



令和 6 年度運営評議会

難病・免疫ゲノム研究センター

▶ 背景・社会的意義等

- 中長期計画の「難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究と支援」を担う。
- 医療機関等との包括的連携体制によるがん、感染症等の疾患に対する患者還元型・臨床指向型創薬研究を推進する。

▶ 目標・令和6年度実績・成果・課題

- 目標-1：難病データベース（DB）管理・運用システムの強化と難病に対する診断法・治療法・医薬品開発研究の推進
実績・成果：基盤研内指定難病患者データベース登録システムの整備。小慢DBと難病DBとの連結に向けた取組を開始。難病治験情報提供のパイロットウェブサイトの構築。
- 目標-2：がん・感染症等に対する患者還元型・臨床指向型創薬研究の推進
実績・成果：NIBOHNロングリードシーケンス解析プラットフォームを整備して、カニクイザルゲノム解析プロジェクトを開始。若年性膵がん患者を対象とした遺伝素因の探索研究を開始。挿入欠失変異由来ネオアンチゲンの網羅的解析系を構築。
- 課題：我々の取組を伝えるための広報活動

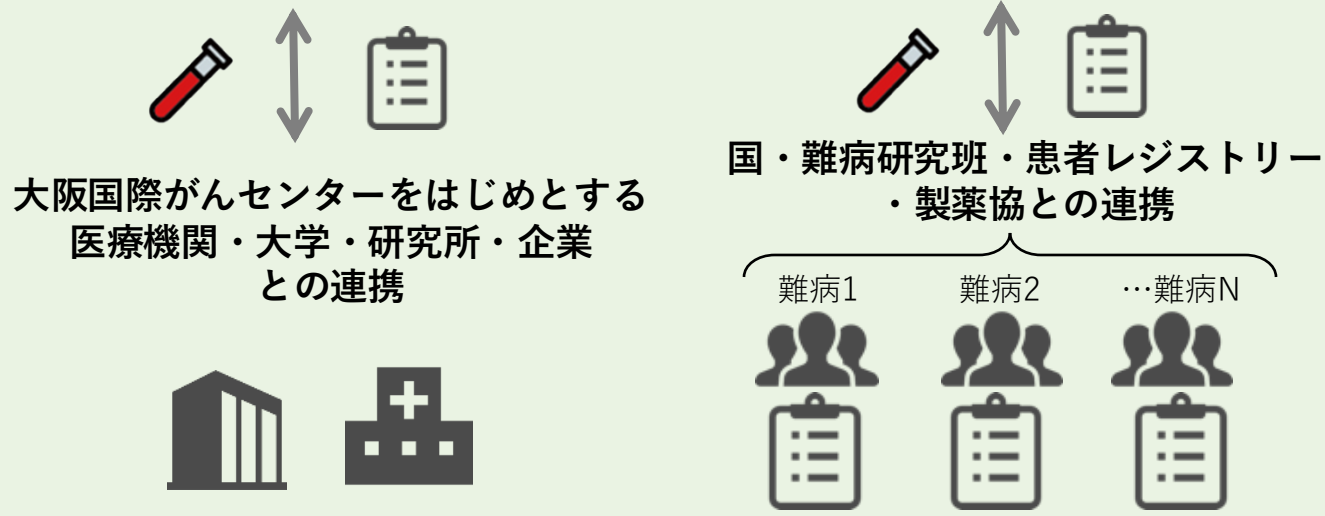
▶ ポイント

- 臨床情報・臨床検体・研究データ連携の基盤整備
- 基礎研究(層別化マーカー・予後予測マーカー・治療標的探索)
- 実用化研究(新しい診断方法、ワクチン・免疫療法の確立)

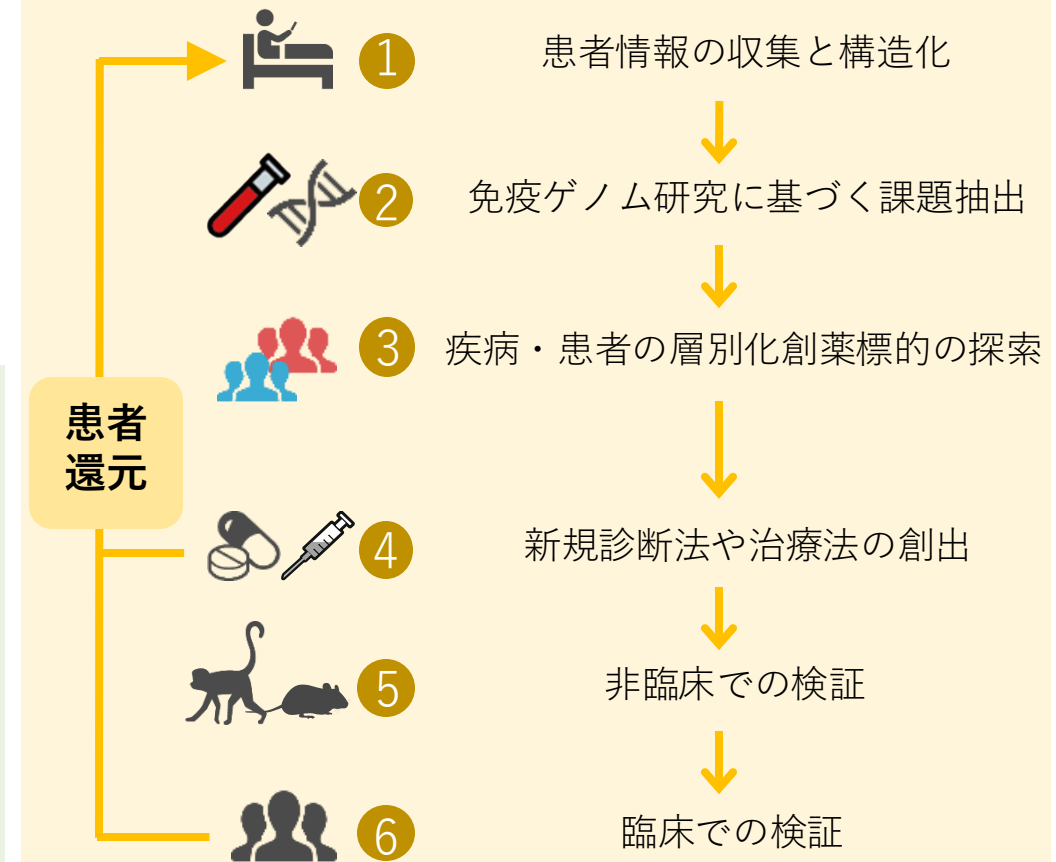


- 免疫ゲノム研究を切り口としたビッグデータの解析に基づく健康長寿社会への挑戦をミッションとする。
- 免疫ゲノム・がんゲノム解析、難病資源バンク/DBの高度な専門性を持ったチームが有機的に連携し、難病やがん、感染症等の疾患に挑み、研究成果のタイムリーな患者還元を目指す。

難病・免疫ゲノム研究を推進するための共同研究体制の強化



健康長寿社会実現を目指した患者還元研究開発のスキーム





ワクチン開発
イムノオミクス解析

プレシジョン免疫
(山本 拓也)

研究対象疾患
がん
難病/難治性疾患
感染症

新規免疫療法開発
免疫ゲノム解析

難病・免疫ゲノム研究
(清谷 一馬)



CiDIG
難病・免疫ゲノム研究センター
Center for Intractable Diseases and
ImmunoGenomics

超早期診断
新規治療標的の探索

難治性疾患研究
(水上 裕輔)



疾患モデル、再生医療
遺伝学的解析

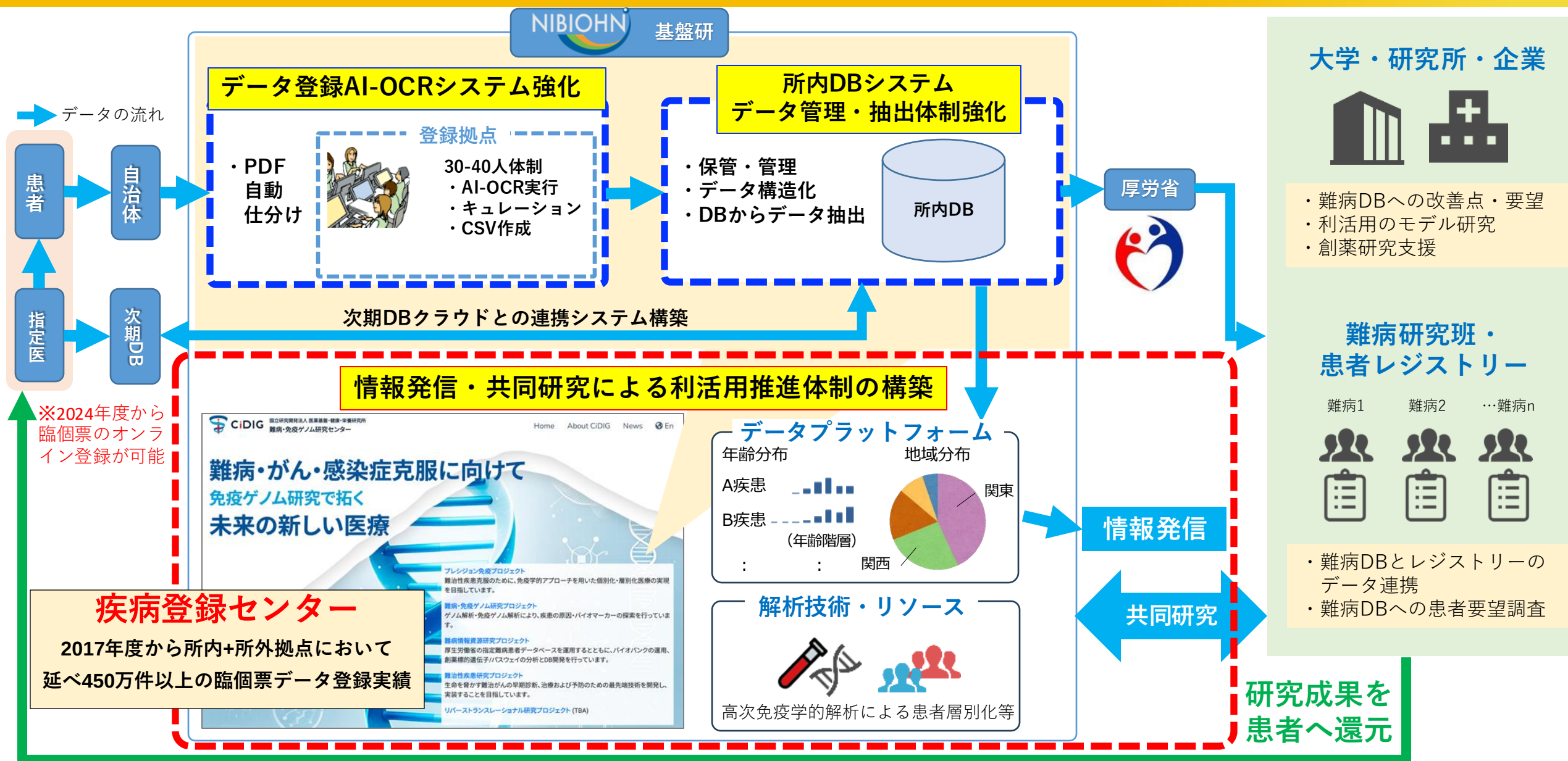
リバーズ
トランスレーショナル研究
(辻川 元一)



国の難病データベース
創薬情報解析、バイオバンク

難病情報資源研究
(坂手 龍一)





難病DB 医薬基盤・健康・栄養研究所

難病DB→小慢DBの患者さんをつなげて解析可能とするDB間の疾患・データ項目の対応付け

小慢DB 国立成育医療研究センター

1. Medical Opinion Document
小児慢性特定疾病・医療意見書（意見書）

Shouman (NCCHD website)

小児慢性特定疾病情報センター
Information Center for Specific Pediatric Chronic Diseases, Japan

対象疾病

医療意見書の一括ダウンロード

Ref.) <https://www.shouman.jp/disease/download>

Clinical Research Form
指定難病・臨床調査個人票（臨調票）

Nanbyo (MHLW website)

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

指定難病

指定難病の概要、診断基準等、臨床調査個人票をご紹介しています。

Ref.) https://www.shouman.jp/archives/download/10N_all.pdf

Clinical research form (No.113 Muscular dystrophy)

臨床調査個人票

No. Disease name

113 筋ジストロフィー

Recipient ID

Name

Address

Date of birth

Sex

Family history

Date of onset

Ref) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000156924.pdf>

68th Annual Meetings of the Japan Society of Human Genetics (JSHG), Human Genetics Asia 2023 (14th APCHG, 22nd EAUHGS)

概要

難病の治験・臨床研究実施情報をリアルタイムにわかりやすく患者に提供するウェブサイトを、患者会、製薬企業等と連携してパイロット的に構築し、SNS等と合わせて情報発信する。

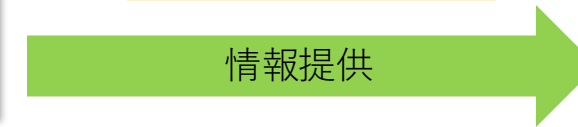
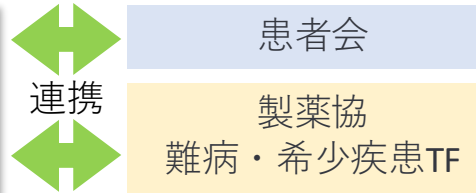
NIBIOHN 難病・希少疾病治験情報ポータルサイト（仮）

検索 [詳細検索](#)

対象疾患	試験名	実施機関	試験開始日	目標症例数	関連情報
...	...	...	...	...	...

詳細ページ

試験名	〇〇〇〇〇〇〇〇				
対象疾患	XXX病				
実施機関	センター	目標症例数	100人		
試験開始日	2024年X月Y日	年齢・性別	男性 xx-yy歳		
連絡先	 リンク	関連情報			



主治医、難病患者さん

ウェブサイト、SNS

研究開発推進課との連携

jRCTから治験・臨床研究データ（加工可能な形式）が1~3か月に1回程度提供される見込み。NIBIOHN DDrareの辞書データをもとに、難病を対象とするデータを抽出し、患者さん向けにデータ項目を選別して情報発信。



ddrare.nibiohn.go.jp

辞書データ
難病疾患名等データ
抽出治験・臨床研究データ
[募集前、募集中、募集中断、
募集終了]

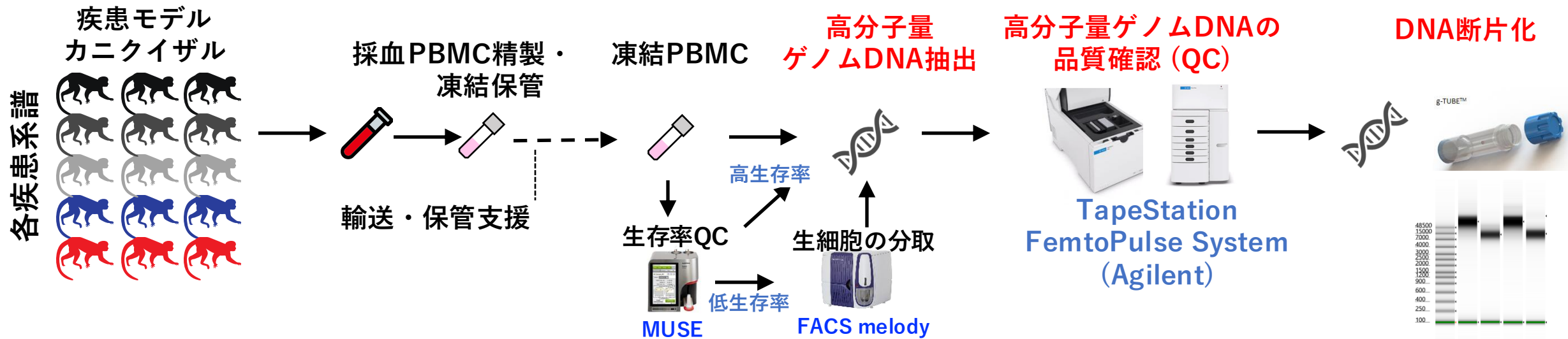
臨床研究・治験計画情報の詳細情報です。(Japic)

研究の種類	保留
治験の区分	
初回公表日	平成27年3月5日
最終公表日	平成30年12月17日
中止年月日	
試験終了日または中止日	
試験の名称	rhGAAに曝露された遅発型ポンベ病患者を対象としたBMN701に関する
簡易な試験の名称	
科学的な内容の問い合わせ先(代表)の氏名	
科学的な内容の問い合わせ先(代表)の所属機関	
試験の概要	本治験は、rhGAAの投与を48週間以上受けたことのあるLOPD患者を性評価するようデザインされた第3相、多施設共同、非盲検、切換、20 mg/kgのBMN701の隔週1回の点滴静注を受ける。全被験者は被験被験薬をすぐに開始する。
試験のフェーズ	3
疾患名	遅発型ポンベ病

JRCT
Japan Registry of Clinical Trials
臨床研究等提出・公開システム

霊長類医科学研究センター

難病・免疫ゲノム研究センター (CiDIG)



難病・免疫ゲノム研究センター (CiDIG)



for standard WGS data

Ligation sequencing kit

- Library size: 10-15 kb
- No PCR amplification

Point:

ライブラリー調製の自動化に成功

→ 最大96検体/5時間

シーケンス処理能力

→ データ量100GB/検体以上の場合で48検体/週

霊長類医科学研究センター内コホート

cyDCM: 拡張性心筋症 (家系)	73検体
cyHCM: 肥大型心筋症 (家系)	20検体
cyAMD: 加齢黄斑変性症 (家系)	148検体
cyRPI: 網膜色素変性症 (家系)	143検体
cyOBE: 代謝異常 (OB)	15検体
cyHGS: 代謝異常 (HG)	88検体
cyNOM: その他正常個体	

**R6年度において疾患家系サル
及び関連サル750検体以上に関して
WGSロングリードシーケンスデータを取得済み**

Telomere-to-Telomere data (T2T)

Ultra Long (UL)

Pore-C

- Library size: 50-100kb <
- No PCR amplification
- Transposase-based construction

Assembly Polishing Kit (APK)

- Library size: around 10 kb
- Single-cycle of PCR (to make non-homopolymer)
- Improved accuracy of homopolymer region

Point:

基盤研内で全て完結できるSOPを確立

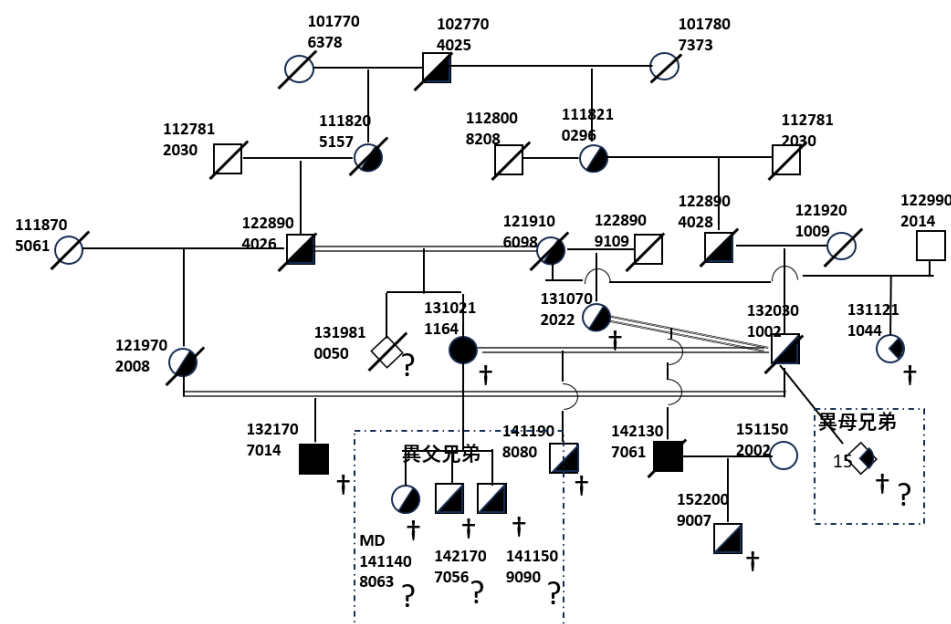
霊長類医科学研究センター内コホート



例：網膜色素変性（指定難病134）

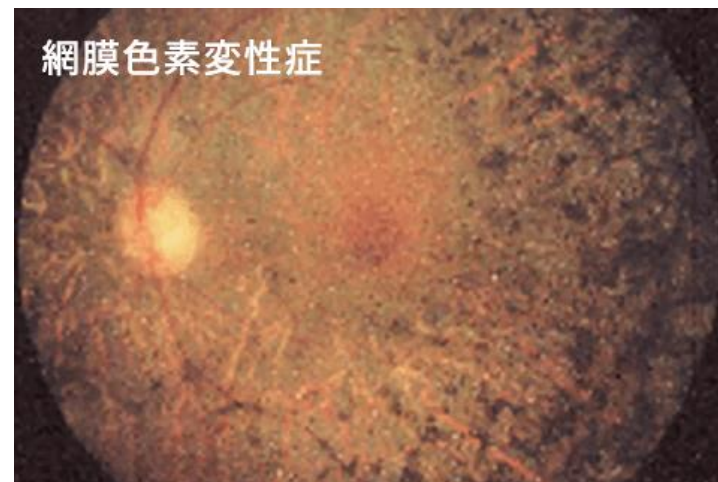
カニクイザル自然発症網膜色素変性モデル

／ 死亡個体
 + 採血個体
 ? 表現型不明



ヒト網膜色素変性症患者モデル

網膜色素変性症



大阪大学眼科
 神戸アイセンター眼科
 などから構築する
 疾患レジストリー

1. 位置的候補遺伝子アプローチによる原因遺伝子の単離
2. 計画的交配による疾患コロニーの維持とモデル作成
3. 発症前個体の同定と初期病変の経時的観察
4. 不明である予後マーカー、進行マーカーの開発

1. 全ゲノムシーケンスによる原因遺伝子の同定
2. サルとの表現型比較、外挿性の検討
3. サル研究により得られるマーカーの検討

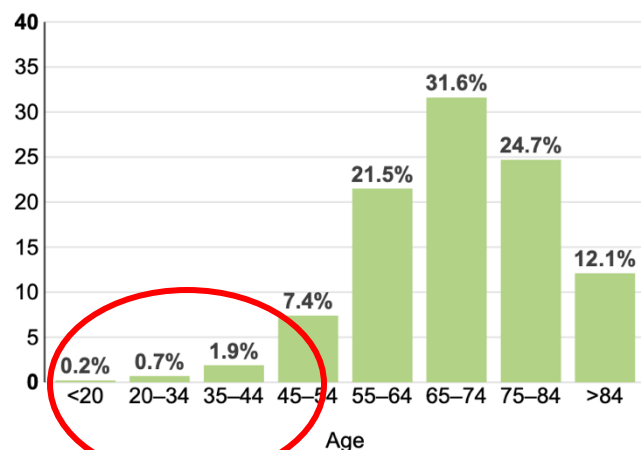
『難治性疾患研究PJ』：若年性膵がん患者を対象とした遺伝素因の探索

膵がん危険因子

- 膵がんの家族歴
- 膵嚢胞、慢性膵炎
- 糖尿病の発症や増悪

先行研究

45例の日本人
若年性膵がん患者
を対象にWES解析



若年性膵がん

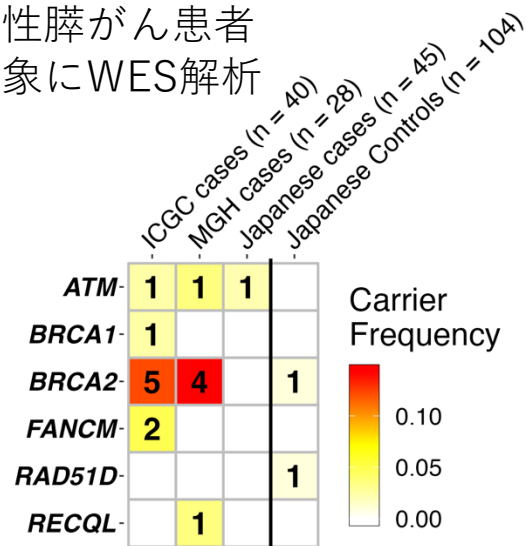
→ 遺伝素因が濃厚と予想

50歳未満での発症
(患者全体の5%程度)

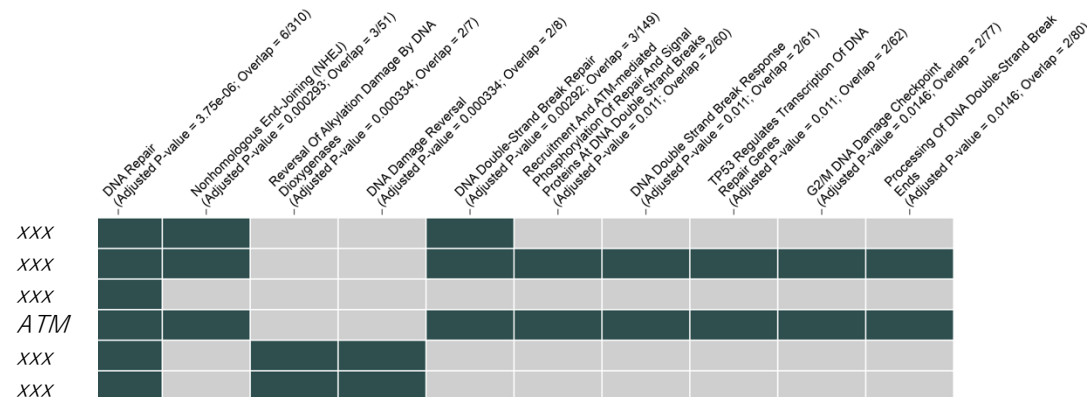
新規研究

ロングリードシーケンス解析
Pilot studyで大きなSVを検出

↓
N=100程度の解析を目指し、
OICI及び北海道地域ネットワークと連携



既知のSNVの頻度は低い



新規のSNVを複数発見：

プラチナ感受性との関連あり

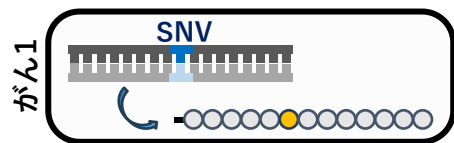
↓
しかし、変異だけでは原因の一部しか分らない。

↓
ゲノム構造多型 (SV) に迫る必要性あり

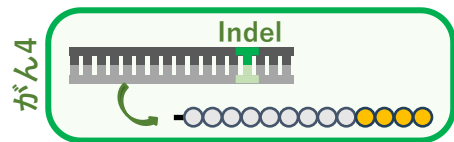
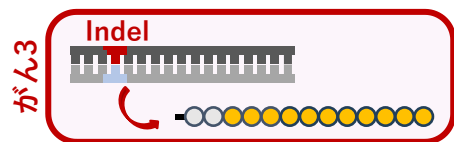
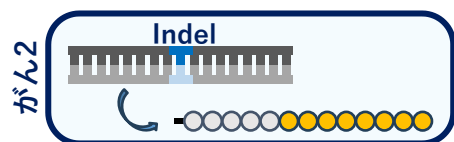


センター内連携: プレシジョン免疫PJ

一塩基変異 (SNV) の場合



挿入・欠失変異 (Indel) の場合



TP53 Indelの例

塩基配列: 1010 TTCGAGATGTTCCGAGAGCTGAATGAGGCCTT

フレーム 1: 338 F E M F R E L N E A L

フレーム 2: 338 S R C S E S * M R P

フレーム 3: 338 R D V P R A E * G L

Indel 1: 1010 TTC-AGATGTTCCGAGAGCTGAATGAGGCCTT

新規配列 1: 338 F R C S E S * M R P

Indel 2: 1010 TTCAGAGATGTTCCGAGAGCTGAATGAGGCC

新規配列 2: 338 T K R C S E S * M R P

フレームシフトクラスターの同定

TCGA WES data:
10,181 がん検体
121,042 フレームシフト変異

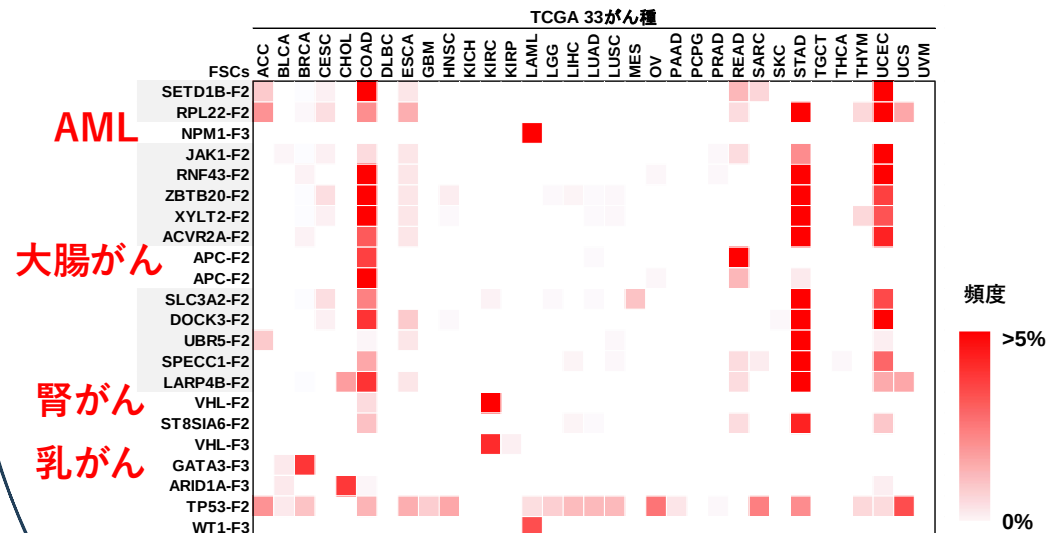
グループ化

80,698 フレームシフトクラスター

少なくとも1がん種で1%
かつ3患者以上で検出

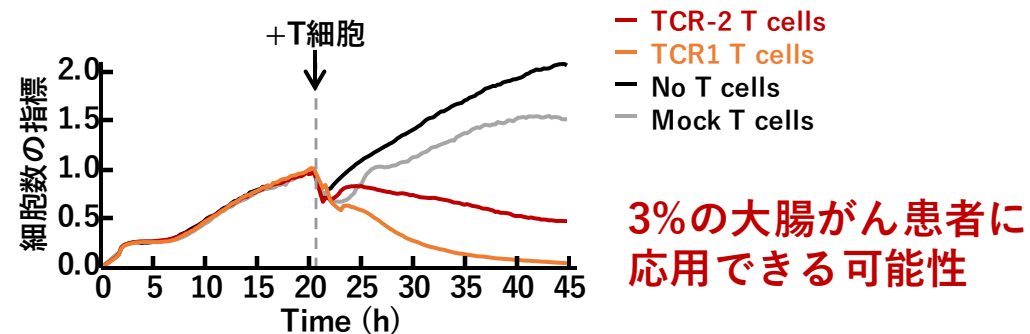
760 共通フレームシフトクラスター

頻度の高いフレームシフト変異クラスター



MSI (マイクロサテライト不安定性) 関連がんでIndelが多い遺伝子のFSCs

APCフレームシフトネオアンチゲン特異的に細胞障害活性を示すTCR-T細胞を作製に成功



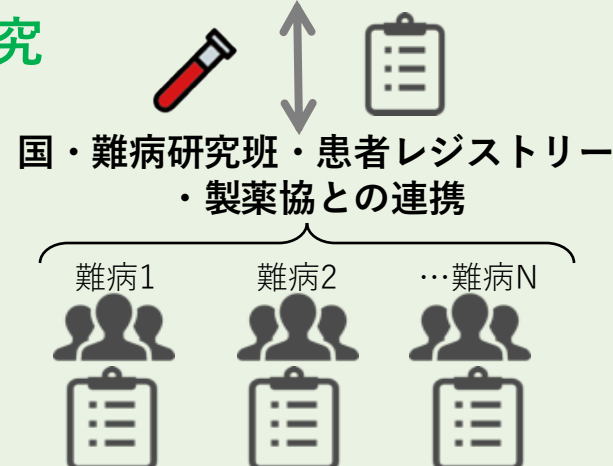
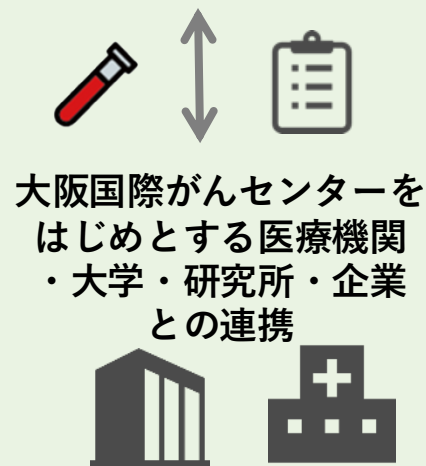
難病・免疫ゲノム研究センター (CiDIG)

ワクチン開発
免疫オミクス解析プレジジョン免疫
(山本 拓也)

研究対象疾患

がん
難病/難治性疾患
感染症新規免疫療法開発
免疫ゲノム解析難病・免疫ゲノム研究
(清谷 一馬)CiDIG
難病・免疫ゲノム研究センター
Center for Intractable Diseases and
ImmunoGenomics超早期診断
新規治療標的の探索難治性疾患研究
(水上 裕輔)疾患モデル、再生医療
遺伝学的解析リバース
トランスレーショナル研究
(辻川 元一)国の難病データベース
創薬情報解析、バイオバンク難病情報資源研究
(坂手 龍一)

共同研究

健康長寿社会実現を目指した
患者還元研究開発のスキーム

免疫ゲノム研究を切り口とした
ビッグデータの解析に基づく
健康長寿社会への挑戦