

【令和4年度実績】

1. コホート調査と地域の健康復興への貢献

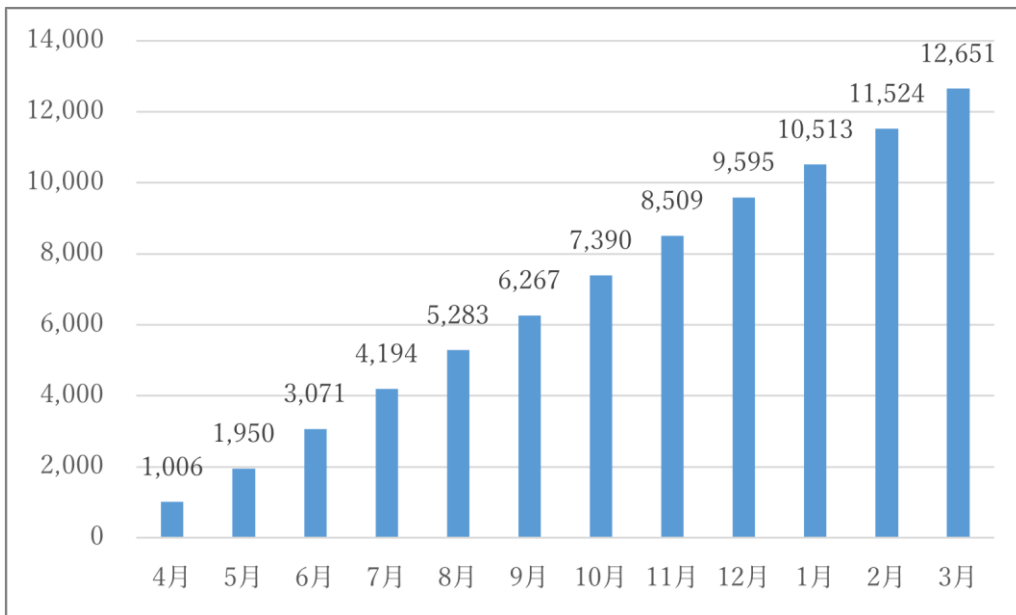
「研究」

No.26 (1)-1 科学的知見に基づく国際貢献と廃炉の推進を通じた地域への貢献

実績報告

① 詳細三次調査の着実な実施と極端な異常値を示す場合の調査結果の返却について

昨年度に引き続き、令和4年度も詳細三次調査を継続実施中である。今年度のリクルート目標 11,892 名を上回るペースでの調査参加が続いている(令和5年3月末時点:12,651 名)。コロナ禍において、スタッフの感染による閉所は一度も起きていない。



詳細三次調査において、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いただいているが、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4年度も継続して実施し、血液・尿検査値異常や心機能障害等の異常所見(小児含む)を 113 件検討、主回付として 104 件の緊急回付状を送付した。

② ウェアラブルデバイスを用いたデータ収集の着実な推進とアップデート

詳細三次調査での来所者に対して、対象者との双方向性の情報交換を可能とするスマートフォンアプリ・マイ ToMMo アプリへの登録を要請した結果、登録数は順調に伸び、約 4,000 名に達しアクティブな利活用を受けている。本アプリは今年度にアップデートを行い、妊婦健診・乳幼児健診・学校健診・特定健診などの健診情報の入力を可能にするとともに、Fitbit 連携やワクチン接種情報の登録も可能とした。本アプリはコホート調査等での双方向性を実現する手段として注目され、他機関からのノウハウ等の提供要請などに至っている。

③ MRI 調査の継続

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」の第二段階調査も順調に継続しており、今年度も約 1,800 名の調査を行った。また、参加者の健康状態の推移について分析を行い、対象者に対する結果説明会を宮城県内 7 か所で開催し、約 780 名の参加者を得た。

④ データ解析の進捗と成果創出

主に詳細二次調査までに蓄積してきたデータの解析も順次進み、三世代コホート調査からは産後のボンディング障害を巡る複数の論文や母親の心理的ストレスに関する論文が、地域住民コホート調査からは呼吸機能検査指標と高血圧との関連についての論文や頸動脈 IMT と動脈硬化危険因子に関する論文など、健康調査と健康に関係する多数の論文が出版されている。

 [令和 4 年度詳細三次調査_更新版.png](#)

2. バイオバンクや解析基盤を通じた医学研究への貢献

「研究」

No.26 (1)-1 科学的知見に基づく国際貢献と廃炉の推進を通じた地域への貢献

実績報告

① バイオバンク事業による学術研究や産業界への貢献

東北メディカル・メガバンク計画コホート研究由来の試料・情報を高い品質で保管するとともに、「10 万人全ゲノム解析」等のため、正確かつ迅速に大量の出庫オペレーションを実現した。具体的には、昨年度より開始した詳細三次調査において今年度は試料・情報 15,400 人分(累計 26,500 人分)を収集した。初回調査分から合わせて、保有試料数は延べ 297,800 人分、4,417,700 本となり、順調に試料収集が進んでいる。

一方、収集した試料の利用に関しては、提供者の血液から抽出した DNA 試料が、令和4年度には 20,961 本(累計 277,351 本)が「10 万人全ゲノム解析」をはじめとする当計画ならびに共同研究におけるゲノム解析に利用された。また、6,738 本(累計 79,367 本)の血漿試料が当計画のメタボロミクス解析等に利用され、368 本(累計 1,353 本)の母乳試料が主に共同研究として利用されるなど、研究基盤として多くの試料が有効に利活用されている。

さらに、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 155 人分(累計 5,099 人分、再樹立を含む)、増殖 T 細胞 183 人分(累計 5,391 人分)を作製し、令和4年度には 41 人分(累計 647 人分)の細胞試料を研究解析に提供した。また、バイオバンク保存細胞からの iPS 細胞の作製・利用に関する共同研究が進められている。

加えて、品質保証のために継続的に第三者認証(ISO 9001 品質マネジメントシステム、ISO 27001 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ている。取り違えなどのヒューマンエラーを検出するためのマスアレイ法(multiplex PCR 法による簡易解析)も利用して、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改善活動を継続している。さらに、東北大学内および数

件の外部研究グループの研究課題に参画し、これらのシステムを利用した高度な試料管理を実現している。

② 試料・情報分譲事業による学術研究や産業界への貢献

コホート調査情報や解析情報の提供による医学研究への貢献のため、試料・情報分譲に必要な統合データベース dbTMM の充実を進めた。

まず、地域住民コホートの特定健診共同参加型の 67,000 人分および三世代コホートの成人について、ベースライン調査の服薬情報を追加した。また、腸内マイクロバイーム情報として、令和4年 12 月には新たに 315 名の便検体による腸内細菌叢と便の性状に関する調査票情報の分譲を開始した。

一方、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・運用している(令和3年9月に第3版を、令和5年3月には第4版をリリース)。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、信州大学、神戸大学の保有する約 58 万人、104 万検体の試料・情報を横断的に検索することができる。

さらに、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、モバイル対応など利用者の利便性を向上した。コロナ禍でオンライン開催が増えたが、国内の各種学会やイベント等にてブース出展やパンフレット配布(約 1,300 枚)や掲示、口頭発表を行うなど利活用促進を図った。

一方、分譲に関しては、令和4年4月から令和5年3月までに 81 件(累計 581 件)の外部研究者からの問い合わせがあった。令和4年度中に試料・情報分譲審査委員会にて承認された案件は、分譲 26 件(累計 103 件)、共同研究 49 件(累計 294 件)であり、令和4年度末に分譲申請手続き中のものは 15 件である。分譲審査で承認後、令和4年度に提供された生体試料の内訳は、血清 352 本、血漿 342 本、尿 30 本、DNA 8本、単核球 13 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に限っても平成 27 年から令和5年1月 31 日までの累計で 816 件となった。これらには分譲利用によるものも含まれる。また、論文以外でも、学会発表や学位申請に繋がったものが多数ある。

③ 解析基盤の活用による学術研究や産業界への貢献

コホート調査で収集した検体の各種解析を進めることで、健常人のゲノム・オミックス情報基盤の整備を進め医学研究に更なる貢献を行った。製薬会社5社との「全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム」をもとに、令和2年度補正予算「官民共同 10 万人全ゲノム解析の実現」も活用し進めてきた全ゲノム解析につき、機構一丸となって、サンプル選定、バイオバンクからの検体出庫、シーケンズ解析、及び得られたデータのクオリティコントロール解析までを円滑に実施し、既存データと合わせて、令和4年度末までに総計約8万人の全ゲノムデータを取得することができた。

一方、公開情報基盤である「日本人多層オミックス参照パネル(jMorP)」について、令和4年6月に、全ゲノム情報解析の進捗に合わせ、日本人全ゲノムリファレンスパネルをこれまでの 2.7 倍

の38,000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。さらに令和4年9月にはjMorpのオミックス情報をバージョンアップし、データを拡張・高精度化するとともに、ユーザーインターフェースの刷新、検索システムの高度化も実現した。具体的にはメタボローム解析情報は世界最大規模の総計5.4万人、口腔メタゲノム情報も2.7千人へ拡張した。

加えて、主にアカデミア向けにデータシェアリングを前提とした共同研究を行うGWASセンターにおいて、ジャポニカアレイによるゲノム解析及び疾患発症との関連解析を推進した。令和4年度までに、累計約5.6万人分の外部機関検体のデータ取得を含む21件の共同研究を実施し、GWAS解析、及び国際コンソーシアムにおけるメタGWAS解析を通じて大きな成果を上げた。さらに、慶応・鶴岡メタボロームコホート(TMC)や日本多施設共同コホート(J-MICC)との共同研究で得られたジャポニカアレイデータを、日本ゲノムコホート連携(JGCA)の枠組みで共有し、大規模データを用いたリスク予測の取り組みを開始した。

3. バイオバンク利活用と産学連携の推進

「社会との共創」

No.26 (1)-1 科学的知見に基づく国際貢献と廃炉の推進を通じた地域への貢献

実績報告

① バイオバンク利活用・産学連携推進センターの新設

複合バイオバンクの試料・情報の利活用の促進をはかるため、令和4年度に組織改編によりバイオバンク利活用・産学連携推進センターを設置し、試料・情報分譲担当、共同研究・産学連携推進担当、新たに情報利活用担当をおいた。このうち共同研究・産学連携推進担当は、企業への周知、利用相談・交渉、契約までの各種手続き等に一元的に対応する組織として、体系的・組織的な対応体制を構築し、潜在的利用者への広報、共同研究契約までの効率的なプロセス管理、研究者の事務負担を軽減し研究に注力できる環境づくり等を実現し、実際に産学連携案件も増加している。

② 官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)による産学連携の体制整備

内閣府の官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)において「次世代バイオデータ基盤の構築に向けたデータ連携の概念実証(令和元年度開始)」をテーマに開発を行った。これは当機構のノウハウを発展させ、当機構のみならず我が国におけるバイオデータ利用の基盤構築を行うプロジェクトであり、令和4年度は企業のニーズを踏まえた一括相談窓口の運用、コホート横断検索カタログに掲載するコホートの拡充(国内の主要コホートが協力)、e-learning教材の開発・公開、SIP事業との連携によるコホート参加者の腸内マイクロバイオームデータの取得・分譲開始、民間企業との協力による試行的産業利用イベントの開催を行った。

③ 当機構のコホートへのアドオン調査の進展

令和4年度も多くの企業が東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査で付加的な調査(アドオン調査)を実施している。詳細二次調査から継続しているオムロンヘルスケア社との尿ナトリウム

を用いた測定事業、ヤクルト中央研究所との乳酸菌飲料摂取に関する共同研究、腸内細菌叢データに関する共同研究のほか、令和4年度に新規開始したアドオン研究としては第一三共(株)、武田薬品工業(株)、(株)MICINとのウェアラブルデバイスを実装した共同研究がある。アドオン調査は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。

④ 全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム構築

令和3年3月に発足したエーザイ(株)、小野薬品工業(株)、武田薬品工業(株)、第一三共(株)およびヤンセンファーマ(株)の5社との産学連携コンソーシアム「全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム」は、既解析分等とあわせ総計10万人分の全ゲノム解析データを構築することを目指すと共に、全ゲノム情報と東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査によりバイオバンクに蓄積されている各種情報をあわせて統合的な解析を行い革新的な医薬品開発を推進するものである。発足以来、令和2年度補正予算「官民共同10万人全ゲノム解析の実現」も活用して全ゲノム情報の取得を急ピッチで進めている。本コンソーシアムは本邦では類例のない大規模なもので、我が国の産官学連携の象徴的なプロジェクトとして注目されている。

4. 未来型医療拠点の整備

「研究」

No.26 (1)-1 科学的知見に基づく国際貢献と廃炉の推進を通じた地域への貢献

実績報告

未来型医療拠点ではそれぞれの専門性に応じて9つのグループで以下の取り組みを実施してきた。

① クリニカルバイオバンクグループ:臨床と解析の現場を繋ぐ研究コーディネート機能の拡充として、クリニカルバイオバンク積極的利活用相談窓口を開設・運用し、3月末までに113件の試料提供依頼、2,525検体が本学の研究者による研究活動に利用され、KPIのバイオバンク利用目標検体数1,000検体に対して、250%を超える達成率を得た。また未来型医療基盤としての当バンクは本年度11月末までに延べ1,698症例3,395検体の血液検体、延べ2,594症例5,271検体の組織検体を収集し保管した。

② クリニカルシーケンスグループ:全ゲノムシーケンス934検体相当、RNAシーケンス96検体相当の解析について技術支援を実施した。また、希少難病検体の全ゲノムシーケンス960検体相当の解析を実施した。論文発表は、ゲノム構造多型参照パネルJSV1の成果、一細胞RNAシーケンス解析の食道がんに関連したプロジェクトの成果を発表した。またヒトの腎臓細胞、血球細胞を対象とした新規のプロジェクトを開始。がん組織に含まれる細菌ウィルス由来DNAの解析に対する対応を実施。「一般集団を対象とした全ゲノムシーケンスデータ」の拡充では、これまでの累積データ50,000人相当の全ゲノムデータに基づく38,000人のゲノム多型の頻度参照パネルを公開しているが、今年度は新たに11,000検体の解析を実施、計15,000人の全ゲノムシーケンスデータを取得した。

③ クリニカルフェノームグループ: 患者血漿検体のメタボローム 308 例(累計で 1,870 例)と卵巣がん患者血漿プロテオーム解析を 25 例実施した。薬物応答性(5-FU 系抗がん剤)予測の関連代謝物解析系構築の検討を行った。また東北メディカル・メガバンク機構コホートの健常人 315 人の腸内微生物叢データを公開しており、令和4年度には同じ健常人の口腔微生物叢データを追加解析した。

④ 臨床ゲノム診断グループ: 地域と一体になったがんゲノム医療プラットフォーム設計、次世代のがん薬物療法に寄与する新しい体外診断薬のモデル開発を開始。東北大学病院において東北 6 県の大学病院、宮城県立がんセンター、さいたま赤十字病院と毎週エキスパートパネルを実施した。令和 4 年度は 2,400 症例以上の遺伝子パネル検査の結果を患者へ返却した。エキスパートパネルの全症例の治療提案、また 2 次的所見について論文発表した。

⑤ 臨床データベースグループ: 東北大学病院バイオバンクの 6,431 人の患者の統合臨床データベースの構築を進め、統合臨床データベースカタログを構築した。東北メディカル・メガバンク計画の保有試料・データは、日本の主要な 14 バイオバンク・ネットワークの横断検索システムを 502,949 人に拡充し対応した。データアクセス統括委員会にて、全学のフローを検討し、臨床情報等の利用申請フローの整備の準備、またビッグデータメディシンセンターと連携し、ジェノタイプデータ、ポリジェニック・リスク・スコアを返却し、臨床でスコアを活用できるようにデータ連携国際規格 HL7 FHIR での標準化に取り組んだ。

⑥ 遺伝子変異検証グループ: 遺伝子改変マウスの作成サービス実施: HP を改編し、部局を問わない全学の教員から、ウェブ上でマウス作製(共同研究)支援申込可能に。作製場所を医学系研究科3号館の動物実験施設臨床分室に移動した。小児神経疾患、血液疾患等のモデルマウスを作製し、作製依頼者である共同研究者に提供した。受託 6 件、作製済み 1 件、作製中 5 件の実績。

⑦ ゲノム情報科学グループ: 日本人基準ゲノム配列の更なる高精度化、最新のロングリード技術を用いたアセンブリ条件の検討、日本人基準ゲノム配列と AI を活用した希少難病検体の全ゲノム解析を行った(2027 年度までの KPI: 143/300 例)。また AI 人材の育成を実施した(2027 年度までの KPI: 7 名/30 名)。2022 年に、査読付き英文原著論文 8 報発表。国際学会招待講演 1 件、日本メディカル AI 学会(含 2 件のサテライトシンポジウム)を主催した。

⑧ 遺伝子創薬グループ: 抗凝固薬ワルファリンの薬効個人差に影響すると報告のある 32 種の CYP4F2 バリエントについて、機能変化解析を行った。また、抗がん剤の薬剤感受性に関連するファーマコゲノミクスマーカー探索: クリニカルバイオバンクから子宮がん、卵巣がん、乳がん、大腸がん患者で特定の抗がん剤(タキサン系、プラチナ系、フッ化ピリミジン系)を投与された患者 DNA 検体を収集し、GWAS 解析を行った。さらに、クライオ電子顕微鏡を用いた抗がん剤代謝酵素ミスセンスバリエントの活性低下メカニズムの解明: フッ化ピリミジン系抗がん剤の代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPYD)及びジヒドロピリミジナーゼにおいて、ミスセンスバリエントの多量体形成不全と酵素活性低下の関係をタンパク質立体構造の観点から解析中。ならびに、高感度ファーマコメタボロミクス解析による個別化がん化学療法研究: 同上ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ及びジヒドロピリミジナーゼの生体内基質であるウラシル、ジヒドロウラシル、チミン、ジヒドロチミン及びそれらの代謝物を LC-MS/MS で超高感度に同時定量できる系を

構築中。また DPYD 遺伝子の 41 種のバリエーション酵素の機能変化情報を jMorp に格納し、一般公開した。

⑨ 生体高分子構造解析グループ:最先端クライオ電子顕微鏡等を活用した、疾患関連タンパク質の構造機能解析と疾患発症メカニズムの解明:先天性代謝疾患の原因遺伝子である phenylalanine hydroxylase(PAH)や、酸化ストレス応答システム Keap1 とそれと相互作用する各種因子との複合体の構造解析を実施し、一部については原子分解能(3.5Å)で構造解析に成功したほか多数共同研究も実施。