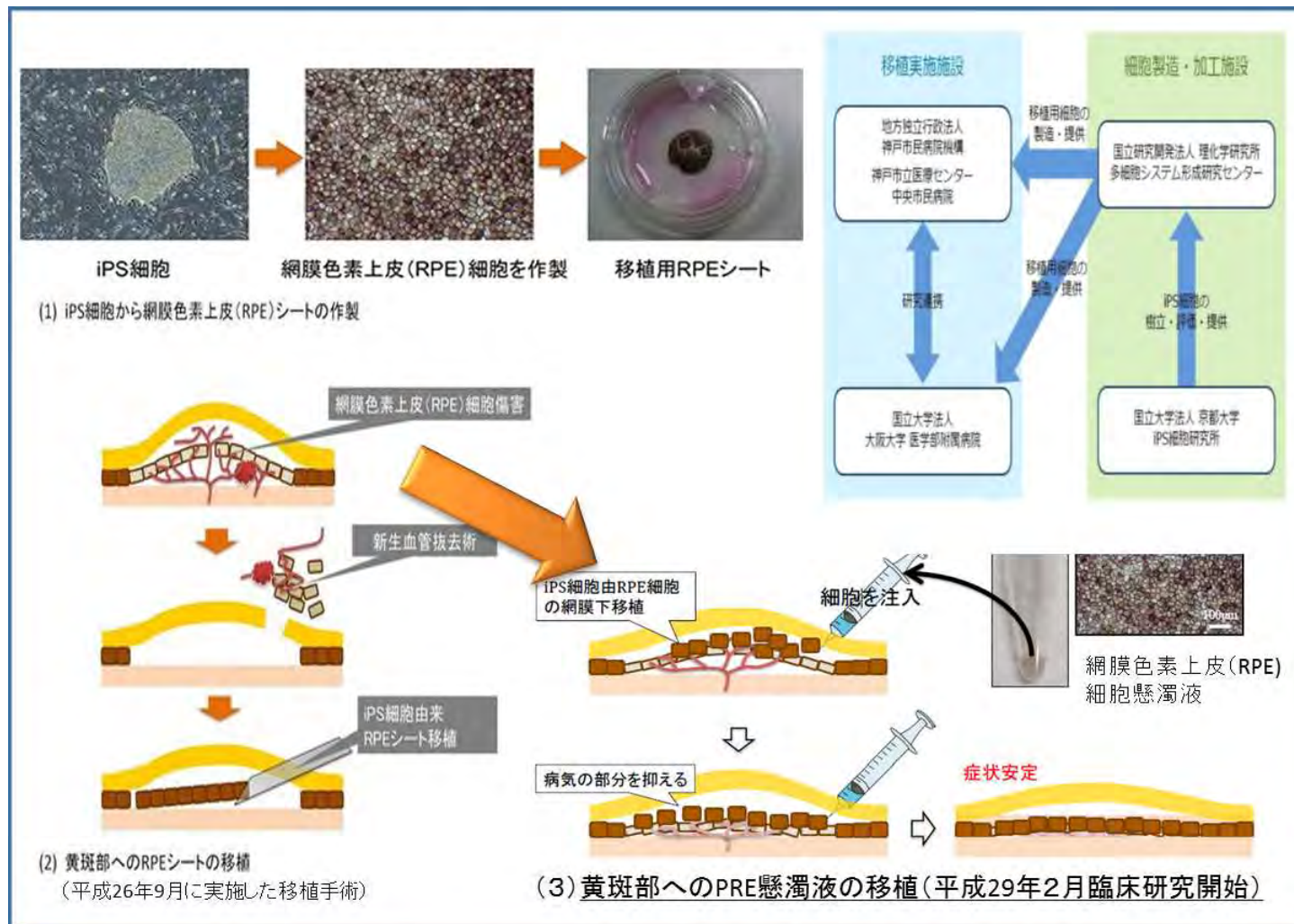


# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療

### ①-1 同種iPS細胞を使用した臨床研究を世界で初めて実施

理化学研究所の高橋政代プロジェクトリーダーらは、神戸中央市民病院（現、神戸市立神戸アイセンター病院）、大阪大学、京都大学iPS細胞研究所と連携し、平成29年2月より、目の難病である加齢黄斑変性を対象に、同種iPS細胞から作製した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究を開始し、5例の移植を完了した。



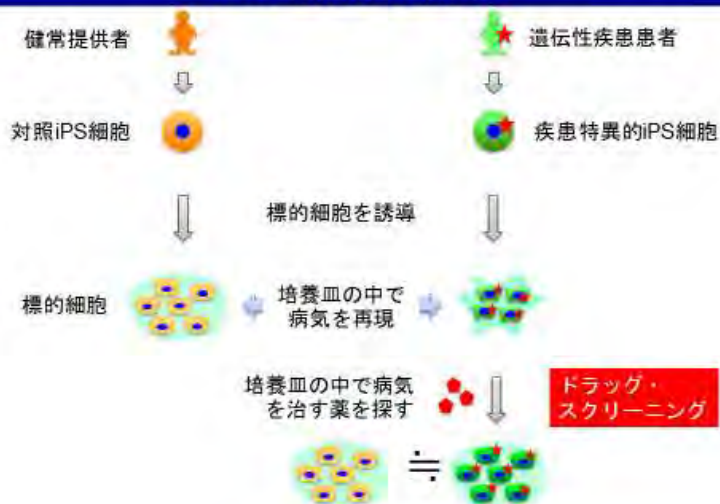
# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療

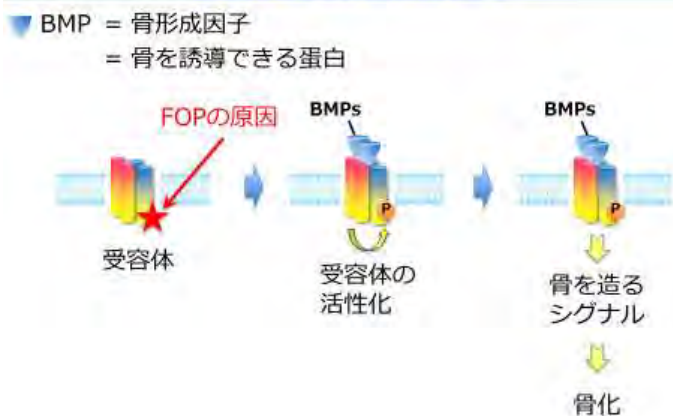
### ①-2 疾患特異的iPS細胞を活用した創薬研究から医師主導治験を開始

京都大学iPS細胞研究所 戸口田教授らグループが進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者の細胞からiPS細胞を樹立し、培養皿の中で病気を再現し、異所性骨化発生の引き金となる物質(アクチビンA)を同定、アクチビンAがFOPを誘導する際に重要な役割を果たす伝達物質因子mTORの動きを阻害する薬剤として既にリンパ脈管筋腫症の治療で使用されているシロリムス(ラパマイシン)を発見した。この成果を持って本年度より医師主導治験を開始した。尚、本治験は「創薬基盤推進研究事業」にて支援を行う等、事業間連携により実現した。

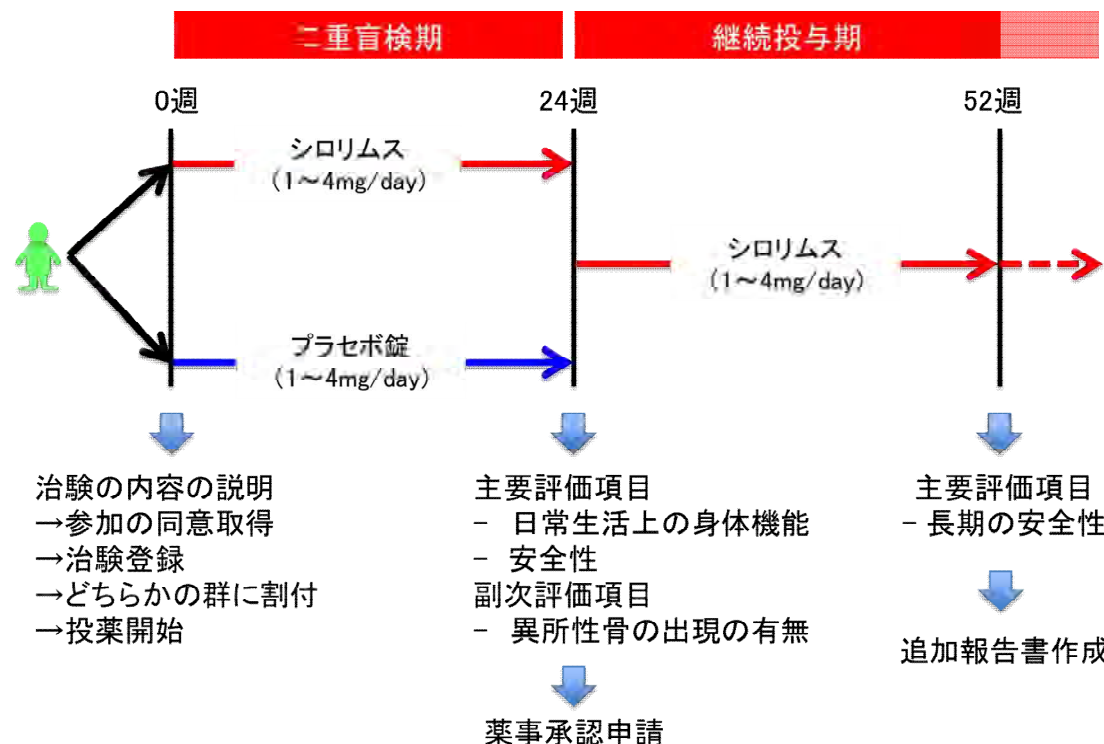
### iPS創薬の流れ



### FOPの原因遺伝子



### FOPに対するシロリムスを用いた医師主導治験



# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

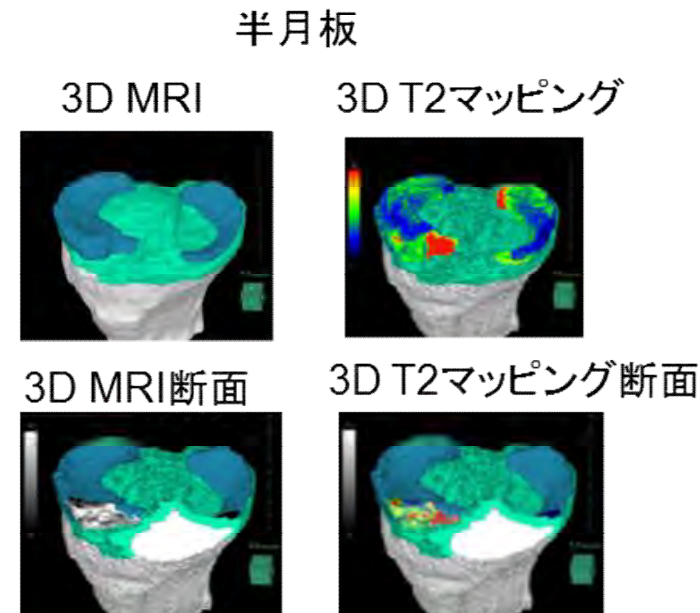
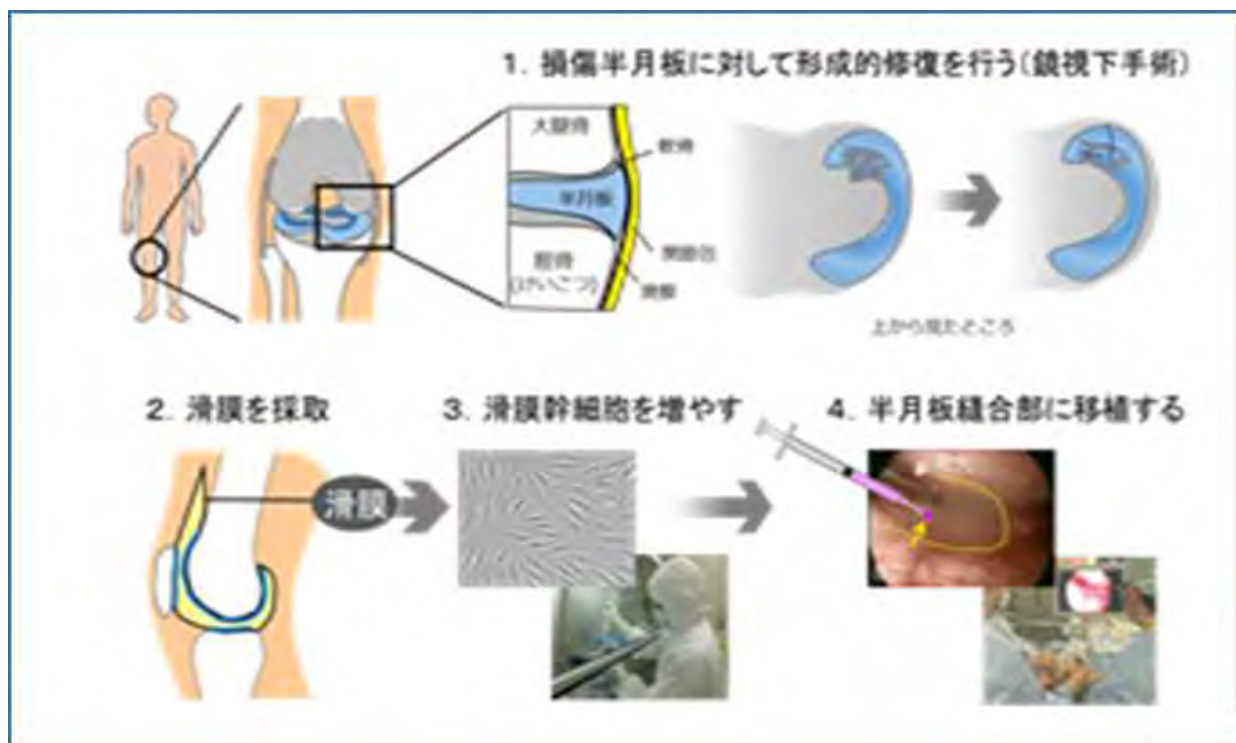
## ④再生医療

### ①-3 自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験の開始

「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」に引き続いて支援している「再生医療実用化研究事業」において、東京医科歯科大学 矢一郎教授らは、平成29年7月より、国内で初めて半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の治験を開始した。本治験で安全性や有効性が確認できれば、これまで対症療法しかなかった半月板切除術の適応となる半月板損傷患者に対して、新たな治療を提供することが可能になる。

また、「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」において、MRI T2マッピング(\*)の3次元解析による軟骨・半月板の非侵襲的評価手法の開発を実施し、医師主導治験にて有用性を検証している。

\* MRIによって物理学的特性の横緩和時間(T2)を測定することにより、水分含有量・コラーゲン配列の変化を評価する手法



# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療

### ①-4 再生医療の産業化に向けた装置や周辺商品の実用化

経済産業省「再生医療の産業化に向け評価基盤技術開発事業(再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発)」からは日立製作所がiPS細胞自動培養装置を、大陽日酸は小型でドライアイス不要の生体試料搬送容器CryoHandyを実用化、販売開始した。また、リプロセルが実用化したDMSOフリータイプの細胞凍結保存液が、薬機法に基づく原薬等登録名簿(マスターファイル)に登録された。

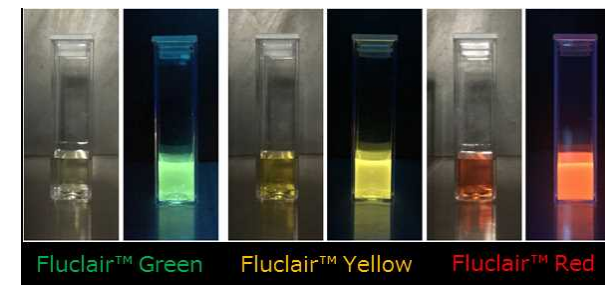
文科省「再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術個別課題」からは、(株)マトリクソームが細胞培養基質のラミニンの高純度精製品iMatrix-411、希釈操作が不要なEasy iMatrix-511、Easy iMatrix-511をコーティングプレート化したQuick iMatrix-511を実用化・販売開始した。また、名古屋大学にて開発した「幹細胞標識用超低毒性量子ドット」を和光純薬工業(現:富士フイルム和光純薬工業)が「Fluclair™」として、3月に商品化した。



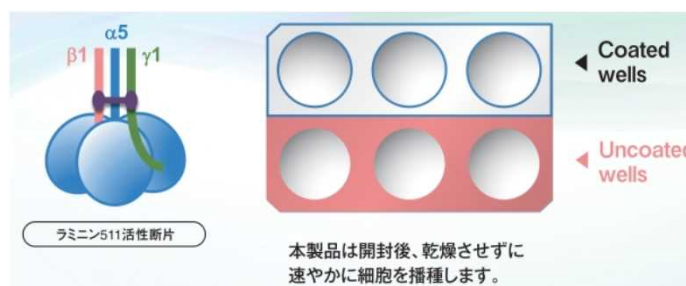
「iPS細胞大量自動培養装置」(日立製作所)



生体試料搬送容器「CryoHandy」(大陽日酸)



幹細胞標識用超低毒性量子ドット「Fluclair™」  
(和光純薬工業(現:富士フイルム和光純薬工業))



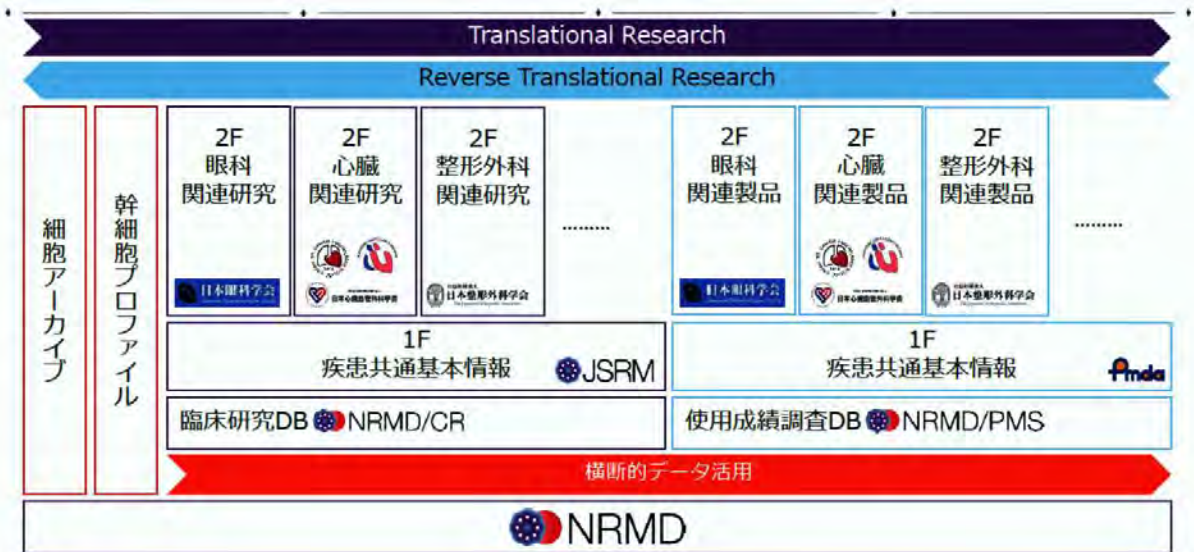
「Easy iMatrix-511」(マトリクソーム)

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療

### ②再生関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 再生医療臨床研究促進基盤整備事業(平成28年度～)において、再生医療学会を中心に、再生医療の知識・経験を有する大学、医療機関等が連携する「ナショナルコンソーシアム」の活動の一つとして、再生医療等データ登録システム(NRMD)の構築を進めている。臨床研究に関しては、再生医療等臨床研究データ登録システム(NRMD/CR)に10月2日より眼科関連研究(RPE臨床研究データ)の登録受入を開始、上市済みの製品に関しては、再生医療等製品使用データ登録システム(NRMD/PMS)に今年3月30日に、第一例目の製品の登録を開始した。



②-2 土屋教授(名古屋大)・金子教授(金沢大)の課題を橋渡し拠点事業のシーズから平成29年度に再生医療実用化研究事業に新規採択し、その後のサイトビジット共同開催や進捗状況の確認を臨床研究課と連携して実施した。

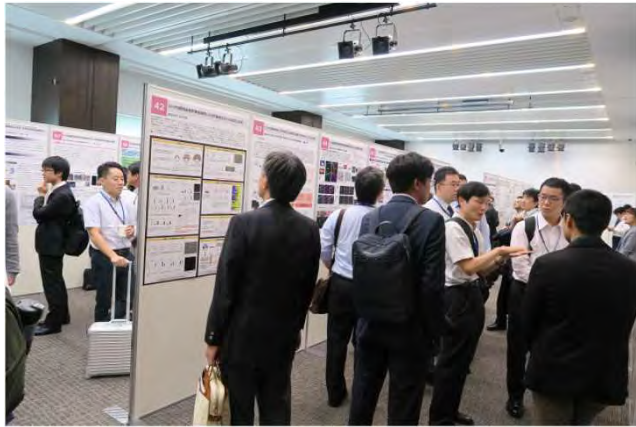
②-3 再生医療研究課のレギュラトリーサイエンスに深く関連する研究課題(移植細胞の造腫瘍性評価、iPS細胞を利用した医薬品毒性評価等)については、規制科学課の「医薬品等規制調和・評価研究事業」と連携し、両課で評価・採択・進捗管理した。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

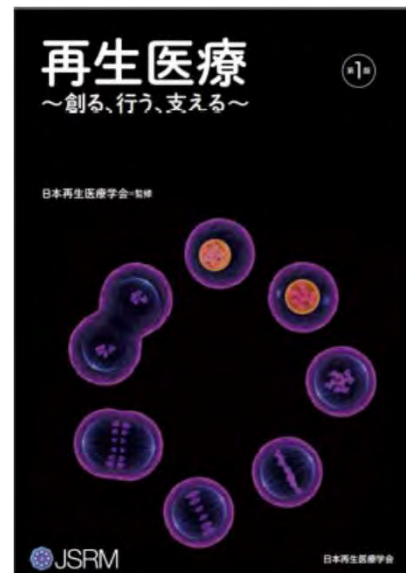
## ④再生医療

### ③研究育成、人的交流、国際連携等に資する活動

③-1 「平成29年度AMED再生医療研究交流会」における若手研究者の発表機会及び交流の機会を作りだし、提供



③-2 「再生医療ナショナルコンソーシアム」における臨床研究のための技術支援、規制対応への教育の実施、再生医療に携わる全人材のための教科書の作成



③-3 再生医療について患者・一般を中心に理解を得ることを目的に開催した「平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム」。



# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療



### ④ 成果目標達成状況

#### ・iPS 細胞技術を活用して作製した新規治療薬の臨床応用の状況:

「I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施①-2疾患特異的iPS細胞を活用した創薬研究から医師主導治を開始」を参照のこと

#### ・再生医療等製品の薬事承認数:

平成29年度は新たに薬事承認されたものはないが、4品目が先駆け審査として・臨床及び治験を実施している。

#### ・臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大:

「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」、「再生医療実用化研究事業」等で推進する研究開発について、31件(対象疾患数:27疾患)が臨床研究又は治験に移行し、対象疾患は着実に拡大している。

#### ・再生医療関係の周辺機器・装置の実用化の状況:

「I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施①-4再生医療の産業化に向けた装置や周辺商品の実用化」を参照のこと

#### ・iPS 細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言の状況:

国立医薬品食品衛生研究所の諫田らは国際バリデーション試験に参加して、FDAらとともにヒトiPS細胞由来心筋細胞の有用性を明らかにした(論文を投稿中)。ドイツで開催された国際安全性薬理学会(平成29年9月)で心毒性のシンポジウムを企画してパネルディスカッションするとともに、米国FDAで開催されたCiPA運営委員会(平成29年12月)等に参加して、国際的な議論を引き続き行っている。また、評価法の国際標準化に向けて、さらに統合的な心毒性の評価法に関する研究計画を立案している。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療

### 評価軸

安全なiPS細胞の提供に向けた取組、幹細胞操作技術等のiPS細胞等の実用化に資する技術の開発・共有、再生医療の基礎研究・非臨床試験の推進等を実施したか。

- ・使用しない試薬を使用した可能性が否定できないため、iPS細胞中核拠点(京都大学iPS細胞研究所)で構築を進める臨床用iPS細胞ストックの一部の供給を停止したが、①指導的人材の確保を含めた体制強化、②工程管理システムの最適化・管理機能強化、③CSV(Computerized System Validation)※の実施と自動化システムの導入、④予期せぬシステム障害に備えるシステム堅牢性の確保を進め、GCTP(Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice)に準拠したストック供給に向け体制を構築し、平成29年10月6日に供給を再開した。
- ・横浜市立大学の武部貴則教授、谷口英樹教授らは、複数の企業との産学連携体制のもと、iPS細胞からヒトのミニ肝臓(iPSC肝芽)を、大量製造する手法の開発に成功した。
- ・京都大学CiRAの高橋淳教授らは、パーキンソン病霊長類モデル(サル)にヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を移植し、術後のサルの行動解析によりパーキンソン病の症状が軽減されていることを観測し、移植したヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞が脳内に生着し機能していることをMRIとPETおよび脳切片の組織学的解析によって確認した。
- ・国立医薬品食品衛生研究所の佐藤部長らは、ヒトiPS細胞等の多様性幹細胞由来移植細胞の臨床応用における最大の隘路とされる造腫瘍性評価について、国内外の動向調査を行った結果、性能が担保された造腫瘍性試験における非臨床評価が重要であることを再確認した。本成果を広く海外に周知する目的で、健康環境科学研究機構のCT-TRACS委員会で、各極産官学メンバーと共同でポジションペーパーの作成に着手した。また、造腫瘍性試験に関する官民共同・多施設による研究体制を構築し、造腫瘍性試験に代替可能な簡易試験法を標準化するため、簡易試験法の性能を検討した。
- ・先端医療振興財団の川真田センター長ら、東京医科歯科大学の森尾教授らは、多能性幹細胞由来の移植細胞における遺伝子情報と造腫瘍性の関連性を検討した。現時点においては、発がん遺伝子リスト記載の遺伝子発現と造腫瘍性に関連は認められていないが、引き続き検討が行われる予定である。

### 評価軸

再生医療の臨床研究及び治験の推進や再生医療等製品の安全性評価手法の開発等を行ったか。

- ・同種iPS細胞を使用した臨床研究を世界で初めて実施 「I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施④再生医療 ①を参照
- ・久留米大学の鳥村拓司教授らは、関西医科大学、兵庫医科大学、湘南鎌倉総合病院とともに、C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者を対象に、自家末梢血より採取したCD34陽性細胞を投与する臨床研究を平成29年6月に開始し、有効性・安全性を標準治療法と比較する計画である。
- ・再生医療における品質・安全性評価手法の開発に向けた取組みとして、医薬品等規制科学課の医薬品等規制調和・評価研究事業と連携しながら、「再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究」の課題を実施しており、再生医療研究課が所管する4事業の144課題から抽出したデータをもとに調査研究を実施し、成果を研究課題にフィードバックすることを目指すものであり、より合理的で迅速な再生医療の実用化に貢献することが期待される。



# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療



### 評価軸

再生医療の実現化を支える産業基盤を構築したか。

・「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」では、技術開発と並行し、再生医療等製品の製造に利用可能な間葉系幹細胞の安定的な国内供給体制の実現について検討調査を実施した。有識者からなる委員会と再生医療等製品を開発している事業者からの意見聴取の結果、企業が商用利用することができる間葉系幹細胞の原料供給には、提供する医療機関の作業負担の軽減や細胞原料に係る情報の長期的管理の必要性、企業にとっての原料提供先の確保等の課題があることが明らかとなった。

・「再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発」では、個々の再生医療等製品の開発における安全性や有効性に関する評価手法の確立や、製造工程合理化の検討等を行っており、6課題の再生医療等製品の開発における品質評価手法に関する規制当局の見解や開発のプロセス等について、公開の成果報告会(2月20日、大手町サンケイプラザ)において公表した。

・大日本住友製薬は工業化に向けたスケールアップのため閉鎖型超高速セルソーターを選定・導入し、現行法との同等性を検証しながら、GCTPへの適合を進めた。また、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングは同種培養皮膚の製品化に向けて商業用セルバンクの構築可能性について検証し、1ドナーの皮膚から年間100万個の製品を製造できることを確認した。さらには東京女子医大の研究グループは次世代シークエンサーによる安全性評価手法を提唱し、判定用のWEBページを公開した。

### 評価軸

新薬開発の効率性の向上を図るために、連携してiPS細胞等を用いた創薬等研究を支援したか。

・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」のサブプログラムとして平成29年度より「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」を開始した。難病等由来の疾患特異的iPS細胞を樹立し疾患メカニズムを解明する14件の「研究拠点」と、多数の健常人からiPS細胞を樹立して対照群に資する1件の「iPS細胞樹立課題」(京大CiRA)を採択すると共に「バンク活用促進課題」(理化学研究所バイオリソースセンター)を採択した。拠点等から疾患特異的iPS細胞等の寄託を受けるバンクの運営体制構築(細胞の寄託・管理・提供の方法、臨床情報の公開など)のため、2回の会議を始め、課題側と緊密に連携した。

・疾患iPS細胞を活用した創薬支援として、京都大学iPS細胞研究所の戸口田淳也教授らが行っている進行性骨化性線維異形成症(FOP)向け創薬研究では、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」(疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究)・「創薬基盤推進研究事業」の連携により、疾患特異的iPS細胞の樹立からFOP患者に対するシロリムスを用いた医師主導治験まで進める事が出来た。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ④再生医療



### 評価軸

iPS細胞技術を応用した心毒性評価手法の開発及び国際標準化への提案を行ったか。

国立医薬品食品衛生研究所の諫田らは国際バリデーション試験に参加して、FDAらとともにヒトiPS細胞由来心筋細胞の有用性を明らかにした(論文を投稿中)。ドイツで開催された国際安全性薬理学会(平成29年9月)で心毒性のシンポジウムを企画してパネルディスカッションするとともに、米国FDAで開催されたCIPA運営委員会(平成29年12月)等に参加して、国際的な議論を引き続き行っている。また、評価法の国際標準化に向けて、さらに統合的な心毒性の評価法に関する研究計画を立案している。

### 評価軸

幹細胞による創薬支援の実現化を支える技術基盤を構築したか。

- ・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム(疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究)」の研究拠点 I (6年以内に創薬スクリーニング系の構築と、企業・他事業への移行を検討する拠点)を6件、研究拠点 II (3年の研究開発の後、研究拠点 I への移行を検討できる拠点)を8件採択し、それぞれの支援・進捗管理を開始した。
- ・また同プログラムでは、同時に1件の「バンク活用促進課題」(理化学研究所バイオリソースセンター, BRC)を採択し、バンクの運営体制構築のため、課題側と緊密に連携した。特に、寄託された疾患iPS細胞のリストを平成30年1月にウェブ上で一般に公開し(<http://cell.brc.riken.jp/ja/>)、付随する臨床情報の提供手順についても公表した。
- ・幹細胞を用いて医薬候補品の安全性や薬物動態等の評価の基盤技術の構築を目指すため、平成29年度新規に「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発」事業を開始した。本事業ではこれまでのiPS細胞研究の成果を活用し、iPS細胞等から分化誘導した細胞をチップ等のデバイス上で立体培養あるいは共培養する技術を駆使し、これまで成し得なかった培養システム(Organ-on-a-Chipシステム)を構築する。初年度として、ユーザーとなる製薬企業が参画する体制を構築しユーザーニーズを抽出すると共に、集中研を整備して技術開発に着手した。

# I 研究開発の成果の最大化その他の 業務の質の向上に関する事項

## (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

---

### ⑤ オーダーメイド・ゲノム医療

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

評定(自己評価)

A

①東北メディカル・メガバンク計画の成果である健常人全ゲノムリファレンスパネルを未診断疾患に活用することによるゲノム診断の飛躍的加速の実現、事業間連携を創出するデータシェアリングポリシーの拡充など他事業連携・情報共有・成果の利活用を促進するとともに、②世界に例のない新規データベースの整備やデータ拡充を行うなど、所期の目標を大きく上まわった。以上から、「研究開発成果の最大化」に向けて顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められる。

### ①他事業連携による革新的成果の創出、成果の利活用等の新展開 東北メディカル・メガバンク計画によるゲノム診断の飛躍的加速

東北メディカル・メガバンク機構の提供する健常人全ゲノムリファレンスパネルの活用により疾患のゲノム診断が飛躍的に加速し、IRUD全体で800例以上の未診断疾患の方について半年以内に解析結果が返却可能となった。

### 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業による医療実装につながる基盤の実現

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業では、平成30年度に開始されるがんゲノム情報管理センターのプロトタイプ及び電子カルテシステム等を構築し、先進医療、保険医療につながる基盤を実現した。

### 東北メディカル・メガバンク計画と臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の連携による新規認知症感受性ゲノムの発見

東北メディカル・メガバンク機構の提供する健常人全ゲノムリファレンスパネルを基に開発された、日本人に特化したゲノム解析ツールであるジャポニカアレイ7,000例以上を用い、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の研究開発課題において、ゲノムワイド関連解析を実施し、欧米人解析では報告のない新規の認知症感受性ゲノム変異を10カ所以上発見した。

### データシェアリングポリシーの拡充等による利活用の新展開の促進

「データマネジメントプラン」をAMED全事業に設けるとともに、疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクトで策定した「データシェアリングポリシー」について、難病克服プロジェクトにも拡充して展開するなど、成果の利活用の新展開を促す基盤を整備した。

### 新たな形態による情報共有の促進

研究機関、大学、企業等、国内の様々な所属のバイオバンク研究者が一堂に会した、これまでにない機会の提供を目的として、「バイオバンク連絡会」を定期開催。平成29年度は3回開催し各回100名前後の参加者により、活発な意見交換が行われた。

また情報ポータルサイトを開設し、バイオバンクや情報基盤、ELSIに関することなど、ゲノム医療研究者に有用な情報やトピックスの掲載を開始した。

### ②世界に例のない新規データベースの整備やデータ拡充 画期的なゲノム疾患データベースの公開

臨床ゲノム情報統合データベース事業では、がん、希少・難治性疾患、感染症、認知症等の各疾患領域を対象にデータストレージ(DS)を構築し、ゲノム解析情報と詳細な臨床データを研究者でシェアする体制を整備するとともに非制限公開可能なデータを集約した。これにより、米国ClinVarなどにも無かった日本人特有のゲノム疾患情報が蓄積されたデータベースとなる(MGenD)の構築が実現し、平成30年3月16日に一般公開した。

### 東北メディカル・メガバンク計画における日本人特有のゲノム変異頻度情報パネルの新規創出

東北メディカル・メガバンク計画では、これまでコホート参加者の全ゲノム解析により構築、公開してきた全ゲノムリファレンスパネルについて、平成29年度には、同計画参加者に加え、国立病院機構長崎医療センターやながはま0次予防コホート事業への協力者分も含め3,554人分に拡充して、新たに公開(3.5KJPN)した。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療



### ①他事業連携による革新的成果の創出、成果の利活用等の新展開

#### 東北メディカル・メガバンク計画成果の展開

800例以上の未診断疾患の方について半年以内に解析結果が返却可能となったことに貢献

欧米人解析では報告のない新規の認知症感受性ゲノム変異を10カ所以上発見  
 認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究  
 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業



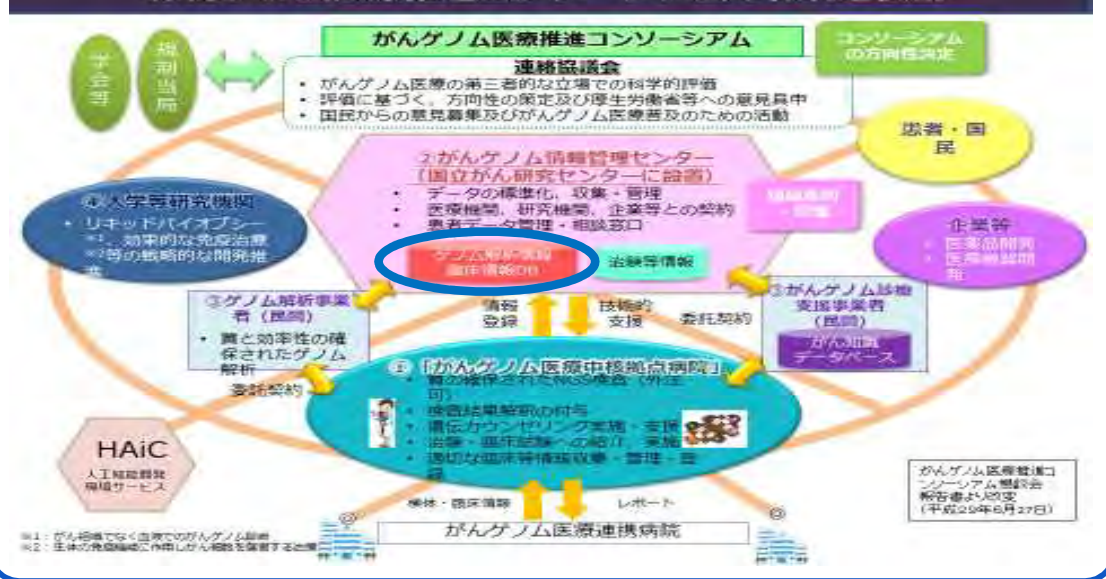
#### バイオバンク連絡会

参加研究機関・大学29、企業等24

提供者、利用者のネットワーク化による、品質確保、利活用促進に向けた意見交換



#### がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割



＜疾患克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト及び難病克服プロジェクト＞  
 ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー

I. 目的  
 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下 AMED）では、医療研究開発における9つの連携  
**ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー**  
[www.amed.go.jp/content/000004858.pdf](http://www.amed.go.jp/content/000004858.pdf)  
 重要であると考えている。

ゲノム医療研究支援情報ポータルサイト  
[www.biobank.amed.go.jp](http://www.biobank.amed.go.jp)

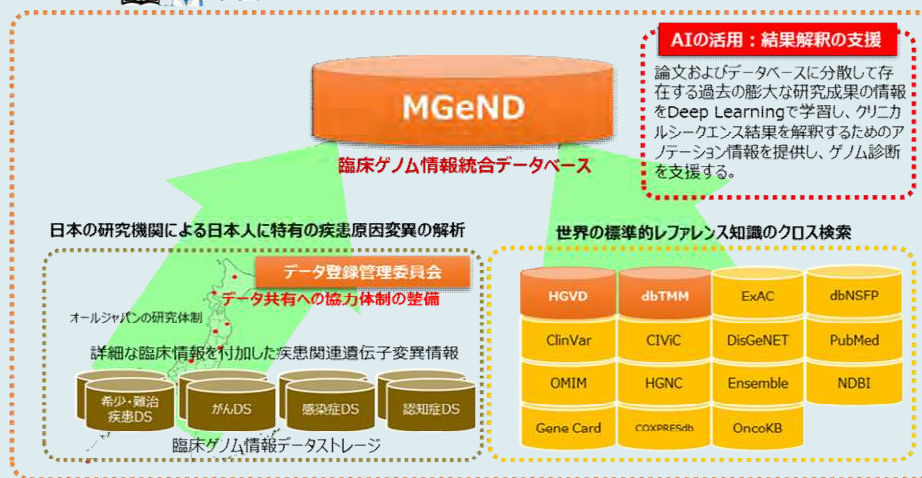
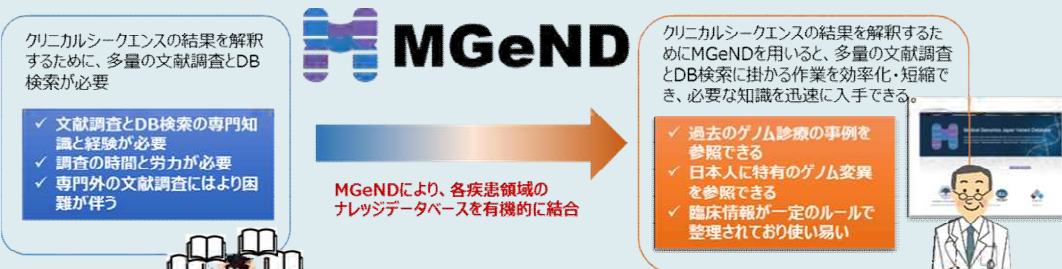
# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

### ②世界に例のない新規データベースの整備やデータ拡充

#### ・臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)を構築

- 平成28年度に開始した「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、日本人に特有の疾患感受性ゲノム変異データを共有しゲノム医療を実践を可能とする臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)を構築し、平成30年3月16日に非制限公開を開始。非制限公開データの登録要件を整理し、データ登録の枠組みを築いた。
- ClinVarに類する我が国固有の疾患遺伝子変異データベースを目指す。



#### ・バイオバンクの構築に向けた健常人の生体試料・健康情報等の収集

- 同意に基づいて宮城県・岩手県の住民から生体試料及び健康情報(調査票)を収集するコホート調査を行い、これら試料・情報を広く全国の研究者の医学研究への利活用のために提供するバイオバンクを構築。当初目標15万人規模の研究参加者リクルートを計画通り完了。
- 世界に先駆けて実施している妊婦とその子供・家族をリクルートする大規模三世代コホート調査を継続することで、平成29年度には0.2万人の出生確認を行い、累計数が7.3万人を達成。



#### ・ゲノム医療研究のための基盤構築と提供

- 日本人特有のゲノム変異の頻度情報を知ることは、日本人に適したゲノム創薬、ゲノム医療などの基盤として極めて重要である。これまでコホート参加者の全ゲノム解析により構築、公開してきた全ゲノムリファレンスパネルについて、平成29年度には、同計画参加者に加え、国立病院機構長崎医療センターやながはま0次予防コホート事業への協力者分も含め3,554人分に拡充して、新たに公開(3.5KJPN)した。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成目標】	①.平成30年3月末迄の累積達成状況	②.平成29年度の達成状況
<p>糖尿病などに関するリスク予測や予防、診断(層別化)や治療、薬剤の選択・最適化等に係るエビデンスの創出</p>	<p>2型糖尿病のリスクを1.1~1.2倍に上昇させる新規の遺伝子領域を同定した。同定された遺伝子領域の7つのうち3つについては日本人に特徴的であると考えられた。</p> <p>また、2型糖尿病及び脂質異常症の発症への関与が示唆される遺伝子も同定した。さらに、心筋梗塞・不安定狭心症と相関する遺伝子領域を複数個と、心房細動の発症に寄与すると考えられるSNPを新たに5つ同定した。</p> <p>ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業では、2型糖尿病について、1000ゲノムプロジェクト phase3を用いたインキュベーションの後にゲノムワイド関連解析を行い、複数領域において2型糖尿病との関連を認めた。このうち同定された糖代謝と関連する遺伝子のミスセンス変異について、タンパク質立体構造に影響を及ぼす可能性が示唆された。</p> <p>平成28年度採択課題では、様々なコホート、バイオバンクと連携協力する体制により糖尿病発症・重症化・合併症の予防法作成を目指し、それらに関連する遺伝・環境因子の探索等を推進している。</p>	<p>・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「先端ゲノム研究開発」では、糖尿病の重症化、循環器疾患に重点を置き、ゲノムに加え、エピゲノム、メタボローム等のオミックス解析を取り入れ、疾患発症予測・予防法開発を目指す研究領域を新規に設定し、平成30年度公募を開始。(ゲノム医療実現推進協議会による「平成28年度報告」(平成29年7月)を踏まえたもの)</p> <p>・糖尿病網膜症、糖尿病腎症に係る遺伝子領域を同定、追試中。2型糖尿病の全ゲノム関連解析にて同定された遺伝子のパスウェイ解析により、インスリン分泌制御機構に、日本人に特徴的な可能性のある病因を見いだした。</p> <p>・2型糖尿病について、健常者を対照とする全ゲノム関連解析にて、複数の薬剤標的遺伝子の蛋白変化を伴う変異を発見。また、複数の日本人固有の新規領域を検出。2型糖尿病で前増殖網膜症、増殖期、光凝固後の網膜症の進行した症例や、顕性腎症や透析中である腎症が進行した350例の全ゲノムシーケンスを実施。</p>

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療



### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成目標】	①.平成30年3月末迄の累積達成状況	②.平成29年度の達成状況
<p>発がん予測診断、抗がん剤等の治療反応性や副作用の予測診断に係る臨床研究の開始</p>	<p>抗がん剤ハーセプチンによる心毒性の副作用症例を用いたゲノム解析を終了し、心毒性のバイオマーカー候補となる8多型を同定した。また、遺伝性乳がん診断のための遺伝子変異データベース構築を目指し、研究を開始した。さらに、京都大学等で進められているオンコプライム(がんの遺伝子検査)研究とゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究との連携を進めた。</p> <p>さらに、成果目標を達成するため、上記の取組に加え、ゲノム医療実用化推進研究事業において、平成28年度より事業を拡張し、新たにファーマコゲノミクス等の領域を創設した。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、平成30年度に開始されるがんゲノム医療の体制整備として、情報センターのプロトタイプ及び電子カルテシステムの構築を行った。</li> <li>・「ゲノム創薬基盤推進研究事業」では、チオプリン製剤に対する不耐患者を判別するための遺伝子検査キットの開発を行った。</li> </ul>
<p>認知症・感覚器系領域のゲノム医療に係る臨床研究の開始</p>	<p>臨床ゲノム情報統合データベース整備事業では、認知症、及び感覚器領域において、疾患関連遺伝子の同定に向け臨床情報とゲノム情報の紐づいたデータベース整備を開始した。</p> <p>オーダーメイド医療の実現プログラムでは、認知症の疾患関連遺伝子解析に向けて、2013年度より血液サンプルと臨床情報について、認知症712症例を収集した。</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、難聴約3000症例に対してクリニカルシーケンスを実施し、新規原因遺伝子を同定。また、クリニカルシーケンスの社会実装に向けて、企業とともに新規パネルの開発を開始。</p>
<p>神経・筋難病等の革新的な診断・治療法に係る臨床研究の開始</p>	<p>ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業では、インターフェロンβ治療を受けた多発性硬化症患者の累計216例の検体、インターフェロンβ治療以外の治療を受けている患者や類縁疾患の累計340例の検体をバイオバンクに収集した。追加された検体を含めたGWAS解析を実施し、薬剤反応性、副作用に関連する解析に着手した。</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、H28年度から、希少・難病疾患約12300件のゲノム解析を行い、新規原因候補遺伝子を含む4000件の変異データと約1500件の確定診断を得た。得られた病的変異データは、基本的な臨床データとともに、統合データベースに登録。</p>



# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

### 評価軸

疾患及び健常者バイオバンクを構築すると共にゲノム解析情報及び臨床情報等を含めたデータ解析を実施し、疾患の発症原因や薬剤反応性等の関連遺伝子の同定・検証及び日本人の標準ゲノム配列の特定を進めたか。

■健常者のバイオバンクの構築とこれを活用した日本人標準ゲノム配列の特定(東北メディカル・メガバンク計画)

- ・バイオバンクの構築に向けた健常者の生体試料・健康情報等の収集 ①を参照のこと
- ・ゲノム医療研究のための基盤構築と提供 ②を参照のこと

■患者のバイオバンクの構築(オーダーメイド医療の実現プログラム)

- ・病理組織検体の品質管理に向けた取組

東京大学医学部附属病院病理部に設置されているゲノム病理標準化センターにおいて、ゲノム研究のための質の高い病理組織検体の採取法・バンキングのためのプロトコル(「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」)の講習会を開催した。(平成29年度 計5回、参加者数366名)ゲノム病理標準化センター講習会は、「日本専門医機構病理領域別講習のための単位取得講習会」として認定され、単位取得できる。

■バイオバンク機能等を活用した疾患関連遺伝子・薬剤関連遺伝子の同定等に関する研究の推進(ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業)

平成28年度新規の「先端ゲノム研究開発」プログラムでは、主に糖尿病、循環器疾患等の多因子疾患を対象としてゲノム医療の実現に向けた研究開発を実施する「多因子疾患研究」と、多因子疾患研究を含めたゲノム医療研究コミュニティ全体の基盤技術となる解析ツール等の研究開発を実施する「基盤研究開発」の両分野で公募を行い、選考の上、各々4課題を採択し研究開発を開始した。

<モニタリング指標>

- ・応募件数及び採択件数:20件及び5件
- ・事業に参画している研究者延べ人数:148人
- ・PMDAへの薬事戦略相談を行った研究開発課題数:0件
- ・機動的な研究推進のため年度内に契約変更を実施した課題数:31件

### 評価軸

- ・共同研究やゲノム付随研究等の実施により、難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索を図ったか。
- ・ゲノム情報をいかした革新的診断治療ガイドラインの策定に資する研究を推進したか。

■臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)を構築し、平成30年3月16日に非制限公開を開始

- ・本事業で採択された疾患領域別の研究開発課題(希少・難治性疾患領域、がん領域、感染症領域、認知症・その他領域)においても、ゲノム解析結果をMGeNDに登録するための申請手続きを平成30年3月末までに完了し、データ登録の準備を進めた。
- ・多因子疾患についてはその特性に応じたフォーマットの整備を、データベース構築担当の2次班と各疾患領域の1次班との間で進めた。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療



### 評価軸

ゲノム医療実現に向けた研究基盤の整備やゲノム医療提供体制の構築を図るための試行的・実証的な臨床研究を推進したか。

・ゲノム情報の医療への実利用を進めるため、ゲノム創薬研究の成果の患者還元に係る諸課題の解決及びゲノム情報を活用した薬剤の開発等を推進している。

- ゲノム創薬及びその推進に係る課題解決に関する研究
  - ・疾患に関連したエピゲノムや遺伝子産物の相互作用等に着目し、薬効を高めた化合物の取得、個々人への薬剤の適正を調べる遺伝子検査キットの開発などに取り組んでいる。
- ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究
  - ・ゲノム医療に係るバイオバンクの検査の品質・精度を確保する国際的基準ISO20387の策定に向け、日本のバイオバンク機関にアンケート調査を実施した。
  - ・患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化するため、提言を策定した。
  - ・ゲノム医療従事者の養成を推進するため、ゲノム医療に関わる看護師、薬剤師、検査技師向けのテキストを作成した。

# I 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項

## (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

---

### ⑥ 疾病に対応した研究〈がん〉

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

評定(自己評価)

A

PD/PS/POを中心にジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト全体の一体的運用により、①エクソソームから腎臓がん早期診断バイオマーカー発見、がん転移を1細胞ごとに可視化する技術開発、タンパク質のがん特異的立体構造を標的にしたがん免疫療法開発等の顕著な研究成果を挙げた。②事業の枠を超えた連携強化、がんゲノム医療実用化に向け省庁や関係部署との縦横連携実現、革新がん事業サポート機関設置で基礎から実用化へつなぐ一貫したマネジメント基盤整備、がん対策基本法改正(H28.12)に対応した難治性・希少がんのシーズ探索研究開始、有望シーズを厳選し実用化へつなぐ評価の質向上、③若手研究者育成強化、企業向け・市民向け成果発表会実施、米国NCIと検体データ相互利用や日米合同WS開催で連携。その結果、④2020年までの成果目標の一部(治験導出数)を前倒しで達成、所期の目標を大きく上まわるとともに、次世代がん研究シーズ育成プログラムで得られた有望な成果14件(前年度実績3件)を革新がん事業の支援へつなげた。以上から、「研究開発成果の最大化」に向けて顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められる。

### ①がん研究における顕著な研究成果事例

- ①-1 血中を流れるナノサイズのがん細胞レプリカ「エクソソーム」から腎臓がん早期診断バイオマーカーを発見
- ①-2 組織透明化による全身全細胞解析基盤の構築 ～がん転移を1細胞ごとに見ることが可能に～
- ①-3 多発性骨髄腫に対する新規「CAR-T細胞療法」を開発 ～インテグリンβ7の活性型立体構造を標的とした免疫療法～

### ②がん関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

- ②-1 ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトとして事業の枠を超え、PD/PS/PO会議等を一体的に運用。がんゲノム医療のスムーズな実装を後押しすべく、がん研究課が関係省庁やAMED関係部署をとりまとめて、省庁AMED連絡会議を立ち上げ、濃密な縦横連携体制を構築することで、組織や部署間の効果的な情報共有や役割分担を実現した。
- ②-2 革新がん事業にサポート機関を設立し、研究の進捗管理、倫理研修等を開始。次世代がん事業サポート機関との連携を通じ、基礎から実用化まで一貫したマネジメントを実現する基盤を整備。
- ②-3 がん対策基本法改正(H28.12)に対応すべく、次世代がん事業で難治性がん・希少がんに対する新たなシーズ探索研究を開始。
- ②-4 評価委員の専門性や多様性の向上、専門性を考慮した分科会配置によって、研究成果を実用化へつなぐ評価の質向上に取組んだ。

### ③研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

- ③-1 若手WS開催、若手海外研修派遣、若手枠の研究費拡充。
- ③-2 次世代がん事業と革新がん事業の合同で企業向け成果発表会を開催し、研究者と企業の相互理解と人的交流を促進。
- ③-3 がん早期診断バイオマーカー開発に関し、米国NCIと検体データ相互利用に向けた協力や合同WS開催など国際連携を強化。
- ③-4 研究開発成果の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的として、市民向け成果発表会を開催。

### ④成果目標達成状況(評価指標)

- ④-1 2020年までの達成目標5件中2件を前倒しで達成。

2020年までの達成目標	2018年3月末
日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出	12種 達成
小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出	21種 達成
小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加	42課題 支援中
いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消	9課題 支援中
小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)	1件 達成

- ④-2 次世代がん研究シーズ育成プログラム(現在の次世代がん事業の前身事業、平成27年度終了)で得られた有望な研究成果14件(平成28年度実績3件)を革新がん事業の支援につなげた。

# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

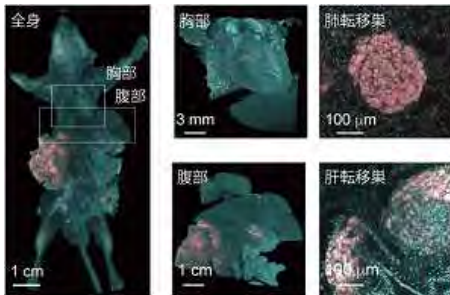
### ①がん研究における顕著な研究成果事例

#### ①-1 血中を流れるナノサイズのがん細胞レプリカ「エクソソーム」から腎臓がん早期診断バイオマーカーを発見



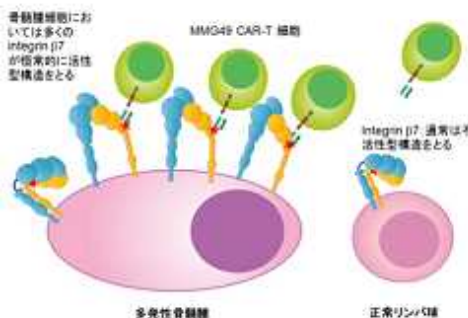
- 腎臓がん患者の腎臓組織から抽出されたエクソソームでアズロシディン(AZU1)タンパク質が著しく蓄積していることを発見した。血清エクソソームでは、ごく初期の腎臓がんでも健常者より高値でAZU1が検出されることを明らかにし、血液検査による腎臓がん早期診断バイオマーカーとして有用性が示された。
- これまで腎臓がんでは診断に使用可能な血液バイオマーカーが一つも発見されていなかったが、血液検査で今回発見したバイオマーカーを計測可能な診断法が実用化されれば、腎臓がんの早期発見率の向上とともに死亡数の大幅な減少が期待される。

#### ①-2 組織透明化による全身全細胞解析基盤の構築 ～がん転移を1細胞ごとに見ることが可能に～



- 動物体内での1細胞レベルのがん転移を全身・全臓器で網羅的に同定し、定量化する技術の開発に成功した。この技術を応用することで、がん細胞による初期の転移巣の形成機構を解明したり、抗がん剤の治療効果を臓器や個体レベルで検証したりすることが可能となった。
- 肺や肝臓への遠隔転移、腹膜播種が個体レベルで観察可能となり、がん転移のメカニズムの解析に極めて有用であることが示された。がん細胞が抗がん剤投与後も残存している様子を1細胞ごとに観察することにも成功し、がん再発に対してより有効な抗がん剤を開発することにも貢献すると期待される。

#### ①-3 多発性骨髄腫に対する新規「CAR-T細胞療法」を開発 ～インテグリンβ7の活性化型立体構造を標的とした免疫療法～



- 骨髄腫細胞ではインテグリンβ7タンパク質の多くが常時活性化した状態にあり、この活性化型構造をとった時にのみ露出する抗原が骨髄腫特異的抗原となり得ることを発見し、それを標的としたCAR-T細胞が骨髄腫に対して著明な抗腫瘍効果を持つことが明らかになった。
- 本研究によって、骨髄腫に対する新しい免疫療法の開発に成功したのみならず、タンパク質自体ががん特異的でなくとも、タンパク質のがん特異的な“かたち”ががんの治療標的となり得るという新たな知見を提示した。今後、他の多くのがん種において同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待される。