

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
平成29年度実施 研究開発課題
中間評価 評価報告書
(公開版)

平成30年12月

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

研究開発課題評価委員会

— 目次 —

1. 事業概要
2. 研究開発課題中間評価概要とスケジュール
3. 評価項目
4. 各研究開発課題中間評価結果
 - 1) 臨床ゲノム情報データストレージの整備に関する研究
 - (1) 希少・難治性疾患領域
 - ① 慶應義塾大学
 - ② 東京大学
 - (2) がん領域
 - ① 国立がん研究センター
 - ② 名古屋医療センター
 - ③ 東京大学
 - ④ 京都大学
 - (3) 感染症領域
 - ① 京都大学
 - ② 国立国際医療研究センター
 - ③ 国立感染症研究所

(4) 認知症・その他領域

① 信州大学

② 大阪市立大学

2) 臨床ゲノム統合情報データベース整備に関する研究 (2次公募)

① 京都大学

② 国立国際医療研究センター

③ 慶應義塾大学

5. 研究開発課題評価委員リスト

参考資料：臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

<https://www.amed.go.jp/program/list/04/01/006.html>

1. 事業概要

本事業は、政府のゲノム医療実現推進協議会「中間とりまとめ」（平成27年7月）を踏まえ、遺伝子変異・多型（遺伝子型）と疾患の発症等（表現型）とがどのように関連づけられるかについて日本人を対象とした検証を行い、臨床及び研究において活用することのできる臨床情報と遺伝情報を統合的に扱うデータベースを構築するとともに、その研究基盤を利活用した先端研究開発を一体的に推進する。

2. 研究開発課題中間評価概要とスケジュール

1) 中間評価概要

国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「研究開発課題評価に関する規則（平成29年9月6日規則第92号）」、「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業における研究開発課題評価実施要綱（平成28年4月1日）」に基づき、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業課題評価委員会が臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の平成28年度採択課題の公募に対して採択された14課題について平成29年度中間評価を実施した。

2) スケジュール

平成29年12月1日（金）	中間評価報告書提出締切り
平成29年12月20日（水）～平成30年1月15日（月）	中間評価報告書の書面審査
平成30年1月30日（火）～平成30年1月31日（水）	中間評価委員会開催
平成30年4月	中間評価結果の研究者への通知
平成30年12月	中間評価結果のAMED HPからの公開

3. 評価項目

① 研究開発進捗状況について

- ・ 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

② 研究開発成果について

- ・ 成果が着実に得られているか
- ・ 成果の水準はどうか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズへ対応するものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされたか

③ 実施体制について

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されているか

- ・ 十分な連携体制が構築されているか

④ **今後の見通しについて**

- ・ 今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・ 問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・ その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・ 今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

⑤ **その他の事項**

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守した計画となっているか
- ・ 若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表等の科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか
- ・ 計画の見直し、中断・中止等の処置が必要か

⑥ **総合評価**

- ・ 上記①～⑤の事項を勘案して①～⑤と独立に10段階で総合評価する。

4. 研究開発課題中間評価結果

対象となる14研究開発課題について、研究開発課題評価実施要綱に基づき、課題評価委員会にて書面審査・ヒアリングによる中間評価を実施した。

次ページ以降に14研究開発課題について、委員会として確定した評価結果の概要を示す。

1) 臨床ゲノム情報データストレージの整備に関する研究

(1) 希少・難治性疾患領域

① 慶應義塾大学

研究開発課題名		希少・難治性疾患領域における臨床ゲノムデータストレージの整備に関する研究
機関名		学校法人慶應義塾
研究開発担当者名	所属 役職	慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授
	氏名	小崎 健次郎

◎ 活動状況の評価

- ・ 全ての項目において、順調な進捗が見られる。特に臨床表現型データの国際標準化・構造化において、深層化表現型情報形式の用語体系である Human Phenotyping Ontology (HPO) コードを用いた症状の記載を進めている点は、今後の希少難病研究の方向として評価できる。
- ・ 幅広い疾患で検討が進められており、データストレージの構築に進展が見られる。
- ・ 学術的にも優れた成果を挙げている。
- ・ 将来にむけて、データの共有・公的データベースへの登録、標準化・国際化、人材育成、個人情報保護の目標が明確である。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 研究プロジェクトの対象となる患者団体、医療者等との積極的な意見交換や、患者の視点をデータベース構築に活かす取り組みにも期待する。
- ・ 一部の疾患におけるクリニカルシーケンス症例がやや少ないようなので、そちらも進めてほしい。

② 東京大学

研究開発課題名		希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備
機関名		国立大学法人東京大学
研究開発担当者名	所属 役職	東京大学医学系研究科 分子神経学 特任教授
	氏名	辻 省次

◎ 活動状況の評価

- ・ 研究開発計画の進捗状況はきわめて良好と考える。
- ・ 特にクリニカルシーケンスは、各分野において最適な方法を選択することにより、当初の計画よりもはるかに多い症例数に対して実施している。これらの結果は、国際的に比肩するものである。品質管理にも留意している。
- ・ 遺伝子検査実績と現場へのデータ報告が適切に実施されている。
- ・ データストレージの構築が着実に進んでいる。
- ・ 論文発表、新規遺伝子発見なども活発に行われている。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 検査の外部委託、国際共同研究、人材育成については、緒に就いたばかりである。また、各機関のアクティビティの均一化が図られると良い。
- ・ 「遺伝情報の共有化とデータセンターへの移転」、「作業軽量化のための技術と業務の民間企業との連携と育成」、「希少難病についての国際協力」について引き続き努力してほしい。
- ・ 早期にMGeNDへの登録を開始し、データシェアリングに貢献してほしい。

(2) がん領域

① 国立がん研究センター

研究開発課題名		ゲノム創薬・医療を指向した全国規模の進行固形がん、及び、遺伝性腫瘍臨床ゲノムデータストレージの構築
機関名		国立研究開発法人国立がん研究センター
研究開発担当者名	所属 役職	国立がん研究センター 理事長
	氏名	中釜 斉

◎ 活動状況の評価

- ・ SCRUN-JapanやTOP-GEAR、遺伝性腫瘍のサブテーマから非常に効率よく知識が蓄積できている。いずれのサブテーマも症例数が予定よりも多く、全体の規模も十分であるとする。また遺伝性腫瘍のためのパネルや、先進医療の導入も検討されている。
- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織され、連携も良好である。

◎ 今後の活動への期待

- ・ MGeNDへの登録の加速、並びにSCRAM-JAPANとTOP-GEARのデータの集約が望まれる。
- ・ サブテーマ間のシナジーが明確に示されると良いと思う。
- ・ 国際競争の中で如何にデータベースの活用を進められるか、産学連携のあり方も含め検討してほしい。
- ・ 生殖細胞系列変異の情報を全サブテーマにまたがり共有する仕組みが、より明確になると良い。
- ・ 若手研究者のキャリアパス支援についても具体的に検討してほしい。

② 名古屋医療センター

研究開発課題名		がん領域における臨床ゲノム情報データストレージの整備に関する研究
機関名		独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
研究開発担当者名	所属 役職	名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究センター長
	氏名	堀部 敬三

◎ 活動状況の評価

- ・ 当初の予定を大幅に上回り、既存 5 試験のマッピングとデータストレージ登録を行い、4 試験の Clinical Data Interchange Standards Consortium標準でのElectronic Data Capture構築が行われるなど、順調に進捗が見られている。
- ・ MGeNDへの登録準備や、解析結果を臨床現場へ還元するための体制整備も計画通り進めている。
- ・ 造血器腫瘍の治療に大きな貢献が期待できる。
- ・ 学術専門誌への発表、学会発表などは数多くなされており評価できる。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 今後さらに質の高い臨床情報と試料を多数利用し、精度の高いデータストレージ構築と臨床研究の推進を強く期待する。クリニカルシーケンスの加速にも期待する。
- ・ 利用価値をさらに高めるために、AIを用いたシステムを導入した薬剤情報等のデータ蓄積・利用についても一度検討してほしい。
- ・ 若手研究者のキャリアパス支援が具体的に進むことを期待する。

③ 東京大学

研究開発課題名		大規模ゲノム医療体制の確立と知識データベースの構築
機関名		国立大学法人東京大学
研究開発担当者名	所属 役職	東京大学大学院医系研究科 教授
	氏名	宮園 浩平

◎ 活動状況の評価

- ・ 「クリニカルシーケンスターゲット遺伝子パネルの開発」、「がんゲノム医療用の知識データベースの構築」、「クリニカルシーケンスの構築」と、実践に関しては概ね計画通りに進捗しているようである。
- ・ 遺伝子融合を検出する技術を検討し、RNA抽出からcDNAに置換してシーケンスする方法の優位性を見出したことは、医療分野の進展、新技術の創出に貢献し、社会的ニーズに対応してきている。
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表は多数ある。
- ・ 品質保証されたシーケンス室の設置によるシーケンス作業の信頼性確保、倫理体制の強化がなされている。

◎ 今後の活動への期待

- ・ MGeNDへの登録をぜひ進めてほしい。
- ・ がん関連遺伝子変異のリストを作るために、膨大な文献情報から人工知能の一種である natural language processing 処理によるデータベースが作成された。今後の活発な応用を期待する。
- ・ 知識データベース開発においてはマイルストーンがあると良い。
- ・ 病院との連携体制や病院全体で取り組むという姿勢を今後も期待する。

④ 京都大学

研究開発課題名		国内完結型がんクリニカルシーケンスの社会実装と統合データベース構築およびゲノム医療人材育成に関する研究開発
機関名		国立大学法人京都大学
研究開発担当者名	所属 役職	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授
	氏名	武藤 学

◎ 活動状況の評価

- ・ 全ての計画が順調に進められており、総合的にみて大変優れている。特に、各施設間異なったカルテシステムでありながら連携を図った点は高く評価される。
- ・ クリニカルシーケンスの実施と運用に関して企業の参入を推進しており、将来的な展望が開けているものと評価できる。生体試料やシーケンスデータの品質管理に尽力している活動も評価できる。
- ・ 人材育成の取り組みやガイドライン作成などが評価できる。
- ・ セキュリティーシステムの確立、若手研究者への教育が着実に図られている。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 機関によってクリニカルシーケンスの進捗が均一でないように見受けられる。データ登録とともにさらなる進捗を期待する。
- ・ 若手研究者のキャリアパス支援が具体的に進むことを期待する。

(3) 感染症領域

① 京都大学

研究開発課題名		ヒトとウイルスのゲノム情報と臨床情報の統合によるHTLV-1 関連疾患の診療支援全国ネットワークの確立
機関名		国立大学法人京都大学
研究開発担当者名	所属 役職	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授
	氏名	松田 文彦

◎ 活動状況の評価

- ・ HTLV-1感染者数が世界で最も多い我が国の優位性を活かして、計画に沿った検体収集ならびにゲノム解析がなされている。今後、国際的にさらに優位な研究開発が進められ、我が国の健康医療の発展に大きく貢献することが期待される。患者診療の支援体制も、本事業の公衆衛生・医療行政上の役割として大いに期待する。
- ・ HTLV-1関連脊髄症に関しても、今後新たな治療法開発へと発展する可能性がうかがえる。
- ・ 現時点でベストと思われる全国的な研究・連携体制が構築されている。

◎ 今後の活動への期待

- ・ データストレージを使った班内の情報共有の理想像、そして統合データベースへの登録の仕方や公開の方法に関しては、随時確認しながら進めてほしい。
- ・ HLAタイピングはもう少し頑張ってもらいたい。また、HLA以外の統計値データはMGeNDにすぐにも登録してほしい。
- ・ 特定の地域に研究対象者が居住しており、地域との連携が重要であると考えられるので、地域住民との意見交換や情報提供など対象をある程度絞ったアウトリーチ活動についても、より積極的に取り組んでほしい。

② 国立国際医療研究センター

研究開発課題名		B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究
機関名		国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所
研究開発担当者名	所属 役職	国立国際医療研究センター研究所 ゲノム医科学プロジェクト プロジェクト長
	氏名	溝上 雅史

◎ 活動状況の評価

- ・ 肝炎患者および健常者の生体試料、臨床情報を収集するシステムがすでに構築されており、肝炎データストレージ構築への体制が整っている。
- ・ クリニカルシーケンスのためにrelevantな標的遺伝子はまだ数が限られており、今後さらなる探索・検証が進められる必要があると考えられるが、計画全体としては高い進捗到達レベルにあると評価される。
- ・ すでにB型肝炎や肝臓がんに関連する宿主側遺伝子・ウイルス因子の同定もなされており、リスク診断や予後予測等への活用が期待される。
- ・ 日本国内の地域によってHLAやHBV遺伝型が異なることから、このような全国にまたがったゲノム情報データベース構築は、その成果に期待がかかる。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 研究成果に関する一般向けのアウトリーチ活動に加えて、研究プロジェクトの対象となる患者団体等との積極的な意見交換にも期待したい。
- ・ 世界をリードする研究であるが、海外との情報交換も行って、研究成果の確認と海外の宿主やウイルス因子との比較もできると良い。
- ・ 新規試料の収集・解析・登録、データストレージ構築とMGeNDへの登録についてさらなる取り組みに期待する。

③ 国立感染症研究所

研究開発課題名		HIV感染症に関する臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究
機関名		国立感染症研究所
研究開発担当者名	所属 役職	国立感染症研究所 エイズ研究センター長
	氏名	俣野 哲朗

◎ 活動状況の評価

- ・ 症例数が目標以上に多く収集でき、計画以上に進んでいる。事業の性格をよく理解して遂行している。
- ・ 感染症領域での成果はまだまだ難しいところもあるが、HLA遺伝子型情報、薬剤耐性変異情報、HLA関連HIVゲノム変異情報がHIV感染症治療に大変有用な情報であることから、医療分野に大きく貢献すると思われる。

◎ 今後の活動への期待

- ・ データベース整備のための検体収集、解析、検証の各側面でより一層の努力を期待する。
- ・ 特に新規検体の解析やクリニカルシーケンスは加速が求められる。
- ・ MGeNDへの登録を加速してほしい。

(4) 認知症・その他領域

① 信州大学

研究開発課題名		感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究
機関名		国立大学法人信州大学
研究開発担当者名	所属 役職	信州大学学術研究院医学系 教授
	氏名	宇佐美 真一

◎ 活動状況の評価

- ・ 元々の計画自体が強固であり、その計画以上によく遂行されている。国際的にも大変高水準である。
- ・ クリニカルシーケンスの実施による新たな変異候補の同定、社会実装への取り組み、データマネジメントの取り組みなど、優れた成果をあげている。
- ・ 臨床ゲノム統合データベース事業の主旨がよく理解されており、貢献度は極めて高い。それと共に、学術的な成果も大変進んでいる。
- ・ 研究代表者が全体をよく取りまとめており、遺伝子診断ボードも組織している。

◎ 今後の活動への期待

- ・ MGeNDへの登録を加速してほしい。
- ・ 今後は一般向けのアウトリーチ活動に加えて、難聴患者を対象としたアウトリーチ活動や難聴患者の視点をデータベース構築に活かすような取り組みにも期待する。

② 大阪市立大学

研究開発課題名		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
機関名		公立大学法人大阪市立大学
研究開発担当者名	所属 役職	大阪市立大学大学院医学系研究科 特任教授
	氏名	森 啓

◎ 活動状況の評価

- ・ 認知症のゲノム解析は困難が予測されていたが、クリニカルシーケンスなど積極的にすすめ、データベースへのデータ提供も図ろうとしており、評価できる。
- ・ 国内では最初の統合データベースの作成であるが、臨床応用への具体的な道筋も今後明らかになっていくという期待が持てる。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 全国規模で研究者が網羅されているが、各研究の進捗状況がややアンバランスであるように感じる。
- ・ 認知症のゲノム研究で、commonな多型、中頻度の多型もしくは多様性、稀な多様性、突然変異のいずれに力点を置くかを決め、もしくはそれぞれを探索する場合にも、どのような研究デザインがふさわしいかを、遺伝統計学やゲノムデータベースの強いグループと検討してもらいたい。
- ・ データストレージの構築、脳組織のゲノム解析の加速を期待する。
- ・ 臨床ゲノム情報統合データベース事業として、研究者間で共有されるべきデータ、データストレージとしての実際のデータベースの作り方、そして非制限公開すべきデータの内容も示してほしい。特にレアバリエーションのデータはデータベース事業として有望である。レアバリエーションのデータとそのアノテーションを非制限公開してほしい。

2) 臨床ゲノム統合情報データベース整備に関する研究 (2次公募)

① 京都大学

研究開発課題名		ゲノム医療を促進する臨床ゲノム情報知識基盤の構築
機関名		国立大学法人京都大学
研究開発担当者名	所属 役職	京都大学大学院医学系研究科 教授
	氏名	奥野 恭史

◎ 活動状況の評価

- ・ 1次データストレージとの間のフォーマットの擦り合わせやデータ授受の調整、倫理申請承認対応、Variant of Uncertain Significance (VUS) の予測推定を行う疾患関連遺伝子キュレーションシステムの開発など、多岐にわたる計画を極めて効率よく、かつ実際に時間をかけ、綿密に進めていると考えられる。
- ・ 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の根幹となる部分に対して多大な貢献を行い、医療分野の進展や新技術の創出に寄与し、社会的ニーズに対応する十分な水準が得られていると考える。

◎ 今後の活動への期待

- ・ データベースの早期公開に期待する。
- ・ AI・機械学習によるVUSの予測のための特徴抽出の部分を自動化できれば、今後のシステム及び知的財産面でより成果が得られるだろう。
- ・ VUSをどうやって解釈していくかは課題となると思うので、引き続き検討してほしい。
- ・ 論文からのキュレーションシステムについて来年度の2次班の体制でどこまでしていただくか再度話し合っていたいただくのが良いと思われる。

② 国立国際医療研究センター

研究開発課題名		ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築
機関名		国立研究開発法人国立国際医療研究センター
研究開発担当者名	所属 役職	国立国際医療研究センター プロジェクト長
	氏名	溝上 雅史

◎ 活動状況の評価

- ・ 大変重要な課題に取り組んでいる。
- ・ 研究開始当初は計画の進捗が十分でなかったが、体制整備後は一定の進捗が見られている。難しい課題だけに、立ち上げなどが大変なことは理解できる。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 出来上がったデータベースのイメージをまず固めると良いと思う。それに必要なデータ、知識、フォーマット、オントロジーを明らかにする必要もあると思われるので、今後の進捗に期待する。
- ・ 2次班の主題は、他の2次班のグループおよび1次班と密に連携して、データベースの構築を図り、早期の公開することである。1次班からのデータ登録の進捗を把握していただき、方向修正をするための分析をしてほしい。

③ 慶應義塾大学

研究開発課題名		真に個別患者の診療に役立ち領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型情報データベースの創成
機関名		学校法人慶應義塾
研究開発担当者名	所属 役職	慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授
	氏名	小崎 健次郎

◎ 活動状況の評価

- ・ 真に個別患者の診療に役立ち、領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型情報データベースの創成という計画に向けて、順調に進捗している。
- ・ 難病領域のデータストレージを開発し、そのノウハウを供与し、MGeNDの構築に貢献したこと、またアノテーションに関わるパイプラインの開発を行ったことは高く評価できる。2次班の課題に大きく貢献している。
- ・ 若手育成、専門学術雑誌への発表なども適切に行われている。

◎ 今後の活動への期待

- ・ 他の2次班とのさらなる連携に努めてほしい。

5. 研究開発課題評価委員リスト

【コアメンバー】

◎	西島 正弘	昭和薬科大学 学長
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
	高木 利久	東京大学 大学院理学系研究科 教授
	田代 志門	国立がん研究センター 生命倫理室長
PO	角田 達彦	東京医科歯科大学 難治性疾患研究所 教授
PO	中川 英刀	理化学研究所 統合生命医科学研究センター

【希少・難治性疾患領域】

	有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 教授
	葛原 茂樹	鈴鹿医療科学大学大学院 教授
	中村 耕三	国立障害者リハビリテーションセンター総長
	宮坂 信之	東京医科歯科大学 名誉教授

【がん領域】

	坂田 麻実子	筑波大学 准教授
	谷 憲三郎	東京大学 特任教授 （兼任：九州大学 名誉教授）
	谷川 千津	東京大学 助教

直江 知樹 名古屋医療センター 院長

米田 悦啓 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長

【感染症領域】

赤塚 俊隆 埼玉医科大学 教授

菅村 和夫 東北大学大学院医学系研究科 客員教授

武部 豊 中国 CDC 客員教授

山本 直樹 東京医科歯科大学 名誉教授

【認知症・その他領域】

岡村 信行 東北医科薬科大学 教授

小山 司 北海道大学 名誉教授

谷向 知 愛媛大学大学院医学系研究科 教授

本間 昭 お多福もの忘れクリニック 院長

吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門 特任教授

◎ 委員長

(敬称略 50音順)