

いわて東北メディカル・メガバンク機構 研究計画書(概要)

研究番号	2023-3008	研究題目	小児唾液エピゲノムリファレンスパネル構築と小児肥満児のゲノム・エピゲノム解析による早期肥満リスク要因解明		研究期間	研究実施許可日～2026年 3月31	
実施責任者	清水 厚志	所属	岩手医科大学・医歯薬総合研究所 生体 情報解析部門		職位	教授	
研究目的	<p>東北メディカル・メガバンク(TMM)計画三世代コホート調査(BirThree Cohort Study)参加者のうち、小児疾患の無い0-10歳までの各年齢100名程度、合計約1,000名をリファレンス対象者とし、唾液DNA由来エピゲノムリファレンスパネルを作成する。</p> <p>続いて、同コホート約100名の肥満幼小児の唾液エピゲノム情報を取得し、前述のリファレンスパネルと比較することで、小児肥満においてエピゲノム異常を有するCpGを同定する。ゲノム情報とエピゲノム情報を合わせて小児肥満のリスクと関連する遺伝子を明らかにする。</p>						
研究計画概要	<p>東北メディカル・メガバンク(TMM)計画三世代コホート調査(BirThree Cohort Study)参加者のうち、小児疾患の無い0-10歳までの各年齢100名程度、合計約1,000名をリファレンス対象者とし、幼小児約1,000名の唾液DNA由来エピゲノムリファレンスパネルを作成する。</p> <p>続いて、同コホート約100名の肥満幼小児の唾液エピゲノム情報を取得し、リファレンスパネルと比較することで、小児肥満のエピゲノム異常を有するCpGを同定する。ゲノム情報とエピゲノム情報を合わせて小児肥満のリスクと関連する遺伝子を明らかにする。</p> <p>TMM計画では採血が困難な幼少児や採血を忌避する一部の高齢者からゲノムDNAの抽出のために、侵襲性がほぼ無い唾液検体を収集している。IMMでは症例対照研究の健康人対照検体として末梢血および臍帯血を対象として多数のDNAメチル化リファレンスパネルを作成、公開しているが、小児疾患の対照検体となりうる唾液検体のDNAメチル化解析を実施していない。そこで、TMM計画の検体の活用のため、下記2つの課題を実施する。</p> <p>【課題1：小児唾液エピゲノムリファレンスパネル構築】 TMM計画BirThree Cohort Study参加者のうち、小児疾患の無い0-10歳までの各年齢100名程度、合計約1,000名をリファレンス対象者とし、幼小児約1,000名の唾液DNA検体をTMMバイオバンクから出庫する。つづいて全ゲノムエピゲノム解析(WGBS; Whole genome bisulfate sequencing)あるいはIMMが開発したDNAメチル化率の多様性が大きなCpGを選択して実施する解析(CDMV-seq; Common DNA Methylation Variation Sequencing)を実施する。得られた年齢別個人ごとのDNAメチル化データとゲノム情報と合わせてmethylation quantitative trait locus (mQTL)を同定する。TMM計画のデータベースであるiMETHYLやjMorpで要約統計量やeQTMを公開し、広く対照検体としての利用を促進する。</p> <p>【課題2：小児肥満児のゲノム・エピゲノム解析による早期肥満リスク要因解明】 研究1で作成したDNAメチル化リファレンスパネルの有用性の検証のため、小児肥満を対照に小規模な症例対照研究を実施する。</p> <p>我が国の小児の約3%で見られる肥満は成人肥満へと移行する傾向があり、生涯に渡る疾患発症リスクを上昇させることから早期の予防介入が必要である。しかし、肥満度の正確な評価や改善・悪化の評価は容易ではない。そこで、BirThree Cohort Study参加者のうち小児肥満を示す約100名の幼小児の唾液DNA検体をTMMバイオバンクから出庫する。つづいてCDMV-seqを実施し、研究1で作成したリファレンスパネルと比較することで小児肥満のエピゲノム異常を有するCpGを同定する。収集済みのゲノム情報とエピゲノム情報を合わせて小児肥満のリスクと関連する遺伝子を明らかにする。</p>						