

Contents

バイオバンク研究における生体試料 安定化テクノロジーの重要性 Uwe Oelmüller 博士	3	東北に 15 万人のバイオバンクを作る 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)	12
研究資源としてのヒト由来試料 増井 徹 博士	4	千葉大学医学部のバイオバンク事業と、 千葉県内に広がるバイオバンクネットワーク 松原 久裕 教授 松下 一之 准教授	14
オーダーメイド（個別化）医療の実現に向けて ～バイオバンクが果たす役割～ 久保 充明 博士	6	北海道大学病院 臨床研究開発センター 研究開発推進部門生体試料管理室 （クリニカルバイオバンク） 西原 広史 特任准教授	16
個別化予防を目指した J-MICC Study に参加して 田中 英夫 博士	8	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 活動内容のご紹介	18
ナショナルセンター バイオバンク ネットワーク （NCBN） 加藤 規弘 博士	10	QIAGEN eyes のご案内	19

Biobanking — Sample to Insight

効率的かつ診断応用可能なバイオマーカーの探索には、豊富な臨床情報がリンクされた生体試料へのアクセスが重要となります。また高品質かつ貴重な臨床情報を持った生体試料は、将来の研究の根幹となります。2009 年の TIME 誌には、世界を変える 10 のアイデアの一つとしてバイオバンクが挙げられています。

生体試料を一括管理するバイオバンクの重要性は各国で認識されており、2000 年以降数多くのバイオバンクが世界各地で設立されています。一方患者から血液、組織などの生体試料を採取後、輸送、保管、精製するまでの段階のプレアナリティカルフェーズは解析結果の質を左右する重要な段階で、臨床研究や健常人のコホート研究であっても、データの相関性と再現性を保つために重要であることを認識する必要があります。

解析して得られた膨大なデータから可能性のあるバイオマーカーを探索するには、蓄積された患者の臨床情報との照合と同時に、世界中の基礎研究や臨床研究情報、公的データベースなどの莫大な情報に基づいた解析という、二つの情報解析が必要となります。

QIAGEN は、情報誌 “QIAGEN **eyes**” で Biobank Review を掲載しており、国内バイオバンク／コホート研究の先生方に各バイオバンクの紹介記事を寄稿していただいております。今回の第 2 回 JMAC シンポジウム サテライトワークショップ「バイオバンク活用に向けた生体試料品質を考える」を機に、これまでの Biobank Review の総集編を刊行致しました。

バイオバンク研究における生体試料安定化テクノロジーの重要性

Uwe Oelmüller 博士 (PreAnalytiX 社・Scientific Director)

Uwe Oelmüller 博士は QIAGEN の PreAnalytiX® 社 (QIAGEN と BD が共同で設立したジョイントベンチャー) の Scientific Director で、博士は現在 QIAGEN の R&D の Vice President Head of MDx Development EU Sample Technologies, MDx Dev EU Sample Technologies です。臨床サンプルの採取と輸送、細胞における生体分子のプロファイルの保護、サンプル保存、ヒトおよび病原体由来の核酸精製と解析のためのテクノロジーや製品の開発プロジェクトに関与し、これらのアプリケーション分野において 90 以上もの製品化を実現しています。ここでは、サンプル安定化と精製のためのテクノロジーならびに創薬、バイオバンク研究への関連性を取り上げました。



サンプル採取の問題点ならびにそれを克服するためのテクノロジーについて

サンプル採取における主な問題点は、生体試料が生体内から一旦取り出されると、RNA、タンパク質、二次代謝物などの生体分子のプロファイルが大きく変化することです。その中でも組織検体では、技術的に非常に難しいものとなっています。というのは、生体分子プロファイルを分子アッセイや診断のために保護しなければならないだけでなく、組織形態学や免疫組織化学のアッセイに組織形態や抗原性も同時に保護しなければならないからです。現在のテクノロジーでは高品質核酸のプロファイルを維持して分離することは可能であるが組織形態を破壊してしまうか、組織形態学や免疫組織化学には使用できるが核酸ベースの検査では、核酸の分解による解析が困難 (例；ホルマリン固定化法) かのどちらかです。

問題解決のために、1,500 種類以上の単一化合物および混合物のスクリーニングを行なった結果、PAXgene® Tissue System に使用する 2 種類の試薬が開発されました。組織サンプルをまず様々なアルコール成分と可溶性有機物からなる固定用試薬にトランスファーします。この試薬はアルコール固定液とは異なる成分でホルマリンは入っていません。2 番目の試薬はサンプルを安定化し長期間の保存と輸送を可能にし、異なるアルコール成分で構成されています。本システムでは、組織サンプルを核酸ベースの解析用と従来のアッセイ用に切り分ける必要はありません。腫瘍細胞は組織サンプル中に均等に分布していないため、この手法によりサンプルの分割で結果の信頼性が低下するリスクを回避することができます。

5 ~ 10 年後のサンプル採取と安定化のテクノロジーのトレンドは？

生体試料を用いた研究ならびに異なる種類の生体試料を取り扱うための製品開発が今後重要になるでしょう。多くの試料種や核酸以外の生体分子に関しては、プレアナリティカルなステップにおけるサンプルの取り扱いによる違いと解析データの品質との正確な相関関係は未だに不明です。多くの生体試料種の採取・輸送・保存・取り出しの際に用いた方法の差異が結果に影響するかどうかを解析することが重要になり、また、プレアナリティカルなワークフローで生じるような変化も防げる新しいテクノロジーの開発も必要になるでしょう。これらの問題を解決することは、診断領域においてだけでなく、バイオマーカーの探索、コンパニオン診断開発、バイオバンキングなどの分野でも類似した生体試料の取り扱いワークフローを用いていることから研究領域にとっても重要になると考えています。

一方で、欧州委員会やアメリカ合衆国政府機関のような組織が、将来の診断および医学システムを改良するためにこれらの問題が解決されなければならないことを認識しています。欧州連合の SPIDIA (Standardization and Improvements of Generic Pre-analytical Tools and Procedures for in vitro Diagnostics) プロジェクトおよび Office of Biorepositories and Biospecimen Research (生物試料レポジトリおよび生物試料を用いた研究事務局、アメリカ) による Biospecimen Research Network (生物試料研究ネットワーク、BRN) など大規模の国際的な試料処理の標準化プロジェクトが進められました。SPIDIA プロジェクトは 7 つの公的研究機関、企業 8 社、および European Committee for Standardization (CEN) で構成されており、PreAnalytiX 社はこのメンバーです。エビデンスに基づいたガイドラインの作成に加え、SPIDIA は様々な生体分子類に応じた生体試料保存テクノロジーの開発を目指しています。

研究資源としてのヒト由来試料

増井 徹 博士 (独立行政法人 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 部長 政策・倫理研究室 研究リーダー)

(ご所属は 2012 年時点)



技術革新で、ヒトゲノム解析が 1000 ドルで解読できるような時代の到来も近く、個別化医療の可能性が高まっています。それを背景として遺伝子資源、情報物質としての個人レベルの DNA の重要性も増し、バイオバンク活動が各国で活発になっています。しかしバイオバンクでは採取された検体の個人情報の取り扱いなど、DNA 研究の難しさとは違う倫理的な配慮が必須となっています。バイオバンクの重要性とその課題について難病研究資源バンクの増井先生にご紹介いただきます。

情報物質としてのヒト由来試料

“ヒト”という生物について考えると、“人”には尊厳と基本的人権があり、他の生物と同等に考えることはできない^{注1}。そのため、ヒトの身体(心体)を研究対象とするためには、多くの制限が存在する。人体実験を避け、ヒトの身体を理解し、その不調としての疾患を理解するために、実験動物モデルが開発され、多くの知識を生み出している。例えば、薬の開発では、膨大な実験動物での研究から安全性と有効性が示されて、初めて“まるのまま”の生きた人間に試される。ある薬理学の重鎮が、“われわれは、マウスに安全で有効な薬を開発している”と表現をしていた。

近年、まるのままの生き物を用いる方向性とは異なり、まるのままの人間の代わりとして、ヒト由来の試料と情報を用いて研究を行なうための知識と技術が整備され、例えば一滴の血液から多くのことが分かるようになった。そして、ヒトに由来する情報物質としての個人の DNA は、その解析方法の進歩とともに注目されている。“バイオバンク”という言葉が用いられる場合に、ヒトの DNA の収集が重視されている。最近の動きでいうなら、英国バイオバンクは 50 万人の英国市民(40~69 才)の DNA、血清、血漿、尿を 2006 年から 2010 年に亘って収集し、長期の追跡期間に入った。バイオバンクジャパンは、20 万人 30 万症例 47 疾患の患者由来 DNA、血清、血漿の収集を 2003 年から 2008 年に行ない、自らも研究に利用し、分譲も行なっている。

ヒトを理解するに、これだけの力が費やされるのは、ヒトが自らの健康や病に多大の関心を寄せ、その分野は経済活動として膨大なものだからだ。テレビをひねれば健康番組があり、健康法、健康食品に始まり、医薬品、医療技術などが取り扱われ、人々の関心の高さを示している。また、例えばヒトのタンパク質に対する抗体の数は、実験動物として膨大な利用実績があるマウスと比べてさえ、多様である。これは、ヒトを対象とした試薬の開発のインセンティブが企業に働くからである。このように、ヒトを生物として理解するために多くの資源が動員されている。

世界医師会の人間を対象とした医学研究の倫理原則であるヘルシンキ宣言も、“医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである”(2008 年 WMA ソウル総会修正)と述べている現実を理解することができる。

優れた研究資源とは何か?

ヒトが一生物種の研究対象として成熟したことは、すなわち人を対象として科学研究を行なうことができる環境が整ったということである。先に述べたヒト由来タンパク質に対する抗体のレポトリにしても、ヒトを研究する道具立ての良好な整備状況を示す。

それでは、ヒト由来の試料は優れた研究資源であろうか。生物系の研究で研究対象として優れた研究資源とは何を意味するのか。以下の 5 つの条件をあげることができる。

- ① 十分な数量が存在すること
- ② 手軽に入手することができること
- ③ 生物学的に安定した再現性のよい現象を持つこと
- ④ その生物学的性質を測る尺度があること
- ⑤ その尺度を用いて、異なった時間に行なわれた研究結果が比較可能なこと

ところが人体に由来する研究資源(試料と情報)は、これらの性質を満たさない。確かに、目の前には多くの人間が存在する。しかし、そこから研究資源を得て研究をするとすると、研究計画を立てて、研究倫理審査委員会に申請し、試料採取においては研究内容を説明して同意を得て採取することが必要である。試料によっては、死後でないことと採取できない試料、例えば脳のようなものが存在する^{注2}。本人の同意があつたとしても、死後遺族への説明と同意の過程を経て、初めて試料を得ることができる。このように、試料の採取にはそれなりの労力が必要である。



また、臨床のために採取された試料の残余物、例えば手術摘出組織の場合でも、研究倫理指針を遵守して研究利用することが求められる。研究内容について説明し、研究利用のための同意を由来者から得ることが求められる。

現在、米国でのヒトを対象とした研究に対する Common Rule について、現状を反映した視点から医学研究の見直し改定を行なおうとしている動きは興味深い。その中では、これまでは比較的自由であった、臨床のために採取された試料の残余物の利用について、患者からの承諾を得ることを求める動きがある。この点はパブリックコメントの中で批判に曝されている。上記の問題も含めて、今年の夏に何らかの結論が発表される予定である。このように、ヒト由来試料は 1 から 3 までの条件を満たすものではない。

難病研究資源バンクの立ち上げの経験から

現在私たちは、難病研究資源バンクを構築し、運営しようとしている (<http://raredis.nibio.go.jp/>)。難病とは、希少であり治療法が未発展で、患者にとって厳しい疾患である。希少な疾患試料を集めるためには広範なネットワークが必要である。そして、収集する場合に疾患を限定し厳選するだけでなく、その周辺の疾患を丁寧に収集する体制を構築することを考えている。先に述べた優れた研究資源というなら、整理された疾患の収集が効率的なように思われるが、分類できない類似疾患の試料が蓄積されることによって、“これとこれとはもしかするとつながっている” という、次の新しい研究の芽が生まれると考えている。

終わりに

昔、整理をすること、捨てることがはやった時代に、そのヒステリックな論調に対してある評論家が、人間の本质としての“蒐集”ということを書いていたことを思い出す。実際に、英国バイオバンクの計画の段階から言われていたのだが、英国バイオバンクは“仮説に依存しない収集”という表現が用いられた。何か特定の目的のために収集する訳ではないというのである。2009 年の Time 誌は世界を変える 10 のアイデアの中で“バイオバンク”をあげていた。そこでは米国国立がん研究所のバイオバンクが紹介されている^{注3}。そこで強調されているのは、「あなたが病院に行き、診断と治療を受けたときに、臨床試料と情報が生成され、それらの蓄積が次の研究を支える」という臨床と研究の円環について述べられている。医学研究と診療の関係が今後変化していく象徴として、バイオバンクという世界的な現象があると考えている。

注1：“ヒト”は生物種としての人間を示し、“人”は尊厳と基本的権利を持つ存在としての人間を示す。この違いは、人間を研究対象とするときに重要な視点である。興味深いのは最近一般的な書き物の中で“ヒト”が生物種の表記という限定なしに使われていることを見つけた。このような表記の一般的な書き物への侵入は何を示すのだろうか。

注2：脳バンクについては、興味深い特集がある。Brain and Nerve — 神経研究の進歩、2011年10月号、医学書院

注3：私たちはこの米国国立がん研究所のバイオバンクについての文書を和訳して公表している。「米国国立がん研究所 ヒト生物資源保管施設のための実務要領」
http://mbrdb.nibio.go.jp/kiban01/document/NCI_Best_Practices_060507_j.pdf

オーダーメイド（個別化）医療の実現に向けて ～バイオバンクが果たす役割～

久保 充明 博士（理化学研究所ゲノム医科学研究センター センター長代行）

（ご所属は 2012 年時点）



ヒトゲノムプロジェクトによりヒトゲノムの全塩基配列が決定され、引き続き国際ハップマッププロジェクトでヒトゲノム全体の一塩基多型（SNP）データベースが構築されたことを足がかりに、多因子疾患のゲノム医学研究という新たな扉が開かれたのはわずか 10 年ほど前のことである。この 10 年の間に、ヒトゲノム研究の基盤情報と解析技術は急速な進歩を遂げ、それに伴って多因子疾患に関する疾患関連遺伝子研究はめざましい発展を続けている。

わが国は、ヒトゲノム概要配列が決定した 1 年後の 2002 年に、世界最初のゲノムワイド関連解析を報告し、多因子疾患のゲノム医学研究をリードしてきた。そんな中、個人の持つ遺伝情報の違いと疾患との関連性を明らかにし、医療の個別化を図ることで、個人の遺伝情報に応じた医療の実現を目指す“オーダーメイド医療実現化プロジェクト”が 2003 年に始動した。

このとき、初代プロジェクトリーダーである中村祐輔教授は、大規模なサンプルの必要性を予見し、そのサンプルを組織的に管理するための貯蔵庫である“バイオバンク・ジャパン”の構想を打ち立てた。今でこそ“バイオバンク”はゲノム医学研究において欠くことのできないインフラとして認識され、世界中に様々な“バイオバンク”が作られているが、その当時、20 万人、30 万症例という大規模なスケールの“バイオバンク・ジャパン”の構築は世界でも類を見ないものであった。

バイオバンクの必要性和役割

このようにわが国は世界に先駆けて“バイオバンク”を構築し、ゲノム医学研究をリードしてきたわけであるが、そもそもなぜゲノム医学研究に“バイオバンク”が必要なのか、個別化医療の実現に向けてどのような役割を担っているのかについて考えてみたい。

我々の生命の設計図である“ヒトゲノム”は、30 億塩基対からなり、誰もが少しずつ違うパーソナルゲノムを持っている。近年のゲノム医学研究の急速な進歩により、これらの個人ごとの塩基配列の違いが糖尿病、心筋梗塞やがんなどの一般的な病気のみならず、薬物の反応性（効果・副作用）に関連することが明らかとなり、これらの疾患・薬物関連遺伝子（多型）を用いた医療への応用、すなわちオーダーメイド（個別化）医療の実現への期待が急速に膨らんでいる。

しかしながら、個別化医療や個別化予防を実際に医療の現場で実現するためには、以下の 3 つの要素が必要不可欠である。

- ① 病気の発症や進展、薬剤反応性にかかわる関連遺伝子を見つけること（遺伝要因の解明）
- ② 関連遺伝子の将来への影響を予測すること（遺伝リスク予測）
- ③ 個々人の遺伝リスクに応じた治療法・予防法を見つけること（遺伝リスクに応じた介入方法の開発）

これまでの SNP を用いたゲノムワイド関連解析により、ほとんどの一般的な疾患のみならず、多数のゲノム上の文字の違い（遺伝子多型）が関与し、一つ一つの文字の違いの影響力は小さいことが明らかとなっている。これらの影響力の小さい関連遺伝子多型を同定するためには、特定の患者サンプルを大規模に収集する患者バンク（患者試料収集型バイオバンク）が必要となる。つまり、①の遺伝要因の解明のためには、大規模な患者バンク（Disease-oriented Biobank）が不可欠である。一方、患者バンクによって発見された疾患関連遺伝子を用いて、②遺伝リスクの予測や③遺伝リスクに応じた介入方法を開発するためには、病気を発症していない集団を長期間追跡し、疾患発症者と非発症者について遺伝リスクの影響を比較するとともに、疾患発症者と非発症者における環境要因の違いを比べ、遺伝リスクを軽減する要因を探索することが必要となる。従って、これらの要素の解明には、一般集団を用いた長期追跡研究、すなわち住民バンク（Population-based Biobank）が必要である。このように、バイオバンクは個別化医療や個別化予防を実現していくための重要な研究基盤である。

患者バンクと住民バンク

バイオバンクは“ある集団または特定の集団に関する生体試料と関連する情報が、組織的に管理された状態で保管されているコレクション”と定義され、収集する試料や付随する情報の種類により患者バンクと住民バンクに大別される。

患者バンクは、既に疾患を発症した患者集団を対象としたバンクであり、その目的は①疾患関連遺伝子の同定（遺伝要因の解明）である。また、患者バンクにおいては、詳細な臨床情報や病変組織を収集することにより、疾患関連遺伝子が病態の違いに与える影響などの詳細な解析も可能である。さらに、収集する臨床情報によっては、薬剤の反応性（効果・副作用）に関連する遺伝子の同定や疾患の予後に関連する遺伝子の同定も可能である。これらの薬剤関連遺伝子や疾患予後関連遺伝子の同定は、少数の疾患発症者と大多数の健常者で構成される住民バンクでは困難である。

一方、住民バンクは、主に地域一般住民を対象としたバンクであり、その目的は②患者バンクで同定された疾患関連遺伝子を用いたリスク予測と③環境要因を用いた介入方法の開発である。つまり、住民バンクは一般住民等を対象とした長期追跡研究（コホート研究）*であり、大規模な一般集団を長期間観察することにより、目的とする病気の発症や予後に関する情報を継続して収集し、個人の持つ遺伝リスクが将来の病気の発症に与える影響を明らかにするとともに、遺伝リスクを軽減する環境要因を発見して、個別化予防を実現することが目的である。

以上のように、患者バンクと住民バンクが個別化医療や個別化予防の実現に果たす役割は大きく異なる。従って、患者バンクと住民バンクは個別化医療・個別化予防を実現するための研究基盤の両輪であり、お互いが協力し連携していくことが重要である。

オーダーメイド医療実現化プロジェクトとバイオバンク・ジャパン

オーダーメイド医療実現化プロジェクトは、2003年に開始され、第1期の5年間の間に約20万人、30万症例のDNA、血清および臨床情報を有するバイオバンク・ジャパンを構築した。2008年からの第2期においては、バイオバンク・ジャパンに収集された患者サンプルを用いて種々の疾患のゲノムワイド関連解析を実施し、約200個の新規疾患・薬剤関連遺伝子を同定してきた。つまり、バイオバンク・ジャパンは、日本人における多くの多因子疾患の遺伝要因の解明に大きな役割を果たしてきた。しかし、これまでにゲノムワイド関連解析で同定された疾患関連遺伝子は遺伝要因の一部に過ぎない（約20～50%と推定されている）ため、今後も大規模な患者サンプルに最新のゲノム解析技術を応用し、多因子疾患の遺伝要因の全容を解明していく必要がある。また、オーダーメイド医療実現化プロジェクト第2期においては、バイオバンク・ジャパン第1期登録者のうち、重点32疾患の登

録例約15万人について生存調査を実施し、予後情報を収集した。その追跡率は94.6%、平均追跡期間は約53か月であり、対象者の約15.8%にあたる2.4万人の死亡を確認した。この非常に精度の高い追跡情報の収集により、バイオバンク・ジャパンは試料集積型のバイオバンクから患者追跡（コホート）型のバイオバンクへと発展し、疾患の予後と関連する遺伝要因・治療要因の探索が可能となった。また、これまでに同定してきた多数の疾患関連遺伝子を個別化予防の実現につなげるため、東北メディカルメガバンク等の住民バンクとの連携も検討している。

さらに、薬剤関連遺伝子については、その遺伝リスクが大きいためから早期の個別化医療の実現が可能であると考え、2011年12月に文部科学省の委託事業として開始されたがん薬物療法の個別適正化プログラムにおいて、薬剤開始前に薬剤反応性（効果・副作用）に関する遺伝子型を測定し、遺伝子型に基づいて薬剤の投与法を決定する臨床介入研究を実施している。今後、遺伝子型に基づく薬剤投与法の有用性が検証できれば、個別化医療実現への大きな一歩となるものと考えている。

来年度からオーダーメイド医療実現化プロジェクトは、さらなる予防・治療・投薬の個別化実現を目指して第3期に入る予定である。第3期では、研究基盤であるバイオバンク・ジャパンの拡充を軸に遺伝要因の網羅的解明を進めるとともに、治療要因・環境要因の同定を行ない、リスクに応じた予防法や治療法の実現に取り組んでいくことになる。こうした研究を進めていく先に、健康な時から住民バンクに基づく疾患発症リスク予測を通じて、個人にあった予防アドバイスを受けることで、疾患発症リスクを減らしたり、病気になってからも患者バンクに基づく疾患治療リスク予測を通じて個人にあった適切な治療選択を行なうといった個別化医療・個別化予防の将来像が見えてくるのである。

おわりに

とかくゲノム医学研究には様々な誤解が付きまとう。病気に関連する遺伝子が発見されれば、すぐに新しい薬や治療法が見つかり、オーダーメイド医療が実現するといった夢のような期待も耳にする。しかし、ゲノム医学研究の成果を用いて個別化医療を実現するためには、多方面にわたる研究の積み重ねと種々のバイオバンクの連携が必要不可欠である。オーダーメイド医療実現化プロジェクトとして、バイオバンク・ジャパンをその中核として1日も早い個別化予防・個別化医療の実現を目指し、今後も我が国のゲノム医学研究を牽引していきたい。

* 一部の研究者の間では、特定のサンプルを収集しただけのものをコホートと呼んでいるが、厳密な意味では誤りであり、ある集団を長期間追跡し、目的となる病態（疾患の発症や死亡など：エンドポイントと呼ぶ）について継続的に情報を収集した集団でなければコホートではない。

個別化予防を目指した J-MICC Study に参加して

田中 英夫 博士 (愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長)



生体試料を患者情報とリンクさせていながら、資料の蓄積を行なっていくバイオバンクは、一般健常者の健康状態、生活習慣などを細かく追跡していくコーホート研究と密接な関係があります。また個別化医療、個別化予防を目指した医療を実現していくには、個々の患者の様々な背景を極力正確に把握し統計的な解析を行なうことが必要となります。ここでは、愛知県がんセンター研究所の田中英夫先生に日本多施設共同コーホート研究の概要をご紹介します。

1. J-MICC Study って何？

日本多施設共同コーホート研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort [J-MICC] Study) は、35歳～69歳の一般健常者を全国12の研究グループ(表1)が共通の研究計画に従って募集して行なっている、日本で最初の大規模なゲノムコーホート研究です。2005年に文部科学省科学研究費補助金「がん特定領域研究」として研究参加者のリクルートを開始し、2010年からは、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」の中の「がん疫学・予防支援活動」として活動しています。私は2010年にこの研究組織の主任研究者となり、それまでの愛知県がんセンターでの一研究サイトとしての関わりから、研究活動全般のマネージメントをするようになりました。

表 1. 研究実施機関

■ 千葉県がんセンター研究局がん予防センター
■ 静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学
■ 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学
■ 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部
■ 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
■ 滋賀医科大学公衆衛生学
■ 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学
■ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防医学
■ 九州大学大学院医学研究院予防医学
■ 九州大学大学院医学研究院感染環境医学
■ 佐賀大学医学部予防医学
■ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科国際島嶼医療学

2012年12月末時点で9万2千人の研究参加者のリクルートを終えました J-MICC Study の主な研究目的は、がんをはじめとする生活習慣病のリスクを遺伝的要因と環境要因の両方から検討するとともに、その交互作用を明らかにすることです。なぜこの

ことが個別化(がん)予防につながるかと言いますと、日本人1人1人の将来のがん発症の確率(リスク)の大きさを、その人の遺伝的要因と、ライフスタイル・環境要因の両方からきめ細かく推計することができるようになるからです。加えて、その個人のどのライフスタイルを改善することで、そのリスクをどれくらい低下させられるかを推量することができるようになります。これらの情報を元に、その個人に合った疾病予防プログラムを作成し、その実行を促すというのが、この研究が目指します個別化がん予防の姿です。

この研究はコーホート研究ですから、研究参加者を長期間にわたり追跡調査し、がんをはじめとする生活習慣病の発症の有無と生死および死因を把握する必要があります。私達は、コーホート研究活動の本質は、研究参加者を追跡することにあると考えています。各研究サイトの疫学研究者が中心となって、2025年まで追跡調査を精力的に行なう予定です(図1)。2012年10月時点で、1,393人の癌罹患と1,679人の死亡とその死因を把握しています。



図 1. J-MICC Study 活動のタイムスケジュール

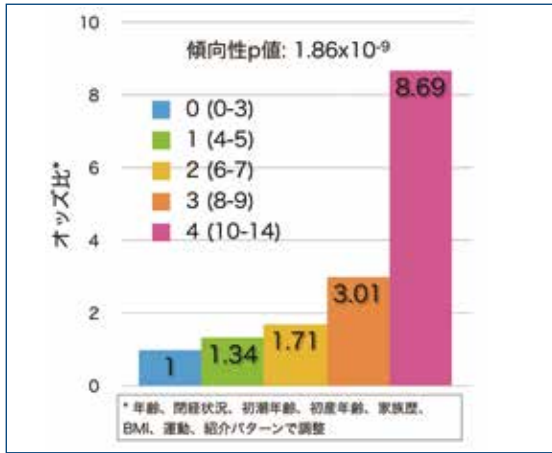


図 2-1. 乳がんの素因遺伝子を何個持つかによって対象者を 5 つのグループに分けて乳がんリスクを比較した成績
Suetta A, et al. Breast Cancer Res Treat. (2012) より作図

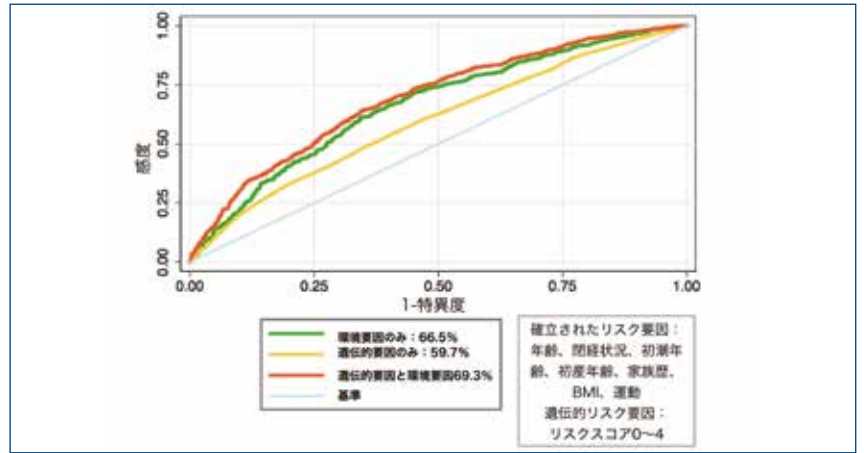


図 2-2. 個人の遺伝的要因と環境要因の両方を組み合わせると、将来の乳がん発症をより正確に予測できることを示す ROC 曲線
Suetta A, et al. Breast Cancer Res Treat. (2012) より作図

2. 生体試料の保管と活用

本研究への参加に同意していただきました研究参加者からは、14cc の採血をして、血漿、血清、パフィーコートに分離します。その半量ずつを、各研究サイトと中央事務局のあります名古屋大学予防医学講座でそれぞれ保管しています。この分散保管体制は、名古屋大学予防医学がリクルートした研究参加者の分を連携コーホート（後述）があります山形大学で保管していただく体制が整ったことで完成し、大規模災害に備えています。

J-MICC Study は現在「がん支援活動」からの科研費で活動しており、生体試料を用いた国内のがん研究者への研究支援を組織的に行なっています。J-MICC 組織内に「協同研究促進委員会」を置き、外部の研究者からの利活用の要望を受けて、これを公平かつ有効に支援できるよう努めています。私達の強みは、臨床現場では得難い一般健常人の生体試料が、対象者の詳細な属性情報付きで多数あることです。例えば、「BMI が 25 以上の閉経後女性の DNA 〇〇人分」といった形で、研究利用の支援ができます。関心のある方は、当研究のホームページ (<http://www.jmicc.com/>) の「生体試料を用いた研究支援」をご覧ください。

3. 個別化予防につながる研究成果のイメージ

個別化予防の第 1 ステップは、個人のがんなどの病気の発症確率を、できるだけ正確に予測するための根拠を得ることです。研究サイトの 1 つである愛知県がんセンターでは、同中央病院の初診患者さん約 2,000 人を対象に、海外の GWAS 研究で女性乳がんの発症に関連することがわかった候補遺伝子多型 (SNP) について、その関連の強さの程度を検証・確認するとともに、それらの SNPs と、肥満や生殖歴といった既知の乳がん環境リスク要因を組み合わせ、日本人女性の乳がん発症予測モデルを作成しました。検証の結果、7カ所 14 個の SNP が乳がんリスクに関連し、

これらの SNP を 10 ~ 14 個持つ人は、0 ~ 3 個持つ人に比べて最大で 8.69 倍も乳がんが発症しやすいことがわかりました（図 2-1）。また、既知の環境要因に加えて、これらの SNP を組み合わせることで、乳がん発症の予測精度が向上することがわかりました（図 2-2）。

今後は、追跡結果が蓄積される J-MICC Study 全体のデータを解析することで、個人の特性に応じたより精度の高いがん発症予測モデルが生まれるものと期待できます。

4. 国内のゲノムコーホート研究との連携強化

日本の一般健常人を対象としたゲノムコーホート研究は、欧米諸国や韓国などと比べてその規模が小さく、しかも後発進したものが多くことから、国内では互いに連携し、オールジャパンで研究の国際競争力を高める必要があるとの認識がコーホート研究を担当する研究者を中心に広まっています。J-MICC Study は、これまでに山形大学 GCOE コホート（約 1 万 5 千人）と、慶応大学が運営する鶴岡メタボロームコホート（1 万人を予定）と、調査票の共通化を図るなどして、若い研究者同士が将来協同して統合解析を行なえるよう、連携体制を構築しています。また、国立がん研究センターが運営する、次世代多目的コホート (JPHC-NEXT) 研究と、将来の統合解析が可能となるよう、調査票情報の統合のための妥当性研究を協同で進めています。さらに、今年からリクルートが始まる東北メディカルメガバンクの住民コホート（宮城県 5 万人、岩手県 3 万人を予定）とも、緊密に連携を図っていきたいと考えています。

これらの一般健常人を対象としたゲノムコーホートは、創薬をはじめとする日本の医学研究全体を支える強力なインフラになります。研究活動の発展にご理解とご支援をお願い致します。

ナショナルセンター バイオバンク ネットワーク (NCBN)

加藤 規弘 博士 (NCBN 中央バイオバンク事務局長・国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部長)



多くの高頻度の疾患（がん、心血管病等の生活習慣病、認知症など）の成因・病態は極めて複雑であり、その解明・克服のためには多面的かつ統合的な研究アプローチが必要とされ、多様な疾患に対応した生体試料をバンキングすることが重要となります。ここでは、NCBN 中央バイオバンク事務局長の国立国際医療研究センター研究所 加藤規弘先生に NCBN の概要をご紹介します。

1. ゲノム医療研究の国際的動向

ゲノム情報の医療活用（ゲノム医療）は、ゲノム研究において学術的・経済的なインパクトの大きな分野であり、新たなパラダイムとして、大きく4分野の課題 — ①機器・ツールの開発、②人材の育成、③生体試料とオミックス等の基盤データ（一次解析結果）の整備、④社会還元システムの整備 — を提示している。

データ処理技術とシーケンシングの精度向上・低コスト化が不十分な段階においては、microarray 技術が国際 HapMap 計画などに大いに貢献した。その後シーケンシング技術の開発・改良が進み、1000 人ゲノム計画が実施されて、big data 処理技術の開発（解析の高速化、データ圧縮技術・暗号化技術の向上など）や bioinformatics 研究の重要性が次第に強く認識されるようになってきた。

しかし、こうした“研究手法”の開発・改良とともに、いかに高品質な“研究材料（試料）”を大規模かつ系統的に整備するかが喫緊の課題である。特に、健康増進・病気予防を行なう上で住民（一般集団）コホート研究の必要性が、また将来的な診療への展開を見据えて患者コホート研究の必要性が唱えられ、欧米、アジア諸国（中国、韓国、シンガポール）等でも精力的に取り組まれている。各国が独自性のある“バイオバンク”構築を進めるとともに、過去数年の間に人種単位でのコンソーシアム化が進み、さらに現在、いくつかの病気について国際（グローバル）コンソーシアムの整備も進んでいる。

2. NCBN の組織・体制

国立高度専門医療研究センター（National Center、略称 NC）は、国民の健康に重大な影響のある特定の病気を解明し克服することを使命としている。国全体の、臨床応用を目指すバイオバンク構想のなかで、主要な病気を一通り網羅する6つの NC のバイオバ

ンクネットワーク（National Center Biobank Network:NCBN）は、その中核になり得るものである。バイオバンクの基盤インフラは、高いセキュリティを備えた効率的な試料（バイオリソース）の保管施設/設備と、その付随医療情報データベースである。

NCBN は、ネットワーク型・連邦型の組織形態で運営される（図1）。6NC 各々の自立性を考慮した上で真に実効性の高い持続的な研究支援活動を行なうために、中央情報データベース管理などの専門家組織を含む中央バイオバンクと事務局が設置され、多施設協力体制でのバイオリソースの収集・活用を推進するために、6NC バイオバンク運営協議会が設置されている（図2）。

現在、各 NC が主体的に進めるバイオリソース整備の一層の拡充を行なうとともに、6NC 共通のバイオリソース収集の仕組み — 共通プラットフォーム — を構築し、連携する医療機関等とともに幅広い共同研究推進を支援する仕組み作りを進めており、そのための組織・体制は図2に示す通りである（概要についてはホームページ <http://www.ncbiobank.org/> を参照のこと）。

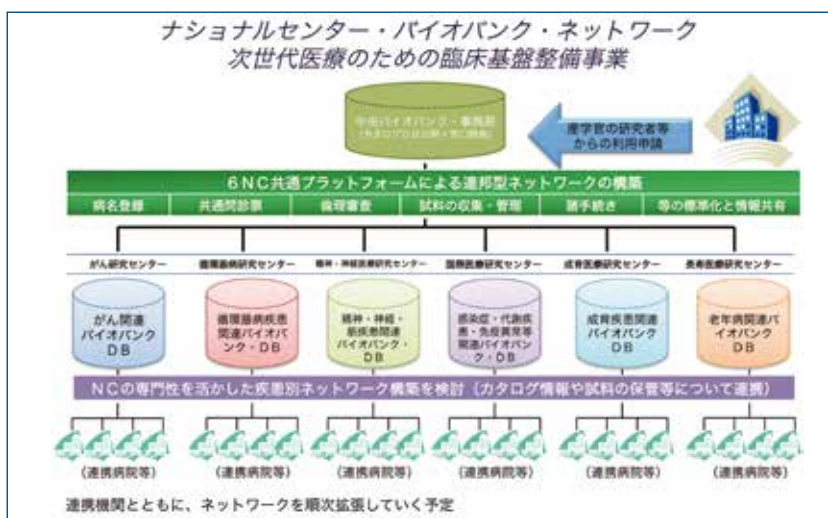


図1. NCBN の組織形態

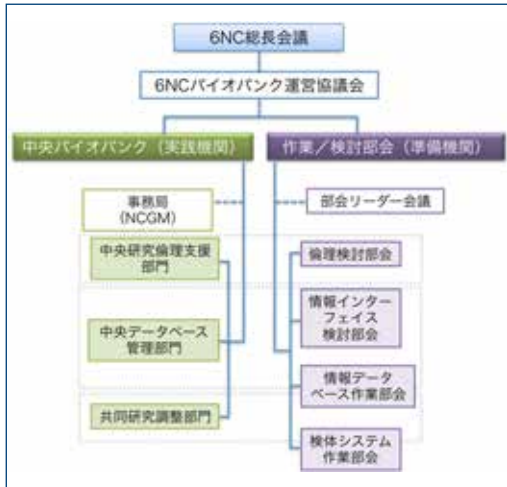


図 2. NCBN の組織体制

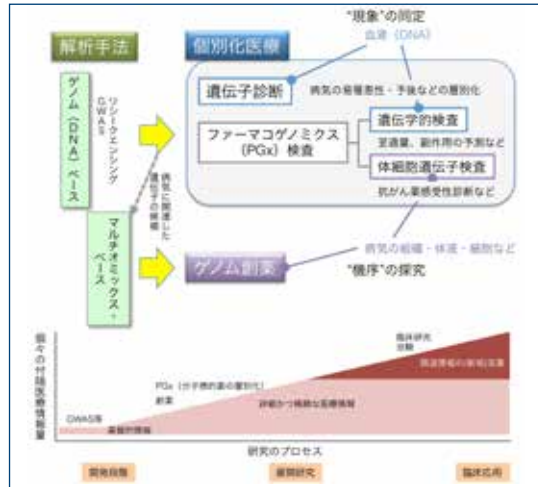


図 3. ゲノム医療の模式的説明

3. NCBN の特徴

NCBN の主な特徴として挙げられる点は、大きく 3 つ — (1) 病気の組織・体液を収集している点、(2) 専門性が高く追跡可能な医療情報を備えている点、(3) 病院と研究所が併設され相互連携して政策医療の向上・均てん化に取り組んでいる点 — である。

これらの NCBN の特徴に関連して、ゲノム医療の 2 つの柱 — 個別化医療とゲノム創薬 — の位置付けを少し整理してみたい。個別化医療は、大きく、治療の最適化と発症予防・予後予測とに大別される。治療の最適化で最も先行している分野がファーマコゲノミクス (pharmacogenomics : PGx) 検査である。この PGx 検査はさらに遺伝学的検査 (SNP 等を用いた生殖細胞系列遺伝子検査) と体細胞遺伝子検査 (がん細胞等での遺伝子変異 [DNA]・遺伝子発現プロファイル [RNA] などの検査) に分類される。遺伝学的検査は、薬物代謝等に関わる遺伝子の多型情報を用いて、薬物の至適投与量の推定、副作用の回避に役立てようとするものであり、体細胞遺伝子検査は、例えば分子標的薬などの抗がん剤で、その適用の有無を評価する (薬物の標的遺伝子に異常のあるがんにしか効果が期待できないため、予めがん組織の遺伝子検査を行なって選別する) のに用いられる。一方、病気の発症予防・予後予測のために、遺伝子検査に基づく診断 (すなわち遺伝子診断) が期待されているが、こちらは一部 (例えば乳がんの易罹患者性予測における BRCA1/2 遺伝子変異) を除いて十分に広範な臨床応用までには至っていない。

検体採取の容易さと解析機器・ツールの開発状況との兼ね合いから、これまでは、主に血液 (DNA) がバイオバンクの収集対象試料とされてきた。これは、ゲノム (DNA) ベースの解析に資するものであり、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) やリシークエンシング解析を通じて、病気に関連した遺伝子の「候補」を見いだすのに大いに役立っている。しかし、その「候補」が、注目する病気の発症・進展にどのような

機序で関わるのかを調べるためには、マルチオミクススペースの解析が必要となる。オミックスとは、生体内に存在する分子全体 (DNA、RNA、タンパク質、代謝産物など) を網羅的、包括的に調べる研究領域であり、その対象試料として体細胞、特に病気の組織、体液 (髄液等) などが不可欠である。

ゲノム創薬は、病気に関連した遺伝子産物の働きを抑制ないし増強すれば、病気の特異的な治療に結びつくのではないかと推測に基づいて行

なわれる。実際に、同定されたがんの原因遺伝子を標的とした治療薬開発の成功例が出てきている。その過程では、がん組織を用いた「機序」の解明と創薬標的の同定、バイオマーカー候補の同定、および動物実験、臨床試験が必要であり、これら一連の研究段階を、迅速かつ効率的、安全に推進するためのプラットフォームとして NCBN の貢献が期待されている。

このように、一つの見方として、病気と遺伝情報との関わりという「現象」を同定する (手がかりを得る) ために血液 DNA を用いた個別化医療の研究が行なわれ、さらに、その過程などで見い出された標的遺伝子の「機序」の探究 (科学的検証) と治療薬開発のために病気の組織・体液等を用いたゲノム創薬の研究が行なわれる、という位置付けに整理できる。ただし、図 3 にも示す通り、「現象」の同定であれ「機序」の探究であれ、研究プロセスが基盤研究から臨床応用へと進めば進むほど、個々の試料に付随する医療情報の量と質 (精度と深さ) がより多く求められ、また被験者への高度な倫理的配慮も必要となる。NCBN は、こうした医療情報と倫理の課題にも 6 つの NC 共同で取り組んでいる。

4. NCBN の活動・成果の紹介

NCBN は平成 23 年度に正式に発足した。主として担当する病気が異なるため、NC 間で事情は必ずしも一様でないが、各々連携する医療機関等と共同で専門性の高い試料と付随医療情報の収集を行ない、大学・企業等との共同研究を進めてきた (平成 25 年 4 月時点での、バイオリソースを活用した共同研究実施件数は 6NC 全体で 70 件超 : 実施件数等は、近日中にホームページ上に公開し順次更新予定)。基盤研究とともに創薬標的の探索等にも精力的に取り組む、学術的成果を創出しつつ、「ベッドサイド」に届く臨床研究へと展開している。

東北に 15 万人のバイオバンクを作る

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)

東北メディカル・メガバンク事業は、岩手県、宮城県の 15 万人の地域住民の協力を得て開始された大規模バイオバンクプロジェクトで、研究者だけではなく、地域住民の関心も高い事業です。今回は、今年本格的に稼働したこの事業をご紹介します。

バイオバンクを震災復興の核に

現在、ゲノム情報に基づいた新しい治療法の開発や予防法の検討が世界中で行なわれており、ゲノムが世界の医療を変える時代がもう始まっています。そんな時代において、バイオバンクは、これからの医療を進歩させるインフラと言われていています。一人の研究者では集めることができない大量の生体試料や健康情報がバイオバンクに集まり、生体試料と医療情報を、そのゲノム情報と共に多くの研究者が研究に使うことによって、遺伝子と疾患の関係が明らかになり、疾患発生機序に基づいた新たな医療が生まれるからです。

震災復興事業である東北メディカル・メガバンク事業は、東北に巨大バイオバンクを作り、被災地域の健康支援に役立てるとともに、東日本大震災後の復興の核とすることを目的としています。当事業の対象地域は宮城県と岩手県。このうち、宮城県での実施を担当する機関として、2012年2月に東北大学東北メディカル・メガバンク機構（以下、ToMMo）が生まれました。岩手県では、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構が事業を実施しています。

ToMMoでは、ゲノム解析、生命情報科学、ICT、コホート調査、医療などを専門とする約200人の人材が活動しています。私たちは、バイオバンクを構築し、ゲノム解析を進めることにより、東北を医療の先進地に変え、震災や津波の影響に苦しんでいる地域の住民に真っ先にゲノム情報に基づいた個別化医療・個別化予防を実現することを目指しています。



2013年4月の新任者オリエンテーションにて
コホート調査やバイオバンク、ゲノム解析、ICT等の職務を担う教職員が集まった。

私たちが目指すものは、山本雅之機構長 (ToMMo) の言葉にも表れています。「震災後の東北には、復興の『核』となるものが必要です。当事業は被災地を中心に健康調査を行ないながらバイオバンクを構築して、先端産業を呼び込む起爆剤にします。そして産学連携による研究開発を盛んにして、東北へ医療人を呼び込み、ゲノム医療に必要な人材を育てたいと考えています。これが成功すれば、東北はライフイノベーションの最先進地域となり、創造的に発展するでしょう」。

大規模健常人バイオバンク

欧米には多数のバイオバンクがあり、社会の中でありふれた存在になっていますが、日本ではその整備が遅れており、「バイオバンク」という言葉を知らない人も多いのが現状です。当事業では、15万人規模の参加者を募って健常人バイオバンクを整備し、国内の他のバイオバンクとも力を合わせて、日本発の大規模ゲノム解析・ゲノム医療の研究を推進します。

当事業のバイオバンクでは、被災者の健康問題などの現時点での横断的な解析にとどまらず、コホート研究に連動した長期間の縦断的な研究をサポートします。さらに、将来開発される新技術や新しい研究テーマへの利用も想定しています。そのため、検体処理をできる限り自動化するなど、良質の試料を調製して保存する方法を採用し、匿名化された参加者の健康情報に紐づけられた試料を長期安定的に管理するシステムを運用しています。来春完成する施設では、試料の質を長期間安定的に保持できる保管システムを導入する予定です。また、液体窒素保存、バックアップ電源、分散保存など、災害などの非常時の被害を最小限とする体制も構築しています。

地域住民コホート調査と三世代コホート調査

ToMMoでは、「被災地の健康作りに役立ち、そして未来の医療を作るコホート調査を」という主旨に基づいて、『地域住民コホート調査』と『三世代コホート調査』を実施しています。当事業のバイオバンクは、これらのコホート調査によって得られる生体試料と情報を収集・保管するものです。参加者は研究に協力することを希望するボランティアですが、調査をメディカル・チェックとして利用して、健康作りのアドバイスを受けられるというメリットもあります。

2013年5月に開始した『地域住民コホート調査』は、宮城県と岩手県の20才以上の住民が対象です。これまでの住民の反応は好意的なものが多く、宮城県においては、開始後5ヶ月で10,000人以上の方々から調査へのご協力をいただきました。

一方の『三世代コホート調査』は、宮城県の妊婦を中心に、生まれてくる子ども、その兄弟姉妹と父、祖父母の三世代の家族が対象です。三世代のコホート調査である点、胎内環境の影響も解析する点で独自性の高い調査となっています。

2つの調査を支えるのがGMRC(ゲノム・メディカルリサーチコーディネーター)と呼ばれる人々です。GMRCは遺伝子やゲノム解析研究について教育を受けていて、コホート調査のインフォームド・コンセント履行補助者としての役割を担っています。



地域住民コホート調査で働くGMRC(ゲノム・メディカルリサーチコーディネーター)調査内容を市民に説明し、インフォームド・コンセントを取っている。

データと試料

当事業によるバイオバンクには尿と血液の他、生理検査データやアンケート調査データ、ゲノム解析データ、診療記録から得られる医療情報が集まります。これらの情報は、協力者のプライバシーを守るため、個人を特定できる情報が除かれ、提供される生体試料と共に匿名化された状態で保存されます。血液からは、血漿や血清の他、細胞成分(単核球)、DNAも分離して保存されます。この生体試料と健康情報の結びつきが、日本人に合うゲノム医療を発展させる源になることが期待されます。

また、日本では、医療情報のデータベース化が進んでおらず、医療情報入手には膨大な手間と人手を割かなくてはならないため、バイオバンクやコホート追跡調査のハードルとなることが指摘されていました。みやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会(MMWIN)は、津波でカルテが流された医療機関の多い石巻や気仙沼をはじめとして、宮城県の医療機関や介護機関の電子カルテ化やネットワーク化を進める事業であり、そのデータベースが私たちのコホート調査に利用できるようになれば、大きな朗報となるでしょう。

なお、当事業のバイオバンクでは、希望する研究者に試料・情報を分譲する体制の準備も進めています。開始時期は未定ですが、希望する研究者は、研究計画を試料・情報分譲審査委員会に提出して審査を受け承認された後に、試料・情報の分譲を受けることができるようになる予定です。

日本人の全ゲノム配列を明らかにする

私たちが目指すのは、英国サンガーセンターの解析機能とUKバイオバンクの公的バンク機能を合わせ持ったバイオバンクです。既に、バイオバンクに収納された試料を用いて全ゲノム解析を始めています。

2013年現在、日本人の標準ゲノムはわかっていません。私たちは『日本人の体質に合った医療』を作り出すことを目指していますが、これでは研究が進みません。そこで私たちは、コホート調査参加者の一部の全ゲノム配列を解読して、結果を『日本人標準ゲノムリファレンスパネル』として公表することを計画しています。これは医学研究において、標準となる日本人集団の全ゲノム配列を決定する試みで、ドラフト版の完成は今年度中を目指しています。

研究内容が違えば、「標準」となるゲノムも少しずつ異なります。稀なDNAの変異と希少疾患の関連を探るような研究では、多数の健常な日本人のゲノム情報を「標準」とします。一方で、臨床研究などで収集した患者検体の集団としての偏りを調べるには、日本人の人口構成を反映した集団のゲノム情報(患者も含みうる)を「標準」とします。これらの様々に異なる研究者からの需要に応えられるデータベースとしての「標準」を私たちは作成しようと考えています。こうした目標を達成するには、少なくとも8,000人の血縁関係のないゲノム情報が必要と考えられています。

さて、大量のゲノムを高い精度で速く解読するためには、綿密な計画が欠かせません。そこでコホート調査開始の前年、ToMMoは米国へスタッフを派遣しました。シークエンサー開発が盛んな米国西海岸で技術開発の動向を探るためです。今年になって実行に移した全ゲノム解析は、次世代型シークエンサーによる読み取りを30回繰り返すことでデータの信頼性を高めています。まさに、世界最高水準の精度を誇っており、一台が、2人分の全ゲノムを2日間のペースで解析しています。ここから得られるデータから、病気と関係する遺伝子が数多く判明するでしょう。

東日本大震災で研究機関が受けた被害は大きく、東北大学でもシークエンサーなどが破壊されました。さらに、電力供給が絶たれて凍結サンプルの大部分が融解し破棄せざるを得なくなり、研究がストップしました。しかし、その2年後、被害を受けた建物で、私たちの次世代型シークエンサーが稼働を始めました。

東北が医療で発展する未来——— 私たち、ToMMoはこの夢に向かって着実に歩み始めています。

千葉大学医学部のバイオバンク事業と、千葉県内に広がるバイオバンクネットワーク

松原 久裕 教授 (千葉大学 大学院医学研究院 先端応用外科)

松下 一之 准教授 (千葉大学 大学院医学研究院 検査部・遺伝子診療部)



解析技術の進歩とともに、生体試料から細胞の遺伝子変化やゲノム情報が容易に得られるようになり、がんなどの予後や薬剤応答性の予測、将来の発病リスク評価などが可能になってきた。これらの本格的な臨床応用を目指して国家規模のバイオバンク事業が進んでいるが、千葉大学医学部は品質を重視した独自のバイオバンクを運用し始めた。その中心となって事業を進める松原久裕大学院医学研究院 先端応用外科 教授と検査部・遺伝子診療部の松下一之准教授にお話を伺った。

現在、オールジャパン体制で様々なバイオバンク事業が進んでいる。例えば、厚生労働省による「ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN)」、文部科学省による「バイオバンク・ジャパン (BBJ)」、内閣府が「医療イノベーション5カ年戦略」の一貫と位置づける東北大学 東北メディカル・メガバンク機構による長期健康調査事業、環境省主体の環境が親子のゲノムにどのような影響を与えるかを長期的に調査する「エコ・チル調査」などである。いずれも、患者や協力者の生体試料を保存し、ゲノム、プロテオミクス、メタボロームなどの解析を行なうことで、新たな診断法や治療法、創薬、個別化医療の開発などに役立てようというのが狙いである。

このような中で、千葉大学は、国立大学としては数少ない「イノベーションと直結する、品質を重視したバイオバンク事業」を立ち上げた。この事業は学長裁量の「COE スタートアッププログラム」として採択され、5年の設立準備期間を経て、本格的に開始されたものである。

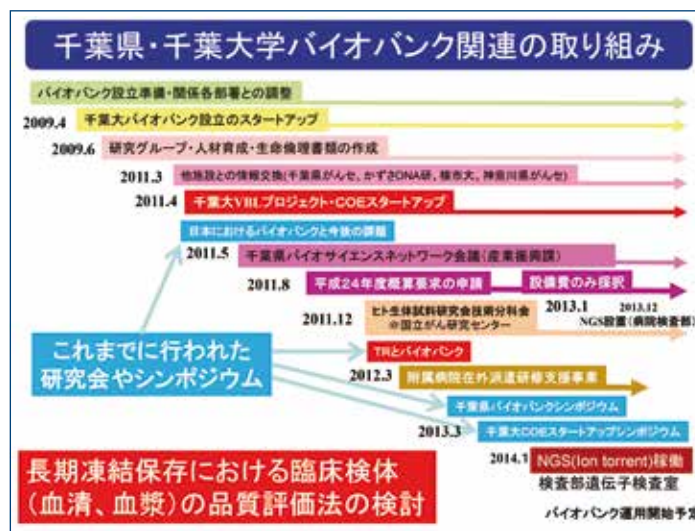
4 種のがん検体を系統的に集める

約 140 年の歴史をもち、千葉県の中核医療機関としての機能を果たす千葉大学医学部附属病院。「診療科は 28 にわたり、千葉大派遣の医師が働く医療機関を含め、いずれにおいてもハイレベルで均質な診療を行なっています。各科はかなり前から独自に臨床検体を集めての研究を続けてきましたが、解析技術の向上なども鑑み、検体を系統的に集めて日々の診断や治療に役立てたいとの思いが大きくなっていました」。バイオバンク事業を統括する、松原久裕医学研究院教授はそう話す。今までは、一部の熱心な医師のみが独自のやり方で検体を集め、医師の異動などにともない、試料やデータが統合されることなく、埋もれてしまうこともあった。バイオバンク事業は、人件費、設備費、維持費などで莫大なコストを要する。「まずは COE スタートアッププログラムから始め、

先端応用外科、松下一之准教授の所属する検査部・遺伝子診療部 (野村文夫部長) や消化器内科 (横須賀収医学研究院長・腫瘍内科教授) が連携し、食道がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん 4 つのがんを対象に試料収集と解析を行なうことにしました。その後、肝がん、膵がん (宮崎勝前病院長・臓器制御外科教授)、肺がんへと広げつつあり、将来的には乳がんを含めたがん全般をと考えています」と松原教授。食道がん、胃がん、大腸がんの症例は、松原教授が率いる先端応用外科において自らも扱っている。いずれの症例においても、患者さんの治療前後の血液 (血漿と血清) を採集し、手術症例では組織についても冷凍保存するとしている。

臨床情報と検体情報を揃えて臨床に

臨床応用することでバイオバンクを社会に役立てるには、検体の品質や保存の標準化、データ解析の精度など、多くの課題が残されている。「かつての放射線治療の臨床研究において、照射線量



が同じ 50 グレイでありながら、照射方法や実際の線量がバラバラだったこともあり、治療における品質管理が問題視されました。検体も単に集めるだけでなく、クオリティーも揃えないと意味がありません。私たちは COE スタートアッププログラムに応募する時点で、企画情報部（部長・高林克日己教授）、臨床試験部（部長・花岡英紀教授）や病理部（部長・中谷行雄教授）とも協議し、どのように保管するのが望ましいかを検討してきました」と松下准教授。2012 年には、松原教授らとともにイギリスのマンチェスター、ニューヨークの大学、ドイツ、スイスの各バイオバンクを視察し、勉強を重ねたという。

「その中で、ハンブルグのバイオバンクは唯一、企業が運営するものですが、質の高さに感銘を受けました。検体には、摘出方法、手術時の血管結紮のタイミング、保存までの時間など、極めて詳細な情報が添付されているのです。その様子を見て、質が高ければ検体数がそれほど多くなくても成果が出せるのではないかと思ひに至りました」と松原教授。これまでに松原教授は食道がんの Fra-1 という因子が予後の指標となりうることなどを報告しており、この先数年のバイオバンク事業においても新たな腫瘍マーカーや miRNA の探索を進め、一定の成果を出したいとしている。既に、先端応用外科の検体の多くが、患者さんからの同意を得た上で臨床試験部で匿名化され、保存され始めているという。「最大の目的は、新たな診断や治療に生かすことで患者さんの利益に資すること。そのために、臨床情報と検体情報とをきちんと揃え、次代の患者さんを匿名化したまま両者を連結できるシステムも構築してきました」。松下准教授はそう話す。

周囲との連携と課題

松原教授らは、千葉大学医学部におけるバイオバンクを構築する一方で、千葉県や県内の民間企業との連携やインフラ整備も模索している。例えば、千葉県とともに、環境庁と協同したエコ・チル調査を展開している。また、千葉県が設置した「千葉県バイオライフサイエンス・ネットワーク会議」において、千葉県立がんセンター、かずさ DNA 研究所などとの連携も図っている。

松原教授は「千葉県立がんセンター、かずさ DNA 研究所などと連携し、検体の管理、クオリティーコントロールなどを統一していきたい。その上で、企業に使ってもらえる検体として、県内の新たな産業創成に寄与できると良いとも考えています」と話す。そして今後は、連携の範囲を、千葉県近隣の神奈川県や筑波地域にも広げていきたいとしている。



病院のスタッフ 11 名で、スイスとドイツのバイオバンクを視察した。

日本のバイオバンクを発展させるには

国や県が主導するバイオバンク事業は盛んになっている一方で、国立大学単独の運営はまだ少ない。その点について松下准教授は「最大の問題は、専属のスタッフをつける予算がつかないこと。専門スタッフとしてきちんと教育し、持続できる仕組みづくりが必要です」とし、松原教授も「競争的研究資金を獲得して人材を確保せよとの声もありますが、年次が限られた予算では良い人材を長く雇用するのは大変難しい」と声を揃える。

人材については、先のハンブルグのバイオバンクに、外科手術に立ち会う専門のスタッフが配置されていたことを挙げ、「検体に関する詳細な情報収集と厳密な管理を担っている他、検体の劣化やクオリティー維持についての多角的な議論を日常的に行なっています」と話す。これまでの日本はといえば、検体収集、保管を行なうのは主に外科医で、多様なスタッフによる開かれた議論の場はなかった。

ただし、国立大学の附属病院が日本の高次医療を担っていることを考えると、国立大学によるバイオバンク事業は必須といえる。松原教授も「検体をめぐる倫理問題や企業との連携を考えると、中立性を保てる国立大学でハンドリングするのは最適だと思います」と話す。松下准教授は「欧米のバイオバンクには、イギリスのウェルカム財団のような寄付金ベースの資金が投入されていますが、日本にはそのような慣習もなく、大学で進めるのはチャレンジングです」と吐露する。

こうした状況をすぐに変えることはできないが、松原教授は「国立大学でバイオバンクが複数運営されるようになれば、その中からうまくいくものが現れるはず。互いに連携や統合を図って、予算にかかわらず一定レベルを維持、運営していくことも可能になると思います」と話し、「長期的な展望でバイオバンク事業を展開し、多彩な人材育成や国産の治療薬・解析機器開発にも波及させることが、国益につながるはず」と締めくくった。



北海道大学病院 臨床研究開発センター 研究開発推進部門 生体試料管理室（クリニカルバイオバンク）

西原 広史 特任准教授（北海道大学病院臨床研究開発センター 研究開発推進部門 生体試料管理室 室長、
北海道大学大学院医学研究科 探索病理学講座）



近年大学病院ベースの新規バイオバンクの設立が続いています。今回は、厚生労働省の臨床研究中核病院事業の一環としてスタートし、病理組織に基づく解析とバイオインフォマティクス人材育成も念頭に置いたバイオバンクである、北海道大学病院臨床研究開発センター 研究開発推進部門 生体試料管理室を推進されている西原広史特任准教授にご紹介いただきます。

1. 生体試料管理室設立の経緯

北海道大学病院では、臨床研究中核事業の一環として、患者さんから採取された種々の生体試料（組織、血液等）を合目的に処理・保管し、さらに先行的な解析を行なって臨床研究を推進するための専門部署である生体試料管理室（Translational Research Laboratory）を設立した。

生体試料管理室は、従来の網羅的な生体試料バンキングとは異なり、特定の臨床研究に対して能動的な組織採取を行ない、先行的な遺伝子変異・発現解析を行なって臨床研究データを取得するとともに、診療に必要な解析結果は速やかに臨床医にフィードバックしている。一方、解析の残余検体は、他の臨床研究に後日利用することを想定し、必要な核酸を抽出した上でバンキングする。こうしたコンセプトは、近い将来に日常検査として行なわれるであ



生体試料管理室 見取り図

ろう遺伝子レベルでの個別化診断を見据えたものであり、「貯める」ことよりも「使う」ことを優先して考案されたシステムである。

2. 生体試料管理室の特徴と機能

次世代シーケンサー（NGS）などによる遺伝子診断を行なうためには高品質の核酸が必要であるため、通常のバイオバンクで保存されている検体は瞬間凍結されたものである。しかし、凍結材料の作成のためには、液体窒素やドライアイスなどの準備が必要であり、また、凍結組織の大部分は組織像を得ることなく処理される。更に、OCT コンパウンド包埋凍結組織から作成した凍結切片標本の組織像の品質は低く、免疫染色などの組織検体を用いた検討を並行することは困難である。

しかし、遺伝子レベルの個別化診断を見据えた場合、採取された組織に含まれる病変の性状やその割合の把握は、正確な遺伝子診断を行なうための必須のプロセスである。そこで当管理室では、基本的に全症例において PAXgene Tissue System (QIAGEN) による PFPE (PAXgene Tissue fixed paraffin embedded) 検体を作成することとした。その結果、通常の FFPE (Formalin fixed paraffin embedded) 検体同様に HE 標本および免疫染色により組織像を確認した上で、凍結材料と同等レベルの良質な核酸の抽出を行なうことが可能となり、また残余検体はパラフィンブロックのまま長期保管を行なっている。さらに PAXgene Tissue Container を利用することで、他施設での検体の採取・送付・処理が簡便となり、北海道外の施設からの検体受入も実際に行なっている。また外部施設の血液検体についても、核酸抽出が目的の場合には、PAXgene Blood DNA System を利用している。

生体試料のバンキングのデータベースは、大学病院の電子カルテのインターフェースを利用して連動させており、検体採取のオーダーは、通常の検査オーダー画面上から行なうことができる。登録された患者は匿名化 ID 番号が付与され、必要なバーコード

などが自動発行されると同時に、必要な診療情報が自動的に電子カルテから引き出され、バンキングデータベースに保管される。このシステムにより、臨床医およびバンキング担当者の負担をかなり軽減することが可能となった。また、保管する血液・核酸等の生体試料は、-80℃フリーザーに保管されるが、1個人の検体は全て1ボックスにまとめて収容する方式を採用している。その結果、デッドスペースが多くなるという欠点はあるものの、複数の診療科に跨った採取や経時変化を追う検討においても、検体が離散することなく集約した管理が可能となり、さらに検体取り違えを防止でき、出庫の際の手間を大幅に省くこともできた。

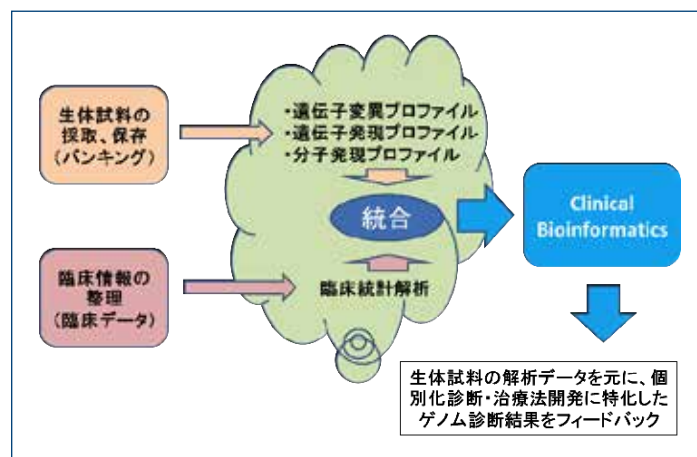
3. クリニカルバイオバンクとは

日本国内では既に、バイオバンクジャパン、東北メディカルメガバンクなど、いわゆるメガバンクプロジェクトが複数稼働している一方で、診療施設に併設する形のバイオバンクは、診療科単位でのバンキングなど限られた範囲の活動に留まっており、どのような施設にどの程度の規模のバンキングがあるのか、といった全体像は把握できていない。しかし、診療施設併設型バイオバンクは、「合目的な高い品質管理が可能」であり、「診療情報と直結した生体試料の確保」が成され、また「迅速かつ少数検体の解析を行ない、診療へフィードバックする」といった特徴を有しており、診療現場におけるニーズは今後急速に高まると思われる。当大学の生体試料管理室は、こうした診療施設併設型バイオバンク、すなわちクリニカルバイオバンクのモデルケースとなれるよう、設備の拡充・システムを構築中である。

また、バンキングに関するプラットフォームやデータベースの共有化が進み、全国的に高品質の生体試料保管が行なわれるようになると、大規模な前向き臨床試験への対応の強化や既存のメガバンクとの連携による日本人の大規模コホート研究の推進に寄与することが期待できる、と我々は考えている。さらに、こうしたクリニカルバイオバンクの検体採取・保管の方法論が、近い将来に日常検査として診療施設レベルでゲノム診断を行なう上での基盤となることも予想される。

4. がん個別化診断の確立を目指して

DNA アレイあるいは NGS の開発・導入により、がんゲノミクスが飛躍的に発展したことで、診断・治療のパラダイムシフトが起こり、特に癌の分子標的治療薬の開発・適応には個々の症例における分子発現・遺伝子変異プロファイリングが必須となっている。現在、こうした新規の検査方法は、これまでの研究的側面から臨床応用へとシフトしつつある。これに伴って、使用される検体も研究用の採取から通常の病理検体を利用する方向に転換しつつあるため、診断病理医はしばしば検体の提出という形で協力を行なってきた。しかし、実際にがんの個別化診断・治療を目指した臨床の最前線における遺伝子診断は、検査方法のプラットフォームがいまだ確立されておらず、加えて遺伝子診断を誰が



クリニカルバイオインフォマティクスの概念

実施するのか、という態勢も確立されておらず、臨床応用を進める上での喫緊の課題となっている。

遺伝子診断は「診断行為」であり、患者の治療法選択、さらには予後予測に直結する非常に重要な部分を占める。さらに、遺伝子診断結果について、実際に遺伝子を抽出した組織片の形態学的病理診断結果との整合性を取ることは、正しい個別化診断のために必要なプロセスであることは言うまでもない。当探索病理学講座では、病理医がこうした問題に積極的に関与し、FFPE および PFPE 病理検体を用いて、NGS による遺伝子診断を行なうための検査プラットフォーム作成に挑むと同時に、若手病理医の教育・育成を行なっている。また、臨床検査技師に対しても、こうした検体を単に取り扱うだけでなく、検査業務の一環として NGS のオペレーションを行なうことができるよう、技術の獲得を支援している。

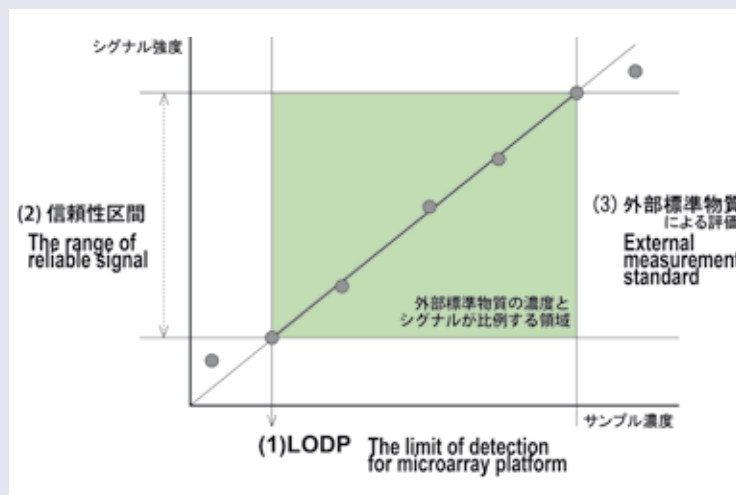
遺伝子診断の最大の難関は、得られたシークエンスデータの解析であり、コールされた変異が有意なものであるのか、その信頼性はどのくらいあるのか、それを最終的に判断しなければならない。こうした診断に直結するバイオインフォマティクス、つまりクリニカルバイオインフォマティクスに精通した人材が必要不可欠であるが、日本では特にそうした人材が不足しており、人材育成も大きな課題となっている。当大学では今年度より数学・情報科学の専門家と連携し、こうしたシークエンスデータなどのゲノミクスデータを、数学的アルゴリズムによって解析し、臨床的に真に重要なものを拾い出してくるための解析パイプラインの作成に着手している。将来的には、こうした独自の解析パイプライン（クリニカルバイオインフォマティクス）を装備したクリニカルバイオバンクを完成させ、生体試料の保管のみならず、迅速な遺伝子解析によって治療に有益と考えられるデータをいち早く診療現場にフィードバックすることで、先駆的な個別化診断に基づく個別化医療を実現したいと考えている。

特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 活動内容のご紹介



JMAC は、バイオチップ関連の産業促進・市場創生を目的として 2007 年に発足したバイオ産業分野の業界団体です。現在、JMAC には、バイオチップデバイスから計測機器までのプラットフォームを提供する企業から、プラスチック等の材料、加工技術を提供する会社、マルチプレックス PCR やマイクロアレイ向けに核酸検査用の DNA 断片を提供するオリゴ DNA メーカー、さらに IT ベンチャーやコンサルタント会社に至るまで 40 社以上が一堂に会して活動しています。食品検査、医療・医薬分野、健康・予防分野、環境分野など、幅広いバイオ産業の領域をカバーしつつ活動を継続しています。

JMAC は、発足当初より国際標準化活動に携わってきました。2013 年 11 月には、ISO 16578 というバイオチップの測定に関する初の国際標準発行を達成いたしました。ISO 16578 は、「マイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義及び要求事項」を取り纏めた規格文書です。ISO 16578 は、ISO/TC 34/SC 16（分子生物指標の分析に係る横断的手法分科委員会）という食品分野の会議体で成立しました。今後は、これを足掛かりに ISO/TC 212（臨床検査及び対外診断検査システム専門委員会）において、核酸品質を、また、ISO/TC 276（バイオテクノロジー専門委員会）において、合成核酸品質について国際標準化することなどを目指しています。



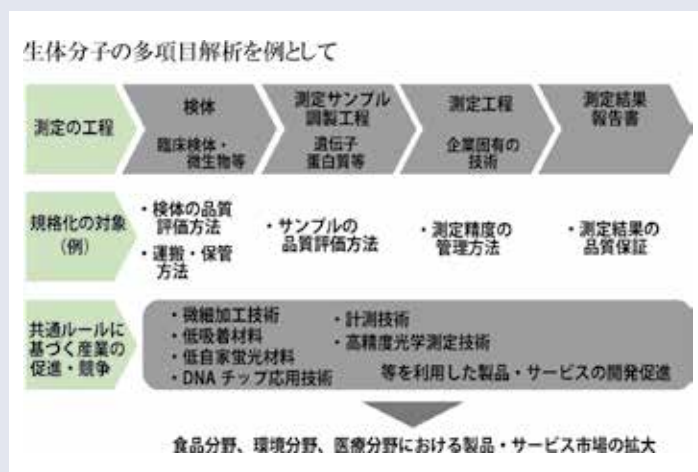
ISO 16578 のポイント

QIAGEN eyes — 国内外における最新の研究情報誌

QIAGEN では 2012 年 4 月より世界の研究動向および最先端技術を用いた研究情報お届けするために、定期情報誌 “QIAGEN eyes” を発刊いたしました。本情報誌は海外と日本のサイエンスライターによる研究者へのインタビュー、学会取材、日本で開催されるセミナー取材など、様々な視点、“目”を通して見た世界での研究前線を分かり易くお伝えしています。

中でも、臨床検査に用いられる多項目遺伝子解析技術のための試料の品質については、ISO/TC 212 国内審議団体である日本臨床検査協議会（JCCLS）と共同で標準化を推進し、予備業務項目（Preliminary Work Item, PWI）を提案し、承認されるに至っています（2013年11月）。

JMACは、2014年、“Japan MicroArray Consortium”から、“Japan Multiplex bio-Analysis Consortium”へと、英語名称を変更しました。これは、1バイオマーカー／1検査の対応から、多検体・多項目／1検査へと測定対象の基盤構造が変化してきたことを反映しています。JMACは、標準化活動とともに、ますます拡大する多項目解析技術の産業利用に合わせ、産業化に必要な基盤構築と、関連産業の促進、市場創出を目指し活動を拡大しています。



国際標準化の例

JMACは、各関係機関と連携して、ISO規格立案、実証実験等を行う。

ISO/TC 34/SC 16
食品専門委員会/分子生物指標の分析に係る横断的手法に係る分科委員会
国内審議団体: 農林水産消費安全技術センター (FAMIC)
キーワード: 食品検査、GMO(遺伝子組換え食品)、マイクロアレイ、プラットフォーム検出限界 (LODP)、信頼性区間

ISO/TC 212
臨床検査と体外診断用検査システム専門委員会
国内審議団体: 日本臨床検査標準協議会 (JCCLS)
キーワード: 臨床検査、多項目解析、マイクロアレイ、核酸品質、精度管理 ほか

ISO/TC 276
バイオテクノロジー専門委員会
国内審議団体: 再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)
キーワード: 用語の定義、バイオバンク、生体試料、metorologyほか

JMACの関連するISO専門委員会

さらに、バイオテクノロジーへ活用できるバイオインフォマティクスをシステムの構造からわかりやすく説明をした連載も掲載しています。

ご購入は <https://jp.surveymonkey.com/s/QIAGENeyes> よりお申し込みください。



Trademarks: QIAGEN® (QIAGEN Group); PAXgene®, ® (PreAnalytiX GmbH).

本文に記載の会社名および商品名は、各社の商標または登録商標です。 2302274 12/2014 © 2014 QIAGEN, all rights reserved.

【主 催】

特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム (JMAC)
〒104-0054 東京都千代田区麹町 2-4-10 三誠堂ビル2階 201
Tel:03-6261-1947 FAX:03-6261-1948



【協 賛】

株式会社 キアゲン
〒104-0054 ■ 東京都中央区勝どき 3-13-1 ■ Forefront Tower II
Tel:03-6890-7300 ■ E-mail:techservice-jp@qiagen.com

