顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者由来 iPS 細胞における D4Z4 リピートの伸長誘導

1. 臨床研究について

九州大学大学院医学研究院では、最適な医療を患者さんに提供するために、その基礎となる病気の特徴や仕組みの研究や、診断法・治療法の基盤となる技術の開発研究に努めています。その一つとして、九州大学大学院医学研究院医化学分野では、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）の患者さんから京都大学 iPS 細胞研究所が京大 R91 研究で作成した iPS 細胞を使用して、FSHD の仕組みや治療に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2027年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）という病気は、顔面・肩・四肢の筋力が徐々に低下する稀な家族性疾患です。原因は *DUX4* という遺伝子を作る *DUX4* タンパク質の働きすぎです。この *DUX4* タンパク質は、筋肉にとって毒となるものなので、通常、筋肉では作られていません。なぜ作られないかということ、*DUX4* 遺伝子の隣にある D4Z4 リピートの働きによって、*DUX4* 遺伝子の読み取りが抑えられているからです。

D4Z4 リピートは、約 3,300 文字からなる DNA 配列が縦列に 11~100 回反復した構造を取っています。D4Z4 リピートが十分に長いと、その周辺の DNA にメチル化という変化（化学修飾）が起こり、それが契機となって *DUX4* 遺伝子の読み取りを抑えられます。ところが、FSHD の患者さんの 90% を占める I 型では、反復回数が 10 回以下になっていて、メチル化が不十分で *DUX4* 遺伝子の働きを抑えきれません。そのため、*DUX4* タンパク質が作られてしまい、それが原因で FSHD になると考えられています。FSHD の患者さんの残りの 10% は II 型と呼ばれ、D4Z4 リピートの長さは正常範囲の下限に近い長さですが、メチル化を起こす仕組みの方に異常があって、そのためメチル化が不十分で *DUX4* 遺伝子の働きを抑えることができません。したがって、もし FSHD 患者さんの筋肉細胞で D4Z4 リピートを十分な長さにまで伸ばすことができれば、メチル化を誘導して、*DUX4* 遺伝子の働きを抑え、筋肉を障害する *DUX4* タンパク質が作られるのを防ぐことができるかも知れません。

九州大学大学院医学研究院医化学分野では、縦列反復構造を伸長するゲノム編集技術の開発に取り組み、独自技術 BITREx の開発に成功しました。この技術をヒト培養細胞株の正常な D4Z4 リピートに適用したところ、反復回数の増加に成功しました。

そこで本研究では、京都大学 iPS 細胞研究所において I 型および II 型の FSHD 患者さんから作成された iPS 細胞に対して BITREx を適用して、それぞれ短縮した D4Z4 リピートや正常範囲内でも短めな D4Z4 リピートの伸長を試みます。伸長に成功したら、その iPS 細胞から筋肉細胞を作ってみて、メチル化が起こって *DUX4* 遺伝子の働きが抑えられ、*DUX4* タンパク質が作られなくなるかどうかを調べます。

3. 研究の対象者について

京都大学 iPS 細胞研究所において、2008年6月8日から2024年11月30日までに I 型と II 型の FSHD

患者さん各1名から作成された iPS 細胞株2株を研究の対象にします。この研究では、iPS 細胞株における D4Z4 リピートの長さの情報は利用しますが、患者さんの個人情報を利用することはありません。

4. 研究の方法について

この研究では、まず京都大学 iPS 細胞研究所より提供された FSHD 患者由来 iPS 細胞株2株を用いて、九州大学医学研究院において BITREx による D4Z4 リピートの伸長を試みます。D4Z4 リピート伸長の成否は、定量的な PCR 法や長鎖 DNA 配列決定法を用いて検討します。D4Z4 リピートが伸長した iPS 細胞が得られたら、それらをドライアイス梱包配送で京都大学に送付します。九州大学は研究対象者を特定できる情報を有していませんので、その際にそれらの情報が外部に送られることはありません。京都大学ではそれらの iPS 細胞を筋肉細胞へと分化させて、D4Z4 リピートのメチル化状況や *DUX4* 遺伝子の発現状況を調べます。

[取得する情報]

D4Z4 リピートの反復回数、D4Z4 リピートのメチル化状況、*DUX4* 遺伝子の発現状況

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象となる iPS 細胞をこの研究に使用する際には、容易に研究対象者が特定できる情報を削除して取り扱います。この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院医化学分野・教授・伊藤 隆司の責任の下、厳重な管理を行います。改変した iPS 細胞を京都大学へ送付する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究に使用する患者由来 iPS 細胞は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院医化学分野において同分野教授・伊藤 隆司の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた塩基配列情報は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院医化学分野において同分野教授・伊藤 隆司の責任の下、公的データベース登録後、消去します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに

計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業（CREST）および文部科学省の科学研究費（基盤研究B）でまかなわれます。

8. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業（CREST）および文部科学省の科学研究費（基盤研究B）であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

9. 研究に関する情報の公開について

この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。さらに、この研究で得られた解析結果やその基となるデータは以下の公共のデータベースに登録・公開されます。

登録データベース名：Japanese Genotype-phenotype Archive (JGA)

10. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

11. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

12. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学 大学院医学研究院 医化学分野	
研究責任者	九州大学 大学院医学研究院 医化学分野 教授 伊藤 隆司	
研究分担者	九州大学 大学院医学研究院 医化学分野 助教 武居 宏明	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 櫻井研究室 准教授 櫻井 英俊 (湊 長博)	試料の提供 遺伝子解析

1 3. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学 大学院医学研究院 医化学分野 教授 伊藤 隆司 連絡先：〔TEL〕 092-642-6095 〔FAX〕 092-642-6203 メールアドレス：ito.takashi.352@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学大学院医学研究院長 赤司 浩一