# 第6回バイオバンクオープンフォーラム



# 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

松田 浩一<sup>1,2</sup>、森崎 隆幸<sup>1,2</sup>、鎌谷 洋一郎<sup>1,2</sup>、岡田 随象<sup>1,3</sup> 武藤 香織<sup>1</sup>、永井 亜貴子<sup>1,2</sup>、村上 善則<sup>1</sup>

- 1東京大学医科学研究所 バイオバンク・ジャパン
- 2 東京大学大学院新領域創成科学研究科
- 3 東京大学大学院医学系研究科



# バイオバンク・ジャパン (BBJ)とは



Top リンク お問い合わせ 用語集 サイトマップ

Google"カスタム検索

各種資料

ご案内

研究成果

研究者の方へ

Q&A

文字サイズ 小中大

> 宝箱のページにもどる



実施概要



バイオバンク・ ジャパンへの ご協力のお願い

003	2008	2013	2018
	血清·臨床情報収集		
第1期・第2期 47疾患:20万人 (DNA・血清・血味情報)	追跡調査	追跡調査	>

#### ..... > 2014.02.27 (NEW) 関連イベントのご案内 3/28(金)「日本のゲノムコホート研究とバイオバンクの倫理的課 > 2014.02.21 (NEW) 関連イベントのご案内 3/24(月)「ゲノム医療の未来のために~オールジャパンの連携構 築に向けて~」 > 2014.02.14 関連イベントのご案内 2/28(金)「新しい医科学を開拓することで未来の医療に貢献する ~個別化医療・予防医療の実現に向けて~」 バイオバンク通信15号を掲載しました。 > 2013.10.18 > 2013.07.16 日経バイオテクONLINE記事「オーダーメイド医療実現化プロジェク

トの第3期、遺伝子多型の医療応用に注力、全ゲノムシーケンスへ





第1・2期にご協力いただいた みなさまへ

文部科学省リーディングプロジェクトとして、

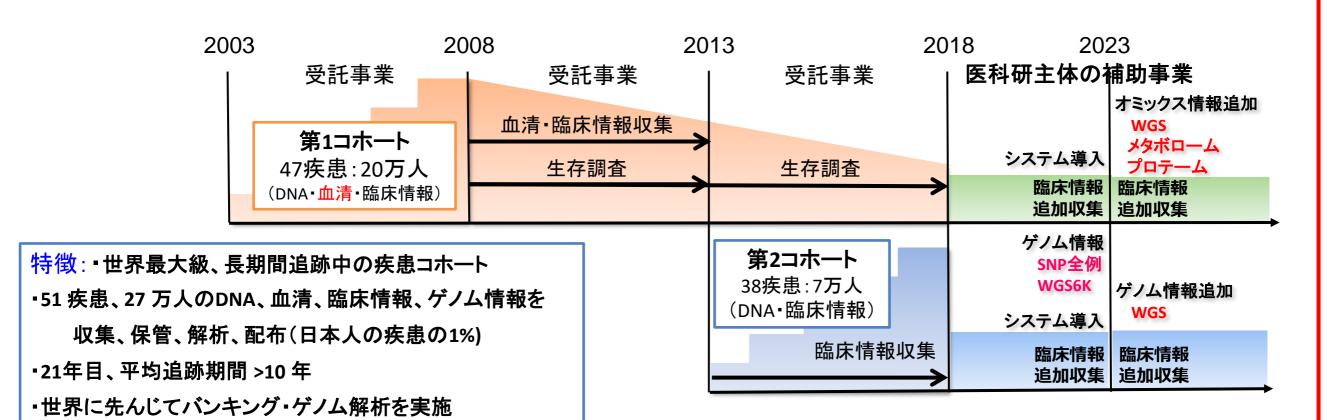
2003年に開始(研究代表:中村祐輔東大教授(現医

薬基盤・健康・栄養研究所理事長))

オーダーメイド医療「ひとりひとりの体質に合った医療・ゲノ ム医療」の実現に貢献する研究基盤の構築を目的に、47 疾患を対象として患者の方から同意を取得の上、生体試 料(DNAや血清)、臨床情報を収集し、東京大学医科 学研究所のバイオバンク・ジャパンに保管。適切な審査の 上、国内の企業や研究機関に提供し、疾患のリスクや薬剤 応答性・診断などに関わるバイオマーカー探索に貢献



# バイオバンク・ジャパン のあゆみとオミクス解析



- 症例数拡大による新たな疾患発症関連遺伝子の同定
- 新規薬剤(分子標的薬など)関連遺伝子の同定及び臨床応用
- ゲノム解析技術の進歩に対応した研究基盤の構築
- 疾患予後・重症化関連遺伝子の同定及び個別化医療の開発



## バイオバンク登録症例数 (DNA+血清)

(第1コホート:199,998名、340,298症例)

疾患名	症例数	疾患名	症例数	疾患名	症例数
高脂血症	53,863	花粉症	6,282	B型慢性肝炎	1,508
糖尿病	44,346	緑内障	6,135	造血器腫瘍	1,478
白内障	26,067	前立腺癌	5,694	食道癌	1,453
脳梗塞	18,862	不安定狭心症	5,286	子宮頚癌	1,258
不整脈	19,037	関節リウマチ	4,449	ネフローゼ症候群	1,180
安定狭心症	17,655	肺癌	4,396	肺線維症	1,158
心筋梗塞	13,988	歯周病	3,958	子宮体癌	1,087
心不全	10,063	ASO	3,824	肺結核	1,011
気管支喘息	9,561	COPD	3,504	卵巣癌	928
骨粗鬆症	8,376	肝硬変	3,348	ケロイド	896
大腸•直腸癌	7,638	アトピー性皮膚炎	3,002	ALS	785
胃癌	7,166	脳動脈瘤	2,999	薬疹	740
尿路結石症	7,028	てんかん	2,727	膵癌	569
乳癌	6,629	バセドウ病	2,494	胆囊•胆管癌	504
C型慢性肝炎	6,392	肝癌	2,509	熱性けいれん	341
子宮筋腫	6,217	子宮内膜症	1,907		(2013年10月時点)



## バイオバンク登録症例数(DNA)

(第2コホート、38疾患:67,334名、101,704症例)

疾患名	症例数	疾患名	症例数	疾患名	症例数
高脂血症	16231	関節リウマチ	2296	ASO	763
糖尿病	15245	骨粗鬆症	2134	間質性肺炎・肺線維症	761
大腸・直腸がん	7259	肝がん	1758	てんかん	687
不整脈	6338	気管支喘息	1646	卵巣がん	682
前立腺がん	6062	肝硬変	1461	膵がん	530
乳がん	4754	造血器腫瘍	1193	うつ病(新規)	541
胃がん	4236	B型慢性肝炎	1161	うつ病(新規)	541
肺がん	3483	COPD	1089	膵がん	530
安定狭心症	3088	子宮体がん	988	胆道がん	451
心不全	2870	食道がん	978	脳出血(新規)	440
心筋梗塞	2661	脳動脈瘤	946	アトピー性皮膚炎	400
脳梗塞	2583	腎がん(新規)	887	薬疹	234
C型慢性肝炎	2438	不安定狭心症	843	(2018年	F2月時点)

# **GWAS** catalog



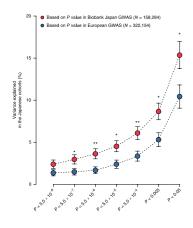
6715 論文にて 571148箇所の関連領域が明らかとなった (2024-1-30)



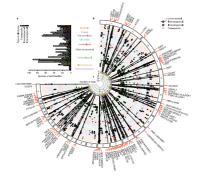
# バイオバンクジャパンの検体を使ったゲノム解析の成果



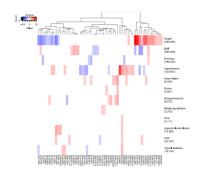
BMI (Nat Genet 2017)



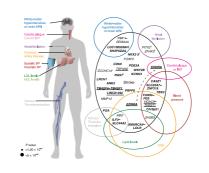
血液検査値 (Nat Genet 2018)



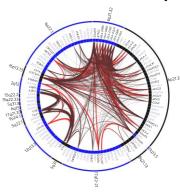
心房細動 (Nat Genet 2018)



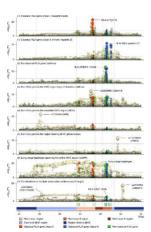
脳梗塞 (Nat Genet 2018)



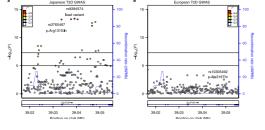
喘息 (Nat Genet 2018)

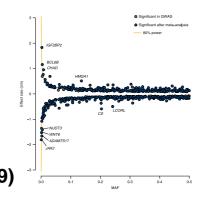


HLA (Nat Genet 2019)

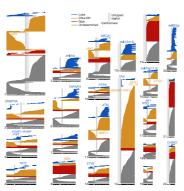


2型糖尿病 (Nat Genet 2019)

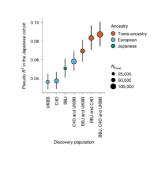




体細胞モザイク (Nature 2020)

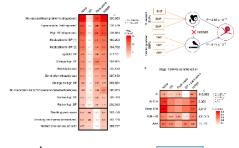


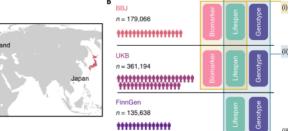
心筋梗塞 (Nat Genet 2020)



生命予後 (Nat Med 2020)

脳動脈瘤 (Nat Genet 2020)



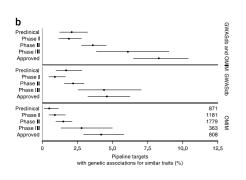


身長 (Nat Commun 2019)

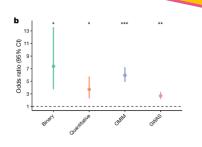


# オミックス解析向けた取り組み

### 創薬の観点から



SNPアレイGWAS 創薬成功率 1.8x Nelson et al. Nat Genet 2014



**WES**:創薬成功率 **7.8x** pQTL: 創薬成功率 2.5x Wang et al. Nature 2021 Sun et al. Nature 2022

WGSによって明らかになるnon-coding領域の疾患-バリアント関連については、pQTLでターゲット遺 伝子・タンパク質に繋ぐことができる

### 2021年のFDA承認薬のうち66% にHuman genetic evidenceあり (Nat Rev Drug Discov 2022)

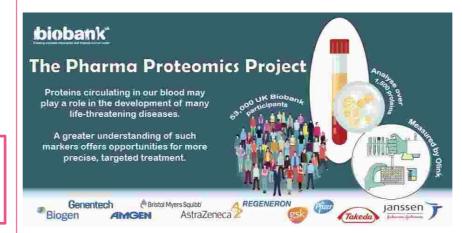


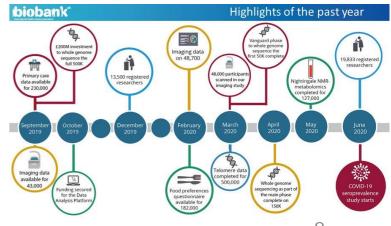
Press Release バイオバンク・ジャパンとナイチンゲールヘルスジャパン 本社フィンランド)の日本支社、以下NHI)は、日本人の疾患リスクを明らかにし、個別化医療と疾患 予防を目指す研究を実施することになりました。本共同研究では、2020年11月より、NHIの解析施設 にて RRI が保有する血清燥体を用いたパイロット解析を行い、解析方法等の検証を終えています。 かになっていなかった側面を解明できると考えられます。すでに、この研究成果により、NHI がこれま

BBJでも65万検体 のメタボローム解 析を実施中(約7 万検体完了) 成果はマイナイチ ンゲールとしての 社会実装に貢献

## 企業連携による大規模解析 UK biobank 5万 プロテオーム、50万メタボローム

ていきたいと考えています。

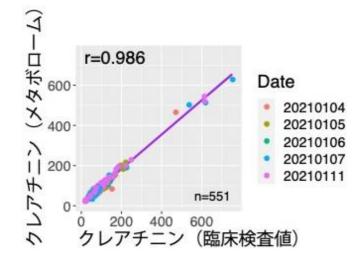


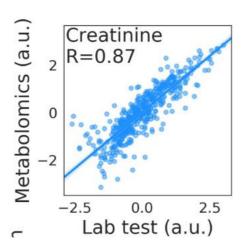




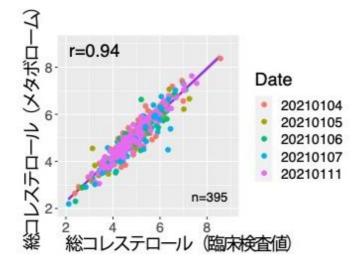
# 血清試料の品質評価(BBJ臨床情報と比較)

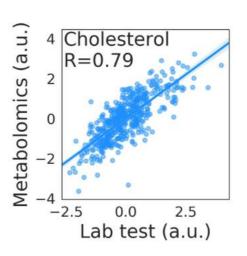
- ✓ BBJ臨床検査値情報(X軸)と、NHJ社メタボロームデータ(Y軸)を比較した(図左)。
- ✓ 相関係数R\*> 0.94 と良好。他の世界レベルのデータと比較しても高い値を示した(図右)
- 血清クレアチニン (umol/l)



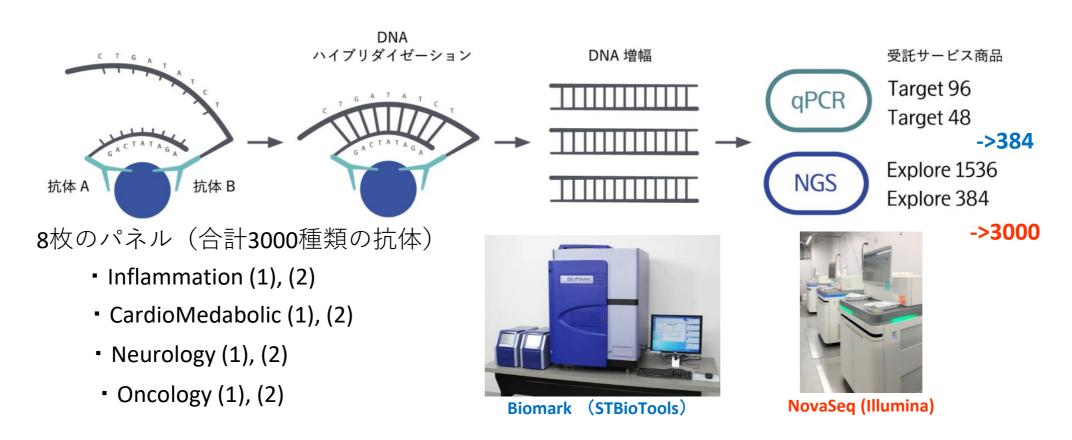


総コレステロール (mmol/l)





# バイオバンク・ジャパンにおけるProteome解析



Proximity Extension Assay, PEA

(https://www.olink.com/about-us/contact-us/tokyo-japan/japan/)

R4年度、BBJのWGS実施済みの約3000人に対してOlink Explore 3072 を用いてProteome解析を実施 R5-6年度に追加5000検体を実施予定(Olink HT: 5300 protein)。

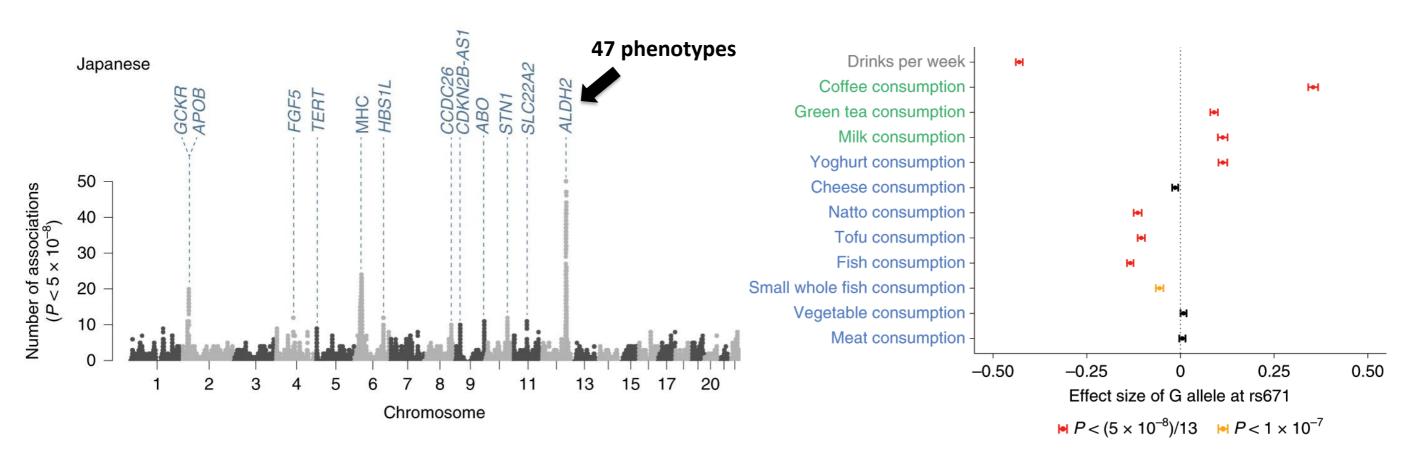
## Pleiotropic effects of ALDH2 variant

### **Cross-sectional analysis of 220 traits**

Sakaue S et al. Nat Genet 2021

### **Association of rs671 with various dietary habits**

Matoba N et al. Nat hum beh 2020



### rs671 are also associated with

Age at menarche: Kanai M et al. MedRxiv 2021

Mortality: Sakaue et al. EJHG 2018



ALDH2 may affect various phenotypes through mechanisms other than alcohol metabolism?



# BBJが保有する試料とオミックスデータ

## DNA

- · 267,000人 800,000本
- ・自動化DNA 倉庫に保管(4℃)



## 血清

- ・200,000人 1,980,000本 半自動化した液体窒素 タンクに保管(-150℃)
- ・10年にわたる時系列血清 (収集期間2003-2012年)

・267,000人、440,000 疾患 (国内の患者の 1% 相当) 個別化医療ゲノム創薬

## 臨床情報

- ・医療機関の診療情報と連携
- · 共通項目2,500/疾患特異的項目3,300
- ·生存、死因情報(ICD-10)
- ·平均追跡期間>10年 (95% 追跡率)
- ・電子カルテ連携(2021~)

## オミックスデータ

• SNP: 263,000, WGS: >13,000

・メタボローム(NMR): 65000

・プロテオーム 3000

## 2024年度見込み

プロテオーム >10,000 全ゲノムシークエンス >17,000 メタボローム (NMR):>100,000



# BBJの統計値が利用可能なサイト

### http://jenger.riken.jp/result



Japanese ENcyclopedia of GEnetic associations by Riken

Analysis Result

Other Data History Citation Contact

**Analysis Result** 

about citation

以下のページで解析結果のプロットが確認できます.

検索欄にstudy名(例. Atrial Fibrillation)を入力すると、プロットが表示されます.

PheWebによる解析結果のプロット

必要な解析結果を右のボタンからダウンロードして下さい.

解析結果のビルドはGRCh37です。

解析結果の効果アレルは"ALT"です.

#### ■Case-control GWAS

ID	Study	Case	Ctrl	Description	Citation	PMID	Size	Counts	Download	Link to pheweb
1	Atrial Fibrillation	8,180 [M=5,713, F=2,467]	28,612 [M=11,223, F=17,389]	Genome-wide association study and imputation analyses to identify susceptibility loci associated with atrial fibrillation in Japanese population.	Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population	28416822	119MB	4464	download	Atrial Fibrillation
2	Rheumatoid Arthritis (Asian)	3,636	15,554	Association results of rheumatoid arthritis GWAS meta-analysis using Asian samples.	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery	24390342	165MB	2167	download	Rheumatoid Arthritis (Asian)
3	Rheumatoid Arthritis (Asian ChrX)	3,161	15,032	Association results of rheumatoid arthritis GWAS meta-analysis using Asian samples.	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery	24390342	4.63MB	886	download	Rheumatoid Arthritis (Asian ChrX)
4	Rheumatoid Arthritis (European)	2,843	5,540	Association results of rheumatoid arthritis GWAS meta-analysis using European samples.	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery	24390342	242M	1086	download	Rheumatoid Arthritis (European)

### https://pheweb.jp/



### BioBank Japan PheWeb (PheWeb.jp)

Example queries: Type 2 diabetes (T2D) PCSK9 rs671

This website releases genome-wide association study (GWAS) summary statistics of the BioBank Japan Project (BBJ). We provide GWAS results in the Japanese population (mainly from BBJ) using the PheWeb platform, with public access to the full summary statistics.

BBJ is a prospective genome biobank that collaboratively collected DNA and serum samples from 12 medical institutions in Japan, managed by the Institute of Medical Science, the University of Tokyo. BBJ has recruited approximately 260,000 participants, mainly of Japanese ancestry. All study participants had been diagnosed with one or more of 47 target diseases. RIKEN Center for Integrative Medical Sciences contributed to genotyping of the BBJ samples.

#### News

July 26, 2023: 7 new GWAS results from Akiyama, Y. & Sonehara, K., et al. (2023), and Sato, G., et al. (2023).

Phenotypes include Hunner-type interstitial cystitis, and pan-cancer meta-analyses (e.g., breast cancer).

March 21, 2023: 23 new GWAS results from Ishigaki, K., et al. (2022), and Matoba, N., et al. (2020).

Phenotypes include the latest multi-ancestry meta-analysis of rheumatoid arthritis, and dietary phenotypes (e.g., frequency of natto consumption).

November 18, 2022: 14 new GWAS results from Shirai, Y., et al. (2022), Sonehara, K., et al. (2022), and Namkoong, H. & Edahiro, R., et al. (2022).

Phenotypes include intracranial germ cell tumors, COVID-19 phenotypes (e.g., severe COVID-19 aged less than 65), and multi-trait meta-analysis of autoimmune and/or allergy diseases.



## 公的データベースにおけるオミックス解析情報の公開

非制限公開データ(2022/9/30時点) データのダウンロード数:46,072件(第1位)

制限公開 ゲノムデータ、臨床情報など(NBDC) 47件 (第2位)

Data ID	contents	number	date
JGAS0000000101	心房細動 SNPデータ	8180	2017/5/18
JGAS0000000114	18万人SNPデータ、BMI	158284(BMI), 182,505(SNP)	2017/9/8
JGAS0000000114	58 血液検査値	162,255	2018/5/1
JGAS0000000114	全ゲノムシークエンス	1026	2018/8/13
JGAS0000000140	家族性乳がん関連11遺伝子	30825	2018/10/16
JGAS0000000114	Imputation	3541	2019/9/27
JGAS00000000203	家族性前立腺がん関連8遺伝子	20002	2019/10/7
JGAS000293	家族性腫瘍関連23遺伝子 /体細胞モザイク	11234	2021/5/21
JGAS000412	5.4万人SNPデータ	1 <sup>st</sup> cohort : 11,716 2 <sup>nd</sup> cohort : 42,689	2021/11/30
JGAS000556	メタボローム(NMR)	1285	2022/9/8

### 制限共有 ゲノムデータ (AGD)

Data ID	contents	number	date
AGDS 0000000005	全ゲノムシークエンス	2219	2019/7/23
AGDS 000009	全ゲノムシークエンス	1007	2021/7/30



# 利用方法・費用

	DNA (5ug/ 50ul)	血清 (350- 1000ul)	臨床情 報	ゲノム 情報	*費用	備考
1			•		1万円/サンプル	
2			•		1万円/サンプル	
3					20万円/依頼	年齢、性別、疾患名(1疾患)以外の臨床 情報は10項目程度を目安とするが、 必要に応じて追加提供可能 **ゲノム情報はNBDCへ申請の場合無償
4		● (100ul)	•		2000円/サンプル	血清パネル。スクリーニングなどの用途に、複数疾患の分注血清(100ul)を提供。

- ・利用希望者や後述の検索システムなどを使用して希望検体の有無を事前確認の上、BBJ事務局にメールで問い合わせ(shiryo\_h@biobankjp.net)
- \*アカデミアは半額。解析結果の公開・返却によるバイオバンク試料の情報化に資する研究の場合は、無償とする(要審査)。
- \* \* BBJからのゲノム情報の提供可能: ワンストップサービス・特定の疾患患者や遺伝子領域の指定にも対応
- •知財は原則利用者に帰属。



# バイオバンクジャパンの保有試料検索システム

バイオバンク・ジャパン 保有試料検索システム



# バイオバンク・ジャパン 保有試料検索システム



保有試料検索

統計情報

お知らせ

使い方

ログアウト

検索結果		
DNA検体	該当人数:17,247	総登録人数:199,978
疾患別検体数		
脳梗塞	該当人数:875	総登録人数:18,822
高脂血症	該当人数:16,650	総登録人数:53,817
疾患をすべて含む検体数	該当人数:278	
お問い合せ番号	214	

検索条件へ戻る

育必压器

□ネフローゼ症候群

| 骨粗鬆症

この検索結果を基にお問い合わせ

ブラウザの「戻る」機能を使われた場合は前回の検索条件を表示できません。 前回の検索条件を確認する場合は「検索条件へ戻る」ボタンで戻ってください。

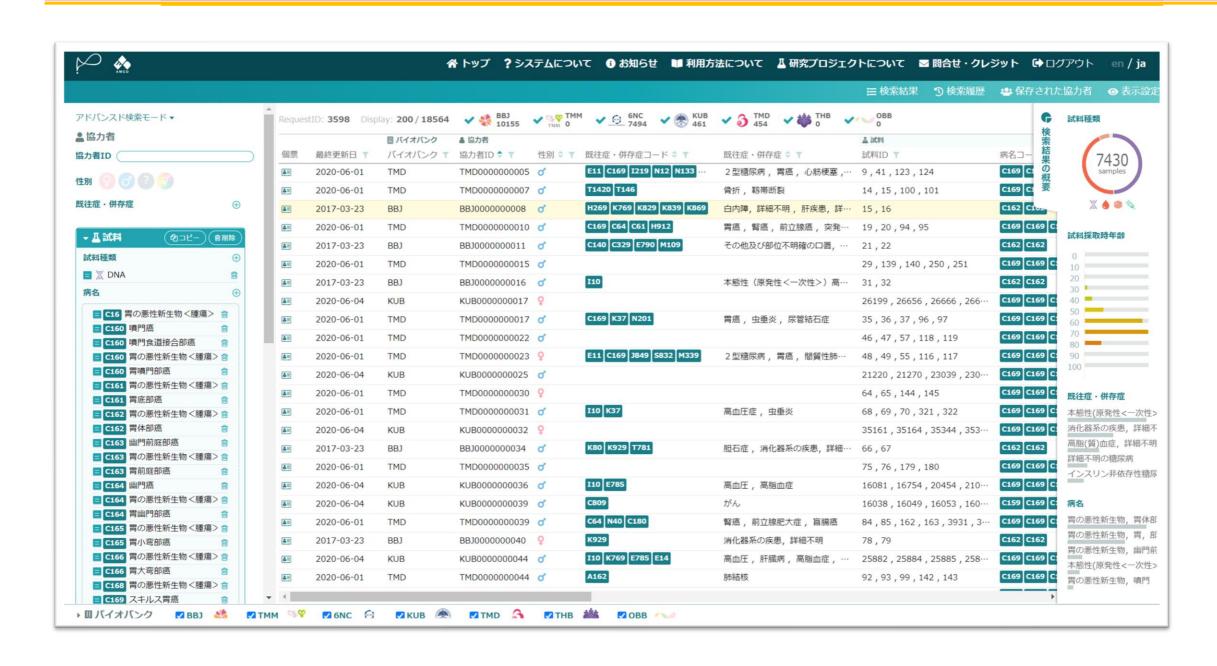
□糖尿病

□尿路結石症

☑高脂血症



# バイオバンク横断検索システム





# 外部機関への試料・情報の配布手順

51 疾患、27万人、44万症例 x DNA、血清、臨床情報、ゲノム情報

1. 事前確認

- 試料の保有数確認 保有試料検索システムの利用
- 臨床情報を用いて試料選択

2. 倫理審査

- 所属機関としての倫理審査、承認(こちらが前提)
- 3. 試料等利用審查
- 試料等利用審査会にて 妥当性・技術能力・研究実績等を審査(電子審査が基本)
- 4. 有体物配布契約
- 試料等利用審査会の承認後、契約

5. 試料提供

• 試料提供の実施

6. 支払い

- 試料を受領後、受領確認書を送付
- •請求書発行、支払い

7. 研究終了

- 研究終了時に成果報告書提出
- 論文等で公表する時は、バイオバンク試料である事を記載



## 外部機関への試料配布・保管手続き実績

## 審查所用日数 (申請案件数:提供165件、保管14件)

## 問合せから審査登録まで

平均55.3日(2日~210日)

## 審査登録から初回審査結果まで

平均7.7日(1日~14日)

## 審査登録から最終承認まで

平均10.4日(1日~47日)

### 審査承認から試料提供まで

平均18.6日(1日~77日)

## 審査登録から2週間程度で試料提供が可能に

# 産業・アカデミアフォーラム(R6開始予定)

### 現在のBBJの運用

通常の提供:基本情報(年齢性別、1登録疾患)+5項目 20万円

参考:がん全ゲノムプロジェクトにおける産業フォーラム 750-1000万円/年

1000例のWGSを含む

https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000882372.pdf

- BBJ版産業フォーラム
  - □ 提供情報・利用可能内容
    - · 臨床情報(約150項目) 51疾患(年齢・性別、登録疾患情報、詳細病型情報、発症年齢)
    - ゲノム情報:23.6万人のSNPアレイデータ(Imputation data含)
    - ・ 今後公開オミックスデータも追加予定(Proteome, metabolome)
    - ・ 以下については追加費用にて提供可能
      - ✓ 追加臨床情報(1項目あたり:2万円)
      - ✓ 解析サポート(BBJもしくは情報系企業にて有償実施
  - □ 利用料:想定費用 250万円/3年、延長利用 50万円/年
  - アカデミアフォーラム:産業フォーラムと同様の内容を提供 □ 有償(産業フォーラムの半額 125万円/3年)

企業向け利用説明会の実施 R5.2.9,R5.3.15





# 謝辞

## 東京大学医科学研究所 バイオバンクジャパン

祐輔 中村 久保 充明 村上 善則 裕司 山梨













永井

熊坂 夏彦











井元 清哉 古川 洋一 井上 悠輔 谷川 千津 鷺谷 洋司 裕美 靍 有加 岡本 平田真 小井土 大 神原 容子

恭司 山下 小原 好美 堀越 和恵

西久保 祐輔

田熊 孝子

藤本 紀子

敦子 鈴木

大越 絵理

金箱 理恵

るみ子 中山

菜麻 今井

熊野 敦子

保 鈴木

高橋 淳一

依田 茉佑



# 謝辞

理化学研究所 田中 敏博 大西 洋三 鎌谷 直之 久保 充明 桃沢 幸秀 山本 一彦 寺尾 知可史 莚田 泰誠

山寺莚伊岡石角中本尾田藤田垣田川一知泰薫随和達英彦可誠。象慶彦刀

大阪国際がんセンター 西澤 恭子 東山 聖彦 がん研有明病院 三木 義男 長山 聡 順天堂大学 小川 秀興 髙橋 和久 山路 健 岡崎 康司

桑鶴 良平

都健康長寿医療センター 森 聖二郎 村山 繁雄 日本医科大学 山口 博樹 南 史郎 日本大学 浅井 聰 高橋 泰夫 岩手医科大学 小原 航 藤岡 知昭

徳洲会病院グループ 東上 震一 小林 修三 篠崎 伸明 滋賀医科大学 久津見 弘 複十字病院 吉森 浩三 大阪医療センター 是恒 之宏 飯塚病院 吉柳 富次郎