

東北メディカル・メガバンク計画の取組

2017年4月21日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

山本 雅之



いわて東北メディカル・メガバンク機構
IWATE TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION

東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



東北メディカル・メガバンクの構築

東日本大震災からの創造的復興に向けて

被災地住民の
長期健康支援

医療情報のIT化と
次世代型地域医療
体制の確立

若手医療人を
引きつける魅力ある
プロジェクト

循環型医師支援制度

大規模ゲノムコホート・
複合バイオバンクの形成

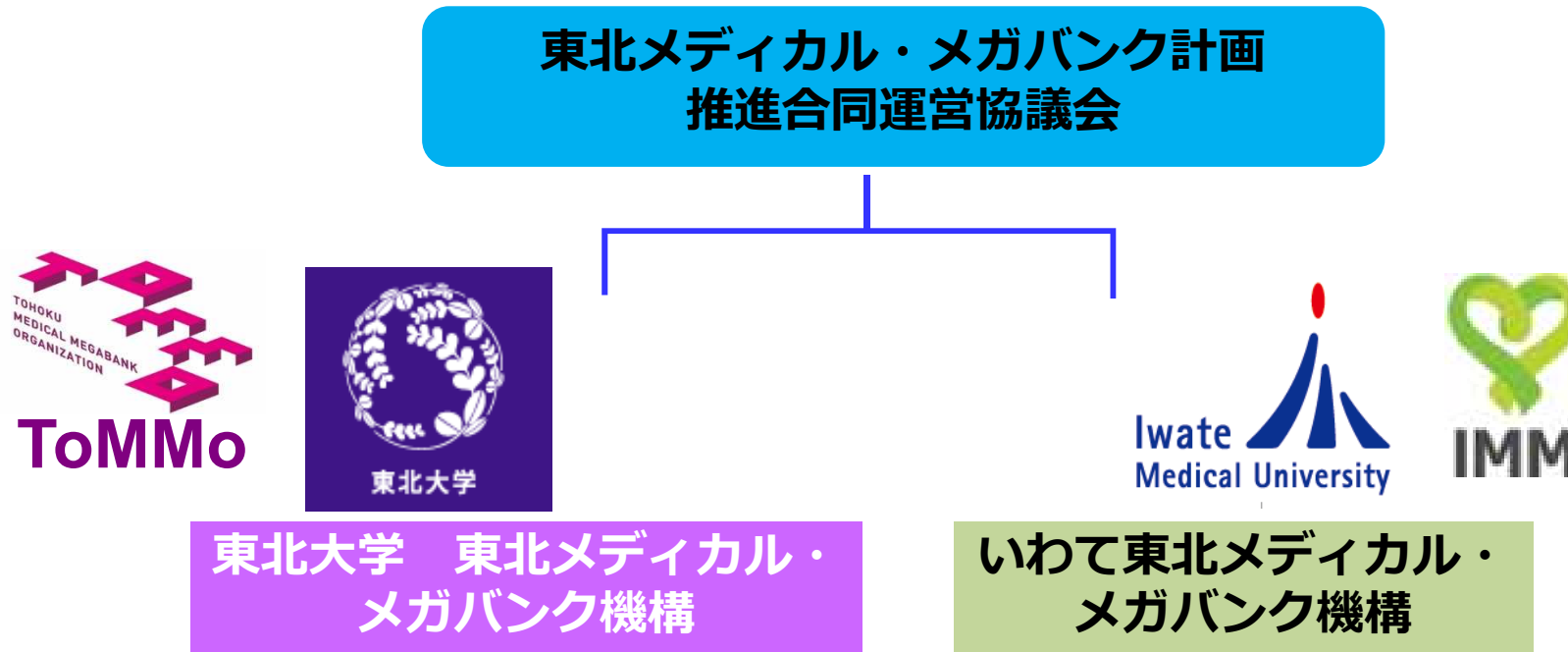


個別化予防・医療の
基盤情報創出・共有
と解析研究

宮城医療福祉情報
ネットワーク
(MMWIN)
地域共有型電子カルテ網

東北メディカル・メガバンク計画

東北メディカル・メガバンク（TMM）計画の実施機関

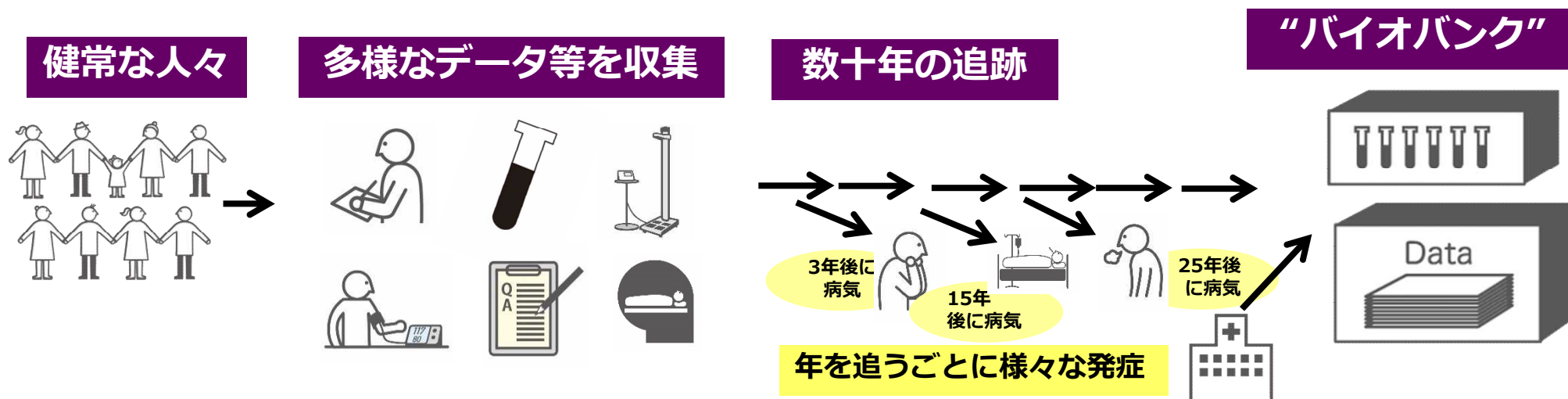


- 平成24年2月 ・東北大学に「東北メディカル・メガバンク機構」を設置
- 7月 ・岩手医科大学に「いわて東北メディカル・メガバンク機構」を設置
- 平成25年5月 ・東北大学と岩手医科大学が協力協定を締結

大規模ゲノムコホート調査で挑む次世代型医療の課題

大規模ゲノムコホート調査

- 複数の遺伝と環境の要因が影響して引き起こす疾患の病因解明や予防法・治療法の確立には[ゲノムコホート調査とバイオバンク構築](#)が必須
- 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ることも可能になる ⇒ 早期治療につながる
- 病気にならなかった人のデータもわかる ⇒ 比較から予防法の解明につながる
- 症状の進行を追うことができる
- ゲノムコホート研究は次世代医療の中心である「個人の体質（遺伝要因）」に合わせた予防医療（PHC）確立の鍵となる



TMMではどのようなコホート調査が実施されているのか

東北メディカル・メガバンク計画における 地域住民コホート・三世代コホート

■ 地域住民コホート：

沿岸部を中心に **8万人以上**の成人の登録目標を達成（特定健診共同参加型・地域支援センター型）

■ 地域住民コホート

宮城登録者 52,212名

岩手登録者 31,861名

総計 84,073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

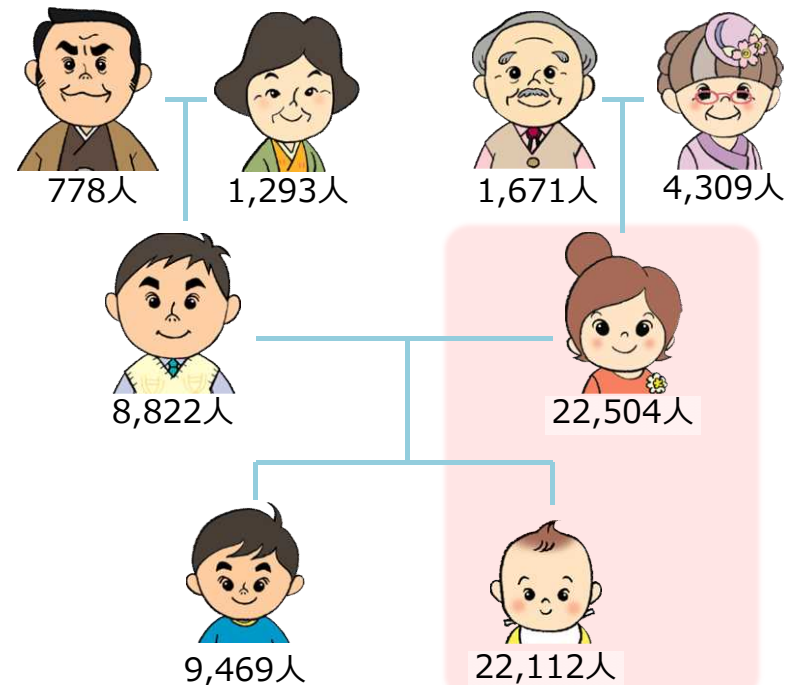
登録者 72,485名

（2017年4月5日現在）

■ 三世代コホート：

産院などで妊婦さんを中心に協力依頼。子世代、親世代、祖父母世代の三世代。**7万人規模**での実施

※ 家族歴があることで、科学的な質の高いデータが得られる



2017年4月5日現在

イラスト制作 橋本さと子

TMMのゲノム解析研究戦略

アイランド
deCODEジェネティクス

TMMのコホートデザインの特徴

地域住民コホートを基盤とした全ゲノム解読とそれに基づくエスニックアレイ作出、同アレイを用いた全ゲノム解析に三世代コホートを用いた家系解析を組み合わせ、疾患原因遺伝子の特定と検証を目指す先進モデルである

deCODE の特徴

全ゲノム解読とそれに基づくアレイ解析に広範な家系図を用いた解析を組み合わせ、次々と疾患原因遺伝子を特定している先進モデルであるが、企業が実施している点での限界もある

地域住民コホート

数千人の全ゲノム解析によるリファレンスパネル作製
被災地住民の長期健康調査
環境要因同定

日本人ゲノムリファレンスパネル

疾患NGS解析のフィルターの役割
日本人のアレル構成解析
エスニックアレイの作出

ジャポニカアレイ

数万個の変異からの絞り込み

ゲノムインピュテーションにより全ゲノム補完解析
多くのコホートへの適用して大規模データを得る
100万人コホートなどはNGSをしなくてもOK

三世代コホート

(再構成された大規模家系)

数百個の変異からの絞り込み

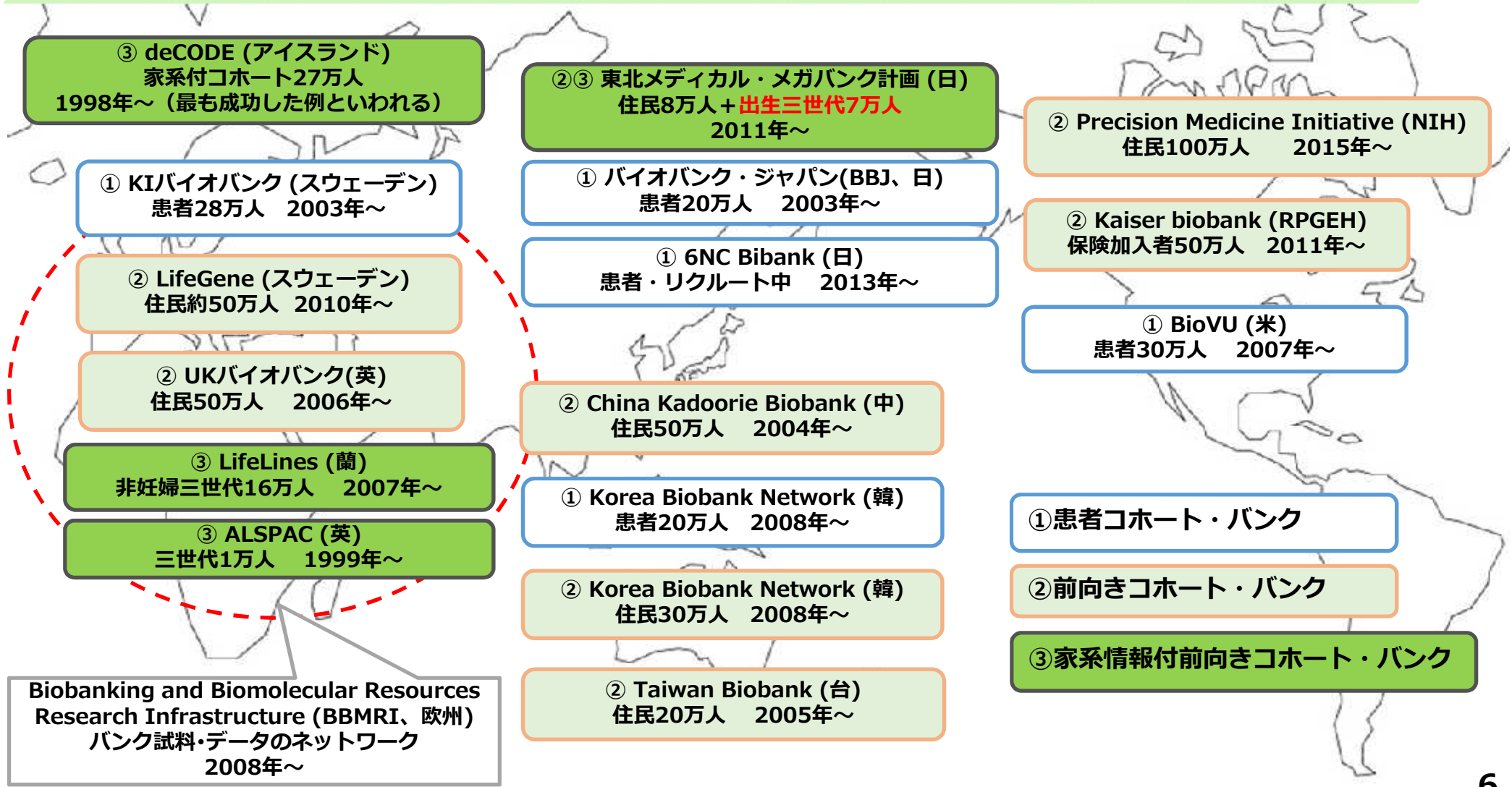
トリオ解析など家系情報を利用した疾患関連遺伝子の絞り込み
De novo変異の解析
産科・小児疾患への取り組み

アソシエーション解析

遺伝子-環境相互作用の解明

世界の主なコホート・バイオバンク

- 歴史的には①⇒②⇒③と発展してきた
- 患者コホート・バンクは古くより多数存在
- 前向きコホート・バンクは超大規模化
- 大規模家系付コホート・バンクに期待が集まっている



TMMコホート調査の対象疾患

- 本事業は、健常人を対象とした前向きコホート調査であり、集団として見たときに、参加者の方々が今後罹患する可能性のある疾患すべてを対象としている
- 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している
- 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**としている

成人：

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）、妊娠高血圧症候群

小児：

アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、喘息）、自閉スペクトラム症、低出生体重児

地域支援センター・サテライト

- 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
- 宮城県内7カ所・岩手県内4カ所に設置

地域支援 仙台センター



東北メディカル・メガバンク棟



(株)仙台放送 掲載許諾済



(株)仙台放送 掲載許諾済

TMMコホート調査の調査項目

採血：協力者全員より34mlの採血

血清 9ml	回付項目は後述 ◆結果回付用
全血 2ml	貧血検査用 ◆結果回付用
血糖測定用 2ml	血糖値、HbA1c検査用 ◆結果回付用
血漿 7ml	ヒトゲノム・遺伝子解析用
血清 9ml	血清保存（バイオバンク）用
ヘパリン採血 5ml	血液中の細胞保存用

(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	

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、既往歴、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)

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

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

長期間追跡調査

疾患発症、死亡（死因）

医療（電子）情報の活用

平成29年度からの追跡調査

以下の追跡調査については、参加者からの同意を得ており、平成29年度より本格的に実施する

1. 調査票による追跡（郵送・Web）

- コホート参加者全員に対し、定期的（1年～2年に1回）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。

2. 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。

3. 公的データ・発症登録

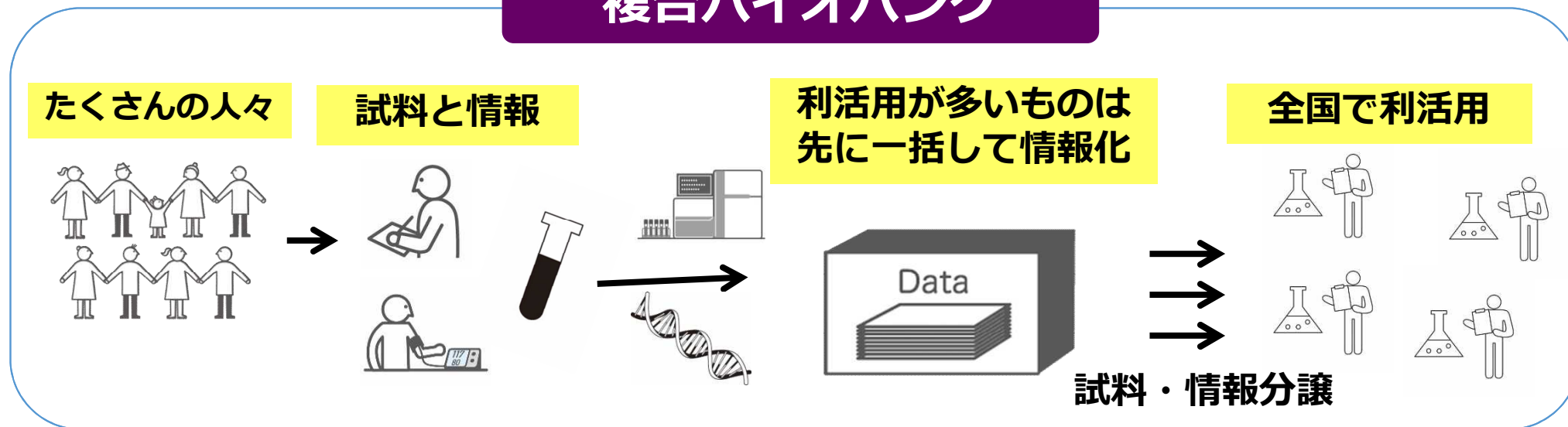
- 関係機関と調整を行い、乳幼児健診データ、地域がん登録データ、人口動態統計データ等を活用する。
- 医療機関の協力を得て、発症登録票への記載やカルテ転記を行う。

4. 対面型調査（詳細二次調査）

- 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する）
- 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。

複合バイオバンクから次世代医療へ

複合バイオバンク



作業の自動化とLIMS導入で信頼性の高いデータ管理

- データのQCを徹底
- LIMS*の導入により信頼性の高いデータ管理と人為的なエラー防止を実現

*Laboratory Information Management System

ISO9001取得 (2015.06)
ISO27001取得 (2016.03)

平成27年8月より試料・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）で活用できる
- 分譲審査は外部委員による委員会を実施
- 費用は実費ベース
- **知的財産は基本的に分譲先に帰属**

これまでに4件の情報分譲を承認
(公的研究機関2件、大学2件)

研究者が利用可能な試料と情報

■ 申請書による審査を経て利用可能

- DNA、血清、尿
- ゲノム配列情報/多型情報等（スパコンでの制限公開）
- 疫学情報（産科的疾患、家系付横断解析に関する基本情報（性別・年齢等）、生化学検査情報、調査票情報）
- 「dbTMM」の利用

約11,000人分の基本属性情報、健康調査情報、ゲノム情報を登録

■ オープンアクセス

■ Integrative Japanese Genome Variation Database



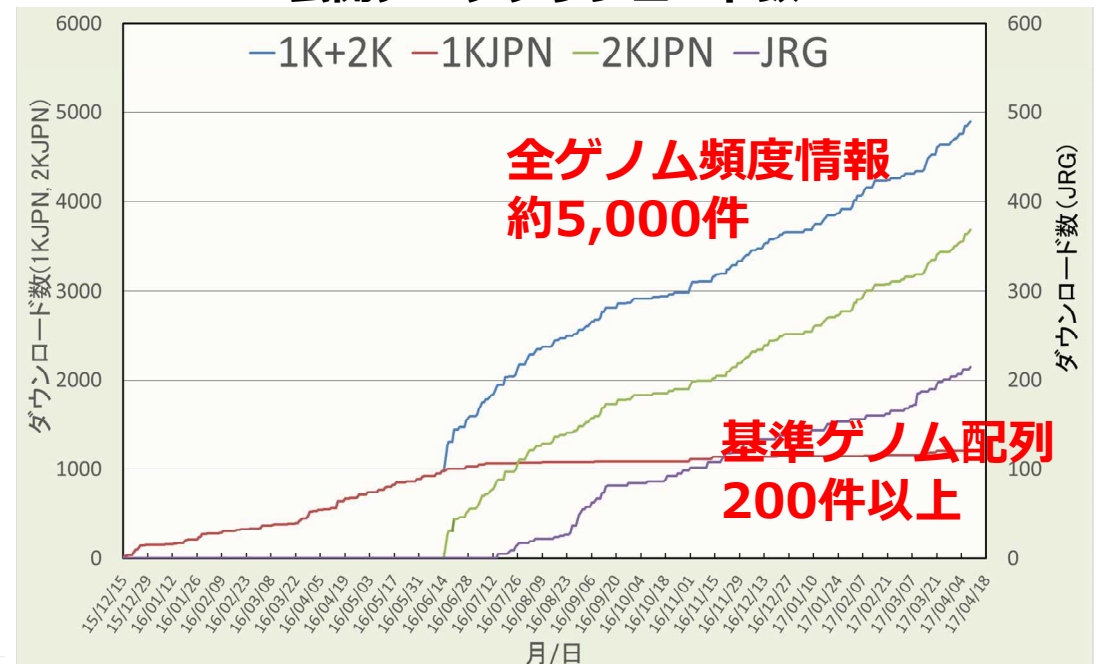
■ Japanese Multi Omics Reference Panel



■ 3層オミックス参照パネル (岩手医科大IMM)



公開データダウンロード数



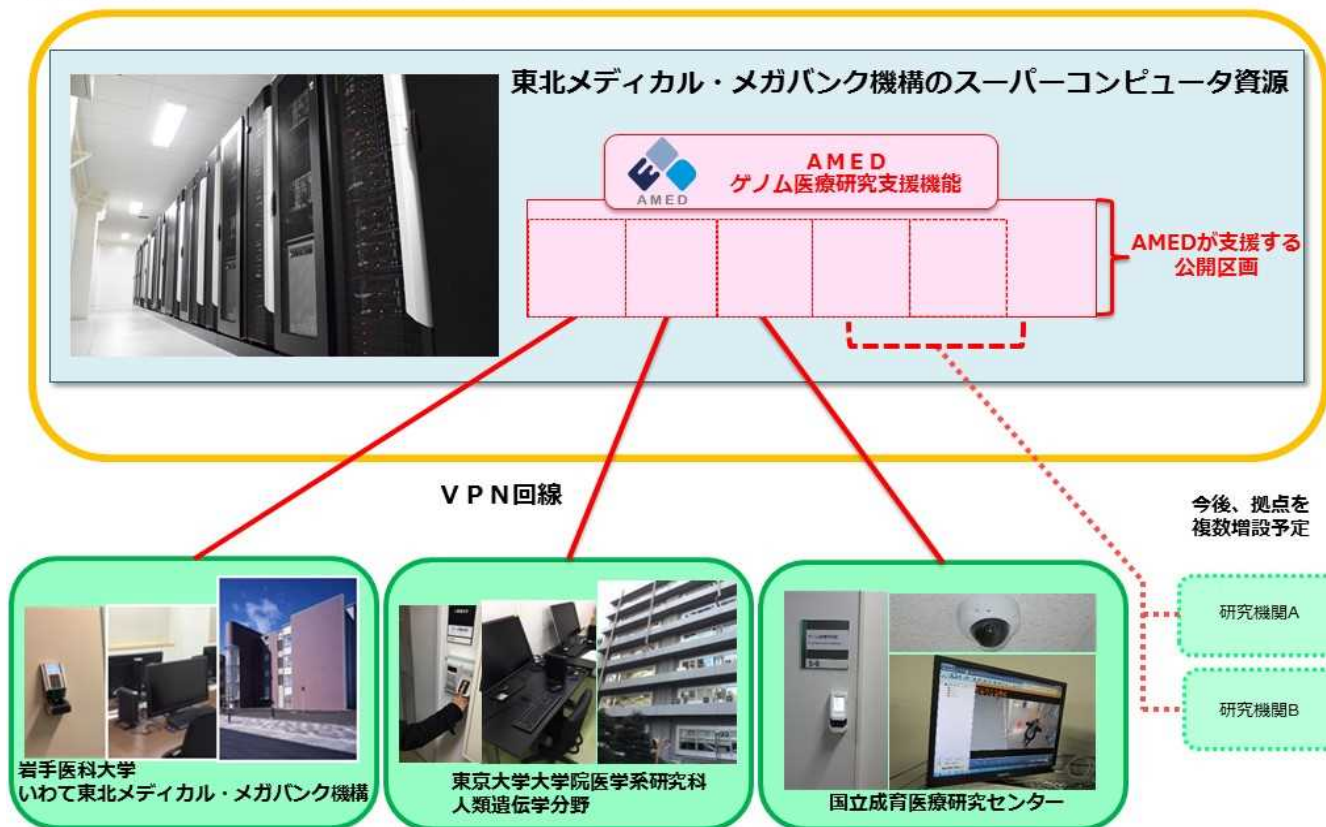
複合バイオバンクにおけるスーパーコンピュータの役割

- データバンク
- ゲノム情報解析（外部研究者の利用含む）

テープストレージでバックアップ



東北大学東北メディカル・メガバンク機構



遠隔地からのアクセスのため、高度セキュリティルームからスパコンへのVPN回線によるリモートアクセスの運用

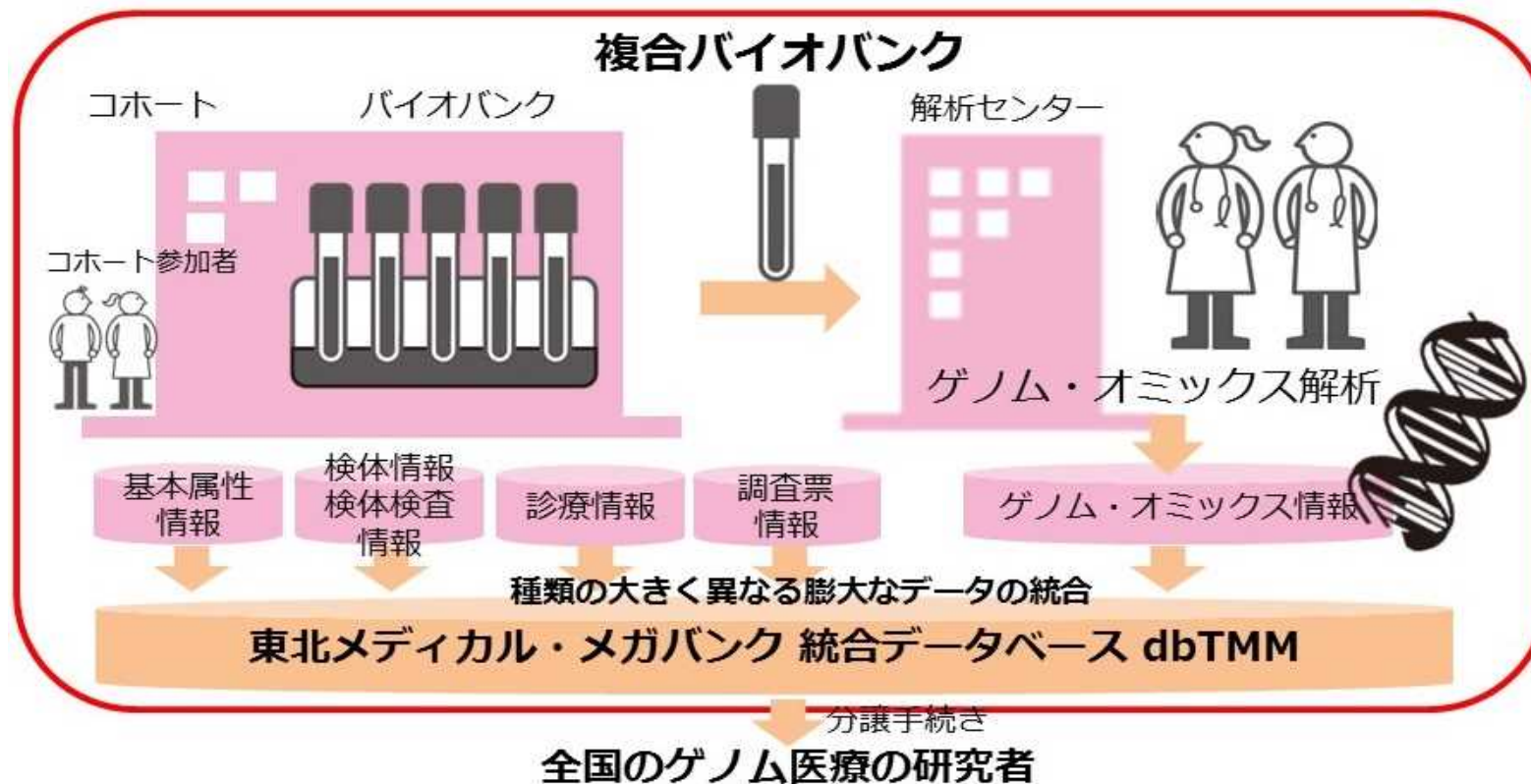
統合データベース「dbTMM」の開発

統合・知識データベースには大規模ゲノムコホート調査由来の、

1. 基本情報（性別、年齢等）
2. 生化学検査情報
3. ゲノム・オミックス情報
4. 質問票情報
5. 生理学検査情報
6. MRI検査情報 など

が格納されており、試料・情報分譲申請をして分譲を受けたい情報があるかを検索することができる

- 本データベースは、定められた登録・審査の手続きを経て全国の研究者に利用される
- 全ゲノム配列解析情報等に非常に強力な機能である“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



健康調査及び解析情報を統合して精密な疾患登録をすることで、正確な層別化の提供が可能になり、ゲノム医療実現化の推進のプラットフォームとしての利用が期待される

東北メディカル・メガバンクにおけるゲノム解析

約4,000人分の全ゲノム解析を完了

- 単独の施設で遺伝的に均質性の高い国民集団を高精度に解析した事例は世界初

2,800万個の遺伝子多型 / 1,800万個を越える新規多型を同定

- 新たに発見された多型の多くは比較的希な頻度（頻度 1%以下）のもの
- **平成28年6月15日に2,049人分の頻度情報を公開**
- **平成29年前半に約3,500人分の頻度情報を公開予定**

約23,000人分のDNAアレイ解析を実施

- 試料・情報分譲の準備中（**約10,000人については分譲実績あり**）
- 日本人向けに高度に最適化された**ジャポニカアレイ®**を活用

日本人基準ゲノム配列（JRGv1）を一般公開

- 長鎖読みとり型の次世代シーケンサーを用いて、日本人の全ゲノム解読を実施
- 約3,700箇所の新たな挿入配列（約250万塩基）の同定
- **国際ヒトゲノム参照配列に代わって利用することで、ゲノム解読精度向上**

日本人向けに高度に最適化したDNAアレイの作出

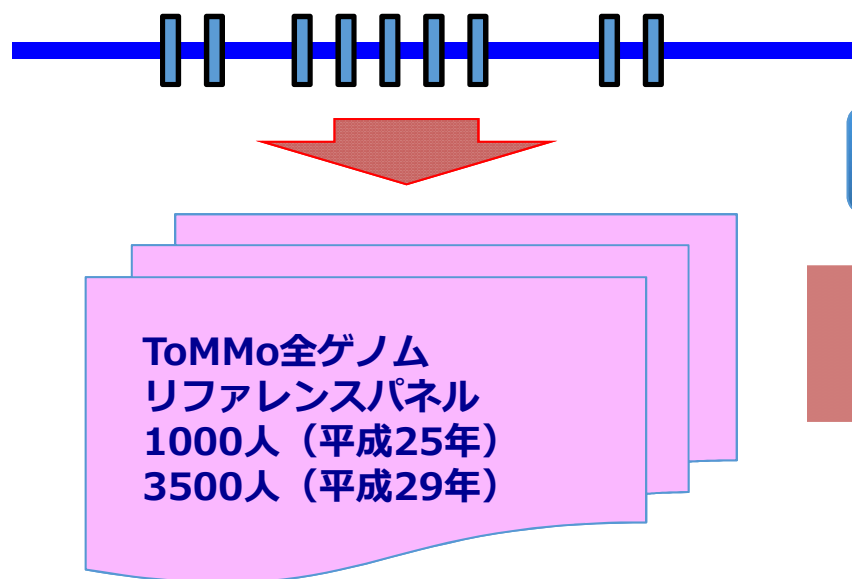
ジャポニカアレイ®

- 高品質の東北メディカル・メガバンク全ゲノム参照パネルからデザインしたもの
- SNP数を最小化しつつ疑似全ゲノム解読を可能にする
- 多くのコホート研究に活用され、個別化医療・個別化予防の普及による社会の活力向上に資することが期待される

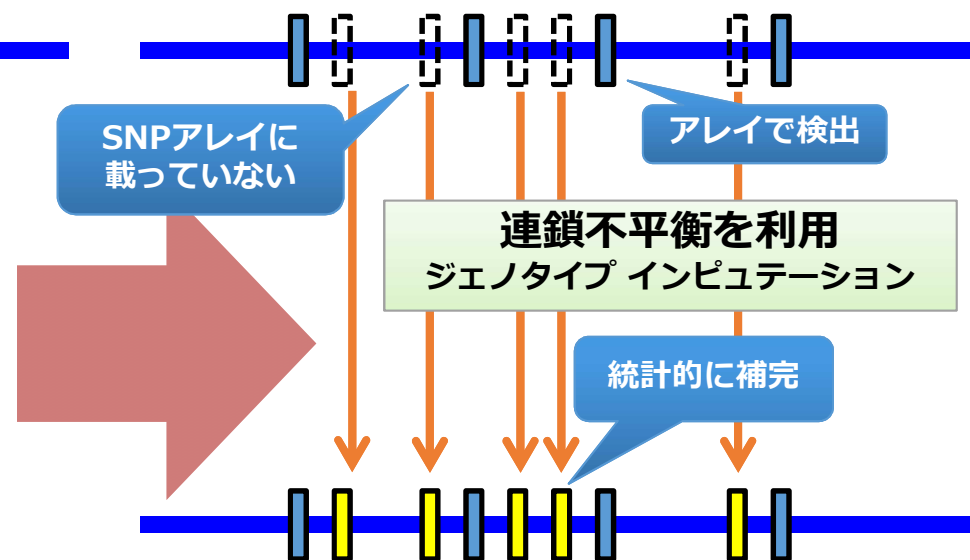


東芝から2014年12月1日に
ジャポニカアレイV1.0が上市

NGSによる全ゲノム解析
(20-30万円/人)



ジャポニカアレイによる解析
(2万円台/人)



コホート参加者のオミックス解析結果を公開中

コホート参加者の血漿から**プロテオーム/メタボロームの統合解析**を実施して、**結果を公開中**

- 一般住民501人分の**血漿中代謝物の濃度分布**や**タンパク質の頻度分布**を明らかにし、**日本人多層オミックス参照パネル (jMorp)** として2015年7月2日に公開
- 2016年8月29日に1,008名まで拡張 (jMorp2016)

コホート参加者1,008人の血漿中の代謝物やタンパク質の平均値や分布情報を公開

Japanese Multi omics reference panel (jMorp)



項目	公開内容
基本情報	性別・年齢・BMIの分布
NMRメタボローム解析	37代謝物の定量値の分布
MSメタボローム解析	同定された数百種類の代謝物の名称と頻度分布
MSプロテオーム解析	同定された数百種類のタンパク質の名称と検出された人の割合



2015年7月2日のサイト公開以来、本年1月5日までに、
86か国から、
延べ**6,198**のセッション、
37,968のページビュー

近日中に jMorp2017
公開予定！

3層オミックスレファレンスの公開

コホート参加者の白血球からゲノム/メチローム/トランスクリプトームの解析を実施して、結果を公開中

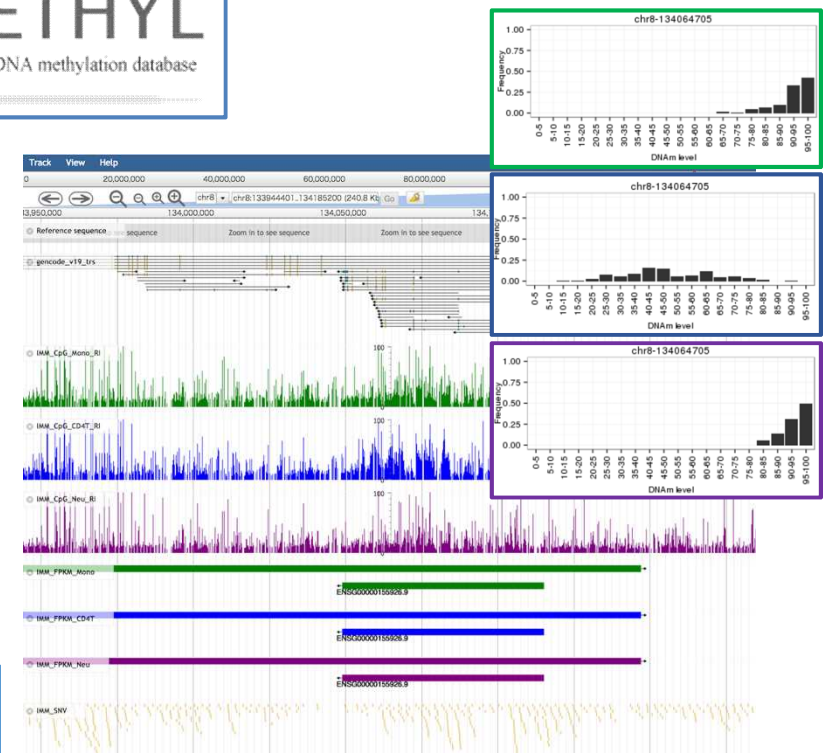
- 一般住民102人分の単球およびCD4陽性Tリンパ球の全ゲノム規模のDNAメチル化情報と遺伝子発現情報の平均や分布を明らかにし、全ゲノム情報と合わせて日本人多層オミックス参照パネル (iMethyl) として2016年4月14日に公開
- 2017年3月31日に好中球のデータの追加、エピゲノム多型情報 (RI: reference interval) を追加

100人以上のコホート参加者のゲノム多型、白血球のDNAメチル化情報と遺伝子発現情報の平均値や分布情報を公開

iMethyl (integrated DNA methylation database)



項目	公開内容
基本情報	性別・年齢の平均と分散
全ゲノム解析	頻度1%以上の位置塩基多様体の頻度
DNAメチル化解析	およそ2,000万ヶ所のDNAメチル化の頻度、平均、分散、RI
トランスクリプトーム解析	およそ6万の転写産物の発現情報



2016年4月14日のサイト公開以来、本年3月9日までに、
30か国から、延べ**1,752**のセッション、**4,877**のページビュー

企業との協力の2例

東芝

- 東北大学と協力協定
- 東北大学と共に文科省・JSTによる「革新的イノベーション創出プログラム (COI-STREAM)」事業に採択

日本人1000人規模の全ゲノム (30億のDNA配列/人)
* 解読は約40万円/人

東北大学

1000人 x 30億塩基対の情報から
日本人の「輪郭」を知る60万塩基対情報を抽出

東芝

抽出した60万塩基対超の情報だけを
読むDNAアレイをつくり、上市
* 解読は約2万円/人



ジャポニカアレイ®

2014年12月以来、2万超の販売

個別化医療・予防の普及による社会の活力向上に資するとともに被災地の創造的な復興に貢献

NTTドコモ

- 東北大学東北メディカル・メガバンク機構と共同研究契約
- 当計画の三世代コホート調査への追加調査 (=Add-on Study) として計画

三世代コホート調査実施医療機関の一つ、東北大学病院で対象妊婦に追加のお声掛け

東北大学

新たな同意をとり
日々のライフログを取得

参加妊婦に専用の携帯端末を貸出し、毎日の活動量等を専用のアプリに記録してもらい、電子的に回収

NTTドコモ

約300名の参加者から約600万点のデータ収集

妊娠関連の病気の予防や早期発見など、お母さんと赤ちゃんの健康づくりに貢献

ゲノムプラットフォーム連携センター

ゲノムプラットフォーム連携センター

(2016年7月設置)

オールジャパンでの解析支援体制
研究交流の拠点化

循環型研究者育成



拠点形成による
学際的人材育成

OJT: 若手研究者育成

→ RAから研究者へ
OJT: on the job training

- 計算資源 (スパコン) の共用
- 共同研究の推進
- インピュテーションサービス



東北メディカル・
メガバンク機構



東北大学大学院
情報科学研究科



東北大学大学院
医学系研究科

実データを利用し
た実践的人材育成



A 大学



B 病院



C 研究所



D 大学

企業とも連携

TOSHIBA
Leading Innovation >>>

東北メディカル・メガバンク事業に必要な人材

ゲノム医学研究コーディネーター (GMRC)

- コホート調査における参加者リクルート、地域医療の支援を行う人材
- 看護師、保健師、検査技師、一般適性者を被災地域で採用し、採用後、必要な教育、研修を実施して試験に合格したものをGMRCと認定
- 375名のGMRCを育成（うち日本人類遺伝学会認定174名）（全国の学会認定GMRCは533名）

認定遺伝カウンセラー (CGC) / 臨床遺伝専門医

- コホート参加者に対するゲノム情報の説明、次世代ゲノム医療・個別化医療を担う人材
- 東北大学の遺伝カウンセリングコースには6名在籍中
- 平成26年度に1名CGCを雇用（全国の認定遺伝カウンセラー149人）
- ToMMo所属の臨床遺伝専門医は現在4名

生命情報科学者 / バイオインフォマティシャン

- ゲノム情報のインシリコ（コンピュータ）解析に従事する人材
- 現在、東北大学、岩手医科大学において、教授・准教授5名、講師・助教・助手等15名、ポスドク・技術職員12名体制となっている
- 東北大学大学院医学系研究科、情報科学研究科で専門授業を開講。岩手医科大学大学院医学系研究科にゲノムコホート研究・生体情報解析学コースを設置

データマネージャー (DM) / メディカルクラーク (MC) / 医療情報技術者 (MI)

- コホート情報、医療情報のマネジメントを行う人材
- On the job training (OJT) で養成している
- 現在、DM 9名、MC 1名、MI 2名が従事している

東北メディカル・メガバンク計画の今後の展望

東北メディカル・メガバンク計画の第2段階の推進に係る基本方針（最終とりまとめ）
平成29年3月31日 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課

■ 被災地の健康管理への貢献

- ・ 約15万人の参加者を対象にした追跡調査、二次調査、診療情報収集
- ・ 分析結果の自治体等への提供

■ ゲノム医療研究の基盤構築

- ・ 約15万人規模のゲノム解析（ジャポニカアレイの活用）
- ・ 8,000人の高精度全ゲノム参照パネル構築
- ・ 国際標準的なオミックス解析手法の確立
- ・ 収集した試料・情報の早期の分譲
- ・ スパコン等ゲノム解析基盤の供用

■ 個別化医療・個別化予防の先導モデルの構築

- ・ 遺伝情報回付パイロット研究の推進
- ・ 高血圧、アトピー性皮膚炎、脳梗塞等の疾患発症リスク予測手法の開発

■ ゲノム医療実現のための環境整備等への貢献

- ・ 人材育成、遺伝リテラシー向上、倫理的課題への取り組み