

中間とりまとめ

～ 第2段階におけるコホート調査及び
バイオバンク事業の実施計画 ～

平成29年1月24日

ゲノムコホート連携推進ワーキンググループ

ゲノムコホート連携推進ワーキンググループ中間とりまとめ

～ 第2段階におけるコホート調査及びバイオバンク事業の実施計画 ～

1. はじめに

2. 地域住民コホート調査

(1) 第2段階における追跡調査計画の考え方

- ①第2段階終了時までには取得する情報とその解析、必要な情報共有
- ②重点疾患及び参加者の特性に着目した3大追跡戦略

(2) 参加者及び公的機関等からの情報による追跡調査

- ①郵送法による追跡
- ②国民健康保険による追跡
- ③脳卒中・心疾患発症登録
- ④公的統計の活用
- ⑤ICT技術の活用（e-Epidemiology、病院連携等）

(3) 地域支援センター／サテライトでの詳細二次調査

- ①第2段階における詳細二次調査の実施方法の検討
- ②地域支援センター／サテライト型調査の進め方と参加者見込み

(4) 今後得られる成果見込み

(5) 脳とこころの健康調査（MRI調査）

3. 三世代コホート調査

(1) 第2段階における追跡調査計画の考え方

- ①基本的な考え方と目標
- ②三世代コホートの重点疾患

(2) 追跡調査のフロー

- ①調査票（郵送・Web）
- ②公的データ・診療録採録
- ③センター型調査
- ④専門医の診察や専門検査等

(3) 追跡調査の目標を達成する戦略

(4) 今後得られる成果見込み

4. 被災地の健康復興への貢献

5. バイオバンク事業

(1) 試料・情報の充実、品質向上

①第2段階試料・情報、二次的情報の格納

②細胞試料の拡充

③試料・情報の品質向上

(2) 試料・情報利用の活性化

①分譲対象の拡大

②研究者の利便性向上

③疾患研究や他のバイオバンクとの連携

(3) 統合・知識データベースの高度化

(4) 個別化医療・予防を目指した連携と事業継続性確保

①疾患研究における試料保存管理の支援

②TMMバイオバンクの事業継続性の確保

6. 国内外のバイオバンク・ゲノムコホートとの連携に向けた方策

(1) 国内のバイオバンク・ゲノムコホートとの連携

(2) 海外のバイオバンク・ゲノムコホートとの連携

7. まとめ

(参考1) ゲノムコホート連携推進WGの構成

(参考2) WG開催状況

1. はじめに

平成 23 年度に開始された東北メディカル・メガバンク計画（TMM計画）は、平成 28 年度で第 1 段階を終了し、8 万人以上の地域住民コホート及び 7 万人規模の三世代コホートのリクルートを完了する見込みである。また、リクルート時の健康調査により集めた試料・情報により複合バイオバンクを構築し、試料・情報の分譲を開始したところである。

平成 29 年度から開始される第 2 段階では、文部科学省の定めた基本方針¹において、

- ①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。
- ②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。ことなどに取り組むこととされている。

本基本方針に基づき、東北大学及び岩手医科大学は、ゲノムコホート連携推進ワーキンググループ委員の助言を受けて、第 2 段階（平成 29 年度～平成 32 年）における地域住民コホート調査及び三世代コホート調査における、追跡調査、詳細二次調査の計画、被災地の健康復興への取組、バイオバンク事業の実施計画をとりまとめた。

また、TMM計画がゲノム医療実現に貢献するためには、他のゲノムコホート、バイオバンクと連携することが必須であり、国内外のゲノムコホート、バイオバンクとの連携に向けた方策についても記載した。

なお、コホート調査は地域住民の理解と協力を得て進めていくものであることから、調査の進捗を踏まえ、柔軟に対応を進めていく。

2. 地域住民コホート調査

TMM計画の地域住民コホートは、平成 25 年 5 月に宮城県七ヶ浜町を皮切りに調査を開始し、平成 28 年 3 月までに宮城県で 5 万人、岩手県で 3 万人のリクルートを達成した。このうち、自治体の特定健康診査会場での協力依頼を中心としたリクルート（相乗り型）は 6 万人、地域支援センター／サテライトを中心としたリクルートは 2 万人である。これらの参加者からは、遺伝子解析の同意と採血、生活習慣を中心とした調査票の協力を受けている。

これまで、沿岸市町村の参加者について、内陸部と比べると抑うつ症状や不眠ありの者の割合が高いこと、高血圧等の治療中断率が高いことなどの断面的な解析による報告を行っている。また、家屋の被害程度が大きい者ほどメタボリックシンドロームの有病率が高いことが示されたことから、メンタルヘルスの悪化に伴い活動量が低下し、メタボリックシンドロームのさらなる増加につながる懸念が示された。同時に慢性疾患の治療状況が不良となることに伴う代謝性疾患とそれに続発する動脈硬化の進展、腎機能の悪化が懸念される。これら

¹「東北メディカル・メガバンク計画の第 2 段階の推進に係る基本方針（中間とりまとめ）」（平成 28 年 8 月 16 日文部科学省研究振興局ライフサイエンス課）

の状態や重篤な合併症（心筋梗塞・脳卒中・腎不全）が増加する前に、それらのリスクの芽を摘んでいくためには、悉皆的な追跡調査の体制整備を行うとともに、可能な限り多くの参加者に再度詳細な検査を受けてもらう必要がある。

以上より、平成 29 年度からの第 2 段階における調査についての考え方を整理した。この際、第 2 段階終了時までには調査からどのようなデータを取得し、それをもとにどのような解析を行った上で地域と共有することが必要か、同時にどのような学術的な成果創出が可能かを検討した。また、第 1 段階で収集された参加者の特性を十分に生かす形での追跡戦略を検討した。以下にこれらの検討についての概略を示す。

（1）第 2 段階における追跡調査計画の考え方

①第 2 段階終了時までには取得する情報とその解析、必要な情報共有

第 2 段階にかけて得ることができる情報として、以下の項目が挙げられる。

- (a) 悪性新生物・脳血管疾患・心筋梗塞などの罹患率のデータ
- (b) 高血圧・糖尿病等の代謝疾患の追跡と危険因子の分析に必要なデータ
- (c) 被災地における重篤疾患（悪性新生物・脳血管疾患・心筋梗塞・呼吸不全・腎不全）の中間指標である、動脈硬化の進展、呼吸機能の低下、腎機能の変化の評価と危険因子の分析に必要なデータ
- (d) 郵送調査を中心としたメンタルヘルスの評価とその分析に必要なデータ

②重点疾患及び参加者の特性に着目した 3 大追跡戦略

地域住民コホートは、特定健康診査等で声かけを行った国民健康保険加入者を中心とした特定健康診査共同参加型の参加者と、地域支援センター／サテライトで調査に参加し、詳細な検査を受診したボランティア型の参加者に大別される。また、特定健康診査共同参加型の中でも、国民健康保険の非加入者であったり、その後、地域支援センター／サテライトで詳細な検査を受けたりと背景は様々である。得られている情報の特性別に参加者を整理すると、遺伝子・生活習慣に関する調査票情報が完備している参加者が約 83,000 人（全員）、全員のうち国民健康保険情報との突合が可能な参加者が約 56,000 人、また全員のうち地域支援センター／サテライトで詳細な検査を受けた参加者が約 26,000 人となる。

それぞれの特性と重点疾患から、以下の追跡戦略を策定した。すなわち、(a) 全員に対する追跡調査（対象重点疾患：悪性新生物・脳血管疾患・心疾患・メンタルヘルス）（約 83,000 人）、(b) 国民健康保険情報の活用による特定健康診査情報データの推移、疾患発症登録、医療費情報分析（約 56,000 人）、(c) 詳細検査の推移を追うことで重篤な合併症発生前にハイリスク者を同定するセンター／サテライト型詳細二次調査（約 26,000 人）である。なお、第 1 段階においてセンター／サテライトでの詳細検査を受診していない参加者についても (a) バイオバンク用の採血、(b) 特定健康診査では得られない詳細データの取得の観点からの対面型調査が必要であり、第 2 段階では地域支援センター／サテライトで調査を実施することを基本とする。

(2) 参加者及び公的機関等からの情報による追跡調査

ここでは、上記の3大追跡戦略のうち、参加者及び公的機関等からの情報を収集する形で行う追跡調査（上述(a)及び(b)に相当）の進め方を述べる。

① 郵送法による追跡(上述(a))

約83,000人に対し、追跡調査を行う。基本は1から2年おきの郵送調査とし、回収率は80%以上を維持する。基本項目として、新規罹患疾病の確認、高血圧・糖尿病・高脂血症の治療歴、K6(Kessler6、心理的苦痛の指標)、喫煙・飲酒・身体活動・CES-D(The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale、抑うつ症状の指標)とする。ただし、調査票未回収者に対しては、新規疾病発症の確認、高血圧・糖尿病・高脂血症の治療歴、K6の聴取に絞った簡易版の送付、さらには、新規罹患疾病の確認のための電話調査も実施する。

本調査で得られたCES-D、K6はメンタルヘルス変化の推移を評価するのに活用する。また、新規疾病発症の自己申告があった場合は、参加者が罹患した病院に問い合わせを行い、医師による診断名で発症状況の確認を行う。

② 国民健康保険による追跡(上述(b))

特定健康診査によりリクルートした参加者のうち、国民健康保険加入者に対しては、特定健康診査情報閲覧の同意と保険診療情報の閲覧の同意を得ている。そのため、毎年の特定健康診査情報と毎月の医療費使用状況の閲覧を行う。この閲覧により、特定健康診査状況の推移を追うことができる。また、入院医療費情報や包括医療費支払い制度方式(DPC)情報より疾病発症情報を補完することができると考えている。

宮城県では県内市町村の同意の上、宮城県国民健康保険連合会から参加者の医療費情報の提供を受ける。現在、宮城県の参加者のうち31,229人についての名寄せが完了している。岩手県でも同様に市町村・岩手県国民健康保険連合会から情報提供を受ける予定である。また国保レセプトデータ(医科、調剤、DPC)に基づく疾患判定アルゴリズムを検討する。

③ 脳卒中・心疾患発症登録(上述(b))

(2)①及び②から得られた情報は、疾患発症登録につなげることで、疾患に関する詳細な情報を得ていく。宮城県では、郵送法による自己申告に加え、医療費情報の入院医療費から脳卒中・心疾患の発症疑い者の拾い上げにつなげる。具体的には、医療費による入院記録ありの者が入院した病院へ、追跡調査該当疾患(脳血管疾患・心疾患)での入院の有無を確認するとともに、自己申告での追跡調査該当疾患(脳血管疾患・心疾患)の情報を加えて、医療機関に発症登録票の記載を求める。

岩手県ではさらに、岩手県地域脳卒中登録事業等の既存の地域発症登録の情報活用も行う。なお、脳血管疾患・心疾患については自己申告で疾患発症なしの場合は、陰性反応適中度(本人が疾患を発症していないと申告した者のうち、実際病気を持たない者の割合)がきわめて高いとして対応する。

④公的統計の活用

悪性新生物の発症については、各県のがんデータベースから情報提供を受けることが可能になる。これにより悪性新生物の罹患については、ほぼ100%の把握ができる。また、郵送調査等で連絡不能であった参加者については、住民基本台帳の閲覧を行うことで参加者の生死、転居の有無を把握する。さらに死因については、人口動態統計の閲覧をそれぞれ活用することで情報収集に努める。この他介護保険情報等も活用していく予定である。

⑤ICT技術の活用（e-Epidemiology、病院連携等）

（ア）e-Epidemiologyの技術の活用とスマート健康情報ポータル構築

上記の追跡調査には、近年急速に進歩している調査票の電子化等のe-Epidemiology²の技術を併用することで、地域住民コホート及び三世代コホート参加者の生活・労働環境の多様化にあわせた効率のよい調査を実施する。すでに、第1段階の追跡調査の一部には、電子版の調査票を併用し、700例以上の電子版による回答実績を得ている。

調査票の電子化のみならず、コホートの参加者への健康調査結果回付もあわせたスマート健康情報ポータルを構築することを検討する。具体的には、Webベースでの調査票による追跡調査をはじめ、詳細二次調査、Add-on等のコホート調査の調査票情報・検査データを電子化し、集約することで調査を効率化する。また、コホート参加者が健康情報ポータルに集約された健康調査結果を閲覧できるようにすることで、電子的に還元し、自律型の個別化予防を促すことも検討する。さらに、ダイナミック・コンセント等の仕組みを参考に、Webベースでの研究課題毎の参加・不参加の意思表示を行うことができれば、15万人規模のコホートを活用した新しいAdd-onコホートの呼びかけも可能となると考えられる。

（イ）病院等の医療情報に基づく表現型（フェノタイプ）情報の登録

宮城県における追跡調査においては、東北大学病院等の県内基幹病院と連携して、地域住民コホート及び三世代コホート調査参加者の医療情報を収集する。ここで得られた医療情報とゲノム・オミックス情報、生活習慣や環境曝露等の情報を利用して、精度の高いフェノタイプの取得（フェノタイピング）を行う。県内基幹病院との連携にあたっては、みやぎ医療福祉情報ネットワーク事業（Miyagi Medical and Welfare Information Network、MMWIN）とも連携し、これを活用する。東北大学病院等の県内基幹病院、MMWINとの連携が進めば、追跡調査における飛躍的な効率の改善が期待される。

岩手県における追跡調査においては、岩手県医療情報連携ネットワークシステムと連携して、コホート調査参加者の医療情報を収集する。また、自治体等と連携して、疾病発症登録の仕組みとして国保レセプトデータ（医科、調剤、DPC）を収集し、レセプトデータを用いた疾患判定アルゴリズムについて検討する。

収集した病院の医療情報に基づくフェノタイピングは、欧米におけるPrecision Medicineの研究開発において最重点課題となっており、米国においては、eMERGE³プロジェクトによ

² ICT技術を利用して、疫学調査に必要な情報を収集すること。

³ Electronic Medical Records and Genomics

リフィージビリティスタディを重ねているが、我が国では、TMM計画における取組が初めてである。ゲノムコホートとしてのフェノタイピングとしては、世界的にも最先端の取組である。全国のゲノム医療の研究者が、これらの精度の高い疾患登録等のフェノタイプ情報を利用して疾患研究に取り組む環境を整備することにより、ゲノム医療の実現を支援する。

(3) 地域支援センター／サテライトでの詳細二次調査

TMM計画では、(2)で述べた郵送法を含む追跡体制の整備により、対面型調査実施なしでも一定以上の追跡データの取得が可能となっている(下表参照)。

しかしながら、復興事業として発症前に疾病の危険因子を知るという観点、さらに次世代型医療の実現といった観点からも、個人の継時的な生理機能のモニタリングが重要であり、動脈硬化・呼吸機能といった特定健康診査では実施されないデータの取得やバイオバンク用の採血も必要となる。また、特定健康診査データに関し(2)②の参加者については、参加者の同意と県内自治体の協力を得て取得することが可能であるが、それ以外の者については、対面型調査を通じて、健康状態を把握する必要がある。

以上のことから、第2段階においては、(a)バイオバンク用の採血、(b)特定健康診査では得られない詳細データの取得、(c)相乗り型加入参加者以外の特定健康診査データの取得を目的として対面型調査(詳細二次調査)を行う。

【参考】参加属性ごと追跡調査に必要な情報及び対面調査なしでの取得可否

必要な情報	死亡 転出	脳卒中 心筋梗塞	悪性新 生物	メンタル	特定健康診 査データ・血 圧・血糖・脂 質	詳細 データ	バンク用 採血
対面型調査な しでの取得法	郵送+ 行政	郵送+ カルテ調査 (MMWIN)	郵送+ 行政	郵送	行政から	なし	なし
相乗り型での 参加者	○	○	○	○	国保加入者 ○	×	×
センター型調 査での参加者	○	○	○	○	×	×	×

①第2段階における詳細二次調査の実施方法の検討

以上の考え方を踏まえ、詳細二次調査については、コホート参加者全員(約15万人)に参加を呼びかけるものの、実施については、優先順位をつけて戦略的に取り組むこととしており、そのような観点で詳細二次調査の実施方針の検討を行った。

実施方法としては、リクルート時の調査(ベースライン調査)の方法を踏まえ、(ア)地域支援センター／サテライトでの調査(センター型調査)、(イ)特定健康診査への相乗り(相乗り型調査)、(ウ)出張型調査の3つの方法を検討した。

- (ア) 地域支援センター／サテライト型は、通常の検査に加え、詳細な検査を実施可能な点が利点としてあげられる一方、センター設置場所への距離が遠く、参加しづらい参加者がいる懸念がある。また、岩手県についてはサテライトへのゲノム・メディカル・リサーチコーディネーター（Genomics and Medical Research Coordinator, GMRC）常駐が難しく、調査体制を整える困難さがある。
- (イ) 特定健康診査会場での相乗り型調査は、元々の募集を行ったやり方であるため、特に遠隔地の方に有効である一方、宮城県では、複数自治体で同日に実施される特定健康診査に対応する人員の確保が困難である点、ベースライン調査参加者と非参加者を区別するのが困難である点、ベースライン調査参加者が特定健康診査へ必ずしも毎年参加しない点に課題がある。
- (ウ) 大学が独自に調査を実施する出張型は、遠隔地の方に有効であり、現場の混乱は少ないといった利点はあるものの、かなり多くの人員を手配する必要があること、調査日程が限られていることから参加率も高くは望めないこと、さらに特定健康診査への影響も出る可能性があることから慎重な運営が必要になる。

以上の3方式における利点及び課題並びにTMM計画を巡る厳しい財政状況を踏まえ、第2段階における詳細二次調査については、以下の方針で実施する。

- (i) 東北大学、岩手医科大学ともにセンター型調査を基本とする。ただし、参加状況等を踏まえ、予算や人員等の状況も勘案しつつ、センター型調査を補完するものとして出張型調査を検討する。
- (ii) 東北大学では、相乗り型調査については見送る。
- (iii) 岩手医科大学では、サテライト型調査及び出張型調査を補完するものとして、相乗り型調査を検討する。

②地域支援センター／サテライト型調査の進め方と参加者見込み

前述のとおり、第2段階における地域支援センター／サテライト型調査は、参加者から生体試料を得ることが基本となる。また、動脈硬化・呼吸機能など、通常の健康診査では得ることができない詳細なデータを取得することが可能になる。検査項目については、原則ベースライン調査で実施した内容を踏襲する。例外として、東北大学では第1段階において心電図測定を実施していなかったが、心房細動が脳梗塞の強い危険因子であることから追加することを決定した、（岩手医科大学はベースライン調査でも実施）。また、AMED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）の一部として、呼気NO測定を実施するとともに、種々のAdd-on調査について、外部資金などを活用した検討を行っていくものとする。

参加者について、宮城県では、地域住民コホート参加者のうち追跡可能参加者の60～70%について、センター型調査受診を目指す。宮城県においては、地域住民コホート参加者のうち約18,000人はセンター型調査を受けている。この集団が、ベースラインからの推移を評価可能な参加者となり、90%の再来所を目標とする。

一方、センター型調査未受診者についてもセンター型調査受診を促す。ここで、センター

が所在する自治体に居住する参加者の50%（大崎市については広域なため40%）、それ以外の自治体に居住する参加者の30%の参加を見込む。これらの考え方にに基づき試算すると地域住民コホート参加者の60%（30,000人）がセンター型調査を受診することとなるが、上積みのための努力を進め、70%を目指す。

岩手県では、ベースライン調査参加者の70~80%が詳細二次調査を受けることを目指す。岩手県では、地域住民コホート参加者うち約9,000人はサテライト型調査を受けている。これら参加者の90%の再来所を目標とする。また、ベースライン調査で詳細検査を受けていない約23,000人についても声がけし、約20-30%の方（約4,600-6,900人）に会場していただくことを目標とする。さらに、残る約18,000人については、出張型と特定健康診査参加型を組み合わせ実施し、約半数（9,000人）が参加することを目標とする。

なお、ゲノムコホート連携推進ワーキング委員より、先行的に実施しているながはまコホートなどでも90%の再来所率を達成したことが報告された。この際は、地域ボランティアのかなり濃密な協力を得て初めて達成可能であったとのことであり、広域にまたがるTMM計画の調査参加者での再来所率90%は、かなり野心的な目標である旨指摘を受けている。これら先行的な取組を参考にしつつ、来所率の向上を目指すものとする。

以下に、来所率向上のために検討中の方策を示す。

【センター型調査における個別アプローチ】

- ・センター／サテライト開所における曜日の配慮
- ・結果回付法の工夫（魅力的な結果回付項目と回付の実例周知）
- ・遠隔地居住者に対する送迎サービスの検討
- ・謝金額の設定

【センター型調査における集団アプローチ】

- ・各種自治体・企業等のイベントへの出展
- ・ニュースレター等を用いた活動報告
- ・SNSの活用による興味の継続

（4）今後得られる成果見込み

地域住民コホート調査データの分譲については、必要な情報を収集完了後、入力作業及びデータクリーニングを1年間行い、さらに環境・生活習慣に関するデータとの統合を1年間実施して、情報収集完了後から2年後の分譲開始を目指す。ゲノム解析情報については解析が完了し次第情報を付与していく予定である。

現在、分譲が開始されたものは、1,000人ゲノムに関する全ゲノム情報に検査データ・調査票データを統合したもの、10,000人のSNPアレイ情報に検査データ・調査票データを統合したもの（平成29年1月分譲開始予定）である。さらに現在、全参加者に対する検査データ・調査票データの整理を行っており、早期にデータの分譲を可能とする予定である。

SNPアレイ情報を付与した情報としては、平成29年度中に平成25年度収集全データ、平成30年度中に平成26年収集全データ、平成31年度から平成32年度までに全参加者データを分譲できるよう努力を進める。

これら分譲データについては、東北大学及び岩手医科大学も含めた全国の研究者で早期に分析を行い、被災地における健康問題の解明、疾患遺伝子の解明のための対照群としての活用等遅滞なく成果が報告できるよう努力を進める。

また、詳細二次調査や郵送法による追跡情報の整理も進め、早期に追跡情報を含めた形での分譲を可能としていく予定である。いずれもデータ整理・入力・クリーニングを経てデータ収集後、2～3年後の分譲開始を目標とする。これらの情報を用いて、家庭血圧値変化、HbA1c 変化、eGFR 変化を遺伝情報・生活習慣を含めた形で予測するモデル式を構築できる基盤を作っていく予定である。

以上の成果を踏まえて、重篤な疾病予防・個人の遺伝要因に応じた環境要因と疾病の関連について情報発信を行うことにより、被災地の健康状態の改善につなげていくことを目指す。

(5) 脳とこころの健康調査（MRI 調査）

被災地では、種々のストレスにより、慢性疾患の増悪、心的外傷後ストレス障害（Post Traumatic Stress Disorder、PTSD）、うつ、自閉スペクトラム症等の疾病、障害の増加、増悪が懸念されており、実際に増加が報告されている。特に、PTSD は障害自体が問題になるだけでなく、数年後の認知機能低下のリスクが高いことが明らかになっている。PTSD、うつ、認知症、自閉スペクトラム症等の疾病や障害の評価は、脳MRI が有用であることが多数報告されていることから、これらの疾病、病態の増悪要因等を明らかにすることを目的とし、地域住民コホート及び三世代コホートの参加者の一部に対し、脳とこころの健康調査（MRI 調査）を実施中である。

平成 28 年 12 月現在の被験者数は 3,918 人であり、その内訳は地域住民コホート 2,538 人、三世代コホート 1,380 人である。調査内容として MRI、心理検査（PTSD、うつ等）認知検査（実行機能、記憶等）を実施している。このベースライン調査は 1 万人のデータ収集（平成 30 年中）を目標に調査を継続し、一般住民を対象とした MRI 調査としては国内最大規模を目指す予定である。

MRI 検査結果について参加者に回付し、被災地を中心とした地域の健康支援に貢献する。平成 31 年からは 2 回目の MRI 調査を開始し、経年変化を調べる予定である。

また、TMM 計画の一環として、MRI、認知・心理指標をデータベース化し、国内外の研究機関に分譲していく。最終的に PTSD、うつ、認知機能・脳体積低下を引き起こす生活習慣を特定することで、被災地の健康支援につなげる予定である。

3. 三世代コホート調査

(1) 第 2 段階における追跡調査計画の考え方

① 基本的な考え方と目標

三世代コホートにおける追跡は、児・同胞・未成年のその他家族、父母、祖父母、成人のその他家族を対象とする。児・同胞・未成年のその他家族については、成人の家族から情報を取得するとともに、センター型調査来所時に、健康状態・発達の状態を把握する。

成人の追跡については、地域住民コホートで実施する調査項目を実施する。さらに成人の追跡においては、これまでの成人を対象とした疫学調査手法では精度の高い評価が必ずしも十分でなかったアトピー性皮膚炎、自閉スペクトラム症などについても、子どもと同様に、選択と集中の原則に則り、ターゲットとして絞り込んで、可能な限り詳細なフェノタイピングを実施する。さらに、三世代コホートは家族で参加しているという強みを生かし、参加者には家族の事前の了解のもと、その家族の健康状態について、郵送法・Web調査における質問及びセンター型調査来所時のマニュアルに則った聞き取り調査を実施する。家族の健康状態を各構成員から把握することで、多面的かつ質の高い追跡の実現を目指す。

以下に基本的な考え方と目標を示す。

- (a) 郵送法・Web調査結果及び乳幼児健康診査等公的データを用い、発達の把握と疾患可能性の発見（ケース・ファインディング）を行う。
- (b) 診療記録採録及びセンター型調査によって、ゲノムコホート解析に耐えうるフェノタイピングを行う。
- (c) 郵送法・Web調査及び乳幼児健康診査等公的データ活用による調査では、両者を併用することで80%以上の健康状態把握率を目指し、センター型調査では、追跡可能参加者の80%以上の来所率を目指す（転居者・死亡者を除く）。
- (d) 転居者の追跡は、郵送法・Web調査を主体とし、可能な限りセンター型調査を受診するよう勧誘する。
- (e) 重点疾患である子どもの病気について、特にアトピー性皮膚炎や自閉スペクトラム症などにおいては、疾患の特性に留意し、専門医の診察や専門検査等、追跡方法を十分に吟味してより精度の高フェノタイピングを目指す。

②三世代コホートの重点疾患

研究計画立案の段階で重点疾患としているものに、先行する出生コホート等で重点疾患として位置づけられ、すでに実施されている追跡手法が存在する疾患を合わせ、以下を第2段階の重点疾患とする。下線のある疾患が第2段階で新たに加えられたものである。ただし、重点疾患以外の疾患等についても、可能な限り情報を収集する。

- (a) 妊娠期に出現する疾患
 - ・ 妊娠高血圧症候群
- (b) 出産期に出現する疾患
 - ・ 低出生体重、先天形態異常
- (c) 乳児期より出現する疾患
 - ・ 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、インフルエンザ、川崎病、てんかん
- (d) 幼児期より出現する疾患
 - ・ 自閉スペクトラム症、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、シトリン欠損症等
 - ・ 肥満、やせ
- (e) 青少年期より出現する疾患
 - ・ がん、循環器疾患（心臓、脳）、危険因子（高血圧、脂質異常症）、代謝異常（糖尿病）、

心的外傷後ストレス障害（PTSD）、うつ・産後うつ、認知症

（２）追跡調査のフロー

追跡調査の手法は大きく３つに分かれ、これらを複合的に組み合わせて、ケース・ファインディングと、それに続くフェノタイピングを行う。

①調査票（郵送・Web）

自己申告の疾患病名及び現在の環境要因曝露の情報を取得可能である。三世代コホートでは、母子健康手帳の情報も調査票調査によって取得する。本手法による疾患病名は、主にケース・ファインディングとして活用される。

②公的データ・診療録採録

参照する公的データとしては、以下のものの利用を目指して関係機関との調整を進める。

- (a) 児が１歳６か月及び３歳児に自治体が実施する乳幼児健診データ
- (b) 住民基本台帳データ
- (c) 人口動態統計データ
- (d) 地域がん登録データ
- (e) 可能であれば、児が小学校に入学以降に学校にて実施される健康診断データ
- (f) 可能であれば、児童福祉法第６条の２第１項の規定に基づき厚生労働大臣が定める小児慢性特定疾病に係る小児慢性特定疾患事業における医療意見書データ

乳幼児健診データの閲覧は、１歳６か月児健診もしくは３歳児健診終了後に行う。住民基本台帳データの閲覧は住所等連絡先不明時に行う。人口動態統計データは１～２年に１回閲覧し、地域がん登録データとの照合は、２年に１回程度を予定している。可能であれば、学校保健データは７歳以降、小児慢性特定疾患事業データは２年に１回程度取得する。

これらの公的データからは、主にケース・ファインディングと居住地情報の取得が可能であり、発達の状況も併せて把握可能である。

医療機関の診療録採録では、重点疾患として設定している疾患に重点を置きつつ、他の疾患等に関しても、拠点病院を中心として情報の取得を行う。疾患登録票については、既存コホートで確立された疾患登録票を活用し、新たに作成が必要なものについては、諸方面の協力により作成する。本情報によってフェノタイピングが可能である。

また、２．（２）⑤で述べている、ICT技術の活用については、三世代コホートについても同様に行う。

③センター型調査

地域支援センターでは、各種の測定機器が設置されており、それらを用いることや、採血を行うことで、地域住民コホートと同様に標準化されたデータを取得可能である。また、自閉スペクトラム症におけるADI-R検査値やADOS検査値のようにゲノム解析上国際的に必要とされるようなフェノタイプデータについても、対面型調査で取得できる。

センター型調査は、参加者に直接会うことから、病的状態を把握する重要な手段のひ

とつである。また、三世代コホートでは参加者がセンター来所時に、事前に家族の了解を得た上で、来所者から参加家族の健康状態を聞き取ることができる。この家族への聞き取り手法は、オランダの非出生三世代コホートである LifeLines で実施されており、この運用方法を参考とする。

児、母親、父親、祖父母・その他家族（成人）は、生まれた子どもの年齢及び誕生日を目安に調査を実施し、ご家族の都合を考慮して調査日程を柔軟に設定する。同胞・その他家族（未成年）は、同胞・その他家族自身の年齢及び誕生日を目安に調査を実施予定であるが、調査日程を柔軟に設定する。

児、同胞の一部については、口腔内試料の収集を検討する。

④専門医の診察や専門検査等

例えばアトピー性皮膚炎であれば専門医診察、自閉スペクトラム症であれば ADI-R、ADOS 等の専門検査を行うことによって、より精度の高いフェノタイピングが可能である。

（3）追跡調査の目標を達成する戦略

三世代コホート調査の参加者は、リクルートの際に当該調査の意義を理解し、十分な協力の意識を持って参加いただいた方々であるものの、仕事や家庭において多忙である世代も含んでおり、上で述べた追跡率を実現していくためには、追跡調査参加への意欲を高めていくことが重要である。

追跡調査の目標を達成するための戦略としては、種々の手段を検討のうえ、実現性や効果を考慮していろいろな手段を組み合わせる。現状での検討対象は以下のとおりである。

【郵送法調査における個別アプローチ】

- ・ 郵送と再郵送、リマインド電話
- ・ 郵送物の外観や内容の工夫
- ・ インセンティブグッズの活用

【郵送法調査における集団アプローチ】

- ・ SNS の活用による興味の継続
- ・ 母親教室等イベントの開催によるコホート参加意識の継続
- ・ 各種自治体・企業等のイベントへの出展

【センター型調査における個別アプローチ】

- ・ e-Epidemiology の技術の活用とスマート健康情報ポータル構築
- ・ これまでに築き上げてきた参加者と GMRC との信頼関係に基づいた勧誘
- ・ ホームページの工夫とセンターの Web 受付などの配慮
- ・ センター開所における曜日の配慮とキッズスペース／玩具などの充実
- ・ 同胞調査を受けること等によってセンター型調査のよさを知ってもらう

【地域支援センター型健康調査における集団アプローチ】

- ・ （郵送法調査と同様の戦略徹底）

(4) 今後得られる成果見込み

ベースライン調査で得られた調査票データ、各種検査データ、ゲノム解析データ等は、調査あるいは解析完了後、2年後に分譲を開始することを目標とする。三世代コホート「児」の疾患罹患データ・家族を含めたゲノム解析・分譲については、必要な情報を収集完了後、データクリーニングとゲノム解析を1年間行い、さらに環境・生活習慣に関するデータとの統合を1年間実施して、情報収集完了後から2年後の分譲開始を目指す。

また、ゲノム情報と環境・生活習慣に関する情報から、遺伝情報・生活習慣を含めた形で疾患リスクを予測するモデル式を構築できる基盤を作っていく予定である。病態解明には各疾患群でのトリオ等のゲノム解析とコントロール群としてのトリオ等のゲノム解析が必要であることから、三世代コホート70,000人全員のゲノム解析を検討する。

三世代コホート7万人のゲノム解析が計画どおり行われることを前提に、分譲したデータを用いて実施可能な研究の主な対象疾患の分譲ロードマップは以下のとおりである。

平成31年頃分譲開始：妊娠・出産に関するアウトカム

妊娠高血圧症候群、低出生体重

平成33年頃分譲開始：乳幼児に関するアウトカム

アトピー性皮膚炎、自閉スペクトラム症、肥満、川崎病

4. 被災地の健康復興への貢献

東北大学東北メディカル・メガバンク機構と岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構では、健康調査結果を参加者個人に回付するとともに、各エリアへの結果報告会を実施して、調査結果の見方についての説明を行っている。また、中間的な解析結果を逐次的に報告し、沿岸部と内陸部で、ヘリコバクターピロリ感染率の差がないこと、心不全マーカーの上昇が観察されなかったことを報告した。以上により、住民の健康不安軽減に貢献できたと考えている。

一方、抑うつ症状、不眠、心的外傷後ストレス反応（Post Traumatic Stress Reaction (PTSR)）は沿岸部での有病率が高く、被災の影響が考えられた。また、被災の程度によってメタボリックシンドロームの有病率が異なること、沿岸部で高血圧の治療中断率が高いことなどから、将来の糖尿病・循環器病発症が特に懸念される。

従って、被災地の健康復興への貢献には、重点疾患予防のための追跡情報収集が必要である。今後、第2段階における調査を行い、血圧変化、動脈硬化の進展や呼吸機能、腎機能の変化等、通常健康診査では評価できない詳細な検査項目を評価することで、重篤疾患発症の危険因子を明らかとし、その芽を摘む作業を行っていく。具体的には血圧上昇、動脈硬化の進展、腎機能の悪化が早い特性の者を明らかにし、その対策を市町村が講じることが可能になるよう、分析結果の参加者や自治体等への情報提供に努める。また、疾患の発症が懸念されるハイリスク者の早期発見及び受診勧奨、自治体の健康行政への提案等を併せて行う。さらに、ゲノムコホートの特性を生かし、遺伝要因に応じた環境要因と疾病発症の関連の違

いについても評価を行い、個別化予防の確立に貢献し、その成果を真っ先に被災地に還元していく予定である。

三世代コホートの実施によって、東日本大震災と関連する場合を含め、妊婦を中心とした家族それぞれの健康課題が明らかとなった。メタボリックシンドローム全国ワースト2位の宮城県内でも、妊婦の肥満度割合には地域差のあることが判明し、市町村により必要な対策は異なることが明らかとなって、行政施策立案に活用いただいている。

また、本来であればゼロであるべき妊娠判明後の妊婦の喫煙率が、平均して2%に達していることが分かった。特に石巻地域では、3.6%にのぼることが判明して関係団体に衝撃が走り、緊急の対策立案が行われている。さらに三世代コホートでは、先行研究等から、大規模災害後には子どもにおいて、アトピー性皮膚炎や自閉スペクトラム症、肥満などが増加したことが報告されていることから、東日本大震災後の妊娠中の母児の病的状態、出生後の児の発達・健康状態、及び家族の健康状態について、疾患の増加等がみられないかを注意深くモニタリングしている。

両コホート調査の個々の参加者への働きかけとしては、健康調査結果をすべての参加者に回付することで、健康状態の把握や日々の食生活、運動習慣の改善に役立ててもらい、健康の維持・増進に貢献した。また、参加者のうち445人（平成29年1月10日現在）については、家庭血圧値、血液検査データ、MRI所見などで、迅速な精査または治療開始の必要性を示す異常所見が認められたことから、結果を緊急で回付するとともに、必要に応じて医療機関への紹介を行なった。一方、コホート参加者の中から抑うつ症状、PTSRを顕著に認められた1,993人に対し、臨床心理士が電話連絡をして、現在の状態を評価した上で、助言や医療機関への紹介などの支援が行われた。この他、コホート参加者向けに解説している心理相談窓口に寄せられた115件の相談に対して支援活動を行った。

第2段階における追跡調査によって、大規模災害後、精神的なストレスや社会的要因等の原因も加わることで、中長期的に大きな増加を示している疾患等がないか健康状態の実態を解明し、被災地における中長期的健康課題の解明とそこからの復興を実現していくと同時に参加者個々人に対しても必要なケアを提供していく予定である。

また、地域医療機関への循環型医師支援制度を継続することにより、ハイリスク者が遅滞なく医療サービスを受けられる環境を維持する。

5. バイオバンク事業

TMM計画のバイオバンク（TMMバイオバンク）として、第1段階においては、試料管理の精度向上や情報セキュリティ確保へ向けた取組として、試料管理システム（Laboratory Information Management System, LIMS）や自動化システムを導入するとともに、ISO9001（品質マネジメント）及びISO27001（情報セキュリティマネジメント）認証を取得した。また、15万人規模の試料収集という目標を達成し、試料・情報の検索や提供が可能な統合データベースシステムや、試料・情報分譲や共同研究の管理体制を構築した上で試料・情報分譲を開始

した。さらに、高セキュリティ回線を介した遠隔セキュリティルームからのデータシェアを実現した。TMM 計画が提供する情報を利用した疾患研究に関する論文はすでに 25 本を超えており、内 19 本は TMM 計画とは独立に実施された研究の成果であった。

第 2 段階には、提供可能な試料・情報の量的拡大と品質向上など研究基盤の整備をさらに進め、利用者の利便性の向上を図り、国内・国際連携を推進する。また、これらを通して、事業継続性を確保しながら、ゲノム医療実現へのさらなる貢献を目指し、ゲノム情報等の大規模データ解析・人工知能技術の利活用と集積した知識の支援により層別化された試料・情報を提供する「インテリジェント・バイオバンク」の構築に向けてさらなる展開を図る。具体的には、以下の活動を実施する。

(1) 試料・情報の充実、品質向上

①第 2 段階試料・情報、二次的情報の格納

第 2 段階に予定されるコホート追跡調査によって提供される試料・情報を収集する。また、共同研究等により Add-on コホート調査等が実施される場合には、それらの試料・情報をバイオバンク内に保存する。さらに、他事業からの予算によるものも含めて、両大学のメガバンク機構が実施するゲノム・オミックス解析、口腔内メタゲノム解析のデータを、外部研究者が利活用可能なものとしてバイオバンクに保存するほか、試料・情報分譲や共同研究の成果として得られる二次的解析情報も、可能な限りバイオバンクに還元して格納する。

②細胞試料の拡充

TMM 計画では、参加者の大部分から末梢血単核球を採取し、保存しているが、その中で、全ゲノム情報を持つ提供者に由来する試料については、エプシュタイン・バールウィルス (EBV) 感染による不死化 B 細胞及びサイトカインや抗体で刺激した T リンパ球を作成し、すでに 1,000 人分以上を保存している。

これらの細胞は、特定の遺伝子変異の機能解析を目的とした研究に提供された実績があり、今後、個々の多型の影響がそれほど大きくない多因子遺伝疾患においても、遺伝子相互の関係性を解析する系として利用されることが予想される。また、これら細胞から iPS 細胞が作成される可能性もあり、実現すれば、組織特異性の高い細胞機能について、遺伝子多型の影響の解析が可能となることが期待される。

そこで、全ゲノム情報を持つ提供者由来の細胞試料について、不死化 B 細胞等の作成と保存を加速させ、第 2 段階中に数千人分の細胞を作成する。なお、末梢血からは、次世代シーケンサー解析に必要な量の数倍以上の DNA が得られており、分譲用ゲノム DNA 試料としてはそれらを利用する予定である。また、長期培養による遺伝子変異の問題もあるため、不死化 B 細胞は感染後 1～2 か月の段階でクローニングせずに保存し、継代数を管理した上で分譲することとしている。

③試料・情報の品質向上

ISO9001 及び ISO27001 の認証の継続を通じて、Plan-Do-Check-Act (PDCA) サイクルの継続

によるスパイラルアップを実行し、試料品質向上や情報安全性の向上に日々努めるとともに、現在、国際的に準備が進んでいるバイオバンク業務に関する ISO 制定の動きにも協力し、国際的に通用する試料品質の確保と、国際連携によるゲノム医療実現に寄与する。

血清・血漿等の試料品質については、第1段階から、試料の採取から保存、分譲までの温度や時間、機器のデータなどを LIMS にて管理しているところであるが、さらに、メタボロミクスの手法を用いて、個々の試料が種々の解析に利用可能であるか否かを判断するための品質指標を確立する。これにより、処理までの時間や温度の影響を被ったために、適正なデータ取得が不能となった試料について、その試料をメタボロミクスやプロテオミクス解析対象から除外したり、その解析データを統計解析等から排除したりすることが可能となる。これにより、国内外の連携による大規模解析の際にも、より精度の高い研究を実施することが期待できる。

細胞試料作成工程については自動化が困難であるため、LIMS による管理を強化し、従来のノート記録中心の管理から移行させる。ゲノムデータや DNA については、解析機器や解析の時期による精度の違いをチェックするなどの精度管理を行う。その上で、コホート調査にて採取された血液から、DNA 抽出、細胞試料作成、ゲノム解析、データ処理などのすべての過程において、一貫して正しい ID 管理がなされていることを確認するために、マスアレイ解析を用いた簡易 DNA マッチングテストを導入する。データの一致率、エラー候補の抽出と確認に利用する他、懸念される試料については、予備試料から DNA を再抽出した上で、エラー対象試料や情報を修正する。また、エラー工程を明らかにし、その工程を改良するなどの処置をとる。

(2) 試料・情報利用の活性化

①分譲対象の拡大

(1) の取組により、バイオバンクに保存する試料・情報の量との拡大と品質向上に努めるとともに、2.(4) 及び 3.(4) で述べたようにコホート情報等のデータクリーニングを進め、分譲対象とする試料・情報の範囲を拡大させる。これにより、高精度な大規模解析研究が分譲された試料・情報のみで実現できる状況とする。

②研究者の利便性向上

第1段階で開始した遠隔セキュリテイルーム方式を拡大し、TMM 計画のスーパーコンピュータへの遠隔アクセスによる情報利用の利便性向上に努める。さらに、国内のデータベースと連携してデータシェアを促進する。また、分譲手続きの簡素化のために、標準化された MTA/DTA の利用を促進し、英語対応にも配慮する。Web による分譲手続きによる時間短縮を図る。解析支援サービスについても検討を行う。これにより、現在共同研究として TMM 計画が関与して実施しているものと同程度の研究の大半について、それぞれの研究者が試料・情報分譲を受けて自由に実施することを可能とする。

③疾患研究や他のバイオバンクとの連携

国内外の疾患研究グループや病院併設型のバイオバンクなどと連携して、疾患遺伝子解析などの症例対照研究において、標準化された高品質の対照例を提供することにより、当バイオバンクの試料・情報の利活用によるゲノム利用研究の発展を図る。

上記①から③により、TMMバイオバンクからの試料・情報の分譲やデータシェアリングによる情報利活用を促進し、第2段階期間において120～150件のTMMバイオバンク利用による研究実績を実現する⁴。

(3) 統合・知識データベースの高度化

ゲノムコホートの詳細二次調査、追跡調査に伴い、統合データベースに格納するデータの種類・量を拡大する。特に、詳細二次調査、追跡調査によって得られる時系列のデータの統合・機能強化を行い、高度化する。またTMM計画実施地域内の病院と連携し、診療情報を収集する。これらの診療情報とゲノム・オミックス解析情報等を統合したフェノタイピングを行う。

また、統合データベースによるフェノタイプ情報やゲノム解析情報等の統合と層別化を支援し、多因子疾患の遺伝要因・環境要因に関する知識を集積する構造化知識データベースを開発する。15万人のコホート参加者のクラスタリング機能や類似症例検索機能を持つ構造化知識データベースを実現させ、ゲノム医療研究支援が可能な統合・知識データベースを構築する。このようなゲノム情報等の大規模データ解析・人工知能技術の利活用と集積した知識の支援により、TMMバイオバンクを層別化された試料・情報を提供できる「インテリジェント・バイオバンク」へと進化させる。

また、バイオバンクの連携として、インターネットから利用可能な統合データベース及びカタログを開発し、このシステムを国内の主要なバイオバンクの横断検索に活用できるようにする。この際、AMEDによるバイオバンクの共通項目の策定に協力する。これにより、「貯めるだけでなく、活用されるバンク」を目指してユーザーの利便性を向上させることができる。

(4) 個別化医療・予防を目指した連携と事業継続性確保

① 疾患研究における試料保存管理の支援

TMMバイオバンクの試料管理システムを使って、疾患研究における試料保存管理に対する支援を行い、TMMバイオバンクが提供する対照群との間の試料品質の標準化を実現する。

TMMバイオバンクの試料・情報は、疾患研究における症例・対照研究の対照群として利用される場合が非常に多いが、より精度の高い解析を行うには、症例群と対照群の試料・情報の品質が同等であることが望ましい。疾患症例の試料・情報は、個人や大学単位の研究者、AMEDの公募事業、臨床治験関連研究、学会や研究会として収集されている場合が多く、そ

⁴ 分譲と共同研究による利用件数の合計。なお、第1段階における実績は分譲1件、共同研究22件（なお、ゲノム変異情報の高精度化のための公募研究として頻度情報の提供を行った共同研究及び簡単なゲノム関連情報の提供等に関する共同研究や国プロジェクトの受託に伴う共同研究は除く。）。

これらの研究組織がそれぞれにバイオバンクや情報解析の研究基盤を整備するには、経費や労力と時間の問題がある。また、各機関で収集された試料や情報について、品質を揃えた上で精度の高い大規模な解析を実施することは困難である。さらに、現状では、研究が終了した後は、試料・情報を廃棄するケースが多いが、それらの試料や情報を廃棄せずに、多くの研究者が利用できるバイオバンクの体制を構築できれば、その利点は大きい。

そこで、第2段階では、TMM計画以外の疾患研究における試料保存管理についても、TMMバイオバンクの試料管理システムを使った支援を行う。TMMバイオバンクが保有する、LIMSや自動システムを使った管理体制は、人的エラーを減らすだけでなく、保管試料の日時自動記録、温度記録などを残すことにより、オミックス解析などに必要な試料精度を保つ上で重要な要素である。TMMバイオバンクの試料・情報を対照群とする研究には、疾患群についてもTMM計画と同等の試料・情報品質が確保されていることが、解析精度の向上につながることも期待される。同様に、TMM計画のスーパーコンピュータを疾患ゲノム研究においても利用する計画も検討がなされている。

② TMMバイオバンクの事業継続性確保

前向きコホートとしてのバイオバンクは、長期間にわたって運営し続けることで、真の価値が発揮されることになる。そのためには、TMM計画が第2段階において、ゲノム医療実現のための研究基盤の中核としての役割を果たし、その重要性を実証していくことが求められる。

具体的には、(2)で述べたように、データシェアリングも含めた取組により試料・情報分譲を活性化していく必要がある。また、(4)①の取組により、TMMバイオバンクが疾患研究者と協力して共に研究成果を上げることで、国内研究者の連携が深まり、我が国のゲノム医療実現が加速させることも重要である。さらに、第2段階には、ゲノム医療に対するリテラシー形成を進める事業も計画されており、それらを通じて、被災地域におけるゲノム医療の実現やTMM計画などゲノム医学研究に対する国民理解が醸成され、TMM計画の事業継続性の確保にもつながることが期待される。

一方、コホート・バイオバンクの長期的な維持、発展を目指すため、今後のコホート・バイオバンクの運営の在り方について検討し、平成30年度末までに素案を提示する。

6. 国内外のバイオバンク・ゲノムコホートとの連携に向けた方策

(1) 国内のバイオバンク・ゲノムコホートとの連携

既存コホートを統合することは、1) 代表性の欠如、2) 個々の研究デザインに関連した重大で回復不能なバイアスを含む、3) 曝露情報の最小公分母に研究が制限されてしまう、などの懸念から不可能であるとされ⁵、英国や中国、米国でも大規模ゲノムコホートの設立が計画されたところである。一方で、個々の研究結果の統合によるパワーも常に無視できず、

⁵ National Human Genome Research Institute (NHGRI) Expert Panel. Recommendations for a population-based cohort. 2004 勧告

ゲノム疫学研究からの発見・知識の世界規模での体系立った集積⁶も重要であるとされている。そこで、TMM計画においても国内におけるゲノムコホートの可能な限りの連携を目指す。特に、メタ解析等を目的としてコンソーシアムの形成を目指す。

第1段階においては、全国の他のゲノムコホートとの調査票の共通化を図り、特に JPHC、J-MICC とは環境曝露のデータの連携を容易にした。また、バイオバンクにおいては、試料の取扱いについても標準化を進めている。情報の取扱いについては、病名は ICD-10 コード、検体検査は JLAC10 コード等の標準化された用語やコードの使用により、全国のゲノムコホートとの円滑な連携が可能である。

第2段階では、追跡調査について、全国の他のゲノムコホートとの連携のため、共通化を進めていく。試験的に大規模コホート間の連携に関する研究も進捗している。例えば、国立がん研究センターのがんの個別化予防に資する大規模分子疫学研究の共同研究体制構築に関する研究では、連携にあたっての(1)共同研究体制の構築に向けたルールの策定(2)質問票データ及び生体試料由来の測定結果データのハーモナイゼーション、(3)既存データを用いた共同研究の推進、(4)生活習慣病を対象とする分子疫学研究のあり方についての検討を始めている。

また、バイオバンク・ジャパン、ナショナルセンター・バイオバンクネットワークなどの主要なバイオバンクと連携を深め、疾患症例のバイオバンクに対して、ゲノムコホート研究のバイオバンクとして、それぞれの利点を生かし、症例・対照研究に対する対照群としての情報を提供するほか、疾患遺伝子の発症リスクや保因者に関する研究などに貢献する。疾患リスク予測式が構築された際には、ゲノムコホート・バイオバンク間で相互に妥当性の検証を行う。さらに、機械学習などによる非線形式への拡張等を行うことによって、オールジャパン体制による、より精度の高いリスク予測式構築を実現し、世界の精密医療の模範となることを目指す。

バイオバンクの試料品質については、それぞれのバイオバンクが分担して試料の取扱いの標準化に取り組んでおり、TMM計画としてはメタボローム解析における試料品質指標の作成等に取り組む。情報の取扱いについては、追跡調査により収集した臨床情報、とくに東北大学での地域医療情報ネットワークにより収集した臨床情報に基づく疾患登録・フェノタイプの共通化、病名・フェノタイプの記述の標準化に取り組む。将来的には、相互の試料や情報利用を検討する。

(2) 海外のバイオバンク・ゲノムコホートとの連携

TMM計画のうち、三世代コホートについては、英国や米国での出生コホートの中止に伴い、世界から期待されるリーディングコホートとしての役割が期待されている。このように出生三世代コホートの国際的な役割を自覚し、可能な範囲で海外ゲノムコホートと連携することについて検討が必要である。

一方、オランダの非出生三世代コホートである LifeLines は、LifeLines NEXT と称して

⁶ Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™)

参加者が妊娠した際にその妊婦 1,500 人とその子どもをリクルートする計画である。TMM 計画は、同じ三世代コホートとして、LifeLines NEXT との連携を推進していく。

海外のバイオバンクとの連携については、引き続き欧州のバイオバンクとの連携を進めていく。さらに、日本人との遺伝的要因の類似性が高い、東アジアのバイオバンクとの連携を深める。これにより、コホート情報やゲノム解析情報の統計学的解析の精度向上を図るとともに、欧米白人とは遺伝的背景が大きく異なる日本人のゲノム医療の進展に貢献する。

7. まとめ

本中間とりまとめでは、第 2 段階におけるコホート調査及びバイオバンク事業の実施計画を策定した。その概要は、以下のとおりである。

地域住民コホート調査では、郵送等による追跡調査、国民健康保険情報等の医療関連情報の活用、地域支援センター／サテライトにおける詳細二次調査という重点疾患及び参加者の特性に着目した 3 大追跡戦略を構築した上で、ICT 技術も活用しつつ調査を進める。これにより、血圧変化、動脈硬化の進展や呼吸機能、腎機能の変化を追うことで、重点疾患発症の危険因子を明らかにし、重点疾患の芽を摘む作業を行っていく。また、外部資金などを活用した各種の Add-on 調査により収集する試料・情報の拡充を図る。地域住民コホート及び三世代コホート参加者の一部については、MRI を用いた脳とこころの健康調査を継続し、その結果を回付することで、被災地を中心とした地域の健康支援に貢献するとともに、精神神経疾患、認知機能低下等の解明に役立つデータを蓄積していく。

三世代コホート調査では、妊娠高血圧症候群等の妊婦に関する疾患やアレルギー性疾患等の小児に関する疾患を重点疾患とし、児・同胞の追跡調査を基軸として、疾患の存在可能性をとらえるケース・ファインディング調査、フェノタイピングを行う調査に取り組んでいく。そのため、郵送・Web による調査、公的データ・診療録採録、地域支援センター型健康調査といった手法を組み合わせていく。児・同胞など未成年については、子どもの年齢及び誕生日を目安に地域支援センター型健康調査を行う。また、父母、祖父母などの成人については、地域住民コホートにおける追跡調査、詳細二次調査と一体的に取り組むことにより、効率的な業務運営を図る。これらにより、子どもたちにおける健康状態の実態を解明し、被災地における中長期的健康課題の解明とそこからの復興を実現していく。

バイオバンク事業については、第 2 段階のコホート調査によって収集された試料・情報の格納や、細胞試料の拡充により、試料・情報の充実に取り組む。また、ISO 認証の継続や血清・血漿等の品質指標の確立など、品質向上に取り組む。コホート情報等のクリーニングを進め、分譲対象とする試料・情報の範囲を拡充するとともに、バイオバンク利用者の利便性向上に努める。さらに、現在の統合データベースを「統合・知識データベース」として高度化させることなどを通じて、層別化された試料・情報を提供できるインテリジェント・バイオバンクに進化させる。一方、TMM 計画のバイオバンクの試料管理システムを使って、疾患研究における試料保存管理等の支援を行う。これらの取組により、我が国のゲノム医療研

究の基盤としての役割を果たす。

ゲノム医療研究を効果的に推進できるよう、国内のバイオバンクやゲノムコホートとの連携をさらに深めるとともに、海外のバイオバンクやコホートとの連携を推進する。

TMM計画は、東日本大震災からの復興と個別化医療・個別化予防等の次世代医療の実現を目指した国家プロジェクトであり、東北大学及び岩手医科大学は、引き続きゲノムコホート連携推進ワーキンググループの議論を経て、目標の達成に向け力強く取り組んでいく。

(参考1) ゲノムコホート連携推進WGの構成

主査：中釜 斉	国立がん研究センター 理事長
一圓 剛	ヒュービットジェノミクス株式会社 代表取締役社長
清原 裕	久山生活習慣病研究所 代表理事
武林 亨	慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授
田中 英夫	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長
田原 康玄	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 准教授
津金 昌一郎	国立がん研究センター 社会と健康研究センター センター長
羽田 明	千葉大学大学院医学研究院 教授
村上 善則	東京大学医科学研究所 所長

(参考2) WG開催状況

第1回 平成28年12月19日(東北大学東京分室)

- 東北メディカル・メガバンク計画の第2段階の推進にかかる基本方針
(中間とりまとめ)
- 全国WGの運営について
- コホート調査の進捗状況及び今後の方向性について
- バイオバンクについて
- 全国のゲノムコホートとの連携に向けた方策について

第2回 平成29年1月24日(東北大学東京分室)

- 東北メディカル・メガバンク計画の第2段階の推進にかかる基本方針
(中間とりまとめ)