バイオバンク資源と情報の利活用と未来

慶應義塾大学医学部 医化学教室 教授 (公財)実験動物中央研究所理事・ライブイメージングセンター長

開示するべきCOIはありません。 **末松 誠** 臨床データはICに基づく同意の下に収集しました。

発表で示される特定機関や学会に対する所感は、機関・団体に対する批判であって、 特定研究者への批判ではないことをあらかじめご理解ください。

1

Before AMED: 2014年10月27日に考えたこと:

「広域連携・分散統合」の医療

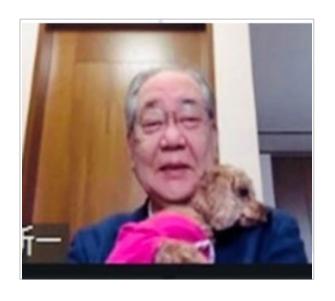
- ✔ 中央集権・参勤交代方式の意思決定が医療に及ぼすハザードの克服
- **✓** Physician scientistが一人ではできない、集団で初めて解決できる課題の克服
- ✔ クローバルな視点に立った医療課題の克服

- ✔ 情報共有による医療課題の克服(個人情報過保護法からの脱却)
- ✔ 「研究者コミュニティの生物学的特性」を勘案したデータシェアリングの実現 (No share, no budget)
- ✓ 難病・未診断疾患プログラム、画像 6 兄弟、感染症DBの活用(GLOPID-R) NAM Grand challenge (Healthy longevity): 国際連携による共通課題の克服



AMEDゲノム研究プラットフォーム利活用システム(通称:プラ利)

事業設計・開始の立役者



事業PS 髙坂 新一 先生



AMED 基盤研究事業部 バイオバンク課(当時)



基盤研究事業部長 加藤さん



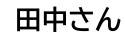


事業担当 (総括) 藤井さん





事業担当(技術面)





事業担当 (倫理面)

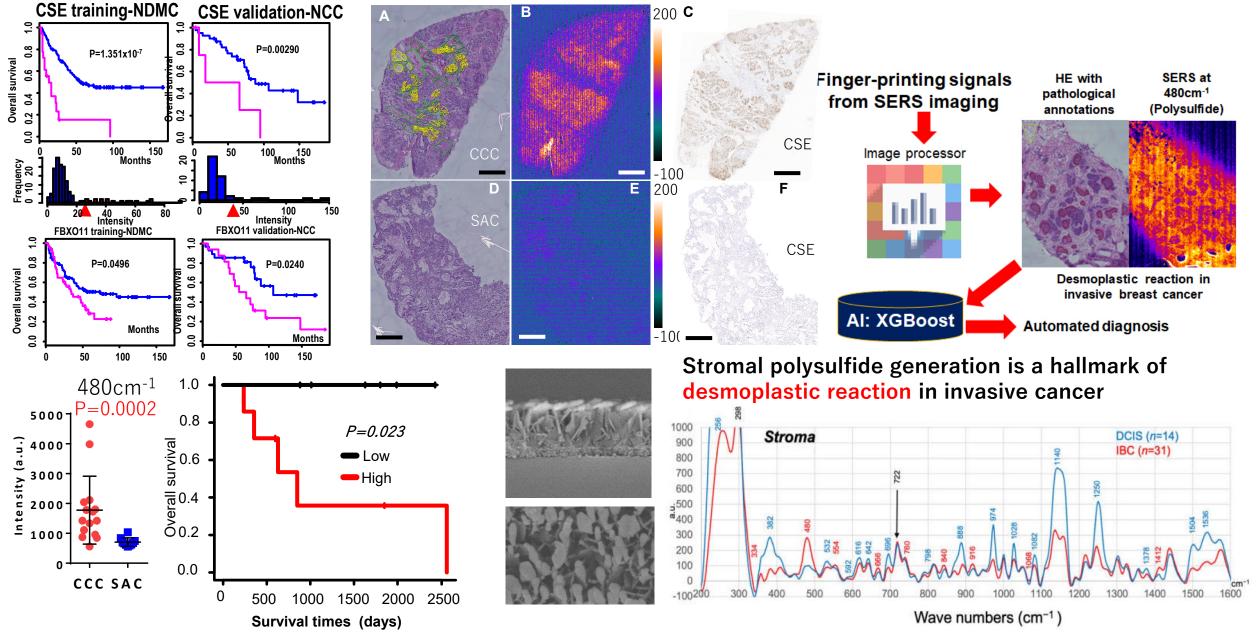
勝井さん







100万件以上の研究資源と情報の宝庫であるバイオバンク利活用プラットフォームは研究費がない時の駆け込み寺



Shiota et al. Nat Commun 2018, Honda K, Hishiki T, et al. Redox Biol 2021, Kubo A, et al. Antioxidants 2023

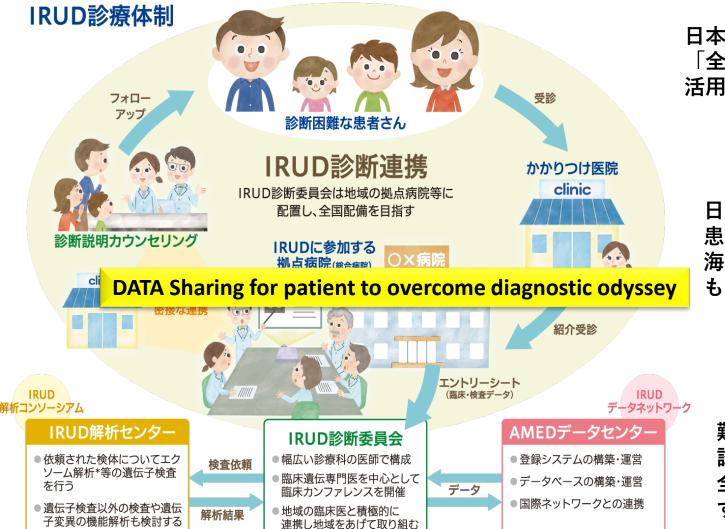
生命倫理の4原則(4つは同等に重要である)

- 1. 自己決定権の尊重(Respect of autonomy)
- 2. 無危害原則 (Do no harm, or non-maleficence)
- 3. 患者への善意・利益(Beneficence)
- 4. 正義 (Justice)

「個人情報保護が行き過ぎると医療はどうなるか?」を考える

2015年:国際難病コンソシアム (IRDiRC)への加盟、厚労省の難病関連法整備、AMEDの設立が揃ったタイミングで、IRUDは非常に良いスタートが切れた

外来患者さんであって、(1)半年以上診断がつかない方、且つ (2A)複数の表現型がある、あるいは(2B)家族例から遺伝性疾患が疑われる

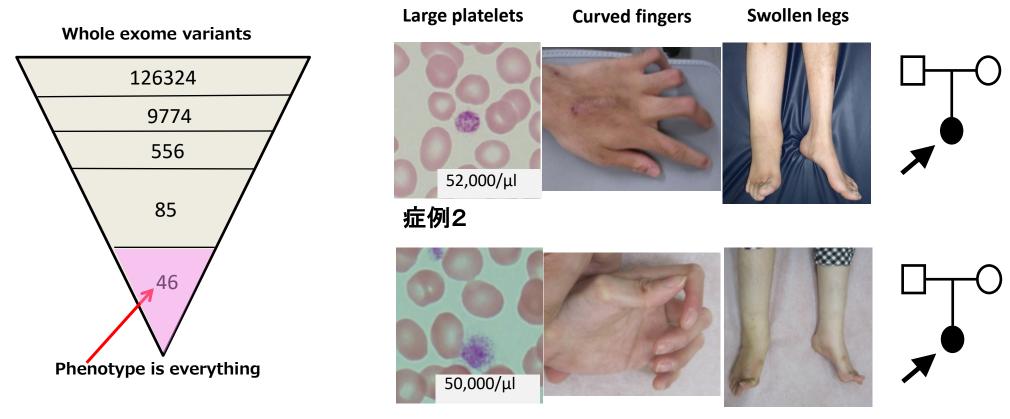


日本は、NCや都市部の大学病院だけでなく「全国」をカバーして情報を集め、 活用ができるかどうか?

日本は、集めた情報を海外とも共有して 患者さんに「答え」を回付することができ、 海外の人々にも自国の人々にも恩恵を もたらすことができるかどうか?

難病・未診断疾患領域でそれができないなら 認知症や人生100年の健康情報を収集し 全く新しい医療のR&Dを推進し、世界にも展開 することはまず不可能である。

ケースマッチング:ゲノム情報もさることながら正確な表現型の記載が必要: Phenotype is everything ToMMoの日本人数千人のゲノム情報共有が「引き算による疾患遺伝子特定」に多大の貢献をした 症例1



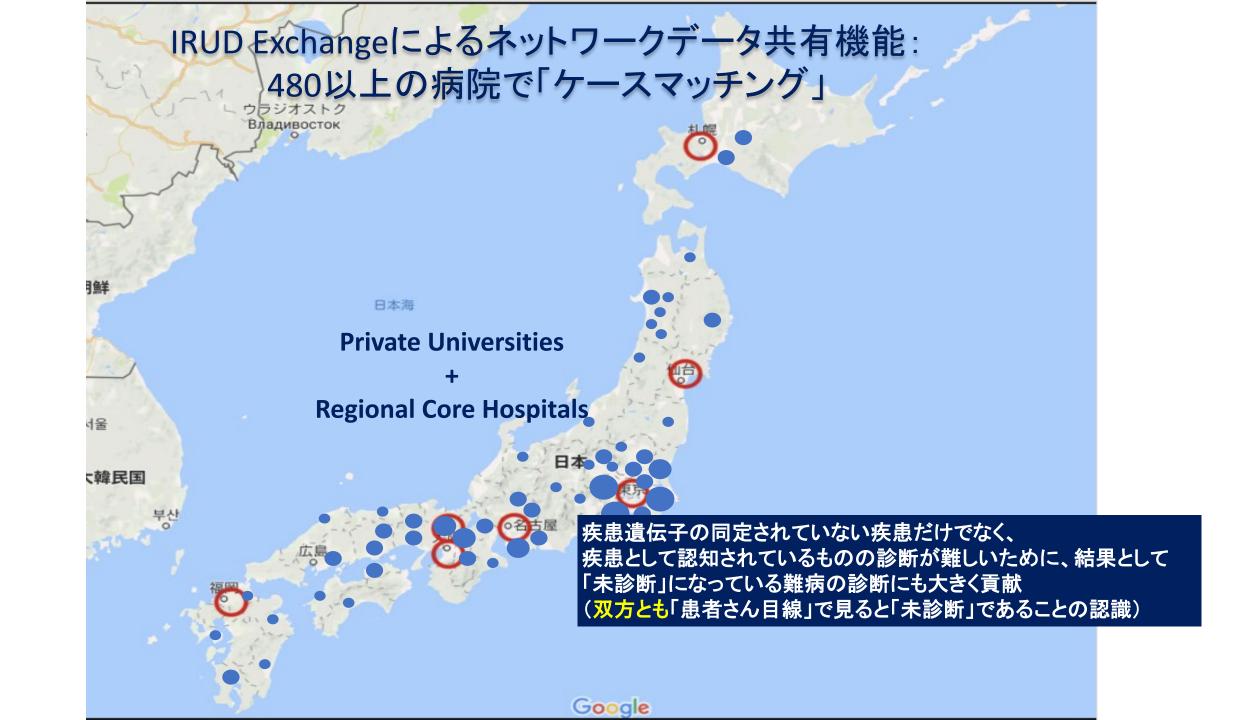
Takenouchi and Kosaki AJMG 2016

CDC42という神経細胞に発現する細胞膜表面の分子の病的変異だと判明 同じ遺伝子(タンパク質)が、神経細胞以外に巨核球

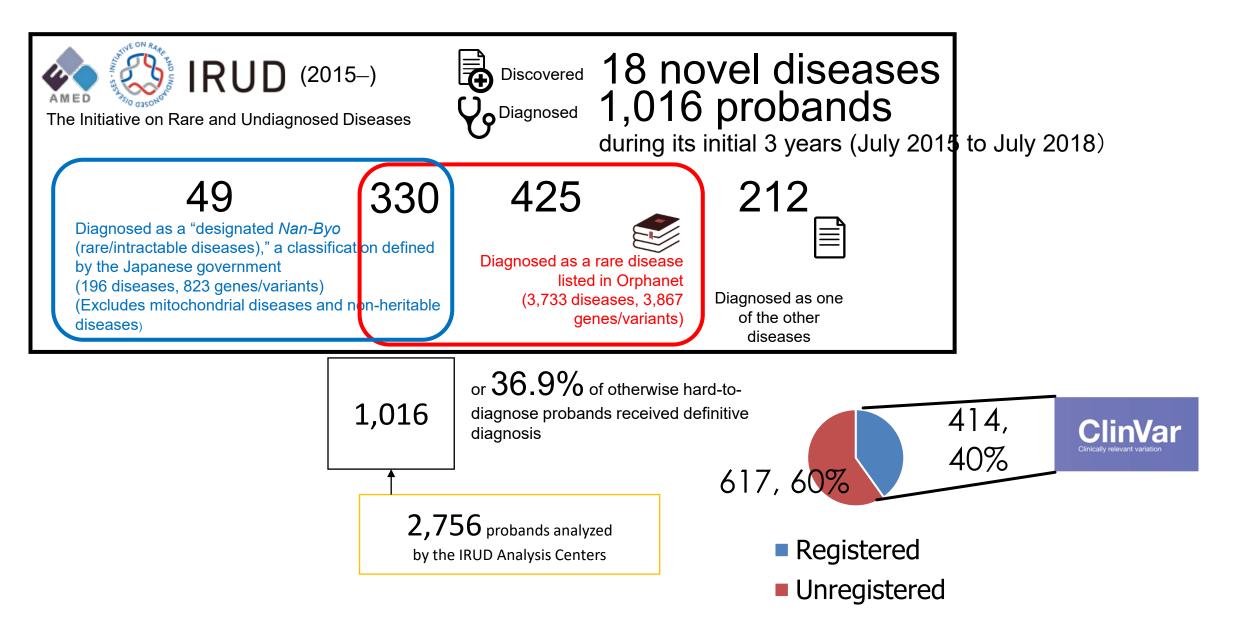
同じ遺伝子(タンパク質)が、神経細胞以外に巨核球 (血小板の大元)でも発現していることが同じ頃解った



発見以来(最初はこの2症例のみ) すでに国内7例、グローバルに16例もの 確定診断がつき、カナダでは患者団体も結成



Ethnicityに関係なく、しかも前向きデータだけでなく、後向きデータ(レガシーデータ)を大量に 集めることによって未診断状態の患者さんが減り、且つ希少難病は「希少」でなくなる。



患者さん目線で見た「未診断状態」:

(1)教科書に載っていない未知の疾患の場合(2)教科書に載っているけれど診断自体が困難で未診断の場合おおよそ半年でリスト化された未診断状態の患者に診断を回付できる能力が示された



未診断疾患の確定診断はこの10年で大きく変化した

Before IRUD

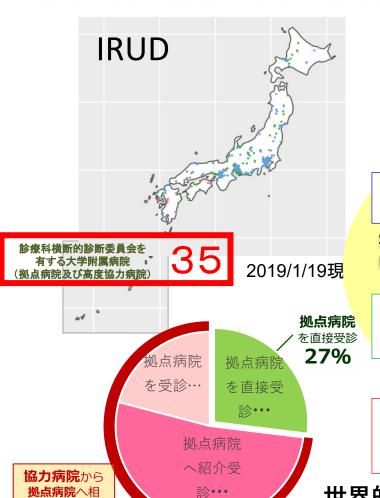
- ✓ Multiple systems disorders (Phenotypesの一致)
- **✓** N-of-1が最低2名で同一遺伝子変異の確定によって診断

After IRUD

- ✔ Multiple systems disorders (ひとつの遺伝子が脳以外の諸臓器でもRedundantに使われる)
- ✓ N-of-1を多数集めて専門誌へ(しかしDBの「主(胴元=DB)」にデータが奪取されることあり)
- ✓ IRUD Beyondでは「疾患モデル生物(Zebrafish, ショウジョウバエなど)を用いた 基礎的検証とセットでメカニズムを解明(国内研究者のPriorityを際立たせる仕組みをFAがデザインする)

IRUDにおける480病院からなるネットワークが果たす役割 Central IRBとToMMo (東北大学病院) の多大な貢献 登録症例の登録に地域の協力病院が大きく貢献

IRUD Beyond (2017~2022)





MATCH MAKER EXCHANGEに参入 アジアで初めてのGlobal Data Sharingを AMEDが実現し、患者さんに正確な診断を提供

Beyond diagnosis

Nation-wide Dx coverage→bridging from TR to Tx

Supporting Pre-orphan drug development and drug repositioning

Basic sciences of gene editing Utilization of iPS cells for screening drugs

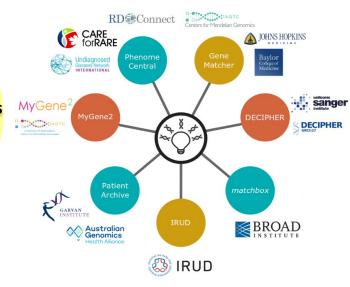
Beyond genotyping

What is missing in genotyping? How can we improve deep-phenotyping?

What is missing in WGS? Enrichment of phenotyping technologies

Beyond borders

Global data sharing and fostering young investigators multidisciplinarily



世界的にN-of-2だけでは診断がつかず、基礎生物学的モデル解析を合わせて疾患概念を確定するのが潮流となっており、世界の希少難病研究の流れをcatch-upできた。

未診断状態患者のIRUDネットワークへの アクセス経路 (解析経過 速報値) (2015~2017年度調査分)

73%

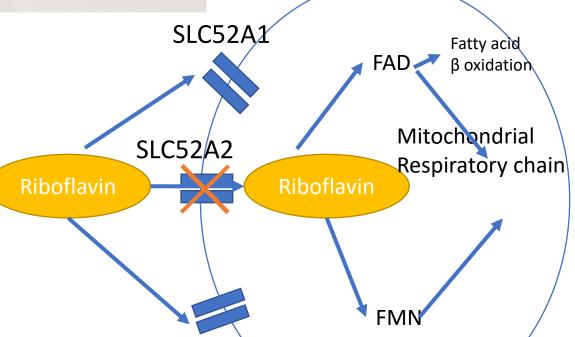
世界的にN-of-2だけでは診断がつかず、基礎生物学的モデル解析を合わせて疾患概念を 確定するのが潮流となっており、世界の希少難病研究の流れに乗ることができた。



リトアニア共和国はなぜ日本に助けを求めてきたのか? 地政学と医学の関係:国民の相互信頼関係によってのみゲノム医療や データサイエンスが成立する

(Case matchingから、未診断状態(出産直後から呼吸不全+四肢脱力)を脱することができ、治療へ展開できた)

IRUDの恩人:メイルナス駐日大使 (現リトアニア政府外務副大臣)





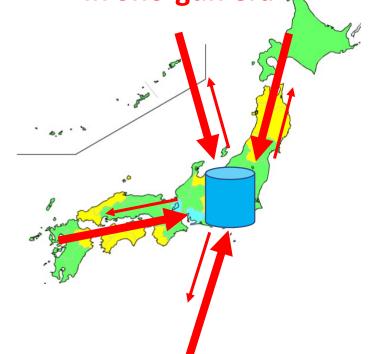
SLC52A3

Beyond General Data Privacy Regulation (GDPR) in EU against GAFA

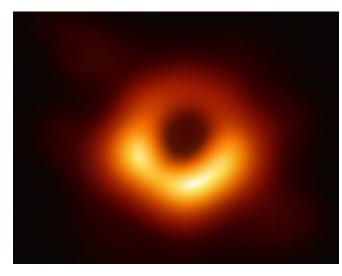
医療ビッグデータの「データの集積」には最初から「現場の患者への回付」が必須では?

参勤交代型

Rice tax with little return In Sho-gun era



ブラックホール型 Absorbing everything, No chance to utilize



National database



GISAID 画像6兄弟

Cancer Research

(データを一か所に集め、一か所で解析する。

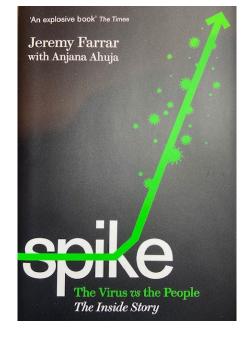
集めたデータをネットワークのメンバーが簡単には利用できない。 患者さんに対して即時性のある回付ができていない)

IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)

感染症制御とグローバルデータシェアリング

英国の失敗(=日本の失敗?) Jeremy Farrar著 "SPIKE"より

- 1. Scientific Advisory Group for Emergencies (SAGE)が詳細議事録を公開しない仕組み(のちに全面開示)
- 2. SAGEの勧告を聞き入れて政治が決定をする仕掛けが、PMの一存で無視された (政治の科学の相克、科学のAutonomyの問題)
- 3. 診断法や治療法が解らない初期の段階において、PPE(Personal protective equipment) やPCRキットの調達が不全状態になった。市中感染と院内感染の把握と対策を両立できなかった。
- 4. Herd immunity(集団免疫) 理論が、集団免疫閾値が全く不明な新型コロナに適用されようとした。 結果、第2波への対応が大きく後れを取り、多数の死者を出す結果になった (The Great Barrington Declaration: Ideology masquerading science and the science was still nonsense)
- 5. 感染症の把握はPromed-mailと呼ばれる、ボランティアのわずかな予算(shoe-string budget)で維持されているRepositoryに投げ込まれる情報が発端となる。
- 6. GISAID(Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data)は2008年に設立された Data sharingを目的とした科学イニシアチブ(鳥インフルのデータ公開は制限されていたため) AMEDがGlopid-Rに参加し、全体会議のホストも担当。2020-2-12のCOVID-19の国際会議に参加





Global scientific community commits to sharing data on Zika 10 February 2016

Statement on Data Sharing in Public Health Emergencies: In the context of a public health emergency of international concern, there is an imperative on all parties to make any information available that might have value in combatting the crisis. We are committed to working in partnership to ensure that the global response to public health emergencies is informed by the best available research evidence and data, as such:

- Journal signatories will make all content concerning the Zika virus free to access. Any data or preprint deposited for unrestricted dissemination ahead of submission of any paper will not pre-empt its publication in these journals.
- •Funder signatories will require researchers undertaking work relevant to public health emergencies to set in place mechanisms to share quality-assured interim and final data as rapidly and widely as possible, including with public health and research communities and the World Health

Academy of Medical Sciences, UK

Bill and Melinda Gates Foundation

Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)

The British Medical Journal (BMJ)

Bulletin of the World Health Organization

Canadian Institutes of Health Research

The Centers for Disease Control and Prevention

Chinese Academy of Sciences

Chinese Centre for Disease Control and Prevention

The Department of Biotechnology, Government of India

The Department for International Development (DFID)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

eLife

The Economic and Social Research Council (ESRC)

F1000

Fondation Mérieux

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

The Institut Pasteur

Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

The JAMA Network

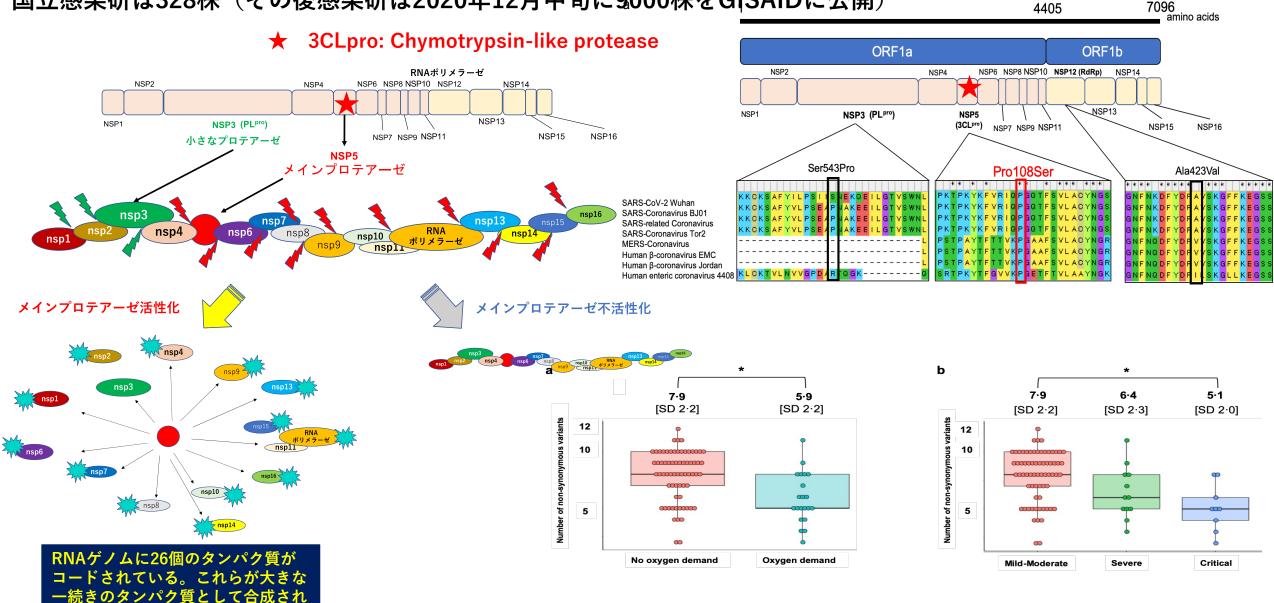
The Lancet

投稿前にRepositoryで公開を推奨→強制: HIROs' policy

1. Zika fever (2016) 2. Ebora fever (2018) 3. COVID-19 (January 29, 2020)

earnest opporturity, orice triey are adequately controlled for release and subject to any safeguards required to protect research participants and patients.

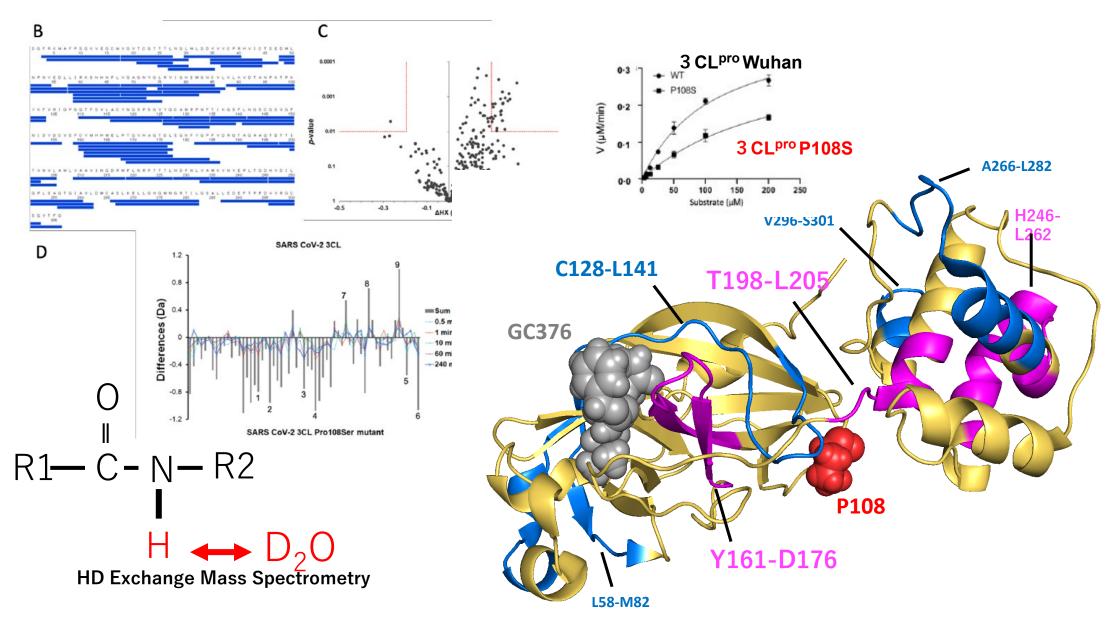
South African Medical Research Council Springer Nature, UK Medical Research Council Wellcome Trust ウイルスの全ゲノム解析は院内感染制御や重症度推定にさらに重要:第2波の日本の株は2種類:3CLproの変異株2020年12月5日現在、GISAIDには24万1千株の登録(現在1100万件)。昨年11月時点で日本は1113株のみ。 国立感染研は328株(その後感染研は2020年12月中旬に9000株をGISAIDに公開)



自身のProteaseで分解されて成熟

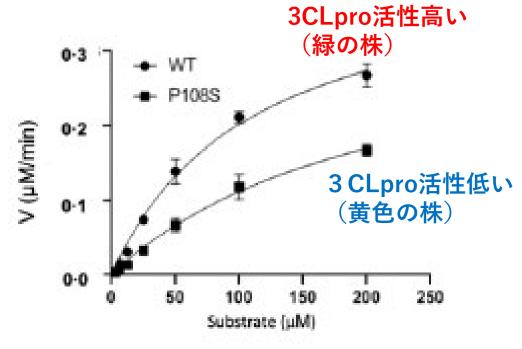
Abe K, Kabe Y, Suematsu M, Kosaki K et al. medRxiv Nov 24 2020 → Scientific Report 2022

大臣承認実験の制度に対する研究者の改革の熱意が集約されて、2020年秋にルールの改正が実現 3CLproの活性抑制作用に関わる構造機能相関の解明

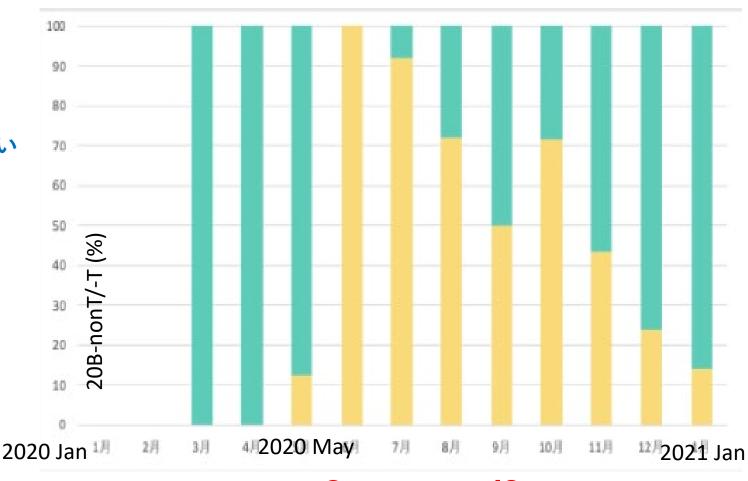


Abe K, Kabe Y, Uchiyama S, Suematsu M, Kosaki K, et al. Sci Rep 2022

2020年の夏には、3CLproの低活性変異株が日本を拡散、跋扈していたが、2021年1月頃には 高活性変異株と置き換わってしまった。さらに2020年末に米国などから外来変異株が流入する なぜ、2020年の夏場に弱毒株が日本中に蔓延したのか?推して知るべし



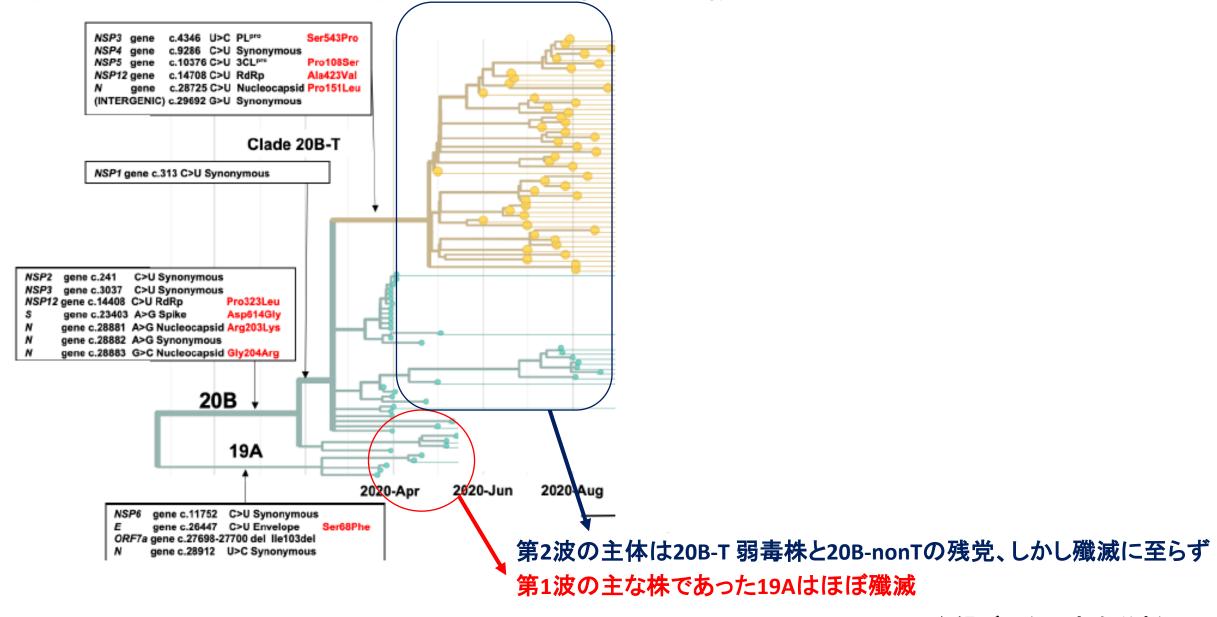
次の流行に備えてウイルスゲノム情報をupdateしておく必要がある。 さらに近い将来、近縁のウイルス 感染症の流行に備えて DBを構築しておく必要がある



Go to travel?

Abe K, Kabe Y, Uchiyama S, Suematsu M, Kosaki K. et al. Sci Rep 2022, 12, 1299

一昨年、日本の新型コロナ感染症の情報公開は悲惨な状況であった、、、 公開データ(GISAID)から日本のシステムの問題点が読み取れる



Abe K, et al. medRxiv Nov 24 2020 Abe K, et al. Sci Rep 2022, 12, 1299 GISAID登録データの突合分析による

Your Data Matters to the NHS

Information about your health and care helps us to improve your individual care, speed up diagnosis, plan your local services and researc new treatments.

個人の医療情報は、本人の医療 に役立つと共に、サービスのプ ランニングや治療法研究に役立 つ

In May 2018, the strict rules about how this data can and cannot be used were strengthened. The NHS is committed to keeping patient information safe and always being clear about how it is used.

2018年5月からのルールの厳格化に対応し、患者個人情報の安全と利用の透明化

You can choose whether your confidential patient inform is used for research and planning.

プランニングと研究目的の利用(二次利用)については、意思表示が可能(医療目的については拒否不可能)

To find out more visit: nhs.uk/your-nhs-data-matters

You can choose whether your confidential is used for research and planning.

以下は二次利用についての 記載

二次利用の目的は、プランニングと研究目的。 なるべく匿名化するが、患者

なるべく匿名化するが、患者 個人情報を用いる場合がある sed to

to neip us research new treatments, decide where to put GP clinics and plan for the number of doctors and nurses in your local hospital. Wherever possible we try to use data that does not identify you, but sometimes it is necessary to use your confidential patient information.

患者個人情報とは、個人が特定でき、かつその人の健康や 治療について示す情報

you and says something about your health, care or treatment. You would expect this information to be kept private. Information that only identifies you, like your name and address, is not considered confidential patient information and may still be used:

二次利用が可能なのは、NHS、 自治体、大学や病院の研究者、 新たな治療法の研究を行う医 学部や企業

It is used by the NHS, local authorities, university and hospital researchers, medical colleges and pharmaceutical companies researching new treatments.

Making your data opt-out choice

You car confide and pla your co used: fo where t other p

consent

w いてオプトアウトすることができる。しかし、オプトアウトした場合でも、疾病大流行時等には情報を利用することがある。またオプトアウトしても、個別の臨床研究の参加に同意す

患者個人情報の二次利用につ

research project.

Will choosing this opt-out affect your care and treatment?

ることが可能

No, your confidential patient information

will still I Choosin care and for scree

オプトアウトしても、本人の 医療のための情報利用は行わ れる。診療には影響しない。

for bowel cancer.

What should you do next?

You do n happy ab informati 患者個人情報の二次利用に問題がなければ、なにもしなく てよい。

If you do 意思表示をする。

research and planning, you can choose to opt out securely online or through a telephone service.

決定はいつでも変更可能

新興感染症が健康長寿社会の最大のリスクにならないために

- 1. 政治の貧困、政治と科学のギャップ、科学のAutonomyの独立が極めて重要
- 2.「いつでも、どこでも高い質のデータがupdateされ、利用される国際環境」
- 3. SAGE(医療危機管理会議)と首相官邸(No10)のギャップ
- (公共性の高い情報を国際DBでリアルタイムに共有する)
- 4. 徹底した患者市民参画(PPI)の普及(誰のために研究開発がある?)
- 5. Medical R&Dの成果を、万人に平等に普及させる
- 6. 国境を越えたデータシェアリング: 製薬、医療機器などの国際企業では当たり前
- 7. <mark>最低2つの専門を持つData scientists (PhD)を病院が雇用する</mark>英国 (Biomedical Research Center (2006~2016)のProjectで多数のPhDが 英国のMedical ITやゲノム医療を担うようになった)
- 8. ゲノム医療普及のためには「遺伝子情報による差別禁止の法制化」が必須