



コホート・バイオバンクのデータによる 未来型医療への取組

2021年9月14日

東北大学 高等研究機構 未来型医療創成センター

東北メディカル・メガバンク機構

医療情報ICT部門 ゲノム医療情報学分野

荻島 創一



TOHOKU
UNIVERSITY

個別化医療・個別化予防

個別化医療



一人ひとりにあった医療



DNAを
チェック



正確な診断
・治療法を選択

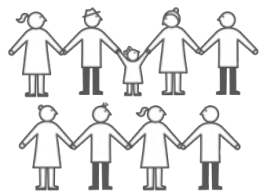
希少疾患診断
がんゲノム医療

肺がん：EGFR遺伝子変異の有の場合はイレッサ®が特効薬になる

風邪薬：一般的なPL顆粒でも、CYP2D6遺伝子が特定のタイプの人、2日間にわたる猛烈な眠気に襲われる

個別化予防

一人ひとりにあった予防



健常な人々



DNAや健康情報チ
ェック



結果を回付

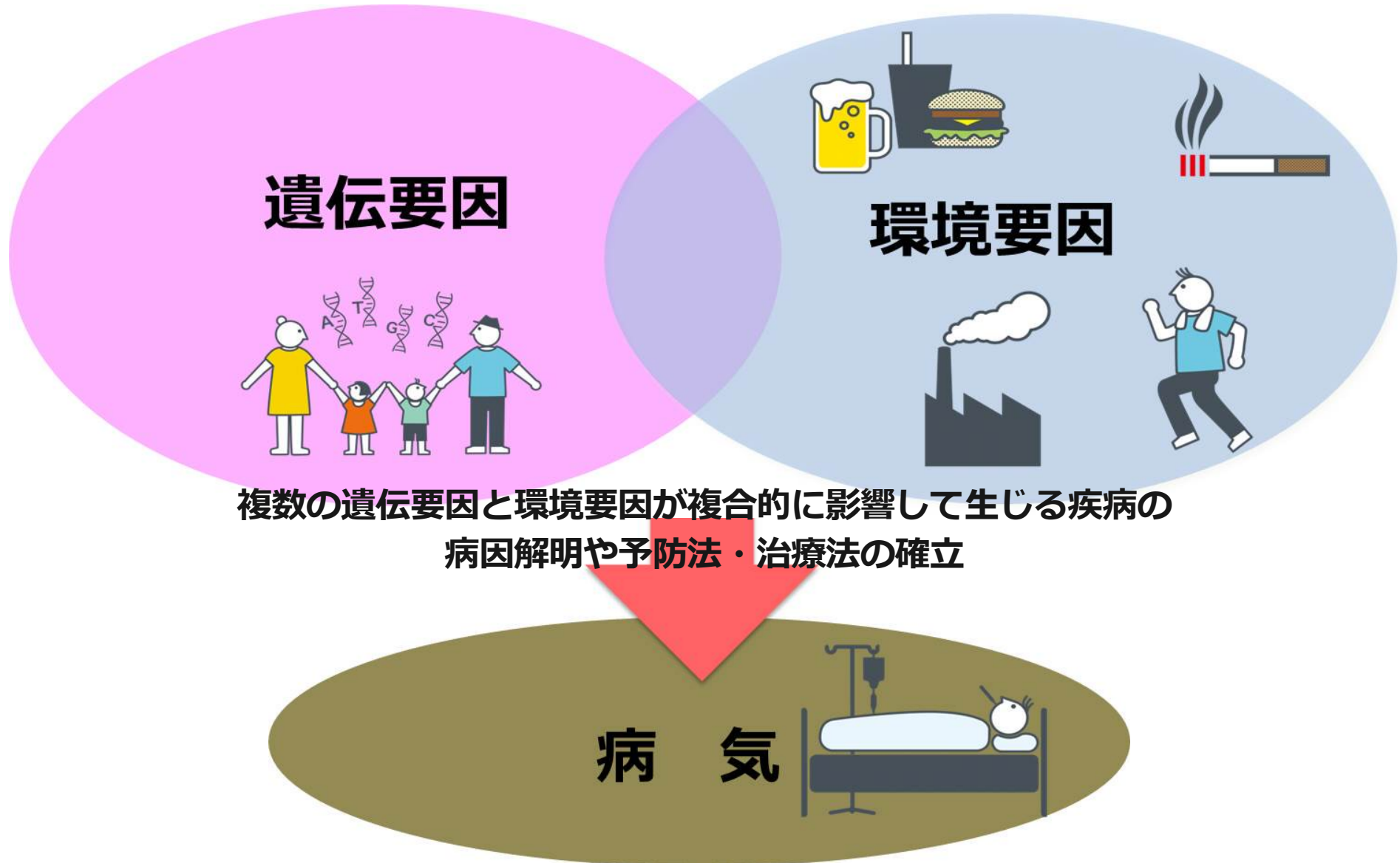


適切な健康管理で予防

多因子疾患
リスク予測

BRCA1遺伝子に変異があると、変異の状態に応じて、乳がんや卵巣がんの発症確率が5－8割と判明

多因子疾患の個別化予防





Tohoku Medical Megabank Organization

Established on February 1, 2012

ToMMo = Friends

TMM = ToMMo + IMM

IMM = Iwate Medical Megabank

- 東日本大震災で大きなダメージを受けた東北地方の創造的復興の実現に向けて、東北メディカル・メガバンク機構（TMM）を設立した
- 私たちは最先端の未来型医療を地震と津波で被災した方々に迅速にお届けしたいと願っている
- **未来型医療の代表例は個別化予防と個別化医療である**

<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>



大規模前向きゲノムコホート調査と複合バイオバンクで挑む個別化ヘルスケア（個別化医療と予防）

ゲノムコホート調査は個人に合わせた予防医療確立の鍵である

大規模前向きゲノムコホート調査の強み

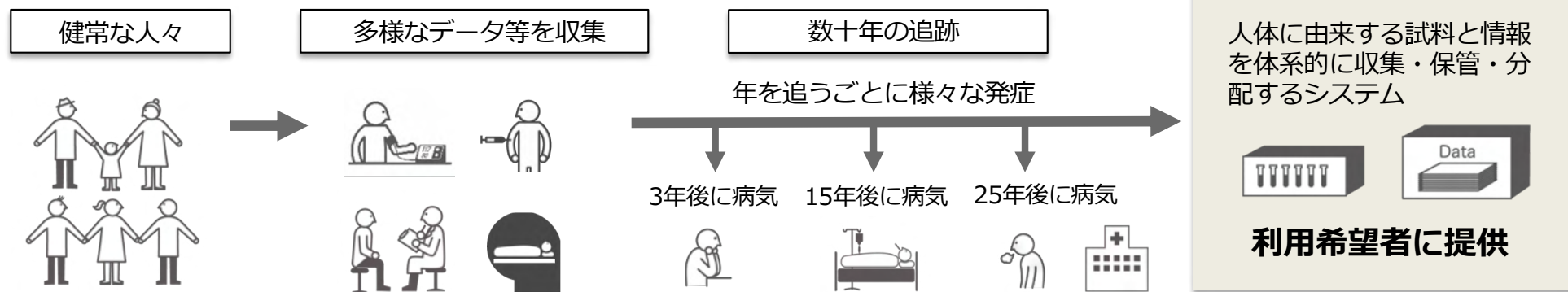
- 病気になる前のデータがわかる
- 本格的な発症前の微小な兆候を探すことも可能になる
- 病気にならなかった人のデータもわかる
- 症状の進行を追うことができる

*患者コホートでは、病院に来る前の正確な情報はわからない

未来型医療のエビデンスとなる
ビッグデータを収集

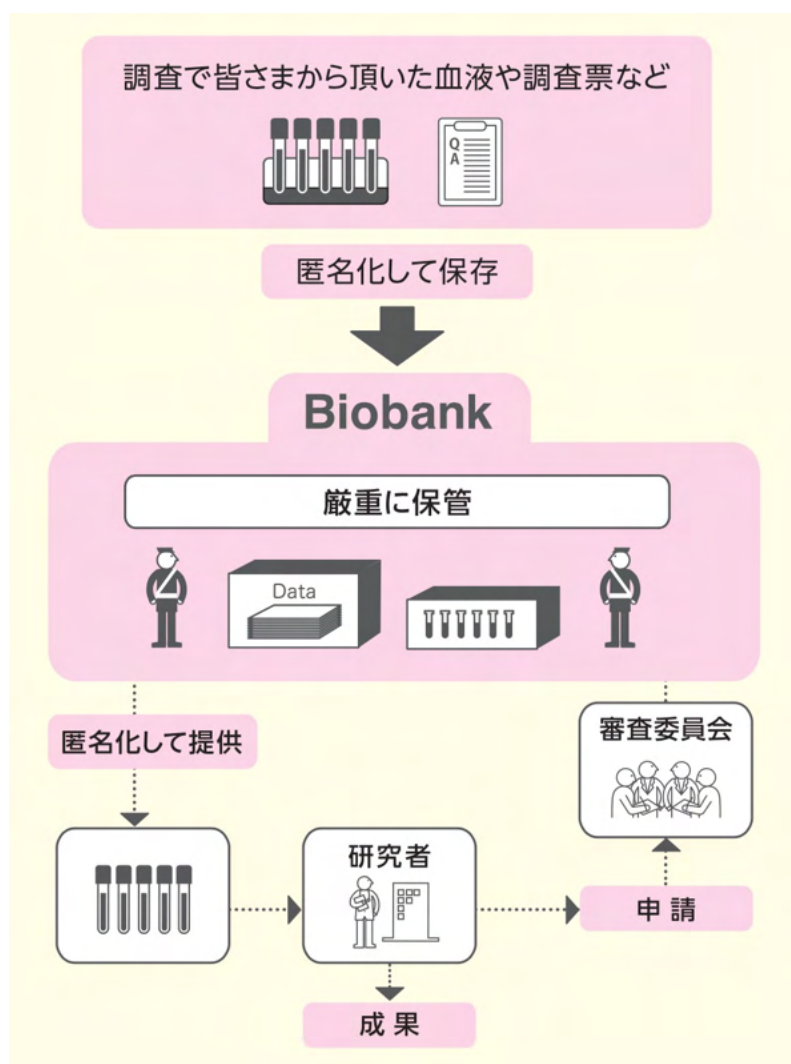
*ヘルステック（健康・医療×IT）にも活用可

大規模前向きゲノムコホート調査



バイオバンクからの生体試料・情報の提供

提供された生体試料や情報を厳重な個人情報保護のルール（匿名化）のもとで管理し、長期間保存し、解析研究を行う期間に配る（分譲する）仕組み



血液と尿

血液、血漿、血清、尿、血液細胞
→ 代謝物量(メタボローム)
タンパク質量(プロテオーム)



ゲノムDNA

血液細胞由来のDNA
→ ゲノム配列等



調査票

調査票（既往歴情報）
検体検査値

+ MRI & 10種類以上の生理学的検査
認知機能・心理検査

地域住民コホート・三世代コホート

TMM計画では2種類のコホートを活用することにより大きな成果を目指す

地域住民コホート

沿岸部を中心に **8万人以上**の成人

宮城登録者 52,232 名

岩手登録者 31,861 名

総計 84,093 名

2016年3月末で新規リクルート完了

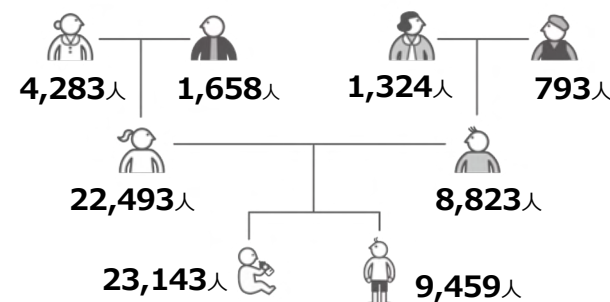
目標達成



三世代コホート

産院等で妊婦さんを中心に、子世代、親世代
祖父母世代の三世代、**7万人規模**

登録者 73,529 名* (2019年8月31日現在)



*曾祖父母78人と拡大家族1,475人を含む

総計15万人以上のリクルート達成

15万人超の参加者に順次、再来所依頼を開始

コホートのリクルートの様子

地域住民コホート調査は、

- 自治体の特定健康診査会場等で協力のお声がけを行い、採血・アンケート調査等を実施
- 地域支援センター、サテライトでも採血・アンケート調査・詳細調査を実施



三世代コホート調査は、

- 産院にGMRCが常駐し、地域支援センターで詳細調査を実施



地域支援センター

- 地域住民コホートの精密な健康調査の拠点
- 三世代コホートGMRCの産科医院調査の拠点

地域支援 仙台センター

センター長
宇留野 晃



地域支援 岩沼センター

センター長
濱中 洋平



地域支援 白石センター

センター長
濱中 洋平



地域支援 気仙沼センター

センター長
菅原 準一



地域支援 大崎センター

センター長
鈴木 吉也



地域支援 石巻センター

センター長
菅原 準一



地域支援 多賀城センター

センター長
児玉 栄一



コホート調査の対象疾患

- 説明同意文書では5大疾病として**悪性新生物、心臓病、脳血管疾患、糖尿病、認知症・精神疾患**を例として挙げ、体質（遺伝子）と生活習慣の組み合わせがどのように病気と関連しているかを明らかにする研究である旨を記載
- 特に、被災地住民の間で既に患者数の増加や病状の悪化が確認されている下記の疾患を**優先的な解析対象疾患**とする



成人

がん、心血管障害、糖尿病、精神神経疾患（PTSD、うつ病）、認知症、呼吸器疾患（COPD）、妊娠高血圧症

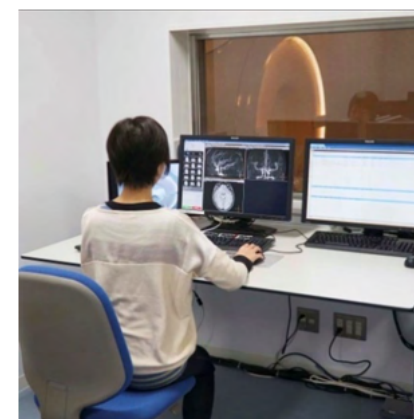


小児

アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、喘息）、自閉症スペクトラム、低出生体重児

地域支援センター

- 10数種の詳細検査
- 詳細検査を受けられて希望される方にはMRI調査のご案内
- 県内7カ所に設置



TMM計画コホート調査の調査項目

採血：

協力者全員より34mlの採血

検査項目

採 血 検 査	末梢血一般
	血液像
	血糖
	HbA1c
	GOT
	GPT
	γGTP
	総コレステロール
	HDLコレステロール
	中性脂肪
	尿素窒素
	Cr (eGFRとして回付)
	尿酸
	血清ペプシノゲン
	ヘリコバクターピロリ
	グリコアルブミン
	特異的IgE (5項目)
	総IgE
	シスタチンC

他に、尿・歯垢、唾液、
母乳なども採取

調査票による生活習慣等の把握

- 標準的な調査項目（運動、飲酒、喫煙、食事、診療情報、人間関係、女性の健康に関する項目、住所氏名等）
- 震災関連項目（抑うつ、被災状況、ストレス）
- ゲノム関連項目（体質、出生地等）

参加者の健康づくりに役立つことが明らかになっている項目について、検査結果を回付中

地域支援センターにおける詳細検査

特に、身体年齢を調べる検査を実施（希望者のみ）

眼科的検査（眼底・眼軸長・眼圧・網膜断層写真）、**MRI検査**、
聴力検査、呼吸機能検査、家庭血圧、口腔内診察、頸動脈エコー検査
体組成計、踵骨骨密度、脚伸展力検査、タブレットアンケート調査 など



追跡調査*

3) 公的データ・発症登録

4) 対面型調査（詳細二次/三次調査）

- 地域支援センターに来所いただき、生理機能検査、バイオバンク用の試料取得（採血）等を行う
- 企業等の協力を得てアドオン（追加）コホート調査を実施する

*以上の追跡調査については参加者からの同意を得ており、2017年度より本格的に実施している

コホート調査の結果から

地域住民コホート

- 身体活動量、喫煙、飲酒、及び震災時の自宅被害の程度は、**メタボリック症候群**と有意に関連している



- 沿岸部**では、東日本大震災と**高血圧等の治療中断**が関連している

- 内陸部に対して**沿岸部**では、**心理的苦痛、抑うつ症状、不眠**、および**PTSR**（心的外傷後ストレス反応）のオッズ比が高い



- 塩分摂取量、ピロリ菌の感染、潜在性心不全**の疑いの割合は震災で著変なし

三世代コホート

地域子ども長期健康調査（三世代コホートの一環）を通じて

- 津波を経験した子供ではアトピー性皮膚炎の割合が高い** という傾向が判明



結果を市町村へ伝達



必要な対策へ

コホート参加者の追跡調査

コホート調査の参加者には、以下の追跡調査を実施している

● 調査票による追跡（郵送・Web）

- ・ コホート参加者全員に対して定期的に新規罹患状況等を確認
- ・ 必要に応じて住民基本台帳閲覧等を行い90%以上の追跡率を目指す

● 医療情報活用

- ・ 地域住民コホートの国民健康保険加入者（約56,000人）の特定健康診査情報や医療費情報を取得、分析
- ・ 地域の基幹病院やみやぎ医療福祉情報ネットワーク（MMWIN）等と連携して、参加者の医療情報を電子的に収集し精度の高い疾患登録を行う

● 公的データ・発症登録

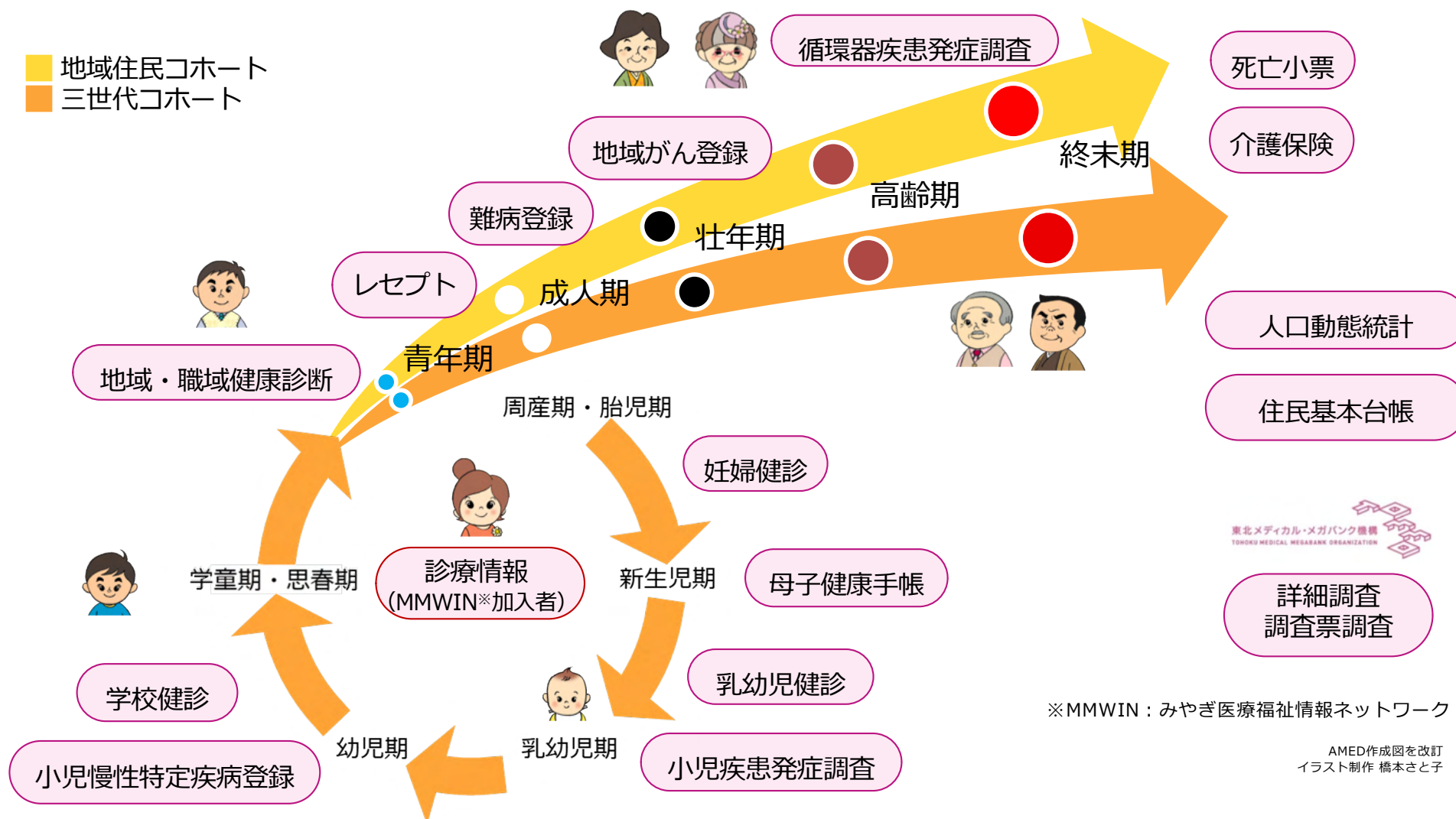
- ・ 関係機関と調整を行い、乳幼児健診データ、地域がん登録データ、人口動態統計データ等を活用する
- ・ 医療機関の協力を得て、発症登録票への記載やカルテ転記を行う

● 対面型調査（詳細調査）

- ・ 地域支援センター／サテライトに来所いただき、生理機能検査、バイオバンク用の試料取得（採血）等を行う。（参加者の7割程度の来所を目標としている）
- ・ 企業等の協力を得て、アドオン（追加）コホート調査を実施する
- ・ 対面型調査参加者にお願ひし、携帯端末等を利用した詳細なライフログデータの収集も開始へ。

ライフコースデータの情報収集

ライフコースデータのリンケージにより詳細な縦断的解析が可能に



自治体・地域とのコミュニケーション

自治体を訪問、協力協定・覚書などを締結

宮城県（県＋全35市町村）、岩手県（県＋調査実施20市町村）



シンポジウムの開催、各地でのイベント出展



各種印刷物を頒布し進捗を定期的報告

両機構がそれぞれニュースレターを発行



地元メディアに多数掲載・出演、 科学館に展示など



ToMMoは複合バイオバンク

複合バイオバンク

(Integrated Biobank)

= 解析センターを併設したバイオバンク
生体試料の分譲による枯渇を防ぐ

・ 生体試料：約400万本

DNA、血清、血漿、血液細胞、尿など

・ 情報

多様な疾患情報、血液・尿検査情報、
生理学検査情報、脳MRI検査情報、
ゲノム配列情報、血中代謝物情報、
診療・介護情報など



試料・情報分譲を実施中

- 膨大なデータを多くの研究機関（含民間）が活用
- 分譲審査は外部委員による委員会を実施
- 手数料程度の実費

産業界が利用しやすい知的財産の制度設計

これまでに50件の分譲を承認
共同研究も217件以上実施中

▶ JAXAや京都大学iPS研究所などとも共同研究



我が国の共用資産として今後AIはじめ叡智を結集して利活用可能

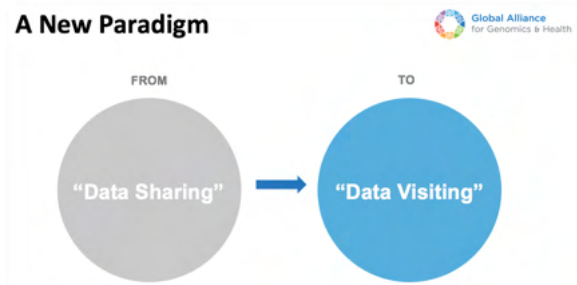
遠隔セキュリティエリア設置とその進捗

- dbTMM の膨大なデータと計算資源に高度なセキュリティを保って遠隔地からアクセス
- 幅広いデータシェアリングに貢献

AMEDスーパーコンピュータ
(ToMMo委託管理)



- 高度セキュリティエリアからスパコンへのVPN回線によるリモートアクセスの運用
- ゲノム解析データはじめ多様なデータを安全に共有



📍 運用中：28拠点

📍 準備中：9拠点

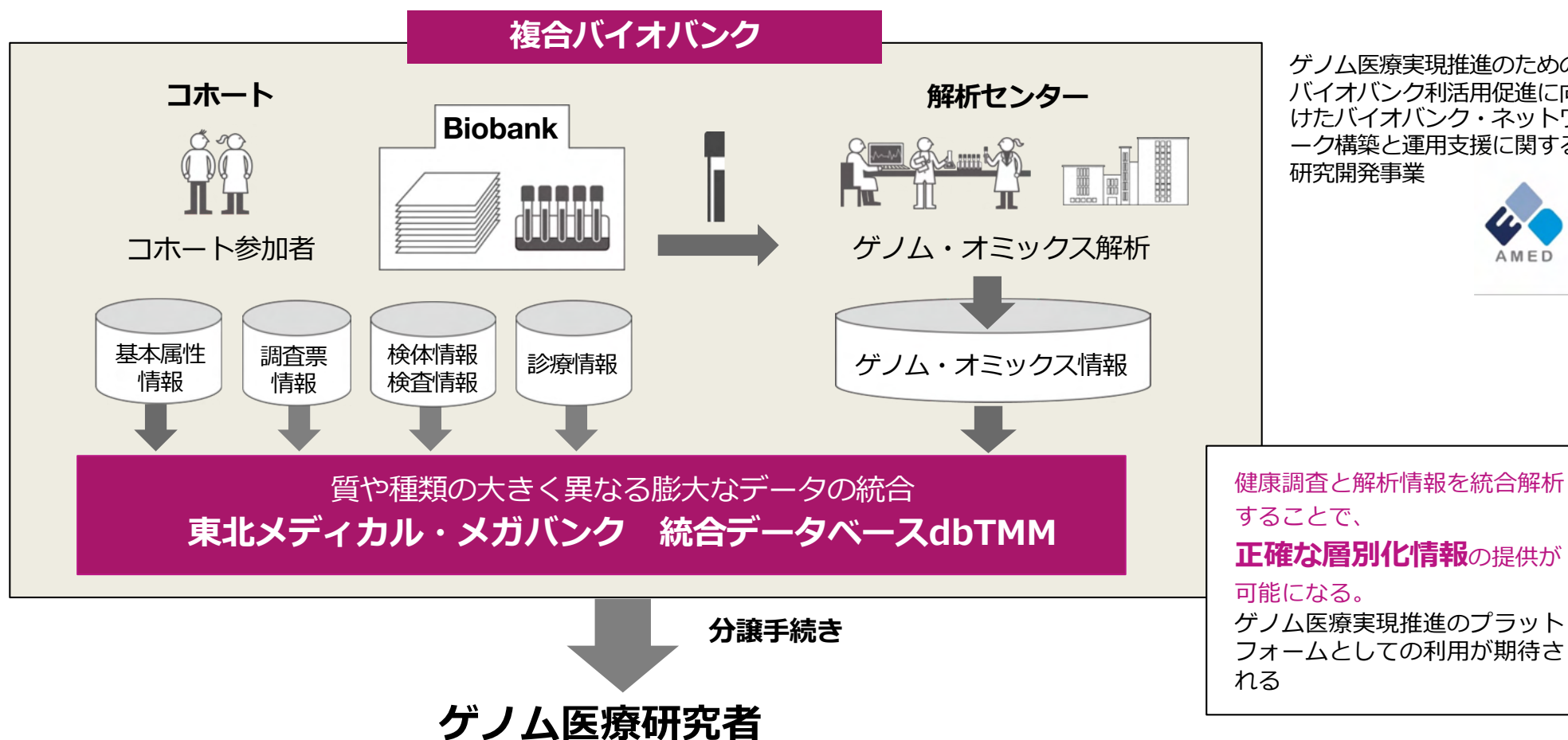
2020年7月日本橋三井タワーに
拠点オープン 共用エリア設置



統合データベース dbTMM の開発

統合・知識データベースにはゲノムコホート由来のデータが格納・蓄積されている

- 定められた登録・審査の手続きを経て全国の研究者が利用できる
- “大規模データ向け高速検索”や“検索後層別化集団の統計学的自動特徴付け”等の新たな機能が搭載されている



統合・知識データベースと情報分譲

ゲノム医療実現の基盤として大規模ゲノム
コホートの健康調査情報及び解析情報の
すべてを統合するデータベースを開発

検索例

体質（ゲノム配列情報）

8番染色体41519462（rs515071）= TT

かつ

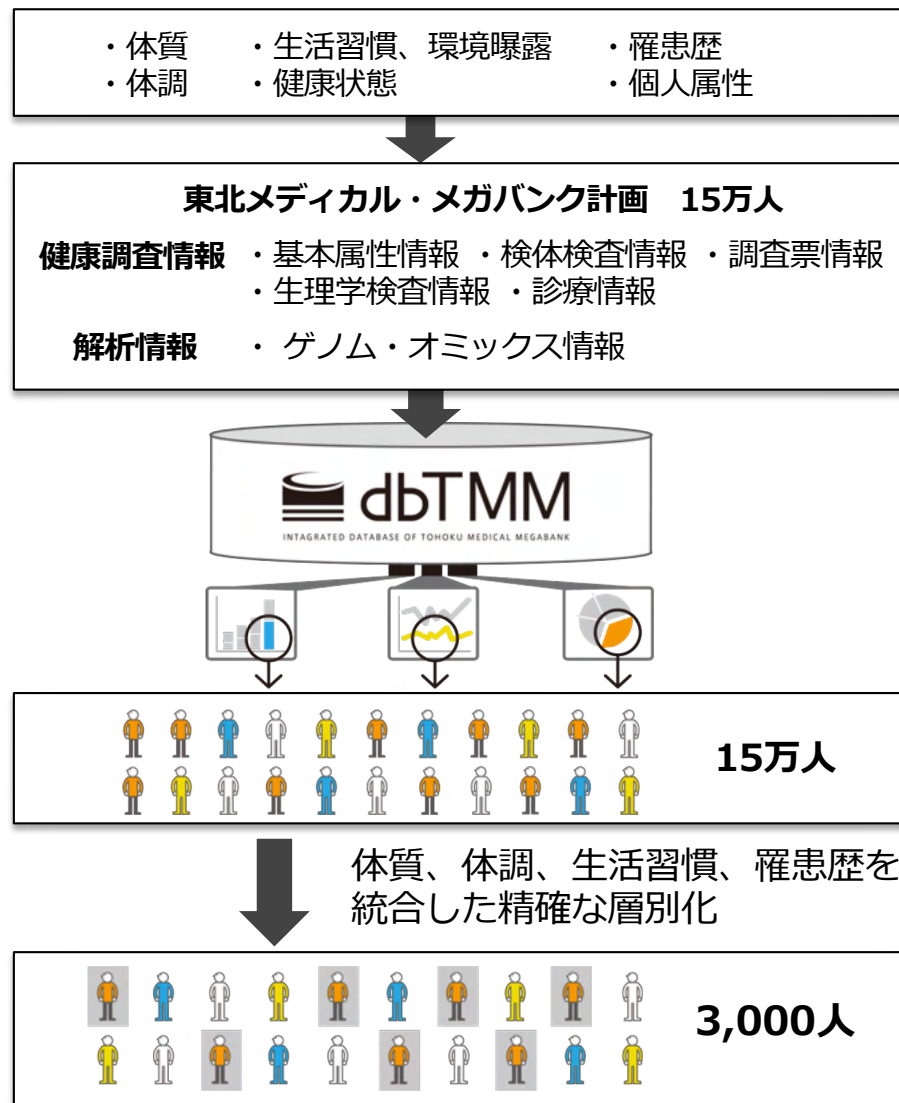
体調（検体検査情報）：HbA1c > 6.2

かつ

生活習慣（調査票（生活）情報）：飲酒の有無= 有り

かつ

罹患歴（調査票（生活）情報）：2型糖尿病= 罹患歴有り



TMM計画とToMMoのゲノム解析

先端的な解析を実施して価値の高いデータベースを作成・公開

全ゲノム解析の実施

- 全ゲノム解析を実施し、**日本人全ゲノムリファレンスパネルを構築**
- **8,300人分のリファレンスパネル (8.3KJPN)** 公開 (2020年)
- 長鎖シークエンスなど様々な技術やITを駆使し、**日本人のゲノム解析のひな型となる日本人基準ゲノム (JG1)** を構築 (2019年)、更に更新版**JG2**を公開 (2020年)

簡易ゲノム解析ツールの開発と大規模解析の実施

- 日本人に最適化した簡易ゲノム解析ツール「ジャポニカアレイ®」を開発しバージョンアップを継続 (2017年v2上市)、2019年刷新版**ジャポニカアレイ®NEO**を発表
- **令和2年度に15万人全員のアレイ解析を完了**

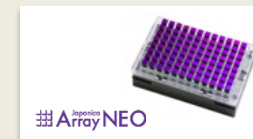
オミックス解析の実施

- 血漿中の代謝物等を解析して**日本人多層オミックス参照パネル jMorp を作成**
- 2.5万人分の代謝物の平均や分布情報 (**jMorp2020**) 公開 (2020年)
- 多層オミックス解析の実施と**リファレンスデータベース (iMETHYL) の公開**
- 1,100人規模のゲノム多型、DNAメチル化情報と遺伝子発現情報の平均や分布情報を公開

- 世界に先駆けて千人規模の全ゲノム解析を実施 (現在、世界は数十万人規模に)
- 複数名で構成される民族集団別の基準ゲノムは世界初



- 民族別アレイの開発は今や世界の主流
昨秋、Nature Medicine誌が、アレイを用いたゲノム検査の医療への活用を提言
- ゲノム以外のデータの重層化にも先駆的に対応



- 2013年11月 1,000人の全ゲノム解読完了
- 2014年12月 ジャポニカアレイ®を用いたゲノム解析サービスを開始
- 2015年12月 1,000人分の全ゲノム情報に基づき、アレル頻度情報を公開
- 2017年10月 ジャポニカアレイ® v2を用いたゲノム解析サービスを開始
- 2017年10月 5,000人分のオミックス解析データを公開
- 2018年6月 3,552人分をもとにした全ゲノムリファレンスパネル 3.5KJPNv2を公開
- 2019年2月 「日本人基準ゲノム配列」初版JG1を公開
- 2019年9月 4,773人分をもとにした全ゲノムリファレンスパネル 4.7KJPNおよび1.5万人分のオミックス解析データを公開
- 2019年9月 ジャポニカアレイ® NEOを用いたゲノム解析サービスを開始
- 2020年8月 8,380人分の全ゲノムリファレンスパネル8.3KJPN、日本人基準ゲノム第2版JG2、2.5万人分に拡大したオミックス解析データを公開

地元からのご支援とToMMoの地元への貢献

2012年9月18日宮城県と東北大学協力協定を締結
その後、県内全35市町村と協定締結



宮城県各地 7カ所に地域支援センター開設
健康調査の拠点、各地でスタッフを現地雇用



県内各地で健康に関するイベント開催、出展



参加者の声から

- お世話になりました。**健康を見直す機会**となりました。異常値又は改善すべき生活は遠慮なくお知らせ下さい。今後とも宜しくお願いします。
- スタッフの皆様方が親切で、**説明もわかりやすく**、楽しく健診を受ける事が出来ました。これからも地域医療の為に頑張って下さい。

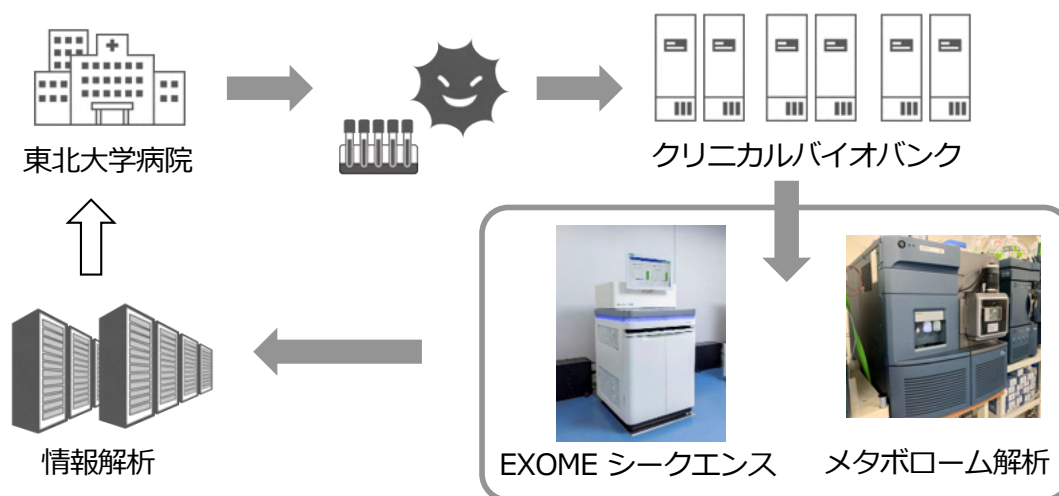
未来型医療創成センター（INGEM）



指定国立大学の柱の一つとして設立

短期目標: 日本人の**がん患者のために個別化医療**を数年の内に東北大学病院で実現する。そのために、ToMMoと連携し、日本人の基準ゲノムを作成する。
また、クリニカルシーケンス解析による変異情報の蓄積、及び各種疾患データや脳MRI等の画像データを組み込んだ臨床データベース構築を行う。

中長期目標: 日本人でのエビデンスに基づいた個別化医療・個別化予防を実現。



がんゲノム解析の実施

- シークエンス・情報解析の体制の構築
- 解析実施数
 - 正常部エクソーム解析 205検体
 - 腫瘍部エクソーム解析 225検体
 - 正常部RNA-Seq 12検体
 - 腫瘍部RNA-Seq 26検体

クリニカルバイオバンク

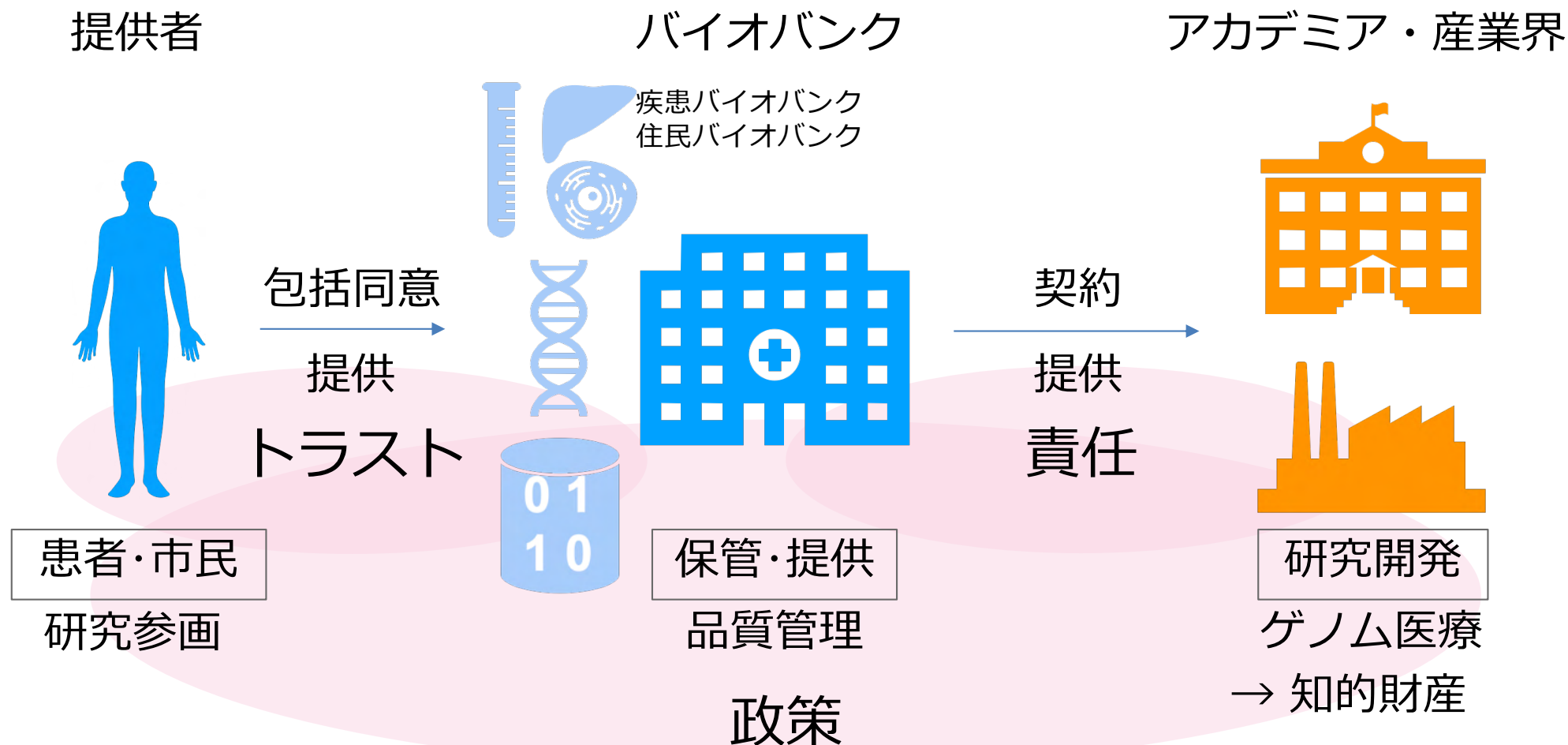
- 19診療科の血液試料と11診療科の組織サンプルを収集
- 8,600を超える液性サンプル、3,300を超える組織サンプルを収集済み。
- 新たに末梢血・骨髄液由来単核球、口腔内検体の収集も開始

クリニカルフェノーム

- 血漿中代謝物の網羅的定量系の構築
- 28がん種834検体の測定が終了
- がん以外の症例344検体の測定が終了

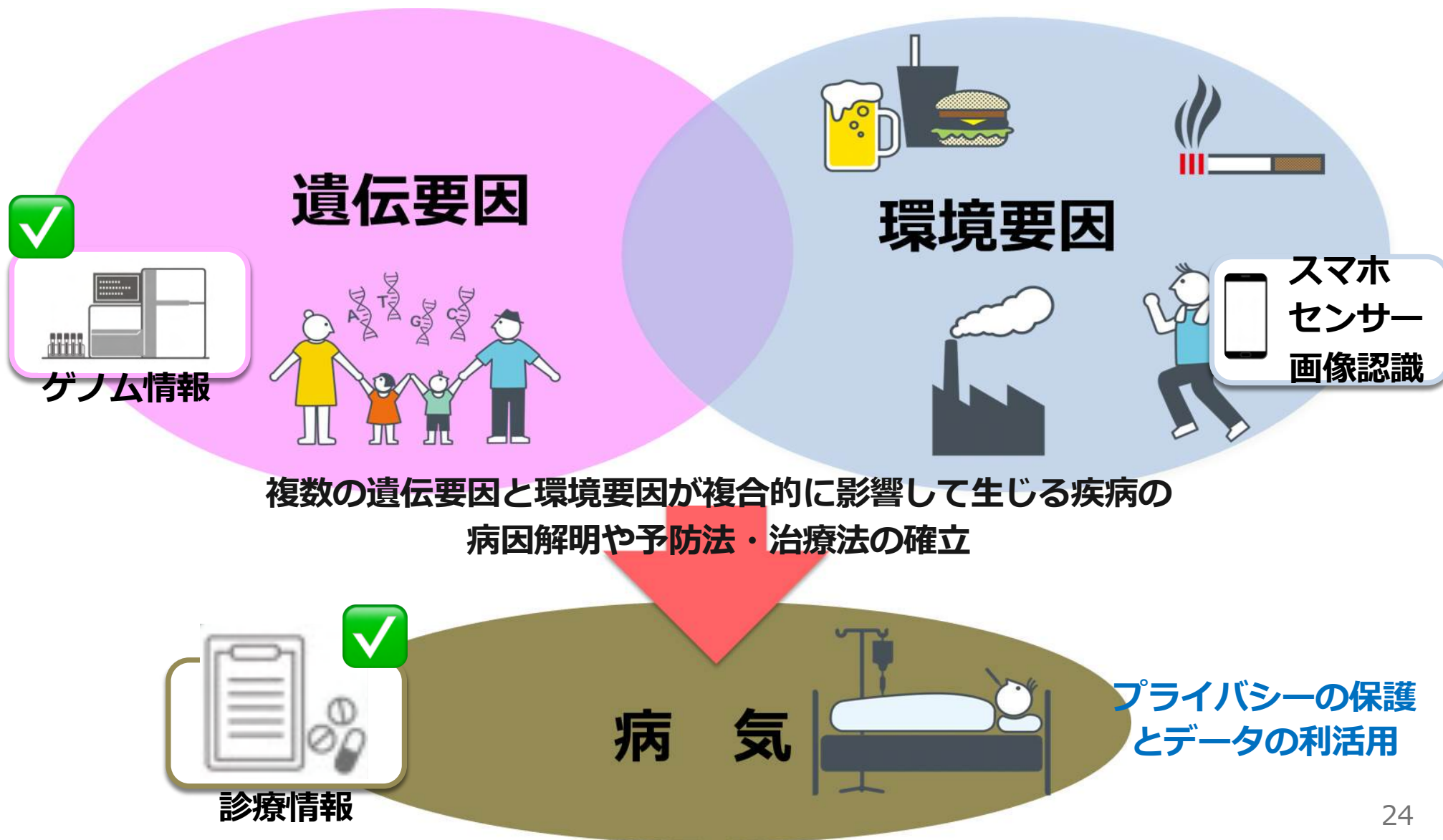
バイオバンクによるゲノム医療研究開発の促進

バイオバンクは生物試料のバイオリソースを収集・保管するレポジトリ



提供者からのトラストにより付託された試料・情報を品質管理してゲノム医療研究へ提供

コホート・バイオバンクのデータによる 未来型医療への取組



東北メディカル・メガバンク機構で活躍する人々

東北大学 学内 協力研究組織

医学系研究科
大学病院
歯学研究科
薬学研究科
情報科学研究科
加齢医学研究所
災害科学国際研究所
未来型医療創成センター



機構長

山本 雅之

副機構長

呉 繁夫
木下 賢吾
布施 昇男

機構長特別補佐

八重樫 伸生（研究科長）
斎藤 嘉信
小林 忠雄

総務・企画事業部

多賀谷 朋宏（事業部長）
長神 風二（副事業部長）
斎藤 嘉信
村上 有美
橋詰 拓明
櫻井 美佳

横田 博
境田 正樹
岸 郁子

コホート事業部

栗山 進一（事業部長）
寶澤 篤（副事業部長）
布施 昇男（副事業部長）
麦倉 俊司 菅原 準一
富田 博秋 鈴木 吉也
石井 正 宇留野 晃
中谷 直樹 小原 拓
濱中 洋平 小林 朋子

複合バイオバンク事業部

泉 陽子（事業部長）
大根田 絹子（副事業部長）
小柴 生造（副事業部長）
荻島 創一（副事業部長）
中村 智洋 熊田 和貴
田宮 元 木下 賢吾
勝岡 史城 清水 律子
元池 育子 田口 恵子
櫻井 美佳

7つの部門と事務部、事業推進の中心となる16の室およびセンター

合計約370名程度のスタッフ（GMRC / TCFを含む）

GMRC: genome medical research coordinator TCF: ToMMo clinical fellow

