

試料・情報利用研究計画書(概要)

審査委員会 受付番号	2018-0001	利用形態	共同研究	利用する 試料・情報	対象:全ゲノム又はアレイ情報の分譲可能な参加者 試料:末梢血由来DNA (0.5μg × 最大10,000人) 情報:提供試料に紐づく年齢、性別、身長、体重、血液検査情報、生化学検査情報、疾患罹患歴、家族歴
主たる研究機関	京都大学医学系研究科			分担 研究機関	東北メディカル・メガバンク機構
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・転帰に与える影響			研究期間	2019年4月～2022年3月
実施責任者	小川 誠司	所属	京都大学医学系研究科		職位 教授
研究目的と意義	家族性および散在性の遺伝性造血器腫瘍の発症に関わる低頻度の遺伝子多型(/変異)について、東北メディカル・メガバンク機構の持つ健常者末梢血DNAサンプルについて、パネルシーケンシングで遺伝子変異を評価し、これら遺伝子多型/変異の頻度、表現型との関係、浸透率、体細胞変異によるクローン性造血の実態などを明らかにする。				
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遺伝子などの胚細胞性の多型/変異が病因とされている。これらの胚細胞性多型/変異については、家族発症例に限らず散発性の骨髄性造血器腫瘍症例にも認められるが、日本人における頻度、疾患発症との関係(浸透率の多様性)、de novo変異の可能性など、まだ未解明の問題が多く残されている。</p> <p>京都大学は、成人発症のMDS/AML 2家系(発症年齢55-60歳)にDEAD-box RNA helicase (DDX41)の胚細胞変異を発見した。DDX41の胚細胞変異は、遺伝性が明確ではない孤発例の成人MDS/AML症例の2-5%にも認められ、本邦でも成人発症MDS/AMLの腫瘍細胞にDDX41の胚細胞変異を認めたが、その変異箇所はアジア人と欧米白人では異なっていた。</p> <p>そこで、本研究では、京都大学が持つ骨髄性造血器腫瘍例と、東北メディカル・メガバンク計画(TMM)の持つ本邦の健常者について、これら遺伝子多型/変異の頻度および表現型を検討する。これまでの共同研究において、TMMの全ゲノム解析データから、これら多型・変異はかなり低頻度であることが予想されており、できる限り多くの試料を利用した解析が必要である。すでに、TMMの3,000人分の末梢血由来DNA試料(1μg/人)を用いて、DDX41遺伝子変異についてPCR-サンガー法による変異頻度の特定を開始している。本研究では全ゲノム又はアレイ情報が利用可能な最大10,000人まで試料を追加して、関係する遺伝子多型/変異のデータを取得し、より正確な頻度を明らかにし、造血器腫瘍発症のリスクを検討する</p>				
期待される成果	<p>本研究の成果により、造血器腫瘍発症の高リスク群の同定が可能となり、また、変異遺伝子の解析から新たな治療法や予防法が開発されれば、高リスク者の発症予防や発症者の予後の改善が期待され、結果として被災者を含む当該計画の対象地域の方々にとっても恩恵は大きい。</p> <p>健常者の解析数を増やすことによって、腫瘍発症前の状態として、クローン性造血(血液細胞に体細胞性変異が蓄積する中で、腫瘍原因となる変異が起きた1つの細胞から、部分的な腫瘍性の細胞増殖が起きている状態)を把握することができる。骨髄性腫瘍例ではその人の血液細胞の全てに変異が見られるため、血液内科を受診する症例ではこのような解析は困難であり、貴重な知見につながることを期待される。</p>				
これまでの倫理 審査等の経過	<p>2016年8月 京都大学大学院医学系研究科「医の倫理委員会」承認(G1055) 承認課題名: バイオバンク検体を用いた健常人における腫瘍関連遺伝子胚細胞変異の探索 2017年6月 東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会承認(2017-4-17) 承認課題名: バイオバンク検体を用いた健常人における腫瘍関連遺伝子胚細胞変異の探索</p>				
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めない。 ・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	・得られたシーケンス情報についてはTMMに提供予定。				
* 公開日	令和2年1月20日				