

課題番号 : 27指1401

研究課題名 : NCGMにおける戦略的なバイオリソース収集と、多層的オミックス解析及びメタゲノム解析での活用を目指した病院コホート研究

主任研究者名 : 大西 真

分担研究者名 : 加藤規弘、瀧永博之、考藤達哉、狩野繁之、植木浩二郎、日ノ下文彦、廣井透雄、秋山 徹、美代賢吾、大河内仁志、安田和基

キーワード : バイオリソース、バイオバンク、ゲノム医療

研究成果 : 近年、バイオバンク事業を取り巻く環境は国際的に急速に変動し、そのゲノム医科学研究における重要性は年々増大しつつある。ナショナルセンター (NC) のバイオバンクは、①各々が担当する疾患に係るバイオリソースの収集を行うこと〔疾患バイオバンクの構築〕、②その利用により疾患の解明・克服に貢献すること〔研究活用〕、③共同研究以外でも外部機関へ提供 (分譲) できる仕組みを構築すること〔産学官連携の推進〕が求められている。

したがって、NCGM バイオバンクの構築においては、感染症と糖尿病等の生活習慣病などを共に担当する当センターの特長を十分に生かした戦略的なバイオリソース収集と、病態・経過に応じた付随医療情報のデータベース化が必要である。そして、多層的オミックス解析のための、DNA・RNA・タンパク等の検体収集及び腸内細菌叢も対象としたメタゲノム解析のための検体収集を、イベントの発症前後などのマルチポイントで行うべく、本研究で「病院コホート体制・システム」の整備を目標とする。

そのために (I) バイオバンク推進体制を部局横断的なものに再編し、個別診療科等の要望とセンター事業との融合を図ること、及び (II) 戦略的に検体・医療情報を収集するシステムの2つを研究計画の柱とする。そして (III) 検体・医療情報の有効な研究活用 (分譲含む) を目標とする。以下、各々について、本年度の研究成果の概要を述べる。

1. バイオバンク推進体制の再編

二年度目には、部局横断的に再編したバイオバンク推進体制の、4つのワーキンググループ (WG) 各々が、タイムテーブルに従い、必要な課題に取り組んだ。

i) バイオバンク協力推進 WG : 7つの診療科群 (後述) 別に、検体・情報収集を推進した。

ii) 試料管理・分譲・解析 WG : DNA だけでなく、末梢血単核球の total RNA や、腸内細菌叢を対象としたメタゲノム解析のための検体収集を行った。

iii) In house データベース開発 WG : 電子カルテから新システム “Labvantage” へのデータ移行を行い、「匿名化処理→電子カルテからのデータ移行→NCBN カタログ DB 登録」の流れを確立した。

iv) 倫理手続き・広報 WG : 検体利用審査会議を稼働させて、検体・情報収集のオンデマンド対応に関する手続きを整備し、外部機関からの分譲依頼に実際に対応した (後述)。

2. 戦略的な検体・医療情報の収集

大きく、感染症と糖尿病等の生活習慣病の、2つの疾患分野が NCGM バイオバンクの主な対象である。さらに、前者は、①エイズ治療・研究開発センター (ACC)、②肝炎免疫研究センター、及び③国際感染症センター (DCC) + 研究所感染症グループの3つ、後者は、④糖尿病患者全般、⑤大血管合併症診療科群、⑥細小血管合併症診療科群の3つに分けられる。⑦マイクロバイオーム等、その他の疾患も合わせて、計7つの診療科群に分け、疾患分野・診療科群毎に検体収集と病名登録について一定の自律性、責任を持つ体制とすることにより、NCGM バイオバンク事業を推進した。

昨年度から始まったバイオバンクファンドの支援研究とも連携しつつ、各疾患分野・診療科群での検体収集を進めた。平成28年度末時点で、ACC は >1300 人、大血管合併症診療科群は >500 人、マイクロバイオーム研究は >1400 人、肝炎免疫研究センターは >1300 人の収集を行っている。

3. 検体・医療情報の有効な研究活用 (分譲含む)

外部 (企業) からの分譲依頼に対して、必要な手続きを整備し、NCGM バイオバンク検体利用審査会議での審査を経て最初の分譲を行った。

Subject No. : 27S1401

Title : Strategic collection of bio-resource at NCGM and hospital-based cohort study aiming at multi-omics and meta-genomic analyses

Researchers : Shin Ohnishi, Norihiro Kato, Hiroyuki Gatanaga, Tatsuya Kanto, Shigeyuki Kano, Kojiro Ueki, Fumihiko Hinoshita, Yukio Hiroi, Toru Akiyama, Kengo Miyo, Hitoshi Okochi, Kazuki Yasuda

Key word : bio-resource, biobank, genomic medicine

Abstract : The biobank is becoming a more and more important tool in the study of genomic medicine, while its surrounding environments have globally changed in these years. Biobanks in the National Research Centers for Advanced and Specialized Medical Care (National Centers: NCs) are expected to construct disease-oriented bio-resources, to contribute to the elucidation of target diseases, and to prepare a collaborative system with academia and industry research institutes. Accordingly, in the establishment of the NCGM biobank, we should keep in mind two points, i.e., the strategic collection of bio-resource to appeal the strength and characteristics of NCGM and the construction of database for clinical information that is longitudinally collected. Also, we aim at establishing a hospital-based cohort study by collecting samples used for multi-omics and metagenomics analyses at multiple time points before and after the disease-associated events such as surgical procedures.

For these purposes, we set two principal themes and a goal: (I) to reorganize the biobank system cross-divisionally such that the motivation of individual clinical divisions and the overall goal of the institution are integrated complementarily and (II) to develop the institutional system for strategic collection of bio-resources and the associated clinical information plus (III) to make use of the collected samples and information via collaboration and/or allocation with an appropriate material transfer agreement. The study achievements in this year can be summarized as below.

1. Reorganization of the biobank system

Four working groups (WGs), i.e., the WG for cooperative promotion of biobank, the WG for control, distribution and analysis of biobank samples, the WG for development of in-house databases, and the WG for ethical procedures and public relations, set their quarterly objectives and made steady achievements during the second fiscal year of the study.

2. Strategic collection of bio-resources and the associated clinical information

Not only DNA but also RNA and materials for microbiome analysis of intestinal bacterial flora were collected.

Also, a variety of disease samples, which were available at NCGM providing comprehensive medical care, were collected and the sample size substantially increased, whilst those for two key disease entities, infectious disease and metabolic disorder such as diabetes, were intensively collected.

3. Efficient utilization of samples and clinical information for research

Procedures and documents were established, which were necessary to meet the request of collaboration and/or allocation by outside agencies regarding biobank samples utilization.

Researchers には、分担研究者を記載する。

(27指1401)「NCGMにおける戦略的なバイオリソース収集と、多層的オミックス解析及びメタゲノム解析での活用を目指した病院コホート研究」

【研究目的】 感染症及び糖尿病等の生活習慣病などを担当する当センターの特長を十分に生かした戦略を立案し、ナショナルセンター・バイオバンクに対する、①「疾患バイオバンク」の構築、②バイオリソースの「研究活用」、③「産学官連携の推進」の社会的要請に対応すべく、バイオバンク戦略を見直して、その基盤整備を加速・強化する。

【計画年度】 3年研究の3年目

【実施体制】
 主任研究者: 大西 真
 分担研究者: 加藤規弘、湯永博之、考藤達哉、狩野繁之、植木浩二郎、日ノ下文彦、廣井透雄、秋山徹、美代賢吾、大河内仁志、安田和基

【研究成果】

1. バイオバンク推進体制の再編
 - バイオバンク推進体制を部局横断的なものに再編したうえで、個別診療科等の要望とセンター事業との融合を図り、バイオバンクファンドでの活動全般の強化、重点的な取り組みに着手し推進した。
 - バイオバンク協力推進WG、試料管理・分譲・解析WG、In houseデータベース開発WG、倫理手続き・広報WGの4つのworking groupを設置し、各々の課題に取り組んだ。
2. 戦略的な検体・医療情報の収集
 - DNAのみならず、RNAや腸内細菌叢を対象としたメタゲノム解析のための検体収集も行い、順次バイオバンク検体数を増やした。
 - 感染症と糖尿病等の生活習慣病を主軸疾患としつつも、高度総合診療を担う医療機関という特長を生かした、多面的な個別研究の推進に伴うバイオリソース収集を開始し規模を拡張した。
3. 検体・医療情報の研究活用・分譲
 - 外部(企業)からの分譲依頼に対して、必要な手続きを整備し、NCGMバイオバンク検体利用審査会議での審査を経て分譲を行った。

【今後の計画】 時系列の医療情報を効率的にデータベース化するなど、病院コホート研究体制を整備し、さらに広く検体の研究活用、産学官連携を進める。

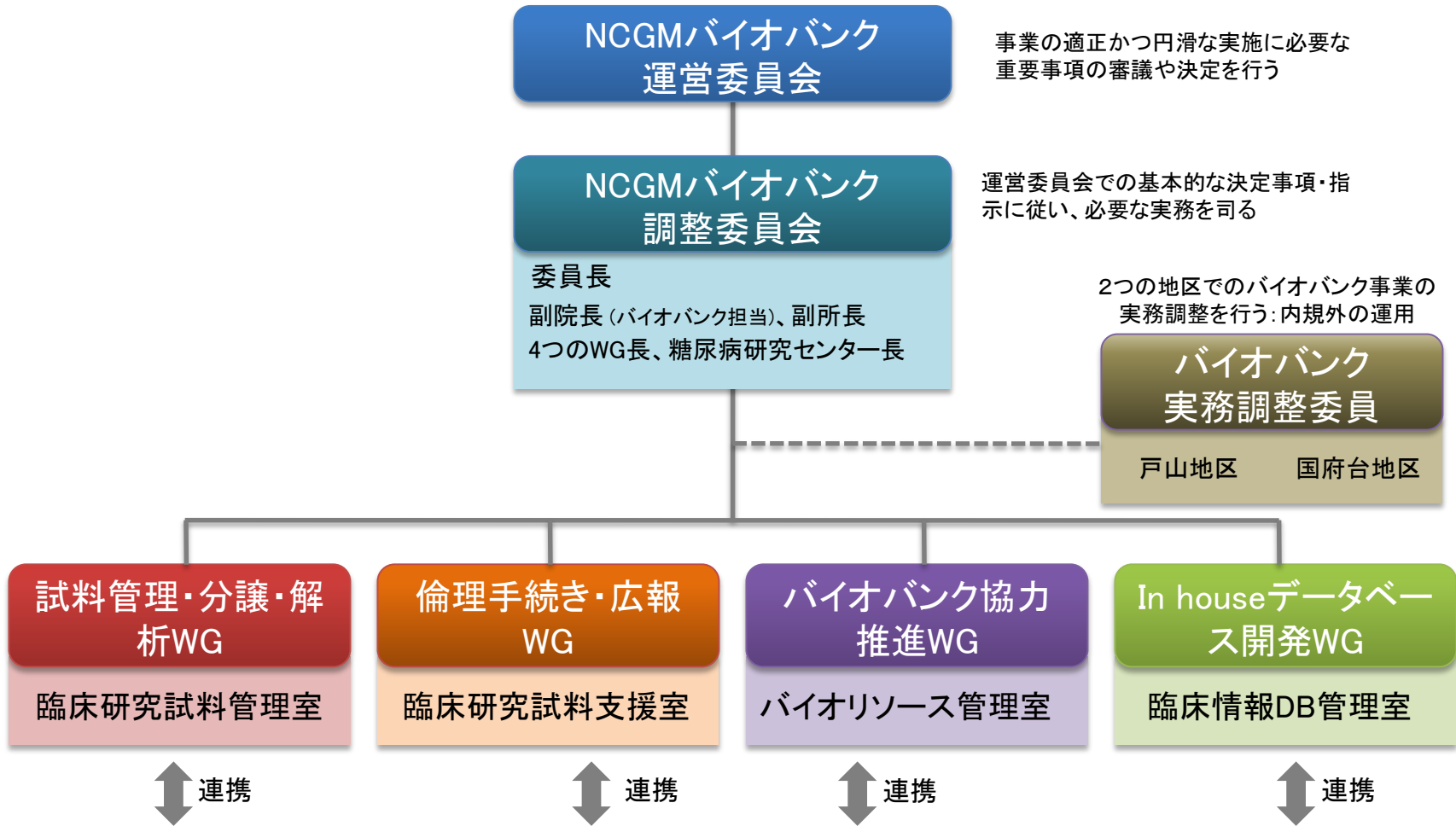
NCGMバイオバンク検討・実施状況の概要：2016-2017年度

	2015 3Q	2015 4Q	2016 1Q	2016 2Q	2016 3Q	2016 4Q
運営委員会 調整委員会 <small>開催：年2回</small>	<ul style="list-style-type: none"> ● WG間の進捗調整✓ ● 臨床ゲノム情報統合DB整備事業との連携△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 試料活用戦略(分譲含む)の確推進△ ● 医療実装型疾患統合バンクの準備 	<ul style="list-style-type: none"> ● 試料活用戦略(分譲含む)の更な検討・推進△ ● 医療実装型疾患統合バンクの検討 	<ul style="list-style-type: none"> ● 第2期に向けた試料活用戦略(分譲含む)の策定△ ● 医療実装型疾患統合バンクの準備 	<ul style="list-style-type: none"> ● 第2期での試料活用戦略(分譲含む)の策定△ ● 医療実装型疾患統合バンクでの主疾患の推進△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 第2期での試料活用戦略(分譲含む)の策定△ ● 医療実装型疾患統合バンクでの主疾患の推進△
協力推進 WG <small>開催：月1回</small>	<ul style="list-style-type: none"> ● 病名登録、診療科情報収集(電子化)の推進△ ● 重点診療科群での収集ペースの確立△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 病名登録、診療科情報収集(電子化)の推進△ ● 重点診療科群等での収集ペースの確立△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 病名登録、診療科情報収集(電子化)の更なる推進△ ● 重点診療科群等での収集戦略の再確認△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 病名登録、診療科情報収集(電子化)の更なる推進△ ● 中央バイオバンクカタログDB登録の進△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 病名登録、診療科情報収集(電子化)の更なる推進△ ● バイオバンクの有効活用△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 入院患者の登録推進△ ● 周術期センター連携した患者登録の促進△
データベース 開発WG <small>開催：適宜、実務者で相談</small>	<ul style="list-style-type: none"> ● 電子カルテからBIOPRISMへの移行の試行→新システムを検討✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 電子カルテからシステム“Labvantage”へのデータ移行の試行✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 電子カルテから“Labvantage”へのデータ移行の検討△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 電子カルテから“Labvantage”へのデータ移行の開始△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 匿名化処理→電子カルテから“Labvantage”へのデータ移行カタログDB登録のれ△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 標準化ストレージから情報抽出するシステムの整備△
試料WG <small>開催：適宜、実務者で相談</small>	<ul style="list-style-type: none"> ● 既存試料のID統合化の検討△ ● 試料の利活用・布(分譲)体制の整✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 既存試料のID統合化の検討△ ● 試料の利活用・布(分譲)体制の検✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 既存試料のID統合化の着手△ ● 試料の利活用・布(分譲)体制の稼△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 施設内のユニークID管理の検討△ ● 試料のオンデマド対応の検討✓ ● 残余試料の活用△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 試料のオンデマド対応の推進✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 試料のオンデマド対応の推進✓ ● 感染症情報に関する免責の検討△
倫理・広報 WG <small>開催：適宜、実務者で相談</small>	<ul style="list-style-type: none"> ● 検体利用審査会議の立ち上げ✓ ● Homepageを通たバイオバンク事の広報推進△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検体利用審査会議の準備✓ ● Homepageを通たバイオバンク事の広報推進△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検体利用審査会議の稼働✓ ● Homepageを通たバイオバンク事の広報推進(継△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検体利用審査会議の運用✓ ● Homepageを通たバイオバンク事の広報推進△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検体利用審査会議の運用✓ ● バイオバンク事特に利活用実績の広報推進△ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検体利用審査会議の運用✓ ● バイオバンク事特に利活用実績の広報推進△

✓ほぼ終了、△現在進行中

NCGMにおけるバイオバンク推進体制の再編に係る研究
分担研究者:大西 真

NCGMバイオバンクの組織体制





ナショナルセンターバイオバンクネットワーク(NCBN)の検討部会

検体システム検討部会

試料等利活用検討部会

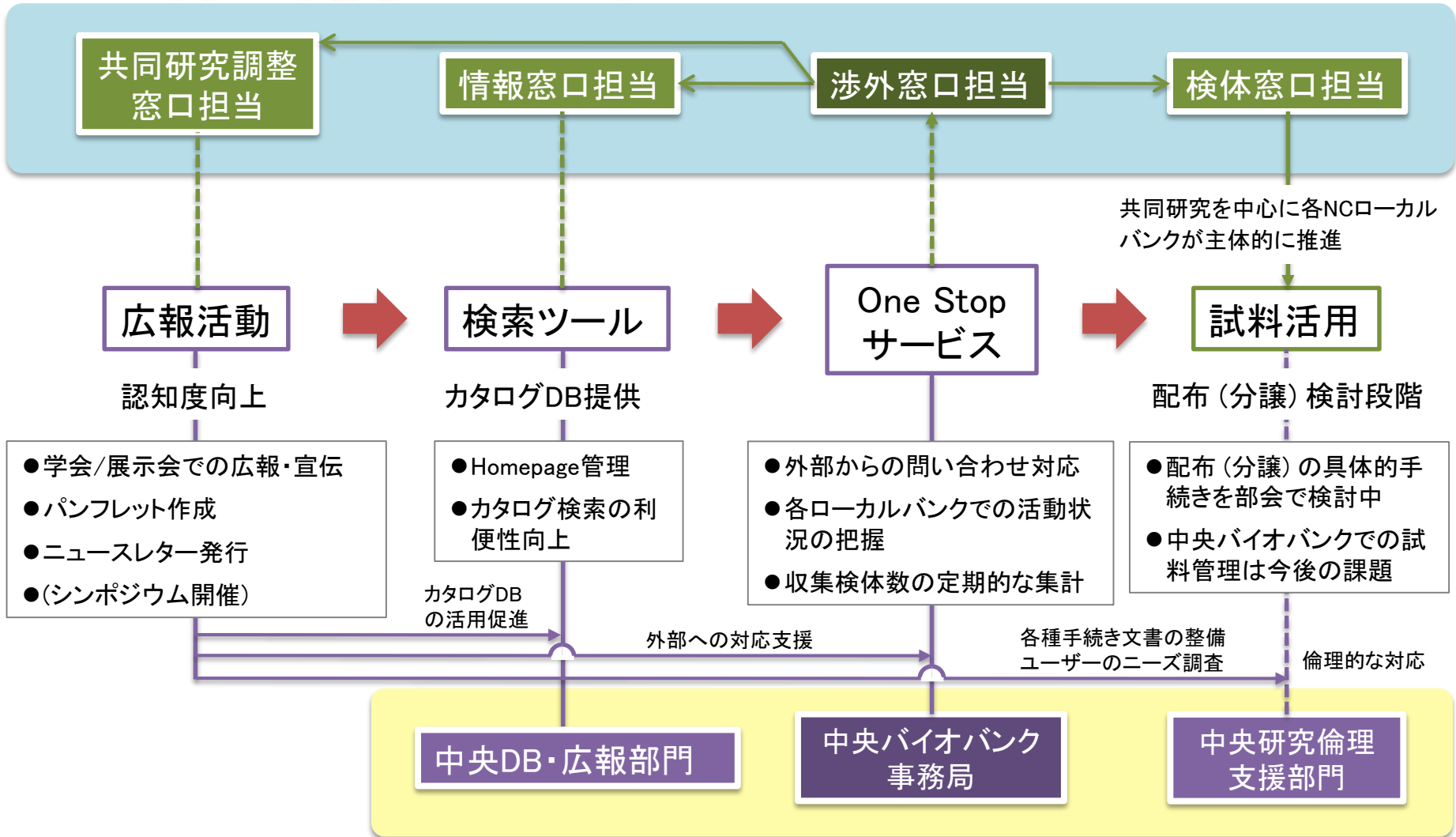
情報システム検討部会

本研究におけるNCGMバイオバンクの目指すもの

目的	ナショナルセンター・バイオバンクに対する、①「疾患バイオバンク」の構築、②バイオリソースの「研究活用」、③「産学官連携の推進」という社会的要請に応えるべく、バイオバンク戦略を見直し、その基盤整備を加速・強化する
方法	 <ul style="list-style-type: none">• 感染症と糖尿病等の生活習慣病の重点的な試料収集と活用に向けて、関連診療科のグループ化を推進する• 多層的オミックス解析とメタゲノム解析のための検体を収集する• バイオバンク推進体制を部局横断的なものに再編し、個別診療科等の要望とセンター事業との融合を図る
期待される効果	 <p>病院コホート研究体制が整備されて、大規模な疾患バイオバンクへと発展し、その研究活用や産学官連携が進むと期待される</p>

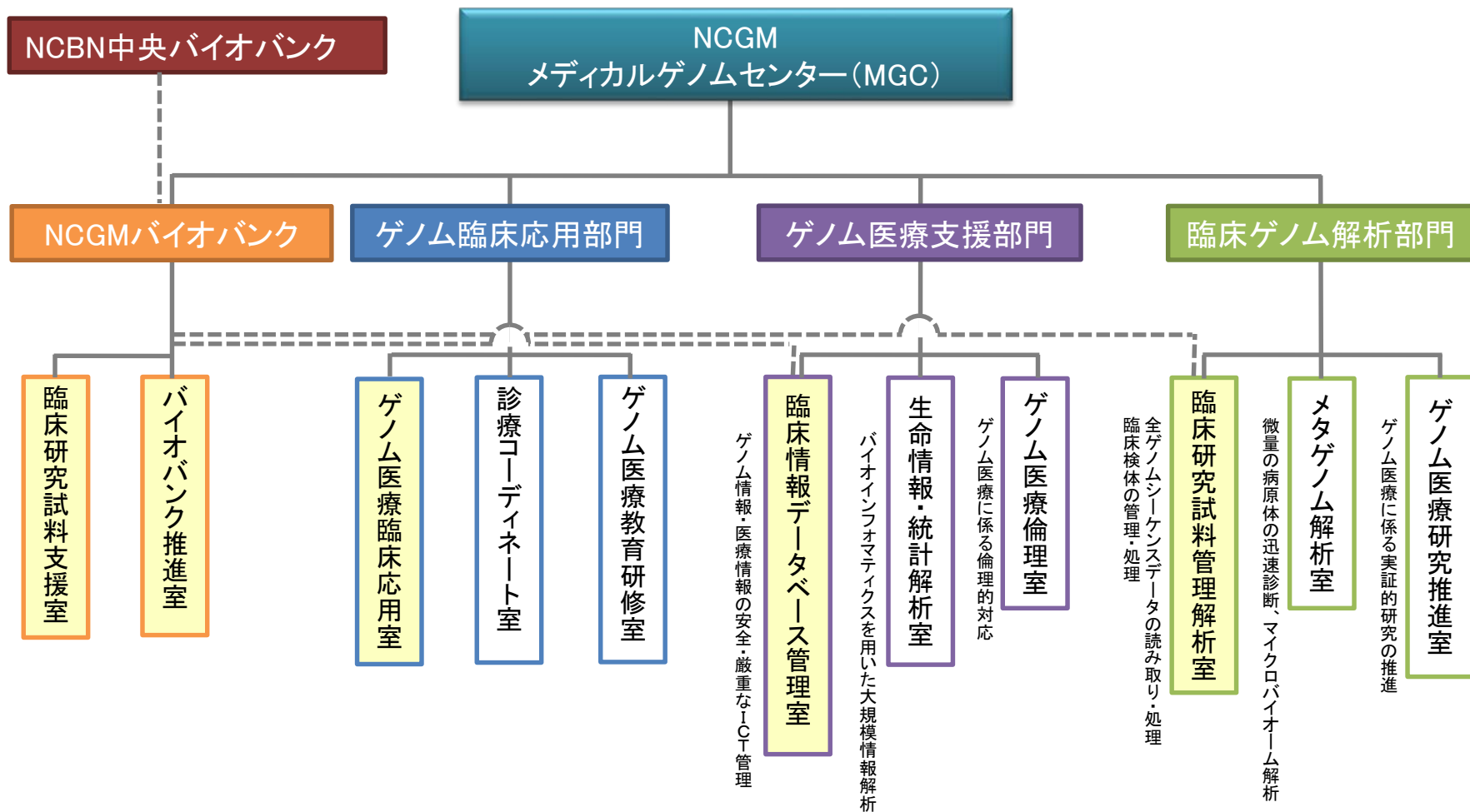
NCGMバイオバンクでの、NCBNおよびメディカルゲノムセンターとの連携に係る研究
分担研究者: 加藤規弘

NCGMバイオバンク含むローカルバンク



NCBN中央バイオバンク

NCGMメディカルゲノムセンターとバイオバンクの連携



(27指1401)「NCGMバイオバンクでの、HIVの戦略的な検体・医療情報の収集に係る研究」 分担研究者：湯永博之

1997年以来、HIV受診患者全員レジストリ登録。診療目的で検体保存。

バイオバンクへの参加同意取得

2000人以上のHIV感染者の経時的な血液検体
+新患約150人/年

plasma
viable PBMC
臨床情報

「HIV疾患バイオバンク」へ

H26年度実績 623人

H27年度実績 318人

H28年度実績 301人

合 計 1242人

H29年度 250人見込み

目標：当院通院HIV患者全員

HIV疾患バイオバンクの検体・医療情報を用いた研究成果

●眼科との共同研究

「HIV多剤併用時代における眼梅毒の予後」

Tsuboi, et al. *Sex Transm Infect.*

●熊本大学との共同研究

「CTL逃避変異の蓄積とHIVのフィットネス」

Murakoshi, et al. *J Virol.*

「NK細胞によるHIV-1のコントロール」

Lin, et al. *Cell Rep.*

「HIV-1 vpr に自然に生じる多型変異と臨床データ」

Kamori, et al. *J Med Virol.*

「単一逃避変異のT細胞とHIVへの共生への影響」

Sun, et al. *Cell Rep.*

●ACC独自の臨床研究

「抗HIV薬tenofovirのアジア人の腎機能への影響」

Suzuki, et al. *AIDS Pt Care STDS.*

「HIV感染者の見逃されているアメーバ性虫垂炎」

Kobayashi, et al. *J Clin Microbiol.*

「梅毒罹患後5か月以内に生じた脳ゴム腫」

Tsuboi, et al. *Emerg Infect Dis.*

「細胞内AZT3リン酸は血漿中AZT濃度と比例しない」

Kinai, et al. *J AIDS.*

「東京のHIV感染者における梅毒罹患率」

Nishijima, et al. *PLoS One.*

「多型変異によって誘導されるrilpivirine耐性変異」

Hayashida, et al. *J Antimicrob Chem.*

「ABCB1とABCG2に変異を持つ患者のraltegravir濃度」

Tsuchiya, et al. *J AIDS.*

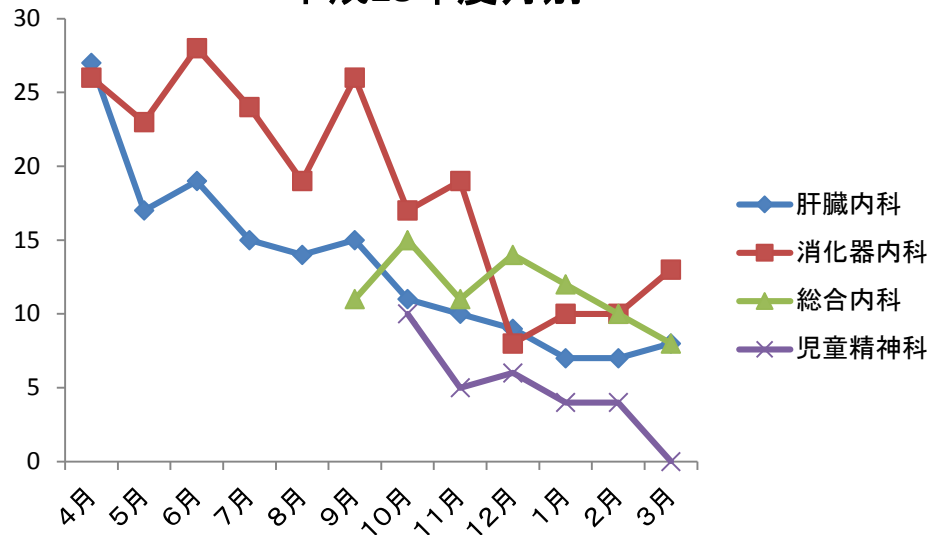
「尿中 β 2microglobulinによる腎機能の予知」

Nishijima, et al. *AIDS.*

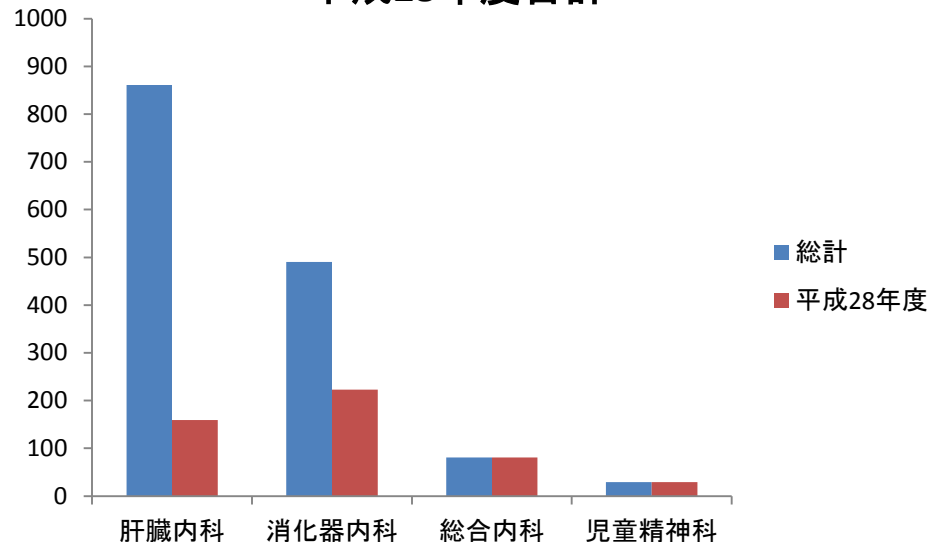
*黒字: 医療情報のみ使用。 *赤字: HIV検体 + 医療情報使用。

同意取得状況

平成28年度月別



平成28年度合計



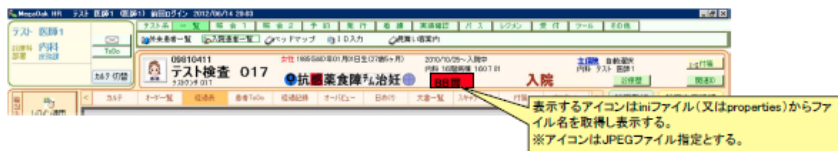
システム改修状況

「電子カルテ」 同意ステータス機能の追加

○カルテのランチャーメニューから起動可能とする。



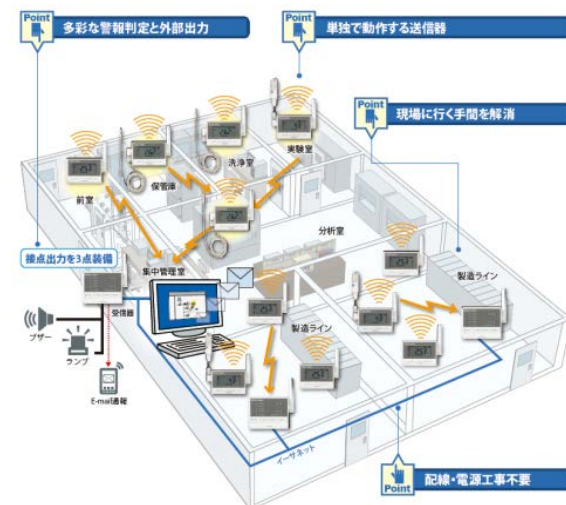
【2】カルテの患者情報表示エリアに「バイオバンク」のアイコンを表示する。表示するアイコンは各進捗ごとに設定可能とする。



「検体管理」 温度管理機能追加



温度ロガー



システム改修状況

「バイオバンクデータベース」 採血管と匿名化チューブの紐付け

新規入庫

問診票のOCR取り込み機能

中央バイオバンク用の出力機能

課題番号 : 27指1401

研究課題名: NCGMバイオバンクでの、国際感染症の戦略的な検体・医療情報の収集に係る研究

主任研究者名:大西 真

分担研究者名:狩野繁之

キーワード :国際感染症、マラリア、PMBC

研究成果

当該分担研究では、研究実施期間全体を通して、NCGM バイオバンク戦略における国際感染症の基盤整備を加速・強化することで、病院コホートの整備に貢献することを大きな目標としている。本年度は、メディカルゲノムセンター(MGC)が発足したこともあり、本研究事業も本格的に進められる必要があり、NCGM のバイオバンクは MGC と連携してゲノム医療の実現化に確実に貢献することが期待される。

● バイオバンク協力推進

目標としては、施設内及び外部機関との共同研究に繋げるべく、各部局で、より包括的な Clinical question の解決を目指して、バイオリソースの収集を拡充していくこと。更にMGC 事業での被検者(遺伝子検査の対象者など)の検体・情報収集体制へも必要に応じて展開していくことである。この点においては、初年度に当該分担研究班として検討された国際感染症に関する検体・情報収集体制に基づき、更に検体・情報の収集を進めた。

● 試料管理・分譲・解析

特殊検体の処理・管理や、外部機関の要望への対応など、様々な検体・収集状況に不都合なく応じられるよう、国際感染症患者検体の品質管理システムを強化・改良していくことを目標とした。そして、分析・解析のための共通プラットフォームのなかでも、特に全ゲノムシーケンシングへの対応を進めた。実績としては、輸入熱帯熱マラリア患者の PMBC を分離し、それを使ったヒト型抗体の作成を始めた。

● 倫理手続き・広報 WG

初年度に検討した共同研究／分譲のための手続きにより、国際感染症検体の共同研究／分譲を進めた。偶発的所見への対応や、協力者・被験者への情報提供などには、MGC 事業と連携して取り組んだ。

国際感染症の高度総合医療を担う病院として、NCGM は ACC、DCC、外国人医療を担当する診療科を擁し、さらには研究所における国際感染症部門はそれらの診療部門と密接な連携を保っており、この総合的国際感染症臨床研究体制は6つのNC の中において当センターの大きな特長となっている。国際感染症の重点的な試料収集と活用に向けて、その基盤整備を推進することで、多層的オミックス解析のための DNA・RNA・タンパクならびに病原体の収集とメタゲノム解析のための検体収集を、イベントの発症前後など、時系列に沿ってマルチポイントで行えるような病院コホート研究体制が整備され、大規模な国際感染症バイオバンクへと発展し、研究活用や産学官連携が進むと期待される。特に感染症バイオバンクを用いた、新しい診断法の開発に関するイノベーションを来年度は展開する予定である。

課題番号 : 27指1401

研究課題名 : NCGMバイオバンクでの、糖尿病等代謝性疾患の戦略的な検体・医療情報の収集に係る研究

主任研究者名 : 大西真

分担研究者名 : 植木浩二郎

キーワード : 糖尿病、代謝状態、ゲノム、バイオマーカー

研究成果 : 糖尿病内分泌代謝科では、従来から入院患者を対象に入院当初と退院直前に血液採取を行って、糖尿病の病態・代謝状態・合併症の進行などを反映するバイオマーカーの探索を試みてきた。通常、入院によって、急速に代謝状態が改善するが、病歴・インスリン分泌能やインスリン抵抗性などの病態さらには薬物療法等の情報と、採取した血液サンプルのプロテオーム解析などにより、短期的な代謝状態を反映するバイオマーカーを同定できる可能性がある。さらには、疾患の性質上、糖尿病内分泌代謝科では同一患者が繰り返し入院することが多いため、プロスペクティブおよびレトロスペクティブな解析により、長期的な糖尿病やその合併症の進展を予知するバイオマーカーの探索も可能と考えている。平成27年度からは、血液サンプルからゲノム、エピゲノム、RNA等の解析を行うことを可能にする、MISSION-DM-ENDO (Management of Integrated bioSourceS and Information of Diabetes Mellitus and Endocrine disorders) 研究をスタートした。このことにより、ゲノム情報、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報、マイクロRNAなどの情報が加わり、また過去の血液データとの関連性も担保できるため、多層オミックス解析により、糖尿病や合併症の増悪因子・防御因子の解析を進めていく計画である。さらに、入院時には、詳細な臨床情報が集積できることもこの研究の利点であるが、平成28年より日本糖尿病学会とNCGMの共同事業であるSS-MIX2を活用した診療録直結型全国糖尿病データベース事業(Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System: J-DREAMS)をスタートさせ、診療録の記載内容を直接データベース化できるようになったため、より詳細な臨床情報が付帯することとなった。上記個別研究の同意取得時にNCGMバイオバンクへの同意取得も同時に行い、サンプル採取の導線整備なども行って、MISSION-DM-ENDOで採取するサンプルと基本的に同じサンプルがNCGMバイオバンクに格納される体制を構築した。現在、年間240例程度のペースで収集が進んでおり、28年度末までに400例以上の検体が収集されている。この中から、バイオバンクへの分与も進んでいる。また、腸内細菌の解析も新たに行うこととして収集体制を構築した。一方、J-DREAMSでは、2300症例が詳細な臨床情報・検査データ・処方データとともに収集されており、今後どのようにNCGMバイオバンクに統合していくかを検討していく。

課題番号 : 27指1401

研究課題名 : NCGMバイオバンクでの、糖尿病細小血管合併症等の戦略的な検体・医療情報の収集に係る研究

主任研究者名 : 大西 真

分担研究者名 : 日ノ下 文彦

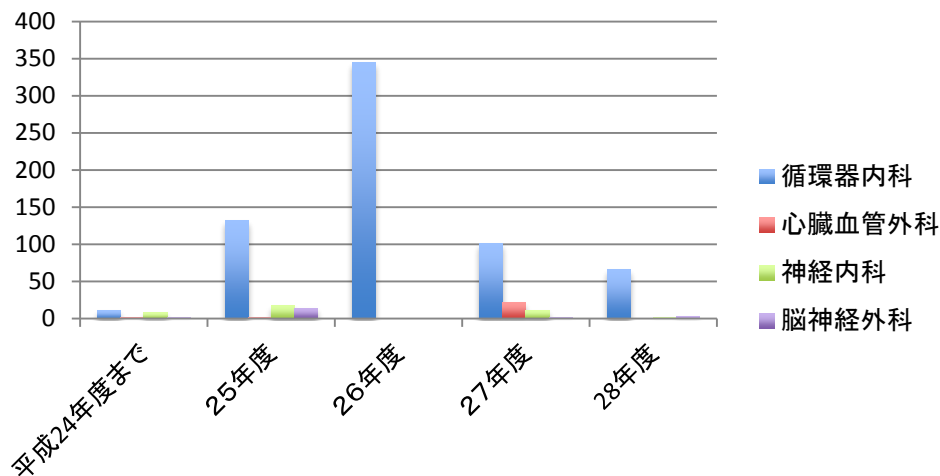
キーワード : BCM, CKD, 水分摂取

研究成果 :

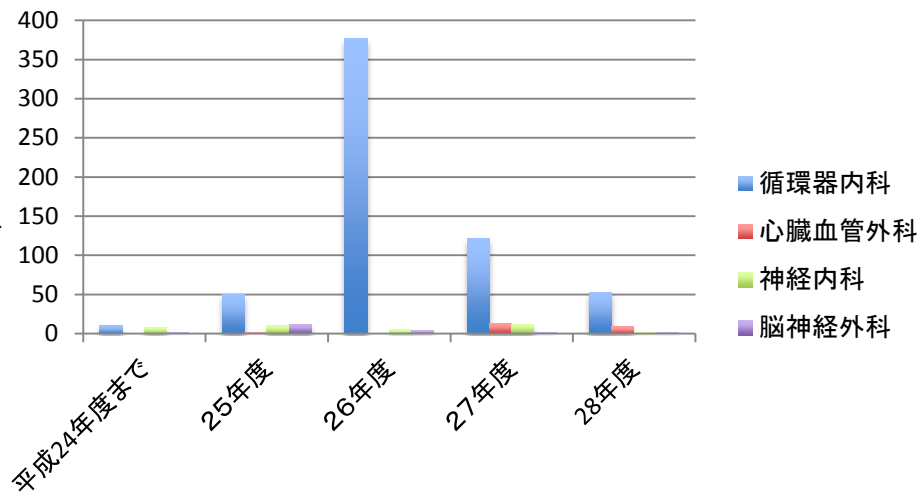
本研究は担当者の移動に伴い、再度研究内容の精査を行った上で2017年1月25日に倫理委員会に研究内容の提出を行い、同委員会の承認を受けた。当科では、2015年、体内水バランス検討の手始めに低Na血症を呈する病態である鉍質コルチコイド反応性低Na血症（MRHE）とSIADHの鑑別に着目してBCM（Body composition monitor）の有用性を検討し、同年の日本腎臓学会で発表した[長谷川頌ほか、BCM（Body Composition Monitor）を用いた抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における体液量の検討。日腎誌 58:376, 2015]。この研究により体内水バランスの変化がBCMにより客観的に評価できることが分かり、今年度、スタッフ向けの本研究組み込み(enrollment)マニュアルを新たに作成、患者記入用のシートも準備して、確実に参加者のリクルートが進む体制を整えた。現在、外来で当科初診患者を中心に本研究参加者を探索している状況である。

大血管グループ

同意数



採血数



- 循環器内科 (目標達成率 $66/124=0.53$)
 - 循環器内科独自のバイオバンクがあり、病院のバイオバンクは拒否されることがある
 - 外来患者は26年度までに集まり、入院患者中心に移行している
 - 28年度からは複数回採血も依頼している
- 心臓血管外科 (目標達成率 $9/24=0.38$)
 - 診療体制の大幅な変更があり、新診療科長に協力約束を取り付けている
- 神経内科 (目標達成率 $2/36=0.06$)
 - 脳梗塞などの収集を個別依頼したが、効果が出ていない
 - クリニカルパスとともに、診療科長に改めて協力を依頼する
- 脳神経外科 (目標達成率 $2/52=0.04$)
 - 脳梗塞、脳出血などの大血管疾患症例の収集を依頼しているが、あまり協力が得られていない
 - クリニカルパスとともに、診療科長に改めて協力を依頼する

大血管グループ

- H29年度のグループ全体としての目標数
 - 入院患者の約10%をバイオバンク全体の目標として、27年度部門長より提示があった
 - 循環器内科(H27年度入院患者数1242名 → 目標124名)
 - 心臓血管外科(242名 → 目標24名)
 - 神経内科(367名 → 目標36名)
 - 脳神経外科(520名 → 目標52名)
- 月に換算し、登録が達していない場合は、毎月、診療科長、医長にバイオバンク登録促進の依頼をすることとしていたが、実際はできていなかったため、H29年度は行う
 - 循環器内科(月目標10名)
 - 心臓血管外科(月目標2名)
 - 神経内科(月目標3名)
 - 脳神経外科(月目標4名)

課題番号 : 27指1401

研究課題名 : NCGMにおける戦略的なバイオリソース収集と、多層的オミックス解析及びメタゲノム解析での活用を目指した病院コホート研究

主任研究者名 : 大西 真

分担研究者名 : 美代 賢吾

キーワード : 症例データベース、SS-MIX2

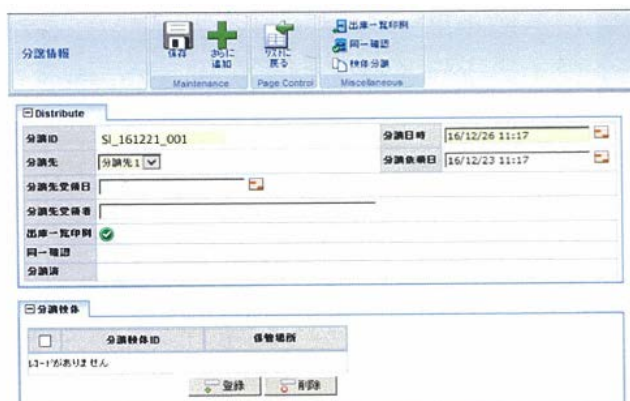
研究成果 :

(1) バイオリソースと紐づけられた付随医療情報のデータベース化の実現

バイオリソースと紐づけられた付随医療情報のデータベース化を行った。電子カルテのSS-MIX2ストレージ上に構造化され保存されている、患者基本情報、処方、検査について、バイオリソースとの対応関係を付加し、匿名化したうえで抽出した。患者基本情報としては、生まれた年、性別、来院日、ICD10でコード化された病名などを保存し、検査結果はJLAC10、処方HOT9でコード化された形で保存した。このデータベースは、バイオバンクの分譲にあたり、バイオリソースに付随した医療情報を提供するために用いるだけでなく、保有リソースの検索、研究対象のスクリーニングにも利用可能である。すでに、本年度、付随医療情報の分譲業務として1案件、対象患者の検索として3案件について本システムを活用し実施した。

(2) 収集から払い出しまでの一元管理による、バイオリソースの払い出し業務の効率化の検討

現在バイオリソースの払い出しは、既存システムとは独立した独自システムで管理されており、検体の物理的保存情報等は、一部エクセルで管理するなど、効率的とは言えない状況である。そこで、新たなシステムを構築し、バイオバンクで収集している検体の払い出し状況・フリーザー保管位置を在庫管理する機能、及び臨床情報と連動した同意情報の管理機能を実現すること



とした。本事業年度では、この新たな機能について、システムの検討、現場ヒアリングなどを行っている。その結果、

- ・フリーザー内の保管位置についてのビジュアルな表示機能、
- ・分譲、共同研究で使用する検体の予約、払出、廃棄などの履歴管理機能、
- ・検体作業に関与する帳票類の出力機能、
- ・同意撤回時に廃棄する予定の検体の一覧表示機能を実装することとなった。

(3) バイオバンクに関する検査部担当業務の効率化及び、採血管のRF-IDによる管理の検討と試行

同意を得た患者のバイオバンク検体を漏れなく、迅速に収集するため、同意患者の採血管の到着確認システムの開発を行った。また、採血管到着管理システムのRF-ID化（電子タグ化）の検討を行い、試行環境での検証を行った。

以上

課題番号 : 27指1401
研究課題名 : NCGMバイオバンクでの試料管理、分譲、解析に係る研究
主任研究者名 : 大西真
分担研究者名 : 大河内仁志

キーワード : バイオバンク、DNA

研究成果 :

当センターのバイオバンクでは血清、血漿、DNA、RNA を収集している。当初はDNA抽出を行わず、DNA用にバフィーコートとして凍結保存していたが、平成27年4月より新たに特任研究員を採用してバフィーコートからのDNA抽出を開始した。平成27年4月以前に収集したサンプルでは、得られるDNA量にばらつきが見られたが、4月以降のサンプルではほとんどばらつきが見られなかったことより、バフィーコートの採取法に何らかの問題があったことが示唆された。平成27年9月からRNA用の血液の採取を開始した。

平成29年3月末時点の検体数は

DNA 4142

RNA 1284

となった。

平成28年度は毎月100例以上の検体収集が続いたため、特任研究員1名ではDNAの抽出作業で手一杯となり、RNAの抽出作業が難しくなった。そこでRNAの抽出作業を外注するか、検査機器を購入して、さらに1名増員して自前で抽出作業を行うかを検討したが、病院の各診療科や研究所にRNAサンプルを用いた研究ニーズを調査したところ、将来的にRNA検体を用いた研究計画がほとんどないことが判明した。RNAは品質管理にも余分なコストがかかることから、検体収集にかかるトータルコストを考慮すると、無理してRNAサンプルを収集する必要はないとバイオバンク運営委員会で最終的に判断された。その結果、平成28年9月をもってRNA用採血を中止した。ただし既存の採血分についてはRNAの抽出を行うことにした。

平成28年度において特筆すべき点は、外部からの分譲依頼が複数来たことである。その中の1件はNCGMバイオバンク検体利用審査会議での審査を経て、実際に有償分譲案件となった。また別件では先方から検体の感染症検査を要望されたが、全例に感染症検査を実施しているわけではないため、対応するのは難しいと回答した。分譲に際して検体輸送をどのようにするかについても検討した。-80度に保存されている検体をフリーザーから取り出して、輸送用の容器に詰め替える際になるべく温度変化をさせないように動線の確認を行った。低温輸送を担保するためにはドライアイスを使用する方法と保冷剤を使用する方法があり、保冷剤でも-40度で24時間以上保てることを確認した。輸送条件は先方との話し合いで個別に決定することにした。

課題番号 : 27指1401

研究課題名 : NCGMバイオバンクでの、倫理課題・情報発信等に係る研究

主任研究者名 : 大西 真

分担研究者名 : 安田 和基

キーワード : 個別研究、共同研究、分譲、検体利用審査会議、ホームページ

研究成果 : 本研究では、当センターの特質を活かしたバイオバンク構築、及びその利活用において、倫理手続き、及び広報（アウトリーチを含む）について、「倫理手続き・広報 WG（ワーキンググループ）」として、他の WG や調整委員会とも連携しながら、課題を整理し事業を推進しつつ、最適のシステムを探索する。倫理的課題については、NCBN（ナショナルセンターバイオバンクネットワーク）全体での討議事項も踏まえながら、当センターにおける全体的な枠組・ルール作りと、個別の案件への対応を並行してすすめてゆく。広報については、一方向的な情報発信だけでなく、双方向的な広報体制により、センター内に対しては、職員への情報共有と議論の活性化を行い、センター外に対しては、アカデミア、企業、及び患者さんを含む一般社会への情報発信によりバイオバンクへの理解を深め、利活用推進を目指す。

平成 27 年度の成果としては、倫理関連では、利活用の点からニーズの大きい臨床試料として、DNA・血清・血漿以外の組織や体液、あるいは経時的サンプリングなども受け入れ可能としたこと、個別研究で収集した試料との有機的関連を整備したこと、試料配布を「分譲（有償）」と「共同研究」に分けてそれぞれの体制の整備を行ったこと、などが挙げられる。また広報関連では、特に、外部向け HP の大幅な改定を行い内容を充実させた。

これを受けて、平成 28 年度は引き続き以下の成果を得た、

【試料収集と倫理】バイオリソース収集における、個別研究とバイオバンク事業との連携を推進した。具体的には、説明同意取得の方法やその同意範囲、既取得試料か新規収集試料か、などから、主なパターンを大別し、職員にも周知し運用を開始した。これにより、NCGM 内の過去あるいは進行中の個別研究の activity が NCGM-BB に反映されることになり、また個別研究にとっても新たな motivation となることが期待された一方で、試料の SOP や質の担保、バイオバンクでの管理体制などが課題と考えられた。本年度は特に、バイオバンクファンドに基づく申請課題や、糖尿病内分泌代謝科の系統的な入院患者試料収集研究（MISSION-DM-ENDO）など個別診療科に特化した試料と、バイオバンクとの連携について、倫理的な側面の整備や、具体的なフローについてサポートを行った。

【有償分譲を含む試料配布】バイオバンク等で収集された試料等の利活用を促進した。具体的には、前年度規程整備を終了した「バイオバンク検体利用会議」での承認、および外部有償分譲の場合は分譲先の倫理委員会での承認、を前提に、当センター倫理委員会（ヒトゲノム対応）では、原則として迅速審査で審議できるよう、体制を整備した。これにより、平成 28 年度に、バイオバンク試料の企業への分譲（有償）、センター内部での研究利用、の実績を作ることができた。また、企業等の利用希望ニーズを有効に反映させる、いわゆる「オンデマンド型」の収集・利活用について、今後のバイオバンク事業の大きな柱の一つと認識し、試料提供者への説明同意内容や、倫理・COI 面での課題など、現行の枠組みのなかでどのように対応可能か、検討を続けている。具体的には利活用を潜在的に希望する企業担当者との面談・意見交換を積極的に行っている。

【バイオバンクに関する広報活動】バイオバンクに関する広報活動として、ホームページ等のさらなる大幅な改定を行い、レイアウトを一新して見やすくするとともに、内容を充実させた。

研究所のマイクロバイオーム解析体制

秋山 徹

国立国際医療研究センター

目的: 消化器内科において**消化器疾患と紐付けられた患者のマイクロバイオームを解析し、疾患とマイクロバイオームの関係を明らかにする。**

手法:

- 1) 研究所に搬送いただいた便および腸液から、キットを使用してDNAを精製(QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit – Qiagenから酵素法に変更)
- 2) Hisseqにてショットガンシーケンス(1サンプルあたり最低200M塩基から平均1G塩基に変更)で配列情報を取得する。
- 3) 専用的高速コンピュータで、マイクロバイオームを解析

これまでの解析状況

便

DNA抽出済み(酵素法): 1509検体

(内訳、健常人422名、サンプリング法検討400名、非健常人556名、潰瘍性大腸炎79名、クローン病18名、IBD34名)

シーケンスデータ取得済み: 453検体(平均1G塩基以上)

マイクロバイオーム1次解析完了済み: 80検体

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 27指1401

研究課題名： NCGMにおける戦略的なバイオリソース収集と、多層オミックス解析及びメタゲノム解析での活用を目指した病院コホート研究

主任研究者名： 大西 真

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Pretreatment serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 are associated with virologic response to telaprevir-based therapy	Yamagiwa Y, Asano M, Kawasaki Y, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Mizokami M, Masaki N	Cytokine	88	2016
高血圧のゲノミクスと個別化医療	加藤規弘	腎臓内科・泌尿器科	5	2017
Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort.	Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S.	AIDS Patient Care & STDS	31	2017
Incidence and Risk Factors for Incident Syphilis among HIV-1-Infected Men Who Have Sex with Men in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo, 2008-2015.	Nishijima T, Teruya K, Shibata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	PLoS One	11	2016
Accumulation of Pol Mutations Selected by HLA-B*52:01-C*12:02 Protective Haplotype-Restricted Cytotoxic T Lymphocytes Causes Low Plasma Viral Load Due to Low Viral Fitness of Mutant Viruses.	Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M.	Journal of Virology	91	2017
HIV-1 Control by NK Cells via Reduced Interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03.	Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Carrington M, Maenaka K, Takiguchi M.	Cell Reports	17	2016
Effects of a Single Escape Mutation on T Cell and HIV-1 Co-adaptation.	Sun X, Shi Y, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schönbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, Oka S, Takiguchi M.	Cell Reports	15	2016
Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-Infected Individuals in Japan.	Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Igari T, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Journal of Clinical Microbiology	55	2016

研究発表及び特許取得報告について

Identification of two unique naturally occurring Vpr sequence polymorphisms associated with clinical parameters in HIV-1 chronic infection.	Kamori D, Hasan Z, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T.	Journal of Medical Virology	89	2017
Cerebral Syphilitic Gumma within 5 Months of Syphilis in HIV-Infected Patient.	Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S.	Emerging Infectious Diseases	22	2016
Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations.	Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S, Gatanaga H.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	71	2016
High Peak Level of Plasma Raltegravir Concentration in Patients With ABCB1 and ABCG2 Genetic Variants.	Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S, Gatanaga H.	J Acquir Immune Defic Syndr	72	2016
Prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV in the antiretroviral therapy era.	Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, Oka S, Gatanaga H.	Sex Transm Infect	92	2016
Urinary $\beta 2$ microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy.	Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	AIDS	30	2016
High Plasma Concentrations of Zidovudine (AZT) Do Not Parallel Intracellular Concentrations of AZT-Triphosphates in Infants During Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission.	Kinai E, Kato S, Hosokawa S, Sadatsuki M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Lam NV, Ha do Q, Kinh NV, Liem NT, Oka S.	J Acquir Immune Defic Syndr	72	2016
Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes.	Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, <u>Yasuda K</u> , et al	Nature Commun	7: 10531	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
「糖尿病等遺伝素因探索の現状と先制医療への展望」(会長特別企画『先制医療の実現に向けて』)	<u>安田和基</u>	第59回日本糖尿病学会年次学術集会	京都	2017年5月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

研究発表及び特許取得報告について

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ