

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                           |        |                                                         |                        |    |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------|------------------------|----|
| 試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                           |        |                                                         |                        |    |
| 研究番号                 | 2017-0023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           | 利用するもの | 日本人ヒト全ゲノム解析に基づく高精度の住民ゲノムパネルのゲノム配列情報(個人ごとの遺伝型情報)約2,000人分 |                        |    |
| 主たる研究機関              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 長崎大学 原爆後障害医療研究所<br>ゲノム機能解析部門<br>人類遺伝学研究分野 |        | 分担研究機関                                                  |                        |    |
| 研究題目                 | 薬剤副作用に関連するゲノムバリエーションの検索                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |        | 研究期間                                                    | 平成29年2月1日 ～ 平成31年3月31日 |    |
| 実施責任者                | 吉浦 孝一郎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                           | 所属     | 長崎大学<br>原爆後障害医療研究所                                      | 職位                     | 教授 |
| 研究目的と意義              | 本邦において実際に臨床応用されている薬剤の投与は、頻度が低いものの重篤な副作用を伴う場合がある。この頻度の低い重篤な副作用には、個人のゲノムの多様性が影響していると推測される。本研究では、このような副作用を伴った患者群の全ゲノム情報を解析し、副作用の重篤化に関与するゲノム上の因子を明らかにすることを目的とする。この研究の成果により、薬剤投与前に副作用リスクを精度高く予測することが可能になる。このことは、被災地住民をはじめ、国内外の医療に貢献することが期待される。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |        |                                                         |                        |    |
| 研究計画概要               | 本研究では以下の資料を用いる：<br>(1) 薬剤投与後に重篤な副作用を発症した症例の全ゲノム情報<br>(2) 薬剤投与後に有害事象が未発症であった症例の全ゲノム情報<br>(3) 東北メディカル・メガバンク日本人全ゲノム情報約2,000人<br>臨床研究担当者は、(1)および(2)について、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会による許可内容のもとに末梢血サンプルおよび臨床情報を得る。ゲノム研究担当者は、これらのサンプルよりゲノムDNAの抽出と全ゲノムシーケンシングを行う。全ゲノムシーケンシングは外部委託する可能性があり、この場合にはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正)および個人情報保護法(平成29年5月30日施行)に則って実施する。東北メディカル・メガバンク・スーパーコンピュータ上のセキュリティー区画に(1)および(2)の全ゲノム情報を移動した上で、(3)の情報とともにデータ解析を行う。この操作は、東北メディカルメディカル・メガバンク機構におけるセキュリティー室および長崎大学に設置されすでに稼働している遠隔セキュリティー室から行う。<br>データ解析は、まず初期データよりマッピングを経て一塩基バリエーション(SNV)検出を行う。このデータを用いて重篤副作用群-非重篤副作用重症群、およびそれぞれとコントロール群とのケース・コントロール研究を行う。(1)～(3)の薬剤反応に関わる表現型は、一般の疾患とは異なり、集団において比較的高頻度でありながらかつ発症リスクに強く関与する遺伝型であることが期待できる。この仮説をもとに、コントロール群のアリル頻度を参考に高アリル頻度SNVをゲノムワイドに用いる(ゲノムワイド関連解析)方法、ゲノム上のタンパクコード領域に注目し、低アリル頻度・高タンパクダメージSNVについて解析する方法(レアバリエーション関連解析)などを試みる。これらの結果より、発症リスクに関与するSNVないし遺伝子の特定を目指す。 |                                           |        |                                                         |                        |    |
| 期待される成果              | この研究の成果により、薬剤投与前に副作用リスクを精度高く予測することが可能になる。このことは、被災地住民をはじめ、国内外の医療に貢献することが期待される。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                           |        |                                                         |                        |    |
| これまでの倫理審査等の経過および主な議論 | 本研究は、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会による許可(許可番号20170701-3)を受けている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |        |                                                         |                        |    |
| 倫理面、セキュリティー面への配慮     | 本研究にかかわるすべての研究者は「ヘルシンキ宣言(2013年10月改訂)」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正)」、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正)」を遵守して実施する。本研究は資料・情報の取得や解析を外部委託する可能性(外国機関も含めて)があり、外部委託する場合には前述のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則って実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                           |        |                                                         |                        |    |
| その他特記事項              | 特記事項なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                           |        |                                                         |                        |    |
| ※公開日                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2017年12月6日                                |        |                                                         |                        |    |