

試料・情報利用研究計画書(概要)				
研究番号	2025-2009	利用形態	内部研究	
研究題目	薬剤感受性に影響を及ぼす遺伝子多型の探索		研究期間 (yy/mm/dd)	2025/12/23 ~ 2030/3/31
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	-	責任者 氏名・職	-	-
研究目的と意義	<p>医薬品の効果や副作用には、個人によって大きな違いがあります。その主な要因の一つとして、生体内にある薬剤感受性遺伝子の塩基置換や構造の違いが知られています。薬剤感受性遺伝子の中でも、薬物代謝酵素の遺伝子に見られる多型は、アミノ酸の置換を引き起こすことがあります。このような変化は酵素活性を弱めたり、タンパク質を不安定にしたりするため、医薬品の代謝が遅れる原因になります。</p> <p>副作用が比較的に少ない薬物では、代謝が遅れることで効果が強く出る場合がありますが、治療域が狭い薬物では重篤な副作用につながるおそれがあります。頻度の高い遺伝子多型については多くの知見が蓄積されていますが、頻度が1%以下のレアバリエントについては、日本人集団では十分に解析されていません。</p> <p>本研究では、東北メディカル・メガバンク機構で得られた10万人分の全ゲノムデータから、薬剤感受性遺伝子に関する情報を抽出し、それぞれの塩基置換の位置や頻度を明らかにします。さらに、同機構から提供されたDNAサンプル、不死化リンパ球、増殖T細胞を用い、サンガー法やロングリードシーケンスにより再度シーケンスを行い、結果の再現性を確認します。</p> <p>薬物代謝酵素の中でも、医薬品のおよそ90%の代謝を担うシトクロムP450は複数の分子種があり、類似した遺伝子や偽遺伝子が多く存在します。そのため、ショートリード型の次世代シーケンサーでは、一塩基多型を正確に特定できない場合があります。本研究では、目的とする遺伝子の特異的にPCRで増幅したうえでアンプリコンを再シーケンスすることにより、日本人全ゲノムレファレンスパネルの高精度化にも貢献します。</p> <p>最終的には、遺伝子型を正確に特定した薬物代謝酵素のバリエントを組換えタンパク質として発現させ、その機能を解析・評価します。これにより、薬剤感受性に影響を与える遺伝子多型を特定することを目指します。</p>			
研究計画概要	<p>1) 遺伝子多型情報のリスト化 東北メディカル・メガバンク機構の統合データベース「jMorp」から、薬剤感受性に関連する遺伝子について、一塩基多型 (SNP)、挿入・欠失、コピー数バリエントなどの遺伝子多型情報を抽出します。これらの情報に基づき、アミノ酸置換や頻度などのデータを整理し、一覧化します。</p> <p>2) 薬物代謝酵素バリエントのハプロタイプ決定 薬剤感受性に関わる遺伝子群について、遺伝子多型に由来するハプロタイプを特定します。具体的には、シトクロムP450群 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4など) をはじめ、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ、ジヒドロピリミジナーゼ、N-アセチルトランスフェラーゼ、チオプリンS-メチルトランスフェラーゼ、NUDT15などの第I相代謝酵素、UDP-グルクロン酸抱合酵素や硫酸抱合酵素などの第II相代謝酵素、さらにABCB1などの薬物トランスポーター、ミトコンドリアDNAにコードされる薬剤感受性遺伝子 (MT-RNR1など) を対象とします。この解析のため、東北メディカル・メガバンク機構から提供されるDNA検体、不死化リンパ球、増殖T細胞を活用します。</p> <p>3) 薬物代謝酵素アミノ酸置換型バリエントの機能変化解析 ハプロタイプが特定された薬物代謝酵素バリエントを哺乳類細胞に発現させ、その機能がどのように変化するかを調べます。具体的には、遺伝子多型を導入した発現ベクターを複製し、組換えバリエント酵素を発現させた後、特異的な基質を用いて酵素活性を測定します。</p> <p>4) 薬物代謝酵素活性予測パネルの構築 上記の機能解析で得られた酵素キネティクスパラメータをもとに、各バリエントのアクティビティスコアを定義します。そのうえで、予測表現型として「超高活性」「高活性」「中活性」「低活性」「消失」などのカテゴリーを割り当て、活性予測パネルとしてまとめます。</p> <p>5) 酵素活性変化の分子機構解明 酵素と基質薬物の3Dシミュレーション解析を行い、アミノ酸置換によって酵素活性が変化する仕組みを明らかにします。</p> <p>6) PGxデータベースの構築 薬剤感受性遺伝子の多型・頻度情報、バリエント酵素の機能変化データ、3Dシミュレーション結果を統合し、PGx (薬理ゲノミクス) データベースとしてjMorp上に構築・公開します。</p> <p>7) 遺伝子多型検出法の開発 上記の検討結果を踏まえ、薬剤感受性の予測に重要と判断された多型について、遺伝子多型検出法を開発します。体外診断薬としての応用も視野に入れます。また、特定の塩基置換を持つ不死化リンパ球や増殖T細胞から抽出したDNAは、検出法の開発におけるレファレンス検体として使用します。</p>			
利用試料・情報	<div><div>対象:</div><div><input checked="" type="checkbox"/> 地域住民コホート調査<input checked="" type="checkbox"/> 三世代コホート調査<input type="checkbox"/> 脳とこころの健康調査 <input type="checkbox"/> その他 ()</div></div> <div><div>調査期間:</div><div><input checked="" type="checkbox"/> ベースライン調査期間<input checked="" type="checkbox"/> 第2段階調査期間<input checked="" type="checkbox"/> 第3段階調査期間<input checked="" type="checkbox"/> 第4段階調査期間<input type="checkbox"/> 新しく試料・情報を収集する</div></div> <div><div>試料:</div><div>最大 (100) 人分</div><div><input checked="" type="checkbox"/> DNA<input type="checkbox"/> 血漿<input type="checkbox"/> 血清<input type="checkbox"/> 尿<input type="checkbox"/> 母乳<input type="checkbox"/> 単核球<input checked="" type="checkbox"/> EBV不死化細胞<input checked="" type="checkbox"/> 増殖T細胞 <input type="checkbox"/> その他の試料 ()</div></div> <div><div>情報:</div><div>最大 (100,000) 人分</div><div><input checked="" type="checkbox"/> 基本情報<input type="checkbox"/> 調査票情報<input type="checkbox"/> 家系情報<input type="checkbox"/> 検体検査情報<input type="checkbox"/> 特定健康診査情報<input type="checkbox"/> 生理機能検査情報<input type="checkbox"/> がん登録情報 <input type="checkbox"/> メタボローム解析情報<input type="checkbox"/> マイクロバイオーム情報<input type="checkbox"/> 認知・心理検査情報<input type="checkbox"/> MRI画像解析情報<input type="checkbox"/> MRI画像情報 <input type="checkbox"/> 全ゲノム解析情報 (全て)<input checked="" type="checkbox"/> 全ゲノム解析情報 (特定領域)<input type="checkbox"/> SNPアレイ情報 (全て)<input type="checkbox"/> SNPアレイ情報 (特定領域) <input type="checkbox"/> その他の情報 ()</div><div><input type="checkbox"/> 岩手の試料・情報を使用する</div></div>			
期待される成果	大規模な一般住民バイオバンクの全ゲノム配列データをもとに、薬物代謝酵素の機能や発現の変化を網羅的に解析した例は、国際的にもまだ存在していません。本研究によって革新的な「遺伝的薬物代謝酵素活性予測パネル」を構築することで、薬剤感受性をこれまでより高い精度で予測できるようになります。その結果、個別化医療の臨床応用が大きく進むことが期待されます。			
倫理審査等の経過	2025年10月 東北大学大学院薬学研究科人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理委員会承認 (25-02)			
倫理面、セキュリティ面の配慮	倫理審査で審査なされた内容に従って計画を実施します。セキュリティ確保のために、匿名化されたデータをToMMoのスーパーコンピュータ上で厳密に管理します。			
その他特記事項				
<div>(事務局使用欄)</div> <div>* 公開日 令和8年1月5日</div> <div>* 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出来ますのでお申出下さい。</div>				