

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  
服部 功太郎

総括研究報告書

1. 研究目的

本研究課題では、バイオバンキングに関わる重要課題に取り組み、試料・情報の円滑な収集と利活用の活性化に資することを目的とした。具体的には以下の課題に取り組んだ。

① 試料・情報の収集と NCNP 内の連携推進 (服部)

試料・情報の収集を進めるとともに NCNP 内における試料・情報収集の標準化・効率化を目指し病院・研究所の関連部門・プロジェクトとの連携を進める。

② バイオバンク利活用の推進 (吉田、服部)  
バイオバンクの最も重要な活動目標である利活用を推進し、特に日本の創薬研究における課題の一つとなっている試料の企業利用を加速させる。

③ バイオバンク標準化推進と NCNP への ISO 実装 (服部)

バイオバンクの標準化が世界的に進んでおり、服部は ISO の専門委員会で規格作成にも取り組んできた。本課題では国内実装、普及を進めるとともに、NCNP バイオバンクへの ISO 20387 実装に取り組む。

④ バイオバンクの情報基盤 (波多野、松村)  
電子カルテの診療情報を活用し、バイオバンクに効率的かつ安全に臨床情報データを利用できるようにする。

⑤ ナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) の連携 (後藤、服部)

他の NC のバイオバンクと連携し NCBN 全体の品質向上・利活用推進に貢献する。

⑥ ゲノム情報の解析基盤 (井上健、飯田)

小児神経科との連携により知的障害家系試料を収集し原因遺伝子の同定を試みる。また、最新のゲノム解析手法を用い、臨床型と遺伝型とを紐づけるとともに新規原因遺伝子の発見を目指す。

⑦ バイオバンクの倫理 (井上悠)

バイオバンクの運営、利活用等に関連する倫理面での諸課題を検討し、得られた知見を班員に共有することで知識・意識の向上を図る。

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  
(R3 年～R4 年)

服部功太郎 国立精神・神経医療研究センター  
分担研究者

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 東京大学医科学研究所

研究協力者

後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター

大科京子 国立精神・神経医療研究センター

宮下由紀子 国立精神・神経医療研究センター

五十嵐愁子 国立精神・神経医療研究センター

阿部ちひろ 国立精神・神経医療研究センター

金城知嘉子 国立精神・神経医療研究センター

### 3.研究成果

#### ①試料・情報の収集と NCNP 内の連携推進（服部）

本年度は血漿 933 件、脳脊髄液 322 件、脳組織 38 件など合計 3,151 検体を収集し、累計で血液 10,397 検体、脳脊髄液 6,568 検体、脳組織 469 検体を含む 48,628 検体となった。これらは、気分障害センター、もの忘れ外来、てんかんセンター、EDICS 等の専門疾病センターとの連携が順調に進んだことを反映している。また、IBIC の主導する PADNI 研究、脳神経内科診療部との GAPFREE4 などの AMED 大規模研究においてもバイオバンクが試料の収集・管理を担当し NCNP 内での試料収集の一元化が進んだ。

#### ②バイオバンク利活用の推進（吉田、服部）

ISO 実装のため新規案件制限中にもかかわらず 33 件のプロジェクトに 2,668 検体の試料・情報を提供し利用累計 289 件となった。大半（62%）の利用が NCNP 外の施設に対してであった。また、今年度の利用のうち 8 件は製薬会社等の企業によるものであった。

#### ③バイオバンク標準化推進と NCNP への ISO 実

装（服部）

ISO の委員会活動によりバンク関連の国際規格に国内関係者の意見（容器メーカー、深海生物等）を反映することができた。国内では ISO 20387 を日本の国家規格 JIS 20387 として制定することができ、普及の促進につながった。さらに NCNP バイオバンクは日本で初めて国際規格の認定を受けることができ、海外に遅れることなく日本のバイオバンクの信頼性を証明できた。

#### ④バイオバンクの情報基盤（波多野、松村）

今年度は、システム統合に取り組んだ。研究目的の脳脊髄液収集に使用していた別システムの機能およびデータをメインのシステムに実装した。これにより、1,480 件の脳脊髄液、778 件の血漿、868 件の血清データを統合し、NCGM のカタログデータベースにも提供できるようになった。また、波多野らは NCGM のデータセンターに約 5 万人分の患者データを送信し、標準規格（HL-7 FHIR）への準拠にも取り組んだ。これらは将来バイオバンクの付随情報への利用にもつながると考えられる。

#### ⑤NCBN の連携（後藤、服部）

後藤が NCBN バンク長会議議長ならびに研究活用 WG のリーダーを担当、服部が品質 WG のリーダーを担当し、NCBN の主要な会議の大半（12/16 回）で NCNP が議長を担った。特に ISO の実装についての各 NC の理解が進んだ。

#### ⑥ゲノム情報の解析基盤（井上健、飯田）

知的障害患者 689 家系のうち、疾患原因が未同

定の 48 家系に対して全ゲノム解析を実施し、21 家系 (44%) で新規バリエーションを含む疾患原因変異を同定した。また筋疾患試料を用いて全ゲノム解析を行い、新規原因遺伝子を同定した。神経筋疾患において GAA リピートの異常伸長を発見した。また、ゲノムデータサイエンティストの育成を進め、臨床ゲノム研究の基盤を強化した。

#### ⑧ バイオバンクの倫理 (井上悠)

井上は、バイオバンクの無償原則を検討し、人体組織・細胞提供に関する 21 件の法規・ガイドランスを精査した。提供時に無償が原則とされる一方、流通時に無償原則が明記されていないことが多いことが明らかになった。これにより、研究開発における不安定要因となる可能性が示された。無償原則の曖昧さが研究開発の制約となっているため、無償原則が足かせになっていないか再確認し、再評価と明確化が求められると結論づけた。

#### 4.研究成果刊行一覧

##### 【発表論文】

1. Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo *U2AF2* heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2023 Aug;191(8):2245-2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229.
2. Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E Fujii, F, Chong PF, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K. Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report. *Neuroradiol J*. 2023 DOI: 10.1177/19714009231224419
3. Shirakawa Y, Li H, Inoue Y, Izumi H, Kaga Y, Goto YI, Inoue K, Inagaki M. Abnormality in GABAergic postsynaptic transmission associated with anxiety in *Bronx waltzer* mice with an *Srrm4* mutation. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;16:67-77. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.12.005.
4. Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. *PedNeurol*. 2024;151:80-83. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.11.014>
5. Maki H, Mori-Yoshimura M, Matsuda H, Hashimoto Y, Ota M, Kimura Y, Shigemoto Y, Ishihara N, Kan H, Chiba E, Arizono E, Yoshida S, Takahashi Y, Sato N. Brain Abnormalities in Becker Muscular Dystrophy: Evaluation by Voxel-Based DTI and Morphometric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023 Dec 11;44(12):1405-1410.
6. Yamada R, Fujii T, Hattori K, Hori H, Matsumura R, Kurashimo T, Ishihara N, Yoshida S, 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. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2023, 30;21(2):296-303. doi: 10.9758/cpn.2023.21.2.296
7. Kawai K, Yusuke Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor SS, Eisei Noiri, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto YI, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M and Tokunaga K. Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing analysis. *PLOS Genetics*, 2023, 19(12): e1010625.
8. JIS Q 20387 原案作成委員会、JIS Q 20387:2023 バイオバンキングの一般要求事項、2023 年 5 月 22 日制定、50 頁
9. 服部功太郎、羊土社、ヒト生体試料・データ取扱い実践ハンドブック (森崎隆幸, 西原広史, 宮地勇人/監)、2023 年 08 月 02 日、p193, p215-217, p247-258

① 【学会報告】

1. 谷口直子、下村英毅、田中めぐみ、徳永沙知、李 知子、井上 健、黒澤健司、才津浩智、竹島泰弘 運動機能障害の緩やかな進行を契機に診断に至った *POLRIC* 遺伝子変異による *PolIII* 関連白質ジストロフィーの一例 第 65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25 日—27 日 (25 日) (ポスター) 岡山 (岡山コンベンションセンター)
2. Inoue K, Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J. An open-label trial of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
3. 荒井篤、田畑健士郎、齋藤貴志、野々田豊、山本薫、住友典子、山本寿子、馬場信平、竹下絵里、本橋裕子、井上健、小牧宏文 *Waardenburg* 症候群と大脳白質形成不全症と表現型の異なる *SOX10* 遺伝子異常の兄妹例 多摩神経懇話会 2024 年 1 月 27 日 (口演)
4. 稲川雄太、岡本智子、小川眞太郎、吉田寿美子、林 幼偉、山村 隆、高橋祐二: 中枢神経系炎症性脱髄疾患患者における小児期逆境体験とメンタルヘルスに関する研究. 第 64 回日本神経学会学術大会, 千葉, 20230601, ポスター発表
5. 立山和久、綾部直子、羽澄恵、松井健太郎、吉田寿美子: 精神疾患患者の睡眠問題に対して 作業療法士が介入する利点—集団プログラムを通して—. 第 57 回日本作業療法学会 OH-4-2, 沖縄, 20231110-12
6. 木島かおり、原田裕子、石塚量見、波多野賢二、中村治雅、小居秀紀. レジストリデータ利活用に向けた、データ提供業務の体制整備. 第 44 回日本臨床薬理学会学術総会. 2023 年 12 月 (神戸市)
7. 保谷岳彦、木島かおり、藤井明子、大庭真梨、神坂遼、和泉翔喜、竹田和良、波多野賢二、小居秀紀、中込和幸. 「精神疾患レジストリ」の構築、運営・管理 ～データの信頼性確保と利活用に向けた保有情報数の提供の取り組みについて～. 臨床試験学会 第 15 回学術集会. 2024 年 3 月 (大阪市)

② 【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

主任研究者

国立精神・神経医療研究センター MGC

バイオリソース部 部長 服部功太郎

e-mail : hattori@ncnp.go.jp

### 【緒言】

2018年に国際標準化機構(ISO)にてバイオバンクの国際規格 ISO 20387 が発行され、各国で実装がすすめられている。さらに関連規格の作成も続けられている。本研究では、科学的な要請と国内外の現状から、あるべき標準化の姿を検討し、国際標準の作成に参加しつつ、NCNP ならびに国内バンク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 を含む国内のバイオバンクの標準化が推進され、長期的には研究の効率化、再現性向上に貢献することが見込まれる。

### 【方法と結果】

#### 1) ISO 委員会

バイオバンクの専門委員会(ISO TC276 WG2)にて、専門委員ならびに国内委員会の主査として国内関係者の意見のとりまとめ、国際委員会への日本側意見の提出・説明を担当した。その結果、バンクで使用される容器規格や自動保管庫について日本のメーカーの意見を反映させることができた。また、深海生物の規格案について日本の海底資源開発のリスクを軽減させる文言を追加させることもできた。

#### 2) JIS 原案作成委員会

2021年より国際規格の国家規格化を目指し、

JIS 原案作成委員長として委員会開催、原案とりまとめ、解説作成などを行ってきた。今年度は経産省ヒアリングや校正の対応を行い5月に制定された(文献1)。

#### 2) NCNP における ISO 20387 実装

2019年より、施設・体制の整備や文書の作成、品質マネジメントシステム構築等をすすめてきた。本年度は、体制増強、リスクマネジメント、内部監査および是正処置などを行ったうえ、2024年1月に審査を受け、日本で初めて(NCGG など4施設同時)の認定に合格した。

#### 3) 国内普及活動

国内団体等でセミナーを行うとともに、要員資格 BiTA の試験問題作成、テキスト執筆(文献2)などを行った。

### 【結論】

- ・日本で初めて国際規格の認定を受けることができ、海外に大きく遅れることなく日本のバイオバンクの信頼性を証明できた。
- ・ISO 20387 を日本の国家規格 JIS 20387 として制定することができ、より分かり易く安価になることで普及の促進につながった。
- ・ISO の委員会活動によりバンク関連の国際規格に国内関係者の意見を反映することができた。
- ・今後もバイオバンクの標準化・品質向上に主導的な役割を果たしていきたい。

### 【考察文献】

1. JIS Q 20387:2023 バイオバンキングの一般要求事項、2023年5月22日制定、50頁
2. 服部功太郎、羊土社、ヒト生体試料・データ取扱い実践ハンドブック、2023年08月02日、p193, p215-217, p247-258

## 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に関する研究

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

e-mail : kinoue@ncnp.go.jp

研究協力者

同 阿部ちひろ

メディカルゲノムセンター 後藤雄一

センター病院小児神経科 竹下絵里,中川栄二

【緒言】精神神経疾患の臨床研究の推進には遺伝学的情報を含む質の高い臨床情報と試料をリサーチ・リソースとして保存・管理・提供するシステムが不可欠である。本研究では、これまでに臨床情報とあわせ収集した知的障害の血液由来 DNA に対してアレイ 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、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】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。本センター病院脳神経小児科を受診した原因不明の知的障害を有する患者に対して、主治医の要望に応じて、アレイ CGH、MECP2 変異解析を実施したが、トリオで収集され疾患原因が同定されなかった検体の一部は、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。

【結果】知的障害 NCNP バイオバンクに収集された 689 家系のうち、疾患原因変異が未同

定の 48 家系について全ゲノム解析を行い、エクソンあるいはスプライス領域のバリエーションにつき検討した。新規バリエーションを同定した 5 家系を含む 21 家系に疾患原因と考えられる変異を同定した (21/48=44%)。複数の疾患原因変異を同定した家系はなかった。

GRIN2B、WDR45、KCNQ2 遺伝子に変異を同定した家系はそれぞれ 2 例、2 例、3 例であったがそれ以外では家系ごとに異なる遺伝子に変異を同定した。

【考察】全ゲノム解析を行った 48 症例うち 21 例に疾患原因と考えられる変異を同定した。知的障害の原因遺伝子は 1500 以上同定されきわめて遺伝的異質性が高いとされるが、これを支持する結果であった。

【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。将来的には、全ゲノム解析のみで、エクソン領域のみならずイントロンや遺伝子間の領域の変異、疾患遺伝子を含む SV 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。

### 【考察文献】

Maia N, Nabais Sá MJ, Melo-Pires M, de Brouwer APM, Jorge P. Intellectual disability genomics: current state, pitfalls and future challenges. BMC Genomics. 2021 Dec 20;22(1):909. doi: 10.1186/s12864-021-08227-4.

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

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

室長 飯田有俊

e-mail: iidaa@ncnp.go.jp

### 【緒言】

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、質、量ともに世界最大級である。本研究では、精神・神経筋疾患データについてゲノム情報解析を行い、疾患原因遺伝子、疾患易罹患性遺伝子を同定する。期待される成果は、疾患の臨床型と遺伝型が紐づくこと、新規原因遺伝子の発見である。

### 【方法】

全ゲノムシーケンス由来のゲノムデータ解析、repeat primed PCR 法 (RP-PCR)、フラグメント解析などを行った。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 全ゲノムシーケンスデータを用いた神経筋疾患の解析

遺伝学的に未診断のミトコンドリアミオパシーなどの神経筋疾患症例について全ゲノム解析を行った。その結果、遺伝子 Y のイントロン内に GAA リピートの異常伸長を発見した。そのリピート配列は、複雑な異常伸長パターンを示し、特に患者群に於いて特異的な

リピート伸長構造を認めた。RP-PCR、フラグメント解析で確認した。

2 精神・神経疾患のゲノム情報を用いたデータサイエンティストの育成とゲノム解析  
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不可欠である。本年度も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ながら、新規原因遺伝子を探索した。解析パイプラインは我々が構築したものを使用した。全ゲノムシーケンスデータについて、リピート配列、染色体構造異常を標的にしてベースコールからバリアントコールまでの一連の解析を行い、複数の候補遺伝子（領域）を見出した。

### 【考察】

本研究で展開するゲノムデータ解析法（解析パイプライン）は、臨床ゲノム研究に於いて十分に活用できる事が示された。今後、追加症例（疾患・対照群）を増やしてリピートサイズ、構造を検討する。

### 【結論】

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。

### 【考察文献】

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

国立精神・神経医療研究センター

訪問看護ステーション

施設長 吉田 寿美子

e-mai: lsyoshida@ncnp.go.jp

#### 【緒言】

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<sup>1)</sup>。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。両疾患で ACE 得点は不安状態と有意な相関を認め、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) することが昨年度に分かっていたが、精神疾患合併との関係と QOL に関与する要因を解析した。

#### 【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)、睡眠の状態を AIS (アテネ不眠尺度 : Athens

Insomnia Scale)を用いて評価した。

#### 【結果】

MS では ACE のある患者に有意に精神科受診歴があった。診断名は適応障害、うつ病、双極性障害、アルコール依存症、パニック障害など多岐にわたっていた。また、身体的 QOL は ACE や認知機能、精神状態、身体機能とは独立して睡眠と相関を認めめた (睡眠状態が良いと QOL も高い)。

#### 【考察】

MS に精神疾患が合併する事が多い事は知られている<sup>2)</sup>が、神経炎症が関係するだろうという漠然としたものであった。今回の結果は幼少時逆境体験が精神疾患合併と関連している可能性を初めて見出した。

#### 【結論】

幼少時逆境体験がある MS 患者は精神疾患を合併しやすい可能性がある。一方で、MS 患者の身体的 QOL には睡眠が重要な役割を持つことが明らかになった。

#### 【考察文献】

- 1) Zannas AS, Chrousos GP. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry*. 2017, 22:640–646
- 2) 北村聡一郎、岸本年史 Psychotic symptoms in multiple sclerosis. *Schizophrenia Frontier* 2011, 12(1):11-15

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

e-mail: khatano@ncnp.go.jp

### 【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、臨床情報の二次活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) NCNP インハウスデータ連携についての現状整理と課題検討

バイオバンクの検体情報と臨床情報を統合的に管理するバイオリソースデータベースと、病院電子カルテ臨床情報との連携について、現状の整理と今後の連携の拡張に向けた課題を検討する。

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。

3) 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。

### 【結果】

1) NCNP 病院において、電子カルテ臨床情報と研究用システムとの連携の先駆けとして、2013 年からバイオバンクデータベースのインハウス臨床情報連携システムを運用している。本システムでは基本情報、処方、検査・アレルギー等の臨床情報の連携を行っており、本システムの運用経験が、後続の臨床データ利活用システムの開発・運用にも生かされている。

2) 当センター病院では、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。NC 研究者のデータの二次利用研究も徐々に進んでおり、当センターにおいても標準コード整備等のデータ品質管理に取り組んでいる。

3) 「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 規格に準拠した形式で出力するシステムを開発している。

### 【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、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交換規格である HL7-FHIR を用いたデータ収集が注目され、国内でも実装が進んでいる。今後の HL7-FHIR への移行に向けた準備と対応がますます必要になると考えられる。

**【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

国立精神・神経医療研究センター

MGC バイオリソース部

研究員 松村 亮

e-mail: rmatsumura@ncnp.go.jp

#### 【緒言】

バイオバンク事業の一旦である脳脊髄液研究において蓄積されたデータを一部標準化し、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク（NCBN）が運用するストレージであるカタログデータベース（カタログDB）に格納することを目的とした。

#### 【方法（倫理面に対する配慮）】

前年度に実施した検体管理システム（脳脊髄液研究情報DB）への機能追加および登録データから、既にカタログDBにデータ提供しているバイオバンクデータとの統合を図った。データは個票データと試料データから成るため、それぞれのデータ作成に必要なプログラム9本の開発・改修を行った。本研究は、医療機関情報および被験者の個人情報を変名加工することによって、被験者が特定されないよう配慮した。

#### 【結果】

検体管理システムより個票・試料データを抽出し、バイオバンクデータとマージしてカタログDB提供データとした。検体管理システムは、症例数1,205、脳脊髄液1,662、血漿1,267、血清1,219のデータを保有するが、統合過程で同一症例および同一採取日、同一検体種類でマージされるため、提供実数として

症例数370、脳脊髄液1,480、血漿778、血清868のデータが付随情報とともに新たにカタログDBに格納された。検体種類では脳脊髄液が最も多く、疾患名では統合失調症78→456、健常対照23→399、双極性障害60→325、大うつ病性障害144→398の順に増加が示された。

#### 【考察】

検体管理システムよりデータ抽出を行い、バイオバンクデータと統合する仕組みを構築し、カタログDBへのデータ提供を可能とした。これにより、多くの精神疾患領域および健常対照の個票および試料情報がカタログDB上で情報閲覧可能となった。

#### 【結論】

検体管理システムはバイオバンク事業開始以前より稼働しており、カタログDBへの格納データ形式等とは差異がみられた。調査を実施し、問診情報不足へのデータ充足、標準病名コード付与、検体情報精緻化を目的に機能を開発、データ登録・修正等を行い、データ正常化および品質向上を図った。

今回、検体管理システムのデータをカタログDBに提供する仕組みを構築した。これにより、精神疾患領域の研究では貴重な脳脊髄液等の検体を、利用者がカタログDB上で選択可能な試料として視認でき、利用に繋がることからバイオリソース利活用の推進に資することができたと考えられる。

#### 【考察文献】

なし

バイオバンクの倫理に関する研究  
分担研究者  
東京大学医科学研究所 公共政策研究分野  
准教授 井上悠輔  
e-mail : yinoue-kyt@umin.ac.jp

### 【緒言】

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。今年度は「バンクからユーザーに渡す試料に値段をつけてよいか？」との点から、無償原則の検討を行った(2021年度に報告した内容を刊行するにあたり、更新・追加された結果を含む)。

### 【方法】

医学・医療分野に関連する人体組織・細胞の取り扱いに関わる国内の法律・公的な指針を検索した。その上で「有償」「無償」に関する制約の有無、内容について精査した。

### 【結果】

医学・医療における人体組織・細胞の提供に関する文書として、27本の法令・文書を特定した。うち廃止されたものは6件あり、21件の法規・ガイドンスは現在も有効・廃止されていない。

### 【考察】

提供と流通とは、全体として異なる書きぶりの様相を呈している(提供時には無償原則がある一方、流通時において無償原則に言及するものは少数)。しかし、一部の活動では、提供時と流通時にまたがって無償原則の遵守を求めるものもある(胚研究や献血血液の二次利用の場合など)。人々の協力や理解を得る際、その後の活動の可能性を明確化(限定)することは、短期的には人々の不安を軽減させる効果があるかもしれない。しかし、活動の制約が過剰なものであったり、研究開発のサイクルを踏まえたものとなっていないと、研究活動が萎縮したり、あるいはルール自体が適切に見直されないと、むしろルール自体の空文化につながりうる。

### 【結論】

無償要件の有無や内容に一貫性がない点は、研究開発における不安定要因になりうる。ただ、それは無償原則自体の曖昧さに起因している点も多い。従来の無償原則が明確な方針のないまま研究開発の足かせになっていないか再確認すべきだろう。

### 【考察文献】

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*. 2023 June. 23: 1-7. Doi: 10.1016/j.reth.2023.02.004

## Intergration and standardization of biobank facilities in NCNP and promoting utilization of specimens and information

Kotaro Hattori

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

### 1. Aim of Study

This research project aimed to address critical issues in biobanking to facilitate the efficient collection and utilization of samples and information. The specific objectives were:

- A. Collection and Collaboration within NCNP: Enhance sample and data collection while promoting standardization and efficiency within NCNP by collaborating with hospital and research departments.
- B. Promotion of Biobank Utilization: Accelerate the use of biobank samples by companies, addressing a major challenge in Japan's drug discovery research.
- C. Standardization and ISO Implementation: Promote global biobank standardization and implement ISO 20387 in NCNP biobank.
- D. Information Infrastructure: Use electronic medical record data to ensure efficient and secure clinical information utilization in the biobank.
- E. NCBN Collaboration: Collaborate with other National Center biobanks to enhance overall quality and utilization.
- F. Genomic Analysis Platform: Collect samples from families with neuropsychiatric and muscular disorders and identify causative genes, linking clinical and genetic profiles using advanced genomic analysis.
- G. Ethical Considerations: Examine ethical issues related to biobank operations and utilization, sharing findings to improve knowledge and awareness among team members.

### 2. Members of the research group

Principal Investigator:

Kotaro Hattori    National Institute of Neuroscience & Medical Genome Center, National Center  
Neurology and Psychiatry    (NCNP)

Members:

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

### 3. Results

- A. Collection and Collaboration within NCNP: A total of 3,151 specimens, including 933 plasma samples, 322 cerebrospinal fluid samples, and 38 brain tissue samples, were collected, reflecting successful collaboration with specialized disease centers including mood disorder centers, memory clinics, and epilepsy center.
- B. Promotion of Biobank Utilization: Despite restrictions on new projects due to ISO implementation, the biobank distributed samples and associated data to 33 projects, totaling 2,668 specimens, with the majority utilized by external institutions.
- C. Standardization and ISO Implementation: Through ISO committee activities, input from domestic stakeholders was incorporated into international standards. Japan's national standard, JIS 20387, was established, contributing to wider application. Moreover, NCNP biobank became one of the first in Japan to receive ISO accreditation, demonstrating its reliability internationally.
- D. Information Infrastructure: System integration merged separate data systems used for research purposes, consolidating 1,480 cerebrospinal fluid, 778 plasma, and 868 serum data into the main system and making them available in NCGM's catalog database.
- E. NCBN Collaboration: NCNP chaired most NCBN meetings (12 out of 16), notably advancing understanding among NCs, particularly regarding ISO implementation.
- F. Genomic Analysis Platform: We conducted whole-genome analysis on 48 of 689 families with intellectual disabilities, identifying new disease-causing mutations, including novel variants, in 21 families (44%). Additionally, we identified new causative genes using muscle disorder samples, and discovered abnormal GAA repeat expansion in neuromuscular disorders
- G. Ethical Considerations: Inoue reviewed the altruistic principle of biobanking, examining 21 regulations and guidelines on human tissue/cell donation. He found ambiguity, potentially hindering research, urging clarification and reassessment.

#### 4. References

- Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo *U2AF2* heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2023 Aug;191(8):2245-2248.
- Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii F, Chong PF, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K. Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report. *Neuroradiol J*. 2023
- Shirakawa Y, Li H, Inoue Y, Izumi H, Kaga Y, Goto YI, Inoue K, Inagaki M. Abnormality in GABAergic postsynaptic transmission associated with anxiety in *Bronx waltzer* mice with an *Srrm4* mutation. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;16:67-77.
- Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. *PedNeurol*. 2024:151:80-83.
- Hiroyuki Maki, Madoka Mori-Yoshimura, Hiroshi Matsuda, Yasumasa Hashimoto, Miho Ota, Yukio Kimura, Yoko Shigemoto, Naoko Ishihara, Hirohito Kan, Emiko Chiba, Elly Arizono, Sumiko Yoshida, Yuji Takahashi, and Noriko Sato ; Brain Abnormalities in Becker Muscular Dystrophy: Evaluation by Voxel-Based DTI and Morphometric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* published online 9 November 2023
- Risa Yamada, Takeshi Fujii , Kotaro Hattori, Hiroaki Hori, Ryo Matsumura, Tomoko Kurashimo , Naoko Ishihara, Sumiko Yoshida, Tomiki Sumiyoshi, Hiroshi Kunugi : Discrepancy between Clinician-rated and Self-reported Depression Severity is Associated with Adverse Childhood Experience, Autistic-like Traits, and Coping Styles in Mood Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 5 May 2023, 30;21(2):296-303
- Kawai K, Yusuke Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor SS, Eisei Noiri, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto YI, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M and Tokunaga K. Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing analysis. *PLOS Genetics*, 2023, 19(12): e1010625.