

試料・情報分譲申請用研究計画書(概要)					
研究番号	2019-0046	利用するもの	DNA、基本情報、調査票情報、全ゲノム(chr6:26Mb-36Mb)、アレル頻度・ジェノタイプ頻度		
主たる研究機関	藤田医科大学医学部精神神経科学	分担研究機関	理化学研究所生命医学研究センター		
研究題目	日本人における補体第4成分(C4)遺伝子と精神疾患の関連研究		研究期間	2020年3月1日～2022年12月31日	
実施責任者	池田匡志	所属	藤田医科大学医学部	職位	准教授
研究目的と意義	<p>欧米人の先行研究などでは、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)領域、特に補体第4成分(C4)遺伝子と精神疾患(統合失調症や双極性障害)の関連性が示唆されている。しかし、その多型の決定は困難であり、疾患との関連性を検討することは至難の技といえる。そこで、コンピュータ上で個人の多型を推測し、そして関連を検討する方法論(imputation)を用いれば、極めて効率的と考えられ、実際白人を対象とした研究ではその戦略が成功している。ただし、白人データを日本人データに適用することは民族差があるため不可能である。そのためには、日本人トリオサンプルを用いた確度の高い多型性が決定され、かつその領域の一塩基多型(SNP)情報を得る必要がある。その結果として初めてimputationの参照配列として利用でき、最終的にはC4の複雑な遺伝子多型構造を直接決定することなく疾患との関連性を検討可能となる。本研究では、ToMMoが保有する健康人トリオDNAを用いてC4の型(A、B、S鎖、L鎖の合計4種)およびそれらのコピー数のタイピングを行い、それらの組み合わせとなるハプロタイプの決定をする。加えて、それらサンプルに付随するSNP情報を結合したハプロタイプの情報を参照配列として、当研究室保有の精神疾患患者(統合失調症・双極性障害・うつ病)のデータ(SNP情報のみあり)を用いてC4の多型を推測し、C4と精神疾患の関連研究を実施する。</p>				
研究計画概要	<p>本研究では、 A) ToMMoの保有するトリオサンプルにおけるC4の遺伝子型(A、B、S鎖、L鎖の合計4種)およびそれらのコピー数のタイピングを行い、その組み合わせであるハプロタイプを推測する B) それらサンプルの周辺の一塩基多型(SNP)情報を加味し、imputationの日本人参照配列を作成する C) B)のデータを利用し、我々の保有する精神疾患GWASデータから、統合失調症・双極性障害・うつ病とC4の関連を検討する</p> <p>目的遂行のために、日本人トリオサンプルを利用したC4遺伝子多型の参照配列を作成することを第一の目的とする。そのため、健康人トリオサンプルをToMMoが多数保有していること、かつ周辺の一塩基多型(SNP)情報も同時に具備していることから、ToMMoサンプルを利用することが最適と考えた。しかし、現状のToMMoが保有するゲノム情報では、この複雑なC4遺伝子多型の情報は無い。そのため、直接DNAを分譲していただき、タイピングする必要がある。 このように遺伝子型が決定された場合も、個人のみではその正確な染色体上の配置は決定されない。従って、家系情報を用いることで、「ありうる配列の組み合わせ」がより正確に推測できるようになる(メンデルの分離の法則で、両親から各一染色体が伝達されるため)。そして、その近傍のSNP情報があれば、同じようなC4配列は、特定の「SNPの組み合わせ」を持つ、というような傾向を決定することができる。その情報を利用して、実際はC4をタイピングしていないサンプルにおいても、「特定のSNPの組み合わせ」を持てば、特定のC4の遺伝子型を持つ、ということが推測できるようになる(imputation)。</p> <p>こうした方法論を通じ、我々が保有する精神疾患GWASのデータ(統合失調症・双極性障害・うつ病)を用いることで、imputationを実施、それら疾患とC4の関連性に決着をつける。 また、本研究が遂行された後は、本実験に使用された個人のC4遺伝子多型データをToMMoに還元することで、今後ToMMoトリオデータ(C4遺伝子型を加えたSNP情報)を利用する他の研究者が、それぞれが検討したい疾患との関連性も検討できるようになる。</p>				
期待される成果	日本人におけるC4と精神疾患の関連を確認することが可能であり、疾患理解に貢献するだけでなく、白人の結果との違いなど人類遺伝学的な成果も得られる。また、実験に使用された個人のC4遺伝子多型データを還元することで、今後本データを利用する他の研究者が、それぞれが検討した疾患とC4との関連性も検討できるようになる。				
これまでの倫理審査等の経過および主な議論	本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則って設置されている藤田医科大学 医学研究倫理審査委員会の下に設置する藤田医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査部会)の承認を得て行われる。個人情報の取り扱いはもちろん、指針に則っている。分担研究機関においても、藤田医科大学研究課題を親課題として、共同研究施設として倫理審査委員会の承認申請中である(分担研究施設としては既に承認されているが、担当者氏名を変更申請中)。				
倫理面、セキュリティー面への配慮	個人特定性のセキュリティーレベルが高くなる可能性があり、東北メディカル・メガバンク機構のスパコン上で解析する。				
その他特記事項					
(事務局使用欄) * 公開日	令和2年12月16日				
* 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク事業に協力された方で、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。	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)				