

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2021-0060-1	利用するもの	リリース 3.0.0 全ゲノム解析情報 8K 一部の領域のゲノム解析情報 42人分、 基本情報、調査票情報、生理機能検査情報に加えて、同パネル(8K:7940人)の SELENO1遺伝子からDRC1遺伝子までの約110 KBのゲノム領域に対応する全ゲ ノム配列情報と基本情報		
主たる研究機関	公益財団法人結核予防会結核研究所	分担研究機関	無し		
研究題目	わが国の原発性線毛運動不全症の主要原因遺伝子と推定されるDRC1変異の頻度推 定		研究期間	令和4年5月31日～令和7年11月30日	
実施責任者	慶長 直人	所属	副所長	職位	副所長
研究目的と意義	原発性線毛運動不全症(primary ciliary dyskinesia; PCD)は慢性、再発性の上・下気道感染症が生じる稀な先天性疾患であり、気道の繊毛運 動に関する50以上の原因遺伝子の病的バリエーションが報告されている。わが国では、DRC1遺伝子の28 kbに及ぶ欠失バリエーションが同定さ れ、同一break pointを有するそのホモ接合例が全PCD確定例の約半数を占めると考えられている。この創始者変異と思われる病的欠失のア レル頻度から、本症全体の患者総数を推定し、国の成人における難病認定を得るための基礎データとして活用したい。				
研究計画概要	この病的欠失は、これまでにPCRタイピングにより日本人499人中2人(マイナーアレル頻度0.2% [0.0-0.7%])に見出されているが、日本人集団 における大規模な構造変異データベースは、まだ十分に整備されていないため、正確な頻度推定ができていない。この欠失アレルを保有する 検体由来のイルミナ・ショートリードをヒトゲノム配列にマッピングすると、ブレイクポイントを越えた直後に、SNV T→C GRCh37; chr2:26620908が存在するかのようデータベース上、登録されてきた。上記のSNVが、ToMMoの3.0.0 全ゲノムリファレンスパネル(8K)上、 合計21人に認められることが明らかになったため、それらゲノムの該当領域にマップされるリード配列データより、参照配列を保持するリード と、欠失をスキップするリードを直接カウントすることにより、欠失アレルの存在を確認し、同時に、このSNVを有しない同数(21例)の検体をラ ンダムに抽出して、配列確認の陰性対象とした。最終的に当該欠失アレルの保因者数からアレル頻度が推定できると考えられたが、実際に 対象症例のBAMファイルを解析したところ、見かけ上のSNVをマーカーに用いる方法では正確に欠失アレルを検出できていないことが明らか になった。そこで、解析対象を全体(8K:7940人)に広げて、改めて日本人集団における欠失アレルの保有頻度を推定する。				
期待される成果	希少疾患の日本人患者総数を推定することは、国の指定難病申請の際にしばしば求められる。 PCDIは小児慢性特定疾病として認められているが、成人ではいまだ指定難病として認定されていない。 本研究により、わが国におけるPCD患者の約半数を占める病的欠失バリエーションの正確なアレル頻度を推定することができる。成人で難病認定 されれば、医療費支援、新規治療法開発時の迅速な対応など、被災地住民を含む全国の患者に裨益するところが多い。現在、大規模な構 造変異のデータベースはまだ十分に整備されていないため、日本人集団における欠失アレルの保有頻度をこのような方法により推定できれ ば、さらにデータベースの有用性を示すことができる。				
これまでの倫理審 査等の経過および 主な議論	「原発性線毛機能不全の臨床および線毛の構造、機能異常、遺伝子異常に関する研究」は、インフォームドコンセントの手続きや個人情報に 関する取扱いも適切と思われ、倫理的に問題のない研究と判断され、すでに承認されている(RIT/IRB 28-20)。今回のデータベース利用に関 して、研究計画の軽微な変更を求め、令和4年5月31日に迅速審査により、追加承認された(RIT/IRB 2022-05)。さらに解析対象を全体(8K: 7940人)に広げることについて再度、研究計画の軽微な変更を求め、令和5年10月13日に迅速審査により、追加承認された(RIT/IRB 2023- 17)。				
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でのみ解析する。				
その他特記事項					
※公開日		2023年11月30日			