

ナショナルセンター バイオバンク ネットワーク (NCBN)



加藤 規弘 博士 (NCBN 中央バイオバンク事務局長・国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部長)

多くの高頻度の疾患(がん、心血管病等の生活習慣病、認知症など)の成因・病態は極めて複雑であり、その解明・克服のためには多面的かつ統合的な研究アプローチが必要とされ、多様な疾患に対応した生体試料をバンキングすることが重要となります。今回の Biobank Review では、NCBN 中央バイオバンク事務局長の国立国際医療研究センター研究所 加藤規弘先生に NCBN の概要をご紹介します。

1. ゲノム医療研究の国際的動向

ゲノム情報の医療活用(ゲノム医療)は、ゲノム研究において学術的・経済的なインパクトの大きな分野であり、新たなパラダイムとして、大きく4分野の課題 — ①機器・ツールの開発、②人材の育成、③生体試料とオミックス等の基盤データ(一次解析結果)の整備、④社会還元システムの整備 — を提示している。

データ処理技術とシーケンシングの精度向上・低コスト化が不十分な段階においては、microarray 技術が国際 HapMap 計画などに大いに貢献した。その後シーケンシング技術の開発・改良が進み、1000 人ゲノム計画が実施されて、big data 処理技術の開発(解析の高速化、データ圧縮技術・暗号化技術の向上など)や bioinformatics 研究の重要性が次第に強く認識されるようになってきた。

しかし、こうした“研究手法”の開発・改良とともに、いかに高品質な“研究材料(試料)”を大規模かつ系統的に整備するかが喫緊の課題である。特に、健康増進・病気予防を行なう上で住民(一般集団)コホート研究の必要性が、また将来的な診療への展開を見据えて患者コホート研究の必要性が唱えられ、欧米、アジア諸国(中国、韓国、シンガポール)等でも精力的に取り組まれている。各国が独自性のある“バイオバンク”構築を進めるとともに、過去数年の間に人種単位でのコンソーシアム化が進み、さらに現在、いくつかの病気について国際(グローバル)コンソーシアムの整備も進んでいる。

2. NCBN の組織・体制

国立高度専門医療研究センター(National Center、略称 NC)は、国民の健康に重大な影響のある特定の病気を解明し克服することを使命としている。国全体の、臨床応用を目指すバイオバンク構想のなかで、主要な病気を一通り網羅する6つの NC のバイオバンクネットワーク(National Center Biobank Network: NCBN)は、その中核になり得るものである。バイオバンクの基盤インフラは、高いセキュリティを備えた効率的な試料(バイオリソース)の保管施設/設備と、その付随医療情報データベースである。

NCBN は、ネットワーク型・連邦型の組織形態で運営される(図1)。6NC 各々の自立性を考慮した上で真に実効性の高い持続的な研究支援活動を行なうために、中央情報データベース管理などの専門家組織を含む中央バイオバンクと事務局が設置され、多施設協力体制でのバイオリソースの収集・活用を推進するために、6NC バイオバンク運営協議会が設置されている(図2)。

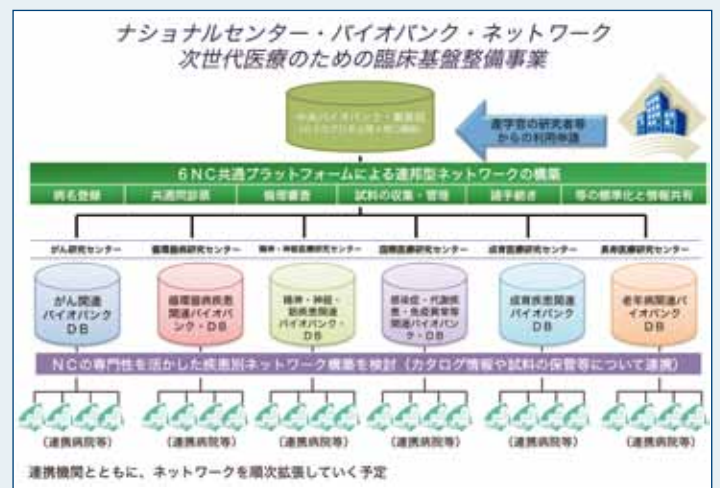


図1. NCBN の組織形態

現在、各 NC が主体的に進めるバイオリソース整備の一層の拡充を行なうとともに、6NC 共通のバイオリソース収集の仕組み — 共通プラットフォーム — を構築し、連携する医療機関等とともに幅広い共同研究推進を支援する仕組み作りを進めており、そのための組織・体制は図2に示す通りである(概要についてはホームページ <http://www.ncbiobank.org/> を参照のこと)。

3. NCBN の特徴

NCBN の主な特徴として挙げられる点は、大きく3つ — (1) 病気の組織・体液を収集している点、(2) 専門性が高く追跡可能な医療情報を備えている点、(3) 病院と研究所が併設され相互連携して政策医療の向上・均てん化に取り組んでいる点 — である。

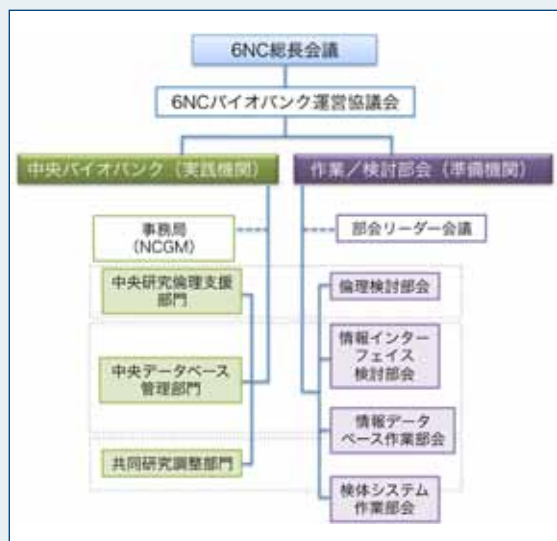


図 2. NCBN の組織体制

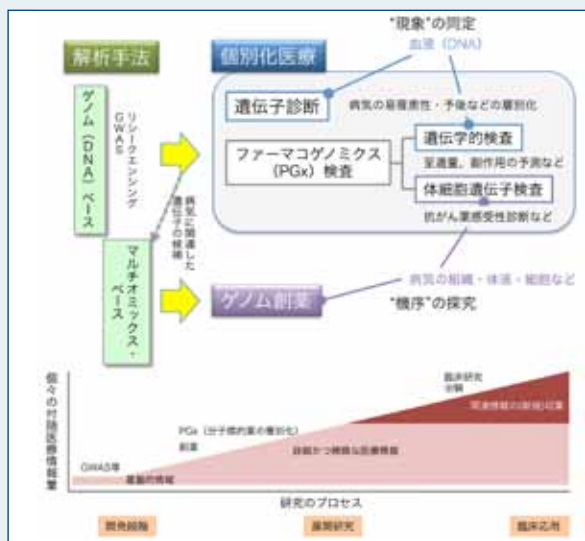


図 3. ゲノム医療の模式的説明

これらのNCBNの特徴に関連して、ゲノム医療の2つの柱 — 個別化医療とゲノム創薬 — の位置付けを少し整理してみたい。個別化医療は、大きく、治療の最適化と発症予防・予後予測とに大別される。治療の最適化で最も先行している分野がファーマコゲノミクス（pharmacogenomics：PGx）検査である。このPGx検査はさらに遺伝学的検査（SNP等を用いた生殖細胞系列遺伝子検査）と体細胞遺伝子検査（がん細胞等での遺伝子変異 [DNA]・遺伝子発現プロファイル [RNA] などの検査）に分類される。遺伝学的検査は、薬物代謝等に関わる遺伝子の多型情報を用いて、薬物の至適投与量の推定、副作用の回避に役立てようとするものであり、体細胞遺伝子検査は、例えば分子標的薬などの抗がん剤で、その適用の有無を評価する（薬物の標的遺伝子に異常のあるがんにしかなら効果が期待できないため、予めがん組織の遺伝子検査を行なって選別する）のに用いられる。一方、病気の発症予防・予後予測のために、遺伝子検査に基づく診断（すなわち遺伝子診断）が期待されているが、こちらは一部（例えば乳がんの易罹患者性予測におけるBRCA1/2遺伝子変異）を除いて十分に広範な臨床応用までには至っていない。

検体採取の容易さと解析機器・ツールの開発状況との兼ね合いから、これまでは、主に血液（DNA）がバイオバンクの収集対象試料とされてきた。これは、ゲノム（DNA）ベースの解析に資するものであり、ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）やリシークエンシング解析を通じて、病気に関連した遺伝子の「候補」を見いだすのに大いに役立っている。しかし、その「候補」が、注目する病気の発症・進展にどのような機序で関わるのかを調べるためには、マルチオミックスベースの解析が必要となる。オミックスとは、生体内に存在する分子全体（DNA、RNA、タンパク質、代謝産物など）を網羅的、包括的に調べる研

究領域であり、その対象試料として体細胞、特に病気の組織、体液（髄液等）などが不可欠である。

ゲノム創薬は、病気に関連した遺伝子産物の働きを抑制ないし増強すれば、病気の特異的な治療に結びつくのではないかという推測に基づいて行なわれる。実際に、同定されたがんの原因遺伝子を標

的とした治療薬開発の成功例が出てきている。その過程では、がん組織を用いた“機序”の解明と創薬標的の同定、バイオマーカー候補の同定、および動物実験、臨床試験が必要であり、これら一連の研究段階を、迅速かつ効率的、安全に推進するためのプラットフォームとしてNCBNの貢献が期待されている。

このように、一つの見方として、病気と遺伝情報との関わりという“現象”を同定する（手がかりを得る）ために血液DNAを用いた個別化医療の研究が行なわれ、さらに、その過程などで見い出された標的遺伝子の“機序”の探究（科学的検証）と治療薬開発のために病気の組織・体液等を用いたゲノム創薬の研究が行なわれる、という位置付けに整理できる。ただし、図3にも示す通り、“現象”の同定であれ“機序”の探究であれ、研究プロセスが基盤研究から臨床応用へと進めば進むほど、個々の試料に付随する医療情報の量と質（精度と深さ）がより多く求められ、また被験者への高度な倫理的配慮も必要となる。NCBNは、こうした医療情報と倫理の課題にも6つのNC共同で取り組んでいる。

4. NCBNの活動・成果の紹介

NCBNは平成23年度に正式に発足した。主として担当する病気が異なるため、NC間で事情は必ずしも一様でないが、各々連携する医療機関等と共同で専門性の高い試料と付随医療情報の収集を行ない、大学・企業等との共同研究を進めてきた（平成25年4月時点での、バイオリソースを活用した共同研究実施件数は6NC全体で70件超：実施件数等は、近日中にホームページ上に公開し順次更新予定）。基盤研究とともに創薬標的の探索等にも精力的に取り組み、学術的成果を創出しつつ、「ベッドサイド」に届く臨床研究へと展開している。