平成 29年3月2日

研修報告書

氏名：上野晃弘

所属：信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

研修期間：平成29年2月6日　～　平成29年2月14日

研修場所：鳥取大学医学部生命機能研究支援センター・同医学部附属病院遺伝子診療科

研修内容：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
| 7:45 |  | 脳神経小児科 |  |  |  |
| 9:00 | オリエンテーション | 回診 |  | 実：NGS Wash&Run |  |
| 10:00 | 実：NGS:Wet library調整 | 回診後症例検討 | 講：シャペロン療法 | 講：VCFファイルのアノテーション方法 |
| 10:40 | 実：NGS wet library調整 |
| 11:00 | GC：NIPT初診 | 講：Sample CSVファイル作製 | 復習 |
| 13:30 | 実：NGS:Wet library調整 | 発表準備 | 実：NGS:Wet library調整 | 実：Sanger Sequence結果解析データベース活用 | 復習 |
| 14:00 | 神経内科外来陪席 | 実：NGS解析実習 |
| 15:30 | 復習 | 自験例でデータベース活用 | LinuxとRスクリプトを用いたアノテーション実習 |
| 16:30 |  | 遺伝学的検査検討会  小生も発表 |  |  |  |

※註　講：man-to-manでの双方向型講義、実：Hands-on形式の遺伝子解析実習、GC：陪席した遺伝カウンセリング

研修内容と学習(気付き)内容：

・遺伝学的解析手法は多数あり、数ある手法それぞれに必要な機器があり、調べたいことをどのような実験学的解析手法を用いるか、そしてそれによって得られた結果をどのようなコンピュータ解析方法を用いるか行程がある。

・解析手法それぞれに一長一短があり、次世代シークエンサーは同時多発的に塩基配列を調べるのに非常に効率よく調べられ有用な解析手法であるが、次世代シークエンサーを用いても調べるのが困難で他の解析手法にゆだねる項目がある。

・次世代シークエンサーの場合、サンプルとなる検体を実際に解析にかけるまでの下準備となる実験学的手法があり、ライブラリー調整と呼ばれている。

・ライブラリー調整には、高度すぎる実験行程は多くないものの、一つ一つの工程の精度は機器が求める程度に十分確かであることが必要である。また、ライブラリー調整には最低2日以上の工程が必要であり、時間管理も正確であることが求められる。

・機器と相性の良いチューブを選ぶことや、機器自体の定期的な点検・管理が必要である。

・プロトコルとなる実験行程表とは別に、その日その気温・湿度、実験工程で得られる途中の過程について全て記録することで、解析後の得られたデータの解釈が可能となる。

・次世代シークエンサーを実際に稼働させると、機器によっては1日半程度機器に触れない、機器のある部屋に近づかないなどの振動を最小限に抑えるような配慮も要する。

・次世代シークエンサーの稼働によってデータが得られるまで1日半を要するが、データの量は10億bytes以上のデータが得られる。

・得られたデータは、更に意味づけによりさらに数百倍に至る。これらのデータを解析するためには、通常のコンピュータでは困難なことが多く、バイオインフォマティシャンやシステムエンジニアといった医用工学や応用工学の知識や技術を用いると解析は比較的スムーズとなる。

・次世代シークエンサーによって得られるデータには信用性の評価が常に必要であり、クオリティのコントロールが必要である。

・参照配列となるデータと、サンプルから得られたデータとの相違点から診断的解析手法を導くが、ざっと1000程度の相違点が見つかるため、様々なデータベースからアノテートすることが求められる。

・アノテートには、一般頻度や既報有無や構造予測や種の保存など多くの項目が必須である。

・鳥取大学のように早ければ、ライブラリー調整から次世代シークエンサー稼働およびデータの解析・アノテートまでを丸10日間で行うことができる。

・脳神経小児科という一般小児科とは異なる専門科があり、神経学のスペシャリティのみならず、やはり感染症や腫瘍や遺伝医学など多岐にわたる幅の広い医学知識が必要で、また社会福祉・療育支援制度など全人的・包括的なケアについて専門性が求められる。

・遺伝子診療科のクライエントには、遠方から訪れる方もいるため、それぞれの事情に応じた柔軟な対応が求められる。

・すでに遺伝学的検査についての理解が深いクライエントも、遺伝カウンセリングを通して、変化を促す意図がないにもかかわらず、遺伝学的検査についての考え方に変化がある場合があり、十分な遺伝カウンセリングの機会がより十分な吟味を促す可能性がある。

・胚細胞系列germ-lineのvariantが原因遺伝子の疾患には治療法の見つかっていないものも多く、分子生物学的なプロセスと、薬理学的プロセス、遺伝医学的なプロセスなどが、次の治療へとつなげる必要がある。分子シャペロン療法はそのいずれのプロセスでも重要となる可能性が高い。

研修成果：

・研修は平日7日間と短い期間であったが、①次世代シークエンサーの最初から最後まで②遺伝学的検査検討会で認定遺伝カウンセラーに求められる発言、③遺伝子の関連した疾患の治療への止む無き挑戦など、解析分野、遺伝カウンセリング分野、治療開発分野のそれぞれのエキスパートの専門性について幅広い観点で学ぶことができたといえる。

その他（感想・要望・反省点、等）：

背景となる分野が異なる方々に多く接することができ、これまでの自分のいる環境との違いと、今後の自分が目指していく方向を実体験という形で覗いてみることができたと思います。事前準備から研修中のマネジメントを含め鳥取大学でお世話になったすべての皆さんと、本研修を支援してくださったすべての方々に深謝申し上げます。