

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 東北メディカル・メガバンク計画
(英語) Tohoku Medical Megabank Project

補助事業課題名： (日本語) 東北メディカル・メガバンク計画 (東北大学)
一般会計分
(英語) Tohoku Medical Megabank Project (Tohoku University)
General Accounting

補助事業担当者 (日本語) 東北メディカル・メガバンク機構・機構長・山本 雅之
所属 役職 氏名： (英語) Masayuki Yamamoto, Executive Director, Tohoku Medical Megabank
organization

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

<和文>

○地域医療へ貢献する健康調査の取組

平成 28 年度は 5 名が GMR C として新規認定を受け、それらを含めて、GMR C が一部ずつ交代で参加する形の再教育プログラム「交流研修会」(2 回、参加者は各 37 名、35 名)、「再教育ワークショップ」(3 回、参加者は現職の GMR C 156 名中 152 名)、日本人類遺伝学会 GMR C の更新ポイントが認められている「東北遺伝医学セミナー」(2 回、参加者は各 16 名、28 名)を開催した。

継続して東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学専攻修士課程における教育コースとして公衆衛生・遺伝カウンセリングコースにおいて遺伝カウンセラーの養成を行っており、平成 28 年度の入学者 3 名に教育を開始した。また、平成 28 年 3 月に修了した本コースの 2 回生が、9 月に実施された第 12 回認定遺伝カウンセラー認定試験に合格した。

また、匿名化と個人情報管理を担当するデータマネージャー 7 名について、セキュリティ講習会を含むオンザジョブトレーニングを中心とした育成を行った。

さらに、病院連携による電子的な追跡調査に備え、メディカルクラーク 1 名を GMR C から配置転換をし、オンザジョブトレーニングを行った。

第 2 段階における子どもの詳細二次調査を加速するため、メディカル・メガバンク棟の 2 階に子ども

に特化したセンターを設置し、検査装置等の導入・整備を行った。

○バイオバンク構築による次世代医療実現

最新の検体管理システムなどについてさらなる向上を図り、15万人規模の試料を保存・管理する最先端バイオバンクを実現した。ISO9001（品質管理、バイオバンク室）、ISO27001（情報マネジメントとセキュリティ、バイオバンク室、試料・情報分譲室、統合データベース室）の各認証を維持する活動を通して、継続的・漸進的な試料・情報品質向上の取り組みを実施した。

分譲対象となる試料・情報の範囲を拡大し、遠隔地からのVPN回線によるアクセス、分譲ウェブサイトの高度化などの利便性の向上につとめた結果、外部研究者が独自に研究を実施する「分譲」による研究課題が4件成立した。

国内のゲノムコホート解析研究を支える基盤データの作出を推進するために、H28年度ではToMMoが開発したフルカスタムアレイ（ジャポニカアレイ®）を活用して累計で1万人超分についてデータを取得した。これらのデータについて、制限共有および制限公開に向けてデータのクオリティ・チェックが進行中である。

長鎖リードシーケンサーによる1人の日本人全ゲノムシーケンスデータに基づく、日本人基準ゲノム配列（JRG）の公開を行った。現在は3名のデータに基づくJRGのアップデートを準備している。また、HLAクラスI遺伝子の標準パネルの作製、情報解析手法の改良によるコピー数多型の推定方法を確立した。

対象数を1,008人まで拡大した高精度版「日本人多層オミックス参照パネル（jMorp）」を8月に公開した。また新たに代謝物間の相関情報や検出されたペプチドの詳細情報も公開し、疾患バイオマーカー探索のための情報基盤を提供している。

制御領域多型の機能アノテーションに取り組む目的で、多検体処理を視野に入れたRNAシーケンスの解析系を立ち上げた。また、クロマチン免疫沈降シーケンス解析、FAIRE-Seqの解析系を立ち上げた。これら2の系については、多検体解析への応用を検討中である。

ヒトゲノムシーケンス情報解析コースを博士課程（前期・後期）の学生に行うとともに、国内外のバイオインフォマティクスの講師を招聘し最先端の研究セミナーを行った。また、12名の博士課程（前期・後期）の学生、3名の企業からの共同研究員を機構の情報を活用した実践形式でのバイオインフォマティクス人材育成のための教育を進めている。

コホートで収集された試料・情報を活用した研究が進展し、平成28年度は計10件(国内：7件、海外：3件)の出願が行われた。

また、共同研究も盛んにおこなわれ、平成28年度は計39件の共同研究契約を締結した。

<英文>

In fiscal year 2016, 5 new employee learned GMRC knowledge/skills and were certified as ToMMo GMRC.

Short Educational Program was held twice; 37 and 35 GMRCs attended the program, respectively.

Annual Work Shop was held in November; 152 of all (156) GMRCs attended the program.

Tohoku Medical Genetics Seminar (certified educational program by Japanese Society of Human Genetics) was held twice; 16 and 28 GMRCs attended the seminar, respectively.

The Genetic Counseling Program, Tohoku University School of Medicine was accredited by

Japanese Board of Genetic Counselors in 2013. Since then, the Program has provided educations to become genetic counselors. In 2016, three students have enrolled in the Program, and two graduates were passed 2016 certification exam.

The human resources who work for de-identification, personal data processing, clinical data processing have been developed by on-the-job training including security-training seminars.

In order to facilitate health survey of children, we established a pediatric specialty center on the 2nd floor of the Medical Megabank Building in Sendai, and introduced inspection equipment in the facility.

We completed the first stage collection of 2,800,000 biospecimens from almost 150,000 participants of TMM cohort studies. These biospecimens and data are stored in the biobank controlled, using the state-of-the-art laboratory information management system and automated systems.

We have expanded the range of available biospecimens and data, improved distribution website more user-friendly, and realized the remote VPN access from several institutes in Tokyo, Kanagawa, and other prefectures. As a consequence, four research plans, independent from our institution, were approved by the distribution committee in fiscal year 2017.

We improved the quality and security of biospecimens and data, through our continual spiral-up activity and maintained the certification of ISO9001 (quality management system, for biobank group) and ISO27001 (information management and security for biobank group, distribution group and integrated database group).

Aiming to provide the well-organized research base for analysis of genome cohort in Japan, we acquired genome-wide SNP data from over 10 thousand ToMMo cohort participants using Japonica Array®, full-custom array developed in ToMMo, in fiscal 2016. These data are under quality check process for limited sharing within and outside of Tohoku Medical Megabank Organization.

Based on long-read sequence data of one Japanese, we released Japanese Reference Genome (JRG) to the public. We also have been preparing an updated version of JRG, which is based on three Japanese data. We also constructed Japanese reference of HLA class I genes, and established a method to estimate copy number variations by an informatics.

We have released the upgrade version of the multi-omics database “Japanese multi-omics reference panel”, which consists of higher resolution multi-omics data obtained from more than 1,000 cohort participants. We also released information for the correlation between two metabolites and that for the peptides observed in our proteome analyses.

To perform the functional annotation of regulatory SNVs, we have set up an RNA-Sequencing workflow, which can be applied to large-scale analyses. We have also set up workflows of Chromatin Immunoprecipitation (ChIP)-Sequencing and FAIRE (Formaldehyde Assisted Isolation of Regulatory Elements)-Sequencing analyses with Lymphoblastic cell lines, and are tuning the workflows for large-scale analyses.

We offered the lecture course of human genome data analysis to master and doctor course students. Both domestically and abroad researchers lectured their advanced research topics to master and doctor course students. In total, twelve master or doctor course students and three

researchers from a company have been learning the bioinformatics skills in our on-the-job training training system, which allowed to analyse the genome and omics data resource produced in our Tohoku Medical Megabank Organization after internal reviews.

In FY2016, researches utilizing samples and information collected in the cohort progressed, and total of 10 applications (domestic: 7, overseas: 3) were filed.

In addition, collaborative researches were actively carried out, and in FY2016, we entered into joint research agreements in total 39.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2件、国際誌 24件)

1. Yamagishi J, Sato Y, Shinozaki N, Ye B, Tsuboi A, Nagasaki M, Yamashita R. Comparison of Boiling and Robotics Automation Method in DNA Extraction for Metagenomic Sequencing of Human Oral Microbes. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0154389.
2. Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimul*. 9(6) 859-866 2016
3. Akanuma K, Nakamura K, Meguro K, Chiba M, Sergio Ramón Gutiérrez Ubada, Kumai K, Kato Y, Oonuma J, Asai M, Nakatsuka M, Seki T, Tomita H, The Tome Project Members, Disturbed social recognition and impaired risk judgement in older residents with mild cognitive impairment after the Great East Japan Earthquake of 2011: the Tome Project. *Psychogeriatrics, Psychogeriatrics*, 2016, 16, 6, 349-354
4. Yu Z, Fukushima H, Ono C, Sakai M, Kasahara Y, Kikuchi Y, Gunawansa N, Takahashi Y, Matsuoka H, Kida S, Tomita H, Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory, *Brain, Behavior, and Immunity*, 2016, 59, -, 313-321
5. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H, Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2016, 10, -, 144
6. Sakai M, Takahashi Y, Yu Z, Tomita H, Microglial gene expression alterations in the brains of patients with psychiatric disorders, *Advances in Neuroimmune Biology*, 2016, 6, 2, 83-93
7. 相澤弥生, 小林朋子, 川目裕. 網羅的ゲノム解析における偶発的所見を含む遺伝情報の結果の返却に関する我が国の現状と課題の検討—米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG) の偶発的所見取り扱いに関する推奨からの考察. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 37:105-126,2016
8. Yoshida H, Kobayashi N, Honda N, Matsuoka H, Yamaguchi T, Homma H, Tomita H, Posttraumatic growth of children affected by the Great East Japan Earthquake and their attitudes to memorial services and media coverage, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2016, 70, 5, 193-201
9. Kogure M, Tsuchiya N, Hozawa A, Nakaya N, Nakamura T, Miyamatsu N, Tanaka H, Wakabayashi I, Higashiyama A, Okuda N, Takashima N, Fujiyoshi A, Kadota A, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Okayama A and Miura K for the NIPPON DATA2010 Research Group. Does the flushing response modify the relationship between alcohol intake and hypertension in the Japanese population? *NIPPON DATA2010. Hypertension Research*. 2016 Sep; 39:670-679.
10. Nakaya N, Narita A, Tsuchiya N, Nakamura T, Tsuji I, Hozawa A, Tomita H. Partners' ongoing treatment for chronic disease and the risk of psychological distress after the Great East Japan Earthquake. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2016, 239, 307-314
11. Zaid M, Miura K, Fujiyoshi A, Abbott RD, Hisamatsu T, Kadota A, Arima H, Kadowaki S, Torii S, Miyagawa N, Suzuki S, Takashima N, Ohkubo T, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Nakamura Y, Okamura T, Ueshima H; SESSA Research Group. (Hozawa A) Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification. *J Clin Lipidol*. 2016 Sep-Oct;10(5):1195-1202.e1.
12. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S, Suzuki S, Miyagawa N, Sato A, Yamazoe M, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Yamamoto T, Murata K, Abbott RD, Sekikawa A, Horie M, Ueshima H; Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group. (Hozawa A) Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men. *J Am Heart Assoc*. 2016 Aug 29;5(9).

13. Ito K, Tomata Y, Kogure M, Sugawara Y, Watanabe T, Asaka T, Tsuji I. Housing type after the Great East Japan Earthquake and loss of motor function in elderly victims: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2016 Nov;6:e012760.
14. Ganguanco ML, Sawada I, Tsuchiya N, Do Cuong PT, Rojanawiwat A, Alejandria M, Leyritana K, Yokomaku Y, Pathipvanich P, Ariyoshi K. Regional differences in the prevalence of major opportunistic infections among antiretroviral-Naïve HIV patients in Japan, northern Thailand, northern Vietnam, and the Philippines. *Am J Trop Med Hyg*. (In press)
15. Stagg HR, Harris RJ, Hatherell HA, Obach D, Zhao H, Tsuchiya N, Kranzer K, Nikolayevskyy V, Kim J, Lipman MC, Abubakar I. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2016 Oct;71(10):940-9
16. 佐藤行人, 山岸潤也, 山下理宇, 篠崎夏子, 長崎正朗.” 歯垢検体の保存・管理と細菌叢のメタ 16S 解析, 実験医学別冊「メタゲノム解析実験プロトコール」, p76-81, 羊土社 (2016)
17. Xiaoqin P, Nariai N, Fukuhara N, Saito S, Sato Y, Katsuoka F, Kojima K, Kuroki Y, Danjoh I, Saito R, Hasegawa S, Okitsu Y, Kondo A, Ohnishi Y, Minegishi N, Kiyomoto H, Hozawa A, Fuse N, Nagasaki M, Shimizu R, Yasuda J, Harigae H, and Yamamoto M. Monitoring of minimal residual disease in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by next-generation sequencing. *British Journal of Haematology*. 2016. 13948.
18. Okayama A, Okuda N, Miura K, Okamura T, Hayakawa T, Akasaka H, Ohnishi H, Saitoh S, Arai Y, Kiyohara Y, Takashima N, Yoshita K, Fujiyoshi A, Zaid M, Ohkubo T, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. (Hozawa A) Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ Open*. 2016 Jul 13;6(7):e011632.
19. Ntineri A, Stergiou GS, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Boubouchairiropoulou N, Hozawa A, Imai Y, Johansson JK, Jula AM, Kollias A, Luzardo L, Niiranen TJ, Nomura K, Ohkubo T, Tsuji I, Tzourio C, Wei FF, Staessen JA. Relationship between office and home blood pressure with increasing age: The International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO). *Hypertens Res*. 2016 Aug;39(8):612-7.
20. Mizuno S, Ogishima S, Nishigori H, Jamieson DG, Verspoor K, Tanaka H, Yaegashi N, Nakaya J. The Pre-eclampsia Ontology: a disease ontology representing the domain knowledge specific to pre-eclampsia. *PLoS One*. Oct 27;11(10):e0162828. (2017)
21. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K, Langén VL, Hozawa A, Aparicio LS, Ohkubo T, Tsuji I, Imai Y, Stergiou GS, Jula AM, Staessen JA; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):599-607.
22. Nishi D, Su K-P, Usuda K, Chiang Y-J J, Guu T-W, Hamazaki K, Nakaya N, Sone T, Sano Y, Ito H, Isaka K, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. Omega-3 fatty acid supplementation for expectant mothers with depressive symptoms in Japan and Taiwan: an open-label trial. *Psychiatry Clin Neurosci* (In press).
23. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, Hoteya S, Nakamura K, Hirano M, Esaki M, Matsuda M, Ohnita K, Shimoda R, Yoshida M, Dohi O, Takada J, Tanaka K, Yamada S, Tsuji T, Ito H, Hayashi Y, Nakamura T, Shimosegawa T. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol*. (In press).
24. Harris RJ, Hatherell HA, Obach D, Zhao H, Tsuchiya N, Kranzer K, Nikolayevskyy V, Kim J, Lipman MC, Abubakar I. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis Stagg HR, *Thorax*. (In Press)
25. Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Hozawa A, Tsuji I. Predictive ability of a simple subjective memory complaints scale for incident dementia: Evaluation of Japan's national checklist, the "Kihon Checklist". *Geriatr Gerontol Int* (In Press).
26. Nishi D, Su K-P, Usuda K, Chiang Y-J J, Guu T-W, Hamazaki K, Nakaya N, Sone T, Sano Y, Tachibana Y, Ito H, Isaka K, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. The synchronized trial on expectant mothers with depressive symptoms by omega-3 PUFAs (SYNCHRO): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* (In Press).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 妊娠高血圧症候群の早期発見支援のための機械学習検診に向けたフェノタイプングアルゴリズムの検討, ポスター, 水野聖士, 永家聖, 下川和郎, 高井貴子, 栗山進一, 菅原準一, 田中博, 荻島創一, 仙台, 2017, 国内

2. Gene environment interactions and network perspectives, 口頭, 永家聖他, 別府, 2017/1/21, 国内
3. 未来型の個別化予防の実現に向けて - 統合・知識データベースの構築 -, 荻島創一, 関西経済連合会 ビッグデータ活用促進に向けた講演会 (関西経済連合会, 大阪, 2016/6/22, 国内)
4. Integrated database “dbTMM” : integration of large-scale data of genomic prospective cohort study in Tohoku Medical Megabank project toward personalized healthcare, Ogishima S, BioHackathon, 2016, Symposium (Tsuruoka, Japan, Jun 12, 2016), 国内
5. ゲノム医療の実現に向けたバイオインフォマティクスのロードマップ, 口頭, 荻島創一, 第 5 回生命医薬情報学連合大会, 東京, 2016/9/30, 国内
6. Regulation in Japan and Security in Tohoku Medical Megabank Project, 口頭, Ogishima S, GA4GH 4th Plenary Meeting Security Working Group Panel, Vancouver, 2016/10/16, 国外
7. Phenotyping and Localization of the Human Phenotype Ontology, 口頭, Ogishima S, 4th International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases, Tokyo, 2016/11/17, 国内
8. Integrated Database and Knowledge Base for Genomic Prospective Cohort Study: Lessons Learned from the Tohoku Medical Megabank Project, 口頭, Ogishima S, 2017/1/3, Pacific Symposium on Biocomputing 2017, Hawaii, 国外
9. Ishii W., Abe M., Tomita H., Takeuchi H., Kawashima R., Taki Y. Sex differences in the effects of OXTR rs4686302 in the dorsal anterior cingulate cortex (dACC). Human Brain Mapping GENEVA 2016 (Geneva)
10. Abe M. and Ugawa Y. Change in effects of odor contexts over time that modify memory in relation to order of remote and recent past episodes. Neuroscience 2016 Annual Meeting (San Diego)
11. Murakami T., Fujiwara J., Sakamoto Y., Okamoto M., Mizuochi T., Iwabuchi T., Makuuchi M., Abe M., Kubo H., Matsuda N., Kobayashi S., Ugawa Y. Contribution of the motor system to McGurk effect - event-related fMRI and TMS studies -. Neuroscience 2016 Annual Meeting (San Diego), 2016
12. 心的外傷後ストレス障害病態形成における炎症性メカニズムの解明, 口頭, 富田博秋, 韓国ソウル, 20160702, 国内 (第 46 回日本神経精神薬理学会年会)
13. 恐怖記憶の持続におけるミクログリア由来 TNF- α の発現, 口頭, 愈志前, 福岡, 20160909, 国内 (第 38 回日本生物学的精神医学会)
14. おこりうる大災害への想像力 「大規模災害と精神医学」、口頭, 富田博秋, 静岡, 20161007, 国内 (第 50 回日本てんかん学会学術集会)
15. Gene expression changes in the microglia during fear memory processing, ポスター, 愈志前, 米国サンディエゴ, 20161115, 国外 (Society for Neuroscience 46th Annual Meeting)
16. 東日本大震災からのこころの復興とこころの防災～5年半を経た被災地の現状と展望～, 口頭, 富田博秋, 仙台, 20161116, 国内 (第 5 回日本精神科医学会学術大会)
17. 東日本大震災被災 3 県の精神科医療機関調査の分析～エビデンスに基づく精神科医療機関の防災体制強化に向けて～, ポスター, 富田博秋, 名古屋, 20170213, 国内 (第 22 回日本集団災害医学会総会・学術集会)
18. Multi-Faceted Researches into Mental Health Problems after the Great East Japan Earthquake - Towards Development of Precision Medicine for Affected Communities, 口頭, 富田博秋, 仙台, 20170217, 国内 (The 2017 Japan-NIH Joint Symposium)
19. Microglial TNF alpha production is a key component in sustaining fear-memory, ポスター, 愈志前, 仙台, 20170216, 国内 (The 2017 Japan-NIH Joint Symposium)
20. 災害から命と健康を守るための学際研究, 口頭, 富田博秋, 仙台, 20170312, 国内 (東日本大震災 6 周年シンポジウム)
21. ゲノムコホート研究における遺伝を専門とする看護師の役割: 遺伝情報の結果返却に関連して, 口演, 相澤弥生, 小林朋子, 川口悦生, 長神風二, 安田純, 布施昇男, 鈴木洋一, 川目裕, 日本遺伝看護学会, 2016 年 9 月, 国内
22. カルシウム摂取量と日常生活動作(ADL)との関連: NIPPON DATA90, 一般口演, 小暮 真奈, 土屋 菜歩, 成田 暁, 齋澤 篤, 早川岳人, 奥田奈賀子, 宮川尚子, 三浦克之, 岡山明, 岡村智教, 上島弘嗣, NIPPON DATA90 研究グループ. 第 26 回日本疫学会学術総会, 米子市, 1 月, 2016 年, 国内
23. 回帰直線モデルでの変化点を検出するための逐次検定法の開発について, 口頭発表, 中村智洋, 道家暎幸, 第 15 回西東京統計研究会予稿集, 43-48.2016.3 東京, 国内
24. 1070 人全ゲノム解析から見えた眼科疾患 (AR) の保因者頻度; 特に網膜色素変性. 口頭, 布施昇男, 臨床眼科学会, 京都, 2016/11/3

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 震災復興と生化学，山本雅之，第89回日本生化学会大会市民講座「復興からきぼうへ～震災と科学、そして宇宙へ」，H28.9.24，国内
2. 「生活習慣・ゲノム情報と病気を考える」，清元秀康、長神風二，平成28年度みやぎ県民大学「学校等開放講座」第2回，H28.10，国内
3. 地域医療再構築プロジェクト，三島英換，東北大学災害復興新生研究機構シンポジウム「未来を創造する次世代の力」，H28.3.9，国内

(4) 特許出願

該当なし