



National Center Biobank Network

2019 年度

(2019.4.1-2020.3.31)

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク

年次報告書

I. はじめに

バイオバンク長会議議長からの挨拶

バイオバンクは血液や病理組織などの臨床検体を集めて研究者に提供する医学研究のためのインフラであり、医学研究全体を効率的・組織的に推進するための鍵になるものです。バイオバンクを利用することで、病態解析などの基礎研究を推進し、さらにその成果を臨床の場面に応用する臨床試験を行うことで、新しい医療をより早く、より少ないコストで国民に届けられる可能性があり、将来の医療費高騰、医療格差拡大の抑制に貢献できます。

特に、近年の治療法開発におけるゲノム情報の活用は人工知能などの先端的技術革新と相まって著しく進歩しております。その際に、バイオリソースの品質が極めて重要であることが世界的に認識されてきました。患者試料を用いた研究の場合、間違いの原因の大半は試料を集める段階で起こると言われています⁴。同じ病気の患者さんの血液でも、すぐに処理し低温で保存された検体と、何時間も室温で放置されていた検体では、解析結果に違いが生じます。採血管や保存容器の種類などによって変化する分子もあります。この問題を解決するには、集め方を高品質化・標準化し、影響を与える因子（温度、時間、遠心の回転数など）を記録したうえで、十分な試料数を確保する必要があります。

また、試料採取、処理、保管の標準化だけでは十分とは言えません。疾患研究を行うためには、詳細な臨床症状が付随していることが必須です。この付随情報の豊富さ、正確さによって試料の価値は格段に上昇します。しかし、臨床情報には個人を特定できる情報を含む場合があり、プライバシーの保護や情報漏洩から守るシステムも必要になります。

また、安全なシステム運営を行うことに加えて、試料の採取、臨床情報の確保には、相当の費用と人的貢献が必要です。そのために、日本ばかりでなく欧米でも、バイオリソースの確保に政府や企業が大きな貢献をしています。

新しい技術による開発研究の華々しさに比較すると、バイオバンク事業は極めて地道な活動と言えるかもしれません。しかしその重要性は疑いのないものです。我々、ナショナルセンター・バイオバンクネットワークは、厚生労働省の運営費交付金を用いて2011年から活動を開始し、質、量ともに、日本を代表する「疾患バイオバンク」として着実に成長してきました。2017年度から第2期に入り、企業を含む多くの研究者に広く利活用される活動に重点を置いて、関係者一同は不断の努力をしております。

ここに令和元年度の活動報告を表し、皆様からさらなるご支援、ご協力をお願いするものです。

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク

バイオバンク長会議 議長

後藤 雄一

II. NCBN の取り組み

1. NCBN の概要

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)は、国立研究開発法人国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター)がヒト試料と臨床情報を集積・提供する「バイオバンク」全国6拠点のネットワークである。これらのセンターは主要な疾患を網羅し、国民の健康を守るために疾患の解明と治療法の開発を目指す医療研究機関である。6つの拠点は、それぞれ次の重要な疾患群の試料及び情報を取扱う。

- がんその他の悪性新生物： 国立がん研究センター(NCC)東京都中央区
- 循環器病： 国立循環器病研究センター(NCVC)大阪府吹田市
- 精神・神経疾患等： 国立精神・神経医療研究センター(NCNP)東京都小平市
- 感染症その他の疾患： 国立国際医療研究センター(NCGM)東京都新宿区・千葉県市川市
- 小児・産科疾患等： 国立成育医療研究センター(NCCHD)東京都世田谷区
- 加齢に伴う疾患： 国立長寿医療研究センター(NCGG)愛知県大府市

これらの法人が率先して協働のバイオバンク構築に取り組み、6NCとの幅広い共同研究などを通じ、ナショナルセンターが収集してきた貴重なバイオリソースを産官学の連携に向け適切な利活用できる仕組みを創出することが、このネットワーク事業における主な目的である。

ゲノム医療や再生医学分野をめぐる技術革新が進むにつれて、バイオリソースをバンク化することの大切さが認識され始めた。先進諸国が競ってバイオバンクの設計へ乗り出す動きを背景にNCBNは平成23年10月に発足し、6つのNCにおけるバイオバンク事業を推し進めることとなった。6NCバイオバンク事業における当初の主な課題は、(1)バイオリソースを収集しバンク化すること、(2)バンク化された検体の利活用により医学研究を支援すること、(3)各NCの臨床情報プラットフォームを整備すること、であった。そして、6NCを繋ぐNCBN事業の課題は、(4)NC間の共通プラットフォームを産官学連携のインフラとして整備すること、とされたのである。このような経緯から、それぞれのNCが医学研究を主務とする国立研究開発法人として特徴のある疾患に焦点を当てることを通じ、NCBNのネットワーク全体としては国民が罹患し得る主な疾患のほとんどを網羅したバイオバンクの構築に取り組むことができている。これにより、豊富な臨床情報を備えたヒト試料の提供を可能とする、我が国でも随一のネットワーク型組織へ成長しつつある。

2. NCBN の試料収集状況

1) 試料種別ごとの 6NC 保有試料概数(2020 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総検体数	DNA* ¹	血漿	血清	組織* ²	その他* ³
2018 年度	82,015	266,645	64,256	67,404	53,353	25,485	30,902
2019 年度	10,0361	336,582	81,978	104,838	64,047	40,145	42,044
増加数	18,346	69937	17,722	37,434	10,694	14,660	11,142

*1: 未抽出を含む、*2: 固形、病理組織を含む、*3: RNA や髄液、尿検体など

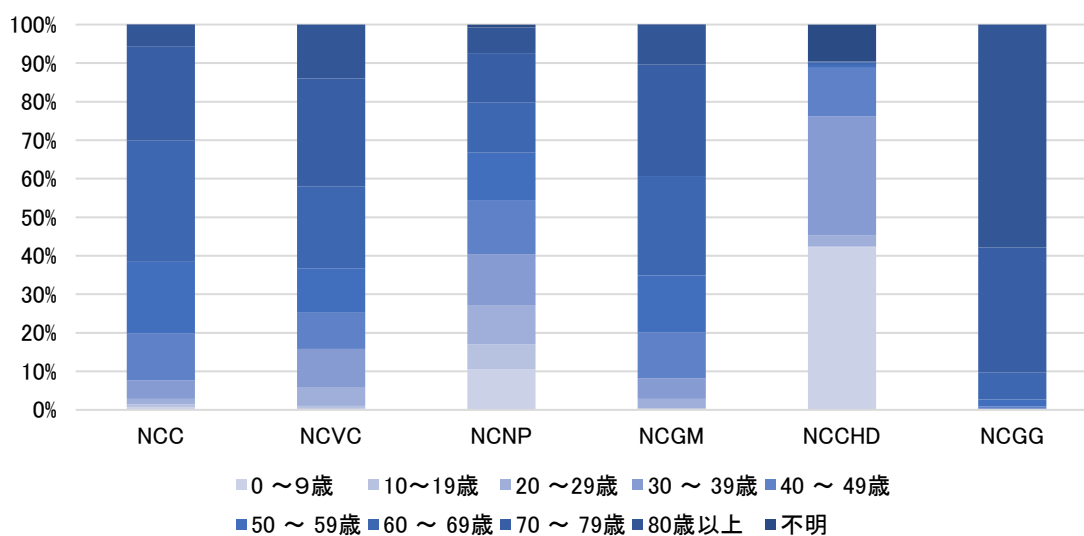
2) カタログデータベース登録試料件数 (2020 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総検体数	DNA* ¹	RNA	血漿	血清	組織* ²	その他* ⁴
2018 年度	98436	241,931	75,124	20,348	56,648	53,466	18,574	17,771
2019 年度	115,962	386,560	121,107	51,030	96,747	65,766	28,939	22,971
増加数	17,526	144,629	45,983	30,682	40,099	12,300	10,365	5,200

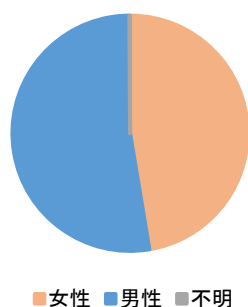
*4: 尿検体、髄液など

3) 年齢、性別分布

年齢内訳



性別



3. NCBN としての活動

NCBN は第1期(平成 24 年-平成 28 年度)の活動として、平成 24 年 4 月に中央バイオバンク事務局の機能を設置し、(1)ウェブサイトやニュースレター、リーフレットなどの作成による広報活動の推進、(2)6NCのヒト試料や付加医療情報を検索できる共通のカタログデータベースの整備、(3)6NCのバイオリソース利用希望者(個人・法人)に向けたワンストップサービスの提供、を通じて6NCバイオバンクが収集する試料の利活用を促進するようバックアップしてきた。平成 29 年 4 月からの第 2 期は、「共通のプラットフォーム構築」や「他機関との連携」、「疾患特異的なバイオリソースの収集と活用」を大きな柱として利活用促進するための新たな基盤構築を目指している。第 2 期 3 年目である平成 31 年度(令和元年)は、共通のプラットフォーム構築のため、試料等利用審査の共通化や 6NC が横断的に関わるゲノム解析事業推進のための議論を進めた。また、近年国際的にもバイオバンクの試料収集を標準化しようとする動きがあり、NCBN としても試料の質を担保するため、収集や提供方法の標準化や統一化を進めている。

1) 共通プラットフォーム構築/NC 横断的課題への取り組み/標準化の推進

バイオバンクの試料収集や提供方法を標準化することは、試料の高い品質を保持しつつ、利用者の利便性向上に必要不可欠である。これまでに共通の申請書や Material transfer agreement (MTA) を作成してきたが、今後は提供体制を標準化することも目指しており、試料等利用審査委員会の中央統一化の検討も開始した。また、6NC の横断的な事業の一つとして、新たにゲノムデータを試料に付加し提供するシステムの整備や、6NC でデータを共有化するためのプラットフォームの構築を計画している。DNA 出庫からゲノムデータ解析、そしてデータベースの構築までを実施し、プラットフォーム構築の検討を行うため、まずは、6NC のバイオバンク登録者を対象に薬剤アレルギーに關与する遺伝子リスクを特定する研究計画を立案し、遺伝子データを蓄積していくデータベースシステムの構築を開始した。

2) 産官学との連携や他のバイオバンクとの連携

バイオバンク試料や情報の利活用促進環境の整備と日本全体のプラットフォームを構築する「ゲノム医療実現プラットフォーム事業」に NCBN は参画しており、東北メディカル・メガバンクやバイオバンクジャパンなど国内のバイオバンクと連携し、バイオバンクの試料を横断的に検索するシステムの構築や利用者に向けたハンドブック作成を行っている。バイオバンク試料の横断的検索システムは 2019 年 10 月に第 1 版が公開された。また、アカデミアだけでなく企業へのバイオバンク試料の提供に力を入れるため、製薬企業との合同事業の実施に向けて協議を重ねている。

3) 広報活動

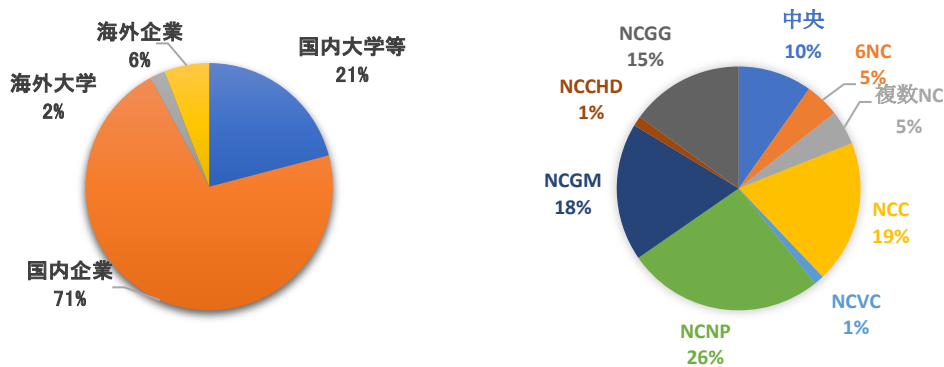
NCBN の認知度を高め、利用者を増やすため、2019 年度からブース出展学会を基礎医学系の学会にも拡大した。日本人類遺伝学会や分子生物学会など新たに出展した学会では、NCBN を知らない研究者も多く、認知度を高め利用方法を伝えることができた。また、日本語と英語のパンフレットの刷新や、カタログデータベースの利便性を向上させ利用者がより興味を持てるようにするため、新たな統計画面を導入し、ホームページの画面の改良を行った。年 4 回発行のニュースレターでは、NCBN 全体の活動を報告するとともに、毎号異なる疾患をテーマに 6NC が保有する試料数や試料の特徴を報告した。海外バイオバンクとの連携や海外での認知度を高めるため、台湾バイオバンクの視察や海外の学会での展示ブースの出展を行なった。

・2019 年度出展学会一覧

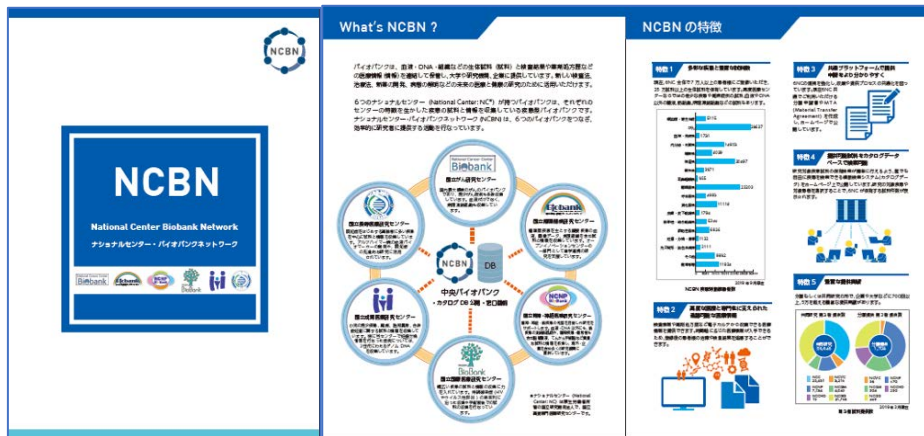
学会名	開催地	開催日
第 62 回日本腎臓学会学術総会	名古屋	6/21-6/23
第 5 回 クリニカルバイオバンク学会	福岡	7/5-7/7
第 42 回 日本神経科学学会	新潟	7/25-7/28
第 6 回 アジア神経精神学会	福岡	10/11-10/12
第 64 回 日本人類遺伝学会	長崎	11/6-11/9
第 38 回 日本認知症学会	東京	11/7-11/9
第 66 回 日本臨床検査医学会	岡山	11/21-11/24
第 42 回 日本分子生物学会	福岡	12/3-12/6
第 40 回 日本臨床薬理学会	東京	12/4-12/6
American Society of Human Genetics	Houston, USA	10/15-10/19
ISBER	Minneapolis, USA	11/4-11/5

・外部からの問い合わせ件数

2019 年度外部からの問い合わせは 153 件あり、そのうち 149 件は試料の分譲や提供に関する内容であった。2018 年度(83 件)と比べて問い合わせ件数は増えており、特に国内企業からの問い合わせが増え、問い合わせの 7 割を占めている。また、6NC 全体に対する試料の問い合わせが増えており、NCBN のホームページやカタログデータベースからの問い合わせが増えている。



・NCBN パンフレット



III. 各拠点の取り組み

【国立がん研究センター：NCC】

1. NCC バイオバンクの概要と特色

国立がん研究センター（NCC）では、種類・質・量に優れたバイオリソース確保の重要性を認識し、2002年1月よりバイオバンクを構築してきた。2011年度からは国の支援を受けてバイオバンク整備が推進され、オミックス解析に耐える質と量を備え、がんの組織型や病態の多様性に応じて十分数が確保され、包括的同意に基づく倫理性が担保され、質の高い標準化された臨床情報・病理情報を含むカタログデータベースを備えたバイオバンクを目指して、その構築・運用にあたってきた。現在更に充実、発展させるべくバイオバンク事業を進めている。

NCC バイオバンクは、創薬シーズ創出のための病変部位の解析と、個別化医療の基盤となるがんの易罹患性・治療応答性解明のための生殖細胞系列の解析の、双方が可能であることを特徴とする。

NCC バイオバンクは、日本国内での最大規模のがんのバイオバンクであり、他施設では収集の難しい脳腫瘍、眼科領域腫瘍、頭頸部腫瘍、骨軟部腫瘍、といった希少がん症例も多数収集している。

また、NCC バイオバンクでは、これらの試料を自らの研究のみならず、新規薬剤・医療機器開発を行う企業や他のアカデミアとの共同研究に提供している。バイオバンク試料を用いた研究の64%は、こうした共同研究であり、さらにその17%が企業との共同研究であった。

共同研究の枠組み以外にも、企業からは詳細な研究内容の開示なしに試料・情報の提供を受けられる分譲の希望がある。現在、提供の可否判断に最低限必要な研究概要のみの審査による分譲の形での提供を可能にするための準備を進めている。国内外の医学研究へより一層利活用され、社会に貢献できる研究開発が発展することが期待される。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2020年3月31日現在）

	登録者数	総検体数	DNA	血漿	組織	その他 (RNA)
2018年度	28,512	91,618	23,430	26,829	腫瘍組織+ペア非腫瘍部組織 9,272	22,815
2019年度	38,531	124,396	33,966	35,210	腫瘍組織 11,322 非腫瘍部組織 10,752	33,146
2019年度増加数	10,019	32,778	10,536	8,381	腫瘍組織 2,050 非腫瘍部組織 1,480	10,331

収集腫瘍の中には、希少がんセンターを有するNCCならではの極めてまれな検体も含まれる。また、治療による修飾を検討できる検体も含まれている。

2) 試料提供実績件数 2019 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	3	6
分譲提供	0	0

3) 活動内容:

NCC バイオバンクで収集している主な試料は、診療後余剰検体としての病理凍結組織、病理ブロック、診療採血血液と、研究用に提供を受ける研究採血血液の 4 つで、4 部門に分けて効率的に収集・保管・管理し、現時点では予想しきれない、将来にわたる研究ニーズに対応可能な「悉皆的収集」を行っている。

【現有数】(2020 年 3 月 31 日現在)

登録者数: 38,531 症例

病理凍結組織: 腫瘍組織 11,322+ペア非腫瘍部組織 10,752 (症例数)

病理ブロック: 現有数 約 399.4 万ブロック

診療採血血液: 約 60.7 万件

研究採血血液: 血漿 35,210、DNA 33,966、RNA (lysate) 33,146 (症例数)

3. 試料を利用した研究成果

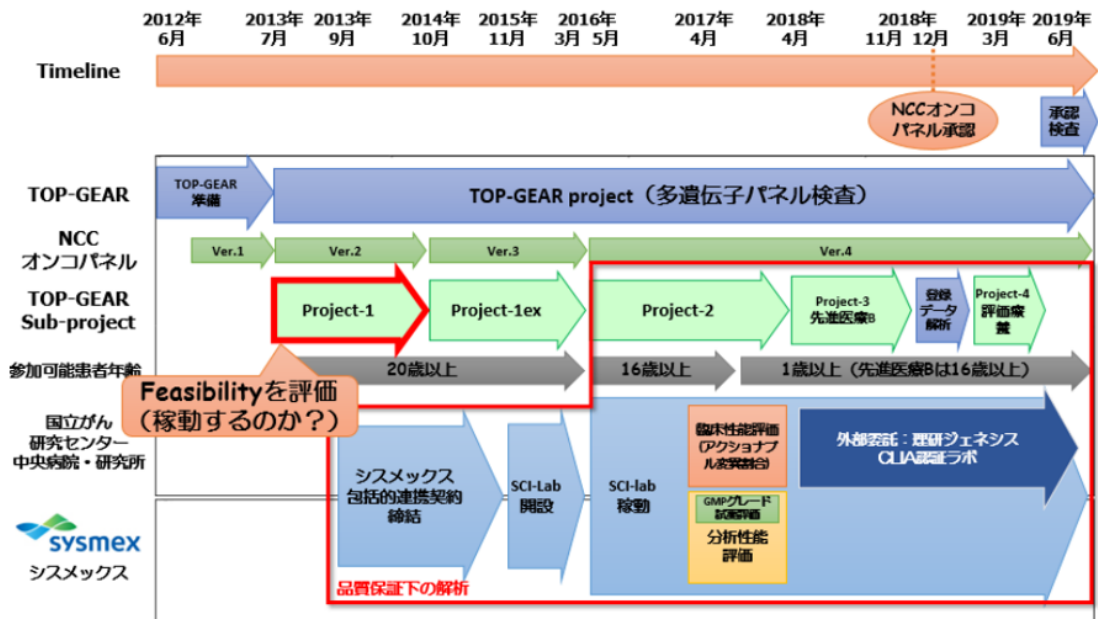
独立行政法人化した後 2019 年度までに、NCC バイオバンクが収集する試料を用いて行われた研究の報告があった英文論文は、686 編 (インパクトファクター合計 3906.165 点・被引用回数合計 21,558 回) を数える。2019 年では Nature Medicine 3 編、Cancer Cell 1 編など、インパクトの高い雑誌にその成果が発表されている。

	総論文数	IF 合計	総被引用回数
2018 年度まで	603	3474.266	16670
2019 年度	83	431.899	4888

事例 1)

これまで取り組んできた TOP-GEAR (トップギア) プロジェクトの結果をもとに、日本人のがんゲノム変異の特徴を踏まえた遺伝子パネル検査として、「OncoGuide NCC オンコパネル システム」を、シスメックス株式会社と共同で開発を進めた結果、2019 年 6 月に保険適用された。現在、FoundationOne CDx と並び、がんゲノム医療を強く推進する本邦初の解析法として、現在多くの施設で用いられている。

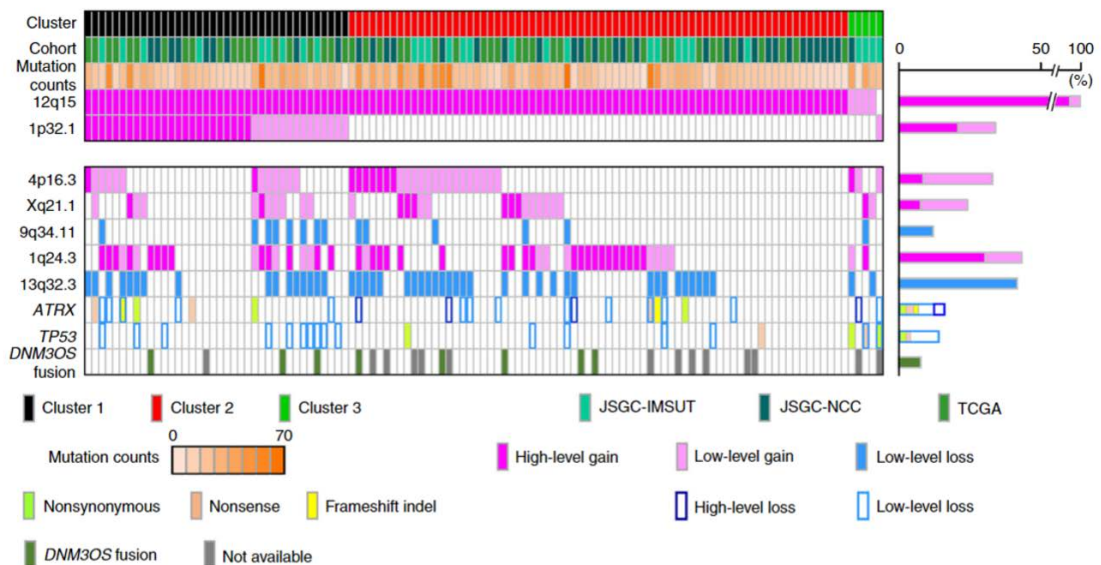
国立がん研究センターが開発した日本人のためのがん遺伝子パネル検査「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」 保険適用



事例 2)

悪性度の高い希少がんの一種である脱分化型脂肪肉腫の発生、進展に関わる遺伝子異常を、NCCを含む共同研究グループが世界に先駆けて明らかにした。その研究成果は、治療選択肢の少ない肉腫、希少がんの新たな治療薬開発につながる貴重な情報となると期待される。

脱分化型脂肪肉腫の遺伝子変異概略図



Nat Commun. 2019 Dec 12;10(1):5683.

【国立循環器病研究センター:NCVC】

1. NCVC バイオバンクの概要と特色

循環器疾患を主とする重要疾患の克服に貢献し得る基礎医学研究及び臨床医学研究の基盤を成すために、NCVC をはじめとする医療・研究機関で収集される試料等を一元的に集積・管理するとともに、それら試料等を産官学共同で医学的に有用な研究に利用していくための公共リソースとして機能することを目的としている。令和2年3月末までで同意者数は 20108 人にのぼる。



2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2020年3月31日現在)

	登録者数	総検体数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2018年度	14,153	70,359	14,141	16,072	16,740	4,940	493
2019年度	17,254	88,659	16,092	23,590	20,807	6,147	493
2019年度増加数	3,101	18,300	1,951	7,518	4,067	1,207	0

また NCVC に特徴的なサンプルセットとして、循環器領域の重要疾患である虚血性心疾患の超急性期から慢性期にかけて同一対象者の複数のタイムポイントにおける時系列試料収集を開始した。

2) 試料提供実績件数 2019年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業	院内のみ
共同研究	9	0	10
分譲提供	0	0	0

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	高機能性ペプチドを用いた血中酸化 LDL 濃度定量法の開発と体外診断への応用	血漿 (8 例)	アカデミア
2	脂質低下薬剤に対する反応性と血液中 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9)値の関係の解明研究:国循バイオバンクを利用した前向き観察研究	血清 (396 例)	院内/アカデミア
3	非心原性脳梗塞患者におけるもやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析(MOYA-STROKE study)	DNA (681 例)	院内/アカデミア
4	静脈血栓塞栓症患者のレジストリ登録観察研究及び特発性血栓症患者のゲノム情報を用いた層別化による病態解明研究	DNA (27 例)	院内/アカデミア
5	遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析ならびに多施設登録	DNA (82 例)	院内/アカデミア
6	遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発	DNA (888 例) 血漿 (546 例)	院内/アカデミア
7	洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析	DNA (127 例)	院内/アカデミア
8	小児心臓移植後の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)の病態解明に関連する研究	末梢血 (3 例)	院内/アカデミア
9	肺高血圧における右室リモデリングならびに心不全発症メカニズムの解明と新たな治療戦略の開発	非病変組織 (1 例) 病変組織_非腫瘍組織 (5 例)	院内/アカデミア
10	心房性ナトリウム利尿ペプチドの生合成機構と調節機序に関する研究	病変組織_非腫瘍組織 (24 例)	院内
11	頭蓋内動脈解離患者における疾患関連遺伝子の研究	DNA (45 例)	院内
12	心筋症の遺伝型・病理像及び臨床像に基づく病態解明と治療への応用	DNA (45 例) 病変組織_非腫瘍組織 (16 例)	院内
13	血糖変動の評価指標と認知機能の関連の解明のための前向き観察研究	血清 (60 例)	院内
14	肺高血圧症の遺伝子解析研究	DNA (44 例)	院内
15	脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析	DNA (230 例)	院内
16	NCVC 脳出血ゲノム研究	DNA (290 例)	院内
17	胎盤病理組織とバイオバンク保存血液検体を用いた心疾患合併妊娠における胎児発育遅延の病態解明研究	非病変組織 (5 例) 病変組織_非腫瘍組織 (3 例)	院内
18	肺動脈性肺高血圧症に関与する蛋白質発現解析 Protein expression of PAH	非病変組織 (4 例) 病変組織_非腫瘍組織 (5 例)	院内
19	急性期脳梗塞/一過性脳虚血発作の新規血液バイオマーカーの確立に関する研究	血漿 (59 例)	院内

3) 活動内容:

これまでバイオバンクでは、研究者からの研究に適合する試料や情報の有無の問い合わせに対し、バイオバンク自身が調査および回答をしていた。近年バイオバンクを活用した研究が増加するにつれ、研究者からの問い合わせも増加し、回答に時間を要するという課題が発生した。そこで研究者自身がバイオバンクに蓄積された症例数および試料数を検索できる仕組み、「バイオバンク 試料検索システム」(以下、本システムという)の開発を行い、運用を開始した。病名カテゴリとして国立循環器病研究センターの代表的な疾患が簡便に検索可能となるよう設定した。本システムにより、研究者の利便性が向上し、今後バイオバンクを活用した医学研究がさらに活性化することが期待される。

バイオバンク試料検索システム

基本情報

性別: 男 女

年齢: ~

病名

病名カテゴリ、または病名コードより選択してください。

病名カテゴリ AND検索 OR検索

▼ (詳細情報を非表示)

<input type="checkbox"/> 虚血性心疾患	▼ (詳細情報を非表示)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
	<input checked="" type="checkbox"/> 狭心症	<input type="checkbox"/> 急性心筋梗塞	<input type="checkbox"/> 慢性虚血性心疾患
	<input type="checkbox"/> その他		
<input type="checkbox"/> 心不全	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 不整脈	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 弁膜症	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 心筋・心膜疾患	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 肺循環疾患	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 動脈疾患	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 静脈疾患	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 先天性心疾患	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> その他の心血管疾患	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 脳卒中	▼ (詳細情報を非表示)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
	<input type="checkbox"/> くも膜下出血	<input type="checkbox"/> 脳内出血	<input type="checkbox"/> 硬膜下出血
	<input type="checkbox"/> 硬膜外出血	<input type="checkbox"/> 脳梗塞	
<input type="checkbox"/> 一過性脳虚血発作	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> てんかん	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR
<input type="checkbox"/> 認知症	▶ (詳細情報を展開)	<input type="radio"/> AND	<input checked="" type="radio"/> OR

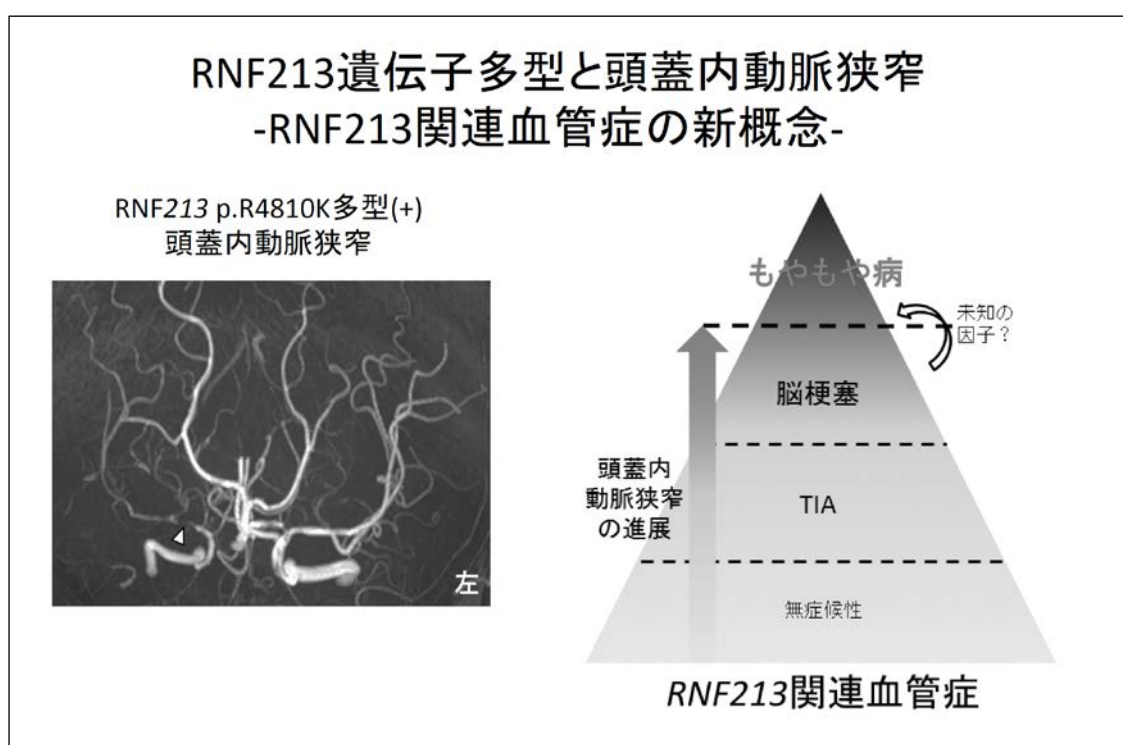
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2018 年度まで	38	2	36
2019 年度	3	2	1

日本人の脳梗塞に関する疾患発症関連遺伝子の解明

2018 年度から 2019 年度にかけて国循環脳神経内科の研究者らの国循環バイオバンク試料を用いた研究の成果が、国際学術誌『Circulation』および『Stroke』に掲載された。

もやもや病の発症に関係すると報告されている RNF213p.R4810K 多型に着目して解析したところ、この多型は稀少疾患のもやもや病に限らず、頻度の高い病気(コモンディジーズ)であるアテローム血栓性脳梗塞の発症に関与する可能性が示された。日本人の約 300 万人が保有すると見積もられる RNF213 遺伝子多型(p.R4810K 多型)が日本人の強い脳梗塞発症リスクであった(Circulation 2019)。また 60 歳未満の若年性脳血管障害を対象とした研究では脳主幹動脈閉塞・狭窄を伴う患者において高率に RNF213 遺伝子多型(p.R4810K 多型)が認められた(Stroke 2019)。本多型は日本人と比較して、欧米人では頻度が少ない多型であり、欧米に比べて日本に脳梗塞が多いことを説明する新知見であった。本多型は、高血圧、心筋梗塞、もやもや病など他の循環器疾患にも広く関連することが報告されている。RNF213 p.R4810K 多型とアテローム血栓性脳梗塞との強い相関が明らかとなったことで、仮説として RNF213 関連血管症という一つの疾患スペクトラムを定義し、もやもや病と頭蓋内動脈狭窄によるアテローム血栓性 TIA/脳梗塞の両者をこの同一疾患スペクトラム上に置くことができる。今後 RNF 遺伝子多型の循環器疾患における病態解明と RNF を標的とする治療法が開発できれば循環器疾患の革新的な治療法となりうると考えられる。



【国立精神神経医療研究センター:NCNP】

1. NCNP バイオバンクの概要と特色

NCNP バイオバンクは、試料・情報の提供を通じて精神・神経疾患の克服研究を支えることをミッションとしており、下記のような特色をもっている。

- 血液・DNAに加え脳脊髄液や脳組織・筋組織など「病巣」に近い試料も収集している。
- 検査や手術目的に採取された試料だけでなく、専属の医療スタッフにより健常対照者等も含めた研究目的の試料(脳脊髄液・血液等)採取を行っている。
- 専属の心理士6名により、患者から直接、研究に必要な臨床情報を収集している。

バンキングにあたっては、「三方よし」の活動方針に従い、病院(患者や医師)から試料や情報を受け取るだけでなく、研究目的で収集した臨床情報や、研究で実施した検査をフィードバックすることで、医療現場にもできるだけ貢献することを心がけている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2020年3月31日現在)

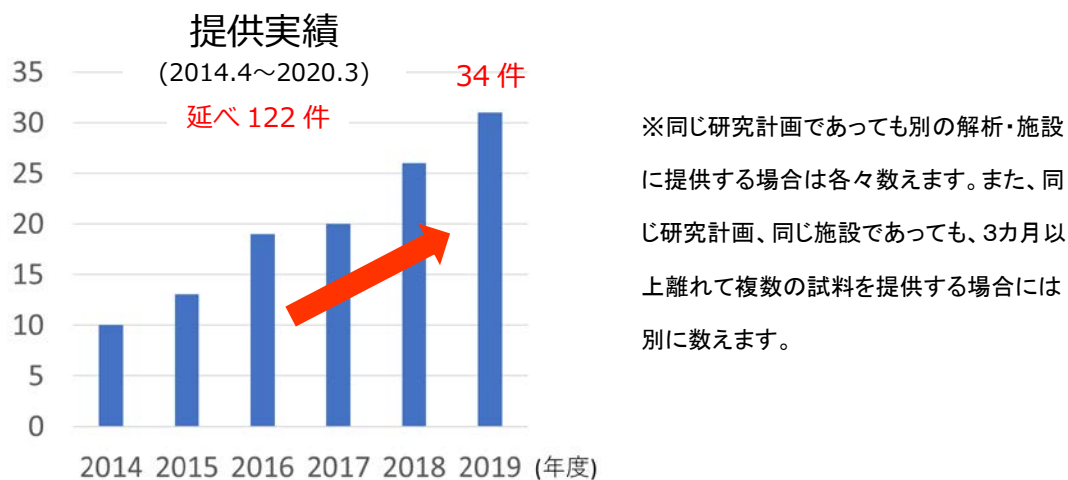
	登録者数	総検体数	DNA	血漿	血清	組織	髄液
2018年度	18142	31853	6944	5510	4044	10225	5130
2019年度	19166	36874	8039	7262	5639	10373	5561
2019年度 増加数	1024	5021	1095	1752	1595	148	431

精神・神経疾患の多くは脳を病巣としている。しかし、脳は領域ごとに異なる役割(例えば記憶や運動、感覚)を担っているため、生検は難しい。また、血液と脳の間には血液脳関門というバリアがあり分子の移動が制限されているため血液は脳の状態をあまり反映しない。そこで、我々は脳脊髄液(CSF)の収集に力を入れている。CSFは脳と脊髄の周囲に存在する無色透明な液体で、脳の表面から滲出してつくられるため脳由来の分子も多く含んでいる。実際アルツハイマー病のCSFタウ検査のように実用化されている検査もある。我々は2010年よりCSFのバンキングをはじめ、5000検体以上のCSFを収集した。この中には、研究目的(神経研究所疾病三部と共同)で採取したCSFも含まれており、健常対照384件を含む1,305件の精神疾患のCSFを詳細な臨床情報とともに保存しており国内は無論、世界的にもトップレベルのリソースとなっている。

他にも、他にも知的障害の家系DNA(約800家系)や、世界最大級の試料数を誇る筋バンクのうち当院由来の凍結筋組織約10000検体、脳神経外科との連携で近年収集を進めている、てんかん脳手術由来の脳組織228検体などを登録している。

2) 試料提供実績件数 2019 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	15 件	1 件
分譲提供	1 件	7 件



提供数は順調に伸びており、2019 年度は延べ 34 件^{*}の提供を行った。そのうち 24 件が外部提供、うち 8 件が企業への提供である。製薬会社などの企業への提供は、治療法・診断法の開発に直結している点で、説明時に患者からも非常に歓迎されるため、今後も力を入れていきたい。

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	血液プロファイリング標準化に関わる研究	血漿(60 例)	アカデミア
2	精神疾患の病態を反映する血中バイオマーカーの開発・実用化研究	髄液(30 例)	アカデミア
3	筋萎縮性側索硬化症の早期診断のためのバイオマーカー探索	DNA(60 例)	アカデミア (NCNP 内)
4	難治性筋疾患の患者由来細胞を用いた細胞機能評価	細胞株(5 例)	企業
5	分子遺伝学的・病理学的・画像的解析による低悪性度てんかん原性腫瘍および関連する皮質形成障害の診断に関する研究	非腫瘍組織・DNA (23 例・1 例)	アカデミア (NCNP 内)
6	ナルコレプシー患者及び健常者の脳脊髄液中の生理活性物質の測定	髄液(8 例)	企業
7	精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究	DNA(23 例)	アカデミア
8	バイオバンク検体を用いた多発性硬化症および視神経脊髄炎の遺伝子解析研究	DNA(235 例)	アカデミア (NCNP 内)
9	遺伝性神経疾患患者由来の脳脊髄液を用いたバイオマーカー探索	髄液(5 例)	企業

10	自己免疫疾患関連バイオマーカー評価の臨床研究	血漿(46例)	企業
11	難治性筋疾患に対する治療薬の研究	細胞株(6例)	企業
12	AMED-GAPFREE	DNA(96例)	アカデミア
13	向精神薬の脳脊髄液中濃度とそれを規定する要因の検討	髄液・血漿 (70例・70例)	アカデミア (NCNP内)
14	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者細胞を用いたエクソン・スキップ治療に関する研究	細胞株(6例)	アカデミア (NCNP内)
15	精神疾患における脳脊髄液及び血漿中オキシトシン濃度に関する検討	髄液・血漿(60例・60例)	アカデミア (NCNP内)
16	精神疾患における脳脊髄液及び血漿中ミネラル濃度に関する検討	髄液・血漿(60例・60例)	アカデミア
17	AMED-GAPFREE	髄液(32例)	アカデミア
18	レビー小体型認知症疾患患者様の脳脊髄液中の神経伝達物質およびその関連分子の測定及び解析	髄液(40例)	企業
19	高速液体クロマトグラフィーによる血漿中クロザピンおよびその活性代謝産物の濃度測定に関する多施設前向き観察研究	血漿(5例)	アカデミア
20	神経疾患患者脳脊髄液等の生化学的分析	DNA(2例)	アカデミア
21	神経精神ループス(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus:NPSLE)患者におけるバイオマーカーの探索	髄液(10例)	アカデミア
22	脊髄小脳変性症における臨床指標・バイオマーカーの開発	血清(46例)	アカデミア (NCNP内)
23	精神疾患における脳脊髄液及び血漿中ミネラル濃度に関する検討	髄液・血漿(34例・34例)	アカデミア
24	筋ジストロフィーの患者由来細胞を用いた細胞機能評価	細胞株(9例)	企業
25	中枢神経炎症性疾患の病態に關与する白血球ならびに液性因子の機能解析研究	血清(14例)	アカデミア (NCNP内)
26	脊髄小脳変性症のバイオマーカー探索	血清(30例)	アカデミア
27	AMED-GAPFREE	DNA(100例)	アカデミア
28	AMED-GAPFREE	髄液・血漿(34例・34例)	アカデミア
29	外科手術標本を利用した結節性硬化症の病態の解明	非腫瘍組織(6例)	アカデミア (NCNP内)
30	パーキンソン病患者の脳脊髄液および血液の解析	髄液・血漿・その他 (50例・50例・99例)	企業
31	パーキンソン病患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染症のレボドパ製剤の体内動態および運動合併症に及ぼす影響の検討	血漿(109例)	アカデミア (NCNP内)
32	家族性および孤発性パーキンソン病の診断、治療バイオマーカーの探索	髄液・血清(39例・39例)	アカデミア
33	パーキンソン病の血液発症前診断バイオマーカーの探索研究	血漿・血清(25例・25例)	アカデミア
34	アミロイド関連疾患における凝集機序の解明とその早期診断法および治療法の開発	髄液・血漿(76例・76例)	アカデミア

3) 活動内容

NCNP バイオバンクでは国際規格 ISO 20387 の認定を目指すことを決めた。バイオバンクが国際水準であることを証明し、透明でサステナビリティのある運営を実装することが、その目的である。11 月よりコンサルタントと契約し、月2回の指導を受けつつ、準備を行っている。今年度はバイオバンクのビジョンとミッション、経営戦略を策定するとともに、認定に必要なリソース(体制、設備、資金)を明らかにした。2021 年 5 月の認定を目指しているが、日本の審査体制の整備状況にもかかっている。

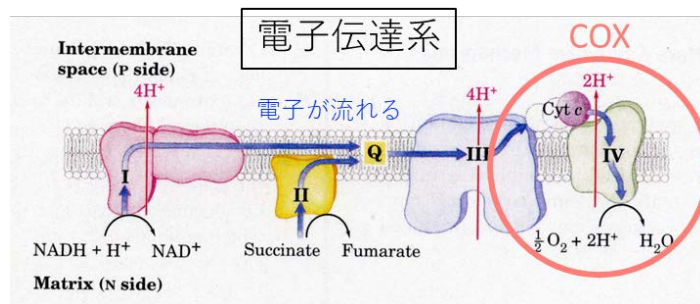
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2018 年度まで	268	0	268
2019 年度	18	0	18

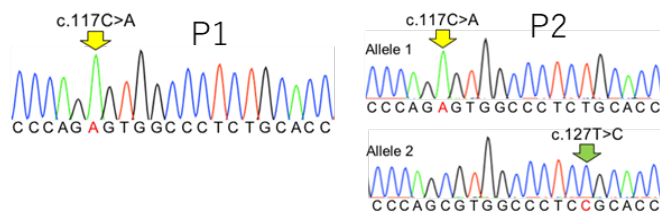
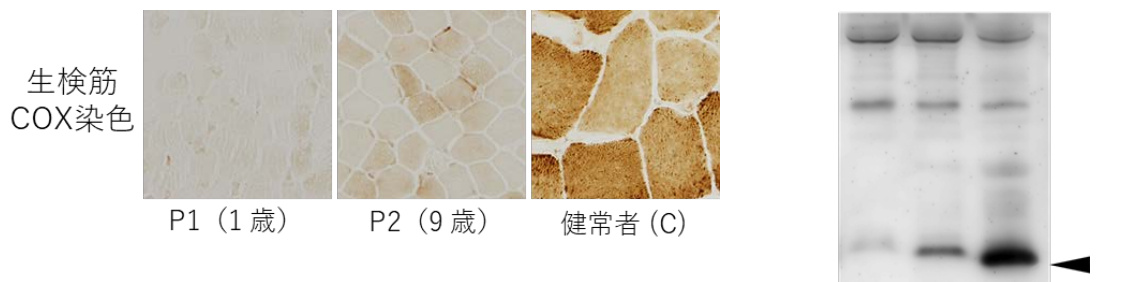
事例)

シトクローム c 酸化酵素複合体 (COX) に関連する研究

細胞内エネルギー産生のメインストリーム(電子伝達系)の最終に位置する酵素で 13 個のサブユニットで構成されている。その活性低下は、ミトコンドリア病の原因として最も多い。



1. COX6A2 遺伝子変異を持つ先天性ミオパチー 2 症例の発見

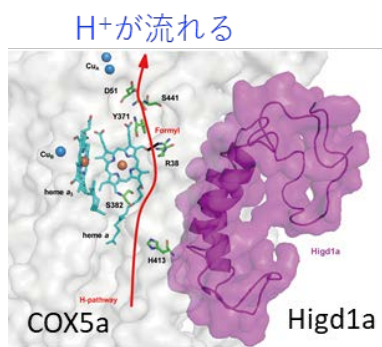


Inoue M, et al. Ann Neurol 86: 193–202, 2019

COX6A2 の発現量低下を確認

1. 乳児期から筋力低下、心筋症
先天性ミオパチーの臨床像
2. 酵素活性、蛋白量の低下
3. スーパーコンプレックス欠損
4. 変異マウスでも病因性確認

2. Higd1a 分子は COX 機能低下を回復させる



1. Higd1a は、定常時、低酸素時、さらに COX 欠損患者細胞でも、COX 活性を上昇させる
2. COX5a と結合し、シトクロームcと COX との間の反応を最大化する
3. Higd1a、その類似分子は、COX 欠損症治療薬の候補になる

Nagao T, et al. FASEB J 34: 1859–1871, 2020 (大阪大学高島成二教授との共同研究)

【国立国際医療研究センター: NCGM】

1. NCGM バイオバンクの概要と特色

国立国際医療研究センター(NCGM)は、「国際的に重要な疾病の制御に係る調査研究」を中心的な使命の一つとして掲げ、エイズ、結核、マalaria、肝炎などの感染症の生物学的、社会学的要因の解析と、それらの制御を目指した様々な研究アプローチを行っています。また、NC 唯一の総合病院である基盤を活かし、多くの合併症を持つ複雑な患者さんに対して、さまざまな診療の取り組みと研究活動を連動させています。

新宿のセンター病院、千葉県市川市の国府台病院それぞれでバイオバンクを構築しておりますが、利用の手続きは一本化しております。保有試料の特徴は、以下の通りです。

【センター病院】

- ・ 結核、帰国後の発熱などの検体収集をしております。
- ・ HIV 感染者約 2000 名の時系列検体を保有しております。
- ・ 入院時の検体収集を、診療科横断的に実施しています。治療前かつ感染症情報が付随しています。一部、髄液や手術組織の臨床残余検体を収集しています。

【国府台病院】

- ・ 全国から訪れるウイルス性肝炎の患者さんを対象に、経時的な採血を行い、検体を保管しています。これらの検体は、治療効果や病態進展を調べるための検査キット(保険収載)や、ウイルスの検出キットの開発に利用されています。
- ・ 国内外で専門とする医師が少ない児童精神疾患の検体収集をしております。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2020 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総検体数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2018 年度	11,330	43,854	9,384	9,627	22,955	54	1,834
2019 年度	14,020	52,846	12,019	11,992	26,432	333	2,070
2019 年度 増加数	2,690	8,992	2,635	2,365	3,477	279	236

主に血清・血漿・DNA の収集をしております。そのほか、髄液・手術組織(がん、リンパ節・皮膚・脂肪など)を収集・保管しております。これらの検体は、採取時間から保管に至るまでのタイムスタンプが記録されますので、各工程での温度勾配を推定することが可能です。

2) 試料提供実績件数 2019 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	5	0
分譲提供	1	5

(ほか、NCGM 内部研究 2 課題に提供)

H28 年度よりMTAでの試料提供(NCGMが研究に関わらない形での試料提供)を開始しており、製薬企業、臨床検査薬開発企業および大学等への試料等提供をしました。外部提供(分譲)した試料等は、検査機器の性能評価や体外診断用医薬品の承認申請資料としてや、日本人向けの治療薬開発研究に活用されました。

利活用公開情報 (利活用実績 <http://biobank.ncgm.go.jp/achievements2.htm>)

● NCGM が関わらない研究例(分譲)				
提供年度	研究課題	課題概要	試料等の種類	企業/アカデミア
2019	肝疾患検体を用いた検査試薬の臨床的有用性評価	国府台病院バイオバンクより提供を受けた血清試料を用いて、自社試薬の性能評価を目的とした試験を行う。得られたデータは体外診断用医薬品申請資料として使用する。	血清	ベックマン・コールター株式会社
2019	全身性エリトマトーデスの研究	日本人向けのSLE治療薬を開発する	BuffyCoat、DNA、RNA、血清、血漿	ヤンセンファーマ株式会社
2019	タンパク質マイクロアレイを用いた自己免疫疾患患者の抗体プロファイリング	「IgA 腎症」「潰瘍性大腸炎」「ギランバレー症候群」の患者血清(血漿)に含まれる抗体を調べることで、新たな治療・診断薬の開発へ活用する。	血漿	福島県立医科大学
2019	自己免疫疾患関連バイオマーカー評価の臨床研究	自己免疫疾患患者(重症筋無力症、視神経脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、炎症性筋疾患、水疱性類天疱瘡)から採取されバイオバンクに保管されている血液及び脳脊髄液中の物質(バイオマーカー)を測定し、疾患別のバイオマーカー活性の評価を行う。	血液	中外製薬株式会社
2019	肺高血圧症の病態に関する研究	肺高血圧症の病態を解明する目的で、当該患者以外の血清・血漿サンプルを解析することにより、病態との差を検討する	血清、血漿	ヤンセンファーマ株式会社
2019 (H31/R1)	がん患者におけるシスプラチン投薬後の血漿中バイオマーカーの測定	シスプラチン治療歴のある患者の血漿について、血漿中バイオマーカーを測定し、新たな研究の実行可能性を検証する	血漿	企業

● NCGM が関わった研究例(共同研究、施設内研究)				
年度	研究課題	課題概要	試料等の種類	企業/アカデミア
2019	日本人肺非結核性抗酸菌(NTM)症の発症・進展に関わる遺伝因子の網羅的遺伝子解析	肺 NTM 症及び肺気管支拡張症の発症・進展に関わる遺伝因子を明らかにすることを目的とし、GWAS 研究及びエクソーム解析、全ゲノム解析で用いる DNA 検体、臨床データを収集し、国内多施設共同研究に提供して解析を行う。	DNA	アカデミア
2019	血液からの高精度迅速早期膵臓がん診断法の開発	現在早期診断が困難な膵臓がんの早期診断をごく少量の血液から迅速、簡便、正確に行うことができる方法を開発します。具体的には山梨大学の主導で島津製作所と共同開発した質量分析法と人工知能の一種を組み合わせた装置を使用し、山梨大学・Leicester General Hospital・国立台湾大学医学院との多施設共同研究で実証していく予定です。	血清	アカデミア
2019	ヒトパピローマウイルス関連肛門がん早期発見のバイオマーカーに関する研究	肛門管がんの新規な診断法として、血清バイオマーカーの有用性を評価することにより、肛門がんの早期発見を目指す研究であり、血清を 100 例程度測定する。	血清	アカデミア
2019	日本人妊婦の栄養状態の研究	検査結果の再現性を調べる必要がある要因についてバイオバンクの血清を用いて検討する	血清	アカデミア
2019	HIV-1 感染症に関する研究	HIV-1 潜伏感染細胞を用いてレトロウイルス解析およびトランスクリプトーム解析を行い、HIV-1 の持続潜伏感染メカニズムを明らかにする研究である。約 200 例を調べる。	PBMC	アカデミア
2019	造影剤アレルギーに関わる遺伝要因の研究	造影剤アレルギー患者の遺伝要因を解析する	DNA	アカデミア
2019 (H31/R1)	抗 HIV 薬の血中濃度に関する研究	抗 HIV 薬の血中濃度と薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型を解析し、血中濃度の高低値とそれら遺伝子多型との関連を明らかにする研究である。(PBMC 450 検体)	PBMC	アカデミア

3) 活動内容

倫理審査委員会の設置が難しい企業へのバイオバンク検体提供に際して、NCGM 倫理審査委員会にて審査の受託を行うことで、試料等をご提供するまでの手続きがとてもスムーズになりました。バイオバンク試料等の活用状況として、昨年度の研究課題数(6 課題)に対して、今年度は大幅に活用されました(13 課題)。

個別研究等の試料をバイオバンクで受け入れる際の流れを整備し、他施設で収集された試料と DNA 解析情報の委譲を受けました。これら試料等は、バイオバンクの枠組みで研究利用していただくことが可能です。

研究課題名(簡略版も含む)	研究概要
骨髄炎感受性の新規遺伝的リスク要因としての HLA/KIR 多様性の解析	<p>ゲノム科学技術・情報を駆使して、疾病応答の多様性の要因と考えられるヒト白血球型抗原 (HLA) 及びそれと結合するキラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR) の遺伝子について、顎骨骨髄炎患者の遺伝的個体差を把握する。</p> <p>Journal of Dental Research January 24, 2020 https://doi.org/10.1177/0022034520901519 A Targeted Genetic Association Study of the Rare Type of Osteomyelitis ヒト HLA, KIR 領域のターゲットリシーケンシングデータ (fastq ファイル) および疾患群と健常群の DNA をバイオバンクへ委譲した</p>

NCGM バイオバンクのホームページで情報公開:「収集実績(ご協力いただいた研究)」
<http://biobank.ncgm.go.jp/achievements1.htm>

3. 試料を利用した研究成果 <https://ncbiobank.org/research/index.php#pubIndex>

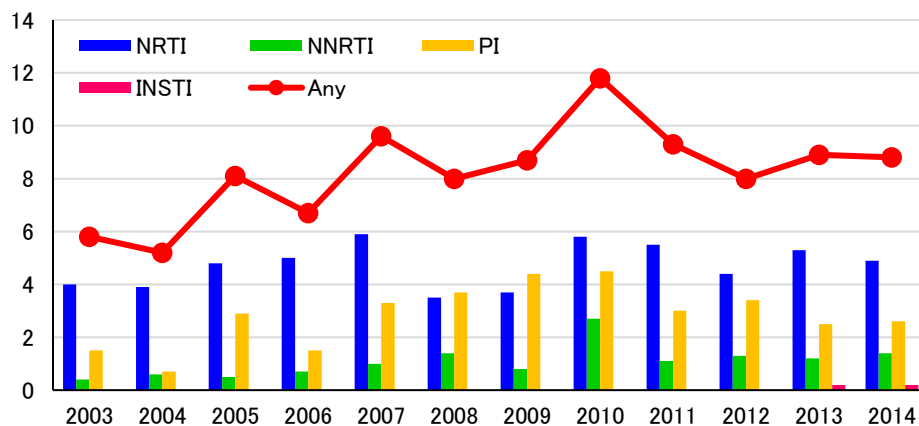
	総論文数	国内	海外
2018 年度まで	134	0	134
2019 年度	139	0	139

(研究成果の例)

- 全血から遠心分離した血漿及び末梢血単核球を用いて HLA-C*12:02 と HLA-B*52:01 の保有者が HIV-1 特異的な細胞障害性リンパ球とナチュラルキラー細胞を介して HIV-1 の抑制に寄与することを解明した。
- CXCR4-tropic HIV-1 variants (X4 variants) の出現と HIV の病状進行の関連を検証するため、病状の進行の遅い HIV-1 に感染した血友病患者 5 名の HIV-1 env V3 周辺のゲノム解析を行い、X4 変異の出現時期を明らかにした。
- 国立国際医療研究センターを受診した HIV に感染したアジア人患者における慢性腎臓病と末期腎臓病の有病率と関連する因子を明らかにした。
- 血清 soluble Siglec-7 は NAFLD において肝内炎症性マクロファージより産生され、肝線維化進行症例の診断に有用であることを示した。
- 肝細胞癌における Milk Fat Globule EGF-8 の意義-早期診断及び術後予測マーカーとしての有用性を示した。
- B 型肝炎ワクチン接種による抗体獲得・維持に寄与する免疫因子の解析を行い、抗体価と相関するサイトカインを複数同定した。

事例 1)

エイズ治療・研究開発センターは、1997年の開設以来、HIV感染者の血液由来検体を患者さんの同意に基づき保存・収集している。それらの保存検体は、薬剤耐性 HIV の検出や、抗 HIV 薬の薬物動態の解析などの臨床的な目的のみならず、宿主免疫からの逃避変異の解析などのワクチン開発を目指した基礎的研究にも用いられている。また全国レベルの薬剤耐性 HIV 調査ネットワークに参加しており、未治療 HIV 感染者に検出される薬剤耐性 HIV の割合を調査している(図)。



未治療感染者に認められる各種抗 HIV 薬に対する薬剤耐性 HIV の割合(%)の推移

(NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬、PI: プロテアーゼ阻害薬、INSTI: インテグラーゼ阻害薬)

【国立生育医療研究センター： NCCHD】

1. NCCHD バイオバンクの概要と特色

国立生育医療研究センターは、小児と産科領域の疾患、特に希少疾患・難病に関する試料提供が可能なバイオバンクの構築を目指している。特に胎児異常・妊娠合併症については、胎児を含む患児と両親の2世代、または祖父母も含む3世代のゲノムDNAの収集を行っている。小児の希少疾患・難病にとどまらず、正常分娩例も収集しているが、当院で妊娠管理と分娩を行った症例に関しては全て、妊娠中の詳細な臨床経過情報も付加されたバイオリソース(日本人「正常」妊娠分娩歴集団)であり、特に先天性疾患や周産期の異常を解析する際の類例のないコントロール検体として、幅広い利用が可能である。また後述のように、難病研究班と連携し、試料収集保管の支援も行っている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2020年3月31日現在)

	登録者数	総検体数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2018年度	1,631	3,151	1,465	0	936	750	0
2019年度	1,895	3,639	1,697	0	1072	864	6
2019年度増加数	264	488	232	0	136	114	6

2) 試料提供実績件数 2019年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	6	0
分譲提供	0	0

2020年3月現時点での登録者数は1,895人、検体数は3,639検体となっておりDNAを中心に、血清や組織などを保管している。共同研究・分譲の手続きも整備され、共同研究実施数は59件(2020年3月31日時点)、共同研究実施機関数は、企業0、大学67、その他6(2020年3月31日時点)となっている。研究論文数は、2010年から2019年度までの累計で、148報となっている。

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	希少・難治性疾患の遺伝子解析	ゲノムDNA(12検体)	アカデミア

3) 活動内容

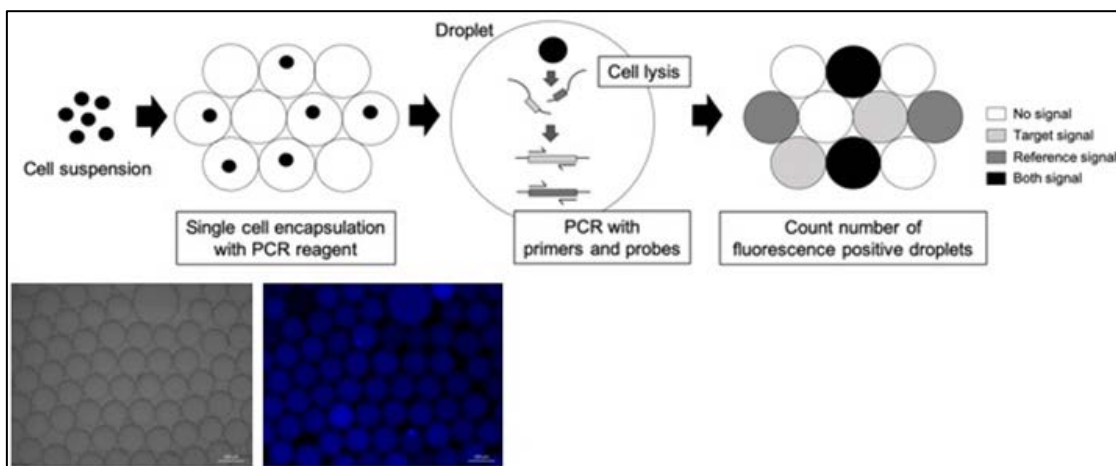
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2018年度まで	123	120	3
2019年度	25	25	-

事例 1)

前述のように当バンクは、当センターの特徴を生かした小児・産科疾患例を中心に収集しているが、これに加え、当センターが解析拠点となって進められている未診断疾患イニシアチブ(IRUD)の試料保管と解析を支援し、疾患の原因解明に取り組んでいる。成育バイオバンクの特徴的なリソースの一つである日本人正常妊婦が共同研究に使用された例として、上記で述べた IRUD が挙げられる。これまで当バンクでは、1)当センターで妊娠初期から妊娠分娩管理を行い、2)明らかな基礎疾患がなく、3)これまでの妊娠分娩歴に特段の異常を認めず、4)今回の妊娠で合併症がなく、5)胎児・新生児異常がない 症例の収集を続けている。これらの、「日本人正常分娩集団」から末梢血・臍帯血・胎盤等を収集し、DNA を調整し、全ゲノム網羅的に遺伝情報を取得し、これらのデータを対照検体として様々なゲノム解析に提供している。エクソーム解析では、膨大な数の病的意義不明な多型が見つかり、診断に苦慮することがしばしばある。しかし、現在公開されている多くのゲノムデータやバイオリソースは、がんや成人の慢性疾患を念頭に設計されたものが多く、妊娠分娩歴や妊娠中の詳細な臨床情報が付随するものはほとんどない。当バンクの提供する「日本人正常分娩集団」のゲノム情報は、非常にユニークなゲノムデータ・バイオリソースであり、成育疾患に関連するゲノム医療の社会実装化に多大な貢献をしている。

また、当バンクの特徴的な生体試料である、「詳細な妊娠分娩歴や妊娠経過情報を伴った日本人妊婦」を用いた、新たな非侵襲的胎児遺伝子診断法開発を挙げる。現在、非侵襲的に胎児の遺伝子解析を行う手法として、Non-Invasive Prenatal Test (NIPT)が急速に普及している。NIPT では、妊婦の末梢血中に存在する胎児由来の遊離核酸を用いて解析するため、遊離核酸断片(150bp 前後)内に母と胎児を区別できる多型が存在しなければ、その断片の由来を確定することは原理上不可能であり、分子遺伝学的な診断に限界がある。そこで我々は、バイオバンクにエントリーした妊婦の協力を得て、母体血中に微量存在する胎児由来血球(主に有核赤血球)を利用した胎児核型診断法を開発した。エントリーした正常妊婦から、妊娠初期・中期・後期に末梢血を採取し、圧倒的多数を占める妊婦血球のなかにごくわずかに存在する胎児由来血球を、表面抗原等を利用して約 10%程度まで濃縮した。これと並行し、これまでに報告されている一細胞を用いたドロップレットデジタル PCR(sc-ddPCR)を改良し、高感度な一細胞遺伝子多型評価システムを開発した。



【国立長寿医療研究センター： NCGG】

1. NCGG バイオバンクの概要と特色

NCGG バイオバンクはメディカルゲノムセンターが主体となって運営されている。認知症を初めとする高齢者に多い疾患の試料とそれらに付随する臨床情報の収集・管理を行っている。

試料情報の管理は、独自に開発された“Biora”とよばれるシステムにより行っている。このシステムは登録商標を取得しており、他分野における試料管理にも活用が可能である。一方、臨床情報の充実を図るシステムの改修を、継続して行っている。これは、ゲノム解析データの臨床応用に向けての非常に重要な取り組みである。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2020年3月31日現在）

	登録者数	総検体数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2018年度	8,247	25,810	8,892	7,366	8,678	244	630
2019年度	9,495	30,168	10,165	8,784	10,097	354	768
2019年度増加数	1,248	4,358	1,273	1,418	1,419	110	138

2019年度には1,248名から包括的同意をもとに検体および臨床情報の保管を行った。

2) 試料提供実績件数 2019年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業	院内
共同研究	0	0	13
分譲提供	0	0	0

2019年度の試料の提供については、院内外の研究者による共同研究に対して13件の分譲を行なった(有償での分譲はなかった)。

利活用公開情報

	研究課題名	提供試料数	企業/アカデミア
1	血小板機能に着目した糖尿病からアルツハイマー型認知症の発症に至る機序の解明	情報(120件)	院内
2	加齢性低栄養状態を導く血中因子の探索	血清(91検体)	院内
3	腸内フローラによる高齢者認知機能・総合機能への影響に関する研究(2):観察研究	便(49検体)	院内
4	前臨床期AD登録のための検査指標の妥当性検証	血清(18検体) DNA(27検体)	院内

5	Motoric Cognitive Risk syndrome の生物学的基盤: 多施設研究 The biological underpinnings of Motoric Cognitive Risk syndrome: a multi-center study	血清(144 検体) 血漿(144 検体)	院内
6	日本人高齢者に多い疾患のゲノム解析および臨床ゲノム情報ストレージの整備	DNA(1,461 検体)	院内
7	血中 DNA のメチル化を指標としたアルツハイマー病早期診断法の開発	DNA(79 検体) 情報(1件)	院内

3) 活動内容

NCBN 以外のバイオバンクとの連携として、2017 年 10 月に共同研究契約を締結した国立大学法人東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) との間で、包括的な連携に基づく共同研究を推進しており、相互に訪問し意見交換を実施した。この取り組みは、一般住民(健常者主体)を対象とする ToMMo と認知症等の疾患を対象とする NCGG バイオバンクとの連携という、我が国における先進的な事例であり、直面している超高齢化社会における健康寿命の延伸に資する研究成果が期待される。

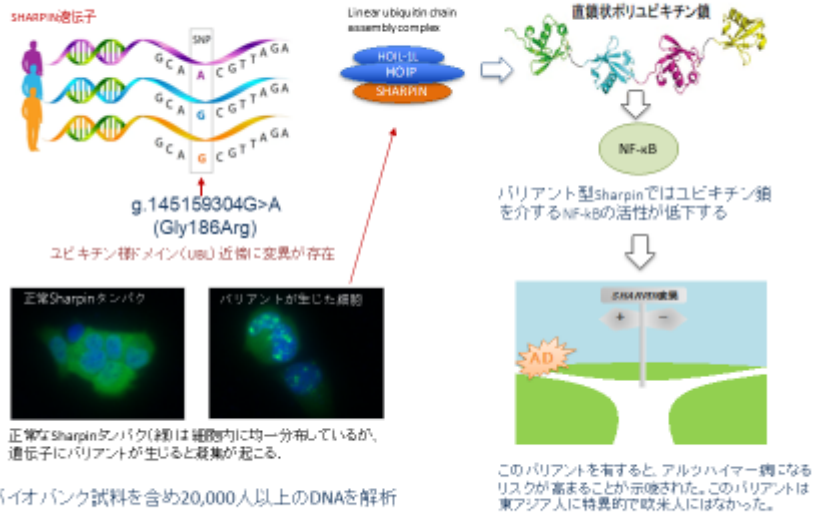
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2018 年度まで	131	4	127
2019 年度	16	0	16

バイオバンクを活用した研究成果は 16 報(累計 147 報)であった。特に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援で実施された認知症ゲノム解析では日本人アルツハイマー型認知症の疾患感受性遺伝子解析を実施し、SHARPIN 遺伝子に新規の疾患感受性バリエーションを同定した。このバリエーションは欧米人には見られず、東アジア人に特異的であった。日本人におけるアルツハイマー病の発症リスクと考えられる(利活用例1)。同じく AMED の支援で実施された次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト(代表: 落谷孝広 国立がん研究センター プロジェクトリーダー[現 東京医科大学教授])」の支援で実施された、「血中マイクロ RNA を用いた認知症発症リスク予測モデルの構築」は、2019 年 2 月 25 日にプレスリリースされ注目された。これは、大規模な血液マイクロ RNA 測定により認知症の発症リスク予測モデルを構築し、三大認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症)を高感度かつ特異的に判別可能にしたもので、認知症の診断や発症予測に有用であり、認知症のリスクマネジメント、早期での治療法選択に有用であると期待される(利活用例2)。これらの研究には、NCGG バイオバンクの標準試料取扱い手順(SOP)に基づき適切に処理された試料が大きく寄与した。

利活用例 1

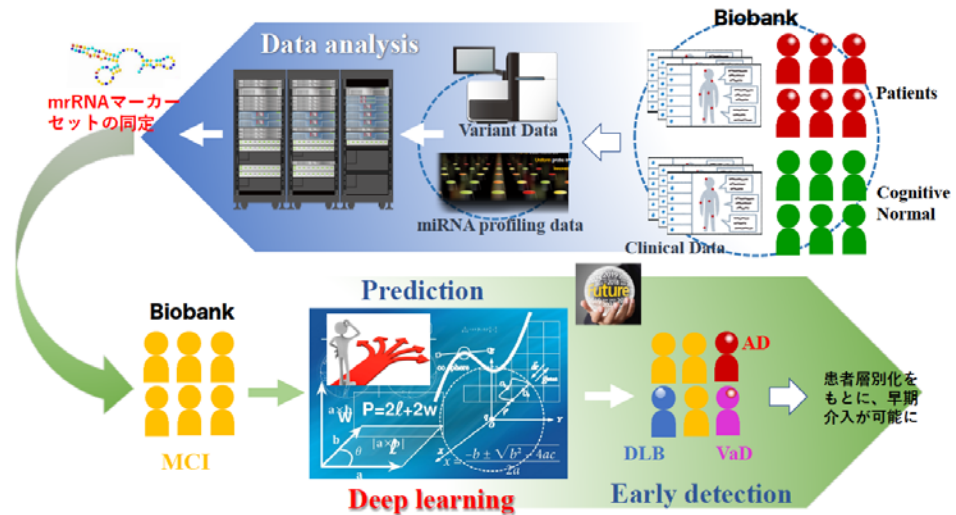
日本人アルツハイマー病の疾患感受性遺伝子探索にバイオバンクの試料・情報が活用された。この研究チームはSHARPIN 遺伝子に新規疾患感受性バリエントを同定した。



BMC Part of Springer Nature
Molecular Medicine
A rare functional variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset AD. 2019年6月 Published

利活用例2

血液miRNAを用いた認知症マーカーの研究にバイオバンクの試料・情報が活用された。この研究で、認知症の種類を鑑別するだけでなく、MCIから認知症への移行を予測する数理モデルを開発した。



COMUNICATIONS BIOLOGY
Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data 2019年2月 Published