

試料・情報利用研究計画書(概要)						
審査委員会 受付番号	2020-3009-5	利用形態	共同研究	利用する 試料・情報	試料:TMM計画参加者のうち、AD患者の対照群となる健常高齢者50名の血液由来DNA2.0μg/50μL。 情報:コホート・生体試料支援プラットフォームやバイオバンクジャパン(BBJ)より提供を受けるAD患者50名に対し、年齢および性別でマッチングさせたTMM計画参加者50名の年齢、性別、ADの有無、APOE4等のAD関連多型情報。 TMM計画参加者のうち矢巾町在住の65歳以上の高齢者約1000名【参加者リクルート時】住所、氏名 【解析研究時】dbTMM 掲載のゲノム・コホート情報(ApoE4などのアルツハイマー病感受性遺伝子多型、基本情報、検体検査情報、調査票情報、特定健康診査情報)	
主たる研究機関	岩手医科大学 医歯薬総合研究所				分担 研究機関	岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門／いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門
研究題目	アルツハイマー病の未病・早期診断のためのDNAメチル化バイオマーカーの開発と検証				研究期間	研究実施許可日～ 2026年3月31日
実施責任者	清水 厚志		所属	岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門		職位 教授
研究目的と意義	代表的な認知症であるアルツハイマー病(AD)の未病・早期診断に有効なバイオマーカーは未だ確立していない。我々はDNAメチル化状態の個人差が大きい部位(common DNA methylation variation, CDMV)が種々の疾患のバイオマーカーとして有望なことを突き止めた。そこで本研究では、CDMVに基づき開発した全血DNAメチル化マーカー探索用プローブセットを用いてAD患者に特徴的な全血CDMVマーカーを見出し、ADの未病・早期診断を可能とする新規DNAメチル化バイオマーカーを確立することを目的とする。					
研究計画概要	近年のゲノム解析により複数のAD感受性遺伝子が報告されているが、遺伝的素因だけでADの発症リスクを予測することは困難である。いわて東北メディカル・メガバンク機構(IMM)では、DNAメチル化状態の個人差が特に大きいCpG部位(CDMV)がDNAメチル化バイオマーカー探索に有効であることを見出し、独自のCDMVを基盤とする手法を適用することによって、ADの高リスク者を未病段階で捉える新規バイオマーカーを同定することで、ADの新たな早期診断法を確立できるのではないかと考えた。そこで本研究では、以下を行う。 【AD DNAメチル化マーカーの網羅的探索】 ① 複数のブレインバンク、コホート・プラットフォーム(NCNPブレインバンク、コホート・生体試料支援プラットフォームなど)、バイオバンクジャパン(BBJ)からAD患者50名の全血DNA、脳組織、基本情報(年齢・性)、AD関連の遺伝子多型情報を収集する。また、対照群はTMM計画に参加する健常高齢者からAD患者と性別、年齢でマッチングして選定し、全血DNA、基本情報(年齢・性)、AD関連の遺伝子多型情報の分譲を受ける。遺伝子多型不明例がある場合、外部検査会社に委託して変異解析を実施する。 ② ①の全血DNAを用いてCDMV-seq法によるDNAメチル化解析を実施し、epigenome-wide association study (EWAS)によりAD患者のDNAメチル化マーカー候補を探索する。 【AD DNAメチル化マーカーの精度検証】 ③ IMM地域住民コホート参加者のうち矢巾町在住の高齢者1,000人にアンケートを送付し、約300名を目標にリクルートして認知機能検査(MMSE, MoCA-J, ADAS-J Cog, FAB)や採血を実施し、AD関連多型解析およびPyroMarkによるDNAメチル化マーカー候補の精度検証を行う。 ④ IMM地域住民の全血DNAメチル化状態と認知機能検査結果との関連やMCI診断能とAD関連多型との関連を調べ、AD DNAメチル化マーカーの再現性と精度を検証する。 ⑤ AD患者の脳組織と全血におけるAD発症関連DNAメチル化マーカーを比較・検証することで、全血DNAメチル化マーカーの妥当性を評価する					
期待される成果	従来のマイクロアレイ技術では検出することができなかった大きな効果量を有する新たなDNAメチル化変異を捉えることが可能となる。さらに脳組織の解析結果と比較検証することで、脳DNAメチル化のサロゲートマーカーとしての妥当性を明らかにすることにより、将来の個別化予防・個別化治療に貢献可能なADバイオマーカーの創出が期待される。					
これまでの倫理 審査等の経過	岩手医科大学医学部倫理審査委員会実施許可日(2025年2月26日)					
倫理面、セキュリ ティー面への配慮	岩手医科大学のセキュリティポリシーを順守する。機微性の高い個人識別符号(個人の配列情報など)は東北大学東北メディカル・メガバンク機構のスーパーコンピュータまたはセキュリティ管理可能な外部記憶装置内で他の情報端末と物理的に遮断された状態で保管される。					
その他特記事項	本研究は令和2年度科学研究費助成事業(基盤研究(B))により実施されます。本研究課題に関連し、研究代表者および研究分担者は関係する企業等から個人的及び大学組織的な利益は得ておらず、開示すべき利益相反はありません。					
*公開日 2025年2月28日						