

受付番号：2018-1-750

課題名：先天性ゲノムインプリンティング異常症の分子機構に関する研究

1. 研究の対象

2013年2月から、国立成育医療センターまたは浜松医科大学で Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)、Silver-Russell 症候群 (SRS) と診断された方もしくは疑いがあると診断された方

2. 研究期間

西暦 2013 年 2 月 (倫理委員会承認後) ~西暦 2020 年 12 月

3. 研究目的

次世代シーケンサーの導入によって、希少遺伝性難病の原因遺伝子が次々と解明されつつある。しかしながら国外での研究に比較して国内の研究体制は未整備である。拠点を設けた効率的な解析体制の構築が急務である。研究代表者らは、これまで先天性ゲノムインプリンティング異常症: Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)、Silver-Russell 症候群 (SRS) の原因遺伝子の解析を行ってきた。このうち、エピジェネティクス (DNA メチル化) の異常を呈する患者の存在が明らかとなってきた。

エピジェネティクスは遺伝子の発現を制御し細胞の状態を決定する仕組みのひとつである。エピジェネティクスの基盤となるクロマチンの凝集・弛緩は DNA のメチル化、ヒストンのメチル化やアセチル化などの化学修飾シグナルにより制御され、特定の細胞の持つそのような化学修飾の総体をエピゲノムという。

本研究では、エピゲノム (DNA メチル化) 異常を示すインプリント異常症患者において、どのような領域で、どの程度メチル化異常を示すのか、全ゲノムの網羅的メチローム解析を行う。その際、次世代シーケンサーを用い、系統立てた解析を行なう。本研究の意義は、インプリント異常症のエピゲノム変異を起こす症例の異常の頻度、程度を明らかにし、発症原因を探ることであり、その成果は疾患の病態解明の一助となる。

4. 研究方法

メチローム解析：次世代シーケンサーを用いメチローム解析を行う。現在、微量の検体のメチル化解析に最適な手法として、post-bisulphite adaptor-tagging (PBAT) 法及び

(Reduced Representation Bisulfite Sequence (RRBS)) 法を用いる。PBAT法とは、アダプター付加の前にバイサルファイト処理による断片化を行い、この後、アダプターを付加してシーケンスを行う。PBAT法はアダプターが結合した分子がバイサルファイト処理により切断されることがないため、非常に効率よくライブラリー調整が可能となる。すでにマウス卵子千個のDNAから約5~10倍のゲノムカバー率を達成している。RRBS法は、DNAをまず制限酵素によりCpG認識部位で切断。その後、アダプタ追加、ゲルによるサイズ選択、バイサルファイト変換とPCRを行い、DNAを濃縮し、特にプロモーター領域についてのメチル化の解析を行う。また、日本産婦人科学会登録データベースから入手したデータを用い統計解析を行なう。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液

6. 外部への試料・情報の提供

患者試料の送付機関（国立成育医療センターまたは浜松医科大学）に患者の遺伝子解析結果を知らせる（パスワード付きの電子的配信）。また公共データベース（NBDC）に提供を行う。データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行う（パスワード付きの電子的配信）。

7. 研究組織

研究責任者：東北大学 有馬 隆博

共同研究機関：国立成育医療センター：鏡 雅代

浜松医科大学：緒方 勤

8. お問い合わせ先

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ので、下記の連絡先までお申出ください。そ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：

住 所：〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

研究機関名：東北大学大学院医学系研究科

電話：022(717)7844

FAX：022(717)7063

担当者氏名：有馬 隆博（研究責任者）

(E-mail：) tarima@med.tohoku.ac.jp

◆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、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。）

【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