

特集 2 精神科領域の個別化医療の実現可能性とバイオバンクの活用**1. 個別化医療に資するバイオバンクの構築とその活用
—精神科領域における可能性**

峯岸 直子*

抄録：大規模な遺伝子関連解析により疾患遺伝要因の解明が進み、精神疾患も含む多くの疾患に関連する遺伝子多型/変異に、民族の多様性が大きく影響することが明らかとなった。わが国の個別化医療の実現には、日本人の試料・情報を収集するバイオバンクの活動が不可欠である。東北メディカル・メガバンク計画のバイオバンクは、ゲノムコホート研究参加者 15 万人分の生体試料と情報を保有し、疾患例を対象とするバイオバンクジャパンやナショナルセンターバイオバンクネットワークなどと共に、わが国の代表的なバイオバンクの一つである。これらバイオバンクの試料 (DNA, 血清・血漿・尿, 血液細胞, 組織等) と情報 (コホート調査情報, 臨床情報, ゲノム等の解析情報等) は、ゲノムワイド関連解析, 遺伝子機能解析, バイオマーカー探索, 遺伝薬理学, 免疫, ストレス応答, 治療薬探索など、個別化医療の実現をめざした多様な研究に利用されている。

日本生物学的精神医学会誌 32 (2) : 75-80, 2021

Key words : biobank, precision medicine, cohort studies, genome-wide association study, lymphoblastoid cell lines

1. バイオバンクの状況**a. 疾患バイオバンクと住民バイオバンク**

ヒトから得られた試料・情報を収集するバイオバンクには、疾患バイオバンクと住民バイオバンクがある (図 1)。疾患バイオバンクは患者の試料・情報を収集し、原因遺伝子同定や治療の研究に利用されている。住民バイオバンクは、特定地域の住民や一定年齢の人などの母集団に属する人から生体試料と種々の情報を収集し、追跡調査により疾患発症例を把握する¹²⁾。

b. 海外のバイオバンク

疾患バイオバンクは大学や病院に付属する形のものが各国に多数存在する。欧州では EU 参加国を中心に国際的な連携を進め、大規模な解析を実現させている¹²⁾。住民バイオバンクは、50 万人規模の UK バイオバンク (英国), 100 万人規模の All of Us (米国)をはじめとして、国家主導の大規模なバイオバンクが欧米各国, 韓国, 台湾, 中国などに構築されて

いる^{6, 9, 12, 19)}。一般に、住民バイオバンクは、疾患発症前の試料・情報が豊富に存在する一方で、疾患発症例の集積に時間がかかる傾向があるが、それらの大規模バイオバンクでは、数年間で必要な症例数を確保し多くの成果につながっている。

c. 国内のバイオバンク

国内には、疾患バイオバンクとして、バイオバンクジャパン、ナショナルセンターバイオバンクネットワークおよび大学病院等の診療機関併設のバイオバンクがあり、住民バイオバンクとして、東北メディカル・メガバンク (Tohoku Medical Megabank : TMM) 計画のバイオバンク (TMM バイオバンク) がある^{6, 10, 11, 15)}。それらの試料・情報は国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (Japan Agency of Medical Research and Development : AMED) のバイオバンク横断検索システム (<https://biobank-search.megabank.tohoku.ac.jp/>) により検索可能である。なお、バイオバンクとは少し異なるが Japan Public Health Center-based Prospective Study

Construction and utilization of biobanks contributing to the future implementation of personalized medicine in psychiatry

*東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (〒980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1) Naoko Minegishi : Department of Biobank Life Science, Tohoku Medical Megabank organization, Tohoku University. 2-1 Seiryō-machi, Aobaku, Sendai, Miyagi 980-8573, Japan

【峯岸 直子 E-mail : nmine@med.tohoku.ac.jp】

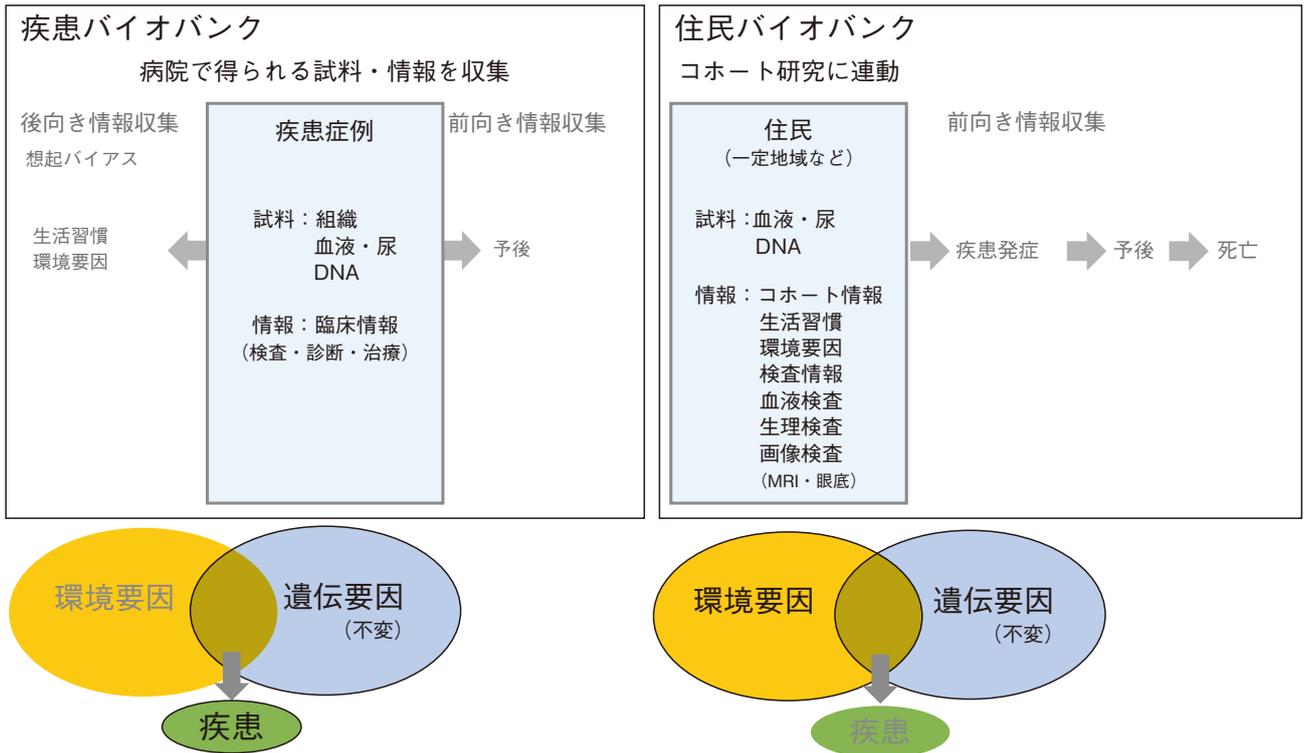


図1 疾患バイオバンクと住民バイオバンクの特徴

疾患症例の試料・情報を集める疾患バイオバンクは、疾患の病態や予後、疾患遺伝子などの研究に必要な試料・情報を収集する。一方、住民バイオバンクは疾患発症前の情報が豊富であり、疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用の研究に適した試料・情報を収集する。

(JPHC) /JPHC-NEXT, 日本多施設共同コホート研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study : J-MICC) 研究など、追跡期間が10年以上の大規模コホート研究があり、多くの研究成果を生み出している^{16, 18)}。

2. TMM 計画

a. TMM 計画の開始

2011年の東日本大震災の後、宮城県・岩手県沿岸部の被災地域では、震災による住民への健康影響が懸念され、また、被災による医師不足やカルテの流失などにより、医療提供体制も深刻な問題を抱えていた。TMM計画は、東北大学と岩手医科大学の研究者の提案に基づいて、被災地住民の長期健康支援や、医療情報のIT化と次世代型地域医療体制の確立に役立ち、若手医療人にとっても魅力あるプロジェクトとして、文部科学省およびAMEDの指導のもとに開始された。大規模ゲノムコホート研究と複合バイオバンク形成はその中核的事業である¹⁰⁾。

b. TMM 計画のコホート研究

TMM計画のゲノムコホート研究には、宮城県と

岩手県沿岸部を対象地域とする地域住民コホート研究と、宮城県内の妊娠中の母親と、生まれてくる児の母子ペアを起点として、児の父親、兄弟、祖父母をリクルートする三世代コホート研究の2つがある^{2, 5)}。双方合わせて、岩手県では31,861人、宮城県では125,607人の参加を得ており、この人数は岩手県民の2.5%、宮城県民の5.3%に相当する。TMMバイオバンクには、これらのコホートに参加する幅広い年齢層の方々から得られた試料・情報が保管されている。

コホート調査としては、2013年から1次調査、2017年から詳細2次調査を実施している。それらの調査では、対面にて同意を取得し、調査票への記載をお願いし、採血や検査を行う。詳細調査では、聴力、眼科検査、呼吸機能、骨密度などの生理検査も実施している。また、希望者1万人について頭部MRI検査と認知機能検査を実施している。検査結果は郵送により参加者に返却される。追跡情報として、定期的な健康状態に関する郵送調査に加えて、公的情報や医療機関の情報を活用している。

すでにコホート調査開始から約8年の歳月が経過し、参加者の年齢上昇に伴って種々の疾患の発症例が増えている。また、母親の調査参加時には胎児

だった児が小学校に通う年齢となっている。これまで行われてきた東日本大震災による身体・精神的な健康状態への影響や、高血圧等の研究に加えて、今後、さらに多様な疾患研究に進展することが期待される。

3. TMM バイオバンクの現状

a. 試料・情報の収集状況

TMM バイオバンクには、コホート研究の1次調査参加者15万人および2次調査参加者8.4万人分の血液検査情報や調査票情報と、血液や尿、臍帯血、母乳などの生体試料が保存されている¹⁰⁾。種々の情報は整理されて統合データベースに登録されており、現時点では、1次調査時の地域住民コホートおよび三代コホート研究の調査票や検査および保存試料の情報、MRI画像、全ゲノム情報(約8,000人分)やDNAアレイ解析情報が検索可能である。

血液や尿は-80℃の自動倉庫に保管され、末梢血および臍帯血の単核球は液体窒素容器に気相保存されている。また、血液や唾液から抽出された約14万人分のDNAは+4℃の自動倉庫に保存されている。総試料数は保管用チューブとして約400万本である。

また、全ゲノム情報が付随する数千人分の保存単核球にエプスタイン・バール(Epstein-Barr:EB)ウィルスを感染させた不死化B細胞(lymphoblastoid cell lines)が保管されている。さらに、京都大学iPS細胞研究所との共同研究として、6例分の保存末梢血単核球から人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells:iPS細胞)を樹立し、京都大学のiPS細胞と同等の未分化性、多分化能があることを確認している。

b. 試料・情報の利用

希望する研究者は、統合データベースを検索して必要な試料・情報を選定し、試料・情報分譲審査委員会の審査と承認および契約手続を経たうえで、必要な試料・情報を利用できる¹⁰⁾。

c. 品質と信頼性の向上へ向けた取り組み

採血された血液は、メタボロミクスに最適な試料品質を保つために冷蔵状態を保って搬送され、宮城県内は当日中、岩手県からは翌日に受け入れてTMMバイオバンクに保存している¹⁰⁾。

採血管から保管チューブへの分注、末梢血/臍帯血単核球分離・保存、DNA抽出と濃度調整、保管

場所の管理、提供用試料の出庫および分注などの工程は、専用のlaboratory information management systemを用いてコンピューター管理され、また、分注、保管、DNA抽出の工程には、人的エラーを回避するために自動装置が導入されている(図2)。さらに、マスアレイ法を用いて同一人物由来の試料およびゲノム情報が正しく登録されていることをチェックする独自の方法を構築し、エラーの発見と修正、エラー率のモニタリングに利用している。

バイオバンクの試料管理、統合データベース、試料・情報分譲にかかわる業務について、品質と情報に関する国際標準化機構(International Organization for Standardization:ISO)(ISO9001, ISO27001)を取得し、また、国際的なバイオバンク技術の比較試験に継続的に参加して、海外バイオバンクとの比較データを得ている。

4. 精神科領域の個別化医療実現におけるバイオバンクの役割

a. 遺伝要因の解析

バイオバンクの試料・情報を使った大規模ゲノムワイド関連解析の結果、多くの疾患に関する遺伝子多型/変異が明らかにされ、それらの組み合わせによる疾患リスク予測法も開発されている¹⁷⁾。一方、民族性の違いにより同定される疾患関連遺伝子多型/変異が異なることも明らかになり、欧米白人に偏らない多様な民族のゲノム情報を収集・解析する必要性が指摘されている。各民族の個別化医療の実現には、その民族のゲノム情報を使った解析が不可欠である。

しかし、ゲノムワイド関連解析の結果は統計的情報にすぎず、その遺伝子多型/変異と疾患発症メカニズムとの関係の予想が困難である場合も多い¹⁷⁾。また、実際に疾患を発症するのは、通常その遺伝多型/変異を持つ人のごく一部に限られる。一方、単一遺伝子疾患に関しても、無症状や軽症の人の中にも原因遺伝子を持つ人がみられることが報告されており、他の遺伝子の影響、モザイク、エピゲノムの変化を介した環境要因の影響などが予想されているものの、多くの場合は、その原因は未解明である¹⁾。

バイオバンクには提供者のゲノム情報を反映した細胞試料として、末梢血および臍帯血中の単核球や、それに由来する不死化B細胞およびiPS細胞があり、それらは、遺伝子発現、免疫機能、薬物代謝能などの研究や、遺伝子診断法や治療薬の開発に有用である。不死化B細胞は、作成が容易で、遺伝子変異

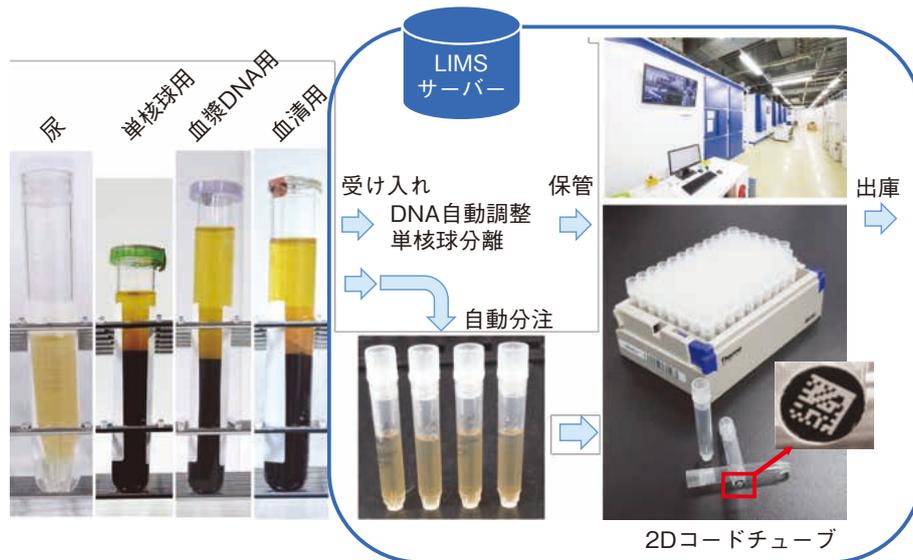


図2 TMMバイオバンク試料の管理

TMMバイオバンクでは、試料の受け入れから調整，保管，出庫までの工程を，自動化システムと laboratory information management system を使って管理している。

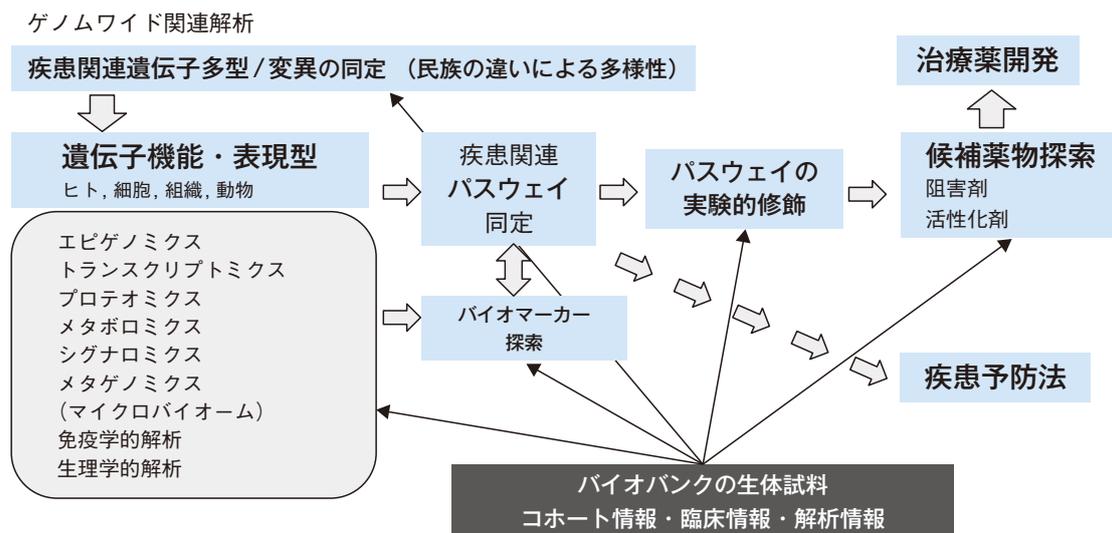


図3 個別化医療実現に向けた各段階の研究

バイオバンクの試料・情報は民族の多様性を考慮した疾患関連遺伝子多型/変異の同定に利用される。また、疾患関連遺伝子が同定後も個別化医療の実現までには多様な研究が必要であり、バイオバンクの試料・情報はそれらの研究にも利用される。

率が低く、染色体も安定であり、クロマチン免疫沈降法 (chromatin immunoprecipitation-sequencing : ChIPseq), RNA シークエンシング (RNA-sequencing : RNAseq) などの解析や、ゲノム薬理学に利用されている³⁾。また、脳の神経細胞の RNA 発現パターンに isoform 構成が似ていることを利用し、神経発達障害の原因となる splice 異常の同定にも不死化 B 細胞が用いられている¹³⁾。さらに、iPS 細胞由来の分化誘導後神経細胞を用いて、自閉症関連遺伝子変異が神経細胞の接続性に影響を与えることが報告さ

れており²⁰⁾、中枢神経系の研究にもバイオバンク由来の iPS 細胞が利用可能であることが示されている。

b. 環境要因および遺伝・環境要因の相互作用の解析
住民バイオバンクの試料・情報は、生活習慣や社会経済的要因などの環境要因の把握に適しており、喫煙や飲酒習慣に関連する遺伝子多型の同定、不死化 B 細胞を用いた RNA 発現やエピゲノムの変化、父母の生活習慣と幼児期の発達などの研究に利用さ

れている^{7, 8, 14)}。

5. 精神科領域の個別化医療実現における バイオバンクの役割

疾患発症にかかわる遺伝要因や環境要因が同定された後にも、疾患発症に至る機序を明らかにし、各人の遺伝要因に合わせた治療法や予防法を実現するまでには、遺伝子多型/変異の生物学的な解析、遺伝要因と環境要因の相互作用の解明、バイオマーカー探索、治療薬探索など、バイオバンクの試料・情報を用いた多様な研究が必要である⁴⁾ (図3)。

TMM バイオバンクには疾患発症前の試料・情報が収集されており、また、地震・津波の災害を機に開始された事業であるために、災害による被害や心理状態に関する情報も豊富である。個別化医療実現をめざした精神科領域の研究に対しても、TMM バイオバンクが、それらの試料・情報の提供を通して貢献することができれば幸いである。

謝辞

TMM 計画には東北大学と岩手医科大学の数百人の人々がかかわっており特に TMM バイオバンクの活動は、熊田和貴、工藤久智、信國宇洋、西島維知子、石田典子先生と約 20 人の職員に支えられている。それらの関係者一同に深謝する。また、共同研究として iPS 細胞の作成をご担当いただいた京都大学山中伸弥先生、斎藤潤先生、大澤光次郎先生に深謝する。

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Gruber C and Bogunovic D (2020) Incomplete penetrance in primary immunodeficiency : a skeleton in the closet. *Hum Genet*, 139 : 745-757.
- 2) Hozawa A, Tanno K, Nakaya N, et al (2021) Study profile of The Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study. *J Epidemiol*, 31 : 65-76.
- 3) Ishida N, Aoki Y, Katsuoka F, et al (2020) Landscape of electrophilic and inflammatory stress-mediated gene regulation in human lymphoblastoid cell lines. *Free Radic Biol Med*, 161 : 71-83.
- 4) Johnson CH, Ivanisevic J and Siuzdak G (2016) Metabolomics : beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17 : 451-459.
- 5) Kuriyama S, Metoki H, Kikuya M, et al (2020) Cohort Profile : Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation cohort study (TMM BirThree cohort study) : rationale, progress and perspective. *Int J Epidemiol*, 49 : 18-19m.
- 6) Lee S, Jung PE, Lee Y, et al (2016) Publicly-funded biobanks and networks in East Asia. *Springerplus*, 5 : 1080.
- 7) Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al (2019) Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insight into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet*, 51 : 237-244.
- 8) Lund IO, Eilertsen EM, Gjerde LC, et al (2020) Maternal drinking and child emotional and behavior problems. *Pediatrics*, 145 : e20192007.
- 9) Manolio TA (2018) UK Biobank debut as a powerful resource for genomic research. *Nat Med*, 24 : 1792-1794.
- 10) Minegishi N, Nishijima I, Nobukuni T, et al (2019) Biobank establishment and sample management in the Tohoku Medical Megabank Project. *Tohoku J Exp Med*, 248 : 45-55.
- 11) Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, et al (2017) Overview of the BioBank Japan Project : Study design and profile. *J Epidemiol*, 27 : S2-S8.
- 12) Paskal W, Paskal AM, Dębski T, et al (2018) Aspects of modern biobank activity-comprehensive review. *Pathol Oncol Res*, 24 : 771-785.
- 13) Rentas S, Rathi KS, Kaur M, et al. (2020) Diagnosing Cornelia de Lange syndrome and related neurodevelopmental disorders using RNA sequencing. *Genet Med*, 22 : 927-936.
- 14) Rogers JM (2019) Smoking and pregnancy : Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Bir Def Res*, 111 : 1259-1269.
- 15) Sato I, Kawasaki Y, Ide K, et al (2016) Clinical data interchange standards consortium standardization of biobank data : A feasibility study. *Biopreserv Biobank*, 14 : 45-50.
- 16) Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, et al (2020) The Japan Public Health Center-based Prospective Study for the Next Generation (JPHC-NEXT) : Study design and participants. *J Epidemiol*, 30 : 46-54.
- 17) Tam V, Patel N, Turcotte M, et al (2019) Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*, 20 : 467-484.
- 18) Takeuchi K, Naito M, Kawai S, et al (2020) Study profile of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. *J Epidemiol*, Epub ahead of print.

- 19) The All of Us Research Program Investigators (2019) SHANK2 mutations associated with autism spectrum disorder cause hyperconnectivity of human neurons. The “All of Us” research program. *N Engl J Med*, 38 : 668-676. *Nat Neurosci*, 22 : 556-564.
- 20) Zaslavsky K, Zhang WB, McCready FP, et al (2019)

■ ABSTRACT

Construction and utilization of biobanks contributing to the future implementation of personalized medicine in psychiatry

Naoko Minegishi

Department of Biobank Life Science, Tohoku Medical Megabank organization, Tohoku University

Global multiethnic genome-wide association studies have elucidated the genetic factors of diseases that affect humans and the influence of ethnicity on the association of each gene polymorphism or variation with psychiatric and other diseases. Therefore, to actualize personalized medicine in Japan, the activities of biobanks that collect biospecimens and data from Japanese people are crucial. The Tohoku Medical Megabank Project biobank, which has collected biospecimens and data from 150,000 participants in population cohort studies, as well as Biobank Japan and the National Center Biobank Network, both of which have collected biospecimens and data from patients, are the representative biobanks in Japan. Biospecimens (i. e., DNA, plasma, serum, urine, and blood cells) and data (i. e., cohort data, clinical data, and genomics data) in biobanks have been used in multiple studies, such as genomics, gene function, biomarker, pharmacogenomics, immunity, and stress response studies, for the actualization of personalized medicine.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (2) : 75-80, 2021)
