

「情報公開文書」

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

- 2020年5月～2022年1月にこの課題の研究に参加した方（解析、業務委託、研究組織についての変更のお知らせのため対象としています）

 - 2012年以降から研究終了期間までに東北大学病院小児科で網羅的ゲノム解析の研究に参加された方
- 網羅的ゲノム解析による多発奇形症候群の遺伝学的解析（2019-1-844）
 - 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）（2017-1-784）
 - 網羅的ゲノム解析による神経筋疾患の遺伝学的解析（2019-1-702）
 - 原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析（2018-1-689）
 - 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究（2018-2-139）
 - 小奇形を伴う精神発達遅滞のアレイ CGH 法を用いた遺伝学的解析（ゲノム解析）（2015-1-350）
 - 網羅的ゲノム解析による小児腎尿路疾患の遺伝学的解析（2019-1-845）
 - 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究（2015-1-775）
 - CGH アレイ法とエクソーム解析による小児期発症炎症性腸疾患の遺伝子解析（2013-1-273）
 - CGH アレイ法とエクソーム解析による小型・正常大血小板を有する先天性血小板減少症の遺伝子解析（2019-1-163）
 - CGH アレイ法とエクソーム解析による原発性免疫不全症候群の遺伝子解析（2019-1-561）
 - CGH アレイ法とエクソーム解析による小児血液腫瘍性疾患の遺伝子解析（2019-1-617）
 - 川崎病におけるゲノム・エピゲノム・遺伝子発現の解析による疾患マーカーの探索（2013-1-228）
 - 先天性心疾患・小児期発症不整脈におけるゲノム・エピゲノム・遺伝子発現の解析による疾患マーカーの探索（2019-1-871）
 - 学習障害の遺伝的背景の検索（2013-1-196）

- 精神発達遅滞の遺伝学的解析 (2018-1-380)
- 個別化医療を見据えた、てんかんの遺伝学的解析 (2018-1-598)
- 網羅的ゲノム解析による胆道閉鎖症の遺伝学的解析 (2014-1-368)
- 網羅的ゲノム解析による Pai 症候群の遺伝学的解析 (2014-1-369)
- ウィリス動脈輪閉塞症 (モヤモヤ病) の遺伝的要因の検索 (ゲノム解析) (2015-1-777)
- リン脂質の膜動態と疾患 (2018-1-489)

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からの情報を付与する。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シング・全ゲノムシーケンシング、RNAシーケンシング、ChIPシーケンシングなどが含まれる。またこれらの確認として適宜サンガーシーケンシングや

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、全エキ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、大阪大学・微生物病研究所・遺伝情報実験センター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。匿名化をした上で、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

東北大学大学病院小児科 菊池 敦生

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

宮城県立こども病院 萩野谷 和裕

東北医科薬科大学 福與 なおみ

新潟大学 齋藤 昭彦

順天堂大学医学部附属順天堂医院 西岡 将基

順天堂大学医学部附属静岡病院 島田 姿野

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 高橋 幸利

群馬大学 滝沢 琢己

➤ 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、情報公開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に基づき受け入れた研究費を使用します。

本研究の責任者である菊池助教および分担者である田宮教授、高山准教授はアステラス製薬株式会社との共同研究講座である希少難病ゲノム共同研究講座に所属（兼任）しており、当該共同研究契約に基づき、アステラス製薬株式会社より研究費を受け入れています。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）。また、研究分担者の呉繁夫学術研究員は同講座所属（専任）※です。

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・変更が生じた場合は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)から受け入れ）

兼任：本学にて雇用

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：

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤 健司

〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川 2-138-4

TEL 045-711-2351（代）

研究責任者：

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤 健司