

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2020-0017	利用するもの	3.5KJPN 対象者のNGLY1遺伝子バリエーション情報、調査票情報、検査値情報		
主たる研究機関	武田薬品工業	分担研究機関	理化学研究所		
研究題目	希少遺伝子疾患NGLY1欠損症の日本人患者および変異保因者についての調査		研究期間	令和3年2月1日 ~ 令和4年3月31日	
実施責任者	兎澤 隆一	所属	武田薬品工業	職位	主席研究員
研究目的と意義	<p>ペプチド:N-グリカナゼ(遺伝子名:NGLY1)は真核生物に広く保存されている酵素であり、細胞内で合成された新生糖タンパク質の中で正しい折りたたみ構造を取れなかった異常糖タンパク質から糖鎖を切り出す脱糖鎖反応を触媒することで、異常タンパク質の分解を促す役割を持つ。このNGLY1遺伝子の変異により引き起こされる常染色体劣性変異病であるNGLY1欠損症は2012年に初めて米国で発見されたが、現在までに欧米を中心に60症例程度が見出されているにすぎない超希少疾患である。本疾患患者では、生育不全、精神遅滞、運動障害、肝機能障害、てんかん様症状、脳波異常など全身的に様々な症状など全身的に重篤な症状が認められる。NGLY1欠損症は、その希少性ゆえに病態解明も容易に進展しておらず、また、簡便な患者同定マーカーも確立していないことから、有効な治療方法や治療薬は未だ見出されておらず、潜在的な患者の存在についても十分に把握されていない状況にある。</p> <p>近年、中国においても6人の患者が確認されたことから(2020年6月現在)、NGLY1欠損症は欧米人だけではなく、アジアの間でも確認される疾患であることが明らかとなった。申請者らは、理化学研究所と武田薬品工業との共同研究プログラムであるT-CiRAプログラム(主宰研究者は理化学研究所・鈴木匡先生)において、NGLY1欠損症に対する治療法の研究を進めると共に、未だ同定されていない本邦におけるNGLY1欠損症患者の探索を行っている。その過程で、東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)が公開している日本人多層オミックス参照パネル(jMorp)4.7K JPNにおいてNGLY1の機能欠損を引き起こす可能性が高い変異variant(stop-gained mutation, frameshift mutation, missense mutation)のいずれかをもちた変異variantを複数(14種)見出した。</p> <p>本研究では、上記変異variantを持つ対象者についての臨床情報(既往歴を含む基本情報、血液・尿検査結果、調査票情報、特定健康診査情報)をToMMoより入手し、対象者およびその家族にNGLY1変異と関連しうると推察されるような既往歴や症例の有無を検証する。また、NGLY1欠損症患者の両親の中には、慢性アレルギー患者や自己免疫疾患の一つである1型糖尿病の罹患者が一定の割合で存在することから、NGLY1遺伝子にヘテロ変異を持つことで、これまで知られていなかったメカニズムによる免疫障害が惹起される可能性も示唆されている。したがって本仮説についても、入手した情報を利用して検証を行う。</p> <p>本研究により、被災地のみならず本邦におけるNGLY1欠損症患者の存在の可能性とその臨床像の特徴を明らかにすることができれば、将来、これまで認知されてこなかった潜在的国内患者への適切な医療ケアの機会が提供できるものと考えている。</p>				
研究計画概要	<p>申請者らは、理化学研究所と武田薬品工業との共同研究プログラムであるT-CiRAプログラム(主宰研究者はNGLY1発見者である理化学研究所・鈴木匡先生)において、NGLY1欠損症に対する治療法の研究を進めると共に、未だ同定されていない本邦におけるNGLY1欠損症患者の探索を行っている。その過程で、T-CiRAプログラムに参画している理化学研究所・平山弘人研究員(本研究分担者)は東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)が公開している統合データベース(4.7K JPN)よりNGLY1の機能欠損を引き起こす可能性が高い変異variantを複数(14種)見出している。</p> <p>本研究では、上記変異variantの内、3.5K JPN対象者(リリースver.:201905)を用いた事前検索において臨床情報が参照可能と判断された8種の変異variantを持つ対象者9名において、健康人コントロール(メジャーホモ接合体、最大数約3300名)と比較して、NGLY1変異と関連しうると推察されるような所見や既往歴、またその家族にNGLY1欠損症を疑わせるような症例が認められるかについて検証を行う。NGLY1欠損患者では、生育不全、精神遅滞、運動障害、肝機能障害、てんかん様症状、脳波異常など全身的に様々な症状が認められることが報告されていることから、ToMMoより分譲された臨床基本情報および血液・尿検査結果、調査票情報、特定健康診査情報においてNGLY1欠損と関連しうると推察される所見の有無を解析することにより上記検証を実施する。</p>				
期待される成果	被災地を含む本邦においてNGLY1欠損症患者の存在の可能性とその臨床像の特徴を明らかにすることができれば、その成果をバンクへ還元するとともに、広く学術報告などを行う。これにより、将来、これまで認知されてこなかった潜在的国内患者への適切な医療ケアの機会が提供できるものと考えている。				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>武田薬品工業: 研究課題「NGLY1欠損症の日本人患者および変異保因者についての調査」として武田湘南研究倫理審査委員会および湘南ヘルスイノベーションパーク生物実験安全委員会へ2020/11/9に申請し、同11/27に承認(承認番号CS-00200863/GEN-00200759)。2021/1/28に健康人コントロール(メジャーホモ接合体)の情報利用に関する追記修正承認済み。</p> <p>理化学研究所: 研究課題「NGLY1欠損症の治療法の開発」に関する研究計画書への追記修正として研究倫理第三委員会へ2020/7/17に申請し、同8/11に承認(承認番号Wako3 2019-23(2))。2021/1/28に研究従事者および健康人コントロール(メジャーホモ接合体)の情報利用に関する追記修正が承認済み。</p> <p>研究計画の実施にあたっては、国の指針に則るとともに「人を対象とする研究に関する倫理規定」、「人を対象とする研究に関する倫理規定細則」等を遵守し、適正に実施することが指示。</p>				
倫理面、セキュリティー面への配慮	分譲された情報は、ToMMoのセキュリティポリシーに沿ってネットワークから切り離されたスタンドアローンの環境(例えばデータ解析用PCなど)でのみ解析する。				
その他特記事項	無し				
* 公開日	令和3年3月10日				