

特集 2 精神科領域の個別化医療の実現可能性とバイオバンクの活用

5. 東北メディカル・メガバンク事業で集積している精神医学関連情報と個別化精神医療技術開発への応用の可能性

富田 博秋^{1,2)}

抄録：がん診療の領域などさまざまな医療現場で、ゲノムを含む生体情報に基づいて一人ひとりの身体の個性に関する情報をもとに有効性や安全性が高いと期待される選択を可能にする個別化医療の技術開発と実装化が進んできている。東日本大震災発生翌 2012 年、被災地域の医療復興の中核となるとともに、わが国における個別化医療推進の基盤となる事業として東北メディカル・メガバンク事業が立ち上がった。その 15 万人からなるコホート事業において、健康情報、生活習慣・環境情報などを把握し、地域への健康情報の還元と支援を行うとともに、ゲノムを含む生体情報の集積が進んでいる。本事業は、生活習慣病など幅広い健康課題の解決を見据えるが、うつ病をはじめとする精神疾患も重要な標的課題と位置づけられている。今後、本事業がわが国のさまざまな精神医学、神経科学研究と連動して有効に発展し、精神疾患の病態解明および個別化医療の確立に寄与するリソースとなることが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 32 (2) : 94-98, 2021

Key words : integrated biobank, genome cohort, personalized medicine, posttraumatic stress reaction, depressive state, Great East Japan Earthquake

はじめに

がん診療の領域などさまざまな医療現場で、ゲノム情報に基づいて一人ひとりの身体の個性に関する情報をもとに有効性や安全性が高いと期待される選択を行う個別化医療の技術開発と実装化が進んできている。東北メディカル・メガバンク機構は、東日本大震災発生翌 2012 年、被災地域の医療体制の維持・活性化、被災住民の健康状態の把握と健康増進を促進するための中核となるとともに、今後、わが国における個別化医療の技術開発・実装化の基盤となるバイオバンクを東北に築くことで創造的医療復興を果たすことを目標に掲げて、東北大学と岩手医科大学に設置された。

東北メディカル・メガバンク事業は、従来より東北地方が抱える厳しい医療過疎問題があるなか、東日本大震災により多くの病院が壊滅的被害を受け、

長期にわたり地域全体の住民の健康被害に対応し、人材流出を防ぎながら医療保健システムを再建するための復興の中核となるプロジェクトとして成立した。一方、ゲノム情報と病気のかかりやすさや薬の効き方との関連を解明し、一人ひとりの体質にあわせた個別化医療の実現をめざす流れが世界各国で進むなか、日本においても、大規模にゲノム情報や環境要因と健康との関連を解析し、個別化医療実現のための基盤整備が求められることから、本事業がその中核を担うプロジェクトと位置づけられることとなった。

本事業においては、生活習慣病、がん、アレルギー性疾患など幅広い健康課題を標的に試料・情報の集積を行なっているが、うつ病をはじめとする精神疾患も重要な標的と位置づけられている。特に、東日本大震災からの復興の中で重要な課題となるうつ状態、心的外傷後ストレス反応については、登録者全

Psychiatric information accumulated in Tohoku Medical Megabank Project and potential applications towards the development of personalized psychiatric medicine

1) 東北大学大学院 医学系研究科 精神神経学分野 (〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1) Hiroaki Tomita : Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Tohoku University. 1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8574, Japan

2) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (〒980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1) Hiroaki Tomita : Tohoku University Medical Megabank Organization. 2-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, 980-8573, Japan

【富田 博秋 E-mail : htomita@med. tohoku.ac.jp】

員の状態を問診票で確認し、ハイリスクと判断された対象者には専属の心理士が支援を行うなど被災地域支援と個別化医療の基盤の両面から取り組みがなされた^{2, 6)}。

本稿では、東北メディカル・メガバンク事業で集積している精神医学関連情報の概要を紹介し、個別化精神医療技術開発に向けた展望について述べる。

1. 東北メディカル・メガバンク事業の組織と事業内容

東北大学東北メディカル・メガバンク機構は、①地域医療支援部門(被災地の住民、自治体、医療機関などと緊密な連携体制を構築し、太平洋沿岸部の被災地の医療を支援)、②予防医学・疫学部門(地域の保健機能を支援・拡充するとともに、三世代コホート、地域住民コホートを運営し、住民の健康を長期に追跡)、③バイオバンク部門(コホート調査を通して得られた血液や尿などの生体試料、生活習慣や病気の既往、居住環境などの健康情報、さらに、遺伝子解析情報などを、個人情報を除いたうえで体系的に収集・保管・分配するバイオバンクの管理運営)、④ゲノム解析部門(コホートによって得られる生体試料について、ゲノムシーケンス、トランスクリプトーム、メタボローム、プロテオームなどを多角的に解析)、⑤医療情報 ICT 部門(災害に強い地域医療福祉連携情報基盤、被災者とその子供たちの未来へ向けた健康管理とゲノムコホートのための健診・コホート情報基盤、最新の技術レベルを結集したメガバンク解析保存情報基盤、セキュリティーに配慮したバイオバンク公開情報基盤の4つの情報基盤を構築)、⑥人材育成部門(個別化医療を実現するために、検体・医療情報収集に当たるゲノム・メディカルリサーチコーディネーター、収集した情報を管理するデータマネージャーなどの研究支援者、遺伝カウンセラーやバイオインフォマティシャン、さらに新しい医療についてのサイエンスコミュニケーターなどの人材育成)の6つの研究部門と事務部門、広報・企画部門からなり、さらに倫理委員会、外部評価委員会などを備える^{2, 6)}。

2. コホート事業

その中核事業として、地域住民コホート事業と三世代コホート事業を推進してきている。

地域住民コホートは2013年5月に、宮城県から5万人、岩手県から3万人の登録を目標に開始され

た(図1)。各自治体が行う特定検診の会場で来場者(40歳以上75歳未満)を対象に行う「相乗り型」と、宮城県下7ヵ所の地域支援センター、岩手県下5ヵ所のサテライトセンターに地域での広報などを通じて来場した人(20歳以上)を対象に行う「センター型」のリクルートが行われた。2015年12月末の時点で、宮城県で53,882人、岩手県で31,838人が登録を行った。

地域住民コホートでは社会環境、生活習慣、既往歴、種々の健康状態についての質問紙調査がなされた。生活習慣の中には130品目からなる食事の摂取頻度の質問紙(food frequency questionnaire: FFQ)が含まれた。また、血液、尿検体が採取され、血液は、血漿、血清、単核球層、ゲノムDNAに分けられて、それぞれ、冷凍庫、液体窒素に保管されている。ゲノムDNAは順次、全ゲノムシーケンシングに供され、また、そのデータをもとに東北メディカル・メガバンク機構が独自に開発した日本人に最適化した遺伝子多型解析用マイクロアレイ「ジャポニカアレイ®NEO」での全ゲノム多型解析が進んでいる。大規模な血漿のメタボローム解析もなされ、そのプロファイルの公開が進んでいる。

また、「センター型」受診者や「相乗り型」受診者のうち地域支援センターを受診した対象者については、さらに詳細な健康情報、身長、体重、体組成、血圧、中心血圧、頸動脈エコー検査、呼吸機能検査、呼吸抵抗、踵骨骨密度、脚伸展筋力、握力、口腔検査、聴力検査、視力検査、家庭血圧、1日の活動量、胴囲、腹部インピーダンス法を用いた内臓脂肪測定、心電図、脈波伝播速度、血管拡張反応などの検査が行われ、唾液、歯垢検体が採取されている。

コホート参加者の長期経過については、決まった頻度での質問紙の郵送、来所による検査、包括同意に基づく行政からの死亡や介護保険使用の情報、医療機関受診情報などにより把握を行う。

三世代コホートは2013年7月に、宮城県で出生する新生児2万人、および、その同胞、両親、祖父母からなる7万人の登録を目標に開始され、宮城県下約50の産科医療機関がリクルートに協力した(図1)。最終的に23,143人の新生児(うち275組が双生児、3組が三つ子)、22,493人の母親、8,823人の父親、9,459人の同胞、8,058人の祖父母、78人の曾祖父母、1,475人のその他の親族が登録を行った。

三世代コホート対象者には社会環境、FFQを含む生活習慣、既往歴、種々の健康状態に関する質問紙調査がなされた。また、妊娠中と産後に血液と尿

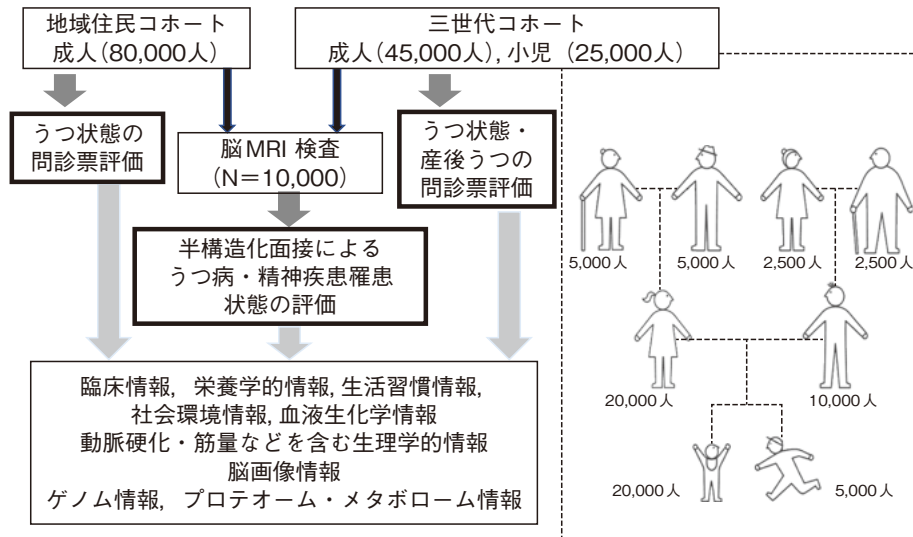


図1 東北メディカル・メガバンク事業の各コホートの参加目標人数と精神行動関連評価の概要

検体が採取された。このほか、臍帯血や母乳も採取されたほか、上記のセンター型検査も行われている。

コホート参加新生児の成長に応じて、児の成長、発達と親の健康状態を質問紙の郵送、来所による検査により把握を行っている^{1, 2, 6, 7)}。

3. 倫理的課題への配慮

東北メディカル・メガバンク機構が進める15万人の地域住民のゲノム情報を預かり、ゲノム情報の解析をもとにした結果を健康増進のために回付を行うことをめざすという前例のない計画を進めること、さらに、被災地域への配慮が重要であることから、倫理面での慎重な議論が重ねられてきた。個々の研究案件に関する施設内倫理委員会における検討に加え、東北メディカル・メガバンク計画がめざしてきた事業全体の倫理的な課題について、さまざまな法・倫理の専門家を招いてセミナーを開催するとともに、さまざまな場を設けて検討が行われてきた。

文部科学省においても本事業実施についての計画検討会が実施され、その提言に基づいて、倫理・法律の側面から提言・助言を行うため、全国から選任された法学、生命倫理、および疫学研究等の専門家で構成される倫理・法令全国ワーキンググループが組織され倫理的側面の検討が行われた。さらに、学外の専門家のみで構成される東北メディカル・メガバンク計画倫理的法的社会的課題検討委員会 (Ethical, Legal and Social Issues 委員会: ELSI) が設けられ、本事業への助言が行われている^{2, 6)}。

4. 精神疾患・メンタルヘルスに関する情報

地域住民コホート参加者に対しては、質問紙でケスラー心理的苦痛評価尺度 (the Kessler psychological distress scale: K6)、米国国立精神保健研究所疫学研究センターうつ病評価尺度 (the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: CES-D)、3つの質問項目による心的外傷後ストレス反応の評価尺度、アテネ不眠評価尺度 (the Athens insomnia scale: AIS) 等がなされた。また、三世代コホート参加者についても登録時に、K6、AISでの評価を行なった。さらに妊娠中に、自閉症スペクトラム質問票 (the autism spectrum quotient: AQ)、短縮版アイゼンク性格質問票 (Short-Form Eysenck Personality Questionnaire-Revised: EPQR-S)、産後にはエジンバラ産後うつ評価尺度 (the Edinburgh postnatal depression scale: EPDS)、母子愛着評価尺度 (the mother to-infant bonding scale: MIBS) での評価も行われた。

地域住民コホート参加者に対しては、K6、CES-Dが顕著に高値である対象者、または、心的外傷後ストレス反応の顕著な対象者に対して、三世代コホートに登録する妊産婦については、EPDSが顕著に高値の対象者には、専属の臨床心理士/公認心理師が電話をかけて、状況を確認し、必要な対象者には電話での心理支援や医療機関の情報提供を行なった。

また、地域住民コホート、または、三世代コホート参加者で、地域支援センターでの検査を受診した対象者の中から、希望のあった対象者約1万人を

対象に頭部 MRI 撮像が行われた。さらにこのうち約 8 千人については、専属の臨床心理士 / 公認心理師が対面で精神疾患簡易構造化面接法 日本語版 5.0.0 (The Mini-International Neuropsychiatric Interview : M. I. N. I.) に基づいて、精神疾患への罹患の有無を評価した。また、後方視的な確認で限界はあるものの M. I. N. I. の現症の質問に準じて、過去の既往の有無も尋ねた。疾患への罹患や精神的問題を抱える対象者で、医療機関につながっていない者については適宜、心理支援、医療機関の情報提供を行なった。

5. 精神医学領域での個別化医療に向けた研究の展望

集積された個々のデータはクリーニングと他のデータとの紐付けや統合を行わなわれたうえで、さまざまな解析に使用することが可能となる。データの集積に加えて、データのクリーニングと統合には長い時間を要するが、順次、クリーニングされたデータのデータベースへの統合が進んできており、精神医学領域の表現型についても、ゲノムやメタボローム情報と結びつけた解析が進んできている^{1, 3, 5)}。うつ状態や不眠といった精神行動に関する表現型と相関する単一の DNA 多型や血中代謝産物などの生物学的指標を特定するという従来のアプローチに加え、多数の生物学的指標情報から表現型の予測を行う機械学習や人工知能技術を導入することも、1つ1つの要因そのものの効果量が小さい要因が多数組み合わさることで、罹患感受性を左右することが想定される精神疾患の個別化医療技術の開発に不可欠と考えられる^{3, 5)}。

東北メディカル・メガバンク事業が包含する情報を活用したさまざまな解析が進むことが期待される。一方、東北メディカル・メガバンク事業のコホートのリソースを精神医学領域での研究に活かすためには、年次経過のなかで、コホート登録者の精神状態や精神疾患罹患を正確に把握し、他の情報と紐づけて解析することが重要となる。現状、今後の計画の中では、精神的健康に関する評価は、簡便な質問紙などによるものにとどまり、登録時に行った M. I. N. I. に基づく評価のように、精神疾患への罹患の有無に関する情報の集積の目処は立っていない。東北メディカル・メガバンク事業の豊富なリソースを発達障害や各種精神疾患、認知症の病態解明や個別化医療技術開発につなげるためには、三世代コホートに登録する新生児が成長した後の発達障害に関する

正確な評価やコホート対象者の精神疾患や認知症への罹患に関する正確な診断評価をいかに行い、情報を集積するかが今後の課題として残る。東北メディカル・メガバンク事業がわが国のさまざまな精神医学、神経科学研究と連動し、有効に発展し、精神疾患の病態解明および精神保健向上に寄与することが期待される。なお、本稿の執筆に関して開示すべき利益相反は存在しない。また、本稿は東北メディカル・メガバンク事業と関連する精神疾患の個別化医療技術開発の進展を紹介する趣旨のものであるため、同様の趣旨の総説、説明文と内容の重複を認める。

謝辞 本稿は東北メディカル・メガバンク機構の庄子 朋香, 石黒 真美, 小原 拓, 村上 慶子, 小暮 真奈, 小林 朋子, 平良 摩紀子, 櫻井 美佳, 三枝 大輔, 成田 暁, 工藤 久智, 西島 維知子, 信國 宇洋, 勝岡 史城, 檀上 稲穂, 元池 育子, 中村 智洋, 瀧 靖之, 坪井 明人, 麦倉 俊司, 鈴木 吉也, 小柴 生造, 清水 律子, 田宮 元, 菅原 準一, 峯岸 直子, 荻島 創一, 大根田 絹子, 寶澤 篤, 栗山 進一, 辻 一郎, 長神 風二, 布施 昇男, 木下 賢吾, 呉 繁夫, 八重樫 伸生, 山本 雅之はじめ多くの教職員の皆様と同コホートへの登録者, 協力者の皆様の尽力による取り組みを精神医学領域向けにまとめたもので、上記の皆様へ謝意を表す。同事業は国立研究開発法人日本医療研究開発機構の東北メディカル・メガバンク計画、並びに、脳科学研究戦略推進プログラム「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(融合脳)JP20dm0107099」の助成を受けて行なっている取り組みに基づく。

文 献

- 1) Kuriyama S, Metoki H, Kikuya M, et al (2020) Cohort Profile : Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study) : rationale, progress and perspective. *Int J Epidemiol*, 49 (1) : 18-19m.
- 2) Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, et al (2016) The Tohoku Medical Megabank Project : Design and Mission. *J Epidemiol*, 26 (9) : 493-511.
- 3) Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, et al (2019) Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm the influence of ALDH2 on sleep duration the Japanese population. *Sleep*, 42 (6) .
- 4) Takahashi Y, Ueki M, Tamiya G, et al (2020) Machine learning for effectively avoiding overfitting is a

crucial strategy for the genetic prediction of polygenic psychiatric phenotypes. *Transl Psychiatry*, 10 (294) .

- 5) Takahashi Y, Ueki M, Yamada M, et al (2020) Improved metabolomic data-based prediction of depressive symptoms using nonlinear machine learning with feature selection. *Transl Psychiatry*, 10 (157) .

6) 東北メディカル・メガバンク機構. ホームページ. <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>.

- 7) Yasuda J, Kinoshita K, Katsuoka F, et al (2019) Genome analyses for the Tohoku Medical Megabank Project towards establishment of personalized healthcare. *J Biochem*, 165 (2) : 139-158.

■ ABSTRACT

Psychiatric information accumulated in Tohoku Medical Megabank Project and potential applications towards the development of personalized psychiatric medicine

Hiroaki Tomita^{1,2)}

1) *Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Tohoku University*

2) *Tohoku University Medical Megabank Organization*

Technologies for personalized medicine, which enables decision-making for effective and safe medical practice adjusted for each individual based on genome and other biological information, have been developed and installed in various medical fields, such as cancer medicine. In 2012, the following year of the Great East Japan Earthquake, the Tohoku Medical Megabank Project was founded as a flagship project for rebuilding the medical system in the devastated region and as a core resource to develop a personalized medicine system of the nation. The cohort (consists of 150,000 residents) has investigated health, lifestyle, and environmental information, provided feedback and support to the communities and accumulated genome and other biological information. The project targets a wide range of health problems, including psychiatric conditions such as depression. It is expected that the project contributes to the elucidation of the pathogenesis of neuropsychiatric disorders and the development of personalized psychiatric medicine.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (2) : 94-98, 2021)