

「情報公開文書」

医学部 HP 掲載用

受付番号：

課題名：NGS を用いた希少難病家系の網羅的ゲノム解析の追加研究

1. 研究の対象

- 2009 年以降から研究終了期間までに山形大学病院小児科でゲノム解析の研究に参加された方
- ・シャルコー・マリー・トゥース病の原因遺伝子同定 (2019-04)
 - ・小児期・思春期の鉄欠乏性貧血の遺伝学的背景の解明 (2019-77)
 - ・肺胞低換気症候群の病態の研究 (2021-78)
 - ・リポ蛋白系球体症の発症因子の解明 (2017-244)
 - ・自閉症関連遺伝子の単離同定に向けた研究 (2010-69)
 - ・傍シルビウス裂症候群の実態調査と原因解明についての研究 (2014-162)
 - ・てんかん症候群の原因解明と治療法開発 (2018-336)
 - ・脳形成障害の原因解明と治療法の開発 (2018-337)
 - ・本邦患者における巣状分節性糸球体硬化症の病態解明：糸球体上皮細胞関連分子の遺伝子変異の疫学 (2018-476)
 - ・偽性低アルドステロン症 I 型の遺伝子解析 (2014-168)
 - ・X 連鎖性点状軟骨異形成症 2 型の遺伝子解析 (2014-175)
 - ・ナルコレプシー及び各種睡眠障害の感受性遺伝子の同定と機能解析 (2014-178)
 - ・若年者多発がんおよび副腎皮質がんにおける TP53 遺伝子異常の臨床的意義 (2014-24)
 - ・血小板機能異常症の病因遺伝子の網羅的解析 (2014-397)
 - ・家族性血球貪食症候群における原因遺伝子の解析(2020-125)
 - ・ROHHAD 症候群、およびその関連疾患の病態の解明 (2021-184)
 - ・Townes-Brocks 症候群の遺伝子解析 (2015-343)
 - ・遺伝性腎性低尿酸血症の遺伝子検索 (2016-1)
 - ・神経芽腫における有害事象と治療抵抗性に関わる薬理遺伝学的解析研究 (2017-1)
 - ・小児血液・腫瘍疾患の発症と治療経過に関する体細胞系列および生殖細胞系列の遺伝子変異の検出 (2016-210)
 - ・先天代謝異常症症例の遺伝子変異を同定後、経過観察調査をおこなう研究 —研究として遺伝子診断をおこなう疾患— (2017-106)
 - ・先天代謝異常症症例の遺伝子変異を同定後、経過観察調査をおこなう研究 —保険収載された遺伝学的検査対象疾患— (2017-297)

- ・ Noonan 症候群類縁疾患の遺伝子解析研究 (2020-336)
- ・ 先天性アミノ酸代謝異常症、糖代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症の遺伝子診断(ゲノム解析) (2017-432)
- ・ 腎疾患における原因遺伝子の検索 (2019-380)
- ・ 小児腎疾患における原因遺伝子の検索 (2020-3)
- ・ 染色体または遺伝子に変化を伴う疾患群の包括的遺伝子診断システムの構築 (2017-464)
- ・ 先天性腎尿路異常の遺伝子検索 (2017-465)
- ・ 性分化疾患・性成熟疾患における遺伝的原因の探索 (2017-503)
- ・ 先天奇形症候群における遺伝的要因の探索 (2017-504)
- ・ 成長障害における遺伝的要因の探索 (2017-505)
- ・ MIRAGE 症候群および関連疾患の自然歴と表現型 (2017-506)
- ・ 骨関節症状と免疫異常を合併する疾患の遺伝子解析 (2018-50)
- ・ 巣状分節性糸球体硬化症の遺伝子解析研究 (2018-190)
- ・ TSH 単独欠損症の遺伝学的解析 (2018-191)
- ・ 先天性甲状腺機能低下症における遺伝的要因の探索 (2018-259)
- ・ 小児期発症疾患の遺伝的素因解明に関する研究 (2018-320)
- ・ 乳児期に胆汁うっ滞をきたす疾患の遺伝子解析 (2018-407)
- ・ 新生児胆汁うっ滞疾患に対する網羅的遺伝子解析 (2019-166)
- ・ 小児心疾患の臨床遺伝学的研究 (2018-478)
- ・ 急性リンパ性白血病における分子遺伝学的検査の意義と実行可能性を検証するための多施設共同前向き観察研究 (ALL-18) (2019-43)
- ・ 新生児マススクリーニング対象の脂肪酸代謝異常症の遺伝子診断に関する研究 (2019-58)
- ・ ミトコンドリア病の生化学診断、責任遺伝子解析、病態解明と治療法の開発に関する研究 (2020-48)
- ・ 疾患オミックス解析拠点研究と公的データベース・難病レジストリー構築 (2020-169)
- ・ 内分泌代謝疾患の遺伝子型・核型・表現型関連等に関する研究 (2020-170)
- ・ 骨系統疾患の遺伝子変異と臨床的表現型に関する研究 (2020-175)
- ・ 先天代謝異常症に対する診断 (遺伝子診断を含む) ・スクリーニング法の開発 (2020-181)
- ・ 単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究 (2020-198)
- ・ 小児 AML 症例における H3K4、H3K27 のトリメチル化と臨床像との関連性について (2020-214)
- ・ 小児期発症遺伝性疾患の原因遺伝子の解析 (2020-320)

2. 研究期間

2020年5月(倫理委員会承認後)～2025年3月

3. 研究目的

既存の先行研究より得られた試料と情報を元に新たに網羅的ゲノム解析（全ゲノム配列解析）を追加実施するとともに症状や検査データを含む医療情報を統合分析し、原因となる遺伝子バリエーション候補を選定することを研究目的とする。それにより、病気の発症や薬剤の効果の違いに関連を見出し、病気の診断や、将来的には予防法や治療法の開発などに貢献できることが期待される。

4. 研究方法

NGS を用いた希少難病家系の網羅的ゲノム解析の追加解析を実施する。試料（血液または唾液。ときに頬粘膜、臍帯血、毛根、爪、歯牙、尿沈渣、皮膚、骨髓血、固形腫瘍生検、手術摘除残余標本の一部など）には、先行研究において入手するもの、それを加工したもの（抽出された DNA/RNA、樹立された細胞株など）、もしくは新しく入手したものをを用いる。これらの試料から、次世代シーケンシング（NGS）のためのサンプル調製を行う。NGS により新規に DNA または RNA 配列の情報を創出する。これにより先行研究とは異なる種類の配列情報（全ゲノム配列など）を入手する。すでに NGS により得られたデータがある場合はこれを利用することもある。得られた配列情報に既存の文献情報や遺伝子発現データベースなどの情報を付与する。表現型とバリエーションの組み合わせを加味したバイオインフォマティクスによる候補バリエーションのさらなる優先付を行う。得られた有力な候補バリエーションについては各既存の研究の枠組みあるいは本課題により分子生物学的解析などによる機能解析でその妥当性を検証し病態解明や治療方法の開発の可能性を探る。そのため一部の症例では試料をアステラス製薬株式会社に提供し iPS 細胞樹立・分化実験を含めた機能解析を行う。

全遺伝子・全ゲノムに対する網羅的ゲノム解析には CGH マイクロアレイ法、（ショートリード・ロングリード）エクソームシーケンス・全ゲノムシーケンス、RNA シーケンス、ChIP シーケンスなどが含まれる。またこれらの確認として適宜サンガーシーケンスや RNA（及び逆転写した cDNA）のシーケンス解析を行う。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：性別、年齢、病歴、検査データ、40 箇所未満の候補バリエーション、全エクソンシーケンスデータ、全ゲノムシーケンスデータ 等

6. 外部への試料・情報の提供

アステラス製薬株式会社と共同研究のため、5. で示した情報のうち、性別、年齢、病歴、検査データ、40 箇所未満の候補バリエーション、ならびに個人識別符号に該当しない配列情報

を、個人を特定できない範囲でアステラス製薬株式会社に提供します。情報は匿名化をしており、その対応表は当科の研究責任者が保管・管理します。

一部の検体の網羅的ゲノム解析について、タカラバイオ株式会社、日本ジェネティクス株式会社、株式会社アンテグラル、BGI JAPAN株式会社などに業務委託します。また一部の検体のiPS細胞樹立・分化実験などの機能解析に関してアステラス製薬株式会社より株式会社リプロセル、アクセリード株式会社などに業務委託します。匿名化した上で、検体を提供時に患者情報が付与されないようにし、委託先とは秘密保持契約を締結します。

7. 研究組織

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 吳 繁夫

アステラス製薬株式会社 アドバンストインフォマティクス&アナリティクス 角山和久

成育医療研究センター 要 匡

神奈川県立こども医療センター 黒澤 健司

弘前大学 照井 君典

山形大学 三井 哲夫

東京慈恵医科大学 大石 公彦

➤ 研究協力機関

国立療養所岩手病院

8. 研究資金と利益相反（企業等との利害関係）について

（本学では、研究責任者のグループが公正性を保つことを目的に、説明同意文書において企業等との利害関係の開示を行っています。）

本研究は、アステラス製薬株式会社との共同研究契約（契約期間①2020年4月～2020年9月、②2020年10月～2024年3月）に基づき受け入れた研究費を使用します。

研究責任者である吳繁夫教授、研究分担者の菊池敦生助教、田宮元教授及び高山順准教授は、アステラス製薬株式会社との共同研究講座に兼任※として所属し、当該共同研究契約に基づきアステラス製薬株式会社から研究費を受入れています（契約期間②2020年10月～2024年3月）。なお、研究分担者の菊池敦生助教は、同講座に20%の割合で専任※として所属します（2022年4月～2024年3月）。

本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合、所属機関において利益相反の管理を受けることにより、本研究の企業等と利害関係についての公正性を保ちます。

※専任：本学にて雇用（人件費は、アステラス製薬株式会社から受け入れ）

兼任：本学にて雇用 ※東北大学における共同研究講座制度については、以下をご参照ください。

https://www.rpip.tohoku.ac.jp/jp/information/kyodo_koza/

9. 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。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としません、またアステラス製薬株式会社（研究責任者：アドバンストインフォマティクス&アナリティクス 角山 和久）が情報を受領した後に同意撤回を希望される際にはアステラス製薬株式会社には以降は情報を提供せず、提供済みの情報は削除しますので、下記の連絡先までお申出ください。いずれの場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

山形大学病院 小児科 荻野大助
〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2
TEL 023-628-5329

山形大学における研究責任者：

山形大学大学院医学系研究科小児科学 三井哲夫

研究代表者：

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 呉繁夫

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口へ提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合