

大規模ゲノム疫学研究の統合情報基盤の構築

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター
松田文彦

JSTバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)
「基盤技術開発プログラム」および「統合化推進プログラム」
キックオフミーティング

2011年6月10日 JST研究開発戦略センター

研究開発の目標・ねらい(1)

ゲノム疫学研究の情報基盤の構築と公開

- 「ながはま0次コホート研究」の一万人の生活習慣・環境情報、臨床情報、ゲノム・オミックス情報を標準化し、データベースを構築する。
- 集積した情報を、個人情報保護のもと、医学・生命科学研究者に提供する。

予防医学に関わるヒト疾患研究に供される日本人の詳細かつ網羅的なデータは、NBDCが提供する情報基盤の中でも、きわめて大きな価値を持つ。

研究開発の目標・ねらい(2)

データベースの枠組みの提供と情報の連結

- これをモデルケースとして、同様の研究をおこなう際に即時活用可能な状態で、分子疫学研究者にデータベースの枠組みを提供する。
- 他の研究で蓄積された遺伝型・表現型データを連結、共有することで、個別の研究で得られた情報の一元化によるそれらの再利用を促す。

日本人のゲノム疫学情報を集約し、標準化・一元管理のうえ公開し、それらを用いた解析によるオリジナリティーの高い研究成果を世界へ発信

研究開発の目標・ねらい(3)

ゲノム情報科学の若手研究者の育成

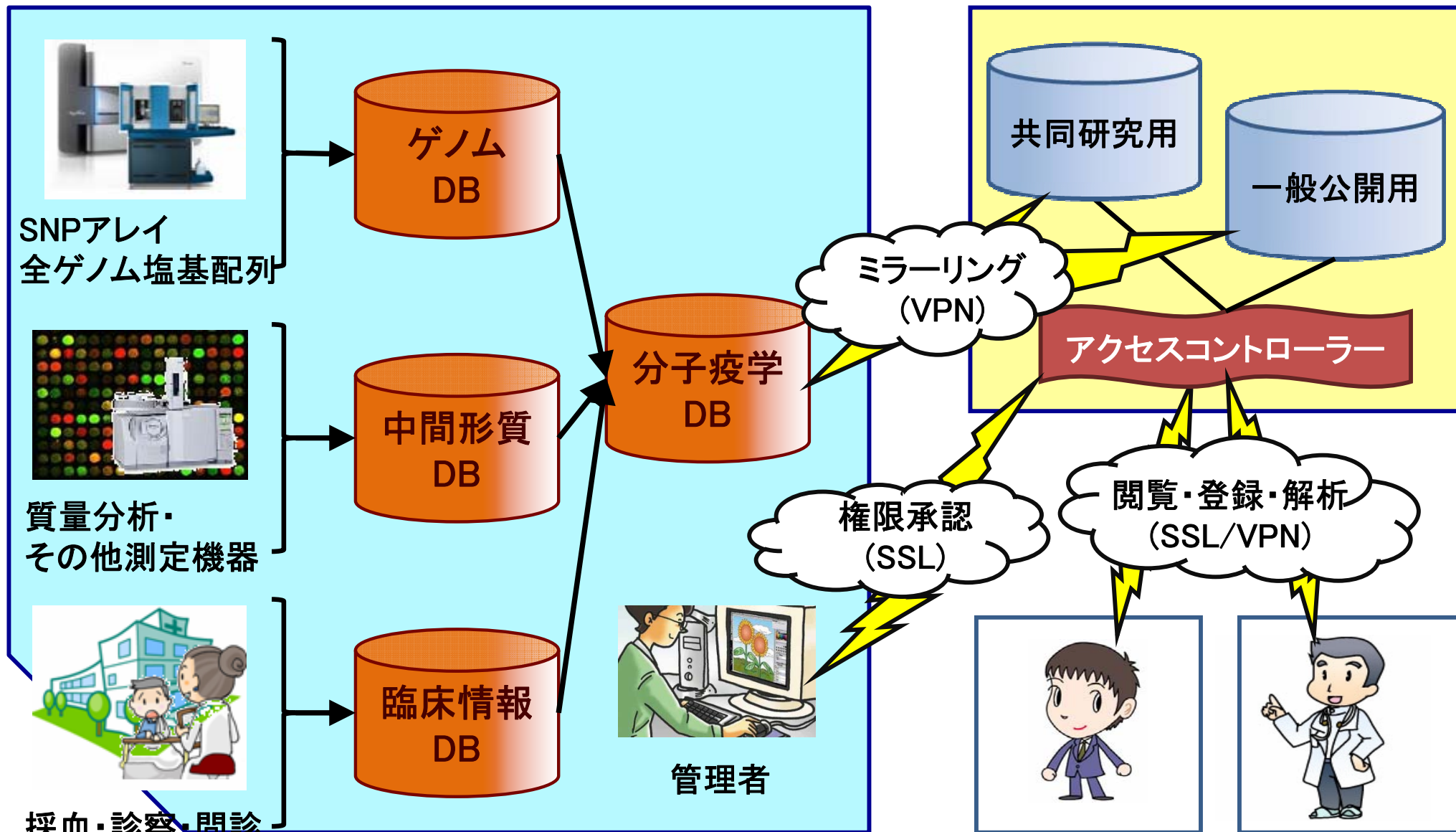
- バイオインフォマティクス、遺伝統計学の若手研究者に教育訓練(OJT)をおこない、これらの分野の将来における中心的研究者の育成をはかる。

膨大な量のゲノム配列情報、オミックス情報や、疾患と関連する臨床情報を縦断的に扱える人材は、極めて少ない。

データベースシステム概念図

京 都 大 学

NBDC



データベース利用者

本研究開発のロードマップ

実施項目	2011年度	2012年度	2013年度
メタデータの開発・保守	メタデータのスキーマ定義		
	表現型の厳密な記載に向けた語彙の組み込み		
	オントロジー定義と導入		
取得情報の格納	最適なデータフォーマット確定		
	メタデータに基づく各種情報格納		
統計解析手法の研究開発	データ様式に応じたQC法の開発		
	データ特性に応じた解析法の開発		
	異なるデータ間の関連解析手法の開発		
データハンドリング効率化	データベーススキーマ開発と入出力最適化		
		データ圧縮方法開発	
セキュリティポリシー確立		アクセスコントロール法確定	
		セキュリティの強化	
インターフェース開発		インターフェース開発と実装	
		パフォーマンスチューニング	
データベース公開		試験的公開	全データ公開
バイオインフォマティシャン・遺伝統計家の養成	データベース構築と統計学的解析の実践教育		
	↑	↑ 集中トレーニングコース	↑

滋賀県

長浜市



湖北地域の地方中堅都市

人口 約120,000人

- 65歳以上老年人口割合は18~20%
- 住民の移動が少ない
- 健康推進員*というボランティアが市内各地域で活躍(合併後555人)

*食生活推進員、運動推進員、母子保健推進員を兼ねる。県が制度を作り、市が養成。

基幹病院

市立長浜病院 (676床)

長浜赤十字病院 (549床)

長浜市立湖北病院 (153

床)

長浜市を中心に20万人以上の診療圏

ながはま0次予防コホート

～ 地域に根ざした未来型健康づくりの試み ～

- 1万人の地域住民の協力による、長期観察をベースとした前向きコホート
- 基礎研究、臨床研究と疫学調査を統合した、新しい予防疫学のモデルを構築
- 一般健診に含まれない魅力ある項目の追加、最新の研究に基づく助言による、市民の健康づくりへの寄与
- 参加者の個人情報を守る「ながはまルール」を策定
- 基幹病院と協力して、ながはまコホート研究による新しい概念に基づく病気の治療法の開発および創薬

長浜をモデルケースに各地で同様の試みを行ない、
多施設参加型の新しい疾患研究の標準的手法を確立

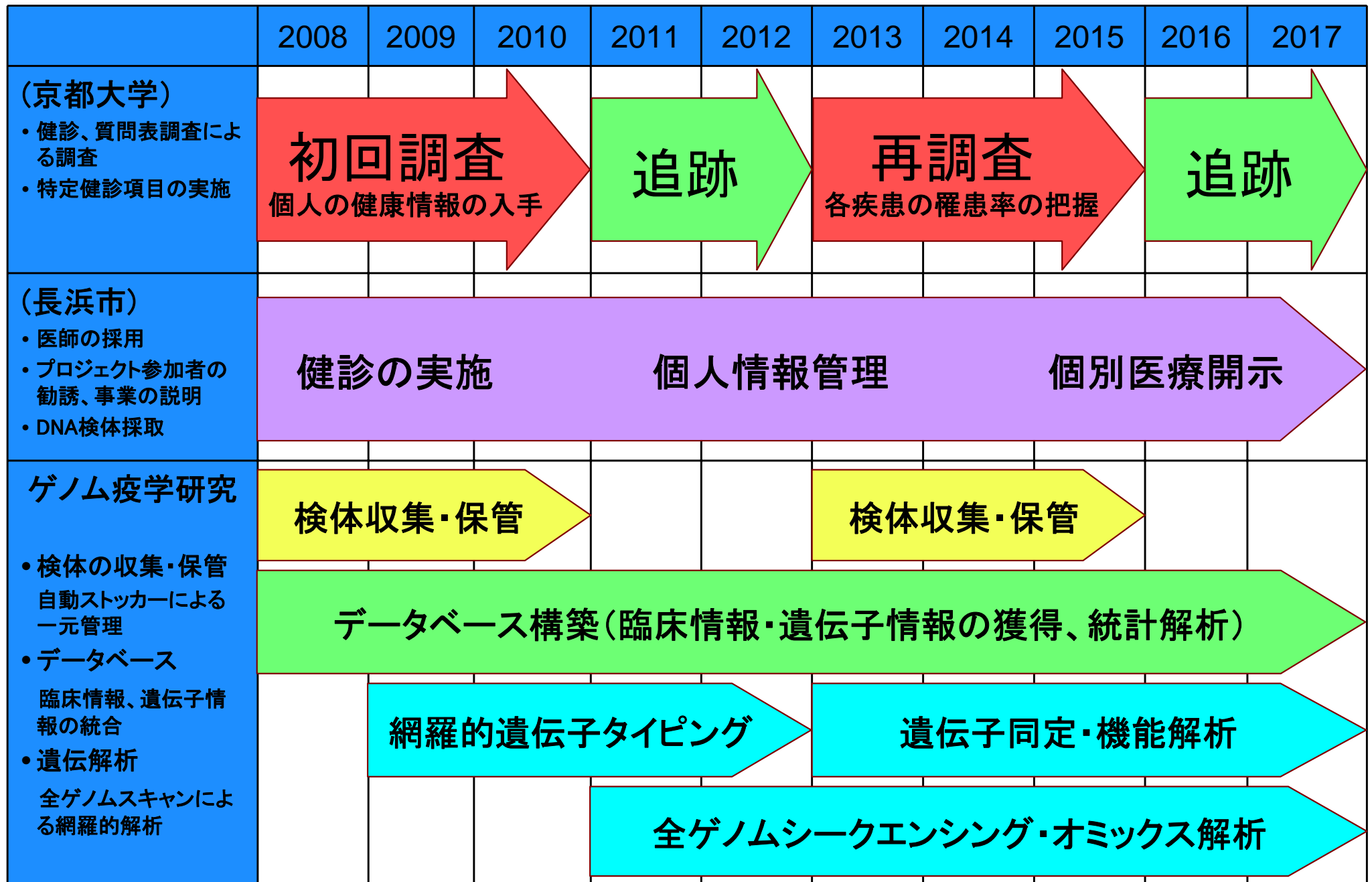
ながはまコホートの進捗状況

- | | |
|--------|--|
| 2005年度 | 0次予防健康づくり推進事業の覚書 調印(12月) |
| 2006年度 | プロジェクトの事業策定開始 |
| 2007年度 | 共同実施の協定書の作成(5月)
ながはまルール of 策定開始
パイロットスタディー(273人の参加者) |
| 2008年度 | ながはまルール of 策定終了 一部条例化
事業の本格的な実施 (約1,200人の参加者) |
| 2009年度 | 事業実施2年目 (約4,500人の参加者)
市民自らによるNPO法人「0次クラブ」の立ち上げ
追跡方法の検討開始 |
| 2010年度 | 事業実施3年目 (11月29日に一万人達成) |

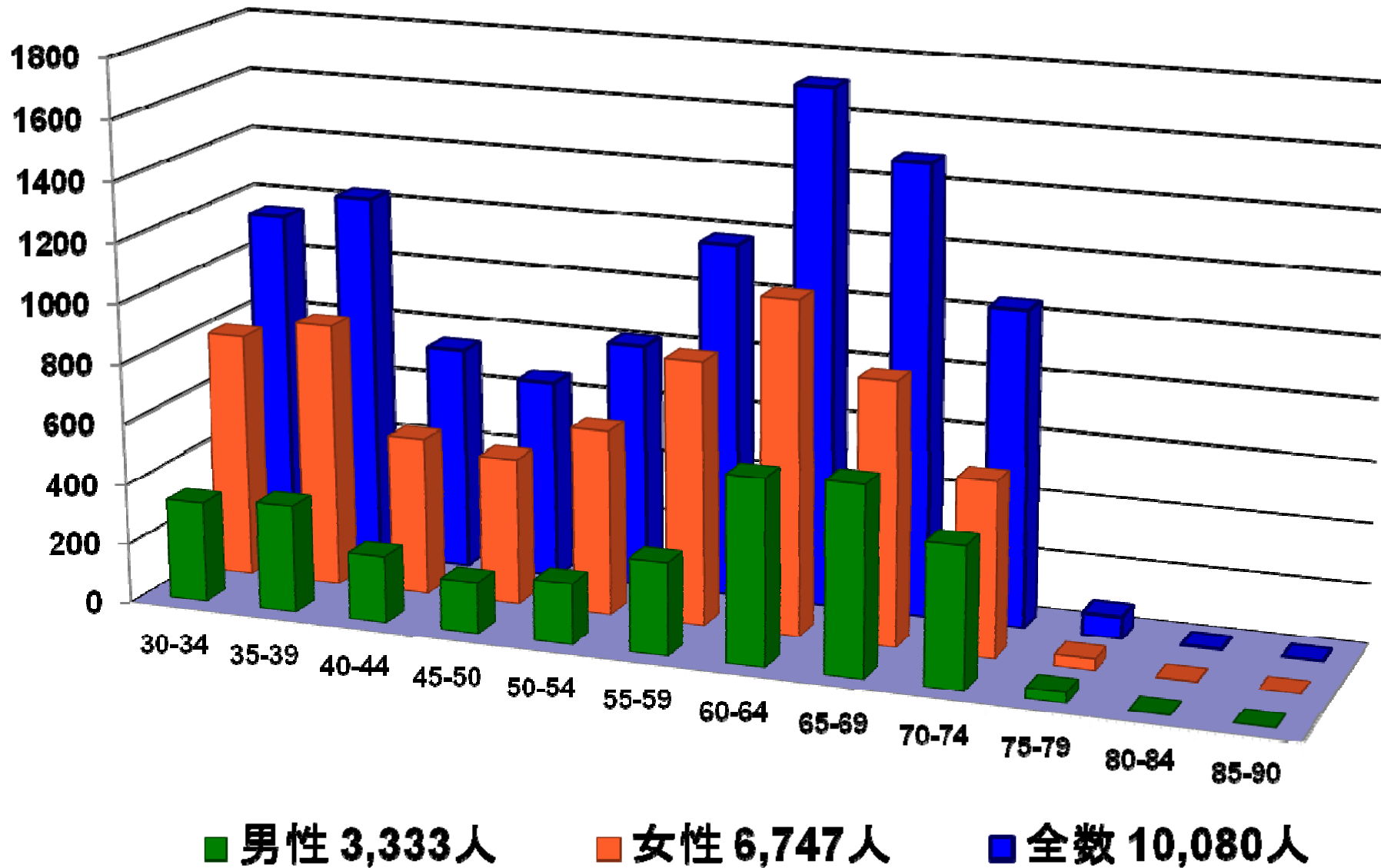
対象疾患

- ・ 呼吸器内科学：閉塞性肺疾患(喘息・COPD)
アレルギー性呼吸器疾患
- ・ 口腔外科学：歯数異常、歯原性疾患、歯周疾患など
- ・ 糖尿病内科学：糖尿病
- ・ 内分泌内科学：メタボリック症候群を中心とした生活習慣病
- ・ 健康情報学：高血圧、脳・心血管疾患
- ・ 消化器内科学：各種消化器がん(肝細胞がん含む)
- ・ 臨床免疫学：関節リウマチ(類縁疾患含む)
- ・ 泌尿器科学：排尿障害・前立腺疾患
- ・ 整形外科学：変形性関節症
- ・ 眼科学：高度近視、糖尿病網膜症
- ・ 神経内科学：認知症

ながはま0次コホート事業のロードマップ



参加者数と年齢分布（2010年度健診終了時）



健診における測定・調査項目

- 1 自記式質問票による健康情報の取得
- 2 身体計測と生理学的検査
- 3 血液・尿検査

所要時間 約90分

いずれも、国保レベルの集団検診より、はるかに詳細な質問項目、測定、検査を施行

自記式質問票による調査

- ・ 事前配布して自宅で記載(一部会場で記入)してもらい、当日は欠損値などの確認を会場スタッフがおこなう。担当者は個人情報保護に関する誓約書を提出。

- ・ 質問票は下記の2部で構成され、**全59ページ、項目数742。**

パート1 将来の健康リスクに関連する生活習慣・環境などの要因曝露状況(社会経済的因子、既往歴・家族歴含む)

326項目

パート2 潜在的な疾患のスクリーニング

416項目

身体計測・生理学検査

身長	特定健診
体重	特定健診
腹囲	特定健診
BMI	特定健診
中心血圧	健康情報学
心電図	健康情報学
眼底検査	糖尿病内科
眼軸長測定	眼科
胸部X線(直接撮影)	呼吸器内科
CAVI	健康情報学
呼吸機能(スパイロ)	呼吸器内科
内臓脂肪	内分泌内科

血液検査

午前中の受診者は朝食を、午後の受診者は昼食をとらず、空腹時採血とする。

予定されている検査項目の測定と、将来新たに検討される検査項目用の保存分を合わせ、全血40mlを静脈採血する。

生化学(血清・血漿保存分 7mlを含む)		全血	29 ml
血算・血液像	EDTA-2K	全血	2 ml
血糖	NaF	全血	2 ml
DNA抽出	EDTA-2Na	全血	7 ml

長期保存の血清・血漿では測定困難な項目を優先して測定。

検査項目は今後の研究状況に応じて追加、変更される。

血液検査（抜粋） 1

非特異IgE	呼吸器内科
IgEイネ	呼吸器内科
IgEカビ	呼吸器内科
IgE雑草	呼吸器内科
IgEハウスダスト	呼吸器内科
IgEダニ	呼吸器内科
IgEネコのフケ	呼吸器内科
IgEイヌのフケ	呼吸器内科
IgEトリコフイトン	呼吸器内科
百日咳抗体	呼吸器内科
クラミジアIgG	呼吸器内科
クラミジアIgA	呼吸器内科

網羅的ゲノム多型解析の目的

- ・ 我が国の網羅的ゲノム解析に良質の対照群の多型情報を提供
- ・ 関連解析で同定された疾患感受性遺伝子の前向き証明
- ・ 種々のバイオマーカー、生理学的検査値などとゲノム多型の量的関連(QTL解析)
- ・ 網羅的プロテオーム、ペプチドーム、メタボロームとゲノム多型の量的関連(QTL解析)

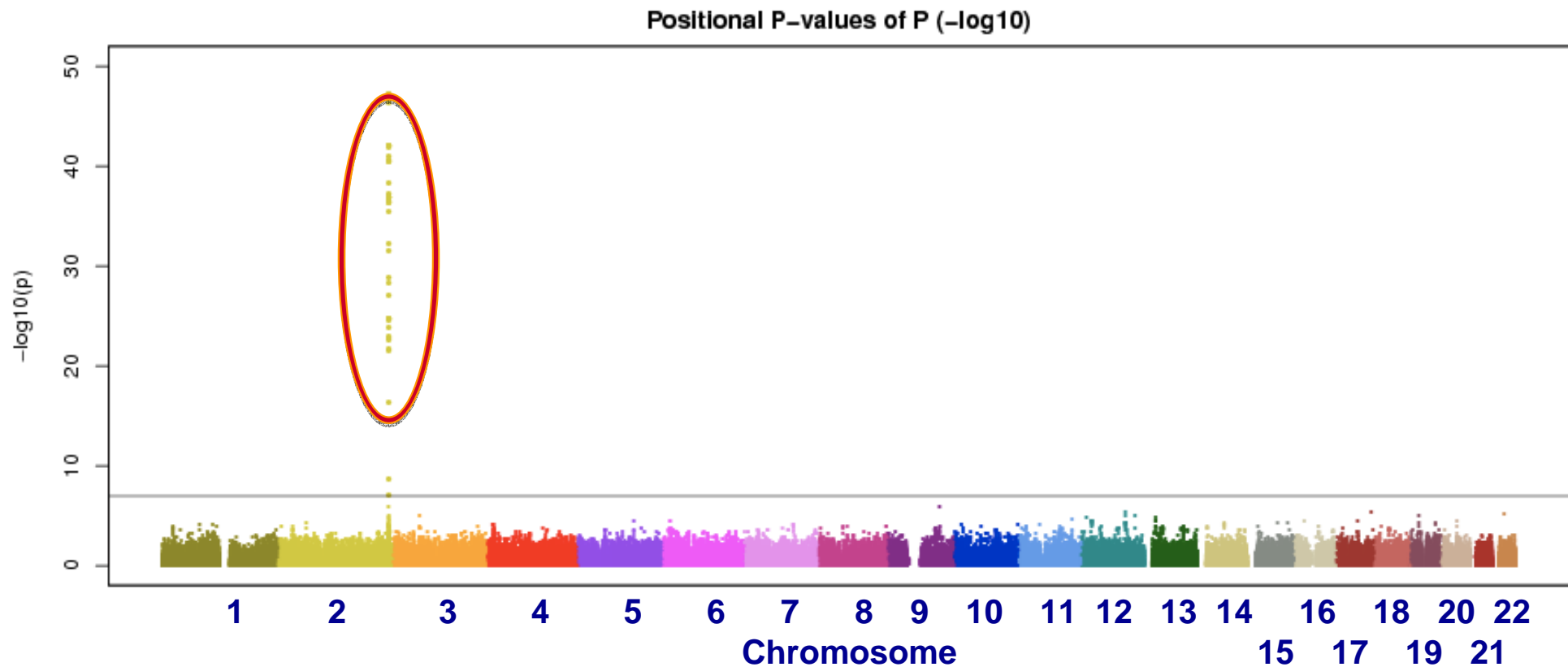
こういった解析を通して、新たな疾患関連遺伝子、バイオマーカーを探索

網羅的遺伝子多型解析のストラテジー

1. 10,000人のうち、半数の5,000検体のゲノムスキャン (Illumina社 HumanHap610K、Omni2.5M)
2. 種々の量的形質との関連解析
3. 関連が見いだされた遺伝子多型を、残り5,000検体を用いて再現性検証
4. 量的形質の網羅的解析と遺伝子多型の関連解析とカタログ化
5. 候補領域の塩基配列決定による、疾患と真に機能的関連を持つ遺伝子／多型の同定

バイオマーカーと遺伝子多型の量的関連 (1)

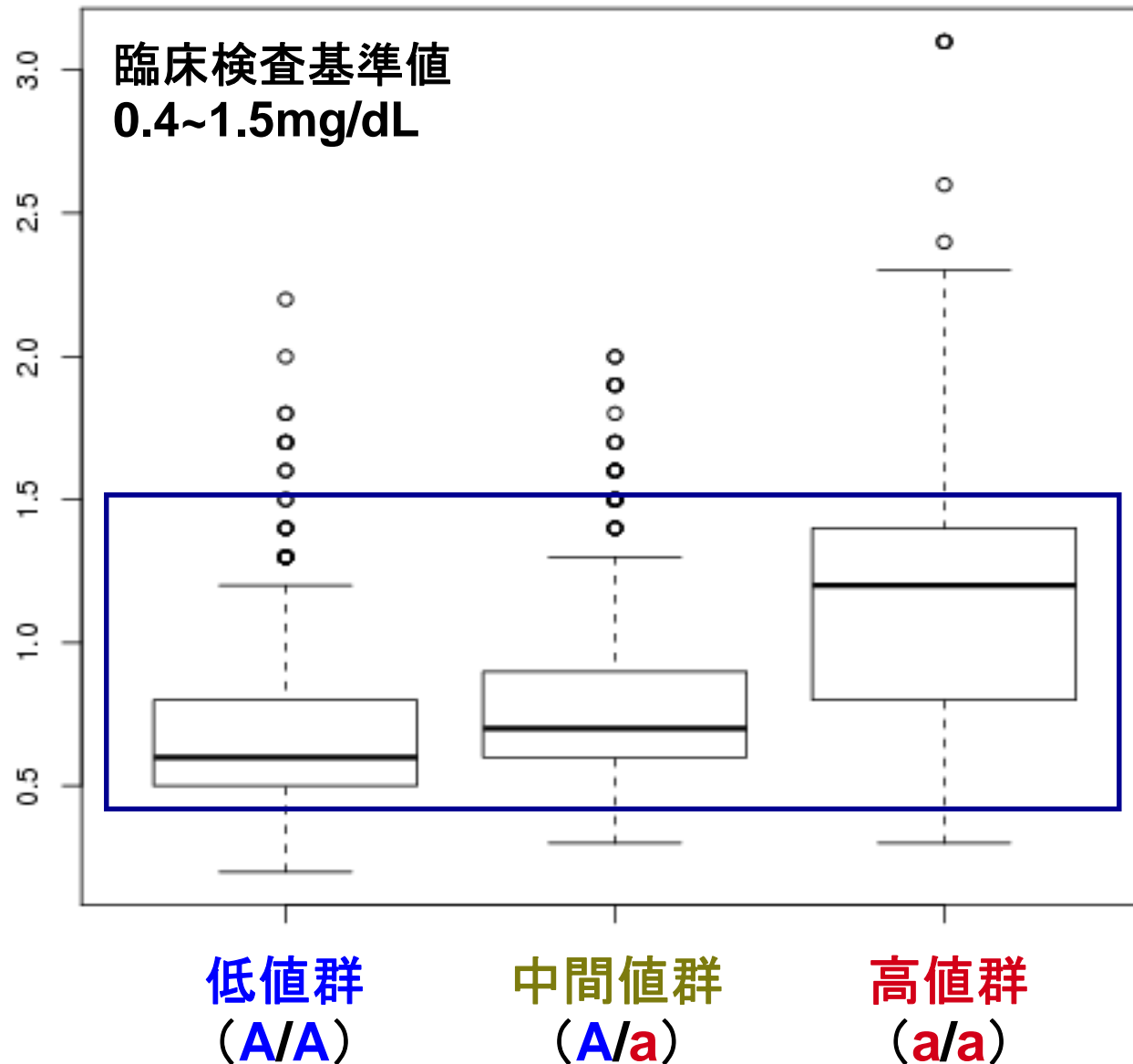
～ ある代謝物の血中濃度 (約1,500検体を解析) ～



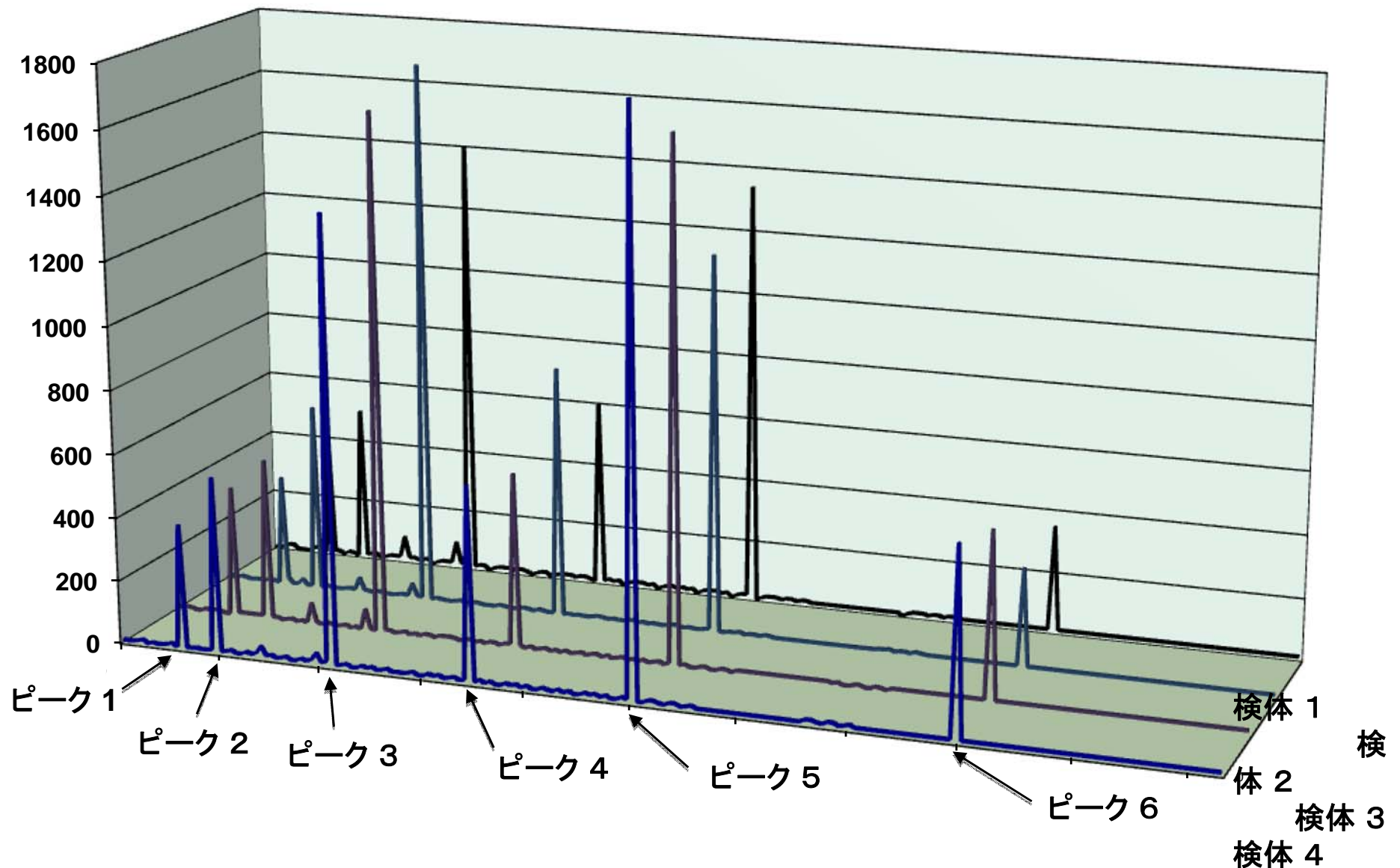
染色体2番の長腕に、健常者において血中の分解代謝物の量と強く関連する遺伝子を同定

バイオマーカーと遺伝子多型の量的関連 (1)

～ ある代謝物の血中濃度 (約1,500検体を解析) ～



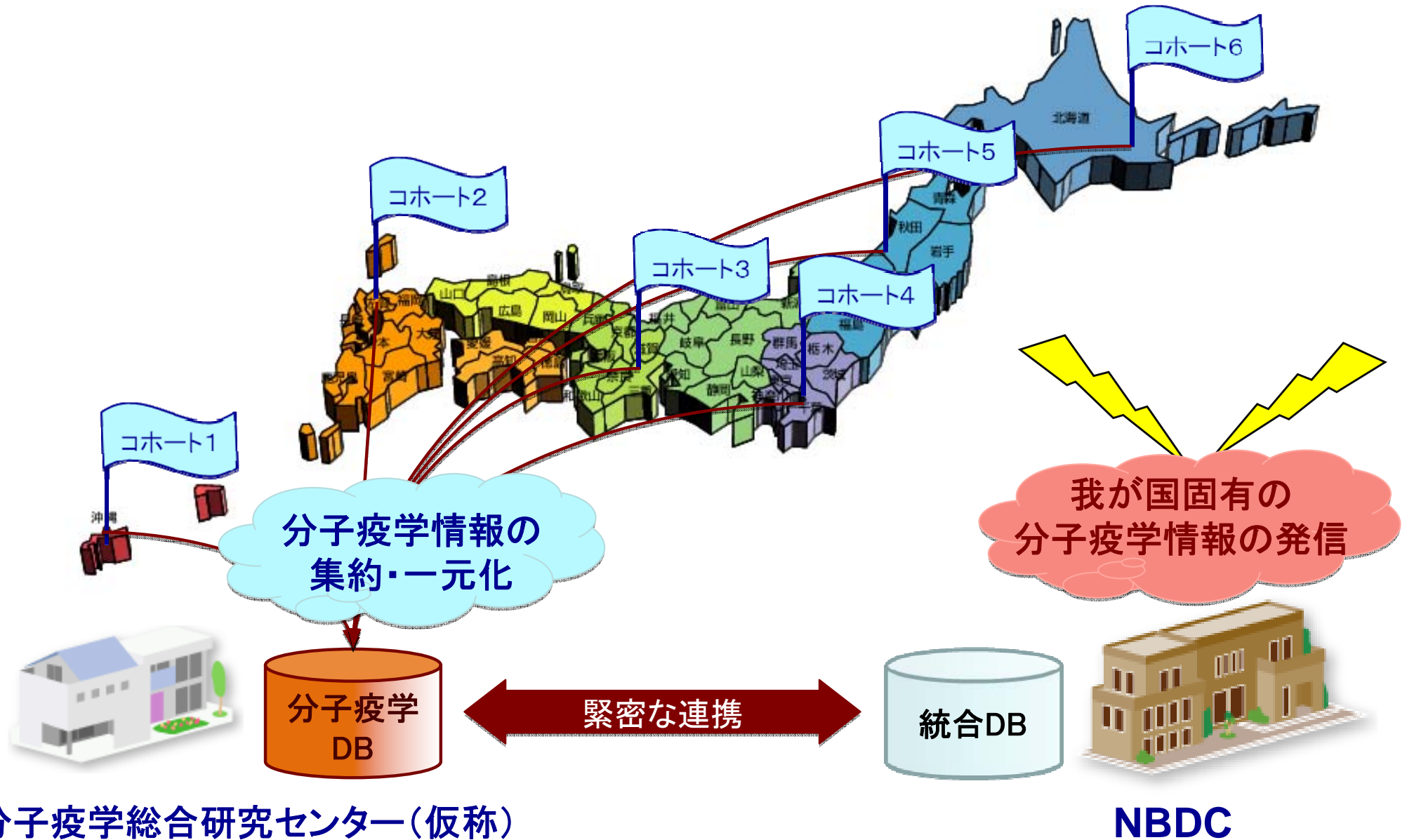
網羅的オミックス解析による疾患関連マーカー探索



疾患に関連する特定の代謝物とゲノム多型の関連が
明らかになれば、新たな疾患関連遺伝子／マーカーの同定が可能に

追跡と疾患関連情報の取得

複数のコホート拠点の連携による分子疫学情報共有システムの構築と、世界へ向けた情報の発信



分子疫学総合研究センター(仮称)

NBDC