

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	2017-1012	利用するもの	情報: 全ゲノム情報(SNPアレイ情報含む)、アンケート情報、検査値情報、オミックス情報、基本属性情報(身長、体重、年齢、血液型、性別) 試料: EBV不死化細胞(数百例を予定、予算による)		
主たる研究機関	名古屋大学		分担 研究機関	東北メディカル・メガバンク機構	
研究題目	大規模臨床、ゲノム、不死化細胞リソースを基盤としたオミックス解析による孤発性ALS治療法開発研究		研究期間	平成29年4月 ～ 平成32年3月	
実施責任者	祖父江 元	所属	名古屋大学大学院医学系研究科	職位	特任教授
研究目的と意義	筋萎縮性側索硬化症(ALS)は発症してから平均3-5年で死亡もしくは永続的な人工呼吸器装着に至る代表的な神経難病であり、治療法開発は喫緊の課題である。ALS患者のうち、家族性である割合は5-10%である。本研究では、ALS患者の大部分を占める孤発性ALSの病態関連遺伝子・分子を探索同定し、治療薬探索に結び付けることを目指す。				
研究計画概要	<p>マイルストーン1: 全ゲノム解析によるALSリスクSNPおよび構造多型の候補抽出 ToMMoで取得をおこなったゲノム情報と、ALS検体2,000例のゲノム情報(SNPアレイ情報、Exome解析情報、全ゲノム情報)について比較解析をおこなう。 SNPアレイ情報については、ToMMoの全ゲノムリファレンスパネルを用いて全ゲノム復元(インピュテーション)や、全ゲノム領域のレアバリエーションを含む全ゲノム関連解析をおこなう。シーケンス情報については、ToMMoの全ゲノム情報とALSのExome情報や全ゲノム情報と比較解析をおこなうことで、コピーナンバー(CNV)や繰り返し配列(STR)などの構造多型を含む関連解析をおこなうことで、さらなるゲノム上に潜むリスク因子の同定を進める。他に、海外のALSのゲノム情報についても必要に応じてメタ解析することで、海外と共通しているリスク因子のレプリケート、また、国内の患者のみがもつリスク因子の探索を進める。候補となるリスク遺伝子については、ALS発症につながるメカニズムの解析を目指して、乙が保有する患者由来の不死化リンパ球を用いた解析を行う。その際、コントロール群、および、同一のリスク遺伝子を持つ未発症例として、当機構(甲)が保有する健康人由来の不死化リンパ球を必要に応じて利用する予定である。</p> <p>マイルストーン2: 層別化によるより高精度なALS原因SNPおよび構造多型の候補抽出 マイルストーン1の2,000症例について病状の進行の度合いや予後などの医学的な情報に基づき層別化を行う。また、オミックス情報や臨床情報を統合的に活用し、機械学習を用いたデータ駆動型の層別化を行う。これら両面の層別化された群毎の比較から、層別化された群毎により適切なSNPと構造多型のリスク因子探索を進める。</p> <p>マイルストーン3: トランスクリプトーム・メタボロームとの統合解析によるALS発症のメカニズムの探索(平成30年度以降を予定) マイルストーン1、2で記載したALSの全ゲノム復元結果とmRNA発現アレイによって取得された情報とを統合解析し、1、2で見出されたSNPや構造多型の発現への影響を確認することで、ALS発症のメカニズムの探索を行う。不死化リンパ球を用いて発現機能を確認する。当機構が保有する健康人やリスク遺伝子を持つ未発症例由来の不死化リンパ球やトランスクリプトーム、メタボロームのプロファイルについてもあわせて検討を行うことでALS発症の原因の究明を進める。</p>				
期待される成果	GWAS結果から、より疾病発症や病態と関連が高いと考える希少変異群の約95%が捕捉可能なインピュテーション結果が得られる。これらの推定結果を共同研究相手先に還元することで真の疾病関連遺伝子が単離され、疾病の発症機構などが解明されるものと期待される。さらにその結果をToMMoの研究に反映することで、より精度の高い個別化医療の実現を可能にする。具体的には本提案に基づく共同研究によって新規に同定された真の責任変異候補についてToMMo検体での頻度や当該疾病との相関を検討することでコホート参加者への還元を目指すことが可能になる。				
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"> ・名古屋大学 生命倫理審査委員会「筋萎縮性側索硬化症の発症・進行・予後に関与する因子の探索」審査、承認(平成28年1月12日承認:181-7) ・東北大学東北メディカル・メガバンク機構 倫理委員会「ToMMo参照ゲノムパネルを利用したGWAS解析後の希少変異推定の共同研究」審査、承認(2016-4-056) 				
倫理面、セキュリ ティー面への配慮	<ul style="list-style-type: none"> ・「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。 ・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まない。 ・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。 				
その他特記事項	本研究計画の主な財源は平成29年度の日本医療研究開発機構の委託研究事業「難治性疾患実用化研究事業「大規模臨床、ゲノム、不死化細胞リソースを基盤としたオミックス解析による孤発性ALS治療法開発研究」」の研究である				
* 公開日	平成29年10月18日				