

CIBER 主催 第1回ウェビナー 開催記録

1. ウェビナー概要

- 1-1. 名称 CIBER主催ウェビナー:
COVID-19関連研究/開発における日本国内バイオバンクの活動と今後
- 1-2. 日時 2020年9月18日(金) 17時00分～18時30分
- 1-3. 開催方法 zoom ウェビナー

2. 参加者数 約200名(レポート上、211名)
バイオバンク・コホート関係者ならびにゲノム・オミックス研究者

3. プログラム

演者	内容	時間	備考
ファシリテーター(中江裕樹)			
国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト 杉山真也先生	COVID-19 治療最前線でのバン キング活動・研究・開発	15-20分	
<p>「COVID-19 検体の収集:国立国際医療研究センターバイオバンクの対応」</p> <p>国際医療研究センターバイオバンクを担当している。6つのナショナルセンターNCBN のうちのひとつである。新宿にセンター病院、千葉県市川市に国府台病院を持つ。特色としては感染症、代謝疾患を中心にバイオバンクのサンプリングをしている。</p> <p>個別同意から包括的同意(バイオバンク)に移行することで、サンプルを先に収集できるようになり、分譲も進められることが利点となる。新宿のフリーザーには約75万本保管可能で、国府台には5万本保管できる自動倉庫と、30万本が保管可能なフリーザーがある。バイオバンクDBは、検体の位置情報、電子カルテからの臨床データを連携して管理している。企業への分譲、共同開発における活用例がある。検体の分譲か共同研究かの利活用パターンは、利用する研究者側の希望に依る。</p> <p>COVID-19は、感染者数がピークを超えたあとに重症患者(ECMO使用)が増加する傾向にある。国際感染症センターの大曲貴夫センター長を中心に武漢帰国者、客船(ダイヤモンドプリンセス号)におけるクラスター感染等に対応した。検査の面では、感染研を中心とした活動に協力してきた。検体収集の同意取得では、状況により個別研究、あるいは行政検査として対応してきた。</p> <p>当センターの包括的同意は、バイオバンクコーディネーターによる同意説明が要件だが、COVID-19では感染防御の点から、コーディネーターの介入が難しく、まずは、医師が個別研究での同意をとった。同意書は、隔離区画内からスキャンによるデータ化をして区画外へ共有した。原本は消毒し、一定期間おいた上で区画外へ出して保管した。本人意思確認困難な場合は、代諾を依頼した。ただし、家族感染も多く、症状の違いにより別々の施設へ入院になるなど代諾が難しい例も多かった。包括同意への切り替えは、患者の回復後に外来でコーディネーターが説明をした。COVID-19は施設により重症者対応か軽症者対応かに分かれるため、単施設では患者の偏りがでるところに課題がある。回復後の通院が途絶える例があり、包括的同意を取れない例がある点も課題である。今回の事態は想定外ではあったため、今後のために現在、同意説明者の拡大を検討中で、特定の場合には医師による包括同意の説明ができるように倫理</p>			

<p>委員会に諮る予定である。電磁的方法による同意を使い、院内の隔離区画や滞在先ホテルなどの遠隔地でも同意取得できるように検討したい。</p> <p>COVID-19 検体の分注や検査業務は BSL2または BSL3で実施した。BSL2 が基本だが、操作者の着衣は BSL3に準じた。検体保管は基本的に BSL2 で行っており、必要に応じて出庫し研究に利活用されている。</p>			
<p>東京大学医科学研究所 バイオバンクジャパン(BBJ) 森崎隆幸先生</p>	<p>国内 COVID-19 患者検体を使った研究の必要性、バイオバンクの利活用</p>	<p>15-20 分</p>	
<p>「既存の試料・情報を利用する COVID-19 研究: バイオバンクの重要性と期待」</p> <p>杉山先生には COVID-19 の診断、治療と並行して走っているバンクの情報をご提供いただいた。</p> <p>BBJ は 2003 年から試料収集し、これまで利活用をいただいていた。COVID-19 サンプルが既にバンキングされているわけではないが、既に収集しているサンプルの動きにどのような影響があるか、またこれまでのサンプルがどのように利活用できるか、という観点からお話をしたい。</p> <p>罹患患者のサンプルが必要なことはもとより、患者および健常者との比較が必要であり、また過去に関連疾患を得ていないか、それらの影響についても検討が必要となる。</p> <p>治療法の開発については最新の研究が進められることと並行して、過去に、類似の疾患の際にはどのような対応をしたかという検討も重要である。COVID-19 に限定した試料収集だけではなく既存の試料解析情報についても活用する必要がある。</p> <p>UK-バイオバンクの活用例としては死亡・重症化に関する検討結果が公表されている。高率に罹患となった症例の人種差、ApoE タイプの影響、メタボロームの特徴による重症肺炎化のリスクなどが、過去の試料検討から得られている。</p> <p>前向き試験の検討: 課題は同意、個人情報、バイオセーフティなどの問題がある。既存試料・情報としてのバイオバンクの活用はおおいに有用。BBJ は協力医療機関の協力を得て研究を進めている。</p> <p>BBJ は 2003 年から 15 年を経て、51 疾患 27 万人分の情報を得ている。収集サンプルの利活用に力を入れ、海外のバンクとの連携も進めている。DNA: 27 万人、83 万本、血清: 20 万人 198 万本、臨床情報は電子カルテからの入力不可能であった時代から手作業にて情報を収集、ゲノム情報: SNP18 万人 (90 万ヶ所)、全ゲノム配列データ等それぞれ一定数の情報を持ち、既に研究開発に利用されている。背景疾患、既往症履歴などの情報が今後も役に立つものと思われる。ここ最近では、試料提供に至るまでの審査は 10 日程度で済むため産業界における利用は進展している。</p> <p>COVID-19 関連に関する BBJ の取り組みとして、前向き研究に関しては健常、あるいは既往疾患による影響の解明に活用できるものと考えている。後向き研究計画についてもゲノム情報の蓄積があり、今年度中に全症例のゲノム解析が終了する予定のため、ここに含まれている COVID-19 患者があることが予想される。ここから何らかの情報を得られることを期待。</p> <p>他のバイオバンクとの連携による宿主遺伝子解明、日本人としてどうなのかという点を中心に検討を進めていきたいと考えている。</p>			
<p>国内バイオバンクの活動現状共有 ・千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部 松下一之先生</p>	<p>様々なバンクの現状と今後の活動についての情報交換</p>	<p>15 分</p>	

<p>・東北メディカル・メガバンク機構バイオバンク部門 峯岸直子先生</p> <p>・筑波大学附属病院 つくばヒト組織バイオバンクセンター 竹内朋代先生</p> <p>・岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科 生体情報科学／岡山大学病院バイオバンク 森田瑞樹先生</p>			
--	--	--	--

(中江)

杉山先生のお話からは患者同意によるサンプル収集の苦勞が、森崎先生の講演からはバンクサンプルがバックグラウンドとして(後ろ向き研究として)活用できることが紹介された。

4施設のバンク情報、現況などをご提供いただきたい。

1 松下先生:
千葉大 1月から患者受け入れ、検査部として対応。第2波では重症患者少ない。BSL3の部屋にて検体を扱う。血清中にウイルス断片確認される例もあり。ぬぐい液中心、ほか唾液、喀痰、血清、便等あり、検出の仕方および検出結果はそれぞれ異なる。検体保管は各診療科に任せている。検体移動のリスク避けるため。入院患者全員スクリーニング実施したが、5/4000程度の陽性例あり。罹患率としては低い。

2 峯岸先生:
2013年より宮城12万人岩手3万人、2017年から第2弾コホート調査実施中。現時点での陽性者は宮城300人、岩手20人程度。一方で東北大学病院でも陽性者受け入れ実施、しかし軽症者の来院は少ない。陽性者検体の保管は実際少ないものの、全体で8万人分のコホートアレイデータあり。全ゲノム検査ある方もいる。ここから発症者出れば研究対象として活用可能であろうと考える。ほか特徴として末梢血の単核球/リンパ球培養液保存あり。
今年度の調査以降(全部ではないが)抗体検査実施予定。無症候陽性者の特徴得られる可能性あり。ただ6月の時点では1/3000程度の頻度(宮城県)であった。検査はBSL2にて実施。BSL3の部屋もあり。

3 竹内先生:
COVID陽性検体は、現在ない。既存試料の活用。前向き、オンデマンド型の収集を進めている。凍結保存試料はそのまま活用。培養向けナマの試料については若干社会情勢の変動を受けている。研究材料としての学内提供は、学生出入り禁止の現状を受け、研究滞る可能性はあり。学外への提供は可能だが、企業側の制限もあり活用が活発とは言えない。試料の収集に関しては、手術室の出入りなどには制限なく大きな影響はなかった。

4 森田先生:
2015年大学病院にてバンク稼働。病院に併設、コホートとは少し違う形態。COVID流行初期に診療科より相談有、検体収集における課題を検討した。岡山県の患者数が非常に少ないため、陽性患者検体の保管は0本。バンク運営に対するCOVID影響はほとんどない。同意取得についての懸念事項:患者が触れた同意書のバンクへの持ち込み、検体処理はBSL2で実施するも

不十分ではないかとの意見もあり。軽症者は大学病院に来院しない。重症者からの同意取得の難しさは容易に想像できる。ただ、ほかの疾患で来院した方が COVID 罹患していたという可能性は大いにある。日頃より HIV 等の感染可能性の前提で検体収集／保管を実施しており、その体制整備はできているものと捉えている。院内で COVID 検査した残余は検査部に保管あり。同意は得ていないのでバンクサンプルとしての利活用は不可。検査の残余検体として精度管理などへの活用は検討できる。

総合討論		15分	
------	--	-----	--

6人の先生方への質疑応答、および総合討論。

質問1:杉山先生に質問:集めた罹患サンプルはどこまで解析が可能なのか。RNA シーケンス、ホールゲノムシーケンス、メタボローム解析など。
→ バイオバンク同意の場合は別の研究にも使える。ストックされた検体の種類に依存する。該当する検体があり、利用申請がされれば、いずれの解析にも利用可能である。全ゲノム解析の研究は現在実施されている。個別研究のデータのため、そのデータ共有は、近い将来的には可能となる。バイオバンクへの同意者は日々増えているので、COVID-19 を含めてサンプル数は増加している。(杉山)

質問2:COVID19 サンプルは国際医療センターで収集しているとのこと。他の BB との連携現状は。
→ COVID-19 の合併症が重症化へ与える影響を知るためにも、罹患前の患者検体や情報も COVID-19 研究には必要になるので、他のバンクとの連携は必要と考えている。距離が近いこともあり、BBJ とは連携の内容について協議進行中である。(杉山)

質問3:サイトカインストームによる重症化例が報道されている。これに関する解析は進んでいるのか、実際解析しているのか。
→ 個別研究として医療センターでも研究している。共同研究としても進行中である。本研究の連携については、その内容に依存するため相談してもらえれば調整できるだろう。(杉山)

質問4:感染者数が少ないエリアにおいては、罹患者と同一検査をして、健常者や未罹患者の調査を進めておくといった動きはあるか。
→ (峯岸) そういった研究をしたいという希望はある。免疫に関してはある程度レスポンスがある人もいるという情報もある。検討材料となるものは、(若干時間を要する)手続きさえ済めば提供可。
→ (森田) 岡山の例ではバイオバンク自体で研究は行っていないが、バイオバンクを使って研究したい方への協力は可能。院内外で研究の動きがあれば協力する。

質問5:分譲の現状について。医学部系研究機関からの引き合いはあると思うが、非医学部系機関に検体を使う動きはあるか。バンクの活用は可能か。
→ (竹内) 分譲という点のみで言えば、非医学部系機関からも同じ手続きをしていただければ倫理委員会の要不要あるかもしれないが、分譲可能。自分たちで倫理審査委員会に諮ること自体がハードルになっているとは聞いている。

質問6 森田先生に質問:検査部の同意取れていないためにバンクサンプル利用ができないと

のご発言有。倫理委員会対応踏まえた上でも困難か。

→ もちろん倫理審査委員会を通せば同意取得は可能。ただ検査部の職員は診療に携わっていないので同意取得が難しい上、するとすれば複数の診療科にわたる連携が必要。誰がやるかはともかく現時点では患者数が少ないために必要性が生じないのが現状。(森田)

→ 新興感染症が発生した時への準備ができてきているか。

→ 院内すべての症例網羅は難しいと思うが、特定の感染症に関しては対応可能かと。

→ 韓国では SARS の際に苦労した経験が論文化され検証されたことなどが、今回の COVID 対応に活かされたとも聞いている。できなかった状況を再考して、次の経験に活かされればと思う。

質問7 前向き／後ろ向きの研究それぞれ重要な研究だったものと理解。前向き／後ろ向きの活用を進めることで、重症化する例と、しない例のゲノム解析からわかる研究は進んでいるか、この先どのくらいのタイミングで指針等出てくると予想するか。

→ (杉山) 当センターを含めた複数のチームがゲノム解析を進めている。多数検体の収集と解析が必要で、時間はかかるだろう。私見含むが、重症化するのとは2割くらいで、その大半が高齢者というデータがあるので、必ずしも遺伝要因のみで判断はできないだろう。一方で、遺伝要因の関連を示すデータは報告されているので、一定の遺伝要因の関与はあるだろう。

→ 後ろ向き研究における考察は。印象は。

→ (森崎) 一定の症例数が集められるかどうか、というところがポイント。年齢を無視したサンプル収集では解析は難しい。高齢だけれども重症化しなかった方の遺伝的背景は、基礎疾患も含め、なんらかの影響があるだろうと予想する。サイトカインの出どころ＝遺伝因子によるともいえるかもしれない。SNP だけではわからないと思うが。(罹患者が増えることは必ずしも期待すべき状況ではないが)数百人から千人単位でサンプルがバンキングされるようになれば、信頼できるデータが得られるのではないか。

質問8 (内山氏より質問)試験試薬は各社でカットオフ値を設定している。一方で検査実施機関では、偽陰性、偽陽性を限りなくおさえるための基準値の設定が必要とされている。そのための陰性者の検体、健常者の検体ニーズがあるが、バンクサンプルの活用は可能か。

→ (松下) PCR 性能評価には CAP サーベイを利用している。海外から送られてくるサンプルを検査し、送り返し、その結果を評価されるもの。しかしながら機器の評価のみでは判断できないので、実際の評価はサンプルからの抽出過程から検討が必要と考える。

千葉大には罹患者来訪少ないが、診療科、救急との連携により陽性サンプル 100 例弱、保管している。サイトカインストームへの研究にも活用できると思う。COVID で PCR と NGS 解析もしている。濃厚接触者のウイルスの伝播の可能性を探ると、実は別タイプのウイルス感染だったことがわかるなど、伝播の経路をたどれる可能性もわかってきている。

質問に対しては、標準物質は入手できるが、実際にはヒトの検体用いて PCR 評価をやる必要があるだろうということ。

→ (峯岸) 2013 年からの検体あり、DNA は血液、一部には唾液の検体はあり、提供は可能。

<まとめ>

日本のバイオバンクの在り方、今後日本のバイオバンクの立場はどうあるべきか、一言ずつ、うかがいたい。

→(松下) ToMMo でヒト標準ゲノムを整備されているのは周知の通りだが、これからの産学研究のためには必須である。検体のみならずデータベースについても同様。千葉大としても協力したい。倫理指針の改定にも期待する。

→(峯岸) BBJ が積極的に海外との連携を進めておられるので、ついていけるように努めたい。今後の倫理指針の改定によって状況も変わるだろう。

先ほど話題になった非医療系機関からの申請は当機関でも受け入れるし、また必要であれば倫理審査を受け入れることも可能。問い合わせ歓迎。

→(竹内) 3大メガバンクも、自分たちのような中小バンクも、連携が必要で、それぞれの特徴があるので、ユーザーにも使い分けをしていただければと思う。

→(森田) 現在の日本のバンクの位置づけには危機感を感じている。海外からの検体入手が簡単なので、国内の小さなバンクがどうなるのかという点は案ずるところ。バンクは有用であるが、維持にはかなりの手間とコストがかかっているのは事実。国として、国民として、どう維持していくかについては一定のコンセンサスが必要だろう。活用を検討されている方にはご協力をいただきたい。

関連して宣伝 ①検体に興味があるけれどもどこにあるかわからない方のために AMED が横断検索システムを公開している。主要 12 のバンク検体が一度に検索できる。42万人分の検体あり。②バイオバンクの使い方がわからない方のために「BB 利活用ハンドブック」が同じ AMED サイトから PDF ファイル入手可能。③バイオバンクは使ったことがあるけれども使いにくいというご意見がある方は、AMED でこの夏から始まっている利活用推進の研究班のメンバーである私や関係者に「ここが使いにくい」という意見をぜひ寄せていただきたい。

→(杉山) 日本人のサンプルだけではわからないことが、複数の人種の解析をすることによってわかってくるということもある。また、個々のバンクの特色を活かしていくことも重要である。我々の場合は感染症をメインにバンキングしているので、専門性を活かした上で、海外と連携することで世界的な保健体制の改善に貢献できればと思う。

→(森崎) 日本の立場で言えば、ほかの疾患についてもいえることだが、日本人を調べることによって日本人の特徴がわかるということ。COVID-19 についても同様で、罹患／非罹患、あるいは重症化といった経緯が、ヨーロッパとは違う、あるいは中国とも違うといったようなことを日本として理解していくということが必要。バンクの連携、研究者の連携が重要。

非医療系機関における活用については、TOMMO 同様、バンク側のサポートがどこでもできるようになってきているので、いつでも相談を進めてほしい。

(中江) CIBER としても国際連携に協力していけるよう進めたい。

以上