

第7回バイオバンク オープンフォーラム 公開記録

開催日時：2024年8月1日（火）16：30～19：00

開催形式：Zoom ウェビナー

テーマ： 「バイオバンクが使われる～あらためて利活用事例を考える～」

プログラム

- 16：30- 開会の挨拶 荻島 創一・長神 風二
- 16：40- 講演 森崎 隆幸・安達 秀樹・上辻 茂男
- 16：55- 講演 白石 航也
- 17：10- 講演 中村 恵宣・北島 貴司
- 17：25- 講演 國井 泰人・吉永 怜史
- 17：40- 講演 末岡 栄三朗・荒金 尚子
- 17：55- 講演 田澤 裕光・直井 由実子
- 18：10- 総合質疑・討論
- 18：40- まとめと閉会

参加状況

参加登録者数：427名、当日参加者数：345名、（参加率約80%）

進行

総合司会：東北大学東北メディカル・メガバンク機構 教授 長神 風二

16：30- 開会の挨拶

「はじめに」

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 教授 荻島 創一

要約：

現在、バイオバンク横断検索システムは160万検体規模の国内バイオバンクネットワークに成長し、試料情報を検索し、利用申請システムとして、さらに利活用を促進しようという状況である。このような活動の中で日本には非常に多様で特徴のあるバイオバンクがあることを実感している。今回初めての対面とウェブのハイブリッド開催となった。それぞれのバイオバンクにおいて特徴的な利活用の事例を多数紹介いただき、さらにどういうことができるのかということ、皆さんと一緒に考える機会にしたいと考えている。

「企画の趣旨」

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 教授 長神 風二

要約：

将来の利活用に備えるためバイオバンクの実際の利活用について、具体的な利用と成果を改めて共有した上で、再度利活用について考えていく機会を持つことが今回の企画の大きな趣旨である。

日本のバイオバンクは20年前から始まった。AMEDプラットフォーム利活用事業では多様な特徴を持つバイオバンクでネットワークを作っているが、プロジェクトに入っていないバイオバンクやさらに古い歴史を持っているところと知見を共有し、ともに考えるために、本フォーラムに先駆けてアンケートを実施し、各バンクの特徴を聞くことができた。その中から、それぞれのバイオバンクからの特徴の説明に加え、実際の利用者側からも紹介をいただく形とした。1つのバイオバンクにつき運営側と利活用側の2つの発表がペアという形で、今回6組発表をお願いしている。

16:40-

「バイオバンク・ジャパン事業 (BBJ) ゲノム医療の実装を目指して 利活用促進への取り組み」

東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン 事務局長 森崎 隆幸

概要:

バイオバンク・ジャパン (BBJ) は今年で事業開始から21年となっている。BBJの考え方、医療の実装への取り組みについて紹介したい。BBJは51疾患に罹患の約27万人、一人で複数の疾患を罹患した方を含め、44万症例となる疾患バイオバンクである。第1コホートは20万人のDNAと採血の血清、臨床情報(紙カルテ)を収集した。第2コホートは、DNAと掲示的な臨床情報の収集を行ってきた。DNAは収集及び全症例の個人についてSNPタイピングを実施し、全ゲノムシーケンス(WGS)も、1万数千のデータ化を順次進めている。集めた血清については2020年からメタボローム解析、2023年度からプロテオーム解析を実施し、メタボローム解析は全症例、全試料の解析を目指している。約80万本のDNA、約198万本の血清試料を保管し、研究に利用できる体制となっている。診療情報から作成した5,000項目以上の臨床情報、さらにゲノム解析、血清解析によって得られたSNPデータ、WGSデータ、メタボロームデータ、プロテオームデータを学術、企業の研究者の方に利用いただける体制をとっている。WGS、メタボローム、プロテオームのデータ解析を進めており、さらに多くのデータを利用いただけるよう努力をしている。臨床情報は20年前には紙カルテからの抜き出しにより5,000項目以上のデータを集積してきた。近年は電子カルテから病名検索、データ処方情報などを抽出できる体制になっている。血清は、疾患登録時だけではなく経年の収集をしており新規疾患の発症だけでなく、疾患の合併症や重症化に関わる検討も行える試料を利用いただける状況だ。追跡調査については、電子カルテの普及により自動抽出という形で、27万人のうち4割弱の11万人を対象に、調査時点での罹患情報を収集するシステムを整えており、約150万の罹患情報(ISD-10コードで5,000以上)を収集し研究に利用できる状態。2017年から自施設のバンクの保有試料の検索システムを立ち上げて研究者自らがどのような試料があるのか、どのような情報があるのかということを検索できるようにしているが、2019年からは他のバイオバンクと連携する横断検索システムにも提供できる。血清パネルシステムを開始して、コントロールやスクリーニングを使っただけのようにした。比較的安価に、情報を集める

ということをスキップして研究ができるような体制を構築している。現在では53万検体のDNAはすでに研究利用されている。15万検体以上の血清が研究に利用されており全51疾患について、使っていただいた実績がある。今年度からはデータ利用が非常に多くさらに促進したい。企業利用者向けの、臨床情報とゲノム情報などのオミックス情報を利用しやすくなるデータパッケージ、臨床情報120項目についてMTAで提供するという仕掛けを開始している。23万人以上38万症例について51疾患の臨床情報、ゲノム情報、オミックス情報をまとめて利用いただけると仕掛けである。試料情報を使う際に、倫理審査手続きは必要であるが、電子審査を導入してなるべく早い審査完了、契約の締結を目指しており、利用申請については申請後10日ないし2週間で終了するというのが現状である。昨年度までで試料情報の利用がかなり増えており、特にこの4年ぐらい情報だけを利用ということが非常に増加している。

解析結果は学術的に報告ができており、国内、国際共同研究もかなり、近年発表している。論文の数についてもインパクトジャーナルでの掲載が増えており、年々バイオバンク・ジャパンの利用について、意味がある、利用できるということがわかってきている状況である。20年の歩みと利活用促進の取り組みを紹介した。

「バイオバンクへの取組みへの期待」

日本製薬工業協会 研究開発委員会 専門副委員長 安達 秀樹

概要：

製薬協研究開発委員会は35社の製薬企業が加盟しており、当委員会ではBBJと連携しながら、環境整備を整えてきた。6、7年前から企業がバイオバンクに求めるニーズをバイオバンク連絡会やオープンフォーラム提言してきた。主に手続き面、試料のポイント、DXの推進等をバイオバンク側で改善いただき、本当に感謝している。特に試料については、当初、臨床情報、品質に関する情報について、産業界と医師との間での意思疎通が難しかったが、採取方法、試料の状態などの情報が重要であることを理解いただき、整備が進んできた。対象となるような試料が揃っていると使いやすいことから、データの利活用も進んでおり、今後、電子カルテ情報との連携、疾患レジストリー等との疾患情報データベースとの連携も進むことを期待している。BBJにおいてはデータの利活用に非常に重点を置いて取り組んでいただき、企業側が使いやすい環境が整備されてきたと感じている。最近ではメタボローム解析やプロテオーム解析も独自に進められ、一定期間後には、これらのデータを利用できるようになることは非常に喜ばしい。先に紹介されたデータパッケージの仕組みについては、企業のニーズとマッチすれば、非常にリーズナブルではないかと捉えている。今後、改善をお願いしたいところは、個人情報保護法との関係で難しい面もあるが、臨床情報の項目数によらず分譲による提供をお願いしたい。法との関係もあるが、うまく整備できるとありがたい。試料の分譲審査は非常に短期間で行っていただけの仕組みが整ってきたことと、現在は企業が使えるように再同意を取得がされるようになったことなど、このような改善は非常に有意義である。バイオバンク利活用ハンドブックの改訂

については、企業の研究者にも知られていないこともあり、ハンドブックの充実は、周知していく上でも非常に有用な素材であると思う。バイオバンク横断検索と一元的な利用申請窓口の設置も非常にありがたく、横断検索システムについては検索のデータベースの更新をお願いしたい。社会実装に向けての取り組みでは、BBJさん独自での検索システムがあるが、試料や臨床情報の有無などを検索できることで、問い合わせのステップが不要になり、非常に使いやすくなると期待している。企業が創薬を目指していく上で、バイオバンクを用いたアカデミアの基礎研究の発展を期待している。BBJだけでなく、バイオバンク等の生体試料から見出された研究成果から創薬に結びつくことが多々あるため、ぜひアカデミアの基礎研究の先生方にも多く使っていただきたい。個人情報保護法は公益性を必要とする医療やバイオバンクの試料を用いる研究に関して非常に大きな制約となっている。このような研究を円滑に進めていくためには、医療情報に関する特別法が必要ではないかと考えている。また、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針についても、個人情報保護法の改正などに伴って改正を重ねているために、非常にわかりにくい指針になっており、改正も急務であると考え、製薬業界でも声を上げているというところである。アカデミアの先生方にも、声を上げていただけるとありがたい。

株式会社スタージェン 統計解析事業部 事業部長 上辻 茂男

概要：

元理化学研究所ゲノム医科学研究センター長である鎌谷 直之先生の指導の下、ゲノム研究支援を行う会社である。これまで6件のプロジェクトでBBJのデータを活用している。今回は、利用者の立場からお客様の声を共有したい。スタージェンでは、希少疾患、薬剤服用による副作用や遺伝的要因を調べたいという、ケース群のサンプルサイズが小さい研究の相談が多い。このような研究の場合、コントロール群のサンプルサイズを増やすことで統計的検出力を高める工夫が必要で、BBJの約16万人のゲノムデータが有用である。また利用申請前に臨床情報の該当症例数を検索することができるため、研究計画時の検出力シミュレーションが可能となる。最近では製薬企業様の中にPost GWAS解析の一つのモデル無作為化解析を行い、自社開発品のドラッグリポジショニングを検討する顧客もいる。またお客様からは、BBJは申請からデータ使用までの期間が早いので助かるというお話をいただく。当社は電子申請を行う前から利用しているが、バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)からゲノムの情報の取得までに約3週間、臨床情報については平均2ヶ月ほどでデータを入手できるというところに魅力を感じている。またデータの保有は弊社だけで、顧客は解析結果だけを受領するという仕組みがBBJでは可能である。このため申請は弊社が行い、BBJデータの利用者としてWEB上では、弊社名のみが掲載されることで、企業にとっては都合がよいようだ。

BBJは疾患群で、コントロールデータとして利用することに問題はないかという問い合わせをよく受ける。たとえば、糖尿病患者への薬剤服用による副作用発症のゲノム研究を行う場合、糖尿病患者のみをBBJから選択しコントロールデータとすることができる。ケー

ス群、コントロールともに糖尿病患者であることから、疾患関連遺伝子が検出される可能性は低くなる。この際、BBJに登録された糖尿病患者の中には薬剤を服用して副作用を発症する患者もいるのではないか？」との質問を受けることがある。副作用発症率が低いのであれば、原因 SNP のアレル頻度は低いことが予想され、BBJ データの中に、服用して副作用を発症とした症例がいたとしてもその影響はほとんどないと考えられる。次に、BBJに登録されたすべての症例をコントロール群とした研究を考える。ここで、東京大学医科学研究所、理化学研究所を中心に行われた BBJ の GWAS 結果が参考になる。多くの結果は JENGER に登録されているが、各形質の GWAS 結果を比較すると共通する疾患関連 SNP は少ない。また、BBJ のアレル頻度分布は、その他のデータベースとも差はないことから、アレルはランダムに割り振られていると考えることができ、統計的には一般集団と変わらない。もちろん JENGER に登録された先駆的な研究論文が、BBJ データをコントロール群として使うことの有用性を示している。「BBJ データパッケージ」の登場は、BBJ 事業の大きな変革点に感じている。利用期間内で自由にゲノム研究が可能で、研究成果を自由に使える。中流的形質であるメタボローム・プロテオームデータが活用できることによって、メカニズムの解明や、薬剤のターゲットとなり得る分子の同定が期待される。日本が世界とスピード感を持ってゲノム研究を進めていくために、BBJ をはじめ、公開ゲノムコホートデータの活用は不可欠である。

16 : 55-

「国立がん研究センターバイオバンクの特色」

国立がん研究センターバイオバンク 副バイオバンク長 白石 航也

概要：

国立がん研究センターバイオバンクは、1994 年より病理部で始まったバイオバンクプロトタイプからスタートし、2000 年より手術輸血に関する余剰検体説明同意を開始した。2002 年には血清血漿バンクが運用され、さらに 2004 年に院内がん登録が開始され、試料に付随する診療情報なども収集してきた。包括的同意取得を目指すため、2011 年 5 月 13 日より血液 DNA/RNA と血漿検体の登録を開始した。これらをバイオバンク試料として保管しつつ、試料に付随するがん登録情報や診療データベースで収集されている診療情報を抽出し、データベース化している。バイオバンク事務室では、匿名化した情報を研究者に配布している。常駐するリサーチコンシェルジュの尽力により、患者さんから約 90% の割合で包括的同意が得られている。一番の強みは、質の高い多数の臨床試料とそれに付随する臨床情報・病理情報が揃っている点である。臨床試料には、凍結組織検体・病理ブロック、血液余剰試料としての血清などが含まれており、特に凍結組織検体を速やかに保管し、液体窒素を自動供給することで半永久的に保管できるシステムや必要とする試料を検索するためのバイオバンクカタログが構築されている。現在では SQL による構造化されたデータを格納するシステムに移行している。新包括同意が始まって 10 年が経過しており、約 13 万人の症例の血液が収集されうち 4 万人の症例が研究として使われている。組

組織検体取り扱い規定に沿った形で凍結組織バンクが運用され、約3万人の症例由来の凍結組織検体は3本のバイアルに分割して保管され、一部の検体はすでにゲノム研究などに利用されている。また利用された研究の約6割は、共同研究等を実施している。

「国立がん研究センターバイオバンクの利活用」

国立がん研究センターバイオバンク 副バイオバンク長 白石 航也

概要：

バイオバンク試料を用いた研究利用には主に2つあり、共同研究と分譲がある。共同研究は、倫理審査委員会で審議を経た後、内外の研究機関との共同研究契約等を締結後に実施する形をとる。分譲に関しては同様に内外の倫理審査委員会で承認を得た後、国立がん研究センター内部の分譲審査委員会で審議し、血液由来DNA、RNA、血漿検体が分譲できるシステムの構築を目指している。実際の運用は、2025年開始予定である。2023年の共同研究の実績は、アカデミアは78件、企業では25件である。国立がん研究センターではJ-PDXライブラリ事業があり、主に進行期・再発症例、希少がんを中心とした500株以上の樹立がすでに完了している。主に手術場などで採取した新鮮な腫瘍組織検体を、免疫不全マウスに移植することによって、患者由来の腫瘍を継代している。これらのPDXモデルマウスを用いて、治療効果との関連を調べることが可能である。3回マウスに継代した段階で樹立完了となる。現在はLSIメディエンスにて、GLP gradeでの維持管理や創薬研究の利活用、受託試験の利活用などが進められている。また論文などの研究実績はNCBNのナショナルセンターバイオバンクネットワークプロジェクトのホームページを参照できる (<https://ncbiobank.org/>)。ナショナルセンターバイオバンクには6つのバイオバンクからなり、これらを統合する形でNCBNでもバイオバンクカタログを利用することができる。利活用の研究成果として、国際がんゲノムコンソーシアムの一員として38種の腫瘍、2,700例の全ゲノムシーケンス解析に検体を提供し、たんぱく質をコードしないノーコーディング領域の体細胞異常を同定したことを報告している。また日本肺がんコンソーシアムにおいては、国立がん研究センターが中心となり肺がん症例を収集し、また健常者コホートとの連携により、17万人からなる全ゲノム関連解析を実施し、複数の感受性遺伝子を同定するに至っている。プラ利のような利活用や、バイオバンクの横断的な提携を進めることによって、さらなる大規模なゲノム解析の実施が可能となっている。今後このような企画や発展が期待される。

17：10-

「利用者のニーズに応える“ニーズドリブン型”バイオバンクの取り組みについて」

神戸大学医学部附属病院バイオリソースセンター 副センター長 中村 恵宣

概要：

取り組んできた共同研究の案件で多かったパターンを振り返りながら、当院の得意としてきたこと、支持されて利活用につながってきたことを説明する。我々のバイオリソース

センターの特徴の中で中心的なコアコンセプトがニーズドリブンである。多岐にわたるニーズに沿った検体と臨床情報を収集することによって、利活用の機会を飛躍的に高めて、医薬品や検査機器の社会実装を成し遂げたいという想いで取り組んでいる。神戸大学の外に、一般社団法人 BRIH-K を設立した。外部の研究機関からのニーズをヒアリングしたうえで診療科などと調整、倫理審査委員会の対応を行った後、研究を始め、検体提供を始めている。一部、学内利用等で保管分譲もしており、基本的にはニーズに合った検体を前向きに採取している。企業との共同研究においては、原則企業様の方に知財を持っていただいている。収集条件を決定し、検体を収集するというサイクルで運用している。研究を進めている中でも変化するニーズに柔軟に対応している。中間報告会においても新しい視点、新しい研究が出てきていることからニーズドリブンの次の概念として松岡 広先生が考え出されたニーズ共創を加えて今後取り組んでいきたい。さまざまな疾患、試料サンプル種、企業への払い出し実績において 55 件の共同研究、5 万検体以上の試料を払い出してきた。これまで取り組んできた企業との共同研究のパターンについて、1 つは希少な区分、サンプルのプロファイルで特に検査値であれば異常な値、微小な細胞のクローン等を待ち受け採取し、不要なサンプルの払い出しが回避されて検体の有効利用ができるメリットがある反面、採取に時間がかかるというデメリットがある。希少サンプルについては、バイオバンクネットワークの横断検索システムを利用して検索するほうが速い場合があると思っている。2 つ目は、変化するニーズへの対応。時期により欲しい検体の数が変わるなどに対応することにより、不要なサンプルの払い出しはなくなるが、バイオバンクの運営上、払い出すサンプル数の予測ができなくなり経営的なところに影響が出て困る。3 つ目が特殊処理を速やかに行って欲しいとの要望がある。研究の目的に合致した検体採取が必要なため、非常に合目的である。技師さん等の負担が最も重い方法である。サンプル品質を高める取り組みのために、ISO 20387 取得を目指している。QMS 文書に基づいた運用を開始しており近々内部監査で年度内に認定取得したいと考えている。運用については、DWH からタイムスタンプ情報を出し、採血、試料の処理、分注保管のタイムスパンやばらつきを解析した。試料と情報の品質の評価の点で、バイオバンクのサイエンスを新しく立ち上げていきたい。払い出した検体が研究の成果につながることを大事であるという意味で、データや研究者からのフィードバックが大きなヒントになると考えている。バイオバンクのネットワークの一員として体制の構築、SOP の公開の準備を粛々と進めている。生体試料情報を使う臨床研究困り事があったら BRIH-K、バイオリソースセンターにお声掛けをいただきたい。

「神戸大学医学部付属病院バイオリソースセンターの利活用～製薬企業の創薬研究における患者検体の活用～」

小野薬品工業株式会社 トランスレーショナル研究部 北島 貴司

検体や臨床情報を用いて創薬研究を実施（トランスレーション研究）しているが、動物と人とのギャップが大きく患者さん由来の研究材料や、臨床情報をうまく活用していかな

いと創薬に結びつかないことを実感している。実際に新薬の成功率は低く第II相試験（フェーズ2）で失敗する頻度が高い。創薬の成功率を上げるためには、患者さんの情報を利用しフェーズ2の関門を超えることが重要だと思っている。患者さんの検体の入手については、商用バイオバンク、公的バイオバンク、共同研究とあるが我々が欲しい詳細な臨床情報を付随された検体を入手するためには、共同研究が必要となる。メーカーとしてその創薬に活用するためには、臨床情報、検体の質がポイントである。検体情報が付随していることで創薬への対応や応用する点で、病態ステージごとの検体創薬標的の測定値があることでステージにあった患者さんに治療薬を届けることを考えることができる。バイオマーカーについても臨床症状スコアと相関するバイオマーカーを活用する必要があるため、臨床情報を活用したい。既存薬の無効例の特徴を見極めた上で正しい創薬をしたい。正確な測定結果を得るためには、温度管理あるいは、運搬、測定に至るまでの手順管理は重要。神戸大学バイオリソースセンターとの研究において、分析したい検体等相談している。製薬メーカーとしては、医療現場の実際の知識が乏しいため入手可能な方法やサジェスションを得ながらプロトコルを決めている。手順を考えてフローも一緒に作っていただきながら、検体採取に臨んでいる。既存薬の無効例奏功例、手に入りにくい検体も実際に採取していただきながら創薬に活用している。臨床情報を付随したところ、質の担保された検体が真の創薬研究に役立っている。

17：25-

「東北精神疾患ブレインバンクの特色」

東北精神疾患ブレインバンク 運営委員会 会長 國井 泰人

日本で初めての系統的な精神疾患死後脳バンクとして設立された。基本的なコンセプトはユーザー及び家族との共同作業ということを第一にしており、インフォームドコンセントに基づいたユーザーの自由意思による参画としている。基本的に生前登録を前提としてユーザー、家族のための疾患の心理教育、ユーザーと家族と市民の協力的な参画ということも重視している。ブレインバンク運営の財政的なサポートはつばめ会という賛助会への寄付により助成を受け運営している。患者家族代表や、医学以外の学識経験者の方で構成される審議委員会を独自に持ち、バンクの運営を監視する仕組みをとっている。1997年から27年間で収集された精神疾患脳は67例と集積へのハードルは非常に高い。集積した脳試料は統合失調症と双極性障害が主で、非精神疾患例も含め半割し、 -80°C のフリーザで凍結保管、ホルマリン固定で15~16ぐらいのスライスにした状態で保管をしている。さらに生前の情報に関して診療録のデータから生前の臨床情報をレビューして、症状をスコア化したデータも付随している。生前登録者は213名で全国的な分布になっており全員への対応は困難な点が課題であったが、2016年にAMED融合脳の助成を受け、日本ブレインバンクネットが設立され、当バンクも参画し剖検していただける体制が整った。さらに大阪大学、慶応大学が加わり精神疾患の拠点は現在6拠点となった。福島県立医科大学で開始され、5年前から東北大学で同じノウハウで集積するシステムを確立している。ブレ

インバンクとして死後のリソースを分譲提供する実績については、現時点で 10 数件のプロジェクトが走っており論文成果は 50 本ほどの実績がある。最近では脳ゲノム情報解析を様々な脳領域において実施している。データの提供に関する準備を進めておりデータベース構築を行っている。

「東北精神疾患ブレインバンクの利活用」

東京慈恵会医科大学 解剖学講座 助教 吉永 怜史

統合失調症は有病率 1%ほどの慢性精神疾患であるが、抗精神病薬等による治療によっても寛解に至るのは 3 割前後で、病態生理の深い理解に基づいた治療が求められている。統合失調症遺伝環境相互作用をベースに発症するということが判ってきたが、アルツハイマー病のように特異的な神経病理学的所見が見出せていないことで分子的細胞的な変化が十分わかっていない現状である。近年、空間トランスクリプトミクスの進歩によって患者群における変化を検討することが可能になってきている。同一組織からシングルセル・トランスクリプトミクスと空間トランスクリプトミクス(Visium)の統合解析を行うとともに、FFPE サンプルによる症例数を増やした解析をおこなった。統合失調症における空間トランスクリプトミクスの変化には、グリア細胞の多大な影響が見出されて、ニューロンが前景に立つような層でも、グリア細胞が微小環境を制御している可能性が示唆された。バンクのサンプルを利用するに至った経緯について説明したい。マウスを用いた実験医学的・神経発生学的研究を行ってきた基礎研究側として、マウスモデルの限界を認識しており、ヒト死後脳を直接解析することで病態に迫りたいと考えていた。サンプルも空間トランスクリプトミクスのノウハウもない状況からスタートした。綿密な相談のもとブレインバンクから良質で必要なサンプルが提供され、さらに Human Cell Atlas プロジェクトの一環として横浜理研との共同研究ができることになり、最先端のトランスクリプトミクス技術をもって貴重な脳を深く解析できることとなった。研究に対するモチベーションにより良質なサンプルと新しい技術に出会うことで、マウスの研究をずっと行ってきた私たちのラボでもこのようなアプローチが可能になった。

17 : 40-

「佐賀大学医学部附属病院メディカルバイオバンクの特徴 -多施設連携を目指した医療情報統合によるバイオバンク-」

佐賀大学医学部附属病院メディカルバイオバンクセンター センター長 末岡 栄三朗

佐賀大学のバイオバンクは人口 80 万人の中のバイオバンクという特性を踏まえ、どういったバイオバンクを作るのかということを説明したい。特徴は 3 つあり、小さな大学ということでマンパワー・ランニングコストの削減、検体医療情報を連結させる仕組み、研究テーマの志向型オンデマンド型のバイオバンクを整備した。マンパワーのランニングコストの削減という意味では、自動検体保存倉庫システム、いわゆるロボット倉庫を導入し、検体情報を紐付けた搬出プログラムを作成した。医療情報との連携では臨床検査情報シス

テム (LIS) を活用し、医療情報を表示しながら、検体の情報を紐付けて、搬出入プログラムと連動させる仕組みを新たに作っている。スタッフは2名兼任で研究課題の受付から、特殊保存条件の検体処理、DNA&RNAの濃度調製を担当している。Cell-free DNA 検体の処理、保存、保存期間および検体数の確認、払い出しの作業も含まれる。ロボット倉庫、150度保存庫、サーバー等で運営している。医療情報と検体情報の連結はLISを製造販売しているA&T社により、医療情報の抽出プログラム (CLINILAN PV pro) を作成した。内容は疾患、プロジェクトごとの検査情報、投薬情報を包括的に表示する仕組みである。検体バンクの情報も連結させており検体の保存時期・場所や、検査値の動き、投薬情報を一面で表示し、抽出できる。検体情報から、バイオバンクのロボット倉庫のプログラムを動かすことができるため必要な検体を搬出することが2人のスタッフでも可能である。表示された情報は、CSVやExcelファイルにダウンロードできデータとして利活用することも可能である。他施設から検体が提供された際、検体情報セットをCSVファイルで提供頂くことで他の施設の情報、検体もバイオバンクの仕組みの中で管理できる形になっている。利活用に関して、Liquid biopsy 検体における品質管理において、荒金先生を中心に検体保存の条件、検体管理などを詳しく検討して頂きプロジェクトをスタートした。小さなバンクならではの細かい条件にも検討できるということが特徴の一つである。当バンクの目指すところは、オープンイノベーション型研究に対応するバイオバンクであり、一例として循環器内科で一つのプロジェクトが動いている。心房の心筋生検を行うという世界でも非常に珍しい難易度の高いバイオプシーと臨床研究を連動させるための支援を行っている。最後に、当バンクでは他の施設とうまく連携するために医療情報をいかに検体と連携させるかと、その仕組みをどう作るかをこれまで検討してきた。今後日本全国に広がっていければ、検体と医療情報が紐付いた形のネットワークがうまく形成されると期待している。

「臨床試験におけるバイオバンクの活用」

高邦会高木病院 がんセンター長 荒金 尚子

佐賀大学の臨床試験による利活用について紹介する。当初肺がん発症の原因となる遺伝子の研究は主にサンプリングすることが目的であった。年間80から100検体の初代培養あるいは血液血漿検体をストックしていたが、臨床研究を重ねるにつれ研究室だけでは保管場所が不足していた。2017年に佐賀大学メディカルバイオバンクセンターを立ち上げバイオバンキングに関する研究を行ってきた。Liquid biopsyの品質管理について品質の良い血漿由来のDNAを集めて保存方法、抽出法等必要な品質管理を検討した。7年間保存においてコピー数が少ないものはほとんど検出できない。血漿を7年間保存し、セルロースビーズ抽出法で検出すると検出率が比較的保たれているといった結果を基に、現在はセルロースビーズ法で抽出し全てストックする方法に統一した。最初に行ったLiquid biopsy関連の臨床試験、HASAT study 当時は、Liquid biopsyの信頼性が無かったため、その臨床的意義を示すために、Liquid biopsyを用いた遺伝子変異モニタリングを行った。サンプ

ル収集、ストックを全て手作業で行っていた経緯がある。バイオバンクが設立されて Liquid biopsy に関する検討は、第 3 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の効果予測における Liquid biopsy の有用性についての研究へ歩を進めた。Liquid biopsy の信頼性が高まり、次の臨床課題である薬効との関連性を示す研究として全国 28 施設に参加を促した。サンプリングは投与前と中止時、メディカルバイオバンクセンターが立ち上がったタイミングもあり検体のストックができ、ロボット倉庫での管理が可能になった。本研究より Liquid biopsy が効果予測の有用性を示すと共に、共存する遺伝子変異についても検討することができ、現在へのがんゲノム診療へ繋げることができた。臨床試験においてバイオバンクの存在は不可欠である。特に多くの施設が参加する多施設共同研究では、サンプル保管が安全に遂行できるというのが何よりの条件である。特にモニタリング研究では、サンプル保存管理が担保されているということで、バイオバンク管理によりデータ信頼性が高まると考えられる。バイオマーカー臨床試験における連携は、シンプルなスキームでできているが、研究事務局から検体を送付いただく際、臨床医も忙しくサンプルがなかなか送付されない中、事務局が催促をしながらストックしていく地道な努力が必要である。このような人的連携が臨床試験の肝であるため、バイオバンクセンターと研究事務局が同じ施設にある当大学だからこそバイオマーカーを用いた臨床試験が可能であったと考える。

17 : 55-

「京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンター概要」

京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンター 特任病院教授 田澤 裕光

京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンター (CBRC) のバンク試料利活用のフォーカスは医薬品開発における臨床試験の前の「死の谷」を埋めることを目的としている。私たちが目指すのは、同一被検者の治療経過と共に時系列に採取された生体試料、採取から前処理、保管まで全ての工程が標準化された高品質の生体試料と臨床情報を、産業的利用を可能とする包括同意取得の下に、倫理承認取得研究計画に基づいて提供する、といった臨床研究ニーズにあわせた利活用対応を目指している。バンクオペレーションに関する情報管理については Bio-resource Information Management System (BIMS) を使用しており、電子カルテ仮想環境に存在するアプリケーションを用いて、病院内の至る所から権限を与えられたすべての医師や担当者が操作できる。BIMS は電子カルテと REST 通信で 10 分ごとに連動しながら情報をとることができる。医師が患者さんの同意を取得した段階で、電子カルテに同意情報登録すると基本的に 10 分後には BIMS に自動登録される。それぞれの登録された患者さんについては、治療後の採取計画をスケジュール登録しそれに従って時系列で採取管理する。当センターでは診療のタイミングに合わせて追加採取を行う為、スタッフが BIMS スケジューラーを駆使して電子カルテのバンクオーダーを立てる。同意管理とスケジュールの管理によって採取された血液試料の前処理については、人の処理が介在しない全自動処理ロボットである BRAHMS 開発して活用してい

る。同意情報、診療情報、生体試料のトレーサビリティを含む生体試料品質情報は、日本システム開発の検体管理システム（SATS）を使い、さらに電子カルテ、標準化・構造化電子カルテ補助システム（CyberOnchology®）と SATS 情報は大容量の統合 DB に全て格納される。これらのデータを仮名化して特殊な BI 検索ツール（統合 DB のデータの持ち方を変えて高速で演算検索をする仕組み）で管理している。BI ツールによる検索は現在は京大病院内部のみの対応であるが、将来的には産業的な利用という観点でセキュアな環境下で製薬企業等が利用で出来る構想を考えている。診療機関併設型のバンクとして我が国初の ISO 20387 を今年の 3 月に認定を取得したが、バイオバンクとして重要なのはバンク品質を維持する能力評価としての ISO 第三者認定のみならず提供する試料やサービスの客観的評価の為の外部精度管理（EQA）の認証も重要となり、外部精度管理（EQA）については、DNA、DNA の濃度、純度、PBMC について 2019 年から年に一回 ISBER/IBBL の外部精度管理に参加している。外部精度管理は 8 年間継続して参加している。CBRC では現在京大病院の 22 の診療科と連携してバンキングを進めており現時点で約 12,000 例の同意を得ている。また診療科と同様に生活習慣病センターという京大病院の検診ドックにおいて健常人における 3,000 を超える症例の同意を取得と血液試料のバンキングを完了しており、臨床研究のリファレンスを多く持っていることも特徴である。オープンコレクション型ではバンクの中にある検体（レガシィ検体）を利用するが、個別のニーズに対してはオンデマンド型（前向き）の対応も行っている。どちらのケースも利活用者からの要望があった場合、必ず面談を行い、利活用の目的、検体の種類、前処理方法等についての確認を行っている。基本的な資料の提供形態は倫理面を重視した共同研究契約であるが、共同研究の場合に利活用者の懸念事項として知財の取得と国立大学法人固有の間接費の負担と言う事が挙げられる。共同研究契約による試料の提供の場合、大学側が研究に関わらなくとも関節費用が 30%と高額になるので、それらの発生しない誓約書の提出による提供形態を新たに開発して運用している。その場合でも研究計画書上は、クリニカルバイオバンクセンター自体が試料提供施設の位置付けの明記する事としている。試料の利活用については開設から現時点で症例ベース 41%の利用率の実績があり、また研究支援数については、今年下期推定値を入れて 178 症例となる予定。利活用者の 6 大関心事（プラリ事業調査結果）として材料種が利活用の目的に適合している事と、産業的な利用を可能とした同意を取得しているか、そして契約の形態と費用、倫理等が挙げられているが、それらについては CBRC は利活用者に完全に寄り添い、研究計画書作成等を含めて利活用者を支援する体制を取っている。

「京都大学病院クリニカルバイオリソースセンターを利用した外部利活用者の自らの利用経験について…」

サーモフィッシャーダイアグノスティックス株式会社 薬事品質保証本部 直井 由実子

弊社は主に、臨床検査薬を販売している会社で、取扱い検査薬はアレルギー検査、自己抗体検査、血漿タンパク検査等である。臨床検査薬は日々の品質管理、性能評価において検査対象物を含む陽性検体が必要であるが、検査項目により入手可能な精製物が存在しないため調整検体を用いることができず、臨床検体を使わざるを得ない状況が多くある。今回は、特定のアレルゲンに対する特異的 IgE 抗体を含む検体を求めており、検体種は血清、検体数は 50~100、必要量は 1 検体当たり 1ml 以上で理想としては 10ml を要望していたが、保有されているバイオバンク自体を見つけることが難しかった。京都大学 CBRC で提供されているオンデマンド型のサービスは、弊社が求める検体を前向きに収集していただくというものであったことから何度となく条件のすり合わせを行い最終的にオンデマンド型のサービス利用を諸々の手続きを経て採取いただくこととなり、NDA 締結から収集、完了まで契約書や各種の書類の作成について助言を受けながら、トータルで約 4 カ月というスピード感で進めることができた。バイオバンク利用者の六大関心事でもある予算内でコストを抑えて、目的の検体が確実に収集いただけるための条件については、助言を頂き、弊社内でディスカッションを重ねて最終的に折り合いのつく条件に至ることができた。最初の相談の段階から、書類の準備、最終的に採取された検体の受け渡しに至るまで、都度相談にのっていただき大変感謝している。

18 : 10-

総合質疑、討論

Q1 : 医療情報の提供のため、再同意は改めて個別同意が必要か？将来のための新たな使用を含めて、包括同意の取得があれば新たなバンク使用者も医療情報を使用できるか？

A : 既存採取分についての都度再同意は必要ないが、追加で臨床情報を収集する場合には、再同意を取得している。ユーザーが増えた、あるいは新規のユーザーに対しての再同意ではない形で利用できるような説明をし、同意を取得し運用している。

Q2 : J-PDX ライブラリに非常に興味がある。HeLa 細胞のようにマウスの継代において腫瘍細胞に変異がおこり、元の腫瘍細胞と異なるものになるリスクはあるか。

A : PDX については継代ごとの変異の分布等、確認している。大きな変化は見られない。トランクなドライバー変異については継代後も維持されることを確認済である。

Q3 : 企業との共同研究について、外資系企業との共同研究の事例はあるか。試料の海外への提供についての状況を知りたい。

A : 重要かつ答えにくい質問であるが、外資系との共同研究、海外への提供もわずかながら実績としてある。日本国内で海外の研究拠点との仲立ちをする部署があり、コミュニケーションを取った上で実施した。

A : 海外へのバイオバンクの件に関して、バイオバンクネットワークの中でも非常に大き

な課題となっており、本PJで検討のタスクフォースを設けて、報告書を作成して検討している段階だ。

Q4：(特定のバンクについて)既に非常に密なネットワークが確立されてコミュニケーションが成立し、求める情報や品質が整っているようだが、最初から成立するコミュニケーション、常識、共同理解があるのか。

A：最初からの相互理解が成立してはおらず、共同研究を開始するにあたって十分な対話を複数回重ねた結果である。

Q5：健常者の検体の利活用状況等について教えていただきたい。

A：学内外の様々な研究を行う際のコントロールのマッチングとして利活用している。数年前の事例で、500を超える症例を扱う非常に大きなスタディもあった。

Q6：共同研究でありながら、知財や間接経費を放棄するというような形をとっていると聞いたが、分譲の仕組みは残っているのだろうか。

A：分譲に関しては臨床情報を提供し支援し続けるというコンセプトは強く持っている。共同研究は新たな情報・試料を提供できるメリットがある。

A：分譲の窓口においても質問がだんだん過多になり共同研究とのすみわけに迷うこともある。今後も一緒にいろんなものを作り上げていけたらと思う。

A：共同研究ではあるが、知財はないという例は実際にある。バンク側の考えとしては、共同研究としての契約は必要と考える。共同研究契約は大学など組織と企業の契約になるために、大学側が知財などを放棄する場合共同研究ではないという声もある。

18：40-

まとめ

利活用をさらに進めるにあたって、指針法令をはじめとした制度面、バンク側の努力、利活用側との対話により、時間、コストに対するさらなる努力が必要である。サンプルに対しては、ニーズが少ないものの、特化しているものについては、オンデマンドを拡大することで対応する等さまざまな形でできてきている。研究者側の手間などを組織的に解決する気運などの情報を共有できたかと思う。コミュニティとしてまとめていくために、利活用側とのコミュニティの形成や制度を作るために指針、法令に対する議論が必要であろう。

高坂 PS から

本日のフォーラムに関して、臨床情報の提供を要望する、相談窓口の充実化、アカデミアの基礎研究者への利活用、医療情報に関する個人情報の特例法の制定、共同研究と分譲の在り方、オンデマンド型の重要性等、非常に大事なキーワードが数多く紹介され、重点をおくべき課題から一つずつ解決して頂きたい。

