

ゲノム創薬基盤推進研究事業
(旧ゲノム医療実用化推進研究事業)
平成29年度実施 研究開発課題
中間評価 評価報告書

平成30年3月

ゲノム創薬基盤推進研究事業

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) 東北大学
 - 2) 京都大学
 - 3) 国立がん研究センター
5. 研究開発課題評価委員リスト

参考資料 1 : 平成28年度「ゲノム医療実用化推進研究事業」に係る公募について

https://www.amed.go.jp/koubo/04/01/0401B_00076.html

参考資料 2 : 平成28年度「ゲノム医療実用化推進研究事業」の採択課題について

https://www.amed.go.jp/koubo/04/01/0401C_00076.html

参考資料 3 : ゲノム医療実用化推進研究事業—平成28年度研究成果報告書—

https://www.amed.go.jp/program/houkoku_h28/0401045.html

1. 事業概要

本事業においては、疾患ゲノム解析による原因遺伝子の探索・機能評価、臨床応用に向けた実証的研究等ゲノム医療の実現に向けた基盤研究や、ゲノム医療の提供に伴う倫理的・法的・社会的課題の解決及び医療従事者の教育の確立等に必要な研究を推進している。

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）」、「ゲノム創薬基盤推進研究事業における研究開発課題評価実施要綱（平成29年1月19日）」に基づき、ゲノム創薬基盤推進研究事業課題評価委員会がゲノム創薬基盤推進研究事業（旧ゲノム医療実用化推進研究事業）の7課題中、平成28年度に採択した3課題についてH29年度中間評価を実施した（3年契約の2年目）。

2) スケジュール

平成29年10月23日（月）	中間評価報告書提出締切り
平成29年12月13日（火）～平成30年1月19日（金）	中間評価報告書の書面審査
平成30年1月26日（金）	研究発表会・中間評価委員会開催
平成30年3月上旬	中間評価結果の研究者への通知
平成30年3月下旬	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関する評価

- ・ 研究開発計画に対する進捗状況はどうか
- ・ データマネジメントプランは確実に実行されているか

② 研究開発成果に関する評価

- ・ 成果が着実に得られているか
- ・ 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ているか

③ 実施体制に関する評価

- ・ 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 今後の見通しに関する評価

- ・ 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 その他の事項に関する評価

- ・ 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・中止等の措置が必要か

⑥ 総合評価

上記①～⑤の事項を勘案して、10段階評価により総合評価する

4. 研究開発課題中間評価結果

対象となる3大学の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・面接審査による中間評価を実施した。

次ページ以降に3大学の研究開発課題について、中間評価マニュアルで定める評価の観点及び評点の基準から書面審査・面接審査と中間評価委員会を行い、総合評価に基づき委員会として確定した評価結果を示す。

以上の結果より、得られた研究成果は本事業の趣旨に相応しく、また進捗も研究継続するに適うと評価された。

1) 東北大学

研究開発課題名	チオプリン不耐例を判別するNUDT15 R139C遺伝子多型検査キットの開発を軸とした炎症性腸疾患におけるゲノム医療実用化フレームワークの確立	
機関名	国立大学法人 東北大学	
研究開発担当者名	所属 役職	東北大学病院 消化器内科 助教
	氏名	角田 洋一

① 活動状況の評価

NUDT15遺伝子R139C遺伝子多型が、チオプリン服用時の高度の白血球減少と脱毛を予測できることを示したことは意義がある。

チオプリンの遺伝的不耐症例を判別するキットの開発に向けて成果は着実に得られている。

また、本検査キットは、厚労省の「医療ニーズの高い医療機器等に関する検討会」で早期導入品目として選定され、PMDAへの承認申請（11月15日）、その後の承認審査の迅速処理通知取得（11月28日）等、社会的なニーズも高い。

SNPによる遺伝薬理の取り組みの具体例として国民目線でも理解しやすい内容である。

これにより廉価なチオプリンの使用について大きく貢献するものであり、研究は極めて順調に行われている。炎症性腸疾患患者DNAバンクの整備とデータシェアリングについては進行中である。

② 今後の活動への期待

今後研究が進むに従って、R139C 以外にも有害事象に関連する多型が今後増えてくると思われるが、NGS やマイクロアレイによる包括的な変異・多型の検出法よりも、個別にキットを開発することが利便性やコストの上で将来的に競争力がある方法なのかどうかとも考慮しつつ研究を進めてほしい。

NUDT15 の exon1、exon3 の SNP を同時に検出するディプロタイプの検出系は今後重要となると予測され、それを視野に入れた体制構築を検討してほしい。

また NUDT15 の酵素活性をトータルに検出するアッセイ系を構築し、機能の評価してほしい。

承認後に本検査の普及の拡大を目指し、国内外でのさらなる広報活動を期待する。

また、普及した場合の医療経済的なインパクトについてシミュレーション及び他のアジアでの展開と連携も期待する。

他疾患領域研究者とのデータシェアリングを早急に取り組み、データは NBDC のみならず、MGenD への登録を早期に行うよう期待する。

2) 京都大学

研究開発課題名	スプライシング操作化合物を対象としたファーマコゲノミクス解析に基づく遺伝性難病治療薬の開発研究	
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	大学院医学研究科 形態形成機構学 教授
	氏名	萩原 正敏

① 活動状況の評価

本スプライシング標的薬研究（先天性難病等の治療を可能とする創薬研究）は、2017 Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) においてアントレプレナーシップ賞、及び2017年度薬理学会において江橋節朗賞を獲得し、国際的にトップクラスの研究であることが証明されている。

さらに、国際医師主導治験の早期実現に向けて海外医療機関・製薬企業との協議・連携も開始した等、着実な研究開発計画の実施がみられる。

一方、特定遺伝子のスプライシング異常に対してリポーター系を構築、特定疾患に最適な活性を示す化合物の同定、患者由来iPS細胞の樹立も順次進めており、解析の先行する化合物については非臨床試験の実施を進めているが、現在までに取得している化合物はまだリード化合物段階であり、最終開発化合物取得までには至っていない。

また、選択的スプライシング制御化合物に対して治療の可能性のある遺伝性難治疾患をゲノム配列の解析から見出すという新しいファーマコゲノミクス解析方法の一般原理化に関しては、まだ十分なレベルに達していないように推測される。

② 今後の活動への期待

ターゲット疾患が複数候補に挙がっているが、研究期間を考慮すると、ターゲット疾患を絞り、選択と集中で研究開発課題を進めてほしい。

また、ターゲット疾患患者の iPS 細胞評価系を構築して in vitro POC を取得し、さらに生体レベルでの研究・検証を実施し、医師主導臨床試験の開始に向けて準備をしてほしい。

今後の遺伝疾患の有力な治療法としての体系化・方法論一般化への努力を期待したい。

3) 国立がん研究センター

研究開発課題名	HER2陽性乳癌に対する手術省略を目指したバイオマーカー開発研究	
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	東病院 乳腺・腫瘍内科 医長
	氏名	向井 博文

① 活動状況の評価

総合的に見てまとめると将来への展開が期待される成果である。

PII試験について、プロトコル策定は想定された速度で進んでいる一方で、改正個人情報保護法の施行による遅れの影響により、臨床研究の症例登録が大幅に遅れている。

診断キットについてはがん細胞含有率を用いて生検検体で得られたメチル化レベル補正方法の検討、エスアールエルへのHSD17B4遺伝子メチル化測定系の確立に向けた技術導出、HSD17B4マーカー領域のメチル化のHSD17B4サイレンシングへの関与等計画は順調に進行している。

一方で、HSD17B4マーカー領域のメチル化での予測が薬物療法高感受性・抵抗性に対して優良ではあるが、必ずしも完全とは言えないため、外科手術を行わないという観点では、さらに予測精度を上げる必要性がある。

② 今後の活動への期待

社会的ニーズの大きい「乳がん手術の不要対策」に向けて大きく貢献する研究である。

現段階で、IRB承認前・後の症例登録の遅れが懸念されるので、目標登録症例数（200例）達成に向けて、乳がんの臨床試験グループとのタイアップ、当研究の重要性を研究者に訴えて支持を広げるなどで、参加施設を増やすこと等に尽力してほしい。

データマネジメントプランで、どのようなデータをいつまでに登録するのか具体的に明示してほしい。

基礎研究ではHSD17B4メチル化と薬剤感受性との関係に関する更なるメカニズム解明を期待する。

5. 研究開発課題評価委員リスト

	荒戸 照世	北海道大学医学研究科連携研究センター 教授
	石川 俊平	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
	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
	田中 博	東北大学東北メディカルメガバンク機構 特任教授
	寺尾 公男	中外製薬株式会社 臨床薬理統括マネジャー
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
◎	西島 正弘	昭和薬科大学 学長
	松本 直通	横浜市立大学医学研究科 教授
PS	水谷 修紀	東京医科歯科大学 名誉教授
	米村 滋人	東京大学大学院法学政治学研究科 准教授

◎ 委員長

(敬称略 50音順)