

## 試料・情報利用研究計画書(概要)

審査委員会 受付番号	2021-1029-1	利用形態	共同研究			
研究題目	重症気管支喘息に対する先制医療を実現するためのマルチオミックスを用いた探索的研究			研究期間	2022年4月～2024年3月	
代表研究機関	東北大学病院		責任者 氏名・所属・職	杉浦 久畝	東北大学医学系研究科	教授
分担研究機関	東北メディカル・メガバンク機構		責任者 氏名・所属・職	木下 賢吾	東北メディカル・メガバンク機構	教授
	未来型医療創成センター			北川 正成	タカラバイオ株式会社	執行役員
	タカラバイオ株式会社					
研究目的と意義	重症喘息症例レジストリを構築し、対象者の全ゲノム/RNAシーケンス解析結果とToMMoの大規模ゲノムコホート(健常者および軽・中等症喘息症例)との比較検討を通して、FeNO関連遺伝子群および既知の喘息発症リスク関連遺伝子の変異及び発現量関連解析を行う。同定された変異・発現量変動遺伝子群と、喘息発症・重症化リスク、および生物学的製剤に対する治療反応性との関連を検証し、新規治療標的としての、リスクおよび治療反応性と強く相関する遺伝子産物の同定を目指す。					
研究計画概要	<p>重症喘息患者のレジストリは、東北大学病院、および東北大学病院関連研究協力機関であるみやぎ県南中核病院(宮城県柴田郡大河原町)、石巻赤十字病院(宮城県石巻市)、独立行政法人国立病院機構 相模原病院(神奈川県相模原市)に通院中の重症喘息患者を登録、検体を採取し、全ゲノム解析及びRNA-Seqを実施する。</p> <p>重症喘息患者の全ゲノムシーケンス情報を元に、大規模GWASにて指摘されたFeNO関連遺伝子座、および既存のGWASにて報告されている喘息関連遺伝子座におけるcommon variantsの検出頻度を解析する。さらに、FeNO関連遺伝子座および喘息関連遺伝子座に存在し、アミノ酸配列を変更するミスセンス変異など機能的影響が大きい変異を中心に、rare variants検出を行う。解析結果をToMMoによる大規模ゲノムコホート(健常者および軽・中等症喘息患者)との全ゲノムシーケンス情報と比較検討し、喘息重症化リスク、および生物学的製剤の治療反応性との関連を解析する。喘息重症化リスクおよび治療反応性より強く相関する変異を保有する関連遺伝子の遺伝子産物を新規治療標的として同定する。</p> <p>RNAseqトランスクリプトームデータについても、網羅的遺伝子発現情報による関連遺伝子群も含めた遺伝子発現とFeNO関連遺伝子座variantsとの関連を解析し、variantsが遺伝子発現に与える影響を解析する。variants近傍にある関連遺伝子の発現変化の解析だけでなく、変異状況の違いによる、広範な遺伝子発現の変化についてもパスウェイ解析の手法も用い解析を実施し喘息病態に与える影響を明らかにする。解析結果については、INGEMによる健常者の全血RNA検体を用いたRNAシーケンスによる網羅的発現解析と比較検討し、重症喘息により特異的な発現変動を探索する。喘息病態に関連する遺伝子群の遺伝子発現により大きく影響を与える変異を保有する関連遺伝子を同定し、その遺伝子産物を新規喘息治療標的分子として同定する。</p> <p>追加で、全ゲノムシーケンス(WGS)データならびにRNAseqトランスクリプトームデータから、喘息症状に関連すると考えられる幅広いバイオマーカー候補を探索する。重症喘息患者ならびにToMMo大規模ゲノムコホートのWGSデータから、アミノ酸置換を伴うような重篤な遺伝子変異、血中DNAウイルスおよびHLAタイプを、そしてRNAseqデータから遺伝子発現情報、血中RNAウイルス、環状RNAおよびTCRレパトアをバイオマーカー候補として検出・タイピングする。それらのバイオマーカー候補で重症喘息患者群と一般住民群を特徴づけ、2群間を効果的に分類にするバイオマーカーセット候補と探索する。得られたマーカー群は前述の統合的ゲノム解析ならびにトランスクリプトーム解析結果とも比較し、重症度の判別、患者の層別化そして新規治療標的として有用か検討する。なお、トランスクリプトームは重症喘息患者の治療方法やサンプルの取得タイミングなどで変動する事から、疾患レジストリに登録されている臨床情報との関連を確認し補正も考慮し探索を進める。</p>					
利用試料・情報	<p>対象: 利用可能な全ゲノム解析対象者 全員</p> <p>試料: なし</p> <p>情報: 基本情報、調査票情報(既往歴含む)、検体検査情報、生理学検査情報、ゲノム配列情報、RNA-Seq情報</p>					
期待される成果	喘息重症化リスクおよび治療反応性より強く相関する変異を保有する関連遺伝子の遺伝子産物を新規治療標的として同定し、また重症喘息により特異的な発現変動をする遺伝子についても探索することにより、新規の重症喘息治療法開発の基盤となる成果を得ることができる。					
倫理審査等の経過	2022年9月 東北大学医学系研究科倫理委員会承認					
倫理面、セキュリティー面の配慮	<p>本研究の実施にあたっては、人を対象とする生命科学・医学系研究の倫理指針、ToMMoセキュリティポリシーのほか、別途締結する研究契約に沿って行われる。</p> <p>試料・情報を利用した解析は、スーパーコンピュータ内で行う。</p> <p>重症喘息患者の試料・情報は、代表機関において説明、同意を得て取得している。</p>					
その他特記事項	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 免疫アレルギー実用化事業、共同研究費(タカラバイオ)					
	※公開日 令和4年10月4日					