

試料・情報利用研究計画書(概要)						
審査委員会 受付番号	2020-1007	利用形態	共同研究	利用する 試料・情報	対象:コホート調査参加者のうち、大きな既往歴のない者 150名 (男女各75名) 試料:血清(150名×700μl) 情報:試料に紐づく基本情報、調査票情報、検査情報、GWAS情報	
主たる研究機関	慶應義塾大学			分担 研究機関	東北メディカル・メガバンク機構、産業技術 総合研究所、東京大学医科学研究所、理 化学研究所	
研究題目	保存血清のメタローム解析における疾患診断の有用性の検証と応用 (AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(旧オーダーメイド医療 実現化プロジェクト)との連携)			研究期間	2020年4月～2022年3月	
実施責任者	末松 誠	所属	慶應義塾大学医学部		職位	教授
研究目的と意義	<p>保存血清試料を対象として、疾患特異的なバイオマーカー探索を行い、疾患の診断および病態の把握に有用なマーカーの組合せ(バイオマーカーシグナチャー)によって特異性と感度の高い診断方法の確立を目指す。</p> <p>保存血清は試料調整過程において凝固因子が除去されており、アルブミン、グロブリンなどの主要なタンパク質を除き詳細なプロテオミクス解析に基づく翻訳後修飾などの網羅的解析には不向きであると思われる。また、採血時から血清分離までのプロセスの影響で血球細胞の代謝の影響や食事習慣の影響も受ける可能性がある。これらの評価・検討を実際のメタロミクスを解析することによって明確にする必要がある。一方で、問題点はあるものの、(1)細菌感染症などの症例で血液中に検出されるヒトでは生成し得ない水溶性代謝物あるいは複合脂質、(2)慢性炎症性疾患、感染症、悪性腫瘍で、保存血清あるいは試料中のエクソソームに存在しうる異常構造を有する糖鎖やリボヌクレアーゼ(RNase)非感受性の非翻訳RNA、あるいは体性変異を反映した腫瘍由来DNA(ctDNA)、(3)代謝システムの一部にSomatic mutationの入った悪性腫瘍から放出される各種の比較的安定な異型代謝物(Oncometabolites)の検出、(4)血清中に比較的大量に存在するタンパク質の酸化的修飾ないしはチオール修飾、などは簡便に得られる血清試料においても潜在的に大きな診断マーカーとしての価値が存在する可能性がある。特に近年注目されているエクソソームの検出を保存血清で信頼性の高いバイオマーカーのリソースとして用いるためには、エクソソーム自身の定量法を確立する必要があるものの、異なる疾患毎の量的相違や健常人血清との定量的比較検討は殆ど実施されていないのが現状である。また生化学的に比較的安定とされる糖鎖の解析も慢性疾患のバイオマーカーとして注目されており、健常人血清を用いた厳密な比較検討が待たれている。</p>					
研究計画概要	<p>慶應義塾大学では、疾患特異的な保存血清試料の代謝解析の有用性を検証した上で、国立大学法人東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン(BBJ)に登録されている47疾患のうち、感染症を対象として前述の(1)～(4)を指標とした疾患バイオマーカー探索を行い、有用なマーカーの組合せ(バイオマーカーシグナチャー)によって特異性と感度の高い診断方法の確立を目指した研究を行っている。</p> <p>本研究では、東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)に保存されている「健常人血清」をコントロールとして上記の解析を行い、疾患バイオマーカーの探索においてより精度の高いデータが得られることを期待する。なお、疾患の診断に有用なバイオマーカー探索においては、コントロールとして健常人血清との比較が重要であるが、BBJの凍結保存血清リストの中に「健常人サンプル」は存在しない。また、将来的には、BBJの保存血清を用いて得られた結果の信頼性を確保するための第二のコホートとして、ToMMoの血清バンクの中から健常人群と疾患群の血清の供与を受け、研究室で開発しつつあるエクソソームの定量的解析やレクチンアレイを用いた糖鎖解析技術などのバイオマーカーとしての再現性の検証を行うことを検討する。</p> <p>研究体制としては、ToMMoは、バイオバンクに保存された血清試料を提供する。慶應義塾大学は、産業技術総合研究所(産総研)、BBJ及び理化学研究所とも連携して本事業を実施する。慶應義塾大学では、メタロミクス解析及びエクソソーム解析を実施し、疾患の診断に有用なバイオマーカーの探索を実施する。産総研では、慢性炎症性疾患の診断に資するレクチンアレイ技術の研究を行う。</p>					
期待される成果	<p>本事業によって得られた成果は、通常の臨床検査では得られない診断マーカー、及びその複数の組合せによって構成される「バイオマーカーシグナチャー」を創出し、疾患の診断及び病態の把握に資する技術の確立に寄与する。</p> <p>また、GWAS情報を利用により、特定の遺伝子の発現と疾患の進行や重症度の関係が示唆された場合、当該遺伝子の発現レベルと関係するSNP情報についてToMMoのデータを参照し、ゲノム情報がバイオマーカーになりうるかを検討する。この結果は、共同研究の成果として発表するものとする。</p>					
これまでの倫理 審査等の経過	2016年9月 慶應義塾大学倫理委員会承認 2016年12月 東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会承認					
倫理面、セキュリ ティー面への配慮	ヒトを対象とする医学系研究の倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針の他、別途締結する研究契約を遵守して研究を実施する。 提供する試料・情報は、慶應義塾大学のみを提供されるが、得られた結果は共同研究機関間で共有する可能性がある。					
その他特記事項	本研究は、「AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(旧オーダーメイド医療実現化プロジェクト)」との連携により実施される。					
* 公開日	令和2年5月26日					