

東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）訪問研修

九州大学では、「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」が実施予定である東北大学拠点との『拠点間リトリート』の準備段階として、平成29年12月18日（月）に、東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）の訪問研修を実施しました。



1. はじめに

近年、個別化医療・個別化予防の発展が期待され、日本全国において様々な取り組みが加速している。その中で、東北メディカル・バンク機構は、約 15 万人を対象に大規模ゲノムコホート調査を行うという他に類をみないプロジェクトを展開している。今回、九州がんプロ養成プランの一環として、その取り組みを学ぶべく、東北メディカル・バンク機構へ見学に行った内容を報告する。

2. 東北メディカル・バンク計画について

東北メディカル・バンク機構(ToMMo)に到着した後、長神特任教授より ToMMo と東北メディカル・バンク計画についての説明を受けた。東北メディカル・バンク計画は、未だ記憶に新しい平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災直後に、その復興に向けた未来型プロジェクトとして立案された。具体的には、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、さらに若手医療人を引きつける魅力あるプロジェクトを構想理念とし、それを大規模ゲノムコホート・複合バイオバンク形成と個別化予防・医療の基盤情報創出・共有と解析研究によって達成する計画である。実施機関は、東北大学による東北メディカル・バンク機構と岩手医科大学によるいわて東北メディカル・バンク機構から構成される。

3. 大規模ゲノムコホート調査について

東北メディカル・バンク計画の中核を成すのが、大規模ゲノムコホート調査である。これは健常人を対象に様々なデータを収集し、数十年の追跡を行うことでデータを蓄積したバイオバンクの構築を目指すものである。地域住民コホートと三世代コホートの2つに分かれ、前者は地域住民のうち成人を対象に約8万人の登録を行うものである。後者は、妊婦を対象に協力を依頼することで、子、親、祖父母と三世代の包括的登録を目指すものであり、7万人が対象となった。地域住民コホートは、2016 年 3 月末に目標を達成しリクルートが終了しており、最終的に宮城県で 52,212 名、岩手県で 31,861 名の、のべ 84,073 名が登録されている。三世代コホートは、2017 年 11 月時点で 73,032 名の登録である。

コホート調査の対象疾患は、登録者が今後罹患する可能性のある疾患全てを対象としている。その中で、5 大疾患として、悪性新生物、心臓病、脳血管疾患、糖尿病、精神疾患が代表とされるが、その中でも被災地住民で既に患者数の増加や病状の悪化が確認されている心血管障害、糖尿病、PTSD やうつ病のような精神神経疾患、認知症、呼吸器疾患、妊娠高血圧症候群、小児におけるアレルギー疾患、自閉症スペクトラム症、低出生体重児などが優先的な解析対象疾患とされている。また、採血検査に加え希望に応じて、眼科的検査、MRI 検査、聴力検査、呼吸機能検査、血圧測定、口腔内診察、頸動脈エコー検査、体組成計、心電図、踵骨骨密度、タブレットアンケート調査などが実施される。これらの検査は、東北大学病院の敷地内にある ToMMo の施設だけでなく、各地に設置された地域支援センターでも実施される。採血は、ヒトゲノム・遺伝子解析用だけでなく、血清ペプシノゲン、ヘリコバクターピロリ抗体、IgE、シスタチン C などの測定や、血球細胞保存用、血清保存用などにも用いられる。追跡調査は、参加者全員対して、定期的に1年~2年に1度、郵送もしくは Web で行われる。前述の各種検査を含む対面型調査も登録から約 4 年程度後に行われる。また、県内基幹病院と連携して、参加者の診療情報の提供を受ける仕組みの構築も予定されている。

4. 複合バイオバンクについて

ToMMo により実際される大規模ゲノムコホート調査は、最終的に複合バイオバンクとなる。複合とは、血液や尿のメタボローム・プロテオームや、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム、MRI 含めた各種生理機能検査と健診結果、病歴情報を全て含むということによる。今回の見学では、採取サンプルが保存、解析されるまでの

一連の施設を見学することができた。見学順序は、バイオバンク室→シーケンス解析室→スーパーコンピューター室→仙台センターの順であった。参加者はまず仙台センターで、情報の入力、採血、採尿、心電図、頸動脈エコー、歯科受診、眼底検査、呼吸機能検査、MRI などを受ける。仙台センターは布施教授にご案内頂いた。MRI を除く各種検査が一部屋内で施行可能となっており、各種検査を効率的に受けることが可能になっていた。心電図検査は院内の循環器医師の協力の下行われているとのことであった。バイオバンク室は、峯岸教授によりご案内頂いた。各々別の階にある液体窒素タンクと-80 度の冷蔵室に分かれており、液体窒素タンク室のすぐ近くの部屋には、自動血液分離、分注機があった。液体窒素へは主に血液細胞が保存され、一部の B リンパ球は EB ウイルスにより不死化され保存されていた。保存用の tube の底にはバーコードがあり、コンピューターにより保存場所が管理されていた。-80 度の冷蔵室は、巨大な1つの部屋になっており、試料の保存が、内部に入ることなく外部からの操作で可能な仕組みになっていた。これら一連のハードウェアは、Brooks 社のものを中心に導入されていた。

シーケンス解析室は勝岡准教授にご案内頂いた。抽出された DNA のゲノム情報は、次世代シーケンサーで解析される。Miseq を DNA の濃度調整に用いる独自のプロトコルが樹立されていた。最終的に、Hiseq により解析されるが、一部屋に Hiseq が 12 台並んでいる光景は圧巻であった。また、これまで 3 名の参加者については PacBio により解析されたとのことであった。これらシーケンサーによるデータは、次に見学したスーパーコンピューターによって解析される。スーパーコンピューター室は齊藤助手にご案内頂いた。スーパーコンピューターが並ぶ部屋は、独自の空調管理システムで省エネに努められていた。現在、約 4000 人の全ゲノム配列の解析が終了し、3,554 人のゲノムレファレンスパネルが公開されている。またこれまでの解析で、2,690 万個を超える新規多型を含む、3,707 万個の SNV が同定されている。この成果の一つは、ジャポニカアレイとして日本人向けに最適化された 66 万個の SNP を搭載したアレイとして利用可能である。また、口腔内の細菌の遺伝子解析である口腔内メタゲノムの解析結果が公表されるなど、多面的な成果が報告されている。またゲノムに留まらず、血漿メタボロームやプロテオームの解析結果も現在公開されているとのことである。また情報の公開の面では、オープンアクセスになっているもの以外でも、申請の上、生体認証による高度セキュリティーを有する施設では遠隔からスーパーコンピューターのデータにアクセス可能になっていた。

5. さいごに

東北メディカル・バンク計画は、約 15 万人を対象とした、ゲノム情報に留まらず、メタボローム、プロテオームなどのオミックス、さらに基本属性、検体検査、診療情報など様々な情報が統合された複合バイオバンクという壮大なプロジェクトであることを目の当たりにした。さらに、既に重要な解析は終了、公開されているという進捗の速さに驚き、また ToMMo の積極的な情報公開の姿勢には大変感銘を受けた。これらは日本人の重要なレファレンスデータになり、個別化医療・個別化予防の土台になる。それを考慮すると、個別化医療・個別化予防は近未来のものでなく、既にその基礎となるデータやハードウェアは充実していると感じた。このような情報にアクセスできる環境の整備、データを利用する技術の確立やそれを担う人材の育成が喫緊の課題となっている。また、膨大なデータを実際に臨床の現場の個別化医療・個別化予防に還元するための方法の確立が不可欠であると感じた。

このように、見学することで初めて実感できたことが多く、とても有意義であった。最後に、貴重な見学の機会を下さった東北メディカル・バンク機構の皆様にご心より御礼申し上げます。

1. はじめに

今回九州がんプロ養成プランの研修活動の一環として東北メディカル・メガバンク機構への見学に大学院生という立場で参加させていただいた。見学にて学んだ内容を報告する。

2. 東北メディカル・メガバンク計画とは

東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo:Tohoku Medical Megabank Organization)は東日本大震災をきっかけに被災地の地域医療再建と健康支援を行うために設置されたプロジェクトである。被災地の方々にコホート調査によって長期健康支援を行うとともに、個別化医療、個別化予防を実現する拠点構築を目的として、大規模ゲノムコホート研究と複合バイオバンク構築を目指し復興特別会計補正予算の支援を受けて、東北大学と岩手医科大学にそれぞれメディカル・メガバンク機構が設置された。2011～2016 年までの第1段階では、地域住民コホート調査 8 万人と出生コホートである三世代コホート調査 7 万人の参加者を募り、計 15 万人の生体試料と健康調査情報を複合バイオバンクに蓄積し、健康調査情報にゲノム情報を付帯して分譲する体制を構築している。

主な事業は、医療情報とゲノム情報を統合したバイオバンクの構築、地域医療情報連携基盤の構築、高度専門人材の育成などに分けられており、今回我々は東北大学におけるバイオバンク事業とそのデータ解析部門を中心に見学をさせていただいた。

3. 東北大学施設見学

東北大学の ToMMo 施設は東北大学医学部のある星稜キャンパス敷地内にあり、訪問して最初は長神風二特任准教授にオリエンテーションを行っていただき、その後長神准教授の案内のもと施設内を巡った。施設内ではまずメガバンクの核となる液体窒素タンク室、冷蔵室を峯岸直子教授に解説していただきながら見学させていただいた。液体窒素タンクにはコホートに参加した健常人の血液、尿から得られた血漿、血清、血液細胞、DNA などが保存されており、多くの作業はスタッフの手作業にて行われるようだが、自動血球分離機も備わっており、得られた試料は電子管理され全ての情報がコンピュータで検索可能な状態になっていた。収集した血液細胞から形質転換 B 細胞株(EBV-LCL)および増殖 T 細胞の作製も行っておりコホート情報や全ゲノム情報を備えた iPS 細胞の利用などを見据えているとのことであった。

液体窒素タンク室の後はシーケンス解析室を勝岡史城准教授に案内していただいた。シーケンス室では Miseq により DNA 濃度調整を行った後に Hiseq2500 を用いたゲノム解析を行っており 12 台の Hiseq を1つの部屋に並列に並べて使用していた。またゲノム配列を長く読む必要がある場合は 1 分子リアルタイムシーケンサーである PacBio を使用しており今までに 3 名のゲノム解析を行ったとのことであった。ToMMo では今までに約 4,000 人の全ゲノム解析を完了させておりこれは日本を含む東アジア人の公開されているゲノムデータとしては最大のものとなる。また日本人全ゲノムレファレンスパネルを構築し、日本人向けに高度に最適化した SNP アレイであるジャポニカアレイの開発も行われている。

シーケンス室の見学の後は、案内のもとゲノム情報解析部門のスーパーコンピュータ室の見学を行った。シーケンサーによって読み取られた断片 DNA のリードデータはスーパーコンピュータによって国際参照ゲノム配列にマッピングされ、差異を集計することで日本人特有の全ゲノムデータへと統合されていく。ToMMo のスーパーコンピュータは一般的な通信速度である 1～10Gbps を大きく上回る 56Gbps の高速ネットワークを構築しており、50PB まで拡張可能な高速ストレージと 30PB まで拡張可能なバックアップシステムを備えているとのことであった。24 時間空調管理された部屋に並ぶ巨大なコンピュータ群を目の当たりにすることで、ビッグデータ化するゲノム医療を物理的に体感する良い機会となった。このスーパーコンピュータ室には各分野の著名人も多

く見学に訪れており最後に記念撮影された写真が壁に貼り付けられているのがユニークであった。

見学の最後は、ToMMo が行うコホート調査の拠点である地域支援仙台センターを布施昇男教授に案内していただいた。東北大学以外に宮城県内各地に6つの地域支援センターがあり、参加者1人1人にコーディネーターが詳細に説明を行い、同意を取得しているとのことであった。検査項目は主に身長・体重・体組成・骨密度の測定、血液検査、呼吸機能検査、頸動脈エコー、眼科検査、口腔内検査、心電図、呼気 NO 検査などを行い、タブレット PC を用いたアンケートも行なわれている。認知機能検査は問診だけでなく MRI 検査も付随しており、また3世代コホートでは小児も調査対象であるため子供のためのブースも用意されていた。

4. バイオバンクにおける情報管理と共有

ToMMo は次世代型の複合バイオバンクを構築する試みとして①全世界への情報発信、②個別化医療、個別化予防のための研究基盤形成、③個別化医療、個別化予防医療の人材育成を目標に掲げている。そのため他施設のバイオバンクやコホートと連携を行っておりそこで得られた解析情報をメガバンクに統合し一般的な病気のリスクを実現するための大規模統合データベースや関連する研究成果を収集する知識ベースの構築を予定している。また ToMMo から分譲された研究資料・情報を用いて解析し、得られた研究成果によって生じた知的財産権は原則として分譲先に帰属するとのことである。全国のゲノム医療研究者、ゲノムコホート研究者と連携するためにゲノムプラットフォーム連携センターが設置されており、全国の研究者からの申請に基づいて、一定のルールのもとでスーパーコンピュータ資源の利用を割り当てている。VPN 回線によって遠隔地からでも、情報セキュリティを担保しながらアクセス、利用することが可能である。

5. 研修を終えて

ToMMo は約 15 万人分のゲノム情報をはじめとした生体情報を有している。それだけでも事業としての重要性は非常に高いと思われるが積極的な情報共有・情報提供を行っており、今回の我々のように見学の受け入れも頻繁に行なわれているとのことであった。アメリカのオバマ前大統領が 2015 年の一般教書演説で Precision Medicine という言葉を使って 3 年弱が経ち、個別化医療に対する社会的な認知度やニーズが高まる中で欧米諸国では既に 100 万人規模のメガバンクが整備され始めている。悪性腫瘍の分野においても日々様々な薬剤が開発されている中で如何に早く治験を実施し、確固たるエビデンスを基に実臨床に応用していくかが優先課題である。このような状況を鑑みても公の利益のために情報を広く公開していくことは、いち早く有益な研究成果を得るための最善の策と思われる。ToMMo が有する約 15 万人分の生体データには今後の医療を発展させるための有益な情報が数多く秘められているはずであり、その有益なデータを臨床応用していくことを日本中の基礎研究者や臨床医が強く意識する必要があることを今回の研修にて強く実感した。最後に今回の研修を快く受け入れて下さった ToMMo のスタッフの先生方に深く御礼申し上げます。