

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	2017-1015	利用するもの	情報:ゲノム情報、生化学的情報		
主たる研究機関	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構		分担 研究機関	東北大学医学系研究科	
研究題目	家族性高コレステロール血症の原因遺伝子におけるバリエーションの一般住民 における頻度分布		研究期間	平成29年8月1日 ~ 平成32年3月31日	
実施責任者	川目 裕	所属	東北メディカル・メガバンク機構	職位	教授
研究目的と意義	<p>家族性高コレステロール血症は、単一遺伝子(LDLR、PCSK9、APOB)の遺伝子のバリエーションが原因の優性遺伝形式の疾患で、一般住民の200~500人に1人が罹患する比較的頻度の高い疾患である。家族性高コレステロール血症の約70%は上記の単一遺伝子性なバリエーションで説明できるが、約30%は説明できず、最近では多遺伝子性な遺伝子が注目されている(APOE、SORT1、ABCG8等)。</p> <p>3つの遺伝子座上には1000以上の配列バリエーションが報告されているが、疾患患者を対象とした遺伝子解析から得られた情報(hospital based)であり、一般住民における「家族性高コレステロール血症の原因遺伝子」の種類と頻度およびその意義は不明である。今回の研究目的は、東北メディカル・メガバンク計画の3.5KJPN等のゲノム解析データを用い、一般住民における家族性高コレステロール血症の原因遺伝子のバリエーションの種類と頻度を明らかにし、遺伝子バリエーションが血清脂質と心血管疾患の既往との関連について検討する。</p> <p>さらに、単一遺伝子性に併せて、多因子性の高脂血症の発症リスクについての研究を行う。</p>				
研究計画概要	<p>地域住民コホート、3世代コホートの参加者を対象に、3.5KJPNの全ゲノム配列を用い、家族性高コレステロール血症の原因遺伝子の種類と頻度を集計する。目的遺伝子はLDL受容体、PCSK9、apo蛋白Bの3つのたんぱく質をコードする遺伝子で、それらの遺伝子バリエーションの種類と頻度を明らかにし、それらのバリエーションを有する人が「臨床的な家族性高コレステロール血症」を呈しているかどうかをコホート調査のデータより検討する。家族性高コレステロール血症の診断には、血清LDL-C、若年性心血管疾患の既往の有無、1親等内の若年性心血管疾患または高LDL血症の有無をスコア化するDutch Lipid Clinical Network (DCLN) criteria(右図)や日本動脈硬化学会診断基準等を用いる。</p> <p>各遺伝子バリエーションの病的意義についてはClinVar等を参考にし、血清脂質や心血管疾患の既往や家族歴、スタチン(高コレステロール血症治療薬)内服状況などについても調査票のデータより検討する。</p> <p>我々の研究は、古典的な3遺伝子(LDLR、APOB、PCSK9)だけでなく、多遺伝子の解析を加えることが可能であり、「真」の病態解明に迫れる。また、東北メディカル・メガバンク計画で収集されたゲノムデータと前向き生活環境情報・食習慣情報から、これまでに不可能であった多因子性脂質異常症の発症リスク推定が可能となる。推定されたリスクの妥当性・有用性・利用法について検証を行う。</p>				
期待される成果	<p>本研究により、一般住民における家族性高コレステロール血症の関連遺伝子の種類と頻度、それらの疾患への寄与度を明らかにすることは、プライマリケアにおける家族性高コレステロール血症のスクリーニング法へのヒントを与える点でも意義深いと考える。家族性高コレステロール血症は頻度が高く治療方法が確立している遺伝性疾患であり、変異の種類と頻度、変異の疾患への寄与度を明らかにすることは、診療において重要であることから人類への貢献度が期待できる。家族性高コレステロール血症は単一分子の変異が原因となる疾患であり、比較的頻度も高い疾患であることから科学的妥当性もあり、研究の実行性もあると考えられる。</p>				
これまでの倫理 審査等の経過お よび主な議論	2018.1.22 東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会承認(2017-4-078)				
倫理面、セキュリ ティー面への配慮	データはすべてスーパーコンピュータに保管されており、機構が定めるセキュリティ・ポリシーに従って解析を行う。				
その他特記事項	大学運営費、東北メディカル・メガバンク事業				
* 公開日	平成30年5月31日				