

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomics Information

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間： 平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 研究開発の総括、DB 間の有機的連携、及び感染症に関する疾患領域専門支援等の推進
開発課題名： (英語) Integration of research and development activities including inter-database cooperation and promotion of expert supports for an infectious disease area

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、感染症に関する疾患領域専門支援
開発課題名： (英語) Expert support for data mining and curation of infectious diseases in the clinical genomics database

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター・肝炎免疫研究センター長 考藤 達哉
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of The Research Center for Hepatitis and Immunology, Tatsuya Kanto

分担研究 (日本語) 多層的な DB/DS 間の効率的なデータ連携の支援・助言

開発課題名： (英 語) Support and advice for efficient cooperation of data handling between multi-tiered databases/ data storages

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター・研究所室長 竹内 史比古
所属 役職 氏名： (英 語) National Center for Global Health and Medicine, Division Head of Research Institute, Fumihiko Takeuchi

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名： (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学医学部附属病院 検査部/遺伝子診療部・検査部部长 (診療教授)・松下一之
所属 役職 氏名： (英 語) Department of Laboratory Medicine & Division of Clinical Genetics and Proteomics・Director of Laboratory Medicine (Clinical Professor)・Kazuyuki Matsushita

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名： (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 学校法人北里研究所 北里大学 教授 高田 史男
所属 役職 氏名： (英 語) Kitasato University, Professor, Fumio Takada

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名： (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 遺伝子疾患研究分野 准教授 新井田 要
所属 役職 氏名： (英 語) Division of Genomic Medicine, Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Associate Professor, Yo Niida

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名： (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人三重大学医学部附属病院中央検査部、オーダーメイド医療部・教授 中谷 中

所属 役職 氏名: (英 語) Department of Clinical Laboratory, Division of Personalized Medicine, Mie University, Professor, Kaname Nakatani

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名: (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人徳島大学・教授 井本 逸勢

所属 役職 氏名: (英 語) Tokushima University, Professor, Issei Imoto

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名: (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科・教授 難波 栄二

所属 役職 氏名: (英 語) Clinical Genetics, Tottori University Hospital, Professor, Eiji Nanba

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成 (先進ゲノム医療実装施設の構築)

開発課題名: (英 語) Optimization of clinical genomics database towards implementation of genomic medicine and training of experts in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 島根大学医学部・教授 竹谷 健

所属 役職 氏名: (英 語) Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine, Professor, Takeshi Taketani

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発では、大きく 2 種類の課題 - (1) 臨床ゲノム情報統合データベース (Medical Genomics Japan Database : MGeND) の整備と、(2) 我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築 - に取り組む。MGeND の整備では、variant レベルのデータをデータベースに格納し非制限公開するための支援と統合データの臨床的解釈に関する支援を行うことが重要であり、他方、ゲノム医療実施体制の構築では、個別対象疾患の実地診療という観点からの知識データベースの利活用やゲノム医療専門家の育成を進めることが重要である。全体研究開発計画に基づき、初年度の 4 ヶ月間に以下の取り組みを行った。

まず軸となる疾患 WG を立ち上げ、各々に疾患領域専門支援チーム (D-EST) を設置した。体細胞のがん、遺伝性腫瘍、心血管病、神経・筋疾患、先天的代謝障害等、感染症、認知症の疾患 WG では、D-EST が hub となって当該疾患領域内の第 1 次公募研究班どうしの連携促進に着手し、次年度以降は臨床的解釈協同体 (CIC) の整備を進めていく。また第 1 次公募研究班以外のデータも含めて、実際の

臨床現場でゲノム医療を実装しながら収集されたデータを MGeND に系統的・継続的に入れて広く活用できるようにするべく、福嶋義光教授（信州大学）らの先進的ゲノム医療実装施設が多施設協力体制を整えた。こうしたゲノム医療の連携・協力体制の基盤的整備に加えて、研究開発代表者（加藤規弘）らは、標的シーケンス解析や遺伝子パネル解析だけでなく、全エクソームシーケンスなどの網羅的ゲノム解析での今後の必要性・需要増も見据えて、CIC 内での臨床的アノテーション・キュレーションを支援するための仕組みである臨床ゲノム情報集積システム (GMDS) の構築に着手した。

第2次公募の他の二機関と協力して疾患領域横断的なデータ共有の体制・システムを構築したり、variant レベルのデータベースを非制限公開したりするには、データ利活用に係る倫理的ガイダンスの作成が喫緊の課題である。そこで加藤和人教授（大阪大学）らは、ガイダンスの具体的内容として、臨床情報・ゲノム情報の利用と個人情報保護の両立、個人情報保護法と政府指針の遵守、臨床情報・ゲノム情報の機微性に配慮した偶発的／二次的所見への対処等についての多面的な検討を行い、ガイダンスの枠組み案を作成した。

ゲノム医療実用化に有用な統合データベースは、まだ必ずしも定型化・標準化されておらず、先行する国々の取り組みを参考にしつつ、日本の薬事等に合わせて開発・改良してゆかねばならない。MGeND は、研究開発のインフラとしても重要であるが、医療実装における早期の利活用が期待されている。実地診療でのニーズに即応すべく、優先度の高い、がんの体細胞変異（11 遺伝子）と遺伝性疾患（63 疾患）の生殖細胞系列変異について、各々 actionable gene variant リストを選定した上で、それらに関わる知識データベースの構築・整備に本研究開発の分担者が協同で取りかかった。その他、人材育成として、ゲノム医療のがん講習会や研修会を開催し、日本家族性腫瘍学会では専門医制度設立に向けた準備などを進めた。

In this project, we work on two principal themes—construction of (1) integrated database of clinical and genomic information, which we have designated Medical Genomics Database (MGeND), and (2) sustainable system for promoting genomic medicine in Japan. Further, the construction of MGeND involves both supports for clinical interpretation of integrated information and supports for registering the resultant data in the open-access, variant-level database. On the other hand, the construction of sustainable system for promoting genomic medicine in Japan involves the promotion of knowledge base utilization in the clinic regarding individual target diseases as well as the development of human resources, who are qualified to provide genomic medicine in the clinical setting.

First of all, we set up a series of disease working groups as a core function of the project. Then, for the progress management, a Disease-area Expert Support Team (D-EST) was established in each of the disease working groups, i.e., for somatic cancer, hereditary cancer, cardiovascular disease, neuro-muscular disease, inborn error of metabolism, infectious disease and dementia; D-EST undertook the organization of Clinical Interpretation Collaborative (CIC), in which multi-disciplinary experts would cooperate not only to facilitate clinical interpretation of particular mutations (or variants) but also to promote knowledge base utilization of genomic medicine. A network of institutions, aiming at implementation of genomic medicine in the routine medical care, was also set up. In addition to the establishment of such cooperation systems, we began to set up a platform for clinical interpretation of integrated information, which we have designated Genomic Medicine Data System (GMDS), expecting that efficient data sharing is made possible under secure privacy protection with this system for clinical annotation and curation of genomic

variant data by CIC members.

Since it is a pressing issue, an ethics liaison working group of this project prepared investigator-proposed guidance for privacy protection and compliance with the rules/laws related to data sharing after careful examination of the precedents and associated cases. In response to the practical demands in the clinical setting, we also selected a list of high priority genes in hereditary disease (63 disorders) and somatic cancer (11 genes), for which substantial evidence has been provided from the viewpoint of actionability, and started to work on the construction of knowledge base. A series of activities were set up for the development of human resources in genomic medicine.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 0 件）

1. 加藤規弘. 臨床ゲノム情報統合データベースの構築. *BIO Clinica*. 2017, vol 32 No.2. 43-46.
2. 加藤規弘. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業が目指すもの. *医学のあゆみ*. 2017, vol 260 No.11. 949-954.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 加藤規弘. ゲノム医療の国際連携と我が国の取り組み, 口頭, 加藤規弘, 日本遺伝子診療学会 : 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム 公開シンポジウム 2016, 2016/12/9, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘

所属 役職 氏名：(英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間：平成 28 年 12 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) がんの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

開発課題名：(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting cancer genomic medicine in Japan

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門

所属 役職 氏名： 部門長 吉田 輝彦

(英語) National Cancer Center Hospital, Department of Genetic Medicine and Services, Chief, Teruhiko Yoshida

分担研究 (日本語) がん薬物療法の至適化における臨床ゲノム情報統合 DB 活用の推進

開発課題名：(英語) Promotion of clinical genomic unified database utilization to optimize cancer medical therapy

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 副院長

呼吸器内科長 大江 裕一郎

所属 役職 氏名： (英 語) National Cancer Center Hospital, Deputy Director, Chief, Department of Thoracic Oncology, Yuichiro Ohe

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、体細胞がんに関する疾患領域専門支援
 開発課題名： (英 語) Disease Expert Support for integration of clinical and genomic information as disease expert in somatic cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター
 所属 役職 氏名： ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野 分野長 土原 一哉
 (英 語) National Cancer Center, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, Division of Translational Genomics, Chief, Katsuya Tsuchihara

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、遺伝性腫瘍に関する疾患領域専門支援と
 開発課題名： 人材育成
 (英 語) Disease Expert Support for integration of clinical and genomic information as disease expert in hereditary cancer syndromes and human resource development

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門
 所属 役職 氏名： 部門長 吉田 輝彦
 (英 語) National Cancer Center Hospital, Department of Genetic Medicine and Services, Chief, Teruhiko Yoshida

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
無し
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
無し
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し
- (4) 特許出願
無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics
information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical
Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間： 平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、心血管病に関する疾患領域専門支援
開発課題名： (英語) Promotion of expert supports for a cardiovascular disease area in the
integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 予
防医学・疫学情報部長 宮本 恵宏
所属 役職 氏名： (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Research and Development
Initiative Center, Department of Preventive Medicine and Epidemiologic
Informatics, Director, Yoshihiro Miyamoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 4 件)

1. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA,

- Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 2016;134(12):872-82.
2. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart and vessels*. 2016. [Epub ahead of print]
 3. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment -. *Circ J*. 2016. 80(9):1907-15.
 4. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J*. 2016;80(2):340-5.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名：(英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間：平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、神経・筋疾患に関する疾患領域専門支援
開発課題名：(英語) Promotion of expert supports for a neuro-muscular disease area in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター
センター長 後藤雄一
所属 役職 氏名：(英語) Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry
Director General, Yu-ichi Goto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 0 件)

1. 後藤雄一：ミトコンドリア病の病因研究の現状，ミトコンドリア研究 UPDATE，医学のあゆみ 260 (1)：63-66，2017

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成 29 年 5 月 23 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan
- 研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato
- 実施期間： 平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 希少・難病領域でのクリニカル・シーケンス・データの統合 DB への格納
開発課題名： (英語) Registration of clinical sequencing data of rare and intractable in the integrated database
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所 所長 松原 洋一
所属 役職 氏名： (英語) National Research Institute for Child Health and Development, Director, Yoichi Matsubara
- 分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、先天代謝障害等に関する疾患領域専門支援
開発課題名： (英語) Support for data mining and curation of congenital disorders in the clinical genomic database.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部・部長・秦 健一郎
所属 役職 氏名： (英語) Department of Maternal-Fetal Biology, National Research Institute for Child Health and Development, Department head, Kenichiro Hata

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M. Identical NR5A1 missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues. *Hum Mutat.* 38(1):39-42, 2017.
2. Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, Ogata T. Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. *J Cell Mol Med.* 2017 Mar 24. doi: 10.1111/jcmm.13146. [Epub ahead of print]
3. Honda A, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanikawa A, Amagai M, Kubo A. Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis. *J Dermatol.* 2017 Mar 11. doi: 10.1111/1346-8138.13801
4. Tode N, Kikuchi T, Sakakibara T, Hirano T, Inoue A, Ohkouchi S, Tamada T, Okazaki T, Koarai A, Sugiura H, Niihori T, Aoki Y, Nakayama K, Matsumoto K, Matsubara Y, Yamamoto M, Watanabe A, Nukiwa T, Ichinose M. Exome sequencing deciphers a germline MET mutation in familial epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Cancer Sci.* 2017 Mar 13. doi: 10.1111/cas.13233. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 新生児におけるゲノム医療 Genomic medicine for newborns, 口頭, 松原洋一, 第61回日本新生児成育医学会・学術集会, 2016/12/1, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間： 平成 28 年 12 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、認知症等に関する疾患領域専門支援
開発課題名： (英語) Promotion of expert supports for a disease area related to dementia in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 新飯田 俊平, メディカルゲノムセンター・センター長
所属 役職 氏名： (英語) Shumpei Niida, Director, Medical Genome Center, NCGG

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、認知症等に関する疾患領域専門支援
開発課題名： (英語) Promotion of expert supports for a disease area related to dementia in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 尾崎 浩一, メディカルゲノムセンター・部長
所属 役職 氏名： (英語) Koichi Ozaki, Chief, Medical Genome Center, NCGG

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、認知症等に関する疾患領域専門支援
開発課題名： (英語) Promotion of expert supports for a disease area related to dementia in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 徳田 治彦, メディカルゲノムセンター・バイオバンク長
所属 役職 氏名： (英語) Haruhiko Tokuda, Director of Biobank, Medical Genome Center, NCGG

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、認知症等に関する疾患領域専門支援
開発課題名: (英語) Promotion of expert supports for a disease area related to dementia
in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 櫻井 孝, 病院・もの忘れセンター・センター長
所属 役職 氏名: (英語) Takashi Sakurai, Director, The Center for Comprehensive Care and
Research on Memory Disorders, NCGG

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、認知症等に関する疾患領域専門支援
開発課題名: (英語) Promotion of expert supports for a disease area related to dementia
in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 佐治 直樹, 病院・もの忘れセンター・副センター長
所属 役職 氏名: (英語) Naoki Saji, Deputy Director, The Center for Comprehensive Care and
Research on Memory Disorders, NCGG

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報統合における、認知症等に関する疾患領域専門支援
開発課題名: (英語) Promotion of expert supports for a disease area related to dementia
in the integration of clinical and genomic information

研究開発分担者 (日本語) 伊藤 健吾, 治験・臨床研究推進センター・センター長
所属 役職 氏名: (英語) Kengo Ito, Director, Innovation Center for Clinical Research, NCGG

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者: 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 9 件)

1. Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLOS One*. 2017 Mar 2;12(3):e0172484.
2. Kayano M, Higaki S, Sato J, Matsumoto K, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for MCI using differential correlation analysis. *Biomarker Research* 2016, 4:22
3. Ebana Y, Ozaki K, Liu L, Hachiya H, Hirao K, Isobe M, Kubo M, Tanaka T, Furukawa T. Clinical utility and functional analysis of variants in atrial fibrillation-associated locus 4q25. *Journal of Cardiology* 2017, [Epub ahead of print]
4. Araki A, Yoshimura Y, Sakurai T, Umegaki H, Kamada C, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H. Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group: Low intakes of carotene,

vitamin B2, pantothenate and calcium predict cognitive decline among elderly patients with diabetes mellitus: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* (in press)

5. Saji N, Sakurai T: Is gait speed a risk factor for dementia? *Geriatr Gerontol Int* 2017, 17:75-76.
6. Fujisawa C, Umegaki H, Okamoto K, Nakashima H, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T. Physical Function Differences Between the Stages from Normal Cognition to Moderate Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017, 18:368.e9-368.e15
7. Saji N, Murotani K, Shimizu H, Uehara T, Kita Y, Toba K, Sakurai T. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled the risk of future ischemic stroke. *Hypertens Res* 2017, 40:371-375
8. Kainuma S, Tokuda H, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T. Attenuation by incretins of thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Biomed. Rep.* 2016, 5:771-775.
9. Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M. Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. *EJNMMI Phys* 2016, 3:23.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 軽度認知障害の血中バイオマーカー検出・評価のための共発現解析と回帰分析, ポスター, 茅野光範, 檜垣小百合, 新飯田俊平. 第8回生物統計ネットワーク・科研費(基盤 S)シンポジウム, 2017/3/28, 国内
2. A genome-wide search for diagnostic- and progression-epigenetic markers of AD. 口頭とポスター, 坂口和弥, 光森理紗, 新飯田俊平, 橋本有弘, 下田修義, あいち健康プラザ 2017/2/10, 国内.
3. 軽度認知障害及び認知症患者の栄養状態に関する記述疫学的検討. 口頭, 木村藍, 杉本大貴, 北森一哉, 佐治直樹, 新飯田俊平, 鳥羽研二, 櫻井孝. 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 2017/1/15 国内
4. 前頭葉の大脳皮質下病変は言語的攻撃性に関連する, 口頭, 大釜典子, 佐治直樹, 中井敏晴, 新飯田俊平, 櫻井孝, 鳥羽研二, 梅垣宏行, 葛谷雅文, 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/01, 国内
5. 脳卒中リスクマーカーとなる血中 microRNA の同定. ポスター, 園田匠, 松崎潤太郎, 新飯田俊平, 落谷孝広. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/02, 国内
6. 木村藍, 杉本大貴, 北森一哉, 佐治直樹, 新飯田俊平, 鳥羽研二, 櫻井孝. 軽度認知障害及び認知症患者の栄養状態に関する記述疫学的検討. 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2017/1/13~15, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics
information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名：(英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical
Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間：平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装および国際連携に基づく臨床ゲノム情報の共有等に係る
ELSI への対応

開発課題名：(英語) ELSI activities for clinical genomic data sharing with the advancement
of genomic medicine and global collaboration

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学
教授 加藤 和人

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Osaka University,
Professor, Kazuto Kato

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし
- (4) 特許出願
なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics
information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical
Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間： 平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) がん領域での効率的なデータ連携の支援・助言
開発課題名： (英語) Support for the efficient data sharing in cancer genome area

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 ゲノム医科学分野 教授 柴田 龍弘
所属 役職 氏名： (英語) Laboratory of Molecular Medicine, IMSUT, The University of Tokyo,
Professor, TATSUHIRO SHIBATA

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
該当なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

- (4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic
Information

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics
information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長
加藤規弘

所属 役職 氏名：(英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical
Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間：平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 遺伝カウンセリングを含むゲノム医療の実装における DB 活用の推進
開発課題名：(英語) Promotion of database utilization on implementation of genomic
medicine including genetic counseling

研究開発分担者：(日本語) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授 齋藤加代子

所属 役職 氏名：(英語) Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Director of Institute of
Medical Genetics, Professor, Kayoko Saito M.D., Ph.D

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 臨床ゲノム統合データベース事業について、口頭、加藤規弘、平成 28 年度 臨床ゲノム統合データベース加藤班「ゲノム医療実装プロジェクト（福嶋分担班・斎藤分担班）」合同キックオフ会議、2017/1/8,国内
2. 各施設の現状報告：東京女子医科大学、口頭、斎藤加代子、平成 28 年度 臨床ゲノム統合データベース加藤班「ゲノム医療実装プロジェクト（福嶋分担班・斎藤分担班）」合同キックオフ会議、2017/1/8,国内
3. 臨床ゲノム統合データベース事業について、口頭、加藤規弘、臨床ゲノム統合データベース加藤班 ゲノム医療実装プロジェクト斎藤分担班平成 28 年度研修会、2017/3/25、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics
information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名：(英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical
Genomics Center, Norihiro Kato

実施期間：平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) Actionable な遺伝性腫瘍をモデルとしたゲノム医療の実装体制構築
開発課題名：(英語) System construction of genome medicine using actionable hereditary
tumors as a model in clinical practice

研究開発分担者 (日本語) 兵庫医科大学 外科学 下部消化管外科 主任教授 富田 尚裕
所属 役職 氏名：(英語) Department of Lower Gastrointestinal Surgery, Hyogo College of
Medicine, Professor and Chairman, Naohiro Tomita

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 3 件)

1. Yamano Tomoki, Hamanaka Michiko, Babaya Akihito, Kimura Kei, Kobayashi Masayoshi, Fukumoto Miki, Tsukamoto Kiyoshi, Noda Masafumi, Matsubara Nagahide, Tomita

- Naohiro, Sugihara Kenichi. Management strategies in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis: a national healthcare survey in Japan. *Cancer Science*. 2017, 108(2), 243-9.
2. Kobayashi Hirotooshi, Ishida Hideyuki, Ueno Hideki, Hinoi Takao, Inoue Yasuhiro, Ishida Fumio, Kanemitsu Yukihide, Konishi Tsuyoshi, Yamaguchi Tatsuro, Tomita Naohiro, Matsubara Nagahide, Watanabe Toshiaki, Sugihara Kenichi. Childbirth after surgery for familial adenomatous polyposis in Japan. *Surgery Today*. 2017, 47(2), 233-7.
 3. Inoue Yasuhiro, Ishida Hideyuki, Ueno Hideki, Kobayashi Hirotooshi, Yamaguchi Tatsuro, Konishi Tsuyoshi, Tomita Naohiro, Matsubara Nagahide, Ishida Fumio, Hinoi Takao, Kanemitsu Yukihide, Watanabe Toshiaki, Sugihara Kenichi. The treatment of desmoids tumors associated with familial adenomatous polyposis: the results of a Japanese multicenter observational study. *Surgery Today*. 2017, Published online.
 4. 富田 尚裕. 第3回南阪神消化器疾患セミナー「遺伝性大腸癌－最近の話題」. 西宮市医師会医学雑誌. 2017, 22, 82-3.
 5. 田村 和朗, 富田 尚裕. 消化管ポリポーシスの分類と特徴. 日本消化器病学会雑誌. 2017, 114(3), 403-12.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of integrated database of clinical and genomics information and sustainable system for promoting genomic medicine in Japan
- 研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター長 加藤 規弘
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Global Health and Medicine, Director of Medical Genomics Center, Norihiro Kato
- 実施期間： 平成28年12月 1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) ゲノム医療の実装に向けた統合DBの最適化とゲノム医療従事者の育成
開発課題名： (英語) Optimization of integrated database and development of professionals for promoting genomic medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部 教授(特任) 福嶋 義光
所属 役職 氏名： (英語) Yoshimitsu Fukushima, Designated Professor, Shinshu University School of Medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部附属病院 准教授 古庄 知己
所属 役職 氏名： (英語) Tomoki Kosho, Associate Professor, Shinshu University Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部 講師 涌井 敬子
所属 役職 氏名： (英語) Keiko Wakui, Senior Assistant Professor, Shinshu University School of Medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部 助教 高野 亨子
所属 役職 氏名： (英語) Kyoko Takano, Assistant Professor, Shinshu University School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長 加藤 規弘
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 6 件）

1. Ideta H, Uchiyama S, Hayashi M, **Kosho T**, Nakamura Y, Kato H. Painful locking of the wrist in a patient with pseudoachondroplasia confirmed by COMP mutation. *J Surg Case Rep*. 2017, 2017(1), pii: rjw216.
2. Mizumoto S, **Kosho T**, Hatamochi A, Honda T, Yamaguchi T, Okamoto N, Miyake N, Yamada S, Sugahara K. Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency. *Clin Biochem* [Epub ahead of print].
3. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, **Kosho T**, Mendoza-Londono R, Pope MF, Rohrbach M, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Zschocke J, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017, 175, 70-115.
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, **Kosho T**, Lavallee ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017, 175, 8-26.
5. Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, **Kosho T**, Kato H, Uno K. Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-month-old Toddler with Brachytelephalangic Chondrodysplasia Punctata: A Case Report. *Spine (Phila Pa 1976)* [Epub ahead of print]
6. Mizumoto S, **Kosho T**, Yamada S, Sugahara K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017, 10(2), pii: E34.
7. 古庄知己 : Ehlers-Danlos 症候群 Kosho type. 日本人が貢献した先天異常症候群. *小児科診療*, 2016, 79, 1761-9.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) における巨大皮下血腫の病態解明：iPS 細胞を用いた検討, 口頭, 古庄知己, 岳鳳鳴, 江良択実, 籾持淳, 河村理恵, 涌井敬子, 福嶋義光, 佐々木克典, 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 2016/12/9-10, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

古庄（2016年度） なし