

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN)

6NCバイオバンクの紹介

2016.10.12-14 BioJapan 2016にて

バイオバンクの特長

- 19,355症例の病理凍結組織、37,570症例の研究採血血液(平成27年12月末日現在)を現有する=がん組織バンクとして我が国最大
- 病理専門医が、正確な診断に基づいて採取し、直ちに急速凍結して高い品質を保持
- 将来に亘るあらゆる研究ニーズに応えるため、悉皆的に収集
- 院内がん登録情報等と連動した質の高い臨床病理情報データベースを完備
- 全ゲノム解析、細胞株樹立、企業を含むセンター外の研究者への分譲、の同意が得られた利便性の高い試料よりなる

これまでの実績・成果

- 病理組織の利用率(利用症例数/収集症例数 [H27年])は92%=ためるだけでなく、盛んに利用されているバンクである!
- 354編(インパクトファクター合計1831.289点・被引用回数合計5,630回)の英文論文を刊行
- 試料利活用研究の63%が、詳細な臨床病理情報を外部機関に提供して行った共同研究(その21%は民間企業と共同)
- 国際コンソーシアム研究(ICGC, IHEC)、多層的疾患オミックス統合データベース構築、SCRUM-Japan等全国規模の臨床研究導出、多数の特許申請に用いられた
- 高品質を保持する管理ノウハウは日本病理学会「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」に盛り込まれ、我が国のスタンダードになった

今後の展望

- 従来の悉皆的収集試料の更なる利用率向上を目指し、オールジャパン・ワンストップサービス構想への貢献の可能性を追求
- 国立がん研究センターとの共同研究によらない、企業等への配布・分譲のパイプラインの構築を検討
- 企業等のニーズに応じて試料を収集する、“次世代のバイオバンク”の構築や、疾患コホートとしてのバイオバンクと、クリニカルシーケンス等で得られた分子情報データベースの連結を進め、オールジャパン産学官連携を推進して、ゲノム医療実現に資する



新しいがん治療標的の発見と臨床への橋渡し

バイオバンク試料の次世代シーケンサー解析

新しい治療標的の発見

肺がん: RET遺伝子融合
CREBBP遺伝子変異
胆道がん: FGFR2遺伝子融合

本邦がんの発生機構の解明

肝臓がん
成人T細胞白血病リンパ腫
十二指腸乳頭部がん など

Kohno et al, Nat Med, 2012

Alexandrov et al., Nature, 2013

George et al., Nature, 2015

Nakamura et al, Nat Genet, 2015

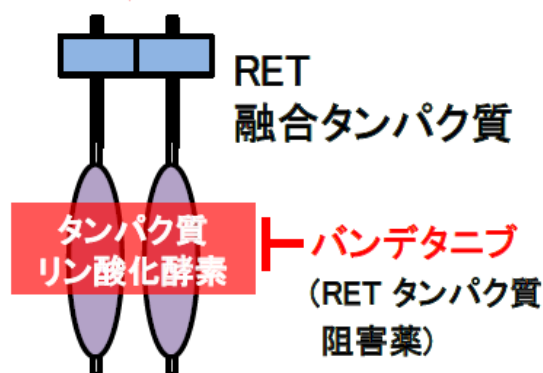
Fujimoto et al, Nat Genet, 2012

Totoki, Nat Genet, 2014

Kataoka et al., Nat Genet, 2015

Yachida et al, Cancer Cell, 2016

全国スクリーニング(SCRUM-Japan)に基づく阻害薬の臨床試験



遺伝子検査: 2,000例以上
RET融合陽性例: 30例以上



赤: 遺伝子スクリーニング
紫: スクリーニングと治療



これまでの実績・成果

《収集試料》

- ・国循受診患者のバイオバンク採血検体
- ・臨床残余検体
- ・手術病理標本
- ・剖検病理標本
- ・国循内外の研究者・研究機関等からの寄託試料など

《収集済試料の種別毎人数》

血清	5,673人
血漿	5,516人
生細胞	5,661人
分譲用 DNA	5,268人
非分譲用 DNA	2,594人

※平成28年7月集計

《付随情報》

- ・NCBN(ナショナルセンターバイオバンクネットワーク)共通問診票
- ・健康関連 QOL調査
- ・電子カルテ及び各種部門システムからDWH(データウェアハウス)を介して収集する臨床データ

- 手術病理標本や剖検組織から心筋梗塞や脳梗塞などの発症メカニズムを解析

- 遺伝性疾患(特に不整脈や高コレステロール血症)のゲノムと臨床情報から原因遺伝子や予後を解明

《具体例》

1)頸動脈内膜剥離術により得た病理材料のアーカイブ化とMRIとの比較した。

2)カルモデュリン2の遺伝子変異がQT延長症候群とカテコラミン誘発性多形性心室細動の原因であることを明らかにした。

3)家族性高コレステロール血症の冠動脈疾患リスクについて患者ゲノムと臨床情報を用いて明らかにした。など

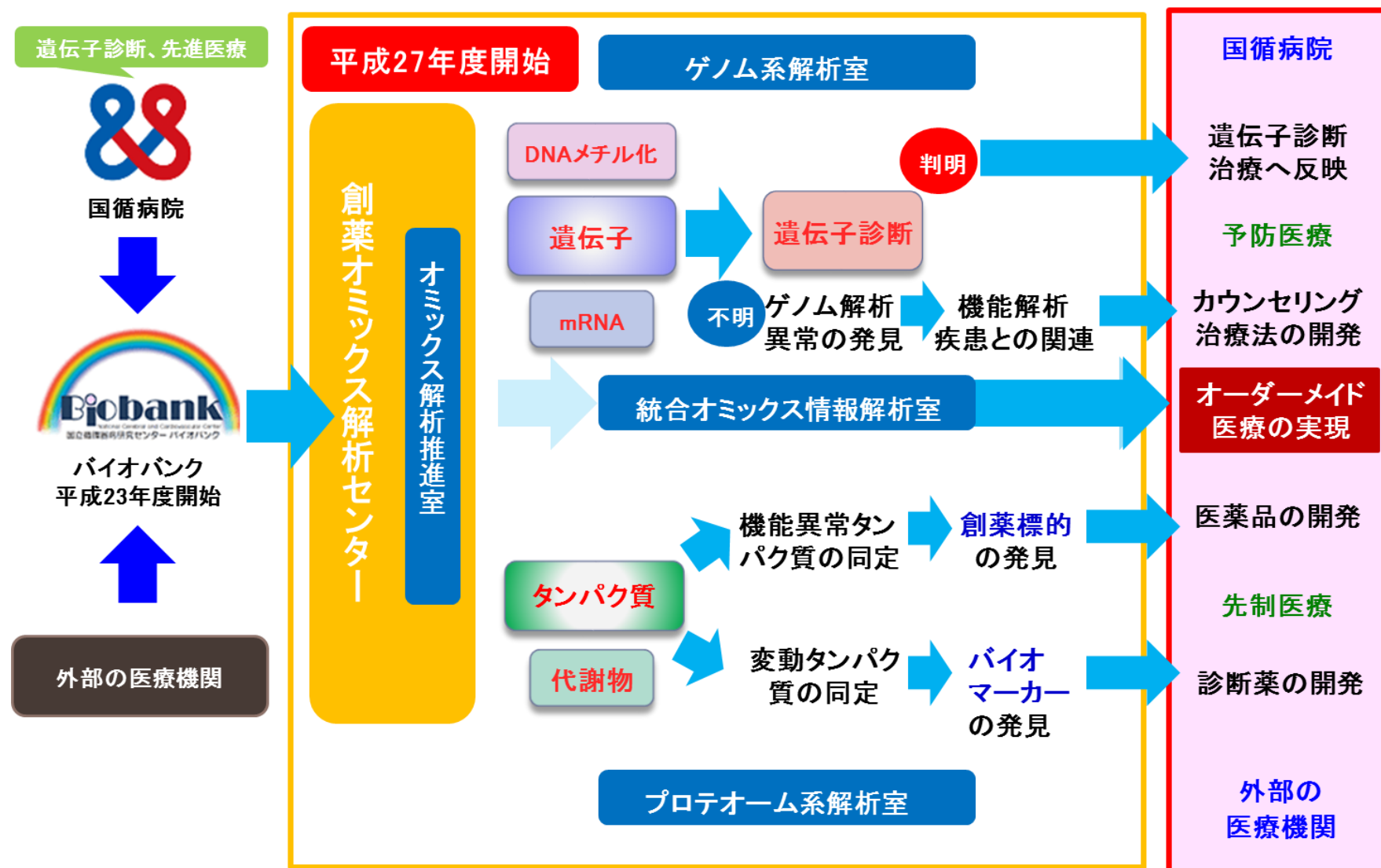
試料確保促進

原則として全ての入院患者からバイオバンク同意を取得していく

研究試料の一元管理

『被験者の人権保護』『加速する医学研究』に対応するため、国循で行う医学研究は、原則バイオバンクで管理された試料でおこなっていく

国循における バイオバンク・創薬オミックス解析センターの必要性と役割



バイオバンクの特長

- 収集の難しい患者由来組織や細胞を多数登録
 - ・凍結骨格筋: 約16000件
 - ・筋芽細胞: 1700件以上
 - ・髄液: 2500件以上
 - ・手術脳: 550件以上
- 多様な研究ニーズに対応できる試料形態
 - ・凍結組織(筋、脳含む)
 - ・培養細胞(リンパ芽球、筋芽細胞、線維芽細胞、iPS等)
- 専門医による正確な診断やPET/MRI画像を含む高品質で豊富な臨床情報
- 産官学連携が可能な倫理手続き

これまでの実績・成果

- 筋疾患については、ジストロフィンの細胞内局在の同定(1988年Nature)、MELASの原因発見(1990年Nature)をはじめ、Nature, Science等を含む一流誌に、400以上の論文を発表
 - ⇒ エキソン・スキッピング、タウリン治療等の新規治療や臨床試験に結びつく成果
- 精神疾患の病態を反映するバイオマーカーを発見
 - ⇒ フィブリノーゲン、エタノールアミン等
- 発達障害、神経疾患の新たな原因遺伝子の発見
- バイオバンク利活用委員会設置

今後の展望

- ゲノム医療実現化、難病、未診断診断等の大型プロジェクト研究の中核機関としての役割
 - ⇒ ゲノム情報を有効に活かす医療(ゲノム医療)の実装と連動
- 病態を理解するための研究に対して、試料と情報を積極的に提供し、新たな治療や予防を確立
- 研究者の希望に応じた資料形態など、研究ニーズに沿ったバイオリソースの提供
- 精神疾患については、ゲノム、血漿、髄液など、種々の研究に使用できるバイオバンクとして充実

精神・神経疾患血液

分譲も可能: バンク側が結果や知財権などを求めない契約での提供も可能になりました。収集経費の一部はご負担いただきます。

提供可能な血漿/DNAの例

疾患	数
統合失調症	293
双極性障害	151
大うつ病性障害	188
認知症	291
パーキンソン病	110
多発性硬化症	263
健常対照	180
...	
合計(2016.8)	2979

提供可能な臨床情報

- ・ 6NC共通問診(既往・家族歴・生活習慣など)
- ・ 精神科診断面接(MINI)
- ・ 症状評価HAM-D, MADRS(うつ) YMRS(躁状態) PANSS(統合失調症) MMSE(認知症)
- ・ 服薬情報
- ・ その他、画像などの検査結果も相談により利用可能です。

ヒト筋レポジトリ

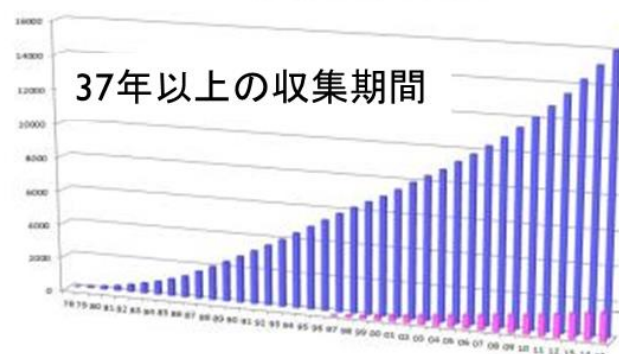
世界最大規模の骨格筋検体数

凍結筋16,000件以上、筋芽細胞1600件以上

2016年7月31日現在

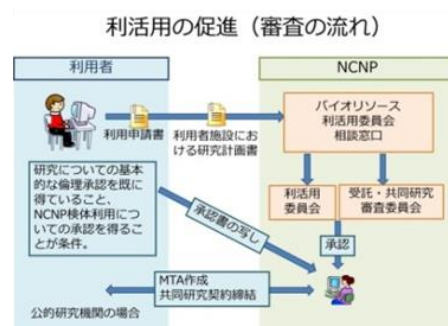


Sample number in muscle repository
As of December 31, 2015



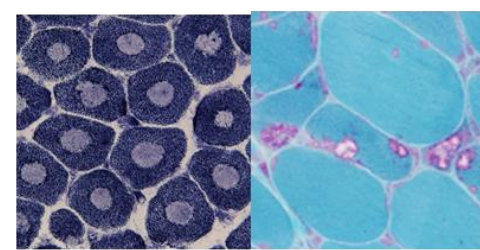
凍結筋
16591

利用の流れ



お問い合わせ・相談の後、利用申請書及び、貴施設における倫理申請書を提出頂いております。それらは利活用委員会及び受託・共同研究審査委員会で審査致します。

【申し込み・問い合わせ先】
利活用委員会窓口
biobank@ncnp.go.jp



→ あらゆる筋疾患に関するバイオリソースの世界的提供拠点

国立国際医療研究センター バイオバンク

感染症、生活習慣病等の国際的に重要な疾患に取り組むナショナルセンター

バイオバンクの特長

- 糖尿病等の個別疾患/診療科研究と連携した、高精度な医療情報の収集・付加、及び受診患者からの血液・DNA・microRNA・尿・糞便の収集・解析
- 肝疾患ネットワーク/肝生検等で収集した試料・情報の活用
- 国内の、HIV感染者の17%を診療し、1千例以上の血液検体を保有 (ACC)
- マラリア・インフルエンザ・デング熱等に関する血液検体の収集・データベースの整備 (DCC)

これまでの実績・成果

- 糖尿病等の生活習慣病の病態を反映する、新規の血清及び尿バイオマーカーの探索・同定
- 感染症(ウィルス)検査・診断薬の開発
 - ・ HBs抗原検査やIL28B遺伝子検査の標準化に検体を提供
 - ・ 抗HIV薬に対する薬剤耐性変異遺伝子検査の確立(感染研と共同)
 - ・ 新型インフルエンザ迅速診断キットの開発・治験
- 大規模共同研究でのゲノムワイド関連解析による、薬剤感受性、疾患感受性遺伝子座の同定

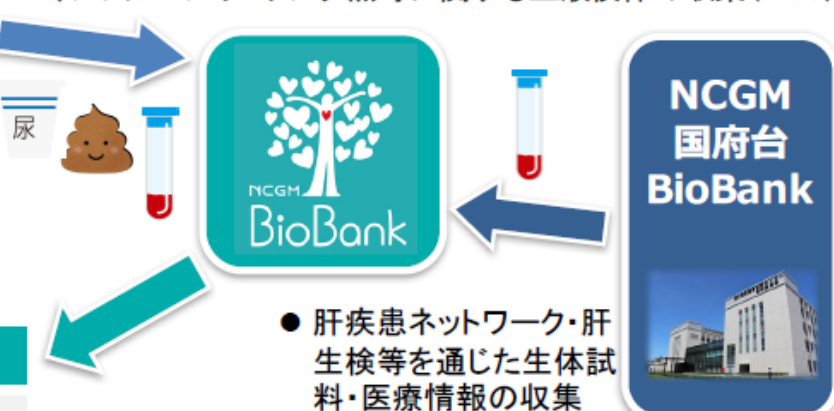
今後の展望

- 国際的な連携・ネットワーク整備を推進し、参画機関からの血液検体の集約と活用
- バイオマーカーとしてのmicroRNAの臨床的活用
- 複合病態に関する統合的プロジェクトの推進
 - ・ 糖尿病と癌の合併
 - ・ 感染症(ピロリ菌や肝炎ウィルス)から癌への進展
- マイクロバイーム(腸内細菌叢)に関するNC横断的なプロジェクトの推進
 - ・ 対象疾患は、がん・動脈硬化等の生活習慣病、炎症性腸疾患・アレルギー、うつ など

国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
NCGM National Center for Global Health and Medicine

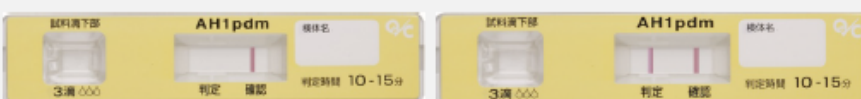


- 血液・DNA・microRNA・尿・糞便の収集
- 糖尿病患者の生体試料・高精度な医療情報の収集
- HIV感染者の血液検体を保有 (ACC)
- インフルエンザ・デング熱等に関する血液検体の収集 (DCC)



これまでの実績・成果の例

- (1) 大規模共同研究でのゲノムワイド関連解析
⇒ 薬剤感受性、疾患感受性遺伝子座の同定
- (2) 糖尿病等の生活習慣病の病態を反映する、新規の血清及び尿バイオマーカーの探索・同定
- (3) 感染症(ウィルス)検査・診断薬の開発:
 - ・ HBs抗原検査やIL28B遺伝子検査の標準化に検体を提供
 - ・ 抗HIV薬に対する薬剤耐性変異遺伝子検査の確立
 - ・ 新型インフルエンザ迅速診断キットの開発・治験



新型インフルエンザ: 陰性

新型インフルエンザ: 陽性

今後の展望

- 1 BioBankの国際的な連携・ネットワーク
- 2 バイオマーカーとしてのmicroRNAの臨床的活用
- 3 糖尿病や癌の合併などの複合病態に関する統合的なプロジェクトの推進
- 4 マイクロバイームに関するNC横断的なプロジェクトの推進



国立成育医療研究センター バイオバンク

小児科・産科領域におけるわが国最大の医療研究センター

バイオバンクの特長

- 様々な小児希少難病の検体
- 産科異常症例の検体
(臍帯血、胎盤を含む)
- 正常分娩妊婦の検体
- 高度の臨床情報・検査所見
が付随
- 既存の難病研究ネットワークとの連携
- 小児未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)との連携
- 再生医療法に基づくES細胞
等の半永久的保存

これまでの実績・成果

- 日本人全遺伝子多型データベース公表
(多施設共同研究)
- 日本人正常分娩妊婦の遺伝子多型データ公表
- 希少疾患・難病の原因遺伝因子を同定
- 新しい疾患概念の発見
～Kagami-Ogata症候群
- 日本人患者に最適化した
遺伝子診断パネルの開発

次世代遺伝子解析
との連携

今後の展望

- コホート研究、疫学研究との連携
- 成育疾患解析に必須の特殊な
標準データの整備と公開
- 腸内細菌などのマイクロバイ
オーム研究
- 収集困難な小児試料を用いた
バイオマーカーの探索
- 希少疾患・難病の新たな病因
遺伝因子の同定

(川崎病、炎症性腸疾患、産科合併症など)

成育疾患研究の基盤整備

- ➡ 難病の原因解明
- ・ 治療法の開発
- ・ 創薬シーズの提供

国立成育医療研究センター バイオバンク おもな成果・実績

これまで診断がつかなかった
ため治療が難しかった疾患群
の疾患概念を確立

全国の地域拠点医療機関から
寄せられる未診断疾患検体の保存



Kagami-Ogata症候群

国際的な疾患データベース(OMIM)が認定

#608149

KAGAMI-OGATA SYNDROME

Alternative titles; symbols

UNIPARENTAL DISOMY, PATERNAL,
CHROMOSOME 14



➡ 患者のケアと予後を大きく改善

➡ 病因解明から治療法の開発へ



Biobank

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター バイオバンク

国内最大の認知症をはじめとした老年病の生体試料バイオバンク

バイオバンクの特徴

- ◆ 高齢社会における疾患研究の基盤として設置。認知症や関節疾患の資料・情報を収集・保存・配布を実施。
 - 試料の種類: DNA, 血清, 血漿, 組織, 脳脊髄液など
 - 試生体料は-80℃のフリーザーと液体窒素タンクで保存。
 - バイオバンク登録者数は約5,500人(他に健常高齢者など登録待ち9,000)。
 - 試料本数 85,000本以上を保有。
- ◆ バイオバンク試料を活用している研究グループへの技術支援(遺伝子解析情報など)。

これまでの実績・成果

- ◆ これまで約10,000症例分(延数)の試料・情報を様々な研究グループに提供。論文や特許などの形で多様な成果が生まれた(下記参考)。
 - アルツハイマー病(AD)患者のビタミンD欠乏は脳白質病変のリスクになる。
 - 糖尿病併発のAD患者はインスリン抵抗性を示す。
 - AD患者の脳白質病変の程度は尿失禁と相関する。
 - ADの診断補助マーカーとなる血中microRNAを同定。
 - 脊柱管狭窄症の病態に関与する新規分子群を同定。
- ◆ 検体管理システム *Biora*® をITベンダーと共同開発し、実装。

今後の展望

- ◆ 日本人の認知症患者の大規模遺伝子解析情報の蓄積を推進。
- ◆ 研究者が利用出来る認知症の遺伝子解析情報データベースの構築を推進。
- ◆ 高齢者の疫学研究との連携。
 - 研究参加者の血液、検査情報等をバイオバンクで保存し、第三者の利活用を可能に。
- ◆ バイオバンク試料の各種オミックス情報を収集し、一元管理していく方針。



Biobank

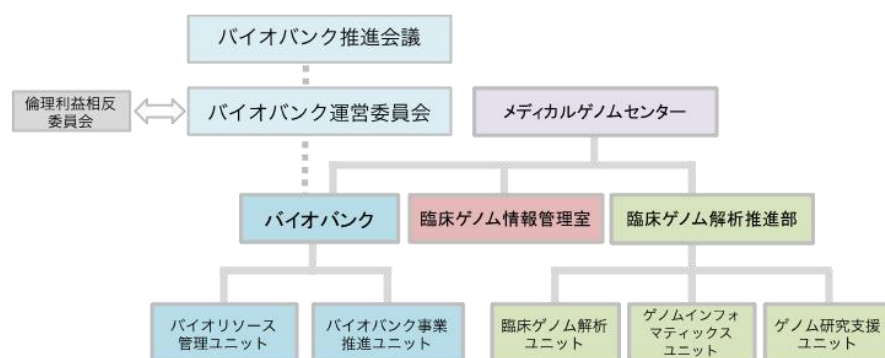
国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター バイオバンク

国内最大の認知症をはじめとした老年病の生体試料バイオバンク

NCGGバイオバンクは高齢者の疾患ゲノムコホート研究の基盤施設として設置されたメディカルゲノムセンター(MGC)の一部署として活動しています。バイオバンクにはバイオリソース管理ユニットとバイオバンク事業推進ユニットがあり、連携して事業を推進しております。バイオバンクの運用はバイオバンク運営委員会が中心となり、それをバイオバンク推進協議会が監督しています。バイオリソースに付随する臨床情報等はMGCの臨床ゲノム情報管理室が高いセキュリティの下で一元的に管理し、試料とともに配布します。



NCGGバイオバンク組織体制



NCGGバイオバンクは外部の研究者にも開かれています。異なる分野の研究者がさまざまな視点からバイオバンクの試料と臨床情報を活用し、その成果を国民に還元できることを期待しています。またMGCでは、遺伝子解析などを通じてバイオバンク試料等を活用する研究グループの支援も行っています。

