

30—7 精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と 利活用拡大のための基盤研究

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター
メディカル・ゲノムセンター／神経研究所
後 藤 雄 一

総括研究報告

1. 研究目的

国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が関与している、精神疾患患者を主に対象とした包括的前向き試料収集（NCNP バイオバンク）、骨格筋レポジトリ等を、試料と情報を管理する人的・物理的・組織的システムを総合的にさらに改良し、それらバンクの利活用を格段に推進させる方策を企画、実施することを目的とする。

NCNP でしか収集できない研究資源（筋、髄液等）を取り扱うシステムを構築・運用する、もしくは、日本全体をカバーするシステム（知的障害、脳バンク等）の中核となり、新たな診断バイオマーカー、治療法を開発する研究開発事業への試料提供を拡充させる。知的障害、認知症などの患者数が多い疾患、神経・筋疾患などの希少疾患の両方に対応し、ナショナルセンターとして当該疾患の病因・病態解明や新規治療法開発に資するバイオリソースを大学・企業の研究者に供給し、疾患研究を一層推進する。

2. 研究組織

主任研究者

後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者

服部功太郎 国立精神・神経医療研究センター

竹下 絵理 国立精神・神経医療研究センター

波多野賢二 国立精神・神経医療研究センター

井上 健 国立精神・神経医療研究センター

吉田寿美子 国立精神・神経医療研究センター

功刀 浩 国立精神・神経医療研究センター

松本 直通 横浜市立大学

井上 悠輔 東京大学

研究協力者

阿部ちひろ 国立精神・神経医療研究センター

坂井 千香 国立精神・神経医療研究センター

松島 雄一 国立精神・神経医療研究センター

3. 研究成果

1) NCNP バイオバンクの拡充と広報

臨床情報の収集とデータベース構築については、NCNP バイオバンクとして、国立精神・神経医療研究センター病院での精神疾患患者の血液や髄液の収集・登録を継続しており、また電子カルテとの連携では、従来の病名情報に加え、処方・注射・患者プロフィール（アレルギー）・検体検査情報をオンデマンドで連携するシステムを開発した。

また、当センターでは、これまでの歴史的経緯から、幾つかのバイオバンク関連データベースが平行して動いており、NCNP バイオバンクに、知的障害症例の DNA やリンパ芽球、てんかん手術脳など試料の組み入れ作業を継続した。NCNP バイオバンクの活動の理解が進み、パーキンソン病、他の神経疾患などの研究事業におけるバンク関連部分の役割分担の依頼が増加している。

2) 骨格筋レポジトリへの継続的支援

骨格筋レジストリーの研究利用の実績を踏まえ、ゲノム診断拠点形成事業、ゲノム医療実現化プロジェクト等と連携し、活動の拡充、共同研究利用を推進させた。

3) 他のセンター内バンク事業、疾患レジストリー事業との連携

NCNP が中核となり日本ブレインバンクネット (Japan brain bank net; JBBN) 事業が進められており、その活動に協力した。

また、バンク事業の連携は、ナショナルセンター間、さらに他のメガバンクなどを含むオールジャパン体制へと拡大しており、NCNP バイオバンクはそれらの活動の主導的立場で活動を行った。

4) バイオリソースの利活用の拡大

利活用推進委員会を介したバイオリソース利活用実績 (共同研究、分譲) は順調であり、髄液を中心に H30 年 4 月以降の提供数は、NCNP 内 10 件、NCNP 外部 24 件であり、そのうち、分譲による提供は 8 件であった。手続き中・契約待ち・協議中の案件は 10 数件に上る。

5) 上記活動を行うための倫理的問題等への対処

利活用推進委員会を倫理委員会、受託共同研究審査委員会と連携して手順の簡素化、提供までの時間の迅速化を目指す活動を継続させている。一方で、商業利用に関する試料の利活用のあり方、特に付随する情報の利活用の側面からの手続き規制と、機関をまたぐ活動に関する倫理審査のあり方について検討し、この議論はナショナルセンター間でも行っている。

4. 今後の方向性

① 情報：センター内のバイオリソース統合化とともに、ナショナルセンター・バイオバンク事業 (NCBN)、他のメガバンク事業との連携が重要な課題である。さらに、難病レジストリーやゲノム情報共有などは国際連携を視野に入れた柔軟な対応を図る必要がある。

② 脳バンク：日本バイオバンクネットワークを構

築する AMED 研究費での活動を補足しながら、当センターが担う中央事務局機能を充実させる。

③ 生体試料の科学性：組織、細胞、DNA や RNA、タンパク質等の採取保存法の SOP を策定し標準化を図る。特に、ISO などの国際標準化の動きに対応して進める事が肝要と考える。

④ 利用促進：広報活動の強化と利活用推進委員会の規程確定と倫理委員会等との機能分担を明確にする。また、NCBN を含めた、オールジャパン体制への主導的な活動を今後も行ってゆく。国の研究倫理指針の統合化を見据えて、バイオバンク関連研究の倫理についても情勢が変わりつつある。それに対応する準備を進めている。

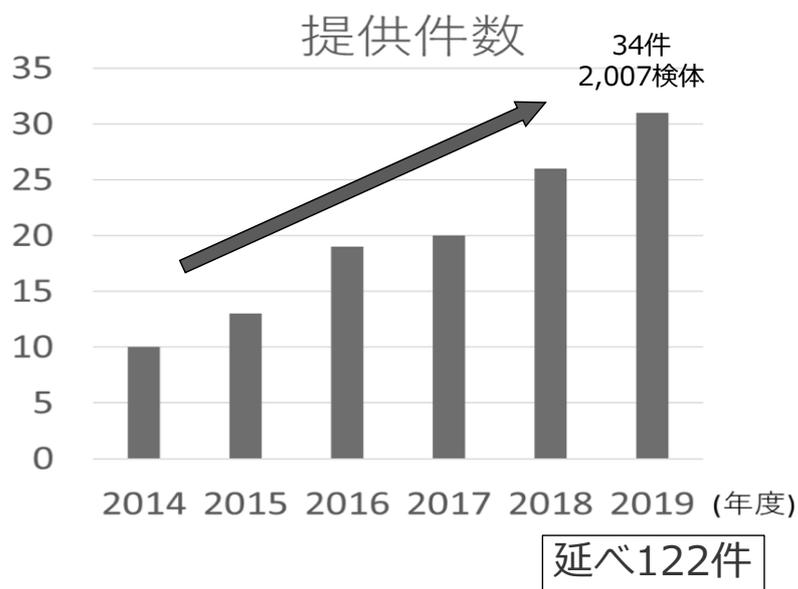
5. 研究発表

(学会発表)

- 1) Ogishima S, Murakami Y, Goto Y, Hirata M, Imoto S, Matsuda K, Miyamoto Y, Morisaki T, Morita M, Nagami F, Nakae H, Nishihara H, Suzuki K, Yokota H, Takagi T. Research and development of biobank network and operational support for promotion of utilization of biobank toward realization of genomic medicine. The Annual Meeting of International Society for Biological and Environmental Repositories, Shanghai, China, 5.7, 2019
- 2) 松村亮、波多野賢二、服部功太郎、宮下由紀子、横田悠季、吉田寿美子、永井秀明、後藤雄一。バイオバンク付随情報の精度向上を目指した病院情報システムとのオンデマンド連携。第 39 回日本医療情報学会学術大会 2019 年 11 月 21 日～24 日 千葉市
- 3) 後藤雄一。ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク。AMED ワークショップ「ゲノム医療研究におけるデータシェアリング」, 東京, 2019 年 12 月 13 日
(論文発表)

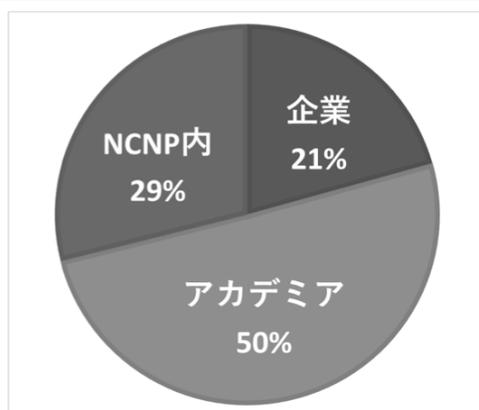
- 1) Takeshita E, Iida A, Abe-Hatano C, Nakagawa E, Sasaki M, Inoue K, Goto Y. Ten novel insertion/deletion variants in MECP2 identified in Japanese patients with Rett syndrome. Hum Genome Var. 18;6:48, Oct, 2019
- 2) Iida A, Takano K, Takeshita E, Abe-Hatano C, Hirabayashi S, Inaba Y, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Inoue K, Goto Y. A novel *PAK3* pathogenic variant identified in two siblings from a Japanese family with X-linked intellectual disability: case report and review of the literature. Cold Spring Harb Mol Case Study 13;5(6):a003988, Dec, 2019
- 3) Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, and Kunugi H. Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: A multiplex immunoassay study Translational Psychiatry, (2020) 10, 161 doi: 10.1038/s41398-020-0843-5
- 4) Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saito H, Matsuishi T, Goto Y, Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. J Med Genet. 2019 Jun;56(6):396-407. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105775. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30842224 (Cover page of June Issue)
- 5) 井上 悠輔. 人試料を用いる科学研究 バイオバンクと「約束」のあり方, 科学技術社会論研究(17) 156-163 2019年4月.
6. 知的所有権の出願・登録状況
なし

NCNPバイオバンク提供実績 (2014年4月～2020年3月)



NCNPバイオバンク提供実績 (2014年4月～2020年3月)

外部提供先:	88 件 (72%)
大学	35 件
公的研究機関	28 件
企業	25 件



精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの統合化と効率的運用の研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター
メディカル・ゲノムセンター／神経研究所 疾病研究第二部

職名 センター長／部長

氏名 後藤雄一

E-mail: goto@ncnp.go.jp

【要旨】

NCNP バイオバンクを中核に、NCNP で行われている各種バンク関連事業の統合化をめざす活動を行った。システムの機械的な統合よりは、その設立の経緯や運営資金等の違いを踏まえ、NCNP バイオバンクのシステムの利用や共有化を行う方式で連携を図った。この連携作業は、NCNP 内に止まらず、ナショナルセンター間、他のメガバンクとの連携を含むオールジャパン体制へと発展しており、それらの活動において NCNP バイオバンクは主導的な立場で活動を行っている。

【背景と目的】

2011 年から 6 つのナショナルセンターがネットワーク・連邦型のナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) を組織して、国立精神・神経医療研究センター内には NCNP バイオバンクシステムがローカルバンクの一つとして前向きな研究資料の収集と提供を担ってきた。さらに当センターには様々なバイオリソースが研究プロジェクト毎に収集されており、本研究ではそれらを一括管理して有効利用することで、臨床にも研究にも有用性のより高いバイオリソース・レポジトリを構築することを目指している。平成 27 年度に開始した発達障害バイオバンクを NCNP バイオバンクシステムへの組み入れを行い、独自の歴史をもち NCNP のモニユメント的

な骨格筋レポジトリの活用に資する支援を行う。特に、倫理指針や知的財産等の社会的手続きの変化に対応するために同じバンク事業として支援する。

さらに、昨今はゲノム医学、ゲノム医療の観点からバイオバンク事業の重要性が世界的に認識され、一大ムーブメントとなっている。我が国でも乱立気味のバイオバンクの連携を図る必要に迫られており、その動きの中核となって NCNP が動くことが要請されている。

【方法】

1) NCNP バイオバンクの拡充と広報

利用の推進を図るために、提供における迅速化と共同研究もしくは分譲のシステム化を確実に進める。NCNP バイオバンクシステムを利用した研究資源の収集を他の疾患、他の試料形態へ広げ、NCNP 及び NCNP 外の研究者に対して研究活用の機会を増やすように広報する。

2) 骨格筋レポジトリ事業への継続的支援

骨格筋レポジトリの研究利活用について継続して支援する。

3) 他のセンター内バンク事業、疾患レジストリー事業との連携

知的障害バイオリソース収集システムを 知的障害バイオリソース収集システムを診断サービスとの連動を残して一元化したため、さらにシステムの改良を行う。脳バンクなどの他のセンター内バンク事業や Remudy などの疾患レジストリー事業との連携を図り、できるだけ共通のプラットフォームの利用を進める。さらにナショナルセンター間、他のメガバンクの動きとも連動して活動する。

【結果】

1) 登録した試料をセンター内外の研究者や製薬企業等に提供するための「バイオバンク利活用推進委員会」が順調に活動した。特に、NCNP 内及び外部利用者に対する便宜をはかり、共同研究での提供に加え

分譲での提供(全提供数34件のうち8件)が増えた。

2) 骨格筋レポジトリは年間1000を超える症例数の登録が継続され、患者診断及び研究利用に大きく貢献した。

3) 他の研究事業で行われていたパーキンソン病患者試料の収集、てんかん外科患者の試料収集、など、NCNP バイオバンクシステムへの組み入れが実現した。また、ナショナルセンターバイオバンクネットワーク(NCBN)の活動と連動してバイオバンクの国際標準化について重点的に動いた。

さらに、AMED研究費によるオールジャパンの横断検索システム構築と運用に関するプロジェクトに参加し、バイオバンクジャパン、東北メディカル・メガバンクなどのメガバイオバンクとの連携活動事業が本格的に始まり、これら我が国のバイオバンクの中核として活動した。

【結論】

国立精神・神経医療研究センターにある種々のバイオリソースを統合する試みは着実に進んでいる。また、利活用の推進とともに、それらのシステムは、ナショナルセンターのミッションと合致するオールジャパン体制へと発展してきている。

ゲノム医療に関連する研究活動の基盤として、NCNPにおけるバイオリソース収集と利用は重要な役割を果たしており、今後さらに質、量ともに高めてゆく必要がある。

【考察】

国立精神・神経医療研究センターには、複数のバイオリソース活動が存在し、試料と情報の収集法の相違、準拠している倫理ガイドラインの相違(ICの内容の違いに反映)、保管・管理法の相違、運営資金の違いなどがある。したがって、これらを大きな枠組みとして一括統合を行うことは一筋縄ではいかない。しかし、NCNPバイオバンクシステムの確立を通して、その有用性、利便性、科学

性、倫理性が評価され、NCNP内研究者の活用意欲が高まることが統合化の原動力となると確信している。

また、当センターのバイオバンクシステムは、ナショナルセンター間、及び、オールジャパンでの連携体制においても中核となる活動を展開している。

【発表文献】

なし

【学会報告】

1. Ogishima S, Murakami Y, Goto Y, Hirata M, Imoto S, Matsuda K, Miyamoto Y, Morisaki T, Morita M, Nagami F, Nakae H, Nishihara H, Suzuki K, Yokota H, Takagi T. Research and development of biobank network and operational support for promotion of utilization of biobank toward realization of genomic medicine. The Annual Meeting of International Society for Biological and Environmental Repositories, Shanghai, China, 5.7, 2019

2. 松村亮、波多野賢二、服部功太郎、宮下由紀子、横田悠季、吉田寿美子、永井秀明、後藤雄一。バイオバンク付随情報の精度向上を目指した病院情報システムとのオンデマンド連携。第39回日本医療情報学会学術大会 2019年11月21日～24日 千葉市

3. 後藤雄一。ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク。AMEDワークショップ「ゲノム医療研究におけるデータシェアリング」, 東京, 2019年12月13日

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

精神・神経疾患バイオバンクにおける標準化に関する研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター

職名 部長

氏名 服部功太郎

【要旨】

国際標準化機構 (ISO) のバイオバンクについての専門委員会 (TC276/WG2) の委員として国内や国外の委員と協調しつつ規格文書作成に参画した。バイオバンク国際標準の基本文書となる ISO 20387「バイオバンキングの一般要求事項」は 2018 年 8 月に制定され、日本語訳作成のとりまとめを行った。また上記 ISO 20387 の実装ガイド文書である ISO 22758 および、バイオバンクの処理のバリデーションに関わる文書 ISO 21899 の作成をすすめ、前年度集約した NCBN の意見を可能な限り反映させることを目指した。その結果、科学的に必要なかつ NCBN では概ね対応可能な文書となりつつある。出版までその努力を続けたい。また、今年度より NCNP における認定準備も開始した。

【背景と目的】

ヒト試料を用いた研究においては、再現性向上が課題となっている。再現性不良の原因の 46-68% は分析前条件によるものと推定されており (Kaushik, 2014)、研究ごとの採取・処理条件の違いや低品質な試料が研究成果の再現を阻んでいると考えられる。この解決には試料収集の標準化が必要である。更に、近年オミックス解析をはじめとする分析技術の進歩により、より高い品質の試料も求められている。本研究では、科学的な要請と国内外の現状から、どのような標準であるべきかを検討し、国際標準の作成に貢献し、NCBN

と NCNP の標準化を推進することを目的である。期待される成果としては、日本の意見が反映された国際標準ができ、NCNP と NCBN のバイオバンクの国際標準への対応が可能となり、長期的には研究の再現性、トレーサビリティの向上等により、医学研究に貢献することが見込まれる。

【方法】

1) 国際規格の作成参加

国際標準化機構 (ISO) の技術専門委員会 (TC276) におけるバイオバンクをテーマとしたワーキンググループ (WG2) の国内委員会 (月 1-2 回)、国際委員会 (年 2 回) へ参加し、文書作成に貢献した。2020 年 3 月からは WG2 主査として、国内意見のとりまとめを担当している。

具体的には国内委員会において日本側の意見を集約し、文書へのコメントの提出、国際会議での意見表明や、各国コメントへの対応などを通じて日本側の意見を反映させることを目指した。

2) NCNP における実装

コンサルタントを選定し、必要な資源 (要員、設備) を検討した。体制を明確にし、手順書作成の担当者を選定した。具体的内容は結果・考察で記述する。

【結果・考察】

1) 国際規格の作成参加

① ISO 20387

基本文書である ISO 20387「バイオバンキングの一般要求事項」については 2018 年 8 月に制定され、我々が中心となって日本語訳を作成し 2019 年 4 月に日本規格協会より出版された。

② ISO TR 22758「ISO 20387 の実装化のためのガイダンス文書」

本文書に対する日本の基本方針としては「バンクが実装できるようにすること、審査機関が

審査できるようにすることを目指しつつ、コスト・実現可能性を考慮して審査が厳しすぎないようにすることを目指した。

具体的には前年度に実施したNCBNアンケート調査等にもとづいてつくられた日本の方針（下表）を反映できるように試みた。日本の意見は概ね認められた（下表「対応」の✓）。

対応	項目			コメント
✓	公平性		4.2	どのように担保するのか説明必要
△	機密性		4.3	どのように担保するのか説明必要
✓	責任		5.1	記録の例示必要
△	ガバナンス		5.3	例示が必要。最小限にしたい。
✓	資源		6.1	「施設によって必要な要素は異なる」との制限欲しい
✓	財政的 実現性		6.1. 2	例示が必要。
✓	訓練		6.2. 3.1	「客観的証拠によって教育を受けたことを実証できれば良い」等を追加したい。
✓	訓練		6.2. 3.2	「施設によって判断基準は異なる」との制限欲しい
✓	外部 プロセス		6.4. 1	どのように審査するか。委託先も 20387 認定か要検討。
△	外部製品		6.4. 1.5	バンクがロットごとに評価必要か証明書あればよいか。

③ ISO 21899 「バイオバンクの生物材料のプロセッシングのバリデーションとベリフィケーションに関する一般要求事項」

本規格案はバイオバンクの試料処理の方法についてのバリデーションとベリフィケーションに関する文書であり、かなり厳しい内容であるものの、日本の基本方針としては「ISO 20387 を骨抜きにしないため本文書は必要であるものの、可能な限り過度な要求事項は除き、適切なものとする」である。最終的に日本の意見が全て反映されたというわけにはならなかったものの、下記の点では成果をあげられた。

- (A) オミックス等を含む将来あるいは全ての用途についてバリデーションを求めないことを確認した（そのように解釈できる表現となったうえ、プロジェクトリーダーから言質を得た）。
- (B) 外部精度管理を必須ではなくした。（将来的には有用であるものの、日本で全ての用途に対する精度管理体制をつくるのは不可能であり、必要でもないため）
- (C) 「継続的バリデーション」という、大きな負担が継続的に発生するリスクのある表現をなくした。

2) NCNP における 20387 認定取得準備

2019年11月よりNCNPバイオバンクのISO 20387認定取得の準備を開始した。過去には当センター臨床検査部のISO 15189認定のコンサルタントでもあり、国内委員でもある北川隆氏にコンサルティングを依頼した。今年度は、まず、認定取得に必要なかつ重要な資源（足りない設備や要員）を調査した。その結果、専用のフリーザー室、隔離されたDNA処理室が必要であることが判明した。また、要員として複数の職員の常勤化が必要であると考えられた。スタッフの教育も必須であり、全員で要求事項の読み合わせを行うとともに、マ

ネジメントシステムの心臓部といえる ISO 9001 について、横田悠季が中心になって分かり易い資料を作成し講義のシリーズを開始した。

【結論】

国際規格 ISO 20387 について日本語訳や、実装ガイド文書 22758 の作成を委員の一人として行った。今後、国内における審査体制の構築にも貢献していく予定である。同規格の要求水準は高いものの、NCNP を含む NCBN は対応できる可能性が高い。NCNP における認定取得の準備を進めつつ、他の NC にも情報共有を行い、バイオバンクの標準化に主導的な役割を果たしていきたい。

【発表文献】

1. ISO 20387 バイオバンキングの一般要求事項、日本規格協会、2019.4
2. ISO/DIS 21899 General requirements for the validation and verification of processing methods for biological material in biobanks, ISO, 2019.6

【学会報告】

ISO 20387「バイオバンクの一般要求事項」の紹介、口頭、服部功太郎、第8回バイオバンク連絡会、2019/10/25, 国内.

【知的所有権の出願・登録状況】

該当なし

精神・神経疾患バイオバンクの構築と病態解明

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター病院小児
神経科

職名 医員

氏名 竹下絵里

Email erit@ncnp.go.jp

研究協力者

中川栄二 (国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科)

後藤雄一 (国立精神・神経医療研究センターMGC)

【要旨】

本研究では、精神・神経疾患を有する家系に対して系統的に遺伝学的解析を行うために、国立精神・神経医療研究センター内に患者臨床情報と試料を登録・保存するシステムを確立する。特に、知的障害、てんかん、発達障害に関する臨床情報データベースを構築することにより、精神・神経疾患の病態解明、診断と治療方法の開発を行う。知的障害、てんかん、発達障害の遺伝学的解析については、病院の臨床ゲノム外来を通じて臨床情報と併せて必要な試料をバイオバンクに登録し、当センターMGCでリサーチ・レポジトリとして確立された臨床情報データベース構築に活用し、疾患の病態解明を行う。得られた解析結果は、臨床情報と併せて検討し、精神・神経疾患を有する家系の遺伝カウンセリングを実施し、診療にフィードバックすることで、基礎研究と臨床の連携をはかる。

【背景と目的】

精神・神経疾患の中でも、知的障害、てんかん、発達障害は、さまざまな遺伝性疾患で認める症状であり、その原因は多彩である。近年、網羅的遺

伝学的解析技術の進歩により、今まで原因不明とされてきた知的障害、てんかん、発達障害の責任遺伝子が明らかになってきているが、同定された遺伝子変異が真の病因であるかを判定する上では、臨床情報との比較・検討が重要である。本研究では、知的障害、てんかん、発達障害に関する臨床情報データベースを構築することにより、精神・神経疾患の病態解明、診断と治療方法の開発を行うことを目的とする。

【方法】

知的障害、てんかん、発達障害の遺伝学的解析については、病院の臨床ゲノム外来を通じて臨床情報と併せて必要な試料をバイオバンクに登録し、当センターMGCでリサーチ・レポジトリとして確立された臨床情報データベース構築に活用し、疾患の病態解明を行う。得られた解析結果は、臨床情報と併せて検討し、精神・神経疾患を有する家系の遺伝カウンセリングを実施し、診療にフィードバックすることで、基礎研究と臨床の連携をはかる。

【結果】

- 1) 知的障害を主とする精神・神経疾患の遺伝学的解析データベースについて、2020年1月末までに656家系の登録を行った。
- 2) 臨床情報データベース構築、対象の主治医への結果報告、遺伝カウンセリングを行った。1~328家系については、男児を中心に非症候性X連鎖性知的障害の原因19遺伝子 (*FMR1&2*, *IL1RAPL1*, *TM4SF2*, *FTSJ1*, *FACL4*, *DLG3*, *ZNF41*, *PQBP1*, *PAK3*, *AGTR2*, *ARHGEF6*, *GDI1*, *OPHN1*, *RPS6KA3*, *SLC6A8*, *ARX*, *MECP2*, *ATR-X*) を解析し、329~650家系については *FMR1* 解析 (鳥取大学難波先生、足立先生)、*MECP2* 解析 (当センター)、アレイ CGH (当センター) を行った。このうち、*MECP2* 解析については、全例に直接シーケンス法で微小変異の有無を解析し、さらに表現型から Rett 症候群が

疑わしい家系には MLPA 法でエクソンレベルの欠失・重複を確認した。MECP2 解析は 650 家系まで終了し、このうち MECP2 変異陽性例は 51 例、直接シーケンス法で判明した微小変異が 44 家系、MLPA 法で判明したエクソン欠失が 7 家系であった。

3) 登録された 656 家系のうち、解析を行った 649 家系までの遺伝学的解析結果を主治医に報告し、必要な追加検体・臨床情報収集を行った。遺伝カウンセリングを希望した家族に対しては遺伝カウンセリングを行った。臨床情報（知的障害、発達障害、てんかん）と遺伝学的解析結果をデータベースに順次記載・更新した。

【結論】

知的障害、発達障害、てんかんを主とする精神・神経疾患の遺伝学的解析データベースを構築し、情報の更新および結果のフィードバックを行った。

【考察】

知的障害、発達障害、てんかんを主とする精神・神経疾患の遺伝学的解析データベースは登録数が 656 家系に及んでおり、日本でも有数のバイオバンクとなっている。また、当センター内で研究所と病院が連携することで、遺伝学的解析結果と臨床情報を併せて検討し、基礎研究と臨床の連携をはかることが可能となっている。今後も症例数を増やし、網羅的遺伝学的解析と組み合わせることで新たな疾患の病態解明、診断と治療方法の開発に発展させることを目指していく。

【発表文献】

1. Takeshita E, Iida A, Abe-Hatano C, Nakagawa E, Sasaki M, Inoue K, Goto Y. Ten novel insertion/deletion variants in MECP2 identified in Japanese patients with Rett syndrome. Hum Genome Var. 18;6:48, Oct, 2019

2. Iida A, Takano K, Takeshita E, Abe-Hatano C, Hirabayashi S, Inaba Y, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Inoue K, Goto Y. A novel *PAK3* pathogenic variant identified in two siblings from a Japanese family with X-linked intellectual disability: case report and review of the literature. Cold Spring Harb Mol Case Study 13;5(6):a003988, Dec, 2019

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

精神・神経疾患バイオバンクにおける臨床情報登録システムの研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター TMC 情報管理・解析部・病院 医療情報室

職名 室長

氏名 波多野賢二

E-mail khatano@ncnp.go.jp

【要旨】

バイオリソースデータベースの臨床情報の充実を目的に、電子カルテシステムと連携し、電子カルテシステムの臨床情報をバイオリソースデータベースにオンラインで送信するシステムを構築した。さらに電子カルテシステムとセンター外部の症例レジストリ・データベースとの情報連携のための環境整備・システム構築を行った。

【背景と目的】

バイオリソースが臨床研究に有効に活用されるためには、患者由来の検体が適切に管理されていることに加え、検体に付随する臨床情報が適切に収集され、研究に活用しやすい形で蓄積・管理されていることが重要である。近年、医療機関では電子カルテ等の情報システムが普及し、電子化された臨床情報がデータベースに保存されるようになり、臨床情報の二次活用の環境が整いつつある。本研究では、センター病院の電子カルテデータと連携したバイオリソースデータベースを構築および、センター内外の症例レジストリ・データベースとの情報連携のための環境整備を目的とする。

【方法】

1) 病院電子カルテシステムと NCNP バイオバンクの情報連携のさらなる拡充のため、オーダリング

情報の種別追加および、カルテ記録やレポートなどから、臨床研究に有用な情報を抽出するシステムの開発を行う。

2) 全国規模の症例データベースの標準形式である SS-MIX2 (厚生労働省電子的診療情報交換推進事業) ストレージを活用し、病院の診療情報システムの臨床情報とセンター内外データベースとの情報連携のシステムを構築する。

【結果】

1) 病院情報システムと NCNP バイオバンクの連携情報 (処方・注射・検体検査・患者プロフィール・病名情報) について、出力する情報の最適化を行い、効率的な連携が可能になった。カルテ記録やテンプレートなどからの情報抽出に関しては、テスト環境を作成し、予備的な検証を行った。

2) 2019 年度に、6NC 横断研究事業として各 NC の電子カルテ情報の統合ストレージが計画され、それに向けて SS-MIX2 ストレージを活用した診療データのオンライン送信の環境構築を行った。MCDRS と呼ばれる SS-MIX2 ゲートウェイ経由で、暗号化された診療情報を国際医療研究センターに設置されたセンターサーバーへ送信する試験を実施した。国際医療研究センターとの通信はインターネット VPN (仮想プライベートネットワーク) の拠点間通信で行い、必要なセキュリティを確保した。

【考察】

病院情報システムと NCNP バイオバンクの連携に関しては、2013 年から徐々に連携の環境整備、連携情報の拡充、自動化・省力化などに取り組んできた。今後は、カルテ記載・テンプレートなどの診療情報の連携について対応を進める必要があると考えている。

6NC 横断研究事業の電子カルテ情報の統合ストレージでは、SS-MIX2 標準ストレージのオーダリング情報 (病名・処方・検査・アレルギー

等)に加え、各施設の電子カルテシステムのテンプレート情報を XML 形式で拡張ストレージに格納し連携を行う計画である。このシステムをセンター内の情報連携にも適用することにより、バイオリソースデータベースへのカルテ記載情報の送信について進展が期待できると思われる。

診療情報の外部連携については、患者情報保護のため、セキュリティについては細心の配慮が求められる。今回構築してシステムでは、外部との通信に VPN を用い、情報の漏洩や書き換えを抑止して安全な通信を行える環境を構築した。

【結論】

センター病院の電子カルテデータと連携した

バイオリソースデータベースを構築および、電子カルテシステムとセンター外部の症例レジストリ・データベースとの情報連携のための環境整備・システム構築に取り組んだ。

【学会報告】

1. 松村亮、波多野賢二、服部功太郎、宮下由紀子、横田悠季、吉田寿美子、永井秀明、後藤雄一、バイオバンク付随情報の精度向上を目指した病院情報システムとのオンデマンド連携. 第 39 回日本医療情報学会学術大会 2019 年 11 月 21 日～24 日 千葉市

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

知的障害バイオバンクの試料を用いたアレイ CGH による網羅的ゲノム構造解析

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部

職名 室長

氏名 井上 健

E-mail kinoue@ncnp.go.jp

【要旨】

平成 15 年度より国立精神・神経医療研究センター内に、知的障害患者の血液から採取したゲノム DNA およびこれから樹立したリンパ芽球を登録し、これを用いたゲノム解析研究を実施してきた。これらの患者検体は、診断を目的とした知的障害関連遺伝子の解析を実施し、その結果を主治医にフィードバックすることによって、これらの患者の臨床診断に寄与するとともに、科学的有用性の高いバイオリソースの構築に大きく寄与して来た。本研究では、継続して知的障害の患者の網羅的ゲノム解析としてアレイ CGH 解析を実施し、得られたゲノム情報と主治医から得られた臨床情報との統合を行い、知的障害のバイオリソースの有用性をさらに高めていく。

【背景と目的】

精神神経疾患の臨床研究を推進させるためには臨床情報と試料をリサーチ・リソースとして保存・管理し、また研究者が利用しやすいように提供するシステムが不可欠である。本邦においてこういった精神神経疾患に関するバイオリソース整備が遅れており、早急な整備が望まれている。バイオリソースの価値は、質の高い臨床情報や遺伝学的情報が付帯することによって高くなる。本研究では、これまでの実績を活かし、さらに知的障害の血液 DNA 及びリンパ芽球の収集と臨床

情報の収集を継続し、これらにアレイ CGH 解析を用いた網羅的ゲノム解析によるゲノム情報を付帯させた科学的有用性の高いバイオリソースを構築することを目的とする。

【方法】

知的障害を呈する患者試料の収集は、従来通りの方法で継続する。患者 DNA を用いてアレイ CGH を用いた網羅的ゲノム研究を実施し、疾患原因あるいは脆弱性に関連したゲノム構造変異や多型を検出する。アレイ CGH 解析は、Agilent 社の Sureprint G3 Human CGH マイクロアレイ 8x60K を使用した。平均プローブ間隔は 33.3kb である。ドライ解析には Agilent 社が提供するソフトウェア Genomic Workbench を用いた。正常および疾患データベースとの照合により、abnormal, possibly abnormal, unclear, normal の 4 段階に分類した。これらのゲノム情報を臨床情報とともに患者試料に統合したデータベースを作成し、本邦において他に類を見ない質の高いバイオリソースを構築する。

【結果】

これまで継続的に解析されて来た網羅的アレイ CGH の解析対象家系は、平成 30 年 11 月末までに NCNP で収集した知的障害は 650 家系であり、平成 22 年 4 月以降に到着した 300 家系である。平成 31 年度は、20 家系の解析の登録・解析を実施し、3 家系で病因と思われる CNV を同定した。1 例で 47,XXY の染色体異常を確認し、これは同時に行われた G-band でも確認された。臨床的には運動発達の遅れとこだわりなど ASD 傾向を呈するが、知的には正常範囲の男児であった。1 例では chr14q12-q21.1 の 10.8Mb の欠失を同定した。この症例は、失調歩行、精神運動発達遅滞、小頭・短頭、低身長、特異的顔貌（歯間開大、高口蓋、下顎突出、大きな耳介）、脳梁形成不全、脳室拡大、

両側頭頂葉白質の異常信号、右斜視、側彎、鼠径ヘルニア、両足関節底屈制限、右外反踵骨などを呈し、G-band でも検出可能な大きなゲノム領域の欠失に見合う多彩は臨床症状が確認された。もう1家系では、chr2p14 に 129Kb の欠失を同定した。同 CNV は母親でも同定されたが、母方家系内に知的障害を有する家族が複数存在することから、家系解析を実施することとなった。本欠失により *ACTR2* と *RAB1A* の2つの遺伝子が破壊されるが、本疾患の責任遺伝子としては、*ACTR2* である可能性が高いと考えている。

【結論】

本年度は、解析検体数は8家計にとどまったが、非常に興味深い chr2q11.2 微細欠失症例を見出すことができた。

【考察】

知的障害を呈する患者のバイオリソースの収集をさらに進めた。平成31年度は新たに20家系のアレイ CGH 解析を実施し、その結果をこれまでの実績に統合した。これらの網羅的ゲノム解析データが付帯したバイオリソースは、全エクソーム解析や全ゲノム解析などのリソースとして、高い科学的有用性を持つものと考えられる。

【発表文献】

1. Hirasawa-Inoue A, Takeshita E,

Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Inoue K, Goto YI, Sasaki M. Static Leukoencephalopathy Associated with 17p13.3 Microdeletion Syndrome: A Case Report. *Neuropediatrics*. 2019 Dec;50(6):387-390. doi: 10.1055/s-0039-1693972.

2. Takeshita E, Iida A, Abe-Hatano C, Nakagawa E, Sasaki M, Inoue K, Goto YI. Ten novel insertion/deletion variants in *MECP2* identified in Japanese patients with Rett syndrome. *Hum Genome Var*. 2019 Oct 18;6:48. doi: 10.1038/s41439-019-0078-2.

3. Iida A, Takano K, Takeshita E, et al. A novel *PAK3* pathogenic variant identified in two siblings from a Japanese family with X-linked intellectual disability: case report and review of the literature. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5(6):a003988. 2019 Dec 13. doi:10.1101/mcs.a003988

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの統合化と効率的運用の研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター 病院
臨床検査部

職名 部長

氏名 吉田 寿美子

E-mail syoshida@ncnp.go.jp

【要旨】

精神・神経疾患の新しい診断・治療法の開発研究に資するために、バイオバンクは質の高い試料・情報を収集するだけでなく、利用を活性化させる必要がある。今年度は認知症学会など3件の出展・発表を行い周知した。その結果2019年度末の時点で34件の提供を行い、累計122件となった。外部施設が88件うち25件が企業提供であった。バンクを基盤に、うつ病や認知症、パーキンソン病、てんかん等多くの共同研究も開始された。活性化に伴い手続きや作業の負担も増加しているため、簡易化・パッケージ化・自動化などをすすめていきたい。

【背景と目的】

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)バイオバンク内には貴重な試料・情報が蓄積されており、更なる利活用の活性化が必要である。NCNPでは様々な研究活動が行われているが、検体の処理方法や精神疾患の症状評価などが標準化されておらず、研究横断的なアプローチが困難である。

【方法】

- 1) 学会等での広報活動。
- 2) 専門疾病センターや臨床研究との連携
バイオバンクを基盤として、専門疾病センターや臨床研究との連携を提案する。

【結果】

- 1) 認知症学会など3件の出展・発表を行い周知した。その結果2019年度34件の提供を行い、累計122件となった。外部施設が88件うち25件が企業提供であった。
- 2) 専門疾病センターとしては、うつ病センター、気分障害センター、認知症センターと連携、研究プロジェクトとしてはCFS研究、PET研究、光トポ研究と連携し、各研究推進を下支えすると共にレポジトリやコホートを共同で構築している。これら専門疾病センターやNCNP内研究プロジェクトには共同研究として試料・情報の提供を行っているため、利活用促進にも貢献している。

【結論】

学会での広報は利活用の促進となった。一方で、NCNP内の専門疾病センターや他の研究プロジェクトと連携する事は、研究そのものの活性化のみならず、利活用の活性化にも貢献している。

【考察】

バイオバンクは研究基盤整備事業だが、NCNP内部の研究プロジェクトのみならず、他のアカデミアや企業など、広く研究プロジェクトと連携する事で研究と利活用の両者の活性化を促す事が出来るので、今後も積極的に連携していきたい。

【発表文献】

1. Gotoh L, Yamada M, Hattori K, Sasayama D, Noda T, Yoshida S, Kunugi H, Yamada M. Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder. *Heliyon* 5: e01699, 2019
2. Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S,

Ishihara N, Minami N, Morimoto E, Maruo K,
Nonaka I, Komaki H, Nishino I, Sekiguchi M,
Sato N, Takeda S, Takahashi Y. Psychiatric and
neurodevelopmental aspects of Becker muscular
dystrophy. Neuromusc Disord 29: 930-939, 2019

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの統合化と効率的運用の研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部

職名 部長

氏名 功刀 浩

E-mail hkunugi@ncnp.go.jp

研究協力者：秀瀬真輔、服部功太郎

(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部)

【要旨】

本研究では、当施設のバイオリソースを用いて精神疾患の病態解明研究を行っている。今年度はMAGPIX®システムと精神科患者及び健常対照者の大規模脳脊髄液(CSF)検体を用いて、CSF中の炎症系および神経可塑性関連タンパク質の多分子同時測定を行った。その結果、APP(アミロイド前駆体蛋白質)、soluble CD(可溶性分化抗原群)30、GDNF(グリア細胞由来神経栄養因子)、IFN(インターフェロン)- β 、及び NCAM-1(神経細胞接着分子-1)が特性マーカーとして、HGF(肝細胞増殖因子)、IL(インターロイキン)-11、IL-29、S100B(S100タンパク質B)、TSLP(胸腺間質性リンパ球新生因子)、及び VEGF(血管内皮増殖因子)受容体2が状態マーカーとして精神疾患の病態に関与することが示唆された。

【背景と目的】

神経炎症や神経可塑性障害は、精神疾患の病態と関与することが示唆されている。マルチプレックス免疫アッセイは、複数のタンパク質を同時測定する方法として近年になり用いられている。一方、従来のCSFを用いたマルチプレックス免疫

アッセイでは、測定された炎症系タンパク質の種類やサンプル数が限られていた。また、CSF中の神経可塑性関連タンパクについては、その測定にマルチプレックス免疫アッセイが用いられたことはなかった。本研究は、比較的多数の精神疾患患者と健常者のCSF検体で、炎症系および神経可塑性関連分子を測定し疾患や臨床情報との関連を調べることで、精神疾患の炎症及び神経可塑性障害仮説について検証した。

【方法】

低容量サンプルから多数分子同時測定を行うことができるMAGPIX CCD imaging systemを用いてCSF384検体(統合失調症94名、双極性障害64名、大うつ病性障害104名、健常者118名)で測定を行った。マルチプレックス免疫アッセイキットとしてHuman Inflammation Panel 1 37-Plex(Bio-Rad)及びMagnetic Luminex Assay, 22-plex(R&D)を用いた。その結果、それぞれ37分子中19分子(炎症性サイトカイン)及び22分子中11分子(神経可塑性関連タンパク質)について、assay working range内の信頼性のある測定を行うことができた。

【結論】

炎症性サイトカインでは、健常対照者と比べてsoluble CD30が統合失調症で、IFN- β が統合失調症・双極性障害・大うつ病性障害でこの順番で有意に上昇しており、IL-11、IL-29、およびTSLPが統合失調症の症状と有意に負に相関していた。神経可塑性関連タンパクでは、APPおよびGDNFが統合失調症で、APPおよびNCAM-1が双極性障害で有意に減少しており、HGFおよびS100 β が症状では統合失調症、S100 β が双極性障害、HGFが大うつ病性障害の症状と有意に正に相関していた。

【考察】

本研究によって、炎症系サイトカインおよび

神経可塑性関連タンパク質を精神疾患のバイオマーカー分子群を示唆することができた。これらの所見は、精神疾患の炎症及び神経可塑性障害仮説を支持するものと考えられる。今回見出された炎症性サイトカインや神経可塑性タンパク質は、精神疾患の病態解明や治療法に貢献できる可能性がある。今後も、動物実験やさらに大規模な臨床研究によって有望なバイオマーカー分子に関する詳細な検討が行われることが期待される。

【発表文献】

1. Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I,

Matsuo J, Yoshida S, Ota M, and Kunugi H.
Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: A multiplex immunoassay study
Translational Psychiatry, (2020) 10, 161 doi:
10.1038/s41398-020-0843-5

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

Rett 症候群様表現型における全エクソーム解析を用いた遺伝学的解析

分担研究者

所属 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

職名 教授

氏名 松本 直通

e-mail naomat@yokohama-cu.ac.jp

【要旨】

Rett 症候群 (RTT) は神経発達のマイルストーンが退行する特徴的な神経疾患である。RTT 典型例は通常 *MECP2* 変異で惹起する。我々は、*MECP2* 陰性の RTT 典型例・非典型例に対して全エクソーム解析 (WES) を行いその遺伝的背景を明らかにすることを目的として解析を進めた。RTT クライテリアにもとづき typical RTT 11 例、atypical RTT 22 例、RTT-like phenotypes 44 例の計 77 例に対して WES を施行した。既知遺伝子 28 種の pathogenic あるいは likely pathogenic SNV を 39 例に同定した (N=39/77, 50.6%)。WES-based CNV 解析で 8 例に病的 CNV を認め (N=8/77, 10.4%)、*MECP2* を含む 6 遺伝子を巻き込んでいた。さらに次の 4 つの新規遺伝子を同定した：ATP6V0A1, USP8, MAST3, NCOR2。本研究で *MECP2* 陰性の RTT-phenotypes の新たな遺伝的背景が明らかになったとともに、網羅的解析が重要であることが示された。

【背景と目的】

レット症候群は、約 10000 出生に 1 人の頻度で発症する神経発達疾患である。生後 6-18 か月で発達が止まり、すでに習得した運動／言語機能の退行、自閉症症状、(主に手の)常同運動を示す。責任遺伝子は *MECP2* (Xq28) であり、典型例では 90% 以上の症例で変異が同定される。非典型型のレット症候群で、*CDKL5* (Xp22.13), *FOXG1* (14q13) の変

異によるものも報告されている。さらに HGMD には、62 個の遺伝子が報告されている (ver2018.2)。

【方法】

1) 対象症例

典型 RTT 35 例、非典型 RTT 29 例、RTT 様 51 例の計 115 例を対象とした。

2) *MECP2* 解析

全例にサンガー法で *MECP2* 解析を、19 例に *MECP2* の MLPA 解析を施行した。

3) WES 解析

MECP2 陰性の典型 RTT 11 例、非典型 RTT 22 例、RTT 様 44 例の計 77 例に対して WES を施行した。

【結果】

MECP2 変異を 38 例に同定し診断が確定した。*MECP2* 陰性 77 例の WES 解析で 39 例に病的 SNV を同定した (50.6%)。WES データを用いた CNV 解析で 8 例に病的 CNV を同定、最終的に 47 例 (典型 RTT 6 例、非典型 RTT 15 例、RTT 様 26 例) で遺伝学的に原因が解明した (61.0%)。未解決群 (典型 RTT 5 例、非典型 RTT 7 例、RTT 様 18 例) の中で 5 例で 4 遺伝子 (*ATP6V0A1*, *USP8*, *MAST3*, *NCOR2*) の病的バリエントが疑われ RTT 及び関連疾患の責任遺伝子の可能性が疑われた。以下の表に同定した確定バリエントの一覧を列挙する。

Gene	Reported phenotypes	Number of cases
<i>WDR45</i>	BPAN	5
<i>STXBP1</i>	EE	5
<i>SHANK3</i>	Phelan-Mcdermid syndrome, ASD	4
<i>UBE3A</i>	Angelman syndrome	3
<i>FOXG1</i>	Atypical RTT, congenital variant	2
<i>CDKL5</i>	EE, atypical RTT	1
<i>GABRA1</i>	EE	1
<i>SCN2A</i>	EE	1
<i>SCN8A</i>	EE	1
<i>GRIN2B</i>	DD with/without Seizures, EE	1
<i>IQSEC2</i>	Severe ID, microcephaly	1
<i>CAMK2B</i>	DD, ID	1
<i>CUX2</i>	ID, ASD	1
<i>CACNA1D</i>	Seizures	1
<i>CACNA1G</i>	Spinocerebellar ataxia	1
<i>ITPR1</i>	Spinocerebellar ataxia	1
<i>KIF1A</i>	Spinocerebellar ataxia	1
<i>SYNGAP1</i>	ID with epilepsy	1
<i>NALCN</i>	limb/face anomaly and DD	1
<i>NR2F1</i>	ID with/without optic atrophy	1
<i>IRF2BPL</i>	DD with seizures	1
<i>MAST1</i>	Autism and microcephaly	1
<i>COL4A1</i>	Schizencephaly**	1
<i>HDAC8</i>	Cornelia de Lange syndrome	1
<i>TCF4</i>	Pitt-Hopkins Syndrome	1
<i>PDHA1</i>	Pyruvate dehydrogenase deficiency	1
<i>PPT1</i>	Neuronal Ceroid Lipofuscinosis	1
<i>DNMT3A</i>	Tatton-Brown-Rahman syndrome	1
<i>MEF2C</i>	DD	1
<i>MECP2</i>	RTT	4

【結論】

典型 RTT 35 例、非典型 RTT 29 例、RTT 様 51 例の計 115 例を対象にシステマティックな遺伝学的解析を施行、47 例（61%）で遺伝学的原因が解明した。更に新規責任遺伝子候補 4 つが浮上し、本研究により RTT 及び関連疾患の遺伝学的背景が明らかになった。

【考察】

本邦における最大規模の RTT 及び関連疾患の遺伝学的研究によりその複雑な遺伝学的背景が明らかになった。従来想定されていた *MECP2*、*CDKL5*、*FOXG1* 以外に多岐にわたる遺伝子異常が関連しており網羅的な遺伝学的解析を進めることが原因特定に到る効果的アプローチであると考えられる。

【発表文献】

1. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto

M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saito H, Matsuishi T, Goto Y, Matsumoto N*. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. J Med Genet. 2019 Jun;56(6):396-407. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105775. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30842224 (Cover page of June Issue)

【学会報告】

1. Forum of Neuroscience 2019, Plenary talk, Naomichi Matsumoto, “RNA sequencing solved the most common but unrecognized pathogenic variant in Japanese nemalin myopathy”, Bedford Hotel and Congress Center, Brussels, Belgium, June 10, 2019
2. ESHG 2019, Naomichi Matsumoto, Kohei Hamanaka and Satoko Miyatake. “RNA sequencing solved the most common but unrecognized pathogenic variant in Japanese nemalin myopathy”(Poster) June 15-17, 2019, Gothenburg, Sweden
3. 2019 年 8 月 2 日, 日本筋学会第 5 回学術集会、松本直通(シンポジスト)「Whole exome sequencing で解決できない症例へのアプローチ」@東京大学伊藤国際学術研究センター
4. CNV research meeting, Naomichi Matsumoto (Invited speaker), “Long read sequencing for “difficult” regions”,AMED, Tokyo, Oct 8, 2019
5. PacBio ASHG 2019 Workshop, Naomichi Matsumoto (Invited lecturer), “Long read sequencing for disease-genome analysis: our experiences”, Hilton-Americas Houston, Houston, Oct 16, 2019
6. 2019 年 11 月 1 日, 第 53 回日本てんかん学会

学術集会・松本直通（シンポジスト）「EE/DEE 関連遺伝子研究の進歩」@神戸国際会議場・神戸

7. 2019年11月8日, 第64回日本人類遺伝学会学術集会・松本直通（シンポジスト）「ロングリードシーケンスによる疾患ゲノム解析」@長崎ブリックホール・長崎

8. 2019年12月12日, 第61回164委員会・松本直通「Long read sequencing による疾患ゲノム解析」@東京大学駒場IIキャンパス・先端科学技術研究センターENEOSホール

9. 2020年2月7, 2019年度合同成果報告会難治性

疾患実用化研究事業, 松本直通「希少難病の高精度診断と病態解明のためのオミックス拠点の構築」@大手町プレイスカンファレンスセンター

10. 2020年2月29日, 第15回広島臨床遺伝セミナー, 松本直通「オミックス・IRUD 解析拠点における希少疾患のゲノム解析」Webカンファレンス

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

精神・神経疾患バイオバンクの倫理に関する研究

分担研究者

所属 東京大学医科学研究所 公共政策研究分野

職名 准教授

氏名 井上悠輔

E-mail yinoue-kyt@umin.ac.jp

【要旨】

2017年および次年度（2020年度）に予定される個人情報保護法改正および同様に次年度に予定される研究倫理指針改正を踏まえつつ、我が国におけるバイオリソース・レポジトリに関する規制枠組み、およびNCNPにおける問題点を検討した。特に今年度は9月に「医学研究等に係る倫理指針の見直しに関する合同会議タスク・フォース」により示された「医学系研究等に係る倫理指針の見直しに関する主な検討事項及び今後の見直しの方向性について（案）」を指針改正の方向性に関する主資料として中心的に検討した。

【背景と目的】

本研究は、精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進を行う観点から、法・倫理の側面について検討を行うものである。バンクが多様な研究活動の基盤として科学的妥当性をもって機能するためには、関連する医療機関との連携が果たされ、試料本体の他、情報が適切に供給される仕組みが確保されること、そしてそれらが適正に管理され、ユーザーに供給される仕組みが整備されていることが不可欠である。こうした一連の流れが、また個々の疾患群や健常者などの対象について、社会・倫理的に妥当で安定した活動の展開のために、法・倫理的な論点を特定・抽出し、対応策を研究者および関係者との協議のもとに検討する。この計画方針

を引き続き今年度も維持した。

【方法】

本研究は、主に文献調査、海外の制度の動向調査、有識者・実務者へのヒアリングを専ら的手法としている。

【結果】

今回の指針改正に注目される点として、主に次のものを指摘できる。まず、第一に、指針間の齟齬の解消をめざした、指針の統合である。従来の「ゲノム指針」（「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」）、「医学系指針」（「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」）とを統合することで、指針をめぐるダブルトラックが生じている現状を解消することが期待される。

第二に、研究計画の審査に関する「一括審査」を原則として励行するというものである。その他、電磁的手段（オンラインも含め）による同意取得の導入といった、新しい概念もある。

第三に、研究目的と診断・治療目的の線引きの再編である。特にゲノム指針では、「新しい」というだけで治療・診断目的の検査も対象としてきた（診療・治療について研究の倫理審査をするのは無理がある）。

第四に、「遺伝子」「ゲノム」に特有の規定の見直しである。ゲノム指針は、倫理氏指針の中では最も前の時代の文章を多く残しており、当時の時代背景を繁栄して遺伝情報に関する過剰ともいえる例外主義・特別視にもとづく気体を多く残している。一方、ゲノム指針は、研究による参加者・市民・社会に及ぼす影響に最も過敏に対応してきた指針であるともいえ、逆にこの点が他の医学系研究においても参考になる場合がある。

【結論】

概して、バイオバンクへの影響は、先述の一括

審査への対応、電磁的手段に依る同意取得の解禁（遠隔地の医療機関・研究対象のリクルートに効果的か）などのほか、研究機関の定義の再編（取得機関の位置づけの変更）などが影響すると思われる。

【考察】

先の四つの点を、バイオバンクとの関係から課題と共に検討すると、以下のとおりである。第一の点は、特に従たる立場でバイオバンク・レジストリ構築にかかわる「取得機関」の課題が大きい。医学系指針では研究機関の外におかれているが、ゲノム指針では「研究機関」として位置づけられている。

第二の点は「原則、一研究一審査とし、研究責任者から付議する手続とする。」（前述の「今後の見直しの方向性」案）とした点である。「原則」がどの程度の要件なのか、またこれがどの研究についても満遍なく求められるかどうか、注目される。

第三の点は、最も注目される点である。ただ、この報告を執筆する時点で省みる限り、この点はほとんど前進できなかった点が悔やまれる。「知識」を得ることを主目的とする活動が「研究」に該当するという基準をどう考えるべきだろうか。

第四の点は、研究進行中の被験者・研究参加者

からの相談への対応、研究に伴う副次的所見への対応、地域集団を対象とする研究における説明のあり方など、むしろゲノム指針に発して他の医学研究にも採用されることになる点が挙げられている。一方、実地調査や個人情報管理者などの規定は、医学系指針との統合によって薄められる予定となっている。

なお、この文書（「今後の見直しの方向性」案）には、「バイオバンクの運営円滑化に資する対応」に関する記載があるが、この点の更なる検討が注目される（ただ、本報告書執筆時点において明らかになったパブリックコメントによれば、指針本体には該当する箇所が登場しない。ガイダンスにしっかり明記されるよう、パブリックコメントを通じて問題提起する必要がある）。

【発表文献】

1. 井上 悠輔. 人試料を用いる科学研究 バイオバンクと「約束」のあり方, 科学技術社会論研究 (17) 156-163 2019年4月.

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

Integrated Management in Biobanks in NCNP and Promoting Utilization

Yu-ichi Goto

Medical Genome Center/ National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry,
Tokyo

1. Aim of the study

We have established the bioresearch repository for genetic diseases with intellectual disabilities in NCNP since 2003. Moreover, we have maintained several repositories such as frozen and myoblast samples of neuromuscular disease, cerebrospinal fluid samples for mental and neurological disease, and so on. Now we attempt to integrate these NCNP repositories for clinical and research use. We have also been engaged in nation-wide biobank network to promote basic and clinical studies.

2. Members of the research group

Principal Investigator:

Yu-ichi Goto National Institute of Neuroscience & Medical Genome Center,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Members:

Kotaro Hattori	Medical Genome Center, NCNP
Eri Takeshita	NCNP Hospital
Kenji Hatano	NCNP Hospital
Ken Inoue	National Institute of Neuroscience, NCNP
Sumiko Yoshida	NCNP Hospital
Hiroshi Kunugi	National Institute of Neuroscience, NCNP
Naomichi Matsumoto	Yokohama City University
Yusuke Inoue	Tokyo University School of Medicine

3. Results of this study

(1) Expanding and propaganda of NCNP Biobank

We have continued the DNA and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with mental and neurological disorders. Use of CSF by researchers in academia and pharmaceutical companies is well expanding. Other specimens of other diseases such as epilepsy or Parkinson disease are also newly included in NCNP biobank systems.

(2) Supportive activity for Muscle Repository, Brain Bank and Intellectual Disability Bank in

NCNP

We supported the preexisted biobank systems in NCNP to promote utilization of the samples for research by means of recently established procedures of NCNP Biobank System. Samples in these biobanks have been utilized in genome analysis projects and basic biological studies (see Refs).

(3) Cooperation of NCNP biobank with national-center and nation-wide biobank network

NCNP biobank play a leading role on cooperation of national center biobank network (NCBN) and on activity of collaboration with Tohoku Medical Megabank, Biobank Japan and several academia-based biobanks.

4. Future Plan

We continue to refine the integrated management system for biobanks in NCNP. It is important to prepare the materials and the attached information for scientific research, especially genome research on mental, neurological and muscular diseases. And we prepare to introduce ISO approval for high quality procedures for biobanking in near future.

5. References

- 1) Takeshita E, Iida A, Abe-Hatano C, Nakagawa E, Sasaki M, Inoue K, Goto Y.
Ten novel insertion/deletion variants in MECP2 identified in Japanese patients with Rett syndrome. Hum Genome Var. 18;6:48, Oct, 2019
- 2) Iida A, Takano K, Takeshita E, Abe-Hatano C, Hirabayashi S, Inaba Y, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Inoue K, Goto Y.
A novel *PAK3* pathogenic variant identified in two siblings from a Japanese family with X-linked intellectual disability: case report and review of the literature. Cold Spring Harb Mol Case Study 13;5(6): a003988, Dec, 2019