

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

令和元年度評価

期間実績評価



<成果目標達成状況> ※ I (2)①~⑨のみ

KPI【2020年までの達成状況】	① 令和2年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、令和元年度の達成状況
<p>・臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大 目標35件</p>	<p>「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、47件(内、治験:21件、対象疾患数:41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、KPIを達成した。</p>	<p>5件(対象疾患数:5疾患、但し1件は臨床研究から治験への移行)が臨床研究又は治験に移行し、対象疾患が拡大した。京都大学iPS細胞ストックが公益財団となり、恒久的な細胞提供への道筋ができた。</p>
<p>・再生医療関係の周辺機器・装置の実用化</p>	<p>「再生医療の産業化に向け評価基盤技術開発事業」からは、① 日立製作所がiPS細胞自動培養装置を、② 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を発売した。リプロセルは、③ 実用化済みのDMSOフリー型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、④ 再生医療向けとして生物由来原料基準を満たしたヒトiPS細胞用培養液「ReproMed™ iPSC Medium」を発売した。⑤ 富士フイルムが、名古屋市立大学松永教授が開発した腸管上皮細胞への分化誘導技術を用いたヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞「F-hiSIEC™」を発売した。「再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発個別課題」からは、マトリクスームが⑥-1 細胞培養基質のラミニンの高純度精製品iMatrix-411、⑥-2 希釈操作が不要なEasy iMatrix-511、⑥-3 Easy iMatrix-511をコーティングプレート化したQuick iMatrix-511を発売した。⑦ 和光純薬工業が、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「Fluclair™」として発売した。</p>	<p>富士フイルムが、名古屋市立大学 松永教授が開発した腸管上皮細胞への分化誘導技術を用いたヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞「F-hiSIEC™(エフ・ハイシーク)」を発売した。同細胞は、ヒト生体に近い機能を有し、薬物の吸収性を高精度に評価でき、医薬品開発の効率化に大きく貢献することが期待されている。</p>
<p>・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</p>	<p>産官学が協力した研究班で検証試験等を実施し、iPS心筋はヒト心電図データを反映すること、精度よく催不整脈リスクを予測できることを明らかにした。また、国際検証試験に参加して、FDAらとともにiPS心筋の評価系に関して再現性や有用性を明らかにし、iPS心筋のbest practiceに関するwhite paperをまとめている。また、in silicoでのbest practiceに関するwhite paperについては、2019年9月に論文として受理された。国内外の検証試験等の進捗状況を国際会議などで発表、提案し、国際標準化に向けて国際的な議論を行った。さらに、2018年11月に開催されたICHにおいて、S7B及びE14ガイドラインに関する作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することがコンセプトペーパーに記載された。</p>	<p>FDAやCiPAのメンバーとともにiPS心筋のbest practiceに関するwhite paperをまとめている。in silicoでのbest practiceに関するwhite paperは、2019年9月に論文として受理された。iPS心筋の議論のなかで、iPS細胞の未成熟な特性に関する問題が解決していないことから、本研究班において、配向性の向上や、筋小胞機能向上作用のある薬物の添加による成熟の促進を検討した。</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

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。

令和元年度評価

- ・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」(iPS細胞研究中核拠点)において、京都大学CiRAの金子新准教授らがゲノム編集技術を用いて作製したHLA遺伝子の選択的に破壊されたiPS細胞を、次世代iPS細胞ストックのモデルとして研究株を令和元年7月より配布している。
- ・京都大学CiRAでは、臨床用HLAホモiPS細胞ストック事業のための、ドナーリクルートを継続して行った、
- ・AMEDでは、京都大学CiRAが作成する臨床用iPS細胞ストックについて有識者からヒアリングを行い、課題を抽出した。

期間実績評価

- ・iPS細胞中核拠点(京都大学CiRA)にて、平成31年3月にHLA型日本人第4位・末梢血由来のiPS細胞ストックの提供を開始した。既に提供を行っているiPS細胞ストックと合わせると、日本人の約40%をカバーできると考えられ、より広い患者を対象とした再生医療の提供が可能となった。
- ・京都大学CiRAの金子新准教授らは、ゲノム編集技術を用いてHLA遺伝子を選択的に破壊することにより、他家移植の際にレシピエントのキラーT細胞とNK細胞の両方からの攻撃を回避し免疫拒絶反応を抑制するiPS細胞を作製する技術を開発した。
- ・慶応義塾大学医学部の岡野栄之教授は、慢性期の脊髄損傷モデルマウスに対してNotchシグナル阻害剤で前処理したヒトiPS細胞から樹立した神経幹/前駆細胞の移植治療単独で、運動機能を回復・維持させることに成功した。また本神経幹/前駆細胞は、再生や運動機能回復が困難といわれる過酷な状況においても、軸索の再生・伸長が起こり、再髄鞘化も誘導することが明らかとなった。ヒトiPS細胞由来神経幹/前駆細胞移植の臨床応用を実現させる上で、非常に大きな成果である。
- ・京都大学iPS細胞研究所は、平成27年8月6日より臨床に使用出来るiPS細胞ストックの配布を開始した。その後、提供株を徐々にふやしていき、2019年3月にはHLA型日本人第4位・末梢血由来のiPS細胞ストックまで提供を開始することができた。既に提供を行っているiPS細胞ストックと合わせると、日本人の約40%をカバーできると考えられる。臨床研究用iPS細胞ストックの提供可能により、臨床研究、治験に向けた研究が加速することとなり、最近の同種iPS細胞を使用した臨床研究・治験の実施につながっている。
- ・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日に供給を再開しており、安定した供給が出来ている。
- ・ヒトiPS細胞の分化誘導に関する研究開発が着実に実施されており、臨床研究・治験に段階に進んでいる。また、非臨床試験の内容等の共有を実施するとともに、多能性幹細胞の分化特性に関する研究開発を実施している。

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

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。

令和元年度評価

- ・「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ものも含め「再生医療実用化研究事業」において、以下5件の研究課題が臨床研究又は治験に移行した。①佐賀大学 中山教授らが、人工血管によるバイオ3Dプリンタを用いて造形した小口径Scaffold free自家細胞製人工血管の臨床研究を開始、②大阪大学 澤芳樹教授らがiPS細胞から作製した心筋細胞シートを用いた、虚血性心筋症対象の医師主導治験(臨床研究からの移行)を開始(患者1名に移植)、③名古屋大学 秋山教授らが、モザイク健常皮膚由来培養皮膚による表皮融解性魚鱗癬の治療の臨床研究を開始、④日本大学 松本主任教授らが、脱分化脂肪細胞(DRAFT)による重症下肢虚血の臨床研究を開始、⑤京都大学 妻木教授らが、同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生治療の臨床研究を開始した。また、大阪大学 西田幸二教授らが、iPS細胞由来の角膜上皮細胞シートによる角膜上皮幹細胞疲弊症治療の臨床研究において、患者1名への移植を実施した。
- ・「再生医療実用化研究事業」において、医薬品等規制科学課と連携し、造腫瘍性等に関する研究への支援を行った。国立医薬品食品衛生研究所 佐藤部長らは、ヒトiPS細胞等の多能性幹細胞由来移植細胞の造腫瘍性試験における官民共同・多施設による研究体制を構築し、造腫瘍性試験の多施設での検証試験を実施した。その結果は、投稿論文として国際雑誌に採択され、HESI、ISCT、ISCBI、GAIT、CIRMの共催によるPSC Manufacturing Expert Panel(ロサンゼルス、米国)において議論も進めた。

期間実績評価

- ・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」および「再生医療実用化研究事業」において、47件の研究課題(神戸アイセンター病院 高橋センター長らによる網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究、京都大学 高橋授らによるパーキンソン病に対する他家iPS細胞を用いた医師主導治験、東京医科歯科大学 関矢教授らによる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等)が臨床研究又は治験に移行し、中間で上方修正した目標値35件を上回って達成した。これらの課題においては、「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「再生医療実用化研究事業」でシームレスに支援した研究課題も含まれる。
- ・国立医薬品食品衛生研究所の佐藤部長らは、ヒトiPS細胞等の多能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(HESI)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案を作成し、公開の準備を行っている。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、その結果をまとめた投稿論文が国際雑誌に採択された。
- ・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」(平成28年度～平成30年度)を実施した。本研究では、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し、課題管理に活用している。

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

再生医療の実現化を支える産業基盤を構築したか。

令和元年度評価

- ・「国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業」では、国内でヒト細胞原料を安定的に供給するために、ヒト細胞原料の供給にかかる体制整備に向けた研究を平成30年度より開始した。また、ヒト細胞原料供給に関わる法的・倫理的な課題等を議論する有識者からなる検討委員会を設置し、モデル事業で蓄積された知見等に関する議論を取り纏めた「ヒト(同種)細胞原料供給に係るガイダンス(初版)」を作成し、ヒト細胞原料の採取や仲介に携わることを目指す医療機関、学術研究機関及び企業等に広く活用されるように、経済産業省が公表した(令和2年3月)。また、ガイダンス(初版)について情報共有を図るとともに、ヒト細胞原料の安定供給に向けた各種施策や現状・課題・再生医療に係る検討が必要な課題等について議論するためのワークショップを開催した(令和2年2月)。
- ・「再生医療シーズ開発加速支援」では、再生医療シーズ開発の産業化を促進するために、ベンチャー含む民間企業が進める再生医療のシーズ開発において、臨床開発に進むために必要な薬事規制に沿った非臨床試験や製造工程の整備等を早期段階から行うための支援を平成30年度より開始し、臨床開発前段階シーズの迅速な臨床研究・治験への進展に資する課題(平成30年度6件、令和元年度2件)、再生医療周辺要素技術の実用化に向けた開発(令和元年度3件)を採択した。

期間実績評価

- ・「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、大阪大学宮川特任教授ら研究グループは、大日本印刷株式会社と共同で、人工知能(AI)技術を応用した、再生医療等製品に対するマイコプラズマ 否定試験を自動で判定する細胞画像解析ソフトを開発した。
- ・「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」において、細胞を安定的に大量かつ安全安価に製造・加工する基盤技術として、拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等各プロセスにおいて、個別要素の自動化や培地・基材等の周辺技術を開発したと共に、各プロセスが連携した細胞製造システムを構築し、従来の1/10のコスト、細胞回収量が 10^{10} 個/バッチを達成した。また、各工程を統合し一貫した製造工程を、川崎市殿町のライフイノベーションセンター内に設置したクリーンルームおよび大阪大学吹田キャンパス集中研究所にて実証した。
- ・「再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発」において、日立製作所が、大日本住友製薬と京都大学との共同でパーキンソン病に対するiPS細胞由来細胞製剤の製造工程で用いる閉鎖型大量自動培養装置を開発し、GCTP省令に適合した製品製造が可能な装置(「iACE2」)として国内で初めて製品化する等、大量細胞供給技術の実用化を実現した。
- ・細胞製造プロセスの構築に加え、細胞製造システムに関連するISO/TC276/WG4 (Bioprocessing) 及びISO/TC198/WG9 (Aseptic processing) において、日本発提案を日本主導で国際標準化のステージを着実に進めた。また、再生医療等製品製造工程管理に大きく影響する細胞数/品質管理の国際標準化戦略を考慮し、ISO/TC276/WG3 (Analytical methods) へも日本発の関連文書提案を進めた。

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

④再生医療



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。

令和元年度評価

- ・「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細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム)において、以下の研究を支援した。
 - ①京都大学 戸口田教授らは、遺伝性骨疾患の1つである骨形成不全症患者由来iPS細胞を用いた病態の再現系により、有効性が示唆されているmTOR阻害剤によって病態が部分的に改善されることを確認した。
 - ②東北大学 青木教授らは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者より樹立したiPS細胞から運動ニューロンとマイクロ流体デバイスによって運動ニューロンの軸索の形態が異常となる病態モデルを作製し、ALSの早期治療標的となり得る新たな病態を見出した。
 - ③熊本大学 西中村教授らは、先天性ネフローゼ症候群の患者の皮膚からiPS細胞を用いて初期病態を再現することに成功し、ネフリンの遺伝子変異を修復することによって治療できる可能性を示した。

期間実績評価

- ・疾患特異的iPS細胞を活用した創薬支援を中心に難病研究課・臨床研究課と情報共有を行い、事業協力を進めた。①京都大学 戸口田教授らは、進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者のiPS細胞の活用によりシロリムスの有効性を見出し、医師主導治験を開始した。②再生医療研究課で支援した慶應大学 岡野栄之教授がペンドレット症候群の患者からのiPS細胞を活用して病態解明と治療に向けての候補化合物シロリムスを見出し、臨床研究課で支援している慶應大学 小川 郁先生らによる治験の実施に結びつけた。③岡野教授は、ALSの患者由来のiPS細胞を活用し、治療薬候補として、パーキンソン病治療薬ロピニロール塩酸塩の有効性を見出し、難病研究課で支援している慶應義塾大学病院の中原仁教授、高橋慎一准教授の第I/IIa相医師主導治験を開始へとつなげた。④京都大学 井上教授はALS患者由来のiPS細胞を活用し、慢性骨髄性白血病治療薬ボスチニブを治療薬候補として見出し、臨床研究課における事業で医師主導治験を開始した。
- ・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し、解析技術の高度化や創薬スクリーニング系の構築をめざす14件を「研究拠点」とした。

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



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。

令和元年度評価

- ・FDAやCiPAのメンバーとともにiPS心筋のbest practiceに関するwhite paperをまとめている。また、in silicoでのbest practiceに関するwhite paperについては、2019年9月に論文として受理された。iPS心筋の議論のなかで、iPS細胞の未成熟な特性に関する問題が解決していないことから、本研究班においては、配向性の向上や、筋小胞機能向上作用のある薬物の添加による成熟の促進を検討した。
- ・本研究班については適宜情報共有を行い事業間連携に取り組んだ。

期間実績評価

- ・医薬品等規制調和・評価研究事業において、iPS細胞技術を応用したヒト心筋細胞を用いて開発した心毒性評価法については、産官学が協力した研究班で検証試験等を実施し、iPS心筋はヒト心電図データを反映すること、精度よく催不整脈リスクを予測できることを明らかにした。
- ・国際検証試験に参加して、FDAらとともにiPS心筋の評価系に関して再現性や有用性を明らかにし、iPS心筋のbest practiceに関するwhite paperをまとめている。また、in silicoでのbest practiceに関するwhite paperについては、2019年9月に論文として受理された。国内外の検証試験等の進捗状況を国際会議などで発表、提案し、国際標準化に向けて国際的な議論を行った。
- ・2018年11月に開催されたICHにおいて、S7B及びE14ガイドラインに関する作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することがコンセプトペーパーに記載された。

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

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。

令和元年度評価

- ・「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細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム)において、「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)に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を構築し、令和元年度は177人の健常人由来の870株および853患者由来の411疾患、3423株の疾患特異的iPS細胞の寄託を受け、82人の健常人由来93株および262患者由来の173疾患、468株の疾患特異的iPS細胞を提供した(令和元年度12月現在)。
- ・「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発」では、iPS細胞等から分化誘導した各種臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することで、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等の評価が可能な新たなシステムの基盤技術を開発している。ユーザー(製薬企業)ニーズを踏まえ、デバイスのプロトタイプを開発すると共に、iPS細胞由来の各種臓器細胞の高機能化を図る等、要素技術の開発を進める。令和元年度は、チップ等のデバイス上で各種臓器細胞(肝臓、小腸、腎臓、血液脳関門(BBB))を立体培養・共培養する技術、培養した細胞を産業化可能なデバイス作製へ応用する技術、及び、構築されたデバイス上での細胞培養手法を検証し基準を設定する技術の開発を進めた。また、令和元年度から、肝臓を対象とし、ヒトiPS細胞より分化誘導した臓器細胞と、その同ドナーの臓器細胞の機能の相関性を明らかにする課題を採択した。

期間実績評価

- ・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し、解析技術の高度化や創薬スクリーニング系の構築をめざす14件の「研究拠点」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年度に「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発」を開始した。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各種臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することで、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等の評価が可能な新たなシステムの基盤技術を開発している。本事業ではユーザー(製薬企業)ニーズを踏まえ、デバイスのプロトタイプを集中研の形で開発を進め、iPS細胞由来の各種臓器細胞の高機能化を図る等、要素技術の開発を進めた。

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

令和元年度評価



評価(自己
評価)

A

国内の3大バイオバンクの連携をバイオバンク横断システムの公開を通じ強化するとともに、欧米主要国の取組と連携して、疾患ゲノム情報のデータシェアに資する取組を進め、国内外のプレゼンスを高めた。さらに、mRNAデータに関わるデータベースの公開による国内製薬企業での薬事承認への活用が実現したほか、ゲノム医療研究においては、世界で初めての長鎖シーケンサーを用いた疾患解明等を進めるなど医療実装につながる研究成果も得られるなど、大変優れた成果が得られたと言える。以上より、「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 ゲノム・医療情報の国際データシェアリングを推進

・オーダーメイド・ゲノム医療の成果である日本人集団の疾患ゲノム情報を国際社会で共有し、グローバルな疾患解明研究の推進を目的とする「GEM-Japan」プロジェクトは、GA4GH (Global Alliance for Genomics & Health)の基幹プロジェクトとして以下の国際連携施策を進め、国内外のプレゼンスを高めた。

- 日本人集団レファレンスアレル頻度の開発と公開
- データシェアリングの技術開発や標準化策定へ貢献
- ゲノム医療実現の礎となる国際標準技術を国内に導入
- 若手データサイエンティストが国際舞台で活躍

③ ゲノム創薬研究の推進

・ヒトPre-mRNA/mRNA及びDNAデータベースであるD3Gに、非ヒト霊長類のpre-mRNA/mRNAデータを加えたデータベースを令和元年6月に公開した。本データベースは国内製薬企業で薬事承認に活用されており、今後の医療分野の進展に寄与することが期待される。

・遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の客観性と信頼性を確保するためのガイダンス文書の発行や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、HP上で公開したほか、延べ2,000名以上の医療従事者に対し講習会を実施し、社会的ニーズが求められているゲノム医療従事者の養成等の推進に貢献。

② 国内バイオバンク連携と試料・情報の利活用促進

・我が国のゲノム医療実現推進の基盤となるバイオバンク利活用促進のため、国内のバイオバンクをネットワーク化し、試料・情報のバイオバンク横断検索システムを構築、運用することで、バイオバンクの生体試料・情報の利活用を促進を目的に、バイオバンク横断検索システムを公開(令和元年年10月)するとともに、バイオバンク利活用ハンドブックの第1版(令和2年3月)を公開した。

④ 疾患原因となるゲノムの新規同定

・長鎖シーケンサーを用いたWGS解析により、従来型の短鎖シーケンサーでは検出不可能であった大規模な構造変異が、神経難病の未解決の疾患原因となっていることを発見した。世界で初めての長鎖シーケンサーを用いた疾患解明の成果である。

・GWASとWESを組み合わせた独自の解析法により、37番目の新たな血液型を決める血液型抗原を特定し、原因不明の輸血不適合性を解決した。この血液型は日本の研究グループが決定した初めての例となった。

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

期間実績評価



評価(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等によるゲノム診断の飛躍的加速の実現、国内外のデータシェアリング推進のための国際連携と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日本人ヒトゲノムの新規データベースの整備・拡充を行うなど、疾患関連遺伝子の同定や日本人の標準ゲノム配列の特定に加え、データシェアリングの策定及び適用事業の拡大やゲノム医療情報の国際標準化への新たな取り組みなどを行い目標を大きく上まわった。以上より、「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。

	H27	H28	H29	H30	R1	見込	期間
自己評価	S	A	A	A	A	A	A
主務大臣評価	S	A	A	A		A	

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とゲノム医療研究のための基盤構築

当初計画の8千人規模の全ゲノムシーケンスを完了するとともに、解析済みデータ4.7KJPNとして令和元年9月に公開。IRUD全体で4600家系以上の未診断状態の患者のゲノム解析を加速したほか、6万7千人分の地域住民コホート調査参加者や、三世代コホート調査参加者のうちヘブタファミリーについて、試料・情報の分譲を開始し、個別化予防・医療の加速に貢献した。さらに、日本人基準ゲノム配列(JRGA)の初版となるJG1の公開などゲノム医療研究に大きく進展させる基盤を構築した。

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

本事業により、製造販売承認を取得した「NCCオンコパネル」は、令和元年度保険収載され、がんゲノム医療実現の礎となった。

難聴では平成30度に、若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査が保険収載されたほか、クリニカルシーケンスの臨床的意義付け作業を効率化するため開発されたAI技術は、東京大学医科学研究所および愛知県がんセンターにおいて、令和元年度がんゲノム医療の現場に実装された。また、電子カルテデータをデータベース化する「サイバーオンコロジー®」という技術を発展させた成果は、令和元年度京大とNTTにより事業化された。

ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業による疾患のゲノム医療実現を目指す研究開発

長鎖シーケンス解析を含む技術開発の重点化により、未知の構造変異やレア変異が続々と同定可能となった。この先端技術をもって多因子疾患に挑み、パーキンソン病に効果のある医薬品の発見や、薬剤の副作用リスクを測るパネル検査の臨床試験等、多因子疾患のゲノム医療の実現に貢献した。

国内外のデータシェアリング推進等による利活用の新展開の促進

ゲノム情報を用いた医療の実現に向け、平成28年度にデータシェアリングポリシーを策定し、「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」において、データマネジメントプランの提出を義務づけた。その後、難病、感染症、認知症の事業等にも拡充して展開するとともに、データの国際標準化を目指す国際活動(GA4GH)に参画するなど、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

バイオバンク研究者が一堂に会した「バイオバンク連絡会」を平成29年度～令和2年度までに累計9回開催し、延べ1,000人が参加し、活発な意見交換が行われた。さらに3大バイオバンクを中心とした主要バイオバンクの協力によるバイオバンク横断検索システムの構築・公開が実現。ゲノム研究支援の情報ポータルサイトを開設した。

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月に一般公開した。データ収集体制の拡充のため遺伝子検査、学会、他事業(IRUD、RADDAR-J、C-CAT)との連携や、全国700を超える医療機関と連携し、84万症例の疾患ゲノム解析を実施した結果、20万件の疾患関連バリエーションを登録できた。

世界的に注目されている三世代コホートを含む健常人ゲノムデータベースの整備

「東北メディカルメガバンク計画」では、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、当初目標15万人規模のバイオバンク構築を計画通り完了した。特に、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、累計数が7.3万人を達成した。

6万7千人分の地域住民コホート調査参加者の試料・情報や、三世代コホート調査参加者のうちヘブタファミリーについて試料・情報の分譲を開始し、個別化予防・医療の加速に貢献した。(再掲)

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

令和元年度評価



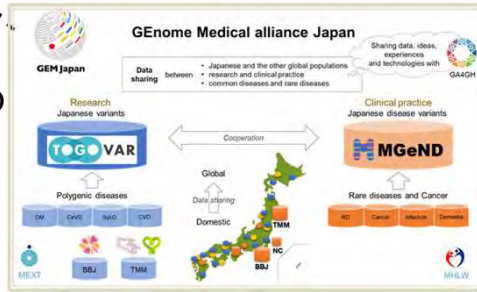
①ゲノム・医療情報の国際データシェアリングを推進

GEM Japan はアジア唯一の GA4GH ドライバープロジェクトとして、以下を推進している。

- ・ゲノム医療情報の国際的標準に基づくデータシェアリング
- ・日本人集団の疾患ゲノム情報を国際社会で共有し、グローバルな疾患解明研究とゲノム医療

令和元年度には以下の成果があり、国内外のプレゼンスを高めた。

- 世界の多様な集団における疾患解明に資する0.01%レベルの日本人集団レファレンスアレル頻度を提供
- GA4GH標準の策定に参画し東アジア集団の特徴について発信
- ゲノム医療実現の礎となる国際標準技術を国内に導入(広域連合分散統合、バリエーションアノテーション、医療情報の共有、電子的同意、データアクセス制御)のべ約20名の海外研究者と約200名の国内研究者がGEM Japanに集会
- AMED が触媒し、多くの若手データサイエンティストがGEM Japanメンバとして国際舞台で活躍



※ TogoVar (日本人ゲノム多様性統合データベース) : JSTバイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) と ROIS ライフサイエンス統合データベースセンター (DBCLS) との共同研究で開発している、ゲノム配列の個人による違い (バリエーション) など収集・整理したデータベースです。

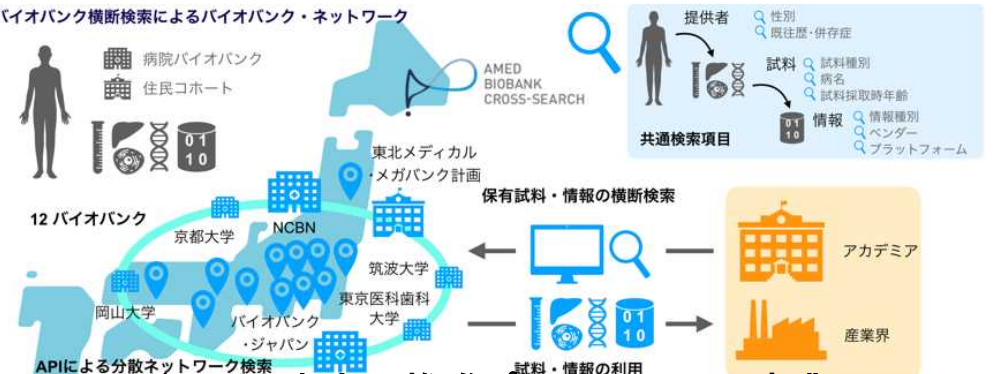
②国内バイオバンク連携と試料・情報の利活用促進

我が国のゲノム医療実現推進の基盤となるバイオバンク利活用促進のため、国内のバイオバンクをネットワーク化し、試料・情報のバイオバンク横断検索システムを構築、運用することで、バイオバンクの生体試料・情報の利活用を促進させている。

- 孤軍奮闘していた3大バイオバンクであるバイオバンク・ジャパン (BBJ)、東北メディカル・メガバンク計画 (TMM)、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) に加え、中核的な大学病院である京都大学、東京医科歯科大学、筑波大学、岡山大学の診療機関併設バイオバンクが保有する試料・情報、総計約30万人分に相当する約65万検体の試料や約20万件のゲノム情報等の解析情報の有無を公開し、多機関をまたがり、ワンストップで検索可能になった (令和元年10月)。登録件数は、約400名 (令和2年1月末時点)
- 検索後に、試料・情報がスムーズに入手可能にするための「バイオバンク利活用ハンドブック (第1版)」を作成し、試料・情報の利活用を支援している (令和2年3月)



バイオバンク横断検索によるバイオバンク・ネットワーク



ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
(ゲノム研究プラットフォーム利活用システム)

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

⑤オーダーメイド・ゲノム医療

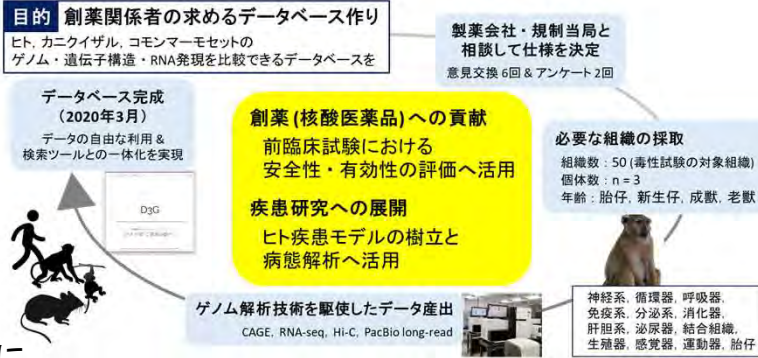
令和元年度評価



③ ゲノム創薬研究の推進

➤ 核酸創薬研究基盤の形成に貢献

本事業では、ヒト、カニクイザル、マーマセットの霊長類三種に発現するRNA全長構造の種間比較可能な核酸創薬研究基盤を形成し、令和元年6月に公開した。



本データベースは国内製薬企業で薬事承認に活用されており、今後の医療分野の進展に寄与することが期待される。(再掲)これにより、効果的な実験動物選択や有効性・安全性評価が可能になり、薬剤の開発に携わる研究者や規制当局の業務が大きく推進されることが期待されている。

➤ 若手人材育成プログラムの推進

総合的なゲノム医療体制を構築するためには、診療の中で患者と接する看護師、薬剤師、臨床検査技師において、対象疾患に対するゲノム医療に関する知識や技術の取得が必要であり、人材育成として「ゲノム医療に従事するメディカルスタッフを育成するプログラム」を開発した。



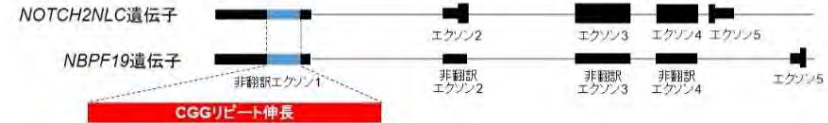
医療従事者向けのテキストを作成し、本年度HP上で公開した。延べ2,000名以上の医療従事者に対し講習会を実施し、社会的ニーズが求められているゲノム医療の底上げに貢献した。医療従事者に対する講習会は今後も臨床バイオバンク学会の支援を受けて継続される予定である。

ゲノム創薬基盤推進研究事業

④ 疾患原因となるゲノムの新規同定

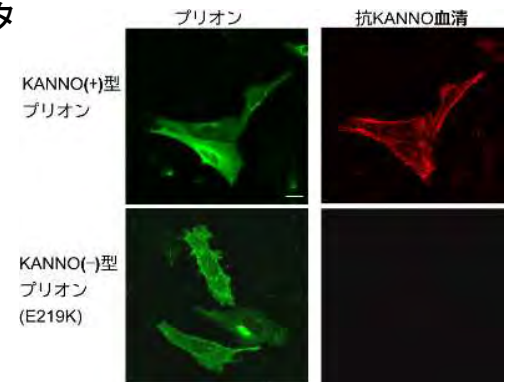
➤ ロングリードシーケンサーを用いた全ゲノム配列の解析

世界で初めて長鎖シーケンサー技術が未解決の疾患原因の解明に強力であることを示した。具体的には、ロングリードシーケンサーを用いた全ゲノム配列の解析を行うことで、別々の3疾患(神経核内封入体病・白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー・眼咽頭遠位型ミオパチー)に共通する原因がヒトゲノムCGG塩基の繰り返し配列の異常伸長であることを解明した。



➤ 血液型抗原の原因変異を同定

既存技術に独自の解析を加えることで新たな疾患原因を解明できることを明らかにした。具体的には、KANNO抗原という既知の血液型と一致しない血液を持つ人のGWASとWESデータの解析から新たな血液型抗原を同定した。この抗原は意外にもプリオンタンパク質であり、プリオン病抵抗性との関連も注目される。



ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 (先端ゲノム)

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

⑤オーダーメイド・ゲノム医療



期間実績評価

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

4,600家系以上の未診断状態の患者のゲノム解析が加速

- ゲノム創薬基盤推進研究事業やゲノム医療実現推進プラットフォーム事業の研究開発課題においてToMMoのジャポニカアレイデータの活用やジャポニカアレイを用いたジェノタイピングを実施した。
- IRUD全体で4600家系以上の未診断状態の患者のゲノム解析を加速した

バイオバンク連絡会

- バイオバンク・コホート関係者とアカデミア・企業の利用者が一堂に会した意見交換の場。
- 各バイオバンク・コホートの抱える課題の共有と試料利活用を目的に、2019年8月より累計9回開催、延べ約1,000名以上が参加し、バイオバンク間、バイオバンクと利用者間のネットワーキングが形成されてきた。

ゲノム研究バイオバンク事業 (旧オーダーメイド医療の実現プログラム)

- バイオバンク・ジャパン (BBJ) では、平成25年度から平成29年度末までに、12医療機関の協力を得て、38疾患について患者よりDNA及び臨床情報を収集 (累計同意取得数: 68,516件、DNA採取数: 67,334件)
- その成果は、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業の各研究課題で活用された。

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

NCCオンコパネル
初のがん遺伝子パネル検査として保険収載

OncoGuide™ NCCオンコパネル システム
承認番号: 23000BZX00398000
販売: シスメックス社

変異・増幅を検索する遺伝子 (114)				融合を検索する遺伝子 (12)	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/NF2A	RAO51C	AKT2
AKT1	CTNWB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENK1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	SMARCA4	RET	SMARCA4
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1/BR1	RET
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMD	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BRD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/ILK81	
BCL2L1/BM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	NET	POLD1		
CENPD	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

希少・難病の遺伝子診断に応用が実現

ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業による疾患のゲノム医療実現を目指した研究開発

ロングリードシーケンス解析技術開発

ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシーについて

ゲノム情報を用いた医療の実現に向け、研究成果に紐づくゲノムデータ、及び臨床情報や解析・解釈結果等を含めたゲノム情報の、迅速、広範かつ適切な共有・公開を行うことを目的に策定し、成果の利活用の新展開を促す基盤を整備した。

ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー
<https://www.amed.go.jp/content/000051323.pdf>

ゲノム医療研究支援

研究者と研究基盤 (バイオバンク一覧、スパコン共用サービス等) をつなぐ

ゲノム医療研究支援情報ポータルサイト
<https://www.amed.go.jp/site/biobank/index.html>

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

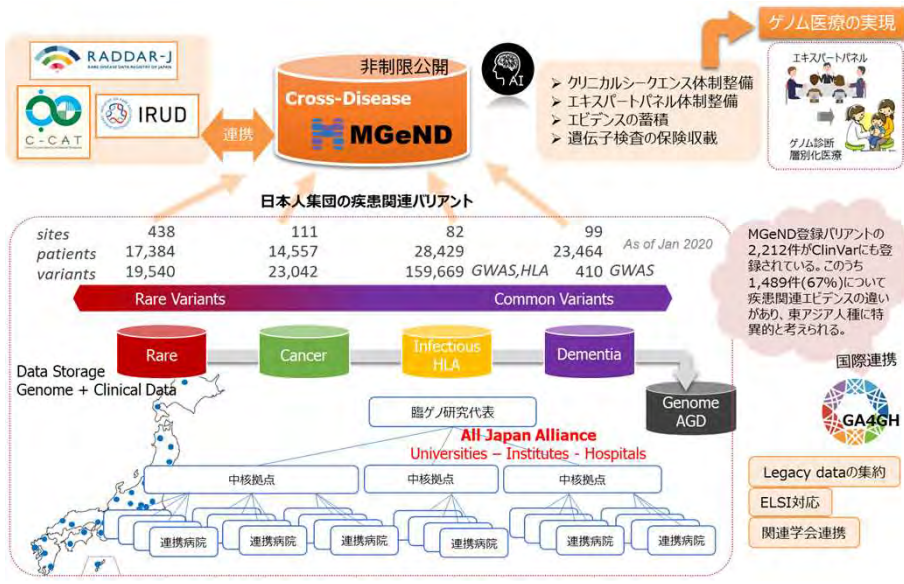
⑤オーダーメイド・ゲノム医療

期間実績評価

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

- 「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、日本人集団の疾患感関連バリエーションを共有しゲノム医療の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月に非制限公開を開始した。8.4万症例の解析を行い、GWASを含めて約20万件の変異データを集積した。
さらにデータ収集体制の拡充のため遺伝子検査、学会、他事業との連携を整備した。
- MGeND 登録バリエーションの200件あまりが ClinVar にも登録されているが、このうち 67% については、疾患関連エビデンスの違い(日本人集団の特異性)があることを明らかにした。



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

- 「東北メディカル・メガバンク計画」では、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した。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した。
- 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は、累計数が7.3万人を達成。
- 幼少期、学童期、成人、高齢期など散在しているライフコースデータ蓄積するため、省庁、自治体、県、学校・医療機関に働きかけて情報収集する等、個人レベルのデータリンケージに先んじて取り組んだ。



患者のバイオバンクの構築

- 「ゲノム研究バイオバンク事業」は、旧事業である「オーダーメイド医療の実現プログラム」において、平成25年度から平成29年度末までに、12医療機関の協力を得て、38疾患について患者よりDNA及び臨床情報収集に取り組んだ(累計同意取得数:68,516件、DNA採取数:67,334件)。
- 試料・情報の利活用を促進するため、広報活動を実施(学会出展等:12件、説明会等:8件)したほか、令和元年度より、バンク試料の活用幅を広げるため、血清パネルの配布を開始した。

ゲノム医療研究のための基盤構築と提供

- 全ゲノムリファレンスパネルを段階的に拡充し、4.7KJPNを新たに公開した(令和元年9月)。
- 国際基準ゲノム配列の問題点を根本的に解決した日本人基準ゲノム配列(JRGA)の初版となるJG1の公開した。
- 6万7千人分の地域住民コホート調査参加者の試料・情報や、三世代コホート調査参加者のヘプタファミリーの試料・情報について分譲を開始し、広く全国の研究者が利用可能となり、個別化予防・医療の加速に貢献した(令和元年度)。

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

令和元年度評価

期間実績評価

<成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 令和2年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、令和元年度の達成状況
<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>例えば平成30年度までの成果である「複数の薬剤標的遺伝子のタンパク変化を伴う変異」は、薬剤の効果を左右することが想定され、薬剤の選択・最適化にかかるエビデンスとなる。また、「2型糖尿病の全ゲノム関連解析にて同定された遺伝子について、パスウェイ解析を実施し、インスリン分泌制御機構が日本人に特徴的な病因であることを見いだした」ということは、従来問題となっている「治療薬が欧米人には効くが日本人には効かない」原因を示唆するものであり、治療にかかるエビデンスとなり得るものである。</p> <p>また糖尿病の主要な合併症である網膜症と腎症の重篤化にかかる関連解析を実施し、関連性の高いと思われる遺伝子を同定した。これは合併症の抑制に係るエビデンスとなるものである。平成30年度の公募において、糖尿病等にかかる腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立を目指して精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析を実施する課題を採択し、研究開発を開始するとともに、循環器疾患のゲノム医療実現を目指して、本疾患のゲノム解析から社会実装まで目指す課題を採択し、研究開発を開始した。</p> <p>さらに、令和元年度においては、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業において、日本人集団の2型糖尿病に関わる新たな28の遺伝子領域を同定した。また、ゲノム創薬基盤推進研究事業において、効果的・効率的でより安全な薬剤を選択できるように、ファーマコゲノミクスに基づく患者の薬剤応答などを簡便に確認するための検査法の開発及び実証研究を開始した。</p>	<p>ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業において、20万人規模の日本人集団の遺伝情報を用いた大規模ゲノムワイド関連解析を行い、令和元年度には、2型糖尿病の発症に関わる遺伝子領域を新たに28同定し、日本人と欧米人では異なる仕組みが2型糖尿病の発症に関わることを見出した。更に、2型糖尿病の重症化症例について全ゲノム解析を実施した結果、オッズ比2~4の強い効果を持つ遺伝因子の同定に成功した。これらの遺伝因子を利用した重症化予測法の開発を進めている。</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

令和元年度評価

期間実績評価

<成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 令和2年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、令和元年度の達成状況
<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>・臨床ゲノム情報統合データベース整備事業において、昨年度先進医療Bを経てコンビネーション医療機器として製造販売承認を取得した「NCCオンコパネル」は、日本人のがんゲノム変異の特徴を踏まえた遺伝子パネル検査として今年度、保険収載された。また、クリニカルシーケンスで得られたバリエーションの臨床的意義付け作業を効率化するため開発された、AI技術を活用した支援システムは、東京大学医科学研究所および愛知県がんセンターにおいて、がんゲノム医療の現場に実装された。さらには、電子カルテにおける抗がん剤治療に関するデータをデータベース化する「サイバーオンコロジー®」という技術を、異なる電子カルテのデータも統合できるシステムに発展させた成果は、京大とNTTにより事業化（「新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社」を設立）された。</p> <p>・ゲノム創薬基盤推進研究事業において、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い、2018年4月に体外診断用医薬品として製造販売承認を取得、7月に発売を開始した。さらに、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は2019年2月より保険収載になることが2019年1月に承認された。また、ゲノム創薬基盤推進研究事業において、①遺伝子情報と薬物効果及び有害反応等の臨床情報に基づくファーマコゲノミクス研究により効果・効率的な薬物投与を実現する基盤研究、②遺伝子変異・多型（遺伝子型）と疾患の発症（表現型）との関連についての臨床的解釈の推進を図るために遺伝性疾患のゲノム解析で得られたVUSへの機能的アノテーションに資する基盤研究を令和元年度より開始した。</p> <p>・オーダーメイド医療の実現プログラムにおいて、乳がんの原因とされる11遺伝子について、バイオバンク・ジャパンにより収集された日本人の乳がん患者群7,051人および対照群11,241人のDNAを解析し、遺伝性乳がんの「病的バリエーションデータベースを構築しており、日本の乳がん患者一人一人にあった治療を行う「ゲノム医療」に貢献することが期待できる。</p>	<p>臨床ゲノム情報統合データベース整備事業において、昨年度先進医療Bを経てコンビネーション医療機器として製造販売承認を取得した「NCCオンコパネル」は、日本人のがんゲノム変異の特徴を踏まえた遺伝子パネル検査として今年度、保険収載された。（再掲）クリニカルシーケンスで得られたバリエーションの臨床的意義付け作業を効率化するため開発された、AI技術を活用した支援システムは、東京大学医科学研究所および愛知県がんセンターにおいて、がんゲノム医療の現場に実装された。さらに、電子カルテにおける抗がん剤治療に関するデータをデータベース化する「サイバーオンコロジー®」という技術を、異なる電子カルテのデータも統合できるシステムに発展させた成果は、京大とNTTにより事業化（「新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社」を設立）された。</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

令和元年度評価

期間実績評価



<成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 令和2年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、令和元年度の達成状況
<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」において、難聴領域においては、ACMGガイドライン改訂に基づくClinGenの新しい病原性判断基準に準拠した形で病原性判定を行うことができるようデータストレージのシステム改変を行うとともに、格納されている約10,000変異について再アノテーションを実施してMGeNDに登録した。</p>	<p>臨床ゲノム情報統合データベース整備事業において、難聴領域においては、ACMGガイドライン改訂に基づくClinGenの新しい病原性判断基準に準拠した形で病原性判定を行うことができるようデータストレージのシステム改変を行うとともに、格納されている約10,000変異について再アノテーションを実施してMGeNDに登録した。</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>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」において、希少・難病疾患に対し、クリニカルシーケンスを行い、一部で確定診断を得るなど、臨床研究開始に貢献した。遺伝性筋疾患においては、原因遺伝子をほぼ全てカバーする解析パネル、遺伝子パネルを開発し、遺伝子診断サービスを行った。神経難病においては、分子遺伝学的背景の解明および全国の症例の診断精度向上に貢献した。収集された臨床情報およびクリニカルシーケンスで得られた遺伝子変異情報のうち、非制限公開可能な情報は2018年3月に公開されたMGeNDに登録され、公開されている。</p>	<p>ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業において、GWASデータとインシリコデータベースを活用したインシリコdrugスクリーニング法を開発し、神経細胞死抑制効果を示す新規抗パーキンソン病薬を見出した。</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。

令和元年度評価

- **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・健康情報等の収集や、遠隔セキュリティエリアの拡充を行い、スパコンの利活用を促進するなど、ゲノム医療研究のための基盤構築と提供を着実に進めた。
 - ・全ゲノムリファレンスパネルの拡充を進めるとともに、全ゲノム解析に基づくアレイ頻度パネル(4.7KJPN)を公開。さらには、iPGMを用い、他コホート調査等と連携し、個別化医療・予防の有用性の検討などに貢献した。
 - ・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)診療体制と連携し、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等により、IRUD全体で累計4600家系以上の未診断状態の患者のゲノム解析が加速した。
- **患者のバイオバンクの構築**(ゲノム研究バイオバンク事業)
 - ・バイオバンクジャパンの試料・情報の利活用を促進するため、研究者や企業に対し広報活動を行った。・バンク試料の活用幅を広げるため、血清パネルの配布開始した。さらに、「バイオバンク横断検索システム」との連携などの取組を進めたことにより、配布実績は、これまでの実績を上回った。(DNA14,146件、血清1,274件、臨床情報・ゲノム情報363,633件、検索システム利用833件)
- **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)
 - ・ロングリードシーケンサーを用いた全ゲノム配列の解析や血液型抗原の原因変異を同定するなど、今まで発見できていなかった疾患原因を同定した。

期間実績評価

- **健常者のバイオバンクの構築とこれを活用した日本人基準ゲノム配列の特定**(東北メディカル・メガバンク計画)
 - ・平成28年度末までに15万人規模(当初目標)の研究参加者のリクルートは計画通りに完了した。
 - さらに、平成29年からは、追跡・詳細二次調査を開始し、令和元年度末までに、宮城県で約6万人、岩手県で約2万人の二次調査を完了。また、試料・情報分譲については、令和元年度末時点の累計で、分譲32件、共同研究138件、商用利用2件が承認されており、バイオバンクの構築に向けた健常者の生体試料・健康情報等の収集およびゲノム医療研究のための基盤構築と提供を着実に進めた。
 - ・令和元年度末までに累積で約12万人のジャポニカアレイ解析を進めるとともに、平行してインピュテーションによる疑似全ゲノム復元受託を全国の研究者を対象に行った。平成30年度には、「日本人基準ゲノム配列」初版JG1を公開し、日本人全ゲノムリファレンスパネルのさらなる精度向上、日本人特有の疾患感受性や薬剤感受性に寄与するゲノム配列変化の解明などを大きく進展させる基盤を構築した。(再掲)
- **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)
 - ・平成25年度から平成29年度末までに、12医療機関の協力を得て、38疾患について患者よりDNA及び臨床情報を収集し、バイオバンクの利活用促進に貢献した(累計同意取得数:68,516件、DNA採取数:67,334件)
 - ・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の講習会を開催し、品質管理に向けた取組を推進した。
 - ・平成30年度に新たに開始したゲノム研究バイオバンク事業により、試料・情報の利活用促進に繋がる取組を継続して行った。
- **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)
 - ・家族性ミオクローヌスてんかん罹患者の疾患原因遺伝子、2型糖尿病に関わる日本人に特有の変異等の同定(平成30年度)や、ロングリードシーケンサーを用いた全ゲノム配列の解析や血液型抗原の原因変異を同定(令和元年度)など、今まで未発見の疾患原因の同定等に貢献した。

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

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。

令和元年度評価

■難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)

- ・クリニカルシーケンスや学会、ナショナルセンターが所有するレガシーデータ、他事業、および一次班の未整理データを集約。さらには、他事業の成果をMGenDに登録する体制を整備した。
- ・MGenD登録バリエーションの2,212件(ClinVarに登録済みのバリエーション数)のうち、1,489件(67%)については、疾患関連エビデンスの違い(日本人集団の特異性)があることを明らかにした。

■革新的診断治療ガイドラインの策定に資する研究の推進

- ・がん領域で開発した「NCCオンコパネル」が保険収載された。(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)
- ・クリニカルシーケンスで得られたバリエーションの臨床的意義付け作業を効率化するため開発された、AI技術を活用した支援システムは、東京大学医科学研究所および愛知県がんセンターにおいて、がんゲノム医療の現場に実装された。(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)
- ・電子カルテにおける抗がん剤治療に関するデータをデータベース化する「サイバーオンコロジー®」という技術を、異なる電子カルテのデータも統合できるシステムに発展させた成果は、京都大学とNTTにより事業化された。(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)
- ・ヒトPre-mRNA/mRNA及びDNAデータベースであるD3Gに、非ヒト霊長類のpre-mRNA/mRNAデータを加えたデータベースを公開した。(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

期間実績評価

■難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索

- ・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)診療体制と連携し、病因解明のための病的変異の絞り込みに必須な健常人コントロールとして、バリエーション頻度情報の提供を継続して行った。IRUD全体で4600家系以上の未診断状態の患者のゲノム解析が加速した。(東北メディカル・メガバンク計画)
- ・4つの疾患領域(希少・難治性疾患、がん、感染症、認知症・感覚器)を対象に、クリニカルシーケンス等の実施体制及び臨床情報とゲノム情報等を集積したデータストレージとそれらの情報を集約する体制整備や、他事業と連携し、MGenDへの登録体制の充実に取り組んだ。(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)

■革新的診断治療ガイドラインの策定に資する研究の推進

- ・難聴領域で開発した「若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査」や、がん領域で開発した「NCCオンコパネル」が保険収載された。また、がん領域で開発した「Todaiオンコパネル」は、先進医療Bを実施中、その他希少・難治疾患の新たな疾患原因遺伝子の同定など、探索を図るに留まらずゲノム診断の社会実装に貢献している。(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)
- ・がんゲノム情報の集約・管理・利活用を図るための「がんゲノム情報レポジトリ」、および同定された変異意義付けの際の基礎情報となる「がんゲノム知識データベース」の構築実績は、「がんゲノム情報管理センター」に繋がった。(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)
- ・「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 -その1: がん遺伝子パネル検査を中心に- (改訂版)」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 -その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針(初版)」を公開した。(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

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。

令和元年度評価

■ゲノム医療提供体制の構築に向けた研究の推進(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

- ・遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の客観性と信頼性を確保するために「遺伝子関連検査のためのISO15189ガイダンス文書」を発行した。また、バイオバンクの生体試料の管理においても同様に管理体制の比較可能性を確保するためにバイオバンク自己点検票を作成し公表した。
- ・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(ひと目でわかるがんゲノム看護師、薬剤師、検査技師の仕事)を作成しHP上で公開した。さらには、研修会を実施し、延べ2,000名以上の医療従事者に対し講習会を実施した。
- ・既存データを活用したヒトPre-mRNA/mRNA及びDNAデータベースであるD3Gに、非ヒト霊長類のpre-mRNA/mRNAデータを加えたデータベースを公開した。(再掲)

■網羅的生態情報を活用したゲノム診断・ゲノム医療に資する研究(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

- ・臨床ゲノム統合データベース整備事業の成果である、MGenDで収集されたゲノム情報等を創薬等へ利活用するために、ゲノム創薬基盤推進研究事業において、ファーマコゲノミクスにより効果的・効率的薬剤投与を実現する基盤研究、ならびに、遺伝性疾患のゲノム解析で得られたVUSへの機能的アノテーションに資する基盤研究を各2課題採択し、研究開発支援を開始した。

期間実績評価

■ゲノム医療提供体制の構築に向けた研究の推進(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

- ・炎症性腸疾患、白血病、リウマチ性疾患、臓器移植後の治療におけるチオプリン製剤の重篤な副作用の予測に有用なNUDT15(Nudix Hydrolase 15)遺伝子多型を検出するキット(製品名:MEBRIGHT NUDT15 キット)を開発。世界で初めて体外診断用医薬品として製造販売承認を取得し、発売し、保険収載され、保険適応となった(平成30年度)。
- ・バイオバンク国際標準規格ISO20387を発行(平成30年度)するなど、ゲノム医療に係るバイオバンクの検査の品質・精度を確保する取組を推進した。
- ・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の「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」や既存データを活用したヒトPre-mRNA/mRNA及びDNAデータベースであるD3Gを公開した(平成30年度)。さらに、D3Gに、非ヒト霊長類のpre-mRNA/mRNAデータを加えたデータベース(α版)を公開するなど、今後の研究開発支援の推進に貢献する取組を行った(令和元年度)(再掲)。
- ・ゲノム医療に関わる医療職種向けのテキストを作成・HP上で公開し、延べ2,000名以上の医療従事者に対し講習会を実施した。さらにはデータサイエンティストの知識や技能の底上げのための短期集中研修を実施する(平成29年度～令和元年度間)など、ゲノム医療従事者の養成を推進した(再掲)。