

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2020-0013	利用するもの	<ul style="list-style-type: none"> 全ゲノムリファレンスパネル3.5K(リリース2.2.0)セット(全員)の情報 対象とするBAG1変異を有する人のBAG1遺伝子領域のゲノム配列情報 対象とするBAG1変異マイナーアレルヘテロ(3つ程度)およびマイナーホモ(1つ)、対象としてメジャーホモの人から分取されたの細胞 		
主たる研究機関	東北医科薬科大学薬学部	分担研究機関	該当なし		
研究題目	コシャペロンBAG1の遺伝子バリエントと疾患既往歴に関する研究		研究期間	令和3年4月1日 ~ 令和7年3月31日	
実施責任者	久下 周佐	所属	微生物学教室	職位	教授
研究目的と意義	<p>これまでに、BAG1の発現が特定のがんやアルツハイマー病などの神経変性疾患の組織において増強していることが示されている。BAG1はBAGドメインを持つHSC70/HSP70のコシャペロンでありタンパク質の安定性に寄与する他、アポトーシス誘導因子BADと結合し細胞死を制御する因子であるなど、その細胞内機能が明らかになりつつある。一方、BAG1の構造と機能を変化すると予想される遺伝子変異を持つ人が東北メディカルベガバンク機構の数十名登録されていることが判明した。この変異を持つヒトの病歴に寄与するか既往疾患歴や検査値等から疾患とこの変異の関係を明らかにする。また、BAG1遺伝子領域の他の変異との関係も検討する。</p>				
研究計画概要	<p>BAG1は神経変性疾患の増悪因子である可能性が示唆されている一方、脳卒中による障害を軽減する因子である可能性も示唆されている。BAG1はアルツハイマー病患者の海馬で高発現しており、培養細胞への高発現がTauやamyloidβの安定化に寄与する。一方、動物モデルにおいて脳へのBAG1の高発現は脳卒中を防止する効果があることが示されている。さらに、その役割は未解明であるが散発的な前頭側頭型認知症においてBAG1のイントロンのバリエントが防御的因子として報告されている。</p> <p>また、BAG1の悪性腫瘍への寄与も示されている。BAG1発現が非小細胞性肺癌患者の化学療法後の生存率を高めること、BAG1遺伝子の増幅肺や気管支の扁平上皮腫瘍や卵巣がん等で特に上昇する頻度が高いこと、乳がんの細胞死を抑制し増悪化に寄与する可能性など、がんの発症や予後に影響を与える可能性が考えられる。</p> <p>以上より、全ゲノムリファレンスパネル3.5K(リリース2.2.0)の情報を用いてこの変異が健康状態に与える影響の有無を既往疾患歴(特にがん、神経変性疾患、脳血管疾患、感染症など)および、健康状態(生化学的データ、アレルギーなど)と対応させ、その発生頻度の優位性の相関を導く。さらに特定のミスセンス変異を保持する対象者に限定して、BAG1遺伝子全体の他の挿入欠損変異、ミスセンス変異およびナンセンス変異の発生頻度と疾病等の寄与を解析する。</p> <p>以上の解析により、疾患とのかかわりが明らかになった場合、対象者のEBV不死化細胞を用いてBAG1の機能変化を解析する。</p> <p>本研究は、東北医科薬科大学薬学部微生物学教室の久下 周佐、色川 隼人、武田 洸樹で実施する。</p>				
期待される成果	<p>対象者の健康に影響があることが判明した場合その情報を還元することで、必要があればその情報を利用して健康の維持につなげていただくことができる。本研究により人類の健康と疾患にBAG1が関与することが明らかになれば、これまでの分子機構の知見と合わせ、それを制御する方法の開発につなげることができる。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	東北医科薬科大学倫理審査委員会により審議され、2024年2月9日に機関長(東北医科薬科大学学長)による承認を得ている。				
倫理面、セキュリティー面への配慮	<p>個人情報保護法により、分譲対象となるゲノムデータは個人識別符号に該当し、既往疾患歴情報、健康状態、生活習慣情報は要配慮個人情報に該当するため、ネットワークから切り離しログインパスワードで管理した本解析専用のコンピューターを東北医科薬科大学薬学部微生物学教室(不在時は施錠)に設置してデータ解析する。</p>				
その他特記事項					
(事務局使用欄)	*公開日 2024年4月25日				