



National Center Biobank Network

2020 年度

(2020.4.1-2021.3.31)

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医療・研究への活用は人工知能などの先端技術革新と相まって著しく進歩しております。その際に、採取試料の品質がきわ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。同じ病気の患者さんの血液でも、すぐに処理した場合と、何時間も室温で放置されていた場合では、タンパク質などの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、影響を与える因子を記録し、研究に活かす必要があります。

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。一方で、臨床情報には個人を特定できてしまう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が必要になります。

このようなバイオバンク事業は華々しい先端技術を用いた研究に比べると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。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き、関係者一同は不断の努力をしており、目に見える成果がでてきています。

このようなシステムを運営するには、相当の費用と人的貢献が必要です。そのため、日本ばかりでなく欧米でも、バイオリソースの維持に少なからずの危機意識を抱いており、政府や企業等に長期的な援助を請うべく、実績の上積みと効率的な運営改善を行っております。

2017 年度から第 2 期に入り、5 年計画の 4 年目を終了しました。ここに 2020 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。

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(2021 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 |
|---------|---------|---------|-------------------|--------|--------|------------------|-------------------|
| 2019 年度 | 100,361 | 336,582 | 81,978 | 86,838 | 64,047 | 40,145 | 42,044 |
| 2020 年度 | 119,914 | 401,467 | 97,063 | 99,934 | 75,710 | 52,760 | 49,510 |
| 増加数 | 19,553 | 64,885 | 15,085 | 13,096 | 11,663 | 12,615 | 7,466 |

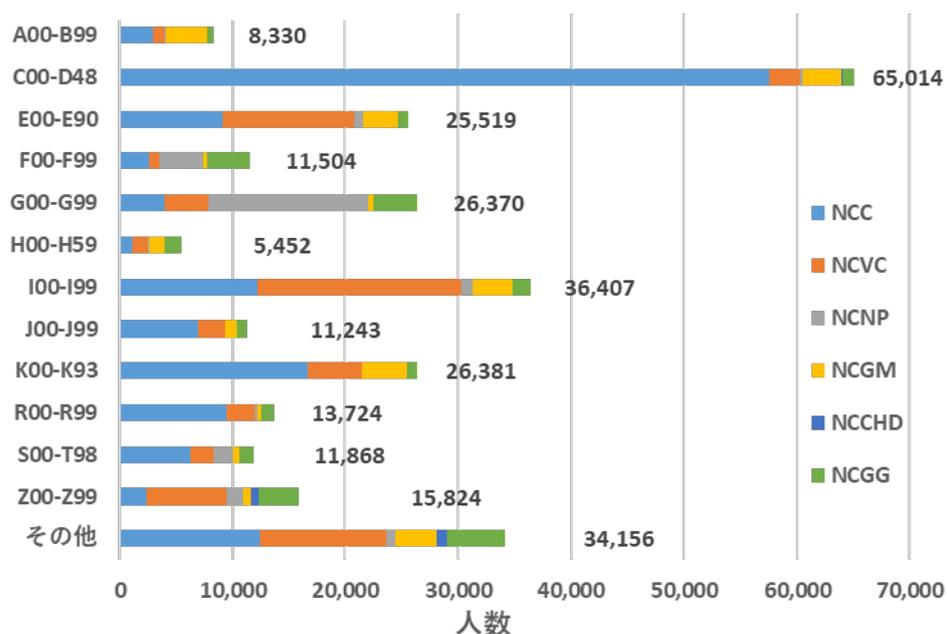
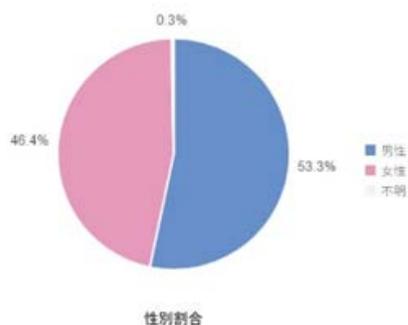
*1: 未抽出を含む、*2: 固形、病理組織を含む、*3: RNA や髄液、尿検体など

2) カタログデータベース登録試料件数 (2021 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 |
|---------|---------|---------|-------------------|--------|---------|--------|------------------|-------------------|
| 2019 年度 | 115,962 | 386,560 | 121,107 | 51,030 | 96,747 | 65,766 | 28,939 | 22,971 |
| 2020 年度 | 121,845 | 411,146 | 130,343 | 51,030 | 103,359 | 71,364 | 29,097 | 25,953 |
| 増加数 | 5,883 | 24,586 | 9,236 | 0 | 6,612 | 5,598 | 158 | 2,982 |

*4: 尿検体、髄液など

3) 性別分布、病名ごとの登録者数



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創薬やバイオマーカーの開発を含む多面的な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 4 年目である令和 2 年度は、共通のプラットフォーム構築に関わる6NC 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 でデータを共有する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、将来的な提供体制の標準化のため、6NC メンバーによるタスクフォースを組織し、試料の分譲・提供に関する検討を進めた。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進めた。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、プラットフォームの検討を行うため、6NC のバイオバンク登録者を対象に薬剤アレルギー発症リスクに関連する遺伝子を特定する研究計画を立案し、JH 事業の 2020 年度課題として採択された。さらに、NCBN として難病やがんのコントロール群となる 8,000 検体の大規模な全ゲノム解析(WGS)を実施しデータサーバーに格納することを大目標とし、年度内に 10,000 検体の WGS を達成した。また、NCBN のサーバーは、AMED の難病ゲノム事業や MGeND、近未来的に CANNDs との連携が見込まれていることから、こちらもタスクフォースを組織し、情報セキュリティガイドラインに関する整備を行った。

2) 産官学との連携や他のバイオバンクとの連携

他機関との連携として、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 2020 年 11 月に第 2 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と活用を行う AMED 創薬基盤推進研究事業(GAPFREE)が製薬工業協会会員企業 7 社との共同研究として採択され、2021 年 1 月より開始となった。

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ている。2020 年度は、一般向けパンフレットの作成や PR 動画の作成を行った。また、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、ホームページやカタログデータベースのデザ

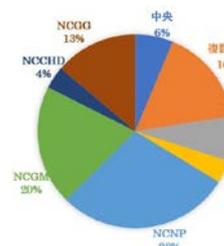
インと内容刷新を行った。年 2 回発行のニュースレターでは、NCBN 全体の活動を報告するとともに、毎号異なる疾患をテーマに 6NC が保有する試料数や試料の特徴を報告している。

・2020 年度出展学会一覧

| 学会名 | 開催地 | 開催日 |
|------------------|------------|-------------|
| 第 65 回 日本人類遺伝学会 | WEB | 11/18-11/21 |
| 第 67 回 日本臨床検査医学会 | 盛岡(ハイブリッド) | 11/19-11/22 |
| 第 43 回 日本分子生物学会 | WEB | 12/2-12/4 |

・外部からの問い合わせ件数

2020 年度外部からの問い合わせは 82 件あり、そのうち 73 件は試料の分譲や提供に関する内容であった。特に国内企業からの問い合わせが約 6 割を占めている。また、複数 NC にまたがる試料の問い合わせが増えており、NCBN のカタログデータベースや横断的検索システムからの問い合わせも受けている。



NCBN 一般向けパンフレット

6つのNCがネットワークをつくることで多くの病気をカバーします

NCBNは日本三大バイオバンクの一つで、病気の試料を多数集めています

NCBN 中央バイオバンク事務局
TEL.03-5273-6891 FAX.03-5273-6892
https://www.ncbiobank.org

NCBNとは?
NC ナショナルセンター B バイオバンク N ネットワーク

「新たな医療の創造」に向けたプロジェクト
ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク

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63%は、こうした共同研究であり、さらにその14%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（2021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 |
| 2020年度 | 50,619 | 155,016 | 41,107 | 42,315 | 腫瘍組織 16,547 非腫瘍部組織 15,148 | 39,899 |
| 2020年度増加数 | 12,088 | 30,620 | 7,141 | 7,105 | 腫瘍組織 5,225 非腫瘍部組織 4,396 | 6,753 |

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 2020 年度

| | アカデミア(大学、研究機関) | 企業 |
|------|----------------|----|
| 共同研究 | 2 | 26 |
| 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】(2021年 3 月 31 日現在)

登録者数: 50,619 症例

病理凍結組織: 腫瘍組織 16,547+ペア非腫瘍部組織 15,148(症例数)

病理ブロック: 現有数 約 409.4 万ブロック

診療採血血液: 約 60.7 万件

研究採血血液: 血漿 42,315、DNA41,107、RNA(lysate) 39,899 (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 2020 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、853 編 (インパクトファクター合計 5065 点・被引用回数合計 29,527 回) を数える。2020 年では Nature 2 編、NEJM 1 編、Nat Genet 1 編、Nat Immunol 1 編、Immunity 1 編、J Clin Oncol 1 篇など、インパクトの高い雑誌にその果が発表されている。

| | 総論文数 | IF 合計 | 総被引用回数 |
|-----------|------|--------|--------|
| 2019 年度まで | 693 | 4105.9 | 28889 |
| 2020 年度 | 160 | 959.4 | 638 |

事例 1)

国際がんゲノムコンソーシアムの一員として、NCC バイオバンクの試料が含まれた延べ 38 種の腫瘍、2,658 例の全ゲノムシーケンスを解析した結果を発表した。がんは平均して 4~5 のドライバー変異をコーティング領域もしくは非コーディング領域に有しているが、5% の腫瘍では全くドライバー変異が検出されなかった。この成果はがん種によるがん化メカニズムの違いを浮き彫りにし、がんの全貌を明らかにする大きな一歩を築いた。

Pan-cancer analysis of whole genomes

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6>

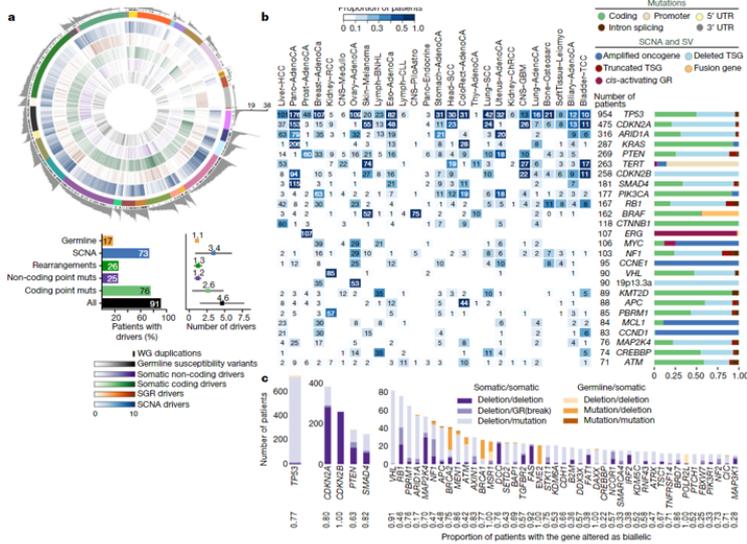
Received: 29 July 2018

Accepted: 11 December 2019

Published online: 5 February 2020

Open access

Panorama of driver mutations in PCA



事例 2)

厚生労働省が 2019 年 12 月に発表した全ゲノム解析実行計画の最初の「先行研究」の一つとして、健康・医療戦略推進本部によるトップダウン型経費により、2020 年度に「発がんの原因遺伝子特定に向けた全ゲノム解析」を行った。多施設共同研究により遺伝性腫瘍またはそれが疑われる患者・血縁者と、遺伝素因の関与が想定される若年・AYA 世代のがん患者合計 3,247 人分の生殖細胞系列の全ゲノムシーケンス情報取得と、その基本的データ解析を計画通り完遂した。このうち 1,128 人は NCC バイオバンクに蓄積された若年・AYA 世代がん症例であった(図左下)。

疾病を有する者(がん患者)のゲノム解析 (発がんの原因遺伝子特定に向けた全ゲノム解析) (目標)

概要 がんの原因は、「遺伝素因」と「環境要因」である。遺伝素因が大きい遺伝性腫瘍は、現在健康でも発がん超高危険度群であるとともに、そのリスクが子孫に遺伝し得ることから、ゲノム情報に基づく個別化予防の最優先課題である。遺伝性乳がん・卵巣がん症候群、リンチ症候群などの代表的な遺伝性腫瘍の他、それら既知の疾患では必ずしも説明できないが、遺伝素因が強く疑われる症例も多い。全ゲノム解析により、①既知の原因遺伝子に病的変異が同定できていない症例の原因遺伝子の同定や、遺伝性腫瘍の症状の多様性に関連する遺伝子を発見するとともに、②遺伝素因が疑われる若年(AYA 世代)がんの原因遺伝子等の探索を行うための基盤的情報と体制を確保し、将来的に未知の遺伝性腫瘍の発見や、治療・予防法開発に結びつける。

具体的内容

【背景となる事実】
成長戦略、骨太の方針(2019年6月)を踏まえ、令和2年度から開始する次期の健康・医療戦略のもと、ゲノム医療の実現に向けた取り組みをより一層推進していくため、10月23日の第1回ゲノム医療協議会において、がん患者のゲノム解析のなかで、発がんの原因遺伝子特定に向けた全ゲノム解析を行うことが示された。我が国はがん遺伝子パネル検査についてはいち早く、R元年6月に保険適用としたが、遺伝性腫瘍については保険診療での対応が遅れている。日本人に対する予防・先制医療を強力に展開する、世界最先端のデータと知識を構築するためには、全ゲノム解析が必要である。

【要求理由】
本研究は、調整費で手当することで、遺伝性腫瘍の全ゲノム解析を、拠点を構築して、集中的・効率的に実施することにより、がんの超高リスク集団に適確な予防や治療法などをいち早く届けるための、後に続く様々な研究に基盤的情報と体制を提供する。10万人全ゲノム検査の対象疾患の選定等にも活用できる。

【研究内容】
①全国のがんの遺伝医療の現場で、遺伝性が疑われる患者とその血縁者、及び②若年がん(39歳以下)患者の合計約3,000症例を対象とする。
③は遺伝性乳がん・卵巣がん症候群、リンチ症候群、家族性大腸がんを含め、様々な遺伝性腫瘍の患者(疑いも含め)およびその血縁者の末梢血の全ゲノム解析を行う。
④はバイオバンク等に保管されている39歳以下の若年がん患者の末梢血の全ゲノム解析を行う。異なる特性の2つのコホートを、大規模日本人健康人集団のゲノム解析結果と比較検討する二重の戦略により、従来得られなかった質・量のデータを取得し、個人情報等に十分配慮した適切な方法で、研究開発のために共有する。

【期待される効果】
未診断症例の解決、我が国に特約的な未知の遺伝性腫瘍あるいはサブタイプの同定、遺伝性腫瘍の症状や転帰の多様性を説明する新規遺伝素因の解明等に貢献する基盤情報・体制が構築され、従来の方法では達成できなかった突破口を切り拓く。その結果、ゲノム情報に基づく個別化予防・治療の革新に結びつくこと期待できる。

説明図

① 全国の遺伝相談外来から、遺伝性腫瘍疑いの患者さん
② 遺伝素因が想定される若年・AYA世代がんの患者さん

バイオバンク

シークエンサー

ACCGGTTAGCCAG
CGGGTGGTGAAT
CCACCCCTT

大規模日本人健康人集団との比較等

新規原因遺伝子等

高危険度群の予防・治療

未知の遺伝性腫瘍

全ゲノム検査

エクソン(タンパク質を作る部分) 全体の1.5%のみ(450万塩基対)

トゲノム(30億塩基対)

2020年度の実績

① AYAがんはNCCバイオバンクから1,128人を確保し、年度内に解析を完了した。

6~8月 症例選択・検体の準備・出検

9月~12月 全ゲノムシーケンス

1~3月 データ解析・変異コール

【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3年3月末までで同意者数は 22,647 人にのぼる。

循環器疾患の克服に貢献し得る基礎医学及び臨床医学の研究基盤形成



2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2021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 |
|-----------|--------|---------|--------|--------|--------|-------|-----|
| 2019年度 | 17,254 | 88,659 | 16,092 | 23,590 | 20,807 | 6,147 | 493 |
| 2020年度 | 19,837 | 100,621 | 18,581 | 24,514 | 23,918 | 8,742 | 493 |
| 2020年度増加数 | 2,583 | 11,962 | 2,489 | 924 | 3,111 | 2,595 | 0 |

また NCVC に特徴的なサンプルセットとして、2019 年から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、累計で 251 例の急性心筋梗塞の急性期試料採取を行った。

2) 試料提供実績件数 2020 年度

| | アカデミア(大学、研究機関) | 企業 | 院内のみ | NC 間 |
|------|----------------|----|------|------|
| 共同研究 | 8 | 3 | 10 | 2 |
| 分譲提供 | 0 | 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 | 脂質低下薬剤に対する反応性と血液中 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9)値の関心の解明研究:国循バイオバンクを利用した前向き観察研究 | 血清(130 例) | 院内/アカデミア |
| 2 | 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(629 例) | 院内/アカデミア |
| 3 | 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(22 例) | 院内/アカデミア |
| 4 | 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(362 例) | 院内/アカデミア |
| 5 | 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(813 例)、血漿(514 例) | 院内/アカデミア |
| 6 | 「冠動脈ステント留置後に生じる再狭窄・新生動脈硬化形成の機序解明研究: 国循バイオバンクを利用した前向き観察研究」 | 血清(61 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(106 例) | 院内/アカデミア |
| 8 | 持続型血糖測定器を用いた血糖管理による糖尿病性冠動脈硬化進展抑制効果の探索的臨床試験 | 血清(92 例) | 院内/アカデミア |
| 9 | 新規バイオマーカーの循環器病における臨床的意義の解明 | 血漿(30 例) | 院内/企業 |
| 10 | 検査基準分析事業(血中コレステロール) | 全血(10 例) | 院内/企業 |
| 11 | 脂質の国際標準化事業(トリグリセリド) | 血清(120 例) | 院内/企業 |
| 12 | がんや難病に関するゲノム医療の推進に必要な健常群・疾患コントロール群データの構築 | DNA(2,048 例) | 他 NC |
| 13 | 造影剤腎症を有する症例のゲノム解析 | DNA(73 例) | 他 NC |
| 14 | 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(236 例) | 院内 |
| 15 | 頭蓋内動脈解離患者における疾患関連遺伝子の研究 | DNA(4 例) | 院内 |
| 16 | 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(42 例) | 院内 |
| 17 | 血糖変動の評価指標と認知機能の関連の解明の為の前向き観察研究 | 血清(46 例) | 院内 |
| 18 | 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(74 例)、血漿(134 例) | 院内 |
| 19 | 心筋症・心不全における TRPV2 の局在解析に関する研究 | 血漿(19 例)、生細胞(21 例)、非病変組織(3 例)、病変組織_非腫瘍組織(16 例) | 院内 |

| | | | |
|----|--------------------------------------------------------|----------------------------------|----|
| 20 | 不整脈症候群の遺伝子基盤に関する研究 | DNA(2例) | 院内 |
| 21 | 組織透明化技術を用いた循環器病の病理組織学的立体構築 | 非病変組織(3例)、 病変組織_非腫瘍 組織(4例) | 院内 |
| 22 | 心筋症、心筋炎及び心臓移植後患者を対象とした多層オミックス解析を用いた病態解明と予防・治療法開発に関する研究 | DNA(41例) | 院内 |
| 23 | 原発性心筋症における抗ミトコンドリア抗体の臨床的意義の検討 | 血清(154例) | 院内 |

3) 活動内容:

倫理審査前に研究への利活用を調整する事前調整実施件数は累計 241 件であり、研究等への払い出しは累計 54 件実施した。利活用では、アカデミアや企業への共同研究での試料提供のみならず、CDC/CRMLNIによる脂質標準化プログラム(コレステロール、中性脂肪)における企業への患者由来血清の提供を継続している。

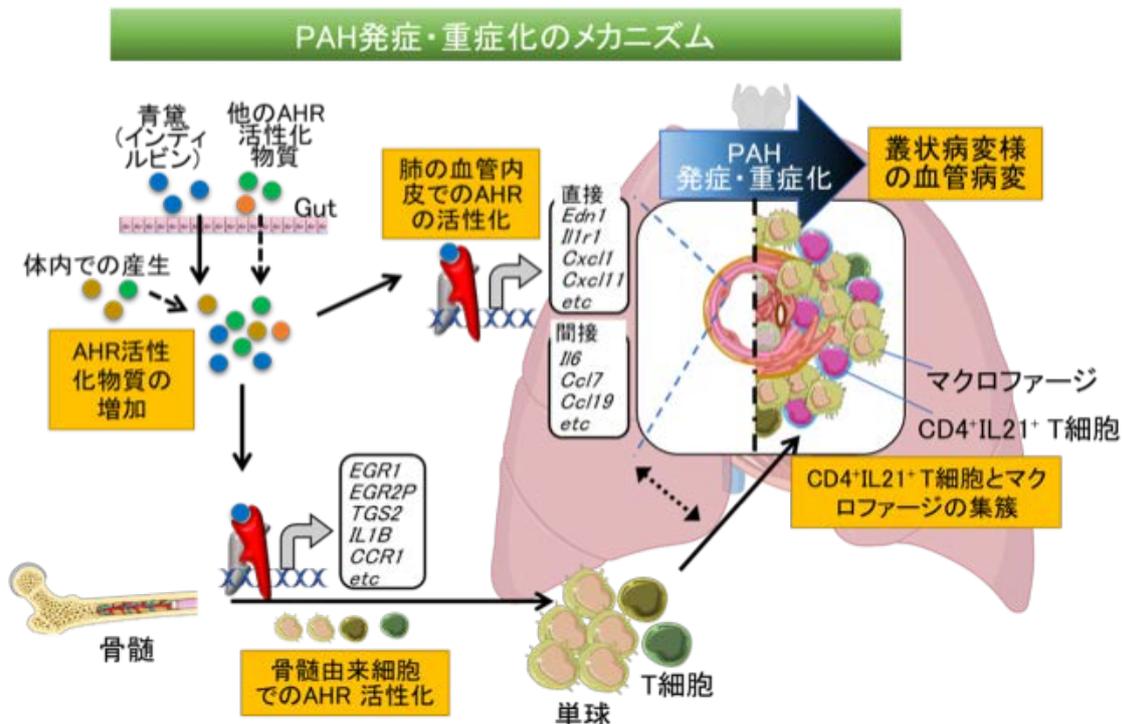
NCVCバイオバンクでは協力の意思確認における補助の目的で 2019 年に動画利用の倫理承認を得ていたが、今年度のコロナ禍で感染対策として対面での説明時間短縮のために動画の運用を開始した。最終的な意思確認(同意取得)では動画でなく対面で行う。また説明ブース内に感染対策のためアクリル板の設置を行った。

3. 試料を利用した研究成果

| | 総論文数 | 国内 | 海外 |
|-----------|------|----|----|
| 2019 年度まで | 43 | 4 | 39 |
| 2020 年度 | 52 | 1 | 8 |

心不全につながる難病「肺高血圧症」の重症化メカニズムを解明～既存治療薬に抵抗性の重症肺高血圧症に新しい治療の可能性～

国循環血管生理学部の中岡良和部長らの研究グループが、肺動脈性肺高血圧症の発症・重症化において、芳香族炭化水素受容体の活性化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究で得られた成果は、こうした症例の早期発見と、治療薬や病気の進行の予防薬の開発につながる可能性を示している。本研究の成果は、米国科学アカデミー紀要に掲載された。

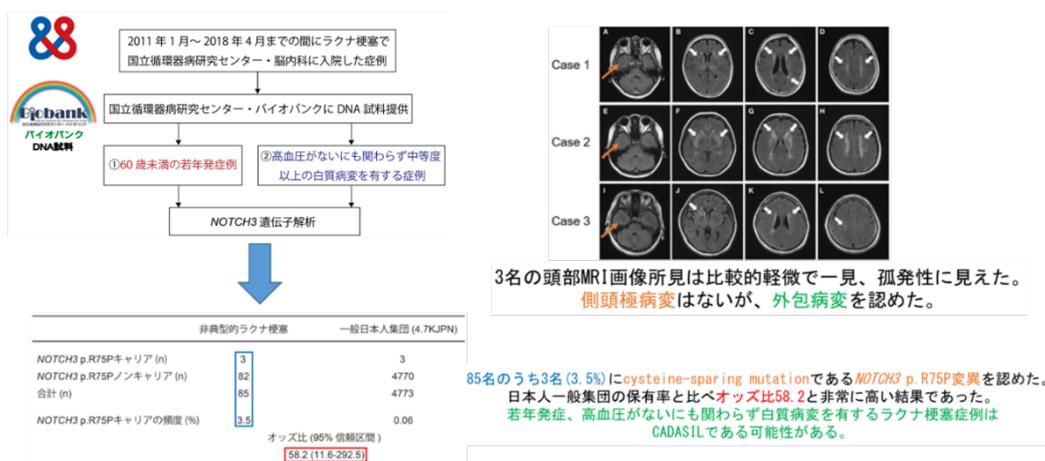


Takeshi Masaki et al. Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, Mar 16;118(11) :e2023899118

日本人の脳梗塞に關与する疾患発症関連遺伝子の解明

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『Frontiers in Aging Neuroscience』に掲載された。皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL)と NOTCH3 遺伝子変異の関連に注目し、研究者らは国循環に入院したラクナ梗塞患者で高リスク者を対象に解析を行い、この変異の有病率は従来想定されていたより高い可能性が示された。

孤発性に見えるラクナ梗塞のうち 遺伝性脳小血管病CADASILほどの位存在するのか？

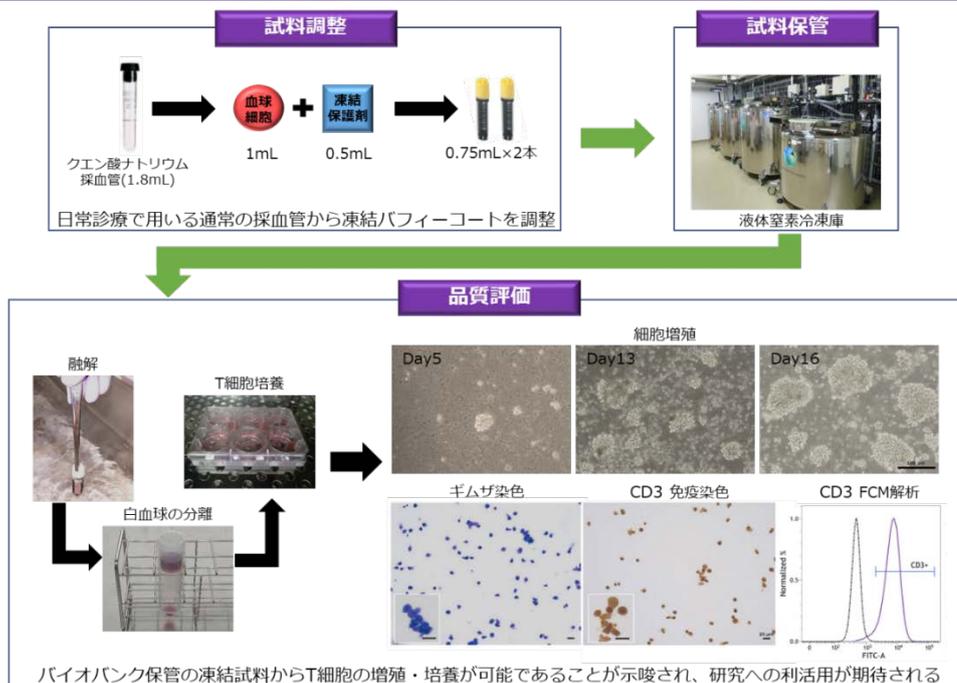


Okada T et al. Prevalence and Atypical Clinical Characteristics of NOTCH3 Mutations Among Patients Admitted for Acute Lacunar Infarctions *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 130.

国循環バイオバンク保管での凍結バフィーコート試料からの CD3 陽性 T 細胞培養の検証

国循環バイオバンクの研究者らは、国循環バイオバンクに保管の凍結バフィーコート試料を用いて CD3 陽性 T 細胞の特性を持つ単核球の培養が可能であることを示した。T 細胞からは iPS 細胞が誘導可能であると報告されており、創薬など将来の様々な研究に応用される可能性が期待される。

NCVC Biobank 凍結ヒト末梢血細胞における将来の研究応用に関する品質評価



Hirata M et al. An Efficient Culture Method of CD3-Positive T Cells from Human Cryopreserved Buffy Coat Specimens. *Biopreserv Biobank.* 2020 Dec 10. doi: 10.1089/bio.2020.0031. Online ahead of print.

【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 (2021年3月31日現在)

| | 登録者数 | 総検体数 | DNA | 血漿 | 血清 | 組織 | 髄液 |
|-----------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|
| 2019年度 | 19166 | 36874 | 8039 | 7262 | 5639 | 10373 | 5561 |
| 2020年度 | 18945* | 37599* | 8599* | 7118* | 5603* | 10423* | 5856* |
| 2020年度増加数 | 1089 | 2717 | 447 | 990 | 920 | 42 | 318 |

*データベースの統合・名寄せにより重複(1310例)を省いたため減った検体もある。

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重要な役割(例えば記憶や運動、感覚)を担っており、再生能力が限られているため、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のバンキングを始め、5856以上のCSFを収集した。この中には、研究目的(神経研究所と共同)で同意を得て腰椎穿刺し採取したCSFも含まれており、健常対照394件を含む1,368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278検体などを登録している。

2) 試料提供実績件数 2020 年度

| | アカデミア(大学、研究機関) | 企業 |
|------|------------------|------|
| 共同研究 | 25 件 (NCNP 17 件) | 1 件 |
| 分譲提供 | 4 件 | 11 件 |



※同じ研究計画であっても別の解析・施設に提供する場合は各々数えます。また、同じ研究計画、同じ施設であっても、3カ月以上離れて複数の試料を提供する場合には別に数えます。

提供数は順調に伸びており、2020 年度は延べ 41 件の提供を行った。そのうち 24 件が外部提供、うち 12 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 | 精神疾患の病態に関与する細胞内イオン濃度調節分子の機能解析 | DNA(729 例) | アカデミア (NCNP 内) |
| 2 | 神経変性疾患患者様の脳脊髄液中の脳由来タンパク質の解析と既存バイオマーカーとの相関解析 | 髄液(113 例) | 企業 |
| 3 | 統合失調症患者における脳脊髄液中分子マーカー候補の測定 | 髄液(298 例) | 企業 |
| 4 | 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(17 例) | アカデミア (NCNP 内) |
| 5 | がんや難病に関するゲノム医療の推進に必要な健常群・コントロール群データの構築 | DNA(1759 例) | アカデミア |
| 6 | 血清・脳脊髄液を用いたバイオマーカー探索および評価 | 髄液・血清(12 例・12 例) | 企業 |
| 7 | 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(92 例) | アカデミア (NCNP 内) |
| 8 | 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 | 情報(20 例) | 企業 |
| 9 | 神経疾患関連測定試薬の有用性検証 試験 2~4 | 髄液・血漿(54 例・54 例) | 企業 |

| | | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|
| 10 | 脳脊髄液検査を用いた統合失調書・気分障害の生物学的マーカーの開発(第三期) | 髄液・血漿(40例・144例) | アカデミア(NCNP内) |
| 11 | アルツハイマー型認知症のAβの動態について | 髄液(5例) | アカデミア |
| 12 | 精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究 | DNA(5例) | アカデミア(NCNP内) |
| 13 | 遺伝性神経疾患患者由来の脳脊髄液中におけるバイオマーカーの定量 | 髄液(8例) | 企業 |
| 14 | 慢性頭蓋内電極留置中の難治性てんかん患者を対象として、全身麻酔中の脳波変化の統計学的解析によりてんかん焦点領域を同定する探索的臨床研究(観察研究) | 非腫瘍組織(16例) | アカデミア(NCNP内) |
| 15 | FKTN c.648-1243G>T変異に対するスプライス操作化合物の有効性の検証 | 細胞株(5例) | アカデミア(NCNP内) |
| 16 | Parkinson病及びAlzheimer病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究 | DNA(56例) | アカデミア(NCNP内) |
| 17 | NSAIDs・抗生剤・造影剤・アルコール消毒に対する薬剤アレルギー既往歴を有する症例のゲノム解析 | DNA(80例) | アカデミア |
| 18 | 患者血漿・脳脊髄液を用いた中枢神経疾患の神経炎症に關与する新規ターゲット・バイオマーカー探索および評価 | DNA(51例) | 企業 |
| 19 | 精神疾患と脂質組成の相関解析 | 髄液(95例) | アカデミア |
| 20 | 筋強直性ジストロフィー患者由来細胞を用いた細胞機能評価 | 細胞株(6例) | 企業 |
| 21 | 精神疾患の病態に關与する細胞内イオン濃度調節分子の機能解析 | DNA(119例) | アカデミア(NCNP内) |
| 22 | 新規開発「ジストロフィン遺伝子解析」 | DNA(10例) | 企業 |
| 23 | 精神神経ループ診断における血液・髄液分子Xの有用性の検討 | 髄液・血清(5例・5例) | アカデミア |
| 24 | うつ病・躁うつ病で認められる特定症状に關連する脳脊髄液バイオマーカーの探索 | 髄液(38例) | 企業 |
| 25 | 精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究 | DNA(11例) | アカデミア(NCNP内) |
| 26 | 認知機能障害をきたしうる神経変性疾患におけるバイオマーカーの測定 | 髄液・血清(10例・10例) | アカデミア |
| 27 | Negative Valence Systemsに關連するバイオマーカー、臨床指標との關連に關する研究 | 髄液(96例) | アカデミア(NCNP内) |
| 28 | 血液脳関門機能障害に着目した中枢神経系疾患早期診断技術の開発 | 血清(60例例) | アカデミア |
| 29 | 脊髄小脳変性症のバイオマーカー探索 | 血清(13例) | アカデミア(NCNP内) |
| 30 | 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(82例) | アカデミア |
| 31 | 炎症性脳神経疾患の高次脳機能障害を引き起こす生理活性物質の探索 | 髄液(14例) | アカデミア(NCNP内) |
| 32 | 筋ジストロフィーの治療薬研究 | 細胞株(15例) | 企業 |
| 33 | ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発 | 血漿(38例) | アカデミア |
| 34 | 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 | 血漿(13例) | アカデミア(NCNP内) |

| | | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|
| 35 | 新型コロナウイルス感染症（COVID 19）感染初期における中和活性と抗体保有 の関連についての観察研究 | 血清(24 例) | アカデミア |
| 36 | 統合失調症患者の脳脊髄液を用いた白質障害バイオマーカーの開発 | 髄液(80 例) | アカデミア (NCNP内) |
| 37 | 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 |
| 38 | 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(34 例) | アカデミア (NCNP内) |
| 39 | 精神疾患の診断に有用な新規手法の開発 | 血清(100 例) | アカデミア |
| 40 | 神経変性疾患患者様の脳脊髄液中の脳由来タンパク質の解析と既存バイオマーカーとの相関解析（追加解析） | 髄液(71 例) | 企業 |
| 41 | 精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究 | DNA(16 例) | アカデミア (NCNP内) |

3) 活動内容

NCNP バイオバンクでは国際規格 ISO 20387 の認定を進めている。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。今年度の実績としては、フリーザー室、実験室を整備し(95%)、体制を増強し(80%)、手順書の作成を行った(50%)。

NCNP の準備状況や作成した文書は定期的に NCBN でも共有した。

また、服部らは国際標準化機構(ISO)の専門委員として国内外の委員と連携しバイオバンクの国際規格作成に参画した。国内委員会では主査として日本意見をとりまとめ、その表明を担当した。バイオバンクの国際規格(ISO 20387、2018年制定)のガイダンス文書である ISO 22758「ISO 20387 の実装ガイド」が発行され、日本語訳を国内委員会で作成した(2021 出版)。またバイオバンクの処理方法の妥当性確認と検証に関わる文書 ISO 21899 も発行した。今後も引き続き、バイオバンクの標準化を推進していきたい。

3. 試料を利用した研究成果

| | 総論文数 | 国内 | 海外 |
|-----------|------|----|-----|
| 2019 年度まで | 286 | 0 | 286 |
| 2020 年度 | 13 | 0 | 13 |

事例)

二次進行型多発性硬化症の診療に有用な免疫学的バイオマーカーを確立：

～エオメス陽性ヘルパーT細胞の研究に基づく成果～

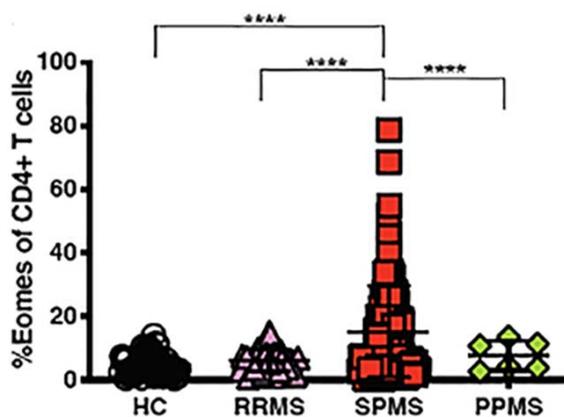


図1 MS患者および健常人のEomes頻度
健常人；HC、再発寛解型MS；RRMS、
二次進行型MS；SPMS、一時進行型MS
患者；PPMS

NCNP 神経研究所免疫研究部は、進行期にある多発性硬化症(MS)の早期発見に有用な血液診断マーカーを発見した。MS患者の20-50%は、難治性で障害の大きい二次進行型多発性硬化症(SPMS)へ移行するが、その診断は臨床的な評価に頼るしかなく、診断・治療の遅れが生じていた。今回、免疫応答に関わるT細胞の一種であるEomes陽性Th細胞(エオメス陽性ヘルパーT細胞)がSPMSの診断や病勢評価において有用なバイオマーカーとなることを明らかにした。今後、SPMS診断能力の向上、ひいてはMS患者の予後の向上に大きく貢献することが期待される。

Raveney BJE, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021. PMID: 33836594

【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（2021 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 |
| 2020 年度 | 17,262 | 66,393 | 15,148 | 15,408 | 33,311 | 452 | 2,235 |
| 2020 年度 増加数 | 3,242 | 13,547 | 3,129 | 3,416 | 6,879 | 119 | 165 |

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 2020 年度

| | アカデミア(大学、研究機関) | 企業 |
|------|----------------|----|
| 共同研究 | 5 | 4 |
| 分譲提供 | 0 | 0 |

(ほか、NCGM 内部研究 6 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 が関わった研究 2021 年 3 月末時点

| 提供年度 | 研究課題 | 課題概要 | 試料等の種類 |
|------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2020 | 自己免疫疾患の炎症が慢性化するメカニズムを解明する研究 | 独自に見出した新しいアラミンについて、血中濃度と病態進行との関連を調べることで、関節リウマチ、血管炎症候群、多発性硬化症などの自己免疫疾患の診断や新たな治療標的としての可能性を探る研究である。血清または血漿を 40 例程度測定する。 | 血清,血漿 |
| 2020 | COVID-19 感染感受性と重症化に関連するマーカーをオミックス情報解析から探索する研究 | SARS-CoV-2 感染者と非感染者の糞便・血漿検体から微生物及び代謝物の網羅的解析を行い、SARS-CoV-2 感染のかかりにくさ/かかりやすさなどの免疫防御機構と関連する特定の常在菌・代謝機能分子を明らかにします。さらに、これら免疫防御機構が SARS-CoV-2 感染者の重症とどのように相互作用するのかも解明します。また、腸内の常在菌と菌由来の代謝産物を網羅的に解析し、COVID-19 の血栓症や凝固異常(血栓傾向)との関連から COVID-19 関連血栓症の病態メカニズム解明および新規バイオマーカーの同定を目指します。そのため血漿を 111 例測定します。 | 血漿 |
| 2020 | B 型肝炎患者の WGS 解析 | B 型肝炎患者の全ゲノム解析を実施することで、B 型慢性肝炎の発症や重症化に関わる宿主因子の同定を目指す研究である。NCGM バイオバンクに登録された約 1000 例分の全ゲノムデータを使用する。 | DNA |
| 2020 | NSAIDs・抗生剤・造影剤・アルコール消毒に対する薬剤アレ | ナショナルセンターのバイオバンクに登録された薬剤アレルギーを経験した症例について、DNA 解析を実施し個々の特徴を研究します。より安全性の高い創薬技術の発展に貢献します。 | DNA |

| | | | |
|------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| | ルギー既往歴を有する症例のゲノム解析 | | |
| 2020 | 固形腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析 | 個々の腫瘍や臓器・組織によって実際に働いている遺伝子の構造や量がどのように異なるのかを、手術で切り取った臓器や血液の細胞などから遺伝子を取り出して詳細に調査する。それにより、将来、個々人によって病気の経過や薬の効き方が異なる原因も判明し、より正確な診断やより有効な治療ができるようになると期待されている。 | 組織,DNA |
| 2020 | COVID-19 患者のゲノム解析 | COVID-19 患者のゲノム DNA を解析することで、COVID-19 の発症や重症化にかかわる宿主因子の同定を目指す研究である。500 例程度を対象としたゲノム解析を実施する。 medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250349 HLA-A*11:01:01:01, HLA*C*12:02:02:01-HLA-B*52:01:02:02, age and sex are associated with severity of Japanese COVID-19 with respiratory failure | DNA,血清 |
| 2020 | 代替法による血清抗赤痢アメーバ抗体検査の有用性を検証するための研究 | 過去に日本で使用されていた試薬の製造中止に伴い、2018 年以降、血清抗赤痢アメーバ抗体検査ができない状況が続いています。本研究では、海外で広く用いられている手法・代替試薬による検査を、従来法による過去の検査結果が分かっているバイオバンク検体 を用いて、実施します。それらの結果から、代替試薬による血清抗赤痢アメーバ抗体検査を実施できる体制を構築するための研究です。血清を 50-100 件程度解析します。 | 血清 |
| 2020 | HIV 感染者およびそのハイリスク群における新型コロナウイルス感染の血清学的研究 | ACC と SH 外来に通院中の方の新型コロナウイルス抗体検査を行い、新型コロナウイルス感染の拡がりや危険因子を調べます。バイオバンクに保存された検体を使いますので、追加の採血はありません。 | 血清 |
| 2020 | COVID-19 を発症した透析患者のサイトカインプロファイルに関する前向き観察研究 | 透析を受けている COVID-19 患者に対するサイトカインの影響を調べることで、COVID-19 治療としての、透析と組み合わせたサイトカイン除去療法の可能性を検討する。バイオバンクから透析を受けていない非 COVID-19 患者の血清を 20 症例程度測定し、対照として比較する。 | 血清 |

| | | | |
|------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 2020 | ゲノム医療に向けたフェノタイプ抽出のためのリアルワールドデータに対する人工知能活用研究 | AIアルゴリズムによる「主たる病名を自動判定する」学習モデルを開発し、医療データへの応用可能性を検討する。医療情報を用いた研究。 http://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20200904.html | 臨床情報 |
| 2020 | SARS-CoV-2 陰性検体としての活用(センター病院) | SARS-CoV-2 流行前の検体を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの陰性検体として利用する。 https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145145 Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19 | 血清 |
| 2020 | SARS-CoV-2 陰性検体としての活用(国府台病院) | SARS-CoV-2 流行前の検体を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの陰性検体として利用する。 | 血清 |
| 2020 | HIV 患者の体重増加に関する研究 | これまでの研究で遺伝子変異や抗 HIV 薬と体重増加の関連性が指摘されている。本研究は抗 HIV 薬と遺伝子変異の関連性について評価する研究である。末梢血単核球細胞を200症例程度測定する。 | PBMC |
| 2020 | 血友病患者及び健康成人における抗 AAV 中和抗体保有率の調査 | 国内血友病患者及び健康成人を対象に、アデノ随伴ウイルス(AAV)に対する中和抗体価を測定し、その保有率を明らかにする。血清を 60 症例程度測定する。 | 血清 |
| 2020 | がんや難病に関するゲノム医療の推進に必要な健常群・コントロール群データの構築 | 健康な人もしくはがんの病歴を持たない患者様にご提供いただいた血液検体を使い、DNA を抽出し全ゲノム解析を実施します。 (厚生労働省公開情報: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08564.html) | DNA |

3) 活動内容

今年度は、第三者提供(有償分譲)の実施がありませんでしたが、COVID-19 関連研究への迅速な試料提供の実施や、医療情報のみを用いた AI 研究への貢献を行いました。また、NCBN で進めているゲノム解析研究(将来的に解析データがシェアできる体制を構築している)にも、試料提供等の面で積極的に取り組んでいます。

また、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の前向き観察研究」で研究に用いた後の余った生体試料および医療情報を、NCGM バイオバンクにて移譲をうける予定としました。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になる予定です。

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>

http://ccs.ncgm.go.jp/120/060/pdf/pdf_info/3472_info.pdf

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

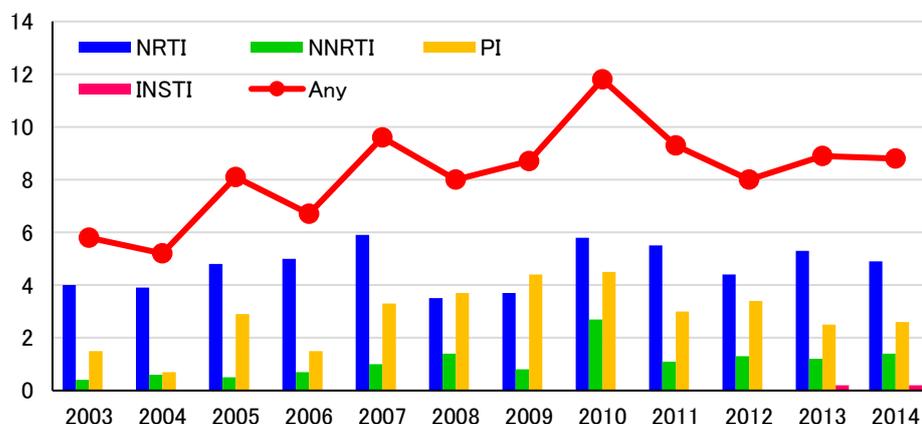
| | 総論文数 | 国内 | 海外 |
|-----------|------|----|-----|
| 2018 年度まで | 134 | 0 | 134 |
| 2019 年度 | 139 | 0 | 139 |
| 2020 年度 | 146 | 0 | 146 |

(研究成果の例)

- 赤痢アメーバ症の診断のため、抗体キットの有用性を検討した。
- 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)

事例 2)

SARS-CoV-2 流行前の検体を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの性能評価の一部として、陰性検体として利用した。その中で、COVID-19 患者の中で、重症化するリスクを持つヒトを高い確率で予測可能な検査マーカーを同定し、保険適用されるに至った。

バイオバンクで収集した COVID-19 患者のゲノム DNA から、HLA 遺伝子型の決定を行い、SARS-CoV-2 感染や病態に関連する HLA 遺伝子型の解析を行い報告した。

COVID-19 患者から血液サンプルを収集・分析し、その結果、重症化する患者は、CCL17 というタンパク質の数値が「感染初期」に減少していることを発見した。また、IFN- λ 3 (インターフェロンラムダ3) の血中の値が重症化する数日前に急激に上昇し、下降することを突き止めた。これらの現象は、重症化の兆候をつかむことができると考えられ、適切な治療を早期に行うことに役立つ。

SARS-CoV-2 感染と COVID-19 病態に関連する HLA 遺伝子型の解析を行い、日本人の疾患を理解するための基盤データを得た。HLA 遺伝子型とその頻度は人種により異なるため、今後、各国のデータを集めて行くことで COVID-19 の理解を深めることができる。

【国立成育医療研究センター： NCCHD】

1. NCCHD バイオバンクの概要と特色

国立成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 (2021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 |
|-----------|-------|-------|-------|----|-------|-----|-----|
| 2019年度 | 1,895 | 3,639 | 1,697 | 0 | 1,072 | 864 | 6 |
| 2020年度 | 2,258 | 4,216 | 1,976 | 0 | 1,151 | 978 | 111 |
| 2020年度増加数 | 363 | 577 | 279 | 0 | 79 | 114 | 105 |

2) 試料提供実績件数 2020年度

| | アカデミア(大学、研究機関) | 企業 |
|------|----------------|----|
| 共同研究 | 4 | 0 |
| 分譲提供 | 0 | 1 |

2021年3月現時点での登録者数は2,258人、検体数は4,216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63件(2021年3月31日時点)、共同研究実施機関数は、企業0、大学71、その他6(2021年3月31日時点)となっている。研究論文数は、2010年から2020年度までの累計で、155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 | 胎児異常疾患の遺伝子解析 | 産科関連組織(2) | アカデミア |
| 2 | 異常妊娠の遺伝子解析 | DNA(10) | アカデミア |

3) 活動内容

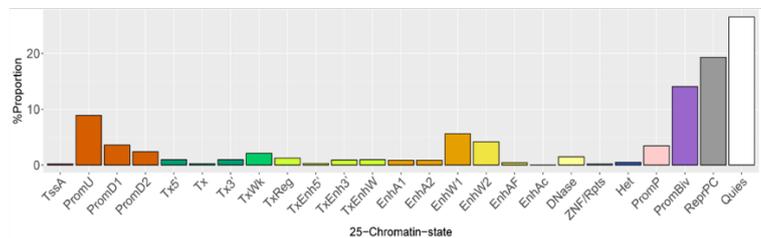
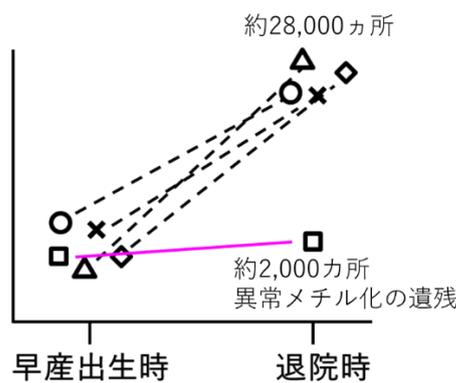
3. 試料を利用した研究成果

| | 総論文数 | 国内 | 海外 |
|----------|------|-----|----|
| 2019年度まで | 148 | 145 | 3 |
| 2020年度 | 7 | 7 | - |

事例)

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。特に、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、「正常妊娠分娩歴が明確に担保されたゲノムリソース」はほとんど存在せず、特に成育疾患(重篤な発生異常や不妊症・不育症など)の解析に必須の参照データとして、非常にユニークかつ有用なゲノムデータ・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。

本年度の成果として、「早産児で観察されるエピゲノム異常とその遺残」(Sci Rep. 2021;11:3381.)を挙げる。環境因子の影響によりエピゲノム変化が起こることが知られているが、これらの変化は、環境適応と捉えることもできる一方で、過剰な適応やその遺残は、長期にわたり遺伝子機能に影響し、胎児・新生児・乳幼児期の影響が、成人期の疾患素因なる可能性が懸念されている。そこで、早産由来の110 検体を用い、早産児で観察されるエピゲノム異常(DNA メチル化異常)の経時的変化の有無を検証した。その結果、妊娠週数と関連してDNA メチル化値が変化する27,619 箇所のうち、2,093 箇所では、早産出生児のDNA メチル化異常が遺残している可能性が示唆された。これらのDNA メチル化異常箇所について、12 種のヒストンマークで特徴づけられる25 種のクロマチン状態(ChromHMM による)で分類すると、抑制性のポリコームの結合部分に多くのDNA メチル化異常が集積していた。また、前述の、早産児のDNA メチル化異常が遺残している可能性のある2,093 箇所のうち、発現との相関を認めたものは63 箇所であった。これら63 箇所のCpGのうち、DNA メチル化-遺伝子発現の相関が負のもの(メチル化率が増加すると遺伝子発現が減少する)は38 箇所、正のものは25 箇所であった。プロモーター領域では、24 箇所に絞ると、負の相関をとるものが13 箇所、正の相関をとるものが11 箇所であった。本研究は、早産児等を用いてエピゲノムワイド関連解析を行った初の研究であり、早産という環境ストレスに伴う疾患素因となりうるエピゲノム異常の基盤的な知見を提供することができた。今回は周産期に「結果」として生じたDNA メチル化変化の評価に焦点を当てたが、今後は周産期に発生したDNA メチル化変化からの将来の疾病予測が重要な課題であり、児のフォローアップ外来とコホートやバイオバンクとの連携による情報と検体の収集が重要である。



【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 バイオバンクは認知症や関節症など、高齢者に多い疾患を中心に、試料とそれらに付随する臨床情報の収集・管理・分譲を行っている。

試料の在庫管理は、独自に開発した試料管理システム“Biora”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、他分野におけるサンプル管理等にも活用が可能である。一方、臨床情報のデータベース化を進め、継続的にシステムの充実を図っている。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と考えている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2021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 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|
| 2019年度 | 9,495 | 30,168 | 10,165 | 8,784 | 10,097 | 354 | 768 |
| 2020年度 | 10,993 | 35,344 | 11,652 | 10,579 | 11,727 | 470 | 916 |
| 2020年度増加数 | 1,498 | 5,176 | 1,487 | 1,795 | 1,630 | 116 | 148 |

2020年度には1,498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 2020年度

| | アカデミア(大学、研究機関) | 企業 | 院内 |
|------|----------------|----|----|
| 共同研究 | 7 | 1 | 26 |
| 分譲提供 | 1 | 1 | 0 |

2020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34件の分譲を行なった。有償での分譲は2件行った。

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 | アルツハイマー病の病態を反映する血液バイオマーカーの開発と、その実用化に向けた多施設共同研究による検証 | 血漿(1,201検体) | 院内 |
| 2 | 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(5,249検体) | 院内 |
| 3 | 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(1,020検体) 血漿(1,020検体) DNA(1,000検体) | 院内 |

| | | | |
|----|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------|
| 4 | 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 | 血漿(224 検体) 便(91 検体) | 院内 |
| 5 | 大脳白質病変とフレイルに関する観察研究と脂質クオリティの検討 | 血清(29 検体) | アカデミア |
| 6 | 潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究 | 血漿(352 検体) | アカデミア |
| 7 | 脳内炎症イメージングによるアルツハイマー型認知症患者の脳内炎症動態を反映する血液・髄液中の炎症系物質に関する研究 | 血清(11 検体) 血漿(11 検体) 髄液(11 検体) 情報(44 件) | 院内 |
| 8 | 認知症の血液バイオマーカー測定技術の開発研究 | 血漿(60 検体) | 企業 |
| 9 | 地域高齢者におけるサルコペニアおよびフレイルと視聴覚の関係に関する研究 | 情報(651 検体) | 院内 |
| 10 | 対象群として一般健常人血液を用いた精神疾患におけるバイオマーカーの臨床的研究 | 血漿(55 検体) | アカデミア |
| 11 | CRP 値と血清抗体価を用いた肺炎リスクアセスメントの有効性の探索 | 血清(69 検体) 血漿(2 検体) | アカデミア |
| 12 | アルツハイマー病の早期血液診断マーカーの同定ならびに診断キット開発 | 血清(158 検体) | アカデミア |
| 13 | COVID-19 の予後予測因子の同定と臨床応用に関する研究 | 血清(151 検体) | アカデミア |
| 14 | 加齢性ゲノム変化の分子基盤解明 | DNA(100 検体) | アカデミア |
| 15 | 血中マイクロ RNA 情報を用いたがんと認知症のバイオマーカー解析とエクソソームの疾患特性に関する研究 | 血清(256 検体) | 企業 |

3) 活動内容

NCGG バイオバンクでは病院からの登録者のゲノム解析を推進して、それらのデータの蓄積を重点的に進めている。ゲノム情報などは、現時点ではまだ「試料に付随する情報」としての利用が多いが、将来的には試料の方が「情報に付随する試料」というような位置付けになるだろうと予測している。臨床情報とオミクス情報の統合解析などができるようなインフラ整備を目指して活動している。

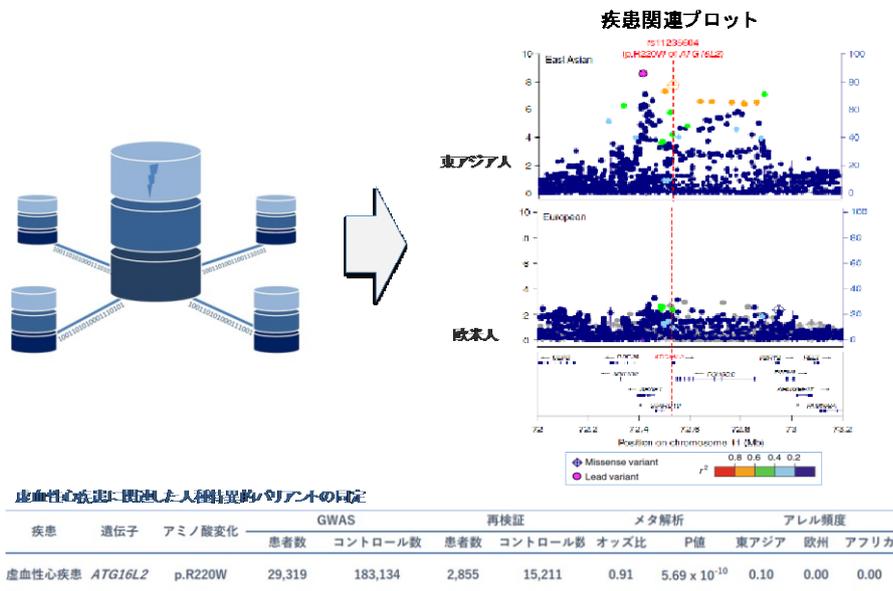
3. 試料を利用した研究成果

| | 総論文数 | 国内 | 海外 |
|-----------|------|----|-----|
| 2019 年度まで | 153 | 5 | 148 |
| 2020 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 169 報)であった。今年度は、多施設共同研究(理化学研究所など)による東アジア最大規模のゲノムワイド関連解析を用いた網羅的疾患関連遺伝子群の同定にバイオバンクの保有する約 15,000 検体の全ゲノムジェノタイプングデータが活用された。この研究では、東アジア人特異的な虚血性心疾患関連遺伝子の同定に役立てられた(利活用例1)。また、血中マイクロ RNA マーカーを用いた軽度認知障害(MCI)からアルツハイマー病(AD)への移行リスク予測モデルの構築の研究において、バイオバンクが保有する miRNome データとゲノムデータが活用された。この研究では、血液マイクロ RNA 情報とゲノム情報の統合解析を行い、MCI の段階で AD への移行リスクの高低を判別可能にしたもので、早期 AD 発症予測や治療法選択に有用と期待される(利活用例2)。前述したように、今後も

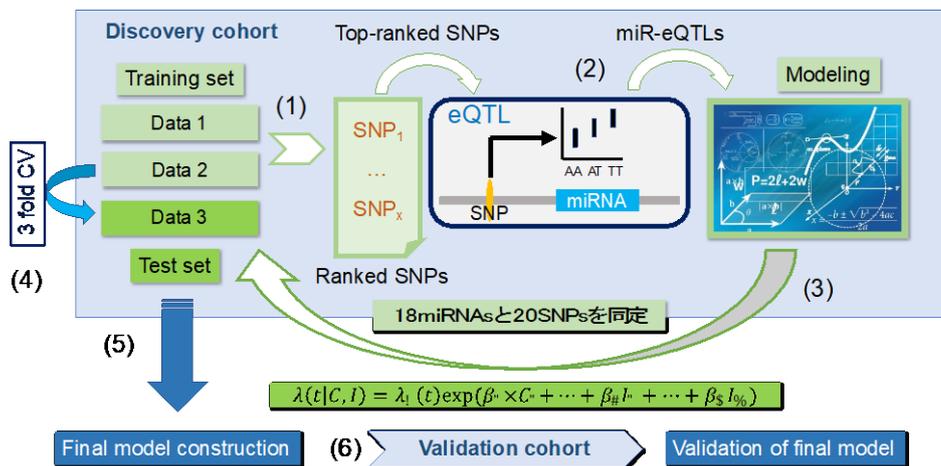
バイオバンクへのデータ分譲依頼が多くなると予測される。一方、試料分譲においては、尿、糞便試料の分譲実績が増加した。これらは病態との関連解析に活用されている。

【活用例1】 東アジア人特異的虚血性心疾患関連バリエーションの同定を行う研究に、NCGGバイオバンクが保有する試料と約15,000例の全ゲノムジェノタイプングデータが活用されました。



nature genetics Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. Jul 2020

【活用例2】 軽度認知障害 (MCI) からアルツハイマー病への移行を予測する数理モデル構築にNCGGバイオバンクの保有するジェノタイプング情報、血液miRNAプロファイル情報が活用されました。



BMC Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. Alzheimer's Res Ther Nov. 2020