



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構における最近の主な取組

日本医療研究開発機構
理事長 末松 誠

平成31年3月20日 第2回アドバイザリーボード 資料

第1 データマネジメント（資料①）

- ・ 未診断疾患イニシアチブ（IRUD）（資料②）
- ・ 臨床ゲノム情報統合データベース（MGeND）（資料③）
- ・ GEM-J（GEnome Medical Alliance Japan）（資料④）
- ・ 結核菌ゲノムデータベース(GReAT）（資料⑤）
- ・ GloPID-R（資料⑥）
- ・ 臨床画像情報基盤（資料⑦）

第2 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）（資料⑧）

第3 国際レビューアの導入

第4 「AMEDぷらっと」・AMEDによる研究機関における知財人材の育成（資料⑨）

第5 研究機関等における経理業務の効率化・負担軽減（資料⑩）



AMEDの取組として、データマネジメントを最重要課題の1つとして位置づけ、ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシーの適用対象を順次拡大した。また研究データのデータベース化を要する全ての事業・課題(H30.5月以降に公募開始するもの)にデータマネジメントプランの作成・提出を義務づけ。データシェアリングにより、未知の疾患の解明、関連分野の研究の推進等、多くの効果が期待できる。

<背景>

1. 第5期科学技術基本計画（平成28年1月22日閣議決定）

オープンサイエンスの推進により、学界、産業界、市民等あらゆるユーザーが研究成果を広く利用可能として、その結果、研究者の所属機関、専門分野、国境を越えた新たな協働による知の創出を加速し、新たな価値を生み出していくことを可能とする。**国益等を意識したオープン・アンド・クローズ戦略及び知的財産の実施等に留意することが重要**であると、指摘。

2. ゲノム医療実現推進協議会「中間とりまとめ」（平成27年7月健康・医療戦略推進本部）

研究の推進のため、正確な臨床・健診情報が付加されたゲノム情報等のプロジェクト間でのデータシェアリングが重要であると指摘

ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー

ゲノム情報を用いた医療の実現に向け、研究成果に由来するゲノムデータ、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として、研究参加者の権利保護、データ・情報を提供した研究者の保護と、データシェアリングによる関連分野の研究の推進を両立させるための枠組み

■運用開始：平成28年4月

■対象範囲：平成28年度～「疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」

平成30年度～「難病克服プロジェクト」、

平成31年度～「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」、「新興・再興感染症制御プロジェクト」、

「肝炎等克服実用化研究事業」、「エイズ対策実用化研究事業」

平成30年11月27日改定

※ゲノム情報を生成し、かつ公募要領にデータシェアリングポリシーを適用することを明記している研究開発課題に限る。

■対象データ：

- ①生殖細胞系列、体細胞由来DNAから得られる塩基配列情報、②生殖細胞系列由来、体細胞由来DNA等に存在する多型情報・変異情報、③後天的に生じるゲノム変化(がん細胞等に生じた体細胞変異)、④遺伝子発現プロファイル、ゲノム修飾等、⑤健康に影響を与え得る微生物群等由来のゲノム情報、⑥関連する表現型情報・臨床情報

■データ分類

制限共有データ／制限公開データ／非制限公開データ

※原則、「ゲノム解析終了後2年」又は「論文採択時」のいずれか早い時点までにAMED指定の公的DBへ登録

※対象となる各研究開発課題は、研究開発計画とともに、データマネジメントプランをAMEDへ提出

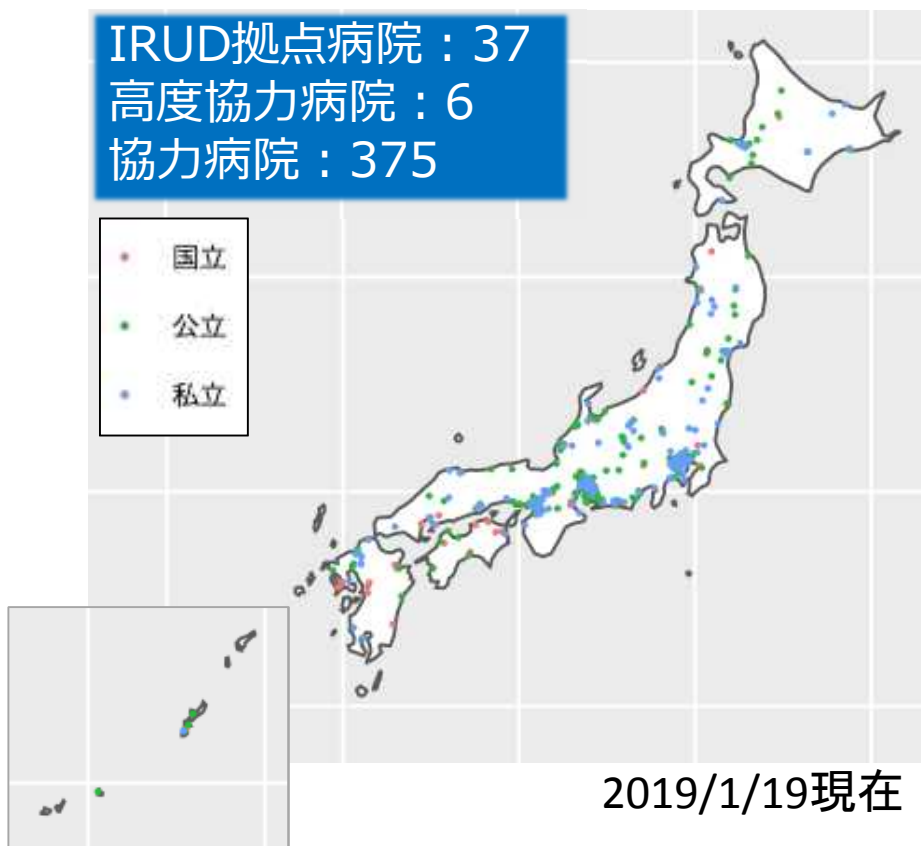


未診断疾患イニシアチブ (IRUD)

37のIRUD拠点病院を中心とする418病院からなるネットワークを活用して、これまでに4400以上の症例(家系)の相談に対応

IRUD拠点病院：37
高度協力病院：6
協力病院：375

● 国立
● 公立
● 私立

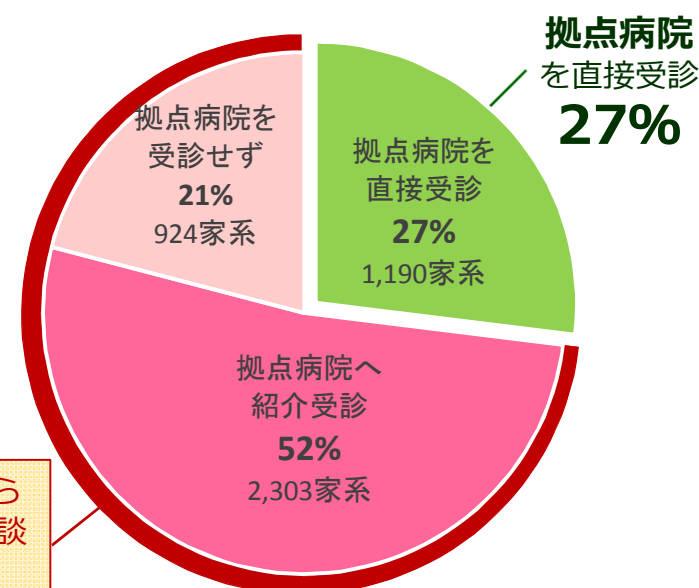


2019/1/19現在

診療科横断的診断委員会を
有する大学附属病院
(拠点病院及び高度協力病院)

35

未診断状態患者のIRUDネットワークへの
アクセス経路 (解析経過 速報値)
(2015~2017年度調査分)



協力病院から
拠点病院へ相談
73%

IRUD相談件数:合計 4,417症例 (家系)

(拠点病院への相談のみで対応したケースを含む)



IRUD Exchangeを用いた情報共有

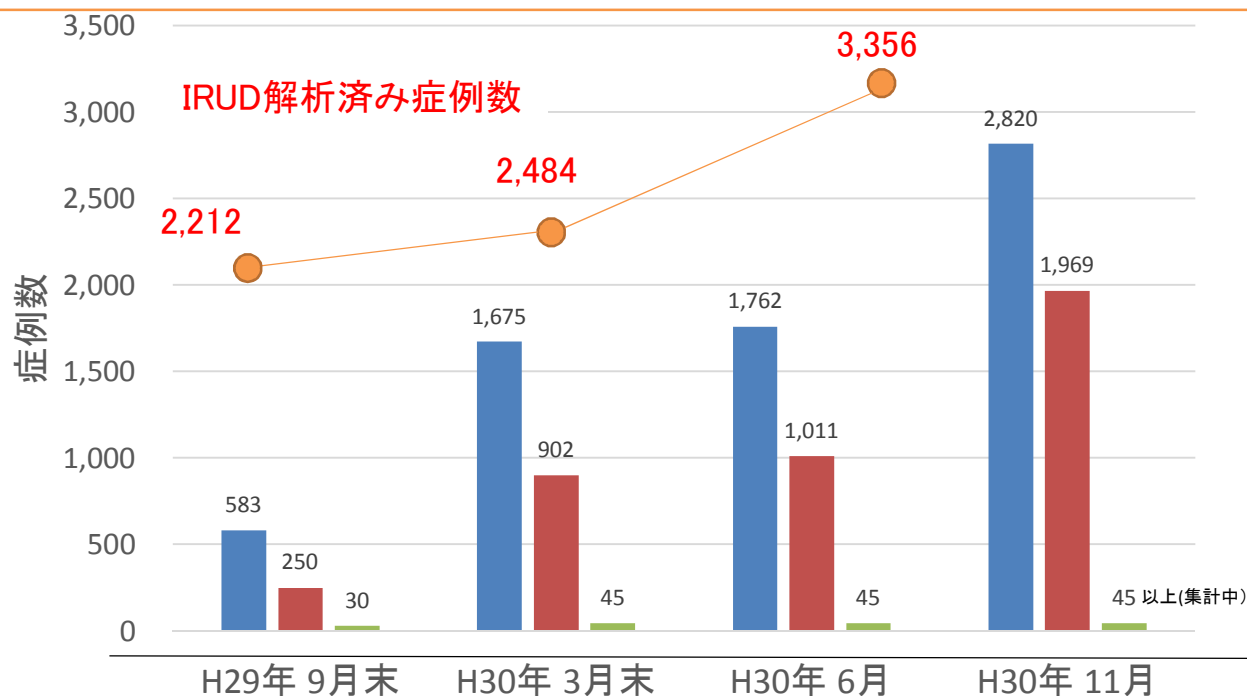
IRUD Exchangeに基づく情報共有により、3300以上の症例についての解析を行った。

IRUD Exchange

IRUD登録患者情報（標準化臨床情報（HPO）、遺伝学的情報）を登録し、情報共有を通じて類似症例を検索するためのデータベース。「IRUD内データ共有ポリシー」に基づき運営し、登録者が症例毎に（国内・国外の別を含む）データの閲覧可能範囲を決定できる。

Human Phenotype Ontology (HPO) 実例

- Dandy-Walker奇形: HP:0001305 Dandy-Walker malformation
- 小脳低形成: HP:0007033 Cerebellar dysplasia
- 脳梁無形成: HP:0001274 Agenesis of corpus callosum
- 重度の精神発達遅滞: HP:0011344 Severe global developmental delay
- 瞼裂狭小: HP:0008050 Abnormality of the palpebral fissures
- 滑らかな人中: HP:0000319 Smooth philtrum
- 目立つ耳: HP:0000411 Protruding ear
- 先天性白内障: HP:0000519 Congenital cataract



■ 登録症例数 ■ IRUD共有症例数 ■ 海外への情報公開数

Copyright 2019 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

IRUD Exchange登録数

・共有数は顕著に増加
⇒ 国内における
代表的な登録先と
しての地位を確立

2018/12/21時点



新規疾患の発見

18疾患



診断確定数^(注1)

1,016家系
(proband)



49

遺伝性指定難病

(全196疾患・823原因遺伝子)

(ミトコンドリア病は除く)

330

重複666遺伝子

425

Orphanet^(注2) 収載希少疾患

(全3,733疾患・3,867原因遺伝子)

(2018年9月27日時点)



212

いずれにも

該当しない疾患



診断確定数^(注1)

1,016

遺伝学的解析による診断率

36.9%

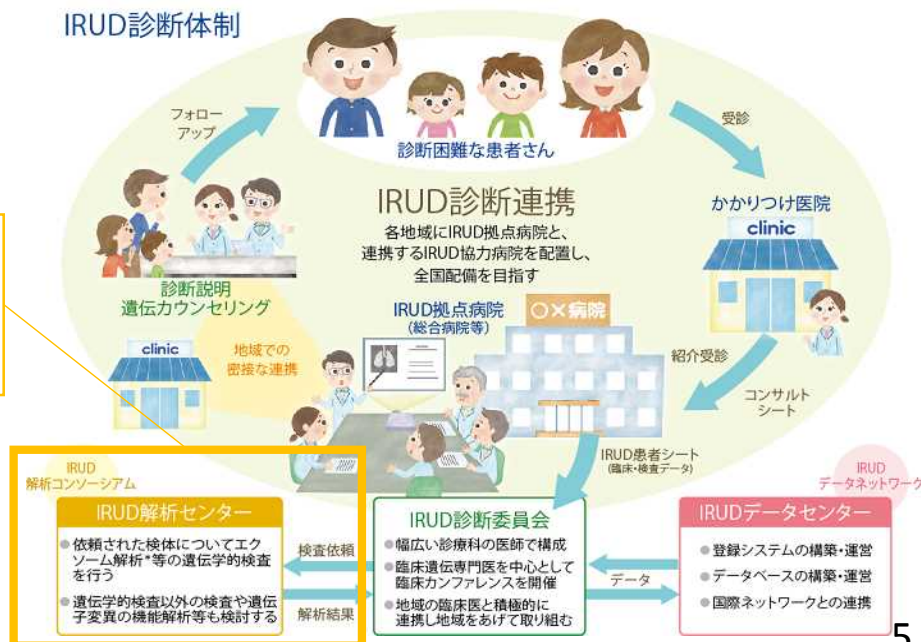
IRUD解析センターによる解析実績

2,756家系 (proband)

(注1) IRUD解析センターにおける遺伝学的解析により、診断確定に必要な解析結果を提供した数。

(注2) Orphanet: 希少疾患とオーファンドラッグに関する情報を提供するリファレンスポータル。約40カ国が加盟するコンソーシアムにより運営され、フランスのINSERM(フランス国立保健医学研究所)チームが統括。<https://www.orpha.net>

IRUD診断体制



臨床ゲノム情報統合データベース（MGeND）の構築

資料③



- ◆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。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。
- ◆米国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
- ◆平成30年度にMGeNDへの登録変異数が飛躍的に増加（3,970（2018.4）→ 10,431（2018.12））

クリニカルシーケンスの結果を解釈するために、多量の文献調査とDB検索が必要。

- ✓ 文献調査とDB検索の専門知識と経験が必要
- ✓ 調査の時間と労力が必要
- ✓ 専門外の文献調査にはより困難が伴う



MGeNDにより、各疾患領域のナレッジデータベースを有機的に結合

クリニカルシーケンスの結果を解釈するためにMGeNDを用いると、多量の文献調査とDB検索に掛かる作業を効率化・短縮でき、必要な知識を迅速に入手できる。

- ✓ 過去のゲノム診療の事例を参照できる
- ✓ 日本人に特有のゲノム変異を参照できる
- ✓ 臨床情報が一定のルールで整理されており使い易い



MGeND

臨床ゲノム情報統合データベース

AIの活用：結果解釈の支援

論文およびデータベースに分散して存在する過去の膨大な研究成果の情報をDeep Learningで学習し、クリニカルシーケンス結果を解釈するためのアノテーション情報を提供し、ゲノム診断を支援する。

日本の研究機関による日本人に特有の疾患原因変異の解析

データ登録管理委員会

データ共有への協力体制の整備

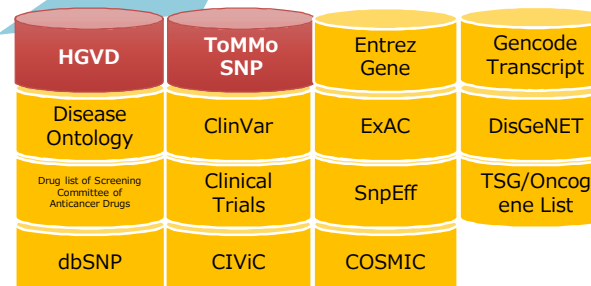
オールジャパンの研究体制

詳細な臨床情報を付加した疾患関連遺伝子変異情報



臨床ゲノム情報データストレージ

世界の標準的レファレンス知識のクロス検索





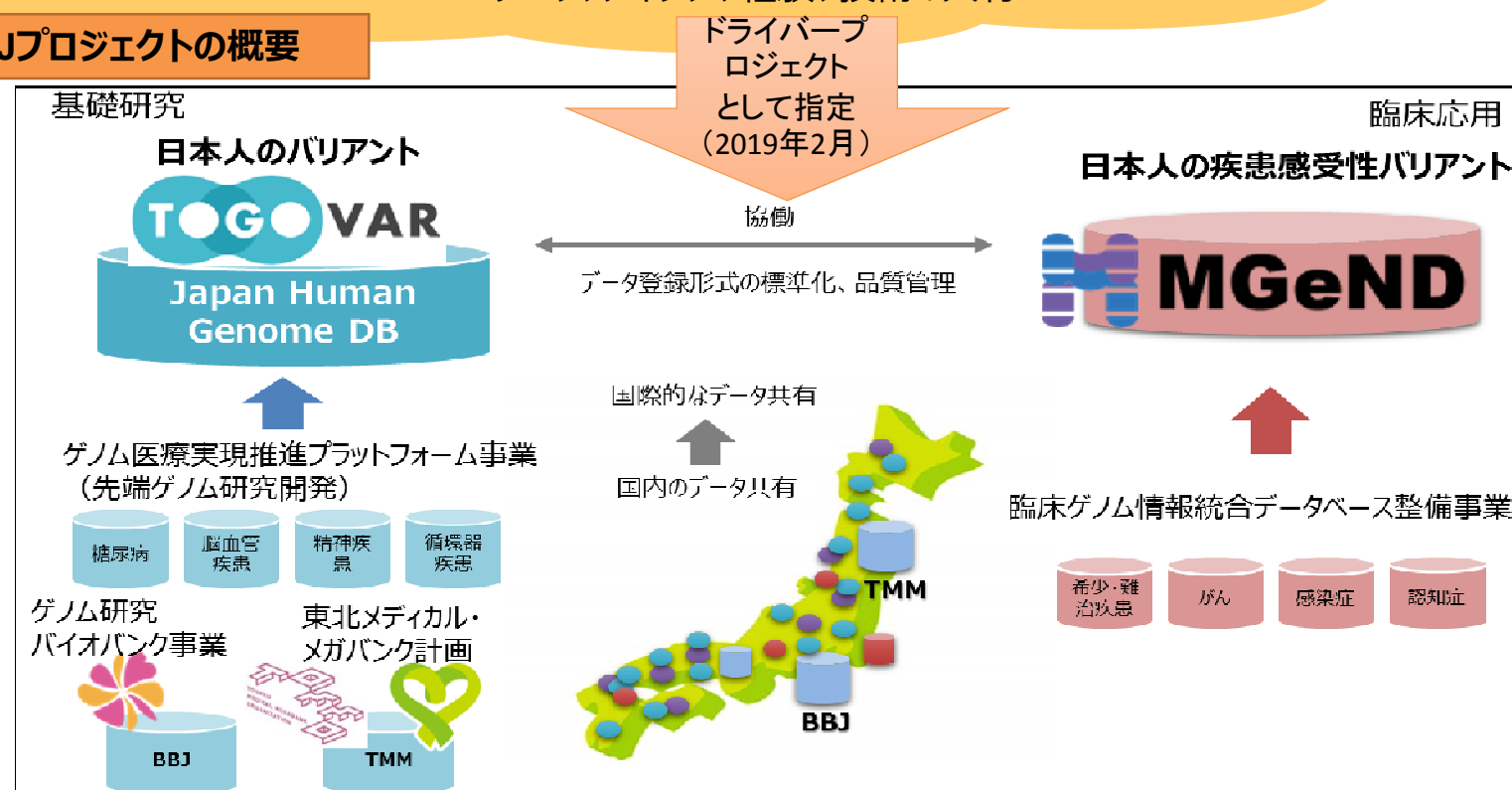
GEM-J (GEnome Medical Alliance Japan) プロジェクト が2019年3月にGA4GHのドライバープロジェクトに参画

GEM-Jプロジェクトを通じて、国内の各機関と協力体制をより強固にするとともに、ゲノムデータ共有方法の世界標準の策定を主導し、日本におけるゲノム医療の社会実装を加速。

GA4GH (ゲノミクスと健康のための世界連合 (50ヶ国500超の機関が参加))
データ、アイデア、経験、技術の共有



GEM-Jプロジェクトの概要



- 日本人の標準バリエーションと疾患感受性バリエーションデータを世界に発信
- 臨床・研究双方に利用可能なデータシェアリング・モデル
- 多因子疾患 ↔ 単一遺伝子疾患の研究推進

【ポイント】GA4GH等との歩調を合わせた世界におけるデータシェアリングの標準化研究

資料⑤



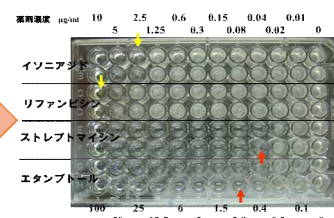
A map of East Asia and Southeast Asia with several regions highlighted by colored ovals and labeled in Japanese:

- モンゴル** (Mongolia): Blue oval in the northwest.
- 韓国** (South Korea): Yellow oval in the north.
- 日本** (Japan): Orange oval in the northeast.
- 北京** (Beijing): Pink oval in the north-central part.
- 上海** (Shanghai): Yellow-green oval in the east-central part.
- 台湾** (Taiwan): Light green oval in the southeast.
- ベトナム (ダナン)** (Vietnam (Da Nang)): Green oval in the south.
- フィリピン** (Philippines): Grey oval in the south.

Other labels on the map include 香港 (Hong Kong), マカオ (Macau), ベトナム (Vietnam), シンガポール (Singapore), and インドネシア (Indonesia).



一部の菌株
については
MIC測定



MICの結果

MIC: Minimum Inhibitory
Concentration
(最小発育阻止濃度)

結核菌
ゲノムデータベース
GReAT

GReAT: 制限共有 (2019年3月時点)

約4,000株
結核菌の
DNA



一塩基多型等の解析

次世代シーケンサー(Next Generation Sequencer)による全ゲノム情報の収集

薬剤耐性マーカーの検索
ゲノム分子疫学解析
必須遺伝子解析

GloPID - R

(Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness)



AMEDは2015年にGloPID-Rに加盟し、流行時におけるデータシェアリング声名への署名や、総会におけるデータシェアリングに関するサイドイベント等の企画等を行っている。

1. GloPID-Rについて

2013年設立。エボラ熱などの突発的流行に際して欧州委員会がHIROsに働きかけて作られた研究支援機関の集まり。平時から情報共有を進め、感染症のアウトブレイク発生から48時間以内に効果的な対応を行うことを目的とする研究支援機関による国際連携イニシアティブ。

2. 参加メンバー

アルゼンチン、インド、カナダ、メキシコ、EC、ドイツ、フランス、ブラジル、スペイン、オーストラリア、韓国、ノルウェイ、南アフリカ、タイ、米国、アフリカ全体（アフリカ科学アカデミー）の政府（系）研究支援機関。民間では、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、ウェルカム・トラスト財団もメンバーに加わり、全27機関が加盟している。
2015年8月、日本からAMED加盟。

3. GloPID-Rにおいて進行中の主な議論

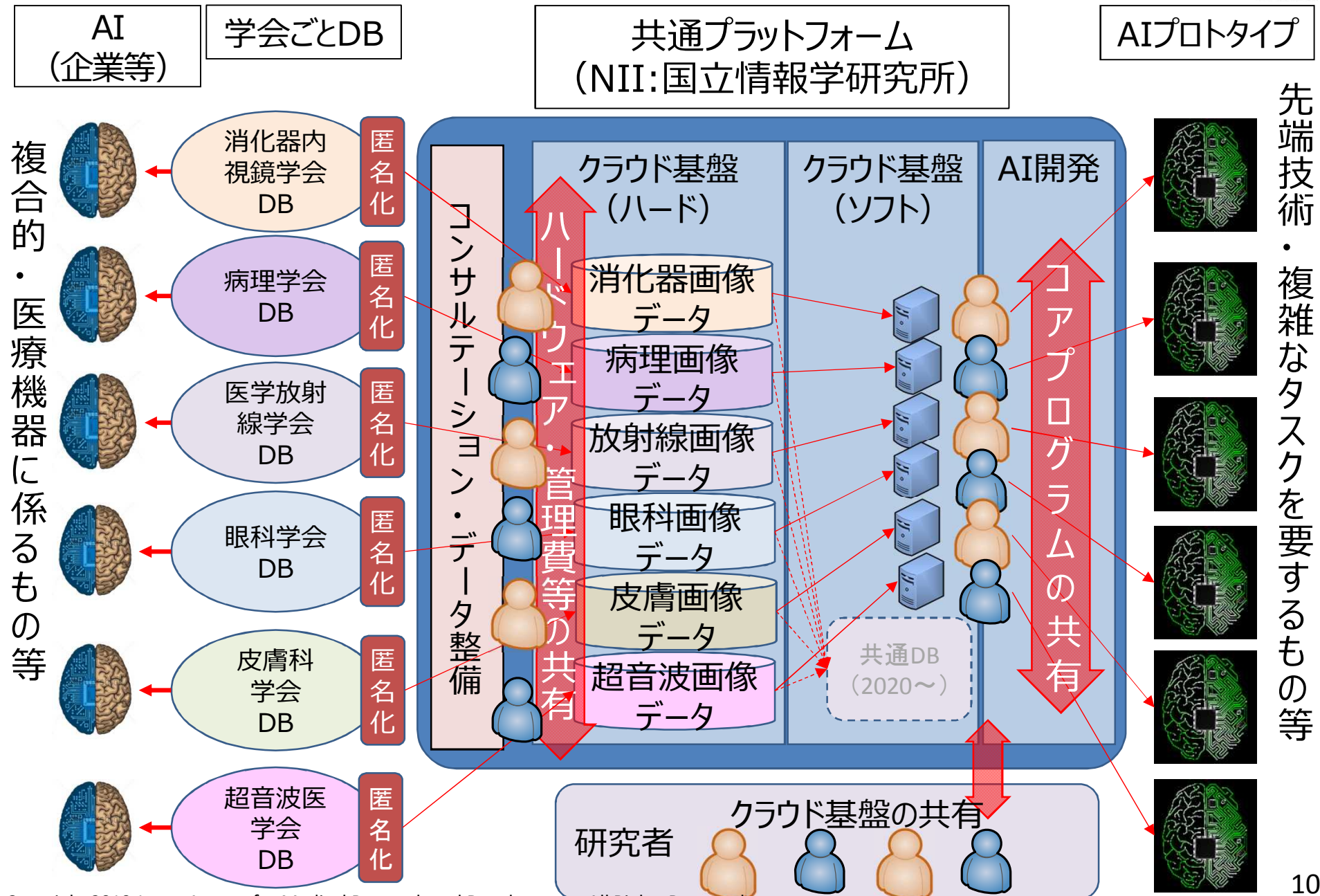
①感染症アウトブレイク対応（2018年のトピック：チクングニヤ、ジカ、肺ペスト、黄熱）②データ共有、③産業との連携
* ②データ共有に関連して、ブラジルにおけるジカ熱流行（2016年）、コンゴ民主共和国におけるエボラ出血熱流行（2018年）に際して、Wellcome Trust 主導のもと世界の研究支援機関や学術出版社と連携して、AMEDはデータシェアリング声明への署名を行った。

4. AMEDとしての活動

MERS関連、ZIKV（ジカウイルス）関連のAMED研究支援に関する情報提供（2015年7月、2016年1月）、年次総会（2016年3月、2017年3月、2018年2月）への出席、2018年7月号Newsletter特集への協力、等。
2019年GloPID-R総会のAMEDによる開催（ホスト）を予定、データシェアリングをテーマにサイドイベントも企画している。（2019年5月13日、14日、東京）

臨床画像情報基盤の全体像

資料⑦-1

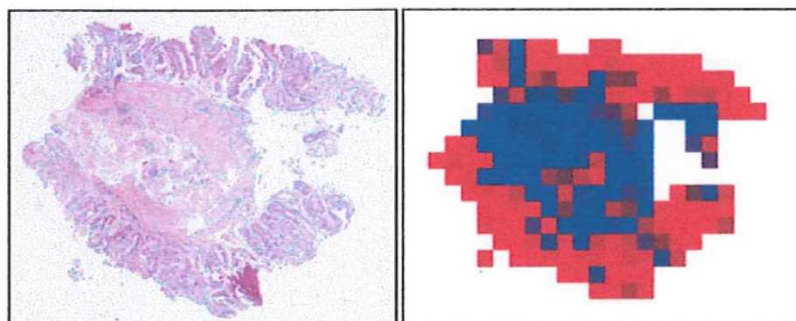




AIによる胃生検ダブルチェック支援システム

996症例の胃生検を機械学習させAIを開発

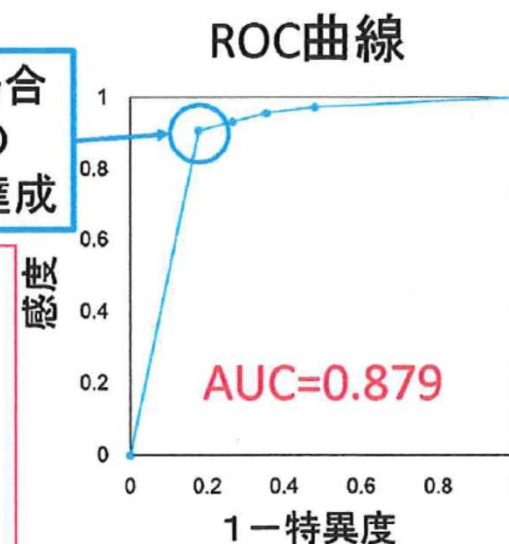
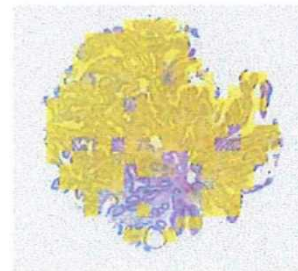
AIによる判定の例(赤:癌の可能性高い)



Cut off 異常度0.6の場合

カットオフ値0.8の場合
病理医とAI判定の
不一致率16.2%を達成

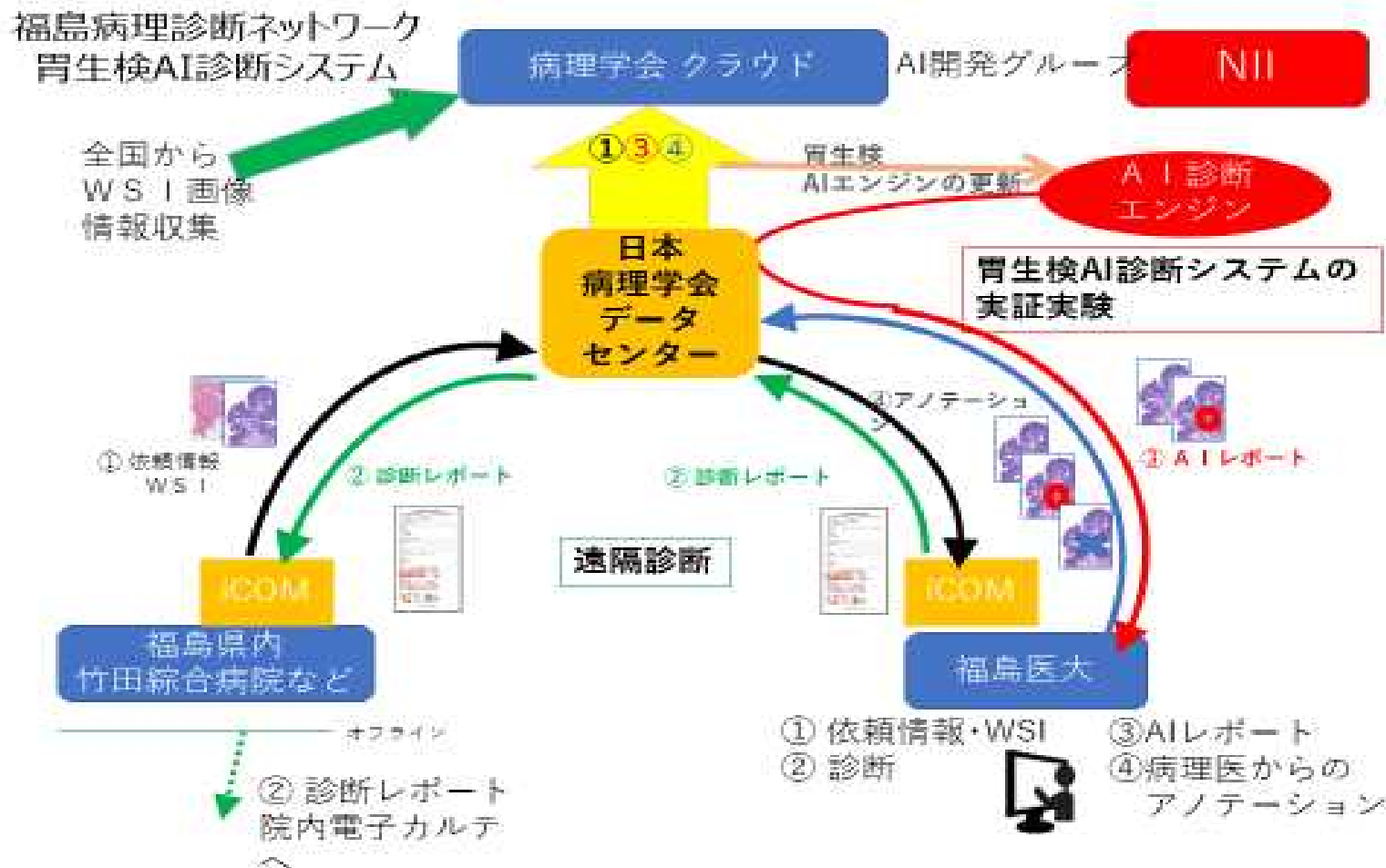
重ね合わせ表示も可能



		AI判定 Normal	AI判定 Cancer
病理医 の診断	腫瘍でない	1602 (73.5%)	579 (26.5%)
	癌・腫瘍(疑い含む)	34 (6.7%)	470 (93.3%)

平成30年度の成果 病理学会②

資料⑦-3





事業概要

高度な技術を有する最先端研究者による支援や大型施設・装置の原則無料での利用等により、大学・研究機関等による研究等を支援する。こうした支援により、我が国の幅広いライフサイエンス研究の成果を医薬品等としての実用化につなげることを目指す。

事業期間

事業期間：平成29年度～平成33年度

事業概要

全国の研究者に以下の研究支援を行う。

①大型施設・装置の原則無料利用

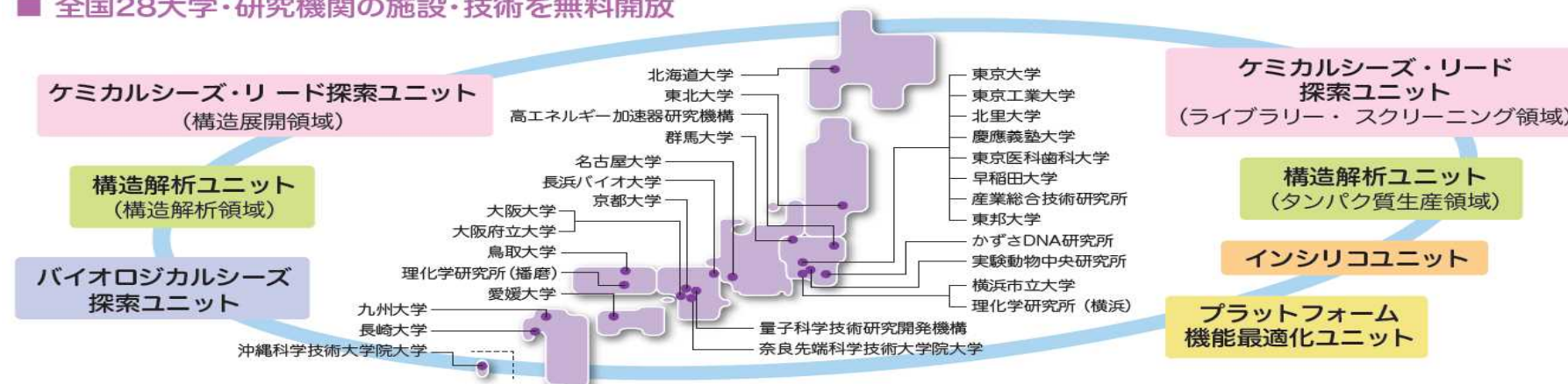
・利用可能な施設・装置

(クライオ電子顕微鏡、放射光施設、化合物ライブラリー、次世代シーケンサー)

②最先端研究者によるサポート

「ケミカルシーズ・リードユニット」、「構造解析ユニット」、「バイオリジカルシーズ探索ユニット」、「インシリコユニット」、「プラットフォーム機能最適化ユニット」の5ユニットによる多角的な研究支援

■ 全国28大学・研究機関の施設・技術を無料開放





全体的な成果「BINDS事業開始以降の支援実績」

平成29年8月のBINDSの支援システムの本格稼働以降、累計1300件以上（平成31年2月現在）の課題を支援しており、平成30年度のBINDS事業だけで導出22件（暫定）を達成。

外部研究者が支援申請をしやすいようにワンストップサービス提供のためのウェブサイト等の整備も進め、関係学会等でブース展示など広報活動も積極的に実施。



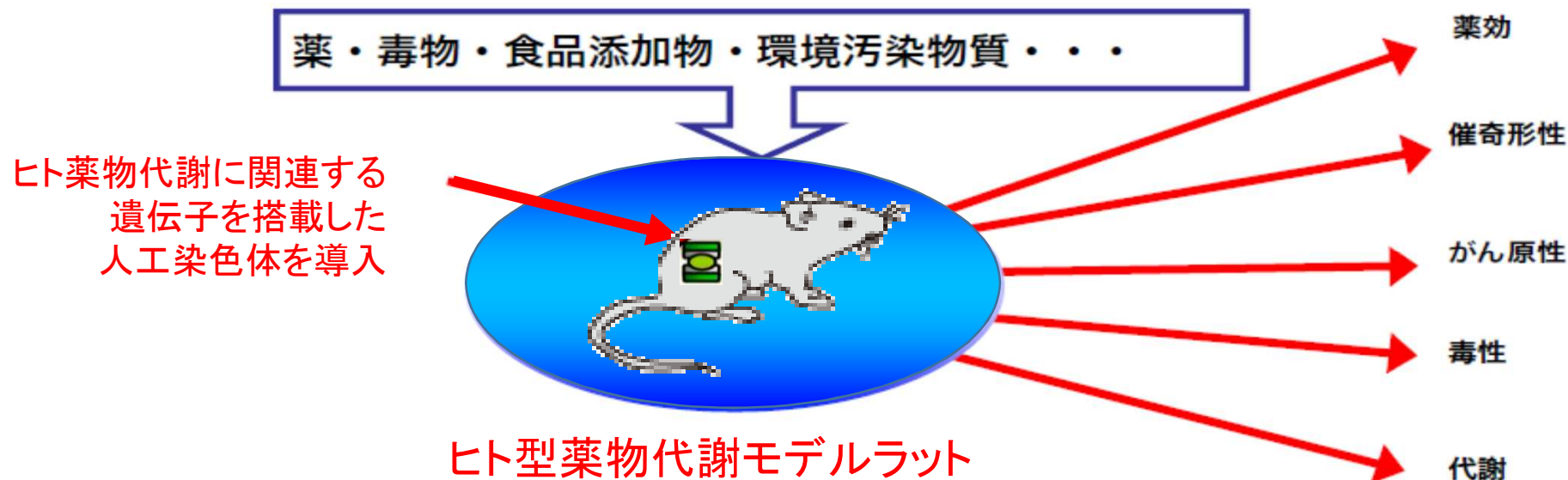
現AMED中長期計画(～H31年度)における医薬品創出PJのKPIの平成30年度実績(見込)

現AMED中長期計画(～H31年度)における 医薬品創出PJのKPI	平成30年度実績(見込)	平成27年からの 累計実績(見込)
相談・シーズ評価 1,500件	222件	1,360件
有望シーズへの創薬支援 200件	34件	117件
企業への導出 5件	50件以上 ※うち、BINDS事業で22件	131件以上
創薬ターゲットの同定 10件	22件	33件



開発中医薬品の臨床予測性向上に関する技術開発 ～ヒトにより近い性質をもつラット(遺伝子ヒト化ラット)を新たに開発～

動物実験でヒトでの応答性を予測することが可能



ヒト型薬物代謝モデルラット

BINDS-バイオリジカルシーズ探索ユニットの高度化研究による成果：
従来の遺伝子導入技術では導入できなかったヒト薬物代謝酵素遺伝子を世界ではじめてラットへ導入に成功(PNAS (2019.2))

＝ ヒト型薬物代謝酵素モデルラットを新たに開発

今後BINDSを通じ、これまで研究者が提供してきた遺伝子編集技術に加え、当該モデルラットを他の研究者に提供していくことにより研究機関等を支援する。

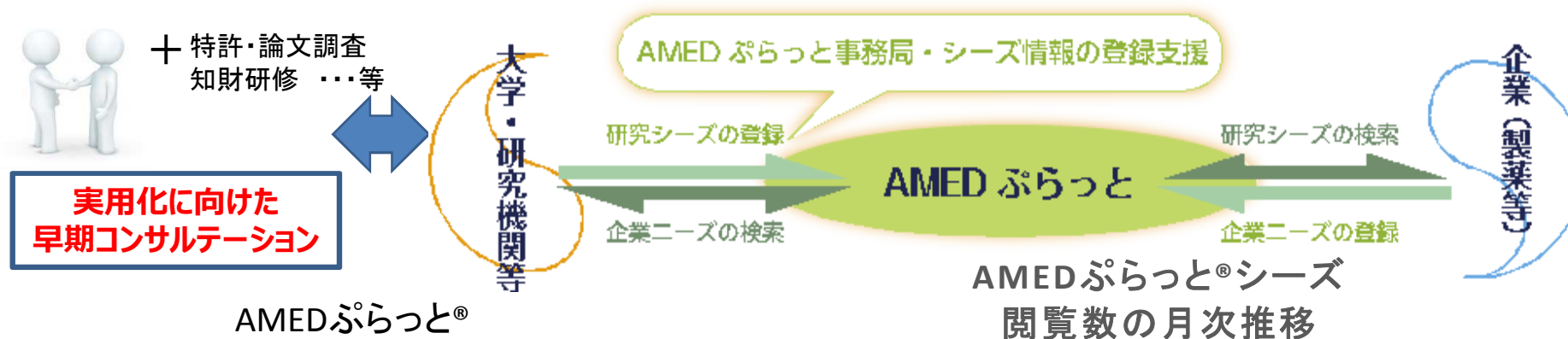
ヒトに対する医薬品の有効性・副作用予測精度の向上
医薬品研究開発のスピードアップと成功確度の向上
→世界の人々の健康で豊かな生活に貢献

AMEDぷらっと®を核とした 研究成果の実用化にむけた一貫支援

資料⑨-1



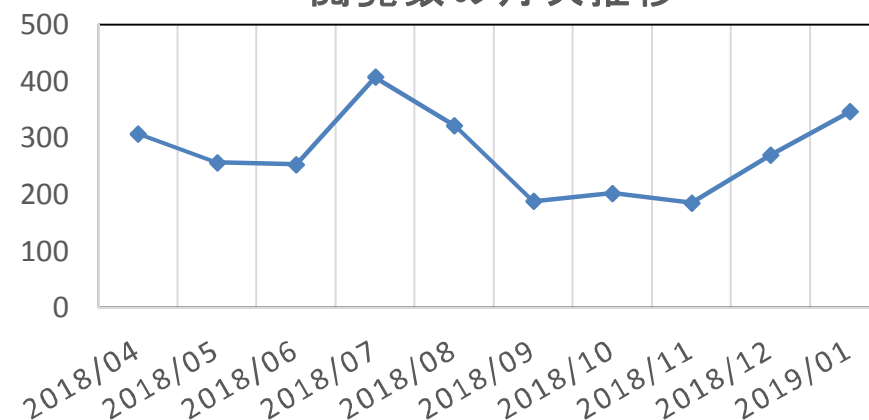
- ・平成30年4月に研究シーズと企業ニーズをマッチングするためのシステム「AMEDぷらっと®」開設
- ・平成31年1月現在で、参加者118者、登録シーズ123件、アクセス累計2736件。うち、5件のシーズについては、具体的なパートナーリングに向け、契約交渉中。
- ・さらに知財コンサルタント/リエゾンによる、特許・論文調査も含めた知財戦略等の早期コンサルテーションから、製薬企業等へのシーズの導出/パートナーリングの機会提供まで、ハンズオンで一貫支援
- ・その他、知財研修セミナー・講師派遣、商談出展支援（OJT）など、研究機関に対する知財人材育成を総合的に支援



AMEDぷらっと®
利用者内訳（H31.1末現在）

	大学・研究機関	製薬企業等
登録機関数	59	59
登録シーズ・ニーズ数	シーズ 123件	ニーズ 29件

※登録シーズ・ニーズは、月10数件ペースで新規登録増加中



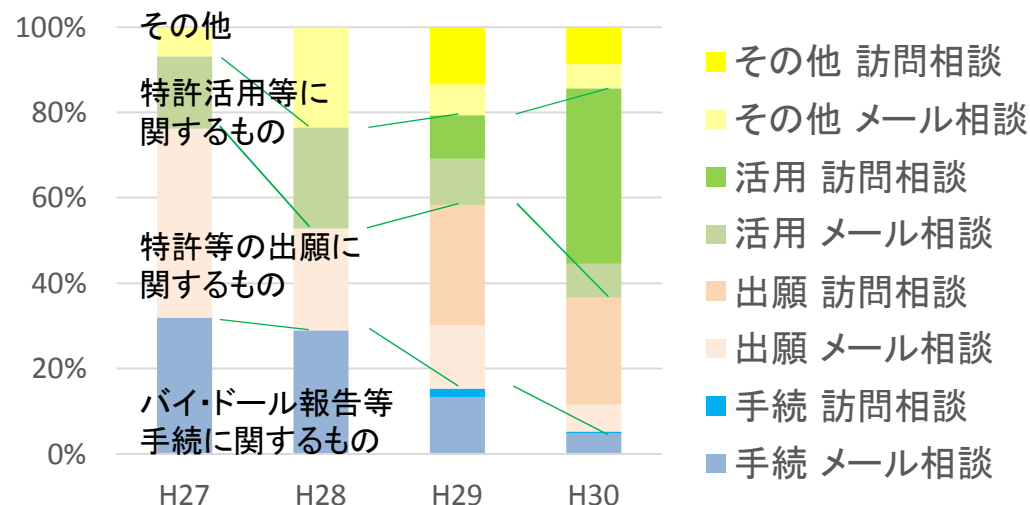
AMEDによる研究機関等の知財人材育成の成果



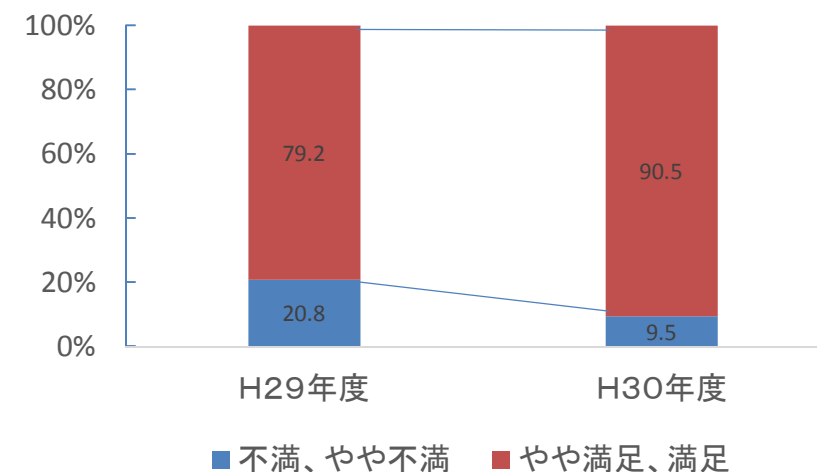
知的財産に関する総合的な支援の充実により、研究機関等からの相談・知財支援内容が高度化するなど、研究機関等の知財リテラシー向上に寄与。また、支援に対する満足度も向上。

支援年度	知財相談件数	補足調査数	商談会等への支援課題数	リエゾン支援課題数	大学等への講師派遣回数	セミナー参加者数
H27～H29	526件	47件	122課題	57件 (H29年度)	106回	124名
H30	250件	42件	53課題	78件	32回	91名

相談・支援内容の高度化



知財部支援に対する満足度



・研究機関等からの相談や、知財支援内容が高度化

知的財産部支援に対する満足度も向上

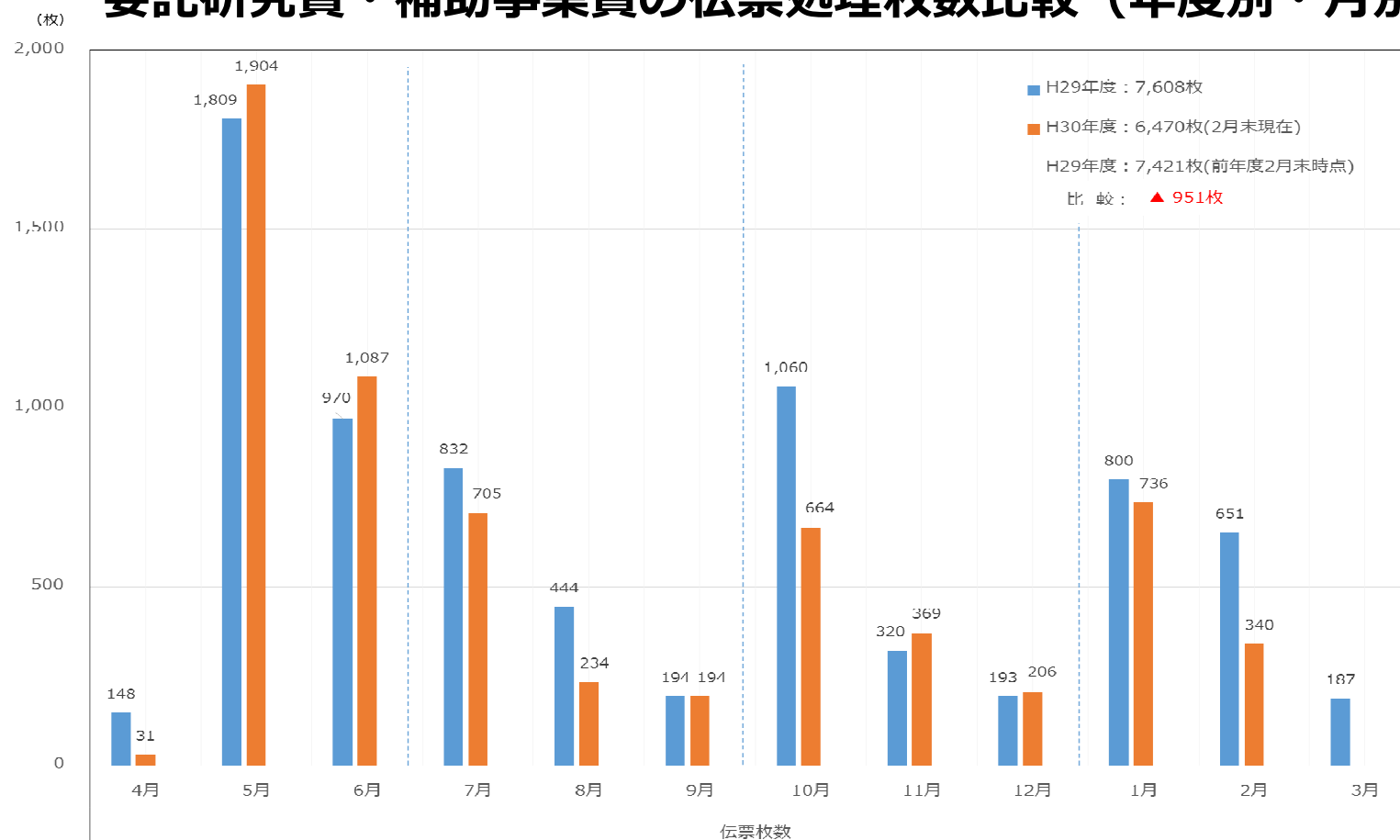
研究機関等における経理業務の効率化・負担軽減(1) (研究委託経費の概算払の対象拡大)

資料⑩-1



- ・平成30年度より、研究費(直接経費分)の概算払の基準額を2,000万円から3,000万円に引き上げ、概算払の対象を拡大。これにより、伝票処理量の削減と研究費支払の早期化を実現。
- ・平成30年度は前年度と比較して、処理伝票の枚数が約13%削減。
- ・伝票処理時期も、第一四半期が39%から47%に増加

委託研究費・補助事業費の伝票処理枚数比較 (年度別・月別)



研究機関等における経理業務の効率化・負担軽減(1) (研究委託経費の概算払の対象拡大)

資料⑩-2



概算払基準見直しの効果の検証 (アンケート結果)

背景色： 事務処理の効率化に係る記述 研究開発の促進に係る記述

・実績 (伝票処理件数の減少)

平成29年度 7, 4 2 1 枚 (平成30年 2 月末)
↓
12.8%減
平成30年度 6, 4 7 0 枚 (平成31年 2 月末)
(▲ 9 5 1 枚 : 当初年間削減見込 9 0 0 枚)

・研究機関の声

- ・研究機関向けアンケートにおいて、対象契約がある機関の**93.1%**で効果があったと回答
- ・効果が生じた項目としては、1) 請求事務等の負担軽減、2) 研究資金運用管理及び研究開発の進捗管理の容易化、3) 再委託先を含めた研究開発の迅速化等で高い回答率が認められた。
- ・基準額の更なる見直しについては、**63.8%**の機関が不要と回答しており、現在の基準が適正との評価であった。

・職員の声

- ・請求書の数が少なくなっただけで、委託先・AMEDともに作業量が減る結果となり、業務効率化が図れたと思う。
- ・事業担当課ではかなり効果があって伝票処理件数が減って、他の業務に時間を割けた。
- ・契約金額の規模により、事業担当課間で効果に差があった。

研究機関等における経理業務の効率化・負担軽減(2) (支払通知サービスの導入)

資料⑩-3



- ・研究機関におけるAMEDからの研究費支払内容の確認にかかる手間を削減するため、平成30年度より、支払通知サービスを開始。
- ・支払通知サービスの利用開始から11ヶ月で68.8%(課題ベース)まで拡大

支払通知サービス: AMEDが支払を行った際にその内訳や目的が明示された書類が研究機関側の経理担当者宛にメール送付するサービス

