

機関番号	研究種目番号	審査区分番号	細目番号	分割番号	整理番号
17102	06	1	8202	2	0003

平成25年度 (2013年度) 基盤研究 (C) (一般) 研究計画調書

平成 24 年 10 月 29 日
1 版

新規

研究種目	基盤研究 (C)	審査区分	一般
分野	医歯薬学		
分科	内科系臨床医学		
細目	消化器内科学		
細目表 キーワード	下部消化管学 (小腸、大腸)		
細目表以外の キーワード			
研究代表者 氏名	(フリガナ)	ウメノ ジュンジ	
	(漢字等)	梅野 淳嗣	
所属研究機関	九州大学		
部局	大学病院		
職	助教		
研究課題名	全エクソンシーケンスによる非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子同定		
研究経費 (千円未満の 端数は切り 捨てる)	年度	研究経費 (千円)	使用内訳 (千円)
			設備備品費 消耗品費 旅費 人件費・謝金 その他
	平成25年度	3,100	1,400 1,600 100 0 0
	平成26年度	950	0 750 100 100 0
	平成27年度	950	0 750 100 100 0
	平成28年度	0	0 0 0 0 0
	平成29年度	0	0 0 0 0 0
	総計	5,000	1,400 3,100 300 200 0
開示希望の有無	審査結果の開示を希望する		
研究計画最終年度前年度応募	--		

研究組織（研究代表者、研究分担者及び連携研究者）

	氏名（年齢）	所属研究機関 部局 職	現在の専門 学位 役割分担	平成25年度 研究経費 （千円）	エフ ォ ー ト （%）
研究代表者	70621704（35） ウメノ ジュンジ 梅野 淳嗣	（17102）九州大学 （626）大学病院 （25）助教	消化管内科 医学博士 研究全般	2,800	30
研究分担者	10278955（51） マツモト タカユキ 松本 主之	（17102）九州大学 （886）医学（系）研究科（研究院） （27）准教授	消化管内科 医学博士 計画立案・統括	100	10
研究分担者	50335957（44） エサキ モトヒロ 江崎 幹宏	（17102）九州大学 （626）大学病院 （28）助教	消化管内科 医学博士 検体収集・論文作成の助言	100	10
研究分担者	20452758（41） モリヤマ トモヒコ 森山 智彦	（17102）九州大学 （626）大学病院 （28）助教	消化管内科 医学博士 シーケンスなど実験の助言	100	10
合計 4 名			研究経費合計	3,100	

研究目的

本欄には、研究の全体構想及びその中で本研究の具体的な目的について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。(記述に当たっては、「科学研究費助成事業における審査及び評価に関する規程」(公募要領 66 頁参照)を参考にしてください。)

研究の学術的背景 (本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

研究目的 (概要) 当該研究計画の目的について、簡潔にまとめて記述してください。

非特異性多発性小腸潰瘍症は、小腸の潰瘍に伴う高度の貧血と低蛋白血症を特徴とする消化管疾患の一つである。治療法は確立されておらず、腸管狭窄に対し外科的切除が必要となるなど難治性の経過をたどる。原因は不明であるが、家系内に血族結婚を認める症例や同胞発症例があることから常染色体劣性遺伝を示すメンデル遺伝性疾患である可能性が示唆されている。

本研究は、本症患者および家系内非発症者のゲノム検体を用いたエクソーム解析を行うことで本症の責任遺伝子を同定することを目的とした。また責任遺伝子の機能を調べることで小腸における潰瘍形成の機序を明らかにする。

【研究の学術的背景】

非特異性多発性小腸潰瘍症 (chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: CNSU) は、若年時に発症し小腸に潰瘍が多発する消化管疾患である (図 1, 2)。長期間に渡って小腸潰瘍から出血するため、高度の貧血および低蛋白血症をきたす。クローン病や潰瘍性大腸炎など他の炎症性腸疾患に用いられる薬剤 (ステロイド、サリチル酸製剤、免疫抑制剤) は無効であり、潰瘍に伴う腸管狭窄に対し外科的切除がしばしば必要となる難治性疾患である。本症はまれと考えられてきたが、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡の普及により小腸潰瘍の内視鏡診断が比較的容易となった現在、その存在が注目されている。

これまでにわれわれは、内視鏡所見や X 線所見などの臨床像を詳細に検討することで、世界に先駆けて疾患の診断基準について示している (Matsumoto et al. Gastrointest Endosc, 2007)。また 2011 年には、自験 13 例中 6 例に血族結婚を認め、同胞発症例も存在することから、CNSU は常染色体劣性遺伝を示すメンデル遺伝性疾患である可能性を報告している (Matsumoto et al. J Crohns Colitis, 2011, 図 3)。また本疾患の小腸病変は、近年増加傾向にある非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 起因性の小腸病変と類似した潰瘍の形態を呈する (Matsumoto T, et al. Dig Dis Sci, 2006) ことから、アラキドン酸カスケードに関与する酵素を規定する遺伝子に変異をきたしている可能性が疑われる。

近年、次世代シーケンサーを用いたヒトゲノムの網羅的解析によって、メンデル遺伝性疾患の責任遺伝子を同定することが可能となった。なかでも、全ゲノム配列の約 2% 強でありながら、メンデル遺伝性疾患の原因の約 85% が存在していると考えられるタンパク質コード領域のみにターゲットを絞った、いわゆるエクソーム解析が検出力やコストの面で注目されている (Majewski J, et al. J Med Genet, 2011)。

【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか】

われわれは、平成 23 年に本研究に関して九州大学医系地区ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会にて承認を得た後、これまでに CNSU 同胞発症 1 家系を含む 4 家系 11 検体 (CNSU 発症者 5 例, 非発症者 6 例) の血液由来のゲノム検体を採取している。また発症者 1 例については、小腸の生検組織を採取し凍結保存している。これらの検体および今後採取予定の検体を用いて以下の事を明らかにすることを目的とした。

1. CNSU の責任遺伝子を同定する。
2. 責任遺伝子の小腸における機能と変異による影響 (小腸潰瘍形成の機序) を明らかにする。

研究機関名

九州大学

研究代表者氏名

梅野淳嗣

研究目的（つづき）

【当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義】

本研究の特色・独創的な点は、これまで原因が分かっておらず、治療法が確立されていない難治性消化管疾患の一つである CNSU の原因・発症機序を新規のゲノム解析法を用いて明らかにできる点である。また責任遺伝子の機能および変異の影響を調べることで、本症の病態の理解が急速に深まる可能性がある。

本研究の成果により、本症の根本的治療法の開発や新規治療薬に繋がる可能性がある。さらに、小腸潰瘍形成の機序が明らかになることで、本症と類似した潰瘍の形態を呈し、比較的高頻度に発症する非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）起因性の小腸病変の治療法に繋がる可能性がある。

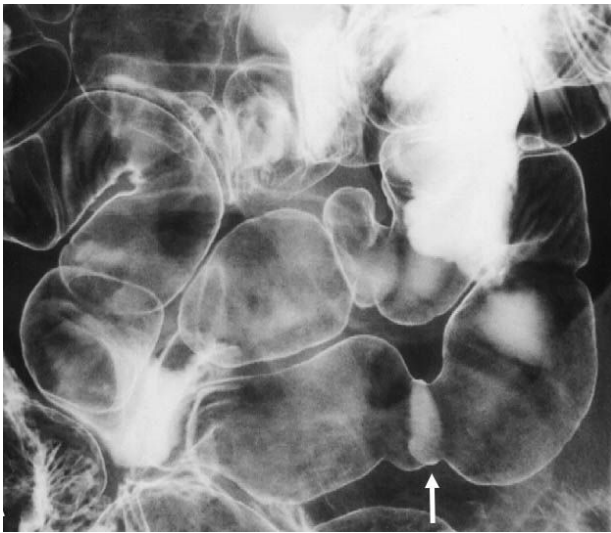


図 1. CNSU 症例の小腸 X 線検査。
矢印部に帯状の開放性潰瘍を認める。



図 2. CNSU 症例の小腸内視鏡検査。
中部回腸に管腔の狭小化と偽憩室様変形を認める。

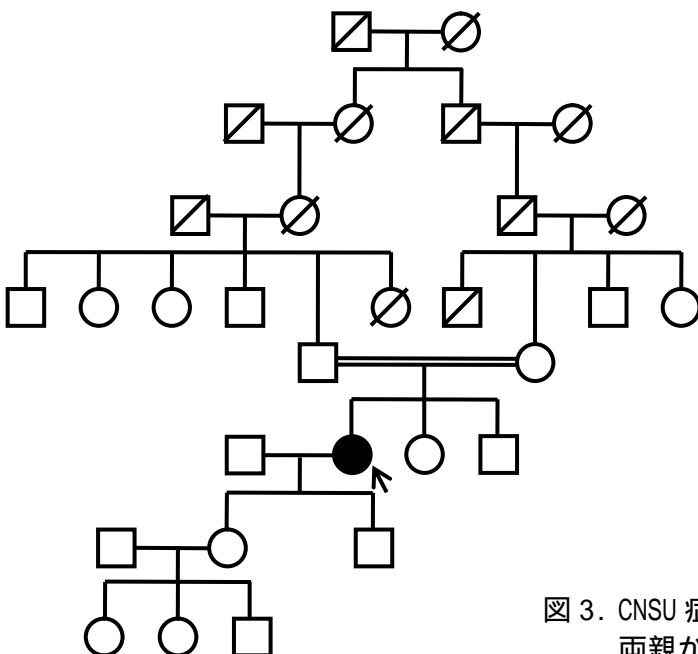


図 3. CNSU 症例の家系図（血族結婚例）。
両親がはとこ婚。

研究計画・方法

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、平成25年度の計画と平成26年度以降の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。ここでは、研究が当初計画どおりに進まない時の対応など、多方面からの検討状況について述べるとともに、研究計画を遂行するための研究体制について、研究分担者とともに研究計画である場合は、研究代表者、研究分担者の具体的な役割（図表を用いる等）、学術的観点からの研究組織の必要性・妥当性及び研究目的との関連性についても述べてください。

また、研究体制の全体像を明らかにするため、連携研究者及び研究協力者（海外共同研究者、科研費への応募資格を有しない企業の研究者、大学院生等（氏名、員数を記入することも可））の役割についても必要に応じて記述してください。

なお、研究期間の途中で研究環境が大きく変わる場合は、研究実施場所の確保や研究実施方法等についても記述してください。

研究計画・方法（概要） 研究目的を達成するための研究計画・方法について、簡潔にまとめて記述してください。

本研究は、エクソーム解析を用いて CNSU の責任遺伝子を同定し、本疾患における小腸潰瘍の発生機序について明らかにすることである。

計画している具体的な研究項目は次の通りである。

エクソーム解析による候補遺伝子の絞り込み

CNSU 別症例における検証、責任遺伝子の同定

責任遺伝子の機能探索

【研究を遂行するための研究体制】

研究代表者：梅野淳嗣(九州大学病院・助教)

計画立案、データ収集・管理、データ統計解析、実験、論文作成、成果発表にあたる。

研究分担者：松本主之(九州大学医学研究院・准教授)

研究全体を統括する。計画立案、データ収集・管理、データ統計解析を総括し、論文作成や成果発表に対して助言を行う。

江崎幹宏(九州大学病院・助教)

検体採取、論文作成や成果発表に対して助言を行う。

森山智彦(九州大学病院・助教)

主に実験について助言を行う。

【研究方法】

CNSU患者および同一家系内非発症者の同意取得および採血検体収集

エクソーム解析による候補遺伝子の絞り込み（主に外部受託で行う）

対象：遺伝子解析に文書による同意を得た CNSU 患者および同一家系内非発症者

[4家系6検体（CNSU 発症者5例，非発症者1例）]

1. タンパク質コード領域の抽出・濃縮。
2. 次世代シーケンサーを用いた大量シーケンス。
3. リファレンス配列へのマッピング。
4. 塩基多型のコール。
5. dbSNP135 などの公開データベースを用いたフィルタリング。
6. 家系情報を用いたフィルタリングで候補遺伝子を絞り込む。
7. سانガー法による確認。

研究計画・方法（つづき）

CNSU 別症例における検証、責任遺伝子の同定

サンガー法で候補遺伝子のタンパク質コード領域のシーケンスを行い、再現性を検証する。

同定した責任遺伝子の機能探索

CNSU 患者の小腸における発現解析（タンパク質レベル、mRNA レベル）

培養細胞を用いた機能解析

【平成 25 年度の計画】

CNSU患者および同一家系内非発症者の同意取得および採血検体収集

エクソーム解析による候補遺伝子の絞り込み

CNSU 別症例における検証、責任遺伝子の同定

を行う。

【平成 26 年度以降の計画】

CNSU 別症例における検証、責任遺伝子の同定

同定した責任遺伝子の機能探索

を行う。また研究成果は国内・国際学会で報告するとともに、英文誌に投稿する。

【研究が当初計画どおりに進まない時の対応】

本研究と同様の手法を用いた論文では、まず 1-5 例程度の患者検体をエクソーム解析し候補遺伝子を絞りこみ、次に他検体を用いて再現性の確認を行っていることが多い。本研究では、CNSU 患者 4 家系 11 検体（CNSU 発症者 5 例、非発症者 6 例）の血液由来のゲノム検体を既に採取し、そのうち 4 家系 6 検体（CNSU 発症者 5 例、非発症者 1 例）をエクソーム解析に提出しており、無理のない範囲で研究を計画している。ただし、候補遺伝子の絞り込みが不十分であったり、全く残らなかったりする可能性もあると思われる。

候補遺伝子の絞り込みが不十分な場合は他施設に協力を依頼し、CNSU 患者症例の追加解析を行うなどの対処を行う必要があると考えられる。候補遺伝子が全く残らない場合は、タンパク質コード領域の濃縮の際に GC 含有が多いなどの理由で DNA の回収が効率よく行えていない可能性やゲノム構造異常が疾患の原因になっている可能性が考えられる。そういった場合はマイクロアレイを用いた家系解析を行い、候補領域を同定することが必要と思われる。

責任遺伝子の機能探索が計画通りに進まない場合は、責任遺伝子の同定のみの研究結果で報告することも検討する。

今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法

本欄には、次の点について、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。
 本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況
 研究分担者がいる場合には、その者との連絡調整状況など、研究着手に向けての状況（連携研究者及び研究協力者がいる場合
 についても必要に応じて記述してください。）
 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

1. 九州大学医学研究院には高額な実験機器を備えた教育・研究支援センターがあり、今回の研究に必要な実験機器のほとんどは利用可能な状態である。また次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析は外部受託を行う。また実験に使用する対象者の血液検体および小腸生検組織は採取済みの状態である。
2. 分担研究者の全てに、申請に当たり同意を得ている。よって、研究着手に向けての準備状況は整っている。
3. 研究の成果は、報告書に示すとともに、国内学会、国際学会で発表し、英文誌に投稿する予定である。わが国の国民に対して、マスメディアや公開講座を通じて、情報発信を検討する。

研究計画最終年度前年度の応募を行う場合の記入事項（該当者は必ず記入してください（公募要領18頁参照））

本欄には、研究代表者として行っている平成25年度が最終年度に当たる継続研究課題の当初研究計画、その研究によって得られた新たな知見等の研究成果を記述するとともに、当該研究の進展を踏まえ今回再構築して本研究に応募する理由（研究の展開状況、経費の必要性等）を記述してください。（なお、本欄に記述する継続研究課題の研究成果等は、基盤C（一般）-8の「これまでに受けた研究費とその成果等」欄に記述しないでください。）

研究種目名	審査区分	課題番号	研 究 課 題 名	研究期間
				平成 年度～ 平成25年度

当初研究計画及び研究成果等

応募する理由

研究業績

本欄には、研究代表者及び研究分担者が最近5カ年間に発表した論文、著書、産業財産権、招待講演のうち、本研究に関連する重要なものを選定し、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり、発表年(暦年)毎に線を引いて区別(線は移動可)し、通し番号を付して記入してください。なお、学術誌へ投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限り、ます。
また、必要に応じて、連携研究者の研究業績についても記入することができます。記入する場合には、二重線を引いて区別(二重線は移動可)し、研究者毎に、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり記入してください(発表年毎に線を引く必要はありません。)

発表年 研究代表者・分担者氏名	発表論文名・著書名 等 (例えば発表論文の場合、論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)について記入してください。) (以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。著者名が多数にわたる場合は、 <u>主な著者を数名記入し以下を省略(省略する場合、その員数と、掲載されている順番を 番目と記入)しても可。なお、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付してください。)</u>
2012以降 梅野淳嗣	1: Hirano A, <u>Umeno J(2番目)</u> , Matsumoto T(6番目), 他13名. Association study of 71 European Crohn's disease susceptibility loci in a Japanese population, Inflamm Bowel Dis. 2012, in press. (査読有)
2011 梅野淳嗣	2: Okada Y, <u>Umeno J(3番目)</u> , Matsumoto T(11番目), 他12名. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. Gastroenterology. 2011;141(3):864-871. (査読有) 3: <u>Umeno J(1番目)</u> , Matsumoto T(4番目), 他7名. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:2407-15. (査読有)
2010 梅野淳嗣	4: Matsushita T, <u>Umeno J(2番目)</u> , 他12名. Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population. J Hum Genet. 2010;55:473-6. (査読有)
2009 梅野淳嗣	5: Asano K, Matsushita T, <u>Umeno J(3番目)</u> , Matsumoto T(7番目), 他17名. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. Nat Genet. 2009;41:1325-9. (査読有) 6: <u>Umeno J(1番目)</u> , Matsumoto T(2番目), Esaki M(3番目), 他8名. Impact of group IVA cytosolic phospholipase A2 gene polymorphisms on phenotypic features of patients with familial adenomatous polyposis. Int J Colorectal Dis. 2010;25:293-301. (査読有)
2008 梅野淳嗣	7: <u>Umeno J(1番目)</u> , Matsumoto T(2番目), 他12名. Linear mucosal defect may be characteristic of lansoprazole-associated collagenous colitis. Gastrointest Endosc. 2008;67:1185-91. (査読有)
2012以降 松本主之	1: Yanaru-Fujisawa R, Moriyama T(3番目), Esaki M(4番目), <u>Matsumoto T(最後から2番目)</u> , 他6名. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. Gut. 2012;61:1103-4. (査読有) 2: Ogawa K, <u>Matsumoto T(2番目)</u> , Esaki M(3番目), 他2名. Profiles of circulating cytokines in patients with Crohn's disease under maintenance therapy with infliximab. J Crohns Colitis. 2012;6:529-35. (査読有) 3: Shikata K, <u>Matsumoto T(8番目)</u> , 他9名. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. Scand J Gastroenterol. 2012;47:669-75. (査読有) 4: Nakamura S, <u>Matsumoto T(3番目)</u> , 他13名. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut. 2012;61:507-13. (査読有) 5: Iida M, <u>Matsumoto T(7番目)</u> , 他7名. White blood cell count and risk of gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. Am J Epidemiol. 2012;175:504-10. (査読有)

研 究 業 績(つづき)	
2011 松本主之	<p>6: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, 他 4 名. Chronic nonspecific multiple ulcer of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. J Crohns Colitis. 2011;5:559-65. (査読有)</p> <p>7: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, <u>Esaki M(2 番目)</u>, 他 5 名. Double-contrast barium enteroclysis as a patency tool for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. Dig Dis Sci. 2011;56:3247-53. (査読有)</p>
2010 松本主之	<p>8: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, <u>Moriyama T(3 番目)</u>, 他 3 名. Autofluorescence imaging colonoscopy for the detection of dysplastic lesions in ulcerative colitis: a pilot study. Colorectal Dis. 2010;12:291-7. (査読有)</p> <p>9: Kochi S, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, <u>Esaki M(3 番目)</u>, 他 2 名. Prediction of 6-thioguanine nucleotides levels in Japanese patients with inflammatory bowel diseases during long-term thiopurine administration. Scand J Gastroenterol. 2010;45:608-14. (査読有)</p> <p>10: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, <u>Esaki M(3 番目)</u>, <u>Moriyama T(5 番目)</u>, 他 6 名. Double-balloon endoscopy depicts diminutive small bowel lesions in gastrointestinal lymphoma. Dig Dis Sci. 2010;55:158-65. (査読有)</p>
2009 松本主之	<p>11: Yada S, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, <u>Esaki M(3 番目)</u>, 他 4 名. Differential expression of leukocyte functions associated antigen-1 (LFA-1) on peripheral blood mononuclear cells in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1379-84. (査読有)</p> <p>12: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, <u>Esaki M(2 番目)</u>, 他 4 名. Chromoendoscopy, narrow-band imaging colonoscopy, and autofluorescence colonoscopy for detection of diminutive colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. 2009;52:1160-5. (査読有)</p> <p>13: Ikeda F, <u>Matsumoto T(9 番目)</u>, 他 9 名. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2009;136:1234-41. (査読有)</p>
2008 松本主之	<p>14: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, <u>Esaki M(2 番目)</u>, <u>Moriyama T(4 番目)</u>, 他 5 名. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. Gastrointest Endosc. 2008;68:911-9. (査読有)</p> <p>15: Yanaru-Fujisawa R, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, <u>Esaki M(4 番目)</u>, 他 6 名. Genomic and functional analyses of MUTYH in Japanese patients with adenomatous polyposis. Clin Genet. 2008;73:545-53. (査読有)</p> <p>16: <u>Matsumoto T(1 番目)</u>, <u>Esaki M(3 番目)</u>, 他 10 名. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. Scand J Gastroenterol. 2008;43:490-6. (査読有)</p>
2010 江崎幹宏	<p>1: <u>Esaki M(1 番目)</u>, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, 他 6 名. Factors associated with the clinical impact of capsule endoscopy in patients with overt obscure gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci. 2010;55:2294-301. (査読有)</p>
2009 江崎幹宏	<p>2: <u>Esaki M(1 番目)</u>, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, 他 5 名. Giant inflammatory polyposis of the cecum with repeated intussusception in ulcerative colitis: report of a case. Am J Gastroenterol. 2009;104:2873-4. (査読有)</p> <p>3: <u>Esaki M(1 番目)</u>, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, 他 4 名. Bowel preparations for capsule endoscopy: a comparison between simethicone and magnesium citrate. Gastrointest Endosc. 2009;69:94-101. (査読有)</p>
2010 森山智彦	<p>1: <u>Moriyama T(1 番目)</u>, <u>Matsumoto T(2 番目)</u>, 他 5 名. Helicobacter pylori status and esophagogastrroduodenal mucosal lesions in patients with end-stage renal failure on maintenance hemodialysis. J Gastroenterol. 2010;45:515-22. (査読有)</p>
研究機関名	九州大学
研究代表者氏名	梅野淳嗣

これまでに受けた研究費とその成果等

本欄には、研究代表者及び研究分担者がこれまでに受けた研究費（科研費、所属研究機関より措置された研究費、府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費等。なお、現在受けている研究費も含む。）による研究成果等のうち、本研究の立案に生かされているものを選定し、科研費とそれ以外の研究費に分けて、次の点に留意し記述してください。

それぞれの研究費毎に、研究種目名（科研費以外の研究費については資金制度名） 期間（年度） 研究課題名、研究代表者又は研究分担者の別、研究経費（直接経費）を記入の上、研究成果及び中間・事後評価（当該研究費の配分機関が行うものに限る。）結果を簡潔に記述してください。（平成23年度又は平成24年度の科研費の研究進捗評価結果がある場合には、基盤C（一般） - 9「研究計画と研究進捗評価を受けた研究課題の関連性」欄に記述してください。）

科研費とそれ以外の研究費は線を引いて区別して記述してください。

科研費による研究

研究種目名：基盤研究(C)

期間：平成22年度～24年度

研究課題名：血清中マイクロRNAを用いた炎症性腸疾患に対する治療効果予測法の確立

研究分担者：松本 主之

研究経費：3,500,000 円

研究成果：抗TNF抗体製剤による治療が有効なクローン病患者において、マイクロアレイを用いて網羅的にマイクロRNA量を測定したところ、miR-210とmiR-486-3pが治療後に有意に減少していた。他症例を用いた再現性も得られたことから、これらのマイクロRNAが治療効果を反映している可能性が示唆された。

研究種目名：基盤研究(C)

期間：平成21年度～23年度

研究課題名：大腸癌スクリーニングへの応用をめざした大腸腺腫症疾患修飾遺伝子の解析

研究代表者：松本 主之

研究経費：3,300,000 円

研究成果：膜リン脂質からのアラキドン酸遊離における調律酵素であり、腫瘍の増殖に関与する細胞質ホスホリパーゼA2（cytosolic phospholipase A2；以下 cPLA 2）を解析した。単 SNP 解析では、rs3820185 の C アレル(オッズ比(OR) 2.5；95%信頼区間(CI) 1.2-4.9)および rs127446200 の GG 遺伝子型(OR 10.9；95%CI 1.6-69.8)は、胃底腺ポリポーシス陽性患者において高頻度に見られた。また rs12749354 の C アレルは、小腸腺腫と有意な関連を認め(OR 7.0；95%CI 1.5-30.4；p=0.008)、年齢、性別、APC 遺伝子変異を調整したロジスティック回帰分析においても有意であった(OR 7.4；95%CI 1.2-64.2；p=0.027)。以上より、cPLA 2 遺伝子が小腸腺腫の疾患修飾遺伝子の一つである可能性が示唆された(Int J Colorectal Dis. 2010;25:293-301)。

研究計画と研究進捗評価を受けた研究課題の関連性

- ・本欄には、本応募の研究代表者が、平成23年度又は平成24年度に、「特別推進研究」、「基盤研究（S）」、「若手研究（S）」又は「学術創成研究費」の研究代表者として、研究進捗評価を受けた場合に記述してください。
- ・本欄には、研究計画と研究進捗評価を受けた研究課題の関連性（どのような関係にあるのか、研究進捗評価を受けた研究を具体的にどのように発展させるのか等）について記述してください。

人権の保護及び法令等の遵守への対応（公募要領5頁参照）

本欄には、研究計画を遂行するにあたって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続きが必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組換えDNA実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続きが必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本研究は九州大学病院の倫理委員会の承認を得たうえで行う。

全ての試料についてはインフォームド・コンセントを行い、文書での同意を得た上で採取または使用する。

本研究では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って遺伝子解析を行う。すなわち遺伝情報の漏洩による不利益を防ぐため、試料は匿名化後に特定のセキュリティ基準を満たした専用の施設でのみ解析し、研究成果を公表する際には個人が特定される形では公表しないこととする。

研究経費の妥当性・必要性

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、次頁以降に記入する研究経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。また、研究計画のいずれかの年度において、各費目（設備備品費、旅費、人件費・謝金）が全体の研究経費の90%を超える場合及びその他の費目で、特に大きな割合を占める経費がある場合には、当該経費の必要性（内訳等）を記述してください。

主として下記のような研究経費が必要となると予測される。

1. 実験費用（備品・試薬など）

ゲノム解析（エクソーム解析、ダイレクトシーケンスなど）

培養細胞等を用いた実験（遺伝子組み換えなど）

小腸粘膜における発現解析（免疫染色など）

2. 解析を行うためのコンピュータおよびそれに関連した消耗品の費用。

3. 結果を公表するための学会参加費用、英文雑誌への投稿費用。

初年度には研究を円滑にスタートさせるために備品としてサーマルサイクラーと、遠心器の部品（ローター）を計上した。

なお研究経費の90%を超える様な単一の費用は存在しない。

基盤C（一般） - 11
(金額単位：千円)

設備備品費の明細			消耗品費の明細	
記入に当たっては、基盤研究（Ｃ）（一般）研究計画調書作成・記入要領を参照してください。			記入に当たっては、基盤研究（Ｃ）（一般）研究計画調書作成・記入要領を参照してください。	
年度	品名・仕様 （数量×単価）（設置機関）	金 額	品 名	金 額
2 5	コンピュータ (1台×200)(九州大学)	200	エクソーム解析(外部委託)	900
	サーマルサイクラー (1台×1000)(九州大学)	1000	外付けハードディスク (2台×20)	40
	遠心器ローター (1台×200)(九州大学)	200	コンピュータソフト	40
			コンピュータ関連消耗品	50
			書籍	50
			事務消耗品	30
			シーケンス用試薬	450
			ゲノム DNA 抽出	40
		1,400	小計	1,600
	2 6	なし		コンピュータ関連消耗品
			書籍	50
			事務消耗品	30
			生化学実験試薬	100
			生化学実験器具	100
			細胞培養試薬	100
			細胞培養器具	100
			シーケンス用試薬	150
小計		0	論文別刷り	50
			小計	750
2 7	なし		コンピュータ関連消耗品	70
			書籍	50
			事務消耗品	30
			生化学実験試薬	100
			生化学実験器具	100
			細胞培養試薬	100
			細胞培養器具	100
			シーケンス用試薬	150
	小計	0	論文別刷り	50
			小計	750
研究機関名 九州大学			研究代表者氏名 梅野淳嗣	

基盤C（一般） - 12

（金額単位：千円）

旅費等の明細（記入に当たっては、基盤研究（C）（一般）研究計画調書作成・記入要領を参照してください。）								
年度	国内旅費		外国旅費		人件費・謝金		そ の 他	
	事 項	金額	事 項	金額	事 項	金額	事 項	金額
2 5	検体収集のための旅費	100			英文校正	0		
	小計	100	小計	0	小計	0	小計	0
2 6	検体収集および研究成果発表のための旅費	100			英文校正	100		
		100	小計	0	小計	100	小計	0
2 7			研究成果発表のための旅費	100	英文校正	100		
	小計	0	小計	100	小計	100	小計	0

研究費の応募・受入等の状況・エフォート(つづき)					
(2) 受入予定の研究費					
資金制度・研究費名(研究期間・配分機関等名)	研究課題名(研究代表者氏名)	役 割 (代表・ 分 担 の 別)	平成25年度 の 研 究 経 費 (期間全体の額) (千円)	エ フ ォ ー ト (%)	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由 (科研費の研究代表者(又は拠点リーダー等)のようにプログラム全体の研究費の受入研究者)の場合は、研究期間全体(又はプログラム全体)の受入額を記入すること)
(3) その他の活動 〔上記の応募中及び受入予定の研究費による研究活動以外の職務として行う 研究活動や教育活動等のエフォートを記入してください。〕				70	
合 計 (上記(1)、(2)、(3)のエフォートの合計)				100 (%)	