

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

- 2015 年以降から研究終了期間までに弘前大学医学部附属病院小児科で網羅的ゲノム解析の研究に参加された方
- 遺伝性造血器疾患、原発性免疫不全症、先天性代謝性疾患の遺伝要因の研究（2019-041）

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 呉 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

（東北大学では、研究代表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。

研究代表者である呉繁夫教授、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、研究代表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：東北大学にて雇用（人件費は、アステラス製薬株式会社から受け入れ）

兼任：東北大学にて雇用 ※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：

弘前大学医学部附属病院 小児科 工藤 耕

〒036-8563 青森県弘前市本町 53

TEL 0172-33-5111

研究責任者：

弘前大学大学院医学系研究科小児科学 照井 君典

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お問い合わせ先：「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、弘前大学医学部附属病院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「患者さんの個人情報について」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【弘前大学医学部附属病院プライバシーポリシー】

<https://www.med.hirosaki-u.ac.jp/hospital/privacypolicy.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。）

【情報公開・個人情報保護】 <https://www.hirosaki-u.ac.jp/information/personal.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