

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)						
研究番号	2019-0075-2		利用するもの	地域住民コホート 調査の、基本情報、調査票情報(生活)、検体検査情報、特定健康診査情報、生理機能検査情報、SNPアレイ解析情報(全ゲノム)		
主たる研究機関		国立研究開発法人 理化学研究所		分担研究機関	該当なし	
研究題目	オーダーメイド医療開発プロジェクト			研究期間	令和3年3月1日 ~ 令和8年3月31日	
実施責任者	寺尾 知可史		所属	理研 生命医科学研究センター ゲノム解析応用研究チーム	職位	チームリーダー
研究目的と意義	本研究では、バイオバンクジャパン(BBJ)と東北メガバンクの情報を統合し、統計学的検出力を最大化することにより、がん・免疫疾患に関わる22疾患(対象19疾患+除外目的3疾患)と、同疾患の解明につながる事が期待される体重や血圧に代表される量的形質の遺伝因子、分子ネットワーク、細胞生物学的基盤を明らかにする。 1. 本研究の学術的な特色・独創的な点及び意義 単一遺伝子疾患においては、疾患原因遺伝子が正常遺伝型と異なる遺伝型を示すことで疾患の発症に至るが、一般的な疾患の多くは、一塩基多型(SNP)に代表される遺伝的多型と環境因子の相互作用によって形成されており、その生物学的機構は単一遺伝子疾患よりも複雑であることが多く、解明も困難である。 人類の健康に関連する形質の形成機構は、複数の人種で共通した普遍的な機構が存在する一方で、疾患頻度の人種差や疾患表現型の違いのような人種特異的な機構も存在することが考えられる。従って、日本人には日本人独自の機構が存在している可能性も十分にある。 日本人に固有の形質形成機構を明らかにするためには、統計学的な検出力を可能な限り大きくする目的で検体数を可能な限り最大化する必要がある。申請者のこれまでの研究(研究実績参照)で用いてきたBBJは約26万人の検体を有する最大の日本人コホートであり、ToMMoとの統合によって過去最大級の日本人コホートが形成され統計学的な検出力が上がることから、大きな進捗が期待される。 2. 研究の学術的背景 申請者は今までに、遺伝的多型と白血病、冠動脈疾患、関節リウマチ、脊椎側弯症など多くの複合性疾患との背景を明らかにしてきた。しかし、これらの遺伝的多型は疾患に関連する多型であっても、真の原因多型であるとは結論できず、実際にこれらの関連多型のみでは未だ疾患発症や疾患表現型を十分に予測できていない。より精度の高い予測を実現するためには、疾患の原因多型を明らかにする必要がある。 そこで本申請研究では、申請者らは、日本人で比較的頻度の高い複合性疾患で根治的治療法が確立していないガンと免疫疾患に着目し、19疾患と同疾患に関連し得る形質の内、BBJとToMMoに共通する項目を抽出し、これらの疾患および形質と関連する候補多型を同定する。さらに統計学的手法や公開されている実験データを統合して原因多型を同定する。また、英国バイオバンク(UKBB) などの大規模コホートを含む海外データとのメタ解析により、人種特異的多型や多人種共通多型を同定する。さらに日本人参照パネルも用いた解析を通じて、同疾患の日本人特異的な稀な原因多型も同定する。同定した多型による形質予測モデルを作成し、実臨床における有用性を検討することで、更なる臨床研究の発展に向けた礎を築く。					
研究計画概要	本解析においては、基本情報、検体検査情報、調査票から抽出した疾患形質に関わる様々な臨床情報と遺伝的な情報との関連を明らかにするために、交絡を考慮した適切な共変量によって調整した上での解析を行い、より高い信頼度での関連性を証明する。ここでいう共変量そのものが性別や年齢といった調査票情報であるが、予め疾患との関連が知られている関連形質はもとより、未知の関連形質による交絡を調節することは適切な候補多型を同定する上で非常に重要である。具体的な解析として、22複合性疾患(対象20疾患と除外目的参考2疾患: 2022年に近視を対象疾患に追加)を対象にして、調査票情報から得られた形質を共変量に加えた遺伝子多型との関連解析を行う。調査票情報は、可能な限り共変量となって予測モデルに貢献できる可能性のある形質を解析対象に指定している。関連解析においては、BBJおよびToMMo単独での解析を行い、その結果に基づき、メタ解析を行う。また、BBJとToMMoのデータ統合に際しては、メタ解析を施行可能な統計量として整理したBBJのデータをToMMoのスパコンに持ち込む予定である。メタ解析を行った後に、ベイズ統計学を用いた手法や遺伝子発現データ、一塩基多型データベース、エンハンサー・プロモーターデータベース、高次生命システム機能データベースなどを組み合わせて原因多型を絞り込む。統計学的検出力の最大化と再現性の確認目的に2023年に分譲情報(地域住民コホート 宮城 地域支援センター型 ベースライン調査18Kおよび地域住民コホート 岩手 サテライト型 ベースライン調査9.3K)をさらに追加した。					
期待される成果	本研究によって、疾患や形質を遺伝情報などがより明らかになり、関連遺伝子多型が数多く同定され、個人個人のSNPデータから疾患リスクや検査値などの値が予測できるオーダーメイド医療が可能にな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	本研究計画は理研横浜地区倫理委員会にて2020年12月に承認 (17-17-16(10))を得た。2022年1月に近視を対象疾患に加える際に改めて承認を得た(17-17-16(16))。2023年7月、理研の「オーダーメイド医療開発プロジェクト」から、寺尾知可史チームリーダーが中心となって進めている本プロジェクトを切り出して「ゲノミクス情報を基盤とした個別化医療開発の研究」の一環として申請し、承認を得た(RIKEN-Y-2024-138)。					
倫理面、セキュリティ面への配慮	分譲されたデータへは、ToMMoのセキュリティ・ポリシーに則って所属機関に設置した遠隔セキュリティエリアからのみアクセスし、高度なセキュリティを担保する。所属機関の遠隔セキュリティエリアはToMMoの監査を受ける可能性がある。					
その他特記事項	日本人最大コホートを用いた本研究によって得られる成果のインパクトは大きなものになると予測される。					
*公開日 2025年2月18日						