

第6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2月6日（火）16：00～18：20

開催形式：Zoom ウェビナー

テーマ： 「ポストゲノム時代のバイオバンク～求められる解析と検体取得～」

プログラム

- 16：00- 開会の挨拶 池田 純子
- 16：10- 講演 新飯田 俊平
- 16：30- 講演 松田 浩一
- 16：50- 講演 清水 律子
- 17：10- 講演 寺内 淳
- 17：30- 利活用企業関係者からのご発言
- 17：45- Discussion
- 18：00- まとめと閉会

参加状況

参加登録者数：364名、当日参加者数：294名（参加率 81%）

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

16：00- 開会の挨拶

「はじめに バイオバンクの検体と解析情報」

一般社団法人生物資源産業利用協議会 池田 純子

要約：

バイオバンクのスケールにおいて、検体の取得を計画し解析を行うために長期間の準備が必要となる。未来のニーズを予測した上で、検体収集を計画し資金調達から解析を実施することについて、企業・アカデミア側とバイオバンク側が協力して行う可能性、新しいニーズに機動的に対応した新たな価値を生み出すバイオバンクの在り方を考える。

プラ利（AMEDのプロジェクトの略称）プロジェクトを構成する14のバイオバンクで、今回外部に提供できる解析情報に関するアンケート調査を実施した。プロテオーム、メタボローム、エピゲノム、トランスクリプトーム等々について、複数の大規模バイオバンクで一定の取得がなされているなどの取得状況が示された。また、参加者に対する申込時のアンケートでの、バイオバンクからどのような解析情報を求めるかという設問では、オミックス情報ははじめとするマルチオミックス多層データが求められていた。

国内外の取り組みについては UK バイオバンクのマルチオミックス解析、ナイチンゲール社のメタボローム、Olink 社のプロテオーム、日本では、バイオバンク・ジャパンとナイチンゲールヘルスジャパンにてメタボローム解析を行っているなどの例もある。いずれも産官学の取り組みが必要な形となっている。現在過渡期にある中、我々ステークホルダーがどのようなものを作り上げていくのかというところをディスカッションしたい。議論のテーマとなるのは、「オミックス解析が開く未来」「オミックス解析データ研究基盤構築とその利活用」「バイオバンクへの期待と展望」となる。

16 : 10-

「NCGG バイオバンクが蓄積するオミックスデータ」

国立長寿医療研究センター研究所 研究推進基盤センター長 新飯田 俊平

要約：

国立長寿医療研究センター（NCGG）バイオバンクは疾患バイオバンクの一つで、当センターを受診した患者や研究コホート参加者でバイオバンク事業に同意した方々からデータを収集している。患者の年齢は 70 代、80 代が全体の約 65%を占めている。日本一の規模である「もの忘れセンター」からの登録者が多い。高齢者に多い脊柱管狭窄症等の骨関節疾患等の登録されている。認知症例の内訳ではアルツハイマー型認知症が全体の半数を占めている。収集しているサンプルに付随する臨床情報は質・量ともに充実。A β や Tau の PET 情報を持つ症例が 500 例（今後も増加）ほどそろっていることもありバイオバンクを利用したいという要望が多い。

オミックスデータ群の収集に当たっては研究所のメディカルゲノムセンターと連携し、認知症例の全ゲノム（WGS）解析を進めているほか、ジェノタイピングデータや網羅的遺伝子発現データの取得も実施している。メディカルゲノムセンターで解析されたデータ群はバイオバンクのデータベースに格納されており、研究者による二次利用が可能である。他のオミックスデータの収集の方法としては、バイオバンクから試料を提供した研究プロジェクトにはデータの共有化を義務付けている。NCGG の研究者が参加した研究プロジェクトで取得したオミックスデータも同様である。分譲先が測定した個別の分子マーカーなどのデータについては承諾の元で共有させてもらっている。過去に NIBIO（現 医薬基盤・健康・栄養研究所）や NEDO、AMED 等の研究事業で解析してきたデータ群も解析プロトコルとともにバイオバンクのデータベースに格納されており、希望すれば利用できる。今年からスタートしたヒューマン・グライコームアトラス（HGA）プロジェクト（代表 門松健治博士）では、認知症の血液中の網羅的糖鎖プロファイルの取得を目指している。同時に、認知症の研究用データベース（iDDR）の構築も進めている。NCGG で取得したオミックスデータも格納し、iDDR として使えるデータ群を整理している。データの一部は研究者がシステム画面からダウンロードできる。

NCGG ではこれまで認知症例のゲノムデータを少しずつ蓄積してきた。加えて AMED のゲノムプロジェクトへの参加でデータを増やすことができ（WGS4000 例以上）、新規の疾患

感受性遺伝子を複数発見するなど成果を収めてきている。保有するデータを国内外の研究者に提供して著名学術誌に発表された実績もある。クオリティの高いデータを大量に保有することはバイオバンクの有用性を証明するだけでなく、研究者にとっても研究費の節約につながっている。

NCGG で解析したデータの一つとして、microRNA の eQTL データベース JAMIR を公開している（参照 URL：<https://jamir-eqtl.org/>）。今後さらにデータのシェアリングを重要視した研究プラットフォームの構築に取り組んでいく。

まとめ

- ・ In house でバイオバンク登録試料を解析してデータを蓄積する
- ・ 試料分譲先のおミクス解析データを共有させてもらう
- ・ オミックスデータはバンク試料の付加価値を高める
- ・ グライコームデータはバイオバンク利用の新たな展開になるか
- ・ 試料分譲先が実施した個々の分子の測定データ等は任意提供
- ・ データの利用時はデータ提供者に研究参加を確認

16 : 35-

「バイオバンク・ジャパンで進めるプロテオーム・メタボローム解析」

東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン 代表 松田 浩一

要約：

バイオバンク・ジャパンは2003年に開始されオーダーメイド医療としてひとりひとりの体質にあったゲノム医療の実現に貢献することを目的に比較的頻度が多い51疾患を対象に多くの患者から生体試料（DNA、血清）を収集・保管し、適切な審査の上国内の企業や研究機関に提供している。疾患リスクや薬剤応答性・診断などにかかわるバイオマーカー探索に貢献するという大きな理念のもと、主に理化学研究所と連携したオミックス解析を進めてきた。

現在は集めた検体の利活用を促進するとともに公的な研究費を獲得し解析を進めていき、データの提供、疾患のバイオマーカー探索を行っている。

SNP（一塩基多型）の情報を使ってゲノムワイド関連解析が幅広く行われ、病気の発症メカニズムの同定や新たなパスウェイやリスク予測に用いられてきた。ゲノム解析の成果として疾患のリスク予測に使えるほかに SNP アレイ GWAS で見つかった領域を対象とすることで、創薬の成功率が1.8倍ほど増え、さらに詳細なレアなバリエーションを対象とすることで成功率が飛躍的に上がる、pQTL を対象とすることで創薬成功率が高まるということと特に製薬会社ではゲノム情報オミックス解析に注目が集まっている。

また企業（ナイチンゲールヘルスジャパン社）と連携して大規模なメタボローム解析を現在実施している。ナイチンゲール社のサービスは、人間ドックなどの検査項目にも使われている。解析手法が安定したことで多くの検体の解析が一気に可能になったという実感がある。メタボローム解析結果と採血時の血液検査値とが非常に高い相関を示していること

いうことは、解析データおよび付随している臨床情報の信頼性が高いことを示しており、得られた解析データは様々な創薬等に使えるのではないかと期待される。さらに Olink システムを用いたプロテオーム解析に関して 2022 年度、BBJ の WGS 実施済みの検体に対して Explore3072 を用いて解析をおこなった。解析結果について今年度中に公的データベースに公開準備中である。実際にタンパク質と関連する遺伝子の情報を見ることが可能となる。全ゲノム解析を行うことでアジア人には特徴的なバリエーションを見つけることが可能となった。

外部機関への試料情報の提供については、倫理審査を通すことが必須だが、審査登録から 2 週間程度で試料の提供が可能になっている。現在、産業アカデミアフォーラムという仕組みを構築している。

まとめ

臨床情報の項目と、オミックスデータを付加してデータを統合することによって創薬のターゲット、個別改良に役立つようなデータが蓄積されていくということが期待される。今後はデータバンクの利活用に力を入れていきたいと考えている。

参考

理化学研究所 (<http://jenger.riken.jp/result>) BioBank Japan (<https://pheweb.jp/>)

統計値に関してアクセスデータを一覧することができる。

解析データは NBDC (<https://pheweb.jp/>) に制限公開をされている。

バイオバンク・ジャパン保有試料検索システム (<https://biobankjp.org/info/index.html>) に登録することで、疾患、年齢等のチェックにより、症例数等一覧できる。バイオバンク横断検索システム (<https://www.biobank-network.jp/cross-search>) も参照できる。

16 : 50-

「メタゲノム解析と複合バイオバンク」

東北大学東北メディカル・バイオバンク機構/医学系研究科 教授 清水 律子

要約：

細菌をはじめとした微生物は、感染症を引き起こす病原微生物としてネガティブな印象を持たれているが、皮膚や、口から 肛門までの消化管内などには多種多様な微生物が存在しており、微生物のコミュニティが宿主である人間の健康状態とバランスをとって形成されている。現在では細菌叢の乱れが宿主である人間の免疫、代謝機構を変化させて病態を修飾することがあるということがわかってきた。メタゲノム解析では培養を介さずに試料の中に存在する微生物からすべて DNA を抽出して解析する。解析方法には、丸ごとショットガンシーケンスを行う方法と、細菌などの原核生物が持つ 16s rRNA のある領域を PCR で増幅して遺伝子配列をシーケンスする方法 2 つの方法がある。いずれもシーケンス情報を細菌ゲノムのデータベースと照合することにより、菌組成の算出ができる。全ゲノムショットガンシーケンスではヒトゲノムのシーケンス情報を排除したうえで菌種組成の算出を行うが、細菌の全てのゲノム情報をシーケンスすることから、16srRNA 解析では得

られない、細菌が持つ酵素活性などの機能も解析できる。メタゲノム解析では、細菌の細胞膜の壊し方の違いや保存条件により抽出された DNA の比率に差が出ることで全く違った結果になる。また、16srRNA を PCR で増幅する場合は、どの領域を増幅して解析するかにより結果が変わることがあるので注意が必要だ。

東北大学東北メディカル・バイオバンク機構 (ToMMo) では、一般住民からの健康調査による生体試料は生体試料保管庫に貯蔵され種々の研究利用のために提供している。また、生体試料の一部を ToMMo の解析センターで解析してゲノム情報、メタボローム情報、プロテオーム情報、トランスクリプトーム情報、メタゲノム情報としてスパコンの中に整理している。解析情報は、参加者の基本情報やアンケート情報、診療情報と突合することができ、解析手法は最新技術を用いてデータ化し、複合バイオバンクとして提供できるように構築している。メタゲノムデータ室では、東北大学病院の診療科から多数依頼を受け種々の疾患患者からの検体を解析している。

まとめ

メタゲノム解析ではメタゲノム全ゲノム解析と細菌などの原核生物が持つ 16S rRNA のある領域を PCR で増幅して遺伝子配列をシーケンスする方法2つの方法がある。16S rRNA 解析では、菌種組成の算出ができるが、全ゲノムシーケンスでは細菌の全てのゲノム情報をシーケンスすることから、16S rRNA 解析では得られない、細菌が持つ酵素活性などの機能も解析できる。

ToMMo の複合バイオバンクでは、一般健康人から提供された試料を解析し、データ化している。メタゲノムデータ室では、東北大学病院の診療科から多数依頼を受け種々の疾患患者からの検体を解析している。生体試料から同一手法で DNA を抽出し、解析したメタゲノム情報の蓄積により、将来的には診療情報付き疾患メタゲノムカタログの構築が可能になるのではないかと考えている。

17:50

「ヒトマイクロバイオームデータ収集と企業視点から見た利活用への課題」

一般社団法人日本マイクロバイオームコンソーシアム (JMBC) 運営委員長 寺内 淳
要約:

2017年に設立した産学官共同で疾患研究、健康医療応用めざしており、特に基盤構築は協働で行う企業のみコンソーシアム (<https://jmbc.life/>) として会員数は20数社にて活動を進めている。

世界中で様々なコホート研究も進んでおり、特に日本人の腸内細菌叢は独特の分布を示していることがわかっている。産業応用を目的に疾患、健康との関連を紐解いていくためにはさらに大規模なデータを取得し腸内細菌叢を理解していくデータを蓄積していく必要はあると考えている。プレコンペティティブとして、特に健康人のデータベースを作ることが製薬企業、食品化粧品、検査企業IT機器等での利活用のための大事である。またデータベースを構築する上で、取得するデータの信頼性を担保することが必須であると

考え、統一化されたプロトコルを標準化として基盤構築することも目標の一つとした。このように各企業のサービス製品の創出に向けてリファレンスとなるような健常人のデータセンターを作ること、リファレンスを取るための標準プロトコルを確立することを共通ゴールとして協調領域として活動するというロードマップを描き、活動を開始した。

測定標準に関して、マイクロバイオームデータによる測定標準は非常に複雑で複数の工程を含み、各工程でバイアスが生まれてしまうことが課題であることが分かっていた。特にバイアスの生まれやすい DNA 抽出およびライブラリー調整の工程に注目し、菌や菌の DNA のカクテルである標準物質を作り、条件を精密に検討してプロトコルを固め、さらに室間共同試験で同一データが取れることを確認しプロトコルを確立した。プロトコルは SOP として文書に纏め、初めて測定する場合でも信頼できるデータが取れる環境を整備できた。健常人データの収集について食を通じた健康システムの確立による健康寿命の延伸の研究（SIP プロジェクト）を 5 年間のプロジェクトとして実施し、「食・マイクロバイオーム健康情報統合データ」を作り、その内容の一部を今後は論文などで発信する予定としている。本プロジェクトでは、ロングリードシーケンスを実施し、精緻なデータの取得をすることで、ショートリードデータのクオリティを向上できており、構築された腸内細菌のデータベースは高分解能であり来年度に予定されている一般公開によりその活用が期待される。

まとめと課題

測定標準においては NEDO の先導研究プロジェクトにより信頼性が保証された中で一定のデータが取れるということを達成できた。

日本人腸内マイクロバイオームデータベース構築については高分解能のデータベースを構築できた。

一方、標準プロトコル・標準品の普及においては現状利用機関が限られており課題となっている。また、既存のデータ活用という点では異なる手法を統合して解析できるようなブリジック手法の開発が必要である。

マイクロバイオームデータとメタデータとの組み合わせにより高いインフォマティクス能力の提供と活用事例の増やし方が障壁になっている。微生物の保管の安定性、場所、DNA サンプルの安定性について、資金・リソースに関して産官学の連携が必要。

17：30- 利活用企業関係者から

各企業からのコメント

製薬企業 A さん

アンケート結果からオミックスデータの必要性については必要という認識があるが必要の度合いは企業間でも温度差があり、資金投入してアーカイブ試料を大規模に解析して利活用するという点では不安視されている。標準化についての課題があり、バイオバンク間での差が出ないようなデータが Ready-to-Use の状態であれば活用の可能性はある。企業のニーズが変化しており、特にアーカイブ試料の解析によるデータ取得よりも、オンデマンド

のバイオバンクの活用や共同研究という形で必要なデータの取得を行うことが増えてきているように思う。

製薬企業 Bさん

オミックスデータと健康情報、疾患情報の紐づけて解析できることは大変有用と感じている。

特にゲノムと紐付いたオミックスデータを解析することで、より確度が高くバイオマーカーと、創薬標的タンパクに迫れると考えられる。海外のオミックスコンソーシアムに参加して、創薬探索に活用しており、プロテオミクスであればタンパクそのものと疾患との関係が浮かび上がるという点で創薬を加速化できると期待している。バイオバンクスケールで探索してから詳細においては共同研究などの小規模なスケールでコントロールしてより確認する形をとることが多い。ゲノムとオミックスの関連について一般集団と疾患両面から日本人のデータが利用できる状況を期待している。国内バイオバンクには質に加えて追跡参加率、特にアジアの国々と比べて開示性、サステナビリティの点で魅力を感じている。社会基盤としてバイオバンクが整備されて価値が増大されることを望んでいるが、リコンタクト、海外からのアクセスによる利便性を上げて最終的に国民への健康へ寄与率、還元率を上げることを期待しており、基盤整備の観点で、国民の利益を損なうことなく、海外からの投資を集める仕組み、アジア太平洋地域でバイオバンク分野、創薬分野で日本がリードし続けるという気迫を感じるような投資があるとよいと個人的には感じている。

解析企業 Cさん

様々なバイオバンクでの特色を持った素晴らしい取り組みが進んでいるという一方で、各バンクの特色により手法、解析のベース基準、考え方の統一という点については改善の余地があると感じた。利用者の立場から単一のバイオバンクからの情報や検体の利用にとどまらず複数横断するような利用の仕方や様々な疾患領域にまたがったデータを比較する際に、時にバンクの特色を埋め合わせる補正が必要になってくるのではないかと感じた。現状、標準化が進まない方向に行くことで、利用者側の費用や時間的コストが増大するような危惧を感じながら商談に対応している。

17 : 45- Discussion

長神：アーカイブ試料の利活用について、バイオバンクスケールからオンデマンドに移行しながら取得条件を詰めたうえで、一定の条件下でのサンプルを取得することは可能という話があった一方で、マンパワー不足による分譲がままならない、管理者が不在となることによるデータをどのように管理するかというところで、貴重な試料を有効に利活用する手段あるいは、今後の検討などはあるか。

松田：共同研究により移管している。企業から事前にヒアリングを実施して優先的に解析の対象を決めて実施した。バイオバンク側で疾患が紐づいていることで、検体データをスクリーニング的にラフに確認後、見つかったターゲットにより均一した条件で検体を集めて実施するといったような2段階での方法がよいのではないか。

UK バイオバンクは世界中に公開されているものの、アジア人のデータは公開されているものは少ないが、日本企業にとっては日本人、欧米人のデータとともにアクセスできるメリットを生かしてデータの積極的な利活用を進めることが望ましい。

長神：既存検体であっても少しずつ進めるということが大切であろう。 公的資金を中心として大型予算で大規模解析を進められることについては戦略的な意図があるか。

新飯田：費用、時間がかかることが明白なため、利用者の要望にどう応えていくかを考え第三者に提供することを前提として、あらゆるチャンスを生かすべく、公的資金、運営交付金などを利用して集めてきた。日本はあらゆる疾患においてサンプル数が少ない現状がある。結果を出すべく資金も解析実施に費やしてきた。資金と成果のジレンマがあった。研究課題の参加機会を利用してバンキングして二次利用を行う方法で収集している。

長神：収集した既存検体を新たに提案された研究費とうまく結びつけて使用されるように循環させていくような運用をしながら解析数を増やしているということを理解した。

長神：産業アカデミアフォーラムを作るということで、他のバイオバンクや B-Cure 事業等にて拡大する計画はあるか。

松田：外部への拡大は現在は考えていない。ニーズがあるということは承知したので可能性を模索したい。BBJ のデータを外部に提供することは可能だ。

荻島：バイオバンク・ネットワークイノベーションディスカバリーフォーラムの開催を予定しており、試料を使ってオミックスデータの利活用について製薬企業、アカデミア等に向けて、情報交換の場を作っている。

長神：今後創薬バイオベンチャー企業の役割が大きくなっていくと思う。アーカイブデータ利用は有用かと考えるが、バイオバンクに対する認知が足りないようにも思う。展示会等で説明を行うことで認知と利活用は少しずつ広まっているかと思う。

寺内：バイオインフォマティクソン同士でネットワークを作り、価値を語り合う場を提供できることが重要と考える。

長神：プロトコルを出して公開していることの課題はあるか。

寺内：JMBC としては企業にとってはデータが信頼できることが前提で利用できるということの発信を続けている。アメリカより日本の方が足並みがそろっているという声を聞いている。企業とアカデミア研究の設定を作ることは重要であり、ブリッジング手法を確立することである程度のクオリティレベルでの統合解析ができるとよい。

まとめ

長神：バイオバンクスケールでの探索的な研究のためプレコンペティティブなレベルでのデータがあること、調査するサンプルの数を増やす工夫に関する話が共通して出てきた。共同研究で得たデータを共有する仕組み、公的な資金等での大規模な実施について少しずつでも進められようとしていることがわかった。製薬企業からの利活用を進める一つの方法として、製薬協などへのアンケートの投げかけについては随時実施している。

荻島：AMED ゲノム研究プラットフォーム利活用システムが構築されている。生体試料を有効活用したオミックスの情報をさまざまな医療、創薬の研究に活用することが課題と感じている。

その他参考

バイオバンク・ネットワーク (<https://www.biobank-network.jp/>)

第1回バイオバンク・ネットワーク イノベーションディスカバリー フォーラム
(https://www.amed.go.jp/news/event/20240226_biobank_innovation.html)

バイオバンク利活用ハンドブック

(https://www.amed.go.jp/news/release_20210511.html) 改定を進めていることから意見等お寄せいただきたい。