

遺伝情報の回付、パイロット研究をスタート

東北メディカル・メガバンク計画では、今秋から遺伝情報の解析結果をコホート調査参加者のみなさまにお伝えするパイロット研究を開始します。血液検査やアンケート調査、各種生理機能検査の結果などは参加者にお伝えしてきましたが、遺伝情報についてはまだ行っていませんでした。

今回、参加者のうち準備の整った一部の方々でご希望のある方に、「家族性高コレステロール血症」の原因となる遺伝情報について、再検査の上で結果をお伝えするパイロット(試行的な)研究を始めます。研究参加の前には、遺伝情報の特徴や病気について詳細な講習会を行います。

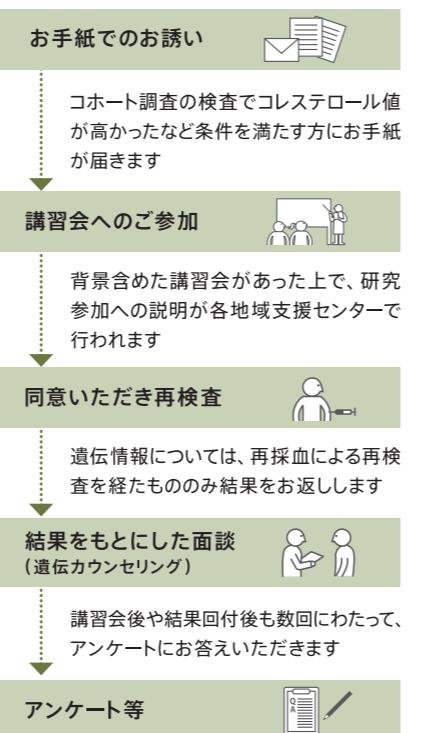
日本でコホート調査は数多く行われてきましたが、遺伝情報の解析結果を参加者にお伝えする研究はこれまでありま

せんでした。このパイロット研究により知見を蓄積して、より多くの参加者の方に有益な情報を届けたいと考えています。

家族性高コレステロール血症

日本で200～500人に1人に見られる遺伝性の病気。子どものころから、コレステロール値が高くなったり、皮膚や腱に黄色腫と呼ばれる黄色のかたまりができたり、若いころから動脈硬化が進むことなどが知られています。いくつかの遺伝子の変化が原因となることが既にわかっていて、原因に応じた新しい治療法の研究開発も進んでいます。病気の原因となる遺伝子の変化は、家系内で受け継がれ、親から子へは50%の可能性で受け継がれます。

■ パイロット研究の流れ



Schedule

学 会

■ 9/25(日)-27(火) 第89回日本生化学会大会

【会場】仙台国際センター

■ 11/14(月)-17(木) SC16(SC Conference Series)

【会場】米国ソルトレイクシティ

*1988年から続くスーパーコンピュータ関連の学会

地 域 イベント

■ 9/7(水)、14(水)、28(水) みやぎ県民大学

【会場】東北メディカル・メガバンク棟

■ 9/24(土) 第89回日本生化学会大会 市民公開講座

【会場】仙台国際センター

■ 10/30(日) こどもけんこうまつり

【会場】東北メディカル・メガバンク棟

コホート調査結果報告会

■ 8/24(水) 登米市 【会場】祝祭劇場(水の里ホール)

■ 9/2(金) 蔵王町 【会場】地域福祉センター

■ 9/14(水) 名取市 【会場】文化会館

■ 9/28(水) 村田町 【会場】中央公民館

■ 10/7(金) 大郷町 【会場】保健センター

■ 10/31(月) 大河原町 【会場】保健センター

本誌の収録内容の無断転載、複写、引用等を禁じます。

本紙は、日本製紙石巻工場で商品開発された復興支援用紙「Monte Lukia」を使用しています。

URL: www.tykk.com/



2016.11 15
vol. 15



► Top News

- ・台湾國家衛生研究院とシンポジウムを開催しました
- ・バイオバンクから外部機関への試料・情報分譲を開始

► Research

- ・たった1塩基の違いが体内環境に与える影響の一端を解明へ
～酵素の構造解析からみえたこと～



台湾國家衛生研究院とシンポジウムを開催しました



重要であることが強調されました。

楊懷壹副研究員(中央研究院)はREVEAL-HBVコホートを解説しました。このコホートは1991-1992年に30-65歳の調査協力者約2万4千人が参加登録し、今も追跡調査が一部の方に続けられ、健康保険やがん登録のデータとリンクさせた研究がなされています。ここからB型肝炎ウイルスの抗体価から肝臓がんの発症を予測するアルゴリズムが開発されました。ビッグデータを活用した医療研究は、世界的に注目されていますが、ToMMoのコホート事業で集まるデータは、各種解析や検査、医療情報の15万人分のビッグデータになります。それらデータの統合を目指す東北メディカル・メガバンク統合データベース「dbTMM」を田中博機構長特別補佐が解説しました。

また台湾の人口の97%が加入する全民健康保険のデータベースは2千万人以上



のビッグデータであり、活用が模索されています。その情勢を江博煌副研究員(國家衛生研究院)が紹介しました。

それぞれのトピックに対し活発に交流が行われ、シンポジウムは盛会に終わりました。今後、日本各地や台湾の研究機関

とToMMoとの協力ネットワークが広がり、東アジアのゲノム医療研究が進展することが期待されます。

写真 | 両機関の友好を約して握手する吳博士と山本機構長

バイオバンクから外部機関への試料・情報分譲を開始

7月15日(金)-16日(土)、台湾の國家衛生研究院とToMMoが、ゲノミクス、バイオバンク、ラーニングヘルスシステム(自己学習能を持つ医療情報活用システム)をテーマに、シンポジウムを開催しました。台湾台北市で昨年に行った会を受けての第二回目で、冒頭では吳成文博士(國家衛生研究院)から「このシンポジウムを通して関係を築き、共に同じ道を歩んで成功させましょう」という開会の辞をいただきました。

同シンポジウムでは、台湾から7名、国内からは2名の招待講演とToMMoから7名が講演しました。

台湾バイオバンクの沈志陽執行長の講演では、同バンクへの協力者は7万人を超え、うち997人の全ゲノム解析が2015年10月に完了したとの報告がありました。ToMMoからも全ゲノム解析については、今年6月には2,049人の解析を元にしたデータを公開したことを、長崎正朗教授(インシリコ室長)が解説しました。ゲノム医療への応用を目指した大規模な全ゲノム解析は世界各国で進んでおり、今後の成果が期待されます。

また同バンクを中心として、2016-2020年に疾病関連タンパク質探索のプロジェクトを計画しており、バイオマーカーの

候補物質の発見を目指すと、陳玉如所長(中央研究院化学研究所)が展望を語りました。一方ToMMoでもバイオマーカー発見を目指し血漿等を解析しており、小柴生造准教授(オミックス解析室長)がその現状を報告しました。

国立がん研究センター研究所の中釜齊理事長は、日本のコホート事業やバイオバンクの現況を紹介し、東京大学医科学研究所の村上善則所長はバイオバンクジャパンを中心に解説して「ToMMoや台湾などと研究協力ネットワークを築いていきたい」と話しました。特に、がんの個別化医療のためにゲノム解読技術が

外部機関向け試料・情報分譲の第一号として、9月8日(木)に産業技術総合研究所の瀬々潤研究チーム長らがToMMoに来訪され、データ分譲を受けました。瀬々研究チーム長らは大規模なデータをもとに個別化医療を推進する計算手法を開発する研究に、コホート調査で集められた調査票・検査データやゲノム情報を活用される予定で、「東北メディカル・メガバンク計画のデータは、ゲノム情報と血液検査結果、生活習慣等の調査票情報が一緒にまとまっており、貴重。さらに

コホート調査が続いて数年後の疾患情報が追加されれば、情報の価値が高まるでしょう」と話しています。この夏から血漿、血清、EBウイルス不死化細胞株が試料・情報分譲の対象に加わりました。試料・情報分譲は、それによる研究で生じた知的財産が、利用者に属する形で活用いただける仕組みで、今後も対象の拡大など整備を進めています。



写真 | 生体認証を経て入室する区画でデータ解析をする瀬々潤研究チーム長

三世代コホート調査、各地でイベント

8月末日時点で、三世代コホート調査への参加者は6.2万人を超え、新規の募集もいよいよスタート。県内各地の産科医療機関でのToMMoのスタッフから妊婦さんへの調査参加のお声掛けと共に、たくさんのイベント等へ出向いています。

昨年に続き、5月29日(日)長町で開催されたリビング胎教コンサートや、6月22日(水)五橋でのマタニティひろばハロー赤ちゃん!に相次いでブースを出展、妊婦さんと一緒に来場されたご家族のみなさんも、クイズに挑戦。既に三世代コホート調査に参加してい

ますよ! とたくさんの嬉しい声もいただきました。

7月9日(土)には地域支援岩沼センターにおいて、まご育教室「お家の中は、危険がいっぱい」が開催され、実際に多い事故について医師の小林 朋子助教(地域支援岩沼センター副センター長)と保健師の宮下 真子助手(三世代コホート室)がお話ししました。参加者からは、「知らなかった危険なことも分かったし、予防法があるということもわかり良かった」また、「毎日孫たちを見ているので大変になりました」などの声を頂きました。



まご育教室では講演のほか、事故の危険度セルフチェックリストの解説やグループディスカッションも

TOPICS



調査票をWebで回答

ToMMoはコホート調査の一部で、調査票にPCやスマホで記入するWeb回答方式の導入を始めました。数万人規模の日本の疫学調査としては、初の取組になります。今回の導入により、参加者の方がポストに投函する手間を省き、書き間違いやデータの読み取りミスを減らせることが想定され、調査データの質の向上が期待されます。

今回Web回答が導入されたのは、三世代コホート調査に妊婦さんのパートナーとして参加され5月19日(木)以降の「健康と生活習慣に関する調査票(三世代コホート:1歳時お父さん用)」の調査票発送対象となった方と、地域住民コホート調査で9月以降に調査票発送対象となった方です。対象となる方には、専用ログインIDとURLを記したご案内を郵送しております。回答にあたって、対象者の方が個人情報を記入する必要はありません。



質問の回答方法は、選択肢から選ぶ方式と、文字を打ち込んで記述する方式がある

東北大学オープンキャンパス2016へ高校生が続々と

7月27日(水)、28日(木)と東北大学オープンキャンパスが開催され、東北各地からたくさんの高校生が訪れました。その数、星陵キャンパスだけで総計5,700人を超えるました。

ToMMoは、初日の27日に、富田博秋教授(メンタルヘルスケア推進室長)による講演「メンタルヘルスと脳科学」を開催、こころの健康について基礎知識から、最新の研究までお話ししました。

また、最先端のゲノム医科学施設が見学できるツアーでは、計55名が普段は見ることが出来ないスーパーコンピュータやバイオバンク

施設、次世代シーケンサーなどについて説明を受けながら、興味深く見て回りました。

2日間通して展示も出展し、東北メディカル・メガバンク計画のこれまでの歩みや、三世代コホート調査の紹介、仙台市科学館で常設展示中の「ATGCナノの旅」の簡易版も設置されました。

この他、模擬講義も開催され、「医療の進歩に必要な人材とは:遺伝カウンセラー」と題し、川目 裕教授(遺伝情報回付推進室長)が登壇

したほか、吳 繁夫副機構長が「小児科医という仕事」と題して最新の診断方法も交えてお話ししました。



メンタルの病気は客観評価や原因に基づいた治療法の開発が困難であったが、昨今は研究が進み理解されつつあると話す富田教授



会場ではご家族ごとに、ToMMoスタッフが調査について説明し、ご質問にお答えしました

各地へ出張し三世代コホート調査受付

三世代コホート調査に興味のある方から「参加したいけれど、なかなか地域支援センターまでは行けないんです」、「妻の通っている病院は遠い上に、時間の都合が合いません。他の機会があれば、参加しやすいのですが」といった声をいただきました。そんな皆さんのために、県内各地でのご参加の受付をはじめました。

7月から9月は塩竈市、利府町、大崎市、登米市、蔵王町、村田町へ出張しました。

対象はご家族が三世代コホート調査に参加していらっしゃる20歳以上の方で、会場では採血・採尿、

たった1塩基の違いが体内環境に与える影響の一端を解明へ ～酵素の構造解析からみえたこと～

8月16日、国際科学誌 *Scientific Reports* に公開されたのは論文「代謝物の量的な多様性の構造的起源」。今回初めて、全ゲノム解析と代謝プロファイリングと構造解析を組合せた成果を報告しました。

ヒトの遺伝子は、同じ「ヒト」でも、たくさんの違いがあるように、多様性に富んでいます。そんな遺伝子から作られる体内的酵素タンパク質(以下酵素)もまた、多様性に富みます。体の中の酵素は、食べたものを消化分解するだけでなく、呼吸をする際なども、それぞれの酵素が違った働きをします。そんな酵素が、多様性をもつとなると、どうなるのでしょうか。今回の研究では、たった一塩基の違いであっても、酵素のどの位置に変異があると体内的環境に影響がありそうか、その一端を明らかにしました。

ToMMoでは、今回コホート調査にご協力頂いた512人を解析対象とし、NMR※を用いて解析を行っている血漿中の37種類の代謝物に関するゲノム解析を行い、代謝物と遺伝子との関係を調べました。その結果、5つの代謝物と5つの遺伝子変異に対して相関をみいだしました。これらの変異は、全てミスセンス変異と呼ばれ

る変異で、遺伝子を元につくられる酵素に変異が入るものでした。また、これらは酵素の活性部位※から離れたところに変異がありました。一方で、この5つの代謝物に関してさらに解析を進め、フェニルアラニンの血中濃度が高い人の遺伝子解析したところ、フェニルアラニンを代謝する酵素内に、2つの希少変異を有することを見出しました。そして、この酵素の構造解析を行ったところ、いずれも活性部位に近い場所に変異があり、酵素の働きに大きな影響を与えていたことが考えられました。

今回の結果から、酵素の構造上で活性部位から遠い位置の変異は、集団内で変異の頻度が比較的高い(ある一定の人に変異がみられる)が、代謝物に与える影響が小さく、活性部位から近い変異は、集団内頻度が低い(ごくまれな変異)が変異の影響は相対的に大きい(図1)、という関係が示唆されました。本成果は、遺伝的多様性を分類する新たな手がかりとなるほか、個人のゲノムに合わせた個別化医療・個別化予防につながる重要な基礎研究です。

研究の中心となった小柴 生造准教授(オミックス解析室長)は「今回の研究でタンパク質の構造的多様性が代謝環境に大きな影響を与えていたことが明らかになった。今後は解析対象数を増やして、代謝環境の多様性に影響を与える各種要因をより詳細に明らかにしていきたい」と話しています。

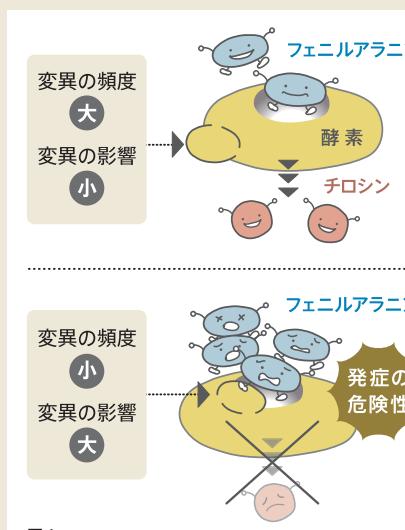


図1:
酵素により、フェニルアラニンはチロシンに代謝される。

※ NMR(核磁気共鳴): 低分子化合物の分子量や構造を決められる装置。定量性に優れている。分子中の各原子がもつ核磁気モーメントを測定している。

※ 活性部位: 酵素が、代謝する物質と結合する部位。化学反応がおきる位置。



コホートの進捗

	目標リクルート人数	実参加者数(人)(平成28年8月31日現在)	現状と今後
地域住民コホート調査	8万人 ●宮城県5万人 ●岩手県3万人	84,068 ●宮城県 52,207 ●岩手県 31,861	郵送によるその後のアンケート調査 ●平成25年度にご参加頂いた方々に2月までに発送済み ●平成26-27年度にご参加いただいた方々に9月から発送中
三世代コホート調査	7万人 ●主に宮城県	62,646 ●妊娠・母親: 21,312 ●新生児: 17,373 ●兄・姉: 8,679 ●父・親: 7,602 ●祖父母: 6,576 ●その他家族: 1,104	●9月30日で妊婦さんの新規お声掛け完了 ●10月以降、ご家族のリクルートを継続 (平成29年3月31日まで)
総計	15万人	146,714	●二次調査: 平成29年度より両コホート調査で実施

研究成果

2016年6月から2016年9月までに公刊された主な論文は以下の通りです。東北メディカル・メガバンク計画の全体デザインとミッションについての論文が発表されました。発表論文の全リストは、ウェブサイトで公開しています。

- Shinichi Kuriyama et al. The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission *Journal of Epidemiology*, 2016; 26(9): 493-511. doi: 10.2188/jea.JE20150268
- Naoki Nakaya et al. Psychological Distress and the Risk of Withdrawing From Hypertension Treatment After an Earthquake Disaster *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, doi: 10.1017/dmp.2016.102
- Seizo Koshiba et al. The structural origin of metabolic quantitative diversity *Scientific Reports* 6, Article number: 31463 (2016), doi: 10.1038/srep31463
- Naoki Nakaya et al. Partners' Ongoing Treatment for Chronic Disease and the Risk of Psychological Distress after the Great East Japan Earthquake *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* Vol. 239 (2016) No. 4 August p. 307-314 doi: 10.1620/tjem.239.307
- Daisuke Saigusa et al. Establishment of Protocols for Global Metabolomics by LC-MS for Biomarker Discovery *PLoS ONE* 11(8): e0160555, doi: 10.1371/journal.pone.0160555
- Yonghu Sun et al. Fine-mapping analysis revealed complex pleiotropic effect and tissue-specific regulatory mechanism of TNFSF15 in primary biliary cholangitis, Crohn's disease and leprosy *Scientific Reports* 6, Article number: 31429 (2016), doi: 10.1038/srep31429



Biobank & Distribution Situation

試料保管状況 (平成28年8月31日時点)	分譲対象試料	分譲対象情報	分譲件数・データ公開・シェアリング状況						
<ul style="list-style-type: none"> ● 試料提供者数(実数): 約137,600人 ● 保存試料数: 2,540,400本 <table border="1"> <tr> <td>宮城地域</td> <td>850,800 本</td> </tr> <tr> <td>三世代</td> <td>1,172,400 本</td> </tr> <tr> <td>岩手地域</td> <td>517,100 本</td> </tr> </table>	宮城地域	850,800 本	三世代	1,172,400 本	岩手地域	517,100 本	<ul style="list-style-type: none"> 日本人1,070人分の全ゲノム解析に基づくゲノムパネル(1KJPN)の対象者の試料: ● DNA ● 血漿 ● 血清 ● EBウイルス不死化細胞株(一部対象者) 	<ul style="list-style-type: none"> 同左記載対象者の ● 基本情報(年齢・性別) ● 健康調査情報 ● ゲノム配列情報(一塩基多様体の個人毎遺伝型) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 分譲審査承認件数: 13件(平成28年8月まで) ● 簡易DTAによる1KJPN/2KJPN SNV頻度情報ダウンロード件数: 総計2,626件(平成28年9月5日まで)
宮城地域	850,800 本								
三世代	1,172,400 本								
岩手地域	517,100 本								