

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2019-0074	利用するもの	全ゲノムリファンレンスパネル3.5KJPNv2		
主たる研究機関	新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野	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	令和2年5月1日～令和10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	<p>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きた。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。健康人を対象とした前向きコホート研究であるToMMo(Tohoku Medical Megabank Organization)のゲノムバリエーション情報は、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。各種バリエーションの意義付け、解析優先順位の設定などに、大きく貢献するものと期待される。本研究では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は人種を超えて確実にアルツハイマー病と遺伝的関連を示すが、日本人を含む東アジア人では特に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人種特有のバリエーションがあるのかもしれない。そこで本研究ではまずAPOEの遺伝子内、あるいは遺伝子周辺(シス)領域のコモンバリエーション、レアバリエーションをToMMoコホートで徹底的にリスト化する。各バリエーションのマイナーアレル頻度情報も合わせて取得する。同定されたバリエーション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。</p>				
研究計画概要	<p>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番長腕に位置するAPOEとその周辺領域のゲノム配列情報(各バリエーションの遺伝型情報)を取得し、リスト化する。リスト化されたバリエーションに対して、人種ごとのマイナーアレ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 Initiative)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)、健康高齢者(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(Iwatsubo T, <i>et al.</i> Alzheimers Dement. 2018)。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(Kuwano R, <i>et al.</i> Hum Mol Genet. 2006)によるアルツハイマー病(2,190例)と健康高齢者(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、単にバリエーションの頻度差を検定し、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。</p>				
期待される成果	<p>ゲノム配列情報は基本的には生涯不変である。従って、バリエーション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内外のバリエーション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。ToMMoのような大規模な健康高齢者コホートに対して、このような解析をしている報告は国内には今のところない。</p>				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	<p>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 研究期間: 2018年01月24日～2028年01月23日 ToMMoプロジェクトで取得済みの遺伝型データ、臨床・生化学データ等を使用することを明記して、既に追加の承認を得ている(2025年5月22日付け)。本計画書に記載の研究分担者は全て上記研究課題に含まれている。</p>				
倫理面、セキュリティ面への配慮	<p>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カードでのみ入室可能な独立した建物である。全ての入退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設可能な部屋(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は、本建物内のイントラネットワーク上のサーバーに保管し、運用する。イントラネットワーク上以外でのデータの取り扱いとは原則認めない。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は通常そのイントラネットワーク上で使用するが、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。</p>				
その他特記事項					
(事務局使用欄) * 公開日	令和8年2月18日				
<p>* 東北メディカル・メガバンク計画に協力された方で、本研究に関するご質問等がある方、本研究に限って試料・情報の利用を希望されない方は、下記までご連絡下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することができますのでお申出下さい。 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構 019-651-5110(5508/5509)</p>					