

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2019-0012	利用するもの	情報:ゲノム情報(全ゲノム、SNPアレイ)、アンケート情報、検査値情報		
主たる研究機関	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター	分担研究機関	国立大学法人 京都大学		
研究題目	日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用		研究期間	承認日 ~ 西暦 2022 年 3 月 31 日	
実施責任者	徳永勝士	所属	国立国際医療研究センター	職位	戸山プロジェクト長
研究目的と意義	<p>これまでに、ゲノムワイド関連解析(GWAS)をはじめとする症例対照関連解析により、多くの疾患感受性遺伝子多型・変異が同定されてきたが、それらは遺伝率のごく一部しか説明できず、「失われた遺伝率(Missing Heritability)」の問題が議論されてきた。多因子疾患を克服するためには、「失われた遺伝率」の中に隠されたままになっている遺伝要因、即ち、ありふれた多型や希少変異・short in/delやコピー数変異などの構造変異・HLA遺伝子多型など、日本人集団が持つあらゆる多型・変異を網羅的に明らかにし、疾患との関連を確認する必要がある。SNPアレイや全ゲノムシーケンス解析などの最新の研究手法を日本人集団を対象としたGWASによる疾患要因の同定やリスク予測に応用するためには、取得されたゲノム解析データをより一層活用できる手法の開発が必要不可欠である。</p>				
研究計画概要	<p>全ゲノムシーケンス解析(WGS)で得られたSNPや挿入欠失(indel)の網羅的はゲノムワイド関連解析(GWAS)におけるジェノタイプインピュテーションのリファレンスとして活用されてきた。本課題ではジェノタイプインピュテーションの高度化を目指し、手法やワークフローの開発を行う。具体的にはこれまでの解析では取り扱うことのできなかつた構造多型や免疫関連多重遺伝子(HLA,KIR)などを含むインピュテーションパネルの構築を行う。そのためには3.5KJPNのWGSデータを利用する。また、数万から数十万人規模のバイオバンクデータが利用できる様になりインピュテーションやその後の解析において巨大なデータを扱う必要が生じるようになった。その結果、これまでの解析手法・ソフトウェアが従来通り利用できないことが起こり始めている。そこで、QCやインピュテーションの手順・ソフトウェアを見直し、数万人規模でも精度を保ったまま、現実的な計算リソースで解析できる系の開発を行う。そのために、本分譲で利用を希望するアレイデータが必要となる。これらの基盤開発の応用として、これまで申請者が行ってきた小児ネフローゼ症候群、炎症性腸疾患、原発性胆汁性胆管炎、B型肝炎、C型肝炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、睡眠障害、パニック障害、関節リウマチ、非結核性抗酸菌感染症、膜性腎症、インスリン自己免疫症候群、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、先天性股関節形成不全症、腰椎変性後彎症、1型糖尿病、食道がん、熱性痙攣、多系統萎縮症に関して過去に実施されたGWASのデータと分譲されるコホート参加者のコントロールデータを用いた解析を実施する。この解析では現在開発を進めているポリジーンモデルに基づく疾患感受性遺伝子座同定手法を適用し、これまでの解析手法では発見されなかった疾患感受性多型の発見を目指す。</p> <p>次に新たに開発したインピュテーションパネルを応用し、HLAや構造多形に基づく疾患リスク同定手法の開発を行う。また、近年ポリジーンモデルに基づくリスク評価の実用化に向けた議論が盛んに行われている。ポリジーンモデルは高リスク群の同定に有効であることは複数の研究から示されているものの、集団差が生じた場合にその精度が大きく下がることが報告されている。日本人集団にも集団構造の存在があることは先行研究で明らかにされているものの、それがリスク予測に及ぼす影響は十分に明らかとなっていない。そこで東北メディカル・メガバンク計画の前向きコホートの特性を生かし、ポリジーンモデルの予測精度の検証を行い、Biobank Japan、UK Biobankなど異なるコホート研究で得られた結果とも比較して再現性の検証をする。具体的にはこれらの3コホートで共通して分譲される血液生化学検査値情報を使った検証を行う。</p>				
期待される成果	<p>本研究課題では個別化医療の実現の基盤となるゲノム情報解析技術の開発を柱としている。この研究の進捗によってこれまでに発見されてこなかった疾患感受性多型を発見することが可能になると期待される。またリスク予測技術の開発によってゲノムに基づく先制医療を実現する基盤が造られると期待される。これらの成果は被災地や我が国国民の健康増進に貢献すると期待される。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>本分譲に関わる研究は国立国際医療研究センター倫理審査委員会から承認を得ている(承認番号NCGM-A-003267-00)。分担機関の京都大学の倫理審査委員会でも承認されている。</p>				
倫理面、セキュリティ面への配慮	<p>人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し研究を実行する。またゲノム情報を含む個人情報に関して個人情報保護法を遵守する。分譲を受けるデータの取り扱いには東北メディカル・メガバンク機構の情報セキュリティポリシーを遵守し、データのアクセスや保管は十分に注意して行う。</p>				
その他特記事項	<p>本研究は日本医療研究開発機構(AMED)ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(GRIFIN)「日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用」(代表:徳永勝士)の委託研究として実施する。</p>				
(事務局使用欄) * 公開日	令和2年4月27日				