

「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」
事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	19
評点結果	27

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会

「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)

分科会委員名簿

(平成23年12月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	まつばら けんいち 松原 謙一	大阪大学 名誉教授 株式会社 DNA チップ研究所 取締役名誉所長
分科会長 代理	まつえ ともかず 末永 智一	東北大学大学院 原子分子材料科学高等研究機構 教授
委員	いちのへ あつこ 一戸 敦子	株式会社 羊土社 編集部 次長／ 「実験医学」編集人
	うめがき きくお 梅垣 菊男	北海道大学大学院 医学研究科 特任教授
	おおはし ひろふみ 大橋 博文	埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長
	すぎむら はるひこ 梶村 春彦	浜松医科大学 医学部 病理学第一講座 教授
	むらかみ やすふみ 村上 康文	東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 教授

敬称略、五十音順

プロジェクト概要

		最終更新日	平成 23 年 11 月 25 日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム ナノテク・部材イノベーションプログラム		
プロジェクト名	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	プロジェクト番号	P06012
担当推進部/ 担当者	バイオテクノロジー・医療技術部/ ○ 主査 下川 晃彦 (H22 年 04 月 ~ H23 年 11 月) ○ 主研 古川 善規 (H18 年 04 月 ~ H23 年 11 月) 主査 勢藤 陽子 (H21 年 11 月 ~ H22 年 03 月) 主査 澤田 育久 (H18 年 09 月 ~ H22 年 03 月) 主査 宮本 裕生 (H18 年 04 月 ~ H18 年 08 月)		
0. 事業概要	我が国が有する微細加工技術・表面処理といったナノテク技術の強みを活かし、染色体の異常を高感度、高精度、かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイの解析基盤技術の開発を行い、また実用化を目指した全自動解析システムの開発を実施する。さらに、臨床情報を付随する臨床サンプルの解析によって、本プロジェクト開発のゲノムアレイを用いた染色体異常解析技術の有用性の検証を行い、臨床の現場で使用されるバイオ診断機器の基盤技術開発を行う。		
I. 事業の位置付け・必要性について	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。本プログラムは、「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一つとして、個々人の体質に合わせた効果的・効率的な医療の実現を目標とする。プロジェクトでは癌や遺伝疾患などに関係するゲノム染色体上の異常を高感度、高精度かつ簡便、迅速、安価に解析するための染色体異常解析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するものである。また、「ナノテク・部材イノベーションプログラム」においては、ナノテクノロジーや高機能部材の革新を先導することで、これら部材を活用したライフサイエンスなどの幅広い産業における付加価値の増大を図ることを目指している。本事業は、これらのプログラム施策を背景として、ライフサイエンス・健康・医療領域との融合を推進するプログラムの一環として位置づけられ実施するものである。		
II. 研究開発マネジメントについて			
事業目標	次の 3 つの項目に関する研究開発を行う。 ● 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 BAC を用い、10 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。 ● 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 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。 ● 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 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、臨床サンプルの活用によりその有用性を検証する。さらに 本システム開発の一環として、高密度ジェノタイピング情報を付加した日本人の良性および病因 CNV データベース構築情報から、次世代型ゲノムアレイコンテンツを開発する。 ○中間目標: DNA の標識化技術やハイブリダイゼーションの効率化、スキャニング技術の臨床応用に向けた要素技術を開発するとともに、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の開発を行う。また個別化医療診断に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開発し有用性を検証する。[ハイブリダイゼーション技術の目標:ハイブリ時間を 5 時間以内、スキャニング技術の目標:3 ミクロン以下の解像度、高輝度 DNA 標識技術の目標: 現行の 10 倍以上の輝度(標識、洗浄、およびスキャニングを経て得られる数値ベース)] ○最終目標: BAC を用いて非コード領域を含むゲノム全領域を検出する高精度ゲノムアレイの開発と、臨床サンプルを用いた有用性の実証を行う。また臨床現場において、微量サンプル(数ナノグラム)から、12 時間		

事業の 計画内容	<p>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・再現性を確保し検出可能な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、臨床サンプルを活用し有効性を実証する。さらに、本システム開発の一環として、高密度ジェノタイピング情報を付加した日本人の良性および病因CNVデータベース構築情報から、次世代型ゲノムアレイコンテンツを開発する。</p> <p>[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]</p>								
	主な実施事項	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	H23fy		
	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								
	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								
	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								
	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ッドシステムの研究開発								
	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								
	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								
	開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載)(単位:百万円)	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	H23fy	総額
		一般会計	298	366	323	323	216	0	1,526
	特別会計	0	0	0	0	0	0	0	
	加速予算 (成果普及費を含む)	25	50	0	0	80	64	219	
	総予算額	323	416	323	323	296	64	1,745	
契約種類: (委託○)助成 ()共同研究 負担率()	(委託)								
	(助成)								
	:助成率△/□ (共同研究)								
	:負担率△/□								
開発体制	経産省担当原課	経済産業省 製造産業局 生物化学産業課							

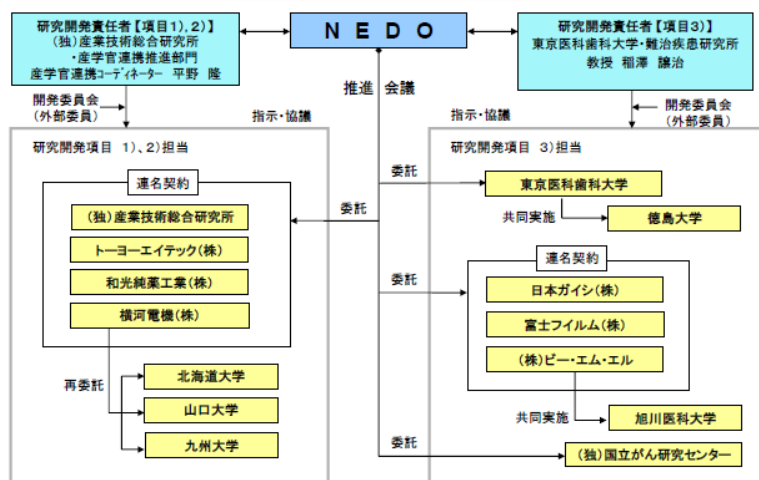
	プロジェクトリーダー	<p>研究開発項目 1) BAC を用いた高精度全ゲノムアレイの開発、および 研究開発項目 2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発 担当PL: 独立行政法人産業技術総合研究所 産学官連携推進部門 産学官連携コーディネーター 兼 財団法人沖縄科学技術振興センター 理事 平野 隆氏</p> <p>研究開発項目 3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発 担当PL: 国立大学法人東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 分子細胞遺伝分野 教授 稲澤 譲治氏</p>
--	------------	---

委託先

- 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
 - 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
 - ・独立行政法人産業技術総合研究所
- 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
 - ① 高精度表面加工修飾技術の研究開発
 - ・トーヨーエイトック株式会社
 - ② 新規ゲノムアレイ用蛍光標識化技術の研究開発
 - ・和光純薬工業株式会社
 - ③ 疾患別アレイハイブリシステムの研究開発
 - ・横河電機株式会社、
 - 共同研究先: 国立大学法人北海道大学、山口大学、九州大学
- 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
 - ・国立大学法人東京医科歯科大学、
 - 共同実施先: 国立大学法人徳島大学
 - ・独立行政法人国立がん研究センター
 - ・株式会社ビー・エム・エル
 - 共同実施先: 国立大学法人旭川医科大学
 - ・富士フイルム株式会社
 - ② 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
 - ・国立大学法人東京医科歯科大
 - 共同実施先: 国立大学法人徳島大学
 - ・独立行政法人国立がん研究センター

<実施体制図>

【染色体解析技術開発の実施体制】



<p>情勢変化への対応</p>	<p>研究開発項目 1) 日本人 BAC を用いた革新的染色体異常解析基盤技術の開発: 平成 18 年度:「日本人 BAC を用いた革新的染色体異常解析基盤技術の開発」を加速、予算前倒し(25 百万円) 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:「先天性染色体異常、口腔癌の解析アレイの実用化に向けた開発」を加速(50 百万円)、共同研究先: 旭川医科大学追加、平成 22 年度: 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(80 百万円)、共同実施先: 徳島大学追加、平成 23 年度:「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」のため加速(64 百万円)</p>
<p>中間評価結果への対応</p>	<p>○ 中間評価(平成20年7月実施)時の総合評価コメントは次の通り:「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。」</p> <p>○ 中間評価結果を受け、「問題点・改善すべき指摘点」に対して「対処方針」を策定し、平成 21 年度の実施方針に反映させプロジェクトの推進を図った。肯定的指摘点や問題点・改善すべき点については本文記載を参照。中間評価による対処方針について以下に記す(各番号【#】については本文記載参照)。</p> <p><今後に対する提言></p> <p>【1】両チームの研究開発も一応の目的が果たしてきたため、秘密保持下で、両チームのシナジー効果を発揮するため進捗等情報交換を実施する。</p> <p>【2】随時両チームのがん臨床研究に関する情報交換を行う。</p> <p><事業の位置付け・必要性></p> <p>【3】最終目標の全ゲノム領域をカバーするタイリングアレイを作成し、臨床サンプルのゲノム解析を行い、日本人のゲノムアレイとしての有用性を実証する計画である(研究開発項目 1))。 日本人ゲノムコピー数多様性(CNV)を基に、先天性疾患、癌の診断の正診率を高める計画である(研究開発項目 3))。</p> <p>【4】日本人 BAC ライブラリーを整備し、公的ライブラリーとして公開、配布する計画である。 特許出願により知財権を確保しつつ、データベースの国際公開を継続する(研究開発項目 3))。</p> <p><研究開発マネジメント></p> <p>【5】【1】の再掲。両チームの研究開発も一応の目的が果たしてきたため、秘密保持下で、両チームのシナジー効果を発揮するため進捗等情報交換を実施する。また随時両チームのがん臨床研究に関する情報交換を行う。</p> <p><研究開発成果></p> <p>【6】他の癌の診断技術が BAC アレイを用いた診断技術を補完する場合もあり、実用化段階で検討する計画である。</p> <p>【7】臨床データが不足する場合は、実用化研究で症例数の追加を行い、指摘の検証を行う計画である。</p> <p><実用化の見通し></p> <p>【8】【7】の再掲。臨床データが不足する場合は、実用化研究で症例数の追加を行い、指摘の検証を行う計画である。</p> <p>【9】【6】の再掲。コストダウンは BAC 数をミニマムにすることで対応する。今後オリゴアレイの進歩が確認された時には知財を確認し、置き換えを行う計画である。</p> <p><その他のコメント></p> <p>(BAC を用いた高精度全ゲノムアレイの開発)</p> <p>【10】日本人 BAC ライブラリーの公開・配布については【4】の再掲。別途 METI プロジェクトにて実施予定の日本人ゲノム解析プロジェクトとも情報交換を行う計画である。</p> <p>【11】【3】の再掲。日本人 BAC を用いたアレイを作製し、臨床上の有用性、優位性を確認する。</p> <p>【12】日本人 BAC ライブラリーについて各方面から日本人標準ゲノムとして遺伝子情報の解析を求める要請があるが、日本人 BAC ライブラリーの標準ゲノムについては本プロジェクトの範囲外であり、別途 METI プロジェクトにて対応する。</p>

中間評価結果への対応	<p>(染色体異常を解析する革新的要素技術の開発)</p> <p>【13】【6】の一部再掲。日本人 BAC ライブラリーの DNA をスポットした高品質のアレイ、高感度・高精度の発色検出システム、および「物理ハイブリユニット」、「深い焦点深度の読み取り装置」、「高精度チップ」等、一連の革新的装置により、数々の疾患の診断に応用し、優位性を検証する計画を進める。</p> <p>【14】現在も二色蛍光法の採用に向けて、特許面について知的財産権専門部門による精査を実施中であり、今後も問題無いように対応する。</p> <p>【15】診断で実用的なサイズを考慮し、かつ、高精度なデスクトップ PC サイズを想定して試作する計画を進めている。</p> <p>【16】実用化段階で、北海道大学、山口大学、および九州大学との連携をさらに強めることで、疾患診断コンテンツ開発の充実に図る計画である。</p> <p>【17】【9】【15】の再掲。</p> <p>(臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発)</p> <p>【18】Dual ハイブリ法では、特に感度の向上を目指し、その後、プロトコルの確立を行い、臨床検査レベルでの解析を実現する計画である。臨床検査のレベルでトレーサビリティの確保と確実性の向上を実現する計画である。また、診断コンテンツに応じ、臨床現場での利用形態を前提に基礎試験を行い、化医療を進めている。</p> <p>【19】【6】の再掲。</p> <p>【20】これまでと同様、RP-11から日本人BACへの置き換えは、配列情報が得られた段階で実施する。</p> <p>【21】診断コンテンツが開発され次第、自動機に実装できるよう改良を進めている。</p> <p>【22】がん診断、先天性疾患の診断について、コンソーシアム等を組織し、臨床医、大規模臨床検査センター(BML)を含む研究者等との連携により実用化を並行で進めている。</p> <p>国際貢献に関しては、【4】の再掲。日本人ゲノムコピー数多様性(CNV)データベースは構築中であり、癌CGH解析データベースは公開しており、これらを継続する。</p>	
評価に関する事項	事前評価	平成18年5月15日 事前評価実施(担当部:新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術開発部)
	中間評価	平成20年7月31日 中間評価分科会実施(担当部:新エネルギー・産業技術総合開発機構 評価部)
	事後評価	平成23年12月5日 事後評価分科会実施(担当部:新エネルギー・産業技術総合開発機構 評価部)

<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<p>1. 事業全体の成果</p> <p>1-1. 研究成果の概要 <研究開発項目 1) および 2)></p> <p>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 ライブラリーの構築</p> <p>欧米人と日本人の癌発症部位に差のあること、抗癌剤の感受性および副作用に差のあることから、ゲノムレベルで差があることは十分予想されるが、国際ヒトゲノム解析コンソーシアムからこれまでに至るまでゲノムの差異は定量的に研究されていない。この差異を明らかにするためには日本人のゲノムライブラリーを作製し、国際ヒトゲノムコンソーシアムで用いられた欧米系ヒトゲノムライブラリーとの比較を行わなければならない。今後ゲノム情報を基に診断、医療、創薬が進められるに際し、日本人のゲノムライブラリーはゲノム情報の標準として不可欠であり、国として整備すべき業務である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人の選択 <p>欧米系ゲノムライブラリーの構築(RP-11)には NY 州パフォー市在住の白人の末梢血を EB ウイルスで不活化した細胞の DNA が用いられているが、遺伝学的に欧米人である証明はなされていない。また EB ウイルスは転座などの染色体異常を生じることから、培養により異なる染色体プロファイルを与える可能性がある。これらの事実を避けるため、遺伝学的に日本人であることを証明した個人を DNA 源とする、細胞は不活化せず、一回の採取ですべてのライブラリーを構築した。具体的には人種的な遺伝情報が蓄積されている HLA 領域から 4 つの遺伝子座を選んで、スクリーニングを行い、中国人でないこと、韓国人である可能性が極小であり、日本人である可能性が 97%以上である個人を 100 検体から選別した。また DNA 源として最も損傷の少ない臍帯血を用い、両親の血液もコントロールとして採取した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BAC ライブラリーの構築 <p>BAC ライブラリーの構築はこの技術を世界的に確立した元理研の添田榮一博士に依頼した。RP-11 ライブラリーは添田博士に師事していた小副川一豊博士が作製したものである。常法により臍帯血細胞を寒天ゲルに包埋し、ゆるやかに制限酵素で DNA を切断し、大きな断片を得た。パルスフィールド電気泳動により 100kb 以上の大きさの断片を採取し、エレクトロポレーションにより大腸菌に挿入し、クローン化した。この結果 33 万クローンの日本人 BAC ライブラリーを得た。一回の DNA 採取で作られた BAC ライブラリーとしては世界最大規模である。サンプリングにより BAC の大きさは平均約 130kb であることから、33 万クローンのライブラリーはヒトゲノム 3G の約 14.3 倍の重複度を有している。この 33 万クローンから中間評価までに 11.5 万クローンの両末端塩基配列の解析を行い、NCBI ヒトゲノム領域の 84.9%をカバーする地図を得た。中間評価後さらに自主努力で 18.5 万クローンの解析を行い、現時点で 96.4%のカバー率に至った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人であることの証明 HLA 領域の BAC クローン全塩基配列の解析(ハプロタイプ解析) <p>前述の日本人の同定に用いた HLA 領域の 4 つの遺伝子座の内 2 つを含む 6 番染色体短腕の一つの BAC について全塩基配列決定を行った。従来のグリーディ法によるアセンブルでは 6 本のコンティグに止まったため、k-mer 法が採用された。断片長を 2kb に揃えた DNA を pUC ライブラリーとしてサブクローン化してショットガン解析を行うことにより 1 本のコンティグが得られ 172kb の全塩基配列を決定した。この BAC DNA を含む HLA 領域は反復配列が多いため塩基配列の解析は困難とされているが、実際にこの BAC クローンでは 53%が反復配列で、グリーディ法では塩基配列の決定が困難であった理由が明らかとなった。この BAC DNA 塩基配列を同じ領域の欧米系 NCBI ヒトゲノム情報との比較を行った。その結果 100 塩基以上の大規模な転座、欠損、挿入が 10 カ所見出され、全体として 4.7%の塩基が不一致であることが示された。この領域は HLA 領域で変異が多いとされているが、これほど高率の変異が存在することは知られていなかった。この塩基不一致は単塩基置換(SNP)の候補であるが、世界的な SNP のデータベースである dbSNP ではわずか 3.9%が相当し、残りの 96.1%はカバーされない。世界的に流通しているいわゆる SNP チップは dbSNP のデータを基に設計されていることから、少なくともこの BAC DNA の SNP はほとんど検出できないことを意味している。このように日本人 BAC ライブラリーを構築し、人種差を最も反映する HLA 領域の BAC DNA の全塩基配列を解析することにより、日本人のゲノムが欧米人のゲノムと 100 塩基以上の大規模な変異と SNP レベルでの多くの未知の差異があることが明らかとなった。</p> <p>② 日本人 BAC を用いた高精度全ゲノムアレイの開発</p> <p>日本人の疾患の診断、治療、さらにゲノム創薬のためには、日本人のゲノム情報に基づく解析が必要である。前述のように遺伝学的に確認された日本人からゲノムライブラリーを作製し、物理的地図の完成に至ったことから、全ゲノム領域をカバーする BAC ゲノムアレイの設計、作製、および評価を行った。作製コストを下げるため、最も少ない数で全ゲノム領域をカバーする設計を行い、この設計に基づき各 BAC クローンを大量増殖、DNA 分離精製を行った。大腸菌自身のゲノムに比べ BAC は 100 分の 1 程度であるため、独自の精製プロトコルを開発した。各クローンを不活化する手法も存在するが、PCR 増幅による偏りを避けることが出来ないこと、コスト的にも大腸菌 BAC 抽出と大差ないこと、大腸菌 BAC は元のヒトゲノム断片の塩基配列が保持されることが確立していることから、基準となる全ゲノムアレイは大腸菌 BAC 抽出法によって作製した。作製した日本人 BAC 全ゲノムアレイの性能評価は(1)基線の安定性、(2)DNA 量に対するシグナルの直線性について行った。</p>
----------------------	--

(1) 基線の安定性については正常人 XY ゲノム DNA に対し同じ正常人ゲノム DNA を競合的にハイブリダイズさせ、2 色の蛍光を計測し、両者の比を対数プロットすることにより、本来零であるべき信号にどの程度の分散性があるかを評価する。その結果分散値 $\alpha = 6.0\%$ となり、現在市販されている 4KBAC アレイの使用基準値である 5% に遜色なく、十分の評価安定性があることが示された。

(2) DNA 量に対するシグナルの直線性については、性染色体に 2X, 3X, 4X, 5X の異数性を有する細胞株由来の DNA に対し正常人 DNA をハイブリダイズさせ、X 染色体部分のシグナル強度を比較した。その結果異数性 X とシグナル強度の直線性 $R^2 = 0.99$ となった。この直線性により検定サンプルの増幅、欠損を定量的に判定することが出来る。

このようにして性能評価を行った日本人 BAC 全ゲノムアレイを用いて、胃がん培養細胞株および胃がん臨床検体由来 DNA の評価を行った。胃がん培養細胞株については、従来の市販 4KBAC アレイより高精度の増幅および欠損の検出が可能なが示された。培養がん細胞は培養すると染色体プロファイルが変化することを既に BAC アレイを用いた解析で見出していることから、ATCC あるいは細胞提供先から得た細胞を産業技術総合研究所で培養することなく DNA の抽出を行った。胃がん臨床検体に関しては、プロジェクト全体の目標達成のため、より少ない BAC 数で診断できるミニアレイの開発を目指した。再委託先の山口大学医学部との共同研究により、胃がんにおいて最も困難とされる転移を判定する特異的部位の情報により、相当する BAC を選定し、ミニアレイを作製した。最終評価について前記の胃がん培養細胞株および胃がん臨床検体由来 DNA について全ゲノムアレイおよびミニアレイの両者について CGH 解析を行った。この結果全ゲノムアレイで検出された変異部位の検出がミニアレイで可能であることが示された。

以上のように基本計画で目標とした、全ゲノム領域をカバーする日本人高精度 BAC アレイの開発および臨床検体による有用性の確認について達成した。

2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発

i) 高精度表面加工修飾技術の開発

・現在主流のスタンフォード型 DNA チップはスポッターを用いて DNA を打ち付ける方法であるが、スポッターの精度が限界に来ており、今以上の高精度化、高密度化が望めない。従って、本研究開発では DNA のリンカーとして自己組織化単分子膜を用い、さらに自己組織化単分子膜の足場として高結晶配向性の Au 薄膜を応用することで特異的結合機能を持たせる。さらに Au 薄膜は半導体技術を応用することで高精度かつ安価にパターンニングすることで所定のアレイスポットに特異的結合させることが実現可能となる。また現在、アレイスポットパターンを有する DNA チップも市販されているが、本研究開発では、さらにアレイスポット以外に非特異吸着を抑制する表面処理を組み合わせることでバックグラウンドノイズをも低減可能とする。これらの技術について、得られた成果を以下に示す。

・自己組織化単分子膜の足場となる Au 薄膜形成について、独自のスパッタリング成膜技術を用いることで、プラズマ電力を最適化し、従来にない高度に(111)面に配向し、きわめて粗さの小さい緻密な表面を持つ Au 薄膜を開発することができた。

・さらに Au 薄膜はフォトリソエッチングを応用することで、直径及びピッチ精度について高い精度が得られる事を示した。尚、同技術は半導体分野ではパターンニングに広く応用されており、量産性が高く、安価に製造できる。

・DNA の特異結合機能は、自己組織化単分子膜の至適化を行い、アレイスポット以外の領域について、疎水性の非特異吸着処理技術を開発した。この結果、発色シグナル及び蛍光シグナルを用いてハイブリダイゼーションにより、スポット部への特異的結合を確認し、市販品よりも高い輝度精度を示した。

・熱転写成型により、成型品のパターン直径、高さ、ピッチ各項目について、高い精度で成型可能であることを示した。

・産業技術総合研究所の日本人 BAC を搭載し、横河電機株式会社の自動ハイブリシステムに合わせたデザインのミニ DNA アレイチップを試作し、山口大学の胃がん培養サンプルを用いて解析可能であることを示した。

ii) 新ゲノムアレイ用蛍光標識化技術の開発

現在、アレイ用蛍光標識試薬は、CyDye が市場のほとんどを占めている。CyDye は、特許のライセンスが難しいこと、蛍光色素の価格が高いという問題点があり、BAC アレイ CGH 法を国内で普及させるためには、国産の新規蛍光物質が望まれていた。そこで、国産の新規な蛍光標識試薬の開発すべく、研究を開始した。

新規な蛍光標識試薬を開発するに当たり、2つの点に注目し、研究開発を進めることにした。1 点目は、BAC アレイ CGH 法は、競合ハイブリダイゼーションをおこなうため、蛍光標識試薬を開発するに当たり、2 種類の蛍光色素の取り込み比率を最適化し、精度を向上させること、2 点目は、既存のレーザーキャナーの励起レーザーの波長に蛍光色素の励起波長を合わせることで、高輝度な新規蛍光標識試薬の開発することを目標とした。

・まず、市場で販売されている蛍光色素を用い WY547-dCTP,WY647-dCTP を合成した。WY547-dCTP,WY647-dCTP をもちいて取り込み条件について検討した。その結果 2 種類の蛍光色素の取り込み率を最適化することで CyDye より BAC アレイ CGH 法でばらつきが少なく、精度よく測定が可能な蛍光標識試薬を開発することができた。本結果をもとに特許出願 (PCT JP2008/051215) を行った。さらに蛍光標識試薬 (ゲノム DNA 標識キット) を発売し、事業化を行った。この結果から、CGH 解析は、蛍光色素の輝度が高いだけでなく、2 種類の蛍光色素の取り込み率を最適化が重要であることが推察された。

・蛍光標識試薬開発における知見をもとに、新規な蛍光標識試薬の開発を開始した。既存のレーザースキャナーの励起波長にあった新規な構造のインドレニン-ピラゾール誘導体である蛍光色素 WY535-S4 (535nm 付近に極大励起波長をもつ)、WY635-S4 (635nm 付近に極大励起波長をもつ) を合成後、ヌクレオチド化を行い蛍光標識ヌクレオチド WY535-S4-dCTP、WY635-S4-dCTP を合成した。さらに本蛍光標識ヌクレオチドを用いて酵素による取り込みの最適化を検討した。

・蛍光標識ヌクレオチドの取り込み率向上のため側鎖の改良し、2 種の蛍光標識ヌクレオチド WY535-S3-dCTP および WY635-S3-dCTP を合成した。本蛍光標識ヌクレオチドを用いて酵素による取り込みの最適化を検討した結果、取り込み率の上昇がみられた。

・更なる取り込み率の向上を目指し、さらに側鎖を改良した 2 種の蛍光標識ヌクレオチド WY535-S2-dCTP および WY635-S2-dCTP を合成した。

・これまでに合成した 6 種の蛍光標識ヌクレオチド (WY535-S2-dCTP、WY635-S2-dCTP、WY535-S3-dCTP、WY635-S3-dCTP、WY535-S4-dCTP、WY635-S4-dCTP) の取り込み率を比較したところ、WY535-S3-dCTP および WY635-S3-dCTP の取り込み率が最も高いことがわかった。

新規蛍光標識ヌクレオチド WY535-S3-dCTP および WY635-S3-dCTP を用いて、新規蛍光標識試薬の試作品を作製し、マクロジェン社製 BAC アレイで CGH 解析を行ったところ、1 コピーの差を十分に検出できる結果を得た。さらに、本プロジェクトで作製したミニアレイで CGH 解析を行い、十分な輝度が得られることを確認した。また、トーヨーエイテック社製基板に山口大学で見出され、産総研で作製された日本人 BAC をアレイ化した胃がんミニアレイと和光純薬において開発した新規蛍光標識をもちいて胃がん培養細胞より得たサンプルを標識し、横河電機社製ハイブリダイゼーション装置でハイブリダイゼーションを行い、横河電機社製スキャナーで検出し、CGH 解析を行ったところ、評価解析できることがわかった。

以上の結果から、初期の目標であるレーザースキャナーの励起波長にあった蛍光色素を合成し、2 種類の蛍光色素の取り込み率を最適化することで、精度の高い蛍光標識試薬を開発できた。

iii) 疾患別アレイハイブリシステムの開発

物理的ハイブリシステムの研究開発では、

・2次元および3次元の高速状態観察システムを構築し、微小空間での溶液の振る舞いを把握した。

従来の微小空間での層流状態で攪拌・混合が困難であることを再確認するとともに、3次元ランダム攪拌によって実際に2粒子が攪拌・混合できることを確認した。また、流速分布を評価し、最適条件を与えることによって、3次元ランダム攪拌では実際に乱流が発生していることを確認できた。

・3次元ランダム攪拌が可能な微小チャンバーを試作し、予備実験として、微小空間内で乱流化できていることを、溶液として水とオイルを用いた混合実験により確認できた。微小チャンバー内の層流の系では水とオイルは混ぜることはできなかったが、3次元ランダム攪拌を行うと、界面活性剤等を添加していないにもかかわらず、水とオイルはエマルジョンとなり混合できていることを確認できた。

・同様に予備実験として、2種類の蛍光粒子を用いて3次元ランダム攪拌による微小空間内での攪拌・混合の実験を行った。微小空間内に緑色蛍光粒子溶液を充填し、続いて赤色蛍光粒子溶液を導入する。このままでは境界面の薄層部分は拡散によってわずかに混合された状態であった。この状態から3次元ランダム攪拌を行うと、終了後には2種類の蛍光粒子は完全に混合された状態となった。3次元状態観察システムによって、2種類の粒子はZ軸方向にも混合されていることが確認できた。

・3次元ランダム攪拌の動作が可能なハイブリユニットと、それを駆動する処理装置を試作した。ハイブリユニットは弾性体で構成された微小な流路構造を持ち、外部から印加される力によって送液を行う。ハイブリユニットにはミニチップを搭載することができるので、各種 CGH マイクロアレイをこの大きさに切断して実装し、実際にハイブリを行って、3次元ランダム攪拌の効果を確認できた。

・弾性体で構成された微小な流路・チャンパー容器に、アクチュエータによって外部から力を印加すると、流路・チャンパーは変形して容器内の溶液を移動させることができる。この外力の印加は、溶液の移動だけではなく封止も可能である。すなわち、流路間に物理的にバルブを構成しなくとも、溶液の移動と停止を外力の動きだけで実現することができる。この機能を活用して、物理ハイブリ、洗浄、廃液機能をこの物理ハイブリユニットに一体化すると共に、処理により発生する洗浄後の廃液も外部へ出さない閉鎖された系を実現できた。

・この方式の送液では、弾性体の流路に急激に大きな変形を起こさせることが可能なため、実質的に「可変流路構造」が実現できる。これによって微小空間内に流れの方向も大きさも激しく変化する乱流を発生させる物理攪拌を実現できた。

・処理装置は、アクチュエータ、温度制御等を一体化し、ハイブリユニットと共に処理装置によるシステム化を実現できた。そしてこのシステムを市販のCGHチップへ適用することによりハイブリ光量として約2倍の効果を確認できた。光量の増加からS/Nの改善となり、これによってハイブリ効率の向上が確認できた。

深い焦点深度の読取装置の研究開発では、

・深い焦点深度を実現する励起系および受光系の開発を行った。浅い焦点深度を持つ共焦点方式の設計ノウハウを活用して逆の光学設計を行い、光軸方向の位置が変化してもビーム径等の変化が少ない長深度広開口光学系を開発した。これによって、開発した読取装置では 250 μ m(\pm 125 μ m)の焦点深度を得ることができ、目標の \pm 100 μ m以上を達成できた。

・干渉縞ノイズ低減のため、共焦点スキヤナの技術を応用し、マルチビーム・ディスク光学系を開発し励起光のノイズ低減を行った。さらに、パターン配置を工夫することにより、光学系部品へのゴミの付着に対する影響を激減させることができた。

・励起系のビーム整形光学系を新規に開発し、従来方式に対し励起光量を約 2 倍に増加できた。結果として蛍光信号強度も増加させることができた。

・ハイブリ後にドライアップ無しで液中にてそのまま測定できる液中計測光学系を開発し、大気中での赤色蛍光色素の光量低下を抑制することができるようになった。これによって、Cy3,Cy5 のレシオがより安定化することができる。

iv) ゲノム情報と臨床情報の統合化 (担当:九州大学医学部(再委託先))では、大腸癌原発巣から癌細胞のみをLMDで採取し、total RNA および genomic DNA を採取し、1) 発現アレイ、CGH アレイ解析を行った。また、2) 遺伝子多型 8q24 genotype と MYC 遺伝子発現、allelic imbalance、予後との関係 3) iPS 遺伝子群発現の意義、4) 上皮間葉移行を制御する遺伝子 pathway の解明について報告する。

がん組織バンクの構築と CGH 解析 (担当:北海道大学医学部(再委託先))では、北海道大学病院第一外科において、手術検体を種々の解析をおこなう目的で組織バンクを設立している。これまでに約 3600 余りの患者検体(血液、組織)を収集し、管理・保存している。患者の個人情報(連結可能匿名化)をおこない、各検体には、患者背景、臨床情報がリンクされている。これらの検体を用いて CGH アレイ解析や糖鎖解析などを行った。

疾患別 BAC アレイの設計 (担当:山口大学(再委託先))では、胃癌のリンパ節転移、肝転移等の生物学的特性を評価する BAC ミニアレイを開発した。決定木および他の統計的手法を用いて 50 種類の BAC クローンを同定して、それらと対照の日本人 BAC クローンをスポットしたミニアレイを作成した。新規症例を用いた検討では、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、進達度の正診率はそれぞれ 66.7%, 86.7%, 86.7%, 96.7%であった。

v) 研究開発の連携

・山口大学医学部の病態評価用癌特異ミニアレイのコンテンツを産業技術総合研究所の日本人 BAC クローンを用いて、横河電機株式会社のハイブリユニットに搭載可能なサイズで絞込みチップ(144 ミニアレイ)として製作した。この 144 ミニアレイをハイブリユニットに搭載し、実際に物理ハイブリを行い、試作した読取装置によって画像を取得することができた。

・また 144 ミニアレイをトーヨーエイトック株式会社の高配向性金基板を使用し、蛍光試薬として和光純薬株式会社が製品化した新規蛍光標識試薬を同時に連携させ、ハイブリユニットによりハイブリダイゼーションの自動処理から読取の画像取得まで一連の処理をシステムとして動作させることに成功した。

1-2. 研究成果の概要 <研究開発項目 3>

以下の成果を達成した。

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

・BAC DNA の調製と無尽資源化の半自動化ラインを完成させた。

・GENESHOT[®]法を用いて MCG Cancer array-800/-1500, MCG Cancer Array-Mini, Whole Genome Array-4500, アレイモジュール用の微小アレイの製造を行った。BAC DNA は分子量が大きく粘性が高いことから取り扱いにくい性状を有している、スポット条件、新規スポットティングヘッドの検討を加えることで、より高精度、高密度のスポット条件を見出すことができた。

・2色法と同等性能をもつ、CGH 解析法である dual hybridization 法を確立した。

・MCG Cancer array-800/-1500 を開発した。これらのアレイは搭載したターゲット遺伝子のゲノムコピー数変化を 1 コピーレベルで正確に検出する実用化レベルのデバイスである。

・既知の先天異常疾患の診断型アレイとして Genome Disorder Array (GDA)を開発した。アレイ実用化コンソーシアムでの症例収集・解析と性能検証を行いながら、搭載する BAC クローンに改良を重ね、Ver. 2、Ver.3 を経て、GD-700 として商品化および検査受託開始にて実用化(平成21年)に至った。

・ヒト染色体タイリングアレイ(WGA15000)を開発した。

・臨床診断用癌ゲノムコピー数異常の検出を可能とする自動化アレイ CGH 解析装置に対応したツールとして、文献データならびに東京医科歯科大学・稲澤研で蓄積した癌特異的ゲノム異常データに基づき癌関連遺伝子領域を含む 108 種類の BAC クローンを搭載した「MCG Cancer Array-Mini」を作製した。MCG Cancer Array-Mini を用いた食道扁平上皮癌の術後の予後予測に有用なコンテンツが含まれていることを検証した。

・GDA と Whole Genome Array-4500 (WGA)を用いた、先天異常疾患の2段階スクリーニングを行った。臨床的に診断がつかず染色体核型正常の多発奇形を伴う発達遅滞 (MCA/MR) 646 症例を解析した。GDA を用いた1次スクリーニングにおいて 69 例 (10.7%)で疾患原因の pathogenic CNV (pCNV)を検出した。1次スクリーニング陰性例は WGA4500 を用いた 2 次スクリーニングの対象として 515 症例を解析し、61 例 (11.8%)に pCNV を検出した。このスクリーニングを通じ、臨床診断や従来の染色体核型分析によって疾患原因を特定できなかった先天異常疾患について、GDA により迅速に既知疾患の診断が可能であることを検証するとともに、WGA を用いた 2 次スクリーニングでより詳細な疾患原因の探求を行うことができた。

・WGA を用いた MCA/MR 症例解析の過程で、小頭症・小脳脳幹部低形成を伴う精神遅滞 (MR/MICPCH)女児例に見出された Xp11.3-p11.4 ヘテロ欠失から、女性における CASK 遺伝子のハプロ不全が上記の病態に関連している可能性を指摘した。

・臨床症状として MR/MICPCH を呈する女児 10 例を収集して CASK 遺伝子異常の有無を解析し、CASK のハプロ不全が多様なゲノム構造異常により惹起され、MR/MICPCH を引き起こしていることを示した (Hayashi et al., 2011 Hum Genet)。

・角膜炎濁・両側軸後性合多趾・重度精神遅滞を伴う女児の WGA 解析により 14q22.1-q22.3 のヘテロ欠失を検出した。本欠失範囲に含まれる BMP4 遺伝子のコンディショナル・ノックアウトマウスが多指症・眼球の形成異常を来すことが報告されていることから、本症例は 14q22.1-q22.3 に座位する BMP4 遺伝子のハプロ不全により惹起される可能性を示した (Hayashi et al., 2008 Am J Med Genet)。

・全身性の多毛を伴う MR の男児 2 人のアレイ CGH 解析において、Xq24 領域に 371kb のヌル欠失を検出した。本欠失領域に含まれる UBE2A 遺伝子のナンセンス変異が本症例と表現型の類似する MR の原因となることが報告されていることから、本症例において UBE2A ヌル欠失が原因となっている可能性が考えられることを示した。

・文科省「テラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」からの成果も含めて、新たにがんのアレイ CGH-DB 構築、リリース開始(平成20年3月)。

・日本人 100 家系におけるトリオ解析を実施したところ、のべ 1353 箇所 CNV が検出された。そのうち 970 箇所は DGV に記載されておらず、固有性の高い CNV である可能性が考えられた。また、568 箇所の CNV は、子において新規に生じた *de novo* CNV であった。これらの成果に基づき日本人健常者の CNV データベースを構築し、MCG CNV database をインターネット公開(平成23年3月1日)。

②臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発

・集中型染色体異常解析システムとして、撮動型スキャナーを搭載した CGH ハイブリダイゼーション全自動機プロトタイプ機を作製し、性能評価を行い、集中型染色体異常解析システムのプロトタイプとして完成した。

・分散型全自動染色体異常解析装置の開発について、微小アレイを内蔵したサンプルの前処理とアレイ反応機能を付加したディスポーザブルのリアクター(アレイモジュール)、駆動装置(プロトタイプ機)を製作し、微量なサンプル量からでも同日内に染色体異常を検出できるシステムの開発に成功した。

・分散型全自動染色体異常解析装置は、ゲノムコピー数異常既知の食道扁平皮膚癌、乳癌、大腸癌、急性骨髄性白血病の各細胞株を用いた検討で MCG Cancer array-800/-1500、とほぼ同等に染色体コピー数異常検出できることが確認された。

③癌の染色体構造異常の解析と診断のコンテンツ開発

・異常メチル化断片を検出する応用方法として独自に開発した BAC array-based methylated CpG island amplification (BAMCA)法を用いた食道扁平上皮癌細胞株のスクリーニングデータに基づき、新規の食道癌抑制遺伝子候補として CRABP1 を見出した。

・食道扁平上皮癌の 11q22 増幅領域の標的遺伝子 YAP1 とその新たなアイソフォームを同定した。YAP1 タンパクの核での発現亢進は予後不良と関連し、多変量解析でも独立した予後因子となることが示された。さらにその機能解析から YAP1 は食道扁平上皮癌の治療標的候補になりうることを示唆された。

・腎癌のゲノムコピー数に基づく unsupervised の階層的クラスタリング解析により通常型腎細胞癌は A, B の 2 群に分類され、B 群には組織学的異型度が高く、静脈侵襲、腎静脈本幹の腫瘍栓があり、病期 3, 4 の症例を含むことから、腎癌のゲノムコピー数に基づく予後予測の可能性を示した。

・口腔癌を CA-800 で解析した結果、口腔癌検体において癌進行度に特徴的なゲノム構造変化を見出すことができた。

・食道扁平上皮癌で検出した 13q21.2 ホモ欠失領域の標的癌抑制遺伝子候補 PCDH17(Protocadherin17)を同定した。臨床サンプルの検討から、PCDH17 は主に DNA メチル化により発現抑制を受ける癌抑制遺伝子候補であり、予後マーカーとして利用できる可能性が示唆された。

・食道扁平上皮癌で見出した 1q32-q41 増幅の標的遺伝子 SMYD2 を同定した。SMYD2 が新規の ESCC における癌遺伝子として、診断・治療の標的になり得ることが示された。

・BAC アレイを基盤に高度増幅領域の標的遺伝子 KLF12 遺伝子を同定した。KLF12 高発現群は腫瘍径が 7 cm 以上の大きい未分化癌を形成する傾向が強く($p=0.038$)、KLF12 遺伝子は未分化型胃癌の治療標的候補である。

・未分化型胃癌において遺伝子コピー数異常を起こしているチロシンキナーゼ遺伝子として、高度増幅を INSR, NTRK1, PTK7, EGFR, LMTK2, MET, BLK, PTK2, ABL1, FGFR2, FLT3, FLT1, FES, TNK1, AATK, AXL, SRC, PTK6, SRMS, BMX に、また、ホモ欠失を JAK2 で検出した。

・分化型胃癌の悪性化に関連し、胃癌の増殖に関与する癌遺伝子を染色体 6p21 領域内に複数個同定した。

・胃癌の Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により検出した約 3 Mb の 9p24.2-24.3 ホモ欠失の標的遺伝子として VLDLR を同定し、本遺伝子は胃癌抑制遺伝子候補であることを明らかにした。

	<p>・肺癌の高グレード内分泌腫瘍(HGNEC)の CA800 アレイ解析によるゲノムコピー数異常パターンからHGNECは3群に分かれ、それら3群は予後良好群(BR2)と予後不良群(BR1, BR3)に2分されることが明らかになった。また、それらを区別するゲノム異常として、染色体 6p22.3 DEK 遺伝子領域のコピー数増加を同定した。</p> <p>・肺癌細胞株の Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により新規 13q21.2-q21.31 にホモ欠失を検出し、標的癌抑制遺伝子の PCDH20 を同定した。PCDH20 は肺癌臨床例においては高頻度に DNA メチル化により発現消失しており、PCDH20 メチル化陽性例は有意に予後不良であり、多変量解析の結果、他の臨床病理学的諸因子とは独立のバイオマーカーであることが示された。</p> <p>・肺非小細胞癌細胞株において MCG Cancer Array-800 ならびに Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により 14q11.2 増幅を明らかにし、同増幅標的遺伝子候補として BCL2L2 を同定した。その機能解析から分子標的治療の標的候補となりうることが示唆された。</p> <p>・多発性骨髄腫細胞株のアレイ CGH 解析により検出した 11q23.1 増幅領域から標的遺伝子候補 POU2AF1 を同定した。</p> <p>・卵巣癌細胞株の Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により新規 9q33.3 ホモ欠失を検出し、その標的遺伝子 ANGPTL2 を明らかにした。その機能解析から ANGPTL2 が卵巣癌抑制遺伝子である可能性が示唆された。</p> <p>・口腔扁平上皮癌(OSCC)細胞株のスクリーニングから LRP1B 1(2q22.1)のホモ欠失を検出し、さらに臨床検体において LRP1B プロモーター領域の高頻度 DNA メチル化を検出した。LRP1B はホモ欠失や DNA メチル化により発現抑制を受ける癌抑制遺伝子として働くことが示唆された。</p> <p>・MCG Cancer Array-800 ならびに Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により新規 10p12.1 ホモ欠失を見出し、その標的癌抑制遺伝子候補として PRTEDC1 を同定した。</p> <p>・口腔扁平上皮癌細胞株について MCG Cancer Array-800 ならびに Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により 4q35 領域に約 1Mb の新規ホモ欠失を見出し、同領域内の候補癌抑制遺伝子 MTNR1A を同定した MTNR1A は口腔癌の独立した予後因子になりうることが示唆され、さらにその機能解析から癌抑制遺伝子であると考えられた。</p> <p>・口腔癌の CG Cancer Array-800 ならびに Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析で 19q13.12-q13.2 増幅を検出し、同領域内の 49 遺伝子ならびに 17 の未確認の転写物候補の中から標的遺伝子の PAK4 を同定した。PAK4 は Kinase 活性に依存性に口腔癌・頭頸部癌の進展に関わり、診断マーカーだけでなく治療標的となりうることが示唆された。</p> <p>・甲状腺未分化癌細胞株の Whole Genome Array-4500 を用いたアレイ CGH 解析により 20q11.22 に微細な新規高度増幅領域を見出し、標的候補遺伝子として ITCH(AIP4, atrophin 1-interacting protein 4)を同定した。</p> <p>・甲状腺未分化癌細胞株の MCG Cancer Array-800 を用いたアレイ CGH 解析により 8p12 増幅を検出し、標的遺伝子 DUSP26(dual-specificity phosphatase 26)を同定した。DUSP26 は p38MAPK を基質にして未分化甲状腺癌細胞の増殖を促進する新規癌遺伝子あることが示唆された。</p>	
学術論文	開発項目 1) 2) 3) 総計:「査読付き」296 件(関連文献含む)、「その他」21 件	
特許	開発項目 1) 2) 3) 総計:「出願済」66 件(うち「国際出願」30 件)	
その他の外部発表プレス発表等	開発項目 1) 2) 3) 総計:「学会等発表」199 件、「新聞等」3 件	

<p>IV. 実用化、事業化の見通しについて</p>	<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>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. 実用化等について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人全ゲノムアレイの実用化 <p>中間評価において当該「日本人 BAC を用いた革新的染色体異常解析基盤技術の研究開発」について、産業技術総合研究所の BAC アレイの構築と参画企業の技術開発の一体性が見えないとの指摘を受けた。この指摘に対応するため、最終目標達成の過程において産業技術総合研究所は山口大学医学部との共同研究により臨床診断用の日本人 BAC クローンをを用いたミニアレイの作製を行った。この日本人 BAC ミニアレイをトーヨーエイテック株式会社のスポッティング技術により作製し、和光純薬株式会社の新規開発蛍光試薬を用い、横河電機株式会社のハイブリダイズ装置および検出システムを用いて計測を行い、参画企業の革新的技術開発を幹事企業の横河電機株式会社が全体システムとして統一した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BAC アレイの優位性 <p>発現解析で用いられていた SNP チップが製作企業であるアフィメトリクス社の意図に反して CGH 解析に用いられて以来、測定対象検体の DNA と対照 DNA をアレイ上で同時に競合的にハイブリダイズする CGH アレイ法は信頼性の高い手法として全ゲノム領域解析(WGA)に用いられている。しかし日本人の BAC クローンのショットガン解析に基づく欧米人ゲノムとの比較により、日本人の SNP は欧米人の SNP と大きく異なる可能性が示された。また技術的に SNP チップに用いられる合成 DNA 断片が BAC DNA に比べて短いことから、ハイブリダイズ効率が BAC アレイに比べ低い。したがって計測信号強度は圧倒的に BAC アレイが優れている。臨床診断は出来る限り信頼度の高い計測に基づくべきであり、ノイズの少ない BAC アレイの計測感度の優位性はゆるがない。</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. 実用化等について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高精度表面加工修飾技術の開発 <p>本研究開発において、横河電機株式会社のハイブリシステムに併せたデザインのミニ DNA アレイチップ試作品を製作し、産業技術総合研究所より提供を受けた BAC DNA を搭載した。さらに同ミニ DNA アレイチップを用い、山口大学医学部より提供を受けた胃がん培養細胞より得たサンプルについて、評価解析できることを検証した。今後、本研究グループの要素技術を組み合わせたがんの診断あるいは予防システムの事業化を主体に、DNA チップの実用化を目指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新ゲノムアレイ用蛍光標識化技術の開発 <p>ゲノム DNA 標識キットの販売;既存の蛍光物質を用いて蛍光標識試薬(ゲノム DNA 標識キット)を開発。特許(PCT JP2008/051215)を出願し、初期の目標を上回る蛍光標識試薬(ゲノム DNA 標識キット)の事業化を行った。</p> <p>初期の目標であるレーザースキャナーの励起波長にあった蛍光色素を合成し、2 種類の蛍光色素の取り込み率を最適化することで、精度の高い蛍光標識試薬が実現した。今後、保存安定性、データの再現性について検討し、新規蛍光物質での蛍光標識試薬の実用化を目指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疾患別アレイハイブリシステムの開発 <p>物理的ハイブリシステムの研究開発では、ハイブリユニットと処理装置によるシステム化を達成した。また物理攪拌によりハイブリ光量への約2倍の効果を確認した。さらに、深い焦点深度の読取装置の研究開発では、新パターンによるマルチビーム・ディスク方式により、深い焦点深度、高感度、高 S/N、を確認した。また 2 色の液中計測が可能な装置を実現した。これらの技術は、染色体異常の解析という当初の目的とともに、各種の医療分野および環境・生産・その他産業分野等への応用が見込まれる。特に読取装置については、平成23年度から実用化の検討を開始している。</p>
	<p>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</p> <p>1. 実用化について</p> <ul style="list-style-type: none"> ①GD アレイを用いた先天性異常症候群を含む染色体異常の診断 <ul style="list-style-type: none"> ・先天異常症、多発奇形症及び精神発達遅滞を合併する症例の診断、自然流産の原因の探索、不育症の原因

	<p>因解明、出生前診断等、広範囲の領域で使用可能である。GD アレイの実用化はこれらの分野での臨床診断としてニーズが高く、医療分野での波及効果が期待される。GDアレイは、平成 21 年度に“GD-700”という商品名で市販され、同年にGD-700を用いた臨床検査が開始された。</p> <p>③ Cancer Array-800 を用いた癌検体の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Cancer Array-800 を用いて大腸癌、食道扁平上皮癌、肝癌のゲノム異常解析についてデータベースを構築し、受託解析を平成 24 年度以降に自由診療として実施する。 <p>④ 自動染色体異常解析システムを用いた癌の診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Cancer Array-1500 を用いて固形癌の臨床病理とリンクした解析データを蓄積する。一方、CNV のデータベースを構築し、正診率の向上を図り、最終的に標的とする癌を診断する BACDNA コンテンツを絞り込む予定である。平成 22 年度までに癌の個別化医療に使用する診断用アレイの作製、分散型全自動染色体異常解析装置、集中型全自動染色体異常解析システムを完成させ、癌の診断が可能な環境を作る。その後、臨床評価、解析装置の改良等を行い、平成 24 年度末の稼動(実用化)を目指している。 <p>⑤ 自動染色体異常解析システムを用いた染色体異常症の診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成 22 年度末の全自動染色体異常解析装置の完成後、本装置に GD アレイが搭載できるように改良を加え、染色体異常の全自動解析を進める予定である。さらに、Whole Genome Array-4500、ヒトタイリングアレイ-15000 についても全自動染色体異常解析システムに搭載可能であり、データ解析と連動したシステムを構築し、研究用での解析に実用化を計画している。 <p>2. 事業化について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先天異常症を対象としたGDアレイの販売(富士フイルム株式会社)とその市販品を用いた臨床検査(自由診療)(株式会社ビー・エム・エル)は既に実施している(平成 21 年度)。現在のところコストの壁は厚いが、今後は自動解析装置の投入による検査工程の自動化や検査に使用する試薬、消耗品の低コスト化を進め普及を図りたい。不育症への展開は特にローコスト化が鍵になる。一方で、本格的な普及にはゲノム解析に理解のある遺伝カウンセラーの育成や染色体解析技術に精通した医師がいる複数の拠点病院を整備する必要がある。また、市場の動向を見ながらであるが、製造承認を得て保点収載へ進めれば採算ベースに乗せることも可能であろう。 ・がんを対象にしたアレイ CGH 解析の事業化までには、本プロジェクトで見出されたような多数の候補遺伝子領域、及びそれらを組み合わせた安価なミニアレイについて、臨床検体を用いた有用性の検討を重ねる必要がある。また、がん組織からがん細胞と正常細胞を区別して回収する効率的な方法の開発も平行して進める必要がある。がんの場合はゲノム異常の程度もさまざまであることから、BAC-DNA を用いたアレイ CGH 解析法だけでなく、オリゴ DNA アレイや次世代シーケンサーを用いた解析法など最新の技術との融合を図りながら費用対効果の高い診断システムを構築していくことが現実的と考えられる。先天異常症に比べがんの市場性ははるかに大きいことから、有用なコンテンツを見つけさえすれば広く普及し、事業として成り立つと考えられる。 	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成18年3月 制定
	変更履歴	<p>平成20年3月 改訂: プロジェクトリーダー名の記載。</p> <p>平成20年7月 改訂: イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」の記載を改訂。</p> <p>平成23年1月 改訂: 加速予算に伴う実施期間の変更改訂。</p>

技術分野全体での位置づけ

(分科会資料 6 - 1 より抜粋)

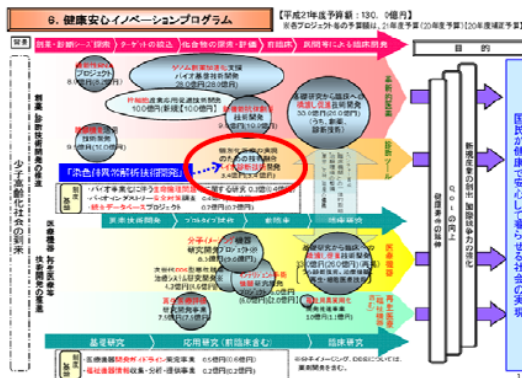


I. 事業の位置づけと必要性: NEDOの事業としての妥当性

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、“**個人々の体質に
 合わせた効果的・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。

「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」

全体の研究開発実施体制



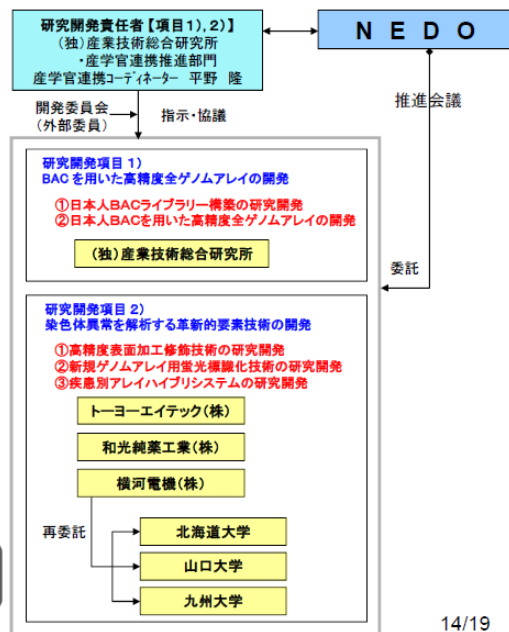
II. 研究開発マネジメント:
研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

実施体制と研究開発概要

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	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 独立行政法人産業技術総合研究所
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	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テムの研究開発 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

●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。

事業原簿 p.16



14/19



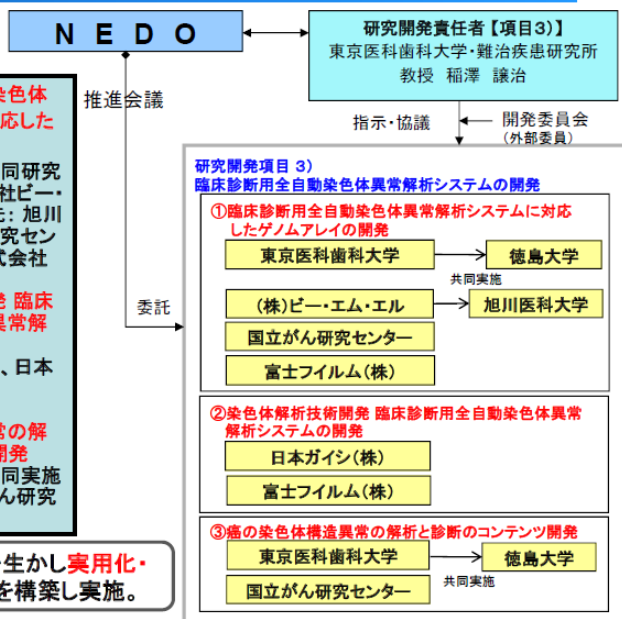
II. 研究開発マネジメント:
研究開発成果の実用化・事業化に向けたマネジメントの妥当性

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。

事業原簿 p.16



15/19

「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)

評価概要 (案)

1. 総論

1) 総合評価

外国が圧倒的にリードするマイクロアレイ技術開発環境にあって、NEDO が支援して本邦で独自の技術開発を進めた本プロジェクトは、技術立国として今後成り立っていくために必須な貴重な経験としての意義がある。プロジェクトの開始時に掲げた目標の達成度は非常に高く、中間評価で指摘された問題点への取り組みも適切である。ゲノム解析技術を発展させ、共通財産としてのライブラリー、臨床適用に向けた要素技術やコンテンツを開発したことは、大変意義深く、その質は世界でもトップレベルである。がんの予後や、先天的疾患の診断への実用化の可能性を示した。また、情報公開、広報活動も積極的に行っている。

しかし、プロジェクトを 2 グループ編成としたところに無理があった。2 グループ間で情報交換や相互連携には至らなかったため、全体をまとめれば実用に達したかもしれない出口を完成できなかった。また、世界的に低コストでゲノムワイドなジェノタイピングの実施が達成されたことも、本プロジェクトの事業化を難しくした。今後、事業化していくための道筋を医療あるいは診断現場のニーズをさらにとりいれて誘導していく作業が必要になる。

2) 今後に対する提言

日本人の BAC コレクションと均一増幅の技術が確立し、一部診断に使えるようになったことは東南アジア諸国等へのインパクトがある。日本人 BAC ライブラリーは日本にとって重要な資産となるので、有効活用してほしい。

後継プロジェクトのない状況の中で、ここまで育てた技術をどのようにフォローアップしていくのか、推進者はその方策を示す必要がある。また、類似した二つのテーマの統合が今後の大きな課題である。特に、日本独自の BAC ライブラリーを両グループが活用できるような体制作りは喫緊の課題である。今後は双方が開示できる部分は開示しあって、協力できる企業は協力関係を構築して事業化を図るべきである。

事業化の推進には、コストダウンを実現するさらなる技術革新が強く望まれるが、技術の標準化や信頼性確保といった地味なサポートも必要である。将来、新技術の導入によりシーケンス解析がアレイ解析を駆逐する可能性もある。明確な戦略を立てて、実用化、普及に道筋をたてるべきである。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

本プロジェクトは、ゲノム解析技術を臨床や予防医療に活かすという観点から、大変重要なプロジェクトである。マイクロアレイ技術の開発においてもっばら諸外国がリードしている状況下で、この分野の我が国の技術を加速して、競争力を高めるといった観点からも妥当である。また、日本人 BAC ライブラリーの構築は、辞書をつくる作業に似たものであり、公共性が高く、NEDO 事業の対象として極めて理にかなっている。

プロジェクト推進にあたっては、アカデミアの研究機関と技術開発を担う民間企業、そして医療現場との密接な連携が必要不可欠であり、プロジェクトマネジメントにおける NEDO の関与は妥当である。

ただ、世界的主流となったオリゴアレイを凌駕するだけの検査の優位性を持つに至っていない。今後参加企業が開発した要素を自発的に持ち寄って国際的に事業展開を図る決意と団結を示せば更に続ける意義があるだろう。

2) 研究開発マネジメントについて

開発目標の設定は適切であり、そこに至る計画も具体的な達成目標が設定された。両テーマとも、効率的な医工連携体制がとられており、適切な研究開発チーム構成での実施体制になっている。プロジェクトリーダー等の選任は適切であり、実施体制にも問題はない。実用化を意識した体制で、製品も一部はできている。

2名の PL の強力なリーダー下、それぞれのチーム内での情報共有はできていた。しかしながら、2チーム間での情報交換、技術の共有はそれほど進んでいない。プロジェクト期間内に2チームの連携がなされていれば、より良い成果が上げられた可能性も考えられる。また、開発開始当初においては、内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されていたものの競合製品・競合サービスの価格低下がおきてしまったため、価格競争力の優位性が確保できなかった。この点については今後戦略的に解決していただきたい。

3) 研究開発成果について

目標は十分に達成されており、世界初かつ世界最高水準の成果が得られている。高分子量 DNA セットを使う医学的研究は今後益々必要になる。本プロジェクトで得られた成果は、他のシステムに転用できる汎用性の高いものであり、波及効果は大きい。学術的な成果としても、ライブラリー構築、論文等、十分な成果が得られている。知的財産権なども事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われている。企業担当の要素技術やシステムもほぼ目標通りに完成されている。

しかし、事業化された BAC アレイのコストは未だ高く、オリゴ DNA アレイなどと比較して優位性は高いとはいえない。本検査法が広く普及する上で、オリゴ DNA マイクロアレイに対する優位性を確保することが特に重要で成果の応用場所、共同研究先についてさらなる熟考が必要である。

4) 実用化、事業化の見通しについて

ゲノム解析技術を臨床や予防医療に向けて実用化、事業化する方向性を示したことが、大変有意義である。データベースの公開、解析技術の販売・受託事業展開など、現実的な実用化・事業化がすでに開始・進行中である。具体的には、日本人 BAC を搭載した高精度全ゲノムアレイの開発と革新的要素技術の開発は十分な成果を達成しており、実用化の目途がたっている。また、種々のアレイプラットフォームが実用化され、一部はすでに企業での検査事業化が成功している。また臨床診断用全自動染色体異常解析システムもそのプロトタイプが完成している。

しかしながら、本格的に事業化されるまでにクリアすべき課題は多く、その筋道が明確に示されていない。また、各企業におけるインセンティブが十分ではなく、本当に事業化に至るかどうかが、現状では疑問である。参加企業は自らマーケットを想定して、研究内容に対して事業化に必要なコンテンツを要求するくらいの積極性がほしい。

個別テーマに関する評価

	成果に関する評価	実用化(、事業化)の見通しに関する評価	今後に対する提言
BAC を用いた高精度全ゲノムアレイの開発	<p>本プロジェクトで構築された「日本人 BAC ゲノムライブラリー」は、日本人に特化した世界に 2 つとない独創的なものであり、その有用性と質は高く評価できる。また、中間評価時点で 84% であったカバー率を 96.4% まで高めている。この成果は投入された予算に十分見合うものである。これにより、我国の BAC ライブラリーを保持・活用する基盤ができた。日本人固有の BAC ライブラリーは今後の重要な研究資源となる。また、今後も多くの知見が得られるポテンシャルがある。</p> <p>ただ、論文の発表はおくれており、早急に公開、活用がのぞ</p>	<p>「日本人 BAC ゲノムライブラリー」の構築は、日本の個別化医療を目指したゲノム解析技術解析の基盤をつくった。この BAC ライブラリーは診断、創薬に利用されるであろう。開発した日本人固有の BAC を搭載したゲノムアレイで臨床検体での評価も行われている。また、シーケンサー標準物質としての活用も予定されており、今後、到来すると期待されるパーソナルゲノム時代において、重要なバイオリソースとなっていくと考えられる。関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）が期待できる。</p> <p>しかしながら、このライブラリーの有用性を、さらに多くの研究者や医学者にも呼びかけ、その意見を反</p>	<p>本テーマの成果は重要な資産である。日本の科学技術進展に大きく資するように努めてほしい。</p> <p>ライブラリーを一般に提供して使用に供するには受け手の技術的対応が困難であるが、供給側には今後それだけの経済的余裕がない。このライブラリー又は稲沢グループのライブラリーのどちらかを使い、小児等の染色体異常疾患に対処できるコンテンツ作成など、研究的開発が我国にとって必要だろう。</p> <p>このライブラリーをどう活かすかによって、本研究の今後の価値が決まる。その方向性をより明確にしていくことが必要で</p>

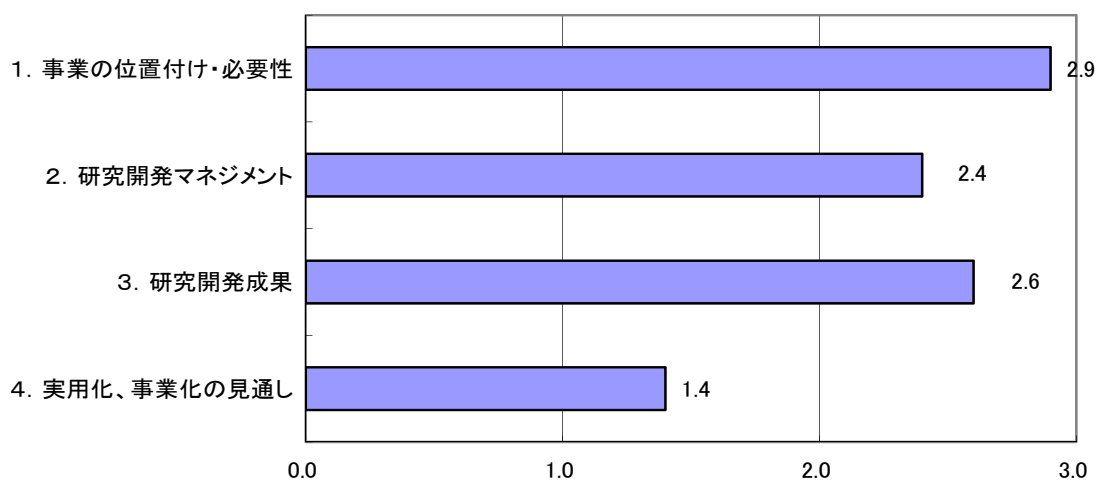
	<p>まれる。また、このライブラリーを、急速に台頭しつつある新しいゲノム解析環境とどう対応させるべきか、明快にすべきである。</p>	<p>映させる必要がある。当初のイメージにとらわれず、広く、種々の活用のしかたを考えて積極的に動いてほしい。</p>	<p>ある。胃癌診断に留まらず、臨床に通用するミニアレイのような技術を次々と生み出してほしい。</p> <p>本テーマで開発された日本人固有の BAC ライブラリーが、外国で先行開発された BAC アレイと比べて、他のアジア諸国での研究資源としても優位性があることが示されれば、本ライブラリーのアジアでの活用も期待される。</p> <p>今後、どのようなビジネスモデルで事業化していくかについて、関連企業と協力しつつ展開戦略を構想してほしい。</p>
<p>染色体異常を解析する革新的要素技術の開発</p>	<p>染色体異常を解析する革新的要素技術の開発の目標は十分に達成されている。学術的達成度は高く、当該分野で世界をリードする研究チームのひとつである。アレイの表面加工修飾技術、蛍光標識化技術、ハイブリシス</p>	<p>表面加工修飾技術を活かしたトーヨーエイテック社、蛍光標識試薬開発の和光純薬工業株式会社、そして横河電機株式会社による疾患別ハイブリシステムの開発という3社の有力な技術を連携したミニアレイを作成し、臨床検体での評価ができたこ</p>	<p>要素技術のポートフォリオを再構築することで、DNA マイクロアレイの解析コストをかなり低減できる可能性が高い。最大の課題は解析コストであるが、その解決の方策を見出し、応用範囲を拡大していくことを期待</p>

	<p>テム技術開発は、マイクロアレイの要素技術改良に貢献するものである。特に、新規蛍光物質の開発は、DNA マイクロアレイのコスト低減や高感度化に貢献していくことが期待される。</p> <p>各社とも課題に掲げた要素技術の開発をよく達成しており、その技術はそれぞれの企業がもつ技術を生かした独自性のあるもので高く評価できる。また、他のシステムにも転用できる技術であり、波及効果がある。</p> <p>ただし、開発された要素技術は実用的な価値はあるが、革新的な技術とはいえない。全体として新しいゲノム解析環境が急進展する中で、マイクロアレイの要素技術開発で事業化を進めるには大きな努力と協業に向けた「たばね方」が不可欠である。</p>	<p>とは実用化の上で評価できる。</p> <p>今後は、個々の要素技術の事業化を目指すべきである。完成度が高いものが多く、ニーズの高い技術開発課題が選択されているため、実用化のハードルは低く、今後の展開が十分に期待できる。</p> <p>ただし、他の手法に比べ圧倒的な優位性や存在感を示す要素技術になっていない。競合する方式(oligo array)との棲み分け、あるいは、BAC array にこだわらない使用のしかたを工夫していく必要がある。</p>	<p>したい。</p> <p>ゲノム情報が医療に直結するためには、情報統合化が必須である。次の開発事項として検討してほしい。各要素技術を組み合わせたシステムを発展させると共に、それぞれの要素技術を実用化してマーケットを創り出してほしい。また、BAC アレイ以外への活用法についても模索してほしい。漸く基礎ができたところなので、共同研究者をふやし、活用の自由度をひろげてほしい。</p>
--	--	--	--

<p>臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発</p>	<p>全体としては目標を十分に達成している。学術的には世界最高水準であり、開発された機器類も優れたものが多い。ゲノムの大きな変化（CNV、INDELなど）は個別化医療の重要な研究テーマであり、成果はそれに応えるものである。ゲノム解析の臨床応用に向けた「あるべき姿」を先駆的に提示したことが、大きな成果である。先天性染色体異常の診断は、実際に企業での受託開始と、極めて高い達成度を得ている。また、当初の目標通り、日本人ヒトゲノム多様性データベース（MCG CNV データ base）を立ち上げ、一般にアクセスしやすい環境での公開を達成した。Genome Disorder Array と Cancer Array-800 の実用化を目指し、23 の医療機関と連携して優位的なコンソーシアムを形成、先天性疾患の 600</p>	<p>ゲノム変化と病気の関連を研究して得たデータベース構築は SNPs 追究と車の両輪である。このコンセプトは医療現場に浸透しているが、未だに解析技術が普及していない。本テーマで開発された先天性疾患やがんのアレイ解析は、実用化に向けて今後の活用が非常に期待される。</p> <p>Genome Disorder Array の一部は既に企業による受託検査として事業化を実現している。Cancer Array-800 を用いた固形癌についても、すでに事業化が実現された Genome Disorder Array の道筋に沿って実現が可能である。</p> <p>しかしながら、今後更に技術開発と低価格化が進むと考えられるオメガアレイシステムを凌駕するまでのコスト面での優位性はない。優位性を保てる部分を強調し差別化を図るための事業戦略をたてる必要がある。</p>	<p>個々人のゲノムの変化を情報として収集する医学的研究は活発化する方向にあるので、日本人のゲノム情報を背景としたデータベース作りと、医療機関からの委託解析をこなすシステム作りが望まれる。</p> <p>Whole Genome Array-4500、15000 や Cancer Array-1500 の事業化に期待する。今後の活用で企業間の連携が深まり、より実用化の道が明確になることを期待したい。日本人 BAC を搭載したアレイ装置の開発を期待したい。</p> <p>分子診断システムの現場がどこかという点で、本邦の医療チームやスタッフの体制が時代に対応はしていない。どのような integration をどこでするかという問題に是非、リーダーシップを発揮してほしい。</p> <p>事業化できるか否かは、医療</p>
-------------------------------	---	--	--

	<p>を超える症例で解析を行ったことは、高い評価に値する。</p> <p>本テーマ内では、メーカーと医療現場が効果的に連携してきた。研究項目 1) 2) で開発した日本人 BAC や要素技術の取り入れは今後の課題として検討を願いたい。また、他の競合技術と比較しての優位性については残される課題として解決していただきたい。</p>		<p>従事者だけでなくメーカーの“やる気”に大きく左右される。今回の事後評価でメーカーの本気度があまり伝わってこなかったのは残念である。研究開発項目 1)、2) で得られた成果を活用できるような体制作り・協力体制の構築が重要であり、NEDO の積極的な関与が必要である。</p>
--	--	--	---

評点結果 [プロジェクト全体]



平均値

評価項目	平均値	素点 (注)							
1. 事業の位置付け・必要性について	2.9	A	A	A	B	A	A	A	
2. 研究開発マネジメントについて	2.4	B	B	A	A	B	B	A	
3. 研究開発成果について	2.6	A	A	A	B	B	B	A	
4. 実用化、事業化の見通しについて	1.4	C	B	C	D	B	B	B	

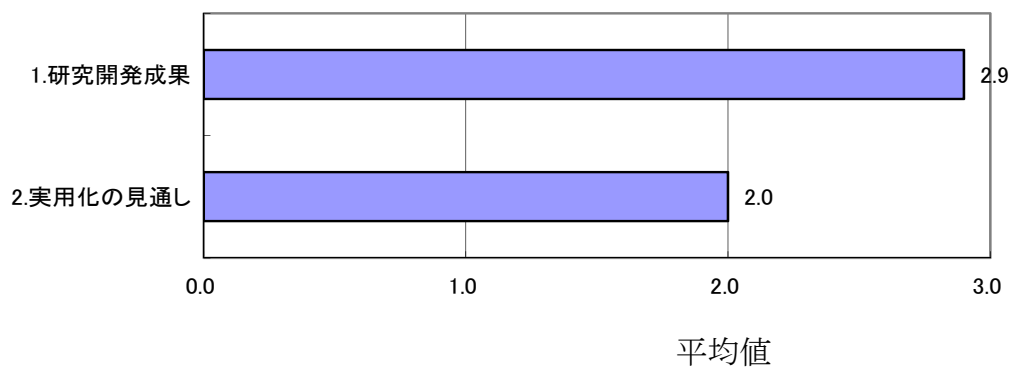
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

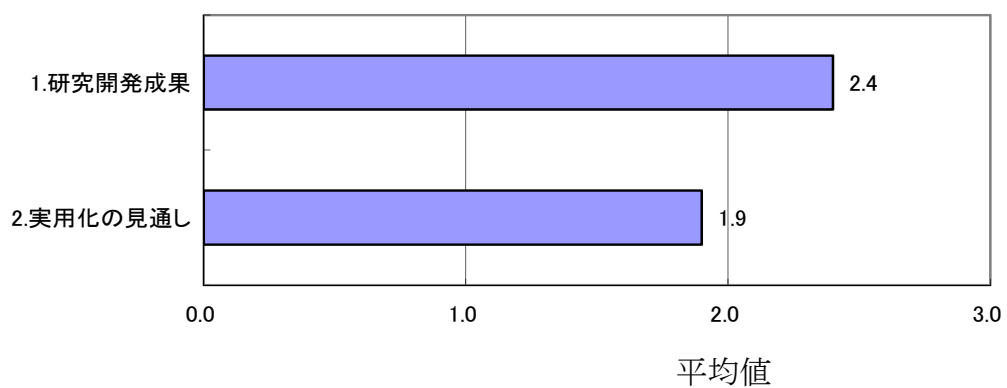
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

評点結果〔個別テーマ〕

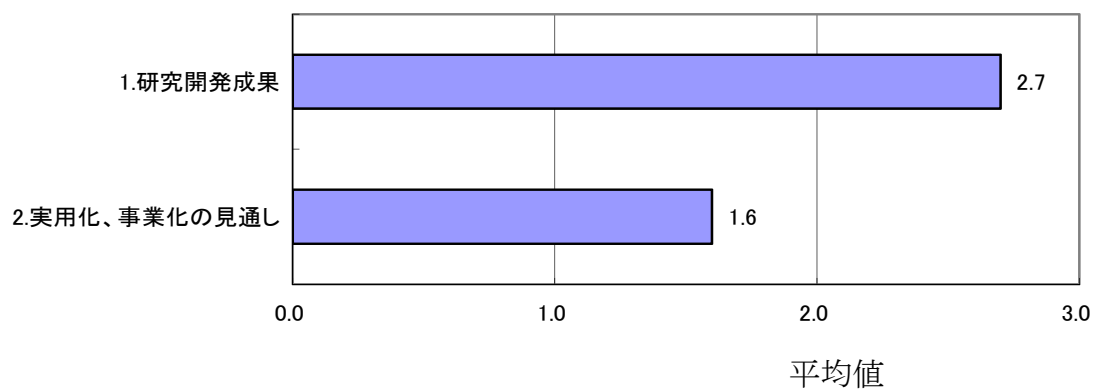
BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発



染色体異常を解析する革新的要素技術の開発



臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点（注）							
BAC を用いた高精度全ゲノムアレイの開発									
1. 研究開発成果について	2.9	A	A	A	A	A	B	A	
2. 実用化の見通しについて	2.0	B	B	B	C	B	B	A	
染色体異常を解析する革新的要素技術の開発									
1. 研究開発成果について	2.4	B	A	A	B	B	B	A	
2. 実用化の見通しについて	1.9	C	A	A	D	B	B	B	
臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発									
1. 研究開発成果について	2.7	A	A	B	A	B	A	A	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.6	C	B	C	C	B	B	B	

（注） A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について

- ・非常によい
- ・よい
- ・概ね適切
- ・適切とはいえない

2. 実用化(、事業化)の見通しについて

- A ・明確 →A
- B ・妥当 →B
- C ・概ね妥当であるが、課題あり →C
- D ・見通しが不明 →D