

「製薬協プレスツアー」を開催

未来型医療を見据え、医療情報とゲノム情報を複合させたバイオバンクの構築に取り組む、東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

2017年度のプレスツアーは「東北大学 東北メディカル・メガバンク機構」（仙台市青葉区）を訪問しました。同機構が取り組む主な事業は、医療情報とゲノム情報とを組み合わせたバイオバンクの構築、地域医療情報連携基盤の構築、そして高度専門人材の育成の3つを柱とし、およそ10年におよぶ事業を計画しています。特にバイオバンクの構築においては、長く積み上げられた健常者由来のデータは創薬においても大変有用であり、すでに製薬協加盟会社15社が契約締結のもと利用を開始しています。今回のツアーはゲノムコホート研究や未来型の医療の実現に向けた取り組みに関する最新情報や、スーパーコンピュータシステム、生体試料保管庫（バイオバンク）等の最新設備について取材する機会となりました。一般紙、業界紙の記者15名と、製薬協広報委員8名の参加のもと、2018年2月6日に実施されたプレスツアーの内容について、以下の通り報告します。



会場風景

東北メディカル・メガバンク計画の進捗状況

東北メディカル・メガバンク機構 機構長 山本 雅之 氏

東北メディカル・メガバンク機構は、東日本大震災の被害からの創造的復興のため、東北地方の発展に資する新たな目標を設定し、日本のライフイノベーションをリードする新規拠点を構築して被災地の復興と活性化に貢献したいという思いのもと、未来型医療を築いて震災復興に取り組むことを目的に設置されました。当機構は、東日本大震災の被災地の地域医療再建と健康支援に取り組みながら、医療情報とゲノム情報を複合させたバイオバンクを構築しています。このバイオバンクに集まった情報と、その解析結果に基づく新しい医療の創出を通じて、被災した東北地区への医療人に対する求心力向上、産学連携の促進、関連分野の雇用創出、さらには医療復興を成し遂げたいと考えています。

では、未来型医療とはなんのでしょうか。それは身体的设计図である遺伝子の情報に基づく個別化医療と個別化予防の発展だと考えます。皆に効く薬も、皆に副作用が出ない薬もありません。この薬はある集団には効くが、ある集団には使わないほうが良いということを考慮した医療の実現のため、大規模コホート研究と複合バイオバンクを作りました。まず、健康な

人たちに参加してもらい多様なデータを収集しました。その人たちを追跡していくうちに15年、20年後に病気になる人も出てきます。それを集団で見れば統計をとり、病気になる前と病気になったばかりのデータを集めてバイオバンクを作り、健康に関する情報と試料を取り扱うこととなりました。

複数の遺伝・環境要因の影響によって引き起こされる病気の予防や治療法の確立のためには、大規模なコホート調査によるバイオバンクのシステムは必須です。病気になる前のデータと病気になったばかりのデータがわかるということが大変重要だと考え、当機構では2つのコホート調査を実施しています。

1つは沿岸部を中心に計8万人を対象とした地域住民コホート調査です。2013年から開始し2016年3月に新規リクルートが完了し、約8万4000人のデータ収集に成功しています。この調査では自治体の特定の健康診査会場等で協力の声掛けを行い、採血・アンケート調査等を実施しました。また、宮城県内7カ所に設けられた地域支援センターや岩手県内に設けられたサテライトでも採血・アンケート調査・詳細調査を実施しています。

もう1つは三世代コホート調査です。妊婦さんをリクルートし、さらに広げることで、産まれる子供から見て三世代の家族のデータを収集しています。目標を上回る7万3000人の登録を達成しました。この調査には自治体の理解と協力が不可欠であるため、ゲノム・メディカルリサーチコーディネーター(GMRC)が医療機関に常駐して妊婦さんに説明をし、地域支援センターで詳細調査を実施しています。通常の患者コホートのバイオバンクと違い、これらの前向きコホートでは健常な人を追跡することにより病気になる人を見つけ出すことができます。また、出生コホートは生まれる前からのヘルスチェックにより貴重な情報を得ることができるため大きく期待されますが、さまざまな病型の調査をするためには超大型化せざるを得ないため、ハードルは高く予算も多く必要となります。米国や英国でも実施されたものの、リクルートがうまくいかず中止に至っており、出生からの三世代にわたる家系付きコホート調査としては、当機構の調査が世界で唯一・最大となります。

コホート調査では協力者全員から34mlの血液を提供してもらうほか、調査票等によりさまざまな調査を行っています。また、地域支援センターでは眼科・聴力・呼吸器・血圧検査等を実施しており、仙台のセンターではMRI検査もしています。前向きコホート調査でなにより大切なのは長期にわたる追跡を実施することであると考えています。今回のコホート調査の結果では現在までに以下のことが示されました。

地域住民コホート

- ・身体活動量、喫煙、飲酒、および震災時の自宅被害の程度はメタボリック症候群と有意に関連している
- ・沿岸部では、東日本大震災と高血圧等の治療中断が関連している
- ・内陸部に対して沿岸部では、心理的苦痛、抑うつ症状、不眠、およびPTSR(心的外傷後ストレス反応)のオッズ比が高い
- ・塩分摂取量、ピロリ菌の感染、潜在性心不全の疑いの者の割合は震災で著変なし

三世代コホート

- ・津波を経験した子供ではアトピー性皮膚炎の割合が高いという傾向が判明

こうした情報は県や市町村の公衆衛生行政にも役立ててもらうことができます。すでに郵送やウェブ等による追跡調査をほとんどの参加者(>90%)に対して実施したほか、最も重要だと考える対面による2回目の調査を現在実施しています。

さて、バイオバンクは、人体に由来する試料と情報を匿名化し、体系的に収集・保管・分配するシステムであり、先進国ではなくてはならないインフラだと考えています。バイオバンク整備は社会的に有益であり、大規模な試料と情報の集積が疾患発生メカニズム解明や効果的な予防法・治療法の開発に重要であるとともに、国民の健康・福祉の向上、科学研究の発展、経済における国際競争力の維持等において必要不可欠です。当機構では約580万本分の試料保管容量・能力を有し、現在約300万本の試料を保管しています。一方で、試料の提供には限りがある中(1回の調査で1人15本)、枯渇を防ぐ方法も考えなくてはなりません。そこで、解析センターを併設し、皆が行う解析を当機構で行い、データで公開・提供するというようにしました。これにより、試料の枯渇を防ぐことができます。そのためには、データの品質管理に最大の注意を払わなくてはなりません。ノイズになるようなデータやエラーの問題が起らないよう、LIMS(Laboratory Information Management System)による電算管理と、ISO規格に基づいた試料やデータの品質管理を徹底しています。

また、試料と情報の分譲においてはIC(Informed Consent)により2次利用を可能とし、透明性を確保したうえで知的財産は利用者のものとし、あくまでも公的バイオバンクとしての立場を貫いています。使ってもらうことにより、良いデータが出

ることを喜びとし、我が国の共有資産として多くの英知を結集したいと考えています。そのためには、利用者がわかりやすいよう、格納されているものが簡単に検索できるようにすることが大切と考え、大規模高速検索や検索語の層別化や統計学的自動特徴付け等ができるようにしています。重要なことは、解析センターがバイオバンクの中にあるということです。通常、これらは別々に存在するため異なるガバナンス下にあり、一体的にビッグデータを使うことができませんが、複合バイオバンク(integrated biobank)のもとに健康調査と解析情報を統合解析することで正確な層別化情報の提供が可能となります。ゲノム医療実現推進のプラットフォームとして、統合データベース(dbTMM)の利用が期待されています。既に2万3000人のデータを公開分譲中であり、日本だけでなく、世界的に画期的なデータベースとなっています。当機構におけるゲノム・オミックス解析においては、大規模な全ゲノム解析の実施により約4000人分の全ゲノム解析が完了し、また日本人全ゲノムリファレンスパネルを構築し、既に3554人分のリファレンスパネルが公開されています。また、ジャポニカアレイ(R)をはじめとする日本人向けに最適化したSNPアレイを開発し、大規模アレイ解析を実施しています。15万人を目指し、アレイ解析の実施とデータの共有化を行っていきます。

データの役立て方の一例として、難治性や未診断の疾患をゲノムから攻めることができると考えます。これらの疾患の原因遺伝子を特定するには、罹患者だけを調べてもわからず、対照配列がないとわかりません。遺伝子変異の候補を絞り込むうえで、通常の簡便解析に比べ、当機構のリファレンスパネルを活用することで20倍の効率化を図ることができます。日本人のための日本人のゲノム基準を確立し、個別化医療を確立することで、今後人間ドックや健診センターでゲノム情報が使われるようになることを期待しています。遺伝子を調べ、かかりやすい病気のリスクを導き出し、応答する生活指導や環境改善をすることで病気と闘うことが次の時代の医療になると考えています。当機構が取り組むジャポニカアレイ(R)はまさにそのためのものであり、安価でかつ効果的な疑似全ゲノム解析ができるように開発していきたいと考えます。

当機構は産業界との連携にも力を入れており、企業との共同研究や連携、視察の受け入れ等を積極的に行っています。ゲノム解析にはスーパーコンピュータシステムが不可欠です。当機構のスーパーコンピュータは現在専用回線で日本全国とつながっています。例えば製薬協にも端末が設置されており、その端末から利用企業がスーパーコンピュータの情報にアクセスすることができます。高度なセキュリティを保ちながら遠隔地からのアクセスを可能とし、幅広いデータシェアリングに貢献しています。

東北メディカル・メガバンク機構は今後の展望として、以下の4つの方針を掲げて、未来型医療の実現に向けての取り組みを続けていきます。

- ・被災地の健康管理への貢献
- ・ゲノム医療研究の基盤構築
- ・個別化医療・個別化予防の先導モデルの構築
- ・ゲノム医療実現のための環境整備等への貢献

東北メディカル・メガバンク事業—地域住民コホート調査より見えてきたもの

東北メディカル・メガバンク機構 地域住民コホート室 室長 寶澤 篤氏

地域住民コホート調査では、宮城県5万人、岩手県3万人の登録目標をそれぞれ達成し、2016年3月末で新規リクルートが完了。宮城県内の7ヵ所に地域支援センターを開設し、地域住民コホート調査 特定健診共同参加型として宮城県沿岸部・内陸部の30市町村で実施し、三世代コホート調査は県内約40の医療機関で実施しています。

それらの調査で見えてきたものとして、まず東日本大震災後のメタボリック症候群と関連因子についての検討の結果があります。震災前より宮城県はメタボリック症候群が多い地域であったが、今回震災被害と関連があるかについて、メタボリック症候群のオッズ比を因子別に算出して検討した結果、震災時の自宅被害の程度はメタボリック症候群と有意に関連していることがわかりました。これは、震災により身体活動量が落ちていることを調整したうえでも同様です。

また、震災後の環境の変化やこころの状況について、内陸部在住者を基準とした沿岸部在住者のオッズ比を調査したところ、内陸部に対して沿岸部では、心理的苦痛、抑うつ症状、不眠、およびPTSR(心的外傷後ストレス反応)のオッズ比が高

いことが示されました。しかし、家屋損害度、近親者の死亡や行方不明の有無の調整を加えると、単に沿岸部に住んでいるというだけでなく、本人の近親者に被害があったか否かが大きな影響を与えていると考えられます。また、この調査では単に心理的ダメージがあるという結果を見るだけでなく、メンタルヘルスケア推進室を設置し、両コホート調査におけるハイリスク者に対して心理士らにより電話による積極的な支援等のフォローアップを行い、被災地域のメンタルヘルス向上に向けた取り組みも実施・継続しています。

沿岸部における高血圧の治療中断リスクについても調査しており、沿岸部では、震災と高血圧等の治療中断が関連していることが示されました。複数製剤を服用する患者の中断リスクは変わりませんでした。単剤の中断が高かったことが示されました。

さらに、尿ナトリウム比値(尿中ナトリウム/カリウム比値)と高血圧有病率との関連を調べた結果、尿ナトリウム比が高いほど、高血圧有病率が有意に高いことが示されています。興味深いのは、尿ナトリウム比値を見る場合、高血圧だから野菜を多くとり塩を控えている人がいるため、通常の断面調査では高血圧との関連の実態が反映されない場合がありますが、コホート調査では健康な人から追っていくことができるため、そのような現象は起こりません。だからこそ、追跡データの蓄積は重要だと考えます。これらの調査の結果は各市町村にもフィードバックし、地域保健に貢献しています。

頸動脈内膜中膜被圧(IMT)とリスク因子についても調査した結果、年齢が高くなるほど、頸動脈IMTが肥厚(動脈硬化)したことが示され、性別(男性)、BMI(高値)、現在喫煙、糖尿病、高脂血症、高血圧が頸動脈IMT高値と有意に関連していることが示されました。また、リスク重責、居住地(内陸と沿岸部)との関連を調査したところ、リスク因子の該当個数が増加するほど、頸動脈IMTが肥厚し、またわずかな差ではあるものの、内陸部と比較して、沿岸部で頸動脈IMTが高値を示しました。

このような研究により、被災地の人が大病になる前に兆候をつかみ、積極的な対策をとることができるよう、ゲノム医療による貢献で新たな未来づくりをしていきたいと考えます。被災地では震災後のメンタルヘルス等の悪化により生活が不活発になり、メタボリック症候群やロコモティブ症候群の増加の可能性があります。また、治療中断率も増えており、危険因子の管理不足による糖尿病・脳卒中・心筋梗塞の増加が懸念されます。地域住民コホート調査ではハイリスク者同定のための2次調査を実施中ですが、今後、脳卒中や心筋梗塞のイベントが増加する前に、動脈硬化の進行等と被災の影響の関連を見ることにより震災の2次健康被害を最小限にしていきたいと考えます。今後もさまざまな追跡調査を行い、そのデータを活用してもらうことで被災地の健康復興と新たな未来づくりにつながるよう、データ分譲の準備に力を入れています。

オミックス解析

東北メディカル・メガバンク機構 オミックス解析室 室長 小柴 生造氏

東北メディカル・メガバンク機構におけるオミックス解析では収集したコホートの生体試料のさまざまな分析を行っており、特に血液や尿等からメタボローム解析やプロテオーム解析を実施しています。

メタボローム解析とは、アミノ酸や糖等の代謝物と呼ばれる低分子有機物を解析する研究で、薬や食品成分、腸内細菌由来分子等、さまざまな外的分子も対象としています。疾患の発症にはさまざまな遺伝・環境要因がかかわっており、遺伝子要因と環境要因がクロスする場所がメタボロームであり、これがゲノムやトランスクリプトームに影響を与えています。ゲノムを含むすべてのオミックス層は相互に影響を受けており、オミックスの中でも特にメタボローム代謝物はゲノムと疾患の間の橋渡しをするとわれわれは考えます。ゲノムと代謝物の関連は非常に解析しやすい環境にあり、一方で、代謝物と疾患等表現型は非常に強い因果関係にあります。ゲノムと表現型はその弱い関連性のため解析に多数の検体がこれまで必要でしたが、中間形質として代謝物を間におくことにより、二者間の関連性を効率良く解析することに成功しました。代謝物を調べるメタボローム解析は遺伝・環境要因が疾患等表現型に与える影響を研究するうえで非常に有効です。

メタボローム・プロテオーム解析により、健康リスク判定に役立つバイオマーカーの探索や開発、疾患バイオマーカーに基づく先進的な個別化予防・個別化医療の実現、さらには薬剤や食品成分の検出・定量による薬物摂取や食生活の客観評価法の確立を目指しています。その解析基盤として質量分析等のために十数台の装置を保有しています。また、解析する血液の品質担保のため、悪い品質の血液を排除する独自のQuality Markerによる血漿品質評価法を開発し、検体の品質評価を行う体制を確立しました。こうして確立したオミックス解析基盤を当機構だけでなく外部にも活用してもらうための共有化

を目指し、2017年度から文部科学省の事業支援を受け、最先端の大規模マルチオミックス解析基盤を広く公開しています。共同利用機器室を新規に設置し、予約管理システムの導入により利便性を向上しながら大学内外の研究者や企業の利用を促進し、現在、東北大学のテクニカルサポートセンターを經由して、設備が使用してもらえるようになっています。

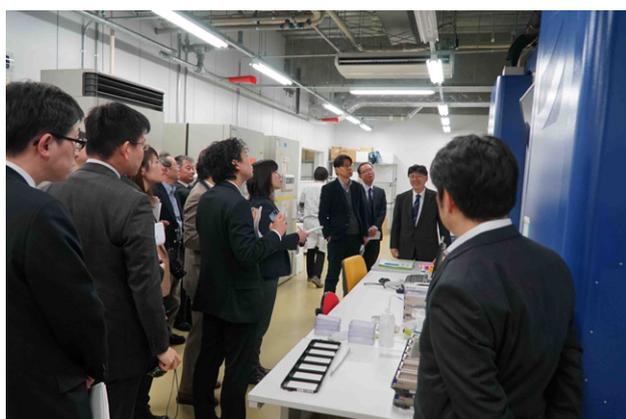
オミックス解析を用いた解析の成果として、日本人多層オミックス参照パネルとしてコホート参加者の血漿中の代謝物やタンパク質の平均値や分布情報を、2015年に500人の規模で初公開し、年1回のペースで最新版を公開し現在は5000人以上の規模となっています。同一プロトコルで収集した高品質な血漿試料を解析しており、公開内容は基本情報や代謝物の分布等だけでなく、血中代謝物濃度の年齢依存性情報等の関連情報や、同定されたタンパク質(ペプチド)の情報も公開しています。インターネット上の日本人多層オミックス参照パネル検索サイト(<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp>)では、代謝物の関連情報をGUI付きで公開し、特定の代謝物と関連する代謝物群が検索可能です。インタラクティブに相関解析ができる基盤としてさまざまな形で活用してもらいたいと考えています。

日本人多層オミックス参照パネルの活用例としては、症例対照研究における比較対象として参照パネルの値と分布の利用、通常には存在しない薬物等未知の化合物の検出、生活習慣病や疾患予備軍の推測、ゲノムや食生活・MRI等のその他コホート情報との統合解析等が挙げられます。2017年に1008名の個人ごとのオミックス情報の分譲を開始しており、今後分譲対象数を順次拡大していく予定です。

また、オミックス解析基盤の応用の一つとして、アンチドーピング研究への活用が挙げられます。健常者の解析データをアンチドーピングにおける正常対照として提供することにより、禁止薬物による代謝物変化を同定できないかと考えています。また、最近の分析技術を活用し、未知化合物も含めた包括的なドーピング薬剤の検出法の開発も検討中です。2017年、東北大学、筑波大学、東京大学、日本医科大学が協同してアンチドーピング研究推進のためのコンソーシアムを結成しました。その中でも東北大学は特に、赤血球増殖因子エリスロポエチンを誘導するHIF活性化剤をターゲットに研究を進めています。すでにいくつかのエリスロポエチン誘導剤が臨床試験段階にある中、これらがドーピングに悪用されたときを想定してその検出方法を開発中です。2020年の東京オリンピックに向けて、当機構のオミックス参照パネルや最新のオミックス解析技術を提供することで、競技者の健康を守ることを目指しています。

施設見学

最後に山本機構長による案内のもと、施設内のスーパーコンピュータシステム、バイオバンク(2カ所)、シークエンス解析設備、地域支援仙台センター、メタボロミックス解析室を見学しました。



施設内見学

(広報委員会 コミュニケーション推進部会 三好 那豊子)