

研究機関名：東北大学

受付番号： 2016-1-218、219
研究課題名 精神疾患病態解明のための死後脳組織を用いた分子遺伝学的解析および画像解析
実施責任者（所属部局・分野等・職名・氏名）： 災害科学国際研究所 災害精神医学分野 教授 富田博秋
研究期間 西暦 2016年 6月（倫理委員会承認後）～ 2021年 5月
対象材料 ■過去に採取され保存されている人体から取得した試料 ■病理材料（対象臓器名：脳組織 ） □生検材料（対象臓器名： ） □血液材料 □遊離細胞 ■その他（核酸） ■研究に用いる情報 ■カルテ情報 □アンケート □その他（ ） 対象材料の採取期間：西暦 1997年 12月～西暦 2016年 5月 対象材料の詳細情報・数量等： （対象疾患名や数量等の詳細を記すこと。多施設共同研究の場合は、全体数及び本学での数量等を記すこと。） 国立精神・神経医療研究センター 神経疾患ブレインバンク、新潟大学脳研究所と東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、福島県立医科大学 精神疾患死後脳バンク、愛知医科大学 加齢医科学研究所において遺族に将来の医学研究を目的として文書による同意を得て書面同意を得て、各施設の倫理委員会で承認されたプロトコルにより匿名化され集積・保管している死後脳検体精神疾患（統合失調症、気分障害、不安障害、発達障害など）および対照者（精神疾患を含む中枢神経系疾患の既往なし）195 検体および米国 Stanley Medical Research Institute において、施設の倫理委員会で承認されたプロトコルにより匿名化され集積され保管している核酸検体 105 検体を用いる。
研究の目的、意義 精神疾患の病態を解明する上で精神疾患罹患者の死後脳に特有の遺伝子転写物の発現量変化を特定することは有効なアプローチである。また、精神疾患の罹患感受性と相関のある DNA 多型の特定が精力的に行われている。精神疾患罹患感受性を示唆される DNA 多型の大半は遺伝子発現への影響を通して、脳の構造・機能に影響を及ぼしていると考えられる。また、そのメカニズムの一部は DNA メチル化修飾を介して起きると考えられている。DNA 多型と脳内遺伝子発現と脳構造・機能との相関に関する情報は精神疾患の病態解明を進める上で基盤となる情報であるが、これまでに体系的解析が行われておらず、今後の情報の整備は重要な課題となる。申請者らは、同一の成人 1300 人の脳 MRI 画像・認知機能情報と DNA 検体を集積しており、現在、DNA 多型と脳構造との相関解析を進めている。本申請研究は、これら多型-脳画像の相関情報に、多型-死後脳組織遺伝子発現相関解析を統合することで、精神疾患の病態解明の基盤情報となる遺伝子多型の脳領域特異的遺伝子発現調節を介した脳構造機能への影響を体系的に解析し、情報の集積・整理を行うことを目指す。
実施方法

国立精神・神経医療研究センター 神経疾患ブレインバンク、新潟大学脳研究所と東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、福島県立医科大学 精神疾患死後脳バンク、愛知医科大学 加齢医科学研究所で集積され匿名化され、年齢をマッチングさせた死後脳組織、および米国 Stanley Medical Research Institute において、施設の倫理委員会で承認されたプロトコルにより匿名化され集積され保管している死後脳組織由来の gDNA 検体および総 RNA 検体を各施設から提供を受け以下の検証を行う。また本研究で得られた結果（情報）は、共同研究機関である検体提供機関に報告を行う。

1) 脳組織の pH 測定

提供を受けた組織検体の一部（約 10-20mg）を用い、ヌクレアーゼフリー水中でホモジナイズし pH を測定する

2) 検体組織からの DNA および RNA 抽出

提供を受けた組織検体からキアゲン社の DNA・RNA・タンパク質抽出キットを用いて DNA・RNA・タンパク質の抽出を行う。RNA 検体についてアジレント社バイオアナライザーを用いて、RNA の退縮の程度を評価する。

3) 精神疾患に関与するゲノム多型を検証

抽出した gDNA および提供された gDNA を対象に TaqMan(R) SNP Genotyping AssaysKit とバイオラド社の定量 RT-PCR 装置を用いて精神疾患に関与するゲノム多型を検証する。

4) 転写バリエーションの特定

抽出した RNA および提供された RNA を対象に、イルミナ社のマイクロアレイ解析装置を用いて約 5 万種の遺伝子転写産物の中から罹患者群-対照者群間で顕著に発現量の変化を認める遺伝子転写産物を特定する。これまでに統合失調症の病態への関与が示唆されている遺伝子を選別、各遺伝子の転写バリエーションに特異的なプライマーをデザインする。上記 RNA 検体の一部から cDNA を合成し、バイオラド社の定量 RT-PCR 装置と SyberGreen 法を用いて、各 cDNA 検体の一定量中の各転写バリエーションの発現量を定量する。さらに各転写バリエーションにコードされるタンパク質の発現量をウエスタン・ブロット法により定量を行う

5) DNA メチル化の状態の特定

発現量に変化がみられた転写バリエーションについて、その遺伝子領域の DNA メチル化状態を解析する。DNA メチル化状態は高メチル化 DNA 領域を回収し、IlluminaHiSeq2500 を用いて DNA メチル化解析 (MBD-Seq) を行うとともに DNA 検体をバイサルファイト処理し、Pyro-sequencing (PyroMark, QIAGEN) 法などを用いて検証する。

他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限り、研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧することができます。

下記、窓口までご連絡ください。

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：「本研究に関する問い合わせ・苦情等の窓口」

※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を情報公開室受付窓口に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

本研究に関する問い合わせ・苦情等の窓口

災害科学国際研究所災害精神医学分野

富田博秋・小野千晶

jimu_dpsy@irides-dpsy.med.tohoku.ac.jp

お問い合わせの際はタイトルを【精神疾患病態解明のための死後脳組織を用いた分子遺伝学的解析および画像解析】とご記入しお送りください。