

ライフサイエンスに関する研究開発課題の 事後評価結果

平成29年8月

科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会

目 次

○ライフサイエンス委員会 委員名簿	2
-------------------	---

<事後評価>

○オーダーメイド医療の実現プログラム	3
--------------------	---

科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会

ライフサイエンス委員会 委員名簿

(敬称略、50音順)

大 滝 義 博	株式会社バイオフィロンティアパートナーズ代表取締役社長
○小 幡 裕 一	理化学研究所バイオリソースセンター長
倉 田 の り	農業・食品産業技術総合研究機構理事(研究推進担当Ⅱ)
後 藤 由季子	東京大学大学院薬学系研究科教授
小 安 重 夫	理化学研究所理事
菅 野 純 夫	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
鈴 木 蘭 美	ヤンセンファーマ株式会社事業開発部長
高 井 義 美	神戸大学大学院医学研究科特命教授
高 木 利 久	東京大学大学院理学系研究科教授
高 橋 良 輔	京都大学大学院医学研究科教授
谷 岡 寛 子	日本医療機器産業連合会臨床評価委員会委員長/京セラ株式会社
知 野 恵 子	読売新聞東京本社編集局編集委員
坪 田 一 男	慶應義塾大学医学部教授
豊 島 陽 子	東京大学大学院総合文化研究科教授
◎永 井 良 三	自治医科大学学長
中 釜 齊	国立がん研究センター理事長
長 野 哲 雄	東京大学名誉教授、東京大学創薬機構客員教授
奈 良 由美子	放送大学教養学部教授
成 宮 周	京都大学医学研究科特任教授
西 田 栄 介	京都大学大学院生命科学研究科教授
山 本 晴 子	国立循環器病研究センター臨床試験推進センター長
山 本 雅 之	東北大学東北メディカル・メガバンク機構長

◎：主査、○：主査代理

平成29年6月6日現在

オーダーメイド医療の実現プログラム (平成25年度～平成29年度)

平成25年度予算額	4,478百万円	執行額	4,478百万円
平成26年度予算額	3,588百万円	執行額	3,588百万円
平成27年度予算額	2,174百万円	執行額	2,174百万円
平成28年度予算額	1,580百万円		
平成29年度予算額	1,399百万円		
予算総額	13,759百万円		

※平成25年度は補正予算、平成26年度～平成28年度は調整費等を含む

概要・目的

様々な疾患の患者の生体試料をバイオバンクとして収集する基盤を整備するとともに、そのゲノム解析等を実施し、薬剤の治療反応性及び副作用等に関わる関連遺伝子を同定・検証すること等により、「個人々人にとって最適な医療(オーダーメイド医療)」の実現を目指す(第1期:H15～19年度、第2期:H20～24年度、第3期:H25～29年度)。

中間評価結果概要(平成27年7月実施)

○ゲノム解析機能について、更なるゲノム研究の進展のために、全ゲノムシーケンスへの移行や積極的なデータ公開等が求められる。
 ○試料の収集については、臨床応用が期待できる疾患に重点化する等の検討が求められる。
 ○ゲノム医療の実現に向けた連携体制を構築し、研究を推進していることから、おおむね順調に進捗している。一方で、体制の拡張に伴い、基盤機能において、業務が増加していることから、業務の優先順位をつける等、効率的な運用が求められる。

協力医療機関(12)

- 全国53施設
- 大阪府立成人病センター
 - がん研有明病院
 - 順天堂大学
 - 東京都健康長寿医療センター
 - 日本医科大学
 - 日本大学
 - 岩手医科大学
 - 徳洲会病院グループ
 - 滋賀医科大学
 - 複十字病院
 - 大阪医療センター
 - 麻生飯塚病院

生体試料



DNA保管理庫
(200万検体)



血清・組織保管理庫
(300万検体)



サーバー
(臨床情報・解析データ)

- 51疾患、26万人(第1コホート:47疾患 20万人、第2コホート:38疾患 6万人)の生体試料(DNA、血清、組織)や臨床情報の維持・管理
- 外部機関への生体試料配布(大学・研究機関:43件、企業:16件)(平成28年3月)
- 臨床研究グループとの連携によるダブルバンキングの実施
- 生体試料の品質管理等に関する調査、研究
- プログラムの適正な推進に向けた倫理委員会の設置

バイオバンク機能

(東大医学研究所)

ゲノム解析機能

(理化学研究所・東大医学研究所)



- ゲノムワイド関連解析 (GWAS)
- 全ゲノムシーケンス解析 (WGS)
- 全エクソームシーケンス解析 (WES)
- ターゲット・リシーケンス解析 (TS)
- ORNAシーケンス解析

病理検体品質管理機能

(日本病理学会・東大医学研究所)



- 『ゲノム研究用病理組織検体取扱規程』の策定
- ゲノム病理標準化センター講習会の開催

BBJ基盤の活用

研究開発

(ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業)

大学・研究機関

共同解析・ダブルバンキング

連携機関・グループ

- 独立行政法人 国立病院機構
- 日本臨床腫瘍研究グループ
- 日本小児がん研究グループ

共同解析

バイオバンク間の連携

- 東北メディカル・メガバンク
- ナショナルセンター
- バイオバンクネットワーク

実施体制

PD、PS、PO会議

PD/PS/PO	氏名	所属・役職
PD	春日 雅人	国立国際医療研究センター 理事 専長
PS	高坂 新一	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 名誉所長
PO	中川 英刀	理化学研究所統合生命医科学研究センター チームリーダー
PO	石川 俊平	国立大学法人東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

バイオバンク定例会議

12協力医療機関

飯塚病院
 岩手医科大学
 大阪国際がんセンター
 (旧大阪府立成人病センター)
 がん研有明病院
 結核予防会複十字病院
 大阪医療センター
 滋賀医科大学
 順天堂大学
 東京都健康長寿医療センター
 徳洲会
 日本医科大学
 日本大学

東京大学医科学研究所 バイオバンク・ジャパン

プログラム事務局

サンプル管理部門
 システム管理部門
 臨床データ管理部門
 研究倫理支援部門
 (ELSI検討委員会を含む)
 試料等配布審査会
 病理標準化センター(東大病院)
 臨床情報解析部門
 (臨床情報研究グループを含む)
 品質評価部門
 がんゲノム解析センター

理化学研究所
 統合生命医科学研究センター
 ゲノム解析部門
 臨床情報解析部門

臨床研究領域
 (臨床研究グループ)
 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)
 日本小児がん研究グループ(JCCG)
 国立病院機構(NHO)

日本病理学会
 日本プロテオーム学会

共同研究

バイオバンク連絡会議

実施課題一覧				
	氏名	組織名	研究課題	実施期間
1	村上善則	国立大学法人東京大学	バイオバンクの構築と臨床情報データベース化	平成25年4月～平成30年3月
2	久保充明	国立研究開発法人理化学研究所	疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化	平成25年4月～平成30年3月
3	稲澤譲治	国立大学法人東京医科歯科大学	ゲノム網羅的解析情報を基盤とするオーダーメイドがん医療実現のための開発研究※※	平成25年11月～平成30年3月
4	門脇孝	国立大学法人東京大学	メタボリック・シンドローム関連疾患の個別化医療実現※	平成25年10月～平成30年3月
5	上田真由美	京都府公立大学法人京都府立医科大学	感冒薬による重症薬疹発症に関わる遺伝素因の同定並びに病態の解明※	平成25年11月～平成30年3月
6	加部泰明	学校法人慶應義塾	保存血清のメタボローム解析による疾患診断の有用性の検証と応用※	平成25年11月～平成30年3月
7	小田義直	一般社団法人日本病理学会	ゲノム研究用試料に関する病理組織検体取扱規定の策定及び病理組織取扱いに関する実証研究	平成26年10月～平成30年3月
8	吉田 輝彦	国立研究開発法人国立がん研究センター	「ハーセプチンの心毒性副作用に関するゲノム研究」	平成26年11月～平成28年3月
9	後藤 雄一	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	「知的障害及び遺伝性筋疾患(肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患)の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究」	平成26年11月～平成28年3月
10	松原 洋一	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	「小児急性リンパ芽球性白血病、先天性内分泌代謝疾患及び奇形症候群に関するゲノム研究」	平成26年11月～平成28年3月
11	桐野 高明	独立行政法人 国立病院機構本部	「先天性難聴及びH7N9ワクチンに関する多施設共同研究のゲノム付随研究並びに本共同研究で収集された検体に対するBBJとのバンキングシステムの構築」	平成26年11月～平成28年3月
12	福田治彦	国立研究開発法人国立がん研究センター	がん多施設共同臨床試験グループにおける試料解析研究の実施※	平成27年10月～平成30年3月
13	堀部敬三	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	小児がんの発症と臨床経過に関する薬理遺伝学的解析研究※	平成27年10月～平成30年3月
14	飯島一誠	国立大学法人神戸大学	小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究※	平成27年10月～平成30年3月

15	蒔田直昌	国立大学法人長崎大学	心臓突然死の発症リスク遺伝子の解明と層別化システムの構築※	平成 27 年 10 月 ～平成 30 年 3 月
16	松原洋一	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究※	平成 27 年 10 月 ～平成 30 年 3 月
17	後藤雄一	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果及び知的障害等のゲノム解析による発症メカニズム解析研究※	平成 27 年 10 月 ～平成 30 年 3 月
18	牧島秀樹	国立大学法人京都大学	高齢発症 AML/MDS における胚細胞変異に基づく個別化医療の確立※	平成 27 年 10 月 ～平成 30 年 3 月
19	小崎健次郎	学校法人慶應義塾	認知症患者ゲノムと超正常者としての超百寿者ゲノムの網羅的比較による認知症発症要因の解明(認知症患者ゲノム解析の超正常者としての百寿者ゲノム解析)	平成 27 年 9 月～ 平成 28 年 3 月
20	久保充明	国立研究開発法人理化学研究所	認知症患者の全ゲノム解析および全ゲノムシーケンス関連解析	平成 27 年 9 月～ 平成 28 年 3 月

注：上記の課題のうち、※のついた課題は平成 28 年度から「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」の研究課題に移管。※※のついた課題は平成 28 年度から「次世代がん医療創成研究事業」へ移管。

事後評価票

(平成29年8月現在)

1. 課題名 オーダーメイド医療の実現プログラム

2. 研究開発計画との関係

施策目標：健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応

大目標（概要）：健康・医療戦略推進本部の下、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画に基づき、国立研究開発法人日本医療研究開発機構を中心に、再生医療やゲノム医療など世界最先端の医療の実現を推進する。

中目標（概要）：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、世界最先端の医療の実現に向けた取組：ゲノム医療の実現に向けた取組を推進する。

重点的に推進すべき研究開発の取組（概要）：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、ゲノム医療の実現に向けた研究開発を着実に実施する。

本課題が関係するアウトカム指標：発見された疾患関連遺伝子候補及び薬剤関連遺伝子候補数（累積）

年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
件	196	283	330

3. 評価結果

(1) 課題の達成状況

<必要性>

評価項目

科学的・技術的意義、社会的・経済的意義、国費を用いた研究開発としての意義

評価基準

我が国における健康・医療政策を実現する上でオーダーメイド医療の実現を目指して取り組む疾患バイオバンクの構築やそれを活用した研究による遺伝子同定等の必要性が認められるか

米国の Precision Medicine Initiative を始めとして世界中で急速に遺伝要因等による個人ごとの違いを考慮した医療の実現に向け研究開発等の取組が進められる中、本事業で構築してきたバイオバンク・ジャパン（以下「BBJ」という。）は健康・医療戦略推進会議の下に設置されたゲノム医療実現推進協議会において、ゲノム医療研究を支える

重要な研究基盤として、3大バイオバンクの一つに位置づけられている。また、後述する通り、世界最大規模の疾患バイオバンクが構築されるとともに、構築したバイオバンクを活用した多数の疾患関連遺伝子の同定等が行われており、我が国のゲノム医療の実現に資する成果を上げていることから、本事業の必要性は高いと評価できる。

<有効性>

評価項目

新しい知の創出への貢献、知的基盤の整備への貢献や寄与の程度、実用化・事業化や社会実装に至る全段階を通じた取組

評価基準

オーダーメイド医療の実現に有効な研究基盤が構築されその利活用が行われたか、研究基盤を活用して疾患発症関連遺伝子や薬剤関連遺伝子の同定等が行われたか、本事業の成果が臨床応用に向けて他の事業等へ展開されたか

研究基盤の構築に関しては、第1期（平成15～19年度）と第2期（平成20～24年度）でBBJに構築した第1コホート（47疾患20万人、34万症例）の生存調査（計4回）が実施され死因情報が収集された（※1）。また、第2コホートに関しては、新規の4疾患を含む38疾患10万人を目標にして約5万人（約8万症例）のDNA及び臨床情報が収集された（※2）。第1コホートで収集した試料（血清、DNA）は、第1期以後、外部機関に対し延べ59件（大学・研究機関：43件、企業：16件）の配布が行われた。このように研究基盤の構築や外部への配布が着実に進められた。

ただし、試料・臨床情報については特に力点を置いた疾患の優先的な収集が実施されたとは言い難く、疾患ごとに研究に十分な症例数や臨床情報が収集されているかの検証が必要であることや追跡調査や生存調査で収集した情報の利活用は限定的であった点が課題である。

試料・臨床情報の配布の際に無料相談を行うとともに、外部利用者用の保有試料検索システムの構築に着手した（平成29年8月公開予定）ことは利活用に向けた取組として評価できるが、利用を前提としたデータベースの整備、試料（血清）の品質評価、ゲノムデータの公開、試料・臨床情報とともにゲノムデータを外部利用しやすい環境の整備等について更なる努力が必要であった。

疾患関連遺伝子解析等の研究については、ゲノム解析機能の中心を担う理化学研究所や、大学等による公募研究課題によって実施された。一部の研究課題については、症例数の見込み不足等の研究デザインの問題から、統計的に有意な疾患に関連する変異の同定に至らない課題もあったが、研究者が収集した試料とBBJが収集した試料を活用してゲノム解析を実施することで疾患の発症に関連する変異を同定したほか、解析結果に基づく発症検査指標の取得方法等について知的財産を取得する等の成果が得られた。また、機能解析や薬剤感受性マーカーの同定へと発展が期待される疾患感受性SNPや薬剤感受性SNPを同定する等、多くの疾患研究においても有望な成果を創出した。さらに、第2

期において同定した薬剤関連遺伝子多型の臨床的有用性を検証する前向き臨床介入研究を他の事業で実施し、遺伝子多型情報に基づく薬剤投与の臨床的有用性を実証した。そのほか、他のコホートとの連携により、BBJの第1コホートの約17万人と健常人の約3万人分のゲノムデータを用いて疾患・薬剤関連遺伝子研究データベースを構築し、これらの研究や国際共同研究等で活用することにより、第3期中に病気や薬剤と関連するSNPを2,600個以上同定し、150編以上の論文を発表した。

ゲノムデータについては、全ゲノムシーケンス解析への取組には当初より遅れがあったとともに、公開まで時間を要しただけでなく、いまだ公開されていないデータが多いこと、幅広い研究者の利活用を促進する環境が整備されたとは言い難い点などは今後解決すべき課題である。

その他、多くの患者の協力を得て実施する本事業の適正な推進に向けて、適切に情報公開を行うとともに、倫理的・法的・社会的課題検討委員会を設置し、平成29年2月に一部改正されたヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等の施行に向けた対応等を実施した。また、体細胞研究への展開を見据えて、組織検体の取扱い方法を定めた「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」をBBJと日本病理学会で策定し、eラーニングシステムや講習会等を通じて、本事業に参画している医療機関や研究者への周知を図った。

以上より、有効性の観点からは、一部課題が見られたものの概ね妥当であったと評価できる。

※1（4回目の生存調査は平成29年度中に終了予定）

※2（収集数は平成29年3月末時点。データクリーニングは平成29年度中に終了予定）

<効率性>

評価項目

計画・実施体制の妥当性

評価基準

研究基盤を構築する体制は妥当であったか、研究基盤を活用した研究を推進する上で研究基盤と研究グループの連携体制は妥当であったか。

世界最大規模の疾患バイオバンクが構築されるとともに、構築した研究基盤を活用した多数の疾患関連遺伝子の同定等が行われており、我が国のゲノム医療の実現に資する成果を上げていることから、研究基盤を構築する体制は概ね妥当であったと評価できる。

ただし、BBJと臨床研究グループが連携したバンキング体制を構築したことは、多施設が参加する臨床研究グループの一元的なバンキングの第1歩としては大きな成果であるが、グループ以外の研究者への提供の道筋が明らかにされていないことは課題である。

研究基盤であるBBJ及び理化学研究所と各疾患研究グループ等の連携については、〈有

効性>の評価に示した通り、一部の研究課題を除き、概ね効率的に行われていた。特に、理化学研究所と3つのゲノムコホートとの連携によるゲノム解析が実施されたことは評価できる。一方で、公募による連携研究の増加により、研究の幅は広がったものの、全ゲノムシーケンス解析等の理化学研究所による解析の進捗に遅れが生じたとの指摘も見られた。

以上より、効率性の観点からは、一部課題が見られたものの概ね妥当であったと評価できる。

(2) 総合評価

①総合評価

本事業は、遺伝情報を基に個人に適合した診断・治療・予防を可能とする医療（オーダーメイド医療）の実現に向けた取組を行うことを目的として、これまで第1期（平成15～19年度）、第2期（平成20～24年度）と実施してきた。

今回の評価対象である第3期（平成25～29年度）においては、これまでの第1コホートで構築した世界最大規模の患者バイオバンクである BBJ を安定的に運営及び維持するとともに、第2コホートの対象疾患となる患者の DNA・臨床情報の新規収集、疾患関連遺伝子や薬剤応答遺伝子の同定及び疾患 SNP 解析データベースの構築を行うことで、新しい診断・治療・予防への展開を図ることにより、オーダーメイド医療の医療現場への導入への貢献を目指してきた。

事業全体の達成状況としては、第1コホートの生存調査を実施するとともに、第2コホートとして新規の4疾患を含む38疾患10万人を目標に約5万人（約8万症例）のDNA及び臨床情報を収集し、更に臨床研究グループと連携することで各臨床研究グループにおいて収集される DNA、^{けっしょう}血漿、組織のバンキングも実施した。第1コホートで収集した試料（血清、DNA）については、第1期から延べ59件の外部機関に配布された。ゲノムデータについては、第1コホートのゲノムワイド SNP データ及び幾つかの疾患において全ゲノムシーケンス解析データを取得し、一部のゲノムデータは NBDC を通じて非制限・制限公開された。また、BBJ に収集された試料・臨床情報及びゲノムデータを活用して国内の多数の研究機関が参加する疾患研究を実施し、それぞれの特徴を生かした連携を介して研究を発展させ、多数の論文を発表した。

一方で、試料収集の戦略性、利用を前提としたデータベースの整備、試料の品質評価、試料・臨床情報とともにゲノムデータを外部利用しやすい環境の整備等について更なる努力が必要であったこと、追跡調査等で収集した情報の利活用が限定的であったこと、全ゲノムシーケンス解析等の新たな解析手法を用いた研究の推進が遅れたこと等の課題があげられた。

上記のような課題があるものの、世界最大規模の患者バイオバンクを構築し、構築した研究基盤を活用して多数の研究成果を創出する等、オーダーメイド医療の実現に向けて十分な成果をあげたと評価できる。

②評価概要

本事業では、世界最大規模の患者バイオバンクが構築され、構築した研究基盤を活用し多数の研究成果が創出される等、オーダーメイド医療の実現に向けた十分な成果をあげたと評価できる。一方で、試料収集の戦略性、試料・情報の利活用の促進、解析データの共有等には課題も見られた。

(3) 今後の展望

本事業において構築された、約 25 万人（約 42 万症例）という世界最大規模の疾患バイオバンクである BBJ に収集された試料・臨床情報は、大規模ゲノム解析等に有用であることから、構築したバイオバンクの有効活用を促進し、我が国のゲノム医療研究を始めとする研究の進展に貢献すること求められる。

そのためには、ユーザーの視点に立ち、利用を前提としたデータベースの整備、試料（血清）の品質評価、ゲノムデータの公開、試料・臨床情報とともにゲノムデータを外部利用しやすい環境の整備等の課題に取り組み、より利活用されるバンクへの発展が求められる。また、BBJ が必ずしもコホート研究に最適化された設計ではなかったこと、追跡調査でこれまでに収集した情報の利活用が限定的であること等から、今後の更なる追跡調査の必要性については、ニーズを踏まえて判断することが必要である。

第 1 期より構築してきた研究基盤を利活用した研究成果が創出されてきたが、今後は GWAS 解析に加え、ターゲットシーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析等の新たな解析手法の研究における利活用が期待される。

上記の取組が実施されることで、より多くの研究者がバイオバンクやゲノム解析データなどの研究基盤を利用できるようになれば、ゲノム医療研究等の更なる発展につながりオーダーメイド医療の実現に近づく重要な知見を得られることが期待できる。