

第2回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

東北メディカル・メガバンク計画が推進する ゲノム解析と全ゲノムリファレンスパネルの構築

2019年11月20日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

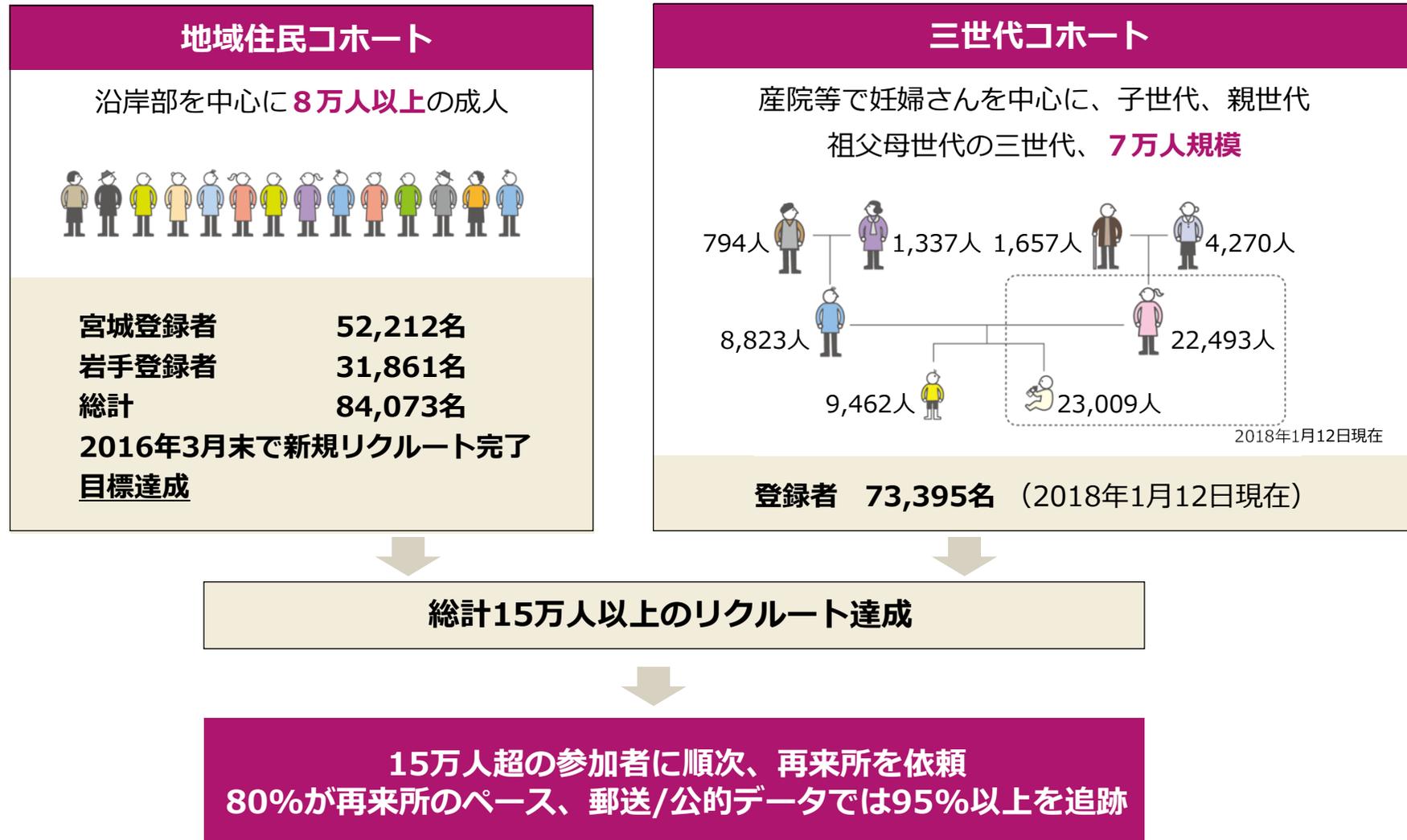
山本 雅之

本日のアジェンダ

- 東北メディカル・メガバンクによるゲノム解析
- 東北メディカル・メガバンクによる全ゲノムリファレンスパネルの構築
- 全国に貢献する全ゲノム解析に向けて

地域住民コホート・三世代コホート

TMM計画では2種類のコホートを活用することにより大きな成果を目指す



TMM計画とToMMoのゲノム解析

先端的な解析を実施して価値の高いデータベースを作成・公開

● 全ゲノム解析の実施

- 1) 日本人全ゲノムレファレンスパネルを構築
 - 4,700人分のレファレンスパネル (4.7KJPNv2) を公開 (2019年)
- 2) 長鎖シーケンスなど様々な技術やITを駆使し、**日本人のゲノム解析のひな型となる日本人基準ゲノム (JG1)** を構築 (2019年)

- 世界に先駆けて千人規模の全ゲノム解析を実施 (現在、世界は数十万人規模に)
- 複数名で構成される民族集団別の基準ゲノムは世界初



● 簡易ゲノム解析ツールの開発と大規模解析の実施

- 1) 日本人に最適化した簡易ゲノム解析ツール「**ジャポニカアレイ®**」を開発し、バージョンアップを継続 (2017年v2上市)、2019年刷新版**ジャポニカアレイ®NEO**を発表
- 2) 令和元年度に15万人のうちの13万人以上のアレイ解析を完了予定

- 民族別アレイの開発は今や世界の主流
昨秋、Nature Medicine誌が、アレイを用いたゲノム検査の医療への活用を提言
- ゲノム以外のデータの重層化にも先駆的に対応



● オミックス解析の実施

- 1) **日本人多層オミックス参照パネル jMorp** を作成
 - 1.5万人分の代謝物の平均や分布情報 (**jMorp2019**) 公開 (2019年)
- 2) **レファレンスDB (iMETHYL)** の公開
 - 100人規模のゲノム多型、DNAメチル化情報と遺伝子発現情報の平均や分布情報を公開

- 2013年11月 1,000人の全ゲノム解読完了
- 2014年12月 ジャポニカアレイ®を用いたゲノム解析サービスを開始
- **2015年12月 1,000人分の全ゲノム情報に基づき、アレル頻度情報を公開**
- 2017年10月 ジャポニカアレイ® v2を用いたゲノム解析サービスを開始
- 2017年10月 5,000人分のオミックス解析データを公開
- **2018年6月 3,552人分をもとにした全ゲノムリファレンスパネル 3.5KJPNv2を公開**
- 2019年2月 「日本人基準ゲノム配列」初版JG1を公開
- **2019年9月 4,773人分をもとにした全ゲノムリファレンスパネルおよび1.5万人分のオミックス解析データを公開**
- 2019年9月 ジャポニカアレイ® NEOを用いたゲノム解析サービスを開始

健常な日本人の全ゲノム解析を実施する必要性

患者のゲノム解析との関係

- 全ゲノム解析にはがんや難病などの病因解明に向けての大きい可能性がある
- 患者の全ゲノム解析結果を有効に活用するためには、**健常人の解析により大規模な比較対照用データ（全ゲノムリファレンスパネル）を整備する必要がある**

患者のゲノム情報だけでは、遺伝子と病気との関連はわからない

ヒトゲノムには多くの違い（多型）がありそれらが個人の体質や病気になりやすさを規定している

- 日本人のゲノムは欧米人のものとは大きく異なる
- 日本のゲノム医療を推進するためには日本人のゲノム構造を正確に決める必要がある
- それに基づいて**日本人全ゲノムリファレンスパネル**を作製する必要がある

**日本人全ゲノムリファレンスパネルは
我が国のゲノム医療の基盤となる情報を提供する**

全ゲノムリファレンスパネルは**多くの参加者からの協力**を得て
それらの方々の全ゲノム解析を実施して作成するが
参加者の選定に当たっては3つの重要な留意点がある

- 1) 健常人から作成すること
- 2) ゲノム情報などの2次利用を可能とする同意（IC）
を取得していること
- 3) 参加者の長期追跡が可能なこと
ダイナミックリファレンスパネルの作成

これらを満たしていない全ゲノムリファレンスパネルの用途と価値は限定される

3種類的全ゲノムリファレンスパネルは 全国のゲノム医療の基盤となる重要なゲノム情報である

全ゲノムリファレンスパネルには3種類あり、それらの用途と価値を最大化するためには長期の追跡とそれを可能とする強い同意が必須である

頻度パネル

(遺伝子多型の存在場所と頻度のカタログ)

- 健常者集団で観察される変異の存在場所と頻度の情報であり、すでに東北メディカル・メガバンクの本目的でのリファレンスパネルが、未診断疾患での変異絞り込みなどに活用されている

インピュテーションパネル

- SNPアレイの価値を大幅に向上することを可能とするジェノタイプインピュテーション手法に利用する
- 既存手法では個人特定性のあるデータを必要とするが、ToMMoではAI技術を用いたインピュテーションパネルのオープン化に成功 (Kojima et al, 論文投稿中)

健常者コントロールパネル

- GWAS解析などの健常者コントロールとして利用される。多遺伝子リスクスコア (PRS) の計算などにも活用される。健常者コントロールとしての精度には追跡調査による継続的な健常者対象群としての質の保証が不可欠である
- 東北メディカル・メガバンクの本パネルは既にBBJと連携して多数の利用実績がある
- なお、個別の表現型データも含むため、セキュリティを担保した利用に当たってはデータビジティングなどの仕組みも必要

AMED 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の例

患者由来サンプルをエクソーム解析
疾患原因のバリエーション候補は **14万** 以上も

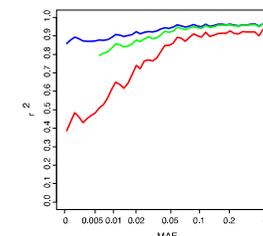
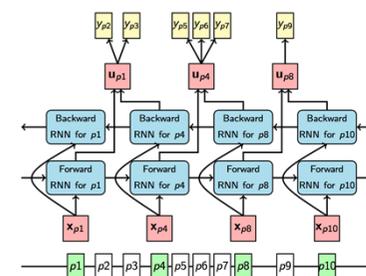
タンパク質の構造に影響するような意味のある変異に絞ることで漸く **1万弱** に

原因のバリエーション候補を **9,930** → **249** まで絞りこむのにTMMの2,049人分の一般住民全ゲノムパネルが貢献!

TMMのデータは健常者がほとんどなので健常者が持つバリエーションを原因候補から外すことができる

世界中のデータベースを駆使して **69** まで絞り込み

疾患遺伝子上の多型を除いて最終候補 **40** へ



健常人コントロールパネルのためには**長期の追跡を可能とする強い同意（Informed Consent; IC）が必須である**

多様な二次利用が可能な同意

基盤となるゲノムデータや提供を受けた試料・情報が、多様な主体によって、同意取得時点では予測・特定できない研究にも用いられることに明解に同意して頂く必要がある

追跡可能性を担保する同意

参加者には、定期的な追跡調査への協力に同意して頂く必要がある。また、詳細調査にも協力して頂くとともに、各医療機関でのカルテ情報を転記可能とする同意、さらに、医療費・介護情報などの公的情報の取得にも同意して頂ければ、**ダイナミックリファレンスパネル**（疾患を発症したヒトを随時除外することができるパネル）を形成することができ、健常人コントロールパネルとしての価値が大きく高まる

東北メディカル・メガバンク計画では、 幅広い同意を詳細な説明に基づき参加者全員から取得

● 対面での説明による同意取得

- 「コホート調査」「バイオバンク」「全ゲノム解析」「試料・情報分譲」を理解いただく説明ができるように、**GMRC（ゲノム・メディカルリサーチコーディネーター）**を200名以上養成
- 養成されたGMRCが一人ひとりと対面同意。各項目ごとにチェックボックスを設けた同意書でしっかりと説明

● 多様な二次利用が可能な同意

● 追跡可能性を担保

- 参加者は郵送等での追跡調査への協力にも同意。また、来所による詳細調査も実施にも同意（8割程度が協力）
- 各医療機関でのカルテ情報の転記と、医療費・介護情報などの公的情報取得にも同意
- これらの情報を総合して、各参加者のその後の健康状態を把握可能

ゲノム医療研究の基盤構築

開かれた研究基盤の構築を支えるスパコン管理の実施

- 東北メディカル・メガバンクの膨大なデータと計算資源に高度なセキュリティを保って遠隔地からアクセス
- 幅広いデータシェアリングに貢献

東北メディカル・メガバンク機構のスーパーコンピュータ

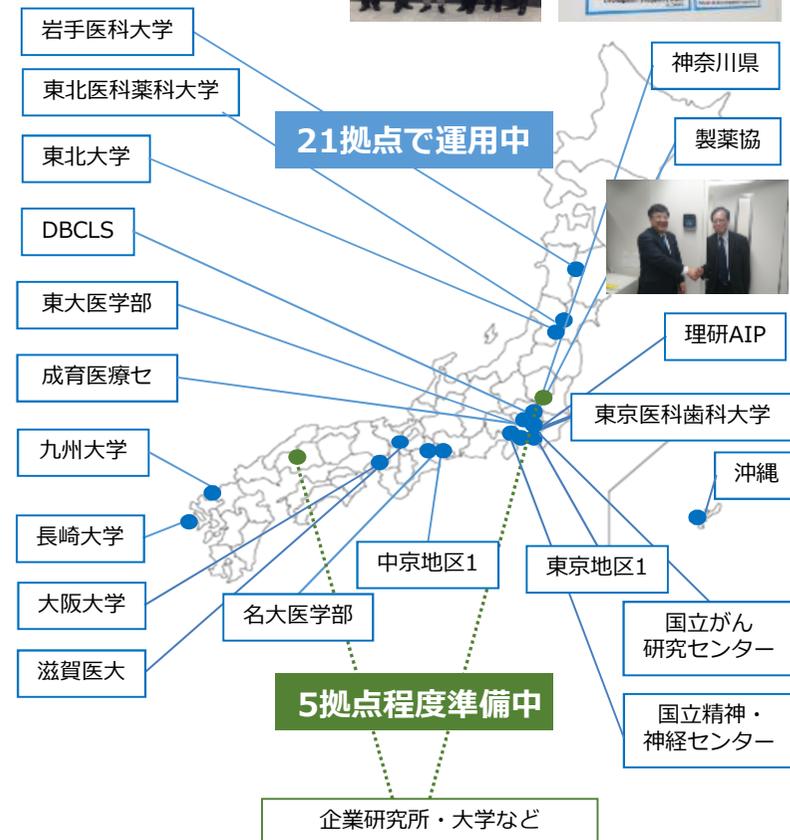
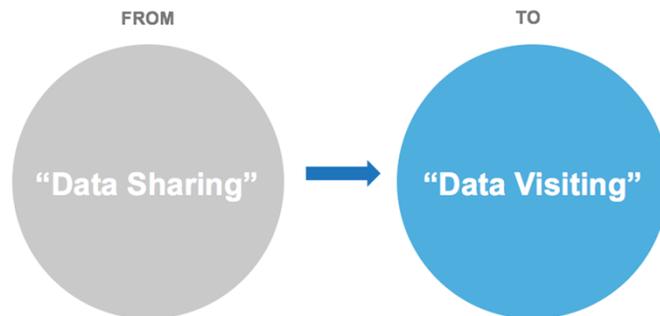


AMED
ゲノム医療研究支援機能



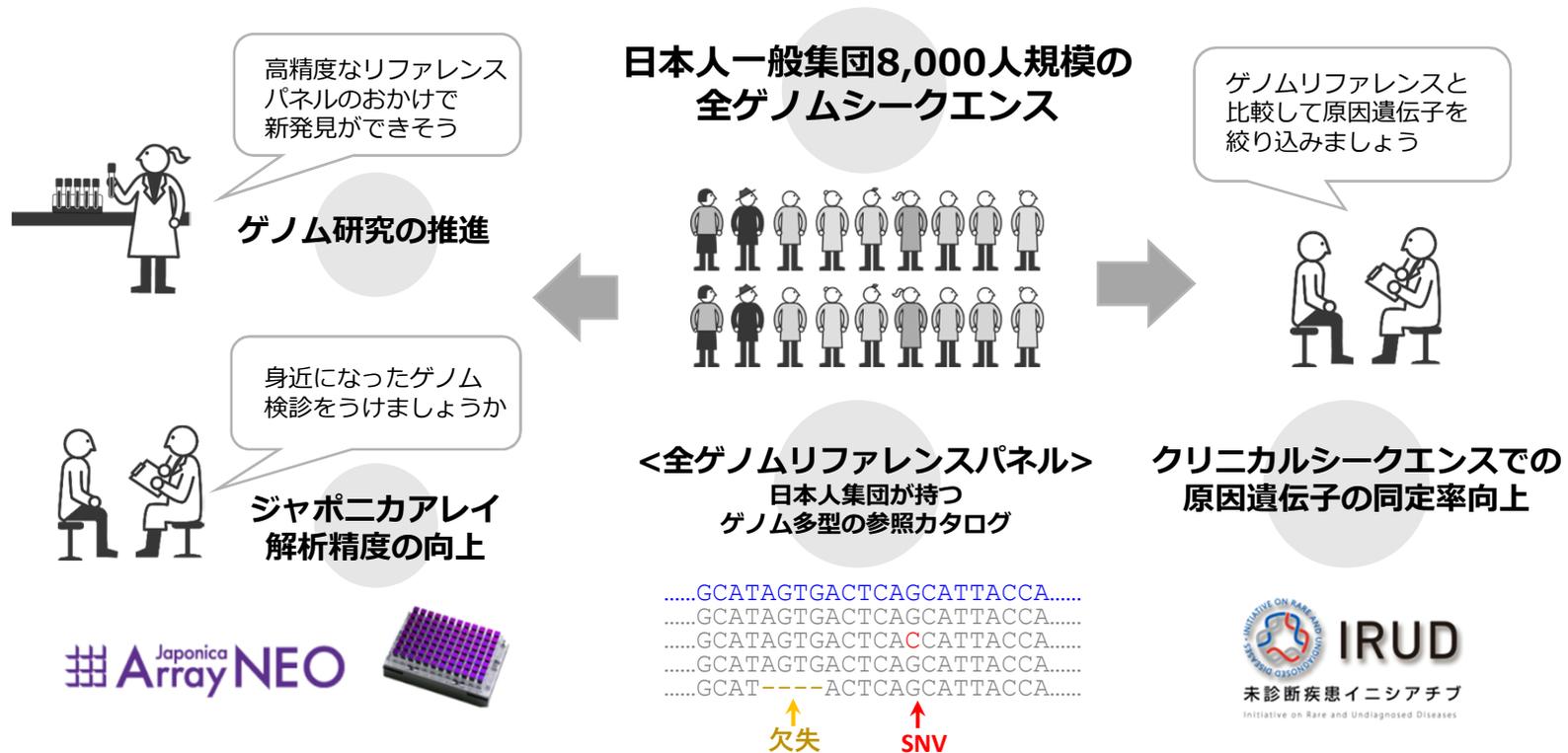
- 高度セキュリティエリアからスパコンへのVPN回線によるリモートアクセスの運用
- ゲノム解析データはじめ多様なデータを安全に共有

A New Paradigm



東北メディカル・メガバンク計画のゲノム解析の発展

- 5,000人規模の日本人全ゲノムリファレンスパネルを構築した
- 日本人に至適化したジャポニカアレイも社会実装のステージにある
- 我が国における唯一の大規模前向きゲノムコホートとして順調に計画が進んでいる



参 考

Study	Genomes	Average Coverage	Deep Coverage Genomes (>30x)
Japan Genome 2015	1070	32.4x	1070
Iceland Genome 2015	3545	20x	909
1000 Genomes 2015	2504	7.4x	453
UK Genome 2015	3781	7x	0
Sardinian Genome 2015	2120	4x	0
Netherland Genome 2014	750	13x	0
African Genome 2015	320	4x	0
Total	14090	12x	2432

2015年時点ではゲノムリファレンスとして世界トップ

PROVIDED TO EISAI CO., LTD. BY HUMAN LONGEVITY, INC.

