

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	#2014-0003	利用するもの	情報(コホートデータ)		
主たる研究機関	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	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 九州大学大学院医学研究院環境医学分野 理化学研究所ゲノム医科学研究センター	
研究題目	コホート連携統合DBに求められるゲノム情報のデータ量の見積り		研究期間	平成26年6月～平成29年3月	
実施責任者	祖父江 憲治	所属	いわて東北メディカル・メガバンク機構	職位	機構長
研究目的と意義	<p>双子の疾患発症一致率から疾患発症における遺伝的要因の寄与率(narrow-sense heritability; 遺伝率)が推定され、ゲノム情報の潜在的発症予測能力は、フラミンガムリスクスコア等の古典的リスク要因に基づく予測手法を上回ると見積もられています。しかしながら、ゲノムワイド関連解析(GWAS)による疾患感受性多型の同定が進められている現在であっても、今までに発見された数十の多型を組合せても疾患発症予測精度は低くとどまっています。近年、mixed linear model等の新しい統計手法が提案され、数千～数万の多型をプロファイルとして用いて予測することで予測精度が劇的に向上することが示されました。この結果は、未だ同定されていない弱い寄与を示す多型が多数あり、現在のGWAS規模(ゲノム情報の検体数)が不足していることを示しています。先行研究では様々な人種のGWASデータを混合して必要な検体数の見積もりを行っていますが、未だ日本人を対象とした検体数の見積もりは得られていません。国際的なGWASデータを用いた場合、施設ごとの診断基準の違いや人種間の多型頻度の違いが見積もり結果に大きな影響を与えると考えられ、日本人を対象とした場合の見積もりを得ることはコホート連携統合DBの設計を行う上で重要な役割を果たします。そこで、本研究では、被災地住民を含む日本人のための疾患リスク予測のため、また、東北メディカル・メガバンク(東北MMB)事業や他のコホートで得られたゲノム情報の潜在的予測能力を疾患リスク予測に活用するために必要な検体数の見積もりを得ることを目的とします。</p>				
研究計画概要	<p>東北MMBのGWASデータを用いて、検体数の見積もりに重要な役割を果たすパラメータを推定します。この際に、先行研究と同様に、多型の疾患寄与の大きさの分布を混合指数分布と仮定します(<i>Nat Genet.</i> 2013 45:400-405)。パラメータ推定結果に基づいて、GWASデータをシミュレーションによって1,000回重複生成します。GWASデータ数を変動させ、データ数ごとに予測精度を見積もります。この際に、10-fold cross-validationを用いてGWASデータを学習データと検証データに分割し、mixed linear modelの学習および予測を行うことで、予測精度を算出します。データ数の上昇に伴って潜在的予測能力の限界に漸近することが期待されます。漸近に必要な検体数を、ゲノム情報の潜在的予測能力を活用するために必要な検体数の見積もりとします。</p>				
期待される成果	<p>ごく最近までは解析技術の網羅性が低かったために、現時点においても少数のマーカー分子や少数の疾患感受性多型による疾患発症リスクが評価されています。全ゲノム多型プロファイルを用いた場合には疾患発症予測の説明変数が数千～数万に向上し、少数のマーカーや多型による予測と比べて、統計的必然性として予測精度が向上することが期待されます。今回の日本人多型データの解析により、日本人疾患リスク予測モデルが作成でき、今後の疾患発症予測の向上が見込めます。さらにシミュレーションにより、GWASに必要な検体数を見積もることで、今後の全国規模のコホート連携のための基盤を構築することが可能となります。</p>				
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"> <li>・外部有識者により設置された全国ワーキング・グループにより申請内容について審議(平成26年1月)</li> <li>・岩手医科大学遺伝子解析専門委員会において申請内容について審議・承認(平成26年6月5日)</li> </ul>				
倫理面、セキュリティー面への配慮	<p>本研究は「個人情報保護に関する法律(平成17年)」、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン(平成22年)」、「疫学研究に関する倫理指針(平成19年)」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年)」に準拠し進めます。セキュリティーに関しては、「厚生労働省 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第4.2版」、「NBDCヒトデータ取扱いセキュリティーガイドライン」及び「東北メディカル・メガバンク事業の試料・情報分譲委員会の定めるセキュリティーポリシー」を遵守します。</p>				
その他特記事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本研究計画で用いる東北メディカル・メガバンク事業参加者岩手県住民のゲノム解析については昨年度承認済み(試料・情報分譲審査委員会受付番号2013-0001)です。また、多型データの利用についても問題はなく、本申請ではリスクモデルを構築するためのコホートデータの分譲を申請いたします。</li> </ul>				
* 公開日	平成26年5月18日				
* 東北大学東北メディカル・メガバンク事業に協力された方で、本研究に限って試料・情報の利用を希望されない方は、下記までご連絡下さい。	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 地域住民コホート室: 022-718-5161				