

## 課題名：ヒト精子の高齢化とヒストン修飾との相関性の検討

### 1. 研究の対象

2015年7月～2023年3月にセント・ルカ産婦人科を受診した患者で、研究の主旨を理解し、同意の得られた方を対象としてその後ランダムに選定します。但し、無精子症の男性は除外します。

### 2. 研究期間

2015年7月（倫理委員会承認後）から2023年3月

### 3. 研究目的

本研究では、父親の加齢に伴う精子ヒストン修飾の変化を解析し、実験動物（マウス）で得られた知見のヒトにおける保存性を確認することを目標とし、ヒストン修飾解析を通じて生殖補助医療の改善に貢献します。

これまでの疫学研究により、父親の高齢化はその子供において様々な精神疾患や発達障害等の発症リスクを増大させることが知られています。現在までにその病態基盤は明らかではありませんが、高齢の父親に由来する子供において *de novo* ゲノム変異の出現頻度が高いこと、高齢の父親の精子においてグローバルな DNA メチル化が亢進していることが報告されており、父親の加齢に伴う生殖細胞系譜のゲノム変異および／またはエピゲノム変異がその病態基盤にあると考えられています。

我々はこれまでに、若齢および高齢の雄マウスの精子におけるヒストン修飾解析の相違について検討し、高齢マウス由来の精子において、ヒストン 3 番リジン 4 トリメチル化およびリジン 27 ジメチル化、リジン 27 トリメチル化、リジン 79 トリメチル化が亢進していることを見出しました。本研究では、実験動物において得られた知見のヒトの精子における保存性について確認することを目的とします。

### 4. 研究方法

セント・ルカ産婦人科にて採取した精子について、抽出したタンパク質を生化学的手法により解析し、ヒストンメチル化修飾レベルと父親の加齢との相関関係について検討します。さらに、精子クロマチンの膨化処理を行い、超音波破碎処理によりモノ/ジヌクレオソーム画分を得ます。特異的抗体を用いてモノ/ジヌクレオソーム画分より特定のメチル化修飾ヒストンを有するヌクレオソームを抽出し、そこに含まれる DNA 断片の塩基配列を次世代シーケンサーにより決定します。得られた配列情報を解析することにより、加齢によりヒストンメチル化修飾が変化する精子ゲノム領域を明らかにします。

## 5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：年齢

試料：精子

## 6. 外部への試料・情報の提供

以下に示す共同研究先に、匿名化後試料（精子および DNA）を郵送で提供し、特定の個人が識別できない情報（年齢）を電子的配信で提供します。対応表は、研究責任者が保管・管理します。塩基配列データの一部は特定の個人が識別できないよう匿名化したうえで国立遺伝学研究所のデータベースに保存し、成果を学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表することがあります。これらのデータベースで公開される成果は、国際的に共有される可能性があります。

## 7. 研究組織

東北大学大学院医学系研究科：大隅 典子

セント・ルカ産婦人科：宇津宮 隆史

東京大学定量生命科学系研究所：岡田 由紀

東京大学大学院新領域創成科学研究科：鈴木 謙

## 8. 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：

東北大学大学院医学系研究科 発生発達神経科学分野

研究責任者：大隅 典子

住所：仙台市青葉区星陵町 2-1 5号館 4階

電話：022-717-8203

研究代表者：

東北大学大学院医学系研究科 発生発達神経科学分野 大隅 典子

#### ◆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