



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

平成30年度第2回医療分野の 研究開発関連の調整費について

平成30年11月22日
日本医療研究開発機構

平成30年度 第2回医療分野の研究開発関連の調整費の配分について(プロジェクト別)

- 「医療分野の研究開発関連の調整費に関する配分方針」(平成26年6月10日健康・医療戦略推進本部決定)に基づき、平成30年度第2回配分予定額は総額で26.5億円。

(参考) 科学技術イノベーション創造推進費555億円のうち175億円を医療分野の研究開発関連の調整費として充当。

(参考) 平成30年度第1回配分額は総額で148.5億円。

1. 横断型統合プロジェクト

① オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト 3.0億円

- 独自AI技術を用いたてんかん発作の予測システムの開発の加速、粒子線治療のリアルタイム線量モニタの開発の加速やヤヌス粒子を用いたイムノアッセイによる原発性アルドステロン症(PA)の簡便・迅速な診断装置の開発の加速

② 再生医療実現プロジェクト 2.0億円

- 重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症等、小児疾患に対するES細胞を用いた臨床応用の加速

③ 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト 2.6億円

- 感染症事業における日本人HLAタイピングデータのデータ収集及び感染症領域におけるゲノム医療におけるリスク予測基盤整備の加速、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業で収集した臨床情報の共有と研究利用をゲノム医療実現に向けた国際組織であるGA4GHを通じて可能とし統合データベースMGeNDへのデータ登録を更に充実

3. 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業 7.5億円

- 小学校1年生から6年生までの約500名を対象とし、臍帯血メチル化解析を行い、胎児期～新生児期までの環境要因データとの突合による小児肥満の要因の解明及び小児肥満に対する妊娠中の母体血中の環境化学物質、父母の年齢や社会的要因等の影響(寄与度)についてのエビデンス創出の加速

- PD-1欠損マウスが示した社会性行動の異常や記憶過程の異常における免疫系や腸内細菌叢の関与の有無の解析及び疾患関連代謝産物の同定を行い、発達障害やPTSD発症に至るメカニズムの解明、それらの治療法や診断法の確立を加速

2. 疾患領域対応型統合プロジェクト

④ ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト 2.6億円

- がん創薬シーズやバイオマーカー候補を見いだすための標的探索研究の加速や応用領域後半から臨床領域における革新的な診断・治療等の実用開発の加速等

⑤ 脳とこころの健康大国実現プロジェクト 5.7億円

- 霊長類の高次脳機能を担う神経回路の全容をニューロンレベルで解明する研究の加速、AMPA受容体機能の定量的可視化技術による疾患横断的な精神・神経疾患の分子メカニズム解明の加速、大規模脳画像解析とヒト・霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明の加速

⑥ 新興・再興感染症制御プロジェクト 1.0億円

- マダニ媒介性ウイルスによる新興感染症(重症熱性血小板減少症候群(SFTS))の迅速診断法の開発、及びワクチン開発に資する基盤的研究の加速

⑦ 難病克服プロジェクト 2.0億円

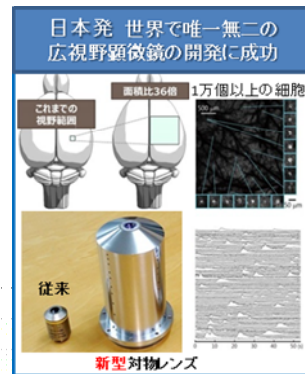
- モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究の加速、ムコ多糖症II型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の実用化研究の加速

1. 認知症、がん研究、創薬研究等における新規シーズ探索に資する研究の推進

■ 超高機能・広視野顕微鏡による疾患モデル脳解析の加速

(詳細はP5を参照) 配分額 4.6億円

認知症やパーキンソン病などの疾患モデルマウスの脳を対象に、超高機能・広視野顕微鏡を用いた全領域の神経活動計測・検証等を行い、革新脳事業の目標であるマウスの脳構造・機能マップ作成を加速するとともに、認知機能に関与する神経細胞群の同定等を加速し、認知症を含む脳研究・医薬品開発に貢献する



■ がん創薬シーズやバイオマーカー候補の探索に資する新規アプローチを含む標的探索研究

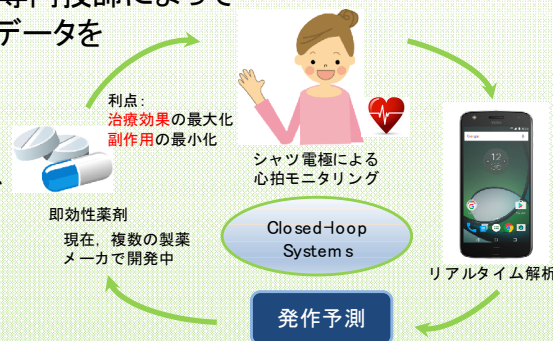
(詳細はP6を参照) 配分額 1.2億円

平成30年度第1回調整費において、新規シーズを発掘するとともに、若手研究者を育成するべく革新的な治療薬等の開発・実用化を目指す研究を募集したところ、想定を上回る多数の良質な提案があったため、これらの提案を活かすべく第2回調整費において追加で採択を行い、我が国のがん研究やゲノム医療をさらに加速・充実させる。

■ 独自AI技術を用いたてんかん発作の予測システムの開発

(詳細はP7を参照) 配分額 0.9億円

てんかんのビッグデータを専門医/専門技師によって判読した上で、追加で大量の教師データを学習させることにより、AIの発作予測精度を改善し、ソフトウェアに実装する。さらにソフトウェアとハードウェアを結合させたシステム全体の結合試験を行い、てんかん発作予測システムの開発を加速する。



2. 世界的競争力を持つ日本の医療研究開発発展に資する資源および情報の統合的利活用の推進

■ 国際協力によるデータシェアリング拡充とゲノム医療研究の加速

(詳細はP8を参照) 配分額 0.7億円

臨床情報をデータ共有し研究利用する際のプライバシー等諸問題を解決するため、国際協力により、プライバシー問題に対応したシステムを開発・実装し、統合データベースMGeNDへの登録を更に充実させることで、ゲノム医療研究を加速する。

■ 生涯の健康を考慮した母子保健領域疾患の疾病負荷と効果介入方法についての俯瞰研究

(詳細はP9を参照) 配分額 0.8億円

小学校1年生から6年生までの約500名を対象とし、臍帯血メチル化解析を行い、胎児期～新生児期までの環境要因データとの突合による小児肥満の要因の解明及び小児肥満に対する妊娠中の母体血中の環境化学物質、父母の年齢や社会的要因等の影響(寄与度)についてのエビデンス創出の加速

3. 社会的要請に応じて必要な研究体制を整備する医療研究開発基盤の構築

■ マダニ媒介性ウイルスによる新興感染症(SFTS)の迅速診断法開発及びワクチン開発研究の加速

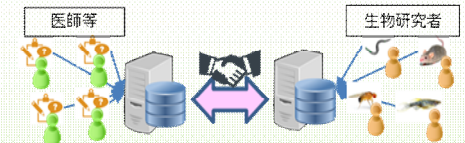
(詳細はP10を参照) 配分額 1.0億円

近年、国内外において発生が確認されているマダニ媒介性ウイルスによる新興感染症について、予防(ワクチン)・診断に係る実用化及び基盤的研究を加速させ、感染症対策に資する成果をいち早く国内外に還元。

■ モデル生物を用いた遺伝子機能解析の推進

(詳細はP11を参照)

モデル生物研究コーディネーティングネットワークによる 配分額 1.5億円
病因遺伝子変異候補の解析を行い、病態解明、シーズ探索等に資するリバーストランスレーショナル研究を推進する。



■ 移植後合併症にかかる技術基盤の構築を見据えた取組み

(詳細はP12を参照) 配分額 0.7億円

移植後の合併症の予防及び個体差に応じた治療設計に繋がる医療研究開発を加速する。

1. 横断型統合プロジェクト

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト 3.0億円

独自AI技術を用いたてんかん発作の予測システムの開発の加速、粒子線治療のリアルタイム線量モニタの開発の加速やヤヌス粒子を用いたイムノアッセイによる原発性アルドステロン症(PA)の簡便・迅速な診断装置の開発の加速

【調整費活用のポイント】

- ・てんかん発作の予測システムに必要なビデオ脳波データの解析等の加速(加速①)
- ・リアルタイム線量モニタに必要なシンチレータ検出器の結晶作成の加速(加速①)
- ・原発性アルドステロン症(PA)の簡便・迅速な診断装置の認証のために必要な臨床サンプル測定 of 加速(加速①)

再生医療実現プロジェクト 2.0億円

重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症等、小児疾患に対するES細胞を用いた臨床応用の加速

【調整費活用のポイント】

- ・臨床用ES細胞バンク化(ストックの品質評価、バンク化のための設備、体制構築、配布)によりES細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験を加速(加速②)

疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト 2.6億円

感染症事業における日本人HLAタイピングデータのデータ収集及び感染症領域におけるゲノム医療におけるリスク予測基盤整備の加速、国際協力によるデータシェアリング拡充とゲノム医療研究の加速

【調整費活用のポイント】

- ・日本人HLA検体の次世代シーケンス法によるタイピング及び同データの標準化等を実施し、臨床ゲノム情報データベースの機能の充実強化(充実②)
- ・臨床情報とゲノム情報の効果的なデータシェアリングと研究利用を促進する際のプライバシー保護等の諸問題を解決するため、国際協力によりその問題解決を図るとともに、開発したシステムを利用してゲノム医療研究を加速し、統合データベースMGeNDへの登録を更に充実(充実②)

3. 健康・医療戦略の推進に必要なとなる研究開発事業 7.5億円

- ・小学校1年生から6年生までの約500名を対象とし、臍帯血メチル化解析を行い、胎児期～新生児期までの環境要因データとの突合による小児肥満の要因の解明及び小児肥満に対する妊娠中の母体血中の環境化学物質、父母の年齢や社会的要因等の影響(寄与度)についてのエビデンス創出の加速(加速②)
- ・PD-1欠損マウスが示した社会性行動の異常や記憶過程の異常における免疫系や腸内細菌叢の関与の有無の解析及び疾患関連代謝産物の同定を目指した研究の実施、免疫細胞の単離・メタボローム解析の加速等を行い、研究全体を推進(加速②)

2. 疾患領域対応型統合プロジェクト

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト 2.6億円

がん創薬シーズやバイオマーカー候補を見いだすための標的探索研究の加速や応用領域後半から臨床領域における革新的な診断・治療等の実用開発の加速 等

【調整費活用のポイント】

- ・新たなアプローチを含む、がん創薬シーズやバイオマーカー候補の標的探索研究の加速(新規②)
- ・肺のマッピングにより肺がん切除範囲を明確にする低侵襲技術・機器開発の加速(加速①) 等

脳とこころの健康大国実現プロジェクト 5.7億円

霊長類の高次脳機能を担う神経回路の全容をニューロンレベルで解明する研究の加速、AMPA受容体機能の定量的可視化技術による疾患横断的な精神・神経疾患の分子メカニズム解明の加速、大規模脳画像解析とヒト・霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明の加速

【調整費活用のポイント】

- ・超広視野2光子顕微鏡を用いた全領域の神経活動・検証の実施等による認知機能に関与する神経回路の同定の研究の加速(加速①、加速②)
- ・各疾患を撮像できる11C-AMPA-PET合成設備の整備によるシナプス病態理解の加速(加速①)
- ・精神疾患患者及び健常者の血液等の生体試料を網羅的解析による精神疾患治療分子の同定等の加速(加速①)

新興・再興感染症制御プロジェクト 1.0億円

マダニ媒介性ウイルスによる新興感染症(重症熱性血小板減少症候群(SFTS))の迅速診断法の開発、及びワクチン開発に資する基盤的研究の加速

【調整費活用のポイント】

- ・迅速診断検査キット化等の開発を加速するとともに、動物感染モデルを用いてワクチン効果の評価系の確立および有効性の確認を行うなど、ワクチン開発研究を加速(加速①)

難病克服プロジェクト 2.0億円

モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究の加速、ムコ多糖症Ⅱ型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の実用化研究の加速

【調整費活用のポイント】

- ・未診断疾患の中で原因遺伝子変異候補が見出されたものについてマッピング解析を実施し、病因遺伝子変異候補の機能解析研究を加速(加速①)
- ・GLP試験用組み換えベクターの製造を実施し、治験を開始することにより造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の実用化研究を加速(加速①)

■ 配分方針（健康・医療戦略推進本部決定）

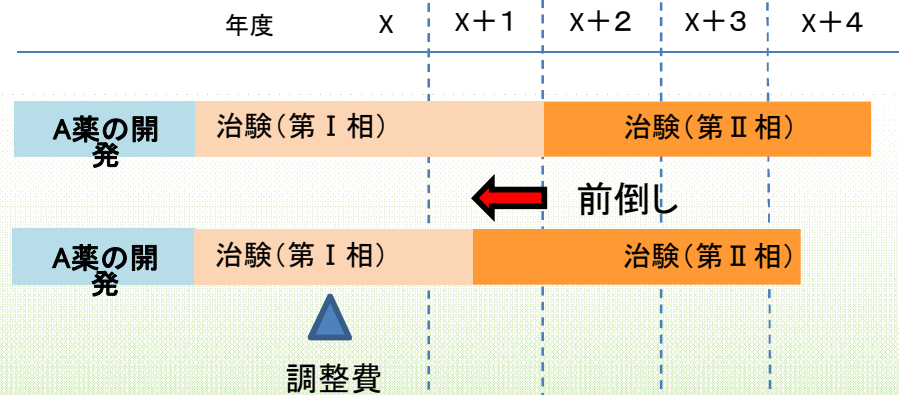
- (1) **加速**: ①前倒し: 研究開発の前倒し、②充実: 研究開発内容の充実等
- (2) **新規**: ①新規事業の開始、②事業内新規研究課題の開始等

※いずれも上段は当初計画、下段は調整費投入後の計画を図示した。

●「加速」の例

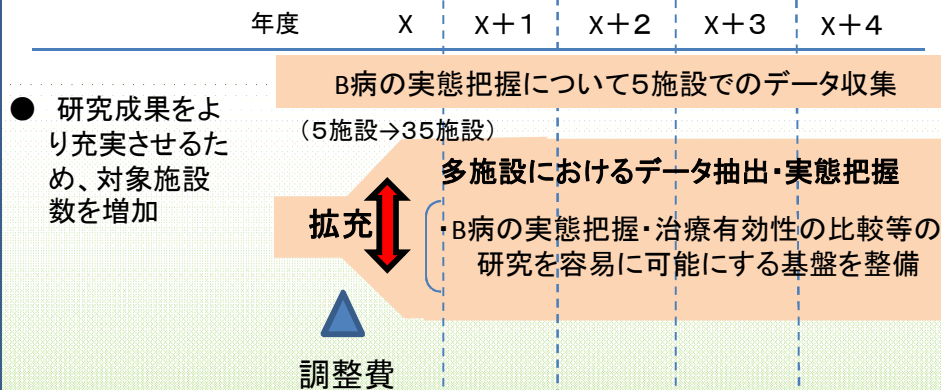
【①前倒し: 新たな医薬品開発スケジュールの前倒し】

★ 治験(第Ⅰ相)の期間を半年程度短縮して、全体の行程を前倒し



【②充実: B病の研究基盤の構築を拡充】

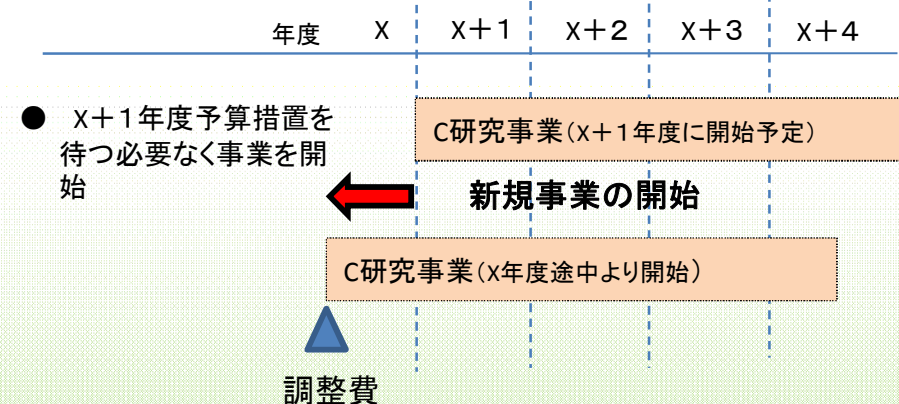
★ 対象施設を増やし、B病の研究基盤を拡充



●「新規」の例

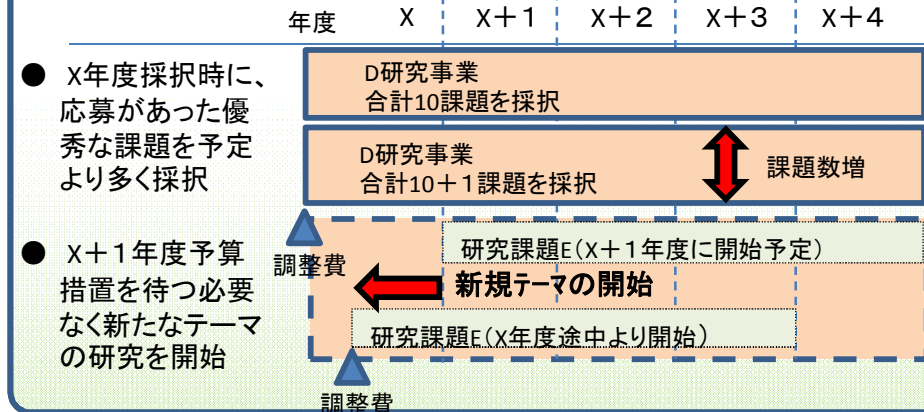
【①新規事業: 新たに推進が必要なC研究事業の開始】

★ 新規事業であるC研究事業を年度途中から開始



【②事業内新規研究課題: 既存事業の中で新しい課題を開始】

★ 既存事業であるD研究事業において、



革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト
研究課題名：革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明
(中核拠点)

**超高機能・広視野顕微鏡による
疾患モデル脳解析の加速
調整費配分額
4.6億円**

＜お問合せ先＞
日本医療研究開発機構
戦略推進部 脳と心の研究課
Tel: 03-6870-2222
E-mail: brain@amed.go.jp

概要

各種実験動物の脳において、光学的測定法を用いて広範囲の神経活動を記録することを目的に、超広視野蛍光顕微鏡を開発し、広視野内の全領域の神経活動を計測することで、神経活動と脳機能との対応の理解、精神・神経疾患の解明につなげる。

具体的内容

【計画の進捗】各種実験動物の脳において、光学的測定法を用いて広範囲の神経活動を記録することを目的とし、2017年12月に超広視野2光子顕微鏡を開発した。本顕微鏡を用いて広視野内の全領域の神経活動の計測とその性能の検証を行っており、今後の認知症・パーキンソン病(PD)モデルマーマーモセット脳の解析に向けて至適化を図る。

【背景となる事実】脳の多領域間コミュニケーションの解明が認知症など様々な精神・神経疾患の解明に重要であること、その研究対象の非ヒト霊長類の脳は巨大であることから、世界的に脳の広視野の神経活動を記録できる顕微鏡の開発競争が行われてきた。理化学研究所は2017年12月にげっ歯類の広視野内の全領域を高スピードで記録できる世界で唯一の超広視野2光子顕微鏡を開発した。この成果は2018年7月の革新脳 中間・事後評価にて高く評価され、認知機能に異常のあるマーマーモセット脳の解析に応用すれば大きな成果に繋がるとして評価委員から予算枠拡大などの措置が求められた。

【要求理由】調整費にて、げっ歯類や野生型マーマーモセットによる生理実験・検証期間を短縮して、認知症・PDモデルマーマーモセット脳の解析を前倒しし、認知機能に関与する神経回路の同定を進める。あわせて高性能化(多色イメージング、高S/N比での深さ可変イメージング等)を進めることでマーマーモセット脳構造・機能マップ作成を加速し、革新脳プロジェクトの事業計画達成に貢献する。ひいてはオールジャパンでの認知症を含む脳研究・医薬品開発に広く貢献する。

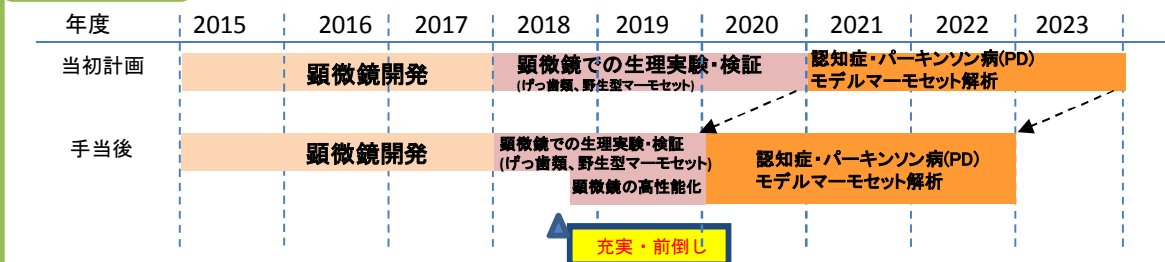
【研究内容】本顕微鏡を増設することにより、広視野の全領域の神経活動計測・検証を1年短縮し、若年性アルツハイマー病(AD)・PDモデルマーマーモセット脳のCaイメージングと組み合わせた解析を1年前倒しする。より早期に認知機能に関与する神経細胞群を同定し、認知症の原因究明、治療法開発に貢献する。また本顕微鏡をもとに高性能化し、多色イメージング、高S/N比での深さ可変イメージング等が可能な超高機能広視野顕微鏡の開発を進める。

【期待される効果】げっ歯類に比較し、非ヒト霊長類の脳は巨大であり、既存の顕微鏡では脳の極めて特定の領域に絞っての解析しかできない。今回開発した顕微鏡により、世界に先駆けて非ヒト霊長類脳を対象とした広視野内の全領域の神経活動の計測を実現することで、1)若年性ADモデルマーマーモセットの新しい脳活動・回路原理を発見し、その知見をヒトに水平展開することでヒトADの克服への貢献が期待できる。2)高性能化を進めることで、マーマーモセット脳構造・機能マップ作成の加速、ひいてはオールジャパンでの認知症を含む脳研究・医薬品開発への貢献が期待できる。

対象課題

【研究代表者】岡野栄之、宮脇敦史、村山正宜 **【研究期間】**H26～H35年度
【所属機関・部署】理化学研究所
【調整費履歴】無し

工程



**日本発 世界で唯一無二の
広視野顕微鏡の開発に成功**



説明図

- ・ 超高機能・広視野顕微鏡追加による疾患モデルマーマーモセット脳解析を前倒し
- ・ 追加した顕微鏡を基盤とした更なる高性能化



- ・ 突出した成果を期待。
- ・ 脳研究・医薬品開発に広く貢献。

次世代がん医療創生研究事業

がん創薬シーズやバイオマーカー候補の探索に資する
新規アプローチを含む標的探索研究

がん創薬シーズやバイオマーカー候補の探索
に資する新規アプローチを含む標的探索研究
調整費配分額
1.2億円

<お問合せ先>
日本医療研究開発機構
戦略推進部 がん研究課
Tel: 03-6870-2221 E-mail: cancer@amed.go.jp

概 要 次世代のがん医療の創生に向け、がんの生物学的特性の解明に迫る研究と、がん患者のデータに基づいた研究及びこれらの融合研究を推進することにより、革新的な治療薬や診断・予防のためのバイオマーカー等の開発・実用化を目指す。

具体的内容

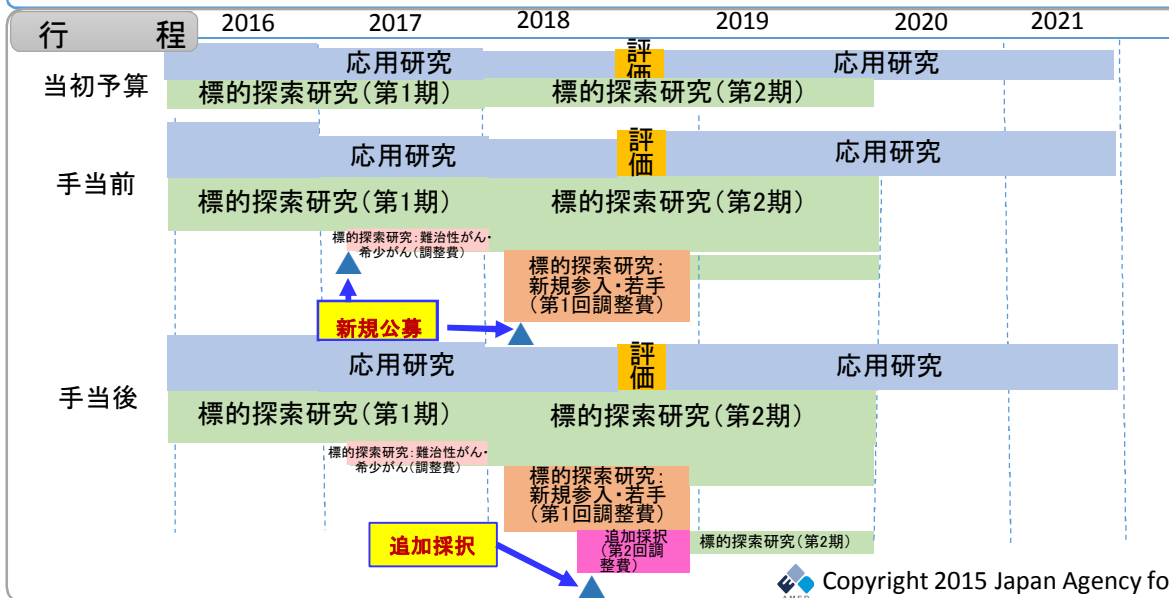
【事業の進捗】平成29年度調整費で難治性がん・希少がんを対象とした13課題を採択、平成30年度1次公募で第2期標的探索研究として25課題を採択して、がんの新たなバイオマーカーやシーズ候補を創出すべく、研究開発を支援中。また、平成30年度第1回調整費による公募を6月より行い、現在評価中。

【背景となる事実】がんゲノム医療が実用化される中、ゲノム医療を失速させないためにも新規研究シーズの発掘が強く求められている。本事業では、新たな研究シーズを発掘し、シーズの枯渇を防ぐとともに、将来を担う若手研究者を育成し、今後のがん研究の発展に資することを目的として、平成30年度第1回調整費において、25課題を採択すべく柔軟かつ独創的な発想に基づく新たなアプローチでの標的探索研究を公募した。これに対し、総数174課題と予想を上回る応募が有り（採択予定の約7倍）、8月末の書面評価終了段階で、過去の採択実績と比較しても遜色ない10段階評価で6.5点以上の課題が50課題程度あることが判明した。

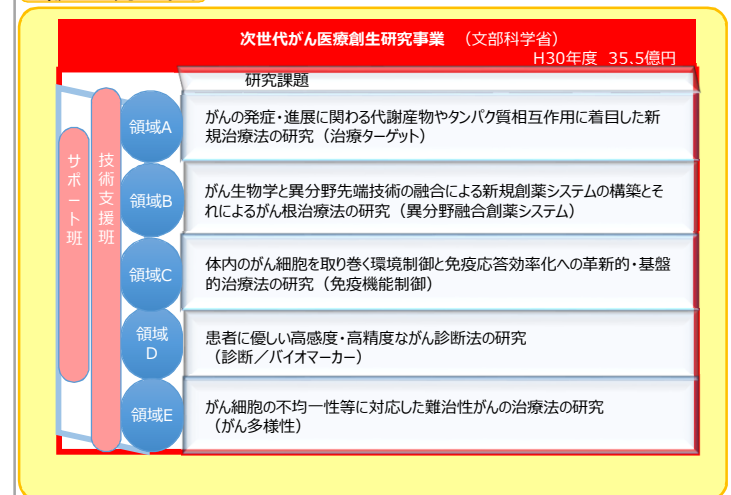
【要求理由】今回の公募では、従来とは異なり遺伝子異常を制御する分子メカニズムに注目して創薬に結びつける手法を用いた研究が多く高評価を得ており、ゲノム医療時代における研究開発に相応しい内容となっている。当該公募を実施したことを受けて、平成31年度当初予算では、従来型の堅実な課題を採択するよう要求しており、今集まっているような挑戦的な課題については、現段階の予算上では平成32年度以降でないと採択できない見込み。今回、想定外に多くの優秀な課題が集まったことから、この勢いを失速させることなく、日本のがん研究やゲノム医療をさらに活性化させるためにも、今このタイミングで8課題の追加採択を行いたい（ただし、2課題分は第1回調整費分で25課題採択予定を27課題採択したため減額した課題に補填する）。

【研究内容】がん免疫予防、遺伝子治療・ゲノム編集、ゲノム・エピゲノム解析、核酸医薬や代謝制御に基づく新規治療法、全身病態の可視化に資する新規イメージング技術など、新たなアプローチでがん創薬を推進する。発がん高リスク群、標準化学療法に対する感受性を規定するゲノム変異、新規治療標的・バイオマーカー、などの同定を行う。

【期待される効果】本研究分野における基礎研究を戦略的に実施することで、実用化に資する応用研究につながる有望な研究シーズを深耕し、新たなシーズと研究者を育成し、個別化医療の実現に寄与する。



説明図



医療分野研究成果展開事業 (先端計測分析技術・機器開発プログラム) てんかん発作オンデマンド介入のための発作予測システムの開発

概要

てんかん発作による事故や怪我の防止を目的とし、シャツ型センサにより取得した心拍データを独自AI技術を用いてリアルタイムに監視することで、発作を予測するシステムを開発する。将来的には、即効性薬剤と組み合わせることで、てんかん発作を制御することを目指す。

具体的内容

【計画の進捗】 てんかん発作予知AIの学習データであるビデオ脳波・心拍データを多施設から大量に収集するとともに、収集したデータに基づいてAIをさらに学習させ、発作予知精度を向上させた。さらに、シャツ型センサの多チャンネル化により心拍測定精度が大幅に向上し、実用化に向け着実に開発を遂行した。

【背景となる事実】 昨年度の課題採択後に倫理審査申請を行ったオプトアウト方式での臨床データ収集が本年4月に倫理委員会で承認されたため、これまで利用できなかった過去の電子カルテデータにアクセス可能となり、当初計画で予定していた75例以外に、500例以上という想定外の臨床データが収集可能であることが判明した。

【要求理由】 当初、教師データとして最終的に300例以上が必要と想定していたが、これまでの臨床収集速度からすると、500例を新たに利用可能となったことは、7～8年の前倒し効果がある。さらに、症例数の増大は、てんかんの広い病態をカバーすることを意味し、予測精度向上のみならず適応できるてんかん型を拡大でき、てんかん発作予測システムの適用範囲の明確化・拡大が可能となる。

【研究内容】 てんかんのビッグデータを専門医/専門技師によって判読して、追加で大量の教師データを学習させることでAIの発作予測精度を改善し、ソフトウェアに実装する。さらにソフトウェアとハードウェアを結合させたシステム全体の実装試験を加速する。

【期待される効果】 てんかん発作予測システム開発が加速し、現在治験中の即効性抗てんかん薬剤の実用化までにてんかん発作予測システムの上市を可能とすることで、世界初のてんかん発作制御システムが実現する。

対象課題

【研究代表者】藤原 幸一(助教) 【研究期間】H29～H31年度
【所属機関・部署】国立大学法人京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻
【調整費履歴】無し

医療分野研究成果展開事業 (課題の全実施期間)				
年度	2017	2018	2019	2020以降
当初計画	臨床データ収集 シャツ型センサ改良	AI精度改善・多チャンネル化	結合試験	前臨床
手当前	臨床データ収集 シャツ型センサ改良	AI精度改善・多チャンネル化	結合試験	前臨床
手当後	臨床データ収集 シャツ型センサ改良	AI精度改善・多チャンネル化	結合試験	前臨床

AI精度改善(500例) 前倒し

説明図



臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

GA4GHを通じた国内外のデータシェアリングを拡充するための
基盤整備の充実

国際協力によるデータシェアリング拡充と
ゲノム医療研究の加速
調整費配分額
0.7億円

<お問合せ先>
日本医療研究開発機構
基盤研究事業部 バイオバンク課
Tel: 03-6870-2228
E-mail: kiban-kenkyu@amed.go.jp

概要

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（臨ゲノ）では、個人レベルのゲノム情報と臨床情報を格納するデータストレージ(DS)を開発し、制限共有を実現した。2018年10月に第6回GA4GH（Global Alliance for Genomics and Health）会合に参加し、プライバシーの問題を解決しながら情報共有を可能とするシステムを発見したので、これを難病DSを対象としてカスタマイズし実装する。この成果を2019年度以降に他の疾患領域に展開し、臨ゲノDSが格納する臨床情報とゲノム情報の共有が可能となるよう環境整備を目指す。

具体的内容

【計画の進捗】

難病、がん、感染症、認知症を対象に罹患者のゲノム情報を解析し、ゲノム情報と臨床情報を格納したデータストレージ（DS）を開発してデータシェアリングを実現している。更にゲノム情報は公的DBであるAGDに格納して日本全国にまたがる情報共有を推進している。一方、臨床情報についてはプライバシーの問題を解決できる枠組みがなかったことから、DSをまたいで共有することはできず、それぞれの研究班での共有にとどまっている。

【背景となる事実】

疾患及び各班ごとにDSを設けているが、同じ遺伝子が疾患を横断して異なる疾患の原因となっている報告が増えており、DSをまたいでゲノム情報や臨床情報を検索することにより、病的変異がさらに見いだされることが考えられている。ただ、個人情報保護の問題があり、DSをまたいで検索することはできていないのが現状である。2018年10月にスイスバーゼルで開催された第6回GA4GH会合に参加したところ、プライバシーの問題を解決しながら臨床情報の共有を実現するシステム(Registered Access)がGA4GHで開発されていることが分かった。

【要求理由】

DSに対してRegistered Accessを導入して、一般のインターネットを介して臨床情報を検索可能とするプログラムを開発する。DSに格納されたゲノム情報、臨床情報を他DSメンバーにも共有が可能となる基盤を構築する。このことにより、DSをまたいで病的変異を検出することが可能となり、個々のDSでは見つからなかった遺伝子変異と疾患の関連を新たに見出すことができるようになる。

【研究内容】

GA4GHで開発されたRegistered Accessに関するシステムと、国内で開発された日本語版の疾患症状名オントロジー、症例マッチングソフトウェア（開発済み）といったシステムを組み合わせることにより日本のDB環境にカスタマイズし、今のシステムにアドインして実装した高機能Registered Accessを開発し、まずは、難病のDSに対して実装を行う。

【期待される効果】

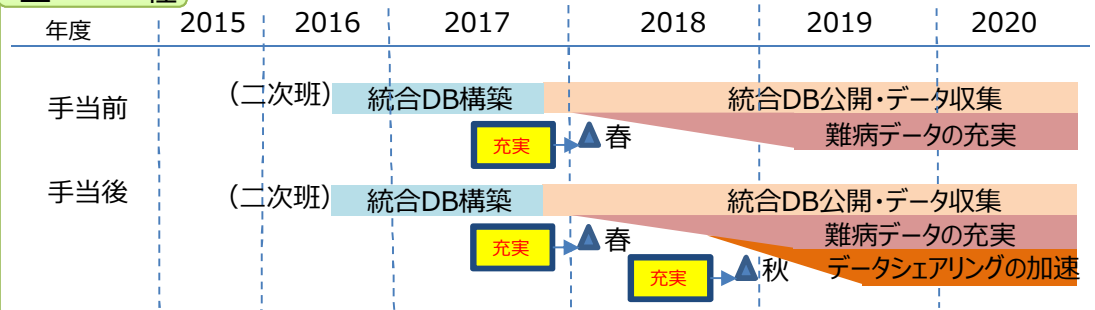
難病DSで実装した結果を、他の疾患領域に展開することで、臨ゲノDS全体で臨床情報とゲノム情報を合わせて病的変異を見出すことができ、その結果、MGenDへのデータ登録が充実される。また、本システムを確立することは、世界に貢献できる技術力を示すことにもなり、今後、GA4GHの活動に積極的に参画することで、国内外のデータシェアリングが促進されるとともに、国内で開発したソフトウェアの国際標準化・国際展開をすることも可能となる。

対象課題

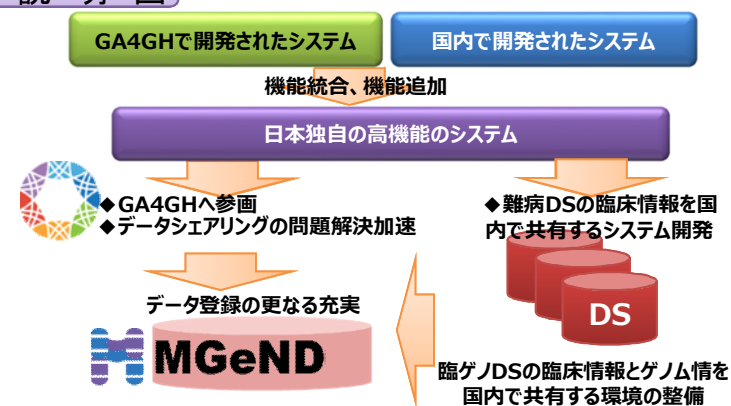
【研究代表者】 小崎 健次郎 【研究期間】 H28～H32年度

【所属機関・部署】 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 【調整費履歴】 H30年度第1回

工程



説明図



成育疾患克服等総合研究事業

胎児期から高齢期まで生涯の健康を考慮した母子保健領域疾患の疾病負荷と効果的介入方法についての俯瞰研究

生涯の健康を考慮した母子保健領域疾患の
疾病負荷と効果介入方法についての俯瞰研究
調整費配分額
0.8億円

＜お問合せ先＞
日本医療研究開発機構
基盤研究事業部 研究企画課
Tel: 03-6870-2224
E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp

概要

2002年より開始した2万人の出生コホートのうち、既に試料・情報を得られている思春期前期までの集団を用い、臍帯血メチル化解析及び環境要因データとの突合により、小児肥満に対する妊娠中の母体血中の環境化学物質、父母の年齢や社会的要因等の影響（寄与度）についてのエビデンスを創出する。

具体的内容

【計画の進捗】2002年より開始した2万人の出生コホートでは、有機フッ素化合物であるPF0Aへの胎児期の曝露が臍帯血エピゲノム変化を及ぼし、児の体格に影響を及ぼすことが明らかとなった(J Expo Sci Environ Epidemiol. 2017)。また、妊婦への介入により臍帯血中の異常なエピゲノム変化が元に戻る領域があることが確認された(SciRep. 2018Apr. EnvironInt. 2018Jun.)。本出生コホートでは児の追跡によりこれまでに思春期前期の小児肥満、自閉スペクトラム症、アトピー性皮膚炎等のケースを得ている。さらに、環境の影響を受けやすいエピゲノム変化には各国の母子保健領域の背景の違いを考慮する必要があることから、国内外の出生コホート研究のレビューによるエピゲノム変化を解した疾患発症に関する知見等の整理を進めている。

【背景となる事実】出生コホート研究のレビューにより、先行研究の多くは胎児期の環境とエピゲノム変化の関連を検討しているのみであり、エピゲノム変化が児のその後の成長過程や将来の疾病発症へ与える影響については今後の課題となり得ることが明らかになった。研究代表者が関わる出生コホートでは350人の小児肥満を特定したため、胎児期のエピゲノム変化が小児期の体格へ与える影響を検討できる準備が整った。同時に、国内の複数のコホート連携を飛躍的に進めるための制限共有等の連携システムの構築のための検討が始まるなど、全国的にエビデンス創出への足並みが揃い始めている。

【要求理由】これまで環境曝露（PF0A曝露）により、成長後の健康（肥満）につながる特定の遺伝子にメチル化変化が起こることがわかった。また、有機フッ素曝露に伴うメチル化変異の場所を特定した。一方、肥満等のアウトカムに、環境等の曝露要因によるメチル化等の変異がどのようにどれだけ関連するかの明確化が期待されている。そのlocusは複数ある事が想定され、変異の特定と曝露要因の関連を明らかにするためには、網羅的なメチル化解析が必要となる。

【研究内容】小学校1年生から6年生までの500名を対象とし、臍帯血メチル化解析を行い、胎児期～新生児期までの環境要因データとの突合により、環境要因と小児肥満の関係を明らかにする過程で統合解析等の方法論を確立する。

【期待される効果】メチル化を変化させる環境要因と小児肥満の発症の関係が明らかになると、環境改善への介入や疾病の早期予測・予防が可能となる。また、縦断解析を踏まえた胎児期のエピゲノム変化と将来の疾病発症に関する複数コホートの統合解析方法や国内の出生コホート情報の連携によりコホート間の共同研究が加速し、自閉スペクトラム症やアトピー性皮膚炎等他の疾患に関してもさらなるエビデンス創出の加速が期待される。

対象課題

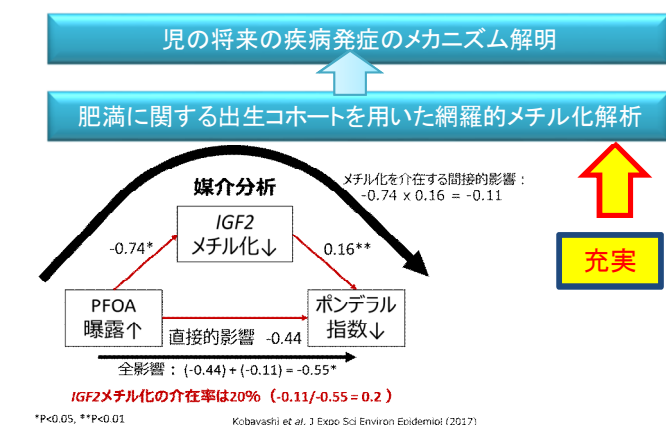
【研究代表者】岸 玲子 特別招へい教授
【所属機関・部署】国立大学法人北海道大学
【調整費履歴】無し

【研究期間】H30～H31年度

工程

年度	2015	2016	2017	2018	2019	2020
			既存の出生コホート研究から得られた知見の整理		レビューをふまえた追加の研究や検討の必要性を整理 ・統合解析等による将来の予防や介入につながる課題提案のまとめ (成果をつなげる)	
					(充実)・臍帯血メチル化解析及び環境要因データとの突合により、小児肥満に対する妊娠中の母体血中の環境化学物質、父母の年齢や社会的要因等の影響（寄与度）についてのエビデンスを創出	

説明図



新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 SFTSの迅速診断法開発、及びワクチン開発に資する基盤的研究 (重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発 及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究)

マダニ媒介性ウイルスによる新興感染症の
迅速診断法開発及びワクチン開発研究の加速
調整費配分額
1.0億円

＜お問合せ先＞
日本医療研究開発機構
戦略推進部 感染症研究課
Tel: 03-6870-2225
E-mail: kansen@amed.go.jp

概要

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) と呼ばれる、マダニ媒介性ウイルスによる新興感染症が西日本で流行している。毎年60-100人の患者が発生しており、致死率は約20%である。SFTSは他の国 (中国や韓国) でも流行している。本研究班ではSFTSの流行状況、致死率が高い理由 (病理病態)、治療法、予防法 (ワクチン開発) に関する研究が進められている。

具体的内容

【計画の進捗】本研究開発課題では、現在のSFTS国内流行状況を把握するとともに、国内のSFTS患者に関して病態 (臨床的特徴) 解明を行っている。さらに、迅速検査系およびワクチン候補品の開発を進めている。また、新規治療薬の臨床研究を実施することにより治療法の開発を進め、平成30年度より企業治験を開始している。

【背景となる事実】一般的に感染症の治療は発症早期に開始するほど有効性が高い。現在は迅速診断キットが市販されておらず、診断に至るまでに時間が経過し投与開始が遅れていることが臨床研究において指摘された。さらに、従来SFTSウイルスはダニによって媒介されると考えられていたが、平成29年10月には徳島県においてSFTSを発症した愛玩動物 (犬) から飼い主が感染したことが疑われる事例が報告され、ダニを介さず動物からヒトへの直接感染経路が否定できない状況となった。

【要求理由】平成29年10月にはダニ対策だけでは感染対策が不十分であることが判明したが、現在、開発されたワクチンはなく、感染対策上ワクチン開発が必要である。LC16m8ベースとしたワクチン開発研究において、候補品がI型インターフェロン受容体欠損マウスで強いSFTS発症抑制効果を発揮することが判明したため (H30年9月)、正常の動物感染モデルでの効果検証を行い、開発を加速したい。また、抗ウイルス薬による臨床研究が行われた結果、早期の診断が必須であることが明らかとなり、ヒトのみならず動物にも有効な迅速診断キットの実用化が必要となっている。平成30年春から、キット化に向けたLAMP法 (PCR法の半分以上の所用時間で診断可能な系) の開発研究を進めており、検討の結果、十分な感度および精度のあるプライマーセットを見出した (H30年9月)。コマーシャルラボでの診断を可能とするため、血液前処理の検討、国内収集済みSFTS症例検体を用いた検証を実施するとともに、SFTSのヒト・動物の検査を実施している機関において、試作品等の検証を行うための整備を行う。

【研究内容】LAMP法をベースとしたSFTSウイルス感染症に有用な迅速診断検査のキット化に向けた開発を実施する (機器、試薬、実験動物、試作品開発の費用)。動物感染モデルを用いたLC16m8ベースのSFTSワクチン効果の評価系の確立および有効性の確認を実施する (実験動物、機器、試薬、検査員の費用)

【期待される効果】SFTSの診断に有用なLAMP法のキット化の道筋を平成30年度中に確立することによって、SFTS検査体制を整備する。さらに、ヒトを含めた動物におけるSFTSウイルス感染状況の把握および対策に有用な迅速診断検査キット化 (実用化) が進展する。また、本ワクチンの候補品の動物での有効性が示唆されれば、SFTSワクチン開発が進展する。

対象課題

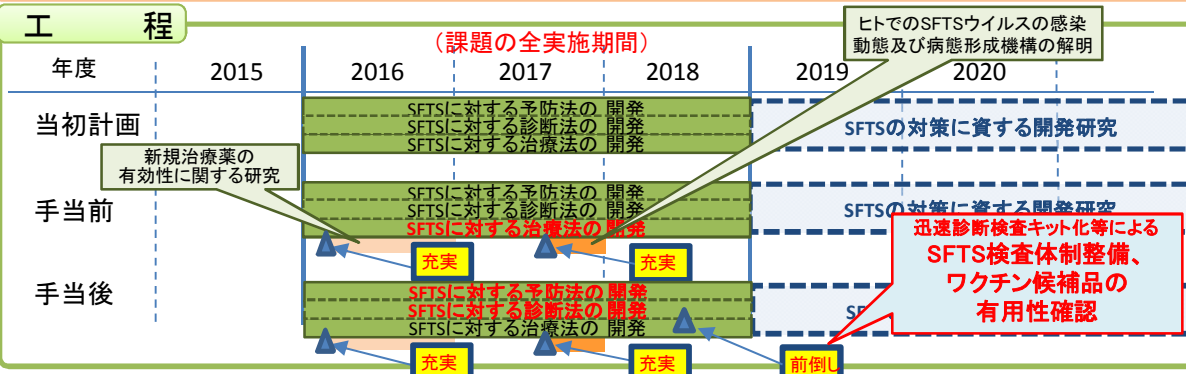
【研究代表者】西條 政幸

【研究期間】H28～H30年度

【所属機関・部署】国立感染症研究所 ウイルス第1部

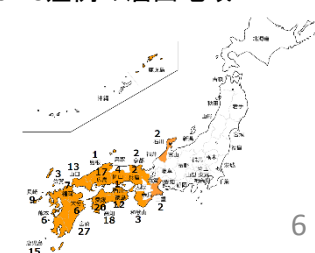
【調整費履歴】H28年度第1回、H29年度第2回

工程



説明図

SFTS症例の届出地域



フタゲチマダニ



国立感染症研究所
ホームページより

	H25	H26	H27	H28	H29
発生件数	40	61	60	60	89
死亡件数	14	16	11	8	7

生活習慣病・難治性疾患克服実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）
モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる
希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究

モデル生物を用いた
遺伝子機能解析の推進
調整費配分額
1.5億円

＜お問合せ先＞
日本医療研究開発機構
戦略推進部 難病研究課
Tel: 03-6870-2223
E-mail: nambyo-info@amed.go.jp

概 要

本事業は、希少難治性疾患の克服を目指す研究開発を実施し、当該疾患領域における医療の実用化を目指している。本課題は、次世代シーケンシング(NGS)による網羅的解析を行ったにも関わらず、引き続き原因不明として残されている疾患で、病因性遺伝子変異候補が明らかとなったものについて、最適なモデル生物研究者とのマッチングを通じて、その機能解析を行おうというリバーストランスレーショナル研究である。効率的な体制と世界に先駆けた実績(病因遺伝子機能解明と患者の確定診断のための情報提供)が得られており、前倒し加速したい。

具体的内容

【計画の進捗】2017年11月の研究開発開始以降、海外研究者レジストリとも必要に応じて連結できるシステムを構築し、日本のモデル生物研究者(研究室)を登録してきた。その情報に基づき、未診断疾患の中で原因遺伝子変異候補が見出された60件について、最適なモデル生物研究者(その多くは若手・中堅研究者)とマッチングし、解析を開始した。ショウジョウバエやゼブラフィッシュなどを中心として行っており、昨年度開始した4件のうち、2件で世界に先駆け遺伝子の機能が解明され始めている。

【背景となる事実】これら小動物・生物は、一般的なマウスと比べて解析期間と予算を大幅に縮減できることから、解析依頼数が当初予想を大きく上回っている。2018年6月時点で82件の依頼があり、基準を満たした56件について7月から解析を開始した。一方で、先行して昨年度末に解析を開始していた4件の一部では、説明図に示すような、疾患の原因遺伝子変異の機能解析で実績が生まれ、評価系の構築も進んでいる。

【要求理由】遺伝子機能の解析は国際的な競争となっている。本課題では、解析期間を1年間に設定し、欧米でも体制構築が進められている効率的な方法論を十分に活用しているところ、ここに調整費を措置することで多数ある解析依頼に応じたい。

【研究内容】追加予算により、次年度での開始を待っていた解析を前倒しで実施し、本課題の研究開発期間終了(2019年度末を予定)までに成果の公表および国際的カタログシステムへの登録を終える。

【期待される効果】疾患を引き起こす病因性遺伝子の機能解析を世界に先駆けて進めることで、疾患の確定診断に貢献するのみならず、common diseaseの原因の可能性の検討、遺伝子治療の標的分子としての見極めにも資する。

対象課題

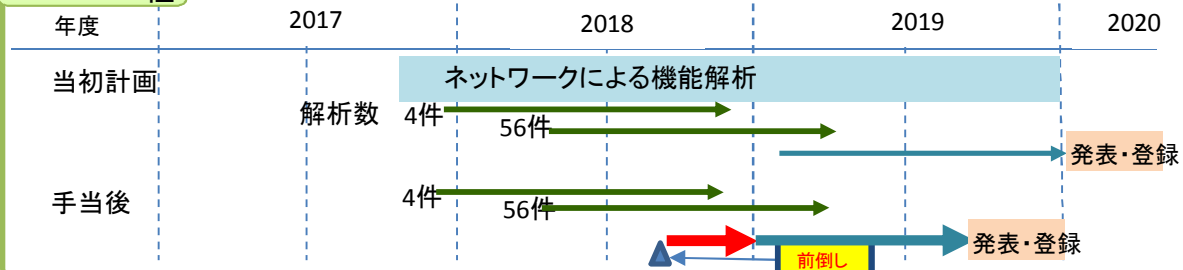
【研究代表者】井ノ上 逸朗

【研究期間】H29～H31年度

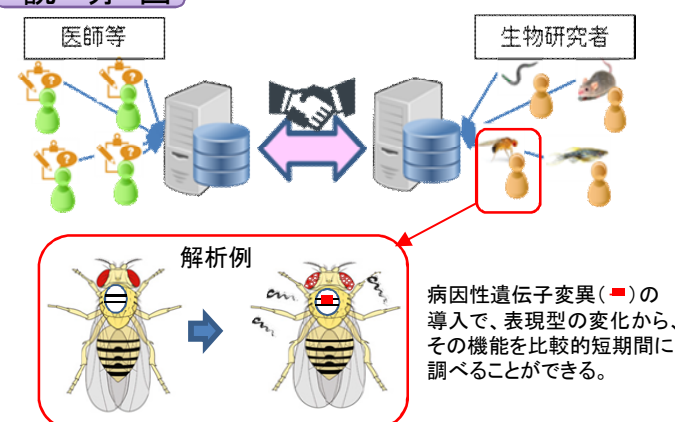
【所属機関・部署】大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所

【調整費履歴】H29年度第1回

工 程



説明図



生活習慣病・難治性疾患克服実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (移植医療技術開発研究分野))

間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シーケンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究

概要

同種造血幹細胞移植後の致死的な合併症である移植片対宿主病 (GVHD) の発症に、主要組織適合性抗原 (HLA) 遺伝子多型に起因するドナー・レシピエント間のHLA発現量差が関連することが示唆されている。本調整費では、特許出願に向けて改良中のHLA遺伝子のRNA定量技術を完成させ、重篤な急性GVHD発症例を含む移植例500ペア (1,000検体) を解析し、健常人 (ドナー) のHLA遺伝子発現量の分析結果を世界に先駆けて公開する。また、HLA発現量とGVHD発症の関連を詳細に解析することで、新たなGVHD発症予測技術の開発を目指す。

具体的内容

【計画の進捗】 2018年7月時点でHLA一致ドナーからの骨髄移植のドナーとレシピエント1,200ペア (2,400検体) の細胞を収集済。2018年1月に各HLAアリル毎のRNA発現量を検出するキャプチャRNA-seq法を開発し、大幅に研究計画の加速が見込まれる。

【背景となる事実】 2018年3月にドナー・レシピエント406ペア検体のHLA全領域の次世代シーケンサー解析を終え、キャプチャRNA-seq法でHLA領域のRNA発現量を解析した。その結果、本法により一般に解析困難なレシピエントのRNA定量が可能なることを明らかにした。また、相対的RNA発現量からGVHD発症危険度の低いドナーの選択が可能になることの示唆を得た。解析計画を再検討し、重篤な急性GVHD発症例を含む500ペア (1,000検体) についてHLA遺伝子発現量、および健常人HLA発現量分布の解析による、GVHD発症予測への展開可能性を確認した (2018年8月)。

【要求理由】 2018年度中にキャプチャRNA-Seqの精度検証および改良を迅速に実施し、競合他社に先立つ新しいRNA定量法の特許出願を目指す。同時に、骨髄移植のドナーとレシピエントのペア1,000検体のキャプチャRNA-seq解析を前倒しで実施し、世界に先駆けてHLA遺伝子発現量の詳細な解析結果を公開するとともに、GVHD発症リスクとの関連についての知見を深化する。

【研究内容】 2018年度はキャプチャRNA-Seq解析法の適正化を目指す。同時に、重篤な急性GVHD発症例を含む500ペア (1,000検体) についてキャプチャRNA-seq解析を実施し、世界に先駆けてRNA定量を行い結果を公表する。2019年はリスク予測のためのアルゴリズムを作成する。

【期待される効果】 遺伝子情報に基づいたGVHDの発症リスク評価に基づく、移植後の免疫抑制剤、感染症治療薬の選択など、免疫応答の個体差に応じた治療設計が可能となる。

対象課題

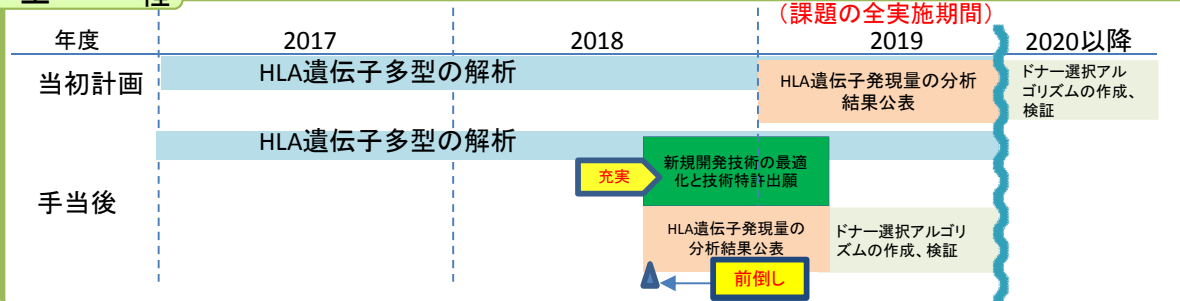
【研究代表者】 村田 誠

【所属機関・部署】 名古屋大学 血液・腫瘍内科学

【研究期間】 H29～H31年度

【調整費履歴】 なし

工程



説明図

キャプチャRNA-Seq解析法の概略

