

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

未解決の遺伝学的背景が存在すると考えられる未診断症例（患者、患者両親およびその他の血縁者）

2. 研究期間

2020 年 5 月（倫理委員会承認後）～2027 年 3 月

3. 研究目的

未解決の遺伝学的背景があると思われる未診断症例に対して、全ゲノムシーケンスやロングリードシーケンスなどの新しい網羅的遺伝学的解析技術を追加し、既存の網羅的ゲノム解析で見いだせなかった新たな有力候補バリエントを同定すること。

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。表現型とバリエント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ントのさらなる優先付を行う。得られた有力な候補バリエント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 シークエ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クエンスや RNA（及び逆転写した cDNA）のシークエンス解析を行う。

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、全エキソンシークエンスデータ、全ゲノムシークエンスデータ 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

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 菊池 敦生

アステラス製薬株式会社 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 荻野谷 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

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

埼玉医科大学 沼倉 周彦

一般財団法人 脳神経疾患研究所 衛藤 義勝

宮崎大学 明利 聡瑠

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に基づき受け入れた研究費を使用する。

本研究の責任者である菊池教授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る。なお、研究分担者の鈴木助教は、同講座に 20%の割合で専任※として所属する。また、仁宮助教、呉学術研究員、京坂学術研究員は同講座所属（専任）※である。

本研究における利益相反については、世界医師会ヘルシンキ宣言及び人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）において、研究の資金源及び利益相反に関する状況について研究対象者への十分な説明と研究計画書への記載が求められることを踏まえ、研究計画書及び対象者への説明同意文書にも記載するものとする。なお、研究者等の利益相反は、所属機関が管理する。

※兼任:東北大学に雇用された教員であり、共同研究講座の所属を兼ねている。

※専任:東北大学に雇用された教員であり、共同研究講座の契約相手先企業から受け入れた研究費にて給与の支払いを受ける。

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 佐藤 知彦

〒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