試料・情報分譲申請用研究計画書（概要）

研究番号	2019-0074-1	主たる研究機関	新潟大学 脳研究所	分担研究機関	なし
研究題目	認知症のゲノム情報解析		研究期間（西暦）	2020 年 5月 1日～ 2028年 1月 23日	
実施責任者	宮下 哲典	所属	新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野	職位	准教授

研究目的と意義

我々はこれまでアルツハイマー病を中心とした認知症のゲノム・トランスクリプトーム解析を行ってきた。実験を通じて膨大な遺伝型データ、コピー数多型データ、遺伝子発現データ、microRNAデータが得られ、それぞれ単独に解析し、成果として随時報告している。これら各種データをさらに有効活用し、統合解析することで、認知症に関与する新たな遺伝子群に到達できるのではないかと考え、本研究を立案した。健常人を対象とした前向きコホート研究であるToMMo（Tohoku Medical Megabank Organization）のゲノムバリアント情報は、日本人の一般集団における頻度情報を提供するという意味で非常に重要である。各種バリアントの意義付け、解析優先順位の決定などに、大きく貢献するものと期待される。

本研究ではまずアルツハイマー病の強力な感受性遺伝子である*APOE*（染色体19番長腕）に着目する。*APOE* は集団を超えてアルツハイマー病と強い遺伝的関連を示すが、日本人を含む東アジア人や欧州系集団では、アフリカ系やヒスパニック系の集団と比べてそのリスク効果が大きい。なぜか？APOEの転写調節や機能に影響を与える集団特有のバリアントがあるのかもしれない。そこで本研究では*APOE*の遺伝子内、あるいは遺伝子周辺（シス）領域のコモンバリアント、レアバリアントをToMMoコホートでリスト化する。各バリアントのマイナーアリル頻度情報も合わせて取得する。同定されたバリアントの意義付けを行うために、各検体に付随する臨床・生化学データとの関連を調べる。APOEは生体内の脂質代謝に関与する重要な分子なので、とりわけ、HDLやLDL等のコレステロール関連の生化学データとの関連は丁寧に調べる。

近年、ゲノムワイドなバリアント情報を統合したポリジェニックリスクスコア（PRS：Polygenic Risk Score）解析の重要性が高まっている。そこで本研究では、*APOE* を中心とした従来の解析を発展させ、ゲノムワイドなバリアント情報、脳画像、血漿バイオマーカー、及び認知機能評価データを統合した多層的解析を実施する。ToMMoが保有する大規模な地域住民コホートの試料・情報は、このような統合解析を実施する上で極めて有用である。これらを有効に利活用することで、日本人における認知症の発症や進展の機序を明らかにし、早期診断・予防法の開発に資する基盤的知見の創出が可能となる。

研究計画概要

全ゲノムリファンレンスパネル「3.5KJPNv2」の解析対象者（約3,500人）に対して、ヒト染色体19番長碗に位置する*APOE* とその周辺領域のゲノム配列情報（各バリアントの遺伝型情報）を取得し、リスト化する。リスト化されたバリアントに対して、人種ごとのマイナーアリル頻度などを評価すると共に、臨床・生化学データとの関連を統計学的に調べる。APOEは肝臓と脳で発現レベルが高く、脂質代謝に直接関与する。
従って、AST、ALT、γ-GTP、総コレステロール、中性脂肪、HDL、LDLとの関連は特に精査する。既往歴に関しては肝臓や脳に関わる疾患に着目し、解析する。ToMMoで得られた結果を、J-ADNI（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Intiative）コホートでも解析する。J-ADNIコホートは厳選されたアルツハイマー病（149例）、軽度認知障害（234例）、健常高齢者（154例）の検体（計537例）から構成され、臨床・生化学データが入手可能である。さらに、ミレニアムプロジェクト時に収集されたJGSCAD（Japanese Genetic Consortium for Alzheimer Disease）コホートによるアルツハイマー病（2,190例）と健常高齢者（2,498例）のケース・コントロールを行う。本コホートに生化学データは付随していないので、単にバリアントの頻度差を検定し、アルツハイマー病との関連を調べる。最終的には全コホートによるメタ解析も行う。

また、より発展的な解析として、ToMMoが保有する約69,000人分のゲノムワイドなバリアント情報69Kを基盤として、基本情報、健康調査情報、疾患発症調査情報、公的情報、脳画像情報、及び認知心理検査情報を多層的に統合的に解析する。年齢、性別、ゲノム情報（特定のバリアントの有無）、脳画像、認知心理検査情報等に基づいて選定した約1,000人について、現物試料である血漿の提供を受け、認知症との関連が示されている液性バイオマーカー（例：pTau217）を測定する。研究期間内に日本人における認知症の遺伝的背景と、脳画像、認知機能、液性バイオマーカー等の中間表現型との関連を明らかにする。

利用するもの

対象： ■ 地域住民コホート調査 ■ 三世代コホート調査

試料： ☐ DNA ■ 血漿 ☐ 血清 ☐ 尿 ☐ 母乳 ☐ 単核球 ☐ EBV不死化細胞 ☐ 増殖T細胞 ☐唾液

情報： ■ 基本情報 ■ 健康調査情報（検体検査情報、生理機能検査情報、調査票情報）
☐ 転記情報（産科カルテ転記情報、乳幼児健診転記情報、就学時健診情報、学校健診情報）
■ 疾患発症調査情報（先天異常、川崎病、脳卒中、心筋梗塞、狭心症）
■ 公的情報（住民基本台帳、難病登録情報、小児慢性特定疾病情報、特定健診情報、介護保険情報、医科レセプト情報）
■ メタボローム解析情報 ☐ マイクロバイオーム情報 ☐トランスクリプトーム情報 ☐長鎖シーケンス情報 ☐HLA遺伝子多型情報
■ SNPアレイ情報（全て） ☐ SNPアレイ情報（特定領域） ■ 全ゲノム情報（全て） ■ 全ゲノム情報（特定領域）
☐ MRI画像情報 ■ MRI画像解析情報 ■ 認知・心理検査情報
☐ その他の情報（ ）

期待される成果

ゲノム配列情報は基本的には生涯不変である。従って、バリアント情報を事前に取得し、把握しておけば、将来的にat-riskかどうかを判断できる。本研究ではアルツハイマー病と強い関連を示すAPOEを解析対象遺伝子としていることから確実性が高く、また、将来期待される先制医療の観点からも十分に意義があると言える。アルツハイマー病の強力な感受性遺伝子として、世界的に確立しているAPOE内外のバリアントと各検体の臨床データ、生化学データとの詳細な関連解析情報を提供することができる。

さらに、本変更申請では約6.9万人を対象としたゲノムワイドなバリアント、約12,000人分の脳画像データと認知心理検査データ、及び約1,000人分の血漿試料を用いた認知症関連バイオマーカーを統合解析する。これにより、ゲノムワイドバリアント情報を基に、ADのみならず脳画像関連形質に対するPRSを算出し、脳画像所見や認知機能、血液バイオマーカーとの関連を包括的に評価することが可能となる。

これまでの倫理審査等の経過および主な議論

本研究は申請者所属の新潟大学・遺伝子倫理審査委員会で承認された下記研究課題の一環として実施される。

承認番号：G2017-0012
研究課題名：認知症のオミックス情報解析
研究責任者：宮下哲典
研究期間：2018年01月24日 ～ 2028年01月23日

承認番号：G2025-0008
研究課題名：日本人集団におけるアルツハイマー病型認知症の遺伝的リスクと環境的リスクの関連解析
研究責任者：菊地正隆
研究期間：2025年05月29日 ～ 2030年04月25日

倫理面、セキュリティー面への配慮

ToMMoより提供される各種情報の漏洩を防ぐ目的で、以下の措置を講じる。
1）申請者の所属する施設は、専用のIDカードでのみ入退室可能な独立した建物である。全ての入退出者は本建物の事務室に設置してある専用のPCで一元管理されている。解析用PCはその建物内にある施錠可能な部屋（部屋番号303）に設置してある。入出は上述の専用IDカードで行うと共に、一部のユーザーにのみ制限されている。
2）解析用PCのユーザーは申請者、及び研究分担者にのみ許可する。
3）ToMMoより提供されるデータのうち、情報セキュリティレベル「スタンダード」に分類され、所定の手続きを経て持ち出しが認められたデータは、本建物内のスタンドアローンのコンピューターに保管し、運用する。スタンドアローンのコンピューター以外でのデータの取り扱いは原則認めない。また、外部ハードディスク等へのコピーによる持ち出しも許可しない。
4）解析用PCは通常そのスタンドアローンのコンピューターで使用するが、アンチウイルスソフトウェアやセキュリティーパッチをアップデートする時にのみインターネットワークに安全を担保して接続することがある。
5）ToMMoが定めるTMMデータ情報セキュリティポリシーを遵守する。ゲノム全体をカバーする個人ごとのデータ等については、ToMMoスーパーコンピュータ内でのみ利用し、当該情報をスーパーコンピュータ外へ持ち出さない。一方所定の手続きを経て持ち出しが認められた情報については、「スーパーコンピュータ以外の計算機のセキュリティポリシー」を遵守した上で、上記1）～4）に記載した新潟大学脳研究所内のセキュリティ環境下において利用する。

その他特記事項

（事務局使用欄） ＊公開日：2026年11月5日