

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	2017-2003	利用するもの	情報:性別年齢などの基本情報、脳卒中や高血圧などの既往歴、血圧、脳MRI画像データ		
主たる研究機関	東北メディカル・メガバンク機構		分担 研究機関		
研究題目	もやもや病感受性遺伝子RNF213の一塩基多型rs112735431が脳形態及び脳血流に与える影響の解析		研究期間	平成29年9月1日～ 平成32年3月31日	
実施責任者	呉 繁夫	所属	東北メディカル・メガバンク機構	職位	副機構長
研究目的と意義	<p>もやもや病は内頸動脈終末部狭窄と無数の毛細血管新生を特徴とし、我が国の小児脳卒中中の主因を成す。日本人の1.5%が持つRNF213遺伝子の創始者変異c.14576G>A(rs112735431)により発症リスクが190倍上昇する。本研究ではTOMMMO地域住民コホート内のc.14576G>A変異保有群とこの変異を持たない対照群で、頭部MRI/MRA画像解析、および血圧を解析し、c.14576G>A変異が脳形態や脳血流に与える影響を明らかにする事を目的とする。一般集団におけるc.14576G>A変異保有者の頭部MRI/MRA画像解析は未だ報告がなく、rs112735431多型やRNF213遺伝子の生理的役割の解明に寄与することが期待される。</p>				
研究計画概要	<p>もやもや病の臨床医学上、未解決の重要な問題は次の2点である。 1) c.14576G>A変異が関連する頭蓋内血管病変の浸透率が不明 もやもや病の有病率は約2万人あたり1人であるのに対し、c.14576G>A変異は一般集団で約1.5%存在するため、浸透率はかなり低いと考えられる。c.14576G>A変異が、もやもや病以外の頭蓋内血管病変を引き起すのかどうかを明らかにし、真の浸透率にアプローチする。 2) 個人レベルでの発症前診断に有用なバイオマーカーが未確立 c.14576G>A変異の有無によりハイルスク集団を特定できるが、それ以上の絞り込みは現時点では不可能である。遺伝子変異陽性者の中で、発症リスクの高い個体の同定を可能にする、確度の高い発症前診断法の開発が望まれる。本研究では、MRIの撮像終了している地域住民コホート参加者のうち、c.14576G>A変異を持つ群(70～80名と推定)と年齢・性別を一致させた変異陰性の同数の対照群との間で、脳MRI画像データ(脳形態画像データ(T1強調画像)、脳血流画像データ(Arterial Spin Labeling: ASL)等)について画像解析ソフトを用いて比較し、遺伝子変異による影響を明らかにする。更に、これまで蓄積してきたもやもや病患者の頭部MRI/MRAと比較することにより、もやもや病の発症予測に利用可能な画像マーカーを検索する。 また、c.14576G>A変異は血圧との関連も報告されていることから、頭部MRI/MRA所見を血圧との関連からも考察する。</p>				
期待される成果	<p>被災地住民と人類への貢献度: c.14576G>A変異保有者は、もやもや病のハイルスク者である。もやもや病発症の予測制度を高める画像マーカーが同定されれば、より精度の高い発症予測が可能となり、バイパス手術などの早期介入により予後の改善が期待できる。 科学的意義: RNF213は、ゴリラからヒトへの進化過程で、最も高頻度に遺伝子変異が生じた遺伝子として知られており、ヒト脳の巨大化を支える血管形成への関与が示唆されている。c.14576G>A変異の頭蓋内血管形成を網羅的に解析することで、RNF213遺伝子が進化過程で果たしてきた役割が明らかになる可能性がある。</p>				
これまでの倫理 審査等の経過お よび主な議論	<p>「ウイリス動脈輪閉塞症(モヤモヤ病)の遺伝的要因の検索」は、2015年2月22日付けで東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている(承認番号:2015-776)</p>				
倫理面、セキュリ ティー面への配慮	<p>高度なセキュリティが確保されたメガバンク機構スーパーコンピュータ内で情報を利用する。 医学系研究の倫理指針、遺伝子解析研究指針等を遵守する。</p>				
その他特記事項	<p>科学研究費 基盤研究(B)</p>				
* 公開日	<p>平成29年12月8日</p>				