

試料・情報利用研究計画書(概要)				
研究番号	2024-1039	利用形態	共同研究	
研究題目	認知症およびALSの遺伝的リスクに着目した疾患発症メカニズムの解明		研究期間	2025年2月 ～ 2029年3月
主たる研究機関	東北大学東北メディカル・メガバンク機構	責任者氏名・職	木下 賢吾	教授
分担研究機関	国立研究開発法人理化学研究所	責任者氏名・職	桃沢 幸秀	チームリーダー
研究目的と意義	これまでの多くの多因子疾患のゲノム解析において、各個人の疾患リスクを推定できるようになりつつある。その点に着目し、ゲノム情報を元に各疾患の遺伝的リスクが高い人・低い人を同定し、その個体のiPS細胞を作製後、疾患の原因細胞へ分化させ、細胞レベルの発現量、メチレーションのパターン、タンパク質の細胞内の所在、細胞内外の構造などのマルチオミクスな解析を実施し、疾患発症メカニズムの解明を行う。また、その細胞を用いて、化合物スクリーニングを実施し、創薬の候補となる物質を同定する。 原理的にどの疾患も解析可能であるが、本研究では、その中でも疾患発症メカニズムを直接的に観察できると期待される認知症およびALSから着手する。			
研究計画概要	1.ToMMoにおいて、すでに全ゲノムシークエンスやSNPアレイ解析データといった蓄積されたゲノムデータを利用させていただく。これまで論文などで報告されている疾患と遺伝子や遺伝的バリエーションの関連情報を元に、木下教授とともに認知症・ALSそれぞれの疾患発症リスクが高い個体、低い個体を同定する。遺伝的なリスクにのみ着目するため、実際に対象疾患を発症しているか否かは必ずしも問わない。 2.特定した疾患発症リスクの高い個体および低い個体から、すでに収集済みの末梢血単核球の提供を受ける。続いて、理化学研究所において、標準的な手法を用いてiPS細胞を構築、評価、継代、維持などを行う。その後、対象とする疾患における着目した遺伝子の機能異常が疾患発症に繋がっていると予想される細胞種に分化誘導を行う。 3.理化学研究所において、得られた細胞種について経時的な変化も必要に応じて追いつつ、RNAの発現量、メチレーションのパターン、タンパク質の細胞内の局在、細胞内外の構造などについて、次世代シーケンサーや蛍光顕微鏡などを用いて測定を行う。その測定結果について、遺伝的リスクの高低の情報も含めて解析することで、疾患発症メカニズムの解明を行う。また、構築した細胞を用いて、化合物スクリーニングを実施し、創薬の候補となる物質の同定も実施する。			
利用試料・情報	対象：東北メディカル・メガバンク計画の地域住民コホート調査、三世代コホート調査参加者 試料：末梢血単核球（1検体あたり：1本） 最大400サンプル 情報：全ゲノムシークエンスまたはSNPアレイ情報、調査票情報、検体検査情報（100,000名分）			
期待される成果	研究成果としての論文と化合物スクリーニングによる創薬候補化合物の同定			
倫理審査等の経過	2025年1月 国立研究開発法人理化学研究所横浜事業所倫理審査委員会			
倫理面、セキュリティー面の配慮	情報については東北メディカル・メガバンク機構が提供するスーパーコンピュータ（UnitB上）で解析を実施する。			
その他特記事項	この研究は理化学研究所研究費により実施します。			
	*公開日 2025年3月6日			