

【令和5年度実績】

1. コホート調査の着実な運営と対象者への情報フィードバック

「研究」

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

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

昨年度に引き続き、令和5年度も詳細三次調査を継続実施し、今年度のリクルート目標 11,913 名を上回る人数の対象者に調査参加いただいた(令和6年3月末時点:12,963名)。調査は順調に進捗し、必要な方には至急回付も実施した。

詳細三次調査において、コホート調査の個別の結果は、各参加者に直接伝えられ健康向上へ役立てていただいているが、特に極端な異常値を示した場合は、参加者の利益を最優先と考えて、早急な医療機関受診を勧める至急回付を送付している。令和5年度も継続して実施し、血液・尿検査値異常や心機能障害等の異常所見(小児含む)を138件検討、主回付として128件の至急回付を送付した(令和6年3月末時点)。

2. ウェアラブルデバイスを用いたデータ収集の着実な推進とアップデート

マイ ToMMo アプリの登録者順調に増加、機能もアップデートした。

詳細三次調査での来所者に対して、対象者との双方向性の情報交換を可能とするスマートフォンアプリ・マイ ToMMo アプリへの登録を要請した結果、登録数は順調に伸び、7,000名を超過しアクティブな利活用を受けている。本アプリは今年度にもアップデートを行い、血圧・体重などの日々の健康情報を記録できるバイタル機能を追加した。本アプリはコホート調査等での双方向性を実現する手段として注目され、他機関からのノウハウ等の提供要請を受けるまでに至っている。

3. MRI 調査の継続

コホート調査の一環として行っている MRI 画像測定を含む「脳と心の健康調査」の第2期調査は滞りなく、今年度は、2,022名(令和6年3月末時点)の調査を行い、令和6年3月をもって第2期調査は完了した。なお、令和6年度より第3期調査を開始予定である。

4. データ解析の進捗と成果創出

主に詳細二次調査までに蓄積してきたデータの解析も順次進み、三世代コホート調査からは母子健康手帳・乳幼児健診・学校健診の情報連係を行った。その結果明らかとなった出生時・乳幼児期・学童期の児の体格の関連、妊娠中の医薬品使用の児への安全性、児のスクリーンタイムと神経発達との関連、妊娠中の血圧管理状況と母児の周産期アウトカムとの関連に関する論文を出版した。また、地域住民コホート調査からは、詳細二次調査に関するプロGRESS論文(参加者数や新規の検査項目など)、東日本大震災の影響と高血圧治療中断に関連、呼吸機能検査指標と高血圧との関連についての論文や頸動脈 IMT と動脈硬化危険因子に関する論文など、健康調査と健康に関係する論文を出版している。さらに、MRI 調査・コホートの第一期からの参加者数や撮像方法、認知機能検査の結果などを記述したデザイン論文も出版した。

5. 遺伝情報の回付

令和4年度に遺伝性腫瘍(遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)とリンチ症候群(LS))の遺伝情報を100人の病的バリエーション保有者に回付した。令和5年度は医療機関にゲノム情報や説明内容を情報提供し、参加者が予防やサーベイランスのために医療機関を受診する段階をサポートした。東北大学病院を受診したHBOC58人、LS13人の病的バリエーション保有者に対して初診時のサポートを行った。HBOCでは、5人(未発症者3人を含む)が研究参加を機に予防的卵巣・卵管切除術を実施した(実施予定の方を含む)。また、研究参加を機にHBOC関連癌が見つかった参加者が2人、LS関連癌が見つかった参加者が1人おり、それぞれ医療機関で治療を受けている。また、東北大学病院で外来診療を担当した医師らにより、学内のセミナーや学会、研究会等で成果が報告され、本事業が医療従事者に周知された。

2. バイオバンクや解析基盤を通じた医学研究への貢献

「研究」

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

実績報告

1. バイオバンク事業による学術研究や産業界への貢献

大規模なバイオバンクを運営し、高度な試料の管理と提供を実施した。

東北メディカル・メガバンク計画コホート研究由来の試料・情報を高い品質で保管するとともに、「10万人全ゲノム解析」等のため、正確かつ迅速に大量の出庫オペレーションを実現した。具体的には、令和3年度より開始した詳細三次調査において令和5年度は試料・情報13,900人分(累計40,400人分)を収集した。初回調査分から合わせて、保有試料数は延べ311,300人分、4,553,400本となり、順調に試料収集が進んでいる。

一方、収集した試料の利用に関しては、提供者の血液から抽出したDNA試料が、令和5年度には22,210本(累計301,440本)が主に「10万人全ゲノム解析」をはじめとする当計画ならびに共同研究におけるゲノム解析に利用された。また、11,220本(累計91,636本)の血漿試料が当計画のメタボロミクス解析等に利用され、唾液や歯垢など5,419本の口腔内試料がメタゲノム解析に利用されるなど、研究基盤として多くの試料が有効に利活用されている。

さらに、提供者由来の増殖細胞試料として、EBウイルス感染により持続的増殖が可能な不死化B細胞94人分(累計5,206人分、再樹立を含む)、増殖T細胞82人分(累計5,4735,412人分)を作製し、令和5年度には247人分(累計926人分)の細胞試料を研究解析に提供した。また、バイオバンク保存細胞からのiPS細胞の作製・利用に関する共同研究を進めている。

加えて、品質保証のために継続的に第三者認証(ISO 9001品質マネジメントシステム、ISO 27001情報セキュリティマネジメント)を取得し、試料・情報の品質や管理技術の向上に努めている。取り違えなどのヒューマンエラーを検出するためのマスアレイ法(multiplex PCR法による簡易解析)も利用して、PDCAサイクルによって、laboratory information management systemの改修等

を通して、エラー発生を未然に防ぐ改善活動を継続している。さらに、東北大学内及び数件の外部研究グループの研究課題に参画し、これらのシステムを利用した高度な試料管理を実現している。

2. 試料・情報分譲事業による学術研究や産業界への貢献

コホート参加者に紐づく多層的な経時的情報を登録する統合データベースを充実するとともに、外部の研究者による利活用を進め、多くの成果を得た。

コホート調査情報や解析情報の提供による医学研究や産業界への貢献のため、試料・情報分譲に必要な統合データベース dbTMM の充実を進めた。令和 4 年度 3 月末に地域住民コホート及び三世代コホートの成人について、ベースライン調査のメタボローム情報と服薬情報を追加し、MRI 解析情報の人数を 4,300 人から 12,000 人に大幅に拡大し、これらは両者とも令和 5 年度の新規分譲案件で分譲利用されている。

また、情報提供の方法と価格を令和 5 年度から見直した。具体的には、分譲利用の目的が、網羅的に解析する研究と、特定の分子や疾患、レアバリエントに対象を絞った研究とに分かれる傾向にあることに鑑みて、「地域住民コホートの特定健診共同参加型 67,000 人全員分の調査票情報と検体検査情報」のように、参加者の ID を選択せずに全員分を提供する「標準データセット」を令和 5 年度から導入し、特定の ID のみを選択して分譲する「カスタムデータセット」と区別した。情報の価格設定についても、全ゲノム解析情報など機微性の高いデータと調査票データの価格を変えるなど、情報の種類に基づく設定とした。

令和 5 年度 3 月末に、平成 29 年から令和 3 年にかけて収集した第二段階調査期間の試料・情報の分譲を開始した。これにより 2 回目の健康調査に参加した約 49,000 人分の調査票情報、検体検査情報をベースライン調査のデータと比較解析することが可能となり、経時的に変化する生体情報を幅広い観点で測定・解析する研究が実施できるようになる。

国内のバイオバンクが連携して実施している、ゲノム研究プラットフォーム利活用システムの研究開発のなかで、バイオバンク横断検索システムを開発・運用している(令和 3 年 9 月に第 3 版を、令和 5 年 3 月には第 4 版をリリース、その後も順次更新)。現在、当計画、バイオバンク・ジャパン(BBJ)、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)、京都大学、東京医科歯科大学、筑波大学、岡山大学、信州大学、神戸大学の保有する約 60 万人、163 万検体の試料・情報を横断的に検索することができる。

さらに、試料・情報利活用に関するバイオバンク・オープンフォーラムを令和 5 年 8 月と令和 6 年 2 月にオンラインで開催した。アカデミアや企業のバイオバンク利用者に関心の高いピックを選定し、最新の知見を提供して同種のイベントでは最大規模となる数百人の参加を得て盛会となった。また、国内の各種学会やイベント等にてブース出展やパンフレット配布を行い、参加者のニーズに合わせた情報を提供して利活用促進を図った。

一方、分譲に関しては、令和 5 年 4 月から令和 6 年 3 月までに 78 件(累計 661 件)の外部研究者からの問い合わせがあった。令和 5 年度中に試料・情報譲審査委員会にて承認された案件は、分譲 16 件(累計 119 件)、共同研究 27 件(累計 334 件)であり、令和 5 年度末に分譲申請手

続き中のものは 16 件である。分譲審査で承認後、令和 5 年度に提供された生体試料は、血漿 65 本であった。

また、当バイオバンクを利用した研究論文は、外部機関から発表されたものに限っても平成 27 年から令和 6 年 1 月 31 日までの累計で 1,022 件となった。これらのうち分譲利用による論文は 10 件に達し、そのうち 7 件は令和 5 年度に発表されたものである。

3. 解析基盤の活用による学術研究や産業界への貢献

コホート調査で収集した検体についてゲノム・オミックス等各種解析を進めるとともに、公開情報の充実を進めた。

コホート調査で収集した検体の各種解析を進めることで、一般住民のゲノム・オミックス情報基盤の整備を進め医学研究に更なる貢献を行った。製薬会社 5 社との「全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム」をもとに、令和 2 年度補正予算「官民共同 10 万人全ゲノム解析の実現」も活用し全ゲノム解析を進めてきた。令和 5 年 6 月に解析数が累計で約 7 万に達し、目標としている 10 万人の到達も視野に入った。

一方、公開情報基盤である「日本人多層オミックス参照パネル(jMorp)」について、令和 5 年 6 月に、全ゲノム情報解析の進捗に合わせ、日本人全ゲノムリファレンスパネルを約 2 万人追加して 54,000 人規模に拡張し、一般住民のレアバリエーション情報を一層拡充することにより、全世界の疾患研究等に貢献した。

さらに、令和 5 年 8 月には jMorp のオミックス情報をバージョンアップし、データを拡張・高精度化した。具体的にはメタボローム解析情報は世界最大規模の総計 6.1 万人に拡張すると共に、要望が多かった食後時間と代謝物濃度の関係を解析した情報を新たに提供した。また、腸内細菌叢のメタゲノム情報を新たに提供するとともに、全血のトランスクリプトーム解析情報の提供を始めた。

さらに、令和 6 年 3 月には jMorp に MRI 脳画像容積解析値の統計値情報を掲載するとともに、Short Tandem Repeat の解析結果(頻度情報)も掲載し、提供を始めた。加えて、主にアカデミア向けにデータシェアリングを前提とした共同研究を行う GWAS センターにおいて、ジャポニカアレイによるゲノム解析及び疾患発症との関連解析を推進した。令和 5 年度までに、累計約 5.9 万人分の外部機関検体のデータ取得を含む 22 件の共同研究を実施し、GWAS 解析、及び国際コンソーシアムにおけるメタ GWAS 解析を通じて大きな成果を上げた。さらに、慶応・鶴岡メタボロームコホート(TMC)や日本多施設共同コホート(J-MICC)との共同研究で取得したジャポニカアレイデータを含む、6 研究機関 36.6 万人のアレイデータを日本ゲノムコホート連携(JGCA)の枠組みで共有し、大規模データを用いたリスク予測の取り組みを進めている。

3. バイオバンク利活用と産学連携の推進

「社会との共創」

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

実績報告

1. バイオバンク利活用・産学連携推進センターの充実

企業、アカデミアそれぞれのニーズに合った複合バイオバンクの試料・情報の利活用の促進のため、バイオバンク利活用・産学連携推進センターを中心に活動を充実させた。

試料・情報分譲担当と共同研究・産学連携推進担当は、企業によるバイオバンク利用者の問い合わせ窓口となっており、相談内容によって分譲、共同研究のいずれに適しているかを判断し、相談から申請までシームレスに対応できるように連携している。このうち共同研究・産学連携推進担当は、企業への周知、利用相談・交渉、契約までの各種手続き及び研究開始後の手続き面のフォローアップ等に一元的に対応する組織として、体系的・組織的な体制を構築し、プロセスの迅速化と研究者の事務負担の軽減に貢献している。また、各種の出展や個別相談の実施を通じて、多様な業種からの提案を把握し、共同研究に結実させている。情報利活用担当は、利用者にとって分かりやすく使いやすい情報を提供するため、データ解説書の整備、調査票のウェブ公開、対象が異なる多くの種類がある三世代コホートの調査票を系統化して示すなど、多角的に作業を進めている。試料・情報分譲担当の実績報告は前項に記載のとおりである。

2. 当機構のコホートへのアドオン調査等、産学連携共同研究の進展

アドオン調査をはじめとする多様な産学連携共同研究を、以下の通り展開している。

東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査への付加的な調査(アドオン調査)については、詳細二次調査から継続しているオムロンヘルスケア社との尿ナトカリ計を用いた測定事業、ヤクルト中央研究所との乳酸菌飲料摂取に関する共同研究、腸内細菌叢データに関する共同研究のほか、令和4年度から進めている第一三共(株)、武田薬品工業(株)、(株)MICINとのウェアラブルデバイスを実装した共同研究を実施している。アドオン調査は当機構の持つ豊かな健康データに企業のアイデアを加えることで世界最先端の成果創出が可能になるシステムであり、今後のさらなる拡大が期待されている。

また、令和5年度からは、創薬バイオベンチャー企業による創薬研究への利活用を促進し、トレジウムバイオファーマ株式会社との共同研究を開始した。また、海外製薬企業との共同研究についても、モデルナ社との契約が3月中に締結されるなど、共同研究先が多様化している。

3. 全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム構築

エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、武田薬品工業(株)、第一三共(株)及びヤンセンファーマ(株)の5社との産学連携コンソーシアム「全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム」は、令和3年3月に発足した。総計10万人分の全ゲノム解析データを構築することを目指すと共に、全ゲノム情報と東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査によりバイオバンクに蓄積されている各種情報をあわせて統合的な解析を行い革新的な医薬品開発を推進するものである。発足以来、令和2年度補正予算「官民共同10万人全ゲノム解析の実現」も活用して全ゲノム情報の取得を急ピッチで進めている。本コンソーシアムは本邦では類例のない大規模なもので、我が国の産官学連携の象徴的なプロジェクトとして注目されている。令和5年6月には本コンソーシアム等による全ゲノム解析が累計で約7万に達し、目標としている10万人の到達も視野に入った。

4. 利用者支援、利用促進のユニークな仕組み

令和4年度までの内閣府官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)「次世代バイオデータ基盤の構築に向けたデータ連携の概念実証」におけるバイオデータ利用エコシステムの検討成果も活用し、以下の通り利用者支援、利用促進のユニークな仕組みを導入した。

まず、複合バイオバンクの試料・情報の解析等に関連する専門的知識を持つ事業者が、利活用希望研究者に対して情報検索や研究計画作成の助言を行うことができるよう、統合データベース dbTMM 利用支援事業者登録制度を新設し、令和5年度に2社を登録した。

また、スタートアップ企業の支援、利用促進を目指し、東北大学ベンチャーパートナーズ(株)と連携協定を締結し、支援を受けた1社とすでに共同研究を開始している。

さらに研究計画検討・立案の段階で統合データベース dbTMM を検索できる「プレリサーチ」の仕組み(TMM プレリサーチ)を令和5年度中に整備し、アカデミアや企業に所属する研究者が構想段階から個票の実データの事前閲覧ができる体制を整えた。特筆すべきこととして、TMM プレリサーチの利用者については、従来遠隔セキュリティエリアに限られていた統合データベースへのアクセスを、インターネット環境からも可能とした。

令和6年2月にはバイオバンク・ネットワークイノベーションディスカバリーフォーラムを開催し、バイオバンクと利用者希望者の双方向のコミュニケーションの活性化を行い、利用への関心増につながっている。

4. 未来型医療拠点への展開

「研究」

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

実績報告

INGEM では、ToMMo の成果基盤の利活用に基づき、ゲノム医科学を中核に基礎生命科学及び情報科学等の卓越した研究力を結集して、国際的に卓越した先端医療・創薬研究と、それを将来リードする若手主体の多様な研究・医療人材の育成、そして、それらの成果を社会実装した未来型医療を地域、国際社会と共創することを目的に取り組んでいる。そのために、ゲノム・オミックス情報その他の生体情報及び臨床情報を活用し、AI を含むデータ科学に基づく研究、そして遺伝要因・環境要因と疾病との関係性の解明に関する研究及びその成果のがんゲノム医療などの臨床実装を推進してきた。本年度で設置後5年が経過し、当初 INGEM が設定した KPI も順調に達成していることから示されるように、それらの基盤や体制が整備されたことから、今後、社会との共創を通じた実用化段階も迎えつつある。具体的には、以下の実績を有する。

① クリニカルバイオバンク保管試料の質、量、多様性が更に向上・拡大し、13.4 万本(3月末)に到達して拡大する一方で、累計 10,401 検体が研究活用され数も右肩上りで、試料利活用研究が本格段階となった。統合臨床データベースカタログの整備で利便性が高まり、学内外アカデミアとの研究に限らず、国内大手製薬企業からの疾患をベースにした共同研究のオファー等、その卓越した取り組みは社会からも注目され始めている。

② 希少難病疾患全ゲノム解析が進捗(1,632 検体)、3 診療科 154 症例で解析を実施。ToMMo の健常人住民コホート基盤で構築した jMorp を参照・解析して、患者数が極めて少ない難治性希少疾患等の原因遺伝子の探索・究明を通じた診断や、次世代モダリティ創薬(核酸、抗体等)の開発の可能性が具体的に拓けることで未来型医療創成が加速化される。全ゲノム対応型臨床が

ん診断システムを日立と開発し、オンライン・エキスパートパネル上で引用する体制運用が完成した。その結果、遺伝

子パネル検査から全ゲノム解析、エキスパートパネルを効率化するファイル共有化等の運用が完成し、中核拠点・東北大学病院と拠点病院・連携病院で DX 連携による高品位で迅速な個別化がん治療を実現した。短期間で高度で均質な個別化がん治療を開始可能な未来型がん治療体制が、東北大学病院を中核に、遠隔の連携病院間でも可能となった。

③未来型創薬研究では、AMED-BINDS での構造解析支援(25 課題実施)及び企業との疾患関連生体分子や創薬標的の機能解析高度化に向け、薬物代謝酵素も含めゲノム多型での構造・活性評価や個別化創薬研究を強化している。特に、今期 CryoSEM を新規導入し、TEM と併せた高精度の生体分子構造機能解析体制が一層強化され、ナノテラスも併せて来年度から本格稼働することにより、国際的に卓越した解析研究者間の連携を通じた立体構造ベースでの創薬や分子設計、最適化、遺伝子多型による活性の評価などの卓越した研究や社会実装が大いに加速化するものと期待される。

④臨床データベース基盤の利便性向上、情報基盤国際標準化対応への取組、ゲノム編集マウス新規作成・提供体制完成、遺伝子創薬等を推進する AI を活用した研究や生成 AI の活用の取組など、当拠点のファシリティの卓越性やそこにアクセスする魅力を高めるべく取り組んでいる。また、ToMMo で培ったゲノムオミックス解析基盤や標準参照データ、解析連携が INGEM にもフルに生かされている。メタボローム解析データ拡充(28 がん種 1,782 検体、糖尿病 344 検体、循環器疾患 154 検体、腎疾患 77 検体等解析症例数拡大と標的メタボローム解析実施(2,357 検体)して病態解明に供することや、プロテオーム解析症例拡大と疾患メタゲノム解析による微生物バイオマーカーを新規同定し、ニーマンピック病モデルでの論文発表や腸内、口腔内、がん組織浸潤菌叢での新規マーカー同定などの新規展開等は最先端研究の潮流に乗っている。また、国際競争が激化する中で日本の地位が向上する宇宙開発分野でも、国際共創研究として JAXA や国際機関などと ToMMo が中心に実施する宇宙マウスを活用した宇宙環境での Nrf2 等に着目したストレス応答やその制御に向けた宇宙医学研究の進展は、宇宙空間や月での人類の滞在や活動を可能とする未来社会共創型研究としても国際社会から注目され、市民からも称賛されている。

⑤人材育成としては、医療 AI・解析診断、ゲノム編集マウス作製解析研究等の卓越した研究技術を若手が習得するための研究 OJT(On the Job Training)を通じた高度研究人材やエキスパートパネルをリードする高度個別化がん医療専門人材を多様な専門職種(医師、薬剤師、看護師、コメディカル、遺伝カウンセラー)に対して行っており、将来のゲノム情報に基づく個別化医療をリードする専門人材としてのスキル形成の場にもなっている。

このように、大学病院を中心としたクリニカルバイオバンクの検体収集数やその多様性と質は、研究者のニーズに合わせて当初の KPI をクリアした背景に ToMMo で培った研究基盤がある。それと併せて、利活用を推進するための情報提供や研究支援、などのデータベース基盤構築整備も進み、や国際標準化戦略に則った活動なども相まって、学内での研究利用者が右肩上がりに増大するなど、収穫の時を迎えつつある。また、INGEM 内各グループ間の連携も進むことで、他にはない高度な研究や ToMMo の成果基盤を活用した希少難病疾患のゲノム解析など、多くの疾患で卓越した結果が得られ、論文・学会発表により国際的にも産業界からも注目されつつある。更に、学内参加部局や連携部局との共創で構造解析や生物機能解明等が進み、AI 等も活用して臨床データにて検証する等、未来型医療クラスターとしてより卓越した成果を基盤として、ToMMo と INGEM とで一体になって展開していきたい。