



National Center Biobank Network

平成 29 年度

(2017.4.1-2018.3.31)

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、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と言われています。バイオバンクを利用することで、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。

近年の医療費高騰の原因は高齢化だけではありません。医療費の伸びの要因のうち高齢化の影響は1/3～1/2で、医療の高度化が同等以上の影響を持っていると考えられています*1。医学が進歩することで、よりきめ細かい高額な医療が行われるようになっております(年齢層別、一人当たりの医療費の増加)。そのような、新しい治療法・診断技術を開発するためには、膨大な投資(日本のライフサイエンス全体で年間約3兆円*2)が必要であり、国の予算の配分だけでなく、費用回収のために高額な検査費用・薬価を求められるのです。しかし、医学研究への投資効率は、決して良いとは言えません。学術論文として公表された研究成果の大半が再現されず、そのために研究費の85%が費やされているという報告もあります*3。専門家の審査を経て公表している研究成果で、どうしてそのようなことが起こるのでしょう。医学研究の中でも重要な一角を占める、臨床検体を用いた研究の場合、間違いの原因の大半は検体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。特に近年は、解析技術が飛躍的に進歩したため、検体の品質が解析結果に大きく影響するようになりました。テレビの解像度が上がり、肌のきめの違いまで分かるようになったことに似ています。これにより、検体を集める際に生じた分子の変化を疾患による違いと誤って判断してしまったり、ある研究者の結果と別の研究者の結果が一致しなかったり等の現象が起こるのです。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、十分な検体数を集める必要があります。

また、集め方を標準化するだけでは十分とは言えません。検体収集は大変な手間がかかるにも関わらず、これまでの多くの研究プロジェクトでは、当初の目的にのみ使われ、残りは廃棄されるか、散逸してしまっていました。検体を無駄なく、有効に利用するためには、患者さんを中心とした提供者に十分ご理解いただいたうえで、しっかりと管理し提供する仕組みをつくる必要があります。これが、バイオバンクです。

近年、このバイオバンクをつくる動きは世界中で進んでいます。英国を含む北欧圏では国家プロジェクトとして、米国を含む他の先進国でも産業界等と連携して大規模なバイオバンクをつくり、

医学のイノベーションに貢献しています。我々、ナショナルセンター・バイオバンクも日本を代表する疾患バイオバンク、疾患克服に真に貢献できるバンクを目指して活動を進めて参りたいと思います。

*1、「医療費の伸びの要因分解」、厚生労働省、2018

*2、「日本の研究開発費総額の推移」、経済産業省、2015

*3, Lancet 2009; 374: 86-89

*4, Medical Laboratory Observer, 2014, 46:22-26.

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. これまでの取り組み

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
- 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科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。

NCBNは平成28年度まで第1期(5か年)の活動を推進した。平成24年4月には6つのバイオバンクを繋ぐ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。それらの実績は、第1期の事業評価としてNCBNのウェブサイトに公開している。

(http://ncbiobank.org/loadmap/pdf/report_new_roadmap_201610.pdf)

NCBNは、次なるミッションをはたすべく、平成29年4月から第2期(5か年)の活動を展開している。第2期では、これまで「(A)ヒト試料が入手でき次第、それにあわせて(B)臨床情報を収集していた」流れを、ヒト試料を戦略的に収集できるよう、6つのNCが協力病院と計画的に収集する疾患レジストリ((B)臨床情報のまとめり)にあわせて(A)ヒト試料を集めるよう変えつつある。それにより、多様な企業治験・医師主導治験・臨床研究へと展開できる臨床開発のためのインフラ整備へと歩を進めようとしている。このような取り組みをもとに、NCBNは我が国における「医療実装疾患統合バンク」の中核的機能を担っていく。

III. 各拠点の取り組み

【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66%は、こうした共同研究であり、さらにその16%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

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】(2018年3月31日現在)

登録者数: 23,039 症例

病理凍結組織: 腫瘍組織 6,672、正常組織 6,672 (症例数)

病理ブロック: 現有数 約 383 万ブロック

診療採血血液:約 60 万件

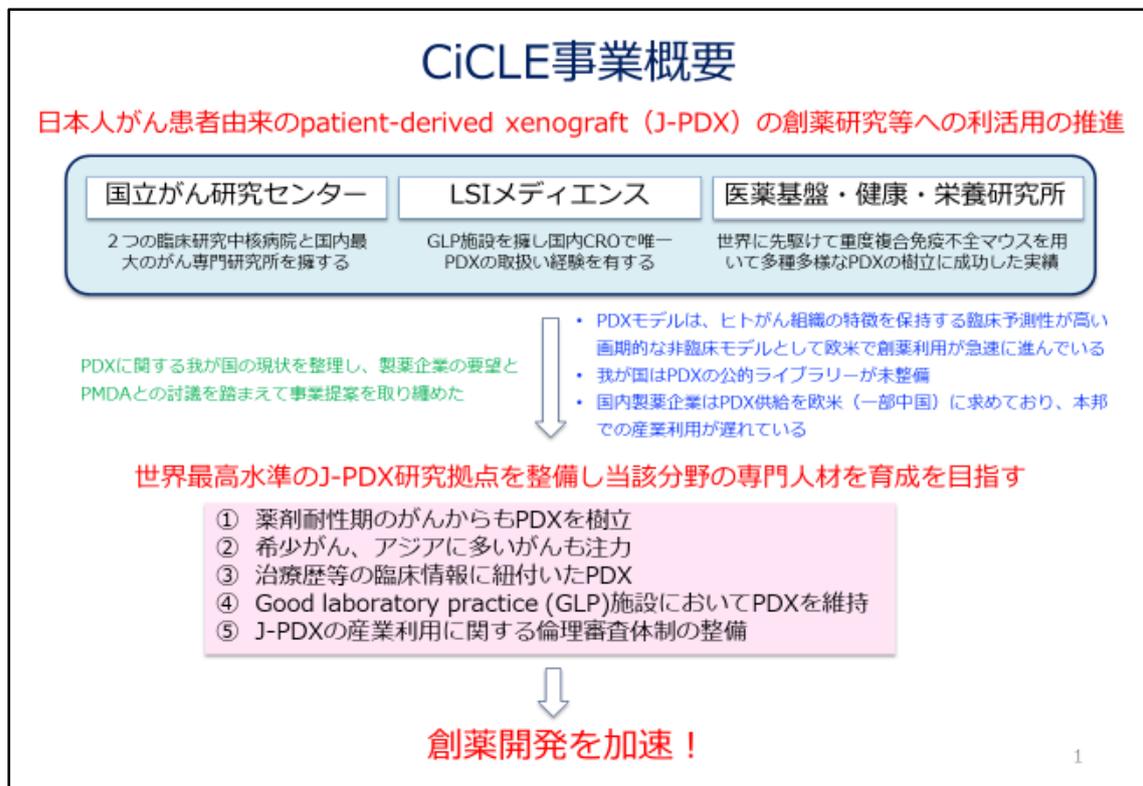
研究採血血液:血漿 20,769、DNA20,232、RNA(lysate) 19,710 (症例数)

3. 試料を利用した研究成果

独立行政法人化した後 2017 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、513 編 (インパクトファクター合計 2822.82 点・被引用回数合計 11,929 回)を数える。

4. 創薬等に資する、新たなバイオリソース構築への取り組み

NCC における包括的同意を活用した「がん医療推進のための日本人がん患者由来 PDX ライブラリー整備事業」を開始した。PDX (patient-derived xenograft) は、がん患者さんのがん組織を免疫不全マウスに移植し腫瘍を再現するもので、PDX は患者さんのがん組織の特徴を保持できるため、抗がん剤開発にパラダイムシフトを起こしている。従来の実験モデルで 5%程度といわれる治療効果の予測能が、PDX モデルマウスの場合は 80%以上という報告があり、新しい抗がん剤をヒトに投与する臨床試験の前に、薬剤の効果を予め確認するために PDX モデルマウスの利用が進んでいる。本事業は、日本人の特性も加味した効率的な新薬開発を目指して、日本人のがん患者さん由来の PDX を産業活用できるよう、またさらに高度な研究・医療への応用を推進する取り組みである。



【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。平成 30 年 3 月末までで同意者数は 12,870 人にのぼる。

NCVC は循環器疾患分野の予防・医療・研究で世界をリードする拠点を目指し、2019 年 7 月に移転する。新センターではオープンイノベーションセンターを創設し民間企業やアカデミアが参入できるような体制を構築し、バイオバンクもオープンイノベーションセンターの一部門として新たに産学連携の最先端医療および医療技術開発の研究を支援する。

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



88 国立循環器病研究センターは、新しく生まれ変わります

国循は2019年7月1日にJR岸辺駅前に移転します。
JR新大塚駅から徒歩約7分

収集された血液検体数

血清	10,642人 (76,042本)
血漿	10,477人 (53,049本)
生細胞	10,645人 (22,981本)
DNA	10,597人 (85,399本)

2018.3.31現在

2. 活動報告

15歳以下の小児についてのバイオバンク同意取得を積極的に行うため小児用アセントを作成した。

NCVCでは小児患者(先天性心疾患、心移植候補者等)からのバイオバンク事業への賛意の確認を始めました。

バイオバンクアセント第1巻

国籍バイオバンクからのお願い



あなたと同じような病気に^{びょうき}ついて、もっとよく知って治療のためにクソリを作ったり、病気の原因を研究したりするために、あなたの血液やデータを必要としています。

あなたの血液を検査の時1回だけ余分に7mLほどいただきますか。

もちろんあなたの名前は他人にはわからなくします。

説明をよく聞いて採血を受けてもよいか、よく考えてください。わからないことがあったら、いつでも聞いてください。



バイオバンク患者確認書

バイオバンクについて説明を聞きました。

同意して採血を受けます。

あなたが同意を決めた日 年 月 日

名前: _____

なお、この意思確認書は15歳まで有効であり、16歳になったら、またおとな用の同意をいただきます。

保護者(親権者など)の方のご氏名
記入日 年 月 日
名前: _____

説明した人
説明日 年 月 日
名前: _____

【説明担当者記入欄】

説明日 年 月 日 氏名 氏名 氏名 氏名 氏名

患者さまID バイオバンク番号

バイオバンクアセント第1巻

3. 試料を活用した研究成果

(平成30年3月末日時点の利活用情報)

配布年度	研究課題名	試料内容	利用機関
H26	低用量ピルと血栓性素因(プロテインSなど)に関する研究	血漿 1,112 本、 DNA253 本	院内
H27	教育目的(専門学校)	ガラススライド 200 枚	アカデミア
H27	教育目的(大学)	ガラススライド 2,880 枚	アカデミア

H27	胎児先天性心疾患及び胎児心不全における母体血中バイオマーカー開発に関する研究	血清 258 本	院内
H28	左室補助人工心臓装着を要する重症心不全患者を対象とした心不全リバーシモデリングの予測法の開発および診断用マーカーの探索・評価に関する研究	組織 15 症例	院内/アカデミア
H28	若年性脳血管障害におけるもやもや病感受性遺伝子多型	DNA71 本	院内/アカデミア
H28	心筋組織試料の臨床オミックス検査への適用における品質標準化に関する研究	組織 48 症例	院内/アカデミア
H29	循環器用薬の薬物動態と遺伝子多型に関する臨床研究	全血 105 本	院内
H29	血中リポテイコ酸定量による心サルコイドーシス血清診断の有用性に関する検討<多施設共同研究>	血清 6 本	院内/アカデミア
H29	肺高血圧症の進展に関与する新たな発症増悪機転究明に関する病理組織学的研究	組織切片 10 症例	院内/アカデミア
H29	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)	DNA338 本	院内/アカデミア
H29	脳梗塞における細胞外基質パールカンおよびその受容体の発現動態に関する研究	組織 34 症例	院内
H29	経時的変化に着目した Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)剖検症例の組織学的検討	組織切片 1 症例	院内/アカデミア
H29	健常産婦における血中 microRNA 解析研究	血清 37 本	院内/アカデミア
H29	国循バイオバンクにおける対応困難事例の調査・検討	データ 66 件	院内
H29	バイオバンクにおける臍帯血・胎盤等の集積に関わる倫理的・法的課題	データ 285 件	院内
H29	国循バイオバンク協力者および同意撤回者を対象としたアンケート調査・個別インタビュー調査	データ 3,009 件	院内

【NCNP】

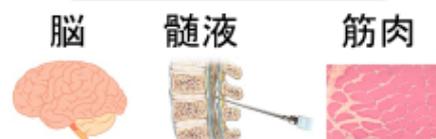
1. NCNP バイオバンクの概要と特色

精神・神経・筋疾患の新たな診断・治療法の開発
を目指した高品質検体・情報バイオバンク

【バイオバンクの特色】

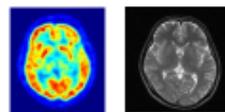
- 重症例・ドラッグ・フリー例を多数含んだ精神疾患血漿・DNA
 - 髄液・筋組織・手術脳など収集の難しい検体
 - 専属心理士・医師・SEによる安定した症状評価と情報システム
- 疾患標的探索に最適

より重要な検体



ドラッグ・フリー、重症例の
血漿・髄液

より重要な情報



画像・生理
検査結果

均質で詳細な症状評価・診断

2. 活動報告

収集と提供に分けて報告する。

2-1. 収集

収集実績は、凍結筋組織が1万件以上、髄液が4500件以上と特徴のある思慮の収集が継続的に進められている。スタッフにSEを擁しており電子カルテとの双方向連携システムなどを構築している。



National Center
Biobank Network

NCNP

収集 Collection

概要

精神・神経・筋疾患の新しい診断・治療法を開発する基盤として、詳細な医療情報を伴った高品質な臨床検体を収集し、産・官・学が連携して研究に利用できる仕組みを構築することが本事業の目的です。

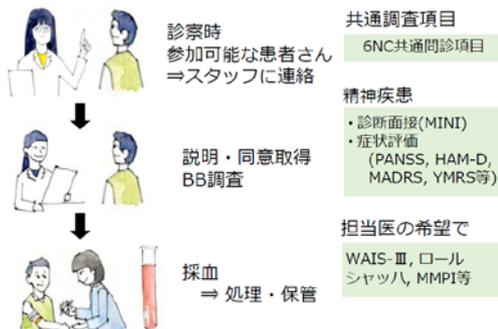
また、全国6つのナショナルセンターが連携してバイオバンキングを行うことで、主要疾患を網羅した疾患バイオバンクのワンストップサイトの形成を目指しています。

スタッフ

	役職	役割
後藤	バンク長	総括、NCBN全体戦略
吉田	副バンク長	臨床情報品質、教育、 利活用推進室長
服部	管理室長	利活用推進 企画・調整・運営

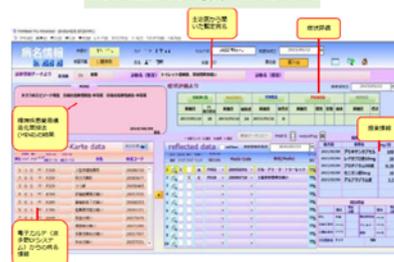
臨床心理士	品質管理・解析
<ul style="list-style-type: none"> 説明同意 症状評価 	
臨床検査技師	情報管理
<ul style="list-style-type: none"> 試料採取 試料処理 	
利活用推進	
<ul style="list-style-type: none"> 研究調整 審査支援 	

どのように収集しているか？（例）外来



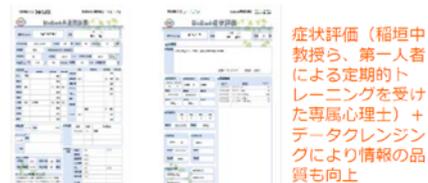
内部開発のデータベース

病名登録支援システム



電子カルテと双方向の連携

共通問診票項目 追加調査項目（例：精神疾患）



バンクの調査結果を電子カルテに登録し
医療情報・診療の質の向上にも貢献

収集実績

	検体数
血清	2210
血漿	3451
DNA	6278
DNA(未抽出)	3348
凍結組織	10176
髄液(診療)	3327
髄液(研究)	1080
症例数	16047
既往試料を含む	2018.3現在

下記にて検索可能
<http://www2.ncbiobank.org/Search/Search>



2-2. 提供

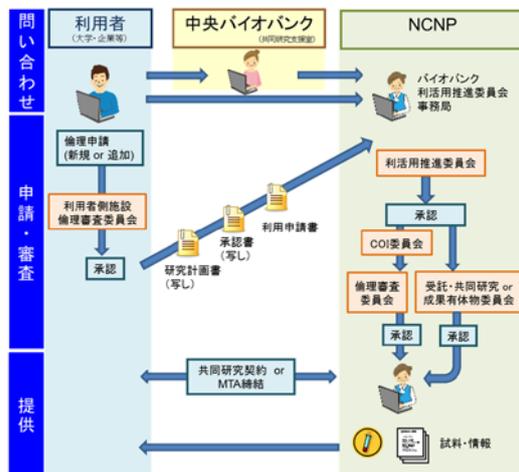
利活用推進委員会の元で提供の可否を決め、その後の倫理委員会、共同研究委員会の流れがスムーズに行われている。2018年3月までに、のべ62件の研究プロジェクトに提供され、うち外部42件、うち企業11件となっている。

Biobank



提供 Distribution

提供の流れ



各委員会の役割

委員会	審査する内容
利活用推進委員会	医学的に適切か
倫理審査委員会	倫理的な問題(撤回権保護、個人情報保護など)
受共 or 成果有体物委員会	契約内容が適切か

利活用推進委員会

役職	人	現在の委員
MGC長 (委員長)	1	後藤雄一
病院診療部 科医長	2	高橋祐二、岡崎光俊
神経研究所 部長	1	功刀浩
精神保健研究所 部長	1	三島和夫
委員長指名		吉田寿美子

審査方針

- 医療への成果還元を重視する。
- 研究の重要性和試料・情報の貴重性を考慮し、最大の効果が得られるようにする。
- 提供者の信頼を裏切らない(悪用・情報漏洩防止)。
- 提供を通じて医学研究の発展や研究者の育成をはかる。

提供実績 2014.4月以降

No	外部	分譲	機関	検体	N数	提供日
1			NCNP 疾病三部	DNA・血漿	136・120	2014/4
2	●		九州大学 精神医学	血漿	106	2014/5
3	●		理化学研究所 (分子精神)	血漿	51	2014/5
4	●		東京医科歯科大学	血漿	90	2014/7
5	●		東京医科歯科大学	DNA	96	2014/8
6			NCNP 疾病六部	CSF	41	2014/7
7	●		東京大学 岩本研	DNA	55	2014/9
8	●		国立長寿医療研究センター	CSF	46	2014/9
9	●		秋田大学 精神医学	CSF	25	2015/8
10	●		理化学研究所 (BBJ)	DNA	86	2014/12
11			NCNP 免疫研究部	芽球	22	2015/1
12	●		Phenomenome (カナダ)	血漿	120	2015/5
13	●		放射線医学総合研究所	血漿	102	2015/9
14	●		吉林大学	DNA	200	2016/2
15			NCNP 免疫研究部	DNA	27	2015/12
16			NCNP 疾病六部	CSF	14	2015/4
17			NCNP 疾病三部	CSF	5	2015/12
18			NCNP 神経内科	DNA	6	2015/12
19	●		理化学研究所 (BBJ)	DNA	161	2016/1
20			NCNP 臨床検査部	情報	30	2015/11
21			NCNP 臨床検査部	情報	60	2015/11
22	●		Medimmune(米国)	血清	38	2016/8
23	●		富山大学	DNA	60	2016/3
24	●		群馬大学	血漿	120	2016/8
25	●		理化学研究所 (分子精神)	血漿	400	2016/3
26			NCNP 精神薬理研究部	血漿	80	2016/9
27	●	実費あり	大塚製薬株式会社	血漿	120	2016/12
28			NCNP 疾病四部	CSF	25	2016/11
29	●		熊本大学	CSF	80	2016/10
30			NCNP MGC	CSF	19	2016/8
31			NCNP 神経内科	CSF	47	2016/11
32	●		群馬大学	血漿	120	2017/1
33	●	実費あり	味の素株式会社	血漿	15	2017/2
34	●		東北大学 (T o M M o)	CSF	63	2017/3
35	●		千葉大学	血清	135	2016/12
36	●	実費あり	鳥居薬品株式会社	血漿	35	2017/5
37			NCNP MGC	CSF	12	2017/2
38			NCNP 疾病三部	血漿	102	2017/4
39	●		慶應義塾大学 鶴岡研/PIス	CSF・血漿	384・320	2017/1
40	●		慶應義塾大学	DNA	128	2017/3
41	●		国立医薬品食品衛生研究所	CSF・血漿	384・320	2017/1
42	●		国立病院機構脳神経医療センター	CSF	384	2017/2
43	●		武田薬品工業株式会社	CSF・血漿	18・18	2017/1
44			NCNP 疾病三部	CSF	63	2017/1
45			NCNP 疾病三部	CSF	5	2017/8
46	●	実費あり	富士ゼロックス株式会社	CSF	20	2017/10
47	●	実費あり	株式会社シーエムエル	DNA	6	2017/9
48	●		理化学研究所 (葛田研)	DNA	21	2017/8
49	●	実費あり	第一三共株式会社	CSF・血漿	12・12	2017/11
50			NCNP 免疫研究部	CSF・血清	26・26	2017/10
51	●	実費あり	武田薬品工業株式会社	筋芽細胞	4	2017/12
52			NCNP 神経内科	CSF・血清	6・5	2018/1
53	●		国立がん研究センター	DNA	300	2017/10
54	●		国立循環器病研究センター	CSF	30	2017/11
55	●		国立成育医療研究センター	CSF	60	2017/11
56	●		慶應義塾大学	DNA	64	2018/3
57	●		国立成育医療研究センター	CSF	30	2018/3
58	●		理化学研究所 (BBJ)	DNA	76	2017/12
59	●		千葉大学	血清	133	2018/3
60	●	実費あり	武田薬品工業株式会社	CSF・血漿	166・164	2018/3
61	●		国立病院機構脳神経医療センター	CSF	80	2018/3
62			NCNP 免疫研究部	DNA	96	2018/1

のべ62件の研究プロジェクトへ提供
うち外部42件、うち企業11件

2018.3.31現在

3. 試料を活用した研究成果

事例1 AMED GAPFREE 脳脊髄液・血液多層オミックス解析

○背景1：現状と課題

- うつ病：500万人、休業・自殺の原因
 - 統合失調症：70万（入院17万）
 - 診断は主観的、分類に明確な基準ない
 - 現在の治療法は限定的な効果
 - 病態は不明で新薬開発が困難
- バイオマーカー開発は喫緊の課題

○背景2：脳脊髄液の優位性

- 脳に最も近い臨床検体
 - アルツハイマー病では実用化済
 - 年間100以上の検体を収集中
 - 侵襲は、かなり軽減化できる
 - 先行研究は少ない
- 脳脊髄液にマーカーが含まれる公算大

○バイオバンクで保有するリソース

	検体数
統合失調	336
うつ病	212
双極	159
健常対照	313
その他	60
合計	1080



専属スタッフによるシステムで管理

脳画像・心理評価など付随情報も充実
血液・DNA収集済、腸内菌叢も収集開始
→世界最大級の精神疾患髄液リソース
プロテオミクス、miRNA等で4件の特許出願
IL-6, oxytocin, EA, Fibrinogen, eQTL
、NCAM、モノアミン、CART、G72等論文

○目的と戦略



脳脊髄液を中心に多層オミックス解析を行い、創薬バイオマーカーを開発

事例2 認知症疾患の診断バイオマーカーとしての脳脊髄液中分泌型APP α 、 β の有用性

背景・目的

アルツハイマー病(AD)を含む認知症疾患では、発症時にすでに病態が進行しているため、早期診断、治療が重要視されている。認知症疾患の生物学的診断バイオマーカーとしては、脳脊髄液(CSF)中の β アミロイド42(A β 42)、及びタウ(リン酸化タウ、総タウ)の有用性が確立されている。しかし、これらのみでは軽度認知障害(MCI)のような早期の段階での鑑別診断には十分でなく、MCI以前の病期に特異的な新たなバイオマーカーの同定が求められている。本研究では、病態に関連する候補物質として、CSF中の分泌型アミロイド前駆体タンパク(sAPP α 、sAPP β)に着目し、認知症疾患のバイオマーカーとしてのこれらの物質の意義を検討するための多施設共同研究を行った。

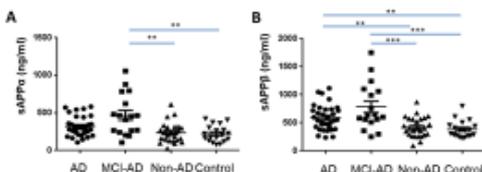
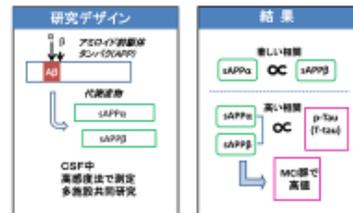
方法

NCNPを含む3施設で収集されたCSF検体を用いた。NCNPの検体は、主にNCNPバイオバンクより提供された。対象を4つの疾患群(AD、ADを原因とする軽度認知障害[MCI due to AD、MCI-ADと略]、非AD認知症、非認知症コントロール)に分けて、検討した。sAPP α 、 β の測定はサンドイッチELISAキット(IBL社)を用いて、感度を高めるため独自に改良を加えた方法で行った。総タウ(T-tau)、リン酸化タウ(p-tau)、A β 42は定法に従って測定された。

結果・結論

結果：sAPP α とsAPP β の間に非常に高い相関があること、sAPP α 、sAPP β はともに、リン酸化タウ、総タウと高い相関を示すこと、sAPP α はMCI-AD群で、sAPP β はAD群及びMCI-AD群で有意に高値を示すことが判明した。ROC解析の結果から、sAPP α 、 β はMCI-ADの診断のための良好な鑑別能を有することが示唆された。

結論：sAPP α とsAPP β の間の非常に高い相関はこれまでの報告と一致していた。sAPPsとタウの間の高い相関から、sAPP α 、 β がともに病態に関連性を持つことが示唆される。さらに、sAPP α 、 β はともにMCI-ADの有効な診断バイオマーカーとなりうること、MCI-ADと他の認知症疾患の鑑別にも有用な可能性があることが示唆された。



sAPP α 、sAPP β は共に、MCI-AD群で、非AD認知症群、非認知症群に比べて高値を示した。sAPP α 、sAPP β は、AD群と比べてもMCI-AD群で高い傾向があった。

Araki W et al., Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders, Biomarker Research Biomarker Res. 5:28, 2017

【NCGM】

1. NCGMバイオバンクの概要と特色

平成 29 年度末までの新規同意取得数は約 1 万名に至った。合併症を持つなど、様々な疾患の試料の収集を継続している。また、持続感染症等では時系列に沿った収集を引続き行っている。

肝炎・免疫研究センターのある国府台病院受診者および、エイズ治療開発センターにおいてもバイオバンクへの参加同意取得を行っている。特にHIV感染患者においては、1千人以上からバイオバンクの同意を得ている。このようにHIV感染患者との間に良好な信頼関係を構築し、順調にバイオバンクへの参加者を増やし、HIV感染症の詳細な臨床データが付随した、他に類を見ない、貴重な疾患バイオバンクを構築している。

総合診療と特色とする面からは、企業からの要望を参考に、①「入院手続き時に包括的同意の取得」・②「入院前検査採血と同時に研究用採血の実施」を一部のクリニカルパスに載せたことで、手術前のタイミングでの採血と、感染症情報の付随した検体の収集を可能にした。同時期に手術組織の収集についての検討をはじめ、平成 29 年度中に手術組織(※)の収集に着手した。

また、外部からの試料等受入れの体制も整っており、他大学との多施設共同研究により収集された希少疾患試料の受入れを行うための手続きを行った経験もある。

※ 今後展開していく収集物として、「脳梗塞急性期患者に対する脳血管内治療で除去した脳血栓の病理提出検体」「リンパ浮腫のリンパ節・脂肪組織・皮膚」「がん」を予定している。

2. 活動報告

平成 29 年度のバイオバンク検体利活用については、NCGMが関わった研究課題への利用 6 件(累計 8 件)、NCGMが関わらない研究への提供 3 件(累計 4 件)を行った。より多くの研究需要に応えるために、検体種類の豊富さや、時系列での検体収集について引続き検討を進める。また、さらに企業等での活用を推進するために需要の分析や問合せのしやすさについて見直し、試料提供に至るまでの迅速性と柔軟な対応を追求していく。

3. 試料と情報を活用した研究成果

NCGMバイオバンクから試料と情報の提供を受けた各研究において、試料提供者への活用報告として公開可能な範囲で情報公開を行っており、企業や研究者からご理解とご協力をいただいている。これから医学研究を立案する研究者の参考にもなれば幸いである。

(平成 29 年度末日時点の利活用公開情報)

● NCGM が関わらない研究例(公開可能な情報のみ)				
配布年度	研究課題	課題概要	試料種類	企業 / アカデミア
H29	DNA コンピューティング技術を用いた早期癌診断マーカー-miRNA の迅速パターン認識	胆管癌についての研究	—	アカデミア
H29	ウイルス量測定機器の精度に関する研究	体外診断用医薬品申請資料として、HIV-RNA 陽性検体を 20 本程度およびパンサーシステムを使用し、既承認品コバス 6800/8800 システム HIV との相関性を取る。	—	企業
H29	自己免疫疾患治療に関する研究	自己免疫疾患患者血清 3 検体を用いて臨床での有用性を予見するための評価を実施する。	血清	企業
H28	腎機能低下と相関する新規バイオマーカーの探索および臨床開発	慢性腎臓病患者の血漿および尿を使ったメタボロミクス、プロテオミクス解析を行い、腎機能低下と相関するバイオマーカーを探索する。	血清 血漿 尿	企業
● NCGM が関わった研究例(公開可能な情報のみ)				
配布年度	研究課題	課題概要	試料種類	企業 / アカデミア
H29	脂質異常症の遺伝子解析研究	国立国際医療研究センター病院受診中の脂質異常症、300 例を対象とする。	DNA	アカデミア
H29	肝線維化に関する研究	これまでの肝線維化研究から独自に見出した因子について、肝炎患者の血中濃度と線維化の進行度との関連性を調べることで、肝線維化の診断または治療標的としての可能性を評価する研究である。慢性肝疾患の患者血清を 20 症例程度測定する。	血清	アカデミア
H29	乾燥濾紙法(DBS)を用いた B 型肝炎病態関連ゲノム解析法の開発と応用	肝炎・免疫研究センターにおいて乾燥濾紙法を用いた B 型肝炎病態関連ゲノム解析の有効性を検討する。対象は B 型肝炎患者 30 名、非感染者成人 10 名。	DNA	アカデミア
H29	新たな赤痢アメーバ症診断系(E. histolytica)抗原検査開発のための研究	診断遅れが原因で、致死的な感染症を引き起こす、赤痢アメーバ症の迅速かつ簡便な診断手法開発のための研究を、バイオバンクに保存されている血液検体により行う。	血清	アカデミア

H29	multiplex LAMP 法の輸入感染症診断における性能評価のための後ろ向き研究	海外渡航後に当院を受診しデング熱、チクングニア熱、ジカウイルス感染症のいずれかと診断された患者の血清を用いて multiplex LAMP 法による検査を行い本機器の性能評価を行う企業との共同研究である。	血清	企業
H29	HIV 感染症に関する臨床ゲノム情報に関する研究	HIV 感染者臨床ゲノム情報データベースを構築する。本研究で得られたゲノム情報は個人識別には使用されることはない。国立感染症研究所、東京大学などとの多施設共同研究	PBMC 血漿 血清	アカデミア
H28	ウイルス性肝炎に関するデータベース整備	全国から肝炎患者の検体や詳細な臨床情報を収集し、それらと各患者のゲノム解析データを組み合わせ、統計解析する。最終的には、AMED や臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携して情報を共有する。	DNA, 血清	アカデミア

(※H28 1 課題 未公開)



**国立研究開発法人
国立国際医療研究センター**
National Center for Global Health and Medicine

**NCGM
センター病院**



- 血液・DNA等の収集
- 糖尿病等生活習慣病の生体試料・高精度な医療情報の収集
- HIV感染者の血液検体を収集 (ACC)
- 帰国後の発熱・デング熱等に関する血液検体の収集 (DCC)





試料等の提供実績について

- **多様な疾患検体の提供実績**
 - ・ 肝、胆、脾 疾患 ・ HIV ・ 自己免疫疾患
 - ・ 慢性腎臓病 ・ 脂質異常症 ・ 赤痢アメーバ症
 - ・ 輸入感染症
- **研究利活用例**
 - ・ 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。
 - ・ これまでの肝線維化研究から独自に見出した因子について、肝炎患者の血中濃度と線維化の進行度との関連性を調べることで、肝線維化の診断または治療標的としての可能性を評価した。

今後の展望

- 1 セット検体 (手術前後/組織とのペア) の収集
- 2 提供可能試料種類の拡大
- 3 研究残余試料の受入れを推進
- 4 ご相談から提供までの時間短縮






【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。また、特に胎児異常・合併症妊娠例については、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。そのため、小児の希少疾患・難病だけでなく、妊娠中の詳細な臨床情報も付加された正常・異常分娩のゲノムDNAも数多く集まり、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、今年度は検体の管理や匿名化、臨床情報の抽出をより確実にするシステム(LIMS)を導入し、分譲・共同研究が行いやすい環境を整備している。

2. 活動報告

現時点での登録者数は1,326人、検体数は2,318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30件(2018年4月1日時点)、共同研究実施機関数は、企業0、大学50、その他6(2018年4月1日時点)となっている。研究論文数は、2010年から2018年までの累計で、111報となっている。

3. 試料を活用した研究成果

当バンクは、当センターが解析拠点となって進められている小児希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)と連携し、疾患の原因解明に取り組んでいる。リソースの一つである健常者のゲノムDNAが共同研究に使用された例として、上記で述べたIRUD-Pが挙げられる。当バンクでは、1)明らかな基礎疾患がなく、2)妊娠合併症がなく、3)胎児・新生児異常がない、「日本人正常分娩集団」から血液を収集した。そこからDNAを調整し、全ゲノム網羅的に遺伝情報を取得、これらのデータを対照検体として解析され、エクソーム解析の現場で幅広く利用されている。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、がんや慢性疾患を念頭に設計されており、妊娠分娩歴の詳細なデータ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、当バンクのリソースの一つである「胎盤」を用いて、従来培養が困難とされていたヒトトロフォブラストの初代継代に成功した。Rhoシグナル経路にあるROCK阻害剤(Y-27632)を用いて、Rhoシグナル経路を阻害したところ、トロフォブラストの増殖と分化誘導に成功し、Rhoシグナル経路がトロフォブラストの分化や機能において重要な役割を果たすことが示唆された。また、

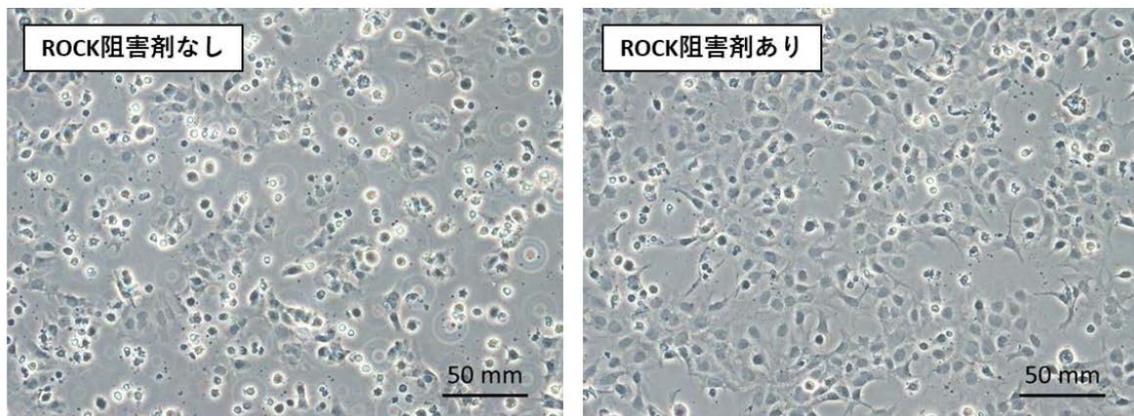
正常なヒトトロフォブラスト培養系が存在しなかったため、これまで培養細胞を用いた実験は困難であったが、当バンクが提供する培養可能な上記のトロフォブラストは、今後様々な胎盤研究に利用可能と期待される。

このように成育バイオバンクは、周産期医療、病態解明に向けた研究の現場にて多く利用されている。

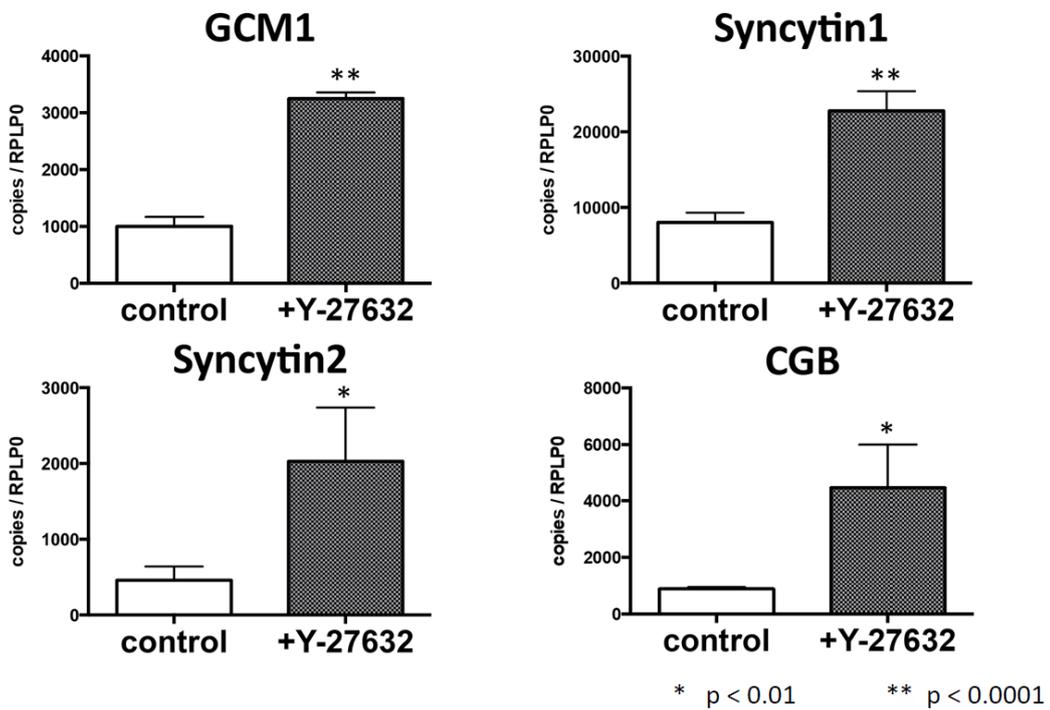
ROCK阻害剤（Y-27632）を用いて、Rhoシグナル経路を阻害した。

→ トロフォブラストの増殖と分化誘導に成功

→ Rhoシグナル経路がトロフォブラストの分化や機能にて重要な役割を果たすことが分かった。



ROCK阻害剤（Y-27632）は、ヒトトロフォブラストの増殖を促す。



ROCK阻害剤 (Y-27632) は、トロフォブラスト分化マーカーである遺伝子の発現を促進した。

【NCGG】

1. NCGG バイオバンクの概要と特色

NCGG においては、バイオバンクはメディカルゲノムセンターに所属し、認知症を初めとする高齢者に多い疾患の検体および臨床情報を収集・管理している。

NCGG バイオバンクにおいては、検体情報の管理は独自に開発した“Biora”とよばれるシステムにより行われている。このシステムは既に登録商標を取得している。また他分野における試料管理にも活用が可能である。さらに、臨床情報の充実を図るシステムの改修を、年度を通して行っている。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

2017 年度には 1,052 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。試料の提供については、共同研究として 11 件、有償での分譲として 1 件を行った。

NCBN 以外のバイオバンクとの連携として、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) との共同研究契約が締結され、包括的な連携に基づく共同研究が開始された。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は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に取り組む予定である。

3. 試料を活用した研究成果

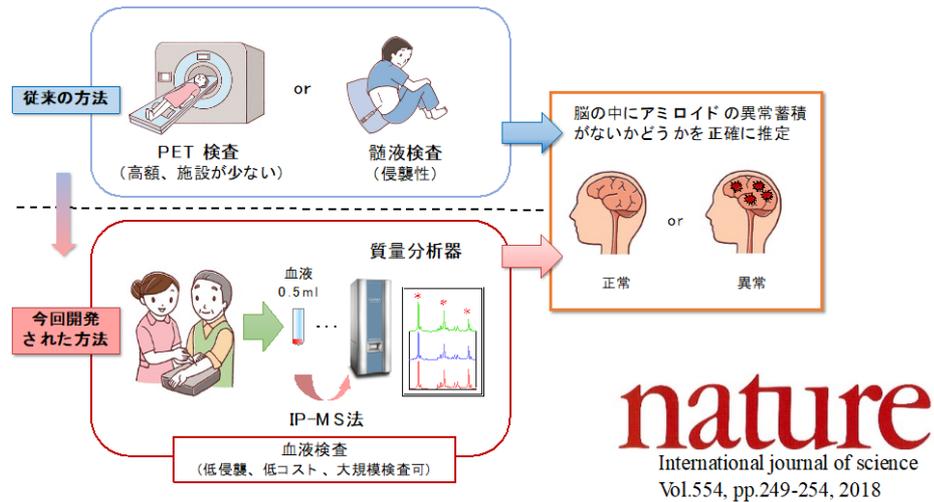
バイオバンクを活用した研究成果は 11 報 (累計 107 報) であった。特に、島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と NCGG との共同研究として、アルツハイマー病の原因物質とされる脳内アミロイド β の蓄積状態を捉える血液バイオマーカーの開発に成功したことが Nature(554:249–254, 2018) に発表され注目を集めたが、これには NCGG バイオバンクの標準試料取扱い手順 (SOP) に基づく適切な試料処理が大きく寄与していた。

以上、今年度の NCGG バイオバンクの実績を概説した。今後さらに保管試料・情報の活用を推進し、老年病研究の発展に積極的に貢献してゆく所存である。

利活用例 1

NCGGと島津N 作C (田中耕一記念質量分析研究C) による脳内アミロイド(判定マーカー)の共同研究に試料・G 報を提供しました)

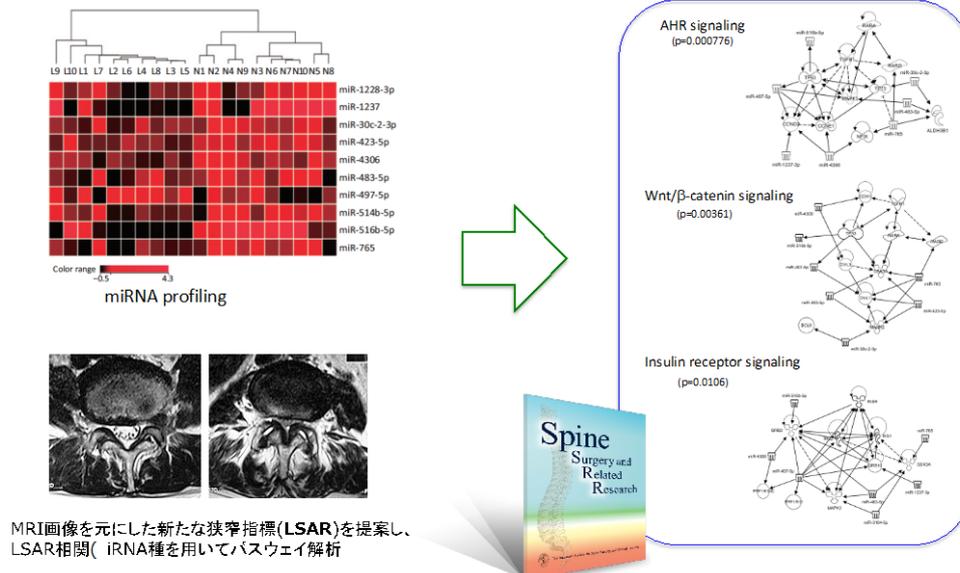
研究チームは、バイオバンクの血液試料を含む大規模なサンプル解析を行ない、脳内アミロイドβの蓄積を判定する高精度バイオマーカーを確立しました。その成果はNature誌に掲載されました。



利活用例 2

腰部脊柱管狭窄症の病態を研究するチームに試料・情報を提供しました。

研究A ームは) 黄色靭帯のトランスクリプトーム解析から) 黄色靭帯S N 肥厚にL 与するシグナI パスウェイをR 定しました。その成果は脊椎M 科の専門誌SSRR誌に掲載されました。



Mori T, et al.: SSRR Vol.1, 211-217, 2017