

「情報公開文書」

課題名：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

1. 研究の対象

(ア)アルツハイマー病 (AD) DNA メチル化マーカー網羅的探索

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) に登録されたAD患者および東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画参加者のうち AD 患者の対照群として年齢・性別をマッチングした健常高齢者。

(イ)AD DNA メチル化マーカーの精度検証

TMM 計画参加者のうち、岩手県矢巾町在住の 65 歳以上の高齢者。

2. 研究期間

研究実施許可日～2026年3月31日

3. 研究目的・方法

【目的】

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ません。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ました。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しています。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ますが、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す。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ており、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、本研究で解析を行います。

【方法】

【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します。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ます。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します。
- 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します。

【AD DNA メチル化マーカーの精度検証】

- ① 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います。
- ② 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します。
- ③ 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します。

4. 研究に用いる試料・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 DNA 2.0µg/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、APOE 4 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 収載のゲノム・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)

AD DNA メチル化マーカー網羅的探索で用いる血液由来 DNA は、医歯薬総合研究所生体情報解析部門およびいわて東北メディカル・メガバンク機構・生体情報解析部門で使用する実験室でのみ研究に使用し、同室の超低温フリーザーで保管・管理します。また、ブレインバンクやバイオバンクジャパンより分譲された血液由来 DNA に付随する匿名化済み基本情報および検査値等の臨床情報は、キーロック付き電子媒体 (CD・USB・HDD など) で提供いただいたのち、高度にセキュリティを担保された東北メディカル・メガバンク機構が管理・運営する ToMMo スーパーコンピュータに収め、DNA メチル化解析等の情報解析に用います。また、DNA 試料ならびに情報は、解析結果の正当性を期するためそれぞれの保管場所にて 3 年間保管します。ただし、BBJ 試料および BBJ データについては、当該機関のガイドラインに則り、試料等利用審査会の承認を受けて他の試料・情報と同期間保管します。

同定された AD DNA メチル化マーカーの精度検証において使用する血液由来 DNA は、採血担当者により採取された後、直ちに本研究情報処理担当者に引渡し、匿名化処理したのち、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へ引き渡されます。検体は解析結果の正当性を期するため、3 年間保管します。個人情報や未発表データなどの機密性の高い情報は、キーロックハードディスクに記録し移送します。これらの情報は、研究終了から 3 年間は解析サーバー上で保管します。

研究終了及び研究結果概要の報告研究責任者は、本研究の実施に係わる重要な文書 (各種申請書及び報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等) を、研究の中止または終了後 3 年が経過した日までの間保存し、その後破棄が必要な場合には個人情報に注意して廃棄します。

5. 研究費および利益相反

本研究は、科学研究費・基盤研究 (B) により実施されます。研究者は本研究に係る企業等から個人的及び大学組織的な利益を得ておらず、開示すべき利益相反は

ありません。

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。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出来ますのでお申出下さい。

研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者：清水 厚志

岩手医科大学 医歯薬総合研究所

いわて東北メディカル・メガバンク機構

〒028-3694 岩手県紫波郡矢巾町医大通一丁目1番1号

TEL：019-651-5111（内線 5472）

E-mail：ashimizu@iwate-med.ac.jp

-----以上