



National Center Biobank Network

2021 年度

(2021.4.1-2022.3.31)

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

バイオバンクの医学における重要性が広く認識されるようになって来ています。その理由は、バイオバンクは血液や病理組織などの臨床試料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あり、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からです。バイオバンクを利用することで、病因解明ばかりでなく、病態解析などの基礎研究を推進し、さらにその成果を臨床の場面に応用する臨床試験を行うことで、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。

特に、近年の治療法開発におけるゲノム情報の医療・研究への活用は人工知能などの先端的技術革新と相まって著しく進歩しております。その際に、採取試料の品質がきわめて重要であることが世界的に認識されてきました。患者試料を用いた研究の場合、間違いの原因の大半は試料を集める段階で起こると言われています。同じ病気の患者さんの血液でも、すぐに処理した場合と、何時間も室温で放置されていた場合では、タンパク質などの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。この問題を解決するには、集め方を高品質化・標準化し、影響を与える因子を記録し、研究に活かす必要があります。

さらに、試料採取、処理、保管の標準化だけでは十分とは言えません。疾患研究を行うためには、詳細な臨床情報が付随していることが必須です。この付随情報の豊富さ、正確さによって試料の価値は格段に上昇します。一方で、臨床情報には個人を特定できてしまう情報を含む場合があり、プライバシーの保護や情報漏洩から守るシステムが必要になります。

このようなバイオバンク事業は華々しい先端技術を用いた研究に比べると地道な活動と言えるかもしれません。しかしその医学研究における重要性は疑いのないものです。我々、ナショナルセンター・バイオバンクネットワークは、厚生労働省の運営費交付金を用いて2011年から活動を開始し、質、量ともに、日本を代表する「疾患バイオバンク」として着実に成長してきました。企業を含む多くの研究者に広く利活用される活動に重点を置き、関係者一同は不断の努力をしており、目に見える成果がでてきています。2020年度から始まったAMED創薬基盤推進研究事業「ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究（GAPFREE4）」がこのシステムを利用した代表的な活動です。

このようなシステムを運営するには、相当の費用と人的貢献が必要です。そのため、日本ばかりでなく欧米の関係者も、バイオリソースの維持に少なからずの危機意識を抱いており、政府や企業等に長期的な援助を請うべく、実績の上積みと効率的な運営改善を行っております。NCBNは2017年度から第2期に入り、その5年計画の活動を踏まえて、すでに2022年度からの第3期5年計画を策定し、新たな活動を開始したところです。

第2期5年計画の最終年度である2021年度の活動のまとめをここに表し、皆様からのご批判やご意見をいただきながら、事業に反映させたいと考えています。

皆様から引き続き、ご支援、ご協力をお願いするものです。

バイオバンク長会議 議長
後藤 雄一

Ⅱ．NCBN の取り組み

1. NCBN の概要

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: NC)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・千葉県市川市
- 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 NC が協働して疾患バイオバンク構築に取り組み、国内外の研究者との幅広い共同研究などを通じ、NC が収集してきた貴重なバイオリソースを産学官の連携に向け適切に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 2011 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)バンク化された試料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学官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。

2. NCBN の試料収集状況

1) 試料種別ごとの 6NC 保有試料概数(2022 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総試料数	DNA* ¹	血漿	血清	組織* ²	その他* ³
2020 年度	119,914	399,189	97,063	99,934	75,710	52,760	49,510
2021 年度	131,491	436,371	106,606	110,194	84,259	55,449	53,647
増加数	11,577	37,021	9,543	10,260	8,549	2,689	4,137

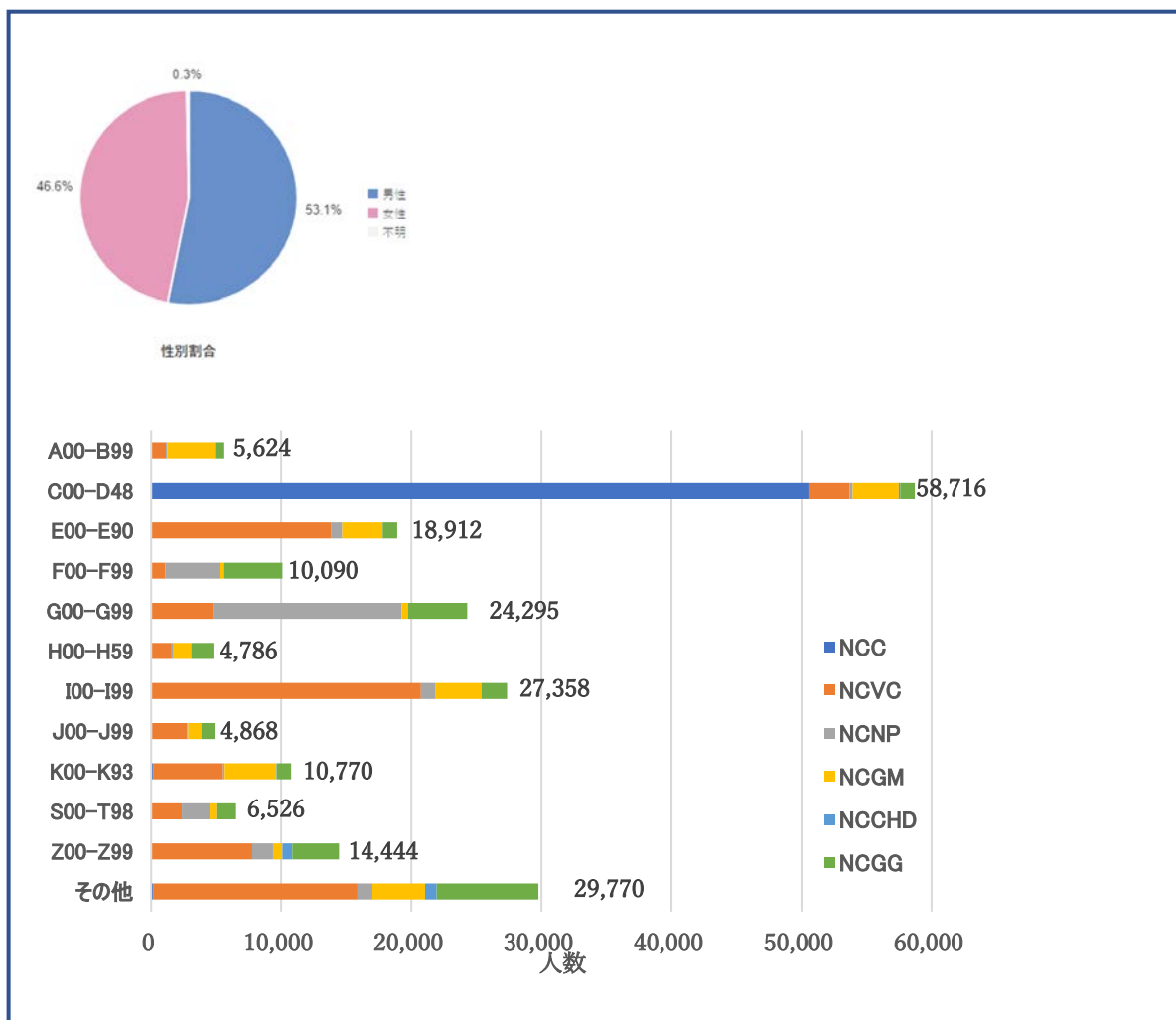
*1: 未抽出を含む、*2: 固形、病理組織を含む、*3: RNA や髄液、尿試料など

2) カタログデータベース登録試料件数 (2022 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総試料数	DNA* ¹	血漿	血清	組織* ²	その他* ³
2020 年度	121,845	411,146	130,343	103,359	71,364	29,097	76,983
2021 年度	120,081	414,046	128,491	99,832	77,699	34,161	73,863
増加数	-1,764* ⁴	2,900	-1,852* ⁴	-3,527* ⁴	6,335	5,064	-3,120* ⁴

*4: NCC におけるデータ精査・入れ替えのため減少(より二次利用・還元の高いデータに整理)

3) 性別分布、病名ごとの登録者数



3. NCBN としての活動

NCBN は第 1 期(2012 年度-2016 年度)の活動として、2012 年 4 月に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創薬やバイオマーカーの開発を含む多面的な利活用を促進するようバックアップしてきた。2017 年 4 月からの第 2 期は、「共通のプラットフォーム構築」や「他機関との連携」、「疾患特異的なバイオリソースの収集と活用」を大きな柱として、利活用促進のための新たな基盤構築を目指してきた。第 2 期 5 年目である 2021 年度は、ゲノムデータを試料に付加し提供するシステムの整備や、6NC でデータを共有するための議論を進めた。また、国際的にもバイオバンクの試料収集を標準化しようとする動きがあり、NCBN としても試料の質を担保するため、収集や提供方法の標準化や統一化を進めた。その結果、NC のバイオバンクは、高度な診断とトレーサビリティのある豊富な臨床情報と品質管理の優れた試料を併せ持ち、文字通り質・量共に国内トップの疾患バイオバンクとして、関係各所からの高い注目が急速に集まっている。これらの動きを踏まえた 2022 年度からの第 3 期ロードマップの策定を 2021 年度に行った。具体的には、以下 4 つの役割に応じた活動を明確化しロードマップを整理した。(1)6NC に共通した情報セキュリティ等のシステム・DB 整備、(2)手順書の ISO20387 参照による整理やゲノム情報分譲体制構築・Electronic Data Capture (EDC) 対応等のバイオリソース整備、(3)学術情報ネットワーク SINET によるネットワーク高度化やプロセスの共通化等の 6NC 連携体制整備、そして(4)三大バイオバンクの連携を含めたオールジャパン連携体制整備やグローバルな活動促進等の他機関連携である。本ロードマップの方針の下に 2022 年度以降の運営を発展的に展開していく。



1) 共通プラットフォーム構築／NC 横断的課題への取り組み／標準化の推進

バイオバンクの試料収集や提供方法を標準化することは、試料の高い品質を保持しつつ、利用者の利便性向上に必要不可欠である。これまでに共通の申請書や Material transfer agreement (MTA) を作成するとともに、将来的な提供体制の標準化のため、6NC メンバーによるタスクフォースを組織し、試料の分譲・提供に関する検討を進めてきた。また、6NC の横断的な事業の一つとして、新たにゲノムデータを試料に付加し提供するシステムの整備や、6NC でデータを共有化するためのプラットフォームの構築を進めている。

DNA 出庫からゲノムデータ解析、そしてデータベースの構築までの実施を通じてプラットフォームの検討を行うため、6NC のバイオバンク登録者を対象に薬剤アレルギー発症リスクに関連する遺伝子を特定する研究計画を立案し、JH 事業として採択され、2020 年度よりゲノム解析を進めている。

さらに、AMED 事業として、NCBN に登録されている難病やがんのコントロール群となる 9,850 例の大規模な全ゲノム解析(WGS)を 2020 年度に実施しており、当該ゲノムデータの利用審査委員会を組織し共同研究利用を開始した。2021 年度内に 9 課題に対して利用承認しデータ提供を行った。また、NCBN のサーバーは、AMED の難病ゲノム事業や臨床ゲノム情報統合データベース (MGeND)、近未来的にデータ利活用プラットフォーム提供サービス (CANNDs) との連携が見込まれていることから、こちらもタスクフォースを組織し、情報セキュリティガイドラインに関する整備を行った。

2) 産学官との連携や他のバイオバンクとの連携

他機関との連携として、2017 年度からバイオバンク試料や情報の利活用促進環境の整備とオールジャパンのプラットフォームを構築する「ゲノム医療実現プラットフォーム事業(ゲノム研究プラットフォーム利活用システム)」に NCBN は参画しており、東北メディカル・メガバンクやバイオバンク・ジャパンなど国内のバイオバンクと連携し、バイオバンクの試料を横断的に検索するシステムの構築や利用者に向けたハンドブック作成を行っている。バイオバンク試料の横断的検索システムは 2021 年 9 月に疾患特異的臨床情報項目を追加した第 3 版が公開された。またこの検索システムを利用した研究課題の公募事業で、NCBN から試料の提供が行われた。さらに、2021 年 5 月に発行したバイオバンク利活用ハンドブック第 3 版制作において NCBN メンバーが中心的な役割を果たした。

アカデミアだけでなく企業へのバイオバンク試料の提供と活用を行う AMED 創薬基盤推進研究事業 (GAPFREE4)を製薬工業協会会員企業 7 社との共同研究として 2020 年度より開始し、2021 年度は疾患別情報統合データベース構築用データ取得を NCBN 試料の解析により進めるとともに、データベース上の解析結果と臨床情報に対して企業がアクセスする際のセキュリティガイドラインを策定した。

3) 広報活動

NCBN の認知度を高め、利用者を増やすため、2019 年度からブース出展学会をこれまでの臨床医学系の学会に加え基礎医学系の学会にも拡大している。2021 年度は、昨年度制作した NCBN 広報用動画の英語ナレーション版製作等を行った。また、NCBN の取り組み発信のため中央バイオバンク事務局ホームページを 2021 年 12 月に開設した。年 2 回発行のニュースレターでは、NCBN 全体の活動を報告するとともに、毎号異なる疾患をテーマに 6NC が保有する試料数や試料の特徴を報告している。さらに、実験医学増刊「日本人の疾患と健康のためのバイオバンクとデータベース活用法」の編集に参画し、「ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク」、「NCNP バイオバンクにおける脳脊髄液収集と脳神経疾患研究への利活用の実際」、「NCGG バイ

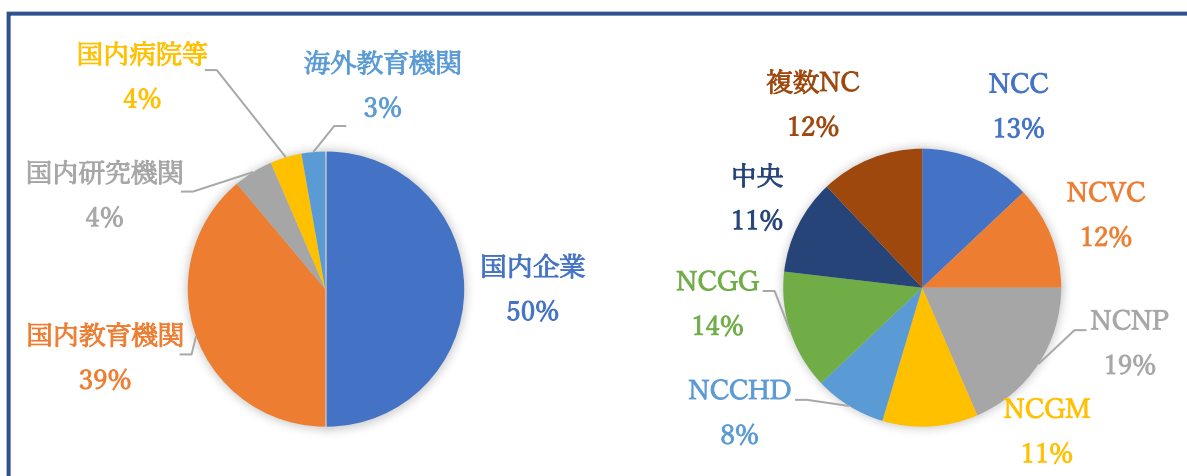
オバンクの認知症研究への貢献」、「NCVC バイオバンクでの試料収集および循環器病研究への利活用」、「成育疾患研究における NCCHD バイオバンクの活用例」の各総説を掲載した。

・2021 年度出展学会一覧

学会名	開催地	開催日
第 43 回 日本生物学的精神医学会年会 第 51 回 日本神経精神薬理学会年会、合同年会	京都	7/14-16
第 6 回 クリニカルバイオバンク学会シンポジウム	WEB	5/29-30
第 53 回 日本医療検査科学会	横浜	10/8-10
第 66 回 日本人類遺伝学会	横浜	10/13-16
第 68 回 日本臨床検査医学会	富山	11/11-14
第 44 回 日本分子生物学会	横浜	12/1-3
第 95 回 日本薬理学会年会	福岡	3/7-9
第 86 回 日本循環器学会	神戸	3/11-13

・外部からの問い合わせ件数

2021 年度外部からの問い合わせは 108 件あり、そのうち 101 件は試料の分譲や提供に関する内容であった。特に国内企業からの問い合わせが 5 割を占めている。また、複数 NC にまたがる試料の問い合わせが増えており、NCBN のカタログデータベースや横断的検索システムからの問い合わせも受けている。



・NCB 広報用動画



III. 各拠点の取り組み

【国立がん研究センター：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、さらに充実、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63%は、こうした共同研究であり、さらにその14%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

1) 試料収集状況（2022年3月31日現在）

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	組織	その他 (RNA)
2020年度	50,619	155,016	41,107	42,315	腫瘍組織 16,547 非腫瘍部組織 15,148	39,899
2021年度	54,431	166,951	44,676	45,977	腫瘍組織 17,286 非腫瘍部組織 15,844	43,168
増加数	3,812	11,935	3,569	3,662	腫瘍組織 739 非腫瘍部組織 696	3,269

収集腫瘍の中には、希少がんセンターを有するNCCならではの極めてまれな試料も含まれる。また、治療による修飾を検討できる試料も含まれている。

2) 試料提供実績件数 2021年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	2	11
分譲提供	0	0

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業/アカデミア
1	ヒト多段階発がん過程におけるDNAメチル化の変化に関する研究	腫瘍組織(19例)、 非腫瘍部(19例)	アカデミア (NCC内)
2	ゲノム・プロテオーム解析に基づく骨軟部腫瘍の分子病態把握とその臨床応用を目指す多施設研究	腫瘍組織(39例)、 非腫瘍部(8例)、 DNA(36例)	アカデミア (NCC内)
3	ゲノム解析に基づく肺癌の発生・進展の分子機構の解明	腫瘍組織(664例)、 非腫瘍部(265例)	アカデミア (NCC内)
4	消化器がん由来のがん幹細胞の制御機構の解明	腫瘍組織(19例)、 非腫瘍部(14例)、 DNA(9例)	アカデミア (NCC内)
5	各種腫瘍における網羅的な免疫・分子組織化学的検索	DNA(14例)	アカデミア (NCC内)
6	がん抑制遺伝子 p53 及びその関連遺伝子に異常がみとめられるがんの新しい診断法と治療法の開発	腫瘍組織(1例)、非腫瘍部(1例)、DNA(1例)	アカデミア (NCC内)
7	悪性脳腫瘍の新たなバイオマーカー及び分子標的の探索とそれらの臨床応用に向けた多施設共同研究による遺伝子解析	DNA(207例)	アカデミア (NCC内)
8	肺がんの個別化予防に資する遺伝要因の同定を目指す研究	DNA(311例)	アカデミア (NCC内)
9	家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究	腫瘍組織(1例)、非腫瘍部(1例)、DNA(2例)、RNA(1例)	アカデミア (NCC内)
10	骨軟部腫瘍の病理診断に関する分子免疫組織学的研究	腫瘍組織(1例)	アカデミア (NCC内)
11	乳がんにおける腫瘍増殖や転移および/または治療効果に関するバイオマーカーの探索的研究	血漿(25例)	アカデミア (NCC内)
12	悪性腫瘍の臨床検体を用いた遺伝子のプロファイリング・免疫応答解析研究	DNA(1例)	アカデミア (NCC内)
13	臨床検体からのゼノグラフト株・培養細胞株の樹立	腫瘍組織(17例)、 非腫瘍部(17例)	アカデミア (NCC内)
14	創薬研究に有用な患者検体移植モデルの構築に関する研究	非腫瘍部(1例)、 DNA(1035例)	アカデミア (NCC内)
15	AYA(Adolescence and Young Adult)世代がんの治療標的の同定を目指した体細胞ゲノム解析研究	腫瘍組織(198例)、非腫瘍部(3例)、DNA(14例)、RNA(266例)	アカデミア (NCC内)
16	悪性腫瘍のゲノム・エピゲノム解析による病態解明	血漿(20例)、 DNA(4例)	アカデミア (NCC内)
17	AYA(Adolescence and Young Adult)世代がんの個別化予防に資する遺伝要因の同定を目指す研究	DNA(61例)	アカデミア (NCC内)
18	悪性腫瘍の臨床検体を用いた、ジェネティックおよびエピジェネティック解析	DNA(50例)	アカデミア (NCC内)
19	サブタイプに基づいた卵巣がん細胞の新規3次元培養方法の確立	腫瘍組織(2例)	アカデミア (NCC内)
20	造血細胞移植後二次がんの細胞遺伝学的特徴に関する他施設後方視的研究	腫瘍組織(19例)、 DNA(72例)	アカデミア (NCC内)
21	がん組織の遺伝子解析に基づく相同組み換え修復機能を測定する研究	DNA(31例)	アカデミア (NCC内)
22	本邦のがんゲノム医療における遺伝子プロファイリング検査の改良・変更・実装	腫瘍組織(651例)、 非腫瘍部(7例)、 DNA(641例)	アカデミア (NCC内)

23	胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究	腫瘍組織(15例)、 非腫瘍部(15例)、 DNA(1例)	アカデミア (NCC内)
24	Fc受容体親和性解析による抗体製剤の薬物動態と安全性に関する研究	血漿(1719例)	アカデミア (NCC内)
25	固形がんに対する免疫チェックポイント阻害(ICI)治療における治療効果・有害事象関連因子の特定および予測モデル構築のための研究	DNA(320例)	アカデミア (NCC内)
26	骨軟部腫瘍のゲノムコンソーシアム運営とマルチオミックス解析研究	腫瘍組織(244例)、 DNA(247例)	アカデミア (NCC内)
27	TOP2がん遺伝子プロファイリング解析システムの技術開発研究	DNA(48例)	アカデミア (NCC内)
28	網羅的ゲノム解析による膵腫瘍ならびに十二指腸腫瘍、胆道腫瘍の本態解明と新規診断・治療法の開発	腫瘍組織(92例)、 DNA(91例)	アカデミア (NCC内)
29	消化器難治がんの分子遺伝子学的解析による創薬開発・全ゲノム医療基盤構築	腫瘍組織(265例)、 DNA(252例)	アカデミア (NCC内)
30	肺腫瘍、胸腺腫瘍患者の臨床検体(組織や血液など)を用いたゲノムプロファイリングに関する研究	腫瘍組織(55例)、 DNA(55例)	アカデミア (NCC内)
31	食道がんの全ゲノム配列データおよび臨床情報の収集・解析と創薬開発・全ゲノム医療基盤構築	腫瘍組織(8例)、 DNA(8例)	アカデミア (NCC内)

3) 活動内容

NCC バイオバンクで収集している主な試料は、診療後余剰試料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】(2022年3月31日現在)

登録者数: 54,431 症例

病理凍結組織: 腫瘍組織 17,286+ペア非腫瘍部組織 15,844 (症例数)

病理ブロック: 現有数 約 420.1 万ブロック

診療採血血液: 約 60.7 万件

研究採血血液: 血漿 45,977、DNA 44,676、RNA (lysate) 43,168 (症例数)

3. 試料を利用した研究成果

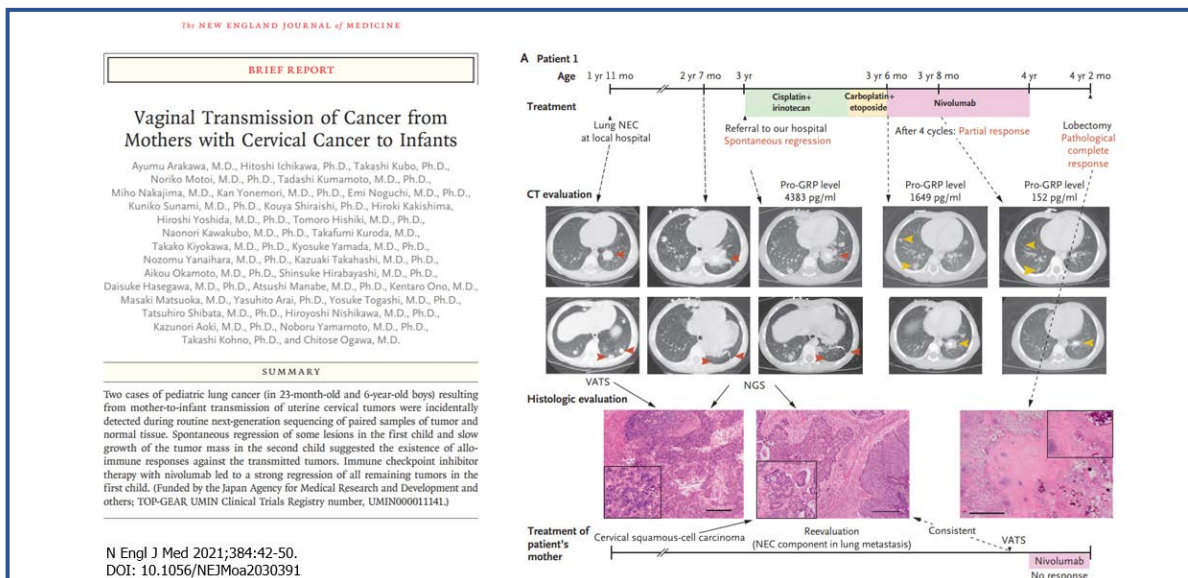
独立行政法人化した後 2021 年度までに、NCC バイオバンクが収集する試料を用いて行われた研究の報告があった英文論文は、954 編 (インパクトファクター合計 7360 点・被引用回数合計 36,609 回) を数える。2021 年では Nature 1 編、NEJM 1 編、Nat Genet 1 編、など、インパクトの高い雑誌にその成果が発表されている。

	総論文数	IF 合計	総被引用回数
2020 年度まで	853	6491	36523
2021 年度	101	869.0	86

利活用例 1)

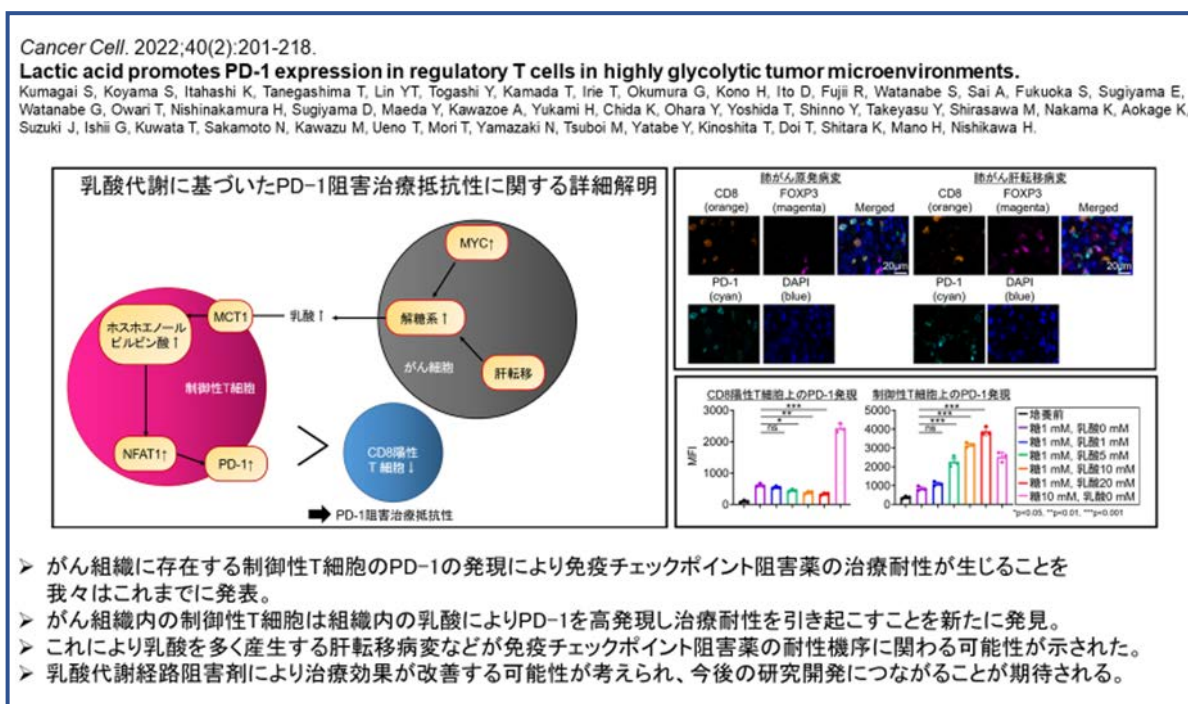
肺がんは小児腫瘍としては極めてまれであり、バイオバンク試料に保存されていた2例の小児肺がん(2歳児および6歳児)を検討した結果、母親の子宮頸がんが経気道的に吸引されて形成されたことが遺伝子解析の結果から判明した。

2歳児のいくつかの病変は自然消滅した。6歳児においても増大は緩徐であり、残存腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害剤による治療が奏功した。これらのことから、腫瘍免疫の関与が示唆された。



利活用例 2)

免疫チェックポイント阻害剤の効果は、微小環境におけるPD-1 発現 CD8 陽性 T 細胞と制御性 T 細胞 (Treg) のバランスによって決定づけられるが、その詳細なメカニズムはわかっていなかった。本研究では、糖代謝が活発な腫瘍におけるPD-1 の発現がエフェクターT 細胞よりも Treg で高いことを見出し、それがMCT1 分子を介した乳酸吸収によるものであり、結果的に免疫応答抑制に働くことを明らかにした。これにより、MCT1 を標的とする新たな治療の可能性が示唆された。



- がん組織に存在する制御性T細胞のPD-1の発現により免疫チェックポイント阻害薬の治療耐性が生じることを我々はこれまでに発表。
- がん組織内の制御性T細胞は組織内の乳酸によりPD-1を高発現し治療耐性を引き起こすことを新たに発見。
- これにより乳酸を多く産生する肝転移病変などが免疫チェックポイント阻害薬の耐性機序に関わる可能性が示された。
- 乳酸代謝経路阻害剤により治療効果が改善する可能性が考えられ、今後の研究開発につながる事が期待される。

【国立循環器病研究センター：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、それら試料等を産学官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。2022年3月末までで同意者数は25,444人にのぼる。



2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2022年3月31日現在)

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	生細胞	その他
2020年度	19,837	100,621	18,581	24,514	23,918	8,742	21,354	3,512
2021年度	22,541	110,608	22,492	25,455	26,359	9,593	24,137	2,572
増加数	2,704	9,987	3,911	941	2,441	851	2,783	-940

※2021年度の「その他」は、体液のカウント方法を修正したため見えた目上数値が減っている。

NCVC に特徴的な試料セットとして、2019年から循環器領域の重要疾患である虚血性心疾患の超急性期から慢性期にかけて同一対象者の複数のタイムポイントにおける時系列試料収集を開始し、累計で251例の急性心筋梗塞の急性期試料採取を行った。

2) 試料提供実績件数 2021 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業	NCVC 内	NC 間
共同研究	6	5	15	3
分譲提供	0	0	0	0

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業/アカデミア
1	抗血栓薬服用患者における cnm 陽性 S.mutans 感染と脳内出血発症との関連を検証する多施設共同観察研究	血清(181 例)	アカデミア (大学、研究機関)
2	遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析ならびに多施設登録	DNA(255 例)、 情報(72 例)	アカデミア (大学、研究機関)
3	遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発	DNA(884 例)、 血漿(512 例)、 情報(1,294 例)	アカデミア (大学、研究機関)
4	「冠動脈ステント留置後に生じる再狭窄・新生動脈硬化形成の機序解明研究: 国循バイオバンクを利用した前向き観察研究」	血清(35 例)	アカデミア (大学、研究機関)
5	洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析	DNA(34 例)	アカデミア (大学、研究機関)
6	進行性脳梗塞病型 BAD の新規診断バイオマーカーの探索	血清(30 例)、 血漿(30 例)	アカデミア (大学、研究機関)
7	認知障害患者のタンパク、アミノ酸レベルの網羅的解析に基づく新規バイオマーカーの探索	DNA(82 例)	企業
8	新規バイオマーカーの循環器病における臨床的意義の解明	血漿(22 例)	企業
9	直接経口抗凝固薬の血中濃度測定に関する新規キット製剤を用いた測定系の同等性試験	血漿(148 例)	企業
10	腸内細菌叢と自律神経を介した心不全の新規病態メカニズムの解明	血清(45 例)	企業
11	血管内皮を標的とした脳卒中、血管性認知障害の予防・治療法の探索	DNA(89 例)、 血清(86 例)、 血漿(86 例)	企業
12	組織 1 細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築	非病変組織(2 例)、 病変組織・非腫瘍組織(3 例)	アカデミア (NCVC 内/他 NC)
13	造影剤腎症を有する症例のゲノム解析	DNA(8 例)、 情報(25 例)	アカデミア(他 NC)
14	NSAIDs・抗生剤・アルコール消毒に対する薬剤アレルギー歴を有する症例のゲノム解析	DNA(165 例)、 情報(37 例)	アカデミア(他 NC)
15	マルファン症候群及び類縁動脈疾患の遺伝子解析研究	DNA(2 例)、 血清(133 例)	アカデミア(NCVC 内)
16	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)	DNA(705 例)、 血清(330 例)	アカデミア(NCVC 内)
17	糖尿病治療薬の血管内皮機能改善効果についての検討ーSGLT2 阻害薬を中心に腸内細菌を介した血管内皮機能改善効果ー	血清(100 例)	アカデミア(NCVC 内)

18	心筋症の遺伝型・病理像及び臨床像に基づく病態解明と治療への応用	DNA(3例)、 情報(50例)	アカデミア(NCVC内)
19	血糖変動の評価指標と認知機能の関連の解明の為に前向き観察研究	血清(102例)	アカデミア(NCVC内)
20	肺高血圧症の遺伝子解析研究	DNA(15例)、 情報(288例)	アカデミア(NCVC内)
21	脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析	DNA(41例)、 血清(152例)、 血漿(112例)	アカデミア(NCVC内)
22	NCVC 脳出血ゲノム研究	DNA(361例)	アカデミア(NCVC内)
23	不整脈症候群の遺伝子基盤に関する研究	DNA(2例)、 情報(93例)	アカデミア(NCVC内)
24	心筋症、心筋炎及び心臓移植後患者を対象とした多層オミックス解析を用いた病態解明と予防・治療法開発に関する研究	DNA(33例)、 情報(424例)	アカデミア(NCVC内)
25	INDICATE study - 2	血清(3例)	アカデミア(NCVC内)
26	脳梗塞に対する機械的血栓回収術による回収血栓の病理学的解析研究	病変組織_非腫瘍 組織 (314例)	アカデミア(NCVC内)
27	バイオバンクを用いた脳血管障害とイソフラボン代謝産物との関連の検討	血清(200例)	アカデミア(NCVC内)
28	植物由来成分の認証予防効果の検討研究	DNA(60例)	アカデミア(NCVC内)
29	慢性心不全患者の病態解明・予後予測のためのゲノム・オミックス解析	DNA(231例)、血 清(1,292例)、血漿 (231例)、病変組 織_非腫瘍組織 (13例)、情報 (1,292例)	アカデミア(NCVC内)

3) 活動内容

倫理審査前に研究への利活用を調整する事前調整実施件数は累計 319 件であり、研究等への提供は累計 66 件実施した。利活用では、アカデミアや企業への共同研究での試料提供のみならず、CDC/CRMLN による脂質標準化プログラム(コレステロール、中性脂肪)における企業への患者由来血清の提供を継続している。

バイオバンク試料の利活用促進のため「国循バイオバンク利用の手引き」を作成し、センター内で公開した。頻回に質問のある事項を網羅しており、今後も利用者からの声をもとに改定を行う予定である。現状でセンター内に限定した公開だが、センター外の研究者向けの手引きの準備も行っている。

外部からの問い合わせの増加、関連指針の改定などに対応するため、2022 年に 2 人の副バンク長(併任)が着任した。さらなる利活用の拡大、手続きの迅速化に向けた準備を開始した。

国循バイオバンクの利用の手引き

目次

1. 国立循環器病研究センターバイオバンクの目指すもの	1
2. NCBN と国循バイオバンク	2
3. 国循バイオバンク試料と利活用の方法	3
3. 1 研究協力者の同意範囲	3
3. 2 バイオバンク意思確認書の項目	4
3. 3 国循バイオバンクが提供する検体試料	5
3. 4 国循バイオバンクが提供する検体附随情報または臨床情報	7
3. 5 保有する検体数の検索方法	9
3. 6 研究者が収集した臨床情報・解析結果をバイオバンク検体と紐付けて利用する方法	12
3. 7 利用申請の手順、利用審査について	14
3. 8 検体試料、附随情報等または臨床情報の受け取り方	15
4. 研究成果の報告について	16
5. 研究終了時の手順について	17
6. 個別研究で扱う検体試料、検体附随情報のバイオバンクでの保管依頼・寄託について	18

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2020 年度まで	47	0	47
2021 年度	4	0	4

利活用例)

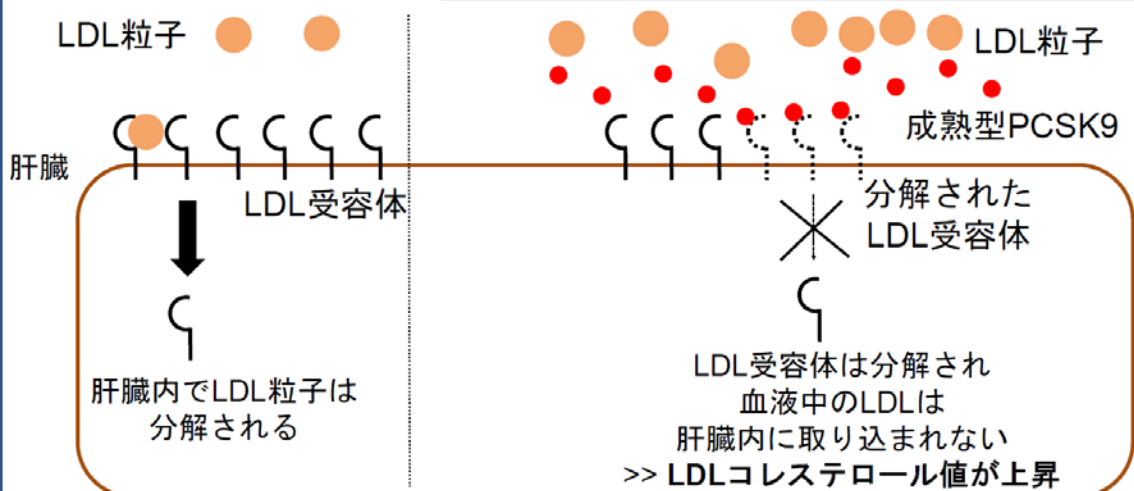
コレステロール代謝を制御するタンパク質「成熟型 PCSK9」は、スタチン反応性低下症例の同定に有用であることを報告

コレステロール代謝を制御するタンパク質「成熟型 PCSK9」に注目し、101 例の冠動脈疾患症例の解析により、成熟型 PCSK9 濃度の上昇は、スタチンの効果減弱に関与することを明らかにした。本研究結果から、成熟型 PCSK9 濃度測定は、薬剤治療開始前にスタチン効果の予測において有用である可能性が示唆された。成熟型 PCSK9 濃度測定を行うことにより、心臓病発症予防・再発を目指した個別化医療の実現にもつながるものと期待される。Naoto Kuyama, et al. JAHA 2021 PMID: 33998287

成熟型PCSK9は、肝臓表面に存在するLDL受容体を分解し、
血液中のLDLコレステロール値を上昇させる。

正常時

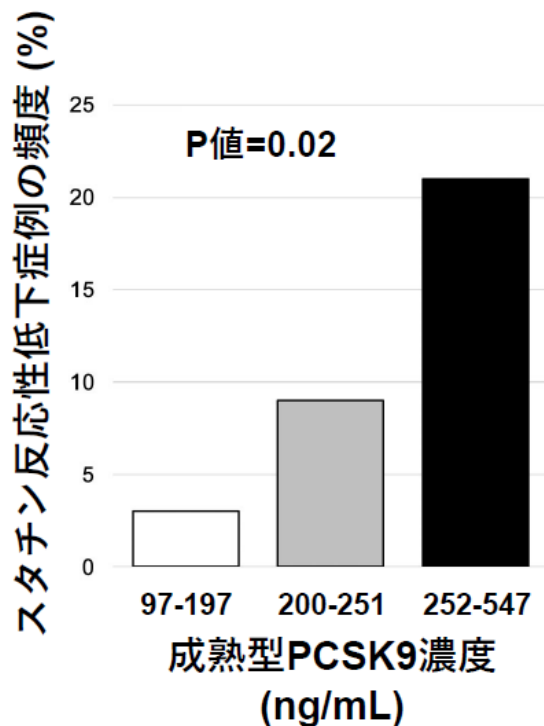
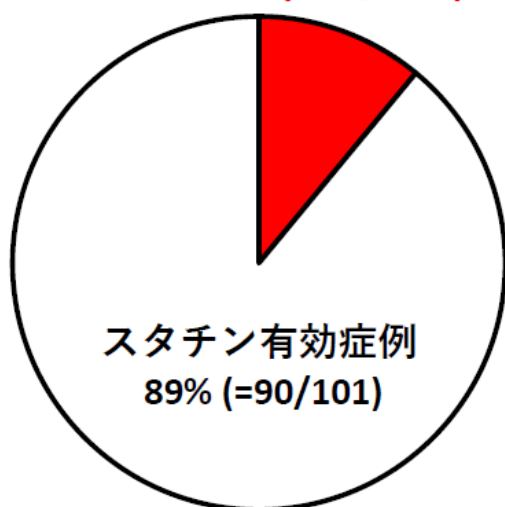
成熟型PCSK9濃度が高値の場合



スタチンを開始した患者様の11%は十分にLDLコレステロールが低下しないスタチン反応性低下症例であった。

血液中の成熟型PCSK9濃度が高い患者様はスタチン反応性低下となる頻度が高率であった。

**スタチン反応性低下
11% (=11/101)**



【国立精神神経医療研究センター:NCNP】

1. NCNP バイオバンクの概要と特色

NCNP バイオバンクは、試料・情報の提供を通じて精神・神経疾患の克服研究を支えることをミッションとしており、下記のような特色をもっている。

- 血液・DNAに加え、脳脊髄液や脳組織・筋組織など「病巣」に近い試料も収集している。
- 検査や手術目的に採取された試料だけでなく、専属の医療スタッフにより健常対照者等も含めた研究目的の試料(脳脊髄液・血液等)採取を行っている。
- 専属の心理士6名により、患者から直接、研究に必要な臨床情報を収集している。

試料・情報の収集にあたっては、「三方よし」の活動方針に従い、病院(患者や医師)から試料や情報を受け取るだけでなく、研究目的で収集した臨床情報や、研究で実施した検査をフィードバックすることで、診療にもできるだけ貢献することを心がけている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2022年3月31日現在)

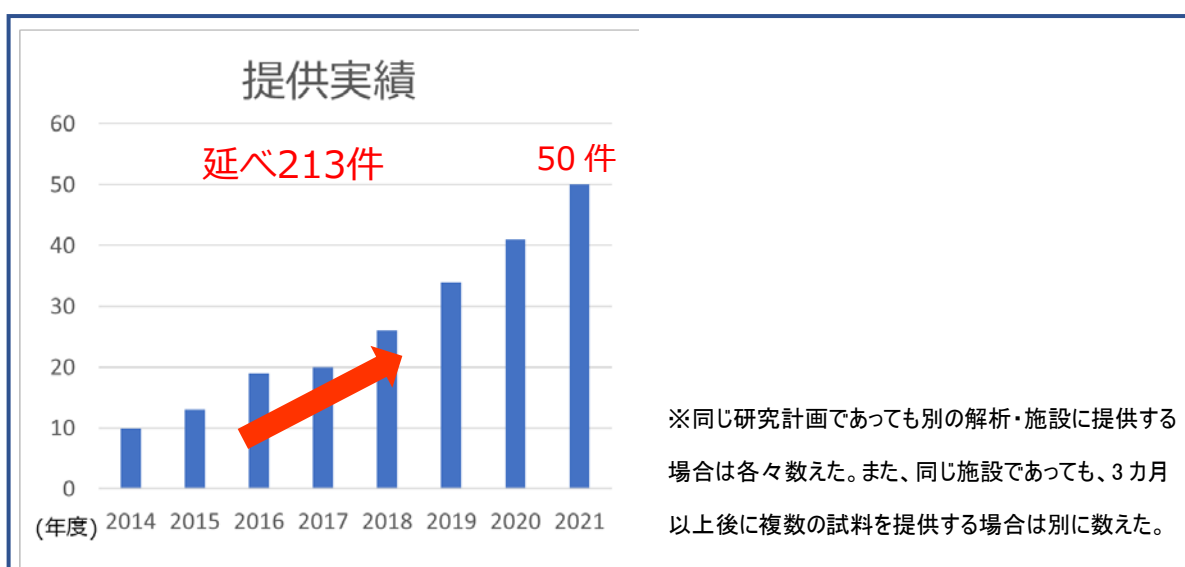
	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他(髄液)
2020年度	18,945	37,599	8,599	7,118	5,603	10,423	5,856
2021年度	19,764	40,542	8,827	8,301	6,757	10,470	6,187
増加数	819	2,943	228	1,183	1,154	47	331

精神・神経疾患の多くは脳を病巣としている。しかし、脳は領域ごとに異なる重要な役割(例えば記憶や運動、感覚)を担っており、再生能力が限られているため、生検は難しい。また、血液と脳の間には血液脳関門というバリアがあり、分子の移動が制限されているため血液は脳の状態をあまり反映しない。そこで、我々は脳脊髄液(CSF)の収集に力を入れている。CSFは脳と脊髄の周囲に存在する無色透明な液体で、脳の表面から滲出してつくられるため脳由来の分子も多く含んでいる。実際アルツハイマー病のCSFタウ検査のように実用化されている検査もある。我々は2010年よりCSFの収集・保管を始め、2021年度末までに6,187のCSFを収集した。この中には、同意を得て研究目的で採取したCSFも含まれており、健常対照407件を含む1,392件の精神疾患のCSFを詳細な臨床情報とともに保存しており、国内は無論、世界的にもトップレベルのリソースとなっている。

他にも知的障害の家系DNA(682家系)や、世界最大級の試料数を誇る筋バンクのうち当院由来の凍結筋組織約10,000件、脳神経外科との連携で近年収集を進めている、てんかん脳手術由来の脳組織278件などを登録している。

2) 試料提供実績件数 2021年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	33 (NCNP 21)	2
分譲提供	4	11



提供数は順調に伸びており、2021年度は延べ50件の提供を行った。そのうち29件が外部提供、うち13件が企業への提供である。製薬会社などの企業への提供は、治療法・診断法の開発に直結している点で、説明時に患者からも歓迎されるため、今後も力を入れていきたい。

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	バイオバンク試料を用いた多発性硬化症および視神経脊髄炎の遺伝子解析研究	情報(413例)	アカデミア (NCNP内)
2	認知症関連バイオマーカーの臨床研究	髄液・血漿(50例・50例)	企業
3	新規アラミンを用いた自己免疫疾患の診断および病態解析	血漿(20例)	アカデミア (NC間)
4	統合失調症患者の脳脊髄液を用いた白質障害バイオマーカーの開発	髄液(400例)	アカデミア (NCNP内)
5	Parkinson病及びAlzheimer病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	髄液(61例)	アカデミア
6	顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーモデルマウスの樹立	細胞株(1例)	アカデミア (NCNP内)
7	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	DNA(3例)	アカデミア (NCNP内)
8	バイオバンク試料を用いた多発性硬化症および視神経脊髄炎の遺伝子解析研究	DNA(20例)	アカデミア (NCNP内)
9	筋炎患者筋組織における薬物標的分子の発現量および発現分布解析	非腫瘍組織(15例)	企業
10	脳脊髄液を用いたパーキンソン病のバイオマーカー探索	髄液(10例)	企業
11	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	DNA(6例)	アカデミア (NCNP内)
12	Negative Valence Systemsに関連するバイオマーカー、臨床指標との関連に関する研究	髄液(32例)	アカデミア (NCNP内)
13	血液脳関門機能障害に着目した中枢神経系疾患早期診断技術の開発	血漿(68例)	アカデミア
14	神経変性疾患の髄液バイオマーカーの開発	髄液・血漿(100例・12例)	アカデミア

15	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者細胞を用いたエクソソーム・スキップ治療に関する研究	細胞株(5例)	アカデミア (NCNP内)
16	タンパク質マイクロアレイを用いた各種疾患患者の抗体プロファイリング	血漿(60例)	企業
17	難治性神経変性疾患患者由来試料を用いたバイオマーカー評価	髄液・血漿(8例・18例)	企業
18	Parkinson病及びAlzheimer病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	DNA(69例)	アカデミア (NCNP内)
19	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	髄液(669例)	アカデミア (NCNP内)
20	興奮性シナプスの制御異常がもたらすヒトてんかん及びPTSDに関する研究開発	非腫瘍組織(24例)	アカデミア
21	新規アラミンを用いた自己免疫疾患の診断および病態解析	血漿(20例)	アカデミア (NC間)
22	自己免疫性小脳失調症の抗体探索及び神経生理学的分析	血清(8例)	アカデミア (NCNP内)
23	Human mature model development for muscular disorders	細胞株(17例)	企業
24	精神疾患の眼球運動異常の脳神経回路のメカニズムの解明とその臨床的意義の同定	DNA(169例)	アカデミア (NCNP内)
25	筋疾患患者における疾患関連バイオマーカーの同定とその測定法の構築	非腫瘍組織(20例)	企業
26	認知症関連バイオマーカーの臨床研究	情報(20例)	企業
27	幼少期トラウマとうつ症状の発現に関連する生物学的マーカーの検討	血漿(160例)	アカデミア (NCNP内)
28	パーキンソン病患者の脳脊髄液および血液の解析	髄液・血漿・その他 (51・48・95例)	企業
29	超高感度デジタルELISAを用いた精神・神経疾患バイオマーカーの開発研究	血漿(20例)	アカデミア
30	超高感度デジタルELISAを用いた精神・神経疾患バイオマーカーの開発研究	血漿(20例)	アカデミア (NC間)
31	超高感度デジタルELISAを用いた精神・神経疾患バイオマーカーの開発研究	血漿(20例)	アカデミア
32	超高感度デジタルELISAを用いた精神・神経疾患バイオマーカーの開発研究	血漿(20例)	アカデミア
33	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	DNA(20例)	アカデミア (NCNP内)
34	ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発	血漿(19例)	アカデミア (NCNP内)
35	パーキンソン病・レビー小体型認知症の病態バイオマーカーの探索	血漿(34例)	アカデミア (NCNP内)
36	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	DNA(60例)	アカデミア (NCNP内)
37	認知症とAIMの関連についての研究	髄液・血清(3例・54例)	アカデミア
38	ヒト脳及び疾患特異的iPS細胞/由来神経系細胞におけるエピジェネティクス/トランスクリプトーム/タンパク質解析	髄液・血漿(10例・9例)	アカデミア

39	ヒト脳及び疾患特異的 iPS 細胞/由来神経系細胞におけるエピジェネティクス/トランスクリプトーム/タンパク質解析	髄液・血漿(10例・10例)	アカデミア
40	統合失調症患者の脳脊髄液を用いた白質障害バイオマーカーの開発	髄液(384例)	アカデミア (NCNP内)
41	In vitro efficacy studies using primary DMD-patient derived cells	細胞株(2例)	企業
42	精神疾患の診断に有用な新規手法の開発	血清(65例)	アカデミア
43	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者及び筋強直性ジストロフィー1型患者由来筋組織を用いたジストロフィンタンパク定量系の構築 Development of assay method to evaluate dystrophin using muscle-biopsy sample from the patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Myotonic Dystrophy Type1 (DM-1)	非腫瘍組織(20例)	企業
44	Parkinson 病及び Alzheimer 病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	髄液(21例)	アカデミア
45	Negative Valence Systems に関連するバイオマーカー、臨床指標との関連に関する研究	髄液(216例)	アカデミア (NCNP内)
46	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	DNA(12例)	アカデミア (NCNP内)
47	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	髄液・血漿(6例・6例)	アカデミア (NCNP内)
48	特定遺伝子の変異を伴う難治性筋疾患患者に関する疫学研究	情報(111例)	企業
49	健常者とアルツハイマー患者の脳脊髄液中の神経新生調節タンパク質の濃度測定	髄液(40例)	アカデミア
50	ヒト新鮮血を用いた ALS 患者層別化法の構築 Development of methods for ALS patient stratification using freshly isolated human blood samples	その他(2例)	企業

3) 活動内容

NCNP バイオバンクでは国際規格 ISO 20387:2018 の実装を進めている。持続可能で透明性の高い運営を行い国際水準に達していることを証明することが、その目的である。今年度はコンサルタントの指導のもと、手順書をほぼ完成させ、設備(耐用年数を過ぎたフリーザー4台の交換と1台増設)と体制(常勤1名、非常勤1名の増員)の整備を行った。今後は品質マネジメントシステムの運用を開始し来年度の認定審査受験を目指す。NCNP の準備状況や作成した文書は品質管理ワーキンググループを通じて NCBN 内でも共有した。

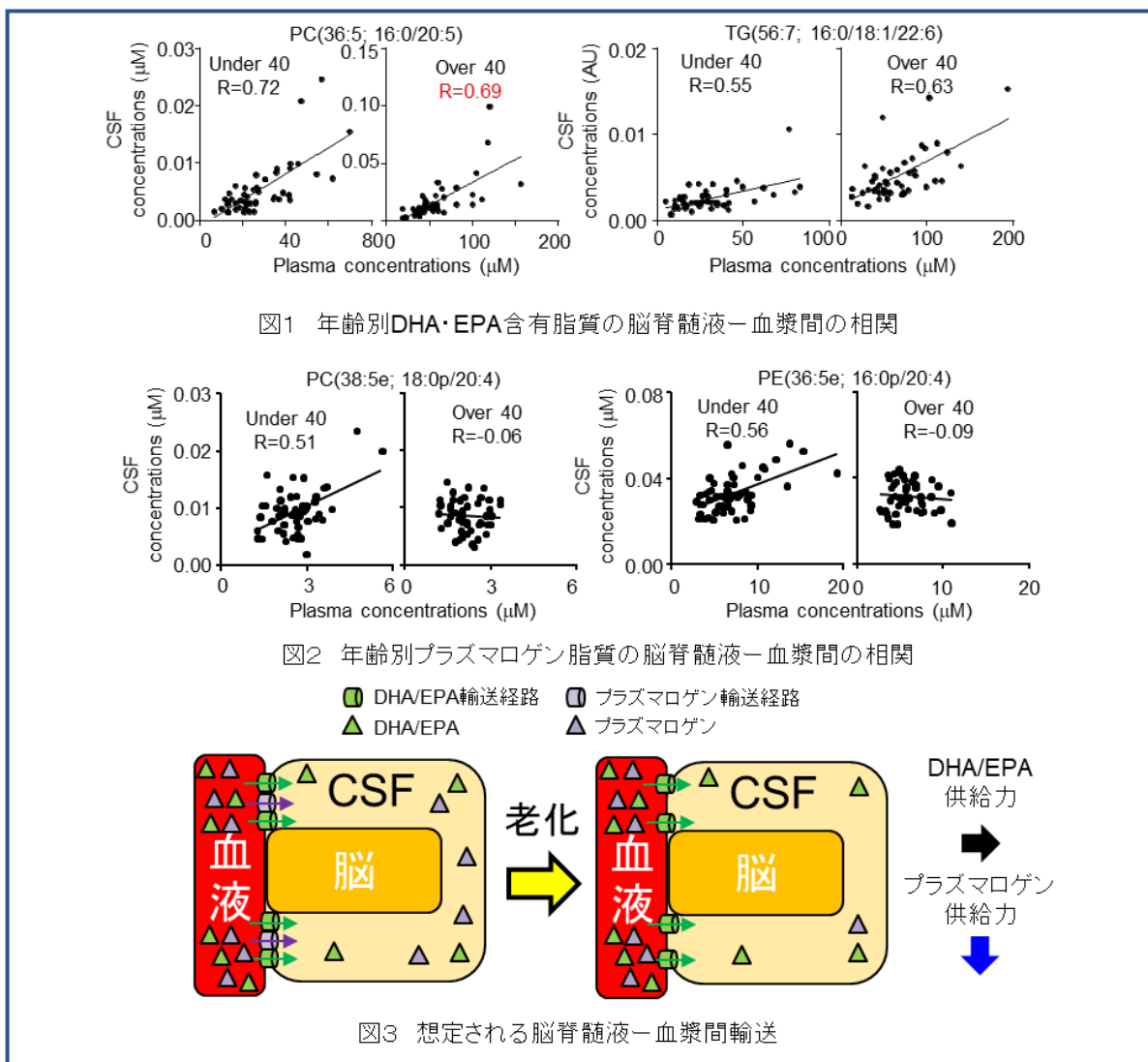
また、服部は NCGG 渡邊、NCVC 富田とともに国際標準化機構(ISO)の委員としてバイオバンクの国際規格作成に参画している。今年度は、バイオバンクの試料の処理方法の妥当性確認と検証の要求事項を示した文書 ISO 21899:2020 の日本語訳を国内委員会で作成し出版した。また、国際規格を国家規格化することを目指して JIS 原案作成委員会に NCGG 渡邊とともに参加し、委員長として原案をとりまとめた。

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2020年度まで	299	0	299
2021年度	11	0	11

利活用例)

脳脊髄液－血漿間の脂質プロファイル相関～健康成人試料を用いた疎水性メタボローム解析～



NCNP は国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 医薬安全科学部と共同で、健康成人試料を用いた疎水性メタボローム解析によって、脳脊髄液－血漿間の脂質プロファイル相関を明らかにした。

ドコサヘキサエン酸 (DHA)・エイコサペンタ塩酸 (EPA) やプラズマロゲン脂質は脳機能や精神・神経疾患と関連する脂質であることがわかっている。

今回、DHA・EPA 含有脂質は年齢非依存的に脳脊髄液－血漿間の相関が認められたが、プラズマロゲン脂質は加齢とともに脳脊髄液－血漿間の相関が認められなくなった。脂質分子の血液中濃度は脳脊髄液中濃度に比べて 100–1000 倍程度高いことを考慮すると、加齢により脳領域へのプラズマロゲン供給力が失われている可能性が考えられる。今後、プラズマロゲン供給を担う分子の同定や、供給力と加齢に伴って増加する精神・神経疾患との関連を明らかにしていくことで、新たな精神・神経疾患の治療法の確立に貢献することが期待される。

Saito K, Hattori K, et al. *Metabolites* 11(5):268, 2021

【国立国際医療研究センター：NCGM】

1. NCGM バイオバンクの概要と特色

国立国際医療研究センター（NCGM）は、「国際的に重要な疾病の制御に係る調査研究」を中心的な使命の一つとして掲げ、エイズ、結核、マラリア、肝炎などの感染症の生物学的、社会学的要因の解析と、それらの制御を目指した様々な研究アプローチを行っている。また、NC 唯一の総合病院である基盤を活かし、多くの合併症を持つ複雑な患者さんに対して、さまざまな診療の取り組みと研究活動を連動させている。

新宿のセンター病院、千葉県市川市の国府台病院それぞれでバイオバンクを構築しているが、利用の手続きは一本化している。保有試料の特徴は、以下の通りである。

【センター病院】

- 結核、帰国後の発熱などの試料を収集している。
- HIV 感染者約 2,000 名の時系列試料を保有している。
- 入院時の試料収集を、診療科横断的に実施しているため、治療前かつ感染症情報が付随している。一部、髄液や手術組織の臨床残余試料を収集している。

【国府台病院】

- 全国から訪れるウイルス性肝炎の患者さんを対象に、経時的な採血を行い、試料を保管している。これらの試料は、治療効果や病態進展を調べるための検査キット（保険収載）や、ウイルスの検出キットの開発に利用されている。
- 国内外で専門とする医師が少ない児童精神疾患の試料を収集している。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2022年3月31日現在）

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2020 年度	17,262	66,554	15,148	15,408	33,311	452	2,235
2021 年度	20,126	75,588	17,835	18,203	36,619	546	2,385
増加数	2,864	9,034	2,687	2,795	3,308	94	150

主に血清・血漿・DNA の収集をしているほか、髄液・手術組織（がん、リンパ節・皮膚・脂肪など）を収集・保管している。これらの試料は、採取時間から保管に至るまでのタイムスタンプが記録されているので、各工程での温度勾配を推定することが可能。

2) 試料提供実績件数 2021 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	4	0
分譲提供	1	3

2016 年度より NCGM が研究に関わらない形での試料提供(分譲)を開始しており、製薬企業、臨床検査薬開発企業および大学等への試料等提供を行った。それら試料等は、検査機器の性能評価や体外診断用医薬品の承認申請資料としてや、日本人向けの治療薬開発研究等に活用されている。また、利用に際して倫理審査の受託審査につなぐこともできるので一連の手続きはスムーズに進む。

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業/アカデミア
1	HIV 潜伏感染と再活性化の制御に関する研究	PBMC(4 例)	企業
2	バイオバンクのサンプルを用いた全身性強皮症のためのバイオマーカー研究	血清(35 例)、血漿(35 例)、RNA(17 例)	企業
3	慢性肝炎患者試料を用いた生物学的指標の探索研究	血清(37 例)	企業
4	ナショナルセンター・バイオバンクの試料・情報を用いた AIM に関する研究	血清(166 例)	アカデミア
5	慢性肝炎患者の合併症リスクスコアの開発	血清(500 例)、血漿(500 例)	アカデミア (NCGM/他施設)
6	乾燥ろ紙血を用いた抗 HIV 薬の細胞内濃度測定に関する研究	血漿(500 例)、PBMC(500 例)	アカデミア (NCGM/他 NC)
7	無症状者における血清アメーバ抗体陽性率の検討	血清(1000 例)	アカデミア (NCGM 内)
8	HIV 感染細胞の HIV 潜伏感染と活性化の機序についての研究	PBMC(100 例) ※これまでの累計 200 例	アカデミア (NCGM 内)
9	COVID-19 患者のゲノム解析	DNA(200 例)、血清(200 例) ※これまでの累計:各 700 例	アカデミア (NCGM/他施設)

3) 活動内容

疾患レジストリや他事業との連携にも注力しており、輸入感染症レジストリ(J-RIDA)の登録症例から NCGM バイオバンクに試料がある症例が検索できるように開発された(<https://jrida-biobank-search.jp/>)。また、バイオバンクの試料を用いた COVID-19 ゲノム解析研究のゲノムデータは、感染症レポジトリ(REBIND)に移譲され、REBIND 事業からデータシェアリングされていく、などの展開をしている。

バイオバンクの試料品質と標準化への取組みとして、バイオリポジトリ専門技術者の要員認定資格(BiTA)を試料処理にあたる臨床検査技師 2 名が取得した。バイオバンクの試料管理過程では、現場負担が少なく生体試料の温度ログ等を追跡できる仕組みをこれまでに構築しており、その取り組みについて論文投稿した。(日本染色体遺伝子検査学会雑誌(2021;39(1):33~39))

3. 試料を利用した研究成果

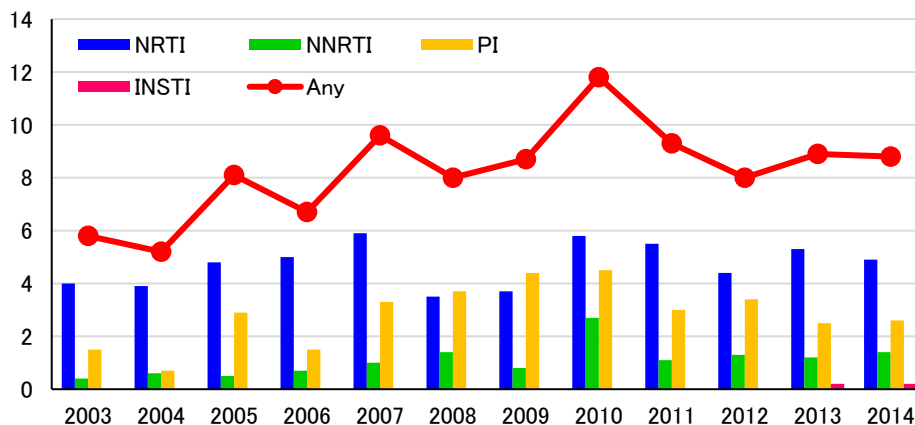
	総論文数	国内	海外
2020 年度まで	146	0	146
2021 年度	2	0	2

利活用例)

- SARS-CoV-2 流行前の試料を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの性能評価の一部として、陰性試料として利用した。その中で、COVID-19 患者の中で、重症化するリスクを持つヒトを高い確率で予測可能な検査マーカーを同定し、保険適用されるに至った。
- COVID-19 患者から血液試料を収集・分析し、その結果、重症化する患者は、GCL17 というタンパク質の数値が「感染初期」に減少しているということを発見した。また、IFN- λ 3 (インターフェロンラムダ 3) の血中の値が重症化する数日前に急激に上昇し、下降することを突き止めた。これらの現象は、重症化の兆候をつかむことができると考えられ、適切な治療を早期に行うことに役立つ。
- COVID-19 の重症化に関連する遺伝要因を SNPs アレイとインピュテーションを組み合わせた GWAS により同定した。得られたデータは、国際コンソーシアムとの共同研究で、国や人種ごとの類似点や異なる点を明らかとし、COVID-19 の病態形成に関わる遺伝要因の複数個を同定した。
- 赤痢アメーバ症の診断のため、抗体キットの有用性を検討した。
- 全血から遠心分離した血漿及び末梢血単核球を用いて HLA-C*12:02 と HLA-B*52:01 の保有者が HIV-1 特異的な細胞障害性リンパ球とナチュラルキラー細胞を介して HIV-1 の抑制に寄与することを解明した。
- CXCR4-tropic HIV-1 variants (X4 variants) の出現と HIV の病状進行の関連を検証するため、病状の進行の遅い HIV-1 に感染した血友病患者 5 名の HIV-1 env V3 周辺のゲノム解析を行い、X4 変異の出現時期を明らかにした。
- 国立国際医療研究センターを受診した 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。
- 血清 soluble Siglec-7 は NAFLD において肝内炎症性マクロファージより産生され、肝線維化進行症例の診断に有用であることを示した。
- 肝細胞癌における Milk Fat Globule EGF-8 の意義-早期診断及び術後予測マーカーとしての有用性を示した。
- B 型肝炎ワクチン接種による抗体獲得・維持に寄与する免疫因子の解析を行い、抗体価と相関するサイトカインを複数同定した。

利活用例 1)

エイズ治療・研究開発センターは、1997年の開設以来、HIV感染者の血液由来試料を患者さんの同意に基づき収集・保存している。それらの保存試料は、薬剤耐性 HIV の検出や、抗 HIV 薬の薬物動態の解析などの臨床的な目的のみならず、宿主免疫からの逃避変異の解析などのワクチン開発を目指した基礎的研究にも用いられている。また全国レベルの薬剤耐性 HIV 調査ネットワークに参加しており、未治療 HIV 感染者に検出される薬剤耐性 HIV の割合を調査している(図)。



未治療感染者に認められる各種抗 HIV 薬に対する薬剤耐性 HIV の割合 (%) の推移

(NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬、PI: プロテアーゼ阻害薬、INSTI: インテグラーゼ阻害薬)

利活用例 2)

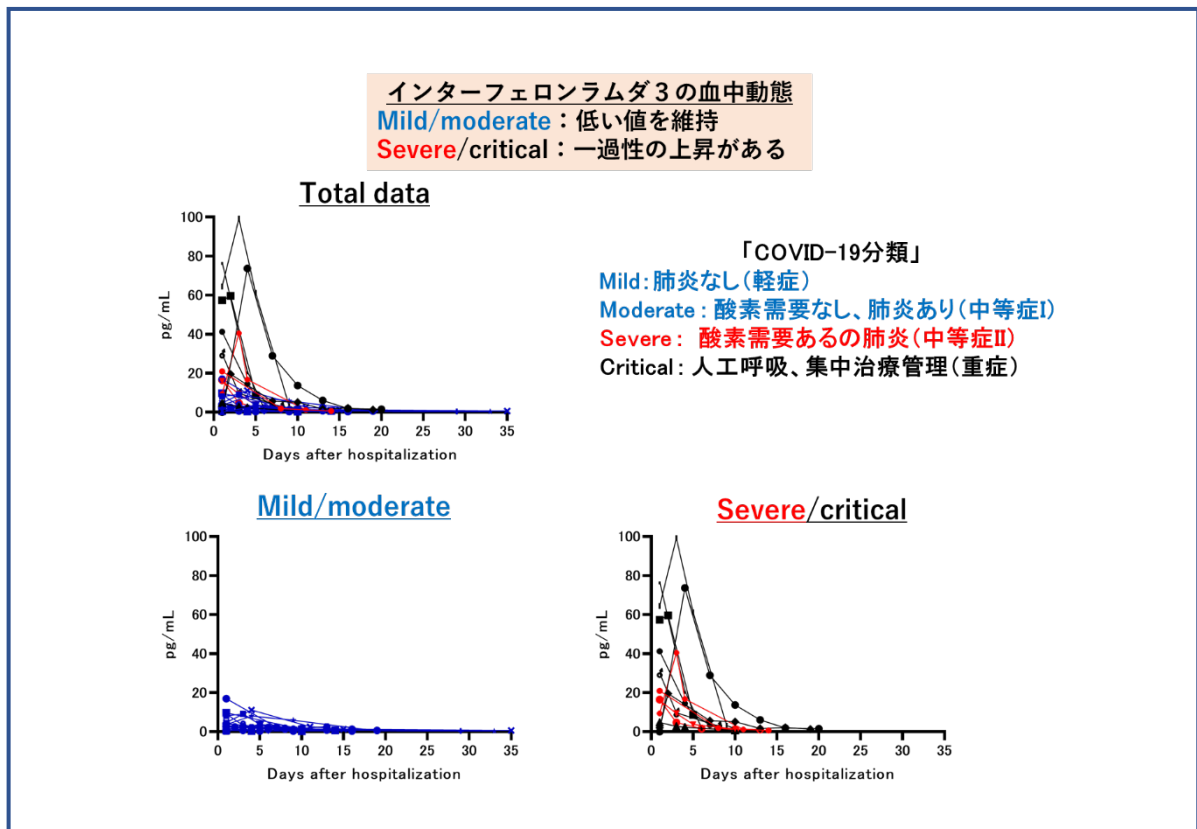
SARS-CoV-2 流行前の試料を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの性能評価の一部として、陰性試料として利用した。その中で、COVID-19 患者の中で、重症化するリスクを持つヒトを高い確率で予測可能な検査マーカーを同定し、保険適用されるに至った。

バイオバンクで収集した COVID-19 患者のゲノム DNA から、HLA 遺伝子型の決定を行い、SARS-CoV-2 感染や病態に関連する HLA 遺伝子型の解析を行い報告した。

COVID-19 患者から血液試料を収集・分析し、その結果、重症化する患者は、CCL17 というタンパク質の数値が「感染初期」に減少していることを発見した。また、IFN- λ 3(インターフェロンラムダ 3)の血中の値が重症化する数日前に急激に上昇し、下降することを突き止めた。これらの現象は、重症化の兆候をつかむことができると考えられ、適切な治療を早期に行うことに役立つ。

SARS-CoV-2 感染と COVID-19 病態に関連する HLA 遺伝子型の解析を行い、日本人の疾患を理解するための基盤データを得た。HLA 遺伝子型とその頻度は人種により異なるため、今後、各国のデータを集めて行くことで COVID-19 の理解を深めることができる。

COVID-19 の重症化に関連する遺伝要因を SNPs アレイとインピュテーションを組み合わせた GWAS により同定した。得られたデータは、国際コンソーシアムとの共同研究で、国や人種ごとの類似点や異なる点を明らかとし、COVID-19 の病態形成に関わる遺伝要因の複数個を同定した。



COVID-19 患者の血中 IFN-λ3 値

COVID-19 中等症 II 発生前に血中 IFN-λ3 値が一過性に上昇することが明らかとなった。値が減少する過程で中等症 II を発症した。Sugiyama et al. Gene 2021

【国立成育医療研究センター： 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。特に胎児異常・妊娠合併症については、胎児を含む患児と両親の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。小児の希少疾患・難病にとどまらず、正常分娩例も収集しているが、当院で妊娠管理と分娩を行った症例に関しては全て、妊娠中の詳細な臨床経過情報も付加されたバイオリソース(日本人「正常」妊娠分娩歴集団)であり、特に先天性疾患や周産期の異常を解析する際の類例のないコントロール試料として、幅広い利用が可能である。また後述のように、難病研究班と連携し、試料収集保管の支援も行っている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2022年3月31日現在)

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2020年度	2,258	4,216	1,976	0	1,151	978	111
2021年度	2,468	4,986	2,192	0	1,290	1,142	362
増加数	210	770	216	0	139	164	251

2) 試料提供実績件数 2021年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	2	0
分譲提供	3	0

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	アレイ間のタイピング一致率と精度評価	DNA(96)	アカデミア
2	NSAIDs・抗生剤・造影剤・アルコール消毒に対する薬剤アレルギー既往歴を有する症例のゲノム解析	DNA(20)	アカデミア

3) 活動内容

2022年3月現時点での登録者数は2,468人で、主に産科や消化器科領域からの登録が多い。試料数は4,986試料となっており、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63件(2022年3月31日時点)、共同研究実施機関数は、企業0、大学71、その他6(2022年3月31日時点)となっている。研究論文数は、2010年から2021年度までの累計で、172報となっている。

少人数で効率よく進めるため、電子カルテと連携したLIMS(ラボラトリー情報管理システム)を駆使して、センター内外からの問合せに応じた試料を提供できるように努めている。

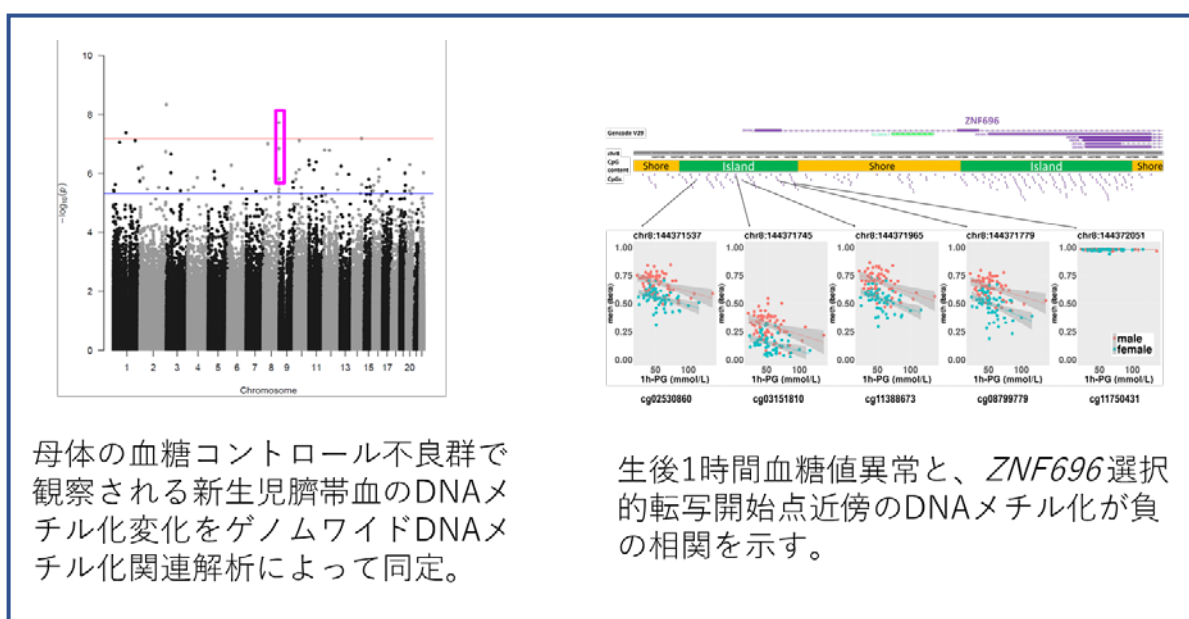
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2020 年度まで	155	0	155
2021 年度	17	0	17

当バンクは、当センターの特徴を生かした小児・産科疾患例を中心に収集している。特に、1) 当センターで妊娠初期から妊娠分娩管理を行い、2) 明らかな基礎疾患がなく、3) これまでの妊娠分娩歴に特段の異常を認めず、4) 今回の妊娠で合併症がなく、5) 胎児・新生児異常がない 症例の収集を続けている。これらの、「正常妊娠分娩歴が明確に担保されたゲノムリソース」はほとんど存在せず、特に成育疾患（重篤な発生異常や不妊症・不育症など）の解析に必須の参照データとして、非常にユニークかつ有用なゲノムデータ・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。

利活用例)

本年度の成果として、「母体環境が新生児のエピゲノムに与える影響」(Front Endocrinol (Lausanne). 12:690648, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.690648.) についての研究成果を挙げる。環境因子の影響によりエピゲノム変化が起こることが知られているが、これらの変化は、環境適応と捉えることもできる一方で、過剰な適応やその遺残は、長期にわたり遺伝子機能に影響し、胎児・新生児・乳幼児期の影響が、成人期の疾患素因となる可能性が懸念されている。そこで、前向きに収集した NCCHD バイオバンク試料を用い、妊娠中の母体の血糖コントロール状態、新生児臍帯血の DNA メチル化解析値、新生児血糖値、の 3 者の関連を検証した。EPIC DNA メチル化アレイを用いて、新生児臍帯血のエピゲノムワイド関連解析を行うと、母体の血糖コントロール不良群で特異的に DNA メチル化変化を起こす領域が検出され、その領域 (ZNF696 選択的転写開始点) の DNA メチル化状態は、生後 1 時間の新生児血糖値異常と負の相関をしていた。本邦では、母体の栄養状態が極端に不良 (極端な飢餓や肥満状態) の症例を収集することは困難であり、本研究では、詳細な臨床情報を伴った NCCHD バイオバンク試料を用いることで、初めて詳細な解析が可能となった。今後は、重篤な症例 (母体搬送後に急速遂娩を行った症例など) の情報と試料の収集も併せて可能とする体制構築が重要である。



【国立長寿医療研究センター： NCGG】

1. NCGG バイオバンクの概要と特色

NCGG バイオバンクは認知症や関節症など、高齢者に多い疾患を中心に、試料とそれらに付随する臨床情報の収集・管理・分譲を行っている。

試料の在庫管理は、独自に開発した試料管理システム“Biora”により行っている。このシステムは登録商標を取得しており、他分野における試料管理等にも活用が可能である。一方、臨床情報のデータベース化を進め、継続的にシステムの充実を図っている。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と考えている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2022年3月31日現在）

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2020年度	10,993	35,344	11,652	10,579	11,727	470	916
2021年度	12,161	40,551	13,439	12,258	13,234	568	1,052
増加数	1,168	5,207	1,787	1,679	1,507	98	136

2021年度には 1,168 名から包括的同意をもとに試料および臨床情報の保管を行った。

2) 試料提供実績件数 2021年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	38	4
分譲提供	5	2

2021年度の試料の提供については、NCGM 内外の研究者による共同研究に対して 42 件の提供を行った。有償での分譲は 7 件行った。

利活用公開情報

	研究課題名	提供試料数	企業/アカデミア
1	アルツハイマー病の病態を反映する血液バイオマーカーの開発と、その実用化に向けた多施設共同研究による検証	血清(98例) 血漿(1,426例) 髄液(37例) 情報(260例)	企業 アカデミア
2	日本人高齢者に多い疾患のゲノム解析および臨床ゲノム情報ストレージの整備	DNA(1,771例)	アカデミア
3	Motoric Cognitive Risk syndrome の生物学的基盤: 多施設研究 The biological underpinnings of Motoric Cognitive Risk syndrome: a multi-center study	血清(2,776例) 血漿(907例)	アカデミア
4	腸内フローラによる高齢者認知機能・総合機能への影響に関する研究(2): 観察研究	血清(185例) 血漿(185例)	アカデミア

5	脳内炎症イメージングによるアルツハイマー型認知症患者の脳内炎症動態を反映する血液・髄液中の炎症系物質に関する研究	血清(28例) 血漿(28例) DNA(32例) 髄液(21例) 情報(91例)	アカデミア
6	COVID-19の予後予測因子の同定と臨床応用に関する研究	血清(1,372例)	アカデミア
7	機能性遺伝子多型の網羅的解析を介した多因子疾患の病態解明	DNA(2,000例)	アカデミア
8	日本人認知症患者におけるタンパク質定量測定による認知症予測モデルの検討	血漿(70例)	アカデミア
9	血液バイオマーカーを用いた認知症鑑別診断性能の検証	血漿(45例)	企業
10	網羅的遺伝学的解析による遺伝性疾患の病因解析	情報(1,995例)	アカデミア
11	血液脳関門機能障害に着目した中枢神経系疾患早期診断技術の開発	血漿(300例)	アカデミア
12	認知症発症に関係するビタミンと代謝物の探索的プロファイル解析	血清(291例) 血漿(291例)	アカデミア
13	ヒト遺伝子多型とオミックスデータの統合解析のための基盤構築研究	情報(21,400例)	アカデミア
14	高齢者機能健診および認知症・要介護リスクに関する縦断研究	血清(6,705例) 血漿(6,705例)	アカデミア
15	既存臨床サンプルを用いた健常高齢者および認知症患者におけるタンパク切断分解産物の血中濃度測定	血漿(60例)	企業
16	認知症患者におけるフレイルとサルコペニアの経時変化	血清(169例) 情報(1,988例)	アカデミア
17	腸内フローラによる高齢者認知機能・総合機能への影響に関する研究(3):観察研究	便(10例)	アカデミア

3) 活動内容

NCGG バイオバンクでは病院からの登録者のゲノム解析を推進して、それらのデータの蓄積を重点的に進めている。ゲノム情報などは、現時点ではまだ「試料に付随する情報」としての利用が多いが、将来的には試料の方が「情報に付随する試料」というような位置付けになるだろうと予測している。臨床情報とオミックス情報の統合解析などができるようなインフラ整備を目指して活動している。

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2020年度まで	169	5	148
2021年度	14	0	14

バイオバンクを活用した研究成果は14報(累計183報)であった。今年度の代表的な成果2件(以下)はデータを活用するものであった。今後もバイオバンクへのデータ分譲依頼が多くなると予測される。一方、試料分譲においては、尿、糞便試料の分譲実績が増加した。これらは病態との関連解析に活用されている。

利活用例 1)

マイクロ RNA (miRNA) の発現量に対して網羅的に調べた遺伝子発現量関連染色体座位 (eQTL) のデータベース (miRNA-eQTL データベース) の開発にバイオバンクの保有する約 5,000 試料の miRNome データおよび全ゲノムジェノタイプングデータが活用された。この研究では、miRNA の発現に影響を与える 2,487 個の cis-miR-eQTL と 3,155,773 個の trans-miR-eQTL の同定に役立てられた。これらの結果は、誰でも参照できるようにデータベース化され (<https://jamir-eqtl.org/>)、解析結果はすべてダウンロードでき、様々な研究に活用できる。

【利活用例1】 マイクロRNA発現量 - eQTLデータベースの開発にNCGGバイオバンクが保有する約5,000検体のmiRNomeデータおよび全ゲノムジェノタイプングデータが活用された。

B: Individual query search

JAMIR-eQTL About Help Download Contact

Japanese miRNA-eQTL Database
JAMIR-eQTL
You can search eQTLs by using any ID.

Explore JAMIR-eQTL

Search eQTLs Search

chromosome
Browse and search all data using a chromosome region, chromosome:start position-end position

Variant
Browse and search all data using a variant ID

miRNA
Browse and search all data using a miRNA name or a miRBase accession

Q chr1:172400000-172500000 Q rs145650069 Q hsa-miR-29b-3p

A: Example shortcuts Click

A: Example search

- Simply click on the example shortcuts.

B: Individual query search

- Input query chromosome region, "rs" ID, or miRNA ID.
- Click on the search button.
- Select dementia type.

Select dementia type

hsa-miR-29b-3p Search

- AD
- DLB
- FTLD
- NPH
- MCI
- VaD
- ALL
- not specified

Variant
Browse and search all data us

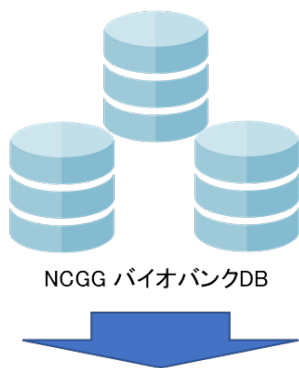


JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Databases* Nov 2021

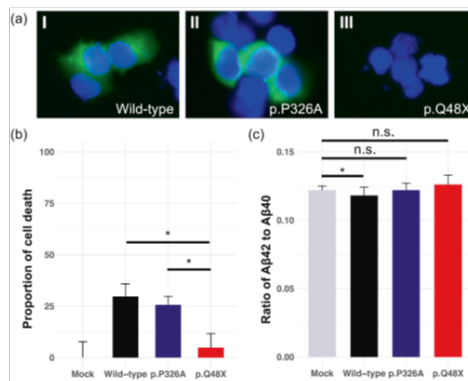
利活用例 2)

全ゲノム解析による孤発性アルツハイマー病 (LOAD) の新規遺伝的リスク因子群の同定にバイオバンクが保有する全ゲノムデータが活用された。この研究では、全ゲノム解析から嗅覚受容体遺伝子 *OR51G1* およびネクロトーシスに関わる *MLKL* の人種特異的的低頻度遺伝子変異が LOAD と関連することを発見しており、新たな LOAD の病因の解明からの治療法開発などが期待される。

【利活用例 2】 孤発性アルツハイマー病 (LOAD) の新規遺伝的リスク因子群の同定にバイオバンクが保有する全ゲノムデータが活用されました。



MLKLレアバリアントの機能解析



LOADに関連した人種特異的MLKLレアバリアントの同定

疾患	遺伝子	アミノ酸変化	WGSジェノタイプ			再検証ジェノタイプ			メタ解析 P値
			患者	コントロール	P値	患者	コントロール	P値	
LOAD	<i>MLKL</i>	p.Q48X	0/2/137	0/0/794	0.022	0/2/1598	0/0/1228	0.51	0.046

Molecular Psychiatry

Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's diseases. *Molecular Psychiatry* Mar 2022