

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

分担研究者名 : 加藤規弘、渦永博之、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(HIV、肝炎及び国際感染症)と糖尿病等の生活習慣病(糖尿病と大血管合併症)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(DB)化が必要である。そして、多層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〔多層オミックス解析のための、DNA・RNA・タンパク等の収集、及び腸内細菌叢(マイクロバイーム)も対象としたメタゲノム解析のための検体収集をマルチポイントで行う仕組み〕の2つを研究の柱とする。そのうえで(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、分担課題ごとに、研究成果の概要を述べる。

【NCBN及びメディカルゲノムセンター】ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク(NCBN)との連携では、共同研究・分譲の手続き整備に関してNCGMが先導的役割の一翼を担い、NCGMバイオバンク・ホームページ上にも手続きを分かりやすく公開することができた。またNCGMメディカルゲノムセンターとの連携において、循環器内科等の収集検体を用いたゲノム解析を実施することができた。

【HIV】NCGMエイズ治療・開発センター(ACC)では2000人以上のHIV感染者の経時的な血液検体を管理し、さらに年150人程度の新患者の検体を追加収集している。各被験者からは、血漿、生きた状態の末梢血単核球と臨床情報を収集している。こうしたHIV感染者につき、初年度(平成27年度)に318人、2年度目に301人、3年度目に288人から、臨床残余検体をバイオバンクに組み入れることに関する同意を取得した。収集したバイオバンク検体や医療情報を活用して、大きくACC独自の臨床研究を行うと共に、センター病院眼科との共同研究や他研究機関(熊本大学)との共同研究に取り組み、その成果を学術誌に発表した。

【肝炎】肝炎・免疫研究センターが位置する国府台病院では、バイオバンク事業に関わる診療科を順次拡大してきた。肝臓内科、消化器内科を中心に整備を始め、2年度目までに総合内科、児童精神科が加わり、3年度目からリウマチ膠原病科、耳鼻咽喉科、外科も参画する形とした。初年度(平成27年度)に682人、2年度目に503人、3年度目に356人から、臨床残余検体をバイ

オバンクに組み入れること及び新規に収集することに関する同意を取得した。また国府台病院バイオバンクでは、経時的な採血により、慢性疾患の病態の変遷を追えるようにするべく、各診療科でこの採血方式を採用した。DB 構築では、電子カルテから SS-MIX2 を通してバイオバンク DB へ臨床データを移すための設計を行い、同データベースには、採血管と匿名化検体チューブとの紐付け機能、NCBN 中央バイオバンクのカタログ DB への出力機能及び問診票の OCR 取り込み機能を備えるようにした。検体管理体制も整備し、フリーザー温度と室温の常時監視システムを構築した。

【国際感染症】初年度（平成27年度）には、国際感染症に関するバイオバンクの推進体制構築を、研究所の国際感染症部門（熱帯医学・マラリア研究部、感染症制御研究部、難治性ウイルス感染症研究部）が核となり、肝炎・免疫研究センターや臨床部門（ACC、国際感染症センター（DCC）、センター病院の総合感染症科及び国際診療部）と共に部局横断的に着手し、さらにDCC が中心となり、3カ年度かけて検体・医療情報収集体制の整備を行った。本研究事業では、マラリア患者を対象例として、①外来・入院の、どのタイミングで被験者に研究参加を依頼し、誰がベースラインの医療情報を収集するか、②診療科・群別の研究用DB フォーマットを作成したうえで、それに誰が正確な病名を含めたデータを入力するか、③全例で採取する血液試料以外のもの（尿・便、組織検体、病原体などの“特殊検体”）を如何にして臨床研究試料管理室に渡すか、そのためのラベル打ち出しをどうするか、などの具体的課題を検討した。その他に、④熱帯医学・マラリア研究部に保有されている既存検体（特にフィールド調査を通じて取得した検体を含む）を例として、バイオバンクへの移行・連携、⑤収集済み検体をカタログDB に登録するための処理なども検討し、すべての既存検体のリストアップを行った。こうして3年間で整備した収集体制を基に、国際感染症の各種試料の数、付随医療情報量を着実に増やした。これらをもとに、医師主導治験として、以下3つの、マラリア診断法・治療法に係る産学連携での開発研究のためのプロトコルを作製した。

（1）マラリア患者からのEDTA 全血採取とフローサイトメトリー法の応用による超迅速診断法の開発。（2）マラリア患者からのヘパリン全血採血（または、ろ紙採血）とLAMP 法によるDNA 診断法の開発。（3）マラリア患者のリンパ球の採取と抗体治療薬の開発研究。

【糖尿病】糖尿病内分泌内科の個別研究である MISSION-DM-END（倫理委員会承認番号 NCGM-A-000240-01）を平成 28 年度から開始し、入院患者の入院時と退院時のペア血液試料を中心に、過去の試料と統合した時系列バイオリソースバンクを構築している。平成 28 年度に 400 例以上の検体を収集し、同意の得られたものはバイオバンクへも分与しつつ、年間 200 例程度のエントリーを予定している。主に血糖コントロール目的で入院した患者さんから同意を得て、入院翌日の空腹時の血液サンプルと退院の前日またはその近傍での血液サンプルを採取してペアサンプルとしている。このような、代謝状態の異なる同一人物のペアサンプルは極めてユニークであり、住民コホートなどを除けば、同一人物を長期間にわたって追跡している事例も希である。また平成 28 年度の後半から血液と一緒に糞便の採取も開始しており、年間 100 例前後のサンプルが期待できる。これらの解析からは、短期的な代謝状態の変化に伴う、血清バイオマーカーや腸内細菌叢の変化などの情報が得られると期待され、糖尿病治療薬の腸内細菌叢に対する影響さらには長期血清パネルの解析から、合併症予測因子の同定も計画している。また、バイオバンクにも臨床情報を提供している SS-MIX2 を利用した大規模データベース研究 J-DREAMS を全国 35 施設の参加を得て開始しており、既に 3500 例以上の糖尿病患者が登録されている。

【大血管合併症】循環器内科、心臓血管外科、神経内科、脳神経外科の4診療科を対象に、各々本研究事業の初年度（平成27年度）入院患者の10%を、2年度目以後のバイオバンク参加登録者数の目標値とした。4診療科合わせた年間目標数は236名であり、最初の2カ年度よりも大きく増加して3年度目は382名を登録した。

【マイクロバイーム】消化器疾患と紐付けられた患者の唾液・糞便のマイクロバイームを収集し、疾患との関係を明らかにするべく病原体の配列情報を取得した。すでに3400例以上の検体から、マイクロバイーム解析用DNAの抽出を完了しており、そのうち2347検体について、high coverage（平均1G bp以上）の次世代シーケンサーデータ取得を完了した。

【データベース】電子カルテでの、対象者のリクルート方法を改善し、診療情報の匿名化抽出機能、当該検体の有無・件数などの検索機能、病棟で収集した検体の登録機能などを開発した。NCGMバイオバンクでのin house DB開発のための検討ののち、in house DBの構築・運用（LIMSによる臨床情報の表示・検索・抽出や電子カルテでの同意ステータス機能の実装）を進めた。NCBN中央バイオバンクへのカタログデータ・アップロード処理の最適化も行った。

【試料管理・分譲・解析】血液検体に関する品質管理システムの強化・改良を進めて、本事業開始以前よりもはるかにDNAの抽出量が安定した。センター病院（ACCを除く）では、初年度（平成27年度）に544人、2年度目に2113人、3年度目に1954人からバイオバンク参加の同意を取得した。主な検体は、DNA、血漿、血清であるが、一部（1290検体）についてはRNAも収集し保存している。

【倫理課題・情報発信】本研究開始時のNCGMバイオバンクの大きな課題に関し、各々、以下の成果を上げて一定の基盤整備を行うことができた。1) バイオバンク収集試料の拡充：血液以外の検体や経時的なリソース収集、個別研究との連携を成立させると共に組織バンクなどの要件検討を行った。2) 試料等の提供体制：分譲と共同研究に分けた提供様式の整備、「検体利用審議会」の設立と倫理委員会との役割分担を行い、外部提供の実績を作ることができた。3) 企業ニーズの把握：企業担当者等との面談・意見交換を積極的に行った。4) 広報活動：体制をわかりやすく外部に発信するHPを整えた。

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 construction 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. A variety of disease samples, which were available at NCGM providing comprehensive medical care, were collected and the sample size substantially increased, while those for two key disease entities, infectious disease (e.g., HIV-1, hepatitis, and emerging/re-emerging infectious diseases) and metabolic disorder such as diabetes, were intensively collected.

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. We show principal achievements made for each individual theme as below.

#### 1. National Center Biobank Network (NCBN) and NCGM Medical Genomics Center

For the inter-NC cooperation within NCBN, the NCGM Biobank played a part of establishing the procedures to make use of the collected samples and information via collaboration and/or allocation with an appropriate material transfer agreement. Also, in the collaboration with the NCGM Medical Genomics Center, part of the samples that were collected principally at the Division of Cardiology and deposited in the NCGM Biobank are used for genomic analysis.

#### 2. Human immuno-deficiency virus type 1 (HIV-1)

At the NCGM AIDS Clinical Center (ACC), blood samples from >2,000 HIV-1 patients have been stored longitudinally, and 150 new-patients samples per year are additionally being collected to increase its bio-resource size. From each participant, plasma and viable PBMC (peripheral blood mononuclear cell) are collected for research. By using the bio-resource materials and associated

Researchers には、分担研究者を記載する。

clinical information thus collected, a number of research activities have been successfully performed by either the ACC staff alone or as a collaborative work between ACC and other institutes and their achievements published in a number of academic journals.

### 3. Hepatitis

Bio-resources including blood from hepatitis patients have been collected at the Research Center for Hepatitis and Immunology in the NCGM Kohnodai Hospital. To make the clinical courses of chronic disorder such as hepatitis-associated cirrhosis and liver cancer to be followed up, samples of each patient are collected longitudinally at multiple points. Biobank facilities in the NCGM Kohnodai Hospital, in particular, the database and sample storage systems, are constructed independently of but in cooperation with those in the NCGM Center Hospital.

### 4. Emerging/re-emerging infectious diseases

Construction of biobank for emerging/re-emerging infectious diseases have been carried out with malaria patient samples as a model case of the infectious disease entity, involving the NCGM staff from the sector of emerging/re-emerging infectious diseases at the Research Institute, ACC and the NCGM Disease Control and Prevention Center (DCC).

### 5. Diabetes

In 2016, a research project named MISSION-DM-END was started; in which paired blood samples are collected from each hospitalized patient, twice, on admission and before discharge. When the patients have provided an appropriate written consent, part of their samples for MISSION-DM-END can be deposited to the NCGM Biobank. In this project, feces have been collected from each patient, which is expected to provide useful information for microbiome-associated changes, thereby constituting the biomarker for diabetes and its vascular complications. Moreover, a large-scale database research, named J-DREAMS (Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System), is in progress at the Diabetes Research Center, NCGM.

### 6. Macroangiopathy

To collect samples from patients with diabetic microangiopathies or other vascular complications, a number of divisions in the NCGM Center Hospital, including Divisions of Cardiology, Neurology, Cardiovascular Surgery and Neurosurgery have participated in the NCGM Biobank, by setting their target number of annual recruitment.

### 7. Microbiome

To clarify the pathophysiological impact of microbiome, particularly, in the gut, feces from outpatients of Gastroenterology Division have been collected together with detailed epidemiological information for lifestyle. Thus far, microbiome DNAs from a total of >3,400 samples have been extracted and more than two-thirds of them have been subjected to next-generation sequencing.

### 8. Database

After reviewing the existing systems of in-house (or intra-facility) database compatible with biobank in other research institutes, those for NCGM Biobank have been constructed and refined; for instance, the improvement of recruiting participants, the anonymization of clinical information

Researchers には、分担研究者を記載する。

in the electric medical record, and the optimization of uploading necessary information to the catalogue-based DB at the Central Biobank of NCBN.

#### 9. Bioresource maintenance

Substantial efforts have been made to improve the quality control of DNA extraction from blood samples, resulting in much higher and more stable yields of DNA, as compared to the situation before the current project started. In the NCGM Biobank, RNA samples were also collected from part of the individuals (1290 samples in total), in addition to DNA, plasma and serum.

#### 10. ELSI and public relations

A number of issues, which the NCGM Biobank was confronted with at the beginning of this project, have been resolved to some extent as follow. (1) Enlargement of the Biobank resources from the viewpoint of ethical clearance. (2) Establishment of ethically appropriate procedures when providing the NCGM Biobank resources to investigators who belong to the outside institutions including private-sector corporations. (3) Public relations by improvement of homepage.

(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、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

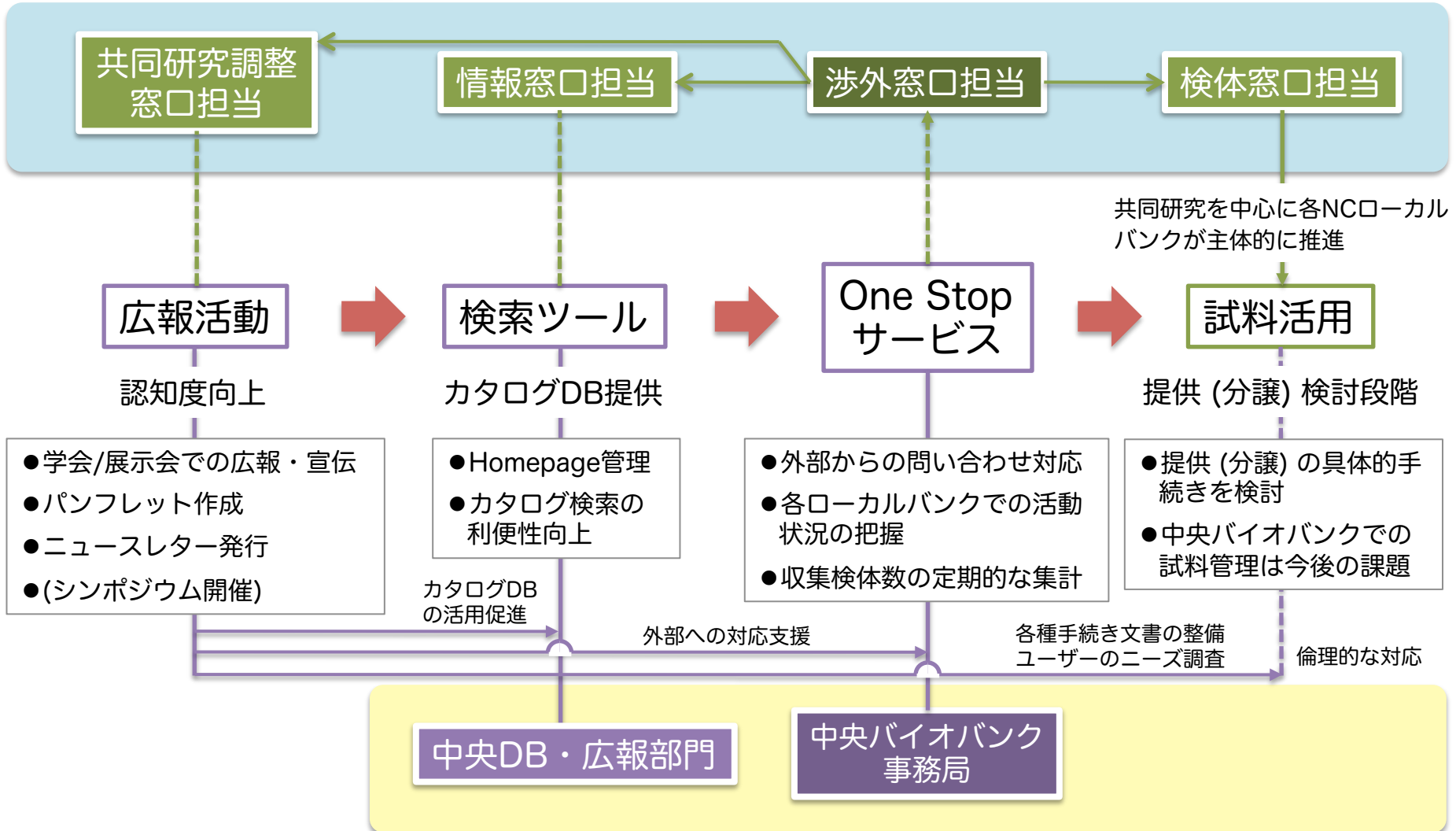
**【研究成果】**

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、診療科群／グループ毎に検体・医療情報の収集戦略を立てて、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、多層的オミックス解析のためのRNA・タンパク等の検体収集、及び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。腸内細菌叢に関しては、すでに3400以上の検体から解析用DNAの抽出を完了し、そのうち3分の2以上についてシーケンスデータ取得を完了した。
  - 感染症(HIV、肝炎、国際感染症)と糖尿病等の生活習慣病(糖尿病と大血管障害)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。

# NCGMバイオバンクと中央バイオバンクとの連携

(NCBNは第1期での体制)

## 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バイオバンクと中央バイオバンクとの連携

## NCGMバイオバンクの組織体制

(NCBNは第1期での体制)



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

# 今後の計画

- バイオバンクの基盤は、高品質な生体試料の収集・管理と、詳細かつ高精度な付随医療情報のデータベース化である。今後、検体の利活用を一層促すべく、研究用の医療情報データベース (in house DB) 及び産官学連携での検体利活用体制の整備を更に進めていく。
- NCGMバイオバンクで保有しているような、豊富な臨床情報を備えて追跡可能性が高い試料について、多層的オミックス基盤データを整備し、公平な形でデータシェアリングできるようなシステムを検討していく。

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

(NCBNは第1期での体制)

NCGMバイオバンク  
運営委員会

事業の適正かつ円滑な実施に必要な  
重要事項の審議や決定を行う

NCGMバイオバンク  
調整委員会

運営委員会での基本的な決定事項・  
指示に従い、必要な実務を司る

委員長

副院長 (バイオバンク担当)、副所長  
4つのWG長、糖尿病研究センター長

試料管理・分譲・  
解析WG

臨床研究試料管理室

倫理手続き・広報  
WG

臨床研究試料支援室

バイオバンク協力  
推進WG

バイオリソース管理室

In houseデータ  
ベース開発WG

臨床情報DB管理室



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

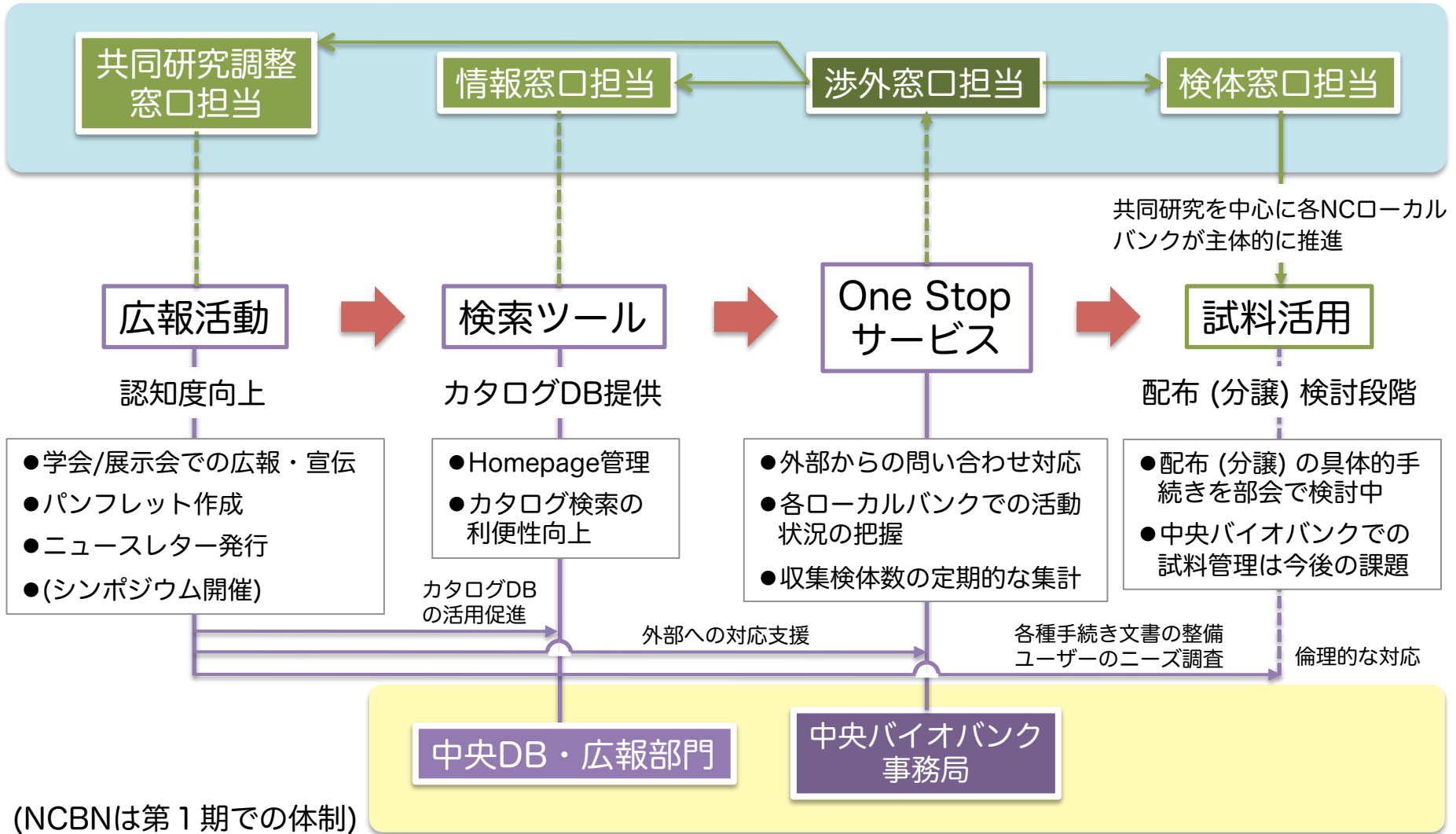
情報システム検討部会

## 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"><li>・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</li><li>・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</li><li>・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</li></ul>
期待される効果	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

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

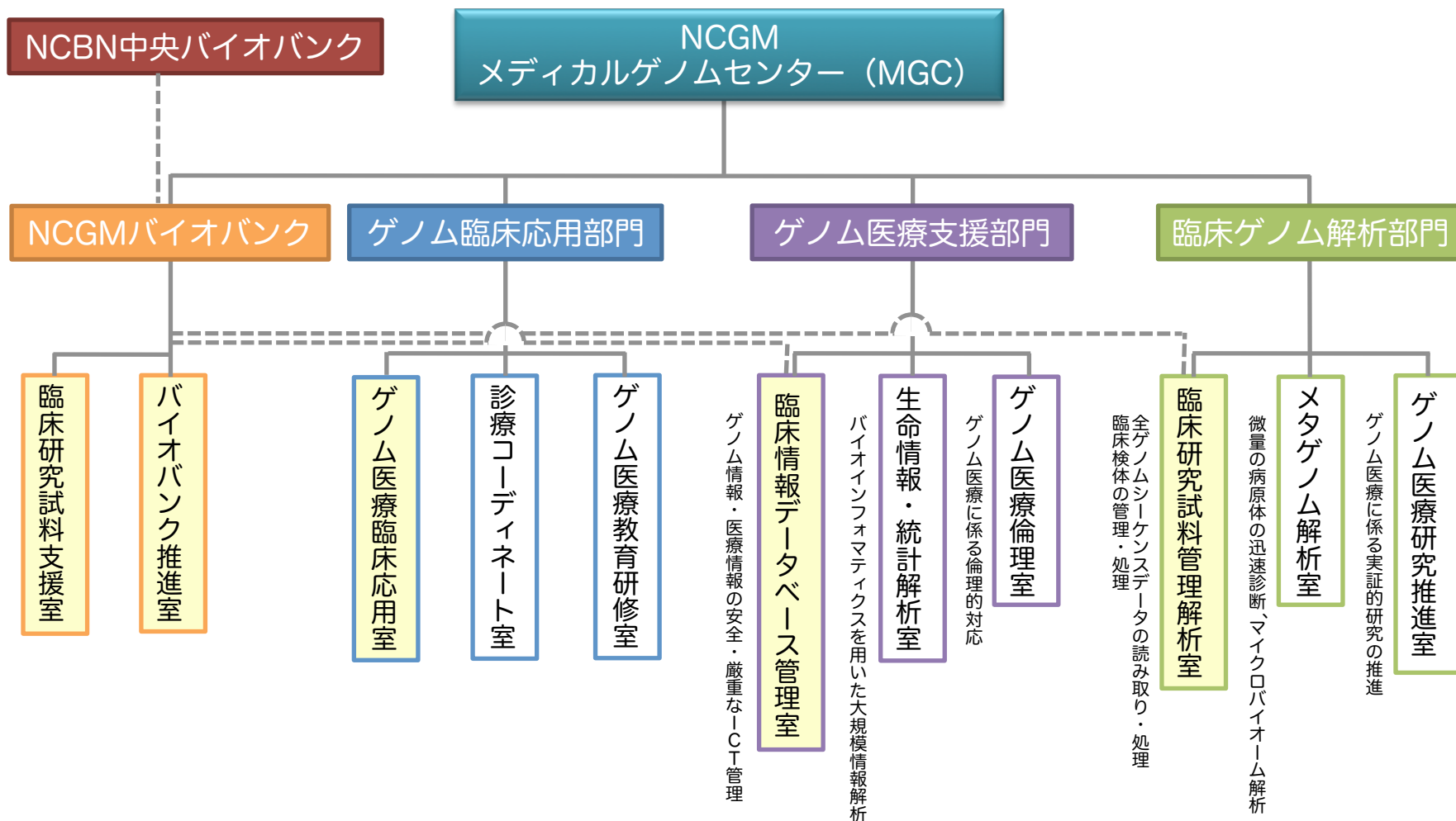
## NCGMバイオバンク含むローカルバンク



(NCBNは第1期での体制)

## 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
H29年度実績	288人
<hr/>	
合計	1530人

# 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

「良好な抗HIV療法でもCD4細胞数の回復は不完全」

Mutoh, et al. *Clin Infect Dis.*

「HIV感染者の腎障害の頻度と関連因子」

Nishijima, et al. *Sci Rep.*

「HIV感染者における抗結核薬の有害事象」

Matono, et al. *AIDS Pt Care*

## STDS.

「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.*

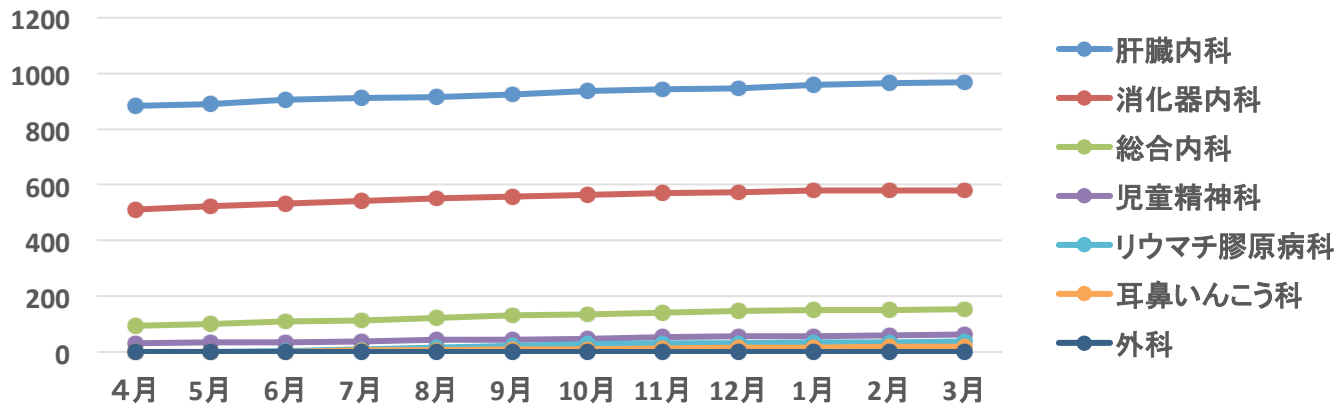
「尿中 $\beta$ 2microglobulinによる腎機能の予知」

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。



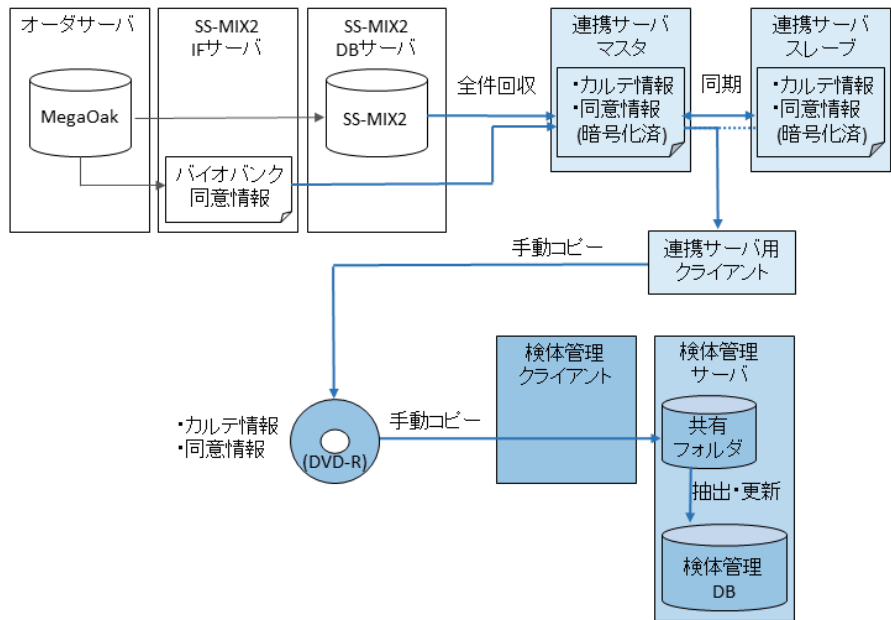
# H29年度同意取得状況



本年度から  
新規参加

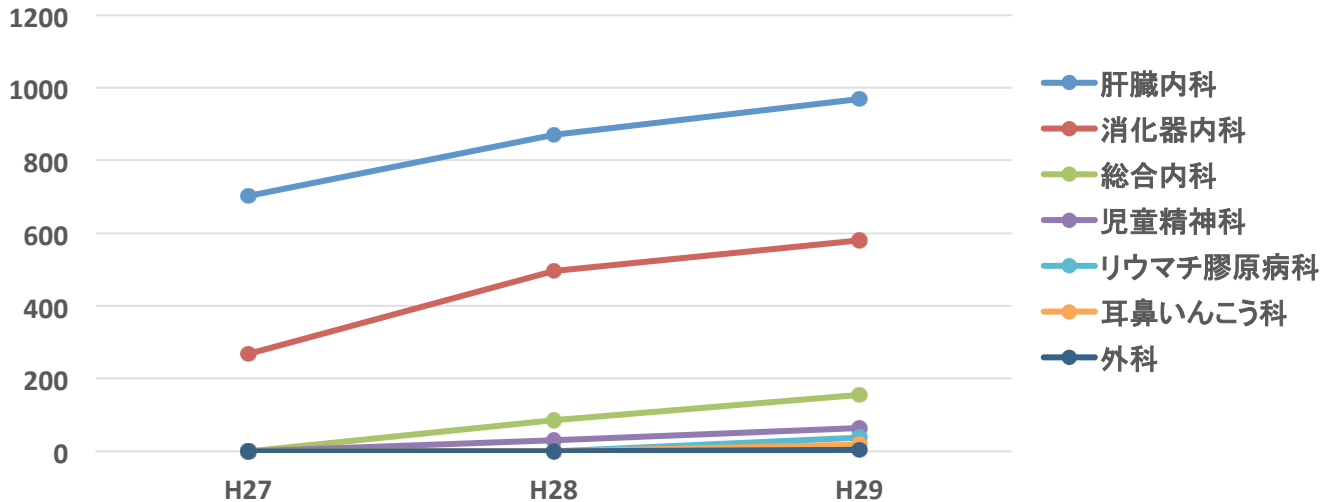
# H29年度システム改修

## バイオバンクデータベースとSS-MIX2との連動



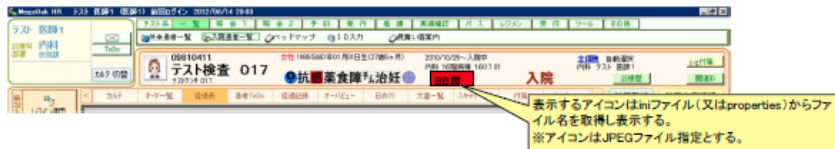
連動項目名	状況
患者基本情報	連動済み
処方オーダー情報	連動済み
注射オーダー情報	連動済み
検体検査依頼情報	連動済み
検査結果情報	連動済み
放射線オーダー情報	連動済み
生理検査オーダー情報	連動済み
内視鏡オーダー情報	連動済み
入院情報	連動済み
注射入院実績情報	連動済み
注射外来実績情報	連動済み
放射線実績情報	連動済み
生理検査実績情報	連動済み
内視鏡実績情報	連動済み
食事依頼	連動済み
細菌検査依頼情報	連動済み
細菌検査結果	連動済み

## H27-29年度の同意取得状況

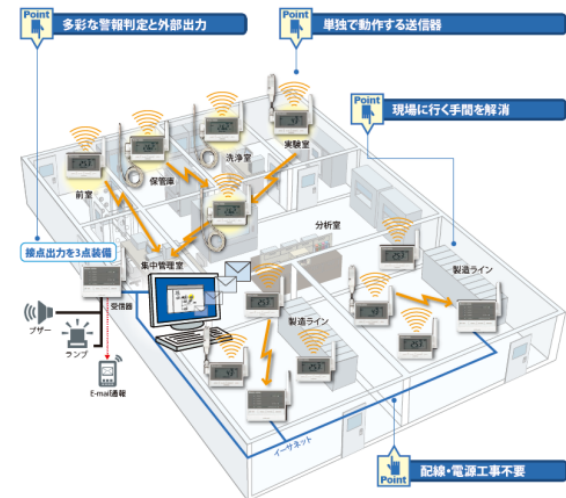


## H27-29年度のシステム開発

### 「電子カルテ」 同意ステータス機能の追加



### 「検体管理」 フリーザー温度と室温の監視機能追加



### 「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
- 中央バイオバンク用の出力機能
- 問診票のOCR取り込み機能

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 : バイオバンク、マラリア、PBMC、インフォームドコンセント

研究成果 : 当該研究の研究目的は、国立国際医療研究センター (NCGM) のナショナルセンター (NC) としてのバイオバンク構想で:〔①バイオバンクの構築〕特に NCGM が所掌するところの国際感染症に係るバイオリソースの収集を行うこと、〔②研究活用〕その利用により国際感染症の病態の解明と克服に貢献すること、〔③産学官連携の推進〕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が求められているが、国立研究開発法人としての社会的要請が高い。その期待に応えるべく、本分担研究では、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・強化することを研究目的とした。

もちろん、バイオバンクの基盤は、高品質な生体試料の収集・管理と、詳細かつ高精度な付随医療情報のデータベース化である。ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク (NCBN) の発足後 4 年余が経過し、今後、検体の利活用を一層促すことが肝要であるため、NCGM バイオバンクでの国際感染症の試料の収集、研究用の医療情報データベース (in house DB) 及び検体利活用体制の整備に係る部分の比重が大きくなっている。一般的な疫学研究や観察研究に用いるだけでなく、創薬・個別化医療の開発を目指した研究、さらには、産学官連携によって、最先端のゲノム医学研究や企業の製品開発等に活用するための特別な“バイオバンク戦略”が、NCGM の国際感染症部門でも必要である。

すなわち、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た。そして、3 年間の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た。

#### 研究の進捗と結果

初年度 (平成 27 年度) には、国際感染症バイオバンク推進体制を、研究所国際感染症部門 (熱帯医学・マラリア研究部、感染症制御研究部、難治性ウイルス感染症研究部) を核として、肝炎免疫研究センターや臨床部門 (ACC、DCC、感染症科、国際診療部) と部局横断的に構築し、検体・医療情報の収集戦略をたてて、上記の重点的な取り組みに着手した。2 年度目 (平成 28 年度) には、メディカルゲノムセンター (MGC) が 4 月 1 日付けで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な貢献を開始した。3 年度目 (平成 29 年度) の半ばに NCBN 事業は開始後 6 年経過する運びとなり、NCGM のバイオバンクとして検体の収集実績とともに活用実績が求められる状況となった。この流れの中で、下記の項目で本分担研究は研究成果をあげた。

#### ● 国際感染症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。

具体的には、DCC が中心となって、検体・情報収集体制の整備を開始した。マラリア患者を最初の対象として、①外来・入院の、どのタイミングで被験者に研究参加を依頼し、誰がベースラインの医療情報を収集するか、②診療科群別の研究用 DB フォーマットを作成したうえで、それに誰が正確な病名を含めたデータを入力するか、③全例で採取する血液試料以外のもの (尿・便、組織検体、病原体などの“特殊検体”) を如何にして臨床研究試料管理室に渡すか、その必要性があるか。そしてそのた

めのラベル打ち出し等をどうするか、などの課題を検討した。その他に、④熱帯医学・マラリア研究部にすでに保有する既存検体（特にフィールド調査を通して取得した検体を含む）を例として、バイオバンクへの移行・連携、⑤収集済み検体をカタログ DB に登録するための処理なども検討し、既存検体のすべてのリストアップを行った。

当該分担研究班として検討された検体・情報収集体制に基づき、検体・情報の収集を進め、3年間で達成した国際感染症検体・情報収集体制を基に、各種試料の数、付随医療情報量を着実に増やした。これらを元に、医師主導治験として3つのマラリア診断法ならびに治療法の開発のための検体収集法を整理し、プロトコルを作製した。それらのテーマは：

(1) マラリア患者からの EDTA 全血採取とフローサイトメトリー法の応用による超迅速診断法の開発（シスメックス株式会社との共同研究）

(2) マラリア患者からのヘパリン全血採血（またはろ紙採血）と LAMP 法による DNA 診断法の開発（栄研化学株式会社との共同研究）

(3) マラリア患者のリンパ球の採取と抗体治療薬の開発研究（株式会社イーベックとの共同研究）

これらの研究に資するバイオバンクのあり方を重点的に検討した。

#### ● 試料管理・分譲・解析

これまでは、国際感染症研究として患者 DNA を採取するに当たっては、血液を遠心分離し血漿と Buffy coat のみを分注・保管していた。今後、Buffy coat だけでなく、あらゆる細胞／臓器などの検体からも DNA 抽出すること、さらには RNA 採取用として、末梢血単核球の total RNA、microRNA も採取することを計画した。特殊検体の処理・管理に係るシステムについての SOP 作製は課題を残している。施設内及び外部機関との共同研究に対応すべく、分析・解析のための共通プラットフォームの整備（オミックス解析基盤データの共有化・DB 化を含む）としては、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、上記の(3)の研究における、輸入熱帯熱マラリア患者の PMBC を分離し、それを使った完全ヒト型抗体の作成に成功した。今後はこの抗体治療薬としての有用性にかかる前臨床試験を別途研究費を獲得して進めて行く。

#### ● In house データベース開発

本研究は、研究班全体の研究進捗と歩調を合わせるが、輸入マラリアに関して新規に DCC で収集するベースラインの医療情報等（既存試料の付随医療情報を含む）の、in house DB への移行・集約に際して、電子カルテからの持続的抽出の可否を選別し、手作業／自動更新すべき DB 化項目を検討した。その結果、収集した国際感染症患者検体の付随医療情報のうち、電子カルテから取り出せるものについては、SS-MIX 標準化ストレージの活用を進めた。in house DB の機能の充実のためには、オミックスデータと医療情報の連結システムの整備を進め、MGC での運用に繋げて行く必要があることが認識された。

#### ● 倫理手続き・広報

マラリア患者の末梢血単核細胞（PBMC）採取に関して倫理審査委員会に諮り、その承認を得た。研究目的は、上記イーベック社との(3)の共同研究で、マラリア原虫抗原に特異的に反応する完全ヒト型抗体の作製である。IC（informed consent）の取得から検体採取に至るまで、DCC の担当医師と相談してプロトコルを作製した。なお当センターで収集された試料の共同研究／分譲のための手続きも、国際感染症研究分担研究班として先陣を切っておこなった。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。

さらに、シスメックス社との共同研究（上記(1)）におけるマラリア患者からの血液検体の採取にかかる倫理委員会審査も承認を得、採血後すぐに診断にたどり着けるための搬送法等についても検討した。現在、栄研化学社との共同研究（上記(2)）の倫理委審査のためのプロトコルも作製中で、本年度9月の委員会に提出予定である。

当該研究3年間を通して、国際感染症の戦略的な検体・医療情報の収集をその研究テーマとして展開し、NCGM におけるバイオバンクやメディカルゲノムセンターのシステム作りに貢献する成果をあげてきたが、それにとどまらず、収集した検体を利用して医師主導で臨床試験につながる研究テーマを創出して、新たな診断法や治療法の開発に着手するという当初の計画を上回る成果をあげることが出来た。

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

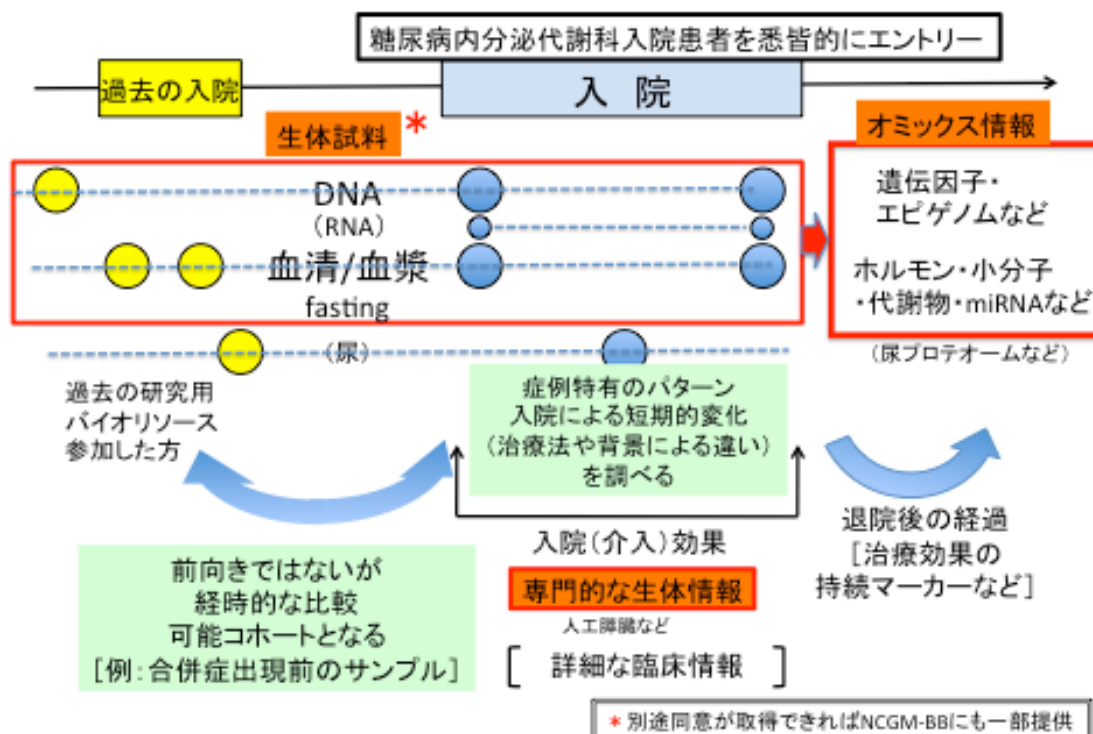
分担研究者名 : 植木浩二郎

キーワード : 疾患レジストリー、患者血清パネル、腸内細菌

研究成果 :

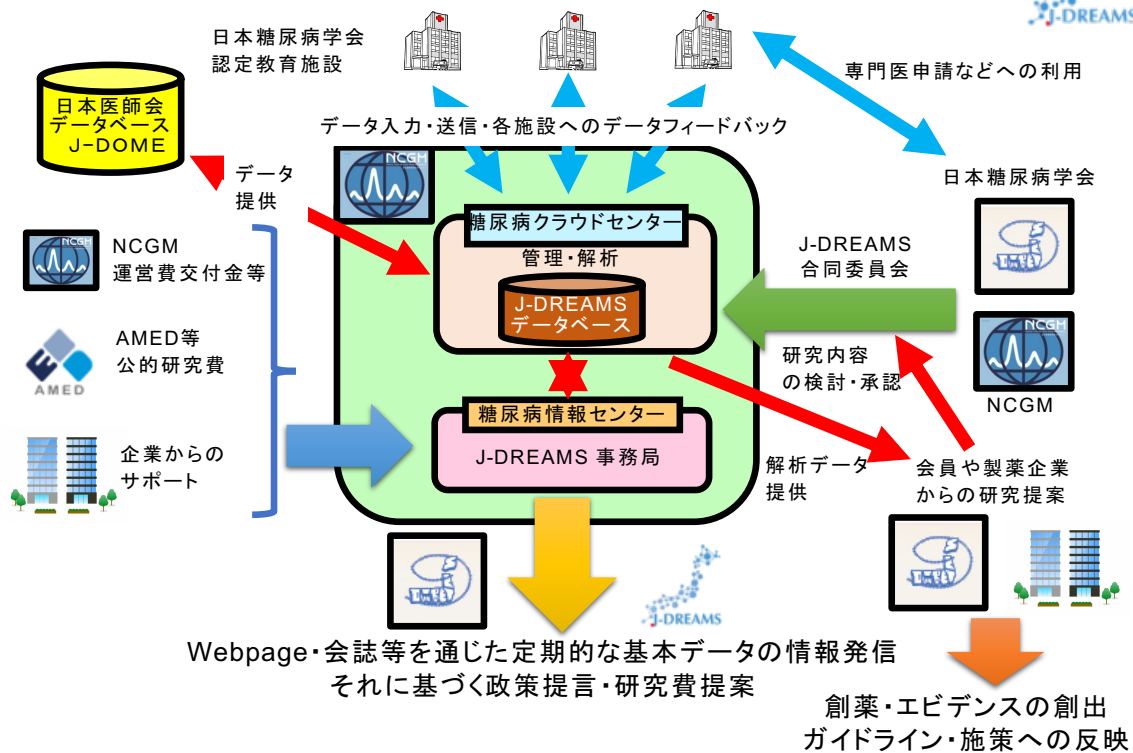
患者パネルの作成については、糖尿病・内分泌・代謝疾患解析のためのバイオリソースバンクの構築(MISSION-DM-ENDO) (倫理委員会承認番号 NCGM-A-000240-01) を2016年から開始し、入院患者の入院時、退院時ペア血液試料を中心とし、過去の試料と統合した時系列バイオリソースバンク構築している。年間200例程度のエントリーを予定しており、「入退院時ペア血清・DNA」のパネル作成を開始しているが、これまではほぼ予定通りの収集が達成されている。実際のプロセスとして、主に血糖コントロール目的で入院した患者から同意を得て、入院翌日の空腹時の血液サンプルと退院の前日乃至その近傍での血液サンプルを採取してペアサンプルとしている。このような、代謝状態の異なる同一人物のペアサンプルは極めてユニークである。また、同意が得られた患者については、NCGMバイオバンクにも資料を提供している。これまでの実績から約10-20%の症例は、過去8年以内に当院入院加療を受け、研究用の入退院時血清収集(このときも空腹時で統一)に協力したことがあると見積もられるため、これらのサンプルもパネルに組み込み、長期をカバーする経時的な血清パネルを構築している。このような同一人物を長期間にわたって追跡している事例も住民コホートなどを除けば希である。また、2017年どの後半から糞便についても採取を開始しており、年間100例前後のサンプルが期待できる。これらの解析からは、短期的な代謝状態の変化による血清バイオマーカーや腸内細菌の変化などの情報が得られることが期待され、また糖尿病治療薬の腸内細菌叢に対する影響、さらには長期血清パネルの解析から合併症予測因子の同定を計画している。また、糖尿病に伴うNASHなどの肝臓併発症と腸内細菌叢との関連の解明にも寄与するものと考えられる。現在、血液サンプルについては、多層的マルチオミックス解析の準備を進めている。

## 本研究パネル(MISSION-DM-ENDO)の構成と解析



これらの患者の臨床情報の収集にも貢献する方策として、NCGM と日本糖尿病学会は共同事業として診療録直結型全国糖尿病データベース事業(J-DREAMS)も 2015 年から開始している(Sugiyama et al. Diabetol Int 2017)。J-DREAMS では、電子カルテに診療テンプレートを組み込むことによって、疾患パネルの情報としても重要な家族歴・既往歴・合併症の状況・喫煙や飲酒などの生活歴に加え、診療ごとの体重や血圧等の情報が、処方や血液・尿データとともに SS-MIX2 に格納されるシステムであり、診療そのものがデータベース構築になるという画期的システムである。現在、NCGM ではおよそ 2500 名以上の糖尿病患者のデータベースが既に構築され、コホートとして前向きに追跡されている。J-DREAMS は、2018 年 5 月時点で 35 施設 3500 名以上が登録されており、現在約 45 施設まで参加施設が拡大している。これらのデータの AI 等による解析により合併症の予測因子や合併症抑制のための治療アルゴリズムの策定が可能になるものと考えられる。また、日本医師会が実施している糖尿病データベース J-DOME との連携によって、我が国の糖尿病診療の実態解明にも貢献するものと考えられる。

## J-DREAMSデータベースの運営と利活用



課題番号 : 27指1401

研究課題名 : 十分な水分摂取による体内水バランスへの影響とCKD進行抑制の検討  
保存期CKD糖尿病・非糖尿病患者において

主任研究者名 : 日ノ下 文彦

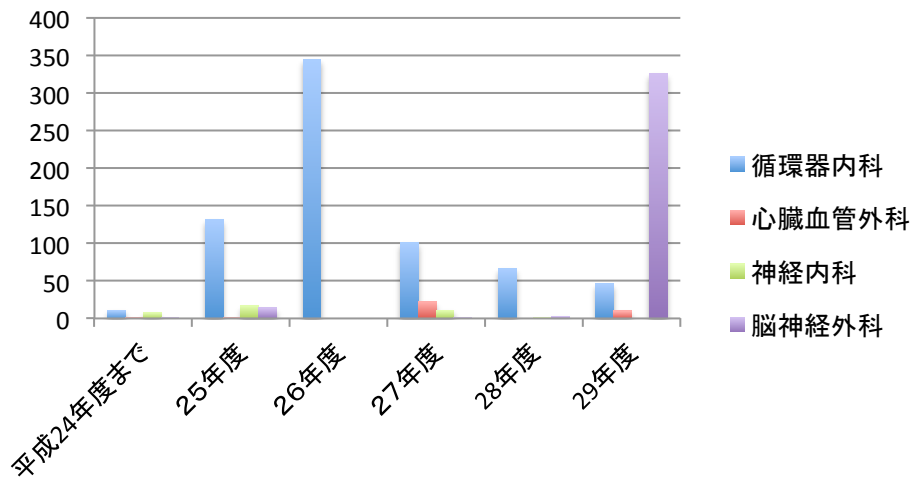
分担研究者名 : 近藤 勲, 別府 寛子, 塩路 慎吾, 坂本 絵美, 新井 洋平, 三谷 佑望, 多田 真奈美

キーワード : BCM, CKD, 水分摂取

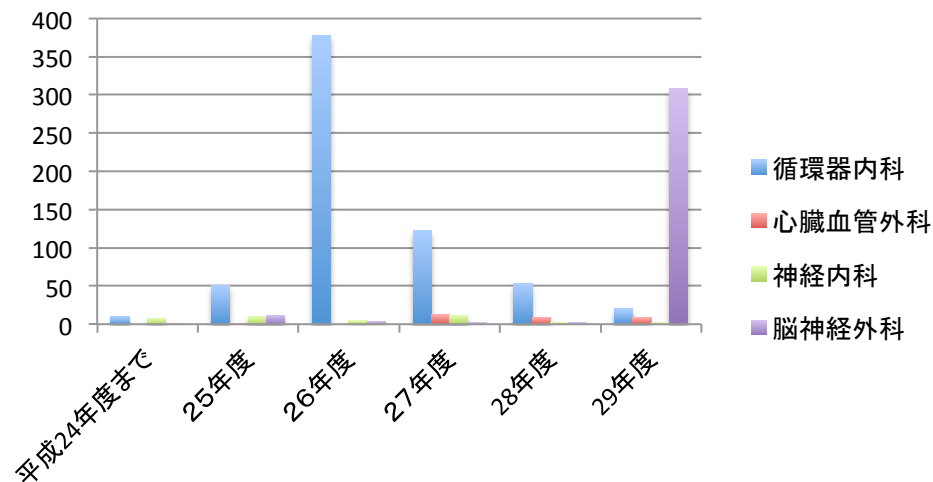
研究成果 : 本研究は担当者の移動に伴い, 再度内容の精査を行った上で2017年1月25日に倫理委員会に研究内容の提出を行い, 承認を受けた. 当科では, 2015年に低Na血症を呈する病態である, 鉍質コルチコイド反応性低Na血症 (MRHE) とSIADHの鑑別におけるBCM (Body composition monitor)の有用性を検討する試験も行っており, 2015年に日本腎臓病学会で発表し, その有用性を示してきた. 昨年度スタッフ間での研究の組み込みマニュアルを作成, 患者記入用のシートを準備し, 現在は特に当科初診の患者を中心に引き続き参加者を選別している状況である.

# 大血管グループ

## 同意数



## 採血数



- 循環器内科（目標達成率  $46/124=0.37$ ）
  - 平成26年度までは外来患者を中心に登録が進んでいたが、入院患者を中心に収集することにバイオバンクの方針が変更されている。
  - 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への提供を拒否されることがある。
  - 同意数に比較して採血数が少ない理由は、同意により循環器内科からバイオバンクへの寄託としている。
- 心臓血管外科（目標達成率  $10/24=0.41$ ）
  - 診療体制の大幅な変更があり、入退院支援センターによるサポートが進んでいる。
- 神経内科（目標達成率  $0/36=0.00$ ）
  - 脳梗塞などの収集を個別に依頼したが、全く効果が出ていない。
- 脳神経外科（目標達成率  $326/52=6.27$ ）
  - バイオバンクファンドによる研究費の補助もあり、脳梗塞、脳出血などの急性期の大血管疾患症例の収集が爆発的に増加した。



# 大血管グループ

- H30年度のグループ全体としての新規目標数
  - センター全体の事業としてバイオバンク事業をさらに推進するため、理事長からの提案により、各診療科で入院患者の約20%の登録を目標とすることとなった。
    - 循環器内科(H29年度目標124名 → H30年度目標 240名)
    - 心臓血管外科( 24名 → 24名)
    - 神経内科( 36名 → 60名)
    - 脳神経外科(120名 → 120名)
- 脳神経外科は入退院支援センターの助けもなく、バイオバンクファンドによる爆発的な増加を継続している。心臓血管外科は入退院支援センターにより堅調、循環器内科はやや低下、神経内科には引き続き協力要請を行う。
- 循環器内科ではバイオバンクファンドがあまり有効でなかった。クリニカルパスはできているので、入退院支援センターへの移行が望まれる。
- 全体としては、目標236に対し、382と十分に達成する事ができた。
- 今後は新規目標に向けてさらなる努力が必要である。

# 研究所のマイクロバイオーーム解析体制

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ームを解析し、疾患とマイクロバイオー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唾液から共同研究先である服部研と同じ酵素法を使用してDNAを精製。
- 2) HiSeqにてショットガンシーケンス(1サンプルあたり平均1G塩基)で配列情報を取得する。
- 3) 専用的高速コンピュータで、マイクロバイオーームを解析。

# これまでの解析状況

## 便

DNA抽出済み(酵素法): 3401検体

(内訳、健常人422名、サンプリング法検討400名、非健常人2448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: 2347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

## 膵臓癌研究用唾液

DNA抽出済み(酵素法): 97検体

# In-house データベース (DB) 開発WG 報告書

## In-house DB開発のための検討

### 国内事例調査

バイオバンク事業に取り組んでいる他施設を訪問し、システム状況の調査と意見交換を実施

- ・ 長寿医療研究センター：LIMS無、SS-MIX連携
- ・ 東北メディカル・メガバンク：LIMS有、SS-MIX連携無
- ・ 岡山大学バイオバンク：LIMS有、SS-MIX連携有

### 運用フローの検討とユースケースごとのシステム機能とユーザの定義

システム	In-house DB運用における機能	ユーザー
電子カルテ	同意患者のカルテにフラグを立てる	患者コーディネート担当者
SS-MIX2*標準化ストレージ	電子カルテの臨床データを蓄積	情報管理部門
匿名化管理システム	患者番号を連結可能匿名化・管理	患者コーディネート担当者
In-house DB (LIMS**)	臨床データをSS-MIX2から取得、 検索・閲覧機能を提供	情報管理部門
採血管管理システム	採血管の到着確認システム	病院検査部

\*SS-MIX2 : 電子カルテベンダーに依存せず、電子カルテの診療情報を保存するストレージ

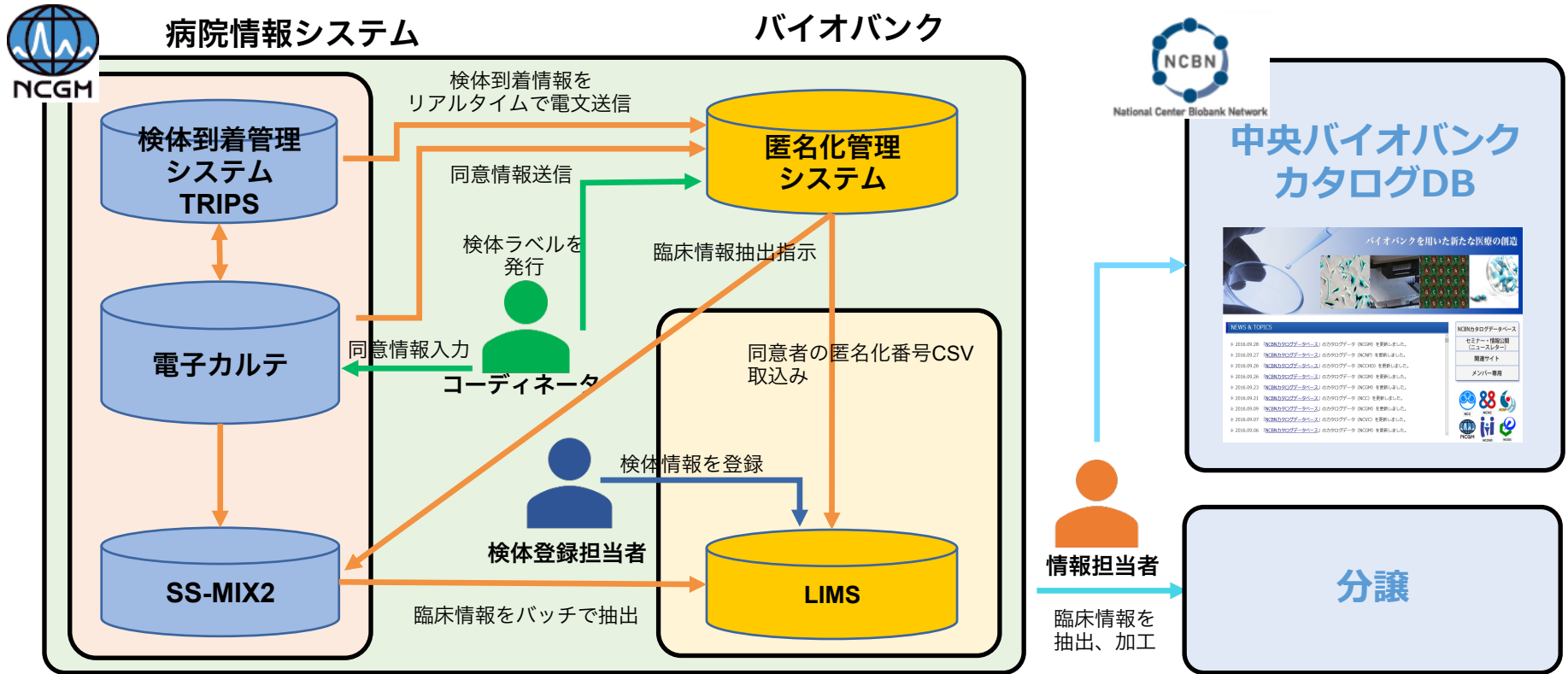
\*\*LIMS : Laboratory Information Management System

- ・ 同意患者の採血管の到着確認、または同意取得日の夜間バッチで、カルテから匿名化管理システムに電文送信し匿名化処理を実行
- ・ 夜間バッチでLIMSがSS-MIX2標準化ストレージから臨床情報の差分を収集

### In-house DBの要件定義

- ・ SS-MIX2の臨床情報を取得し、Viewerでの表示・検索を可能とした
- ・ 取得情報は、患者基本（生年、性別、来院日、病名(ICD10)）、検体検査（JLAC10）、処方（HOT9）とし、厚生労働省標準コードで保存することとした
- ・ 患者ごとの病名や検査・処方の履歴の検索を可能都市、GUIでSQLを発行し、自由な条件で患者絞込検索を可能とした

# In House DBの構築と運用



- LIMSによる臨床情報の表示・検索・抽出
- 電子カルテに同意ステータス機能を実装

ICD10コードで病名を表示主・副を複数表示することも可能

検査実施日ごとに規定した検査項目の結果値を表示

項目名	採取日1	採取日2	採取日3	採取日4	採取日5	採取日6	採取日7	採取日8	採取日9	採取日10	採取日11	採取日12	採取日13
検査日													
インスリン					94.1								
心臓β(β)					....								
ニューロヒ													

研究採血情報入力

現在の選択 同意済 実施日 2014/04/16 更新者 呼吸器内科 N.E.C. 花子

包括同意者数取得済みです

バイオバンク情報の研究利用に関して 同意します

研究内容の詳細に就いて 知らせてください

新たに採血を開始 開始 更新

進捗	実施日	科	更新者	研究利用の同意	研究利用の通知	コメント
同意済	2014/04/16	呼吸器内科	N.E.C. 花子	同意します	知らせてください	包括同意者数取得済みです
説明済	2014/04/05	呼吸器内科	N.E.C. 花子			
依頼済	2014/04/05	呼吸器内科	N.E.C. 太郎			
採血完了	2014/03/20	治療研究開発	N.E.C. 洋子			
同意済	2014/01/10	治療研究開発	N.E.C. 三郎	同意します	知らせてください	
説明済	2014/01/15	治療研究開発	N.E.C. 三郎			
依頼済	2014/01/05	治療研究開発	N.E.C. 三郎			

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平成 24 年より検体収集を開始し、血清、血漿、DNA、RNA を収集している。当初は DNA 抽出を行わず、DNA 抽出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 DNA の抽出を開始した。平成 27 年 9 月から RNA 用の血液の採取を開始したが、現体制ではマンパワーが不足することが明らかとなった。そこで RNA 検体処理にかかるコストを検討したところ、抽出業務を外注にした場合と担当者を増員して自前で行った場合のいずれも、かなりの額の追加費用が発生することが判明した。費用対効果の観点から病院や研究所に RNA 検体の使用見込みをアンケート調査したが、特に積極的な使用希望が認められなかった。そこで多大な労力をかけてまで 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ため、平成 28 年 9 月をもって RNA 用採血を中止した。既存の採血分 1290 検体については RNA の抽出を行って、凍結保存することとした。

平成 30 年 3 月末時点の有効患者検体数は

血漿 6059

血清 6060

バフィーコート 6002

抽出済み検体数

DNA 6326

RNA 1290

となった。

抽出済み DNA 検体数が有効患者検体数よりも多くなっている理由は、複数回採血している患者がおり、

1 回採血 : 5728、2 回採血 : 260、3 回以上採血 : 14 となっているためである。

特筆すべきは、平成 28 年 4 月の時点での DNA 検体数は 2322 であり、その中で DNA 量が 5ug/vial 以上ある検体は 26%しかなかったが、平成 29 年 3 月末の時点では DNA 検体数は 4142 となり、5ug/vial 以上ある検体は 46% になった。さらに平成 30 年 3 月末時点の検体数は 6326 となり、5ug/vial 以上ある検体は 57.5%となった。平成 29 年度だけでみると新たに 2184 検体増えたが、そのうちの 80%近くが 5ug/vial 以上ある検体となっており、得られる DNA 量は非常に安定していることが示された。実際に 2.5ug/vial 未満となった、いわゆる十分な DNA 量が確保できなかったのはわずか 24 検体であり、率にすると 1%程度である。もともと白血球数が少ない場合には得られる DNA 量は少なくなるので、この 1%という数値はやむをえないと考えられた。一方で平成 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、それ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、単なる経時的な劣化現象では説明がつかず、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。

これまでバイオバンクの検体情報は病院のシステムと切り離された形で、管理されていたが、匿名化や登録に際して煩雑な手続きが必要になるため、一元管理が望ましいと考えられた。そこでソフトを見直して一元管理すべく統合することになり、徐々に改善されつつあるが、まだ完全な統合に至っていないため、今後速やかな統合が望まれる。

分譲実績について平成 28 年度は企業に 1 件だけであったが、平成 29 年度は 2 企業と 1 大学に有償分譲を行った。内部利用を含めた提供数として平成 28 年度は 3 件、平成 29 年度は 8 件となっている。

組織バンクの整備にも尽力し、液体窒素タンクを揃えて受け入れ態勢を整えた。特に腫瘍病変の場合はガン部と正常部を分けて採取する必要があり、また迅速に処理して凍結保存することが望まれる。動線の確認とマンパワーの問題が課題としてあげられ、今後解決していく必要があると考えられた。

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、双方向的な情報発信体制により、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の理念と現状についての理解を深め、利活用推進を目指す。

平成 27 及び 28 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、経時的サンプリング、あるいは個別研究での既取得試料なども、一定の手続きのもと受け入れ可能としたこと、試料等提供を「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い、外部提供の実績をつくったこと、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 29 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引き続き推進した。具体的には、説明同意取得の方法やその同意の範囲、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、またバイオバンクファンドで支援する個別研究にとっても新たな motivation となることが期待された。さらに外科手術試料の組織バンク構想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検討を行った。

**【有償分譲を含む試料等提供】** バイオバンクで収集された試料等の利活用を促進した。具体的には、「バイオバンク検体利用会議」の規程を再整備した上で、同会議での承認、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では、原則として迅速審査で審議可能とした。これにより、バイオバンク試料等の企業への分譲（有償）の迅速化を図ることができた。また利活用のニーズを把握するため、企業担当者との面談・意見交換を行っているほか、NCBN と製薬協との会合に参加し、企業ニーズやバイオバンクに求められる要件について、積極的に意見交換を行った。

**【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。特に NCGM のバイオバンクの特徴をわかりやすく発信するために、バイオバンク体制、試料等収集・保管実績、疾病の内訳、外部提供に至る流れ、利活用実績等の項目を充実させた。



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、多層の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
Induction of IFN-lambda3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection.	Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaka T, Honda M, Kaneko S, <u>Gatanaga H</u> , Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M.	Gut	2	2018年
Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders.	Uemura T, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Teruya K, <u>Gatanaga H</u> , Kikuchi Y, Sugiyama M, Mizokami M, Oka S.	PLoS One	10	2017年
Time to development of ocular syphilis after syphilis infection.	Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai, <u>Gatanaga H</u> , Oka S.	Journal of Infection and Chemotherapy	1	2018年
Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS).	Sugiyama T, <u>Mivo K</u> , Tsujimoto T, Kominami R, Ohtsu H, Ohsugi M, Waki K, Noguchi T, Ohe K, Kadowaki T, Kasuga M, <u>Ueki K</u> , Kajio H	Diabetol Int	s13340-017-0326-y	2017年
Plasma adiponectin levels, APIPOQ variants, and incidence of type 2 diabetes: a nested case-control study.	Goto A, Noda M, Goto M, <u>Yasuda K</u> , Mizoue T, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S.	Diabetes Res Clin Pract	127: 254-264.	2017年5月
A type 2 diabetes-associated SNP in KCNQ1 (rs163184) modulates the binding activity of the locus for Sp3 and Lsd1/kdmla, potentially affecting CDKN1C expression.	Hiramoto M, Udagawa H, Ishibashi N, Takahashi E, Kaburagi Y, Miyazawa K, Funahashi N, Nammo T, <u>Yasuda K</u>	Int J Mol Med	41(2): 717-728	2018年2月

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HIV患者における梅毒罹患から眼梅毒発症までの期間についての検討.	坪井基行、西島健、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一.	日本感染症学会	東京	2017年4月
梅毒の治療効果判定における倍数希釈法と自動化法の比較検討.	西島健、瀧永博之、上村悠、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、青木孝弘、木内英、矢崎博久、源河いくみ、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一.	日本感染症学会	東京	2017年4月
HCV/HIV-1重複感染血友病患者におけるDAA治療後の腫瘍マーカーと肝線維化マーカーの推移.	上村悠、塚田訓久、柳川泰昭、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一.	日本エイズ学会	東京	2017年11月
日本国内のHIV/HCV重複感染者におけるHCV分子疫学的研究.	石田裕樹、上村悠、林田庸総、土屋亮人、菊池嘉、瀧永博之、岡慎一.	日本エイズ学会	東京	2017年11月
国立国際医療研究センター国府台病院消化器内科におけるバイオバンクの実施状況と患者意識調査	榊原綾乃、高野ゆかり、小海川いづみ、加賀朋子、考藤達哉、上村直実、杉山真也	第62回日本人類遺伝学会	神戸	2017年11月
5. J-DOITからJ-DREAMSへ	植木浩二郎	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
メタゲノムデータを用いた日本人腸内細菌叢と食・生活習慣の関連解析	遠矢 真理, 西嶋 傑, 永田 尚義, 須田 互, 秋山 徹, 秋山 純一, 大杉 満, 上村 直実, 服部 正平	日本細菌学会	福岡	2018年3月
効率・効果的な診療とプライバシーを両立したゲノム診療用電子カルテ機能の開発	山内玲, 美代賢吾, 宮本恵成, 長澤直人, 奥村恭平, 石割大範, 小南亮太, 中川陽介, 加藤規弘	第37回医療情報学連合大会	グランキューブ大阪	2017年11月

研究発表及び特許取得報告について

個人情報保護に配慮したゲノム医療対応電子カルテシステムの開発	宮本恵成, 美代賢吾, 齋藤加代子, 山内玲, 長澤直人, 奥村恭平, 加藤規弘	日本人類遺伝学会 第62回大会	神戸国際会議場	2017年11月
バイオリソースと診療情報との結合:収集から連携へ	美代賢吾, 小南亮太, 渡辺浩, 森田瑞樹, 荻島創一, 島貫秀之	第36回医療情報学 連合大会	パシフィコ横浜	2016年11月
ナショナルセンター・バイオバンクネットワークのカタログデータベースシステム構築	島貫秀之, 佐藤泉美, 田中康博, 新保卓郎, 西本寛, 若尾文彦, 原口亮, 大塚文之, 東山綾, 高田彰, 永井秀明, 波多野賢二, 松村亮, 菊池嘉, 日ノ下文彦, 廣井透雄, 美代賢吾, 小塚和人, 渡辺浩, 岩田悟, 丹藤昌治, 望月修一, 加藤規弘	第35回医療情報学 連合大会	沖縄コンベンションセンター	2015年11月
「糖尿病の遺伝素因-最新のトピックスと展望-」	安田和基	第5回Diabetes Research Conference in Tochigi	宇都宮	2017年6月
「肥満や関連疾患の遺伝素因は、どこまでわかったのか」	安田和基	肥満と糖尿病を考える会	佐倉	2017年12月
国内外のバイオバンクの動向やNCBNの取組みについて.	加藤規弘	第22回日本薬剤疫 学会	京都	2016年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
「発症遺伝子の解析」	安田和基	『糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第7版』診断と治療社、P92-94		2017年5月
企画編集『糖尿病の「体質」：発症する人としない人の違いはなにか?』	安田和基	月刊糖尿病19巻7号 (P7-P109)		2017年7月
「DTC(direct-to-consumer)検査としての遺伝子検査」	安田和基	糖尿病診療マスター 15巻7号		2017年7月

特許取得状況について ※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				

※該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と