathogenic) が報告されている (APC 変異(-)31 症例中 1 症例)。通常の遺伝子検査は、タンパク質コード領域のみであり、転写制御領域については検査されていない。そこで、プロモーター領域の変異の有無を確認するために、解析系を作成した。APC 遺伝子プロモーター領域は増幅が困難であり、増幅に用いる PCR 酵素、添加物とその濃度を検討した。マグネシウム濃度を 4mM、dNTP 濃度を通常の 2 倍にすることで、安定した増幅産物が得られるようになり、ダイレクトシーケンス法により配列解析を行った。11 例について変異がない事が確認された。

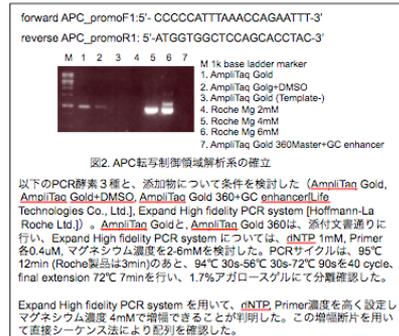
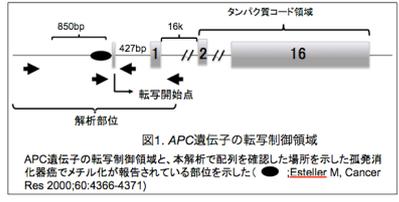


図2. APC転写制御領域解析系の確立  
以下のPCR酵素3種と、添加物について条件を検討した (AmpII Taq Gold, AmpII Taq Gold+DMSO, AmpII Taq Gold 360+GC enhancer, Life Technologies Co., Ltd.), Expand High fidelity PCR system (Hoffmann-La Roche Ltd.)、AmpII Taq Goldと、AmpII Taq Gold 360は、添付文書通りに行い、Expand High fidelity PCR system については、dNTP 1mM, Primer 各0.4uM, マグネシウム濃度を2-6mMを検討した。PCRサイクルは、95°C 12min (Roche製品は3min)のあと、94°C 30s-58°C 30s-72°C 90sを40 cycle, final extension 72°C 7minを行い、1.7%アガロースゲルにて分離確認した。Expand High fidelity PCR system を用いて、dNTP, Primer濃度を高く設定しマグネシウム濃度 4mMで増幅できることが判明した。この増幅断片を用いて直接シーケンス法により配列を確認した。

② *MUTYH* 遺伝子の配列解析法の確立  
解析手順と、解析を行った *MUTYH* 遺伝子のエクソン構造、及びこれまでに報告された変異と本解析で検出した変異の位置を図3に示した。

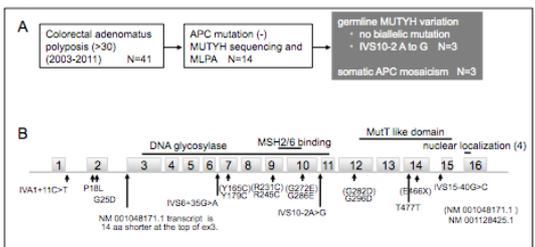


図3. 解析手順と *MUTYH* 遺伝子のエクソン構造及び変異の位置  
A. 解析手順を示した。B. *MUTYH* 遺伝子のエクソン構造。論文によりNM001048171.1とNM01128425.1を採用しているものが有り混在するため、図示した。本解析では国際消化管遺伝性腫瘍学会 (INSIG-HT) で推奨する標準を採用した。

②-1 プライマーの設計と解析症例  
*MUTYH* タンパク質をコードするエクソンおよびエクソン/イントロンの境界部分数十塩基にわたり配列を確認できるプライマーを

表1. PCR-ダイレクトシーケンスに用いたプライマー。

forward primers	reverse primers
1F: 5'-ACTACATCTCCGCCATGC-3'	1R: 5'-CCAATCGGTGGCTCTTACAC-3'
2F: 5'-CCATGTGAATGGTGGATGAG-3'	6R: 5'-TCACCCGTCAGTCCCTCTAT-3'
3F: 5'-GTTAGTTGGGGGAAGCCCTA-3'	
7F: 5'-TAGAGGGACTGACGGGTGAT-3'	13R: 5'-GAAGGGTCAAGGGTTCAA-3'
9F: 5'-ACAGCCACCCCCACTTT-3'	
11F: 5'-CACAGTGTGTACCCCAAGC-3'	
12F: 5'-TCTAGGTTGGCCCTAAAGC-3'	
14F: 5'-CGAATAGCCAAAGGATGTTG-3'	14R: 5'-AGAGCGATTCTCCGTCTCAA-3'
15F: 5'-TGAAGTTAAGGGCAGAACACC-3'	15R: 5'-AGTGAAGCCTGGAGTGGAGA-3'
16F: 5'-GGCAGACTTGGAGGACAGGA-3'	16R: 5'-CAGAACCAAGCAGAAGCTCA-3'

Exons were amplified using following primer sets: exon1 with 1F and 1R, exons2-6 with 2F and 6R, exons 7-13 with 7F and 13R, exon16 with 14F and 14R, exon 15 with 15F and 15R, exon 16 with 16F and 16R.

設計した(表1)。プライマー1Fと1R, 4Fと8R, 9Fと15R, 16Fと16R, 17Fと17R, 18Fと18Rを用いて、*MUTYH* 遺伝子のタンパク質コード領域全域をPCRにより増幅し、ダイレクトシーケンスを行った。このうち、後から germline *APC* 遺伝子変異が同定されたものや、大腸・直腸のポリープが 30 個以上という基準に満たない症例を除いた 14 例(2003 年 4 月-2011 年 5 月)を、統計解析等の症例数とした。

②-2 アレル特異的解析

GK389 は、P18L と G25D の 2 つのミスセンス変異が同定された。これらが、別のアレルにある場合、両アレルの *MUTYH* 遺伝子変異を持つことになるため、解析を行った。図 4 に示す

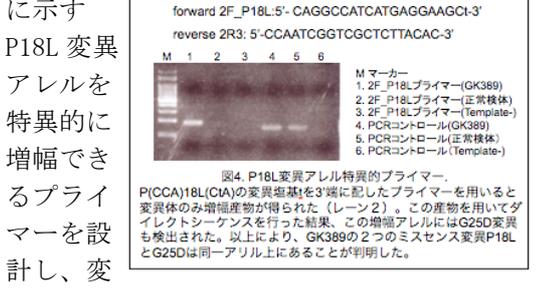


図4. P18L変異アレル特異的プライマー  
P(CCA)18L(C1A)の変異塩基を3'端に配したプライマーを用いると変異体のみ増幅産物が得られた(レーン2)。この産物を用いてダイレクトシーケンスを行った結果、この増幅アレルにはG25D変異も検出された。以上により、GK389の2つのミスセンス変異P18LとG25Dは同一アレル上にあることが判明した。

②-3 *MUTYH* 遺伝子領域のゲノム再編成の検出

GK389 の P18L と G25D の変異が、同じアレル上であることが判明したため、残るアレルがエクソンレベルの欠失等で失われて、両アレル *MUTYH* 遺伝子欠損となっている可能性を調べた。計画当初は、フラグメント解析を応用した方法でエクソンレベルの欠失等を解析する予定であったが、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) が利用可能になったため、これを利用し、Human Female DNA (プロメガ G152A) と Human Male DNA (プロメガ G147A) をコントロールとして解析を行った (SALSA MLPA KIT P378-A1 *MUTYH*, MRC-Holland)。その結果、GK389 を含め、*MUTYH* 遺伝子領域の欠失などのゲノム再編成は検出されなかった(表2)。

②-4 *APC* 遺伝子変異のモザイク状分布

ポリープが部分的に発生している検体について、複数のポリープに対して *APC* 遺伝子変異の検索を行ったところ、同一変異を持つ症例が 3 例認められた(表2, *APC* mosaic 欄参照)。

(2) 日本人における *MUTYH* 遺伝子変異の形態と、比較解析

本解析で検出した遺伝子変異と臨床所見を表2にまとめた。1例でP18LとG25Dのミ

スセンス変異が同定されたものの、同一アレル上にあったことから(②-2)、両アレル変異はなかった。

① IVS1+11G>A

大腸がんとの関連が指摘されている IVS1+11G>A は、A がリスクアレルとされているが(Tao, 2008)、分子メカニズムは不明である。本解析では、この多型が CpG サイトの集積する付近にあることから、メチル化修飾との関連を調べた(後述)。しかし、メチル化は認められなかったため、この多型とポリポーシスや大腸癌との関連のメカニズムは依然として不明である。

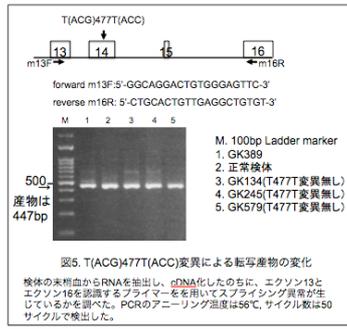
表2. 解析症例の臨床所見と MUTYH 遺伝子の変異

case	onset age	sex	family history	CR polyps	CRC numbers y other APC cancers	MUTYH variation											
						MLPA	IVS1+11	P18L	G25D	IVS6+35	IVS10-2	T477T	IVS15-40	G>A	A>G	acc>acc	G<C
134	32	F	-	80	2 (OC, EC)	-	G/G	P	G	A/A	A/G	G/G	G/C	G/C			
226	26	F	+	<100	2 (-)	-	G/A	P	G	A/A	A/A	A/A	G/C	G/C			
277	72	M	+sb	<100	0 (GC)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
284	47	F	+sb	30	1 (GC)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
384	72	F	-	250	1 (GC)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
389	48	F	-	<100	5 (-)	+ <sup>(1)</sup>	A/A	L	D	A/A	A/A	A/A	G/C	G/G			
494	27	M	+	>100	4 (-)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
508	56	M	-	415	13 (OC)	+ <sup>(2)</sup>	ND	G/G	P	G	A/A	A/A	G/G	G/G			
509	59	M	+sb	<100	7 (-)	+ <sup>(2)</sup>	-	G/G	P	G	A/A	A/A	G/G	G/G			
525	38	F	-	50	4 (-)	-	G/A	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
562	57	F	-	30	0 (-)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
589	38	M	+	<100	2 (-)	ND	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
604	30	M	+	2250	3 (-)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			
631	59	F	-	<100	4 (PC)	-	G/G	P	G	A/A	A/A	A/A	G/G	G/G			

CR polyps: colorectal polyps, CRC: colorectal cancer, OC and EC: ovarian cancer and endometrial cancer, GC: gastric cancer, PC: prostate cancer. MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification. ND: not determined. (+): 3595,3596delAA; (-): 3595,3596insAA; (2) (RCGA)309X(TGA); in carcinoma (CA) and polyps, Q(CAG)1338X(TAG); in CA (3) (KAAA)370X(TAA) in 2 CAs, IVS 8+1G to A in 1 CA

② T(ACG)477T(ACC)

エクソンの中程の塩基置換であり、かつサイレント変異であるため、多型と考えられるが、図5に示すプライマーを作成し



転写産物を確認した。T(ACG)477T(ACC)変異を持つGK389に特異的な500bpほどのバンドが検出されたが、同じ変異を持つ他の検体が入手できなかったため、意義は不明であり、今後、複数の検体が入手できた際に解析を行うこととした。

③ IVS10-2A>G

本解析で3例検出された。IVS12-2A>Gは、培養細胞系では異常なスプライシングの結果、核移行ドメインのあるカルボキシル末端側を欠失したMUTYHタンパク質が産生されることは既に明らかになっている(Tao, 2004)。しかし、本課題で解析を行っている検体では、この変異はヘテロ接合体であった。ゲノム再編成による欠失や、シトシンのメチル化による転写抑制が認められなかったため(後述)、ポリポーシス形成および大腸癌への寄与は不明であった。また、これまでの報告では、健常コントロール群とのアレル頻度に有意な差を認めていない。しかし、この結果は、

分子メカニズムと照合すると矛盾があると考えた。大腸癌のコホート研究によると、MUTYH関連ポリポーシスの浸透率は、50歳で19%、60歳で43%(Lubbe SJ, et al., J Clin Oncol 2009;27:3975-80)等と報告されており、比較的高齢で大腸癌を発症するとされる。そこで、本課題では、正常コントロール群として、高齢(70歳以上)で、かつ、がん罹患歴のないボランティア115例について解析を行うこととした(2013年4月-6月)。コントロール群は、疾患群と年齢や性別を合わせて比較するのが常套であるが、MUTYH関連ポリポーシスの特徴を考慮し、特別な対照群を用いて罹患リスクを検討した。ジェノタイプングは、PCR-ダイレクトシーケンス法により行った。その結果、対照群にはIVS10-2A>Gヘテロ接合体が5人検出された。APC変異(-)ポリポーシス群との比較から、罹患リスクはオッズ比5.4(95%信頼区間1.22-24.0)となり、このアレルはリスクを示唆する結果となった。

さらに、APC変異(+)群とも、そのアレル頻度を比較した(2003年4月から2013年8月までの期間に生殖系列APC遺伝子変異検査により変異が同定された同一家系を除く検体25例)。その結果、APC変異(+)群にはIVS10-2A>Gを全く認めなかった。十分な症例数がないものの、APC変異の有無それぞれについて、ヘテロ接合体の出現率を比較すると、カイ二乗検定でAPC変異(+)群ではコントロール群と有意差を認めないが、APC変異(-)では5%の水準で有意差があり、APC変異(-)ポリポーシスにおいて、罹患リスクへの関与を疑う結果となった。

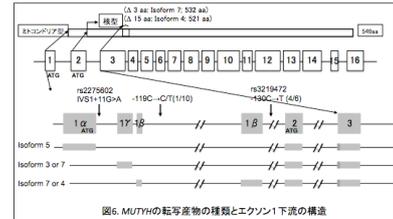
表2. MUTYH 遺伝子IVS10-2A>G アレル保持者の大腸ポリポーシス罹患リスクの解析

	sex (male/female)	Age median (range)	n	A/G	A/A	Chi square test (p value)
elderly control without cancer history	39/76	86.5 (70-99)	115	5	110	(reference)
APC negative polyposis	6/8	47.2 (26-72)	14	3	11	0.0017
APC positive polyposis	17/8	35.8 (27-62)	25	0	25	0.268

(3) ゲノムのメチル化修飾の有無

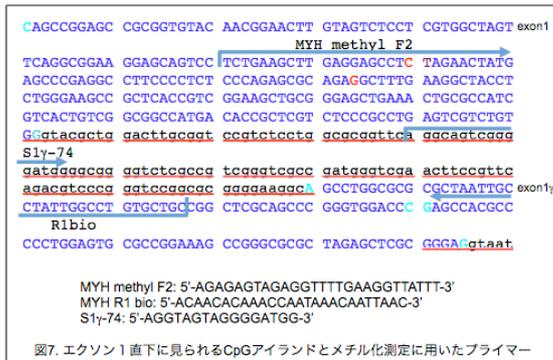
③-1 MUTYH 遺伝子のメチル化検出

生殖系列の変異が片アレルであっても、残る正常アレルにゲノムの再編成等



が生じると結果としてMUTYH遺伝子は機能しない。②-3でゲノム再編成による両アレルのMUTYH遺伝子の不活性化がないことが分かった。そこで、遺伝子のメチル化修飾による不

活性化の可能性を調べた。本解析では、*MUTYH* 遺伝子中で最も CpG が集中する IVS1+11G>A 近傍の解析を行った (図 6 参照)。凍結腫瘍組織から抽出した DNA と末梢血から抽出した DNA は、EpiTect Bisulfite kit (QIAGEN K. K.) にてバイサルファイト変換し、EpiTect PCR kit (QIAGEN K. K.) を用いてメチル化修飾を検出する断片を増幅した。その際、メチル化されたゲノムとメチル化されていないゲノムの増幅効率を近づけるために PCR 条件と、プライマーの検討を詳細に行った。反応条件は 95°C 15min, 94°C 30s-58°C 30s-72°C 30s 3cycle, 94°C 30s-56°C 30s-72°C 30s 4cycle, 94°C 30s-50°C 30s-72°C 30s 47cycle, 72°C の



タッチダウン PCR が最も有効であった。プライマーの位置と配列は図 7 に示した。この条件で、メチル化コントロール DNA の *MUTYH* 遺伝子領域のメチル化率を、パイロシーケンサーを用いて測定した結果を図 8 に示した。メチル化コントロール DNA を用いて条件検討したところ、ほぼ期待通りの結果を得る事ができたため、検体の測定を行った。その結果、腫瘍部にも末梢血にもメチル化は認めなかった (腫瘍部: GK277, 384, 389 (Tumor, polyp), 494, 508, 604, 525, 末梢血 GK277, 509)。

今後、エクソン 1 の上流や、エクソン 2 の上流についても同様の解析を行い、メ

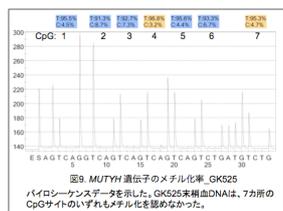
錶型DNA	コントロール				GK590 (末血)
	0%	25%	50%	100%	
CpG1	2.90	10.90	40.20	92.90	4.60
CpG2	4.10	15.40	44.40	100.00	8.70
CpG3	3.80	11.60	42.30	96.80	7.90
CpG4	0.00	14.40	37.10	96.10	4.10
CpG5	0.00	11.40	35.30	87.00	4.50
CpG6	4.00	12.00	40.30	89.70	7.80
CpG7	4.20	15.30	32.70	91.70	6.30
平均(メチル化率測定値)	2.71	13.00	38.90	93.46	6.27
標準偏差	1.90	1.96	4.08	4.48	1.89

図8. *MUTYH* 遺伝子のメチル化率  
 メチル化コントロールDNAを用いて、実測値はやや低めではあるが、7箇所のCpGサイトで期待通りのメチル化率を検出できるようになった。

チル化による遺伝子発現抑制の可能性をさらに検討する必要がある。

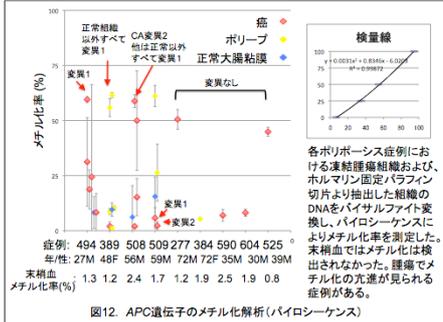
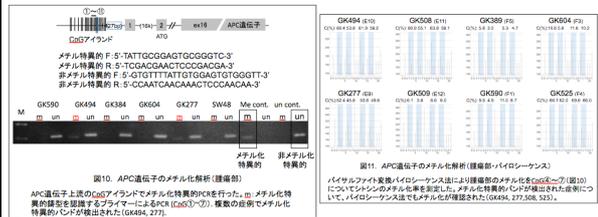
### ③-2 APC 遺伝子のメチル化検出

散発性消化器癌では、*APC* 遺伝子のメチル化が報告されている (Esteller M. *Cancer*



*Res* 2000;60:4366- )。APC 遺伝子に変異が同定される場合は、メチル化が見られないとされる。APC(-)の本解析症例におけるメチル化は不明のため、解析を行った。

バイサルファイト変換した後に、メチル化特異的 PCR により検出を行ったところ、メチル化特異的なバンドが検出された検体があった (図 10) ため、さらにパイロシーケンサによる解析をすすめた。4 症例 (GK494, 277, 508, 525) において、腫瘍組織での APC 遺伝子のメチル化が検出された。一部の腫瘍で 50% 程度のメチル化が検出されたことと、ポリプすべてではないこと、生殖系列でのメチル化による APC 遺伝子抑制は見られなかったことから、病態への関与は今のところ不明である。本課題で検出系は確立できたので、今後、症例を増やして検討する必要がある。



### (4) 総括と大腸腺腫症に対するリスク

本課題で、APC 遺伝子のプロモーター領域の変異解析とメチル化解析、*MUTYH* 遺伝子のコード領域の配列解析とゲノム再編成の解析、メチル化解析系を確立した。

日本人における生殖系列 APC(-) ポリポーシスにおいて、*MUTYH* 遺伝子の明らかな両アレルの病的変異はなかった。また、IVA10-2A>G ヘテロ接合体については、統計解析の結果、罹患リスクはオッズ比 5.4 (95% 信頼区間 1.22-24.0) となり、このアレルはポリポーシス症例において、リスクを示唆する結果となった (投稿準備中)。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Taki K, Sato Y, Sato Y, Ashihara Y, Chino A, Igarashi M, Sato K, Kitagawa T, Maerani I, Nemoto C, Nasuno K, Sekine T and Arai M. A Case of a Child with an APC Pathogenic

Mutation, Aberrant Expression of Splice Variants and Positive Family History of FAP. (2014) Jpn. J. Clin. Oncol. 44(6):602-6  
DOI: 10.1093 査読有

- 永末裕友, 小西毅, 新井正美, 瀧景子, 上野雅資, 福長洋介, 長山聡, 藤本佳也, 秋吉高志, 山本智理子 *SMAD4* 遺伝子変異が診断に有用であった胃限局型若年性ポリポーシスの 1 例 (2013) 日本消化器外科学会雑誌, 46(5):325-333 査読有

[学会発表] (計 7 件)

○ 優秀演題賞受賞

- 瀧景子, 佐藤有理, 芦原有美, 上野雅資, 五十嵐正広, 新井正美 APC 遺伝子に病的生殖細胞変異が同定できない多発性大腸ポリポーシス症例の遺伝子解析 (2013) 第 19 回日本家族性腫瘍学会学術集会(大分県別府市)

○ 国際学会

- Yuumi Ashihara, Keiko Taki, Yuri Sato, Yasuko Yamanouchi, Masami Arai, Current status of genetic counseling in Japan and approach in hereditary colorectal cancer syndrome in cancer institute hospital. (2013) 5th Biennial International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours meeting (Cairns, Australia)
- Masami Arai, Keiko Taki, Yuri Sato, Yuumi Ashihara, Teruhiko Yoshida, Kokichi Sugano, A case of constitutional epimutation in MLH1 without inheritance. (2013) 5th Biennial International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours meeting (Cairns, Australia)

○ 国内学会

- 南 順子, 元井 紀子, 新井正美, 野村紀美恵, Mahmut Yasen, Gulanbar Obulhaslm, 瀧景子, 佐藤友里, 石川雄一, 加藤 洋, FFPE 検体を用いた MLH1 メチル化検出機構の確立とリンチ症候群スクリーニング診断への応用 (2015) 第 60 回日本病理学会秋期特別総会(沖縄県浦添市)
- Keiko Taki, Yuri Sato, Yuumi Ashihara, Masami Arai, Analysis of Aberrant DNA Methylation for Familial Colorectal Cancer. (2012) 第 35 回日本分子生物学会年会(福岡県福岡市)
- 瀧景子, 佐藤友理, 菅野康吉, 新井正美, 三木義男 APC 遺伝子変異が同定できない家族性大腸腺腫症症例に対す APC 体細胞モザイクおよび *MUTYH* 遺伝子変異の解析 (2012) 第 18 回日本家族性腫瘍学会学術集会(大阪府大阪市)
- 瀧景子, 佐藤友理, 菅野康吉, 新井正美, 三木義男 多発性大腸ポリポーシス症例における遺伝

子変異の解析 (2011) 第 34 回日本分子生物学会年会(神奈川県横浜市)

[図書] (計 1 件)

- 新井正美ほか……瀧景子(一部分担) 癌の遺伝医療 南江堂 2015 年  
[産業財産権]

○ 出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○ 取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧 景子 (TAKI, Keiko)

東京工業大学・資源化学研究所・  
産学官連携研究員

研究者番号: 5 0 3 3 2 2 8 4

(2) 研究分担者 無し

(3) 連携研究者

新井 正美 (ARAI, Masami)

公益財団法人がん研究会有明病院・

遺伝子診療部・部長

研究者番号: 2 0 2 3 2 0 2 7

その他の研究協力者

・ がん研究会有明病院

遺伝子診療部

佐藤友理(助手), 芦原有美・喜多瑞穂

(認定遺伝カウンセラー)

消化器センター

上野雅資(下部消化管担当部長), 五十

嵐正広(内視鏡診断部部长), 福長洋介・

長山聡(医長) 他

・ 医療法人社団寿山会田島病院

田島郁文(院長)