

【令和元年度実績】

1. コホート調査と地域の健康復興への貢献

No.37 ①-1 東北大学復興アクションの着実な遂行

計画

東北メディカル・メガバンク計画で行ってきたコホート調査においては、平成 28 年度までに約 15.7 万人の参加(岩手県における岩手医科大学による実施分 3.2 万人も含む)を得て日本最大級のコホートを形成し、このうち、7.3 万人規模の三世代コホートは、出生からの家系付きゲノムコホートとして世界最大規模に達した。平成 29 年度からは詳細二次調査を含む追跡調査を実施している。

平成 30 年度までに、詳細二次調査を 23,418 人(平成 29 年度からの累計は 41,691 人)のコホート参加者に対して実施するなど追跡調査を順調に実施した。また、コホート調査の一環として行っている MRI 画像測定を含む「脳とこころの健康調査」において、目標としていた 1 万人に対する実施を達成した。さらに、ToMMo クリニカルフェロー制度により、被災地の医療機関等に若手医師延べ約 100 名を派遣しており、宮城県をはじめとした各自治体・医療機関からは取組への謝意と継続の要請を受けている。令和元年度は引き続き詳細二次調査を含む追跡調査の実施、地域医療支援を実施する。なお、MRI 調査については令和元年中に第一段階を終了し、第二段階の撮像に入る。

コホート調査の個別の結果は、各参加者に直接伝えられ健康向上へ役立ててもらっているが、特に極端な異常値を示した場合は、参加者の利益を最優先と考えて、早急な医療機関受診を勧める緊急回付状を送付しているがこれらの取り組みについても継続して実施していく。

実績報告

東北メディカル・メガバンク計画で行ってきたコホート調査においては、平成 28 年度までに約 15.7 万人の参加(岩手県における岩手医科大学による実施分 3.2 万人も含む)を得て日本最大級のコホートを形成し、このうち、7.3 万人規模の三世代コホートは、出生からの家系付きゲノムコホートとして世界最大規模に達した。平成 29 年度からは詳細二次調査を含む追跡調査を実施している。

令和元年度(～令和2年3月)は、詳細二次調査を 22,620 人(平成 29 年度からの累計は 64,311 人)のコホート参加者に対して実施するなど追跡調査を順調に実施した。また、コホート調査の一環として行っている MRI 画像測定を含む「脳とこころの健康調査」のベースライン調査において、目標としていた **1 万人を超過する 12,268 人に対する実施を達成した**。さらに、ToMMo クリニカルフェロー制度により、被災地の医療機関等に若手医師延べ約 100 名を派遣しており、宮城県をはじめとした各自治体・医療機関からは取組への謝意と継続の要請を受けている。令和2年度も引き続き詳細二次調査を含む追跡調査の実施、地域医療支援を実施する。なお、MRI 調査については令和元年 10 月に第一段階を終了し、同月に第二段階の撮像に入り、すでに約 480 人の二回目の撮像を行っている。

コホート調査の個別の結果は、各参加者に直接伝えられ健康向上へ役立ててもらっているが、特に極端な異常値を示した場合は、参加者の利益を最優先と考えて、早急な医療機関受診を勧める緊急回付状を送付している。令和元年度も継続して実施し、これまでに、血圧異常や心機能障

害等の異常を主回付として令和元年度は 94 件(詳細二次調査での累積 204 件)の緊急回付状を送付した。

2. バイオバンクや解析基盤提供を通じた医学研究への貢献

No.22 ②-1 経済・社会的課題に応える戦略的研究の推進

計画

東北メディカル・メガバンク計画によるバイオバンクとして、令和元年度には当計画が実施中のコホート研究の詳細二次調査において生じる試料・情報の収集を継続する。また、平成 30 年度までの 4 年間で 21 件の試料・情報分譲及び 129 件の共同研究が成立し、外部研究者に 15,452 本の試料が提供されているが、継続的な第三者認証(ISO9001 品質マネジメントシステム、ISO27001 情報セキュリティマネジメント)取得などによる試料・情報の品質や管理技術の向上や、解析データの蓄積と統合データベースの充実を通して、保有する試料・情報のさらなる利活用促進を図る。さらに、収集した情報には、ジャポニカアレイによる疑似全ゲノム情報を加えて令和元年度には約 9,000 人分の疑似全ゲノム情報及び約 600 人分の NMR/MS メタボローム解析情報、及びそれぞれの対象者の生体試料、基本情報、調査票(生活)既往歴情報を統合データベース dbTMM に収載し、外部研究者に提供する。また、日本人全ゲノムリファレンスパネルは 4,700 人規模に拡張を行う。これらは、日本人多層オミックス情報参照パネル(jMorp)上で全世界の研究者に向けて順次公開を進める。

実績報告

東北メディカル・メガバンク計画によるバイオバンクとして、当計画コホート研究の詳細二次調査において生じる試料・情報 24,924 人分(累計 75,255 人分)を収集し、初回調査分を合わせて、保有試料数は 150,100 人分 3,875,000 本となった。

提供者の血液から DNA を抽出し、令和元年度には 41,499 本(累計 162,806 本)が当計画及び共同研究(2,000 本、累計 13,169 本)におけるゲノム解析に利用された。また、9,709 本(累計 35,427 本)の血漿試料が当計画のメタボロミクス解析に利用され、73 本(累計 3,823 本)の血清試料が共同研究として利用された。

提供者由来の増殖細胞試料として、EB ウイルス感染により持続的増殖が可能な不死化 B 細胞 737 人分(累計 3,953 人分、再樹立を含む)、増殖 T 細胞 733 人分(累計 4,385 人分、3/31 時点)を作製した。それら細胞試料のうち、159 人分(累計 286 人分)は長鎖シーケンサー解析やファームコゲノミクス等の当機構の研究に利用された。また、外部機関に提供した細胞試料を使った論文発表も行われた(Ped Rheumatol 2019)。

京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)とは 2016 年度より共同研究を継続しているが、提供した 6 人分の保存末梢血細胞の全てから iPS 細胞が樹立され、その性質も CiRA 保有の iPS 細胞と同等であることの記者発表を行った。本件については、新聞・ニュース等にて多数紹介された。また、産業競争力懇談会 2019 年度推進テーマプロジェクト「iPS 細胞の産業利活用に向けたエコシステム構築」のプロジェクト会議が当機構にて開催され、その最終提言の中でも当計画の細胞試料の利用可能性について大きく取り上げられた。

継続的に第三者認証(ISO9001 品質マネジメントシステム、ISO27001 情報セキュリティマネジメント)を取得し、試料・情報の品質や管理技術の向上に努めた。マスアレイ(multiplex PCR 法による簡易解析)を開発して、バイオバンク試料及びゲノム解析情報と提供者の関係の検討を行

い、取り違えなどのヒューマンエラーを検出し、PDCA サイクルによって、laboratory information management system の改修等を通してエラー発生を未然に防ぐための改善を実施し、AMED が主催する第8回バイオバンク連絡会(2019年10月25日)において「バイオバンク運営におけるISO9001 認証取得のメリット」として発表した。また、外部機関(北大、山梨大、京都大、SRL 等)からの試料管理に関する相談や見学に対応した。

解析情報の蓄積と統合データベース dbTMM の充実を進め、地域住民コホートの特定健診相乗り型の6万7千人分、三世代コホートのヘプタファミリーの家系情報付きの健康調査情報、3,600人分の肝炎検査情報が dbTMM で利用可能となり、総計で現在84,000人(うち34,000人はゲノム情報あり)まで分譲対象の範囲が大幅に拡大した。

ゲノム研究プラットフォーム利活用システムの研究開発のなかで、dbTMM をベースとして、バイオバンク横断検索システムを開発し、10月29日に初版をリリースした。現在、当計画、バイオバンク・ジャパン(BBJ)、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)、京都大学、東京医科歯科大学、筑波大学、岡山大学の保有する約30万人、65万検体の試料・情報を横断的に検索することができる。

また、試料・情報利活用に関するウェブサイトを更新して拡充し、国内の各種学会にてブース展示やパンフレット配布(約5,000枚)を行うなど利活用促進を図った。

当機構のバイオバンクは、一般住民のコホート研究試料を保管するバイオバンクとしては国内唯一のバイオバンクである。2019年4月から2020年3月までの1年間に120件(累計325件)の外部研究者からの問い合わせがあり、分譲申請手続き中のものが11件、分譲委員会承認済みのものが、分譲案件10件(累計32件)、共同研究案件9件(累計138件)となった。2019年度に分譲審査で承認された生体試料の内訳は、DNA60本、血清1,850本、血漿100本であった。

また、当バイオバンクを利用した研究論文は、外部機関から発表されたもので2015年から2020年3月31日までの累計で383件となった。

健常人のゲノム・オミックス情報基盤の整備に向けて、ジャポニカアレイを中心として、参加者の約8割に当たる12万人超のデータ取得を完了した(今年度上市したジャポニカアレイ NEO データ、約2.5万人を含む)。また、クリーニング及び疑似全ゲノム復元を進め、追加約6,000人、累計では約3.8万人分のアレイデータの分譲(制限公開)に至った。さらに、NMR/MSメタボローム解析を拡張し、5,000人以上の同データの追加解析により、累計1万人以上のメタボロームデータの公開に至った。これらの情報は基本情報、調査票(生活)既往歴情報等と合わせて、統合データベース dbTMM へ掲載し、外部研究者に提供することができた。

また、公開情報基盤である「日本人多層オミックス情報参照パネル(jMorp)」においては、9月2日に、日本人全ゲノムリファレンスパネルを4,700人規模に拡張し、健常人のレアバリエーション情報を拡充することにより、全世界の疾患研究等に貢献した。

加えて、疾患発症リスク予測スコアの開発を推進するため、データシェアリングを前提とした共同研究によりジャポニカアレイ NEO 解析から疾患発症との関連解析までをワンストップで実施する「GWASセンター」を整備した。今年度はすでに疾患検体を含む約1万検体の申込みがありデータ取得を実施できた。

3. コホート調査における企業との協業の実現

No.22 ②-1 経済・社会的課題に応える戦略的研究の推進 計画

東北メディカル・メガバンク計画によるコホート調査は数万～10万の単位の地域住民に対して、同一の健康調査を実施している。この数万～10万の、膨大なデータを取得しながら定期的に当機構からコンタクトを行っている人の集団が、多くのデータを収集し分析する機会を求めている企業にとって魅力となり、共同研究などの機会創出につながっている。

当機構が行っている生理機能検査やアンケート調査に、各企業がそれぞれ独自の視点で1～数項目を追加することで成立する「アドオンコホート調査」が、コホート調査を基盤とした共同研究における一形態として、確立され、多方面からの注目を得ている。平成29年度から実施しているオムロンヘルスケア社及びヤクルト本社とのアドオンコホート調査において、平成30年度末までに前者は約6,000人から、後者は約27,800人からの協力が得られた。さらにヤクルト本社とは腸内細菌叢に関するアドオンコホートも開始し、平成30年度末までに約1,300件の検体を収集した。当機構の持つ豊かな健康データに企業のアイデアを加えることで世界最先端の成果創出が可能になるシステムであり、令和元年度中にも更に数件の開始が検討されているなど、今後のさらなる拡大が期待されている。また、大規模コホートを活用して東北COI拠点等で開発を進めてきた、日本人に特化したSNPアレイ「ジャポニカアレイ」について、平成30年度には、日本製薬工業協会等のニーズを伺った上で、疾患志向の「ジャポニカアレイ v3」の開発を完了し、令和元年度中に発売予定である。

令和元年度は既存のアドオンコホートの着実な実施と新規に豊田中央研究所と嗅覚に関するアドオンコホートをMRI調査対象者に実施する計画となっている。

実績報告

当機構が行っている生理機能検査やアンケート調査に、各企業がそれぞれ独自の視点で1～数項目を追加することで成立する「アドオンコホート調査」が、コホート調査を基盤とした共同研究における一形態として、確立され、多方面からの注目を得、継続している。平成29年度から実施しているオムロンヘルスケア社及びヤクルト本社とのアドオンコホート調査において、令和元年度末までに前者は約8,000人から、後者は約40,000人からの協力が得られた。さらにヤクルト本社とは腸内細菌叢に関するアドオンコホートも開始し、令和元年末までに約2,500件の検体を収集し、予定していた検体収集を前倒しで完了した。当機構の持つ豊かな健康データに企業のアイデアを加えることで世界最先端の成果創出が可能になるシステムであり、今後のさらなる拡大が期待されている。

令和元年度は既存のアドオンコホートの着実な実施を行うと共に、新規に豊田中央研究所と嗅覚に関するアドオンコホートをMRI調査の参加者対象に開始した。また、食物摂取頻度調査票の妥当性研究を株式会社カゴメと開始している。

また、大規模コホートを活用してCOI東北拠点等の協力も得ながら開発を進めてきた、日本人に特化したSNPアレイ「ジャポニカアレイ®」について、平成30年度には、日本製薬工業協会等のニーズを伺った上で、疾患志向の「ジャポニカアレイ®NEO」の開発を完了し、令和元年度中にライセンス供与したサーモフィッシャーサイエンティフィック社より発売開始された。

日本の主要な製薬企業全てが加盟する日本製薬工業協会とは強固な関係を築いてきており、当計画の情報を閲覧する遠隔セキュリティエリアの同協会本部(東京・日本橋)への設置などを行ってきた。令和元年には更に関係を強化して、協力協定の締結(2020年1月31日)を行うと共に、共同研究契約を締結して大規模な研究に向けたパイロット研究を開始した(2020年3月31日記者発表)。更に個別の製薬企業との協業も進み、武田薬品工業株式会社とは、約1万人の全ゲノム解析の実施を含む大規模な共同研究の開始を発表した。

株式会社東芝とは共同研究及び学術指導を進め、同社の仙台市南吉成の拠点と、星陵の当機構との間で、世界初となる全ゲノム解析データのリアルタイム量子暗号伝送に成功し、契約を締結した。

4. 未来型医療拠点の整備

No.30 ②-1 世界最高水準の最先端研究機構群の設置 計画

未来型医療拠点を世界トップレベル研究拠点の一つとして8部局の参画によって設置された未来型医療創成センターにおいて、平成30年度においては、フランスの原子力・代替エネルギー庁との協働による日仏コラボレーションセミナーを開催するとともに、8部局が参画する未来型医療創成センターを整備し、研究の実務を担う研究者の採用などを進めた。また、大学病院個別化医療センターと連携し、クリニカルバイオバンク(疾患バイオバンク)を整備し、検体の受け入れを開始した。令和元年度も大学病院検体の受け入れを実施する、大学病院の疾病患者とToMMoの持つ地域一般住民の情報を比較することにより、東北発の個別化医療の礎となる準備を進める。

実績報告

未来型医療拠点を世界トップレベル研究拠点の一つとすべく8部局の参画によって設置された未来型医療創成センターを設置した。同センターでは、平成30年度にフランスの原子力・代替エネルギー庁との協働による日仏コラボレーションセミナーを開催するとともに、同センターの組織整備をすすめ、研究の実務を担う研究者の採用などを進めた。2019年6月には、台湾のNational Health Research Institutes(国家衛生研究院、NHRI)との共同シンポジウムを開催、同11月にはStanford大学とシンポジウム“Frontier of clinical and basic research towards personalized medicine”を開催している。

また、大学病院個別化医療センターと連携し、クリニカルバイオバンク(疾患バイオバンク)を整備し、東北大学病院の19診療科から、延べ2,000以上の症例に関し血液サンプルを収集し、767の症例に関して手術組織試料を収集するなど、クリニカルバイオバンクとして本格的に稼働している。また、診療科の枠を超えた血管脆弱性や免疫脆弱性などのプロジェクトを開始し、診療科横断的な臨床データを有するバイオバンクの体制構築が開始された。現在も3~4の診療科との間で試料提供について協議中であり、試料種類の拡大(骨髄液、メタゲノム等)も予定されている。同意内容がバラバラな試料を集めるバイオバンクも多い中で、**同意内容を全診療科で統一している国内有数の病院バイオバンク**として、研究者と病院受診者の双方に裨益する未来型医療のための体制構築を進めることができた。

上記の検体について、エクソームシーケンス解析を血液86検体、癌部57検体(49人分の検体、そのうち7人については化学療法前後の検体)について施行した。また順次、検体を準備しており、42検体のエクソームシーケンス解析待ちとなっている。解析では、化学療法後にKEAP1遺伝子の体細胞変異が新たに入った症例を見出した。また、RNAシーケンス解析は、癌部17

検体、正常部 8 検体、化学療法前後の癌部検体があるもの 1 検体を施行し、免疫グロブリンの発現量が化学療法後で大きく上昇していることなどが確認された。また、長鎖リードシーケンス解析による構造多型を含む全ゲノムリファレンスパネルの構築も開始している。これらの成果は未来型医療の実現への大きな一歩である。

また、日本人基準ゲノム配列 JG1 の完成のために、長鎖型シーケンサー以外の方法 (Bionano 等) での新規の情報取得を行うなどして、更なる高精度化が可能であることを実証することができた。既に、JG1 は臨床的シーケンスなどで利活用され始めており、その高い性能が実証されつつある。本成果は、2019 年度の日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞を受賞した。