

受付番号： 2023-1-102

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～2023年5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)

➤ 国立研究開発法人科学技術振興機構 NBDC 事業推進部に格納されている NBDC 双極性障害家系データ (NBDC Research ID: hum0021.v3) を用います。

## 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、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。本研究では、Amazon社のクラウドサービス (AWS) を利用し、あなたのデータを保管し解析します。Amazon社のクラウドサーバの設置場所については以下のページをご覧ください。このうち、日本国内のサーバを使用します。Amazon社のクラウドサーバの設置場所に関する情報が更新された場合は以下のページに掲載されます。(https://aws.amazon.com/jp/)

## 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 馬場 洋介  
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  
一般財団法人脳神経疾患研究所 衛藤 義勝  
埼玉医科大学 沼倉 周彦

➤ 研究協力機関

国立療養所岩手病院

鶴岡市立荘内病院

## 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 ※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/](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：

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 菊池 敦生

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7287

研究責任者：

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 菊池 敦生

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 菊池 敦生

### ◆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