

# 東北メディカル・メガバンク計画 第3段階 全体計画

令和3年4月1日

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

## はじめに

近年、ゲノム等に関する解析技術やそれを活用した研究開発の急速な進展により、遺伝要因による個人ごとの違いを考慮した予防・診断・治療、いわゆる次世代医療の実現への期待が高まっている。次世代医療の実現には、疾患とゲノム情報、遺伝子の発現に関するタンパク質や代謝物の情報、環境要因の相互関係を解析することなどが必要であり、大規模なバイオバンクやゲノム情報を備えたコホート（以下「ゲノムコホート」という。）等の研究基盤が必須である。そのため、この基盤構築の一環として、東日本大震災を契機に平成23年度から「東北メディカル・メガバンク計画」（以下「本計画」という。）が開始されたところである。

本計画は、被災地住民の健康向上に貢献するとともに、大規模なゲノムコホート研究を実施し、個別化医療・予防等の東北発次世代医療の実現を目指すものであり、これまでに、15万人規模の健康情報や生体試料、ゲノム解析データ等を収集・解析し、我が国最大級の一般住民ゲノムコホート・バイオバンクを構築してきた。計画開始から10年が経過し、本計画の第2段階は令和2年度末に終了となるが、これまでに確立した一般住民ゲノムコホート・バイオバンクは、ゲノム情報を活用した次世代医療の社会実装に向けての取組が本格的に進む中、その意義と価値がますます高まってきている。本計画が構築した一般住民ゲノムコホート・バイオバンクは、社会のニーズに応え得るものであり、令和3年度から令和7年度までの第3段階においても、我が国の健康・医療分野の研究開発における重要な研究基盤として発展させる必要がある。

今般、第3段階の開始を迎えるにあたり、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）においては、科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会 次世代医療実現のための基盤形成に関する作業部会によりとりまとめられた「東北メディカル・メガバンク計画の今後の在り方について」（令和2年4月10日）や、ゲノム医療協議会（第3回・令和2年8月4日、第4回・令和2年11月6日）における議論を踏まえ、本計画を担当するプログラムスーパーバイザー（以下「PS」という。）及びプログラムオフィサー（以下「PO」という。）による検討を経て、第3段階においてAMEDが進捗管理等を実施する計画としての位置付けで全体計画を作成した。

# 目次

1. 概要 .....	1
2. 東北メディカル・メガバンク計画の目的 .....	5
(1) 本計画の実施に当たっての前提と本計画の目的 .....	5
(2) 本計画の推進体制 .....	6
3. これまでの取組 .....	7
(1) 第2段階の活動概要 .....	7
(2) コホートの追跡調査 .....	8
① 地域住民コホートの追跡調査	
② 三世代コホートの追跡調査	
③ 子ども健康調査の開始と運営	
④ 地域支援センター・サテライトの運営と活用	
⑤ MRI の一次調査と二次調査	
⑥ アドオン調査の開始と推進	
⑦ コホート連携への挑戦	
(3) 被災地医療支援への貢献 .....	12
① 循環型医師支援体制の推進	
② 健康調査結果の回付・活用	
③ 自治体等との連携	
(4) 複合バイオバンクと統合データベースの構築と運用 .....	13
① 複合バイオバンクの構築と運営	
② 試料・情報の利活用と分譲	
③ 統合データベースの構築と運営	
④ スパコン整備とデータビジティング体制の確立	
⑤ 医療機関との連携・診療情報の取り込み	
(5) 個別化ヘルスケアの実現に向けたゲノム・オミックス解析 .....	15
① 短鎖・長鎖全ゲノム解析体制の確立と運用	
② ゲノムリファレンスパネル・基準ゲノムの整備	
③ 15万人のジャポニカアレイ <sup>®</sup> 解析と疾患発症リスク予測	
④ オミックス解析体制の整備と運用	
⑤ メタゲノム・トランスクリプトーム解析等への挑戦	
⑥ GWAS センターの設立と活動	
(6) 人材の育成・外部への働きかけ・外部との連携 .....	18
① 遺伝情報の回付	
② 産業界との連携・大規模共同研究の実施	
③ アカデミアとの連携・大規模共同研究の実施	

④ 人材育成	
⑤ 倫理面での活動	
⑥ 広報活動	
(7) 外部資金による研究.....	21
<b>4. 東北メディカル・メガバンク計画の今後の在り方 .....</b>	<b>22</b>
<b>5. 第3段階の推進に係る取組 .....</b>	<b>23</b>
(1) 全体像.....	23
(2) コホート調査.....	23
①地域住民コホートと三世代コホート	
(ア) 概要	
(イ) 詳細三次調査 (センター型・サテライト型調査)	
(ウ) その他の追跡調査	
②MRI・脳と心の健康調査	
③健康ポータル構築とコホート調査への e-Epidemiology の本格的活用	
(ア) 健康ポータル・モバイルヘルスによる健康情報の収集・回付	
(イ) ウェアラブルデバイスを利用した日常活動データの収集	
④公的情報や診療情報の収集と活用	
⑤様々な企業との連携によるアドオン調査の実施	
(3) 複合バイオバンクの整備と充実 .....	27
①ライフコース・複合バイオバンクの整備と充実	
②利用者のニーズに応じた試料・情報提供体制の維持・強化	
③バイオバンクの効率的な運用促進	
④我が国のバイオバンク事業へのノウハウの提供	
⑤バイオバンク ISO 認証取得と高レベルな品質管理の維持	
(ア) 試料の品質と情報セキュリティの向上・維持	
(イ) 国際規格 (ISO20387) の認証取得に向けた取り組み	
⑥国際的なバイオバンク・ネットワークへの参画	
(4) 試料と情報の利活用促進 .....	29
①利用者の多様化に対応した支援と利活用促進	
②研究支援を強化した試料・情報分譲促進の取組	
③民間企業によるバイオバンクの利用研究の促進	
④統合データベース dbTMM の拡充によるライフコース・複合バイオバンクへの進化	
⑤セキュリティエリアと利便性を兼ね備えた先導的な情報分譲	
(5) その他.....	32
①遺伝情報等の回付	
(ア) 多因子疾患のリスク回付方法の確立	
(イ) 医療機関と連携した各種検査結果の回付	

- (ウ) ICT を活用したコホート調査参加者への回付
- ②自治体とのスマート健康コミュニティの形成に向けた協力
  - (ア) 参加者の同意に基づき公的情報を一元的に集約するシステムの構築
  - (イ) 本計画で得られた個別化ヘルスケア情報の自治体との共有
- ③産業界との連携
  - (ア) 持続可能なバイオバンクに向けた試み
  - (イ) 多方面のパートナーシップ構築
  - (ウ) 知的財産戦略
    - a) 本計画から産出される知的財産の企業との連携強化による早期の権利化
    - b) コホート・バイオバンクの連携を通じた知的財産面での非競争領域の協力関係確立
- ④倫理・広報面の取組による社会との接点の深化
  - (ア) 倫理面の取組
    - a) コホート参加が中長期に及ぶことによる同意に関する課題への取組
    - b) バイオバンクにおける倫理的・法的・社会的課題（ELSI）の確立
  - (イ) 広報戦略
    - a) 地域社会とのコミュニケーションとコミュニティ形成
    - b) 社会全体のゲノム医学のリテラシー向上への貢献
    - c) データ還流を促進する各産業とのクラスター形成
- ⑤ゲノム医療実現に必要な人材の育成・輩出
  - (ア) GMRC 及びデータマネージャー
  - (イ) データサイエンティスト及び関連技術者
  - (ウ) 社会実装に向けた多様な人材
- ⑥個別化ヘルスケアの実現に向けたゲノム・オミックス解析

# 1. 概要

平成 23 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災は東北地方太平洋沿岸部に壊滅的被害を与え、多くの犠牲者を出した。同時に、沿岸部の多くの医療機関が被災し、かねてより慢性的な医療職不足であった地域医療体制が危機的局面に陥った。そこで、被災した住民の方々に長期健康調査・支援を行うとともに、次世代医療として注目されている個別化医療・個別化予防を実現する拠点を構築して、東日本大震災からの創造的復興を成し遂げるために、本計画が企画された。

平成 23 年度から、大規模ゲノムコホートと生体試料及び付随する情報を一体的に格納する複合バイオバンク<sup>1</sup>の構築を開始し、東北大学に東北メディカル・メガバンク機構（以下「ToMMo<sup>2</sup>」という。）、岩手医科大学にいわて東北メディカル・メガバンク機構（以下「IMM<sup>3</sup>」という。）をそれぞれ設置した。本計画は、平成 23 年度から令和 2 年度までの 10 年間の東北メディカル・メガバンク計画全体計画に基づき、平成 28 年度までを第 1 段階、平成 29 年度から令和 2 年度までを第 2 段階として段階的に進めてきた。これらの 2 段階の進展を受け、令和 3 年度から本計画の第 3 段階を実施する計画であり、ここに第 3 段階の全体計画を定める。

本計画の第 1 段階では、計画を推進するための基盤整備と大規模ゲノムコホートへの参加者のリクルートに主眼を置いた。具体的には、8 万人規模の地域住民コホート<sup>4</sup>（宮城県 5 万人、岩手県 3 万人）と出生コホートである三世代コホート<sup>5</sup>（宮城県 7 万人）に広く参加者を募った。その結果、計画を上回る計 15.7 万人のリクルートに成功した。参加者の方々から生体試料（血液、尿、DNA 等）と健康情報の提供を受け、それらをバイオバンクに格納した。それとともに、最新の解析基盤を駆使することにより、それらの試料を情報に変換する努力を行い、健康情報にゲノム・オミックス情報等を付帯して分譲する「複合バイオバンク」を構築した。また、収集した健康情報等は、速やかに参加者に回付するとともに、自治体にも統計値を情報提供し、住民の健康増進及び自治体での健康施策立案に貢献した。

第 2 段階では、効率的なコホート追跡調査<sup>6</sup>と戦略的な二次調査（2 回目の健康調査）を実施し、その結果の回付<sup>7</sup>等を通じて被災地の健康向上への貢献を試みてきた。あわせて、我が国の他のコホート事業やバイオバンクとも連携しつつ、生体試料及びゲノム情報を含めた生体情報と健康情報等を網羅する複合バイオバンクを発展させてきた。また、収集・保管した試料や情報を国内の学術研究機関及び企業研究所に迅速かつ公平に分譲する公的バイオバンクとして、令和 2 年 12 月時点で 50 件を越える試料・情報分譲、170 件を超える共同研究を実施してきた。今後も、追跡情

---

<sup>1</sup> 生体試料やそれに付随する試料提供者の健康に関する情報等を収集・保管し、必要に応じて利用者に提供する通常のバイオバンク機能に加えて、生体試料に関するゲノム・オミックス解析等の基本的な解析結果も含めて利用者に提供する機構を持ったバイオバンク。多くの研究に共通した解析を自ら行って、解析結果を情報として利用者に提供することにより、貴重な生体試料の損耗を抑制し、そこから得られる情報をより多くの利用者が効率的に利活用することができる。

<sup>2</sup> ToMMo : Tohoku University **T**ohoku **M**edical **M**egabank **O**rganization

<sup>3</sup> IMM : **I**wate Medical University Iwate **T**ohoku **M**edical **M**egabank **O**rganization

<sup>4</sup> 一般成人を対象とする宮城県で 5 万人、岩手県で 3 万人の合計 8 万人が参加するコホート。

<sup>5</sup> 妊婦とその家族を対象とする宮城県を中心に 7 万人が参加するコホート。

<sup>6</sup> 地域住民コホート、三世代コホート参加者の健康状態を追跡するための調査。調査票調査（郵送とウェブ）、公的情報（健診データや疾病登録情報）収集、センター型調査、診療情報（医療機関からの情報）収集の四つの方法で実施。

<sup>7</sup> コホート調査から得られた個々人の健康状態に関する結果を対象者へ返却すること。

報や試料解析情報を不断に更新しながら、我が国のゲノム医療研究の中核としての役割を果たすべく、更なる基盤整備を進めて行く必要がある。

令和2年7月17日に統合イノベーション戦略2020において、「個別化ヘルスケア基盤として重要なゲノム・データ基盤の基礎である『東北メディカル・メガバンク計画』の成果を発展させ、取組を推進すること」が閣議決定された。本計画は、地域との信頼関係を維持しながら、我が国最大級の一般住民ゲノムコホートとそれに立脚したライフコースにわたる複合バイオバンクをさらに充実させ、その強みを活かして、個別化医療・予防に向かう次世代医療の研究基盤を構築し、世界の個別化医療・予防研究の発展への貢献を果たし、ゲノム情報を活かした次世代医療の実現を目指すこととしている。

第3段階においては、本計画を我が国の個別化医療・予防等の次世代医療の実現に資する一般住民ゲノムコホート・バイオバンクの中核として機能させることを目標にする。本計画は、多くの方が罹患する多因子疾患を対象として、ライフステージや個人ごとの違いを考慮した疾患の発症リスク予測や重症化予防に資する研究・開発、及びその成果の社会実装を推進するための基盤として機能する。また、情報セキュリティや倫理的・法的・社会的課題（以下「ELSI<sup>8</sup>」という。）に十分配慮しつつ、先導的な試料と情報の分譲体制を確立してその利活用を一層進め、我が国の学術と産業の振興に貢献する。さらに、共同研究を積極的に実施し、個別化予防・医療の実現、ライフコースに沿った課題解決に貢献する研究成果を創出し、バイオバンクが保有する試料・情報を活用した次世代医療・ヘルスケアの社会実装に向けた先行モデルとなることを目標とする。

第1段階と第2段階を通して、本計画では戦略的に設計した2種類の大規模前向きゲノムコホートの形成と参加者の追跡調査に成功した。特に三世代コホートは、出生コホートと家系情報付き三世代コホートの両デザインを融合させた世界初の大規模家系情報付き出生コホートであり、遺伝要因・環境要因の家族内での類似性若しくは異質性を三世代にわたって比較することで、効率的な疾病の原因解明の実現に寄与するものと期待できる。本コホートは世界的に見ても極めて優れた取組であり、健康・医療分野の施策推進の観点から今後も大きな成果が期待できるので、第3段階でもさらなる充実を図る。

また、本計画が第1段階と第2段階を通して8,300人以上の参加者の全ゲノム解析を実施したことは特筆される。前向きコホート参加者である一般住民の全ゲノム解析は、クリニカルシーケンス<sup>9</sup>に対する良質な対照群を提供すること、機能喪失変異等の発見による革新的創薬の実現に繋がること、さらに、安価で高性能な簡易型ゲノム解析ツールの開発を支えることなどから、諸外国でも民族単位での取組が始まっている。本計画では、段階的に日本人の全ゲノムリファレンスパネル<sup>10</sup>を公開しており、対照群として多くの研究課題に活用されているところである。また、本

<sup>8</sup> ELSI : Ethical, Legal and Social Issues

<sup>9</sup> 患者のゲノム情報や疾患関連遺伝子を次世代シーケンサーにより網羅的に解析し、検出された遺伝子変化の結果により、疾患の診断や治療方針選択の補助する検査。

<sup>10</sup> ToMMo が数千人規模の全ゲノム解析を行い構築した日本人のリファレンスパネルで、一塩基バリエント（Single Nucleotide Variant, SNV）、INDEL（挿入 insertion、欠失 deletion）の頻度情報、アレル頻度情報等をまとめたデータベース。

計画では日本人のゲノム解析のひな型となる日本人基準ゲノム配列<sup>11</sup>（JG1）も構築した。さらに、オミックス解析を実施して 2.5 万人分の血漿中代謝物の平均や分布情報を公開するとともに、iMETHYL<sup>12</sup>において 1,100 人規模のゲノム多型、DNA メチル化情報と遺伝子発現情報の平均や分布情報を公開している。第 3 段階においては、参加者 10 万人の全ゲノム解析等を目標に、これらの取組を更に発展させる。

さらに、ゲノム解析データをはじめとする多様なデータを安全に共有するため、スーパーコンピュータ（以下、「スパコン」という。）に遠隔アクセスできる体制を全国に約 30 拠点構築しており、情報の利活用促進に努めている。また、バイオバンクの品質や情報セキュリティの国際標準化のため、品質（ISO9001）と情報セキュリティ（ISO27001）についての国際標準化機構（ISO）<sup>13</sup>の認証を取得して、試料の高い品質と厳格なセキュリティの確保に努めてきた。さらに、バイオバンクの中核的機能である統合データベースを構築し、それを大きく発展させてきた。第 3 段階では、人工知能技術等を活用して、層別化した試料・情報を提供できるインテリジェント・データベースへと進化させる。

本計画ではこれまで、一般住民のゲノム解析を実施しており、その研究の発展として、個人への遺伝情報回付にも取り組んできた。家族性高コレステロール血症の遺伝情報回付パイロット研究では、179 名の参加者に対して結果回付を行い、必要に応じて医療機関受診推奨も行った。また、参加者の遺伝リテラシー向上にも努めた。さらに、岩手医科大学を中心に、被災地での増加・深刻化が懸念されている高血圧、脳梗塞等多くの国民が罹患する一般的な病気に関する疾患リスク予測手法を構築している。今後、疾患発症リスク予測研究の発展を通じて多因子疾患に対するゲノム医療を発展させ、個別化予防・個別化医療等の先導モデルを推進していく予定である。そのためには、上記以外にも克服すべき課題（人材育成、倫理面への取組、産業界との連携、コホート継続のための財源確保、等）が多くあり、これらへの取組を強めながら第 2 段階を進めてきたが、第 3 段階においてもこれらの課題について継続的に対応していく予定である。

第 2 段階における詳細二次調査（2 回目の健康調査）は、多くの企業群の注目を集め、多くの追加調査（アドオン調査<sup>14</sup>）の提案を受けている。これまで、本計画が構築した基盤を発展させるアドオン調査には積極的に協力する方針で臨んでおり、それらのデータは一定の期間をおいてから、本計画バイオバンクの資産となる予定である。日本製薬工業協会とは、令和 2 年 1 月に連携協定を結び、同協会の加盟会社コンソーシアムとの共同研究も進展している。産業界との連携において成果も出始めていることから、第 3 段階でもさらなる波及効果が期待できる。

<sup>11</sup> 日本人のゲノム解析を行うためのひな型となるゲノム配列。ゲノム医療には、正確な個人のゲノム配列の解析が重要であるが、基準となるゲノム配列に対して、調べたい個人との差を検出する方法が用いられている。

<sup>12</sup> ヒト DNA メチル化情報、遺伝子発現情報、ゲノム多型情報を統合した多層オミックスデータベース。本計画の参加者約 100 人の CD4 陽性 T リンパ球、単球、好中球を用いた WGBS、WGS、RNA-Seq 解析により得られた個人ごとの多様性情報を格納している。

<sup>13</sup> ISO（国際標準化機構：International Organization for Standardization）とは、162 の国や地域が参加する世界中の様々な物事に対して国際的な標準（ISO 規格）を定めている国際団体。本計画ではバイオバンク室と統合データベース室、試料・情報分譲室の 3 室が品質マネジメントシステムに関する国際規格（ISO9001）と情報セキュリティマネジメントシステムに関する国際規格（ISO27001）の認証を取得・維持している。

<sup>14</sup> 地域住民コホート調査や三世代コホート調査の参加者を対象に、既存のコホート調査に新たな内容を追加していく調査。

本計画では、大型化が進む世界のバイオバンクに比肩する規模のゲノム・データ基盤の構築に貢献するため、我が国におけるコホート・バイオバンクの中核として、国内外の研究者・コホート・バイオバンクとの連携も積極的に推進している。第3段階においても、他の一般住民コホートと積極的に交流し、調査項目や解析手法等の共通化を図って、我が国の一般住民ゲノムコホート・バイオバンク連携体制の確立に注力する。

ゲノム医療体制の構築に必要な人材育成として、ゲノム・メディカルリサーチコーディネーター（以下「GMRC」という。）やデータマネージャー、認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>、臨床遺伝専門医、バイオインフォマティクス等の人材育成を行った。さらに、広報活動としては、各種印刷物の発行やウェブサイトの運用、展示出展等を行ったほか、自治体や他機関との関係構築に向け、協議会等を設置して意見交換を行うなど、本計画が行うコホート調査の継続や試料・情報分譲の推進を図っている。一般住民ゲノムコホート・バイオバンクの構築は、参加者との信頼関係の上に成り立つものであり、また、地域との協力が不可欠である。本計画は、これまでに築いた参加者を含む地域住民や自治体との信頼関係をさらに維持・発展させていく。

## 2. 東北メディカル・メガバンク計画の目的

### (1) 本計画の実施に当たっての前提と本計画の目的

本計画の提案には、大きく二つの背景がある。一つは、東日本大震災により甚大な被害を受けた被災地における医療の再生と地域医療の復興であり、もう一つは世界的な趨勢である大規模な医療情報化の流れに対応した新たな医療を支える基盤を構築することである。本計画は、被災地における医療の再生と医療機関の復興に併せ、被災地を中心とした大規模ゲノムコホートとバイオバンクを構築することにより、地域医療の復興に貢献するとともに、創薬研究や個別化医療等の次世代医療体制の構築を目指すことを主たる目的としてきた。

令和2年度までの本計画は大きく以下の2段階に分けられる。平成23年度から平成28年度までの6年間は、第1段階の取組を進め、平成29年度から令和2年度までの4年間は第2段階を実施してきたところである。第1段階と第2段階の目的は、下記のように整理されている。

- ① 第1段階：被災地を中心とした地域住民の健康調査を実施し、結果回付等を通じて健康向上に取り組む。また、医療関係人材を被災地に派遣し、地域医療の復興に貢献する。それと併せて、地域医療情報基盤と連携しつつ、被災地を主な対象にしてゲノム情報を含む地域住民コホートと三世代コホートを形成する。さらにコホート参加者の試料・情報により、高品質に保管・管理するバイオバンクを構築しつつゲノム情報等を解析する。
- ② 第2段階：コホート調査における効率的な追跡調査と戦略的な二次調査（2回目の健康調査）を実施し、結果回付等を通じて被災地の健康管理等に貢献する。それと併せて、我が国の他のコホート事業やバイオバンクと連携しつつ、生体試料及びゲノム情報を含めた生体情報や健康情報等の網羅的な基盤を構築するとともに、国内機関に迅速かつ公平に分譲する。これにより、我が国のゲノム医療研究の基盤としての役割を果たす。東北大学及び岩手医科大学は、この基盤を用いて遺伝情報回付のためのパイロット研究や疾患発症リスク予測研究等を実施することで、個別化予防、個別化医療等の次世代医療の先導モデルを被災地住民に提供する。

令和2年7月17日に統合イノベーション戦略2020において、「個別化ヘルスケア基盤として重要なゲノム・データ基盤の基礎である『東北メディカル・メガバンク計画』の成果を発展させ、取組を推進すること」が閣議決定された。本計画は、被災地の健康管理への貢献はもちろん、複合バイオバンクの強みを活かしてゲノム医療研究基盤を構築し、世界の個別化医療・個別化予防研究の発展への貢献を果たし、ゲノム情報を活かした次世代医療の実現を目指して進んでいく計画である。

第3段階以降においては、本計画を我が国最大級の一般住民ゲノムコホート・バイオバンクとして維持、充実させるとともに、個別化医療・予防等の次世代医療の実現に資する、我が国の一般住民ゲノムコホート・バイオバンクの中核として機能させることを目標にする。その際、一般住民ゲノムコホート・バイオバンクの構築やその成果の利活用は、参加者（データ提供者）やそ

の家族と実施機関との信頼関係の上に成り立つものであり、また、自治体との協力が不可欠であることから、本計画がこれまでに築いた、参加者を含む地域住民や自治体との信頼関係を維持し、相互の理解を深めていくことが重要である。

具体的には、本計画は、多くの人が罹患する生活習慣病等多因子疾患を対象として、遺伝子変異・多型と疾患の発症、生活習慣等環境要因との関連等から、エビデンスに基づき、ライフステージや個人ごとの違いを考慮した疾患の発症・重症化予防、診断、治療等に資する研究開発及びその成果の社会実装を推進するための基盤として機能する。この目的で、ToMMo 及び IMM は我が国最大級の一般住民ゲノムコホート・バイオバンクとして、充実した試料・情報を備える基盤となる。

また、情報セキュリティや ELSI に十分配慮しつつ、試料・情報分譲に取り組み、国際的にもプレゼンスを発揮できる先導的なデータシェアリングを実現する。さらに、我が国の一般住民ゲノムコホート・バイオバンク連携の中核として、他コホート・バイオバンクに対して、解析基盤、解析技術、バイオバンクの標準化等のノウハウ、人材を提供する。共同研究を積極的に実施し、個別化予防・医療の実現、ライフコースに沿った課題解決に貢献する研究成果を創出し、バイオバンクが保有する試料・情報を活用した次世代医療・ヘルスケアの社会実装に向けた先行モデルとなることを目的とする。

## （２）本計画の推進体制

本計画は発足当初、文部科学省が所管し、その推進にあたり、平成 24 年 7 月に推進本部が文部科学省に設置され、推進方針の決定及び進捗管理を行うとともに、外部有識者で構成される推進委員会が推進本部の下に設置され、本計画の推進方針について審議、助言が行われた。その後、平成 27 年度に設立された AMED に本計画が移管された。これに伴い、文部科学省の推進本部及び推進委員会は廃止され、AMED のプログラムディレクター（以下「PD」という。）、PS 及び PO が、本計画の推進方針の決定及び進捗管理を行うとともに、外部有識者等で構成される東北メディカル・メガバンク計画プログラム推進会議（以下「推進会議」という。）が PD/PS/PO に対して助言を行う体制へと移行した。

上記の推進体制の下、東北大学及び岩手医科大学内に ToMMo 及び IMM をそれぞれ立ち上げ、事業全体の運営を行ってきた。両機構は、「倫理的・法的・社会的課題検討委員会」、「試料・情報分譲審査委員会」及び「遺伝情報等回付検討委員会」を設置して、本計画における重要課題を審議している。

さらに、平成 28 年 1 月から ToMMo 及び IMM は東北メディカル・メガバンク計画研究調整会議を設置し、両機構が進める研究についての情報共有や両機構が協働して実施する研究、両機構の役割分担の下で実施する研究の整理等を行うことで、両機構が連携して早期に成果を創出することを目指す体制を整えた。

なお、PD/PS/PO は、推進会議の助言を受けつつ、事業の進捗や予算状況、各種検討委員会等における検討結果等も踏まえ、適宜、本計画を見直すものとする。

### 3. これまでの取組

#### (1) 第2段階の活動概要

第2段階においては、幅広いコホート調査における追跡情報を取得し、大規模かつ精密なコホート形成及びその運営を行った。地域住民コホートにおいて、ToMMoではセンター型調査<sup>15</sup>、IMMではサテライト型調査及び健診参加型調査が順調に進捗しており、外部資金を活用したアドオン調査の枠組みも活用しながら極めて高品質なデータ収集に成功した。三世代コホートでは、世界初の出生・家系付き・三世代ゲノムコホートの構築に成功するとともに、コホート調査参加者全ての健康状態を悉皆的に把握する手法を開発し、順調に情報収集を続けた。バイオバンク構築に関しては、標準化された工程に従い、順調に2回目の生体試料の調整・保存を行った。コホート情報のデータベース格納とともに疾患罹患情報等の追跡情報を蓄積し、研究利用が可能な情報量を格段に増加させた。ゲノム解析に関しては、当初計画の15万人のゲノム解析の実現に向けて、全ゲノム解析とアレイ解析を合わせた効率的なジェノタイピングを着実に進め、約8,000人の全ゲノム解析と約15万人のアレイ解析をほぼ完了した。さらにSTMGP<sup>16</sup>法やiPGM<sup>17</sup>法などゲノム情報から疾患発症リスクを算出する新手法の開発に成功した。オミックス解析に関しては、個人の日内変動の検討などの予備的な検討から開始し、本計画期間中にコホートスケールでのメタボローム情報の3万人規模の解析やDNAメチル化リファレンスパネルの構築などを実施することができた。遺伝情報回付に関しては、先駆的なパイロット研究として、家族性高コレステロール血症の回付を行い、病的意義を有する一塩基バリエーション陽性者の医療機関受診推奨を行った。また、表現型発現のないPGx<sup>18</sup>に関する遺伝情報回付も行い、続いて遺伝性腫瘍の遺伝情報回付の検討を開始するなど、一般住民のゲノム解析に基づく遺伝情報回付の基盤を形成した。地域医療支援に関しては、宮城県では医療過疎地域の医療機関と東北大学との間で医師（ToMMoクリニカルフェロー（以下「TCF」という。））を循環させた。同様に岩手県では岩手県沿岸の県立病院に医師（IMMクリニカルフェロー（以下「ICF」という。））を派遣することによって地域医療を支援した。これらの取り組みにより被災地の医療ニーズを満たし、地域の復興に大きく貢献した。

このように、第2段階では、コホート調査において幅広い追跡情報を取得し、大規模かつ精密なコホート形成及びその運営に成功した。また、ゲノム医療研究の基盤として8,000人の全ゲノム解析、15万人のアレイデータ、日本人基準ゲノム、オミックス情報を整備し、順次、試料・情報分譲の体制を整えた。さらに、地域住民を対象とした先駆的な遺伝情報回付の基盤を形成するとともに、循環型医師支援制度による地域医療支援を行った。

第2段階の活動に関してはAMEDにおいて令和元年11月1日に事後評価委員会を開催し、第2段階の活動内容を評価するとともに、その結果をウェブサイト<sup>19</sup>にて公開した。

<sup>15</sup> 地域支援センター/サテライトに来所いただき、生理機能検査、バイオバンク用の資料（採血）等を行う調査。詳細な調査を実施することから詳細調査とも表現する。

<sup>16</sup> STMGP : smooth-threshold multivariate genetic prediction

<sup>17</sup> iPGM : iwate polygenic risk model

<sup>18</sup> PGx : Pharmacogenomics

<sup>19</sup> <https://www.amed.go.jp/content/000061483.pdf>

## (2) コホートの追跡調査

### ① 地域住民コホートの追跡調査

ToMMo の調査票の郵送による追跡調査については、目標としていた追跡率 90%以上に対し、調査票の回収率は 71.6%であった。回答のなかった者に対して、電話調査及び住民基本台帳の閲覧による生死・転居情報の確認を実施したところ、合計で追跡率は 99.5%に達し（平成 30 年度）、長期追跡の基礎を築くことができた。また、令和元年度に実施した郵送による調査票調査<sup>20</sup>においても、調査票の回収率は 67.9%であったが、回答のなかった者に対して電話調査を実施し、合計で 87.8%の回答を得ており、現在住民基本台帳による確認を進めている。調査票に記載された疾患（脳卒中・心筋梗塞・狭心症）についての医療機関調査も順調に進捗している。詳細調査については、令和 2 年 9 月時点、参加率 70%（3.5 万人）の高い目標に向けて累計で 2.8 万人の調査を完了した。ベースライン調査<sup>21</sup>でセンター型調査を受けた者（16,525 人）に限ると既に 13,500 人（約 85%）の参加者が詳細調査に参加している。一方、今回初めてセンター型調査を受けた者も 1.5 万人に達し、ベースラインからの変化を追うコホートとしても、詳細調査を起点としたデータベースとしても価値の高いデータベースが構築されつつある。詳細調査初年度のデータをベースライン調査と比較することで、被災が危険因子の変化に与える影響について評価を進め、「住宅被害の大きかった者は、骨梁面積の低下率が大きい」などの分析結果を得ている。これらの結果は、地域での結果報告会等で説明し、参加者や地域住民との情報共有も積極的に進めている。

IMM では、匿名化情報照合システム（以下「名寄せシステム」という。）を対象 20 市町村中 14 市町村に導入し、約 1.7 万人の対象者の生死・転出情報の確認を実施したところ、追跡率 99.8%であった。また、名寄せシステムが導入されていない 6 市町村では住民基本台帳の閲覧による生死・転出情報の確認を実施したところ、追跡率 99.2%であった。既存の疾患発症登録事業（脳卒中・心疾患）と連携し、医療機関調査を順調に進捗している。詳細調査については、令和 2 年 9 月時点、参加率 75%（2.4 万人）の高い目標に向けて累計 2.3 万人の調査を完了した。ベースライン調査でサテライト型調査を受けた者（9,380 人）に限ると既に 7,969 人（約 85%）の参加者が詳細調査に参加している。一方、今回初めてサテライト型調査を受けた者も 3,530 人に達している。また、IMM では健診参加型調査も並行して実施し、既に 1.24 万人が参加した。さらに健診参加型調査に参加した者のうち 1,187 人はサテライト型の生理機能検査を追加で受診し、合計 1.1 万人分の生理機能検査データが収集された。

### ② 三世代コホートの追跡調査

追跡調査においては、1 - 2 年おきに郵送又はウェブ経由での調査票調査を実施した。特に未成年者については、年齢に応じた調査票を用いて、発達の状況や既往歴等の情報を収集した。従来の疫学研究の手法である紙面での郵送調査に加え、ウェブ経由での回答が可能なシステムを構築し、回答率向上に努めた。さらに令和元年度からは、紙面での調査票に先行

<sup>20</sup> コホート調査参加者全員に対して定期的に新規罹患状況等を確認するアンケート調査。

<sup>21</sup> 第 1 段階で地域住民コホート、三世代コホートへの参加者を募る際に実施した調査。

してウェブ経由での回答方法を案内し、SMS でのリマインド通知も用いながらウェブ経由での調査票回答を促進した。成人の詳細調査及び未成年者の5歳、10歳、16歳時センター型調査については、ベースライン調査からの縦断的な情報収集に努めるとともに、調査内容を更にブラッシュアップして充実を図った。調査への参加案内資料を定期的に更新し、電話による来所案内も実施した。また、ウェブ予約システムも構築した。さらに、地域支援センターでイベントを開催し、自治体の乳幼児健診会場等で来所を案内することにより、調査への参加を促した。令和2年からは新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、感染拡大防止を優先し、慎重に調査を進めた。

平成30年からは自治体、教育委員会、小中学校等にご協力いただき、乳幼児健診、学校健診、就学時健診、小児慢性特定疾病、難病、がん登録等の公的情報を収集して悉皆的<sup>しつぱいてき</sup>な情報の収集に努めた。また、医療機関にご協力いただき、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、川崎病、先天異常等の疾患発症調査も実施した。

本調査で得られた成果は、調査参加者に対する結果回付については、郵送による紙面での結果を回付したほか、令和2年度には第3段階を見据えて電子的回付のためのシステム開発に着手した。また、ニュースレターやSNSを活用した広報を戦略的に展開した。自治体の母子保健関連部署、教育委員会、保育園、幼稚園、小学校、中学校、高等学校等に対しても、三世代コホート調査の進捗や個人情報を含まない集計・分析結果を直接訪問して説明し、ニュースレターやパンフレットを配布するなど様々な形でフィードバックした。さらに調査参加者や関係各所のほか、一般住民も含め、講話による情報発信・コミュニケーションも推進した。

### ③ 子ども健康調査の開始と運営

7か所の地域支援センターにおいて、三世代コホート調査に参加している子ども（児及び未成年の同胞<sup>22</sup>）を対象に、平成29年6月からセンター型調査を開始し、子どもの詳細調査として、身長・体重・体組成・握力・骨密度・心電図・呼吸機能・眼科・聴力・口腔内検査・社会性発達評価・採血を実施した。特に、参加者の半数は仙台市在住であり、地域支援仙台センターに来所されることが予測されたため、仙台センターでは一画に、子ども専用に健康調査が実施できる場所として「仙台子どもけんこうスクエア」を新設して実施した。

各地域支援センターでは、対象者の調査への参加を促すために、季節や各センターの特色に合わせたイベントを開催し、参加者が楽しんで調査を受けられるような体制を構築した。また、家族で来所した親子が同時に安心して詳細調査を受けられるように、キッズスペースや保育士の体制を完備した。

子どものセンター型調査では、39項目のアレルギー検査やGazefinder（視線計測装置）のような自治体や学校の健診では実施されていない検査項目が含まれたことにより、参加者やその家族の興味関心が高く、新規性のある情報を収集することができた。さらに、仙台子どもけんこうスクエアでは、アトピー性皮膚炎や発達障害をスクリーニングするアドオン調査

<sup>22</sup> 本計画においては、胎児の段階で三世代コホートに参加した者を「児」、リクルート時に既に生まれている児の兄弟姉妹で三世代コホートに参加した者を「同胞」とする。

も実施され、子どもの表現型を正確に把握するための情報収集体制を構築した。

#### ④ 地域支援センター・サテライトの運営と活用

ToMMo では地域住民コホート、三世代コホートのリクルート活動を行う拠点として、地域支援センターを宮城県内7か所（気仙沼市、石巻市、大崎市、多賀城市、仙台市、岩沼市、白石市）に設置した。これらのセンターにおいて、医師、歯科医師、GMRC のスタッフ陣により、一般住民にコホートの説明、同意取得、健康調査を行なった。コホート調査の参加者については、質の高い健康情報、医療機関の診療情報等を定期的に収集することが重要となる。地域住民コホート、三世代コホート調査参加者について、平成25年度からはベースライン調査、平成29年度からは詳細調査を行うとともに、定期的に参加者に調査票を送付した。地域支援センターにおいては、参加者の健康情報を蓄積し、詳細調査を通して健康管理をサポートする地域支援センター主導の取組を実施し、地域における健康増進の拠点となっている。また、コホート調査に新たな内容を追加していくアドオン調査として、最新の研究成果に基づく調査も実施している。

IMM では、地域住民コホートのリクルート活動を行う拠点として、岩手県内に矢巾センター（矢巾町）と沿岸4か所（久慈市、宮古市、釜石市、住田町）にサテライトを設置した。これらのセンター及びサテライトにおいて、医師及びGMRCにより、一般住民にコホートの説明、リクルートに関する同意取得、健康調査を行った。平成29年からの詳細調査では、参加者の受診を促進するため、気仙地域では大船渡市（平成29～令和元年度）及び陸前高田市（令和2年度）、久慈地域では二戸市（令和2年度）にそれぞれ出張所を設置し、リクルートを実施した。

#### ⑤ MRI の一次調査と二次調査

「脳と心の健康調査」は、本体事業である地域住民コホートと三世代コホートの参加者を対象とするアドオン調査であり、脳MRI撮像及び心理・認知機能検査から成る。一次調査は平成26年7月から令和元年10月まで実施され、約1.2万人が参加した。令和元年10月からは、「脳と心の健康調査2回目」として二次調査を開始し、令和2年9月末までに約1,000件の追跡調査を実施した。MRI画像及び心理・認知機能検査情報は、本体事業で取得した生活習慣等に関する調査票調査、ゲノム・オミックス情報、健康情報等との関連について、網羅的解析を進めている。さらに、多くの研究機関や製薬企業等の外部研究者との共同研究を実施しており、産学官連携に積極的に取り組んでいる。例えば、令和2年3月からは東北大学医学系研究科眼科学分野と共同で、文部科学省・国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）による革新的イノベーション創出プログラム（以下「COI STREAM」という。）「コホート（脳画像撮像）における眼底微小循環とメタボローム測定による関連研究」を実施し、平成31年2月からはAMEDによる「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」の「先進的MRI技術に基づく統合データベースと大規模コホートデータの連結による高齢者神経変性疾患の責任神経回路の解明」を実施している。さらに、産業界との共同研究として令和元年8月から

は株式会社豊田中央研究所と「感覚受容体の遺伝子多型と感覚特性、生活習慣、疾病に関する統合情報解析」、令和2年4月からは日本製薬工業協会と「生活習慣と脳形態、認知機能・心理機能の関連解析研究」、武田薬品工業株式会社と「全ゲノム情報と脳 MRI 画像を含む健康情報・診療情報の統合解析による新薬・治療法の開発」を開始した。このほか、新たな研究展開に向けて大手製薬会社を含む数社と契約締結の準備を進めている。このように、多くの外部研究者の参画のもと、脳 MRI 画像と健康情報・診療情報、全ゲノム情報を統合して解析する融合研究の拠点を形成した。

#### ⑥ アドオン調査の開始と推進

第2段階においては、上述の脳 MRI 画像関連以外にも、アドオン調査が多数実施された。例えば、オムロン ヘルスケア株式会社と実施した共同研究では、自宅に持ち帰る家庭血圧計（本体事業で実施）に加えて、自宅で尿中のナトリウム・カリウム排泄比を測定できる「尿ナトカリ計」、睡眠時間・睡眠効率等を評価する「睡眠計」、身体活動量を評価する「活動量計」を貸与し、10日間参加者に測定していただいた。当初は5,000名の参加を目標としていたが、令和2年9月時点で8,000名を超える参加者からデータを取得することができた。株式会社ヤクルト本社と実施している共同研究では、追跡調査の調査票に加え、乳酸菌飲料の摂取状況への回答を依頼しており、令和2年9月までに4.2万名の協力を得ている。さらに2,500人に対しては便検体の提出を依頼し「腸内細菌叢」の状態を評価している。この便検体については毎年継続的な提出を依頼しており、令和2年9月時点で、既に3回目の便検体収集が開始されている。このように、ゲノム・オミックス情報や他の基礎的な情報がそろった本計画の参加者に対し、アドオン調査を行うことで、更に幅広い情報収集を行うことが可能となった。

#### ⑦ コホート連携への挑戦

コホート調査の参加者はベースライン調査後に順次追跡調査のフェーズに入るため、既に第1段階から追跡調査が始まっている。三世代コホート調査では、第1段階から国内外の出生コホートとの連携を見据え、環境省による「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）や、英国のALSPAC、蘭国のGeneration Rの調査票や検査と共通する項目を積極的に取り入れて追跡調査を設計し、第2段階も継続して実施した。また、追跡率の維持・向上、重点疾患解明のための戦略的研究デザインに関しても、上述の出生コホートや蘭国のLifelinesの担当者と積極的に意見を交わし、第2段階での追跡調査のプロトコルに取り入れた。

また、第2段階では疾患克服のための新たな知見を創出するための連携を推進し、特に国内では三世代コホート調査の基盤に基づいて、北海道スタディ、千葉こども調査、成育母子コホート、浜松母と子の出生コホート、BOSHI研究等の出生コホート間の連携に大きく貢献した。また、ALSPAC、Generation R、Lifelinesとの具体的な連携体制が構築された。これらの体制を基に、特に地域の母子保健・学校保健へ貢献可能な成果創出が期待される。

地域住民コホートは、研究デザインを構築する段階から他の大規模コホートとの調査票の互換性を考慮し、調査を実施した。そのため 10 万人を超える参加者を擁する JPHC 研究や J-MICC 研究との相互検証が容易となり、各種共同研究を進めることが出来た。複数のコホートを連結して、ゲノム情報を含む参加者個人データ<sup>23</sup>を統合解析する枠組み作りも完了し、相互検証が可能な体制を構築した。

### (3) 被災地医療支援への貢献

#### ① 循環型医師支援体制の推進

医療過疎地域にある医療機関と東北大学との間で TCF、岩手医科大学との間で ICF を循環させることによって地域医療支援を行う、循環型医師支援制度を実施した。医療過疎の沿岸被災地等の医療機関及び沿岸部被災地等の患者搬送に大きな役割を担うドクターヘリを運用する東北大学病院高度救命救急センターに毎年約 20 名の TCF を派遣した。これらの地域医療支援活動によって、効果的な病診連携による包括的な地域医療体制の維持と、住民の健康・福祉の維持・向上に貢献した。

#### ② 健康調査結果の回付・活用

本計画を通じて行ったコホート調査で得られた健康調査結果は参加者に回付され、被災地の健康向上に貢献した。ToMMo の詳細調査では、結果を速やかに参加者に回付するため、当日回付、2 回目回付（生化学検査）、3 回目回付（生理機能検査、栄養計算結果）の 3 段階に分けて回付した。これらの調査結果には、ベースライン調査での結果も併記し、健康状態の変化も把握できるようにした。令和 2 年 9 月時点で、調査当日高血圧等で調査中断となり複数回受診した者を含め、当日回付 46,298 件、2 回目回付 44,980 件、3 回目回付 43,676 件の回付を実施した。また、同時点で、新型コロナウイルスの感染拡大防止のため健康調査を制限している状況下で、郵送調査をもって調査に参加する者に対し 1,654 件の回付を実施し、その後、地域支援センターで詳細調査参加した者については 14 件の回付を実施している。

IMM では、詳細調査参加者に、メンタルヘルスや栄養計算結果、血液・尿検査結果を回付した。サテライト型調査参加者にはこれらに加えて生理機能検査結果を回付した。これらの調査結果には、ベースライン調査時の結果も併記し、健康状態の変化も把握できるようにした。令和 2 年 11 月時点で、メンタルヘルスや栄養計算結果を 19,892 件、血液・尿検査結果を 22,523 件、生理機能検査を 11,061 件の回付を実施した。

#### ③ 自治体等との連携

本計画は自治体との緊密な連携関係によって実施されている。ToMMo ではコホート調査における自治体から本計画へのデータの提供は、第 1 段階において宮城県内の全自治体と取り交わした協定書に基づき遅滞なく実施されている。特にコホート調査に基づく地域の健康に関する研究成果については、自治体の関係者の協力を得て、各地域で開催している結果報告

---

<sup>23</sup> IPD : Individual Participants Data

会等で参加者を含む地域住民と共有している。また、報告会等の実施に先立って自治体の保健行政の担当者と協議し、地域の健康状況に関する情報共有に努めている。このうち幾つかの自治体では、本計画の健康調査により明らかとなった地域住民の健康上の課題を克服すべく、共同で講演会を開催するなどの取り組みを実施している。さらに、県・市・郡レベルでの医師会、薬剤師会等の団体や幾つかの医療機関に対しては、詳細調査で参加者に異常所見が見いだされた場合や、地域支援センターで予期せぬ事故が発生した場合などに速やかに対応できるよう、連携体制を構築している。

IMMでは、第1段階において岩手県内の健診参加型調査対象市町村18市町村と調査実施に係る契約を締結しベースライン調査を実施した。また、第2段階ではサテライト型調査を含む対象20市町村のうち15市町村と調査の円滑な推進と健康づくり支援に係る協定書を締結し、各自治体の協力を得て、詳細調査及び追跡調査を実施した。健康づくり支援として自治体が開催する健康講演会や健康イベント等に参加し、参加者を含む地域住民と研究成果を共有した。また、年1回、自治体の保健行政担当者を一堂に集め、研究成果や地域の健康状況に関する情報共有を行っている。幾つかの自治体では自治体の健康施策に本研究の成果を利活用いただいている。また、対象地域の医師会及び岩手県立病院と連携し、参加者の事後フォローいただく体制を構築している。さらに、対象地域の医療情報ネットワークと連携し、調査結果の回付情報を共有し、日常診療の場で調査結果を利活用することができる体制を構築した。

#### (4) 複合バイオバンクと統合データベースの構築と運用

##### ① 複合バイオバンクの構築と運営

本計画の複合バイオバンクは、我が国最大級の前向き一般住民コホート・バイオバンクとして、コホート調査参加者から直接得られた健康に関する情報や生体試料を収集・格納している。また、それらの試料を用いた基本的な解析結果についても情報として利用者に提供している。第2段階において、このように体制整備された複合バイオバンクは、国内のアカデミア並びに産業界の研究基盤として幅広く利用された。また、第2段階では詳細調査参加者（令和2年9月末時点 80,906人）から、約1,143,600本の生体試料を収集・保管した。本計画全体としては、151,300人からの生体試料（令和2年9月末時点 3,923,900本）を収集・保管している。試料の利用に関しては、約147,600人分のDNAを抽出して約23万本の試料を提供し（令和2年9月末時点、外部提供含む）、メタボローム解析<sup>24</sup>用に約46,300本の血漿試料を提供した。また、EBV不死化B細胞4,329人分、増殖T細胞4,590人分の二次細胞試料を作成した。機構の外部に対しても試料分譲及び共同研究利用として、DNA試料約13,700本、血清試料約8,200本、細胞試料70本を外部提供し、一部の共同研究における試料管理に協力した。それらの一部は論文として報告されている。また、京都大学と協力してiPS細胞6人分を樹立し、その分化能を確認した。また、第2段階では、正確な試料・情報提供を行う体制を構築するため、ゲノム情報と試料の一致を確認する方法を開発した。さらに、試料・

<sup>24</sup> 代謝物を網羅的に解析する手法。

情報利用者の利便性向上に努め、外部認証として ISO9001（品質）・ISO27001（情報セキュリティ）認証を継続し、ISO20387（バイオバンク）認定取得に向けて準備を進めている。

## ② 試料・情報の利活用と分譲

平成 27 年の試料・情報分譲業務開始以降、令和 2 年 9 月末までに、356 件の分譲問い合わせがあり、試料・情報分譲審査委員会で承認された分譲案件は 42 件（うち情報のみ 28 件、試料のみ 1 件、試料と情報 13 件）であった。共同研究は、平成 25 年から令和 2 年 9 月末までに、試料の使用を伴う審査案件が 31 件、情報のみ使用する報告案件が 133 件あり、合計で 164 件であった。この間に、ISO9001 及び ISO27001 を取得し、各種業務の円滑化・効率化を図った。試料・情報分譲ウェブサイトへのアクセス数は、平成 27 年 8 月 25 日から令和 2 年 9 月末までに 33,673 セッション、106,085 ビューであった。ゲノムデータのダウンロード数は、平成 27 年 12 月 15 日から令和 2 年 9 月末までに、ToMMo-JPN（全ゲノム多様体アレレ頻度）が 2,410 回、JRGA（基準ゲノム）が 1,315 回であった。日本人多層オミックス参照パネル（以下「jMorp」という。）<sup>25</sup>へのアクセス数は、平成 27 年 7 月 2 日から令和 2 年 9 月末までに 46,063 セッション、348,646 ビューであり、104 か国からのアクセスがあった。令和 2 年に jMorp へ統合された iMETHYL へのアクセス数は、平成 28 年 3 月 13 日から令和 2 年 11 月 15 日までに 15,469 セッション、49,696 ビューであり、110 か国からのアクセスがあった。dbTMM<sup>26</sup>カタログへのアクセス数は、平成 28 年 4 月 24 日から令和 2 年 9 月末までに 18,775 セッション、206,874 ビューであり、37 か国からのアクセスがあった。なお、周知のため各種学会での試料情報分譲パンフレットの配布を継続的に行っているが、令和 2 年度については新型コロナウイルス感染拡大の影響でオンライン開催の学会が多かったため配布件数は少ない。

## ③ 統合データベースの構築と運営

本計画の前向きゲノムコホート調査で収集した 15 万人の健康調査情報、ゲノム・オミックス情報の統合データベース dbTMM を構築し、運営した。第 2 段階では、統合データベース dbTMM に、地域住民コホート特定健診相乗り型 6.8 万人、地域支援センター型・サテライト型 1.8 万人、及び三世代コホート 7.3 万人の合計 15 万人のベースライン調査の健康調査情報、ゲノム・オミックス情報を収載して大幅に拡充し、dbTMM の公開、分譲・共同研究を通じてデータシェアリングを実施した。特に、三世代コホートの家系情報の検索等の機能強化を行い、妊婦 2 万人の時系列にわたる妊婦健診のデータを統合した。これにより、家系付きの三世代コホートを含む、15 万人規模のゲノム・オミックス情報と健康情報を統合するデータシ

<sup>25</sup> ToMMo が作成した、血漿中の代謝物を調べるメタボローム解析や、タンパク質を調べるプロテオーム解析を行った結果を総合し、各代謝物やタンパク質の分布や頻度情報等をまとめたデータベース。バージョンアップを重ね、現在までにメタボローム解析は 2.5 万人以上の情報を公開している。さらに、全ゲノム解析によって得られたデータベースである全ゲノムリファレンスパネルも利用可能となっている。

<sup>26</sup> 本計画において、コホート参加者から収集した健康に関する情報や、参加者の生体試料を解析して得られた情報を格納している統合データベース。コホート参加者の基本属性情報や調査票情報、生理学検査情報、検体検査情報、ゲノム・オミックス情報、診療情報、MRI 画像情報等を含んでおり、定められた登録・審査の手続きを経ることで、全国の研究者の利活用に供している。

シェアリングの基盤整備を行った。

#### ④ スパコン整備とデータビジティン体制の確立

複合バイオバンクに必要不可欠なスパコンシステムの整備に当たっては、最初は1,000人のゲノム解析に特化する形で小規模なフェーズ0システムを構築し、次いで平成26年に15万人のゲノム解析基盤として個別化医療・予防の実現に向けたフェーズ1システムを構築し、平成30年には全国のゲノム医療の基盤となる開かれたスパコンとしてフェーズ2システムを構築した。この間、格納データは徐々に増大し、フェーズ2システムでは27PBに及ぶディスクを備える生命科学系スパコンとなり、国内では最大規模、国際的にも遜色ない規模となった。これらのシステムは一貫してセキュリティと利便性のバランスをとって構築しており、当初からシンククライアントとセキュリティエリアからのアクセスを前提としてシステム設計を行っている。遠隔セキュリティエリアも順次整備を進めており、現在は約30か所の全国の遠隔セキュリティエリアから、東北大学東北メディカル・メガバンク棟内と同等のセキュリティを担保したうえでデータを利活用できる環境を実現した。このようなデータの共有モデルは、現在ではデータシェアリングに替わる新しい概念であるデータビジティンとして認識されつつあるが、本計画では当初からデータの不必要な拡散を防ぎつつ、利便性を確保する手段として採用してきたモデルである。全国のゲノム医療のデータ基盤として利便性を向上させ、一方でコホート調査参加者のデータを保護し、増大し続けるデータを自在に活用できるインフラとして整備を継続している。

#### ⑤ 医療機関との連携・診療情報の取り込み

医療機関との連携による診療情報の取り込みとして、東北大学病院と覚書を取り交わしたうえで連携し、名寄せ、SS-MIX2の標準化ストレージからのHL v2.5メッセージ形式の診療情報の抽出、医師名や医療機関名の秘匿化、構造化、匿名化を行い、病型分類（フェノタイプピング）を実施したうえで、統合データベースdbTMMへ格納するパイプラインを構築した。また、宮城県内基幹病院との連携により妊婦のカルテ転記による診療情報の取り込みを行った。その結果、早期に得られるアウトカムとして、妊娠高血圧症候群について病型分類（フェノタイプピング）を実施し、2,000例の妊娠高血圧症候群の症例とそのサブタイプ（妊娠高血圧腎症、加重型妊娠高血圧腎症）の症例を得た。

### (5) 個別化ヘルスケアの実現に向けたゲノム・オミックス解析

#### ① 短鎖・長鎖全ゲノム解析体制の確立と運用

ゲノム解析の基盤技術である短鎖リード解析<sup>27</sup>では、ライブラリ調製の自動化や、新規の品質確認（QC）手法を開発し、安定的な解析体制を維持し、コホート調査参加者の検体の解析に加えて未診断疾患イニシアチブ（IRUD）、東北大学病院、未来型医療創成センター

<sup>27</sup> 比較的短い単位（200塩基対以内）で核酸の塩基配列を解読する次世代シーケンシング手法であり、現在の標準的なゲノム解析手法。

(INGEM) 等のクリニカルシーケンスの解析を実施した。一方、長鎖リード解析<sup>28</sup>では、シーケンス解析技術の発展に応じて、最適なシーケンス技術を採用・運用した。特に長鎖リード解析では、DNA 検体の品質が重要であるが、バイオバンクで保管している増殖 T 細胞から断片化を抑えたゲノム DNA を抽出することにより、高品質な解析を実施できる手法を確立した。これを踏まえ、短鎖リードでは解析困難なゲノム構造多型<sup>29</sup>のリファレンスパネル構築に向けた予備的な解析として、約 300 人の長鎖リード全ゲノムシーケンスを実施し、長鎖リード解析が大規模解析に対応可能であることを確認した。

## ② ゲノムリファレンスパネル・基準ゲノムの整備

日本人を対象としたゲノム医療研究の基盤として、総計 8,000 人の短鎖リード全ゲノムシーケンスデータに基づく「日本人ゲノムリファレンスパネル」の構築・公開という目標を設定し、平成 29 年度に 3.5KJPN（約 3,500 人）、令和元年に 4.7KJPN（約 4,700 人）と順次更新した後、令和 2 年には 8,380 人のデータに基づく全ゲノムリファレンスパネルである 8.3KJPN を構築・公開した。本パネルは、低頻度バリエーションの正確な頻度情報として、疾患の発症要因となる病的変異の絞込みや、SNP（一塩基多型）アレイデータの遺伝子型推定に活用されている。また、日本人 3 人の長鎖リードシーケンスデータと複数の関連技術によるデータのデノボアセンブリに基づき、日本人基準ゲノム初版である JG1 を令和元年に、令和 2 年にはその更新版である JG2 を順次公開した。これらの基準ゲノム配列は、日本人を対象とした短鎖リード解析の精度向上に大きく貢献している。

## ③ 15 万人のジャポニカアレイ<sup>®30</sup>解析と疾患発症リスク予測

本計画の参加者 15 万人に対するジャポニカアレイ<sup>®</sup>解析を実施するため、検体出庫からジェノタイピングまでのフローを確立した。また、情報解析についても、遺伝統計学的クオリティコントロール解析から遺伝子型推定までのパイプラインを構築し、高品質かつ高効率な解析を実施した。平成 30 年度には約 6.8 万人のジャポニカアレイ<sup>®v2</sup> 解析を実施し、データ取得検体数が著しく増加した。その結果、令和 2 年度までに 15 万人のデータ取得を完了し、順次データ解析及び遺伝子型推定を進め、速やかに分譲（制限公開）に供することが可能となり、我が国のゲノム医療研究推進に大きく貢献した。また、全ゲノムリファレンスパネル 3.5KJPN からタグ SNP を選定するとともに、多因子疾患を中心に既報の疾患関連 SNP も充実させた疾患志向性の「ジャポニカアレイ<sup>®NEO</sup>」を開発し、令和元年 9 月に上市するとともに、同年度以降のジェノタイピングに活用した。

一方、ゲノムワイドアレイデータを用いた疾患発症リスク予測のために、人工知能・機械学習技術を用いた新規アルゴリズム STMGP を開発した。実際に、このアルゴリズムを、本計

<sup>28</sup> 比較的長い単位（1 万塩基対程度）で解読できる次世代シーケンシング解析手法。短鎖リード解析では難しいとされるゲノム構造多型（後述）の同定を可能とする。

<sup>29</sup> ヒトゲノムを構成する DNA 塩基の一つ一つの変化ではなく、比較的多数の塩基がまとまりとなって、挿入・欠失や、逆転している変化。

<sup>30</sup> ToMMo が開発した日本人に最適化された SNP（一塩基多型）アレイ。遺伝子型推定（インピュテーション）技術を組み合わせることで、多くの遺伝子バリエーションの検出が可能。バージョンアップにより、ジャポニカアレイ<sup>®</sup>、ジャポニカアレイ<sup>®v2</sup> を経て、現在は疾患志向 SNP を搭載したジャポニカアレイ<sup>®NEO</sup> が利用可能。

画のうつ病に関連したデータに適用したところ、既存手法よりも高い予測性能を示した。また、本計画で蓄積されたデータを利用して、GWAS センターに大規模メタ GWAS からリスク予測を行うフローを確立した。このフローを活用して、緑内障や血中脂質に対する国際メタ GWAS 研究・ポリジェニックリスクスコア計算に参画した。

#### ④ オミックス解析体制の整備と運用

コホート調査参加者を対象とした大規模メタボローム解析を実施し、jMorpとして毎年規模を拡大して公開してきた（平成29年度：約5,000人、平成30年度：約1万人、令和元年度：約1.5万人）。さらに令和2年度には前年度より1万人以上多い2.5万人以上のメタボローム情報を公開した。また、解析技術の高度化に取り組み、ガスクロマトグラフ三連四重極型質量分析装置（GC-MS/MS）による標的半定量解析（169種類）や、液体クロマトグラフ三連四重極型質量分析装置（LC-MS/MS）による標的定量解析法（421種類）を新たに導入して、対象代謝物の種類を大幅に増やして広く内外の研究者に参照パネルを提供している。また、年齢層毎の代謝物の分布情報や代謝物間の相関情報、さらには妊娠に伴う代謝環境の変化等、様々な条件下におけるメタボローム情報を提供することで、参照パネルの高精度化を実現した。一方、ゲノムなど他のオミックス情報や生活習慣等の調査票情報との関連解析を実施し、遺伝環境要因が代謝に与える影響について解析を進めた。その結果、代謝に影響を与える多数の遺伝要因を同定するとともに、食事や飲酒・喫煙等の生活習慣や疾患と相関する多数の代謝物を同定した。今後も参加者数を拡張することで、コホート調査参加者のメタボローム情報に基づく分子レベルでの詳細な層別化を実現するとともに、個別化予防のためのマーカー開発等、疾患発症のリスク予測のための基盤構築を進めていく。

DNAメチル化解析<sup>31</sup>においては100人規模3種類の血液細胞の全ゲノムDNAメチル化解析を行い、DNAメチル化の個人ごとの多様性（common DNA methylation variation; CDMV）を同定した。CDMVに基づく効率的DNAメチル化解析手法（CDMV-seq）を開発し、地域住民コホートの1,000人規模の解析、三世代7人家族のエピゲノム世代継承解析、一卵性双胎児のDNAメチル化解析を進めている。

#### ⑤ メタゲノム・トランスクリプトーム解析等への挑戦

口腔細菌叢は、歯周病、齲蝕等の口腔疾患のみならず、糖尿病、動脈硬化、関節リウマチなど様々な全身性疾患と関連することが報告されている。また、酵素遺伝子種を有する細菌叢と宿主との共生関係から産生される機能性代謝物が、ヒトの病態形成に寄与することも知られている。第1段階では、成人のコホート調査参加者約2.5万人（地域住民コホート約1.7万人、三世代コホート約0.8万人）を対象に、歯科検診時に口腔検体（歯垢、唾液、舌苔）を収集した。第2段階においては、引き続き歯科検診による検体採取を行うとともに、三世代コホート児約1万人を対象に歯垢を収集した。また、第1段階で収集した成人のコホート調査参加者の歯科検体のうち、約3,400人の参加者において歯垢と唾液における細菌叢プロファ

<sup>31</sup> DNAメチル化は、CpGアイランドと呼ばれるシトシン-グアニンの2塩基配列を中心にメチル基が付加される化学反応を指す。DNA配列の変化を伴わず、遺伝子発現や表現型に影響を及ぼすことが知られる制御機構。

イリング（メタゲノム解析<sup>32</sup>）を行い、一部の解析結果については公開情報基盤として jMorp 上で全国の研究者に提供した。さらに、約 400 人の舌苔検体を用いて、口腔内常在菌の全ゲノムショットガンシーケンスを行い、その情報公開も予定している。

トランスクリプトーム解析<sup>33</sup>（RNA-seq<sup>34</sup>、長鎖リード RNA-seq<sup>35</sup>）では、不死化 B 細胞（LCL）が、酸化ストレス応答、炎症応答に対する機能解析に利用可能であることを明らかにした。この成果は、機能解析が可能な貴重な Biobank-Grade LCL の活用事例として報告し、今後の細胞試料の利活用促進につながるものと期待している。

## ⑥ GWAS センターの設立と活動

ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業の委託を受けて、本計画の解析基盤や蓄積データを他機関との連携を通じて利活用し、我が国のゲノム医療研究の推進に貢献することを目的として、令和元年9月から ToMMo 内に「GWAS センター」を設置した。成果の公開・データ共有を前提に共同研究を受け付けることとし、費用を設定し、諸手続きのフローを作成した。また、ジェノタイピング用検体の品質確認等の追加実験プロトコルの作成、LIMS<sup>36</sup>への反映を行うとともに、データ格納・解析パイプラインを整備し、運用を行った。また、令和2年度からは全ゲノム解析の共同研究の受け付けも開始した。令和2年度までに、9件の共同研究を開始し、既に約1.6万人の外部機関検体についてゲノム解析を実施するとともに、本計画で得られたデータをコントロールとした GWAS 解析を進めている。これらの大規模な遺伝子型データは二次利用可能な形で本計画で構築したスパコンに蓄積され、日本人での疾患リスク予測などに提供している。

## （6）人材の育成・外部への働きかけ・外部との連携

### ① 遺伝情報の回付

遺伝情報回付パイロット研究として、平成28年から、IMM と共同で家族性高コレステロール血症の遺伝情報回付に着手し、第1期36名、第2期179名の参加者に結果回付を行うとともに、病的バリエーション陽性者に対して医療機関への受診推奨を行った。続いて令和元年度から医薬品の反応性に関する遺伝情報（Pharmacogenomics: PGx）回付を行い、ミトコンドリア DNA1555、CYP2C19、NUDT15 の三つの遺伝子について、161名の参加者に結果を回付した。このうちミトコンドリア DNA1555A>G バリエーション陽性者には、東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科を受診していただいた。令和2年度中には、遺伝性乳がん卵巣がん症候群

<sup>32</sup> 微生物群集のゲノムを網羅的に解析する手法。試料中の微生物の DNA を混合物として抽出し、DNA 集合体の塩基配列を解読することが特徴。

<sup>33</sup> 転写産物である mRNA 等を網羅的に解析する手法。

<sup>34</sup> トランスクリプトーム解析の一つの手法であり、次世代シーケンサーを利用し、正確な RNA 発現量の解析が可能。

<sup>35</sup> 長鎖リード解析を用いた RNA-seq 解析手法。スプライシングの過程で遺伝子の異なるエクソンが選択されることにより、1つの mRNA 前駆体から、複数の種類の mRNA が形成されることが知られるが、長鎖リード RNA-seq ではより正確な違いを検出することが可能。

<sup>36</sup> LIMS : Laboratory Information Management System。研究室や工場等で実験の精度や製品の品質等を管理するために、いつ・どこで・誰が・何に対して・何をしたのかなどの情報を記録・追跡するのに用いられる情報管理システム。本計画では解析部門やバイオバンク部門において、検体の取り違いを防ぎ、解析や試料の品質を維持・管理するために使用。

(HBOC) の遺伝情報回付を開始する予定である。さらに、地域のステークホルダーである医療職（医師、薬剤師等）の遺伝情報回付に関する意識や必要な支援等について、調査票による調査を実施中である。また、IMM では多因子疾患に関して、その予防医療における遺伝情報の活用に向けた研究を開始した。多因子疾患のリスク理解に関する研究として、コホート調査参加者の中から症状の有無にかかわらず希望者を募り 187 名の協力を得て、2型糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中の5年間又は10年間の発症リスクを回付した。さらに、多因子疾患の診療のステークホルダーである医療4職種（医師、看護師、薬剤師、栄養士）に対し、調査票を用いて多因子疾患の予防医療と遺伝情報回付に関する意識調査を実施した。全国遺伝子診療部門連絡会議を通じて全国の129の医療機関、及び宮城県、岩手県の医療職団体を通じた呼びかけにより、657名からの回答を得て、調査結果を解析中である。

## ② 産業界との連携・大規模共同研究の実施

将来的に民間企業等による事業化につながりうる本計画の成果として、診断のための新規バイオマーカーの発見やオミックス解析による創薬シーズの実用化等が想定される。産業界による試料・情報の利活用の促進に向けて、対象となる試料・情報の範囲や種類を年々拡充し、コホート調査で得られた情報のクリーニングを迅速に行うなどの努力を積み重ねてきた。その結果、令和2年度までに、コホート調査でリクルートされた15万人の参加者全員の情報が利用可能となった。さらに、試料・情報の利活用のために審査を簡素化し、機微性の高い情報にセキュリティを確保したままアクセスする仕組みである遠隔セキュリティエリアを全国に約30か所設置するなど、利便性に配慮して、産業界との連携を強化している。また、複数の企業とのコンソーシアムを形成し、大規模共同研究を開始する基盤を形成した。

## ③ アカデミアとの連携・大規模共同研究の実施

本計画によって取得する試料・情報と、その利活用によって得られる成果は、我が国の次世代医療を目指す研究を推進する上で基盤的な役割を果たすことが期待されている。そのため、試料・情報と解析によって得られた成果は、アカデミア間で適切に参照・共有等ができる仕組みを整えつつ、大規模共同研究を実施している。コホート調査においては、(2)⑦で記述したように、他の大規模コホートとの連携を見据えた調査を実施してきた。アカデミアとの連携においては、試料・情報分譲審査委員会において研究計画を審査し、合理性の評価を行い、匿名化等の適切な処理を経た上で、共同研究若しくは試料・情報分譲を行っている。

## ④ 人材育成

詳細調査、ゲノム医療研究の基盤構築及び遺伝情報回付等に従事する各種人材を、機構内の教育研修プログラムやOJT<sup>37</sup>を通じて育成するとともに、その維持のための再教育を実施した。具体的には、詳細調査や追跡調査に従事する ToMMo GMRC 約130名とデータマネージ

<sup>37</sup> OJT: On-the-Job Training

ヤー3名を養成、維持した。あわせて、臨床遺伝専門医6名と認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>1名を雇用し、遺伝情報回付パイロット研究においてコホート調査参加者に対する遺伝情報等の説明を実施した。また、東北大学大学院医学系研究科及び情報科学研究科と連携して、認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>やバイオインフォマティクス人材の教育・育成を行った。後者の人材は、ゲノム・オミックスデータの解析・管理統合等の情報基盤構築のために、年間20名程度の規模で育成・維持した。さらに、コホート調査情報・診療情報のマネジメントを行うメディカルクラーク及び医療情報技術者を各1名ずつOJTにより育成した。また、IMMでは、教育支援として、GMRC育成プログラムに基づき、講義とロールプレイによる研修及び認定資格試験を行い、IMMのGMRCとして94名を認定した。さらに、遺伝情報回付に係る研究、開発において岩手医科大学の認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>養成コースの学生を4名雇用し、業務を遂行するとともに家系情報収集の技術を習得させた。雇用したうち1名は、現在認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>として東北圏内の医療機関において遺伝カウンセリング業務に従事している。また、他の1名については令和2年2月からIMMの教員として雇用を継続し、事業を推進している。また、第2段階では、医療スタッフの育成・教育の一環としてGMRCをはじめ、医療職や研究従事者に対して「いでん講習会」を実施し、平成30年度は26名、令和元年度は30名の参加を得て、遺伝的リスクに基づく予防医療を担う人材としての知識の啓発と普及を図った。さらに、岩手医科大学医学系研究科にゲノムコホート研究とバイオインフォマティクスを習得するコースを設置し、人材育成を行った。

#### ⑤ 倫理面での活動

本計画は、全ゲノム解析等の先進的な解析を伴う前向き一般住民コホート調査を大規模に進め、複合バイオバンクを構築するとともに、遺伝情報を含む情報を参加者に回付するという、倫理面において新規の課題に積極的に取り組むものである。バイオバンクにおいて、参加者に対して個々の課題ごとに分譲を留保する権利を付与するダイナミックコンセントに近い制度の運用や、平成28年度から開始した遺伝情報回付パイロット研究等の事業に、参加者に対する倫理的な配慮を担保しながら取り組んできた。ToMMoに設立された倫理委員会も、毎月1回実施される対面審査をはじめとした活動を続け、独自の倫理委員会を持たない学内外の研究機関からの審査受け入れも恒常的に行われるようになるなど、その活動の幅は広がっている。

#### ⑥ 広報活動

本計画は多数の住民の協力なくしては成立しないため、一般住民向けの広報コミュニケーション活動が欠かせない。それに加えて、試料・情報分譲の進展や企業とのコンソーシアム設立等、対アカデミア、対産業界など多様な対象との渉外活動も重要である。そのため、ToMMoの活動を報告するニュースレターを年3回程度、約5,000部発行し、ウェブサイト、SNS、ブログ等は、事業ごとに複数運用するなどして、活動を続けてきた。また、年間100名を超える来館者を受け入れており、ToMMo内の設備見学を案内するなどの活動を続けてい

る。IMM でも活動を報告するニュースレターを年2回、約 1.4 万部ずつ発行し、関係機関や一般住民に送付することで事業への継続協力を仰ぐほか、市町村に伺い健康講演を複数回実施することで信頼関係の構築に努めた。また、ウェブサイトも運営し多様な対象に向けた広報活動も実施した。

## (7) 外部資金による研究

本計画では、ToMMo 及び IMM で実施された多様な調査とその解析や、共同研究で実施された応用的な解析に加えて、外部資金による発展的な研究も実施されてきた。その成果は、本計画の基盤解析をはじめ、様々な活動に活かされている。例えば、COI STREAM 事業の東北拠点に ToMMo も参画して、ジャポニカアレイ®を開発し、その後、ジャポニカアレイ®v2、ジャポニカアレイ®NEO とバージョンアップを行いながら、15 万人のゲノム解析を完了させた。同事業ではそのほか、宮城県登米市で一般住民を対象として大規模な尿ナトリウム・カリウム比測定等を行ったり、コホート調査に新規項目を付加するアドオン調査も行った。また、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を標的疾患として系統的なゲノム解析とメタボローム解析を実施し、多くの成果を挙げた。このような公的機関による外部資金を得て行った研究に加えて、日本製薬工業協会とコンソーシアムを構築した共同研究を発展させるなど、産業界とも広く連携することで、発展的な解析やアドオン調査を実施している。さらに、これら外部資金で取得したデータは、一定期間の後に分譲に供することで、複合バイオバンクの高度化にもつながっている。

## 4. 東北メディカル・メガバンク計画の今後の在り方

科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会次世代医療実現のための基盤形成に関する作業部会によりとりまとめられた「東北メディカル・メガバンク計画の今後の在り方について」（令和2年4月10日）では、健常人ゲノムコホート・バイオバンクの役割として、今後、生活習慣病等他因子疾患の発症リスクを予測・検証するための前向きコホートがより重要となるとしている。同時に、生活習慣病等多因子疾患については、より複雑な遺伝・環境相互作用を検証するためにも数十万人規模以上のサイズの大きな健常人ゲノムコホート・バイオバンクや、それらのデータを収集・解析して活用するための様々な人材や解析基盤が必要であり、社会実装に向けては、解決すべき技術的・社会的課題が多く残されていると指摘している。その上で、本計画については、我が国最大級の健常人ゲノムコホート・バイオバンクであり、中核的な役割を果たすことが期待されるとともに、単独で全ての機能を果たすことは難しいため、既存のゲノムコホート・バイオバンクとの連携による研究基盤の構築に言及している。

また、内閣官房健康・医療戦略推進会議が開催した第4回ゲノム医療協議会（令和2年11月6日）においては、「医療分野の研究開発において、ゲノム・データ基盤の整備を推進するとともに、全ゲノム解析等実行計画等の実行により得られるデータの利活用を促進することで、ライフステージを俯瞰して遺伝子変異・多型と疾患の発症との関連等から疾患の発症・重症化予防、診断、治療等に資する研究開発を推進し、病態解明を含めたゲノム医療、個別化医療の実現を目指す」という方針が示されたところであり、我が国のゲノム・データ基盤の構築に当たっては、3大バイオバンクである本計画、バイオバンク・ジャパン（BBJ）及びナショナルセンター・バイオバンクネットワーク（NCBN）との連携の重要性が指摘されている。なお、データシェアリング推進のための体制整備としては、ゲノム解析体制の構築に向けたスパコンの連携が進められており、東北大学が積極的に参画することが期待されている。

以上、これまでの政府における方針を踏まえ、本計画の第3段階においても、引き続き我が国の健常人ゲノムコホート・バイオバンクの中核として、期待される役割を果たし、今後の議論も踏まえつつ、我が国におけるゲノム・データ基盤の構築に対し積極的に貢献する。

## 5. 第3段階の推進に係る取組

### (1) 全体像

本計画はこの10年で、地域との強固な信頼関係を築きながら、我が国最大級の健常人ゲノムコホート・バイオバンクを構築し、我が国全体の研究者への供給を目的とした運営体制により、解析基盤等、それを支えるインフラ、ノウハウを蓄積してきた。よって、前項で述べた我が国の健常人ゲノムコホート・バイオバンクの中核として機能することが可能であり、また、これまでのノウハウを活かし、技術面での司令塔的役割を果たすことが期待される。

令和3年度からの10年程度を見通す中長期的な視点に立ち第3段階においては、本計画を、我が国最大級の健常人ゲノムコホート・バイオバンクとして維持、充実させるとともに、個別化医療・予防等の次世代医療の実現に資する、我が国の健常人ゲノムコホート・バイオバンクの中核として機能させるべきである。その際、健常人ゲノムコホート・バイオバンクの構築やその成果の利活用は、参加者（データ提供者）やその家族と実施機関との信頼関係の上に成り立つものであり、また、自治体との協力が不可欠であることから、本計画がこれまでに築いた、参加者を含む地域住民や自治体との信頼関係を維持し、相互の理解を深めていくことが重要である。

具体的には、以下の方向性を目指す。

- 多くの人が罹患する生活習慣病等多因子疾患を対象として、遺伝子変異・多型と疾患の発症、生活習慣等環境要因との関連等から、科学的エビデンスに基づき、ライフステージや個人ごとの違いを考慮した疾患の発症・重症化予防、診断、治療等に資する研究開発及びその成果の社会実装を推進するための基盤となる。
- 我が国最大級の健常人ゲノムコホート・バイオバンクとして、最も充実した試料・情報を備える。情報セキュリティやELSIに十分配慮しつつ、国際的にもプレゼンスを発揮できる先導的なデータシェアリングを実現する。
- 我が国の健常人ゲノムコホート・バイオバンク連携の中核として、他コホート・バイオバンクに対して、解析基盤、解析技術、バイオバンクの標準化等のノウハウ、人材を提供する。
- 共同研究を積極的に実施し、個別化予防・医療の実現、ライフコースに沿った課題解決に貢献する研究成果を創出し、バイオバンクが保有する試料・情報を活用した次世代医療・ヘルスケアの社会実装に向けた先行モデルとなる。

### (2) コホート調査

#### ①地域住民コホートと三世代コホート

##### (ア) 概要

本計画では、互いに性格の異なる二つのコホート、地域住民コホート（約8.3万人）と三世代コホート（約7.4万人）を設立・運営しており、両コホートともに収集している情報の多様性と正確性を特徴としている。これまでに我が国最大級の前向き一般住民コホート・バイオバンクとして、これら合計15万人以上のコホート調査参加者から収集した健康に関する

情報と生体試料を国内のアカデミア並びに産業界に幅広く利活用いただく体制を構築してきた。

地域住民コホートは、東日本大震災後の健康の長期影響を評価できることに加え、我が国最大級の詳細データ（循環器・呼吸器・身体機能・感覚機能、頭部 MRI データ、血漿・尿メタボロームデータ等）を擁していることにより、パーソナル・ヘルスケア・マネジメント（以下「PHM」という。）<sup>38</sup>実現に貢献できる。

三世代コホートは、出生コホートと家系情報付き三世代コホートの両研究デザインを融合させた世界初の家系情報付き出生コホートである。遺伝要因・環境要因の家族内での類似性若しくは異質性を三世代にわたって比較することで、効率的な疾病の原因解明の実現、東日本大震災の長期的影響の把握、健康・医療政策の基盤情報の提供の観点から大きな成果が期待されている。三世代コホートは、健康状態や疾患発症に関する追跡調査を効率的に実施するとともに、家族の中の未参加者を新たにコホートに組み入れて家系員の揃った家族セットを整えることや、学童期以降に出現する比較的頻度の低い疾患などに対応することにより、PHM 実現に大きく貢献できる。第3段階においては、三世代コホートの家系情報の充実は極めて価値が高いことを踏まえ、未参加家族の追加リクルートを検討する。

#### （イ）詳細三次調査（センター型・サテライト型調査）

第3段階の詳細調査は5年間で1回の来所とし、高密度・高精度の情報の収集を継続する。

地域住民コホートは、認知機能・呼吸機能・感覚機能など今後の高齢化社会に向けた個別化予防に資する検討にとって極めて重要である。そこで、地域住民コホートの詳細調査の規模は、第2段階において詳細調査を実施した者の70%に加え、第2段階において詳細調査に参加されなかった者の10%の合計を目標とする。この規模は認知症・呼吸機能変化・感覚機能変化についての遺伝・環境相互作用の解明に必要である。

三世代コホートは世界初の出生三世代コホートデザインを採用しており、母胎内の環境要因に関して豊富な情報を有するとともに、実際には四世代にわたる家系員の遺伝情報と環境要因・生活習慣等の情報を7万人規模で既に取得しており、その潜在的な有用性は国内外から高い評価を得ている。そこで、三世代コホートの詳細調査の規模は、第2段階において詳細調査を実施した者の50%に加え、第2段階において詳細調査に参加しなかった者の10%の合計を目標とする。

#### （ウ）その他の追跡調査

地域住民コホートにおける、第3段階の詳細三次調査以外の追跡調査では、詳細調査を受けなかった者に対し郵送調査を行い、5年間に詳細調査若しくは郵送調査で全てのコホート調査参加者を対象とした追跡調査を実施する。なお、郵送調査の回収率については60%を目指す。地域住民コホートでは、全てのコホート調査参加者を対象に、公的情報として医療機関の診療情報をはじめ、がん登録や難病登録情報、住民基本台帳情報、人口動態統計情報、

<sup>38</sup> 一人一人の個性に着目して、体質（遺伝子）や環境・生活習慣等の違いに対応した個別化ヘルスケア（一人一人に合ったヘルスケア）を実現すること。

医療費情報、介護保険情報を収集し、成人における被災の程度と死亡リスク、脳卒中発症、がん罹患、要介護認定の関連等を明らかにするとともに、個別化医療・個別化予防等の次世代医療の実現に資する。

三世代コホートにおける、第3段階の詳細三次調査以外の追跡調査では、郵送調査として、子ども（児及び未成年の同胞）に関しては2年に1回、成人に対しては5年に1回の実施とする。郵送調査の回収率については60%を目指す。三世代コホートでは、全てのコホート調査参加者を対象に、地域住民コホートと同様に公的情報として医療機関の診療情報をはじめ、がん登録や難病登録情報、住民基本台帳情報、人口動態統計情報を収集し、さらに母子健康手帳情報、乳幼児健診情報、学校健康診断情報、小児慢性特定疾病情報も収集して、小児から高齢者までのあらゆるライフコースで出現する疾患の病態解明と精密医療の実現を目指す。

## ②MRI・脳と心の健康調査

MRI・心理・認知機能検査は、追跡調査を継続し、1万人を目指すとともに児や同胞の撮像についても検討する。

## ③健康ポータル構築とコホート調査へのe-Epidemiology<sup>39</sup>の本格的活用

### (ア)健康ポータル・モバイルヘルスによる健康情報の収集・回付

第2段階では、マイナンバーカードによる個人認証の仕組みをセキュリティに配慮しつつ活用する仕組みを構築した。

第3段階においては、更に機能を拡張し、マイナンバーカード認証に基づく、参加者自身のスマートフォン・PC等の情報システム端末経由で閲覧・ダウンロード可能な結果回付、詳細かつ長期間のパーソナルヘルスレコードの収集、定期的あるいは有事の早期・タイムリーなアンケート調査の実施、双方向のコミュニケーションを可能とする基盤を構築する。さらに研究参加者との活発な双方向のコミュニケーションを通して、オンラインによる同意取得の実施を目指す。

### (イ)ウェアラブルデバイスを利用した日常活動データの収集

近年、スマートフォン等で詳細な健康情報を参加者自身が保有する時代となっている。これらの情報は長期かつ無侵襲で参加者が取得するものであり、従来のアンケート調査や短期間の活動量調査等で得られる情報よりも情報が厚く、かつ高精度な可能性が高い。そこで第3段階では参加者の個人情報保護に配慮しつつこれらの情報を取得できる体制を構築し、定期的な情報収集を試みる。長期的に得られた心拍数、身体活動・睡眠情報の平均値及びその変動性を評価に加えることにより、より個別的な予防法・治療法を開発する。

## ④公的情報や診療情報の収集と活用

公的情報の収集に関しては、各管轄省庁との連携や各自治体との協定締結のみならず、

<sup>39</sup>追跡調査等疫学上の調査において、インターネット等の電子的な手段を用いること。

省庁間の連携推進にも関わり、全面的な協力を得た上で、管轄省庁横断的に様々なデータ（乳幼児健診情報、就学時健診情報、学校健診情報、小児慢性特定疾病登録情報、難病登録情報、がん登録情報、住民基本台帳情報）の収集・連携を推進してきた。診療情報に関しては、個別の契約・倫理審査等に基づいて、妊婦健診情報、分娩情報、新生児一か月健診情報、特定の疾患（脳卒中、狭心症、心筋梗塞、川崎病、先天異常等）の発症情報を診療情報から提供いただいている。また、医療機関の診療情報の収集として、東北大学病院と連携し、SS-MIX2 ストレージの診療情報の抽出、病型分類のパイプラインの構築に取り組んでいる。IMM では岩手県が実施する発症登録事業と連携し、発症情報（脳卒中、心疾患）を収集してきた。

第3段階においても引き続き参加者の健康に関する情報の収集に協力を依頼し、公的情報・診療情報の情報収集とその連携・活用を推進する。公的情報を用いて全てのコホート参加者を追跡対象とし、追跡率 95%以上の追跡完遂を目指す。また、マイナポータル等を活用した参加者の健康等に関する追加の情報（予防接種歴、レセプト情報、薬剤情報、介護保険情報等）の収集・連携・解析も進め、ToMMo からの発信に加え、自治体・教育機関・医療機関等を通じたコホート参加者をはじめとした国民への還元も推進し、疾病の発症予防・早期発見・治療に大きく貢献する。各種公的情報のうち、がんはがん登録情報を用いて情報収集し、難病は指定難病情報を活用する。小児のがん、慢性腎疾患、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、内分泌疾患、膠原病、糖尿病、先天性代謝異常、血液疾患、免疫疾患、神経・筋疾患、慢性消化器疾患、染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群、皮膚疾患、骨系統疾患、脈管系疾患については小児慢性特定疾病登録情報等を最大限活用する。また、宮城県内基幹病院や地域医療情報ネットワークと連携し、引き続き SS-MIX2 ストレージの診療情報の収集に取り組み、深層病型分類を行う。

#### ⑤様々な企業との連携によるアドオン調査の実施

革新的な計測技術の登場により、個人の健康状態を把握する手法について、近年急速な進歩が見られる。コホート調査にこのような新技術を導入することは、健康情報の質的及び量的な拡充という意味から大きな意義がある。実際に第2段階では、ToMMo は地域支援センターにおいて詳細な検査が実施できる強みに着目し、幾つかの企業とのアドオン調査を施行し、実績を挙げてきた。これまでの導入事例として、尿ナトカリ比測定計等のデバイスを用いた調査や、腸内細菌叢評価を詳細調査に追加する調査を実施し、企業の最先端機器・研究の実践の場として地域支援センターが活用された。このように、アドオン調査は、既存のコホート調査へ新技術導入を可能とするが、加えて地域支援センターのインフラの維持及び発展に寄与し、参加者にとっても最新の研究成果に基づく指導を受けられることにより、健康管理に大きく貢献できる。

このため、第3段階では、更に革新的なコホート調査の創出を目指し、企業との連携によるアドオン調査を拡充する。具体的には、地域住民の健康維持への貢献に対する取り組みにおいて、ウェアラブルデバイスや生活習慣を精密に計測できる最新の技術を持つ、デジタル

ヘルス分野の医療系企業との連携を図り、独自性の高いコホート調査の実践を目指す。近年、ネットワークに接続されたデバイス、いわゆる IoT<sup>40</sup>の活用が進み、より質の高い情報収集が可能となってきている。このように、デジタルヘルス分野の新技术は、今後の健康調査や医療の中心となると考えられているが、科学的な調査手法や評価方法は発展途上の段階にあり、アドオン調査によるデジタルヘルス技術や新しい研究への挑戦は、新しい PHM を創出する上で大きな意義を持つ。さらに、企画立案、研究計画、実施、結果解析にまたがるサポート体制を強化することで、デジタルヘルス分野のみならず、製薬、食品、交通、通信、服飾等の幅広い業界の企業にとっても科学的に質の高い研究開発が可能となり、このように、企業と地域住民の双方にとって魅力のある場として、地域支援センターを活用する。

### (3) 複合バイオバンクの整備と充実

#### ① ライフコース・複合バイオバンクの整備と充実

本計画は我が国最大級の前向き一般住民ゲノムコホート・複合バイオバンクとして、ライフステージや個人ごとの違いを考慮した PHM に資する研究開発を推進するための基盤となることが期待されている。そのためには、提供可能な試料・情報のさらなる充実のためにコホート調査参加者から、それぞれのライフステージにおける、今この時にしか得ることのできない試料・情報の収集を継続して行うことが必要である。

第3段階では、人生の初期・中期・後期のそれぞれのステージにおける重点対象疾患に関する試料・情報を拡充し、基礎から臨床までの関連研究を支援・牽引する 15 万人規模のライフコース・複合バイオバンクを構築する。このとき、試料・情報の品質並びにセキュリティに関しては国際的な標準に照らして、高いレベルを堅持する。また、他のコホート・バイオバンクと連携する体制を確立することによって、ライフコースにわたる、より大規模な試料・情報を利用する研究基盤を構築する。

#### ② 利用者のニーズに応じた試料・情報提供体制の維持・強化

生命科学研究の分野は日々常に進歩しており、それに伴って解析研究に用いられる生体試料や情報に対するニーズも変化することが予想される。バイオバンクが最先端の研究基盤として機能し続けるためにはこうした利用者のニーズの変化を常にフォローし続けることが要求される。

第3段階においても最先端の技術革新に対して共同研究等を介して追随し、その将来的な需要を見極めることにより、利用者のニーズに応じた試料・情報を提供可能な体制の維持・強化に努める。

---

<sup>40</sup> IoT : Internet of Things

### ③ バイオバンクの効率的な運用促進

バイオバンクの運用を効率化するためには、追跡調査や将来の技術的進歩に備えて長期間の保管を想定している生体試料と、現時点での需要に対応した研究解析・データ取得に向けて使用するために比較的短期間の保管を想定した試料の基準を明確化する必要がある。

第3段階では、長期間保管する予定の試料については災害や事故に備えて地理的に離れた他のバイオバンク施設との間での試料の持ち合いを推進する。これにより万一の場合に科学的に貴重な生体試料が一度に喪失してしまう危険性を分散する。また、長期保管を予定した試料に関しては日常的な試料の出し入れを想定した保管・管理体制が必要ないため、保管・管理コストの低減も期待され、より効率的なバイオバンクの運営にも寄与する。長期保管の対象とならなかった試料については、それらを使用する研究を定期的に公募するなどして積極的な利活用を促進する必要がある。

第3段階では、こうした試料の積極的な利活用に向けた取り組みについて具体的な検討を行う。場合によっては同様の試料を使用する複数の研究に同時並行的に試料を提供するなど、コホート調査参加者から提供された貴重な生体試料が無駄なく効率的に活用される体制についても検討する。こうすることで我が国における PHM の実現に向けた研究全体を加速する研究基盤としてのバイオバンクの役割が確立される。また、同時に本計画のバイオバンクの有する試料保管容量の有効活用が図られることから、将来の研究解析に向けて新たな生体試料を収集することも可能となり、将来の研究解析の推進にも繋がる正の循環が期待される。

### ④ 我が国のバイオバンク事業へのノウハウの提供

PHM の実現を目指した研究解析には生体試料の利用が極めて重要であるが、そのために必要な生体試料を収集し保管・管理する体制を新たに構築することはそのノウハウを持つ人材の育成や試料保管施設の整備などの面でハードルが高いのが現状である。

第3段階では、共同研究等を介して本計画の有する試料保管のノウハウを新たに生体試料の収集を計画している研究者に提供し、その試料収集・管理に協力することで、我が国における生体試料収集を伴う研究を支援する。これにより貴重な生体試料の管理の均質化と効率的な活用が図られ、生体試料収集・保管事業の効率化・コスト削減にも繋がることから、PHM の社会実装に向けた研究解析の推進に寄与すると期待される。

### ⑤ バイオバンク ISO 認証取得と高レベルな品質管理の維持

#### (ア) 試料の品質と情報セキュリティの向上・維持

バイオバンクが取り扱う試料の品質や情報のセキュリティが十分に高いクオリティを保っていることは、試料・情報をバンクに提供するコホート調査参加者がそれらを安心してバンクに預け、また、バンクから試料・情報の提供を受ける利用者が安心してそれらを活用するために極めて重要であり、バイオバンクは客観的な指標によりそれを示す必要がある。

本計画では従来からバイオバンク室、試料・情報分譲室、統合データベース室の3室において品質と情報セキュリティのそれぞれに関する ISO の認証 (ISO9001、ISO27001) を取

得・維持してきた。

第3段階においても継続して試料の品質と情報セキュリティの向上・維持に努めることで、これらのISOによる認証を維持し、本計画が取り扱う試料の品質や情報セキュリティが国際基準に照らして妥当であることを客観的に示し続けることが必要である。また、試料の品質に関しては国際的な品質比較テスト（IBBL Proficiency Testing Program）に参加することで、国際的な他のバイオバンク機関との間で取り扱う試料の品質の比較を定期的に行い、常に最先端の研究解析に支障のない高いクオリティを維持していることを確認しつつその品質の向上に努める。

#### （イ）国際規格（ISO20387）の認証取得に向けた取り組み

平成30年にバイオバンクに特化した国際規格（ISO20387）が制定されており、今後、この規格がバイオバンクにおける国際的なスタンダードとなることが想定される。本計画でもISO20387取得に向けた準備を開始しているが、一方で我が国においては国内の審査体制が確立していないなどの課題がある。

第3段階においては引き続き、ISO20387の規格に沿った体制を事前に準備・構築することで、周囲の状況が整い次第速やかにこうした新たな規格の認証が取得できる体制を確立する。これにより我が国を代表する大規模バイオバンクとしての国際的な立ち位置を確固たるものとする。

#### ⑥国際的なバイオバンク・ネットワークへの参画

国際的なバイオバンク・ネットワークの推進によって、多因子疾患のリスク予測のように多くの解析数を必要とする研究や、希少疾患・民族間のゲノム情報の相違が発症リスクに深くかかわっている疾患等の研究において、得られる知見が飛躍的に進展することが期待される。現状では、国内のバイオバンク・ゲノムコホートの連携を進めることが急務であるが、第3段階では国際的な連携についても、実現に向けたマイルストーンを設定し、意見交換や人材交流を進めていく。特に、アジア地域のバイオバンク・ネットワークについては、データセキュリティ、研究倫理や個人情報保護等の法体制の相違、試料・情報の品質保持などの問題に際して、本計画の経験を提供するなど、連携を進めていく。

### （4）試料と情報の利活用促進

#### ①利用者の多様化に対応した支援と利活用促進

各種研究基盤や統合データベースの充実に伴い、試料・情報分譲の依頼・提供実績が増加するとともに、その内容も個人ベースの研究から、複数の研究機関による大規模な共同研究、民間企業による研究に至るまで多様化しており、それぞれの利用者のニーズも様々である。

第3段階では、本計画で得られた試料・情報が我が国の共通資産として一層利活用され、より多くの科学的、社会的な成果を生み出す基盤となることを目指し、利用者へのわかりやすい情報提供、相談等への対応の効率化、試料・情報の付加価値向上などに戦略的に取り組

み、利活用促進を充実させる。幅広く利用者の意見もいただきつつ、具体案を作成し、必要に応じて担当職員の増員や担当業務の分担などの実施体制も整えていく。

第3段階では当面の件数の目標は、分譲・共同研究併せて5年間で150件程度とするが、同時に科学的な意義や社会的な波及効果がより大きい案件の増加も目指すので、単純な件数合計での評価は困難となる。このため、件数のみならず、利活用されたデータ量による評価や、論文発表や社会実装につながる知見の創出等の成果の数など、多角的な自己点検の方法を考案し、新たな評価指標の開発にも取り組む。データ共有に関しては、データビジティング等のシステム、遠隔セキュリティエリアの拡大、データセキュリティ区分の適切な運用、スパコン連携の推進等の枠組みを活用し、機微性の高いデータも安全に利用できるようにする。

## ②研究支援を強化した試料・情報分譲促進の取組

本計画で得られた試料・情報を活用してPHMの実現に資する研究に取り組む外部研究者を支援するため、本計画の方向性に合った要望や提案を試料・情報分譲計画の参考とし、利活用希望者へのサポートを充実するなどの取組を進める。

## ③民間企業によるバイオバンクの利用研究の促進

第2段階でスタートした日本製薬工業協会との共同研究をモデルケースとして、第3段階では、企業側からの視点も考慮した実効性のある試料・情報の利活用促進策を構ずる。民間企業が最終的には営利を目的とする経済主体であることを踏まえ、民間企業による試料・情報の利用について参加者から得た同意の内容、参加者の健康に裨益すること、公的機関として試料・情報利用の公益性を大きく損なうことがないこと、競争領域と非競争領域の区分等に配慮しながら、バランス感覚と利用者とのコミュニケーションを重視した調整を行っている。具体的には、機構内で様々な角度から意見を交換して、利活用促進の方針を作成する。将来的には、民間企業側、バイオバンク・ゲノムコホート側の双方がコンソーシアムを形成し、より大きな目標を達成できるような戦略的な共同研究の体制を構築することも考えられる。

第3段階でも、大規模な民間企業との共同研究契約、知的財産の取り扱いを含む契約等について、ToMMoに全体の流れを俯瞰して進捗状況を把握する部署を設置する。また、状況に応じて東北大学産学連携機構に相談し、専門知識を持つ教職員のサポートを受ける。企業から同機構に問い合わせがあった案件を必要に応じてToMMoの共同研究や試料・情報分譲に繋がられるように、同機構とToMMoとの連携をこれまで以上に強化していく。

## ④統合データベースdbTMMの拡充によるライフコース・複合バイオバンクへの進化

第2段階では、統合データベースdbTMMに、地域住民コホート特定健診相乗り型6.8万人、地域支援センター型・サテライト型1.8万人及び三世代コホート7.3万人の合計15万人のべ

ースライン調査の健康調査情報、ゲノム・オミックス情報を収載し、データシェアリングの基盤を構築した。また、dbTMM と連携した構造化知識データベースの開発を進めてきた。

第3段階では、ゲノムコホートの追跡調査、ゲノム・オミックス解析に伴い、ライフステージや個人ごとの違いを考慮した PHM に資する研究開発を推進するための基盤として、15万人の遺伝要因・環境要因、公的情報や診療情報から得られる表現型等の縦断的なライフコースのデータを収載し、統合データベース dbTMM を拡充する。健康情報としてウェアラブルデバイスによる高密度で高次元な時系列パーソナルヘルスレコードも活用する。

多因子疾患の PHM に当たっては、併存症も考慮した病態の遷移として疾患研究を行う必要がある。例えば、高齢化とともに複数の疾病を有する人が増え、現実に関与する知見を得るためには、ひとつの疾患のみならず併存症も考慮した研究が求められる。そこで、個人ごとの遺伝的背景、環境要因による層別化のみならず、これらの違いを反映し、併存症等を考慮したライフコースとしての検索機能を新たに提供することで高度化した統合データベース dbTMM を構築する。また、dbTMM と連携した構造化知識データベースにより、超高次元のライフコースデータについてのコホートのクラスタリング機能を提供する。dbTMM のデータをデータビジティングでの解析研究に供するため、API<sup>41</sup> によるスムーズなデータアクセスを提供する。

#### ⑤セキュリティエリアと利便性を兼ね備えた先導的な情報分譲

ゲノム情報やそれに付随する診療情報・健康情報は機微性の高い個人情報でありセキュリティに万全を期す必要がある一方で、本計画では情報分譲を行い、日本のゲノム医療の推進に資することが求められている。本計画では、セキュリティポリシーを定め厳格なセキュリティの確保を実施しつつ、同時にデータ利用を推進してきた。その実現のために、まずデータのセキュリティ区分を明確にし、個人特定性が高いデータ（ストロングカテゴリー）に関してはスパコン内にデータをとどめたまま、利用者にはアクセス権を付与する形で、データの散逸を防ぎながらデータの利用を推進している。

第3段階の課題としては、遠隔セキュリティエリアの更なる拡大や多施設で共通に使える遠隔セキュリティエリアの構築が必要である。また、遠隔セキュリティエリアの構築コストやシンクライアントの運用コストは高いため、Genomics England で採用している安全なデータアクセスの仕組みを含めて、最先端の技術を常に検討しながら、コストを抑えつつ、セキュリティを担保したデータビジティングの進化を目指し、安全性と利便性を両立した先導的な情報分譲の環境の構築を目指す。

---

<sup>41</sup> API : Application Programming Interface

## (5) その他

### ① 遺伝情報等の回付

#### (ア) 多因子疾患のリスク回付方法の確立

健診用に開発されたジャポニカアレイ®を更に医療実装へとつなげるためには、リスク回付方法の確立と、回付後の疾患予防・早期治療方針の策定が必要となる。

リスク回付の方法やリスク回付が参加者に与える心理的な影響・行動変容については、第1段階と第2段階で実施した単一遺伝性疾患の遺伝情報回付パイロット研究で得た知見を更に深めることが必要である。そのため、第3段階においても、全ゲノム解析を取得したコホート参加者が希望する方に、遺伝情報回付を適切な形で実施できる体制を構築する。また、多因子疾患のリスク回付については、医療機関等が取り組む以下のような事項を多角的に支援する。

医療機関等は、多因子疾患のリスク予測の精度検証には時間がかかることや、現時点では精度保証が不十分な予測や、将来変わるかもしれないリスク評価もあることを踏まえた上で、可能な限り本人に裨益<sup>ひえき</sup>する方法を考えていく必要がある。学会など各種関連団体と連携して、疾患ごとに「リスク回付ガイドライン」を作成し、リスク予測を実施する参加者の選定、リスク値に応じた診療方針、リスク値更新へのフォローアップ体制等について協議する。また、高リスク者へのリスク回付には、メンタルヘルス・ケア、医療費支援の課題についても検討が必要である。

このようなリスク回付マネジメントは、特定の疾患（糖尿病、高血圧症等）、地域（宮城県等）をモデルケースとして開始し、多段階的に展開していくのが望ましい。また、多因子疾患リスク回付による医療経済学的効果を検証するシステムも必要である。

また、多因子疾患の遺伝情報回付に向けた取り組みについては、PRS<sup>42</sup>に基づく個別化予防の社会実装のためのフィジビリティスタディの実施を検討する必要がある。このため、第3段階においては、地域住民リスク回付コホート調査として、自身と家族が本計画に未参加の一般成人を対象に新規リクルートを検討し、ゲノム情報による脳梗塞等の発症リスク予測の社会実装として、リスク回避行動（健康行動）への影響を分析することを目指す。

#### (イ) 医療機関と連携した各種検査結果の回付

各種検査結果（遺伝情報を含まない）の回付については、第2段階で行っていた医療機関との連携を第3段階においても継続し、参加者の個別状況に応じた対応を適切に実施していく。具体的には、健康調査において、医療機関での精査や治療の必要性を示す異常所見が得られた場合には、速やかに検査結果を回付し、必要に応じて医療機関に紹介する緊急回付制度を継続する。三世代コホートに参加している児は学童期に入ってきており、肥満や齲歯<sup>うし</sup>、近視、アレルギー疾患、発達障害等の増加が懸念されている。胎児期前後に東日本大震災を経験したことによる影響も示唆されており、こうした課題について本計画の枠組みを最大限生かし、その解決の一つひとつ丁寧に取り組むことで被災地住民の健康向上に貢献する。ま

<sup>42</sup> PRS : polygenic risk score

た、東日本大震災の被災地においては、震災からおよそ10年を経た時期においても新たに出てくるメンタルヘルスの課題が明らかとなってきた。特に小児においては、不登校などの課題がさらに浮き彫りになってきている。調査結果の回付等を通して被災地をはじめとした調査地域のこころの課題解決に取り組み、被災地住民の健康向上に貢献する。

遺伝情報の回付については、第3段階では、第2段階で実施した遺伝情報回付パイロット研究のフォローアップ（調査票調査の実施や医療機関からの問い合わせへの対応等）を行う。また、ゲノム医療の発展に伴い、診療や健診で行われるゲノム解析において二次的所見（偶発的所見）が見いだされる機会が今後更に増加すると予想されるため、医療機関や企業による遺伝情報回付の医療実装に向けて協力する。

#### （ウ）ICTを活用したコホート調査参加者への回付

第2段階では、各コホートで収集したライフコースデータをマイナンバーカード認証によって参加者自身のスマートフォン・PC等の情報システム端末経由での結果回付を可能にした。

そこで、第3段階においては、更に機能を拡張し、マイナンバーカードによる個人認証の仕組みをセキュリティに配慮しつつ活用することで、国家的事業であるマイナポータルを活用推進による公的情報の効率的な収集、ウェアラブルデバイスを用いた詳細かつ長期間のパーソナルヘルスレコードの収集、参加者が自身で利活用可能な形での各種結果回付、定期的あるいは災害や感染症アウトブレイク時等の有事における早期・リアルタイムアンケート調査の実施、双方向のコミュニケーション、今までに成し得なかった情報の連携の実現に基づく解析と知見・成果の創出を可能にする。マイナンバーカード認証に基づくパーソナルヘルスレコードの収集又はウェアラブルデバイスを用いた経時的なライフログデータの収集は、第3段階終了時点におけるセンター型調査参加者の30%を目指す。健康調査の電子的結果回付は、第3段階終了時点におけるセンター型調査参加者において、地域住民コホートで20%、三世代コホートで50%を目指す。

### ②自治体とのスマート健康コミュニティの形成に向けた協力

#### （ア）参加者の同意に基づき公的情報を一元的に集約するシステムの構築

行政機関が保有する個人の健康情報については、第2段階では、自治体との協定に基づき従来の紙ベースでの情報収集を実施してきたが、最近ではこれらの公的情報の電子化が進んでいる。

このため第3段階では、参加者の同意と個人認証に基づき、行政の公的情報を電子的に受領できる体制を検討し、乳幼児健診・学校健診・医療費情報・介護保険情報・住民基本台帳情報等のデータのやりとりがワンストップで行われるシステムの構築を模索する。

#### （イ）本計画で得られた個別化ヘルスケア情報の自治体との共有

遺伝要因と環境要因の交互作用の解明により、従来の画一的な保健指導から、個別化された保健指導に変容していく可能性がある。具体例として、食塩感受性のない高血圧症につい

ては減塩の有効性が低いことから、従来の減塩中心の保健指導ではなく、より有効性の高い肥満・多量飲酒の解消に向けた保健指導を行うことなどが挙げられる。

第3段階では、自治体とのより積極的な協働関係を構築し、本計画で得られた個別化ヘルスケア情報を共有することで、個別化保健指導モデル事業の構築を検討する。

### ③産業界との連携

#### (ア) 持続可能なバイオバンクに向けた試み

第2段階までに構築してきたバイオバンク試料及び情報の利活用、本計画で進めてきたコホート調査をプラットフォームとして企業等との連携により新規の試料・情報を収集するアドオン調査等を更に発展させ、第3段階では、産業界による本計画のバイオバンク資源の積極活用を促進する。産業界との協業の実施に際して、一部の費用を本計画の基盤的経費に充当するなどして、バイオバンク及びコホート調査が持続的に発展していく仕組みの構築を模索する。

アドオン調査について従来通りの機構内各室を介した受け入れに加え、産業界・アカデミアに向けた相談窓口を設置する。これにより積極的に地域支援センターの機能を活用していくことで、安定的なコホート調査の運営に資する。また、地域支援センターのインフラを生かした新たな介入基盤の構築も模索し、新規知見や成果の実用化推進のための基盤的役割を果たすことも検討する。

#### (イ) 多方面のパートナーシップ構築

主だった各業種の団体に対して個別の専用対応窓口を設けて、コンソーシアム形成によるコホート・バイオバンク利活用を促進する。第2段階で日本製薬工業協会を中心に製薬業界との連携実現に至ったことをモデルに、第3段階では医療機器、食品、情報等の業種とのコンソーシアム形成による強力な連携を目指す。また、健康経営や介護等の分野の潜在的な新規プレイヤーとの関係構築を目指す。さらに、東北大学本部の産学連携機構等の支援を活用して、ベンチャー企業等の多様なプレイヤーとの連携を強化する。

#### (ウ) 知的財産戦略

##### a) 本計画から産出される知的財産の企業との連携強化による早期の権利化

本計画の解析研究等を通じて生み出される成果から、データベース等を中心に権利化可能なものを抽出して、効果的な知的財産権の確保等の検討を行う。

##### b) コホート・バイオバンクの連携を通じた知的財産面での非競争領域の協力関係確立

ゲノム解析研究等を通じて生み出される知的財産について、各種遺伝情報の先行特許調査の集約等、他のコホート・バイオバンクとの協力関係の構築を目指す。

#### ④倫理・広報面の取組による社会との接点の深化

##### (ア) 倫理面の取組

###### a) コホート参加が中長期に及ぶことによる同意に関する課題への取組

第2段階終了時には、15万人を超えるコホート調査の参加者から当初のインフォームド・コンセントを取得してのち10年程度が経過する。その間に、参加者の意識の変遷とともに、科学技術、社会、法律をはじめとした制度面等で変化が生じている。具体的には、未成年参加者の成長に伴い、代諾同意から本人同意への切替え、高齢参加者の同意継続確認、同意時に想定しなかった解析方法の出現、回付済み情報への医学的意義の付加や変容等、多様な課題が生じる可能性がある。

第3段階では、こうしたコホートへの参加とバイオバンクの構築が中長期に及んできていることによる課題を広く抽出・整理し、全国の専門家の知見も借りながら現実的な対応を検討する。

###### b) バイオバンクにおける倫理的・法的・社会的課題（ELSI）の確立

本計画が発足以来、第2段階までに実際にバイオバンクにおけるさまざまなELSIに直面し、解決策を模索しながら事業を推進してきた。

第3段階では、これまで直面してきたELSIに関する情報を整理し、それらの課題への対応方策の確立を目指す。さらに、今後特にELSIが重要となる、一般住民コホートで蓄積された個人の経時的な健康情報をゲノム情報と結びつけて取り扱う際の課題の整理を行い、解決策を検討していく。

##### (イ) 広報戦略

###### a) 地域社会とのコミュニケーションとコミュニティ形成

コホート調査・バイオバンク構築が中長期の継続的事业であることにより、第2段階までに、本計画はより地域社会に浸透し、一般住民・関係者からの関心も増してきている。

第3段階では、参加者を含む地域社会全体に対して、コホート調査の継続・発展、バイオバンクの構築と成果創出、それらによるゲノム医療及び個別化予防の進展に関する情報共有を目的とした、研究側との交流活動を促進する。さらに、ゲノム医療を推進するための行政や医療機関を巻き込んだコミュニティの形成を模索していく。

###### b) 社会全体のゲノム医科学のリテラシー向上への貢献

第2段階では、ゲノム医科学の普及を目指した資料や書籍の作成及び配布、啓発活動を行ってきた。

第3段階では、社会全体にゲノム医科学の基礎的なリテラシーを<sup>かんよう</sup>涵養できるよう、地域の団体やメディアとの協業等を検討し実施していく。

###### c) データ還流を促進する各産業とのクラスター形成

各業種の主要な団体とのコンソーシアム形成を推進しながら、試料や情報の利活用に際して、バイオバンクにデータを還流する仕組みを導入し拡張する。これにより、バイオバ

リンクを核とした各産業とのクラスター形成を推進し、バイオバンクが我が国の産業を支える文化として受け入れられる土壌の醸成につとめる。

#### ⑤ゲノム医療実現に必要な人材の育成・輩出

##### (ア) GMRC 及びデータマネージャー

第2段階での地域支援センターでの活動を通じて築いたコホート調査参加者との信頼関係を維持しながら、第3段階では、インフォームド・コンセント取得、情報・検体の収集、生理学的検査、また、各種アドオン調査の実施を担当する GMRC を育成・確保する。加えて、診療情報等から正確な表現型を抽出するメディカルクラーク<sup>®</sup>取得者と同程度の技能を有するデータマネージャー数名を OJT により育成する。

##### (イ) データサイエンティスト及び関連技術者

国内におけるゲノム医療の進展、また、本計画におけるこれまでのデータ収集・産生の拡張に伴い、診療情報とゲノム・オミックス情報とを統合的に扱うバイオメディカルインフォマティクス分野の研究者であるデータサイエンティスト及び関連する技術者の必要性が増大している。

このため、第3段階では、アカデミアや産業界との連携を強化し、講義・実習による教育に加えて、共同研究や OJT を通じた育成により、急速に発展する本分野に対応できる人材の拡充を図る。

具体的には、情報科学系・医学系大学院等と連携し、大学院生及び医師を対象に、データサイエンスの講義やコース開設、関連研究者の招聘による交流の場を提供する。また、産業界とも連携し、情報科学系・医学系人材の交流を図ることにより、情報解析及び医学的な解釈の両方に通じる人材を育成する。特に、共同研究においては互いの人材を行き来させる人材循環システムを活用して育成を促進させる。さらに、社会人を対象に実データを用いた OJT や、国内外の学生を補助的に研究に携わらせる OJT も活用し、即戦力となる人材を育成する。

##### (ウ) 社会実装に向けた多様な人材

多因子疾患に対する個別化ヘルスケアを実現するために、第2段階に引き続き、第3段階でも遺伝医療のスペシャリストである臨床遺伝専門医を5名程度確保する。そのサポートを担う認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>についても医学系研究科の同養成コースへの協力を継続して行う。また、一般住民に対する個別化ヘルスケア指導を見据えて、関連する医療機関や学会とも連携し、地域医療における包括的ケアの一部として個別化ヘルスケアを普及するための啓発・指導方法、また、地域の保健師等への支援・教育体制構築について検討する。さらに、広く多因子疾患の予防活動に従事する職種に対し、その活動の中で遺伝的ハイリスク者の存在を見出して遺伝子診療につなげるための知識と技術の普及に取り組む。

#### ⑥個別化ヘルスケアの実現に向けたゲノム・オミックス解析

本計画の第2段階終盤において、令和2年度三次補正予算により官民共同10万人全ゲノム解析が認められたことから、解析済みである2万人分に加え、官負担分（4万人）の解析を着実に実施するとともに、民負担分（4万人）の解析に参画する企業との連携を積極的に推進し、早期の10万人全ゲノム解析データ基盤構築完了を目指す。

また、第3段階では、「東北メディカル・メガバンク計画の今後の在り方について」（令和2年4月10日）において、解析対象の優先順位付けや他機関との連携の必要性が示されたことを受け、本計画を含む文科省のゲノム研究事業に対するゲノム・オミックス解析費が公募型となった。このことから、今後は国内外の研究動向、利用者のニーズを注視しつつ、試料の戦略的な保存及び活用の観点も踏まえ、公的資金のみならず産業界からの共同研究費等、本計画の有する試料の戦略的なゲノム・オミックス解析のため、多種多様な外部資金の獲得を目指す。