

試料・情報分譲申請用研究計画書（概要）					
研究番号	2020-0059	利用するもの	ジャポニカアレイデータと基本情報、調査票情報、特定健康診査情報		
主たる研究機関	名古屋市立大学大学院 医学研究科 産科婦人科		分担研究機関		
研究題目	絨毛染色体異数性による不育症の関連遺伝子の探索		研究期間	2021年7月1日～2023年3月31日	
実施責任者	杉浦真弓	所属	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科	職位	教授
研究目的と意義	<p>絨毛染色体異数性の関連遺伝子を同定することにより、不育症のrisk alleleが見つかることが予測される。これらのrisk alleleは、40歳代では40%が流産に罹患すると言われる中で、出産可能な女性を区別することが予測される。流産しやすい体質だと分かれば早めの出産を検討するなど、流産リスクを知ることにより、女性がライフプランを考えるためのbiomarkerとして貢献する波及効果が期待できる。本研究では絨毛染色体異数性による不育症患者のゲノムワイド関連解析を行うことにより、関連遺伝子を同定する。本学不育症研究センターが保有する過去の流産において絨毛染色体異数性が確認された不育症女性を患者群、東北メディカル・メガバンク機構が保有する出産歴のある女性をコントロール群として症例対照関連解析を行う。さらに全ゲノムインピュテーションを実施することで、より有意な関連を見出すSNPを検出する。</p>				
研究計画概要	<p>不育症患者検体選択 対象症例は2回以上流産を繰り返し、過去の流産において絨毛染色体異数性が確認されている患者192人。夫婦染色体異常、子宮奇形、抗リン脂質抗体症候群、倍数体および45,Xによる流産は除外する。過去の流産において染色体数的異常が確認された不育症患者をデータベースから抽出する。 対照は出産歴のある女性26459人（東北メディカル・メガバンク機構より分譲）。 患者群のジャポニカアレイv2ジェノタイプングとデータスクリーニングはすでに実施している（東芝社との共同研究）。 東北メディカル・メガバンク機構によるサービスを利用し、インピュテーション解析を行う（現在申請中）。 データスクリーニング後のSNPについて関連解析と多重検定の補正を行う。インピュテーション結果を用いた関連解析も実施することで、より有意な関連を見出すSNPを検出する。P値の低いSNPのタイプングのRaw dataを確認し、候補SNPのタイプングデータに問題がないことを担保する。 独立なサンプル群における候補SNPの関連の再現性を確認、マーカーSNPと連鎖不平衡にあるSNPの検討により、第一義的な疾患関連遺伝子を検討する。</p>				
期待される成果	<p>絨毛染色体異数性による不育症のリスクアレルが見つかることが予想され、「流産しやすい体質」について遺伝カウンセリングを提供することができる。40代で出産できる女性が存在する中で、不育症女性に対して流産の原因を説明することができる。 このリスクアレルは、加齢による不妊症、不育症の予知因子であるだけでなく、女性が自分のライフプランを考えるためのbiomarkerとなりえると考えられます。つまり、早めに妊娠出産を計画することが勧められるといったことが分かるようになる可能性がある。 また、リスクアレルを持つ女性は異数性胚を避けることのできる着床前診断を受けるメリットが高いと考えられ、流産率を減少させるといった治療に結びつく可能性がある。 今後絨毛染色体異数性のメカニズムが明らかになれば、分子標的治療薬などの創薬につながる可能性がある。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>本研究は名古屋市立大学ヒト遺伝子解析研究倫理審査委員会で2021年6月審査を受け承認を得ている。「提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造または機能を、試料・情報を用いて明らかにしようとする研究」に該当するので、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示）、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省告示）および実施計画書に従って実施する。</p>				
倫理面、セキュリティ面への配慮	<p>分譲されたデータへは、遠隔セキュリティエリアからのみアクセスすることで、高度なセキュリティが担保されている。セキュリティリストも定期的に確認する。</p>				
その他特記事項					
* 公開日	令和3年10月4日				