

バイオバンク・ジャパン (BBJ) 20周年記念シンポジウム



# ゲノム医療の 実装に向けて

20年の軌跡と  
将来ビジョン

記録集





バイオバンク・ジャパン (BBJ) 20周年記念シンポジウム



# ゲノム医療の 実装に向けて

20年の軌跡と  
将来ビジョン

記録集



# 目次



開催概要・当日プログラム	3
開会の言葉（東京大学医科学研究所 所長）	4
ご挨拶（文部科学副大臣）	5
第1部イントロダクション	7
① バイオバンク・ジャパンの現状と将来像	8
② 行政の立場から見たバイオバンク・ジャパンの立ち上げとバイオバンクの今後	10
③ バイオバンク・ジャパンの立ち上げと東京医科歯科大学での取り組み	12
④ 徳洲会グループにおける医学研究とバイオバンク・ジャパン	14
⑤ 国際 HapMap 計画によるゲノムワイド関連研究の加速	16
⑥ ELSI 検討委員会の20年	18
第2部イントロダクション	21
⑦ 2型糖尿病の精密医療の実装を目指して	22
⑧ 循環器疾患のゲノム・オミックス研究	24
⑨ 理研の大規模ゲノム解析によるオーダーメイド医療への貢献	26
⑩ バイオバンク・ジャパンによる本邦の遺伝統計学の創生	28
閉会の言葉（日本医療研究開発機構）	30
BBJ（バイオバンク・ジャパン）のあゆみ	31
付録1 研究参加者向け資料	39
付録2 広報資料	65



# 開催概要・当日プログラム

	開会の言葉	東京大学医科学研究所 所長 中西 真
	ご挨拶	文部科学副大臣 今枝 宗一郎
	講演① バイオバンク・ジャパンの現状と将来像	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 東京大学医科学研究所 特任教授 バイオバンク・ジャパン 代表 松田 浩一
第1部 13:00~	講演② 行政の立場から見た バイオバンク・ジャパンの立ち上げとバイオバンクの今後	徳島大学 副学長 (順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 特任教授 (2024年4月~)) 菱山 豊
	●司会 東京大学 教授 (日本医科大学 特命教授 (2024年4月~)) 村上 善則	講演③ バイオバンク・ジャパンの立ち上げと 東京医科歯科大学での取り組み
	講演④ 徳洲会グループにおける医学研究と バイオバンク・ジャパン	医療法人徳洲会 常務執行理事 (医療法人徳洲会 専務執行理事 (2024年6月~)) 湘南鎌倉総合病院 院長 小林 修三
	講演⑤ 国際HapMap計画による ゲノムワイド関連研究の加速	東京大学大学院理学系研究科・ 新領域創成科学研究科 教授 角田 達彦
	講演⑥ ELSI検討委員会の20年	神戸大学 名誉教授 丸山 英二
	休憩	
	講演⑦ 2型糖尿病の精密医療の実装を目指して	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 院長 東京大学 名誉教授 門脇 孝
	講演⑧ 循環器疾患のゲノム・オミックス研究	国際医療福祉大学 副学長 東京大学 名誉教授 小室 一成
第2部 15:15~	講演⑨ 理研の大規模ゲノム解析による オーダーメイド医療への貢献	理化学研究所生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム チームリーダー 桃沢 幸秀
	●司会 東京大学大学院 特任教授 森崎 隆幸	講演⑩ バイオバンク・ジャパンによる 本邦の遺伝統計学の創生
	閉会の言葉	日本医療研究開発機構 理事長特任補佐・執行役 岡村 直子



## 開会の言葉

東京大学医科学研究所 所長  
中西 真 さん

本日は大変ご多忙の中、バイオバンク・ジャパン（BBJ）20周年記念シンポジウム「ゲノム医療の実装に向けて」にご参加いただき誠に有難うございます。大変僭越ではございますが、主催者を代表して一言お礼、並びに開会の言葉を述べさせていただきます。

さて、BBJは2003年4月に文部科学省の委託事業として医科学研究所内に発足しましたオーダーメイド医療実現化プロジェクトを皮切りに、2023年より第5期の活動を迎える世界最大級の疾患バイオバンクです。現在51疾患、27万人分の生体試料、臨床情報、ゲノム情報を管理し、日本全国の大学や企業等の研究者、研究組織に提供しております。近年、このBBJの試料やゲノムデータを用いて日本初の多くの学術的な研究成果が報告されており、本事業が日本のゲノム医療の発展に大いに寄与していると自負しております。ご存じのとおり、個々人の身体的、精神的特徴の多くはDNA上の遺伝子により規定されているため、ゲノム情報の詳細な解析は個々

人がどのような病気にかかりやすいか、また罹患した疾患に対してどのような治療法が適しているかを予測することを可能とすると考えられます。実際、BBJが管理するDNAや血清の利用状況が毎年上昇の一途をたどっていることから本事業の重要性をご理解いただけたと思います。医科学研究所は「人類社会の発展と福祉への貢献」を目的に、幅広い医学分野の研究を推進しております。その意味において、BBJは医科学研究所の中核をなす事業であると考えております。BBJが、日本のみならず世界のゲノム研究、ひいては生命科学の発展に少しでもお役に立てるよう医科学研究所を挙げて支援してまいります。

どうぞ皆様におかれましてはBBJに温かいご支援並びに、大所高所からのご助言いただきますようお願い申し上げます。以上簡単ではございますが、開会の言葉に代えさせていただきます。本日はご参加いただき誠に有難うございます。



## ご挨拶

文部科学副大臣  
今枝 宗一郎 さん

初めに、能登半島地震で亡くなられた方々に対し謹んで哀悼の意を捧げるとともに、御遺族の方々にお悔やみを申し上げます。

また、被災された方々や、今も避難生活を余儀なくされている方々に対しまして、心からお見舞いを申し上げます。

本日は、このような場にお招きいただき、誠にありがとうございます。バイオバンク・ジャパンの設立から 20 周年という節目を迎え、本シンポジウムが盛会に開催されますことを、心よりお慶び申し上げます。

長きにわたり本事業の推進にご尽力いただいた東京大学医科学研究所の皆様をはじめ、関係の皆様に、この場を借りて感謝申し上げます。

バイオバンク・ジャパンは、個人の遺伝情報に応じた最適な医療の実現を目指して、2003 年に設立されました。現在、世界最大級の疾患バイオバンクとして、国内外の多くの研究者に利用されており、疾患関連遺伝子や薬剤関連遺伝子の同定、疾患の病態解明等に貢献していると承知しております。

健康・医療戦略やバイオ戦略などの国家戦略において、バイオバンクの構築・運用は、個別化医療やヘルスケア等の向上につながる基盤的な施策として位置づけられており、文部科学省としても、ライフサイエンス分野の

研究開発を支える重要な柱と認識しております。

また、昨年の骨太の方針等においては、「ゲノム創薬をはじめとする次世代創薬の推進」が掲げられました。これを踏まえ、医療・創薬・ヘルスケアなどの社会実装につながる成果の創出を目指し、バイオバンクの利活用をより一層推進していくこととしております。

一方、2025 年度より第 3 期の健康・医療戦略が始まり、バイオ戦略も今年の変更が予定されるなど、今年がまさに次期の国家戦略の改定に向けた重要な年になると考えています。文部科学省においても、こうした動きを踏まえライフサイエンス委員会で中期的な視点での振興方策を検討しており、バイオバンク・ジャパンをはじめとする研究基盤や基礎研究や人材育成の在り方などをしっかり検討し、政府戦略に反映していきたいと思っております。

今後とも、バイオバンク・ジャパンが、我が国のゲノム医療研究を支える基盤となり、次世代医療の発展のためにその役割を果たしていくことを強く期待しております。最後になりますが本日のご出席の皆様方のますますのご活躍を祈念いたしまして、私からのご挨拶とさせていただきます。



## 第1部



司会

東京大学 教授

(2024年4月より、日本医科大学先端医学研究所 分子生物学部門 特命教授)

村上 善則 さん

第1部の開始に当たり、一言ご挨拶申し上げます。まず、今枝文部科学副大臣、並びに中西医科学研究所長から温かい激励のお言葉をいただきましたことに、心より感謝申し上げます。私は、2014年から2019年の間、バイオバンク・ジャパン (BBJ) の第3代研究代表者を務めました。BBJの第3期、また第4期への移行の時期に当たります。当時 BBJ では、DNA タイピングという、今日の利活用、国際共同研究の基盤となる試料の情報化を進めておりました。しかし、必ずしもその意義を十分にご理解いただくことができず、政府側から「第4期はない、BBJは終了する」と言われたこともあり、大変に苦しい時代でありました。当時を思うと、今日の BBJ の隆盛と20周年には感慨深いものがあります。BBJの概要についてはご紹介がりましたが、私から、より広い意味で一言、その意義を加えさせていただくとすれば、ゲノム・バイオバンク活動とは、「我々は何処から来たりて、何処へ向かうのか」という人類最大の根源的な問いに、科学の立場から答えるもの

であるということです。科学が不十分な時代には宗教、哲学、あるいは芸術的に考えられてきたこの問いに、21世紀前半の我々人類が、ここまで自己を明らかにしたという金字塔になる活動であると、私は信じております。ですが、こういったスケールの大きな活動は、その達成に大規模な予算と長い時間が必要となり、そのためにさまざまな状況に直面したことは致し方ないことかと思えます。私が先程述べた苦しい時代というのは、いわば三代目のつぶやきであって、何と云っても、世界中にまだゲノム・バイオバンクがほとんどなかった2003年、省庁再編のわずか2年後に、この巨大科学事業を立ち上げられた初代代表の中村 祐輔さんと文部科学省の関係各位のご苦勞は、想像を絶するものがあったと思えます。本日の第1部は、その立ち上げのご苦勞とともに、その巨大な迫力、魅力と成果を今一度確認し、今後のさらなる発展の糧にしたいと考えて、ご関係の文部科学省、アカデミア、病院の6人の先生方にご発表いただくことになりました。それでは、よろしくお願い致します。





## バイオバンク・ジャパンの現状と将来像

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授  
東京大学医科学研究所 特任教授  
バイオバンク・ジャパン 代表  
松田 浩一 さん

### 個人に適した医療開発に向けて、 日本全国の生体試料と臨床情報を収集

オーダーメイド医療の開発によって、個人に最適な医療を実践し、病気を適切に診断・治療することは、病気の重症化の回避にもつながり、国民の健康に貢献することが期待されます。この実現を目指して、文部科学省リーディングプロジェクトとして2003年に設立されたバイオバンク・ジャパン（以下、「BBJ」という。）では、研究基盤として47疾患を対象に患者さんから同意を取得の上、DNAや血清といった生体試料と臨床情報を収集し、保管してきました。BBJ代表を務める松田さんは、この講演で、バイオバンクとしてのBBJの歩みと現状、そして将来像について幅広く説明しました。

BBJは2023年度現在、第5期を進めており、世界最大規模の長期間追跡型の疾患コホートとして運営されています。北海道から沖縄まで協力医療機関は、大阪国際がんセンター、がん研有明病院、順天堂大学、東京都健康長寿医療センター、日本医科大学、日本大学、岩手医科大学、徳洲会病院グループ、滋賀医科大学、複十字病院、大阪医療センター、飯塚病院の12機関にわたり、第1期は地域の医療を支えている65施設が参画しました。患者さんの研究参加への同意取得や検体提供にご協力いただくために、各施設のメディカルコーディネーター（以下、「MC」という。）が尽力していました。MCは、主に看護師や臨床検査技師の資格を持った医療従事者で、共通のパンフレットや説明同意文書を用いて、全ての患者さんに同じ様式・内容で事業の目的を説明することを通じて、研究利用に同意いただく作業を行ってきました。この人材育成のために、BBJはMC向けの講習やシミュレーションの履修等が行えるよ

う教材を用意し、各病院で説明同意取得のためのトレーニングを実施しました。

### 約27万人、34万症例の検体を保管・提供する 大規模なバイオバンクに発展

同意取得後は、患者さんから採血にて検体を提供いただき、ひとつひとつチューブに入れられて、東京大学医科学研究所内にあるDNAバンクに4℃の環境で冷蔵保管されます。DNAは、究極の個人情報です。この情報が守られるよう匿名化された上、2Dのバーコードでラベルされたチューブにて管理しています。DNAは溶液の状態で保管されており、提供依頼があった際の出し入れは自動化されています。一方、血清は、58台の液体窒素タンク内で-150℃にて凍結保存され、保存位置をPC等で管理し、出し入れは手作業で行っています。検体は、最初の5年間で約20万人、34万症例となりました。高脂血症や糖尿病では4万人を超えており、日本人に多い大腸がんや胃がん、乳がんは、5,000人を超えます。松田さんは、「世界最大級のバイオバンクが構築された。途中の5年間で症例数やDNAを入れ替えて収集することで、計27万人の検体が保管されている」と説明しました。このように収集・保管されているDNAや血清で行ったオミックス解析データは、臨床情報と比較して非常に再現性がよく、クオリティが高いことが確認され、『Nature』などの科学雑誌に多数論文掲載されています。

しかし研究を進めるには、患者さんのDNAだけではなく、その方がどういう生活習慣だったか、どういう病気になったかという臨床情報が重要です。BBJでは基本情報として、生年、年齢、性別、身長、体重、血圧や生活習慣に係る情報を収集しています。そのほか、疾患に共通するような項目や検査

値、悪性腫瘍であればステージ等の疾患特徴的な情報、処方や副作用といった情報など、全部で 5,000 件を超える項目が収集され、体系化されたデータベースとして保管されています。

なお、世界的な潮流として、プロテオーム解析や全ゲノム解析、メタボローム解析が進んでおり、臨床情報は年々増えていきます。松田さんは「DNA や血清、臨床情報にオミックスデータの厚みを増すことによって、世界に伍せるような研究につなげていきたい」と述べました。

## 新たな発見に貢献すべく費やした 試料・情報への経年追跡の労力

BBJ が保管する臨床情報は、病院を通じて集めていますが、患者さんが通院しなくなった場合、どのような経過をたどったか、予後などに関係する研究ができなくなります。そのため BBJ では、定期的に通院されていない方の住民票を入手して生存確認し、亡くなっていた場合には死因の確定を行っています。生存確認対象者約 15 万人のうち、およそ 1/3 が未通院であったため、市役所などを通じて住民票調査を実施しました。また死亡例については、厚生労働省の人口動態統計データを突合することによって死因を確定します。このように詳細な情報を集めることによって、さまざまな医学研究に対応可能な臨床情報データベースを構築してきました。

労力をかけて患者さんの試料・情報を経年で集めることには、さまざまなメリットがあります。例えば、登録時はがんでなかった方が途中でがん等を発症した場合、発症前後の血清のペアを利用し、その違いを調べることで、さまざまな疾患のバイオマーカーがわかります。また、糖尿病では網膜症や神経障害などの合併症が出る方が一定数いますが、「血清の情報とゲノム情報を組み合わせることによって、どうい

症化に関わるマーカーが見つければ、予防や早期治療が可能になると期待されます。

試料・情報を使うだけでなく、成果を広く国民に還元することも非常に大切です。東京大学医科学研究所の武藤香織さんを中心に『バイオバンク通信』の発行やシンポジウムの開催等を行っています。

## 「双方向デジタルバイオバンク」実現に向けて

BBJ では、多様な研究の希望に対応できるよう体制を整えています。松田さんは、比較的安価に利用可能な「血清パネル」の利用を勧めました。血清パネルは、複数の疾患の血清をチューブからごく少量(100µm) ずつ分注してスクリーニング等に使えるようにしたものです。ある疾患で見つかったマーカーを別の疾患でも見るなどの利用が考えられます。また、集めた試料を元にゲノム解析したデータを続々と無償公開しています。「GWAS カタログ」という英米共同運営の Web サイトでも世界中で行われている疾病関連遺伝子の研究が公開されており、6,000 件を超える論文によって 50 万箇所以上の関連領域の解明がなされています。しかし、必ずしもゲノムだけで病気が説明できるわけではありません。例えば、食道がんのリスク因子です。生活習慣と 2 つの関連遺伝子を組み合わせると、1 つもリスクを持たない人に比べて 190 倍ほどリスクが高くなります。松田さんは、「ゲノム情報を変えることはできないが、生活習慣は変えられる。遺伝情報に基づいた生活指導が早期発見・早期治療につながる」と述べ、医療情報の患者還元を行ったり、BBJ が新たな健康調査を行い同意に基づいて新しい検体を収集するような「双方向デジタルバイオバンクプロジェクト」を構想していると明かし、未来に向けた BBJ の姿を展望して締めくくりました。

### 略 歴

- 1994 年 東京大学医学部医学科 卒業
- 2003 年 東京大学大学院医学系研究科 修了(中村祐輔研究室)
- 2003 年 ベイラー医科大学 博士研究員
- 2004 年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 助手
- 2009 年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 准教授
- 2015 年 東京大学大学院新領域創成科学研究科 クリニカルシーケンス分野 教授
- 2022 年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 特任教授(兼任)
- 2023 年 バイオバンク・ジャパン 代表



## 行政の立場から見たバイオバンク・ジャパンの立ち上げと バイオバンクの今後

徳島大学 副学長

(2024年4月より、順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 特任教授)

菱山 豊 さん

### BBJ がもたらした生命倫理議論の重要性

菱山さんは、文部科学省の生命倫理・安全対策室長やライフサイエンス課長、内閣官房健康医療戦略室次長、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、「AMED」という。）の執行役や理事を経て、文部科学省の科学技術・学術政策局長として、長年にわたって行政の立場からゲノム医療の研究現場に対する支援に携わられてきました。

その立場から、長い間一般的だった動物実験を用いた医学研究から、近年、本格的にヒトを対象としたものへと大きくシフトしてきたことに注目しています。特に日本においてはヒトゲノムの解析についてまだ社会的にも大変警戒心が強かった2003年度に、生命科学へ5年間で約200億円という巨額の国家予算を投入する「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」が設けられ、バイオバンク・ジャパン（以下、「BBJ」という。）が立ち上がったことが大きな契機だったと振り返ります。このプロジェクトにおいて、生命倫理の観点から議論する必要性が唱えられ、文部科学省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会で検討されました。この部会では、医学だけではなく、法学や哲学など、幅広い分野の先生方が委員となり議論し、議事録には、急速な医療の進展に対する驚きを読み取れるやり取りが残っています。

当時、文部科学省生命倫理・安全対策室長を務めていた菱山さんは、BBJは、テーラーメイド医療における生命倫理の対応においても大きな変革と進展をもたらしたと語りました。「生命倫理の対応がBBJのプロジェクトをきっかけに、当たり前になった。どうしても生命倫理問題は後追いに

なりがちである。けれども、現在では、研究への患者・市民参画（PPI）あるいは患者へどうやって（研究成果を）還元するかを当たり前のように考えた。ここにBBJの存在や取り組みが大きく影響している」と述べました。

### 日本におけるバイオバンクの設置拡大と、 全国の組織間連携による医療研究の 成果最大化へ貢献

菱山さんが考えるBBJが果たしたもう1つの大きな貢献は、組織間連携による医療研究の成果最大化です。従来、各研究機関や病院が個別に試料・情報を集め、バンク化・データベース化することが一般的でしたが、BBJによって、多様な医療組織が協力しながら人・モノ・情報のネットワーク連携が構築され、その結果、今までにない高度な医療研究が可能になりました。菱山さんは、BBJにおける全国の徳洲会病院等の医療機関や各大学・研究機関との組織間の連携を挙げるとともに、後に続く東北メディカル・メガバンク機構やナショナルセンターにおけるバイオバンクのスムーズな立ち上げを指摘し、「BBJは、日本の研究基盤として、連携によって大きなものになっていけることを行政にも示してくれた」と述べました。加えて、2023年3月に開催された内閣府健康・医療戦略推進本部の第11回ゲノム医療協議会で大規模バイオバンクの整備・運用を着実に支援していくべきとの「我が国の今後の基本方針」が示されたことは、医療の質の向上や新たな治療法の開発の進展にもBBJが寄与したからこそだと説明しました。

## 遺伝子情報を

### Precision Nutrition（精密栄養学）にも つなげていく 30 年目に向けて

このように、「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」から始まった BBJ は、医学研究において大きな変革をもたらしました。また、ヒトを対象とした医学研究の可能性や生命倫理を議論することの重要性が政策レベルで認識され、バイオバンクの機能を超越する研究基盤を成した BBJ の貢献が、医療研究の成果最大化につながっています。

これを踏まえて菱山さんは、研究成果や論文数という学術的な評価も大きいですが、それだけでなく、やはり研究全体、医学全体、社会全体へのインパクトという意味でも BBJ はイノベーションを起こしてきたと考えています。「今でこそビッグデータや AI と言われているが、まさに遺伝情報というビッグデータをいち早く解析して、今日の医療において疾患のリスク、あるいは病気だけでなく生活習慣なども含めて解析できるようになった。BBJ の貢献を通じた研究成果が患者さんや市民に届けられた。今後も、オーダーメイド医療、あるいは Precision Medicine、さらに健康指導、Precision Nutrition（精密栄養学）という形で大きく社会や私たちの生活にも良い効果をもたらしていくだろう」と締めくくりました。

## 【関連資料】

AMED アーカイブ「バイオバンク・ジャパン（Bio Bank Japan）」

[https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/001\\_saizensen\\_04.html](https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/001_saizensen_04.html)

バイオバンク・ジャパン ホームページ

<https://biobankjp.org/>

第 7 回生命倫理・安全部会資料 7-7（2003 年 3 月 20 日）

[https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/13121073/www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1394\\_12.pdf](https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/13121073/www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1394_12.pdf)

内閣府健康・医療戦略推進本部の第 11 回ゲノム医療協議会資料（2023 年 3 月 31 日）

[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/genome\\_dai11/siryou2-1.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/genome_dai11/siryou2-1.pdf)

第 8 回生命倫理・安全部会資料 8-4（2003 年 5 月 6 日）

[https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/13121073/www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1393\\_04.pdf](https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/13121073/www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1393_04.pdf)

同議事録

[https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/13121073/www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1393\\_r.pdf](https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/13121073/www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1393_r.pdf)

## 略 歴

- 1985 年 東京大学医学部保健学科 卒業
- 1985 年 科学技術庁 入庁
- 2001 年 文部科学省生命倫理・安全対策室 室長
- 2007 年 文部科学省ライフサイエンス課 課長
- 2013 年 内閣官房健康・医療戦略室 次長
- 2015 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 執行役
- 2017 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事
- 2019 年 文部科学省科学技術・学術政策局 局長
- 2020 年 文部科学省科学技術・学術政策研究所 所長
- 2021 年 徳島大学 副学長、国立循環器病研究センター 理事長特命補佐、順天堂大学 客員教授
- 2024 年 順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 特任教授





## バイオバンク・ジャパンの立ち上げと 東京医科歯科大学での取り組み

東京医科歯科大学統合研究機構 疾患バイオリソースセンター センター長  
田中 敏博 さん

### BBJ が直面した試料の収集・貯蔵・分析の 課題と革新的克服策

疾患バイオバンクとして立ち上がったバイオバンク・ジャパン（以下、「BBJ」という。）。これに続いて日本国内に、さまざまなタイプのバイオバンクが立ち上がりました。その1つが医療機関併設型クリニカルバイオバンクとして設立した東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター（以下、「BRC」という。）です。このセンター長である田中さんは、BBJ 発足に尽力された1人として、2004年当時、特にデータのセキュリティを保ちながら試料を収集・保管する流れを構築することが困難を極めたこと、メディカルコーディネーター（以下、「MC」という。）が患者にプロジェクトについて説明することが重要なポイントだったと述べ、苦労や工夫を振り返りました。

まず、一塩基多型（以下、「SNP」という。）をどうやって調べていくのかが大きな問題となりました。「Multiplex-PCR\*1)により同一反応で複数箇所のDNA配列を増幅し、Invader法\*2)を用いて複数箇所のSNPを同時に検出できるシステムを構築した。これにより、非常に安価に、しかもゲノムDNAの必要量を少なくできた」と田中さんは述べました。また、試料を保管するためのチューブの底面に2Dコードを付ける方法も、企業との試行錯誤によって考え出されたもので、現在一般的となった試料保存と提供のオートメーション化につながっています。

\* 1) Multiplex-PCR：同一の検体中で複数種類のDNAを同時に増幅させる方法。

\* 2) Invader法：インベーター・オリゴを利用することで、特定のSNPの塩基を同定し、SNPゲノタイプを判定する方法。

### 医師らの協力と電子カルテが支える シームレスなサンプル収集

田中さんが「BBJの息子」と称するBRCの取り組みは、2013年に始まりました。BBJとは異なり、診療施設に附随する形での単独の施設です。運営は、大学病院の医科・歯科の医療従事者、生体材料工学研究所、M&Dデータ科学センター教員の協力により維持されています。診療で用いられている電子カルテシステムに機能を加えることで、バイオバンク用試料の収集がスムーズに行えるようになっています。また、同意取得から採血などのオーダリング、臨床情報のオンライン送達や管理をほぼペーパーレス化しています。

BRCにはMCはおらず、医師が同意取得しているため、同意文書や説明文書の印刷などは電子カルテから行えるようになっています。「患者さんへの説明・同意取得を担当する医師・歯科医師を対象としてバイオバンク事業の説明会を開き、事業の理解をしていただくことを必須の条件としている。小規模ではあるが、10年間で同意取得した患者さんが1万人を超えた」と田中さんは述べました。特に呼吸器外科、顎顔面外科、膠原病・リウマチ内科ではこれまでに、それぞれ1,000人を超える患者さんから同意取得しているといえます。

試料の収集・保管については、BRCのスタッフが1日2回検査部採血室に行き、採血管を回収して独自のIDを付与します。サンプルの管理のための（保管庫・サーバー室）モニタリングシステムを



設置し、試料品質の担保にも努めています。

試料・情報の提供については、臨床情報の検索システムを整備しており、オンサイトで自由に検索できます。倫理審査委員会に加えて試料活用委員会も編成し、この2つの委員会による研究計画の審査・承認を得た上で慎重に行っています。現時点では8,000検体分の試料が研究のために提供され、活用されています。

## 医療研究の発展に向けて クリニカルバイオバンクが果たす役割

BRCでは、現在M&Dデータ科学センターと協力して、収集したデータから必要なデータソースを取り出せるData Ware House (DWH)による検索システムを作ろうとベンダーフリーのバイオバンクシステム構築に取り組んでいます。また、新興再興感染症の即応体制強化にも努めているところです。さらに、多業種との協働やオンデマンド型バイオバンクと呼ばれる前向きな収集、あまり取り組みのない試料の収集なども検討しているそうです。

最後に田中さんは、「BBJや東北メディカル・メガバンク機構、ナショナルセンターのバイオバンクのような大きなバイオバンクと、小回りの利く小さな大学病院併設型バイオバンクがネットワークを作って、連携しながらやっていくことが、日本におけるバイオバンクを用いたゲノム医療、あるいはその他のバイオマーカー探索の研究に、非常に役に立つ」と締めくくりました。

### 略 歴

- 1990年 東京大学医学部医学科 卒業
- 1990年 東京大学医学部附属病院 研修医
- 1991年 榊原記念病院循環器内科 医師
- 1996年 東京大学大学院医学系研究科第一臨床医学専攻 修了・博士（医学）
- 1997年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 助手
- 2000年 理化学研究所遺伝子多型研究センター チームリーダー
- 2005年 理化学研究所遺伝子多型研究センター グループディレクター
- 2008年 理化学研究所ゲノム医科学研究センター グループディレクター
- 2009年 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 副センター長
- 2013年 東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター 教授、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科疾患多様性遺伝学分野 教授
- 2022年 東京医科歯科大学統合研究機構 疾患バイオリソースセンター センター長



## 徳洲会グループにおける医学研究と バイオバンク・ジャパン

医療法人徳洲会 常務執行理事  
(2024年6月より、医療法人徳洲会 専務執行理事)  
湘南鎌倉総合病院 院長  
小林 修三 さん

### ひとつひとつの試料提供と同意取得から、 次世代の医療につながる医学の進歩を

バイオバンク・ジャパン（以下、「BBJ」という。）の発展は、医療法人徳洲会による日々の診療活動と、医学の発展に向けた高い志に支えられてきました。小林さんは、1年に約55万人の外来患者を受け入れる徳洲会 湘南鎌倉総合病院の院長として、徳田虎雄名誉理事長が唱える「いつでも・どこでも・だれでもが最善の医療を受けられる社会の構築」の理念のもと、全国の徳洲会グループ病院の約4万人近い職員・医師とともに、最善の医療を提供する社会を目指しています。

その一端として、医療法人徳洲会が、ホウ素中性子捕獲療法（BNCT）の臨床開発、造血幹細胞や多能性幹細胞なども含めたセルからエクソソームへの展開など、先進的な医療の実現に向けた研究活動を推進していること、医療での安全確保と質向上に関して認証取得や表彰を受けたことなどを冒頭で紹介しました。

BBJの試料・情報は、12の医療機関との共同研究によって集められています。その医療機関の1つである、北は北海道、南は沖縄県石垣島まで、全国に76の病院を持つ医療法人徳洲会からBBJに提供された試料は、登録する症例・51疾患の全てをカバーしており、そのサンプルは2022年3月時点で、BBJ保有試料の43%を占める11万4,409人、19万1,914症例にも上っています。中でも筋萎縮性側索硬化症（ALS）については、BBJが保有する782サンプルのうち、約94%となる738サンプルが医療法人徳洲会による提供です。小林さんは、ALSを患い療養されている徳田

名誉理事長による、「病気との戦いの中にあっても次世代へ医学の進歩を」という強いリーダーシップが数字として現れたのではないかと述べました。

### オミックスデータの追加でコホート継続に貢献

また、小林さんは、現在第5期を進めているコホート研究の出発点となった、福岡県久山町でのメディカルコーディネーター（以下、「MC」という。）研修、医療用医薬品「ワーファリン」の使い分けに関するBBJとの共同研究、そして、第1期開始当初を、苦労話を交えて振り返りました。医療法人徳洲会は、第1期を通じて、約2年半で看護師・事務職・臨床検査技師、薬剤師、臨床工学技士、栄養士などから1,000人もMCを育成し、患者さんへのゲノム科学の理解とコホート研究の意義の浸透に努めました。そして、全国のどのグループ病院でも等しく同意取得、採血、調査票入力ができるよう標準化も進めています。これにより、第1コホートでの同意取得件数は10万424症例に至りました。また、今日も臨床情報収集が続けられる体制が築かれ、グループ会社の徳洲会インフォメーションシステム（以下、「TIS」という。）による法人内外からアクセスできる臨床データベースやAI臨床データ研究予測モデル構築の基礎となっていったことを紹介しました。小林さんは、「BBJが持つ大きなバンクに、今後もオミックスデータを追加し、コホートを継続していくことが重要」との考えを示しながら、同意取得の際に、試料の提供が今すぐに役に立つわけではないということを、いかに患者さんに分かっていたか、患者の声を掲載したグループ広報誌を通じて紹介しました。

## 収集した試料・情報を病院独自に活用、いち早く臨床へ

医療法人徳洲会は、その理念に基づき、日本は元よりアジア、アフリカへの医療支援、基礎研究・臨床研究にも積極的に取り組んでいます。日本国内では、長年、山中伸弥教授が元所長を務めていた京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) と疾患特異的 iPS 細胞樹立拠点の協力機関として参画しており、このことが指定難病を持つ患者さんの細胞から iPS 細胞株の樹立を成功させる成果につながっています。

基礎研究では、「湘南ヘルスイノベーションパーク (湘南 iPark)」と呼ばれる武田薬品工業が外部に開放している研究所を、消化器、放射線医学、アポトーシス、再生医療といった領域の研究者として当院の医師らが利用しており、中国・イラン・カザフスタンなどからポスドク研究者を受け入れて研究を進めています。

また、徳洲会病院に所属していた大学卒業後 3・4 年目の若手医師が、TIS が保持する同意取得を経て得た大量のゲノムデータを解析することで、急性腎障害に季節変動があることを発見した実績も紹介しました。徳洲会グループでは研究において発生するさまざまな IRBなどを支援する「未来医療研究センター」を備えており、治験実施医療機関での治験・臨床試験、製造販売後臨床試験を大規模に実施するとともに、ご協力いただける大学や研究機関との連携により、先端医療、特にがんや難治性疾患の医薬品開発を推進しています。このような支援や倫理審査体制を備えたことで臨床研究や医師主導治験も増えているそうです。小林さんは、こうしたさまざまな基礎研究では、「できるだけ臨床にすぐにつながられることをテーマにしながら、研究を続けている」として、その成果が論文などのかたちとなっていることを実感しています。

**バイオバンク登録症例数 徳洲会**  
第1 (DNA+血清)・第2 (DNA) コホート合計  
(51疾患：114,409名 191,914症例)

疾患名	症例数	疾患名	症例数	疾患名	症例数
高脂血症	35,449	花粉症	2,596	間質性肺炎・肺線維症	464
糖尿病	29,857	C型慢性肝炎	2,543	結核	440
白内障	12,455	閉塞性動脈硬化症(ASO)	2,447	過敏性症候群(蕁麻疹)	391
安定狭心症	12,242	COPD	2,301	ネフローゼ症候群	332
脳梗塞	12,130	乳がん	2,236	食道がん	324
不整脈	10,337	脳動脈瘤	1,667	胆嚢・胆管がん	304
心筋梗塞	7,477	潰瘍病	1,538	子宮体がん	293
気管支喘息	6,151	関節リウマチ	1,482	膵がん	291
心不全	5,965	てんかん	1,447	卵巣がん	248
大腸・直腸がん	5,320	肝硬変	1,428	子宮頸がん	218
骨粗鬆症	5,295	肺がん	1,198	ケロイド	212
尿路結石症	4,419	肝がん	897	造血器腫瘍	199
胃がん	3,698	バセドウ病	871	腎がん	102
不安定狭心症	3,244	アトピー性皮膚炎	823	脳出血	86
前立腺がん	2,906	ALS	738	認知症	58
緑内障	2,849	子宮内膜症	608	熱性けいれん	19
子宮筋腫	2,717	B型慢性肝炎	599	うつ病	3

### 略歴

- 1980年 浜松医科大学 卒業
- 1980年 浜松医科大学第1内科 入局
- 1986年 浜松医科大学大学院医学研究科 博士課程修了・医学博士取得
- 1987年 浜松医科大学文部教官第1内科 助手
- 1988年 テキサス大学サンアントニオ校 病理学 客員講師
- 1998年 防衛医科大学校第2内科 講師 (指定)
- 1999年 湘南鎌倉総合病院 副院長 (兼) 腎臓病総合医療センター センター長
- 2017年 湘南鎌倉総合病院 院長代行
- 2022年 医療法人徳洲会 常務執行役員、湘南鎌倉総合病院 院長
- 2024年 医療法人徳洲会 専務執行理事



## 国際 HapMap 計画による ゲノムワイド関連研究の加速

東京大学大学院理学系研究科・新領域創成科学研究科 教授  
角田 達彦 さん

### ヒトゲノムの違いを ハプロタイプから明らかにする、 壮大な国際研究プロジェクトへの貢献

2002 年から始まった「国際 HapMap 計画」。この計画は、ヒトゲノムのハプロタイプ地図を構築することを目標として組織され、ヨーロッパ系、アフリカ系、アジア系の合計 270 人のゲノムを対象に、数百万にも及ぶ一塩基多型（以下、「SNP」という。）の決定と解析が行われました。人は、両親のそれぞれから染色体を受け継ぎ、対となったもの（相同染色体）を持ちます。そのどちらか一方の染色体に存在するアレル（対立遺伝子）の組み合わせのことを「ハプロタイプ」と呼びます。ハプロタイプ地図の構築は、病気へのかかりやすさや薬剤応答等の個人差に関わる遺伝子やゲノム配列を見つけるための研究基盤となります。この計画には、200 人以上の研究者が参画し、日本の理化学研究所遺伝子多型研究センターが全体の 24.3%、7 つの染色体を担当し、1 機関として世界一の精度、世界一のスピードでリードするという多大な貢献をしました（第 I 期）。

角田さんは講演で、約 20 年前、日本の、また世界の研究者がどのように疾患関連遺伝子研究をスタートし、加速させたかを、国際 HapMap 計画という事業に関わってきた立場から紹介しました。

### 膨大な SNP の遺伝子型の決定に立ち向かった 理化学研究所の研究者たち

「国際 HapMap 計画は大変壮大なものだった」という言葉で角田さんの講演が始まりました。到達目標は、ヒトゲノムの端から端までまんべん

く 5kb ごとに集団内アレル頻度 5% 以上の SNP の遺伝子型を 270 人に対して決定することでした。しかし、そのためには当時日本人の持つ約 19 万 7,000 の多型データデータベース「JSNP」（一部は、「生命科学系データベースアーカイブ」に集約）や人の SNP に関するデータベース「dbSNP」（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>）などにある、それまでに同定された数百万の SNP から候補 SNP を拾い、上記の 270 人に対してアッセイし直していくという作業が伴います。ところが、実際に始めてみると、アッセイできないものが出てきたり、実はそもそも多型ではなかったりというように、想定外なことが起こりました。さらに、そもそも原理的に上記の到達目標が満たされにくい場所もゲノム上にところどころあり、そのような場所では無限とも思われる膨大な実験を繰り返すことになりかねません。それを避けるため、スリーストライクでアウトという方法が取られました。これは 5kb 単位の各領域で、3 回別の SNP のアッセイをトライして駄目だった場合や、dbSNP から得られる候補がそれ以上なければ、そこで止める、というルールです。最終的には第 I 期全体で 130 万以上の SNP を 270 人に対してアッセイをすることになり、こうした苦労の未実験されたデータを、毎月毎月、アメリカのコールスプリングハーバー研究所に転送することを続けていったと、角田さんは振り返ります。

月 2 回の国際電話会議や、毎年 2、3 回の国際ミーティングも重ねられ、ついに 2005 年 10 月 27 日、国際 HapMap 計画の完成が報告されました。東京大学の中村祐輔さんと米国 NIH のフランスシス・コリンズさんが米国ソルトレイクシティで記者会見を行いました。その様子は、今も YouTube で



タイピングした SNP (第1期)	染色体	ヨーロッパ系 (90人)	中国人 (45人)	日本人 (45人)	アフリカ系 (45人)
	1番	78,459	81,103	81,076	80,346
	2番	91,882	89,315	89,324	89,294
	3番	71,957	68,142	68,149	66,907
	4番	68,368	65,524	65,510	65,078
	5番	62,205	59,580	59,576	57,841
	6番	67,666	68,319	68,339	67,181
	7番	59,115	55,844	55,848	55,537
	8番	72,319	73,457	73,457	73,018
	9番	57,594	57,226	57,216	57,188
	10番	49,178	50,345	50,355	49,886
	11番	47,157	45,628	45,623	44,333
	12番	51,463	49,963	49,934	50,952
	13番	36,012	37,039	37,024	36,648
	14番	31,684	30,373	30,372	29,516
	15番	28,412	27,265	27,266	26,475
	16番	27,020	26,006	26,000	25,224
	17番	25,829	25,866	25,865	25,113
	18番	40,871	40,670	40,667	40,682
	19番	19,365	18,476	18,475	17,916
	20番	22,818	21,053	21,039	20,859
	21番	19,479	20,787	20,786	20,458
	22番	19,120	19,885	19,886	19,854
	X	56,030	56,753	56,570	56,081
	Y	69	70	69	64
	総数	1,105,072	1,088,689	1,088,426	1,076,451

理研が24.3% 単一研究グループでは世界最大の貢献

常に世界一の精度、世界一の速度でリード

インベーター法 ロボティクス

実際には、130万以上のSNPのタイピングを試みた

アジア系、アフリカ系の集団間で比べるとかなりの違いが見られましたが、日本人と中国人とではよく似ていることがわかりました。また DNA の複製や修復などの高度に保存されているべき遺伝子内では遺伝子型の頻度の違いは少なく、その逆に免疫系の遺伝子のように環境要因や感染症などに関わる遺伝子内では違いが見られます。このような集団遺伝学的な解析も可能になりました。また、組み換えの起こりやすさは場所によってだいぶ違うこともわかり、ホットスポットもたくさん見出されました。そして自然選

択を受けた遺伝子は、集団ごとに異なることも多いことも明らかになりました。このように、集団人類遺伝学的な解析にも HapMap のデータは活かされます。

見ることができます。それと同時に『Nature』に論文が掲載され、全ての SNP データも無償で公開されました。そしてハプロタイプの本数が一つのブロックあたり平均しておよそ 4 から 6 本ぐらいしかないことから、たった数個の SNP (代表 SNP) でブロックが表現でき、それをもとに疾患関連遺伝子研究に必要なアッセイを劇的に減らして効率的に進められることも明らかになりました。そうして公開した SNP データを基にして、世界中で疾患関連遺伝子研究ができるようになり、ゲノムワイド関連解析(以下、「GWAS」という。)による研究報告のラッシュへとつながっていきました。

そして何より、上記の代表 SNP のセットを決定できたことから、病気に関わる遺伝子を大変効率よく探索できるようになり、世界の GWAS が一気に加速しました。同計画が完成した 2005 年の『Science』が選んだブレイクスルーオブザイヤーの第1位は「人間の遺伝的多様性」ですが、この国際 HapMap 計画の貢献が非常に大きかったと角田さんは述べました。完成以降、新しい治療法のための標的遺伝子探索や、薬剤をより効果的に安全に投与する診断法の確立のため、医療のオーダーメイド化が推進され、日本は BBJ の試料・情報を用いた大規模な解析の時代へ突入していきましたが、角田さんは、「まさにこの国際 HapMap 計画が着実に医療の進展に貢献していった」とまとめました。

## GWAS の加速による大規模解析の時代へ

こうして完成した国際 HapMap 計画の解析結果から、集団間の違いや類似性を調べることができます。例えば SNP の遺伝子型の頻度は、ヨーロッパ系、

### 略 歴

- 1989年 東京大学理学部物理学科 卒業
- 1991年 東京大学大学院理学系研究科物理学専攻 (素粒子) 修士課程修了
- 1995年 東京大学大学院工学系研究科 博士課程修了
- 1995年 京都大学大学院工学研究科 助手
- 1997年 東京大学医科学研究所 リサーチアソシエイト
- 1998年 東京大学医科学研究所 助手
- 2000年 理化学研究所遺伝子多型研究センター チームリーダー、ゲノム医科学研究センター グループディレクター等を経て生命医科学研究センター医科学数理研究チーム チームリーダー (現在は兼務)
- 2015年 東京医科歯科大学難治疾患研究所医科学数理分野 教授
- 2019年 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 医科学数理研究室 教授





## ELSI 検討委員会の 20 年

神戸大学 名誉教授  
丸山 英二 さん

### プロジェクト推進委員会における 生命倫理問題への初動

丸山さんは、バイオバンク・ジャパンにおける倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues、以下「ELSI」という。）の検討に当初から参画しているメンバーです。2003 年当時、ELSI という言葉はアカデミアの研究者でもなじみが薄いものでした。そのような時代において、日本での嚆矢となりオーダーメイド医療実現化プロジェクトにおいて ELSI 領域を開拓されてきた立場から、その歩みを振り返りました。

同プロジェクトでバイオバンク事業を開始するに先だって、文部科学省の生命倫理・安全部会（部会長＝笹月健彦国立国際医療センター研究所長）の第 7・8 回で ELSI について検討されました。そこでは、京都大学の位田隆一委員らの意見を踏まえ、全体の倫理的な問題に対応できるようなグループ、あるいはシステムの構築が求められる、と提言されました。これに文部科学省が対応し、推進委員会に生命倫理担当委員として京都大学の加藤和人さんを追加し、さらに加藤さんを主査として、ELSI ワーキンググループが作られました。

### ELSI ワーキンググループの役割と ELSI 委員会への発展

こうして、加藤和人さん、菱山豊さん、宮田満さん、武藤香織さん、島田寿子さん、森崎隆幸さん、丸山さんの 7 人によって ELSI ワーキンググループが始動しました。このワーキンググループ設置の目的は、プロジェクトの進行に伴って生ずる ELSI 問題について調査、助言、提言することで

した。委員は、同意取得の問題、市民団体からの要望に対する対応、協力医療機関での倫理審査の検討、そして協力医療機関の病院に訪問調査を行うなどの活動を実施しました。その後、このワーキングは、設置から 1 年ほど経過した 2004 年 9 月、推進委員会から独立した立場で、適切な ELSI に関する対応がなされているか監督し、必要に応じて助言・提言する「ELSI 委員会」に発展しました。丸山さんは、この委員会に第 1 期から参画しています。

毎月委員会を開催し、北は北海道から南は沖縄まで、協力医療機関の病院へ 60 回にわたる訪問調査を実施しています。これにより、ワーキンググループの時代を合わせると、ほぼ全ての病院を訪れたこととなります。協力医療機関への訪問調査では、委員が患者役になり、インフォームド・コンセント（以下、「IC」という。）のロールプレイを実施したり、試料等の取り扱いや、個人情報保護の状況について確認したりしました。また、協力研究機関である理化学研究所遺伝子多型研究センターへの訪問調査や、指針の改訂時に対応のあり方を考えることなどをしています。さらには、メディカルコーディネーター（以下、「MC」という。）の講習会・研修会に参加し、試料等の配布状況の確認も行いました。プロジェクト主催の公開シンポジウムの際には、参加者にアンケート調査を行っています。

### プロジェクトの発展とゲノム医療の進展が ELSI への対応にもたらした変化

第 2 期では、2004～2012 年度の活動を詳細な報告書にまとめ上げました。また、プロジェクトから出された具体的な懸案について回答をしていま

す。来院調査で死亡診断書の情報をプロジェクトが回収することは容認できるとするとともに、協力継続する患者には説明文書等によってわかりやすく情報提供すること、参加者に直接接する MC など協力医療機関に対しても生存調査に対する理解を深めてもらうために、十分な説明と必要に応じて資料提供をすることを求めています。さらに、遺伝学的検査に基づく個別化医療における IC と遺伝子検査結果の取り扱いについて、IC で説明すべき事項をまとめています。また、検体あるいは検査結果の取り扱いについては、必ずしも匿名化は必要でないこと、そして、検査結果の共有によって得られる利益が実質的である場合には、カルテ上に記載することも妥当と認められるという意見が述べられたと丸山さんは報告しています。

文部科学省から、他のバイオバンクなどが走り始めるにあたって、一般的同意、包括的同意のあり方についての検討も依頼されました。ELSI 委員会としては、包括的同意も IC のあり方として認められると述べながら、留意事項を示しています。

第 3 期では、東京大学に ELSI 検討委員会が設置され、プログラムの推進から独立した立場にある有識者が委員として招聘されています。この時期の活動としては、2・3 カ月に一度集まり問題を検討したり、当時のプログラムリーダーであった久保充明さんの求めに応じて、第 3 期終了に向けて ELSI への対応について意見を述べています。その中で、第 1

コホートの登録者について、あと 7～8 年は追跡することが望ましく、それを可能にするような準備を求めています。解析結果を参加者個人に返すことについては、原則としてすべきではないとの意見が提示されました。また、外部の研究者への情報提供については、臨床情報の提供を求める意見が強まり、提供される臨床情報が増加したことを踏まえ、当初の IC 文書を確認のうえ、臨床情報提供ルールの変更を認める見解を示しました。同時に、その検討の経緯を記録に残して透明性を担保すること、また、参加者や国民に対して正確に情報を発信すべきであるとも提示しています。加えてデータ共有の方針策定については、一般市民に対しても理解しやすい内容とし、かつ SNP データを共有する際には臨床情報も付随することを広く知らせるように努めるべきとしました。

第 4 期では、追跡調査や同意範囲を越えた研究利用など、プロジェクトが抱えていた課題について検討・意見する、利活用推進に向けた ELSI のあり方を考えるなど、多方面にわたる課題について検討がなされました。

この報告に対して、司会の村上善則さんは、日本におけるヒト試料を用いた研究の全体構造を変えるインパクトと参加者への安心をもたらしたものと締めくくりました。

## 略 歴

- 1974 年 神戸大学法学部 卒業
- 1974 年 神戸大学法学部 助手
- 1977 年 神戸大学法学部 助教授
- 1987 年 神戸大学法学部 教授
- 2000 年 神戸大学大学院法学研究科 教授
- 2017 年 神戸大学 名誉教授
- 2017 年～2020 年 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 特任教授



開催当日の会場の様子

## 第2部



司 会

東京大学大学院 特任教授

森崎 隆幸 さん

第2部では、バイオバンク・ジャパン (BBJ) の20年の活動の中で、BBJの試料・情報を利用された、ゲノム医療の実装にむけた最近の取り組みと研究成果について、ご発表いただきます。

まず、虎の門病院院長の門脇孝さんから、AMED事業でBBJのデータを用いて、日本人・東アジア人や、多民族集団を対象として行った、2型糖尿病に関するゲノム研究の成果が紹介され、日本人に特徴的な遺伝子領域の解明、ポリジェニックリスクスコア (PRS) による発症予測の評価や今後の個別化医療に向けた方向性についてご講演いただきます。

続いて、国際医療福祉大学副学長の小室一成さんから、BBJのゲノムデータと民族横断的データを用いたPRSによる虚血性心疾患・心不全・心血管死の予測や、関連する遺伝子や経路などに関する研究成果についてご講演いただきます。遺伝的リスク評価による心房細動・心原性脳梗塞の易罹患性評価や、病態マーカー発見や発症予防への道筋が示され、循環器疾患の精密医療への期待についてお話

いただきます。

理化学研究所生命医科学研究センターチームリーダーの桃沢幸秀さんからは、理化学研究所でこれまで行われてきたBBJの試料の大規模なゲノム解析について紹介され、ついで、BBJの12万人余りの23種類のがん患者を対象とした、27遺伝子のがん種横断的なゲノム解析による成果や、研究成果の診療ガイドラインへの採用について、ご講演いただきます。

最後の演者の東京大学大学院医学系研究科教授の岡田随象さんからは、遺伝統計学による、BBJを含めた63万人の国際バイオバンク連携による成果や、コロナ制圧研究へのBBJの参画状況、機械学習や深層学習により今後の発展が期待されることなどが紹介されます。大規模な疾患ゲノム研究が病態解明だけでなく、ゲノム創薬にもつながることや、得られた知見の公開の重要性についてもお話いただきます。

以上、4人の先生方から、それぞれの領域でのBBJの試料・情報を用いた大きな成果が報告され、今後の研究の医療への貢献が期待される内容となります。





## 2 型糖尿病の精密医療の実装を目指して

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 院長  
東京大学 名誉教授  
門脇 孝 さん

### オールジャパンで挑む日本人ゲノムによる 糖尿病関連遺伝子同定と病態解明

門脇さんは、2016 年度に国立研究開発法人日本医療研究開発機構(以下、「AMED」という。)の「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業先端ゲノム研究開発 (GRIFIN)」で研究代表者に選ばれ、糖尿病において次世代型精密医療を実現するプロジェクトを、バイオバンク・ジャパン (以下、「BBJ」という。)を中心にオールジャパンの体制で推進されました。BBJ の創設に尽力された東京大学の中村祐輔さんとは、以前から共にゲノムを研究する良きライバルとして親交を深めていたことを門脇さんは振り返ります。

門脇さん・中村さんが、それぞれ 2 型糖尿病の関連遺伝子に関する論文を発表した 2008 年当時、2 型糖尿病の関連遺伝子についての研究や論文は多数ありましたが、民族共通のものばかりで、日本人や東アジア人で特徴的に発症しやすい、または、発症しにくい体質は解明されていなかったと言います。この糖尿病の発症に関わる日本人特徴的な一塩基多型 (以下、「SNP」という。) の同定は、大きい命題であり、その研究には BBJ が持つ日本人の糖尿病患者の検体が不可欠だったのです。

AMED GRIFIN では、まず糖尿病を発症する前の病態解明や発症予測について、また、糖尿病を発症した後の重症化や合併症の予測予防について、あるいは最適な薬物選択について、ゲノム研究をすることが求められました。最初に行った研究は、BBJ の3万6,000人以上の2型糖尿病患者と東北メディカル・メガバンク機構を含む非糖尿病(対照) 15 万 5,000 人を対象にした、ゲノムワイ

ド関連解析 (以下、「GWAS」という。) による 1,200 万バリエントの分析です。それまでは 100 万、200 万バリエントの研究が多かったことから、驚くべき規模のものでした。この分析により、28 の新しい関連領域を同定することができました。ちょうどそのタイミングで、欧米人のゲノムを用いた当時最大規模の 2 型糖尿病の GWAS が行われ、135 領域が同定され、導き出した日本人の 28 領域のうち欧米人の領域と重複する 8 領域を引いた 20 領域が、初めて日本人特異的な遺伝子領域だとわかりました。それらの領域が果たす機能は、すい臓のβ細胞の遺伝子発現調節あるいはインスリン分泌制御など、病態上の特徴と合致しています。「このバリエントは、実は GLP-1 誘導性のインスリン分泌を上昇させる機能改善型のもだった」と門脇さんは説明します。これまで GLP-1 作動薬などインクレチン関連薬は、欧米人と比べて日本人や東アジア人に非常に効きやすいと言われていました。その理由は、今回見つかった日本人特異的なバリエントが、インクレチン薬が効きやすい、GLP-1 の感受性を示すものであることから説明できます。このように BBJ の試料から、糖尿病を発症しにくく、インクレチン薬が効きやすい日本人特徴的な SNP を同定できたのです。

### 日本人の 2 型糖尿病予測を可能にする ポリジェニックリスクスコアを構築

さらに門脇さんは、マサチューセッツ大学の Cassandra N. Spracklen さん、理化学研究所の堀越桃子さん、東京大学の山内敏正さん・鈴木顕さんらとともに、東アジアの他の 5 つのグループと共同



で東アジア集団の2型糖尿病の大規模メタアナリシスも行いました。この研究には、7万7,000人以上の2型糖尿病患者が参加協力し、新たに61の2型糖尿病感受性領域を同定しました。これにおいても、BBJは最大のコホートとして貢献しています。「この2型糖尿病患者数は、それまでの欧米人による2型糖尿病のGWASを超えた最大規模である。この結果から、すい臓のβ細胞の遺伝子発現調節だけでなく、皮下脂肪量を制御して皮下脂肪にエネルギーを貯めにくく、その結果、内臓脂肪が貯まりやすくなる遺伝子がわかった」と説明しました。

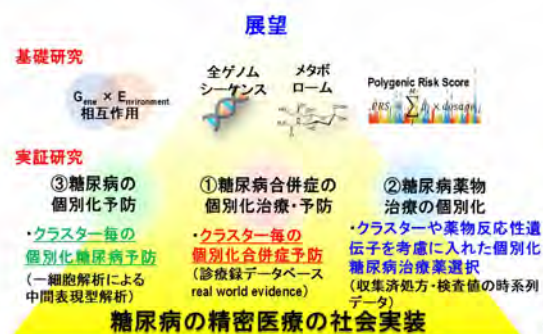
このようなデータをもとにして、ポリジェニックリスクスコア（以下、「PRS」という。）の構築も目指しました。PRSは、人それぞれがもつ遺伝的なリスクの積み重なりをスコア化して、病気の発症や進展を予測する手法です。門脇さんは、「欧米人の2型糖尿病のPRSでは、日本人の2型糖尿病の予測はできない。日本人を使ったPRSを」と考え、日本人集団14万人、約8万のSNPを使ったPRSを開発し、4.5倍程度のオッズ比を予測しています。「PRSで糖尿病発症に遺伝的な素因が少ない方については経過観察で良いのかもしれないが、PRSの値が高いものは、かなり積極的に予防することが必要。個別介入により効果的・効率的な予防法につながる」と個別化医療への可能性をにじませました。

門脇さんは、その他にも東京大学の鈴木顕さんと250万人規模の多民族に対する2型糖尿病患者のGWASにも参画し、この結果から1,289の2型糖尿病のシグナルを見つけ出しています。このシグナルと37のさまざまな代謝関連指標との相関を見ることで、2型糖尿病を8つのクラスターに分けて、それぞれのクラスターの、どの細胞に遺伝的な異常

が関わっているかの分析もしています。また、8つのクラスターごとにPRSを求め、そのPRSと糖尿病の合併症との関連についても調べています。この研究で「網膜症は糖尿病のタイプよりは、血糖値が高いということに関係している。冠動脈疾患や脳梗塞、末梢動脈疾患や糖尿病腎症は、高血糖そのものとの関連より、肥満糖尿病のような、ある種の糖尿病のサブタイプと関係していることがわかった」と説明しました。

## 発症段階に応じた個別化医療の推進に向けて

これらの2型糖尿病に関する研究結果は、精密医療がますます注目される同疾患の治療・予防に重要な示唆を与えています。門脇さんは、糖尿病について、クラスターごとの個別化と合併症予防が重要であること、また、薬剤治療においてもクラスターや薬剤反応性、遺伝子を考慮した治療薬の選択が重要であると述べました。日本糖尿病学会では、1,000万人の糖尿病患者に対して1,000万通りの個別化医療をと提案しているそうです。門脇さんは、ゲノムに加えて、オミックスデータを活用した精密医療が1日も早く行われることを望むとともに、「環境因子と相互作用して発症を予測するPRSの活用や、病気の発症段階に応じた予防や治療を念頭に考える必要がある」と締めくくりました。



## 略 歴

- 1978年 東京大学医学部医学科 卒業
- 1980年 米国国立衛生研究所（NIH）糖尿病部門 留学
- 1996年 東京大学医学部第三内科 講師
- 2001年 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 助教授
- 2003年 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授
- 2011年 東京大学医学部附属病院 院長（～2015年）
- 2018年 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・生活習慣病予防講座 特任教授
- 2020年 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 院長
- 2023年 日本医学会／日本医学会連合会 会長



## 循環器疾患のゲノム・オミックス研究

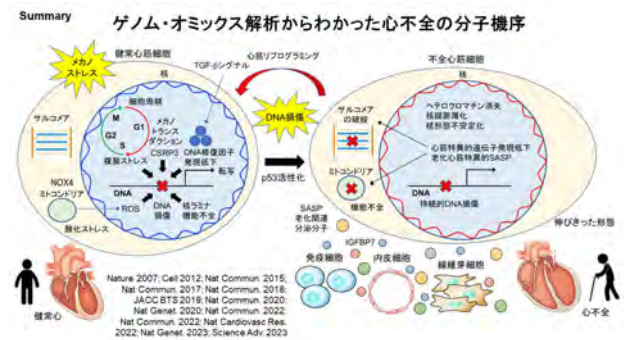
国際医療福祉大学 副学長  
東京大学 名誉教授  
小室 一成 さん

### 心不全の病態解明と

### 患者のリスク層別化に貢献する技術革新

「バイオバンク・ジャパンという非常に大きな木に実った循環器疾患という1つの果実を取って食べさせていただいている」と話し始めた小室さんは、循環器内科医として40年余り、心不全という病気を中心に、多くの循環器疾患のゲノム・オミックス研究に従事しています。循環器疾患の病態解明においてゲノム解析が重要な柱となった理由として解析法の技術革新が見逃せません。次世代シーケンサーによるゲノム解析法の進歩以外にも、オミックス解析の手法であるシングルセル解析技術の進歩も特に循環器疾患の解析にとっては重要です。今までヒトの心臓を使った研究は困難でしたが、シングルセル解析が可能となったことにより、僅かな生検サンプルから網羅的な遺伝子発現解析が可能となりました。また、AIの進歩も循環器疾患の解析には大変重要です。循環器疾患においては心電図やレントゲン、心エコー、CT、MRIなど多様な検査法があり、いずれも得られる情報があまりにも膨大であったために全ての情報を統合して理解するのは困難でした。しかしマルチモーダルAIの活用により、膨大かつ複雑な臨床情報の解析も統合的に行えるようになりました。

小室さんの研究テーマの1つは、心不全の原因となる心筋梗塞や心房細動のなりやすさはどのように決まるのか、その解明と原因に基づいた予防です。小室さんは、まず具体的な事例として理化学研究所の伊藤薫さんと共に行った、心房細動に関わる遺伝子多型をゲノムワイド関連解析（以下「GWAS」という。）で明らかにし、そのデータから“なりやすさ”を知ることでできるポリジェニッ



クリススコア（以下、「PRS」という。）を作成した研究を紹介しました。日本では100万人以上の心房細動患者が存在するとされていますが、それ以上に未診断の患者も多く存在します。脳梗塞や心不全を発症して初めて心房細動だと気づくのではなく、この未診断の患者を早期に発見し、治療や健康管理を行うためには、効果的なスクリーニング手法が必要不可欠です。このPRSを活用した疾患リスクの層別化は、未診断の心房細動患者を特定する上で貴重な手法となると小室さんは考えています。

### 循環器疾患の治療や予防に向けた、ゲノム・オミックス研究のアプローチ

GWASで疾患に関連する多くの多型が発見されました。しかし、これらの多型が心房細動とどう関連するのかは不明なままです。小室さんは疾患の背後にある遺伝子の影響やメカニズムについて、東京大学の伊藤正道さんと共にヒトのiPSから作成した心筋細胞を使って解析しました。ある心房細動の疾患感受性多型領域に結合する候補としてエストロゲン受容体に関係した転写因子ERRgが同定されました。ヒトiPS細胞から分化させた心筋細胞を用いて行った検証実験によって、ERRgを阻害すると多くのイオンチャネルの発現が低下し、心筋細胞の拍動や収縮が異常になったことから、この多型はERRgの結合が低下し作用が減弱したために心房細動になりやすくなることが明らかとなりました。

小室さんのグループの東京大学の野村征太郎さんは、1つの細胞が発現している遺伝子を網羅的に解析するシングルセル解析法を開発し、心不全の発症

機序について研究しています。また最近ではガイド RNA を発現させることによって遺伝子発現を低下させることのできる新しいマウスを作成しており、1匹のマウスで一度に多くの多型の意義を明らかにできるシステムが確立しています。

最近の小室さんたちはゲノム・オミックス研究やシングルセルの解析の結果、多くの新しい成果を生み出しています。例えば、拡張型心筋症の遺伝子解析の結果、タイチンという最も大きな分子の変異を持った患者は心不全の薬物治療に良く反応し予後が良いのに対し、ラミンという核膜を裏打ちする分子の異常を持つ患者は、非常に重症な拡張型心筋症になることを明らかにしており、この成果は心筋症の診療ガイドラインに採用されています。東京大学の山田臣太郎さんはラミンの変異したマウスを作成し、変異によって重症化する機序を解析しました。拡張型心筋症患者と同じ変異を持ったマウスでは成熟した筋原線維ができず、核が変形していました。患者から作成した iPS 心筋細胞を用いてシングルセル RNA シークエンス解析をしたところ、ラミン変異の心筋細胞では DNA 損傷や細胞周期に関する遺伝子の発現がふえており、逆にミトコンドリアや筋原線維の遺伝子発現が低下していました。このことは心筋細胞の成熟化が阻害されていることを示していますが、シングルセルのエピゲノム解析によりその原因は転写因子である TEAD1 の活性が低下しているためと判明しました。

## ゲノム解析を出発点としたオミックス研究で病態変化を読み解く

小室さんはマウスを使った研究から 20 年前より心不全の原因として DNA 損傷が重要であると考えていましたが、最近ヒトの心不全においても DNA 損傷が重要であることを明らかにしました。東京大学の候聡志さんや戴哲皓さんの研究によると、心不全には拡張型心筋症や心筋梗塞、心房細動、抗がん薬治療など多くの原因疾患があり、心不全の薬物治療に反応して心機能が改善する予後の良い患者と治療に反応せず心機能が低下し致命的な不整脈がでる患者がいることがわかっていましたが、何が原因で

分かれるのかはわかっていませんでした。心筋生検を行い、DNA 損傷の程度を解析したところ、DNA 損傷の蓄積が多い人ほど治療に抵抗性で予後が不良であることがわかりました。また最近 AI を使って、心不全の臨床経過と相関する血中の分子について調べたところ、インスリンシグナルを抑制する IGFBP-7 という分子が一番よく相関することがわかりました。東京大学の加藤愛巳さんは、IGFBP-7 が炎症性サイトカインの一種であり、DNA 損傷の蓄積した心筋細胞や内皮細胞から分泌されることを明らかにしました。IGFBP-7 は心不全の臨床経過を知る上で良いバイオマーカーであることがわかり、マウスにおいて IGFBP-7 を過剰発現させたところ、心機能が落ちました。そこで大阪大学の中神啓徳さんに依頼して、IGFBP-7 のワクチンを作ってもらったところ、ワクチンが心不全の発症を抑制しました。「つまり IGFBP-7 は、単なるバイオマーカーではなく、心不全の原因であり、IGFBP-7 のワクチンが心不全の治療に応用できるかもしれない」と小室さんは言っています。さらに小室さんのグループでは、このようなシングルセル解析を、心筋細胞だけでなく線維芽細胞や血液細胞などさまざまな細胞にも応用することで病態解明につなげようと取り組んでいます。

これらの研究成果は、循環器疾患におけるゲノム・オミックス研究が極めて重要であることを示しておりさらなる進展が期待されます。小室さんは「ゲノム研究でわかったことに、さらにオミックス研究を追加することによって、心不全にいたる詳細な経路や重要な分子を突き止め、個別化医療に結び付けたい」と締めくくりました。

## 略 歴

1982 年 東京大学医学部医学科 卒業  
1989 年 ハーバード大学医学部 博士研究員  
1993 年 東京大学医学部第三内科 助手  
1998 年 東京大学医学部循環器内科 講師  
2001 年 千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学 教授  
2009 年 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授  
2012 年 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授  
2023 年 国際医療福祉大学 副学長、東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学 特任教授、東京大学 名誉教授





## 理研の大規模ゲノム解析による オーダーメイド医療への貢献

理化学研究所生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム チームリーダー  
桃沢 幸秀 さん

### BBJと理化学研究所—ゲノム研究をけん引する 解析データの蓄積と人材の輩出

桃沢さんは長年バイオバンク・ジャパン（以下、「BBJ」という。）の試料からゲノム情報を大規模に解析するという立場で関わりながら、近年はBBJの試料・情報を活用したがんの研究で成果を挙げています。

講演では始めに、所属する理化学研究所（以下、「理研」という。）が長年、手掛けてきたBBJのサンプル解析にふれ、「ゲノム全体を20万人以上解析したが、これらの解析データは、一般に公開されており、日本だけでなく世界の研究で使われている」と説明しました。また、理研でその解析に関わったメンバーと凸版印刷が2008年に立ち上げた理研ベンチャー「理研ジェネシス」や、理研から巣立っていった研究者が現在の日本のゲノム研究をけん引する人材となっていることなどを紹介しました。桃沢さんは、「アイデアだけでは人は育たない。自分も、たくさんのデータを見て考える機会をいただけたことにより育てられ感謝している」と述べ、理研が人材輩出でも貢献しているとしました。

### 謎が残されていた多くのがんの発症と 遺伝子との関係性を、 大規模なデータ解析でひも解く

桃沢さんは、関わってきた研究成果のうち、「がん」と「薬理遺伝学的解析」の2つを紹介しました。がんについては、まず、遺伝性の乳がんに対する遺伝子検査の有用性を分析した成果を示しました。乳がんのうち、5%から10%は単一遺伝子

の影響で発症されているとされています。これまで関連遺伝子であるBRCA1とBRCA2についてはよく研究されていますが、それ以外の遺伝子についてはリスクが不明のままでした。また、BRCA1とBRCA2は色々ながんに関係するということは知られていますが、日本人特有のデータがなく、日本人における病的バリエーション保持率も不明でした。桃沢さんは、発症との関係性がよくわからないまま遺伝子検査することに疑問を持ち、チームの仕事として大規模ながん種横断的 Case/Control 解析\*<sup>1)</sup>によって、疾患対照群の解析を2015年から始めたと述べました。「その時に必要なものの1つは、DNAと臨床情報がある大規模なサンプル。そして、もう1つは特定の遺伝子たちを大規模にシークエンスする解析技術だった」と振り返ります。現在、研究室で進めている解析は、BBJから提供された23のがん種、12.2万人のサンプルを用いたものです。世界的に見ても、これだけ横断的にデータを持っている国や機関はほとんどなく、「世界的にみて非常にすごいことだ」と桃沢さんは述べました。

次に、乳がんと関係するBRCA1とBRCA2という、疾患の発症に関わることが明らかな遺伝子変異「病的バリエーション」についてのいくつかの研究を紹介しました。まず、BRCA1とBRCA2が、日本の各地域でどのような頻度で存在しているかを7つの地域に分類して調べた結果、地域間での保持率に差があったことを説明しました。ただし、この地域差の原因の1つに「創始者バリエーション」\*<sup>2)</sup>があると考えられ、これを除くと、BRCA1/2のどちらの遺伝子も地域差は見られないそうです。

続いて、国際共同研究グループの一員としてBRCA1とBRCA2との関係をがん横断的に調べた

◆ てんかん治療薬遺伝子検査の臨床的有用性を  
実証 - 遺伝子検査により薬疹発症率を半減 -  
(*JAMA Neurol* 2018)

○ HLA-A\*31:01遺伝子検査の臨床的有用性を証明  
するために、前向き臨床研究「GENCAT study」を実施

○ 事前にカルバマゼピンの投与が必要な患者にHLA-  
A\*31:01検査を行うことで、カルバマゼピンによる薬疹の  
リスクを軽減できることを実証し、個人に最適なたんかん治療  
の確立を目指したprecision medicineの実現に前進。

◆ 乳がんタモキシフェン療法の遺伝子型に基づく個別  
化治療の必要性に関する長年の国際論争に、世界初  
の前向き臨床試験で決着 (*J Clin Oncol* 2020)

○ CYP2D6低代謝活性遺  
伝子型の患者に対して、タ  
モキシフェン増量による治療効  
果の向上は認められず、遺伝  
子型に基づく用量個別化は  
不要との結論に到達

○ CYP2D6低代謝活  
性型の患者は、日本人  
では約7割にのぼるが、  
本研究結果により低代  
謝活性型はタモキシフェ  
ンによる治療上の不利  
益とはならないことを確認

研究から、日本人に多い食道がんや胃がん、胆道がんの発症リスクも高めていることがわかりました。

そのほかに桃沢さんら理研の研究チームは、愛知県がんセンター病院との研究で、胃がん関連遺伝子がピロリ菌に及ぼす影響も分析し、疫学的な解析から相互作用があるとも示しました。

これらの解明には、BBJによる試料収集時に日本人に患者が多いがん種を入れていたことが貢献しています。

- \* 1) Case/Control 解析：ある疾患をもつ患者群とそれと比較する対照群に分けて、疾患の特徴や疾患の起こる可能性がある要因にさらされているかどうか、また、背景因子の違いなどを比較して関連を確認する研究方法のこと。
- \* 2) 創始者バリエーション：地理的にまたは文化的に隔離された集団において、先祖の一人に生じ、その後、その集団内で広がった遺伝的バリエーションのこと。

### 新たなオーダーメイド医療に貢献する、解析手法の開発に向けて

薬理遺伝学的解析に関する研究成果としては、薬の副作用と関係する遺伝子の発見を挙げました。具体的な事例は、理化学研究所の薙田泰誠さんらによる、てんかん治療薬と薬疹の関係です。

「白血球の血液型であるヒト白血球抗原 (Human

Leukocyte Antigen: HLA) のうち、HLA-A の特定の型に薬疹が多いということがわかった。遺伝子検査をして、もしリスク型だったらそれを避けるような薬を投与すると、薬疹が出る割合が大きく下がることが実証された」と桃沢さんは述べました。薬理関係の難しさは、関連する遺伝子が非常に複雑な構造であることに起因します。そのため、ゲノム全体もしくは解析対象範囲を狭めるなど、一般的な塩基配列を調べる方法では、なかなか解析できません。ターゲット遺伝子に (のみ結合するよう) 特化したプライマーなどを作って解析する方法が遺伝学的検査などで使われ始めており、今後の医療に広がっていくことが期待されます。

最後に、桃沢さんは「自分でサンプル収集から始めていたのでは、とてもこのような研究はできなかった」と振り返ります。また、今後の理研の役割は、新たな解析手法を開発し BBJ の試料・情報を見ることだと考えています。「理研にはさまざまな研究者が来る。実際、その1人である Nicholas F. Parrish さんは、私たちが解析を行ってこなかった転写因子多型に興味を持ち、独自の解析系で再解析することで NEDD4 に及ぼす働きを見つけることができた」とし、こうした発見が、新たなオーダーメイド医療に貢献すると締めくくりました。

### 略歴

- 2003年 東京大学農学部獣医学科 卒業、獣医学免許取得
- 2007年 東京大学大学院農学生命科学研究科 修了・博士 (獣医学)
- 2007年 リー・ジュ大学 博士研究員 (～2012年)
- 2012年 理化学研究所ゲノム医科学研究センター (現・生命医科学研究センター) 多型解析技術開発チーム 研究員
- 2015年 理化学研究所ゲノム医科学研究センター (現・生命医科学研究センター) 基盤技術開発研究チーム チームリーダー



## バイオバンク・ジャパンによる本邦の遺伝統計学の創生

東京大学大学院医学系研究科 教授

大阪大学大学院医学系研究科 教授

理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チーム チームリーダー

岡田 随象さん

### 遺伝統計学が生み出した GWAS で見つけた、疾患に関わる新たな遺伝的リスク関連領域

岡田さんは、遺伝統計学の専門家として長年バイオバンク・ジャパン（以下、「BBJ」という。）に携わっています。遺伝統計学は、遺伝情報と、人それぞれに異なる形質情報を結びつけて解析する学問です。この遺伝統計学に基づき理化学研究所が開発したゲノムワイド関連解析（以下、「GWAS」という。）は、DNA の塩基配列の個体差（バリエーション）と、病気や体質との関連性を網羅的に見つけ出す手法として、現代のゲノム解析において非常に有力なものとなっています。今回の講演で岡田さんは、日本における遺伝統計学の可能性を、BBJ と共に歩み、成し遂げてきたことの価値を通じて紹介しました。

GWAS による大きな成果の1つとして、大阪大学大学院医学系研究科の助教である坂上沙央里さん（当時）と、ブロード研究所の博士研究員である金井仁弘さんが 2021 年に論文としてまとめた、BBJ、UK バイオバンク、FinnGen、東北メディカル・メガバンク機構が参画した国際バイオバンク連携による GWAS メタ解析があります。これは、BBJ が提供した 18 万人のゲノムデータと健康・医療データに、連携するバイオバンク提供分を合わせた計 63 万人のデータに対して、網羅的な解析を実施したものです。過去最大となる 220 形質の GWAS によって、疾患に関わる 5,000 箇所以上もの新規の遺伝的リスク関連領域の発見につながりました。岡田さんは、「こんなにたくさんの病気の遺伝的背景がわかる時代が、10 年、20 年で来るとはとても思っていなかった」と振り返りま

した。また、この成果への BBJ の貢献は非常に大きく、この解析データが無償で制限なく公開されたことは、さらなる研究推進や個別化医療につながると高く評価しているとも述べました。

### 日本人のフェノタイプ解明にも貢献した BBJ の蓄積データ

BBJ にはさまざまな臨床情報が保管されていますが、現在、国内のコラボレーションを通じた利活用が拡大しています。岡田さんは、COVID-19 のパンデミックを契機に立ち上がった「コロナ制圧タスクフォース」が全国 100 以上の施設の協力により、感染者 6,000 人のゲノムを GWAS とシングルセル解析で分析し、重症化の原因遺伝子・DOCK2 を同定した事例を紹介しました。このように新たな疾病の研究において、BBJ が蓄積したデータは、コントロールとして使われるなど非常に広い範囲で基盤として支えてきました。

また、疾患の遺伝的背景を明らかにするだけでなく、日本人の歴史に迫るフェノタイプ解明にも活かされるようになってきました。理化学研究所の久保充明さんが中心となって構築された日本人集団 2,200 人の高深度の全ゲノムシーケンズデータを使い、3,000 年ほど前の自然選択圧\*を測定した研究では、複数の遺伝子領域に強い選択圧が働いていること、日本人集団はお酒に弱く進化してきたことを報告したと、岡田さんは述べました。

そのほか、深層学習を活用してコンピューター上で HLA 遺伝子型を推定する新たな手法「DEEP\*HLA」を報告する際にも、BBJ のデータは大きな貢献を果たしました。



\*) 自然選択圧：変異が個体の生存に関わる表現型に影響を及ぼす場合、変異を有する個体が生存に有利（もしくは不利）となるため、集団中における頻度が速いスピードで変化します。これを「自然選択」と呼びます。外的環境への対応過程で変異への自然選択圧（selection pressure）が生じます。（参考：大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学「遺伝統計学・夏の学校 講義実習資料」（2023年8月25-27日））。

## 利活用の鍵は、ゲノムデータの公開、共有、非属人化

このような成果につなげる上で大事なことは、データ利活用の促進だと岡田さんは述べ、黎明期における GWAS 研究がジャングルで道を切り拓くような挑戦だったのに対して、今日の GWAS 研究は「皆がサイエンスで前に進むための道を整備する公共事業だ」と例えました。データ利活用のニーズには、病態解明やゲノム創薬、個別化医療が挙げられます。岡田さんは、患者さんが求めるのは学術的な成果より病気を治す方法や薬だと受け止め、ゲノム創薬が活発化する以前から BBJ と共に取り組んでいます。

ゲノム研究の潮流としては、関連解析から発症予測へと向かっていること、ポリジェニックリスクスコア（以下、「PRS」という。）でサンプルを層別化し、さまざまな情報を用いて、より精密な個別化予防を行う時代になってきました。例えば、東アジア人における糖尿病の遺伝的背景の解明と肥満や糖尿病との層別化した研究や、PRS を用いた寿命予測マーカーによって高血圧と肥満が健康寿命を短縮し、その治療は健康寿命延伸に貢献することを明らかにし

た研究です。岡田さんは、このように集団解像度で得られた PRS 予測モデルと、オミックス情報や細胞組織特異性とを突合することに注目しています。免疫フェノタイプという免疫細胞を非常に細かく探り分類したものと、BBJ 由来の PRS 予測リスクを突合することで、病気と細胞との関わりが、今までの相関関係より因果に近いレベルで見られるようにもなりました。「どのように、集団と個体と細胞のレベルを統合していくか。今、非常に面白くなってきている」と述べました。

一方、ゲノム研究の進展に伴う問題もあります。PRS を使って好ましい表現型を持つと予想される胚を選択しようとする出生前診断が数々の倫理的問題を引き起こしています。これに対して岡田さんは、「日本からも国際的な提言を発信していかなければならない」と感じているそうです。この問題を指摘する研究報告では、BBJ のデータを使ったシミュレーション解析が客観的な裏付けとして、説得力を持たせる結果となったとしています。「学术论文を書くだけでなく、社会への発信に対しても自分たちの成果に責任を持つ。こういったことも、今後は重要と考えている」と語りました。

最後に遺伝統計学の展望を述べる中、岡田さんは大規模ゲノムデータの公開、共有、非属人化の重要性を強調し、BBJ が先駆的に取り組んできた、誰でも利用できるようデータ公開したことが成果を出している、この流れに誰もが納得してくれる環境作りが大事だと締めくくりました。

### 略 歴

- 2005年 東京大学医学部医学科 卒業
- 2005年 東京大学医学部附属病院 初期研修プログラム
- 2010年 日本学術振興会 特別研究員
- 2011年 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 博士課程修了・博士（医学）取得
- 2012年 Harvard Medical School and Broad Institute 博士研究員
- 2012年 日本学術振興会 海外特別研究員
- 2013年 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 テニュアトラック講師
- 2016年 大阪大学大学院医学系研究科 教授
- 2021年 理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
- 2022年 東京大学大学院医学系研究科 教授



## 閉会の言葉

日本医療研究開発機構  
理事長特任補佐・執行役  
岡村 直子 さん

バイオバンク・ジャパン（BBJ）の設立 20 周年を心よりお祝い申し上げます。

AMED はその設立時の 2015 年から BBJ の推進に携わっております。さらに、2020 年に三島理事長の着任時に、新理事長のイニシアティブ、通称「三島イニシアティブ」を打ち出しましたが、これは、世界最高水準の医療の提供に資するデータ利活用推進基盤の構築を強化するものであり、BBJ にはその重要な役割を果たしていただいております。


第 1 期および第 2 期では、中村祐輔さん、久保充明さんの強力な主導のもと、患者様の試料・臨床情報・ゲノムデータを集める仕組みを全国の医療機関とともに構築いただき、患者様の同意取得やコーディネーターの人材育成など、本プロジェクトの土台となる仕組みを築いていただきました。私自身は、第 2 期の終了に向けたタイミングである 2010 年に、文部科学省の本プログラムの担当課長を拝命しました。第 3 期に向けたプログラムのあり方の政府における議論が行われましたが、実は、この時、「貯めることはできたが、十分には活用されていないのでは」との指摘もありました。厳しい指摘でもありましたが、今となりましては、このようなご指摘は、それまでの成果を踏まえ、第 3 期以降では、研究と医療現場をつなげる次のステップにさらに進むべきとのご示唆や期待であったと振り返ります。

実際、その後の皆様のご尽力により、血清

および DNA の分譲検体数が大幅に増加したことがデータでも示されています。これは、利用審査を Web 形式に変更する等のさまざまな工夫により、利用しやすい仕組みを導入いただいた賜です。村上善則さん、山梨裕司さん、森崎隆幸さん、松田浩一さんをはじめとする皆様方の不断の努力に改めて御礼申し上げます。

さて、私は、2013 年から内閣官房健康・医療戦略室において、ゲノム医療の実現に向けた初の政府の政策、「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」の策定も担当しました。本中間とりまとめは、ゲノム医療の実現に向け、研究から医療現場の実利用に向けた取り組みを本格化することでありました。現在の政府の医療分野研究開発計画でも、6 つの重要な取り組みの一つとして、ゲノムやデータ基盤の整備と活用等によりゲノム医療、個別化医療の実現を目指すことが明示されています。これらは、まさに本日のシンポジウムのテーマであるゲノム医療の実装に向けた取り組みです。今後は、さらに次のステップとして、企業のより多くの利用、さまざまなオミックスデータの提供、他のバイオバンクとの連携も継続していただければと存じます。

最後に、BBJ にご協力いただいた約 27 万人の患者の皆様、協力医療機関の先生方、コーディネーターの皆様、BBJ の構築・運営・管理に携わられている皆様、バンクをご活用いただいている皆様、全ての方々に心より御礼を申し上げます。



BBJの  
あゆみ

# バイオバンク・ジャパンとは

バイオバンク・ジャパン(BBJ)は、2003年に開始した「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」により東京大学医科学研究所内に設置された、世界最大級の疾患バイオバンクです。

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」は、文部科学省が主導するプロジェクトとしてスタートしました。このプロジェクトでは、47種類の病気の方を対象に、2007年度までの5年間で全国の約20万人の患者さんにご協力をいただき、診療情報とDNA・血清を収集し、第1コホート\*としました。2008年度から2012年度は、第1コホートの患者さんの診療情報を引き続き収集させていただき、協力医療機関に来院されている患者さんから血清を年に1回ご提供いただきました。

2013年度から2017年度には「オーダーメイド医療の実現プログラム」が実施され、第2コホートとして、38種類の病気の方を対象に、新たに全国の約6.7万人の患者さんにご協力いただき、診療情報とDNAを収集しました。

2014年度には血清保管庫の増設および組織保管庫の新設を行い、2015年度からがんに関する臨床研究を実施している国内の研究機関や医療機関などから試料の受け入れ・保管を開始しました。

BBJは、患者さんからご提供いただいた試料・情報を厳しいセキュリティ管理のもと大切に保管し、厳正な審査を受け承認された研究計画を実施する研究機関や企業に提供しています。これまでにBBJの試料・情報を利用して400本以上の成果論文が発表されており、BBJはゲノム研究の基盤としてさまざまな研究・開発に貢献しています。

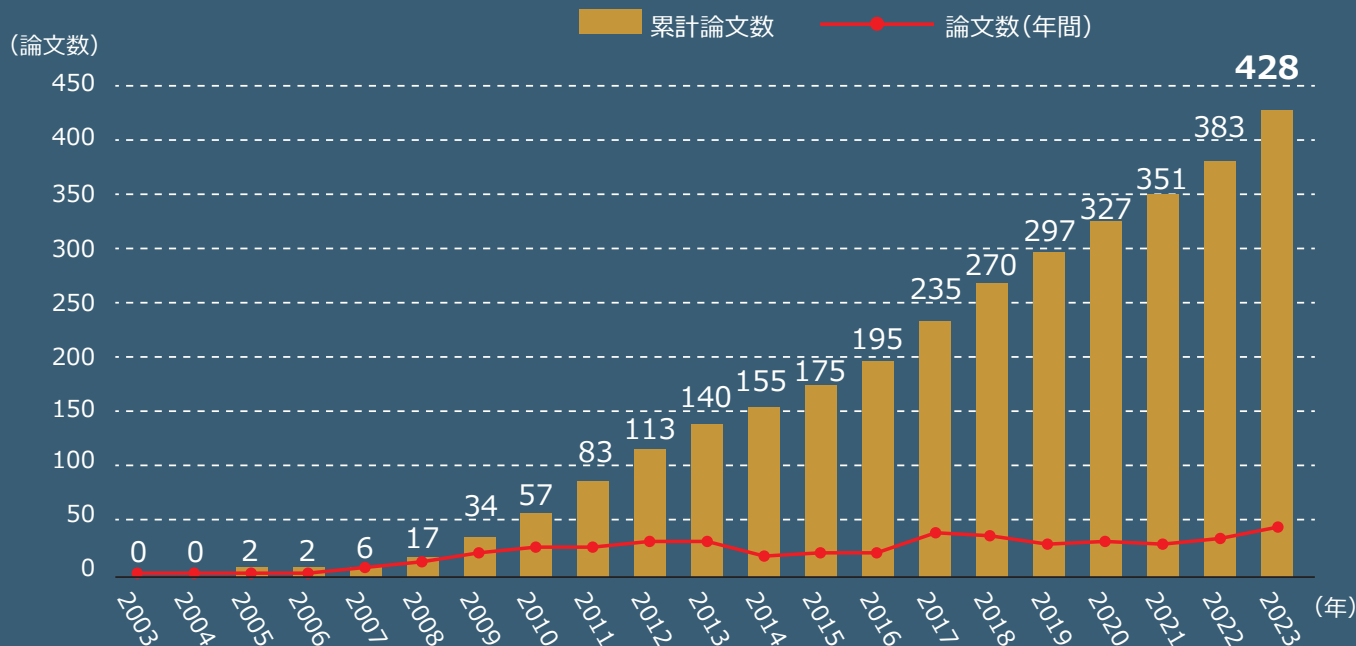
\*コホートとは、「一定期間にわたって追跡される人々」という意味です。コホート研究は、ある特定の人々(コホート)を将来にわたって追跡し、その後の病気の発症や経過などとの関連を明らかにすることを目的とした研究です。(参考文献:中村好一『基礎から学ぶ楽しい疫学(第3版)』医学書院、2012年)





## BBJの試料・情報を利用した研究成果

2023年までに、国際的な科学雑誌に BBJの試料・情報を利用した研究論文が428本掲載されました。



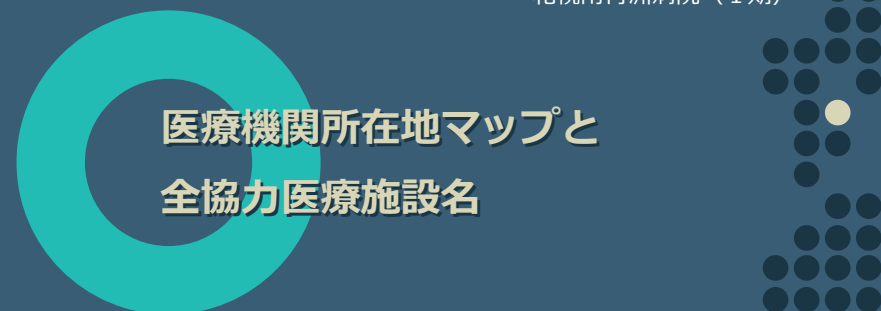
### BBJの試料・情報を利用した論文の対象疾患(2023年12月時点)

疾患分類	疾患名
がん	食道がん、肺がん、胃がん、肝がん、胆嚢がん、膵臓がん、大腸がん、膀胱がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫、リンパ腫
内分泌代謝疾患	甲状腺機能異常、バセドウ病、脂質異常症、痛風・高尿酸血症、糖尿病、メタボリックシンドローム
神経・精神疾患	筋萎縮性側索硬化症(ALS)、てんかん、パーキンソン病、アルツハイマー病、気分障害、双極性障害、統合失症
眼科・耳鼻科疾患	遺伝性網膜変性症、加齢黄斑変性症、緑内障、花粉症、アレルギー性鼻炎
心・脳血管疾患	冠動脈心疾患、心筋梗塞、心房細動、胸部大動脈瘤、心血管疾患、川崎病、アテローム血栓性脳卒中、脳梗塞、虚血性脳卒中、頭蓋内動脈瘤、腹部大動脈瘤、末梢動脈疾患(PAD)
呼吸器疾患	結核、喘息、特発性肺線維症
消化器疾患	胃炎、胃潰瘍、肝障害、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変、自己免疫性肝炎、十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、鼠径ヘルニア
歯科・口腔疾患	う蝕、歯周炎
皮膚疾患	アトピー性皮膚炎、ケロイド
骨・結合組織疾患	骨粗鬆症、特発性側弯症、特発性大腿骨頭壊死症、関節リウマチ、筋傷害性皮膚筋炎、後縦靭帯骨化症、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、変形性膝関節症、腰椎椎間板変性症
腎・尿路系疾患	腎結石、ネフローゼ症候群、糖尿病性腎症
婦人科系疾患	子宮筋腫、子宮内膜症
薬剤関連	薬剤応答性、副作用、薬剤性過敏症候群(薬疹)
その他	BBJ登録者全体の特性、遺伝的メカニズム、身体的特徴、統計等の研究方法、バイオマーカー・検査値、COVID-19など

# バイオバンク・ジャパン協力医療機関一覧

## 12 協力医療機関（五十音順）

- 麻生飯塚病院
- 岩手医科大学
- 大阪国際がんセンター
- 大阪医療センター
- がん研有明病院
- 滋賀医科大学
- 順天堂大学
- 東京都健康長寿医療センター
- 徳洲会病院グループ
- 日本医科大学
- 日本大学
- 複十字病院



- 北海道 札幌徳洲会病院  
札幌東徳洲会病院  
帯広徳洲会病院  
共愛会病院（1期・2期）  
静仁会静内病院（1期・2期）  
札幌南青洲病院（1期）

- 山形県 庄内余目病院  
新庄徳洲会病院（1期・2期）

- 山梨県 白根徳洲会病院（1期・2期）

- 岐阜県 大垣徳洲会病院（3期～）

- 大阪府 大阪国際がんセンター  
岸和田徳洲会病院  
松原徳洲会病院  
八尾徳洲会総合病院  
野崎徳洲会病院  
大阪医療センター

- 兵庫県 神戸徳洲会病院  
高砂西部病院

- 福岡県 福岡徳洲会病院  
麻生飯塚病院

- 滋賀県 近江草津徳洲会病院  
滋賀医科大学附属病院

- 京都府 宇治徳洲会病院

- 静岡県 順天堂大学医学部附属静岡病院  
静岡徳洲会病院

- 愛知県 名古屋徳洲会病院

- 鹿児島県 大隅鹿屋病院  
鹿児島徳洲会病院  
名瀬徳洲会病院  
冲永良部徳洲会病院（1期・2期）  
喜界徳洲会病院  
瀬戸内徳洲会病院（1期・2期）  
屋久島徳洲会病院（1期・2期）  
与論徳洲会病院  
徳之島徳洲会病院（1期・2期）

- 沖縄県 中部徳洲会病院  
南部徳洲会病院  
宮古島徳洲会病院  
ソフィアメディカルサポートクリニック  
（2010年 中部徳洲会病院に統合）

- 神奈川県 日本医科大学武蔵小杉病院  
湘南鎌倉総合病院  
湘南藤沢徳洲会病院  
葉山ハートセンター  
大和徳洲会病院  
茅ヶ崎駅前クリニック（1期）  
湘南厚木病院（3期～）

- 岩手県 岩手医科大学附属病院

- 宮城県 仙台徳洲会病院

- 茨城県 古河病院（3期～）

- 埼玉県 羽生総合病院  
埼玉医療生協皆野病院（1期）

- 千葉県 順天堂大学医学部附属浦安病院  
日本医科大学千葉北総病院  
日本大学松戸歯学部付属歯科病院（1期）  
千葉徳洲会病院  
千葉西総合病院  
中沢病院（1期）  
すいかクリニック（1期）  
鎌ヶ谷総合病院（3期～）  
四街道徳洲会病院（3期～）

- 東京都 がん研有明病院  
順天堂大学医学部附属順天堂医院  
東京都健康長寿医療センター  
日本医科大学付属病院  
日本医科大学多摩永山病院  
日本医科大学呼吸ケアクリニック（1期）  
日本大学医学部付属板橋病院  
駿河台日本大学病院（1期・2期）  
日本大学医学部付属練馬光が丘病院（1期・2期）  
日本大学歯学部付属歯科病院（1期）  
東京西徳洲会病院（3期～）  
複十字病院  
四街道徳洲会病院（3期～）

# 登録症例数

（51 疾患：267,307 名、441,551 症例） ※2023 年 12 月時点

疾患名	コホート別症例数		合計症例数
	第1コホート	第2コホート	
高脂血症	53,813	16,228	70,041
糖尿病	44,319	15,243	59,562
白内障	26,012		26,012
不整脈	19,016	6,338	25,354
脳梗塞	18,821	2,583	21,404
安定狭心症	17,635	3,088	20,723
心筋梗塞	13,976	2,661	16,637
大腸・直腸がん	7,628	7,258	14,886
心不全	10,020	2,870	12,890
前立腺がん	5,693	6,062	11,755
胃がん	7,156	4,237	11,393
乳がん	6,626	4,754	11,380
気管支喘息	9,556	1,645	11,201
骨粗鬆症	8,359	2,133	10,492
C型慢性肝炎	6,372	2,438	8,810
肺がん	4,383	3,483	7,866
尿路結石症	7,027		7,027
関節リウマチ	4,448	2,295	6,743
花粉症	6,280		6,280
子宮筋腫	6,216		6,216
緑内障	6,125		6,125
不安定狭心症	5,278	845	6,123
肝硬変	3,339	1,461	4,800
肺炎腫（COPD）	3,495	1,089	4,584
閉塞性動脈硬化症（ASO）	3,806	762	4,568
肝がん	2,509	1,758	4,267
歯周病	3,957		3,957
脳動脈瘤・クモ膜下出血	2,996	945	3,941
てんかん	2,721	687	3,408
アトピー性皮膚炎	3,002	400	3,402
造血器腫瘍	1,477	1,194	2,671
B型慢性肝炎	1,505	1,161	2,666
ハセドウ病	2,493		2,493
食道がん	1,449	978	2,427
子宮体がん	1,087	988	2,075
子宮頸がん	1,258	767	2,025
間質性肺炎・肺線維症	1,156	761	1,917
子宮内膜症	1,907		1,907
卵巣がん	928	682	1,610
ネフローゼ症候群	1,179		1,179
痔がん	561	530	1,091
肺結核	1,011		1,011
胆道がん・胆管がん	501	451	952
ケロイド	896		896
腎がん		887	887
認知症		820	820
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	782		782
過敏性症候群（薬疹）	738	234	972
うつ病		541	541
脳出血		440	440
熱性けいれん	341		341

## 試料保管庫 ※下記の倉庫のほかにも、組織保管庫もあります。



DNA保管庫

4±2℃の環境で約200万本のチューブを保管でき、全自動で入出庫が行われます。

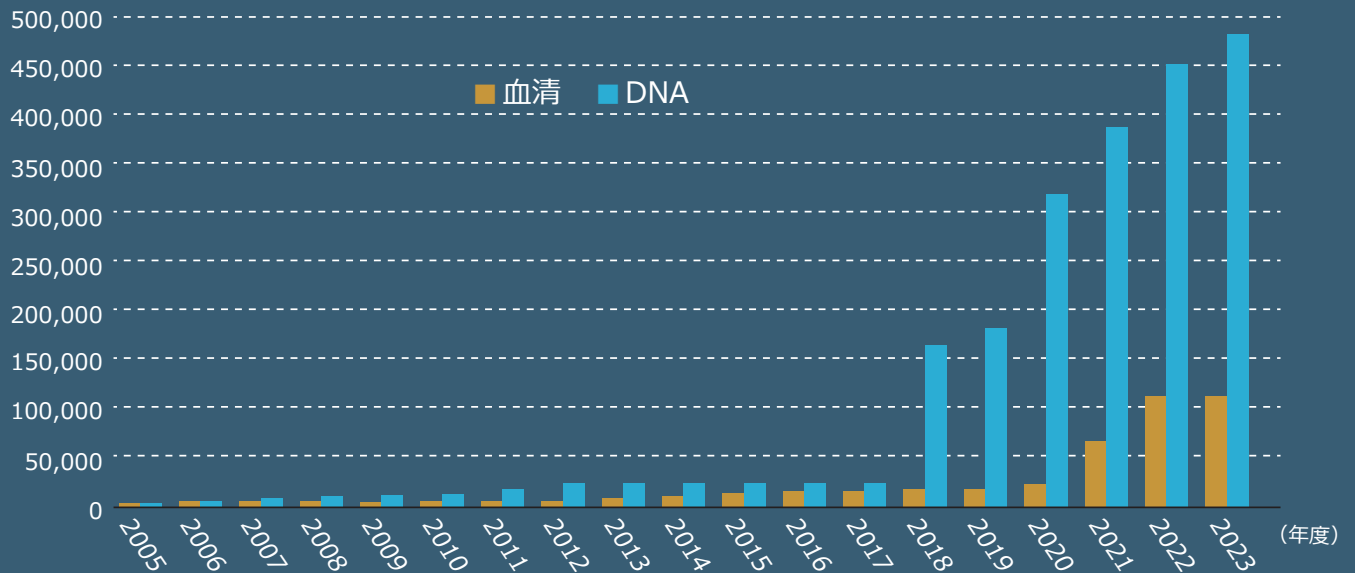


血清保管庫

マイナス150℃を維持した58台のタンクに約300万本のチューブが保管できます。

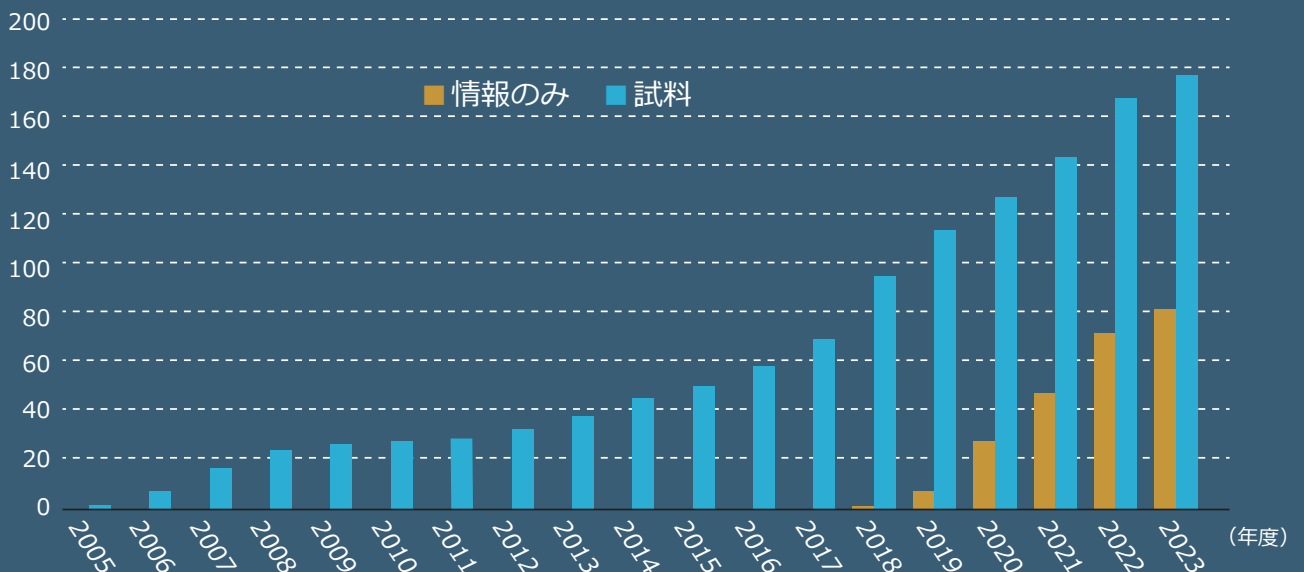
## DNA 試料・血清試料の提供数（累計）

(試料数)



## 試料・情報の利用件数（累計）

(課題数)



## 試料のデータ化とデータ共有の推進

BBJでは、試料・情報の利活用を促進するために、試料の解析によるデータ化と、解析で得られたデータの公的データベースでの共有を推進しています。大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ライフサイエンス統合データベースセンター(DBCLS) が運用している NBDCヒトデータベースには、2024年1月時点で約24万人の BBJの研究参加者のゲノムデータを登録しています。

NBDCヒトデータベースに登録した BBJのデータ(NBDCリサーチ ID:hum0014)は、NBDCヒトデータベースに収録されているデータの中で最も利用されており \*、このデータを利用して、33本の成果論文が公表されています。

\*出典: 国立研究開発法人 科学技術振興機構(JST) NBDCヒトデータベース事務局調べ(2024年1月現在)

NBDCヒトデータベースで公開している BBJのデータの詳細については、NBDCヒトデータベースのウェブサイト(<https://humandbs.dbcls.jp/>) をご覧ください。

**【重要なお知らせ】**

- 2024年4月から「NBDCヒトデータベース」の運用主体およびURLが変わりました。詳細は、[こちらのページ](#)をご覧ください。
- 2024年2月からデータ提供およびデータ利用の申請審査体制が変わりました。詳細は、[こちらのページ](#)をご覧ください。

**NBDCヒトデータベースについて**

ヒトに関するデータは、次世代シーケンサーをはじめとした解析技術の発達に伴って膨大な量が産生されつつあり、それらを整理・格納して、生命科学の進展のために有効に活用するためのルールや仕組みが必要です。

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 (ROIS-DS) ライフサイエンス統合データベースセンター (DBCLS) では、個人情報保護に配慮しつつヒトに関するデータの共有や利用を推進するために、ヒトに関する様々なデータを共有するためのプラットフォーム『NBDCヒトデータベース』を国立遺伝学研究所 DNA Data Bank of Japan (DDB) と協力して運営しています。

本Webサイトを通じて、ヒトに関するデータの利用及びヒトに関するデータの提供を行うことができます。

なお、本データベースの目的・意義、扱うデータの種別、データ利用者の範囲、責任者については[こちら](#)をご覧ください。

データ利用終了報告未提出のガイドライン違反者は[こちら](#)に公表されることとなります。

**新着情報**

2024/08/28  
制限公開データ (Type I) 1件が追加されました (hum0201.v8)

2024/08/23  
筑波大学 医学医療系 脳神経リウマチアレルギー内科からの制限公開データ (Type I) を公開しました (hum0393)

▶ ニュース一覧へ

**利用可能な研究データ一覧**

データ利用方法は[こちら](#)をご覧ください。

Research ID	研究題目	公開日	データの種別	研究方法	手法	参加者 (対象集団)	提供者	アクセス制限
hum0001.v1 JGAS000002	SCA31罹患患者のゲノム解析データ	v1:2013/12/01	NGS (WGS)	配列決定	Illumina (HiSeq 2000)	SCA31: 1症例 (日本人)	森下 真一	制限 (Type I)
hum0003.v1 DRA000908	関節リウマチ患者及び健康人における HLA領域の塩基配列比較解析	v1:2013/07/01	NGS (Target Capture)	HLA領域配列決定	Illumina (MiSeq)	33検体 (細胞株)	井ノ上 逸朗	非制限公開
hum0005.v8 DRA001273 JGAS000032 DRA003791 JGAS000093	難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究	v1:2014/01/27 v2:2017/02/24 v3:2017/06/19 v4:2018/02/13 v5:2019/04/18	NGS (Target Capture)	9遺伝子領域配列決定	Thermo Fisher Scientific (Ion PGM, Ion Proton, Ion S5) Illumina (HiSeq 2000)	Usher症候群: 17症例 非症候群性難聴: 3,156症例 (日本人)	宇佐美 真一	非制限公開 制限 (Type I)