

## 「筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 関連遺伝子発現制御機構の解析」 に関する情報公開

当センターでは下記の研究を実施します。この研究の研究対象者に該当すると思われる方のご遺族で、本研究に協力されたくないと思われた場合には、問い合わせ担当者までご連絡ください。また、該当すると思われる方で、研究内容についてよく知りたいと思われる方は、お問い合わせください。研究の守秘義務および個人情報の保護に反しない範囲で出来る限りご回答させていただきます。研究に参加されない場合でも不利益な扱いを受けることはございません。また、本研究により個人を特定できる情報が外部に出ることはございません。

### ●研究の名称

筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 関連遺伝子発現制御機構の解析

### ●研究の対象

2001年7月～2020年3月に東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクに登録された方の内、病理診断により筋萎縮性側索硬化症と診断された方および顕著な疾患なしと診断された方。

### ●研究の期間

倫理委員会承認後から 2025年3月まで

### ●研究の目的と概要

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症原因は不明の点が多いが、大部分の ALS 患者の運動神経では RNA 結合蛋白質 TDP-43 の核から細胞質への局在変化とそこでの異常沈着がみられ、TDP-43 による RNA 代謝の何らかの異常が ALS の発症に関連することが示唆されている。本研究の目的は ALS における RNA 代謝異常の意義を明らかにすることである。前向きな試料の採取は行わず、東京都健康長寿医療センター、大阪大学医学部附属病院において剖検され保存されている剖検脳及び脊髄を用いて、大阪大学で全ゲノム解析、エピゲノム解析、mRNA 及び non-coding RNA の解析を網羅的に行う。本研究により ALS の発症に関連する特異的な RNA 代謝異常が明らかとなれば、将来的にその異常を血液及び髄液で検出することで現時点では確立されていない ALS の体液診断マーカーを開発することができるとともに、その異常を是正することによる新たな治療法の開発が可能となる。

### ●研究の方法

得られた試料は、おのおの採取された施設（東京都健康長寿医療センターあるいは大阪大学神経内科学）において匿名化した後、大阪大学神経内科学に送付する。大阪大学

神経内科学において、同じ検体試料からゲノム DNA 及び RNA を抽出し、ゲノム DNA についてはリアルタイム PCR システムを用いて ALS との関連が報告されている既知の SNP 解析を行う。また、RNA については cDNA ライブラリー作製を行い、大阪大学大学院医学系研究科附属最先端医療イノベーションセンター及び大阪大学免疫学フロンティア研究センターおよび株式会社マクロジェン・ジャパンの実験設備を用いて次世代シーケンサーにより遺伝子変異、SNP、mRNA 及び non-coding RNA の網羅的なシーケンスを実施する。シーケンス結果は大阪大学遺伝統計学教室及び大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学教室に送付され、同教室で遺伝子及びその発現情報の解析を実施する。解析は、外部からのアクセスができない大阪大学大学院医学系研究科及び大阪大学免疫学フロンティア研究センターのゲノム解析サーバーにて実施する。解析結果は大阪大学神経内科に送付され、病理情報と遺伝子及びその発現情報の統合解析を行う。研究期間中の検体及び残余検体は、出入室が制限かつ管理された大阪大学神経内科学教室、大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学教室あるいは東京都健康長寿医療センターに設置の施設可能なフリーザーに保存する。データは出入室が制限かつ管理された大阪大学神経内科学教室及び大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学教室の鍵のかかるキャビネットに電子媒体、紙媒体で保存する。

得られたデータのうち創薬標的として臨床応用可能な遺伝子発現情報の加工データのみを住友ファーマに送付し、同社と共同で薬剤開発を進める。また加工された遺伝子発現データを住友ファーマの海外子会社である Sumitomo Pharma America に送り、遺伝子発現につき統合的関連解析を行う。本研究で用いる検体および元データは両社には送付しない。

解析データは公的データベースに登録され、民間企業を含む国内外の研究者が利用する可能性がある。

●研究に使用する試料・情報（具体的に、例数、部位等についても記載）

生前に ALS と診断され、剖検後の病理診断にて TDP-43 の細胞内局在変化、異常沈着が確認された症例及び TDP-43 病理を有さない（他の疾患と診断された）症例の脳及び脊髄組織を各々20 例程度選別する予定である。

●研究組織

東京都健康長寿医療センター	神経病理／高齢者ブレインバンク	齊藤祐子 村山繁雄
大阪大学大学院医学系研究科	神経内科学	長野清一

●問い合わせ先

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35 番 2 号

東京都健康長寿医療センター

高齢者ブレインバンク/神経病理 齊藤祐子（研究責任者）

電話 03-3964-3241 内線 4419 (平日 9:00~17:00)