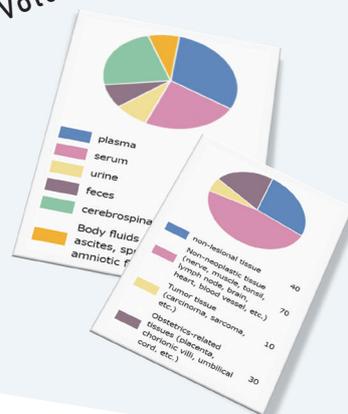


NCBN NEWSLETTER

National Center
Biobank Network

ナショナルセンター・
バイオバンクネットワーク

2024.12.24 Volume 10 No.2



Feature

広がるコントロール群全ゲノム解析データの利用

2019年に始まった「全ゲノム等解析計画」において、NCBNはコントロール群(全部で約22,000例)のうち9,850例の全ゲノム解析を行いました。そのデータは共同研究という形で利用されており、課題数は2024年12月現在、22に上っています。これまでに論文として発表された成果の概要を表にまとめました。

1、2、3、5は、全ゲノム等解析計画の難病のプロジェクトの研究者との共同研究です。1と2は難病・希少疾患に関係する病的バリエーションを抽出したものです。コントロール群のデータは日本人の一般集団におけるゲノムバリエーションの種類と頻度を示しており、患者さんの全ゲノム解析でこのデータに含まれないバリエーションが見つかった場合、それは疾患に関係している可能性が高いと考えられます。3と5は、炎症性腸疾患の病態や薬の効き具合と遺伝子多型との関係を解析したものです。

4は、全ゲノム等解析計画のがんのプロジェクトの研究者との共同研究です。がんゲノムとコントロールゲノムの比較からがんに関係する変異を効率的に抽出する手法の研

NCBN中央バイオバンク長 徳永勝士

究で、大規模な構造変異やエピゲノム変異も抽出することを目指しています。

これらの他にもin pressや投稿中の論文が5編以上あるなど、成果の発表が続く予定です。共同研究者には、必要に応じて、単にデータをお渡しするだけでなく解析法の要望にも応えており、「使いやすい」と思っていただけというようです。難病のプロジェクトでも全ゲノム解析を我々のグループが担当しているため、コントロール群との解析ソフトの違いによるエラーが起きにくいという利点もあります。また、全ゲノム等解析計画の枠組み以外に、日本人の集団遺伝学の研究に使いたいという研究者もおられます。今後も利用が伸びていくと期待しています。

一方、2024年4月、NCBNコントロール群のデータは、東北メディカル・メガバンク計画とバイオバンク・ジャパンのデータと共に、AMED(日本医療研究開発機構)が整備を進めている「AMEDデータ活用プラットフォーム(CANNDS)」に登録されました。CANNDSを通じて、コントロール群のデータが共同研究以外の形で活用されることを願っています。

NCBNコントロール群ゲノムを利用した成果論文

	論文情報	共同研究代表者	概要
1	Wilson disease (novel ATP7B variants) with concomitant FLNC-related cardiomyopathy. Hum Genome Var. 2024 Aug 29;11(1):34.	聖マリアナ医科大学 山野 嘉久	ウィルソン病の新規病的バリエーションに、既知の変異によるフィラミンC関連心筋症が伴う症例を発見。
2	Association study of GBA1 variants with MSA based on comprehensive sequence analysis -Pitfalls in short-read sequence analysis depending on the human reference genome. J Hum Genet. 2024 Jul 18.	東京大学 辻 省次	多系統萎縮症(MSA)にGBA1遺伝子バリエーションが関係している可能性が高いことが明らかになった。
3	Genetically Predicted Higher Levels of Caffeic Acid Are Protective Against Ulcerative Colitis: A Comprehensive Metabolome Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2024 Jun 29; izae143.	東北大学 角田 洋一	遺伝的に高カフェイン酸レベルが予測される人は潰瘍性大腸炎に抵抗性を示すことがわかった。
4	Assessing the efficacy of target adaptive sampling long-read sequencing through hereditary cancer patient genomes. NPJ Genom Med. 2024 Feb 17;9(1):11.	国立がん研究センター 白石 友一	遺伝性のがんに関係するゲノム変異、エピゲノム変異を効率的に抽出するためのパイプラインを開発。
5	HLA-DQA1*05 and upstream variants of PPARGC1B are associated with infliximab persistence in Japanese Crohn's disease patients. Pharmacogenomics J. 2023 Nov; 23(6): 141-148.	東北大学 角田 洋一	インフリキシマブによるクローン病の治療持続性に関係する2種類の遺伝子多型が明らかになった。

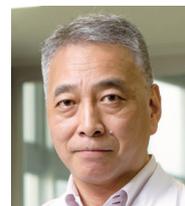
高尾昌樹先生に聞く

NCNPブレインバンクの取組み～医学研究に活かす脳試料とデータの収集～



高尾昌樹先生
国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院
臨床検査部 総合内科部 部長

聞き手 後藤雄一
NCBNバイオバンク長会議 議長
(NCNPメディカルゲノムセンター 特任研究部長)



死後脳を保存・提供するブレインバンク

後藤:まずNCNPブレインバンク*1の成り立ちや特徴についてお聞かせください。

高尾先生:NCNPブレインバンクは、病理解剖によって取り出した脳の組織を保存し、その組織を提供して医学研究に活かすことを目的としています。従来、病理解剖で取り出した組織はホルマリン固定したり顕微鏡標本を作製したりして長期保存してきましたが、こうした保存方法では、遺伝子解析など分子生物学的手法を駆使する最近の医学研究に使うことができません。そこで、10年ほど前に、病理解剖した直後にマイナス80℃で凍結保存する方法に変更し、現在では、凍結脳を含め、多数の脳組織を保存しています。

また、脳の病気の原因を解明したり治療法を開発したりするためには、1つの病気に対して100例といった症例が必要です。このためNCNPブレインバンクでは、さまざまな神経・精神疾患について多数の死後脳を系統的に集めています。さらに、これらの試料に対して臨床情報や画像データを紐づけ、より研究に活かしやすい形で保管しています。

日本では、病理解剖に患者さんのご遺族の同意が必要なので、少しでも多くの方にご協力いただけるよう、患者さんがブレインバンクの目的に賛同下される場合には生前登録もお願いしています(図)。コロナの影響もあり、病理解剖の実施数が世界的に減っていますが、生前登録をもとにご遺族から病理解剖のご連絡をいただける場合もあり、NCNPでは年間20例程度の解剖数を維持できています。

死後脳を用いた研究は重要だが、事業継続性に課題あり

後藤:日本ではNCNP以外にもブレインバンクを備えている施設はあるのでしょうか。

高尾先生:いくつかの大学病院や民間病院が備えていますが、基本的にそこで保管された試料はその施設内での研究に使われてきたことが多いと考えます。ですが、研究に役立てるにはやはり多数の症例で検討をする必要があります。例えば、米国ではパーキンソン病に特化したブレインバンクがあり、全米からその施設に患者さんの死後脳が集まる体制になっています。そうした体制に少しでも近づけようと、2016年から日本医療研究開発機構(AMED)の研究費で、日本ブレインバンクネット(JBBN)*2というプロジェクトを開始し、NCNPがその代表を務めています。JBBNは、NCNPブレインバンクを中心に国内の10を超えるブレインバンクとその関連施設が参加するネットワークで、オールジャパンで日本の精神・神経疾患の研究を支援するための体制を目指しています。

後藤:NCBNも6つのナショナルセンター(NC)がネットワークを組んでいます。ただ、試料の処理の仕方が一定でないなど、複数の施設の試料を一緒に扱うのはなかなか難しいのですが、その点についてJBBNはどのようにしているのでしょうか。

高尾先生:それはまさに我々が力を入れていることです。例えば、脳試料を管理・提供する上では、その脳の疾患名、病気のステージなどについて正確な病理診断が必要ですが、診断方法が施設間で異なると試料にばらつきが出てしまいます。そこで、そうしたことを防ぐため、全ての施設が同じ手法・同じ機械を使い、診断基準を統一しています。現在は試料に関する情報のデータベース化を進めており、どういった疾患を何例保管しているかが外部の研究者から見てもわかるような管理体制を目指しています。

*1: <https://brain-bank.ncnp.go.jp/>

*2: <https://jbbn.ncnp.go.jp/>

後藤：活動の現状はいかがですか。

高尾先生：ヒトの精神・神経疾患を研究するにはマウスの脳では限界があるため、ヒトの死後脳は研究者からの要望がとでも多くあります。JBBNの果たす役割は非常に大きいと感じています。

しかし、事業継続性に関しては、ブレインバンクの維持費用という大きな課題があります。例えば、凍結脳の保管にはフリーザーなどの設備とその維持費が必要ですが、JBBNの参加機関が自前でそれをすべてまかなうのは大変です。今はAMEDから研究費をいただいておりますが、期限のあるものですので、医学研究への貢献という目的を果たすには継続的な研究費が必要でしょう。

後藤：NCBNも同様の課題を抱えています。研究のインフラに関わることなので、10年単位の予算をつけてもらわないと、なかなか安心して事業を進められないと実感しています。

バイオバンクとの連携と、未来を見据えた試料・データの保存

後藤：NCBNとの連携についてはいかがでしょうか。調べたところ、NCNPバイオバンクの髄液の登録とNCNPブレインバンクの登録を両方している患者さんが100人くらいいらっしゃいました。同じNCNP内なので、両者の間で試料やデータを紐づけるといった連携ができれば、非常に貴重な研究材料になり、使いたいという研究者もいるのではないかと思います。

高尾先生：私も以前から、同じことを考えていました。今ブレインバンクでは脳試料に約80項目の臨床・病病情報を紐づけてデータベース化することを目指していますが、さらに髄液の試料とも紐付けられれば素晴らしいですし、医学研究に貢献したいという患者さんの意向にも沿うことになると思います。ただ、そのためには人手や費用が必要になりますが・・・。

後藤：そうですね。日本の医学研究を推進するために、ブレインバンクとバイオバンクの連携が必要なこと、またそれぞれの運営にあたる専門のスタッフが必要なことは、私のほうからも機会があるごとにアピールしていきたいと思います。最後に、5年後10年後を見据えて、ブレインバンクをどう展開していくかお聞かせください。

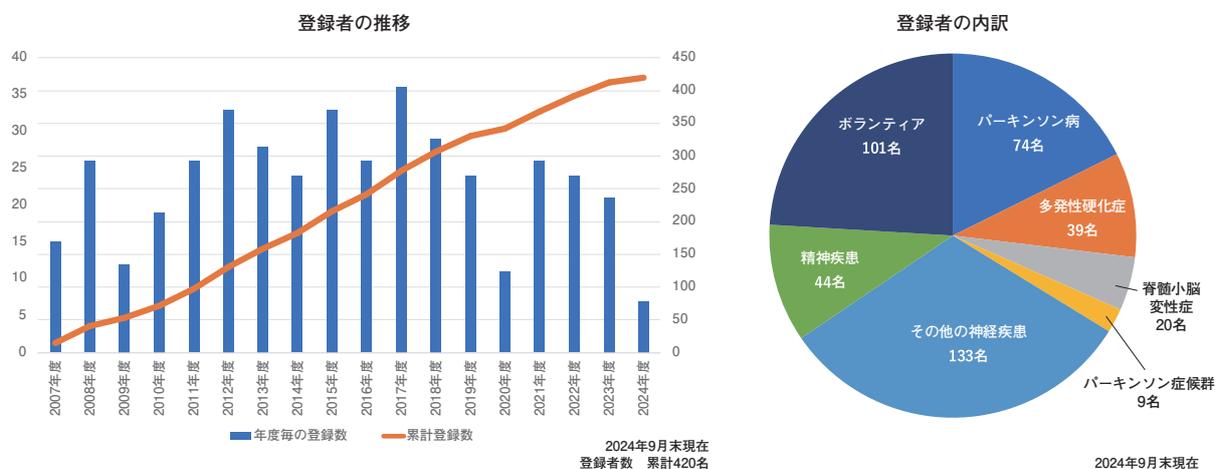
高尾先生：1つは先ほど申し上げたJBBNのデータベースの充実化です。モニター上で倍率や観察位置を変えて観察できるバーチャルスライドなど、顕微鏡のデジタル画像は研究でかなり使われるようになっているので、そうしたデジタル画像の保存を積極的に進めていきます。また、NCNPブレインバンクでは最近、Xenium^{ゼニウム}という最先端のシステムを導入しました。これは切片上の位置情報を保持したまま単一細胞レベルで遺伝子発現解析ができるシステムで、新たなデータを集められると期待しています。

後藤：NCNPブレインバンクの試料は、クライオ電子顕微鏡による解析にも使えますか。

高尾先生：はい。実際、NCNPブレインバンクを含むJBBNの試料が、海外を中心にクライオ電子顕微鏡を用いた研究に使われ多くの成果が出されています。

後藤：それは素晴らしいですね。試料をこれからの医学研究に活かすためには、最先端の研究手法に対応できるように工夫した形で保存していくことは非常に重要だと思います。

高尾先生：ありがとうございます。もう1つ、未来を見据えた取組みとしては、ブレインバンクを引き継いでいってくれる後進の育成にも力を入れていきたいと思っています。病理解剖は夜中に行ったり他の施設に出向いたりするので体力が必要です。私の次の世代を育て、世代交代がスムーズにできるようにすることも大変重要なテーマです。



図：NCNPブレインバンクの生前登録者の推移と内訳

累計登録者数は400名を超えている。JBBNに参加するNCNP以外の施設の中にも、生前登録のお願いをしているところがある。

今年度の学会出展

今年度も、海外を含む多くの学会に出展することができました。すでに来年度初めの出展予定も決まっています。皆様のご来場をお待ちしています。

学会名	開催地	開催日
済 第66回 日本老年医学会学術集会	名古屋	2024/6/13-15
済 第9回 クリニカルバイオバンク学会シンポジウム	仙台	2024/8/2-3
済 第56回 日本医療検査科学会*	横浜	2024/10/4-6
済 第69回 日本人類遺伝学会	札幌	2024/10/9-12
済 American Society of Human Genetics	Denver	2024/11/5-9
済 第43回 日本認知症学会学術集会	郡山	2024/11/21-23
済 第47回 日本分子生物学会	福岡	(オンラインポスター) 2024/11/26 (オンサイト) 2024/11/27-29
第89回 日本循環器学会学術集会	横浜	2025/3/28-30
第128回 日本小児科学会	名古屋	2025/4/18-20
第69回 日本リウマチ学会	福岡	2025/4/24-26

*バナー広告出稿

NCBNウェブサイト新規ページを公開

2024年9月に「ご利用の流れ・試料提供までの期間」ページを公開し、NCバイオバンクの試料の利用に関する問い合わせから、実際に試料が提供されるまでの流れをまとめました。各段階でどのような申請が必要となり、どのぐらいの日数がかかるのかを利用者がイメージしやすいようにイラスト化しています。試料の利用を希望される方は、お問い合わせになる前に以下のページを一度確認いただければ幸いです。

<https://ncbiobank.org/utilization/index.php>

Catalogue database

NCBNカタログデータベース試料登録情報 (2024年12月10日時点)

NCBNの活動にご理解、ご賛同いただきましてありがとうございます。患者さまのご協力により、試料登録数の合計は525,485件(2024年6月17日時点)から558,380件(2024年12月10日時点)へと着実に増えています。生体試料種別、ICD-10コード別の登録数は表の通りです。

生体試料種別登録数一覧

生体試料	GNC	NCC	NCVC	NCNP	NCGM	NCCHD	NCGG
生細胞	31,333	0	31,333	0	0	0	0
血液・血清・体液等	254,234	61,205	70,411	26,912	56,770	1,246	37,690
組織	33,610	19,900	535	10,919	0	1,616	640
核酸	238,385	122,410	59,278	23,265	14,951	1,699	16,782
その他	818	0	0	0	818	0	0
合計登録検体数	558,380	203,515	161,557	61,096	72,539	4,561	55,112

カタログデータベースでは、病名、生体試料種別、年齢・性別などから登録試料を検索することができます。最新の統計もご覧いただけます。

■情報の確認・検索はこちらから

PC▶

<http://www2.ncbiobank.org/Index>

スマホ▶



ICD-10コード別疾患登録数一覧

ICD10分類	GNC	NCC	NCVC	NCNP	NCGM	NCCHD	NCGG
A00-B99 感染症および寄生虫症	7,508	23	1,601	106	4,814	6	958
C00-D48 新生物	77,984	67,755	4,387	319	3,900	109	1,514
D50-D89 血液および造血系の疾患並びに免疫機構の障害	2,512	11	1,846	45	297	23	290
E00-E90 内分泌、栄養および代謝疾患	24,073	14	18,206	1,128	3,489	20	1,216
F00-F99 精神および行動の障害	12,609	1	1,784	5,095	385	6	5,338
G00-G99 神経系の疾患	28,423	2	6,948	15,574	612	7	5,280
H00-H59 眼および付属器の疾患	6,406	0	2,567	182	1,522	8	2,127
H60-H95 耳および耳様突起の疾患	1,944	0	894	54	130	1	865
I00-I99 循環器系の疾患	35,334	14	27,430	1,447	3,901	9	2,533
J00-J99 呼吸器系の疾患	6,723	64	3,992	105	1,158	16	1,386
K00-K93 消化器系の疾患	13,880	175	7,683	140	4,273	25	1,584
L00-L99 皮膚および皮下組織の疾患	3,036	11	862	29	353	16	1,765
M00-M99 筋骨格系および結合組織の疾患	9,664	42	4,005	462	1,361	22	3,772
N00-N99 泌尿器系の疾患	10,235	67	6,442	167	1,938	8	1,613
O00-O99 妊娠、分娩および産後<母>	1,333	0	802	2	96	432	1
P00-P96 围産期に発生した病態	331	0	44	8	0	279	0
Q00-Q99 先天奇形、変形および染色体異常	3,652	15	2,954	324	87	235	37
R00-R99 症状、徴候および異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	7,499	14	4,520	305	358	10	2,292
S00-T98 損傷、中毒およびその他の外因の影響	8,857	17	3,255	2,876	574	22	2,113
U00-U99 特殊目的用コード	1,788	2	79	73	1,369	1	264
V00-Y98 傷病および死亡の外因	112	0	83	3	5	4	17
Z00-Z99 健康状態に影響をおよぼす要因および保健サービスの利用	17,657	10	9,225	1,945	1,228	913	4,336

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) は、6つの国立高度専門医療研究センター (NC) が「新たな医の創造」に向けて個々の疾患専門性を尊重しつつ、ネットワーク型・連邦型の組織形態で運営するバイオバンク事業です。

NCBN中央バイオバンク事務局

〒162-8655

東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター内

Tel:03-5273-6891

mail:secretariat@ncbiobank.org

<https://www.ncbiobank.org/>



National Center
Biobank Network