

「個別化医療の実現のための技術融合 バイオ診断技術開発／染色体解析技術開発」 (事後評価)分科会説明資料

プロジェクトの概要説明(公開)

- I. 事業の位置づけ・必要性について
- II. 研究開発マネジメントについて

2011年12月5日(月)

推進部門: バイオテクノロジー・医療技術部



染色体解析技術開発プロジェクト

I. 事業の位置づけと必要性

- ・NEDOの事業としての妥当性
- ・事業目的の妥当性

II. 研究開発マネジメント

- ・研究開発目標の妥当性
- ・研究開発計画の妥当性
- ・研究開発の事業体制の妥当性
- ・研究開発の実用化に向けたマネジメントの妥当性
- ・情勢変化への対応等

III. 研究開発成果

- ・目標の達成度
- ・成果の意義
- ・知的財産権等の取得及び標準化の取り組み
- ・成果の普及

IV. 実用化・事業化の見通し

- ・成果の実用化の可能性
- ・波及効果

【公開セッション】

(推進部)
NEDO
バイオテクノロジー・医療技術部

(実施者)
プロジェクトリーダー
平野PL, 稲澤PL

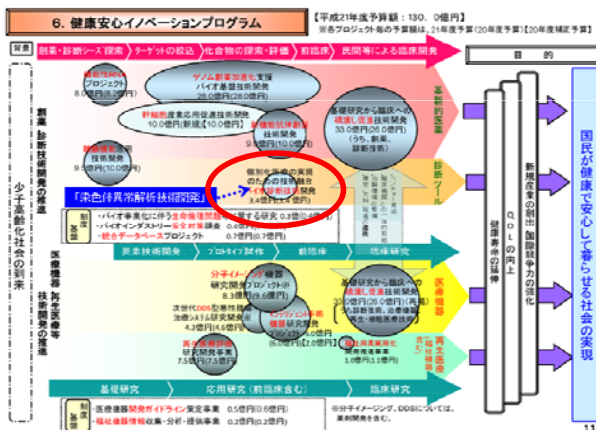
I. 事業の位置づけ・必要性について

I. 事業の位置づけと必要性: NEDOの事業としての妥当性

事業の位置づけ

「健康安心イノベーションプログラム」
 “国民が健康で安心して暮らせる社会の実現”に向け、達成すべき重要な課題の1つとして、“**個々人の体質に合わせた効率的・効率的な医療(個別化医療)の実現**”が目標として掲げられている。

「ナノテク・部材イノベーションプログラム」
 “ナノテクノロジーや高機能部材の革新を先導することにより、それら部材の活用による情報通信、**ライフサイエンス**、環境、エネルギーなどの幅広い産業の付加価値増大を図ることを目指している。



本プロジェクトは、「健康安心イノベーションプログラム」、および「ナノテク・部材イノベーションプログラム」の一環として実施されたものである。

NEDO関与の必要性

<経済産業省の施策(プログラム)目標>

- ◎個別化医療の実現 (健康安心イノベーションプログラム)
- ◎ナノテク・部材技術の革新・付加価値増大 (ナノテク・部材イノベーションプログラム)

上位プログラム目標の達成に

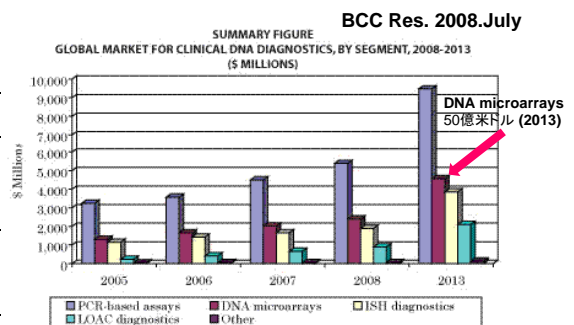
- 本プロジェクトで開発する“ゲノム解析技術”は、個人・細胞種ごとのゲノム配列の相違を網羅的、かつ高効率・高精度に解析する手段として有効な方法であり、**個人のゲノム情報**とがんをはじめとする様々な疾患の病態に応じた治療戦略の策定や、従来法では見出せなかった新規疾患関連遺伝子の同定からの個別化医療の実現に資する「**診断と治療法の開発**」に貢献することが期待され、それに対する国の支援は重要である。また本邦における**医療技術の向上**や**新規医療事業の機会創出**を国として推進することも重要となる。
- “個別化医療の実現”のため、その一端を担う“ゲノム解析”の“**基盤技術**”や“**臨床診断技術**”、研究リソースの整備は、**公共性**の観点も含め極めて重要であり、**民間単独による実施は不可能**であることから、NEDOによる産官学からなる連携体制構築のもと、本事業を推進する意義は非常に大きい。

費用対効果

疾患ゲノム構造の変化を高効率に解析する“ゲノム解析技術開発”は、がんや先天性疾患などの医療分野における**診断システム・機器への応用**、**疾患の悪性度や予後予測**、**予防技術の開発**や**医薬品の開発**など、幅広い分野での産業応用に大きく貢献することが期待できる。

本事業の総額	17.5 億円	
	⤴	
国内外潜在需要規模		引用資料
例) 遺伝子診断関連市場	国内: 76億JPY (2009) 国外: 201億米ドル (2013) DNAマイクロアレイは50億米ドル(2013)	
例) DNAチップ世界市場	7億6000万米ドル (2010) ⇒14億2520万米ドル (2015)	

世界のDNA診断技術、2013年には201億米ドルの市場規模に



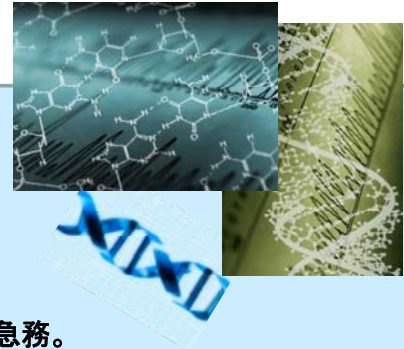
- 個別化医療の一端を担う“ゲノム解析”は、治療と診断の一体的な医療が今後進んでいくなかで、**遺伝子診断関連市場規模**は更に**拡大**することが見込まれる。

ゲノム解析技術開発研究の動向(国内外)

<ゲノム研究を支えるシーケンシング技術とマイクロアレイ技術> ～ DNAマイクロアレイによる高次のゲノム解析技術開発の現況 ～

- ・DNAマイクロアレイ解析の一番の強みは「汎用性」にある。
- ・シーケンサー同様、高次ゲノム解析に近年用いられてきた。
- ・解析誤差(精度)に関する課題がある。
- ・再現性や感度向上に加え、DNAマイクロアレイの「用途の拡大」が急務。
- ・将来的には、次世代シーケンサーによるゲノム解明情報をもとに、マイクロアレイの利点を生かした活用が広がる可能性がある。
- ・DNAマイクロアレイは、基礎研究の進展とともに、応用研究や創薬における実証試験、臨床や診断などに使えるような技術開発がこれからも進むと考えられる。
- ・そのためのプラットフォーム開発、低コスト化が今後の重要課題である。

(参考文献: ゲノム解析技術の最前線と展望、Nature, Jun 2010)



●ゲノム解析技術は国内外において「安く、早く、高精度」を指向する研究開発が進んでいる。同時に、DNAマイクロアレイによる解析技術も進展しており、医療への応用が今後も国際競争の中で期待されている。本事業の成果は、医療産業応用への貢献が期待される。

II. 研究開発マネジメントについて

事業の目標

全体の目標（基本計画より抜粋）

近年ゲノム解析技術の進展により、非コード領域も含め、**染色体・ゲノムの微細構造異常（増幅、欠失等）**の存在と、**癌や遺伝性疾患**などの密接な関係性が示唆されており、これら異常を高精度に検出する技術の確立と診断への応用に対する期待が国内外で高まっている。今後の個別化医療の実現には、こうした**染色体異常を高感度、高精度かつ高効率に解析するバイオ診断機器の開発と実用化**が急務の課題である。そのためには、**十万塩基対以下の精度で全ゲノム領域をカバーする高精度ゲノムアレイの開発**や、**高輝度DNA標識技術の開発**等による高感度化といった**基盤技術課題の克服が必要**であり、**研究用途のみならず臨床応用へと展開するには、再現性の確保や解析システムの簡便化、時間短縮や低コスト化の実現のための要素技術の開発が必要**である。

本プロジェクトでは、**個別化医療に供する、疾患と染色体異常の検証、および診断機器開発を行うため**、現状の染色体検査との整合性が高く、また、高感度化や低コスト化への期待が高い**バクテリア人工染色体（BAC）を用いたゲノムアレイ**に着目し、診断応用に必要とされる**高感度、高精度かつ迅速、安価**といった要求を満たす**革新的要素技術開発**を行い、**臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発**を目標とする。なお、これらの技術開発を行うにあたり、診断利用の有効性を検証するため、疾患と染色体異常の関係について臨床サンプルを用いた検証を行いながら、研究開発を推進する。

目標達成に向けた具体的研究開発項目

研究開発項目	詳細記述	技術開発
1) BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発	BACを用い、十万塩基対以下の領域での非コード領域を含む全ゲノムの染色体異常(増幅、欠失等)を解析可能な高精度全ゲノムアレイ技術を開発する。(日本人BACライブラリ、3万アレイ)	基礎・基盤技術開発 <i>研究リソースの整備、革新的要素技術開発</i>
2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発	染色体異常解析の診断利用に向け、染色体異常(増幅、欠失等)を微量サンプルで高感度、高精度かつ迅速、安価に定量性・再現性を確保した染色体異常解析を行うためのDNA標識物質の高輝度・低コスト化、DNA標識技術、ハイブリゼーションの効率化、スキャニング技術についての要素技術を開発する。(アレイ基盤、蛍光標識化技術、ハイブリシステム、計測技術)	
3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発	サンプル前処理の効率化・迅速化、検出感度の向上、測定時間の短縮、再現性の向上、低コスト化を図るため、診断用アレイモジュールを開発するとともに、機器性能を飛躍的に向上させ、個別化医療を行う臨床現場で活用できる全自動染色体異常解析システムのプロトタイプを作成し、臨床サンプルを活用して、その有用性を検証する。(ゲノムアレイ、全自動染色体異常解析装置、診断のコンテンツ)	実用化研究開発 <i>診断技術の実用化、臨床診断コンテンツ開発と有効性判定</i>

●事業目標を達成するため3つの研究開発項目を設定。「**基礎・基盤技術開発**」と「**実用化研究開発**」の2つの軸に対する考え方を体制に反映させ、本事業の開発マネジメントを実施。

II. 研究開発マネジメント: 研究開発目標の妥当性

研究開発項目の定量的設定目標と根拠

研究開発項目	中間目標 (H20年度末)	最終目標 (H22年度末)
1) BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・DNA標識技術の開発 ・ハイブリダイゼーションの効率化 ・スキャンニングの要素技術開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・バクテリア人工染色体(BAC)を用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発し、臨床サンプルを用いて、その有用性を実証する。
2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域検出可能な高精度ゲノムアレイの開発 	
3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・ハイブリダイゼーション要素技術開発 ハイブリ時間: 5時間以内 スキャンニング技術: 3ミクロン以下の解像度 ・高輝度DNA標識技術: 現行の10倍以上の輝度 ・全自動染色体異常解析システムプロトタイプの開発 ・有用性の検証 	<ul style="list-style-type: none"> ・[定量的解析精度の目標: 1コピーの増減を98%以上の感度と特異性(偽陽性率、偽陰性率がともに2%以下)で検出、再現性の目標: CVが5%以下] ・臨床現場において、微量サンプル(数ナノグラム)から、12時間以内に染色体異常(増幅、欠失、コピー数多型等)を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる全自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発し、その有効性について臨床サンプルを活用して実証する。

●3つの研究開発項目それぞれについて、実施者による**技術開発の強み**を生かした役割分担のもと、具体的かつ明確な開発の**数値目標を設定**。可能な限り**定量的指標を目標**に本プロジェクトを推進。

II. 研究開発マネジメント: 研究開発計画の妥当性

研究開発予算とその推移

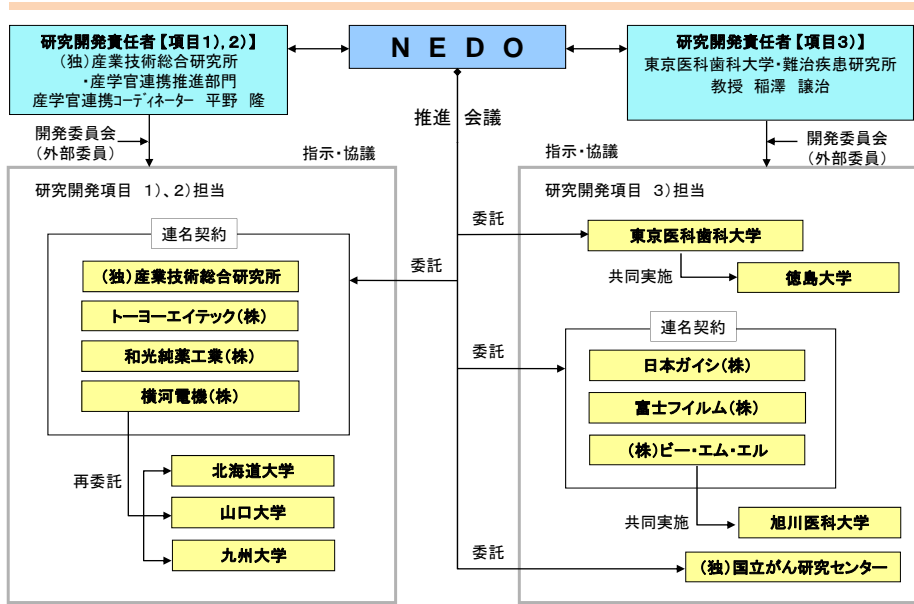
(百万円)

研究開発項目	実施項目	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	H23fy	合計
1) BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発	<ul style="list-style-type: none"> ①日本人BACライブラリー構築の研究開発 ②日本人BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発 	121	108	80	70	33	-	412
2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> ①高精度表面加工修飾技術の研究開発 ②新規ゲノムアレイ用蛍光標識化技術の研究開発 ③疾患別アレイハイブリシステムの研究開発 	52	62	62	72	55	-	303
3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発	<ul style="list-style-type: none"> ①臨床診断用全自動染色体異常解析システムに対応したゲノムアレイの開発 ②臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発 ③癌の染色体構造異常の解析と診断のコンテンツ開発 	150	246	181	181	208	64	1,030
合計		323	416	323	323	296	64	1,745

●研究開発項目1)、2)、3)に関して、平成18年度から最終年度に亘って順次計画的に開発推進に関わるマネジメントを実施。

体制図

【染色体解析技術開発の実施体制】



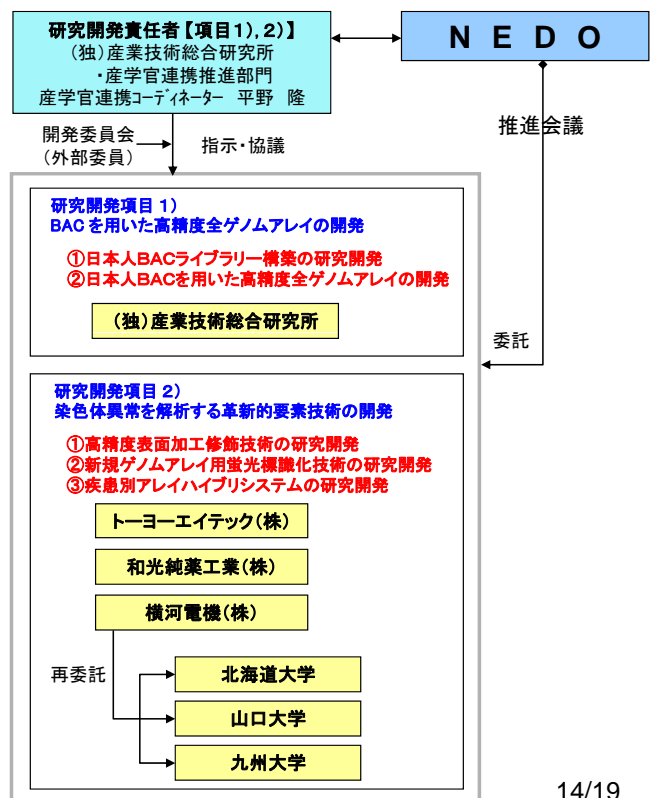
● 高度専門技術力/ 事業化能力を有する企業・大学/ 研究所を選定し、**基礎基盤技術開発**および**実用化研究開発**についてそれぞれプロジェクトリーダーを配置する体制で実施。

II. 研究開発マネジメント: 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

実施体制と研究開発概要

<p>研究開発項目 1) BAC を用いた高精度全ゲノムアレイの開発</p>	<p>①日本人BACライブラリー構築の研究開発 ②日本人BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p>
<p>研究開発項目 2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発</p>	<p>①高精度表面加工修飾技術の研究開発 ②新規ゲノムアレイ用蛍光標識化技術の研究開発 ③疾患別アレイハイブリシステムの研究開発</p> <p>和光純薬工業株式会社、横河電機株式会社、トーヨーエイトック株式会社 共同研究先: 国立大学法人 北海道大学、山口大学、九州大学</p>

● 各実施者・委託先の技術的な強みを生かし**実用化に向けた課題設定**と連携体制を構築し実施。



II. 研究開発マネジメント: 研究開発成果の実用化・事業化に向けたマネジメントの妥当性

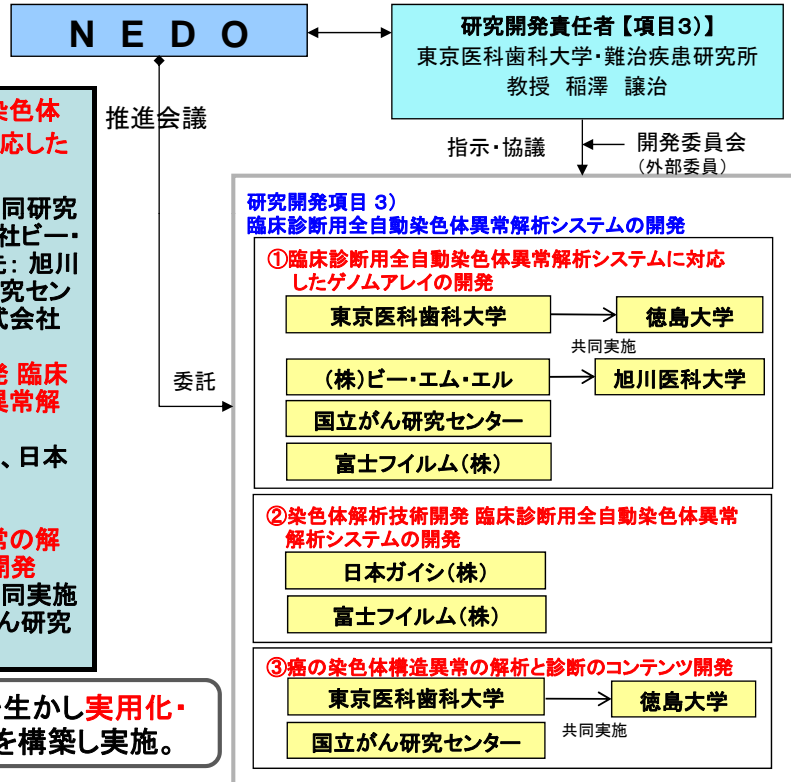
実施体制と研究開発概要

**研究開発項目 3)
臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発**

①**臨床診断用全自動染色体異常解析システムに対応したゲノムアレイの開発**
東京医科歯科大学、共同研究先：徳島大学、株式会社ビー・エム・エル、共同実施先：旭川医科大学、国立がん研究センター、富士フイルム株式会社

②**染色体解析技術開発 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発**
富士フイルム株式会社、日本ガイシ株式会社

③**癌の染色体構造異常の解析と診断のコンテンツ開発**
東京医科歯科大学、共同実施先：徳島大学、国立がん研究センター



●各実施者・委託先の技術的な強みを生かし**実用化・事業化に向けた課題設定と連携体制を構築し実施。**

II. 研究開発マネジメント: 情勢変化への対応等

加速財源投入による対応と体制整備

研究開発	実施年度	予算対応 (百万円)	実施内容
研究開発項目 3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発	平成19年度	50	小児発達障害と先天性染色体異常に関する解析、および口腔癌の解析アレイの実用化に向けたフィージビリティ検証のため、加速財源を投入し実施した。
		-	臨床サンプル解析によるアレイ検証を進めるため、共同研究先として「旭川医科大学」を追加し体制を強化整備した。
	平成22年度	80	臨床診断用全自動染色体異常解析システムに対応したゲノムアレイの開発のため加速財源を投入し実施した。
		-	研究開発体制の維持・開発推進のため、共同実施先として徳島大学を追加した。
		65	先天異常診断用・次世代型高精度アレイの開発に向けた“日本人”CNVデータベースの構築とGDアレイ実用化普及促進を図った(補足)。

補足) “日本人”の先天異常疾患の診断精度をさらに高め、診断法の実用化普及を促進させることを目的として“日本人の良性および病因CNVデータベース”を構築。そして得られる網羅的CNV情報を基に、臨床診断に役立つ“検索ツール(ホームページ)の公開”を施行した(H23.4)。これにより、ゲノム異常による疾患の次世代型高精度診断アレイの開発に繋げるべく、連携企業との一体的な取り組みを開始した。(加速による具体的な研究開発内容)：日本人家系の先天異常患者とその健康親子のトリオ300例から調製した末梢血リンパ由来ゲノムDNAのCNVを解析し、①日本人の網羅的CNVデータベースを構築するとともにそのデータベース情報を利用して、国際1000人ゲノムPJ情報との比較による種差特有のCNVを明らかにし、②病気との関連が最も強い病因CNV群を厳選する。また③診断項目数の追加により、GDアレイによる従来よりも高い診断精度の向上を図り、その診断法の普及・実用化を加速させる。(株)ビー・エム・エル、富士フイルム株式会社(アレイCGH診断法実用化コンソーシアム)により“次世代GDアレイの開発”に取り組んでいく。

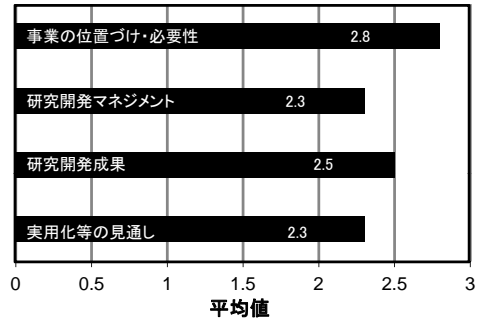
II. 研究開発マネジメント: 情勢変化への対応等

中間評価結果への対応

【中間評価実施_H20.7.31】_評点結果(プロジェクト全体)

【総合評価結果】 本プロジェクトは、BAC(バクテリア人工染色体)アレイを用いて染色体異常を解析する技術を開発することにより、個別化医療の実現に寄与することを目的としており、公共性が高く、民間のみでの実施が困難な内容であることから、NEDOによる実施の意義は大きく評価できる。妥当な計画、体制が組織されており、情勢の変化へも機敏な対応が行われている。中間目標は達成され、着実に成果が上がりがつつあり高く評価できる。実用化の見通しも十分にある。

一方で、個別化医療の実現を目指し、二つの独立した特徴あるアプローチによって、着実に研究開発が進められているが、出口の見えた所で、相互の成果を活用することにより、予算、資源等をより効率的に活用できる。両者の間の情報交換などの対策が必要と思われる。



指 摘 事 項	対 応
1 日本人の特徴に合った診断技術を開発し、成果を国際貢献に活かす方向性を検討することが望ましい。	日本人ゲノムの解析による明確化、日本人ゲノム情報の高質化を図った(H22・H23年度までに完了)。
2 コピー数変動と疾病の関係研究は急展開しており、国際競争力を保つ上で、たとえば癌の臨床データを提供しあうなど、両グループの有機的な連携によるスピードアップが望まれる。当該プロジェクトで知財の実践的利用のためには、他の国内知財や開発技術との連携を可能とする方針作りも必要と考える。	プロジェクト期間中は、有機的な連携のタイミングを図りつつ、それぞれの課題解決に向けた技術開発を実施。H23年現在、本プロジェクト終了による達成技術をもって連携の機が熟し、今後技術融合による相乗効果が期待される。
3 今後、がんにおける予後予測のデータの信頼性を高めるため症例を増やし、精度・再現性に対する更なる検証が必要である。	実用化研究において症例数の追加による指摘点の検証を実施した。
4 最終的な診断法に関しては、さらなるコストダウンを図るとともに、承認申請や普及という段階を考えると、用いるBACの選択や他の手法との特質を十分に検討することが望まれる。	コストダウンは搭載BACクローン数をミニマムにするなどの対応を図り、また検出試薬レベルやスポットティング技術の改善なども図った。

II. 研究開発マネジメント: 情勢変化への対応等

研究開発運営管理への反映

	会議等運営管理	開催日
研究開発項目1), 2) <平野PL-グループ>	「キックオフ会議(初年度開催)」	H18年7月
	「開発委員会」	H18年12月, H19年10月, H20年11月, H21年10月
	「進捗報告会」	H20年5月, H21年6月, H22年4月
	サイトミクス研究会	H18年11月, H19年11月
	「開発推進会議(全体会議)」	H19年12月, H20年10月, H21年12月, H23年1月
研究開発項目3) <稲澤PL-グループ>	「キックオフ会議(初年度開催)」	H18年10月
	「プロジェクト開発委員会」	H18年10月, H20年2月, H21年2月, H22年5月
	「プロジェクト推進会議」	H20年1月, H21年2月
	「プロジェクト進捗報告会」年1回開催	H19年8月, H20年7月, H21年9月
	「アレイCHG実用化コンソ会議」	H18年7月, H18年10月, H20年1月, H20年9月, H21年1月, H21年3月, H23年1月

- 本研究開発の全体管理と執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省およびプロジェクトリーダーとの密接な関係を維持しながら本プログラムの開発目的・目標に照らした適切な運営管理を実施した。
- 開発委員会等における外部有識者の意見を運営管理へ反映させた。
- 半期に一度程度プロジェクトリーダー等を通じて研究開発の進捗報告を受けるなど対応した。



独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構