

3-7 NCNP におけるバイオバンク機能の統合・標準化と 試料・情報の利活用推進のための基盤研究

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

NCNP に特徴的な研究資源（筋、髄液等）を取り扱うシステムを最大限活用し、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、ゲノム医療推進の基盤となる活動を継続させる。近年、バイオバンク試料のゲノム情報が大規模に解析されており、バイオリソースの科学的有用性を高まっており、試料と情報の提供を推進するバイオバンク事業により、臨床研究の推進に寄与することが目標である。

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

井上 健 国立精神・神経医療研究センター

飯田有俊 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

波多野賢二 国立精神・神経医療研究センター

松村 亮 国立精神・神経医療研究センター

井上 悠輔 東京大学

研究協力者

竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター

中川栄二 国立精神・神経医療研究センター

中村葉子 国立精神・神経医療研究センター

3. 研究方法

① NCNP バイオバンクの拡充と統合化（後藤、服部）

DNA 等の試料登録数：精神疾患 1,000 例以上、神経疾患 1000 例以上、知的障害 650 家系、てんかん手術脳 200 例以上、髄液 5,000 例以上、筋疾患培養細胞 200 例以上などのこれまでの実績に加えて、令和 4 年度は、登録数の増加を行うとともに、効率的な運営のための登録・提供に関する統合化を行う。

② バンクシステムの標準化（服部、波多野、松村）

バイオバンクの標準化が世界的に進んでおり、ISO 認証を受ける準備と受けたあとの継続維持を図り、研究資源としての品質を確保する。ゲノム情報、画像情報とバンク情報とのリレーション方策を検討・実践する。

③ センター内連携や 6NC/オールジャパン事業との連携活動（後藤、服部、飯田）

病院疾病センターとの連携、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)事業を継続しながら連携活動を行い、ゲノム医療推進の基盤となるオールジャパンでの活動を中核となり、ナショナルセンターのミッションを遂行する。

④ バイオリソースの利活用推進（吉田、飯田、井上健、井上悠輔）

個人情報保護法、倫理指針などに適切に対応し、アカデミア／産業界を含む研究者への資源提供を格段に進

める方策を企画し、実行する。分譲や共同研究での試料提供手続きの簡素化や情報のみの提供の推進などを進める。

4. 研究結果

① 拡充と統合化

令和4年度末までの累計では、凍結骨格筋 22,465 件 (R4: 1119 件)、培養細胞 2,216 件 (R4: 63 件)、脳脊髄液 6,465 件 (R4: 278 件)、血漿 9316 件 (R4: 1015 件)、血清 7,727 件 (R4: 970 件)、DNA 試料 10,868 件 (R4: 2,041 件)、手術脳組織 431 件 (R4: 106 件)、を収集した。

NCNP 内の MGC 筋レポジトリー、知的障害バンクの取り込みに加えて、専門疾患センター(認知症センター、てんかんセンター、気分障害センター)や病院・研究所等の研究プロジェクト(手術脳を用いた研究、CSF バイオマーカー研究、PET 研究、光ボト研究など)との連携活動を拡充している。その際、NCNP バイオバンクが担うのは、同意取得、試料輸送・処理を基本にして、必要により予診・症状評価、研究検査、採血、腰椎穿刺、再検査用保管等を行い、バンク登録・利用システムの統合化を図っている。

NCNP 脳バンクとの連携も諮っており、試料提供における手続きの共通化を目指している。

② 標準化

生体試料の科学性を担保する目的でバンクシステム運用の標準化が世界的な流れとなっている。NCNP バイオバンクは我が国における中核であり、分担研究者の服部は ISO 規格に関する日本委員会のメンバーとして、関連規格書の和訳や普及推進を務めるとともに、コンサルタントと協力して NCNP での ISO 認定のための施設整備、体制整備、文書整備を進めた。2021 年度より、競争的研究費で1名を常勤化し、また 2022 年度から始まった「バイオリポジトリー管理士」認定で受検した5名が全員合格した。さらに、4 人の常勤化を図ることになっている。この活動はナショナルセンター・バイオバンクネットワークの品質管理 WG を通して、他の NC とも共有した。

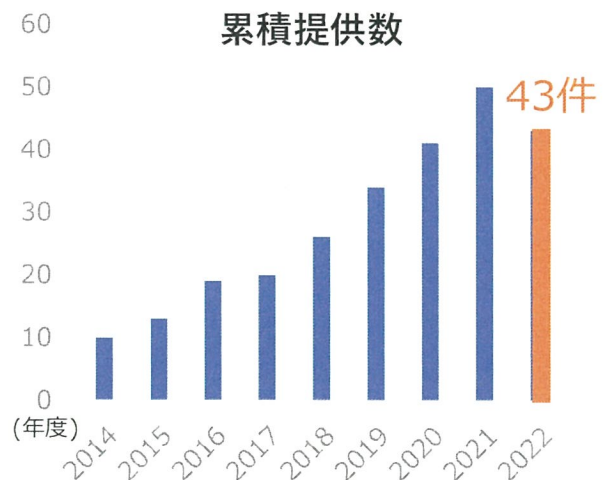
また、服部は、国内規格化(JIS 化)に関する研究課題(経産省)が採択され、原案作成委員会の委員長としても活動している。

③ 連携活動

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク事業(NCBN)、AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(ゲノム研究プラットフォーム利活用システム)(荻島班)などに参加し、オールジャパンにおけるバイオバンク事業の中核を担っている。一方、これらバイオバンクを基盤として進められているゲノム医療に関わる研究では、コントロールゲノム解析、難病全ゲノム解析事業、AMED 創薬基盤研究事業の GAPFREE4 などが進んでいる。

また、バイオバンク運営者の研究実施は、バンク利用の課題を抽出してよりよいバンク運営を目指す上には重要な活動であり、令和4年度は利活用推進室長の吉田が、気分障害センターと連携して、小児虐待経験と自閉的行動特性の関係を研究した。

④ 利活用推進



ISO20387 への対応のために、手順書作成、人材教育、日本適合性認定機構によるパイロット審査への準備で、利用制限をかけていたにも拘わらず、またコロナ禍の影響もありながら、昨年の 50 件に近い 43 件の提供が実施できた。

4. 今後の方向性

① 拡充と統合化

NCBN 及びオールジャパンでの提供手続きの共通化作業を進める。説明と同意に関するシステムの IT 化やデータ・セキュリティ及びデータの共有化を進めてゆく。

② 標準化

2023 年度中の ISO 認定を目指して、必要な文書の作成と体制と施設整備を行っていく。

③ 連携活動

NCBN での活動を中心に、バンク部門の連携事業を継続する。一方、ゲノム医療の推進における基盤として疾患バイオバンクの役割も継続的に果たしてゆく。

④ 利活用推進

広報活動の強化と利活用推進委員会の活動の推進を継続する。

5. 研究発表

(学会発表)

- 1) Goto Y: Present status and perspective for cooperation of national biobanks, and its influence on genomic medicine in Japan. Taiwan Ministry of Health and Welfare International Seminar, WEB, 10.7, 2022
- 2) 後藤雄一. 稀少疾患バイオバンクの利活用と課題, シンポジウム3「バイオリソースのきめ細かい活用にむけたバイオバンクのあり方」. 第7回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム, 岡山(ラヴィール岡山), 2022.7.8 (7.8-7.10)

- 3) 波多野賢二, 美代賢吾, 三原直樹, 平松治彦, 野口貴史, 渡辺浩, 北村真吾, 桜井理紗, 星本弘之, 向井まさみ, 田中勝弥. ナショナルセンターにおける電子カルテ情報を活用したリアルワールドデータ収集・提供基盤の構築事業 (JASPEHR) 第41回医療情報学連合大会 2021年11月.

(論文発表)

- 1) Tabata K, Ishiyama A, Nakamura Y, Sasaki M, Inoue K, Goto YI. A familial 2p14 microdeletion disrupting actin-related protein 2 and Ras-related protein Rab-1A genes with intellectual disability and language impairment. Eur J Med Genet. 2022 Mar; 65(3):104446.
- 2) Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. Stem Cell Reports 18:688-705, 2023 Mar

6. 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

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

042-341-2712

e-mail: hattori@ncnp.go.jp

【要旨】

国際標準化機構 (ISO) の委員として国内外の委員と連携しバイオバンクの標準化に貢献した。今年度はサブテーマである幹細胞、微生物のバイオバンキングについて各々の国際規格文書が発行された。また、前年度に引き続き ISO 20387 の日本国家規格化のためのヒアリングや校正に委員長として対応した。

NCNP バイオバンクにおける ISO 認定準備も進め、2023 年 2 月にパイロット審査に応募した。

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) においては ISO の情報共有とともに 6NC での共通利用申請に取り組み、NC 間の利活用の標準化も進めた。今後も引き続き、バイオバンクの標準化の推進に主導的役割を果たしていきたい。

【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とする。この活動により、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「バイオバンキングとバイオリソース」を主題としたワーキンググループ (WG2) の国内委員会、国際委員会に参加し文書作成に参加した。国内委員会では副委員長および WG2 主査として、国内意見のとりまとめ、国際会議への日本側意見の提出・説明を担当した。

2) JIS 原案作成委員会

バイオバンクの国際規格 20387 を国家規格化することを目指して JIS 原案作成委員長として、経産省ヒアリングや校正の対応を行った。

3) NCNP における実装

前年度に引き続き、コンサルタントの指導を受けつつ、施設・体制の整備や手順書の作成などをすすめた。具体的内容は結果・考察で記述する。

4) NCBN との連携

以上の状況は NCBN の品質管理ワーキンググループを通じて他の NC とも共有した。

【倫理】

本研究は、規格の作成や手順書の整備などに関わるものであり、倫理審査の対象とはならない。

【結果・考察】

1) 国際規格の作成参加

今年度は臍帯由来、骨髄由来の間質細胞（文献 1、3）、幹細胞（文献 4）、微生物（文献 2）の国際規格が発行された。本年度よりバイオバンクの保管容器の規格作成が開始された。これは試料品質に大きな影響をもつとともに、国内容器メーカーや自動保管庫メーカーなどにも影響を与える。そこで関係する企業等の意見も集約し、可能な限り規格への反映を試みた。その他、深海生物（海洋研究開発機構との連携）や寄生虫（寄生虫学会との連携）等についても国内意見の集約と表明を行った。

2) JIS 原案作成委員会

前年度に取りまとめた原案について日本規格協会、経産省の審議会などのヒアリングや指摘対応を行った。2023 年 5 月に制定予定である。

3) NCNP における 20387 認定取得準備

前年度に引き続き ISO 20387 認定取得の準備を行った。主要な点を列挙する。

- 手順書・基準書の整備：合計 123 本 2229 頁の文書を作成した（完成度 95%）。今後、運用しつつ改善を進める。
- 要員教育：バイオリポジトリ技術管理士 (BiTA) 2 名養成した（合計 7 名）。また ISO の内部監査員 17 名を養成した。
- 施設整備：フリーザーや炭酸ガスボンベ等の大型設備 20 件に耐震装置を導入した。

2023 年 2 月に日本適合性認定機構 (JAB) がパイロット審査を募集したため応募した。2023 年度に審査を受ける予定である。

2) NCBN との連携

NCBN の品質管理ワーキンググループ等を議長として開催し ISO の情報共有を行った。また 6NC 共通でバンクを利用する JH 研究について、各バンクの実務担当者で頻繁に会議・情報共有を行い、共通利用申請書による提供を実現した。その過程で、利用・審査における各バンクの違いや改善点を明らかにした。

【結論】

バイオバンクの国際規格作成および、国内実装、普及活動を本研究で実践した。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/TS 22859:2022, Requirements for human mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord, 2022-7
2. ISO 24088-1:2022, Biobanking of microorganisms - Part 1: Bacteria and archaea, 2022-7
3. ISO 24651:2022, Biotechnology - Biobanking - Requirements for human mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, 2022-8
4. ISO 24603:2022, Requirements for human and mouse pluripotent stem cells, 2022-8
5. 服部功太郎、精神・神経疾患克服を目指したバイオリソースの収集、Clinical Neuroscience, 39, 1239-1242, 2021.10

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

該当なし

知的能力障害バイオバンクの試料を用いたゲノム解析による疾患原因変異の同定

分担研究者

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 井上 健

研究協力者

同 阿部ちひろ、中村葉子、後藤雄一
センター病院 小児神経科 竹下絵里、中川栄二

【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レポジトリとして保存していたが、現在これは NCNP バイオバンクとして整備されている。我々はこの知的障害 DNA 検体を用いたゲノム解析研究を実施してきた。これらの患者検体を用い、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、標的遺伝子解析、全ゲノム解析などを実施し、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由来 DNA 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、全ゲノム解析など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と

ともに、疾患ゲノム病態を明らかにすることを目的とする。

【方法（倫理面に対する配慮）】

本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認のもと実施されている。知的障害を呈する患者試料の収集は、従来通り本センター病院小児神経科を受診した原因不明の知的障害を有する患者をリクルートする形で継続した。患者 DNA 検体は主治医の要望に応じて、アレイ CGH、MECP2 変異解析を実施し、疾患原因あるいは脆弱性に関連したゲノム構造変異や点変異を検出する。トリオで収集された検体の一部は、全ゲノム解析を行い、網羅的解析による変異の検出率を明らかにしたが、これらの解析の中で、WDR45 の変異患者を複数見いだした (4/45=8.9%、うち 3 例は Rett 症候群類縁疾患)。そこで今回、Rett 症候群類縁の症状を呈する女児患者を本バイオバンクより抽出し、改めて WDR45 について標的遺伝子解析をサンガー法にて実施した。

【結果】

知的障害 NCNP バイオバンクは、2022 年度までに 689 家系を収集した。その中からこれまでに原因遺伝子変異が明らかになっていない Rett 症候群類縁の症状を呈する女児症例 32 例を含む全 44 症例について WDR45 変異解析を行った。その結果、2 例に WDR45 の疾患原因変異を検出した (2/44=4.5%)。

1 例目は 4 歳女性で有意語獲得したが 1 歳で消失。手の常同運動あり。NM_007075.3:c.868C>T :p.(Gln290Ter) が見出された。本変異は既報告であり、ACMG 分類では、pathogenic である。2 例目は 12 歳の女性で、4 か月で筋緊張低下を指摘。6 か月で定頸獲得。1 歳 6 か月でんかん発症。以後精神運動発達なし。現在経管栄養、側弯を認める。NM_007075.3c.1051delG:p.(Val351Cysfs*60)が同定された。本変異は、未報告変異であり、ACMG 分類では、likely pathogenic となる。本例のように、乳児期早期から最重度の運動発達遅滞を呈する例はまれであり、貴重な症例と考えた。

【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。令和 4 年はア

レイ CGH 解析に加えて、*WDR45* の標的遺伝子解析を実施した。44 症例の解析を行い、2 例に疾患原因変異を同定した。全ゲノム解析の 45 症例の結果と合わせて、89 症例中 6 症例にて *WDR45* 変異が見出された事になるが、これは全体の 6.7%となる。多くの知的障害原因遺伝子は、母集団に占める割合は低いことが知られており、*WDR45* は極めて頻度が高い原因遺伝子である可能性が示唆された。一方で、本バイオバンクにおいては、Rett 症候群およびその類縁疾患が疑われる症例の収集が多い可能性があり、この点は *WDR45* の変異率が高くなるバイアスになっている可能性がある。

【結論】

我々は、NCNP 知的障害バイオバンクの試料を用いて、疾患原因の究明のためのゲノム解析を継続的に実施している。現在はアレイ CGH 解析、ターゲット遺伝子解析、全ゲノム解析などを組み合わせて解析することで、効率的に疾患の原因変異の同定を試みている。将来的には、全ゲノム解析のみで、遺伝子内の SNV、疾患遺伝子を含む SV、さらにはイントロンや遺伝子間の領域の変異についても同定できるシステムの構築を目指している。遺伝学的解析データと臨床情報を比較検討・統合することで、科学的・臨床的に有用性の高いバイオバンクリソースを構築することが可能と考えている。

【発表論文】

1. Hashimoto K, Baba S, Nakagawa E, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Abe-Hatano C, Inoue K, Iida A, Sasaki M, Goto YI. Long-term changes in electroencephalogram findings in a girl with a nonsense *SMC1A* variant: A case report. *Brain Dev.* 2022 Sep;44(8):551-557. doi: 10.1016/j.braindev.2022.04.011.
2. Akahoshi K, Nakagawa E, Goto YI, Inoue K. Duplication within two regions distal to *MECP2*: clinical similarity with *MECP2* duplication syndrome. *BMC Med Genomics.* 2023 Mar

6;16(1):43. doi:

10.1186/s12920-023-01465-3.

【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ゲノム情報に関する研究

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 臨床ゲノム
解析部

職名 室長 氏名 飯田有俊

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

☎ 042-341-2712 e-mail: iidaa@ncnp.go.jp

【要旨】

NCNP バイオバンクが管理する精神・神経筋疾患のバイオリソースは、その質、量とともに世界最大級であり、広く医学研究で活用されている。本研究では、NCNP メディカル・ゲノムセンター (MGC) で管理されるゲノムデータ、研究試料と臨床情報について *in house* 解析パイプラインを用いた解析から、疾患原因遺伝子や新規病源性バリエーションの同定、発現量の差異などと臨床型の関連を明らかにする。

【背景と目的】

精神・神経筋疾患の原因の究明や根本的治療法の開発のため、本研究では (1) NCNP バイオバンク試料に於けるゲノム情報の収集、解析、整理、統合し、臨床ゲノム情報基盤を構築すること (2) MGC バイオバンクで管理されている患者由来の生体試料のゲノム情報を解析し、他施設との利活用推進のための整備を行なうこと (3) また、疾患ゲノム解析による新規原因遺伝子の単離

や新しい疾患概念の確立や変異遺伝子の生物学的特性を解明することを目的とした。

【方法】

1) 本研究では、バイオリソース由来の疾患ゲノムデータについてゲノム情報を解析し、疾患原因遺伝子、疾患易罹患性遺伝子を同定する。独自の exome sequencing (exome seq) や whole genome sequencing (WGS)、さらには、long read WG、RNA sequencing (RNAseq) 用の解析パイプラインを構築して、病源性バリエーション、染色体構造異常の検出に使用した。一方、本研究は、ヒトの試料を扱う研究を行う時に遵守すべき様々なガイドラインに準拠し、倫理面で最大限に配慮した。

【結果】

1) 炎症性筋疾患のゲノム・トランスクリプトーム解析

炎症性筋疾患は、骨格筋に原因不明の炎症、変性をきたす自己免疫疾患の総称で、例えば皮膚筋炎、封入体筋炎などに分類される。本研究では、炎症性筋疾患関連遺伝子を発見するためにトランスクリプトーム解析を行なった。今年度は、RNAseq に対応する様々ツールを組み合わせた独自の解析パイプラインを構築した。症例群、対照群に於ける全転写産物の比較により発現量に差のある約 30 種類の転写産物を見出した。その後、公共データベースのゲノム情報 (refseq など) を用いて各々の転写産物のゲノム構造を決定して、患者特異的なスプライシングを有する転写産物を同定した。現在、其々の転写産物について詳細な構造・

発現様式などを解析している。何段階かの解析スクリーニングを経て疾患関連遺伝子を絞り込む。

2) 精神・神経疾患バイオバンクにおけるゲノム情報を用いたデータサイエンティストの育成

臨床ゲノム実装のためにはゲノムデータサイエンティストの育成が必要であり、また、MGCはその責務の一端を担っていると考える。MGCで管理するゲノムデータ(exome seqなど)を用いて、臨床医研究者やテクニシャンを対象にゲノム情報解析を指導した。解析パイプラインは我々が構築したものを使用し、exome seqについてはベースコールからバリエーションコールまでの一連の解析が可能となった。加えて、WGSから染色体構造異常、リピート配列異常を検出可能になった。

【結論】

昨年度、MGCに於ける新規ゲノム解析システムの構築を重点的に行ない、本年度はゲノム解析にトランスクリプトーム解析を併用することによって階層的体系的ゲノム解析の基盤が構築できた。

【考察】

MGCバイオバンク利活用と本研究で展開するゲノム情報解析法によって疾患ゲノム解析の進展と人材の育成が期待できる。

【発表論文】

なし

【学会報告】

1. Ogasawara M, Nishimori Y, Eura N,

Hashizume L, Miyazaki N, Sugie K, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I: Genotype-phenotype correlations in NEB-related myopathies. MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022 (9.12-9.15) poster

【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利活用推進に関する研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター
病院 精神リハビリテーション部

職名 部長 氏名 吉田 寿美子

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

☎ 042-341-2711

e-mail:syoshida@ncnp.go.jp

【要旨】

欧米では小児期逆境体験（Adverse Childhood experience ;ACE）が成人後に多くの内科系疾患や精神疾患の発症リスクを高める事が明らかになって来ている¹⁾。多発性硬化症（MS）センターと連携してMS患者や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者を対象としてACEとメンタルヘルスに焦点を当て、原疾患との関連も調べたところ、MS群ではACE得点は不安状態・うつ状態と有意な相関を認め、NMOSD群でもACE得点は一部の不安状態と有意な相関を認めた。同時に多くの患者が不安状態・抑うつ状態にある事が示された。更に、MSではACE得点と発症年齢が逆相関（ACEが高いほど発症年齢が下がる）することが分かった。

【背景と目的】

ACEsはエピジェネティックな変化を介して成人後も持続する生物学的修飾を生体に加えることが報告¹⁾されており、ACEsが中枢神経系炎症性脱髄疾患の発症や症状、付随する精神症状の発現に関連するリスク因子となる可能性がある。しかしながら、多発性硬化症（MS）とACEsに関する先行研

究では有意な関連性が示された報告²⁾と関連性を認めなかった報告³⁾があり、一定の見解は得られていない。また、先述の先行研究ではACEsとMSの関連（発症率・重症度等）の検討が行われているが、精神症状との検討は行われていない。

さらに、MS以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患（NMOSD等）における検討や日本人における検討は我々の知る限り未だ存在しない。

【方法】

MSセンターと連携し、ACEを幼少期トラウマ質問票（The 6-item Childhood Trauma Questionnaire, CTQ-6）日本語版、神経症状をEDSS（Expanded Disability Status Scale）、認知機能（現在）をSDMT（Symbol Digit Modalities Test）、認知機能（病前）をJART（Japanese Adult Reading Test）、QOL評価をSF-8（SF8 Health Survey）、状態・特性不安症状をSTAI（State-Trait Anxiety Inventory）、自覚的抑うつ症状をBDI-II（Beck Depression Inventory-2nd Edition）を用いて評価した。

【結果】

MS群ではACE得点は不安状態・うつ状態と有意な相関を認め、NMOSD群でもACE得点は一部の不安状態と有意な相関を認めた。同時に多くの患者が不安状態・抑うつ状態にある事が明らかになった。更にMSではACE得点と発症年齢が逆相関（ACEが高いほど発症年齢が下がる）を認めた。

【結論】

ACEsは中枢神経系炎症性脱髄疾患（特にMS）の発症年齢や患者のうつ状態・不安状態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

【考察】

CTQ-6 の総合得点は MS 群では不安状態・うつ状態と有意な相関を認め、NMOSD 群では一部の不安状態と有意な相関を認めた。同時に多くの患者が不安状態・抑うつ状態にある事が示された。抑うつ症状を有する MS 患者に対して抑うつに対する治療(非薬物療法:CBT/EFT)を行った所、抑うつ症状の軽減と身体障害(Guy 's Neurological Disability Scale⁴⁾による評価)の軽減が有意に関連していたという報告²⁾もある。これらの事から MS 等の中枢神経炎症性脱髄疾患には精神面に対するケアも重要であると考えられた。

【参考論文】

1. Zannas AS, Chrousos GP. Mol Psychiatry. 2017
2. Spitzer C, et al. Psychosom Med. 2012
3. Horton MK, et al. PLoS One. 2022
4. David C Mohr 1, Stacey Hart, et al. Health Psychol. 2007

【発表論文】

1. Madoka Mori-Yoshimura, Kazutaka Aizawa, Yoko Shigemoto, Naoko Ishihara, Narihiro Minami, Ichizo Nishino, Sumiko Yoshida, Noriko Sato, Yuji Takahashi: Frontal lobe-dominant cerebral blood flow reduction and atrophy can be progressive in Duchenne muscular dystrophy. ScienceDirect, Neuromuscular Disorders 2022 ; 32(6) : 477-485

【学会報告】

1. Yamada R, Fujii T, Hattori K, Hori H, Matsumura R, Kurashimo T, Ishihara N, Yoshida, Sumiyoshi T, Kunugi H: Discrepancy between clinician-rated and self-reported depression severity is associated with adverse childhood experience, autistic-like traits, and coping styles in mood disorders. WPA 2022 Thematic Congress on Intersectional Collaboration "New Horizons in Psychiatric Practice: Creative Ideas and Innovative Interventions" 2022, Malta, 2022.11.10

【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

国立精神・神経医療研究センター 病院
医療情報室 波多野賢二

緒言

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、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。医療機関に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蓄積され、臨床情報の二次利用の環境が整いつつある。本研究では、病院情報システムのデータと連携したバイオリソースデータベースの構築および、センター内外のレジストリ・データベースとの情報連携のための環境整備・課題検討を行う。

方法

- 1) 構造化診療録（テンプレート）からの情報収集基盤開発
病院電子カルテシステムと NCNP バイオバンクの情報連携を念頭に、電子カルテ記録やレポートで用いられる構造化診療録（テンプレート）から、効率よく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) SS-MIX2 標準ストレージを活用した多施設電子カルテ統合データベースの構築
ナショナルセンターにおいて、SS-MIX2 標準ストレージを活用した電子カルテ統合データベース（6NC-EHRs）が構築されている。その現状とバイオリソースデータベースと

の連携について検討を行う。

結果

- 1) 「難病の全ゲノム等解析に関するゲノム基盤実証研究」(AMED 難治性疾患実用化研究事業 研究代表者：国土 NCGM 理事長)として実施されている(1)。構造化診療録データ収集の基盤開発に参加し、文書管理システムに症例情報入力テンプレートを実装し、データを HL7 FHIR 規格に準拠した標準形式で出力するシステムを併せて開発した。
- 2) 当センター病院では、他の NC に先駆けて 2021 年度から 6NC-EHRs へのデータ送信を開始し、約 5 万人分の患者臨床データを NCGM のデータセンターに送信している。データの二次利用に向けたデータ整備作業が進められ、積極的に参画している。

考察

従来 SS-MIX2 ストレージ経由の多施設レジストリが多く構築されてきたが、規格の古さゆえデータの管理に多くの課題があり、6NC-EHRs においてもデータ整備に多くの労量を費やしている。近年それに代わり最新の医療情報規格である HL7-FHIR を用いたデータ収集が注目されている。今後の HL7-FHIR への移行に向けた準備と対応が必要であると考えられる。

参考文献

1. 石井雅通、波多野賢二、美代賢吾. FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み. 新医療. 2022 年 6 月.

精神・神経疾患バイオバンクにおけるデータベース構築の研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター
MGC バイオリソース部

職名 研究員 氏名 松村 亮

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

☎ 042-341-2712(内線 3658)

e-mail rmatsumura@ncnp.go.jp

【要旨】

国立精神・神経医療研究センターは診断・治療法の開発基盤となるバイオバンクの構築を進めている。バイオバンク事業の一旦でもある脳脊髄液研究は発生する試料および付随情報を検体管理システムに登録しているが、独自のデータフォーマットであることから6NCの共通ストレージであるカタログDBへのデータ提供は困難であった。本年度は、前年度に調査した「NCBNカタログDBにデータ提供困難な要因」をもとに、検体管理システムへの機能追加を実施した。新規項目のデータ登録および既存データの変換機能を開発し、カタログDBに格納可能なデータが生成できるようシステムを再構築した。

【背景と目的】

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)ではバイオリソースの利活用を目的に、カタログDBという6NCより収集した情報(問診、病名、試料等)を格納するストレージを用意しており、当センターでも毎月新たな情報について内製

したバイオバンクシステムからデータ提供を行っている。一方で、2012年に脳脊髄液研究のために開発し現在までデータ登録・運用している検体管理システムについては独自のデータフォーマットやその他の要因からカタログDBへのデータ登録は困難であった。本研究では検体管理システムの独自のデータフォーマットを見直しカタログDBへのデータ登録を目指す。

【方法】

前年度に調査した「NCBNカタログDBにデータ提供困難な要因」から抽出した必要な開発・改修箇所をもとに、問診、病名、試料の各カテゴリについて、検体管理システムへの機能追加を行う。開発はClarif FileMakerを利用する。データ登録・見直しは当該システムで保有する1,793試料分について実施する。

1) 問診

登録機能が当該システムに存在しないため、登録機能を開発し、データ登録を行う。

2) 病名

標準病名コードであるICD-10、MEDIS管理番号を付与する機能を開発し、データ登録を行う。併せて既存で登録されている病名の見直しを行う。

3) 試料

分注情報を1レコード1分注情報として登録できる機能を開発し、登録データの見直しを行う。

【結果】

1) 問診登録機能として、テーブル/レイアウト作成およびエラーチェックスクリプト

ト等を開発した。データ登録は、バイオバンクシステムに登録されている問診データのある同一被験者については、髄液採取日と問診聴取日の前後関係からデータ調整を行い、検体管理システムの問診データとして取り込んだ。問診データのない被験者は疾病三部の臨床情報あるいは電子カルテを利用して調査を行いデータ登録した。

2) 病名登録機能として、テーブル/レイアウト、標準病名コードを含めた病名マスタ作成およびリピータ被験者の前回登録病名反映スクリプト等を開発した。検体管理システムは「疾病三部由来の病名」と「フリーテキスト入力病名」を二元的に登録しているため、今回の病名登録レイアウトに一同に配置して視認性を高めた。データ登録は、問診と同様にバイオバンクシステムに登録のある同一被験者を抽出し、その病名データと検体管理システムの既存登録病名を照合して妥当な病名を登録した。バイオバンクシステムに登録がない場合、検体管理システムの既存登録病名、疾病三部の臨床情報や電子カルテを利用して調査を行いデータ登録した。既存登録病名についても見直しを行い、検体管理システムとバイオバンクシステムの病名に齟齬がないよう修正登録を実施した。

3) 試料登録機能として、テーブル/レイアウト作成、分注レコード変換スクリプト等を開発した。独自の登録方式であった既存分注データを1レコード1分注情報として変換・生成し、それらを自動的にボトムアップして1採取ごとの情報を生成する機

能を追加した。生成されたデータ 43,588 件から、分注量誤入力など不備のあるデータ 260 件について紙媒体や現試料との突合せ調査を行い、登録データを修正した。

【考察】

本年度は、NCBN カタログ DB へのデータ提供を目的として、昨年度の調査結果をもとに検体管理システムへの機能追加およびデータ登録等を行った。病名のデータ登録では、バイオバンクシステムと検体管理システム間で登録内容の齟齬が見られ、また検体管理システム内でも内容が異なっていた。今回のデータ登録を機にいずれのシステムについてもデータ修正できたことは、データ間の整合性を高め、品質の向上に繋がったと考えられる。試料のデータ登録では、独自のデータ形態から汎用性のあるデータ形態への変換機能を開発、既存登録データの見直しを行った。既存登録データの不備は当初の想定よりも少なく、当年度内にデータ正常化が実施できた。

今後は、既にデータ提供しているバイオバンクデータと今回作成したデータを統合する必要がある。複数のプログラムを介するため、次年度に繋げて改修を進めていく。

【発表論文】

なし

【学会報告】

なし

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

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

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

☎ 03-6409-2079

e-mail: yinoue@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

【要旨】

バイオバンクの活用を高める上で、産業界のニーズへの対応のあり方は、課題であり続けてきた。とりわけ、医療・学術機関の関係者を中心に設計され、かつ運営されてきた日本のバイオバンクにとって、目的も理念も異なる産業活動との連携について、個々のバンクごとに試行錯誤を強いられることが多々ある。本報告で検討した血液法の特例、特に「研究用具」概念の新設とそのための試料提供の諸要件をめぐる議論は、これまでの国の倫理方針で手薄であった、産業活動目線での人組織の利用形態に対応する貴重な議論であり、参考になる。一方、法改正以降、従来の規定や要件を受け継ぐ文書が定まらず、これを補う行政対応が待たれる。

【背景と目的】

現在の国の倫理指針の多くは、研究結果に至る活動の透明性や個々の研究者の強いリーダーシップを強く求める点において、やはり学術研究を主に想定した内容となっている。一方で、企業の研究開発で想定され

る用途とは多くのギャップがある。例えば、これから研究計画を立てる前段階としてヒト組織での反応をテストする、いわゆる「お試し使用」などは、研究計画もなければ、結果が公開されることも想定されていない。こうしたニーズに対応する試料は海外から購入してくることも多く、一方で国内では関連するガイドラインがないことなど（それゆえ、リスクを避ける観点から、国内に由来するヒト組織の活用に慎重な雰囲気を招くなど）、ヒト組織が由来をめぐって実質的なダブルスタンダードが生じている。

近年、日本のバイオバンクについて、企業のニーズに対応した（学術活動ではなく、企業の研究開発に用いるものとして）供給ができないか、問い合わせも増えている。こうしたニーズがありつつ、学術機関・医療機関が主となって設置されるバイオバンクにおいて、参考となる公的な指針が見あたらず、対応が苦慮される場所である。

本研究では、この議論の手がかりとして、令和元年（2019年、翌年に施行）の血液法改正の背景となった「国家戦略等別区域法及び構造改革特別区域法の一部を改正する法律」（平成27年7月15日）とその際に示された「国家戦略特別区域法血液由来特定研究用具製造事業の実施に係る留意事項等について」（薬食血発0901第1号、2015年9月1日）を素材に検討を行った。

【方法】

ヒト試料を（非アカデミア領域を含む）研究開発の「試薬」「試料」として用いること

への同意について、近年の血液法改正における「研究用具」とそのための血液提供めぐる議論を参考に検討した。検討対象は、主に上記の特例法および通知である。なお、現在はこれらいずれも廃止され、2019年の血液法改正に結実している（ただ、そのこと自体も論点であることは後述する）。

【結果】

報告者が、この血液法改正に注目したのは、この改正がまさに治療・移植利用でもなく、学術活動でもない、「研究開発に用いる物」を想定した規定を設けたことにある。議論の嚆矢となったのは、この法改正の前身となった、「国家戦略特別区域法（平成25年法律第107号）第20条の3の安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律の特例」である（なお、この特例はこの血液法の法改正によって「医薬品、医療機器又は再生医療等製品の研究開発に用いる物等の原料とする目的での採血が可能となったことに伴い」廃止されている）。この下線部がいわゆる「研究用具」とされるものである（以上、出典は「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第12条に規定する採血等の制限の考え方について」の一部改正について」（薬生血発0826第3号、令和2年8月26日）である。下線部は著者による）。

特に注目されるのが、この特例において、「研究開発に用いる物」としての研究用具目的での血液提供を想定して、提供時の要件が設定されていた点である。抜粋すると、

①取得する同意・説明の内容、②代諾（被採血者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者）、③撤回機会の確保、記録の作成と保存、④必要最小限の採血・健康害への対応、⑤外部委員を含む「倫理審査委員会」の設置・会議記録の公表、その他（製造体制に関する要件、提供に関する手順書作成と病院等への交付、苦情・問い合わせ対応など）である。

【結論】

バイオバンクの活用を高める上で、産業界のニーズへの対応のあり方は、一つの課題になる。とりわけ、長らく医療・学術活動を想定して取り組んできた日本のバイオバンクにおいて、目的も方式も異なる産業活動との連携には、倫理面に関する明確な方針が示されていないことも多く、個々のバンクごとに試行錯誤を強いられることが多々ある。本報告で検討した血液法の特例は、こうした産業活動の一つの利用形態に対応する貴重な議論であり、参考になる。一方、法改正以降、これらの要件の行方が見当たらないままであり、これを補う行政対応が待たれる。

【考察】

この議論は、アカデミアでもなく、治療そのものへの直接の利用でもない、産業・研究開発目的での生体試料の取り扱いにとって大いに参考になる手順である。この領域に特化した公的文書が日本にはなかったからである。一方、主に法的・倫理的・社会

的課題として、次のような問題も指摘できる。

1. この特例の廃止後の諸要件の行方が定まっていない。

一番大きな課題は、この特例が廃止されて以降、ここで示されていた上記の①から⑤の諸要件がどうなったのか、経過を追う資料がない点である。この特例は、その後、先述の血液法改正によって全国に展開されて今日に至る。内閣府においても「・・・これにより、これまで国家戦略特区において「血液由来特定研究用具製造事業」として実施していた特例が全国展開され、ヒトの血液から疾病の治療に関する研究用具を製造することが全国で可能となりました。」とされている（内閣府「血液由来特定研究用具製造事業（iPS細胞から製造する試験用細胞等への血液使用の解禁）の全国展開について」。 <https://www.chisou.go.jp/tiiki/kokusentoc/r021008.html>、令和2年10月8日）。そのとおりであるなら、上記の要件もそのまま活用されることになるのであるが、これらの要件はすべて法の規定から消えた上、血液法にも対応する要件が登場しない。

血液法に基づく当該活動にそのまま当てはまると考えるべきか、廃止された以上、ゼロから考えるものとして位置付けられるのか。この段階に対応した指針文書がなかなかないだけに、旧・特例のこれらの要件は貴重なものであった。これらの要件をめぐる大きな反発も問題も生じていなかった

とみられることから、当該活動に一定の秩序を持たせるためにも、これらの方針の行方は気になる。あるいは、仮に問題があったとしても、どこに問題があり、どう変えるべきであったのか、そうした論点をもとに、これらの要件は見直され、改めたものが示されるべきであった。

報告者としては、他の文書によって新たな要件が定められない限り、一定の「参考」になる文書と考えるが（関連当局は、「研究用具」に関する同意取得の手順など、最新の要件を示すべきであろう）、それでもあくまで参考の域を出ない。

2. 「研究用具」の範囲・定義

「研究用具」と称されるが、「研究」も「用具」も射程が定まらない。そもそも、血液を研究開発の試料として用いることを「研究用具」と称することについて、どれほど認知度があるだろうか。この用語自体も概念的に曖昧である。研究用具であると利用者・収集者が自称さえすれば、すべて「研究用具」と言えるのだろうか。

3. 倫理審査委員会の議論の方向性

旧・特例では、「原料となる血液の採取」「血液由来特定研究用具の製造」について、「倫理審査委員会」による意見を経ることとされていた。旧・特例では、一定の利害関係を調整すること以上に、複雑な構成要件は示されていない。そのため、既存の国の倫理指針にもとづく倫理審査委員会に、こうした研究用具の製造・原料採取に関す

る議論を委ねる場面も多々生じることと思われる。一方、こうした委員会には、「研究用具」に関する議論のための研修機会や情報提供が不可欠になるだろう。ただ、従来の国の倫理指針と異なり、「研究用具」に関する審査や意見の基準をどこにおくか、明確な方針は示されてこなかった。一般的な倫理審査では議論のコアになるような、「研究計画」自体も存在しておらず、運営も議論の目的も手探りになるのではないだろうか（同意取得のプロセスの妥当性などを検討することが出発点になるだろうか）。

4. 代諾者の立ち位置

この文書は、「研究用具」の製造に用いる血液を収集する際、本人に代わる代諾者の存在を肯定している。しかし、本人の利益も想定しやすい治療や治療的研究の場合でも「代諾」の妥当性をめぐる議論がある中、どうして、研究用具の開発の場合には代諾が広く許容されるのか。現行の血液法では、研究用具は「医療の質又は保健衛生の向上に資する物」として位置付けられている。この点と、代諾とをつなぐ議論がその後どうなっているのか、現行の血液法にも記載が登場しない。一方、血液法には「貧血者、年少者、妊娠中の者その他の採血が健康上有害であると認められる者から採血してはならない。」(第25条)とある点との関連も不透明である。血液法改正・特例廃止に伴って、従来の特例法に存在していた代諾規定がどのようになったのか、その点も不明確である。

【発表論文】

Inoue Y, Masui T, Harada K, Hong H, Kokado M. Restrictions on monetary payments for human biological substances in Japan: The mu-shou principle and its ethical implications for stem cell research. *Regenerative Therapy* 23 1-7 2023年6月

井上悠輔、死後の試料・データを用いる研究活動と倫理：今日のルールと今後の課題、精神科、40(4)、466-471、2022年4月

【学会報告】

井上悠輔. □体に由来する細胞・組織をめぐる倫理と規制：諸原則と□本の状況の確認（シンポジウム「創薬開発研究における患者由来腫瘍移植モデル（PDXモデル）の利活□の現状と倫理的な課題に対する対応」）. 第43回日本臨床薬理学会学術総会 2022年11月30日.

井上悠輔. ヒト組織の利活用と流通をめぐるELSI（シンポジウム18 再生医療学会が果たすべき倫理的・法的・社会的課題）. 第22回日本再生医療学会総会 2023年3月24日.

【知的所有権の出願・登録状況】

なし

Integration and standardization of biobank facilities in NCNP and promoting utilization of specimens and information

Yu-ichi Goto

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

1. Aim of the study

We will maximize the use of NCNP's unique system for handling research resources (muscle, spinal fluid, etc.) and expand the provision of samples to research projects that develop new diagnostic biomarkers and treatment methods. We will continue activities that serve as a foundation for promoting genomic medicine, addressing both diseases with large numbers of patients, such as intellectual disability and dementia, and rare diseases, such as neuromuscular diseases. In recent years, the genomic information of biobank samples has been analyzed on a large scale, increasing the scientific usefulness of bioresources. Biobank business, which promotes the provision of samples and information, will contribute to the promotion of clinical research, is the goal.

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
Aritoshi Iida Medical Genome Center, NCNP
Ken Inoue National Institute of Neuroscience, NCNP
Sumiko Yoshida NCNP Hospital
Kenji Hatano NCNP Hospital
Ryo Matsumura Medical Genome Center, NCNP
Yusuke Inoue Tokyo University School of Medicine

3. Research methods

- (1) Expansion and integration of NCNP biobank (Goto, Hattori)
- (2) Standardization of bank systems (Hattori, Hatano, Matsumura)
- (3) Collaborative activities with 6NC and all Japan biobanks (Goto, Hattori, Iida)
- (4) Promotion of utilization of bioresources (Yoshida, Iida, Ken Inoue, Yusuke Inoue)

4. Results

(1) Expansion and integration of NCNP biobank

As of the end of 2022, 22,465 cases of frozen skeletal muscle (R4: 1119 cases), 2,216 cases of cultured cells (R4: 63 cases), 6,465 cases of cerebrospinal fluid (R4: 278 cases), 9316 cases of plasma (R4: 1015), 7727 sera (R4: 970), 10868 DNA samples (R4: 2041), and 431 surgical brain tissues (R4: 106).

In addition to incorporating the MGC muscle repository and intellectual disability bank within the NCNP, research projects at specialized disease centers (dementia center, epilepsy center, mood disorder center), NCNP hospitals and research institutes (research using surgical brain, CSF Biomarker research, PET research, photopot research, etc.) are expanding collaborative activities. At that time, the NCNP Biobank is basically responsible for obtaining consent, transporting and processing samples, performing preliminary examinations and symptom evaluations on mental status, research tests, blood collection, lumbar puncture, storage for reexamination, etc as necessary.

We are also considering cooperation with the NCNP brain bank, aiming to standardize procedures for sample provision.

② Standardization of bank systems

The standardization of bank system operation has become a global trend for the purpose of ensuring the scientific quality of biological samples. The NCNP Biobank is the core of our country, and Hattori, a co-researcher, works as a member of the Japanese Committee on ISO standards, translating related standards documents into Japanese and promoting their dissemination. We proceeded with facility maintenance, system maintenance, and document maintenance in NCNP biobank. From the 2021 academic year, one person will become a full-time researcher with a competitive research grant. In addition, it is planned to have four full-time employees in the near future. This activity was shared with other NCs through the Quality Control WG of the National Center Biobank Network.

In addition, Hattori has been selected as a research subject (Ministry of Economy,

Trade and Industry) regarding domestic standardization (JIS).

③ Collaborative activities

Participating in the National Center Biobank Network Project (NCBN), the AMED Genomic Medicine Realization Promotion Platform Project (Genome Research Platform Utilization System) (Ogishima Group), etc., and plays a central role in the all-Japan biobank business. On the other hand, in the research related to genomic medicine based on these biobanks, control genome analysis, whole genome analysis project for intractable diseases, GAPFREE4 of AMED research project, etc are progressing.

④ Promotion of utilization of bioresources

In order to respond to ISO 20387, we have created procedure manuals, human resources training, and prepared for the pilot review by the Japan Accreditation Board. We were able to provide 43 cases similar to the number of last year.

5. References

- 1) Tabata K, Ishiyama A, Nakamura Y, Sasaki M, Inoue K, Goto YI. A familial 2p14 microdeletion disrupting actin-related protein 2 and Ras-related protein Rab-1A genes with intellectual disability and language impairment. *Eur J Med Genet.*2022 Mar; 65(3):104446.2)
- 2) Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. *Stem Cell Reports* 18:688-705,2023 Mar