

地域住民コホートの実績と 今後の計画

平成29年1月11日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構

ご説明内容

1. 地域住民コホートの実績
2. 第2段階における追跡調査計画

1. 地域住民コホートの実績

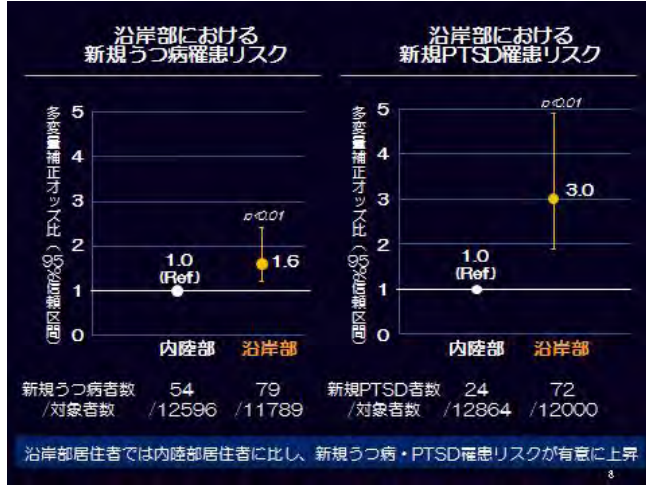
コホート調査実績概要

2017年1月5日時点

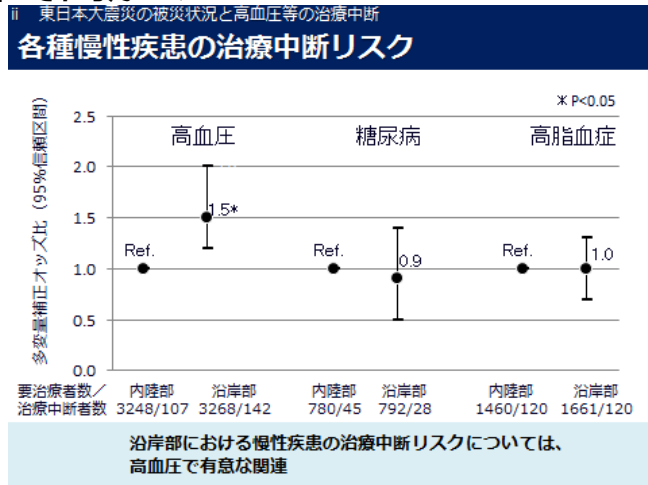
	リクルート済み数	備考等
地域住民コホート調査 (宮城・岩手 合計)	84,073	既に郵送法での追跡調査開始
内訳 同調査 宮城 分	52,212	三世代コホート調査祖父母等との重複が一定数あり
内訳 同調査 岩手 分	31,861	
三世代コホート調査	69,202	未出産妊婦同意数 2,766
総合計	<u>153,275</u>	

地域住民コホートからみえてきたこと（抜粋）

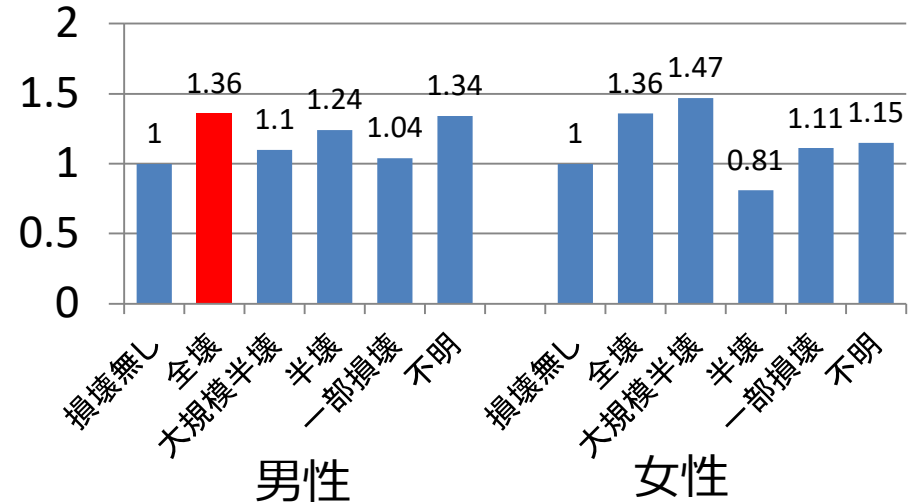
自己申告の震災後発症うつ、PTSDの発症リスクは内陸部と比べ沿岸部で高い



高血圧の治療中断リスクが内陸よりも沿岸で高かった



メタボリックシンドローム該当者のオッズ比が全壊者で男女とも約1.36倍（男性のみ有意）



震災後のメンタルヘルス等の悪化

↓
生活不活発

↓
メタボリックシンドローム、ロコモティブシンドローム
増加の可能性

↓
治療中断率も増えており、危険因子の管理不足による糖尿病・脳卒中・心筋梗塞の増加が懸念

↓
ハイリスク者同定のための二次調査実施

引き続き被災地の健康状態への情報発信が必要

地域住民コホート リクルート完了と対象者特性 (宮城)

追跡予定 人数 (同意撤回者 等を除く)	健診声かけ		ボランティア型			合計
	特定健診共同参加型調査		センター型調査	出張型調査		
	全体	うち 詳細+		全体	うち 詳細+	
2013	7,184	1,805	3,886	211	20	11,281
2014	17,129	1,637	5,856	153	53	23,138
2015	12,863	598	3,992	287	93	17,142
合計	37,176	4,040	13,734	651	166	51,561

51,561⇒調査票あり、郵送による追跡調査+カルテ調査で悪性新生物、脳卒中、心筋梗塞、こころの健康の推移・危険因子を調査

17,940 (**4,040 + 13,734 + 166**)

⇒すでにセンター型調査を受けた者、再度詳細検査受診頂くことで動脈硬化、呼吸機能、家庭血圧の変化を評価可能 これらの人数に加え、ベースラインで詳細検査未受診者にも声かけ予定

31,229⇒**特定健診共同参加型**参加者(37,176) のうちの国民健康保険加入者。同意書に基づく医療費情報・健診情報の提供について市町村・国保連と協議・名寄せ完了

地域住民コホート リクルート完了と対象者特性 (岩手)

追跡予定 人数 (同意撤回者 等を除く)	健診声かけ		ボランティア型	合計
	特定健診共同参加型調査		サテライト型調査	
	全体	うち 詳細+		
2013	8,584	2,330	139	8,723
2014	8,569	0	2,578	11,147
2015	8,674	0	3,272	11,946
合計	25,827	2,330	5,989	31,816

31,816⇒調査票あり、郵送による追跡調査+カルテ調査で悪性新生物、脳卒中、心筋梗塞、こころの健康の推移・危険因子を調査

8,319(2,330+5,989)⇒すでにサテライト型調査を受けた者、再度詳細検査受診頂くことで骨密度、内臓脂肪面積、動脈硬化指標、眼所見の変化を評価可能
これらの人数に加え、ベースラインで詳細検査未受診者にも声かけ予定

25,827⇒特定健診共同参加型参加者のうち、国民健康保険加入者については同意書に基づく医療費情報・その後の健診情報の提供について市町村・国保連と交渉中

2. 第2段階における追跡調査計画

- (1) 各種手法の強みを活かした追跡調査
- (2) センター／サテライトでの詳細2次調査
- (3) 脳とこころの健康調査（MRI調査）

※業務の効率化のため三世代コホートの成人についてもまとめて調査を行うことを検討

詳細二次調査実施方法の比較検討

	概要	利点	欠点
センター／サテライト型	センター／サテライトへの再来所を依頼	通常の検査に加え、詳細な検査を実施可能	距離 参加率 調査体制
特定健診 共同参加型	健診会場での共同参加	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	人員 現場の混乱 参加率
出張型	大学独自での調査	遠隔地の方に有効、現場の混乱は少ない	人員 参加率 特定健診への影響

結 論

- **詳細**二次調査については、センター／サテライト型を基本とする。仮に、予算に余裕が出た場合には、センター／サテライト型調査を補完するものとして出張型調査を検討する。
- 宮城県では、相乗り型調査については、費用対効果の観点から見送る。
- 岩手県では地域特性（サテライトまでの距離や交通事情等）から、サテライト型調査を補完するものとして、**特定健康診査共同参加型**調査も含めて検討する。
- コホート調査対象者（全員）に対して、参加を呼びかけるものの、全員の参加は難しいことから、郵送法に限らない多面的な追跡調査により、対象者の健康状態の把握に努める。

重点疾患に着目した3大追跡戦略

地域住民コホート
参加者のうち
調査票と血液検査
完備
約83,000人

国民健康保険加入者 約 56,000人

センター型/サテライト型 詳細検査実施者
約 26,300人 (18,000+8,300)

A 重点疾患である悪性新生物・脳卒中・心臓病・メンタルヘルスの追跡

追跡方針： 郵送法 + 既存の疾患登録 + 自己申告に基づく発症登録調査票の未回収者には電話調査まで行い、大疾患の発症の有無はほぼ確実に把握

B 国民健康保険情報の活用による健診情報データの推移、疾患発症登録、医療費情報分析

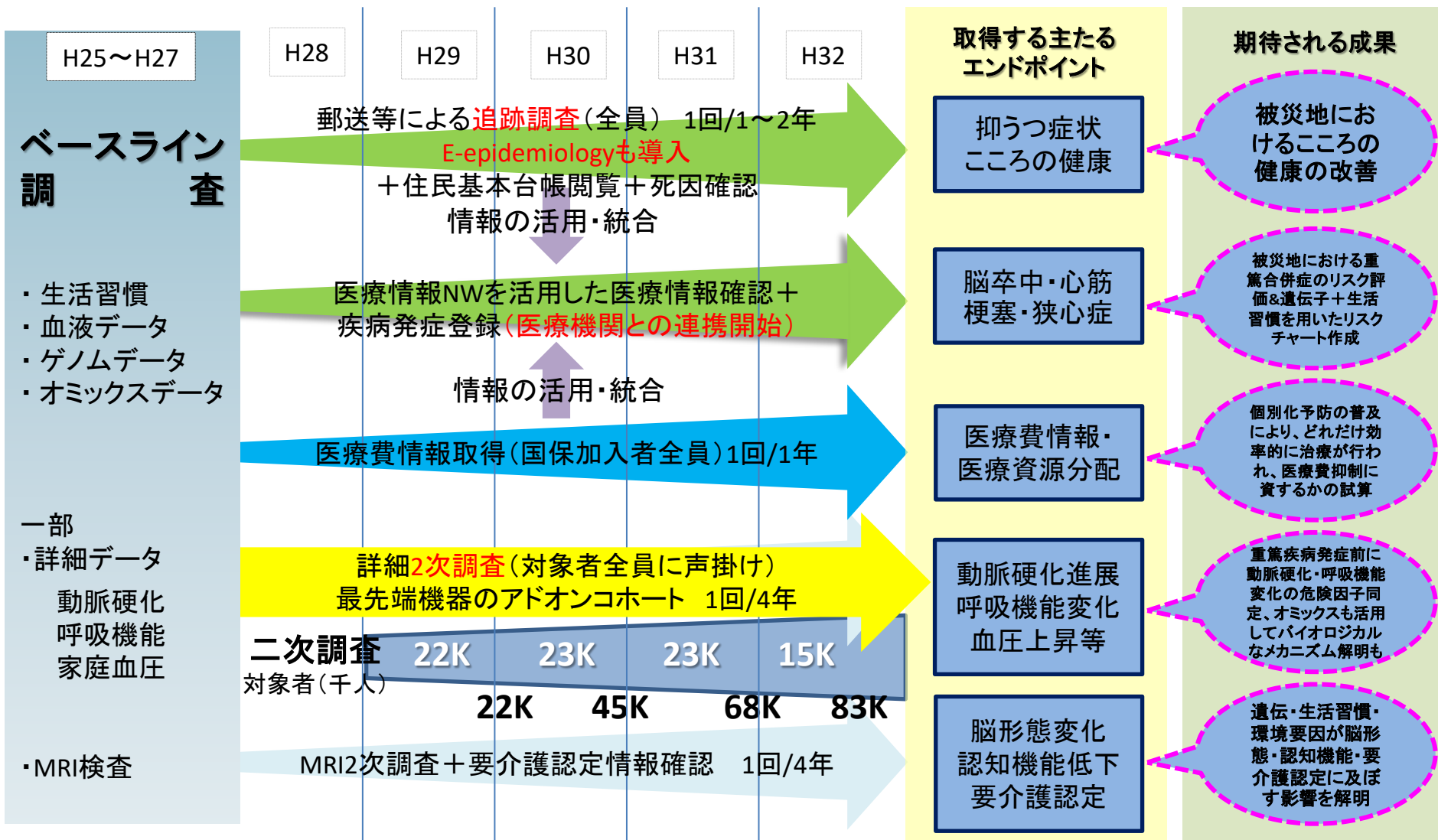
追跡方針： 国民健康保険加入者の保険診療情報の提供を受ける、入院医療費が計上されているものについては上記脳卒中・心臓病による入院が含まれていないかを医療機関に確認

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（センター／サテライト型詳細2次調査）

追跡方針： 第1期でセンター／サテライト型詳細検査を受けた者に対する再検査を実施し、家庭血圧、動脈硬化、呼吸機能等の変化を追跡

可能な限り第1期で詳細検査を受けなかった者に対してもセンター／サテライト型受診を勧奨

地域住民コホート調査(8万人*)における第2段階の追跡調査



* 8万人(宮城県5万人+岩手県3万人)予定であったが、平成27年度末で宮城県51,000人、岩手県32,000人の計83,000(83K)人が地域住民コホート調査の対象である

(1) 各種手法の強みを活かした 追跡調査

第2段階終了時までには得られる成果

- 悪性新生物・脳卒中・心筋梗塞の罹患率はベースライン調査直後の数年間は多くない
⇒より長期的な追跡がメイン
まずは地道に追跡可能体制を構築
- 成果が出やすいのはベースラインの詳細検査と第2期調査の検査値の差
- 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するのが当面の大目標
- センター型/サテライト受診者に対しては動脈硬化進展、呼吸機能変化等の状況を回付

動脈硬化進展・呼吸機能変化・腎機能低下等の危険因子を明らかにすることで被災地における対策に活用、脳卒中・心筋梗塞・呼吸機能低下・腎不全の芽を摘む

第2段階（宮城・岩手 地域住民・三世代成人） 郵送法による追跡

対象：参加者全員に対して郵送

主目的：メンタルヘルスの追跡、新規疾病罹患の自己申告

送付手順： 調査票通常版送付⇒簡易版送付⇒電話確認

調査対象

新規罹患疾病の確認（電話）

+ 高血圧・糖尿病・高脂血症の治療歴、K6（電話＋簡易版）

+ 喫煙・飲酒・身体活動・CES-D（電話＋簡易版＋通常版）

電子版追跡調査票も開発、700例以上の回答を得た（宮城）

第2段階（宮城 地域住民・三世代成人） 国民健康保険による追跡

国保加入者（31,229人同定完了）に対して実施

対象全市町村が宮城県国民健康保険連合会を介して情報提供することに同意

情報提供項目

医療費情報

国保からの異動情報

特定健診情報

第2段階（岩手 地域住民） 国民健康保険による追跡

国保加入者（約26,000人）に対して実施

市町村、岩手県国民健康保険連合会の了承のもと情報提供
（18市町村中5市町村から了承を得た）

情報提供項目

医療費情報

国保からの異動情報

特定健診情報

**レセプト情報（医科、調剤、DPCレセプト）に基づく疾患判定アルゴリズムを
検討**

第2段階計画（宮城 地域住民・三世代成人） 脳卒中・心疾患発症登録

情報源： 郵送法による自己申告 （医療費情報からの入院医療費あり）

病院への確認

入院記録ありの者が入院した病院へ追跡調査該当疾患（脳卒中・心疾患）での入院の有無を確認
自己申告ありの者が通院または当該疾病による入院歴ありと回答した病院に発症登録票を送付
自己申告で病気無しとしたものについては陰性反応適中度はきわめて高いとして対応

病院による疾病記載

記載を依頼（1件当たりの謝金を設定）

発症記録についてはイベント判定委員会で閲覧し、疑義ある場合は病院採録へ

**一部の病院ではMMWIN等を用いたネットワークを用いた医療機関との連携開始
連携が進めば飛躍的に効率改善が期待**

発症登録

悪性新生物については地域がん登録

死因については人口動態統計閲覧

第2段階計画（岩手 地域住民）

脳卒中・心疾患発症登録

情報源： 郵送法による自己申告

岩手県地域脳卒中登録事業、

岩手県北・沿岸心疾患発症登録協議会の地域悉皆登録データとの照合

病院への確認/病院における疾病記載

地域発症登録で照合された者と郵送法によって自己申告があった登録該当疾患の罹患者がかかった病院を抽出し、医療機関に訪問して発症登録票を記載

発症登録

悪性新生物については地域がん登録

死因については人口動態統計閲覧

(2) センター／サテライトでの 詳細二次調査

第2段階計画（宮城 地域住民・三世代成人）

- センター型調査を基盤とした調査の実施
- 地域住民の約18,000人はセンター型調査を受けている（90%の再来所を目標）
- センター型未受診者についてもセンター型受診を促す（センター直轄地 50%（大崎のみ広域なため40%）、その他30%）
- 上記の計算で約60%（30,000人がセンター型調査を受診）となるが、**追跡可能参加者の70%がセンター型受診を目指す。**
- 上記を達成するために地域支援センター／サテライトの休日開所、結果回付法の工夫、SNSの活用等の来所率向上策を検討

1次調査	
体組成	身長・体重
	体組成
	骨密度
呼吸機能	呼吸機能
	呼吸抵抗
血圧	中心血圧
	家庭血圧
動脈硬化	頸動脈エコー
口腔内検査	
身体機能	脚伸展力
	握力
聴力	
眼科	
身体活動	歩数計



第2期調査	
体組成	身長・体重
	体組成
	骨密度
呼吸機能	呼吸機能
	呼吸抵抗
	呼気NO
血圧	中心血圧
	家庭血圧
動脈硬化	頸動脈エコー
口腔内検査	
身体機能	脚伸展力
	握力
聴力	
眼科	
身体活動	歩数計
	心電図
	アイトラッカー

この他、アドオンコホートを検討

第2段階計画（岩手 地域住民）

- サテライト型調査を基盤とした調査の実施
- 地域住民の約8,300人はサテライト型調査を受けている
 - ※さらに今年度（H28年度）、特定健診参加型対象者にサテライト型詳細調査の協力を求めたところ、1,016人が参加した（平成28年12月2日現在）。
 - 9,340人についてサテライト型同様の情報が取得された。
- ベースライン調査で詳細検査を受けていない23,000人についても声がけし、約20-30%の方（約4,600-6,900人）に来場していただくことを期待。
- さらに残る約18,000人については出張型と健診参加型を組み合わせ実施し、約半数（9,000人）に参加していただくことを期待。
- 全体として詳細二次調査受診者を追跡可能対象者の80%が受診することを目指す。

サテライト型検査項目案（IMM）

- 原則、ベースライン調査と同じ検査を行う。
- 新規項目については検討中。

検査項目	矢巾	気仙	宮古	久慈	釜石	測定者数*
内臓脂肪面積	○	○	○	○	○	8,228
骨密度	○	○	○	○	○	8,318
心電図検査	○	○	○	○	○	8,321
脈波測定	○	○	○	○	○	8,017
頸動脈超音波検査	○	○		○		6,140
血管内皮機能検査	○	○				3,245
眼科検査（眼底、眼圧、眼軸長）	○	○				4,335

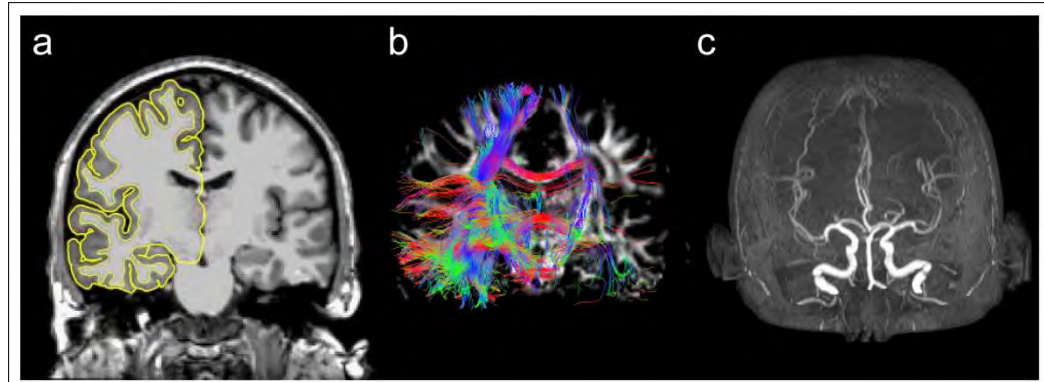
*測定者数は平成27年度末現在の概数

(3) 脳とこころの健康調査 (MRI調査)

脳と心の健康調査(MRI推進室) 進捗報告と今後の計画

【進捗状況】

- 被験者数 3,918名
(2014年7月～2016年12月現在)
- 被験者内訳 地域住民コホート 2,538名
三世代コホート 1,380名
- 調査内容 MRI(下図)
心理検査(PTSD, うつ等)
認知検査(実行機能、記憶等)



【第二期計画】

- ベースライン1万人のデータ収集(2018年内)を目標に調査を継続します。一般住民を対象としたMRI調査としては国内最大規模となる予定です。
- 引き続きMRI検査結果を返却し、被災地を中心とした地域の健康支援に貢献します。2019年からは二次調査を開始し、経年変化を調べます。
- 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ます。
- 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繋がります。

まとめ

- 第一段階としてのデータ収集は完了
 今後は被災地の健康復興に向けた情報発信が必要
- コホート調査として特に重点疾患予防のための追跡情報収集が必要
 血圧変化、動脈硬化の伸展や呼吸機能、腎機能の変化を追うことで
 重篤疾患発症の危険因子を明らかとしその芽を摘む
- 上記情報を活用したゲノムコホートとして遺伝・環境相互作用解析

家系情報を排除する従来型のゲノムコホートとしての地域住民

⇒他の大規模コホートとの連携を進める

家系情報を活用した新たな成果を創出できる三世代コホート

⇒疾患関連遺伝子の絞り込みにつなげる

双方の強みを生かすことで

震災からの復興と次世代型医療の構築に向けた努力を続ける



三世代コホート調査 リクルート実績と追跡調査予定

東北大学東北メディカル・メガバンク機構
三世代コホート室

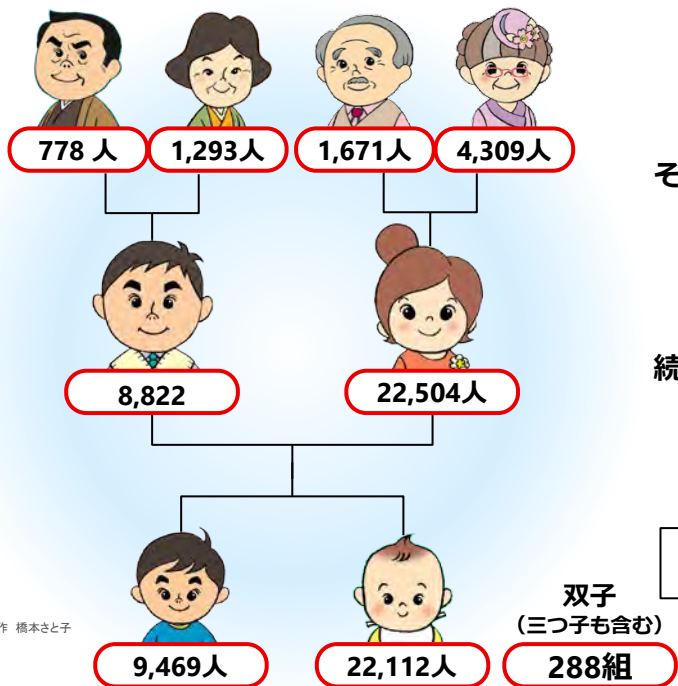
ご説明内容

1. 三世代コホートの実績
2. 第2段階における追跡調査計画
3. 今後得られる成果見込み及び
家系付きゲノムコホート間連携

1. 三世代コホートの実績

三世代コホートリクルート数

～2017/04/05現在～



その他の拡大家族

- 1,524人
- 続柄分類中 0人
- 続柄の入力の取消 3人

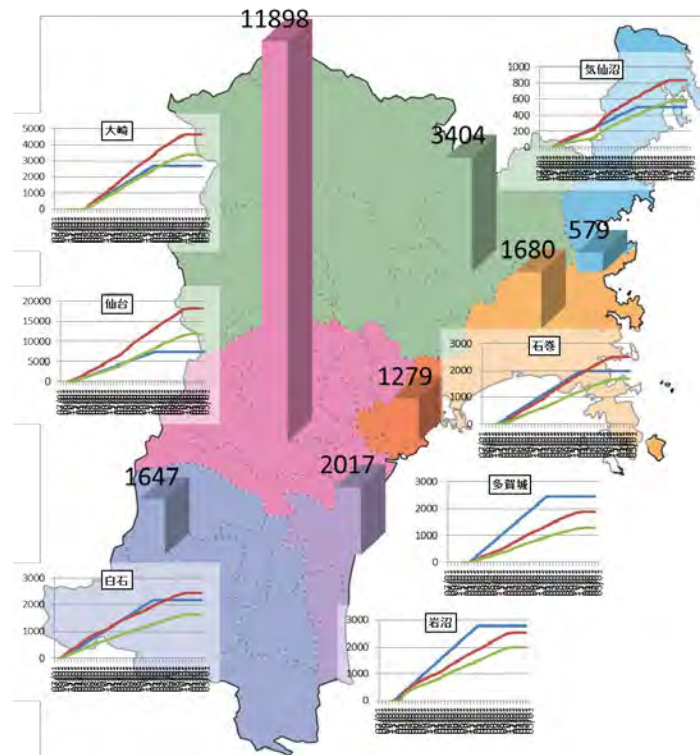
合計

72,485人

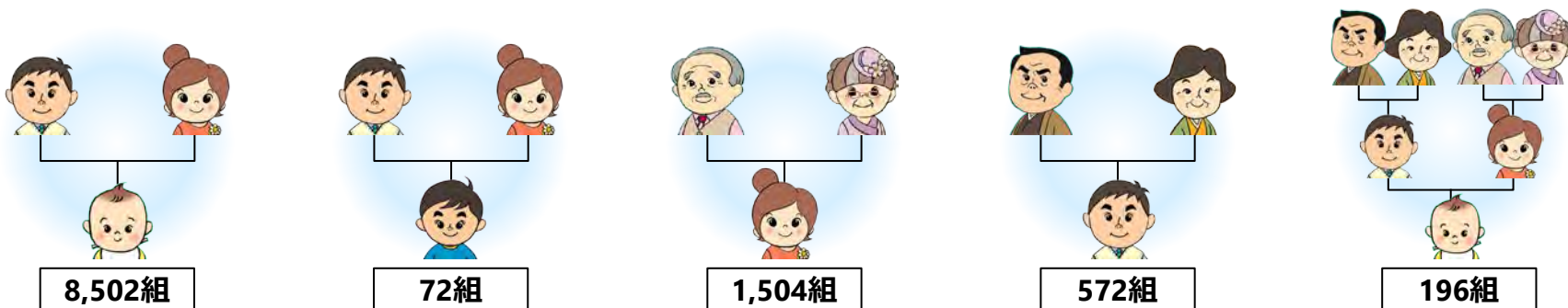
イラスト制作 橋本さと子

センター別妊婦同意状況

～2017/04/05現在～

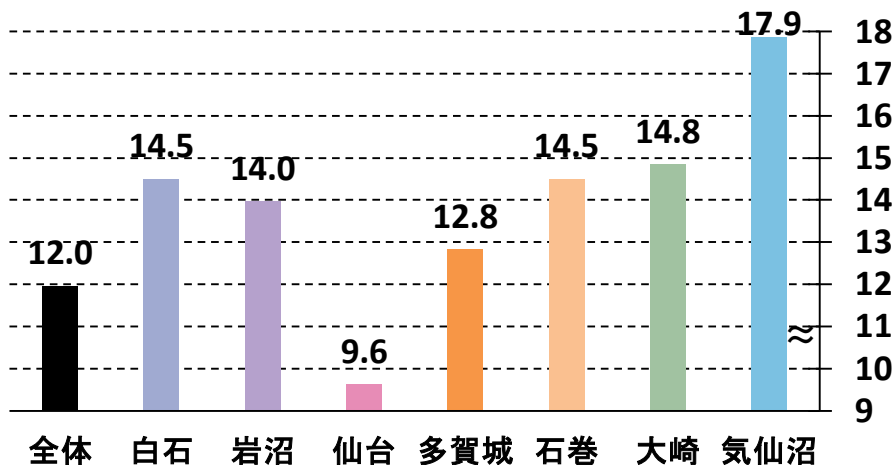


家族の組み合わせリクルート状況：“Ten Thousand Trio”を達成（現在10,846 Trios）

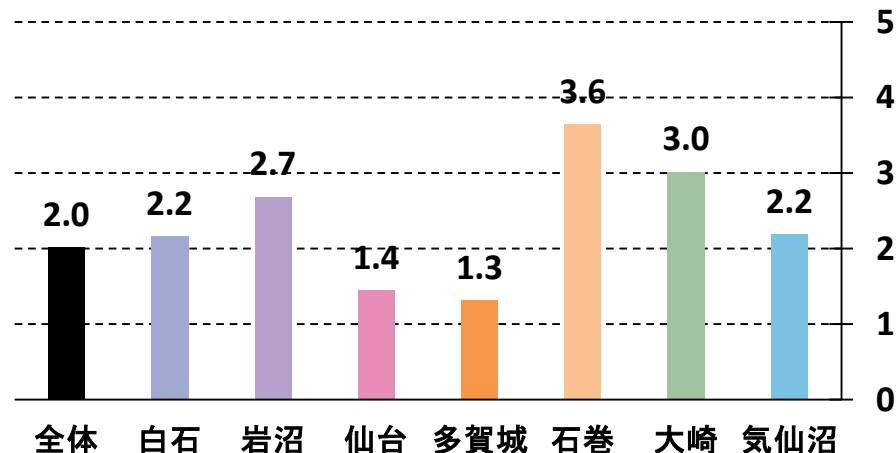


三世代コホート調査でわかってきた 宮城県内の地域差(抜粋)

妊娠前BMI \geq 25の割合



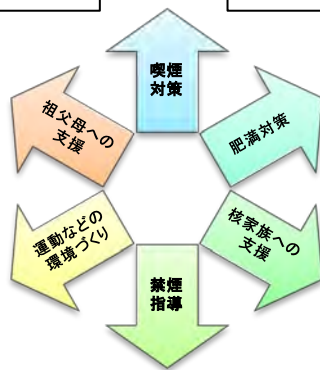
妊娠初期の妊婦の喫煙率



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、地域差

これまで入手できなかった妊婦の喫煙率判明
⇒自治体にデータ提供し、衝撃が走った

- 妊娠前の体格
- 身体活動の状況
- 喫煙状況
- 両親との同居率
などに地域差



市町村により必要な対策は異なることが明らかとなり、行政施策立案に活用

2. 第2段階における追跡調査計画

- (1) 基本的な考え方と目標
- (2) 追跡調査フロー
- (3) 疾患登録票整備の現況

2. (1) 基本的な考え方と目標

- ① 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）
- ② 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る表現型の取得（フェノタイピング）
- ③ 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児・同胞の80%以上の来所率を目指す（転居者・死亡者を除く）。
- ④ 転居者の追跡は、郵送法を主体とし、可能な限りセンター型調査を受検するよう勧誘
- ⑤ 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い表現型取得を目指す。

追跡調査の目標を達成する戦略

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	5歳時センター型調査
<p>【個別アプローチ】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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	<p>【個別アプローチ】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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・ 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
<p>【集団アプローチ】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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	<p>【集団アプローチ】</p> <ul style="list-style-type: none">・ (郵送法調査と同様の戦略徹底)

三世代コホート調査 重点疾患の確認

研究計画立案の段階で重点疾患としているもの及び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重点疾患とする。第2段階の重点疾患は以下の通りである。

(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

- ・アレルギー性疾患
 - 気管支喘息
 - アトピー性皮膚炎
- ・感染症
 - 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

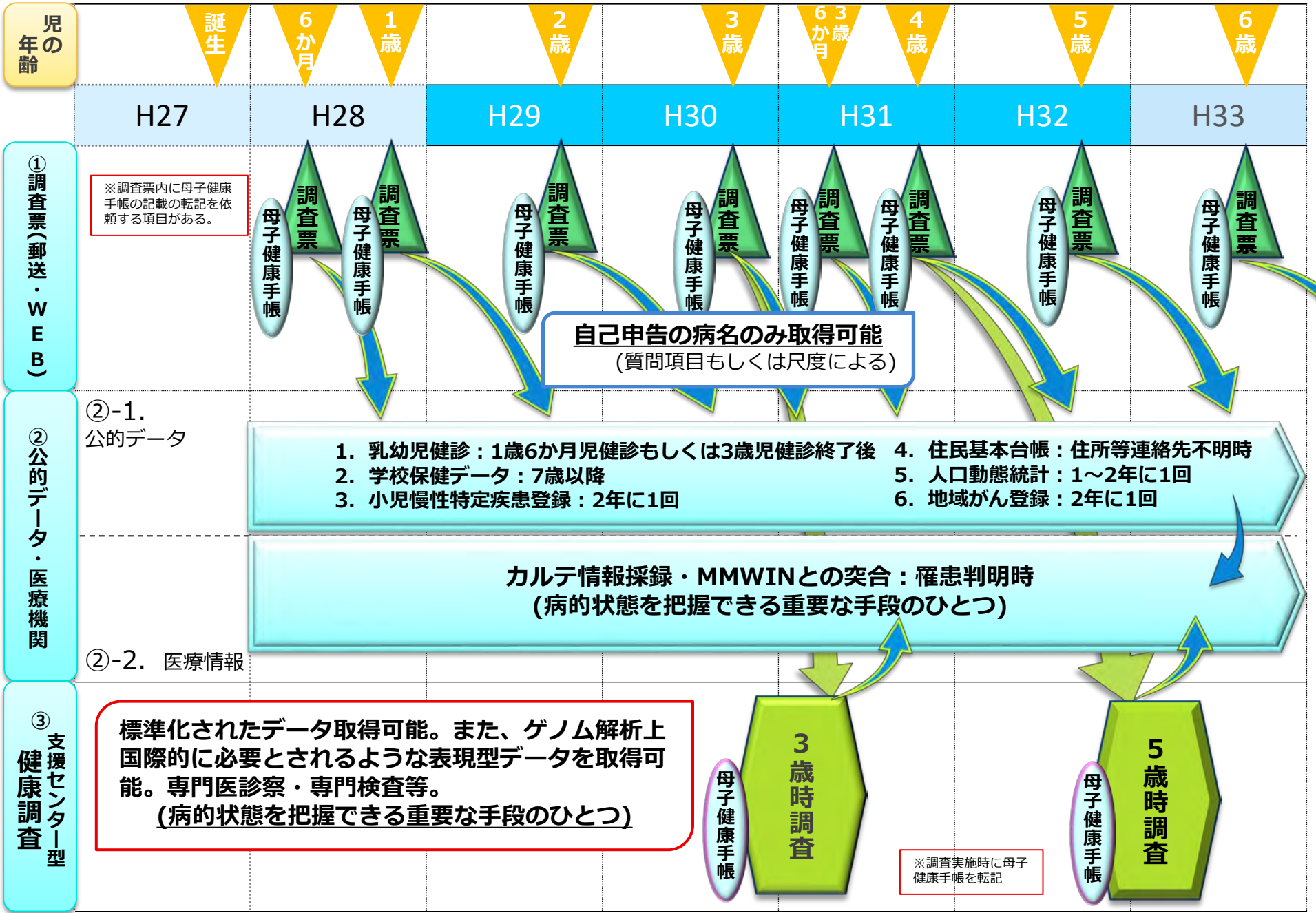
- ・発達障害/先天代謝異常
 - 自閉スペクトラム症
 - 注意欠陥・多動性障害(ADHD)
 - シトリン欠損症等
- ・生活習慣病
 - 肥満、やせ

(e) 青少年期より出現する疾患

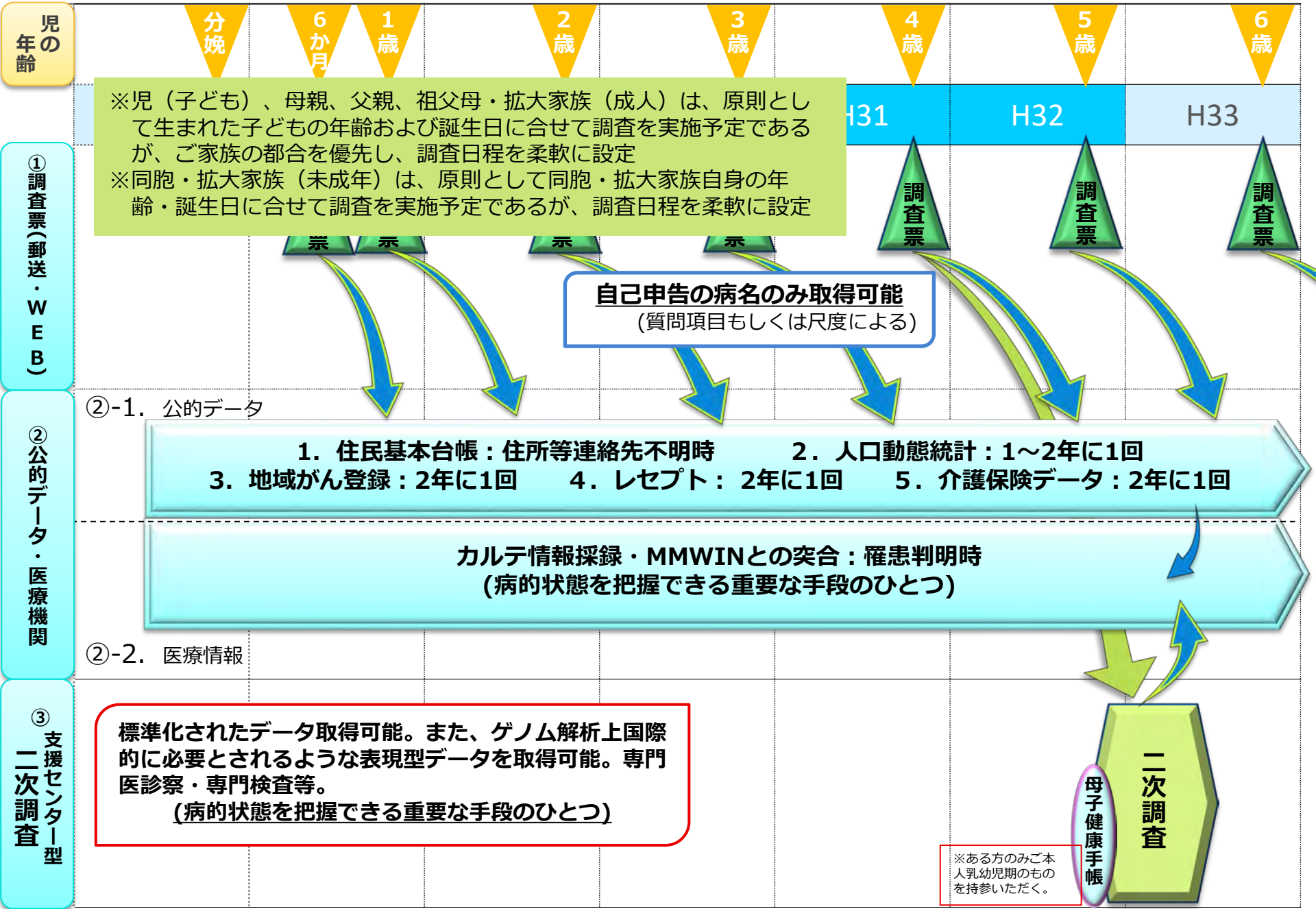
- ・生活習慣病
 - がん
 - 循環器疾患(心臓、脳)
 - 危険因子(高血圧、脂質異常症)
 - 代謝異常(糖尿病)
- ・精神疾患
 - 心的外傷後ストレス障害(PTSD)
 - うつ・産後うつ
 - 認知症

2. (2) 追跡調査 フロー【児】

※H27年9月誕生した方を想定



2. (2) 追跡調査 フロー【父母・祖父母】



《 5歳・10歳・16歳のお誕生日を迎えられた時に、
 地域支援センターで受けていただける検査項目 》

お子さん・ごきょうだい用

健康調査は予約制です。

◆ は5歳、♠ は10歳、16歳になったときの検査項目

たいかく・たいそせい
体格・体組成

◆ ♠ **身体測定** ○

身長・体重・頭囲・腹囲を測ります。



♠ **体組成**

体脂肪率や筋肉量を測ります。



はい
肺



◆ ♠ **呼吸機能検査**

肺活量や呼吸の状態などを調べます。

ほね けんこう
骨の健康



◆ ♠ **骨密度**

骨が強いかわかります。



◆ ♠ **採血** ○

アレルギーなどを調べます。



○は結果をお返りする検査項目
 (項目によって、判定は行わず測定数値のみのお返しとなります)

こうくうないけんさ
口腔内検査

◆ ♠ **口腔内診察** ○

虫歯や歯周病などのチェックを行います。



みみ
耳

◆ ♠ **聴力検査** ○

耳の聞こえに異常がないかを調べます。



きんりよく
筋力

◆ ♠ **握力検査** ○

手の力が強いかわかります。



当機構より別途ご案内いたします

◆ ♠ **発達検査**

(他の検査とは違う日に実施予定です)

◆ ♠ **発達検査** ○

発達状態についてお伺いします。



しんぞう じゅんかんき
心臓・循環器

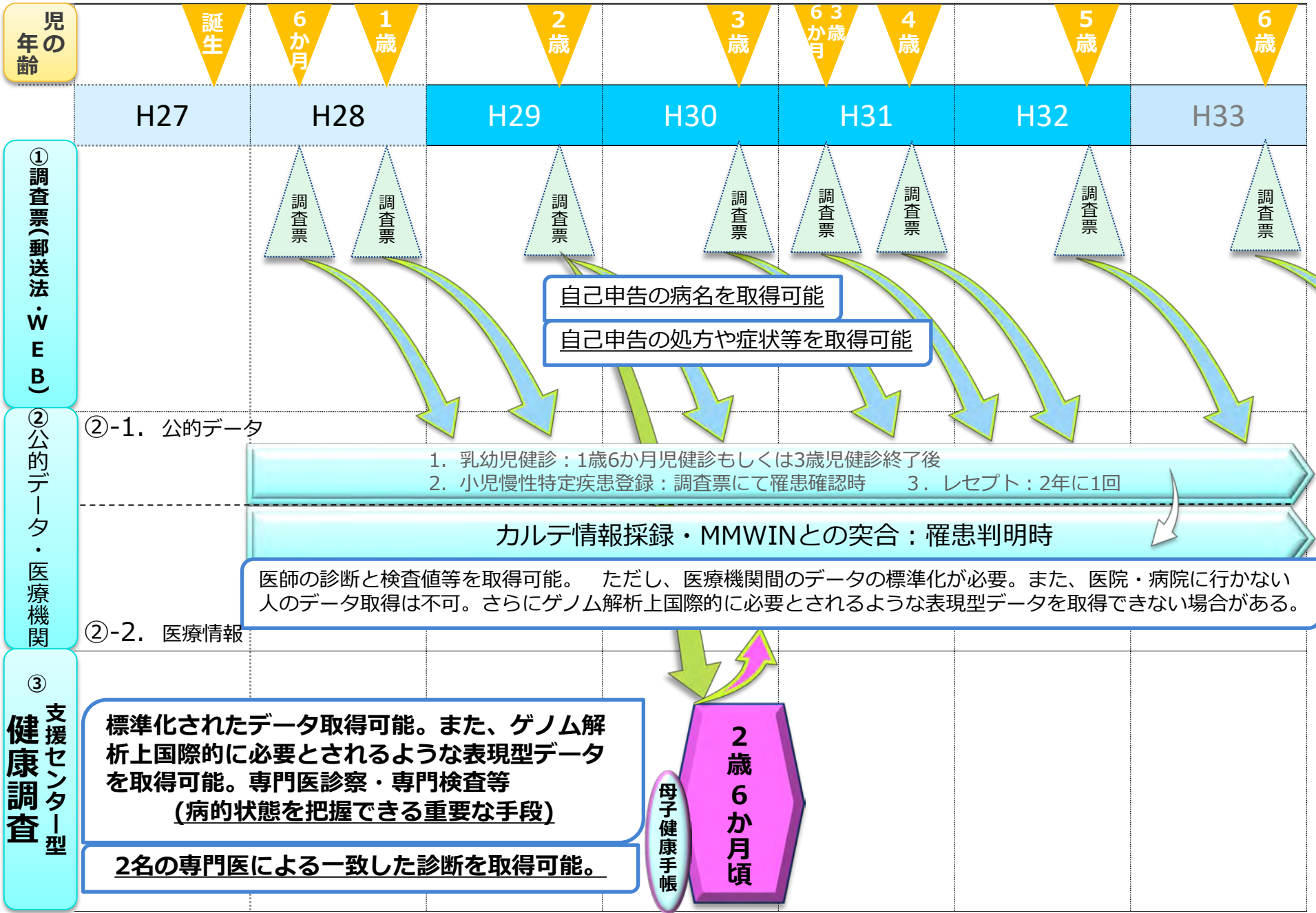
◆ ♠ **血圧測定** ○

血圧を測ります。



2. (2) 追跡調査 フロー【児:アトピー性皮膚炎】

※H27年9月誕生した方を想定



センター型皮膚科専門医による皮膚の観察 （「家族みんなのお肌健康調査（仮称）」）

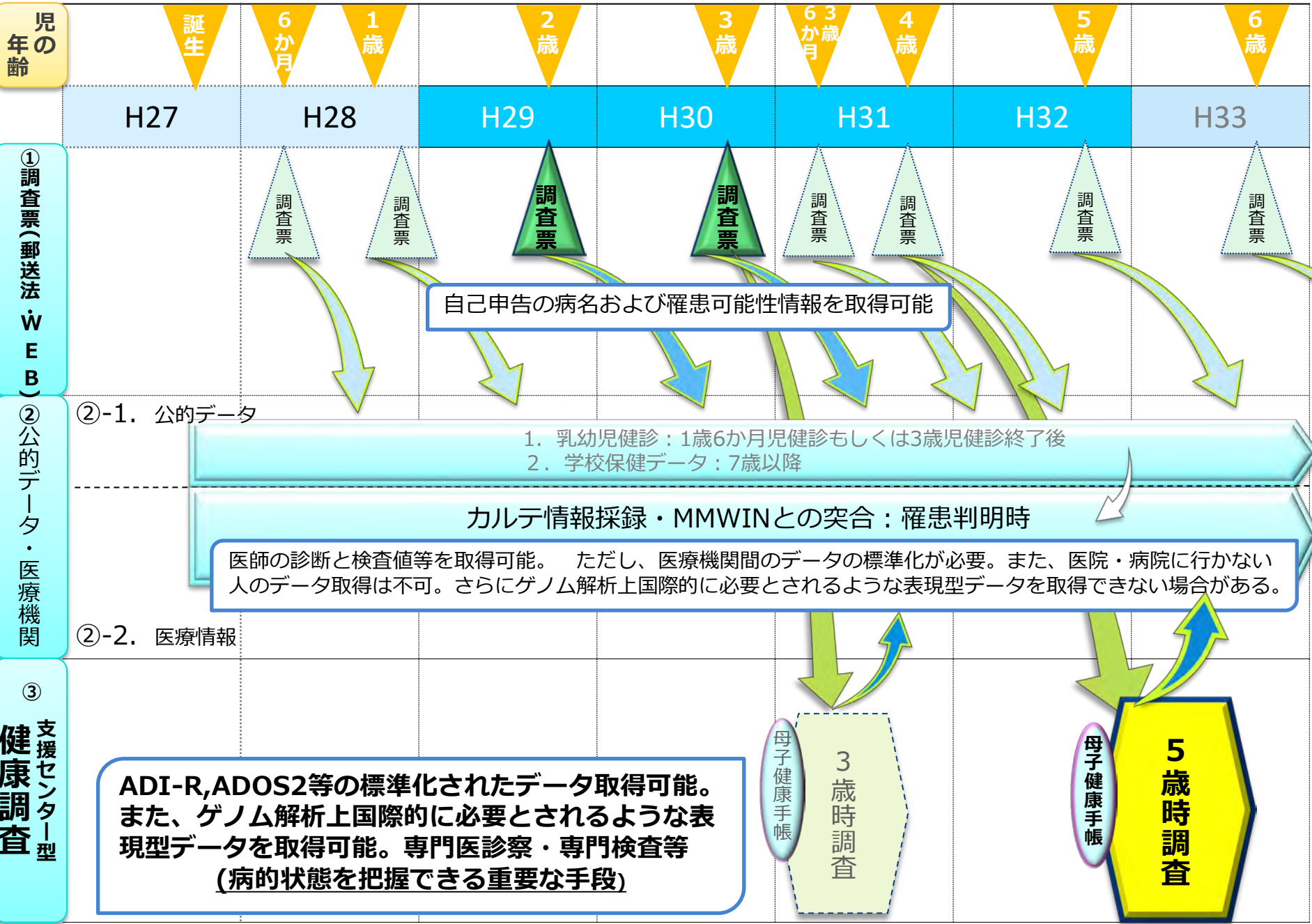
- 目的：アトピー性皮膚炎の確定診断
- 皮膚科専門医2人が皮膚観察をクロスバリデーション※で行い、アトピー性皮膚炎の有無を調べる
 - 皮膚科専門医は月に1日、日曜日に県内1カ所の地域支援センターに動員予定
 - 1日に症状観察できる対象者数は100人程度を予定。年間に計1,200人の症状観察を行える見込み

※クロスバリデーションによる皮膚観察：

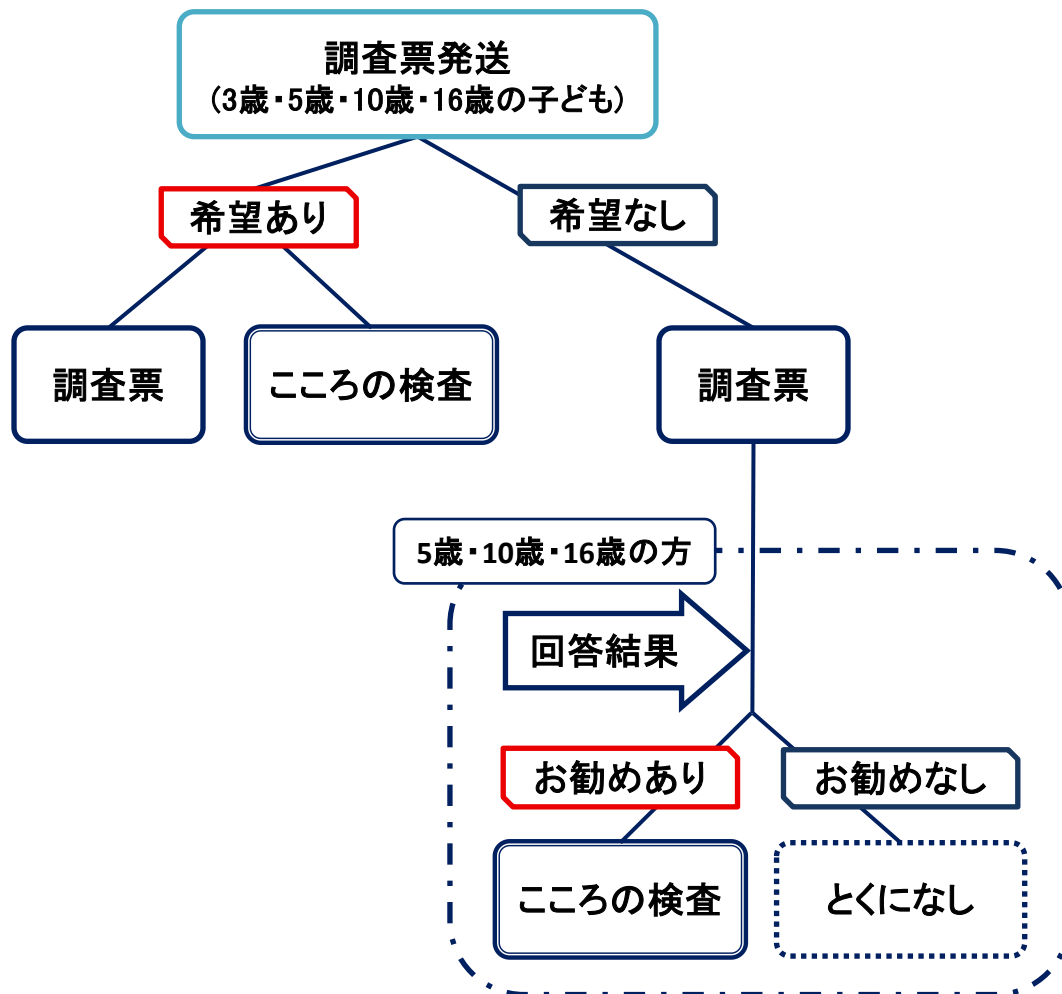
医師2名がそれぞれ独立に同一の対象者の皮膚観察を行い結果を判定する。それぞれの結果判定が合致することによって、その結果判定が妥当であることを確認する。

2. (2) 追跡調査 フロー【児：自閉スペクトラム症】

※H27年9月誕生した方を想定



センター型5・10・16歳時こころの発達等に関する調査



【目的】

自閉スペクトラム症候群(以後ASD)もしくは注意欠陥多動性症候群(以後ADHD)を有すると思われる児・者の確定診断

【実施検査】

ASD: ADI-R / ADOS2 (ASD診断補助尺度の世界的ゴールドスタンダード) 所要時間は1時間から2時間

ADHD: Conners3 (ADHD診断補助尺度の世界的ゴールドスタンダード) 所要時間は1時間

共通: WISC-IV 知能検査 (もしくは新版K式発達検査) 所要時間は1時間から2時間

センター型追跡調査・対象別人数 (人)^{※1}

以下の数値を参考とし、平成29年度～平成32年度で年度ごとに対象者を平準化予定

・子ども、母親、父親、祖父母・拡大家族(成人)

子どもの5歳,10歳,16歳の誕生日に合わせセンター型追跡調査をご案内(研究計画書)^{※2,3}

5歳時センター型追跡調査の対象	平成29年度	平成30年度	平成31年度	平成32年度	平成33年度	平成34年度	総計
子ども	600 ^{※4}	921 ^{※4}	5,358	7,994	7,029	519	22,421
母親 ^{※5}	921 ^{※4}	5,958 ^{※4}	7,994	7,029	519	0	22,421
父親 ^{※5}	1,619	2,679	3,997	3,515	260	0	12,070
祖父母・ 拡大家族(成人) ^{※5}	656	2,679	3,997	3,515	260	0	11,107
計	3,796	12,237	21,346	22,053	8,068	519	68,019

・同胞・拡大家族(未成年)

同胞・拡大家族自身の5歳,10歳,16歳の誕生日に合わせセンター型追跡調査をご案内(研究計画書)^{※2,3}

センター型追跡調査の対象	平成29年度	平成30年度	平成31年度	平成32年度	平成33年度	平成34年度	総計
5歳時同胞・ 拡大家族(未成年)	5,726	2,523	1,172	149	12	6	9,588
10歳時同胞・ 拡大家族(未成年)	802	617	808	1,168	1,933	2,615	7,943
16歳時同胞・ 拡大家族(未成年)	115	61	61	67	117	243	664
計	6,643	3,201	2,041	1,384	2,062	2,864	18,195

※1 センター型追跡調査のご案内を行う対象の人数であり、実際にセンターに来所する見込み人数ではない。

※2 対象者に上記センター型追跡調査の案内を行い、希望者に調査を実施する。

※3 対象数は概数であり、多胎や流産、死産、死亡および同意撤回数は反映していない。

※4 平成29年度および30年度はアトピー性皮膚炎の確定診断のための調査(仮称「家族みんなのお肌健康調査」)を予定しているため、子どもと母親のセンター型追跡調査の人数にはこの対象数も含めている。

※5 母親、父親および祖父母・拡大家族(成人)のセンター型追跡調査は子どもの5歳時を基準として、その約1年前より案内および調査を開始する。

■ 2. (3) 疾患登録票整備の現況

- 既存疾患登録票を参照（参考資料）
- 新規疾患について作成中

3. 今後得られる成果見込み及び 家系付きゲノムコホート間連携

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・分譲ロードマップ*1

三世代コホート7万人のゲノム解析が計画どおり行なわれることを前提にした主な疾患

疾患名	診断方法	累積罹患率	H28年度	H29年度	H30年度	H31年度	H32年度	H33年度～
妊娠高血圧症候群	産科カルテ転記	7%	データ収集 1,600家系・4,800人*2	・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)		
低出生体重	産科カルテ転記	10%	データ収集 2,300家系・6,900人*2	・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)		
先天形態異常	産科カルテ転記	3%	データ収集 700家系・2,100人*2	・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)		
先天代謝異常	産科カルテ転記	0.1%	データ収集 20家系・60人*2	・データクリーニング ・疑い例にゲノム解析	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)		
産後うつ	産科カルテ転記 EPDS・医師診断書	5%	データ収集 1,200家系・3,600人*2	・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)		
アトピー性皮膚炎	センター型調査 専門医2人の診断	10%		データ収集 2,300家系・6,900人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)
気管支喘息	センター型調査 医師診断書	5%		データ収集 1,200家系・3,600人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)
自閉スペクトラム症	センター型調査 専門検査	1%		データ収集 200家系・600人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※結果により追加ゲノム解析
ADHD	センター型調査 専門検査	5%		データ収集 1,200家系・3,600人*2		・データクリーニング Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※結果により追加ゲノム解析
インフルエンザ	郵送法と医師診断書	0.1%		データ収集 20家系・60人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※コンソーシアムも検討
小児がん	地域がん登録	0.02%		データ収集 5家系・15人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※I4Gなどコンソーシアムへ
肥満	センター型調査	15%		データ収集 3,500家系・10,500人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※結果により追加ゲノム解析
てんかん	郵送法と医師診断書	1%		データ収集 200家系・600人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲検討 ※結果により追加ゲノム解析
川崎病	郵送法と医師診断書	0.3%		データ収集 70家系・210人*2		・データクリーニング ・Trio Array + Imputation*3	環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※コンソーシアムも検討
コントロール家系*3				Trio Array + Imputation*3 10,000家系 30,000人*2,*4 含:非罹患同胞		環境・生活習慣に関する データと統合	分譲開始 ※結果により追加ゲノム解析 (WES、WGS、その他)	

*1 別途、三世代コホートの成人トリオ解析も可能。生活習慣病、精神神経疾患等

*2 1家系3人で試算

*3 ジャポニカアレイ®解析

*4 疾患に罹患した場合は、疾患罹患群に移動し、コントロール群の解析例数を補充



Life Study aimed to find associations between factors early in life and outcomes later on.

EPIDEMIOLOGY

Massive UK baby study cancelled

After demise of similar US project, decision prompts rethink about design of future cradle-to-grave efforts.

BY HELEN PEARSON

An ambitious study that planned to collect information on 80,000 British babies throughout their lives has ended just 8 months after its official launch because not enough prospective parents signed up. The closure comes less than a year after the US National Institutes of Health (NIH) cancelled a similar effort to trace 100,000 children from birth, prompting fears that researchers will now shy away from proposing similar studies.

"I am afraid that the scientific community may not dare to embark on similarly ambitious cohort studies in the near future," says Camilla Stoltenberg, who heads the Norwegian Institute of Public Health in Oslo. She is responsible for a major birth-cohort study in Norway and chaired the international scientific-advisory committee to the UK project, called Life Study.

Prized by both medical researchers and social scientists, birth-cohort studies reveal associations between factors early in life, such as poverty or a mother's diet in pregnancy, and outcomes later on, ranging from diseases to cognition and earnings. Various efforts already exist around the world, but Life Study was to be one of the biggest and most ambitious yet. It got the green light in 2011 when government funding bodies, including the Economic and Social Research Council (ESRC) and the Medical Research Council, agreed to support the study with £38.4 million (US\$58.9 million) until 2019.

In January 2015, a team led by Carol Dezateux, a paediatric epidemiologist at University College London's Institute of Child Health, opened the study's first dedicated recruitment centre, on the outskirts of London. The researchers hoped to sign up as many as 16,000 prospective mothers — of a total target of 60,000 — by July 2016. Another

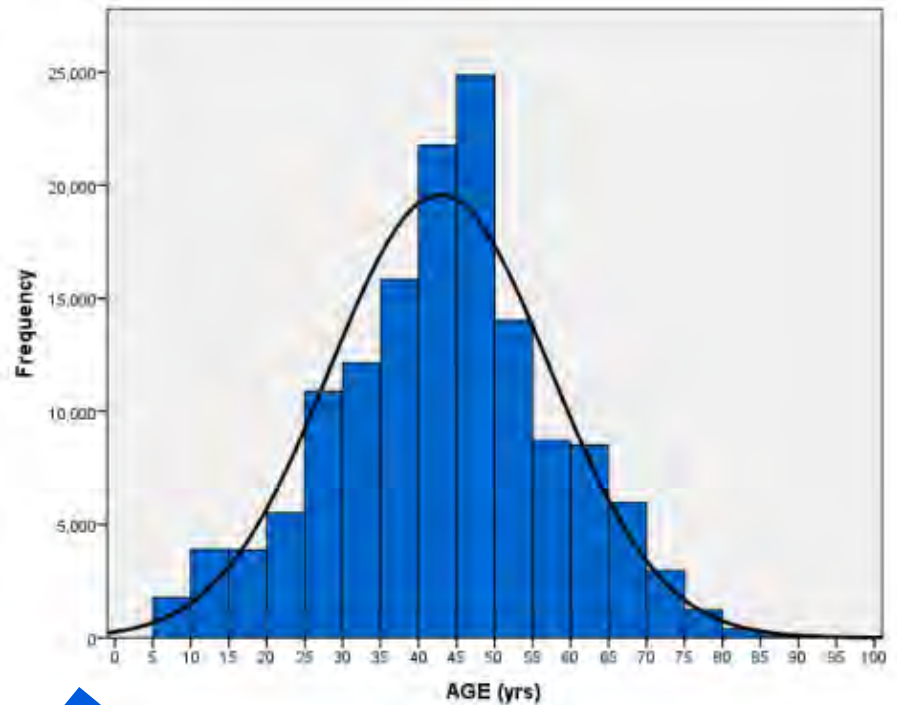
世界における三世代コホートの役割 英国の出生コホート中止 (Nature; 29 October, 2015)

- イギリスの大規模出生コホートが**中止**となった
- 2015年1月にリクルートを開始し、2016年7月までに**16,000人の妊婦さんをリクルートする予定**であった
- 2015年9月末までに**249人**しかリクルートできなかった
- 出生コホートの難しさを象徴する出来事として、Natureに記事が掲載された
- **米国National Children's Study**と同様の結末
- 三世代コホートに求められる役割の自覚と世界との連携検討

オランダの三世代コホート・LifeLines NEXTと連携開始

非出生三世代コホート参加者が妊娠した際に妊婦とその子どもをリクルートしており、TMM出生三世代コホートとの連携検討開始

LifeLines: Original Design



(Courtesy of Prof Ronald Stolk, Chief Scientific Officer)

LifeLines NEXT:

On 1st October, 2016, the LifeLines launched LifeLines NEXT, a unique, large-scale study among 1500 pregnant women and their children, during and after pregnancy.

バイオバンクの進捗状況

バイオバンクによる研究基盤形成

- バイオバンク構築
- 統合データベースの構築
- 試料・情報分譲/共同研究の現状

第2段階へ向けて 現状と課題・今後の計画

- 試料・情報の充実
- 品質向上（試料品質保証、ISO等）
- 研究利用の活性化
- 個別化医療・予防を目指した連携による事業継続性確保

2016年 12月19日

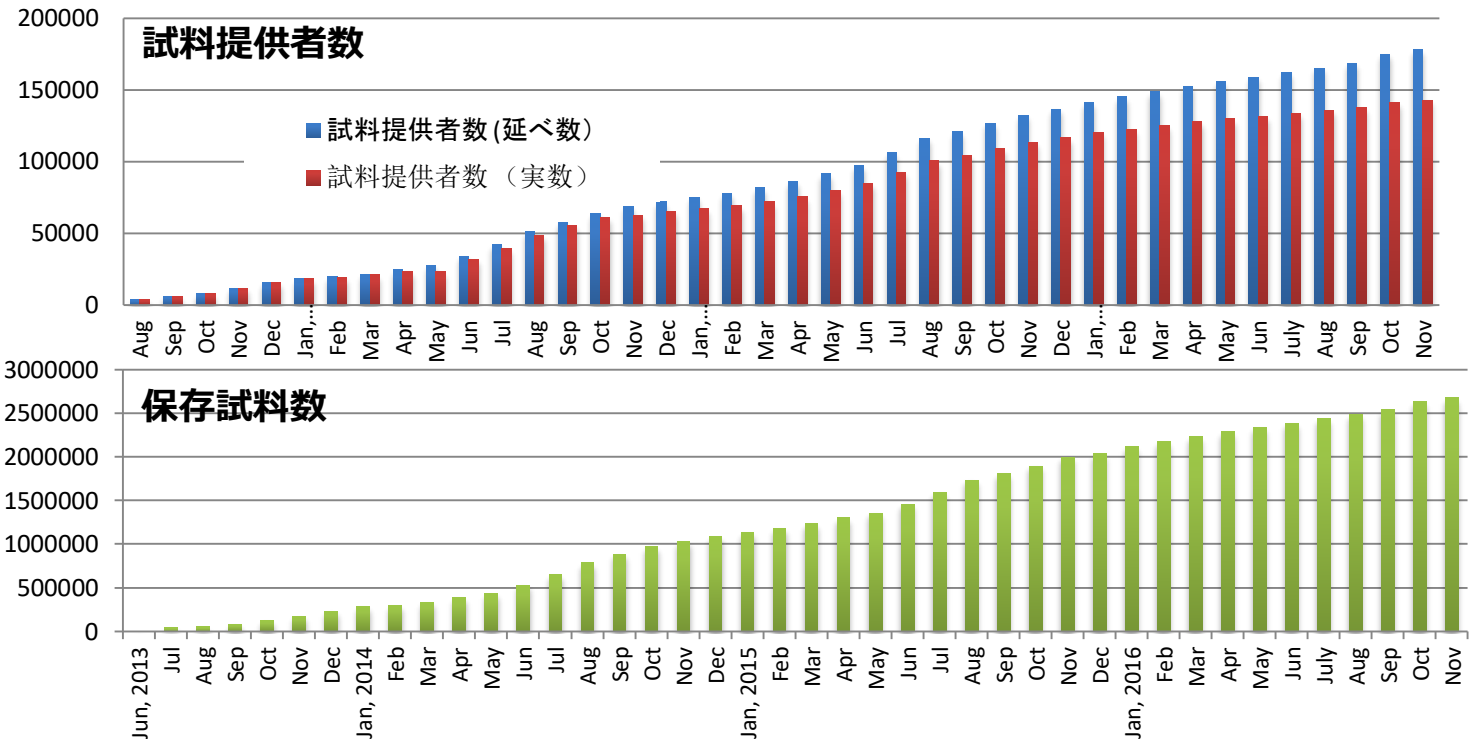
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

バイオバンク事業部

研究基盤形成- バイオバンクの構築

- 延べ177,960人（ID数142,743）の参加者から、2,679,800本の試料を保存(2016年12月1日)
DNA試料 75,700人分・不死化リンパ球 1,356人分、増殖T細胞 1,675人分
延べ25,138人分の唾液・歯垢試料（細菌ゲノム解析用）を、歯科医による口腔検診記録と共に保存
- 累計出庫数 DNA試料 22,641、血漿試料 4,346、細胞試料 11(内1はDNAとして)
- 試料管理の自動化、コンピューター管理（Laboratory Information Management System）を徹底
- ISO27001（情報セキュリティマネジメント, 2016年3月）ISO9001（品質マネジメント, 2015年6月）認証を取得(日本のバイオバンクとして初めて)

⇒品質の高い試料・情報を、研究者に提供する体制を構築



保管試料数

2016.12.01		岩手県地域 住民	宮城県地域 住民	三世代	臍帯血	計	保存試料数	保管容量
受入検体数 (2回目, 3回 目含む)	EDTA Na	33,500	54,900	70,700	16,700	175,700	2,259,400	3,465,000
	血清用	32,900	54,900	68,900	15,800	172,500		
	単核球用	32,700	54,900	34,400	16,300	138,400		
	尿	32,500	55,300	70,500	0	158,200		
	唾液(ゲノムDNA用)	0	25	2,200	0	2,200		
	母乳	0	0	15,000	0	15,000		
	DNA抽出数	DNA 抽出済み数	17,500	28,200	17,000	13,000		
超低温 (-80℃)	血漿	133,700	219,500	279,200	65,800	698,200	2,259,400	3,465,000
	血清	131,300	219,400	275,400	62,100	688,200		
	パフィーコート	66,900	107,700	141,400	33,900	349,900		
	尿	96,700	155,600	211,300	0	463,500		
	母乳	0	0	59,500	0	59,500		
液体窒素気相	末梢血単核球	65,500	109,700	70,900	0	246,100	311,600	1,300,000
	臍帯血単核球	0	0	0	65,500	65,500		
冷蔵(+4℃)	唾液	0	25	2,200	0	2,200	108,800	1,066,000
	DNA保存試料	27,100	44,300	22,200	13,000	106,600		
計	保存チューブ数	521,300	856,200	1,062,100	240,200	2,679,800	2,679,800	5,831,000

*採血延べ人数(同胞採血、妊婦2回目、3回目含む)

研究基盤形成- 統合データベース(dbTMM)開発

○統合データベース (dbTMM) を2016年4月に公開

○大規模ゲノムコホート調査由来の下記情報を格納

1. 基本情報 (性別、年齢等)
2. 生化学検査情報
3. ゲノム・オミックス情報
4. 質問票情報
5. 生理学検査情報
6. MRI検査情報 など

○研究者は、試料・情報分譲申請の第一段階 (事前登録) を経て、 分譲対象試料・情報を検索できる。

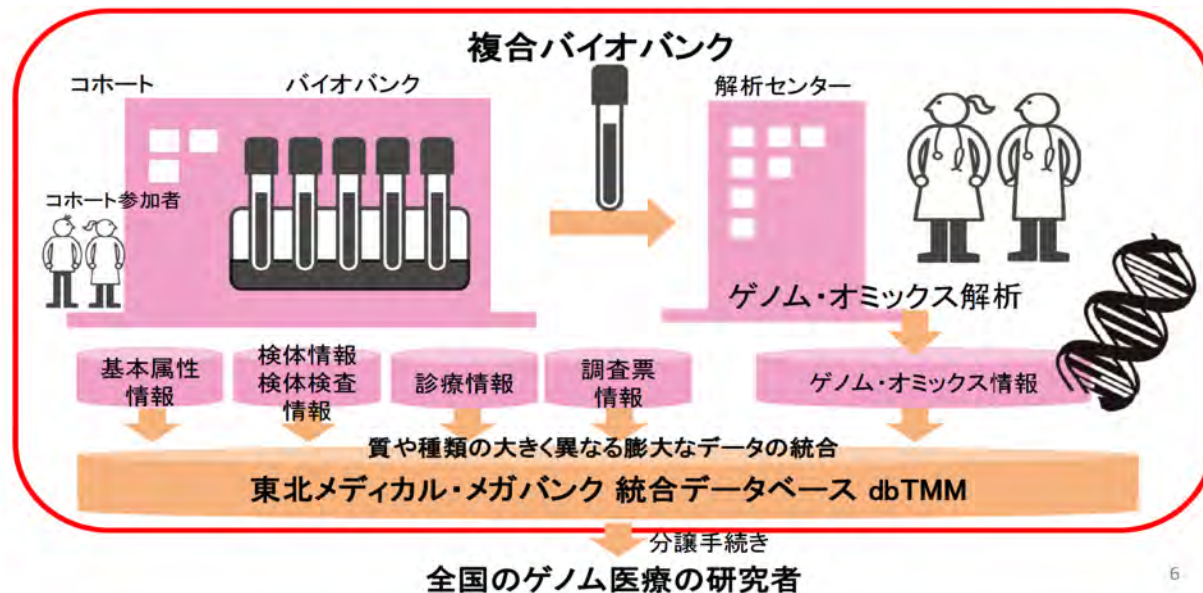
“大規模データ向け高速検索”“検索後層別化集団の統計学的自動特徴付け”等、
非常に強力な機能を搭載



○平成28年11月現在、

延べ11,218ページビュー

⇒データシェアリングの
促進により、ゲノム医
療実現のための解析研
究を支援

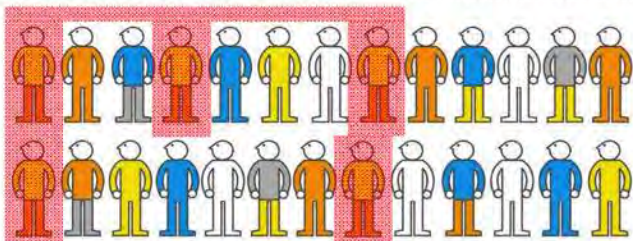


統合・知識データベースと 情報分譲

ゲノム医療実現の基盤として
大規模ゲノムコホートの
健康調査情報及び解析情報
のすべてを統合する
データベースを世界初開発

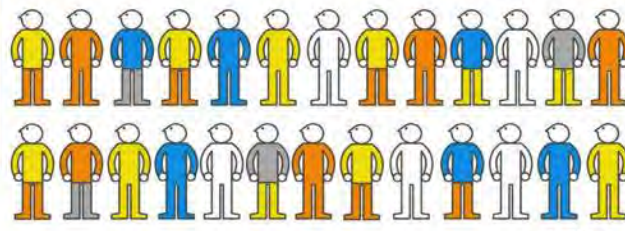
検索例

体質(ゲノム配列情報):
8番染色体41519462(rs515071) = TT
かつ
体調(検体検査情報): HbA1c > 6.2
かつ
生活習慣(調査票(生活)情報): 飲酒の有無=有
かつ
罹患歴(調査票(生活)情報): 2型糖尿病=罹患歴有



3000人

体質、体調、生活
習慣、罹患歴を
統合した
精確な層別化



15万人

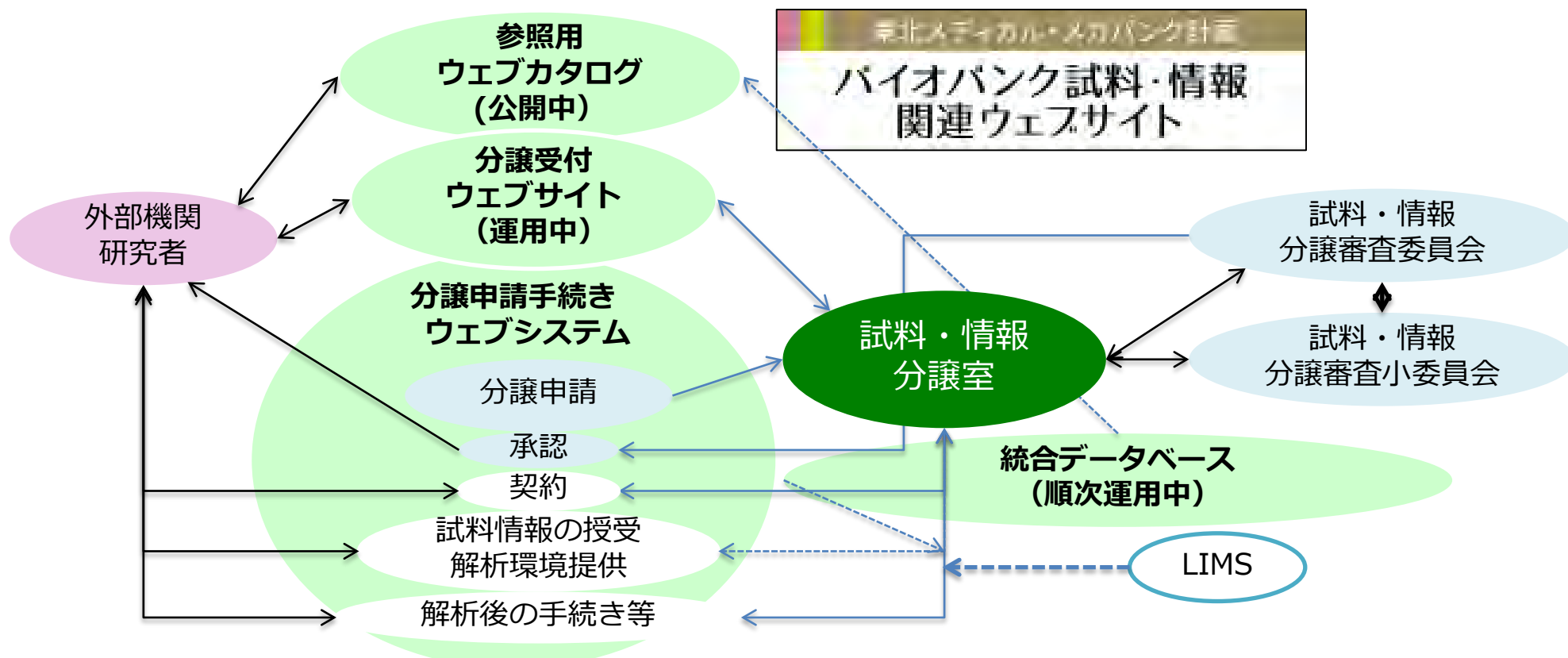


東北メディカル・メガバンク計画 15万人



研究基盤形成—試料・情報分譲の体制構築

- 2015年8月から、試料や情報を厳正な審査の上で研究機関に分譲し、医療研究等へ貢献する体制を構築
- 試料・情報分譲受付ウェブサイトアクセス数 **6,514件** (宮城・岩手以外4,448件、2016年10月末)
- ゲノム情報ダウンロード数 **1KJPN 1,087、2KJPN 1,899、JRG 98**
- 分譲室が対応した問い合わせ **40件** (国内外の大学、研究所、企業等から)
- 完全な分譲**1件** (1,000人分の全ゲノム情報を用いる研究)、**共同研究 20件以上** (審査委員会報告済/予定のもの)
- 累計試料提供数 (共同研究・内部研究含) **DNA : 約23,500、血漿 : 4,740、不死化細胞 : 10株** (2016年11月)



⇒品質の高い試料・情報を研究者に分譲できる体制を構築

バイオバンクの進捗状況

バイオバンクによる研究基盤形成

- バイオバンク構築
- 統合データベースの構築
- 試料・情報分譲/共同研究の現状

第2段階へ向けて 現状と課題・今後の計画

- 試料・情報の充実（細胞試料、メタゲノム、ゲノム・オミックス情報）
- 品質向上（試料品質保証、ISO等）
- 研究利用の活性化（分譲対象の拡大・利便性向上・バイオバンク間連携）
- 個別化医療・予防を目指した連携による事業継続性確保
（バイオバンク研究基盤の利活用・産業界との連携）

第2段階：試料・情報の充実

- 追跡調査、アドオンコホート調査等の試料・情報の収集
- 調整費・GRIFIN予算等を利用した試料・情報の充実化

- ゲノム・オミックス解析の拡大：

ジャポニカアレイ、全ゲノム解析

- 口腔内メタゲノム解析の開始：

DNA抽出自動化（検討中）イルミナMiSeq16Sリボゾーム解析、細菌叢プロファイリング（教育中）
環境要因・遺伝的要因・細菌叢の変化→疾患発症？

- 不死化B細胞等の作成と解析の加速：

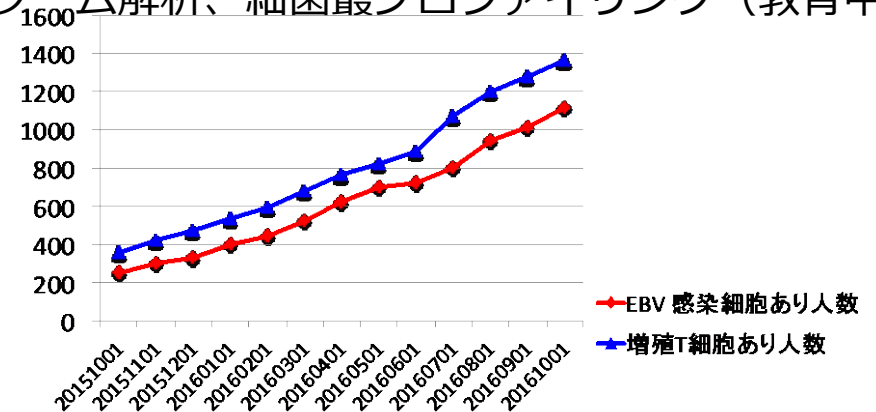
全ゲノム解析終了分 約3,000人分の

不死化B細胞、増殖T細胞を作成

約1,200人分+600人分/年

細胞レベルの重層的エピゲノム・オミックス解析

酸化ストレス等の環境要因と遺伝的要因の相互作用



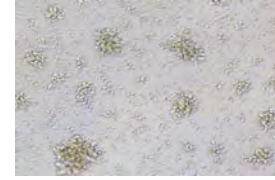
- 試料分譲、共同研究の成果としての試料・情報の充実

- 提供試料を用いたゲノム・オミックス解析情報のバイオバンクへの還元：

第2段階：試料と情報の品質向上

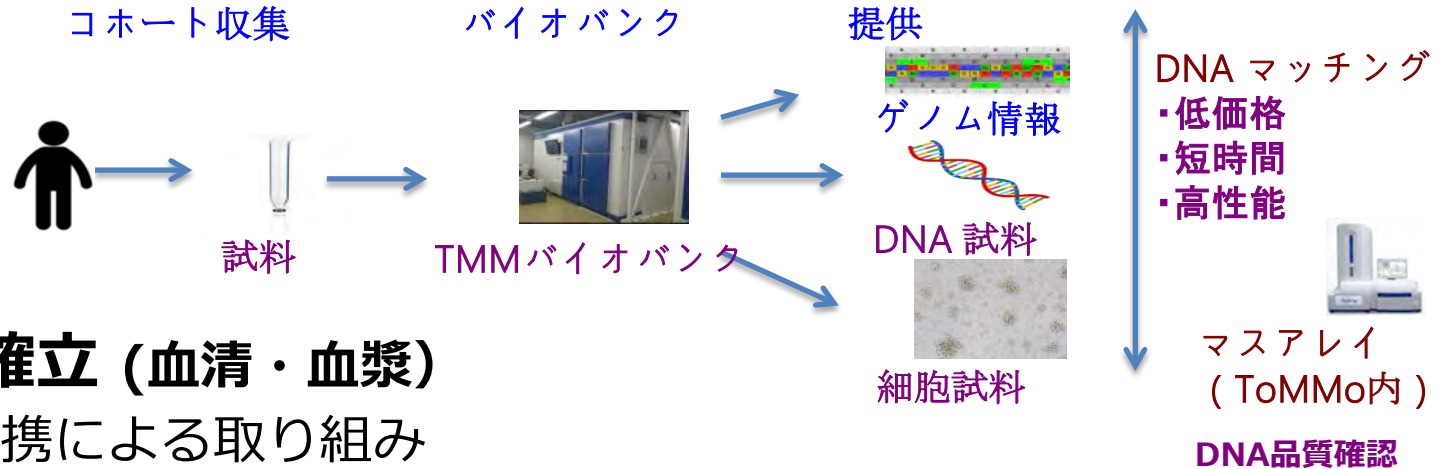
■ 細胞管理システム

- 細胞培養作業のLIMS管理、ラボノートからe-Noteへ (pdf.添付管理)



■ 全ゲノムデータと試料のID一致確認

- 培養細胞など、手作業による取り違いなどのエラーを検出、可能な限り正しいIDに修正
- TMMバイオバンクのDNA試料とゲノムデータの一致率は欧米バイオバンクと同等以上



■ 試料品質指標の確立 (血清・血漿)

- 国内バイオバンク連携による取り組み

■ バイオバンクISO策定への協力 (TC276/WG2)

試料・情報の研究利用の活性化

■ 分譲対象の拡大

- 保存試料・情報の拡大
- コホート情報のクリーニングの進行
- 追跡情報の蓄積

■ 研究者の利便性向上

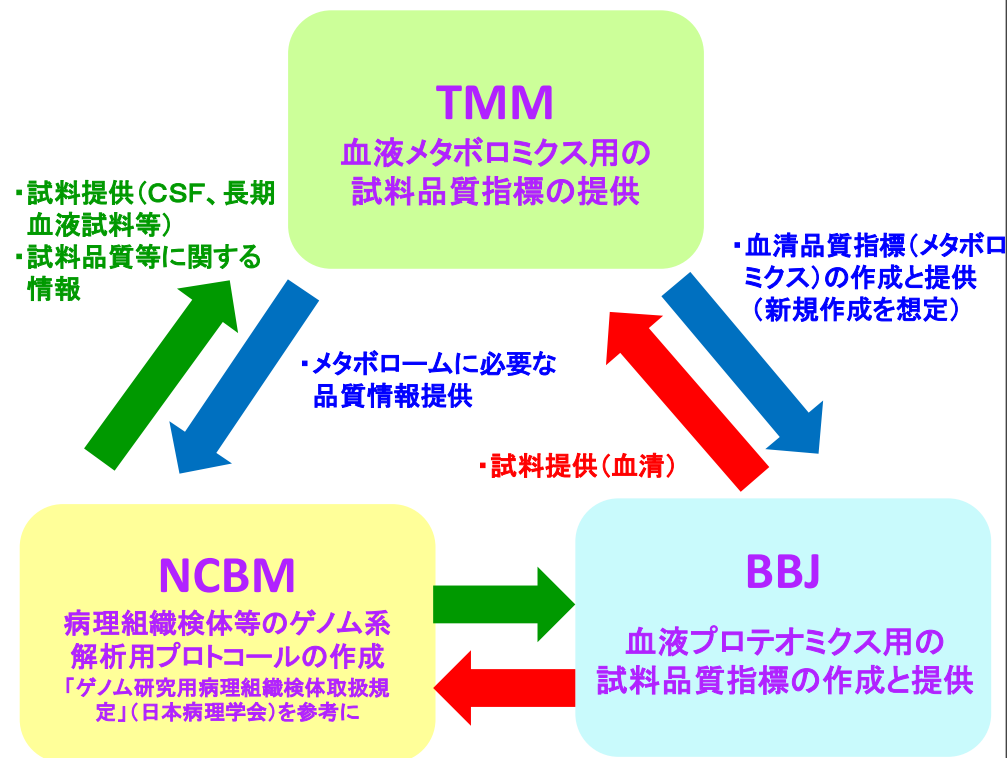
- セキュリティ確保と利便性向上の両立
遠隔アクセス
- 分譲手続きの簡素化
標準化されたMTA/DTAの利用、
ウェブシステム利用による時間の短縮
- 解析支援サービスの検討
- データシェアの促進

■ バイオバンク間の連携

- 国内バイオバンク間の連携
- 国際的連携

【現在の取組事例】

試料品質指標の確立

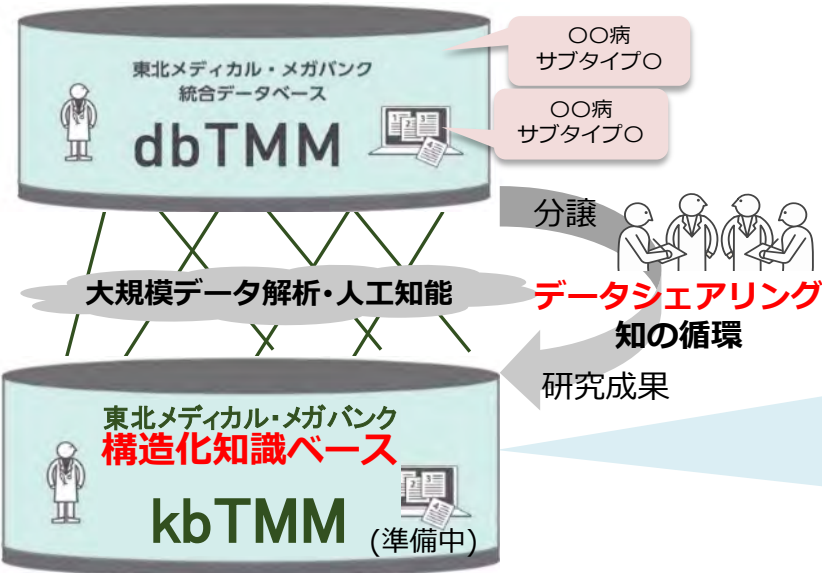


第2段階：統合・知識データベースの高度化

15万人ゲノムコホートデータ



データ統合 遺伝子・環境要因を統合
正確な層別化



15万人の類似症例のクラスタリング
ゲノム医療・研究の知識ベース

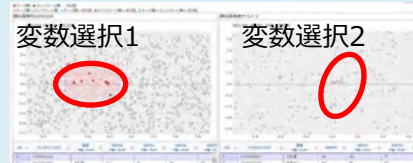
第1段階の成果

- ✓ 東北メディカル・メガバンク計画の健康調査情報及び解析情報を統合する
東北メディカル・メガバンク統合データベースdbTMMを開発
- ✓ 宮城の地域住民コホート参加者1,070人分の全ゲノム配列情報、健康調査情報を制限付公開中、全国の研究者が手続きを経て利用
- ✓ ゲノム医療実現推進のデータシェアリングの基盤

第2段階の計画

- ✓ インターネット公開版統合データベースdbTMM開発、バイオバンク横断検索
- ✓ 収載情報の種類・量拡大、時系列データ統合
- ✓ 病院連携による診療情報の集積、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
- ✓ 大規模データ解析・人工知能、構造化知識ベース kbTMM開発

1. 類似症例のクラスタリング機能



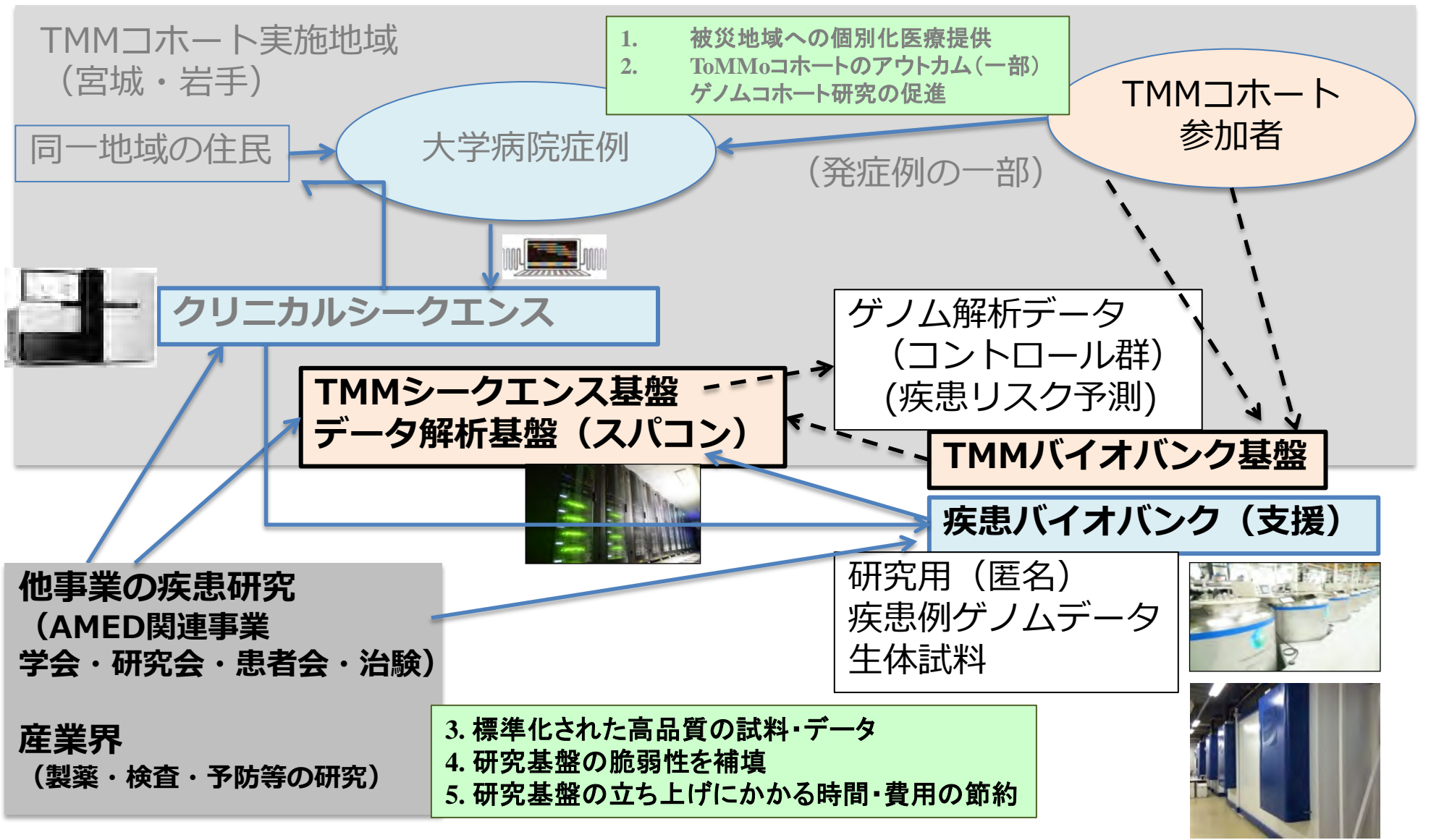
参加者個人の超高次元レベルの変数選択と類似症例のクラスタリング
疾患発症予測への応用

2. 多因子疾患の遺伝要因・環境要因の知識ベース

データの高度な利用、正確なフェノタイピング支援
オトログ(HPO等)に基づく相互運用性(RDF)、遺伝情報回付等のゲノム医療支援

第2段階：個別化医療・予防を目指した連携による事業継続性確保

バイオバンク研究基盤の利活用・産業界との連携



第2段階：個別化医療・予防を目指した連携による事業継続性確保 (バイオバンク研究基盤の利活用・産業界との連携)

バイオバンク研究基盤利活用のメリット

TMM計画の推進

1. 被災地域への個別化医療提供
2. ToMMoコホートのアウトカムの一部としてゲノムコホート研究の促進に貢献
3. バイオバンク事業継続性への貢献
4. TMM計画への国民の理解と協力の醸成
5. TMMバイオバンク試料・情報利用の促進（疾患対照群として）

難病克服事業や大規模疾患コホート事業等の疾患研究に貢献

(AMED関連事業・学会・研究会・患者会・臨床治験を基礎とする研究)

1. 標準化された高品質の試料・データの確保
2. 研究基盤の脆弱性を補填（自由度の高い独自研究への支援）
3. 研究基盤の立ち上げにかかる時間・費用の節約
4. 試料・情報品質の均質化により、TMMバイオバンク試料を対照群とした研究が可能
5. 試料・情報の精度確保により、製薬企業等との高度な連携が可能



我が国の個別化予防・医療の促進
バイオバンク事業継続性の確保

バイオバンクの進捗状況（まとめ）

バイオバンクによる研究基盤形成

- バイオバンク構築
- 統合データベースの構築
- 試料・情報分譲/共同研究の現状
 - ・ 第1段階の目標試料数を達成
 - ・ 品質の高い試料・情報を、研究者に提供する体制を構築
 - ・ データシェアリングの促進により、ゲノム医療実現のための解析研究を支援

第2段階へ向けて 現状と課題・今後の計画

- 試料・情報の充実（細胞試料、メタゲノム、ゲノム・オミックス情報）
- 品質向上（試料品質保証、ISO等）
- 研究利用の活性化（分譲対象の拡大・利便性向上・バイオバンク間連携）
- 個別化医療・予防を目指した連携による事業継続性確保
(バイオバンク研究基盤の利活用・産業界との連携)
 - ・ 試料・情報品質、統合知識データベースの提供、他機関との連携により**試料・情報の利活用を促進**
 - ・ **バイオバンク研究基盤の利活用**により、国内の個別化医療へ向けた医学研究の推進に貢献
 - ・ 他機関の研究から生じる試料・情報のバイオバンク還元により、**さらに国内研究を促進する好循環**
 - ・ バイオバンク利活用による**バイオバンク運営費の一部補填**
 - ・ **国際連携による大規模解析**による新規知見の集積
 - ・ 個別化予防実現への貢献を示すことにより、大規模バイオバンクに対する**国民の理解を醸成**