



National Center Biobank Network

2023 年度

(2023.4.1-2024.3.31)

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

バイオバンクの利活用は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ことが世界の研究者に広く認識されるようになり、欧米を初め、日本を含む中国・韓国などのアジア諸国でも、各国政府が国策として力を入れています。ヒト由来の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、近年の治療法や予防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、その流れを受けてスイスのジュネーブに本部のある世界標準化機構が 2018 年にバイオバンクの国際規格 ISO 20387 第 1 版を発行、日本では公益財団法人日本適合性認定協会が国際規格 ISO 20387 を基に作成された日本産業規格「JIS Q 20387 (バイオバンキングの一般要求事項)」に基づき、バイオバンキング活動を行う能力を有していることを認定する業務を 2023 年から開始しました。2024 年 3 月に初めて 4 つの国内バイオバンクが認定を受け、その中には我々ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)のメンバーである国立精神・神経医療研究センターと国立長寿医療研究センターのバイオバンクが含まれております。

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。NCBN では、個人情報保護法や倫理指針の改正を踏まえて、適切な対応をすべく活動を行っています。

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極めて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。NCBN は、厚生労働省の運営費交付金を受けて 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。また、各 NC は得意の疾患分野で大型の産学官連携事業を展開しています。

このようなシステムを運営するには、それ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ぬ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、実績の上積みと運営の効率化を行っております。NCBN は 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ています。その中には、我が国のバイオバンク事業の全体像を見据えた計画策定とその実行も含まれております。第 3 期 5 年計画の 2 年目である 2023 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、本事業の推進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 (2024 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
2022 年度	204,392	661,683	184,288	184,725	91,778	51,934	148,958
2023 年度	220,356	723,501	202,392	203,211	100,708	55,428	161,762
増加数	15,964	61,818	18,104	18,486	8,930	3,494	12,804

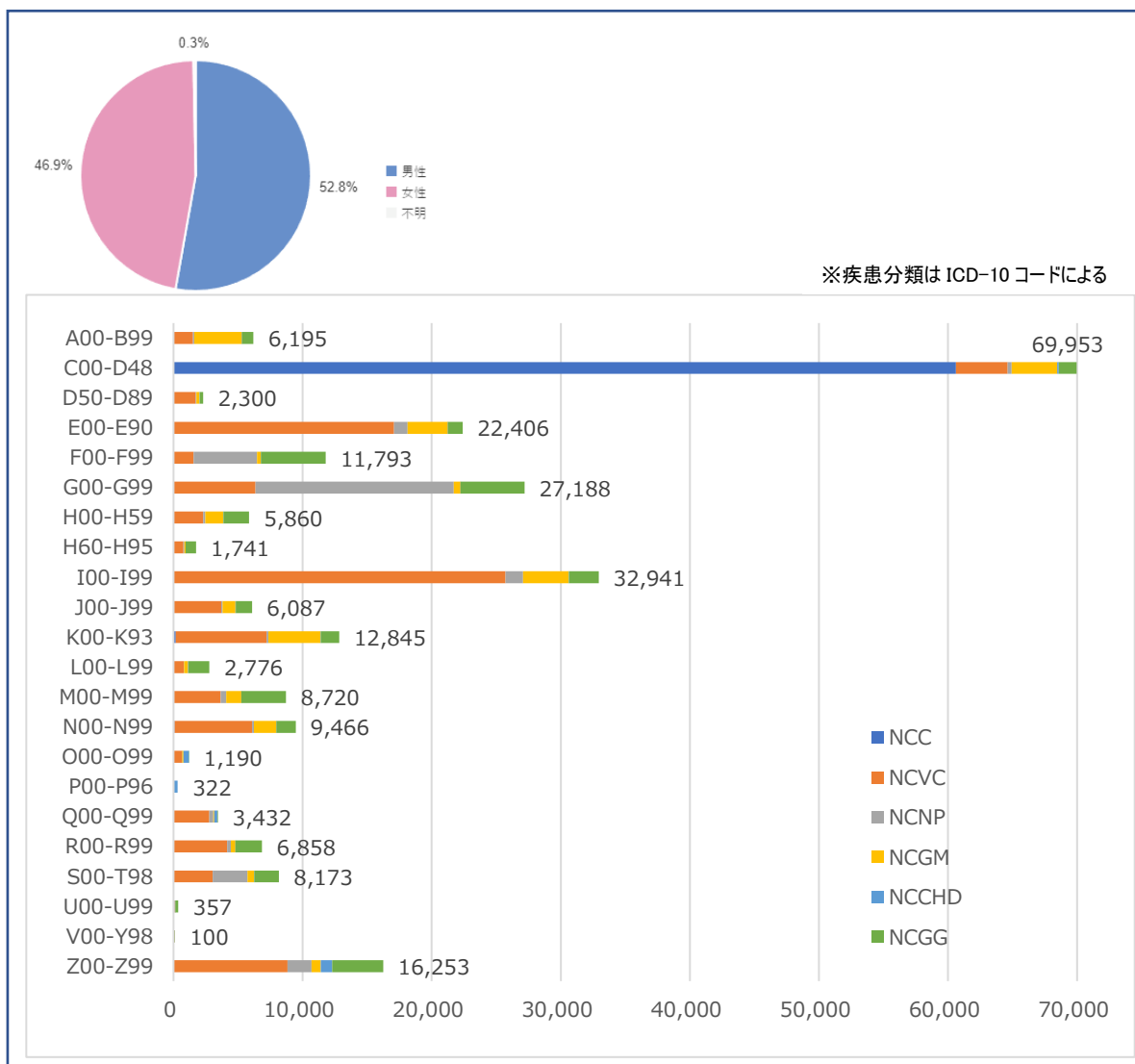
*1: 未抽出を含む。 *2: 固形、病理組織を含む。 *3: RNA や髄液、尿試料など。

2) カタログデータベース登録試料件数 (2024 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
2022 年度	129,643	451,584	111,875	110,035	82,551	31,103	116,020
2023 年度	139,236	498,897	122,534	123,635	90,736	32,219	129,773
増加数	9,593	47,313	10,659	13,600	8,185	1,116	13,753

*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。

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(DB)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、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、試料収集や提供方法の標準化や統一化を進め、利活用促進のための新たな基盤構築を行ってきた。

2022 年度からの第 3 期は、2021 年度に策定した第 3 期ロードマップにおける、以下 4 つの方針に応じた活動を展開している。(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。

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おり、2023 年 3 月 31 日開催の第 11 回ゲノム医療協議会においても、「バイオバンク等におけるデータ・試料の利活用」内で「ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)の現状と課題」が取り上げられた。2023 年度もロードマップの方針の下に発展的な運営を行っている。



1) 6NC に共通した情報セキュリティ等のシステム・DB 整備

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、利用者の利便性を向上するため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。企業へのバイオバンク試料の提供と活用を行う GAPFREE4 では、産学官でゲノム情報等の要配慮個人情報扱うデータベースの運用に関するガイドラインを国に先駆けて作成・運用している。2023 年度は、NCBN 内の提供に関する手続き標準化と改善点検討のため、三菱総研への調査依頼のもと、①利活用者の課題や要望に関する調査、②海外のベンチマーク調査(デンマークバイオバンク・UKバイオバンク・BBMRI-ERIC・The Virtual Platform)、③6NC 各バイオバンク間の利活用制度のギャップと課題の整理、の3点を中心とした検討を行い、各NCの現状整理を行った。

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・EDC 対応等のバイオリソース整備

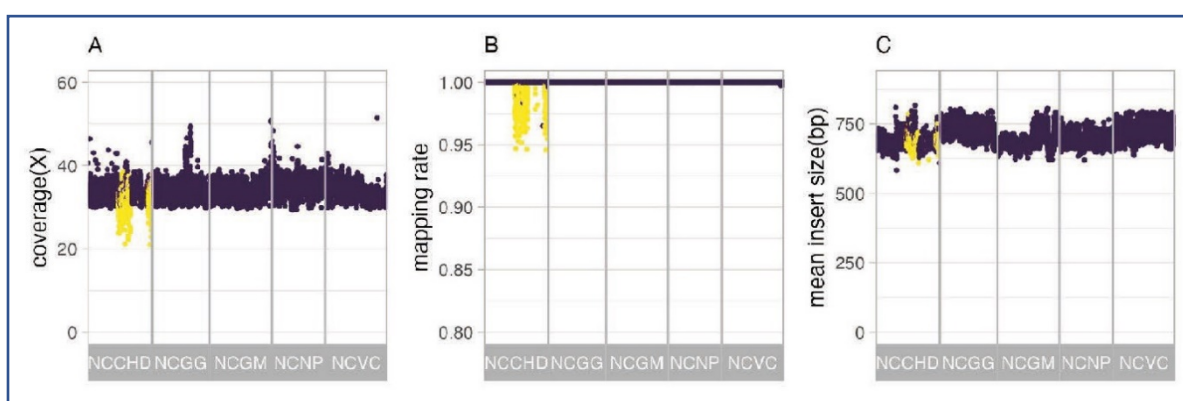
持続可能で透明性の高いバイオバンク運営を行い国際水準に達していることを証明するため、NCNP と NCGG において ISO 認定準備をこれまで進めてきた。2023 年度は両施設において、昨年度申込したパイロット審査の認定を受けた。

また、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 AMED 事業として 2020 年度に実施している。一刻も早いゲノム医学研究における利活用のため、当該ゲノムデータの利用審査委員会を組織し、2023 年度までに 20 課題で WGS データの共同研究利用を開始した。すでに共同研究利用の成果が出始めており、2023 年度は NCBN 全ゲノム解析データの解析論文の PLOS Genetics 誌採択含め論文 3 報が発表され、1 報の採択も決定した。また、複数の学会発表も行われている。

1) Kawai Y *et al.*, PLoS Genet. 2023. doi: 10.1371/journal.pgen.1010625.

2) Nakamura W *et al.*, NPJ Genom Med. 2024. doi: 10.1038/s41525-024-00394-z.

3) Shimoda F *et al.*, Pharmacogenomics J. 2023. doi: 10.1038/s41397-023-00312-z.



NCBN 全ゲノム解析データ解析論文より

Kawai Y *et al.*, Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing analysis, *PLoS Genet.* 2023. doi: 10.1371/journal.pgen.1010625. Copyright 2023, Kawai Y *et al.*

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

NCGM に構築したゲノムデータストレージと各 NC との間のゲノムデータ共有を可能とする SINET-VPN 接続の必要構成を設定し、2022 年度までに NCGM-NCNP 間の SINET 接続を構築している。2023 年度は NCGM-NCCHD 間の SINET 接続を構築し、NCVC および NCGG との構築に向けた調整も進めた。また、6 つの NC が連携しゲノム以外の試料を収集・提供した初めての事例から、複数の NC バイオバンクにまたがる試料の提供時の NC 間の手続き・条件の標準化を進めた。

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

NCBN は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 AMED「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て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を行っている。2023 年度は新たな 5 年間の AMED 事業のもと、事業で設計されたウェブ利用申請システムへの対応を視野に、NCBN 内の提供に関する手続き標準化とウェブ利用申請システム導入への整合性・改善点検討を進めた。

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 GAPFREE4(上の 1)でも言及)においては、製薬工業協会会員企業 7 社との共同で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ている。2023 年度は企業からのデータベースへのアクセスを進めるとともに、事業で生じる知的財産の取扱いについて、知的財産委員会のもと外部発表の際のフローチャートと契約書式を構築し、承認を受けた論文発表・学会発表等の公表を進めた。

5) 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。2023 年度は、下記一覧の 9 学会に出展を行った。海外出展である ASHG では、NIH の研究者とも意見交換を行うことができ、海外から見た日本のバイオバンク全体の客観的な意見を NCBN 内に持ち帰ることができた。NCBN の一般向け Web サイトについては、海外からの閲覧や問い合わせが増えていることから英語版のコンテンツを日本語版に合わせて充実させた他、問い合わせから試料提供までのフローをわかりやすく図面化した。X (旧 Twitter)での学会出展情報や研究業績の発信を継続して行っており、閲覧数は少しずつではあるが、増えてきている。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、毎号異なるテーマにおけるインタビュー記事やカタログデータベースの試料保有状況を報告している。

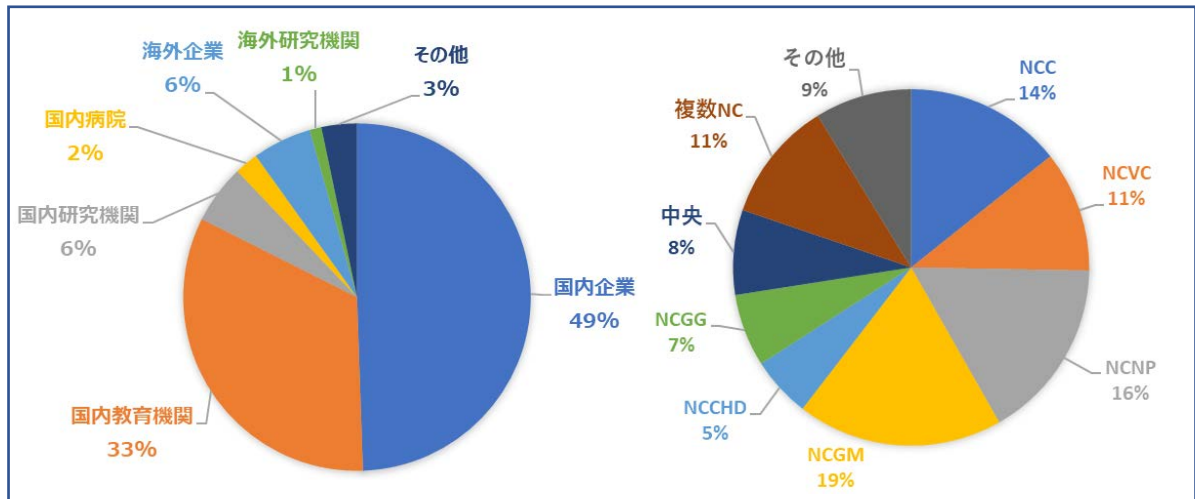
・2023 年度出展学会一覧

学会名	開催地	開催日
第 67 回 日本リウマチ学会	福岡	4/24-26
第 8 回 クリニカルバイオバンク学会シンポジウム	千葉	7/28-29
第 55 回 日本医療検査科学会	パナー広告(横浜)	10/6-8
第 68 回 日本人類遺伝学会	東京	10/11-14

American Society of Human Genetics	Washington, DC	11/1-5
第 70 回 日本臨床検査医学会	長崎	11/16-19
第 46 回 日本分子生物学会	神戸	12/6-8
第 97 回 日本薬理学会年会	神戸	12/14-16
第 88 回 日本循環器学会	神戸	3/8-10

・外部からの問い合わせ件数

2023 年度外部からの問い合わせは 91 件あり、そのうち 84 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 割を占めているが、大学をはじめとした国内の教育機関からの問い合わせが大きく増えてきており、昨年度と比較すると 10% 程度増加した。また、海外からの問い合わせも増加しており、特に海外企業からの問い合わせが大きく増えた。複数 NC にまたがる試料の問い合わせも昨年度と同様に増えているが、NCCHD への問い合わせの割合が増えてきていることから、小児関連の疾患に関する研究が活発になってきたものと考えられる。NCBN カタログデータベースを利用後の問い合わせの他、AMED のバイオバンク横断検索システムからの問い合わせも受けている。



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およそ半数は、こうした共同研究であり、さらにその 4 割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。その第一歩として 2023 年度は分譲に必要な成果有体物移転契約（MTA）の整備を完了した。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（2024 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（RNA）
2022 年度*1	120,903	359,270	111,971	111,905	0	26,886	108,508
2023 年度	129,781	388,423	121,586	121,520	0	28,160	117,157
増加数	8,878	29,153	9,615	9,615	0	1,274	8,649

*1: 集計方法変更: 築地バイオバンクカタログからの集計→バイオバンク調整委員会の報告値(築地+柏)

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（2023 年度）

	アカデミア	企業
共同研究	78	25
分譲提供	0	0

利活用公開情報（一部のみ公開）

	研究課題	提供試料種別(数)	企業/アカデミア
1	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共同研究	腫瘍組織(202) 非腫瘍部(174)	企業/アカデミア
2	ゲノム解析に基づく肺がんの発生・進展の分子機構の解明	腫瘍組織(7) 非腫瘍部(44)	アカデミア
3	各種腫瘍における網羅的な免疫・分子組織化学的検索	DNA(155)	アカデミア
4	がん患者の臨床検体を用いた、治療効果および毒性に関する遺伝子のプロファイリング研究	腫瘍組織(255) 非腫瘍部(50) DNA(195)	企業
5	消化器腫瘍の免疫組織化学的・分子病理学的検索	腫瘍組織(69)	アカデミア
6	肺がんの個別化予防に資する遺伝子要因の同定を目指す研究	DNA(192)	企業/アカデミア
7	消化管癌を含む固形癌患者における免疫状態の解明と臨床的意義に関する研究	RNA(2)	アカデミア
8	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	腫瘍組織(1) 非腫瘍部(1) DNA(1)	アカデミア (NCC 内)
9	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	腫瘍組織(18) 非腫瘍部(20) DNA(482)	企業
10	AYA 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(3) 非腫瘍部(12)	アカデミア
11	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(239) RNA(74)	アカデミア
12	体細胞ゲノム解析に基づく子宮頸がんの本態解明・治療標的の同定を目指す研究	DNA(2)	アカデミア (NCC 内)
13	乳がん、卵巣がん、子宮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	血漿(33)	アカデミア
14	造血細胞移植後二次がんの細胞遺伝学的特徴に関する多施設後方視的研究	腫瘍組織(2)	アカデミア
15	悪性腫瘍に対する新規治療・診断法開発のための分子生物学的ランスケープ解明研究	DNA(77)	企業
16	胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究	腫瘍組織(22) DNA(31) RNA(294)	企業
17	がん患者の周術期精神症状に対する抑肝散の有効性および安全性に関する二重盲検ランダム化比較試験-終了後のメタボローム解析研究-	血漿(14)	企業/アカデミア
18	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	RNA(254)	アカデミア
19	固形癌患者においてがん治療が腫瘍浸潤免疫細胞の表現型に与える影響に関する研究	腫瘍組織(8) DNA(6)	企業
20	がんにおける Orphan 受容体の観察研究	血漿(92)	アカデミア
21	固形がん患者及び血縁者における生殖細胞系列遺伝子変異同定の有用	DNA(123)	企業/アカデミア
22	多機関共同研究によるマルチオミックス解析に基づく脳腫瘍の発生・進展の分子機構の解明	DNA(11)	アカデミア

23	消化器難治がんの分子遺伝学的解析による創薬開発・全ゲノム医療基盤構築	非腫瘍部(8)	アカデミア
24	RAMP 付随研究(周術期精神症状予防法の探索)	血漿(171) RNA(171)	アカデミア
25	浸潤性軟部肉腫の術中可視化に関する多機関観察研究	腫瘍組織(5) 非腫瘍部(5)	アカデミア
26	副腎皮質がんにおける WNT/ β カテニン経路異常を同定する最適なバイオマーカーの確立と免疫微小環境の検討	DNA(5)	アカデミア (NCC 内)
27	放射線治療に対する Exceptional response を規定する分子遺伝学特徴を明らかにする多施設共同研究	DNA(4)	アカデミア (NCC 内)
28	心筋症に関連する遺伝子変異・多型分析	DNA(72) RNA(73)	企業/アカデミア
29	非小細胞肺癌手術例における全ゲノム解析を用いたバイオマーカー研究	腫瘍組織(1) DNA(1)	アカデミア
30	BRAF V600E 遺伝子変異大腸癌の臨床病理学および分子生物学的特徴と BRAF 阻害剤の治療効果に関する研究	DNA(20)	アカデミア (NCC 内)
31	肝胆膵がんをはじめとする腹部悪性腫瘍のオミックス解析研究	腫瘍組織(18)	アカデミア (NCC 内)
32	がん患者の周術期精神症状に対する抑肝散の有効性および安全性に関する二重盲検ランダム化比較試験-終了後の RNA-Seq 解析研究-	RNA(41)	アカデミア (NCC 内)
33	子宮内膜異型増殖症および子宮体がんのゲノム解析による病態	DNA(1)	アカデミア
34	国際がんゲノムセンターコンソーシアムへの参加による肝がん、肺がん、胃がん、大腸がん、腎臓がん、膀胱がん、膵がん、胆道がん、乳がん、骨軟部腫瘍の包括的なゲノム異常解析研究	DNA(18)	アカデミア

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】(2024 年 3 月 31 日現在)

登録者数: 129,781

病理凍結組織: 腫瘍組織 28,160

研究採血血液: 血漿 121,520、DNA 121,586、RNA(lysate) 117,157

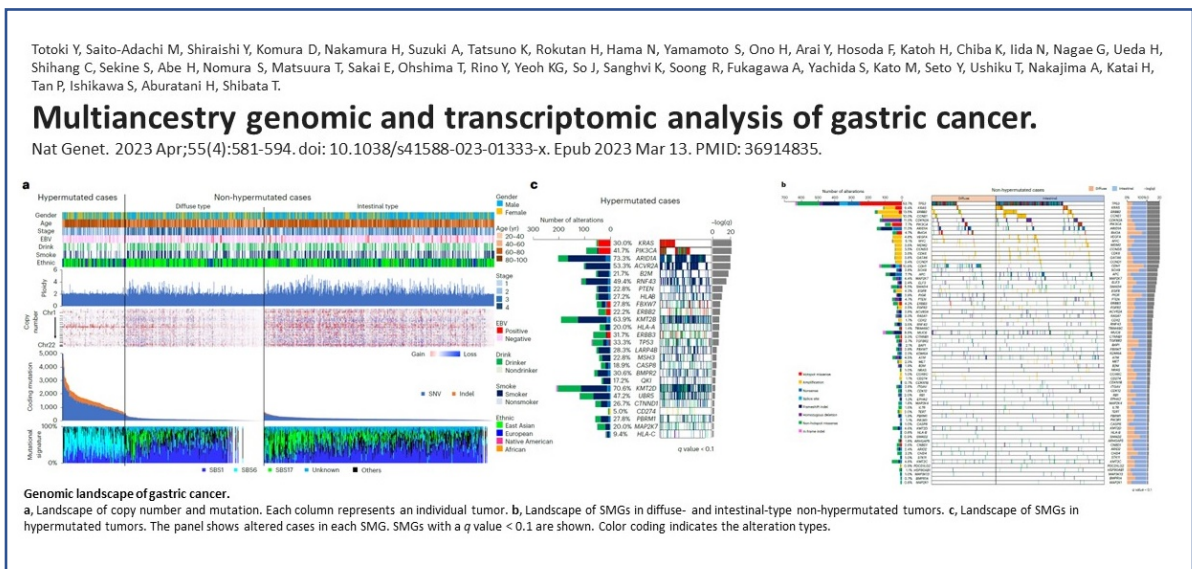
3. 試料を利用した研究成果

独立行政法人化した後 2023 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、1,176 編(インパクトファクター合計 9,090 点・被引用回数合計 53,286 回)を数える。2023 年では Nat Genet 1 編、Gut 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	国内誌	国際誌
2022 年度まで	1,057	191	866
2023 年度	133	22	111

利活用例 1) 胃がんのゲノム及び転写物解析による多系統進化の解明

胃がんは、地理的、疫学的、組織学的に不均一性を特徴とする腫瘍の代表ともいえる。そこで、1,335 症例を対象として、胃がんにおける全ゲノム解析 (WGS) を含むマルチオミックス解析を行った。結果として、ARHGAP5 や TRIM49C を含む 77 の有意に変異した遺伝子 (SMG) が同定された。また、びまん性胃がんでは PIGR や SOX9 などのサブタイプ特異的ドライバーも同定された。さらに、東アジアに祖先を持つ胃がん患者において、アルコール摂取または代謝と RHOA 突然変異の発生との関連が示唆された。これらのデータは、様々なサブタイプおよびアジア人種での胃がんの分子的状况について包括的なランドスケープを提供するものである。



Reprinted from Totoki Y et al., Multiancestry genomic and transcriptomic analysis of gastric cancer, *Nat Genet* 55, 581–594 (2023). doi: 10.1038/s41588-023-01333-x. Copyright 2023, with permission from Springer Nature Limited.

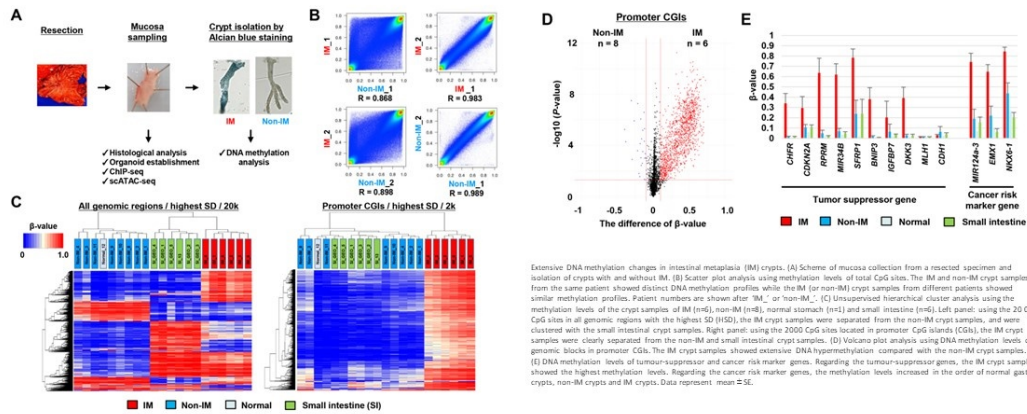
利活用例 2) 胃がんのリスクファクターとしての腸上皮化生における DNA メチル化状態の解析

胃がんにおける腸上皮化生はリスクファクターとして認識されているが、前がん病変であるかがん化に付随した変化であるかは明らかではない。そこで、腸上皮化生におけるゲノムワイドのエピジェネティック異常を、その腺窩を単離して検討した。その結果、腸上皮化生上皮は腫瘍抑制遺伝子を含む遺伝子のプロモーターCpG アイランドに広範な DNA 過剰メチル化を示したほか、エンハンサー領域のリプログラミングを示した。これらのことから、潜在的にがん細胞に変化する可能性が高い前がん性を持っていることが示唆された。

Takeuchi C, Yamashita S, Liu YY, Takeshima H, Sasaki A, Fukuda M, Hashimoto T, Naka T, Ishizu K, Sekine S, Yoshikawa T, Hamada A, Yamamichi N, Fujishiro M, Ushijima T.

Precancerous nature of intestinal metaplasia with increased chance of conversion and accelerated DNA methylation.

Gut. 2023 Sep 26;gutjnl-2023-329492. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329492. Epub ahead of print. PMID: 37751933.



Reproduced from Takeuchi C et al., Precancerous nature of intestinal metaplasia with increased chance of conversion and accelerated DNA methylation, *Gut* 2024;73:255–267. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329492. Copyright (2024) with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

【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。2024年3月末までで同意者数は31,024人にのぼる。



2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2024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*1
2022年度	25,373	124,613	25,217	28,475	29,403	11,920	29,598
2023年度	28,291	139,717	28,136	31,928	32,947	14,091	32,615
増加数	2,918	15,104	2,919	3,453	3,544	2,171	3,017

*1: その他には、生細胞、体液等を含む。

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327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 (2023 年度)

	アカデミア	企業
共同研究	53 (うち NCVC 31、他 NC 3)	2
分譲提供	0	0

本年度は延べ 55 件の提供を行った。そのうち外部提供が 19 件、他 NC への提供が 3 件、企業への提供が 2 件であった。

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	ロングリードシーケンシングによる VWF 遺伝子解析法の確立	血漿(2)	アカデミア (NCVC 内)
2	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	血清(3)	企業
3	プロテイン C およびプロテイン S 活性測定における従来法と新開発法の比較	DNA(19)	アカデミア (NCVC 内)
4	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(12)	アカデミア
5	持続型血糖測定器を用いた血糖管理による糖尿病性冠動脈硬化進展抑制効果の探索的臨床試験	血清(162)	アカデミア
6	INDICATE study - 2	血清(12)	アカデミア (NCVC 内)
7	肺高血圧症の遺伝子解析研究	血清(7) 血漿(6)	アカデミア (NCVC 内)
8	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	病変組織、非腫瘍組織(神経、筋、扁桃、リンパ節、脳、心、血管等)(20)	アカデミア
9	洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析	情報(69)	アカデミア
10	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	情報(69)	アカデミア (NCVC 内)
11	認知症診断のための新規バイオマーカーの探索	血清(79)	アカデミア (NCVC 内)
12	INDICATE study - 2	血清(3)	アカデミア (NCVC 内)
13	循環器疾患におけるゲノム医療推進のための全国規模プラットフォームの構築	情報(82)	アカデミア (NCVC 内)
14	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	情報(498)	アカデミア (NCVC 内)
15	原発性アルドステロン症における生殖細胞系列バリエーションと心血管系合併症の関連研究	DNA(111)	アカデミア (他 NC)
16	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(1)	アカデミア (NCVC 内)
17	持続型血糖測定器を用いた血糖管理による糖尿病性冠動脈硬化進展抑制効果の探索的臨床試験	血清(162)	アカデミア
18	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(8)	アカデミア (NCVC 内)

19	脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究	DNA(367)	アカデミア (NCVC 内)
20	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(35)	アカデミア
21	微小流体デバイスを用いた臓器モデルチップの創製	病変組織_非腫瘍組織(神経、筋、扁桃、リンパ節、脳、心、血管等)(14)	アカデミア
22	脳血管障害ともやや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析	DNA(1)	アカデミア (NCVC 内)
23	肺高血圧症の遺伝子解析研究	DNA(6)	アカデミア (NCVC 内)
24	高比重リポ蛋白コレステロール 取り込み能の心血管イベントに対する予測能の検証	血清(514)	アカデミア (NCVC 内)
25	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(2)	アカデミア
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(神経、筋、扁桃、リンパ節、脳、心、血管等)(9)	アカデミア (NCVC 内)
27	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(5)	アカデミア (NCVC 内)
28	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(15)	アカデミア
29	RNF213 関連脳血管症における Polygenic risk score を用いた形質・疾患発症予測に関する研究	情報(6,064)	アカデミア (NCVC 内)
30	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(2)	アカデミア
31	脳血管障害に対する発症予測や重症度予測を実現するオミックス・リスクモデルの研究開発 (VASBIO)	DNA(439)	アカデミア
32	脳血管障害に対する発症予測や重症度予測を実現するオミックス・リスクモデルの研究開発 (VASBIO)	DNA(281)	アカデミア
33	肺高血圧症の遺伝子解析研究	情報(288)	アカデミア (NCVC 内)
34	NCVC 脳出血ゲノム研究	DNA(125)	アカデミア (NCVC 内)
35	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(195)	アカデミア
36	循環器疾患におけるゲノム医療推進のための全国規模プラットフォームの構築	情報(430)	アカデミア (NCVC 内)
37	循環器疾患におけるゲノム医療推進のための全国規模プラットフォームの構築	DNA(409)	アカデミア (NCVC 内)
38	頭蓋内動脈解離患者における疾患関連遺伝子の研究	DNA(46)	アカデミア (NCVC 内)
39	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(5)	アカデミア
40	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(1)	アカデミア (NCVC 内)
41	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(22)	アカデミア

42	循環器疾患におけるゲノム医療推進のための全国規模プラットフォームの構築	DNA(130)	アカデミア (NCVC 内)
43	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(4)	アカデミア
44	脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究	DNA(1)	アカデミア (NCVC 内)
45	INDICATE study - 2	血清(24)	アカデミア (NCVC 内)
46	CADASIL-Genome study	DNA(104)	アカデミア
47	僧帽弁逸脱症候群の病態解明のための総合ゲノムオミックス解析と臨床研究 (Barlow Study)	DNA(84)	アカデミア (NCVC 内)
48	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(6)	アカデミア
49	脳血管障害の病因探索	DNA(39)	アカデミア
50	難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する先行的研究開発	DNA(512)	アカデミア (他 NC)
51	無症候性頸動脈狭窄/閉塞症患者を対象としたレスベラトロール長期投与時の認知機能を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (REVAMP trial)	血漿(22)	アカデミア (NCVC 内)
52	組織1細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築	病変組織、非腫瘍組織 (神経、筋、扁桃、リンパ節、脳、心、血管等)(14)	アカデミア (他 NC)
53	RNF213 関連脳血管症における Polygenic risk score を用いた形質・疾患発症予測に関する研究	DNA(35)	アカデミア (NCVC 内)
54	冠動脈疾患ポリジェニックリスクスコアと臨床的リスク因子及び冠動脈疾患イベントの発症に関する研究	情報(1,559)	企業
55	右室心筋を対象としたトランスクリプトーム解析を用いた右心不全の病態解明と治療・評価法開発に関する研究	病変組織、非腫瘍組織 (神経、筋、扁桃、リンパ節、脳、心、血管等)(8)	アカデミア (NCVC 内)

3) 活動内容

2024年3月末時点での登録者数は28,291症例となっており、内訳として、DNA 28,136検体、血漿 31,928検体、血清 32,947検体、組織 14,091検体と、今年年間収集数は徐々に増加傾向にある。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421件であり、研究等への提供は累計90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。

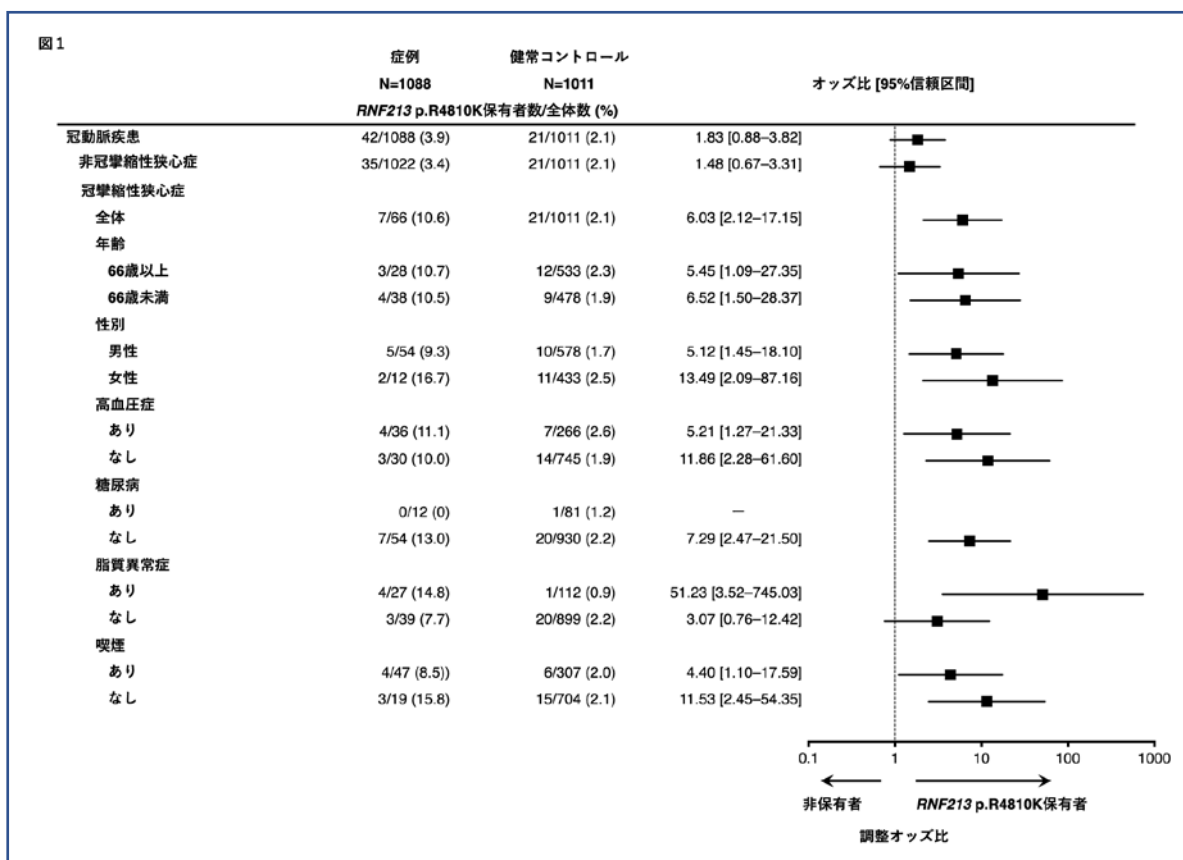
バイオバンクは、NCVCの病院・研究所・オープンイノベーションセンターにまたがるメディカルゲノムセンターの一翼を担い、臨床遺伝、ゲノム情報解析、基礎ゲノム医学研究、ゲノム情報に基づく創薬等ゲノム医学と医療をカバーする組織において、その中核的な役割を果たしている。今年度はGPUサーバーの導入を実施するとともに、ストレージサーバー容量も拡大し、全ゲノム解析の時代における、ゲノム情報の利活用を推進する体制を強化した。実際に、ゲノム情報の提供件数が飛躍的に伸び、バイオバンクユーザーの要望に応える支援体制を整えることができた。

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内誌	国際誌
2022 年度まで	58	1	57
2023 年度	8	0	8

利活用例 1) *RNF213* p.R4810K バリエントと冠攣縮性狭心症との関連

脳神経内科 石山浩之医師、猪原匡史部長らの研究グループは東アジアのもやもや病の創始者多型として同定され、日本人の約 2%が保有する *RNF213* 遺伝子 p.R4810K バリエントが、冠攣縮性狭心症と関連することを見いだした。冠動脈疾患 1,088 例と、健常コントロール 1,011 例の比較を行い、*RNF213* p.R4810K バリエントの保有率は冠動脈疾患全体では 3.9% (42/1,088 例)、健常コントロールでは 2.1% (21/1,011 例)であり、調整後に同バリエントと冠動脈疾患に有意な関連を認めなかった(調整オッズ比[95%信頼区間] 1.83 [0.88–3.82])。一方、冠攣縮性狭心症 66 例中 7 例(10.6%)に同バリエントを認め、調整後も有意な関連を認めた(同 6.03 [2.12–17.15]、図1)。本研究において、これまで明らかにされていなかった *RNF213* p.R4810K バリエントと冠攣縮性狭心症の関連が示された。同バリエントは、東アジアで頻度が高く、欧米ではほとんど見られないことから、本知見により冠攣縮性狭心症の人種差の原因の一部を説明できる可能性があり、また誘発試験などの侵襲を伴う検査を必要とする冠攣縮性狭心症の診断において、同バリエントの評価が、侵襲的な検査を施行する前の有用な補助検査となる可能性がある。



Ishiyama H et al., *RNF213* p.R4810K Variant Increases the Risk of Vasospastic Angina, *JACC Asia*. 2023 Jun 27;3(5):821–823. doi: 10.1016/j.jacasi.2023.05.002. Copyright 2023, Ishiyama H et. al. 著者の許諾を得て改変・和訳。

【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 4 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 (2024 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)
2022 年度	20,433	44,952	10,868	9,316	7,727	10,576	6,465
2023 年度	20,713	48,628	12,570	10,197	8,679	10,614	6,568
増加数*1	280	3,676	1,702	881	952	38	103

*1: 在庫の増加数。年間の収集数とは異なる。特に髄液は 322 検体収集したが、データベース統合により重複を削除し、使い切り・同意撤回等を除いたため増加数は 103 検体となっている。

精神・神経疾患の多くは脳を病巣としている。しかし、脳は領域ごとに機能が異なり、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反映しづらい。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、アミロイド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、2023 年度末までに 6,568 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 423 件を含む 1,422 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 469 件などを登録している。

2) 試料提供実績件数 (2023 年度)

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	22 (うち NCNP 17)	2
分譲提供	3	6

本年度は国際規格 ISO 20387 の実装に注力するため、新規利用受付を制限していたが、常時 20-30 件の希望があり、延べ 33 件の提供を行った。そのうち 16 件が外部提供、うち 8 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	神経疾患患者様の脳脊髄液中のバイオマーカー分析	髄液(74)	企業
2	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(1)	企業
3	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(1)	企業
4	ヒト病理検体を基盤とした神経・筋疾患の病態解析	非腫瘍組織(4)	アカデミア
5	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(21)	企業
6	多層オミックス解析による精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発(GAPFREE1): 第2期	情報(27)	企業
7	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(68)	アカデミア (NCNP 内)
8	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	血漿(109)	アカデミア
9	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	血漿(40)	アカデミア (NCNP 内)
10	バイオバンクから入手した検体での新規検査系の精度管理	DNA(1)	アカデミア
11	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	血漿(534)	アカデミア (NCNP 内)
12	バイオバンク試料を用いた精神疾患患者血漿の網羅的 miRNA 発現データベース構築	血漿(88)	企業
13	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(20)	アカデミア (NCNP 内)
14	神経変性疾患におけるミスフォールド型タンパク質の検出と病理学的意義の解明	髄液(30)	アカデミア
15	神経変性疾患関連因子としての RNU2-1 遺伝子コピー数多型の解析	DNA(60)	アカデミア
16	脳脊髄液グルコース濃度の低下が生じる遺伝子多型の探索	情報(268)	アカデミア
17	dystrophinopathy における精神障害の背景因子の検討	情報(30)	アカデミア (NCNP 内)

18	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(185)	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	DNA(30)	アカデミア (NCNP 内)
20	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(147)	アカデミア (NCNP 内)
21	ゲノム解析による知的能力障害の病因解明	DNA(3)	アカデミア (NCNP 内)
22	精神疾患の診断に有用な新規手法の開発	血清(70)	アカデミア
23	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(10)	アカデミア (NCNP 内)
24	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(192)	アカデミア (NCNP 内)
25	筋萎縮性側索硬化症の早期診断のためのバイオマーカー探索	血漿(15)	アカデミア (NCNP 内)
26	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(146)	アカデミア (NCNP 内)
27	皮膚筋炎患者血清の機能ならびに血清中タンパク質の解析	血清(6)	企業
28	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(32) 血漿(32)	アカデミア (NCNP 内)
29	気分障害外来患者を対象とした縦断的研究	血清(15)	アカデミア (NCNP 内)
30	筋疾患患者由来試料を用いた新規創薬標的分子の探索	非腫瘍組織(14)	企業
31	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(368)	アカデミア
32	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(24)	アカデミア (NCNP 内)
33	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(3)	アカデミア (NCNP 内)

3) 活動内容

NCNP バイオバンクでは国際規格 ISO 20387:2018 の実装を進めてきた。持続可能で効率性の高い運営を行い国際的信頼性を向上させることが、その目的である。今年度は各種委員会活動、内部監査、改善等を行い、日本適合性認定協会の審査を受け 2024 年 3 月 22 日に認定に合格した。受験にあたっては NCGG と密に連携し、また審査状況や得られた知見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、NCNP 服部は NCGG 渡邊、NCVC 富田、NCGM 鈴木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、ISO 20387 の改定への対応、下位規格(細胞や微生物、深海生物や寄生虫のバンキングについての文書)への対応、保管容器や自動保管庫の規格への国内

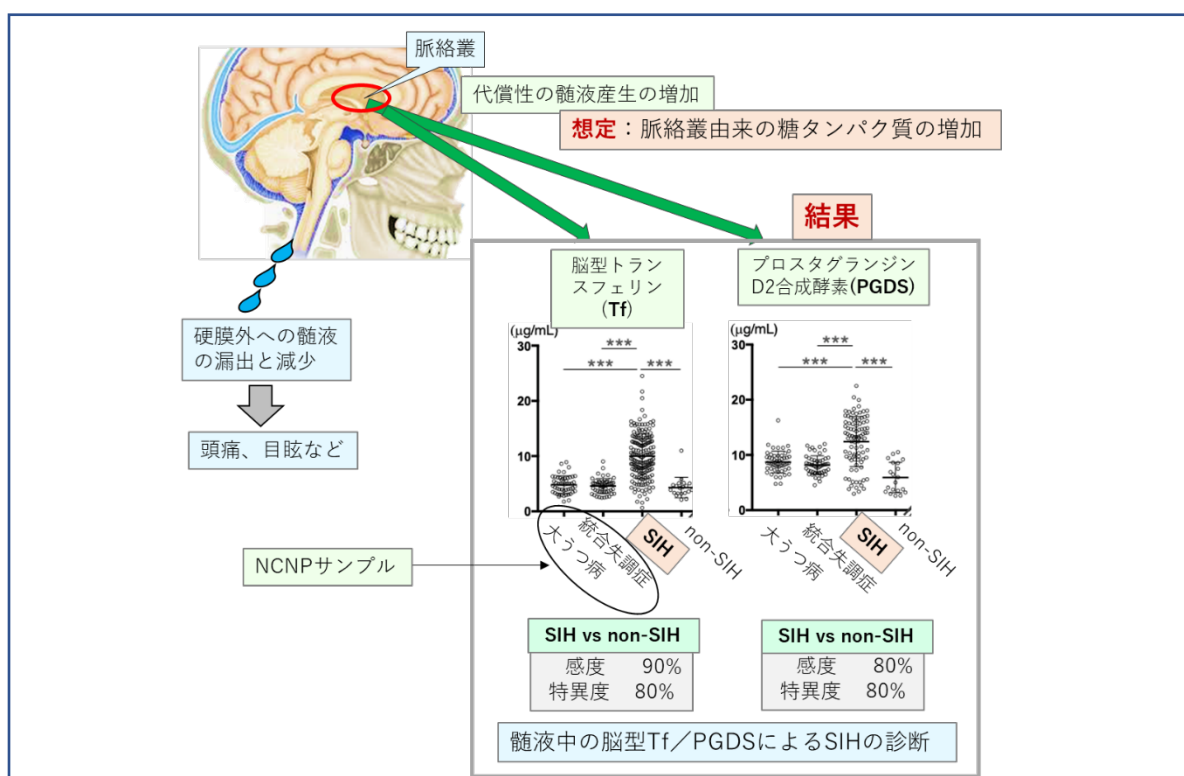
意見のとりまとめなどを行った。また、バイオバンクの国際規格を国家規格化することを目指して JIS 原案作成委員長として、経産省ヒアリングや校正の対応を行い 5 月 22 日に JIS 20387 として制定された。

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内誌	国際誌
2022 年度まで	332	0	332
2023 年度	11	0	11

利活用例 1) 特発性脳脊髄液漏出症(SIH)の新しい診断マーカー

特発性脳脊髄液漏出症(SIH)は、クモ下腔から髄液が漏出し、脳が偏位するために頭痛、目眩などの不定愁訴を示す疾患である。画像検査上の特徴的な所見により診断されることも多いが、典型的な所見が認められない場合は大うつ病や統合失調症との鑑別が難しいことがあり、新たな補助診断マーカーが求められていた。福島県立医科大学の橋本康弘教授のグループは、SIH においては髄液漏出の代償反応として、髄液の産生が増加することを想定した。これに伴って、脈絡叢からの分泌タンパク質の増加を伴うと考えた。そこで脈絡叢から分泌される糖タンパク質である脳型トランスフェリンおよびプロスタグランジン D2 合成酵素の髄液中レベルを測定した。SIH では両マーカーとも増加し、高い診断精度で non-SIH、大うつ病、統合失調症と鑑別可能であった。



Hoshi K, Kanno M et al., Brain-Derived Major Glycoproteins Are Possible Biomarkers for Altered Metabolism of Cerebrospinal Fluid in Neurological Diseases, *Int J Mol Sci* 2023, 24, 6084. doi: 10.3390/ijms24076084. Copyright 2023, Hoshi K, Kanno M et al. under the terms of the Creative Commons CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). 図を改変。

【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、様々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】

- 新興・再興感染症、帰国後の発熱などの試料を収集している。
- HIV 感染者約 3,000 名の時系列試料を保有している。
- 総合的な診療科試料を入院時のタイミングで収集している。
- 一部、髄液や関節液、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（2024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 (PBMC*1等)
2022年度	22,780	83,356	20,329	20,668	39,124	667	2,568
2023年度	25,047	87,803	22,329	22,754	41,135	749	28,36
増加数	2,267	4,447	2,000	2,086	2,011	82	268

*1: ヒト末梢血単核細胞

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（2023年度）

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	13(うち NCGM 8)	0
分譲提供	2	4

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、検査試薬を開発する研究や、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	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(50)	企業
2	HIV 感染患者の末梢血単核細胞を用いた HIV 潜伏感染からの再活性化の経時変化に関する研究	PBMC(6)	企業
3	がん診断バイオマーカーの網羅的探索	血漿(60)	アカデミア
4	1 分子計測リキッドバイオプシー技術を用いた膵臓癌スクリーニング検査の開発研究	血漿(25)	企業
5	梅毒郵送検査における検査感度検討	血清(10)	アカデミア
6	疾患患者のサンプルを用いた新規バイオマーカーの探索	血漿(53)	企業
7	肝細胞癌における免疫バイオマーカーの傾向に関する検討	血清(72) 血漿(85)	アカデミア (NCGM 内)
8	エムボックス特異抗体の研究	血清(1,000)	アカデミア (NCGM 内)
9	コロナ後遺症の病態解析	血清(3)	アカデミア (NCGM 内)
10	肝線維化糖鎖バイオマーカーM2BPGi の「発がん」に関するサブタイプ同定に関する検討	血清(200)	アカデミア (NCGM 内)
11	希少遺伝性疾患のゲノム解析	DNA(17)	アカデミア (NCGM 内)
12	C 型肝炎発癌予測式の有用性検討	血清(20)	アカデミア (NCGM 内)
13	リウマチ疾患と COVID-19 患者の比較解析	血清(50)	アカデミア (NCGM 内)
14	C 型肝炎変患者における肝病態進展バイオマーカーの探索	血清(10)	アカデミア
15	コロナ後遺症の病態解析	血清(1,500)	アカデミア
16	COVID-19 による血栓誘発性自己抗体の誘導機序の解明	血清(246)	アカデミア
17	原発性アルドステロン症における生殖細胞系列パリアントと心血管系合併症の関連研究	DNA(21)	アカデミア
18	輸入感染症の多施設レジストリ研究	血清(35)	アカデミア (NCGM 内)
19	マイクロバイーム・マルチオミックス解析から明らかにする疾患のバイオマーカー研究	血漿(2,684)	アカデミア

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、特に輸入感染症レジストリに生体試料を付随させる取り組みを進めた。また、菌株等感染症検体の収集ができるように整備を進めていく。

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: 日本生物資源産業利用協議会認定 バイオリポジトリ技術管理士)を臨床検査技師 3 名が取得している。

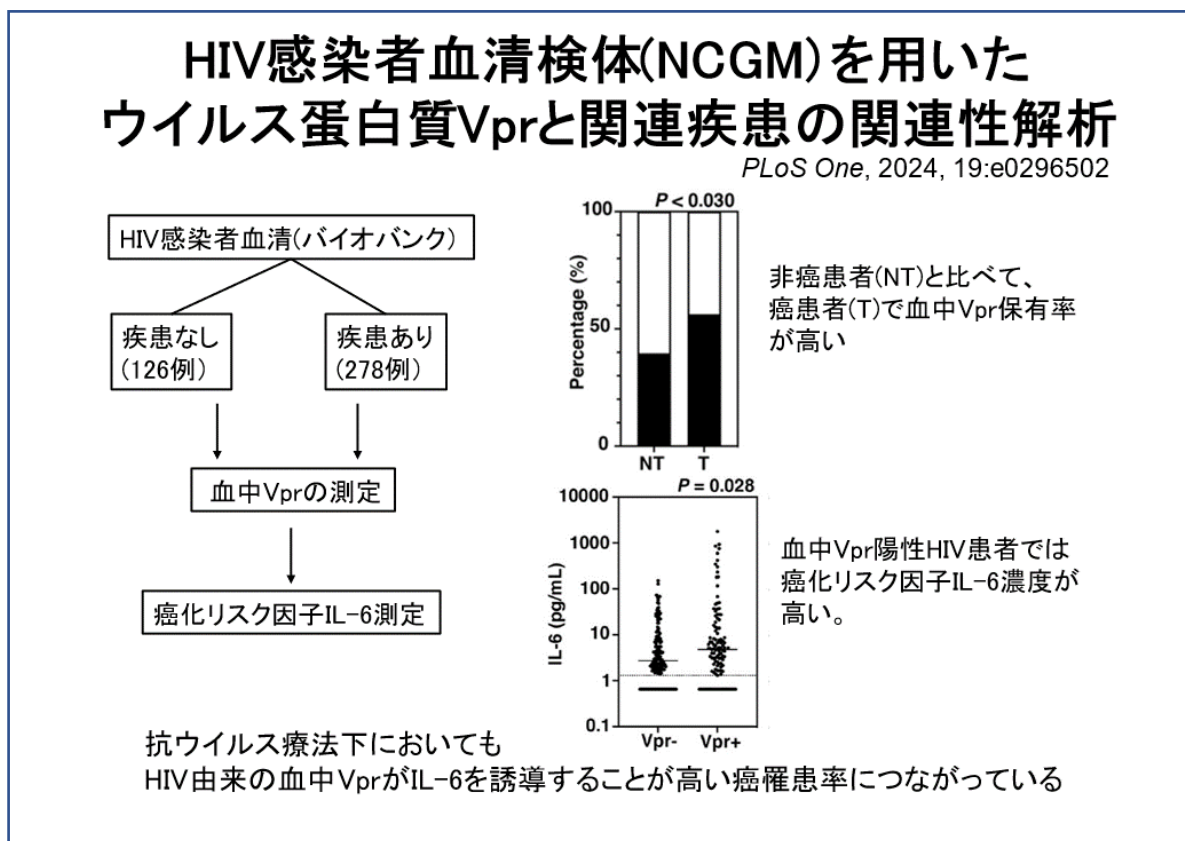
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内誌	国際誌
2022 年度まで	151	0	151
2023 年度	8	0	8

利活用例 1) HIV-1 患者血中 Vpr に関するデータベースの構築とエイズ病態理解への応用

HIV 患者血清検体について、ウイルスタンパク質である Viral protein R (Vpr)に対する Enzyme-linked immunosorbent assay (Vpr-ELISA)を行い、抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) 下でも 40%以上の検体で Vpr が検出されること、また、悪性腫瘍発症例で高頻度に検出されることを明らかにした。ART 下で血中ウイルス mRNA が検出されない症例でも、高脂血症、中枢神経系機能障害 (HAND) や高頻度の発がんなど、様々な non-AIDS 症状が認められる。その原因を明らかにしていくことで、新しい治療開発の可能性を見いだす。

Matsunaga A et al., Identification of viral protein R of human immunodeficiency virus-1 (HIV) and



interleukin-6 as risk factors for malignancies in HIV-infected individuals: A cohort study, *PLoS One*, 2024. doi: 10.1371/journal.pone.0296502. Copyright 2024, Matsunaga A et al. 図を改変。

【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、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 (2024 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
2022 年度	2,626	5,471	2,337	0	1,390	1,260	484
2023 年度	2,830	5,992	2,524	0	1,495	1,300	673
増加数	204	521	187	0	105	40	189

2) 活動内容

2024 年 3 月現時点での登録者数は 2,830 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 5,992 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 88 件(2024 年 3 月 31 日時点)、共同研究実施機関数は、企業 0、大学 96、その他 6(2024 年 3 月 31 日時点)となっている。研究論文数は、2010 年から 2023 年度までの累計で、182 報となっている。

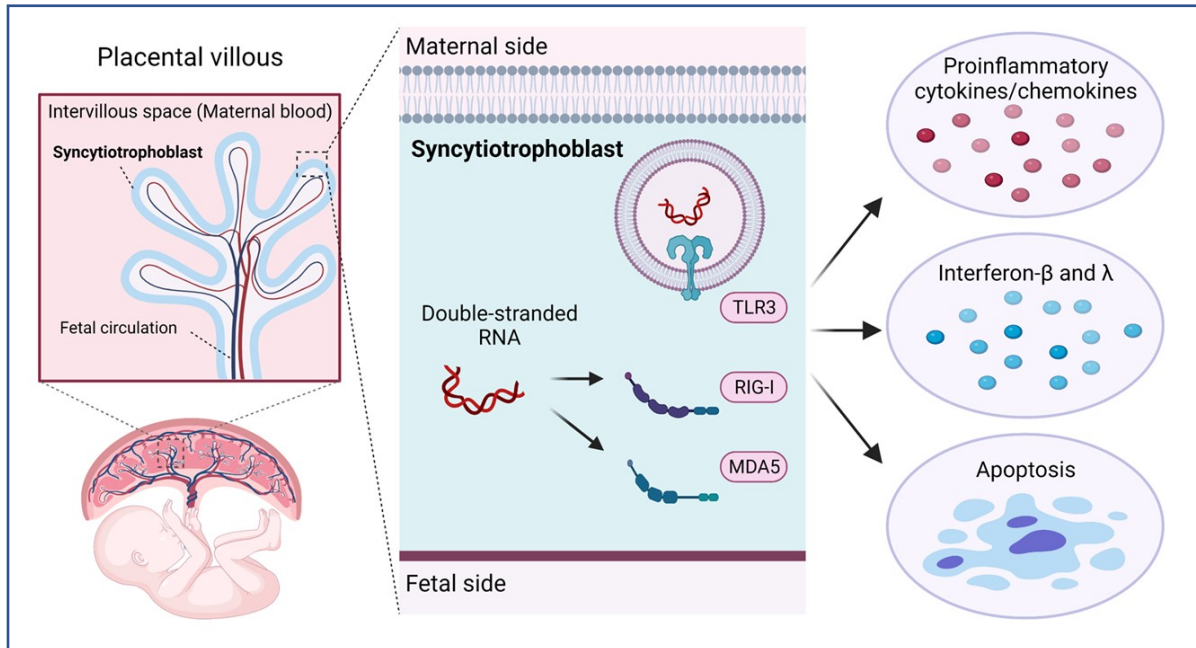
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内誌	国際誌
2022 年度まで	178	0	178
2023 年度	4	0	4

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 1) ヒト正常胎盤由来合胞体栄養膜細胞を用いた Pattern 認識受容体の網羅的解析

満期正常妊娠から採取した胎盤および胎盤から分離した細胞性栄養膜細胞を *in vitro* で合胞体栄養膜細胞様に分化させた細胞を用いて、各種病原体に対する免疫応答を網羅的に検討した。その結果、高純度に採取した合胞体栄養膜細胞は二重鎖 RNA を認識する受容体 (TLR3、RIG-I、MDA-5) を選択的に発現しており、二重鎖 RNA analogue である Poly (I:C) 刺激に対して強い免疫応答を示した。Poly (I:C) 刺激した合胞体栄養膜細胞では、末梢血単核細胞と同様の抗ウイルス免疫応答に加えて、強い炎症性サイトカイン産生とミトコンドリア活性化経路 (Caspase 3/7) を介した apoptosis 誘導が認められた。このことは、胎盤の合胞体栄養膜細胞はウイルス感染時に細胞死を自ら誘導して防御を行う機構を備えており、またこうしたウイルス感染によって胎盤障害や妊娠合併症が生じる機序の一端を示唆すると考えられた。



Motomura K et al., Comprehensive Analysis of the Expression and Functions of Pattern Recognition Receptors in Differentiated Cytotrophoblasts Derived from Term Human Placentas. *J Immunol* 15 May 2023; 210 (10): 1552–1563. doi:10.4049/jimmunol.2300008. Copyright 2024. The American Association of Immunologists, Inc.

【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疾患など、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（2024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
2022年度	12,277	44,021	13,566	14,361	14,134	625	1,335
2023年度	13,907	50,938	15,247	16,812	16,452	634	1,765
増加数	1,630	6,917	1,681	2,451	2,318	9	430

2) 試料提供実績件数（2023年度）

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	24	2
分譲提供	15(うち NCGG15)	1

2023年度の試料の提供については、NCGG内外の研究者による共同研究に対して26件の提供を行った。有償での分譲は16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(81) 血漿(321)	企業/アカデミア
2	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	血漿(742) データ(187)	アカデミア (NCGG内)
3	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	バフィーコート(15) データ(886)	アカデミア (NCGG内)
4	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	DNA(1,219)	アカデミア (NCGG内)
5	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(125)	アカデミア (NCGG内)
6	CRP値と血清抗体価を用いた肺炎リスクアセスメントの有効性の探索	血清(12)	アカデミア

7	認知症のリスクをもつ高齢者に対する進展予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究	血漿(8)	アカデミア (NCGG 内)
8	ヒト形質関連遺伝因子に関する研究	データ(20,827)	アカデミア (NCGG 内)
9	TRAcP-5b(酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b)測定キットの臨床性能評価研究	血清(100)	企業
10	ヒト血液中の全糖鎖構造(グライコーム)解析(ヒューマングライコームプロジェクト)	血清(180) 血漿(180)	アカデミア
11	血栓・止血異常症の遺伝子診断および病態解析	血漿(1)	アカデミア
12	疾患脂質代謝物ライブラリー構築にむけた多種多様な疾患検体の脂質測定解析研究	血漿(61)	アカデミア
13	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(130)	アカデミア (NCGG 内)
14	軽度認知障害の人における進行予防と精神心理的支援のための手引き作成と介入研究	データ(14)	アカデミア (NCGG 内)
15	高齢者におけるプロバイオティクス内服の慢性便秘症に対する有用性および腸内細菌叢と全身免疫能に及ぼす影響に関する研究	便(4)	アカデミア (NCGG 内)
16	血液疾患における血栓止血性素因の症例対照研究	血清(1)	アカデミア (NCGG 内)
17	放射性リガンド[¹¹ C]NCGG401 の脳内マイクログリアイメージング製剤としての有効性及び安全性に関する研究	DNA(9) 血清(9) 血漿(9)	アカデミア (NCGG 内)
18	ロコモフレイル外来患者のフレイルバイオマーカーの探索研究	血清(176)	アカデミア (NCGG 内)
19	認知症をきたす脳神経外科疾患におけるバイオマーカーの研究	DNA(2) 髄液(14)	アカデミア (NCGG 内)
20	認知症の発症および重症化予防のための介入手段の構築に向けた探索的縦断研究	データ(738)	アカデミア (NCGG 内)
21	高齢者 2 型糖尿病における糖・インスリン代謝異常が認知機能および脳構造変化に及ぼす影響:前向き観察研究	データ(74)	アカデミア (NCGG 内)
22	認知機能の側面を含めたフレイルの血液バイオマーカー探索	血漿(58)	アカデミア (NCGG 内)
23	アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)に伴う精神神経症状の原因因子としての全身性炎症に関する研究	血清(184) データ(120)	アカデミア (NCGG 内)
24	老年症候群における血液学的老化の研究	データ(1,101)	アカデミア (NCGG 内)

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。臨床情報とオミクス情報の統合解析などができるようなインフラ整備の過程で認知症研究に利活用できる統合データベース(iDDR: integrated Database for Dementia Research)の構築を行った。

NCGG 渡邊は、国際標準化機構(ISO)の委員として、NCNP 服部(国内委員会副委員長、WG2 分科会主査)とともに 2023 年 6 月に米国アトランタで開催された Plenary 会議に参加し、関連規格の開発ならびに海外のバイオバンクの認定状況等の情報を収集した。

バイオバンクの品質マネジメントシステムを本格的に運用開始し、バイオバンク国際規格 (ISO 20387:2018; 相同国内規格 JIS Q 20387:2023) に基づくパイロット認定事業に参加し、3月22日付で NCNP、東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)、京都大学クリニカルバイオリソースセンター (CBRC) とともに国内初のバイオバンク認定を受けた。また、IBBL/ISBER が主催する国際的技術試験として DNA 定量と純度、パフィーコートからの DNA 抽出の 2 つのプログラムに参加し評価された。このように本年度においては、バイオバンク活動に対する外部評価を新たに得ることができた。

スタッフの力量評価の一環として、バイオリポジトリ技術管理士 (BiTA、日本生物資源産業利用協議会認定) 資格を新たに 2 名が取得、NCGG バイオバンクのスタッフ計 4 名が同資格取得者となった。

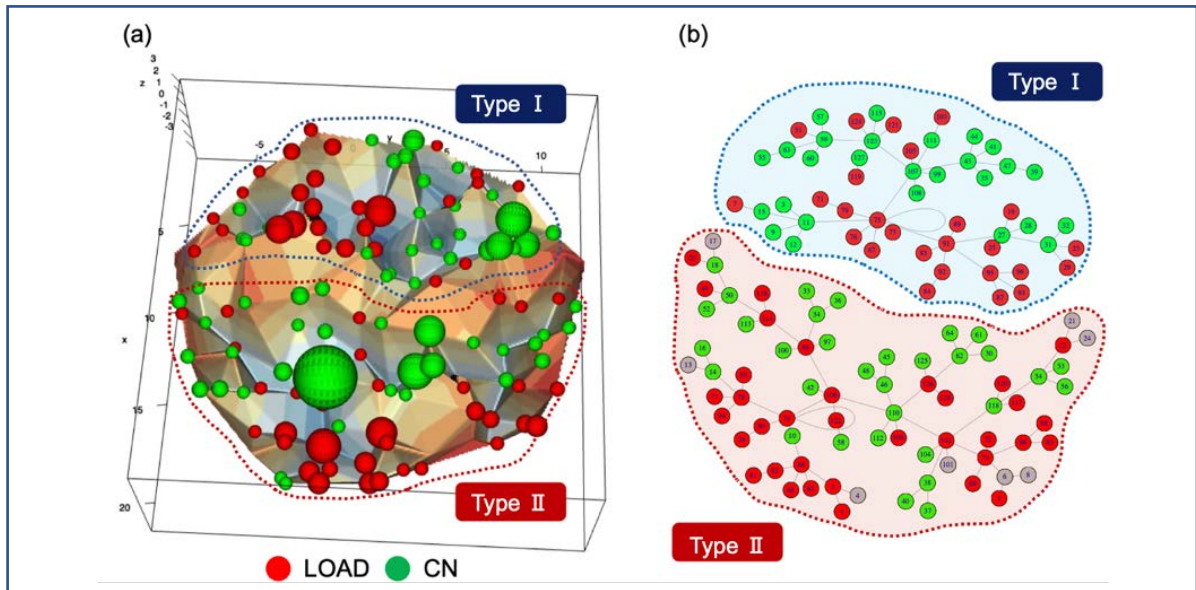
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内誌	国際誌
2022 年度まで	198	5	193
2023 年度	21	0	21

バイオバンクを活用した研究成果は 21 報 (累計 219 報) であった。今年度の代表的な成果はゲノムデータを活用するものであった。一方、試料分譲においては、血清の分譲実績が昨年度比で増加した。これらは分子病態、血液バイオマーカー検証・探索を念頭とした解析などに活用されている。

利活用例 1) 大規模ゲノム解析による遅発性アルツハイマー病の 2 つのサブタイプへの分類

遅発性アルツハイマー病 (LOAD) は、高齢者に最も多くみられる多因子性神経変性疾患である。LOAD は不均一であり、症状は患者によって異なる。遺伝因子の LOAD 発症寄与率は 60~80% と推定されており、病因と病態進行にかかわる遺伝因子が多数存在することが明らかになりつつある。ゲノムワイド関連研究 (GWAS) により、LOAD の遺伝的危険因子が同定されているが、LOAD のサブタイプについては同定されていない。そこで重水からは、NCGG バイオバンクに登録されている 1,947 人の LOAD 患者と 2,192 人の認知機能正常対照者のゲノムデータを用いてエナジーランドスケープ解析を行い、LOAD の遺伝的構造を検討したところ、LOAD 患者が遺伝的に 2 つのタイプ (Type I, II) に分類されることを見いだした (下図)。Type I は、LOAD 発症の主なリスク遺伝子 (*APOC1* および *APOC1P1*) と免疫関連遺伝子 (*RELB* および *CBLC*) によって特徴づけられていた。Type II では腎機能障害に関連する遺伝子 (*AXDND1*, *FBP1*, *MIR2278*) であった。そこで臨床検査値を検討すると、アルブミン値とヘモグロビン値がともに Type II の LOAD 患者群で有意に低下していることが確認され、腎機能障害が LOAD の発症につながる可能性が示唆された。次に、深層学習の手法の一つであるニューラルネットワークを用いて LOAD サブタイプの予測モデルを開発した。4,137 人の学習セットに対して予測モデルの構築を行い、3,145 人のテストセットを用いて予測能評価を行った。その結果、学習セットに対する予測精度は 0.694 (2,870/4,137)、テストセットに対する予測精度は 0.687 (2,162/3,145) と、ともに比較的高い予測能を示す疾患発症予測モデルの開発に成功した。エナジーランドスケープ解析は数万人規模のデータ解析でより真価を発揮することが期待され、データの蓄積が進むことで、さらに異なるサブタイプの存在が見えてくると考えられる。今回の知見は、日本人 LOAD には遺伝的背景が異なる少なくとも 2 つのサブタイプが存在することを示し、LOAD の発症メカニズムに関する新たな知見を提供するものである。



エネルギーランドスケープ解析から得られた非連結グラフ (a)三次元による視覚化 (b)二次元による視覚化
 Shigemizu D et al., Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer disease subtypes by using genomic data. *Translational Psychiatry* **13**, 232 (2023). doi: 10.1038/s41398-023-02531-1. Copyright 2023, Shigemizu D et al. under the terms of the Creative Commons CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).