

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	2016-1005	利用するもの	情報:ゲノム情報、調査票情報、検査値情報 試料:末梢血由来DNA(1μg/検体×50人~100人)、増殖T細胞(50人~100人)、EBV不死化細胞(必要な場合:50人~100人)			
主たる研究機関	京都大学		分担研究機関	東北大学		
研究題目	日本人における遺伝子多型が造血器腫瘍の発症や病型、転機に与える影響の検討		研究期間	平成27年9月1日~平成30年3月31日		
実施責任者	小川 誠司	所属	京都大学	職位	教授	
研究目的と意義	遺伝子多型は集団により異なり、AsianはCaucasianとは異なる特有の遺伝子多型を持つ。本邦における遺伝子多型が家族性および散発性の造血器腫瘍の発症、病型や予後に与える影響を検討する。造血器腫瘍発症のリスクとなる遺伝子多型を持った健康人症例にみられる表現型についても検討する。					
研究計画概要	<p>骨髄異形性症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)などを始めとする遺伝性の骨髄性造血器腫瘍は、主に小児から若年成人に認められ、RUNX1、CEBPA、GATA2、ETV6、ANKRD26などの胚細胞性変異が病因とされている。しかし、これらの胚細胞変異はまた、散発性の骨髄性造血器腫瘍症例に認められることもあり、変異による浸透率の多様性、de novo変異の可能性などが考えられているが、いまだ明確にはされていない。小川らは成人発症のMDS/AML 2家系(発症年齢55-60歳)にエクソームシーケンシングにてDEAD-box RNA helicase (DDX41)の胚細胞変異を発見した。さらに、遺伝性の明確でない孤発例の成人MDS/AML症例においても2-5%にDDX41の胚細胞変異を認めた(上記内容をCancer Cell. 2015 .11;27(5):658-70に報告している)。</p> <p>本邦でも成人発症のMDS/AMLの腫瘍細胞の遺伝子変異を検討すると、DDX41の胚細胞変異を認めた。興味深いことにAsian, Caucasianで異なる箇所に変異を認めた。本遺伝子のように遺伝子多型と考えられているものが、造血器腫瘍の発症にかかわる可能性があり、各民族背景ごとに頻度が異なると考えられるため、本邦の健康者と比較することが重要である。これまでの解析でToMMoコホートのうち複数名についてMDS/AML発症の高リスクと考えられるDDX41などのアレルを同定し、アレルを持った健康人の臨床情報について解析している。さらに、ToMMoで同様の変異が同定された健康人および、変異が同定されていない健康人について、バンクで保存されている末梢血検体(由来DNA)について、増殖T細胞を正常コントロールとして用いて全エクソームシーケンシングあるいは標的遺伝子シーケンシングにより体細胞変異を検索し、クローン性造血(前癌病変)の有無の違いを解析する。Tリンパ球においては、体細胞変異が起こりにくいことが過去の研究でも報告されているために増殖T細胞をコントロールとして利用をおこなう。ただし、増殖T細胞を用いてうまくいかなかった検体については、追加解析として、EBV不死化細胞を用いた解析について検討をおこなう。また、DDX41以外の骨髄性造血器腫瘍関連遺伝子についても同様の解析をおこなう。これらの解析から高リスク群を同定することにより、各々に適切な医療提供することが可能となり、結果として被災者の方々にも利すると思われる。</p>					
期待される成果	本研究は、骨髄性造血器腫瘍を罹患している日本人患者における遺伝子多型の頻度と同民族背景の健康者における多型の頻度を比較することで、各多型が骨髄性造血器腫瘍に与える影響を評価することを目的とする。骨髄性造血器腫瘍を罹患した患者の原因究明は罹患前のリスクを把握することが重要であり、将来的に罹患しないよう未然に防ぐための基礎研究を推進することは緊急性があると考えられる。また、白血病を発症しているコホート参加者もすでに出ており、被災地住民にとっても関係する課題である。					
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"> ・京都大学大学院医学系研究科「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」審査、承認(平成28年7月13日 審査番号:G0608-9)、修正版承認(G0608-10 平成28年11月10日) ・東北大学東北メディカル・メガバンク機構 倫理委員会において 課題名「ヒト全ゲノム解析に基づく高精度の住民ゲノム参照パネルの作成」審査、承認(平成28年10月5日 受付番号:2016-25) 					
倫理面、セキュリティ面への配慮	<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	昨年度の共同研究公募【2015-3-006】で研究を行っており、得られたシーケンシング情報についてはToMMoに提供予定。					
* 公開日	平成28年12月5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。	<p>三世代コホート参加者 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 三世代コホート室 022-718-5162 地域住民コホート参加者 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</p>					