

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)

研究番号	2016-0033	利用するもの	ゲノム情報(rs4680, rs4818, rs4630, rs6269), 調査票項目, 検査項目		
主たる研究機関	東京大学		分担研究機関	なし	
研究題目	Catechol-O-methyltransferase (COMT)の遺伝子多型と腎機能・BMIの関連解析の国内 validation		研究期間	平成29年5月1日～平成30年4月30日	
実施責任者	野入 英世	所属	東京大学医学部附属病院	職位	特任研究員
研究目的と意義	<p>東北大震災では、被災民の疫学調査を経てこれまで知られていなかった新たな臓器障害の蓄積が分かってきた。同様の罹災と暮らしぶりをしていても、仮設住宅居住者により多く心血管イベントや2型糖尿病の発症、高血圧症の増悪を認めるようになり、メタボリックシンドロームの発症も多くなることが示されつつある。慢性腎臓病は、2型糖尿病や高血圧症に合併することが知られており、心血管イベント発症の独立な危険因子であることは周知の通りである(NEJM 351:1296, 2004)。</p> <p>本研究では、血管内皮機能に関わるCatechol-O-methyltransferase (COMT)の遺伝子多型と腎機能・BMIの関連解析について、既に解析済みの東京コホート(1,000)の国内validationとして被災地において検討する。</p>				
研究計画概要	<p>本研究では、下記の報告に基づき、3つのSNPsのハプロタイプによるCOMTの活性と、腎機能低下の指標の一つである推定糸球体濾過量(eGFR)の数値について関連性の解析を行い、COMTの遺伝子型が腎におけるドパミンの代謝に影響しているかを調べる。</p> <p>第一段階として、都内の健康診断を受診した健常者926名のDNAサンプルを用いてCOMTの3SNPsのジェノタイピングを行い、ディプロタイプ情報に基づいて5段階のCOMT活性レベルに分類した。健診の血液検査の情報よりeGFRを算出し、その数値を用いて統計解析を行ったところ、COMTの活性が高い遺伝子型を持つ群と、活性が低い遺伝子型を持つ群の間に、$p=0.003$の有意差が確認された。また、男女に分けて行った解析では、男性では$p=0.01$の有意差が認められたのに対し、女性では有意差は認められなかった。</p> <p>第二段階として、東北メガバンクより得られたCOMTのrs4680近傍の塩基配列情報を用い、上記と同様にCOMTの活性レベルに応じて5群に分類し、臨床情報よりeGFRの数値を算出したうえで、同様の関連解析を行う。これにより、第一段階の関連解析で得られた結果のvalidationを試み、ドパミンの代謝と腎機能に関わる遺伝的因子を明らかにする。</p> <p>1) Nackley AG, Shabalina SA, Tchveleva IE, et al: Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. Science. 2006 Dec 22;314(5807):1930-3</p>				
期待される成果	<p>今回解析しているCOMTの遺伝子多型の中心となる4多型は、日本人に固有である。一方、疾患感受性遺伝子としてのCOMTのこれまでの報告は、総じてヨーロッパ系であるため日本人への当てはまりが悪い。将来の被災民におけるCOMT制御は心血管と腎機能の両面から日本人では重要である可能性が高い。我が国発の日本国民を対象とした創薬開発への手がかりとなる。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>同意取得の任意性、データ管理及びセキュリティの確保、研究終了後のゲノムの取り扱いなどが論点となった。また、研究分担機関で倫理委員会を持たない機関に対する代理による一括代理審査が実施され、研究機関追加による変更申請が追加審査されている。</p>				
倫理面、セキュリティー面への配慮	<ol style="list-style-type: none"> 1. 建物全体の入室時個人識別カードによる許可 2. 本データ解析の部屋へ入室時の個人識別カードによる許可 3. 本データ解析専用PCの設置及びOS開始時のパスワード保護 4. 解析用データの室外持ち出しの禁止 				
その他特記事項					
* 公開日	平成29年8月2日				