

R5年度AMED研究の報告

令和6年3月18日

アジェンダ

1. がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムの実施体制
2. 各領域での研究報告

【がん領域】

1. A班からの報告
 - ・ A-1班の研究成果
 - ・ A-2班の研究成果
2. C班からの報告

【難病領域】

1. R5年度の実施概要
2. ゲノム解析フロー
3. 臨床情報の収集
4. WGSが有効であった症例
5. 登録症例数と今後の計画

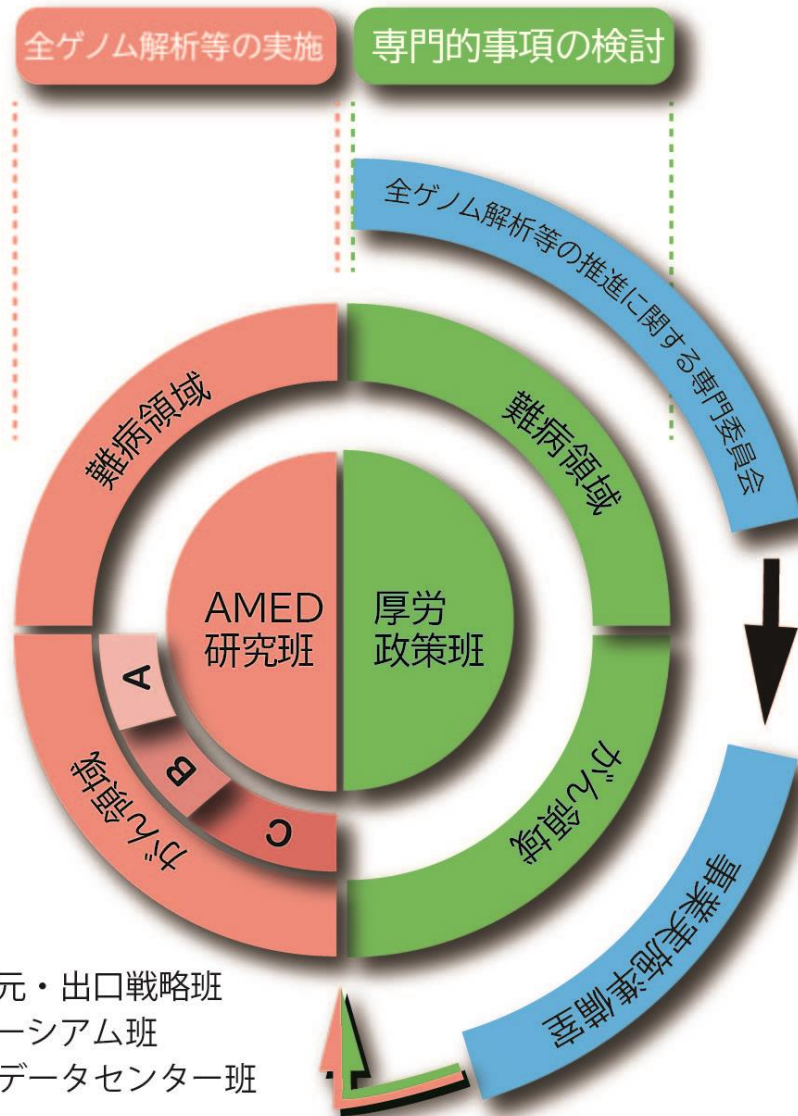
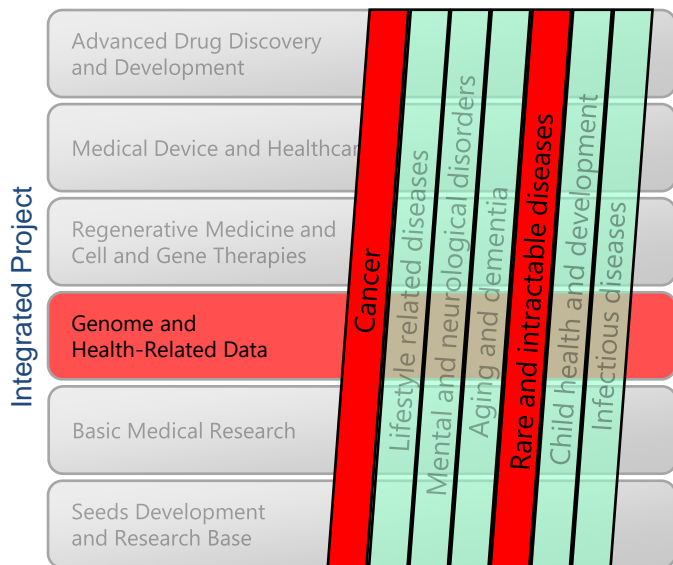
がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムの実施体制

全ゲノム解析等実行計画2022

- 国民へ質の高い医療を届けるために、戦略的なデータの蓄積を進め、それらを用いた研究・創薬などを促進することで、将来的な「がん・難病等の克服」を目指す

がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム

- 「全ゲノム解析等実行計画2022」（厚生労働省）等に基づき、がん領域及び難病領域における全ゲノム解析等をAMED研究班にて行う
- AMED ゲノム・データ基盤プロジェクトにて、革新的がん医療実用化研究事業と難治性疾患実用化研究事業が連携し、取り組む



- A：患者還元・出口戦略班
- B：コンソーシアム班
- C：解析・データセンター班

事業実施組織準備室に係る会議開催概要（案）

		ボード（運営委員会）	準備室定例会議	研究進捗会議	各チーム定例会議
役割		<ul style="list-style-type: none"> 事業実施準備室の事業内容の決定・変更等に関する最終的な意思決定 	<ul style="list-style-type: none"> プロジェクト進捗状況管理 (適宜)プロジェクト運営上の重要な論点に関する方針の決定 	<ul style="list-style-type: none"> AMED（がん及び難病）研究班の進捗把握及び管理 	<ul style="list-style-type: none"> 各テーマの検討推進
開催日程		月1回程度の定期開催	週次	月次	週次
所要時間		内容に応じて調整	60分	60分	
開催条件		半数以上の参加で成立 (代理不可)	—	—	
参加者	ボード	準備室長 ボードメンバー	準備室長	準備室長	各チームの判断で設定
	事務局	—	全員参加	必要に応じて参加	
	検討チーム	必要に応じて調整	各チームリーダー、副チームリーダー、マネージャー	各チームリーダー、副チームリーダー、マネージャー	
	厚生労働科学研究/AMED研究	—	必要に応じて調整	AMED研究班	
	庶務担当	準備室	準備室	AMED	

令和5年度AMED研究体制の概要（がん領域）

○A班（患者還元・出口戦略班）：

① 基本コホート（横断）チーム

基本コホートの全登録症例について、全ゲノム解析等の結果収集されるゲノムデータおよび臨床情報等の分析を行い、全ゲノム解析等の臨床的有用性を検証する。また、各機関からの依頼にもとづき、確認検査の提供を行う。その他、厚労科研中釜班と連携し、全ゲノム解析等の実用化も見据え、標準レポートフォーマットの改良等、患者還元における課題の抽出及び対応策の検討を行う。

② 患者還元・戦略コホートチーム

代表医療機関を中心に患者還元を行う。全例を基本コホートに登録するとともに、全体の50%以上の症例を目標に、出口戦略に基づいた臨床研究等^(※)に登録する。レポートについては、令和4年度に作成された標準レポートフォーマットの使用を前提に、外部機関の活用を基本とする。

代表機関毎に、1～2程度の臨床研究（戦略コホート）を実施する。なお、日本を代表する臨床研究グループと連携した研究実施体制が構築されることが望ましい。

○B班（コンソーシアム班）：

準備室と連携し、コンソーシアムの構築に協力すると共に、蓄積された全ゲノムデータ等を用いた研究を行い、新たに指摘された変異等の知見について、その臨床的意義等を協議し、得られたコンセンサスをA班、C班及び厚労科研中釜班に提供し、患者還元役に役立てる。

○C班（解析・データセンター班）：

ゲノムデータ・臨床情報の収集を行うとともに、統一パイプラインの改善及び解析、クラウドへの展開（セキュリティ等システム構築を含む）、Visiting解析環境（オンプレミス・クラウド）の構築・改修を行う。また、検体・ゲノムデータ・臨床情報の集中管理システムの構築・運用、臨床情報自動収集システムの構築・試行・改修及びデータ共有・利活用支援システム（API等）の検証を行う。その他、厚労科研中釜班および準備室等と連携し、解析・データセンターの構築に必要な研究を行う。

※ 各班は、実施状況について「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」に報告し、当該委員会の方針に沿って解析等を行う。

※ 各班は、臨床情報等の収集、レポート作成に係る要件の整理等について、A～C班による合同の班会議の開催等を通じ協力する。

令和5年度AMED研究班の体制（がん領域）

研究班		研究代表者	研究代表機関	分担医療機関	令和5年度の症例数		
A班： 患者還元・出口 戦略班	基本コホート (横断) チーム	山本昇	国立がん研究センター 中央病院	/			
	患者還元・ 戦略コホート チーム	角南久仁子	国立がん研究センター 中央病院			国立がん研究センター東病院 成育医療研究センター 東京大学病院 岡山大学病院 北海道大学病院	600症例 + a (※)
		浦上研一	静岡がんセンター			近畿大学病院	600症例 + a (※)
		上野貴之	がん研究会有明病院			慶応義塾大学病院 大阪大学病院 東北大学病院 愛知県がんセンター	600症例 + a (※)
B班： コンソーシアム 班	消化器がん	柴田龍弘	東京大学	/			
	血液がん	南谷泰仁	東京大学				
	小児がん	加藤元博	東京大学				
	希少がん	松田浩一	東京大学				
	婦人科がん	森誠一	がん研究会				
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん研究センター				
	がん種横断	中川英刀	理化学研究所				
C班： 解析・データセ ンター班	/		東京大学	①検体・集中管理システムチーム ②ゲノム解析・クラウド基盤・監視チーム ③臨床情報自動収集システムチーム ④データ共有・利活用支援システムチーム			

(※) 全例を基本コホートに登録するとともに、全体の50%以上の症例を目標に、出口戦略に基づいた臨床研究等（戦略コホート）に登録する。進捗状況に応じて、+aとして、合わせて最大200症例を追加配分予定。

令和5年度AMED研究体制の概要（難病領域）

難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践

全ゲノム解析等実行計画2022に関する会議や事業

難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

全ゲノム解析等実行計画2022における事業実施準備室

難病全ゲノム解析等実行計画に関連した予算事業

連携

連携

連携

連携

代表機関・国立国際医療研究センター

難病バイオバンク



- * 検体の保管
- * 品質の標準化
- * 提供体制の整備

保管

解析基盤



- * WGS解析（外部の解析施設に委託）
- * 1次データ解析
- * 解析レポート
- * 臨床情報の管理

登録

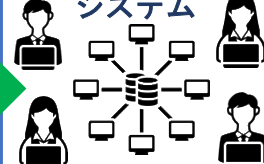
難病ゲノムデータベース



- * ゲノムデータ
- * 臨床情報
- * 同意情報

登録

データ利活用システム



- * 製薬企業、アカデミアの研究者が研究開発する環境

ゲノムデータ

分担研究機関

国立精神・神経医療研究センター、慶應義塾大学、東京大学、東京医療センター、愛知医科大学、大阪大学、国立成育医療研究センター、横浜市立大学、京都大学、名古屋大学、聖マリアンナ医科大学、東北大学、神戸大学、長崎医療研究センター、国際医療福祉大学、国立循環器病研究センター

検体

臨床情報

協力医療機関



解析レポート

【がん領域】

A班からの報告

A-1班の研究成果

A-2班の研究成果

AMED革新的がん医療実用化研究事業 「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム（がん領域）」 A-1班（患者還元・出口戦略班）の活動状況について

国立がん研究センター中央病院
先端医療科 山本 昇

(2024/03/18、専門委員会)

班研究における実施内容

確認用CGP検査の安定的運用，検査選択肢の拡充

- ・ 確認用CGP検査の安定的運用
- ・ 確認用CGP検査の追加設定
- ・ 一括検査によるコストダウン推進

治療選択肢拡充（治験，先進医療，患者申出療養）についての検討

- ・ 企業治験誘致・情報共有

標準レポートフォーマット改良，共通化，EDC改良

- ・ A-2班から標準レポートフォーマット集約、臨床情報収集、および、全ゲノム解析レポート搭載内容の変更
- ・ 全ゲノム解析レポートに搭載が必要な事項の議論と意見の集約
- ・ 共通フォーマット必要性・意義検討
- ・ EDC改良

観察研究（既存のCGPパネル検査との優位性の検討）

- ・ EDCから情報収集・患者還元状況の把握

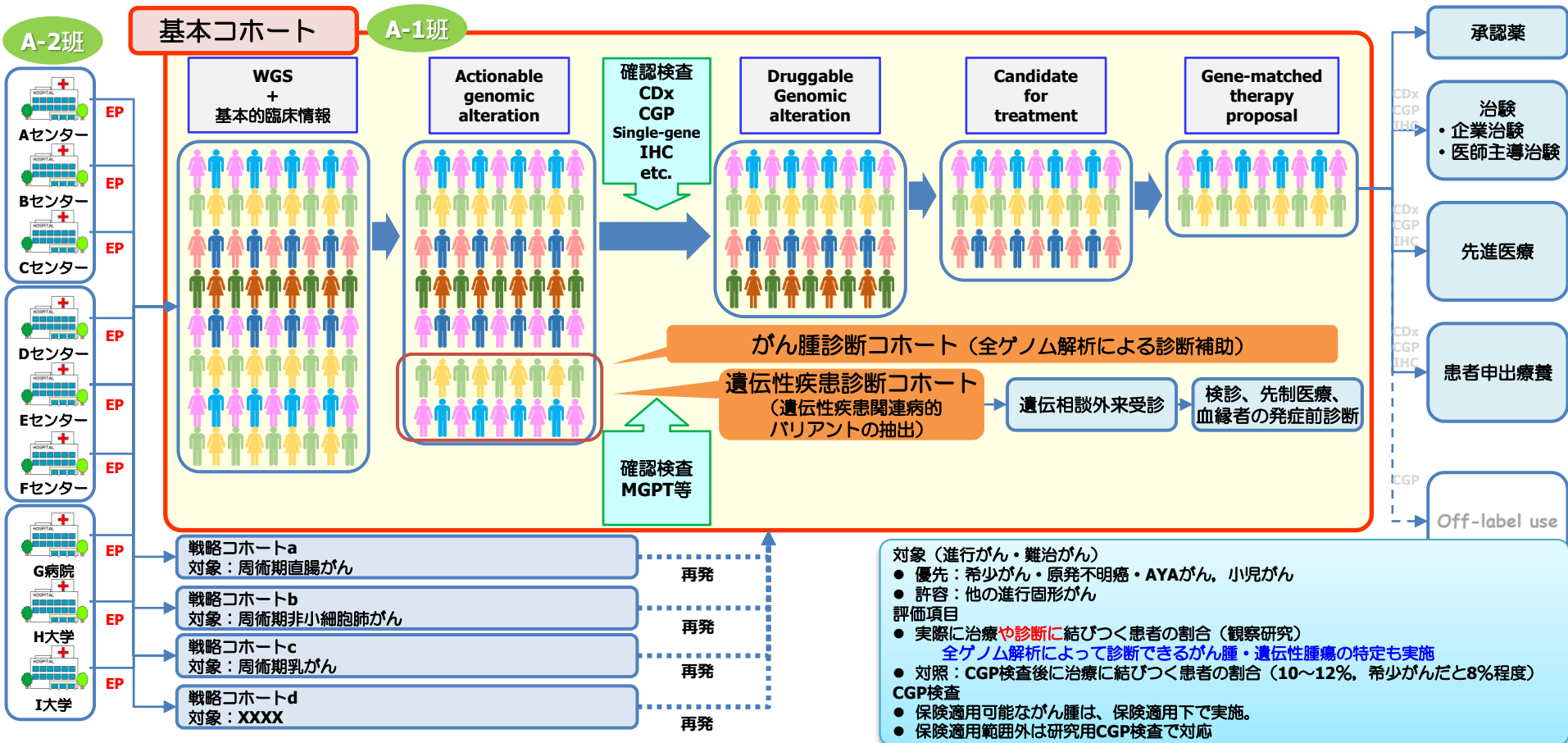
観察研究（疾患群・二次的所見の実態把握）

- ・ 全ゲノム解析で診断し得たがん腫、および、二次的所見の把握
- ・ C班と情報共有、共通フォーマット作成へ活用

前向き臨床試験の提案

- ・ EDCから情報収集・患者還元状況の把握

患者還元イメージ：治療と診断



患者還元：治療と診断におけるこれまでの課題

- 確認CGP検査（研究用CGP検査）における運用制限
 - 患者申出療養、承認薬における治療還元は混合診療になるため運用困難
 - 治験においては、制限がないものが存在（治験次第）
 - 全ゲノム解析結果の確認目的としては運用可能
- 対象症例・運用の見直し
 - これまで（R4年度）は、周術期または術後症例が主体
 - 再発⇒薬物療法・・・には、一定の時間が必要で、短期的に治療につながりにくい
 - 全ゲノム解析を受けた症例において一致性確認目的にCGP検査（確認用CGP検査）を実施
 - R5年度：180例の検体を提出（解析中）

確認用CGP検査：180例の内訳

施設	NOP	TSO500	GenMineTOP	InVitae	合計
がん研有明病院	25	0	0	5	30
慶應大学	0	20	0	0	20
大阪大学	0	22	0	3	25
静岡がんセンター	35	0	0	0	35
近畿大学	5	5	0	0	10
国立がん研究センター中央病院	20	0	0	0	20
東京大学	0	0	20	0	20
岡山大学	0	20	0	0	20

患者還元：標準レポートフォーマット改良

全ゲノム解析レポート

1 基本項目

1.1 概要

患者ID	794-C1354	検査実施ID	PGW115117110_PG
生年月日	2022/06/01 00:01	性別	男
年齢	65	種別	遺伝子検査
病名	Stomach, Rectal Adenocarcinoma	検査項目	全ゲノム解析
検査名	Omni-Genome 3.1	検査機関	Sumitomo Pharma Medical

1.2 検査項目

No.	検査項目	SN Array / RNA-seq	検査率	マップ効率	検出率
1	SN Array	4.31	100.00	94.61	
2	RNA-seq	4.40	100.00	94.26	

- A-2班と連携して標準レポートフォーマットを改良、共通化を進める
- EDC改良を並行して実施

2 調査結果

検査項目	陽性検出数	陽性率	陽性率の95%信頼区間
遺伝子変異	4	6	0

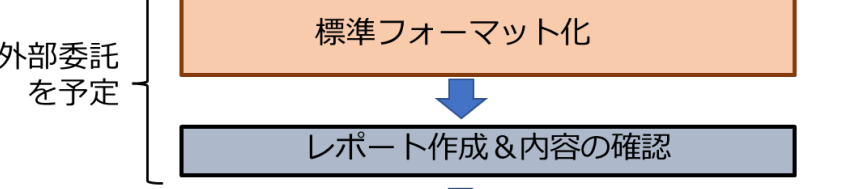
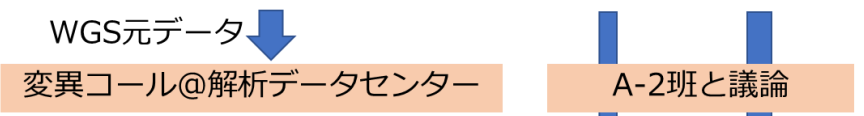
5 使用ソフトウェアバージョン

CRISPR	4.2.2
vcfutils	20191006
bcftools	+3202181020
3DGenomics	3000 Genomes
bcAC	10.3
bcAC	6.5k (p=2020081)

6 エビデンスレベル定義

エビデンスレベル	定義
A	臨床試験、臨床試験結果があるFDA承認薬があるゲノム変異と関連している。
B	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
C	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
D	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
E	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
F	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
G	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
H	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
I	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
J	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
K	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
L	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
M	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
N	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
O	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
P	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
Q	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
R	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
S	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
T	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
U	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
V	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
W	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
X	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
Y	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。
Z	臨床試験、臨床試験結果のない臨床試験、分子生物学と遺伝学に関する論文がある。分子生物学と遺伝学に関する論文がある。

A-2研究参加病院



レポート作成を希望する病院にレポートを返却

患者還元：標準レポートフォーマット（現行版）

全ゲノム解析レポート

注意事項

- 本報告書は関与しては記載された遺伝子/領域のみの結果であり、取得検査としての正確性は保証されていません。この結果と異なる場合には、取得後の再検査結果が報告されます。
- このレポートは特定の決定的結果を保証するものではありません。
- 患者さんご自身の検査結果を解釈するものではありませんので、患者さんならびに関係者によりご説明いたします。
- 本レポートの解釈での医師、薬剤師、臨床検査技師等の指導、本レポートに添った検査プログラム、コンテラック、リバーシエンシニアリング、患者サンプル及び検体コンプライアンスを要します。

1 基本項目

1-1 概要

検査番号ID	TEST1111	検査種別ID	TEST1111T01D, TEST1111N02D
解析ID	20230125082230222	レポートID	20230327081512504
年齢	24歳	性別	女
がん種	Breast, Invasive Breast Carcinoma		
解析名	CaGeoJ Pipeline 2.1.0		
検査状態	tumor and matched-normal		

1-2 次世代シーケンサーによるシーケンシングサンプル情報

No.	検体種別	DNA-seq/ RNA-seq	重複率	マッピング率	平均読取深さ	読取深さの 中央値
1	tumor	DNA-seq	0.05	99.99	108.26	105.00
2	normal	DNA-seq	0.05	99.99	30.65	32.00

2 調査結果

DNAマーカー検出数

塩基置換、挿入、欠失 (体細胞変異)	コピー数変化 (体細胞変異)	遺伝子再構成、構造変異 (体細胞変異)	塩基置換 (生殖細胞)
4	2	2	2

その他のバイオマーカー検出数

2

流涎薬・臨床試験

流涎薬承認	臨床試験承認中	臨床試験外発	FDA承認薬	F
6	31	9	7	1

遺伝子変異以外のバイオマーカー

■番号は非同次域へのリンク、●番号は非同次域のリンク

No.	マーカー	種	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤
1	MSI high 57.9%	1	Predictive	Sensitivity/Response	A	pembrolizumab ■11
2		2	Predictive	Sensitivity/Response	C	Ipilimumab + nivolumab ■11
3		3	Predictive	Sensitivity/Response	C	nivolumab ■11
4		4	Oncogenic	Oncogenic	F	■11,12
5		5				ABBY-CLS-484 + axitinib(Trial Condition Match) ■11,12
6		6				ABBY-CLS-484 + cabozantinib(Trial Condition Match) ■11,12
7		7				ABBY-CLS-484 + lenvatinib(Trial Condition Match) ■11,12
8		8				ABBY-CLS-484 + nintedanib(Trial Condition Match) ■11,12
9		9				ABBY-CLS-484 + nivolumab(Trial Condition Match) ■11,12
10		10				ABBY-CLS-484 + pazopanib hydrochloride(Trial Condition Match) ■11,12
11		11				ABBY-CLS-484 + pembrolizumab ■11,12

No.	マーカー	種	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤
12		12				ab(Trial Constit Match) ■11,12
13		13				ABBY-CLS-484 + sorafenib(Trial Condition Match) ■11,12
14		14				ABBY-CLS-484 + sunitinib maleate(Trial Condition Match) ■11,12
15		15				ABBY-CLS-484 + vandetanib(Trial Condition Match) ■11,12
16		16				ABBY-CLS-579 + nivolumab(Trial Condition Match) ■11,12
17		17				ABBY-CLS-579 + pembrolizumab(Trial Condition Match) ■11,12
18		18				INC009202(Trial Condition Match) ■11,12
2	TMB high 34.56 Mut/Mb	1	Predictive	Sensitivity/Response	A	pembrolizumab ■11

塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

■番号は非同次域へのリンク、●番号は非同次域のリンク

No.	マーカー	種	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤
3	TP53 p.R269Y 27.6% (12/116)	1	Predictive	Sensitivity/Response	E	doxorubicin hydrochloride ■11,12
2		2	Oncogenic	Likely Pathogenic	F	■11,12
3		3	Predictive	Resistance	R2*	abemaciclib ■11,12
4	ABL1 p.F336L 42.7% (130/89)	1	Oncogenic	Likely Oncogenic	F	■11,12
2		2				nilotinib(Drug Target Match) ■11,12
3		3				ponatinib hydrochloride(Drug Target Match) ■11,12
4		4	Predictive	Resistance	R2*	dasatinib ■11,12

No.	マーカー	種	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤	薬剤への関連性	補注
		5	Predictive	Resistance	R2*	imatinib mesylate ■11,12	臨床試験中 FDA承認済	
5	BRCA2 p.V2109I 13.4% (16/118) ●ToMMo = 0.68% ●KaC = 0.30% ●1000G = 0.20%	1				risasporel(Trial Condition Match) ■11,12	臨床試験中 ■11,12	COSMIC: BRCA2A
6	ATM p.E244K 12.0% (14/117)							COSMIC: ATM

遺伝子再構成(DNA)、構造変異(DNA)

■番号は非同次域へのリンク、●番号は非同次域のリンクです。関連する変異の見た目を強調しています。

No.	マーカー	種	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤	薬剤への関連性	補注
7	GBA479K1 gene fusion chr1:155,234,892-892 chr16:136,814,134	1	Predictive	Sensitivity/Response	A	entrectinib ■11,12	臨床試験中 FDA承認済	
2		2	Predictive	Sensitivity/Response	A	larotrectinib ■11,12	臨床試験中 FDA承認済	
3		3	Oncogenic	Likely Oncogenic	F	■11,12		
4		4				rasporel(Trial Condition Match) ■11,12	臨床試験中 FDA承認済	
8	BCR-ABL1 gene fusion chr22:33,526,077-077 chr9:133,711,291	1	Predictive	Sensitivity/Response	C	asciminib ■11,12	FDA承認済	BCR-ABL1A
2		2	Predictive	Sensitivity/Response	C	bosutinib monohydrate ■11,12	FDA承認済	
3		3	Predictive	Sensitivity/Response	C	chemotherapy + imatinib mesylate ■11,12	FDA承認済	
4		4	Predictive	Sensitivity/Response	C	dasatinib ■11,12	臨床試験中 FDA承認済	
5		5	Predictive	Sensitivity/Response	C	imatinib mesylate ■11,12	臨床試験中 FDA承認済	
6		6	Predictive	Sensitivity/Response	C	nilotinib ■11,12	FDA承認済 臨床試験中 ■11,12	
7		7	Predictive	Sensitivity/Response	C	ponatinib hydrochloride ■11,12	臨床試験中 FDA承認済 ■11,12	
8		8	Oncogenic	Oncogenic	F	■11,12		



基本コホートのまとめと今後の方向性

- 基本コホートのまとめ
 - 180症例を対象に、確認用CGP検査を実施
 - 現在、解析中
 - これまで（R4年度）は、周術期または術後症例が主体であり、短期的に治療につながりにくい状況であった
- 今後の方向性
 - 全ゲノムの特徴を生かせる使い道と使い方を検討
 - 診断面における強みを活かすことはできないか
 - 例：CGP検査でアクショナブルな遺伝子異常が見つからなかった症例を対象に構造異常の検出を目指す設定など

【がん領域】

A班からの報告

A-1班の研究結果

A-2班の研究結果

A-2班の研究成果

<研究実施体制>

研究代表機関

国立がん研究センター

静岡がんセンター

がん研究有明病院

分担医療機関

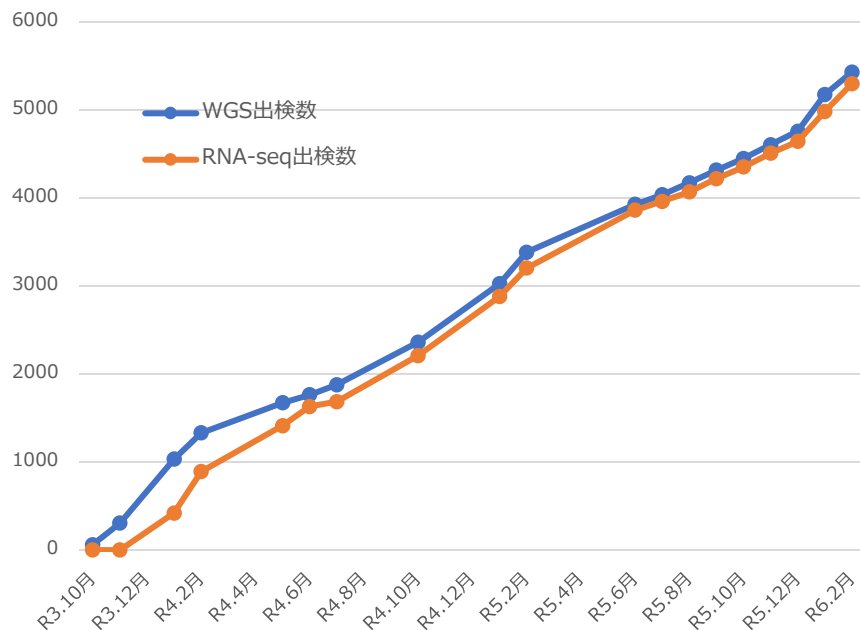
- 国立がん研究センター東病院
- 成育医療研究センター
- 東京大学病院
- 岡山大学病院
- 北海道大学病院

- 近畿大学病院

- 慶応義塾病院
- 大阪大学病院
- 東北大学病院
- 愛知県がんセンター

(R6年2月時点体制)

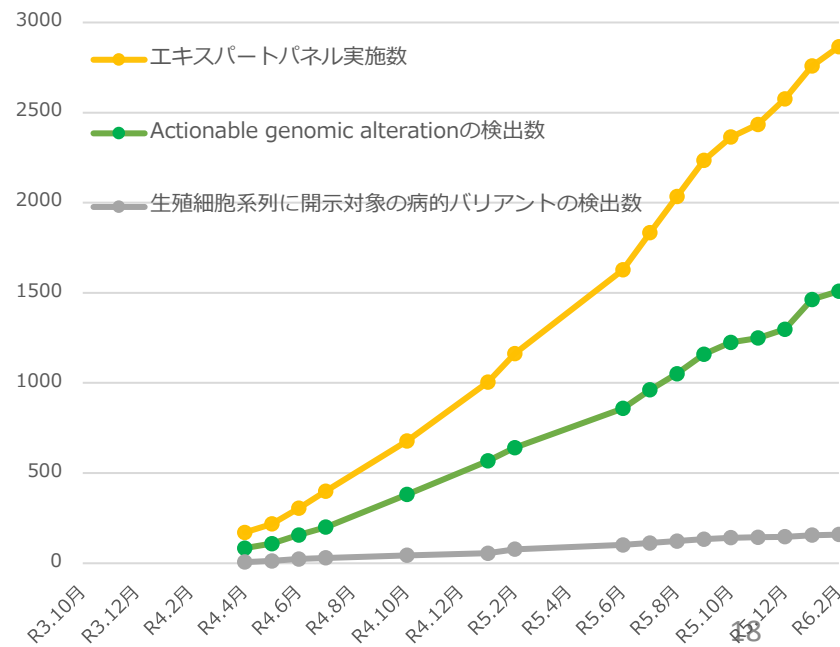
WGS・RNA-seq出検数の推移



R6年2月14日時点の出検総数

- WGS : 5,431
- RNA-seq : 5,300

エキスパートパネルの実施に関する研究成果

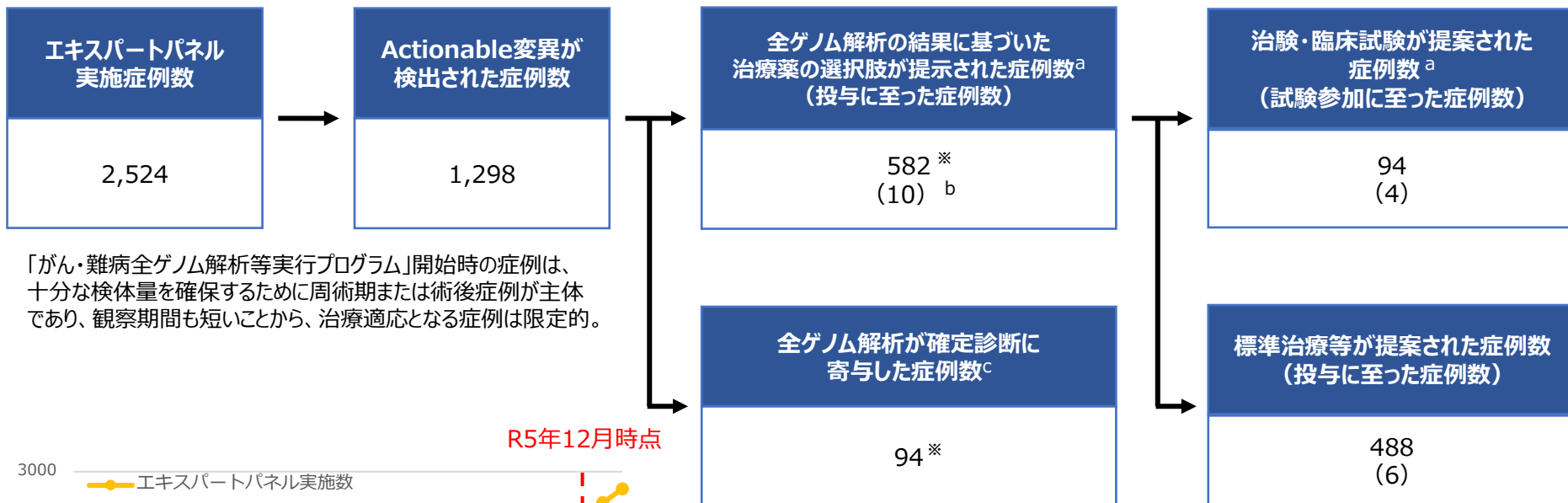


R6年2月14日時点の総数

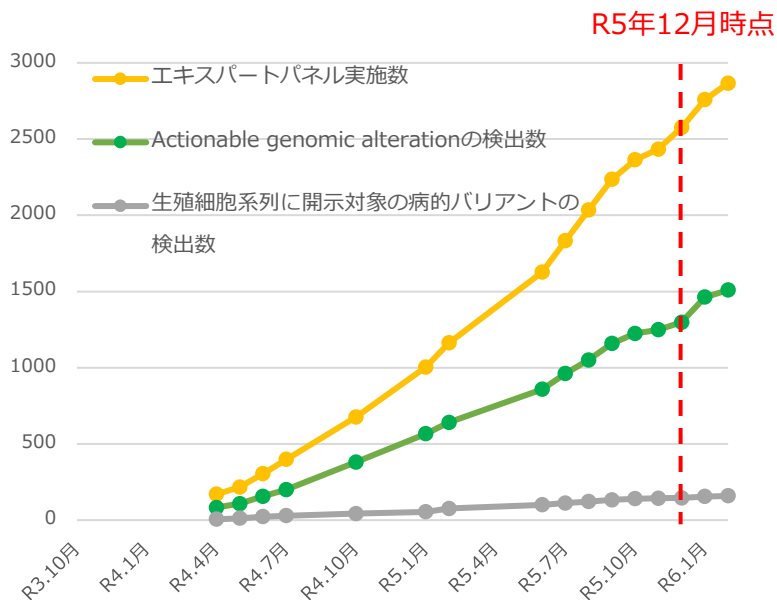
- エキスパートパネル : 2,866

患者還元に関する項目

(R3年～R5年12月25日時点)



「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム」開始時の症例は、十分な検体量を確保するために周術期または術後症例が主体であり、観察期間も短いことから、治療適応となる症例は限定的。



※ 「全ゲノム解析の結果に基づいた治療薬の選択肢が提示された症例数」と「全ゲノム解析が確定診断に寄与した症例数」は重複症例あり。

a

- 薬剤は分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬に限る
- 同一症例でも、異なる標的に対して治療を行った場合は、標的ごとにカウント
- 全ゲノム解析でなければ発見されなかった遺伝子変化に基づく症例以外も含む

b 薬剤投与は確認検査等の実施後

- 奏効が得られた症例数/評価可能な症例数 (ORR:CR,PR) : 4/8症例
- 病勢コントロールが得られた症例数/評価可能な症例数 (DCR:CR,PR,SD) : 6/8症例

c 以下の症例についてカウント

- 原発不明がんの原発巣の特定に寄与した症例
- 診断名が変更となった症例
- 未診断から確定診断に至った症例
- 希少がん等において、診断の裏付けとなった症例

実施中の戦略コホート

角南班

ENSEMBLE / CONDUCTOR study

- 対象：局所進行直腸がん
- 目的：非手術管理を目的とした全術前治療（Total Neoadjuvant Therapy; TNT）の効果予測因子の同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

JCCG（Japan Children's Cancer Group ：日本小児がん研究グループ）

- 対象：小児がん
- 目的：全ゲノム解析等に基づく医療提供体制の実現に向けた検討と診断技術の開発
- 期待される効果：小児がん領域のゲノム医療の実装化
ゲノム診断やゲノム情報にもとづいたリスク同定にもとづいた新たな治療法の開発

上野班

WJOG16822B （West Japan Oncology Group:西日本がん研究機構）

- 対象：乳がん
- 目的：術前薬物療法における遺伝学的・免疫学的予測因子の同定および新規標的分子の探索
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択
新たな創薬ターゲットの同定

JGOG3032 （Japanese Gynecologic Oncology Group ：婦人科悪性腫瘍研究機構）

- 対象：進行初発卵巣癌および再発卵巣癌
- 目的：難治性卵巣癌の本態解明
- 期待される効果：高度な個別化医療の提供、医薬品開発などへの利活用

浦上班

WJOG16622L

- 対象：非小細胞肺がん
- 目的：手術例における術後化学療法の効果を予測するバイオマーカーの同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

JCOG1509A2 （Japan Clinical Oncology Group ：日本臨床腫瘍研究グループ）

- 対象：局所進行胃がん
- 目的：周術期化学療法の効果、有害事象予測に資するバイオマーカーの探索
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

WGSが診断・治療に有用であった症例報告

分類不能肉腫においてWGTS解析により新規のパートナー遺伝子とRAF1遺伝子の融合を検出し、RAF1-rearranged spindle cell neoplasmの診断に至った症例

- 20代 男性 分類不能 紡錘型細胞肉腫
<体細胞遺伝子異常 (染色体再構成)>
XXXX * ::RAF1 gene fusion
CDKN2A Loss fold-change:0.08
CDKN2B Loss fold-change: 0.08
MTAP Loss fold-change:0.08
- WTS解析においても、inframeでRAF1融合遺伝子のTranscriptを確認
- RAF1融合遺伝子を検出したことにより、**治療薬選択の可能性にもつながった**

NR4A3 enhancer hijackingによる耳下腺腫瘍(acinic cell carcinoma)の一例

- 全ゲノムの構造解析により、耳下腺腫瘍の症例において、腺房細胞癌 (acinic cell carcinoma) で頻発することが知られている 4番染色体と9番染色体の転座 [t(4;9)(q13;q31)]が検出された。
- 転座の結果生じたenhancer hijacking (エンハンサーが本来転写を活性化する遺伝子とは異なる遺伝子に作用する現象) によるNR4A3遺伝子の発現上昇が、がんのドライバー変異である可能性が示された。
- RNA-Seq では融合遺伝子として検出することができないため、全ゲノムシーケンシング解析を行うことで初めて検出可能となり、**病態解明に有用であった**

WGSが診断・治療に有用であった症例報告

【症例1】 30代 女性 骨外性ユーイング肉腫 (SNV・Indel : なし、CNV: なし)
ユーイング肉腫に典型的な融合遺伝子” *EWSR1-FLI1* ”をWGSで検出し、**診断に有用であった**。
RNA-seqでも確認。

【症例2】 50代 女性 唾液腺腺房細胞癌 (SNV・Indel : なし、CNV: なし)
唾液腺腺房細胞癌に典型的な*MSANYTD3*融合遺伝子の新たな組み合わせとして” *XXX* - MSANTD3*”がRNA-Seqにおいて検出され、**診断に有用であった**。

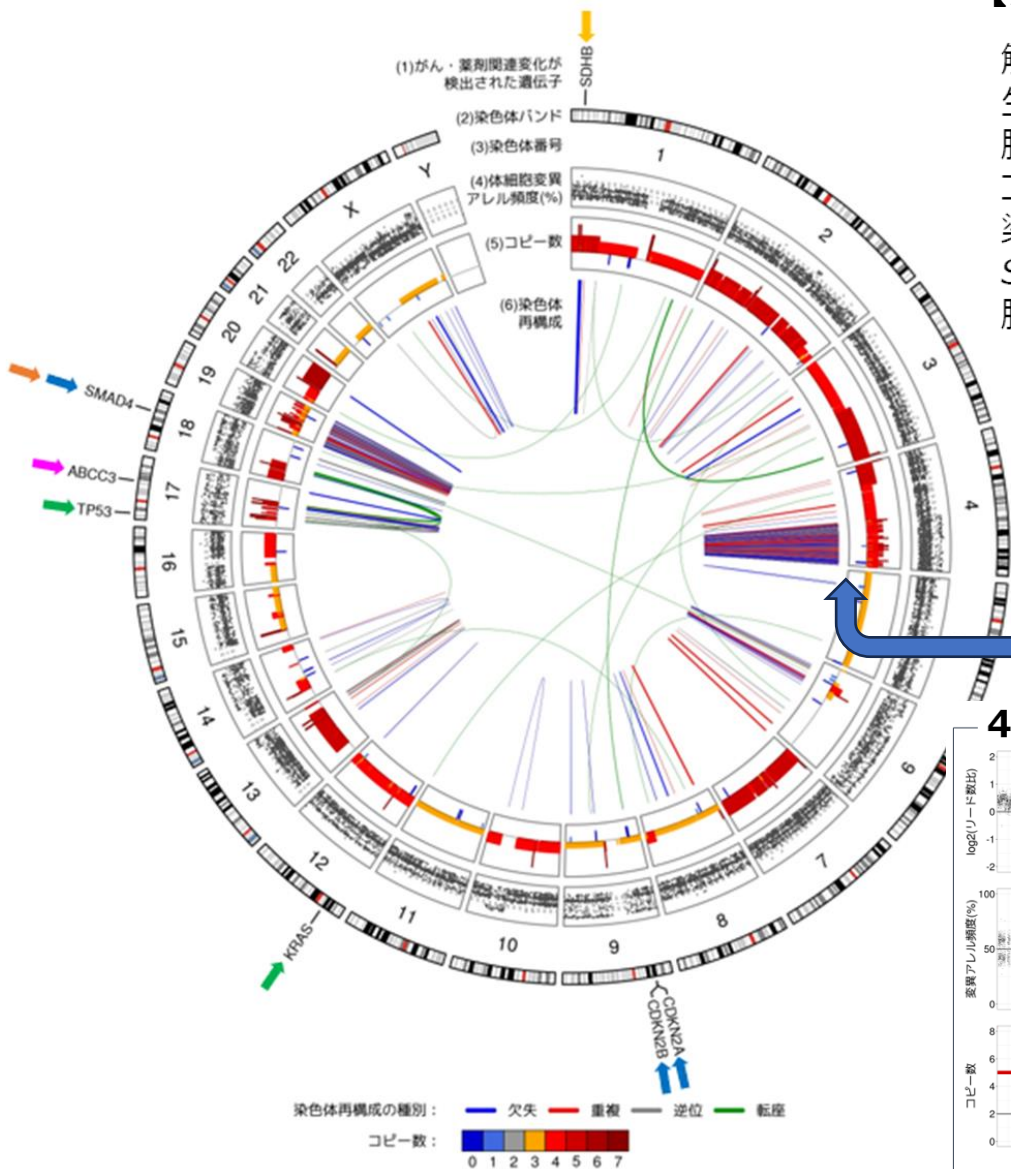
【症例3】 10代 男性 胞巣状軟部肉腫 (SNV・Indel : なし、CNV: なし)
胞巣状軟部肉腫に典型的な融合遺伝子” *ASPSCR1-TFE3* ”をWGSで検出し、**診断に有用であった**。RNA-seqでも確認。

【症例4】 50代 女性 子宮類内膜腺癌 (SNV・Indel : MSI-Highにより検出多数のため省略、CNV: なし)
MSI-Highの症例であり、その原因として生殖細胞系列の新規の融合遺伝子*XXX* -MSH2*が検出された。RNA-seqでも確認。**生殖細胞系列における病的バリエーションの検出に有用であった**。

【症例5】 60代 男性 びまん型胃腺癌 (SNV・Indel : *ARID1A , KMT2D , TP53 , PTPRS*、
CNV: *FRS2, AURKA*)
免疫回避に関与する*PDCD1LG2* (PD-L2)の発現亢進が検出され、その原因となる新規の融合遺伝子として” *XXX* - PDCD1LG2* ”がRNA-Seqにより検出された。
治療方の選択につながる可能性が考えられた。

全ゲノム解析でわかる染色体レベルの構造変化

Circos plot



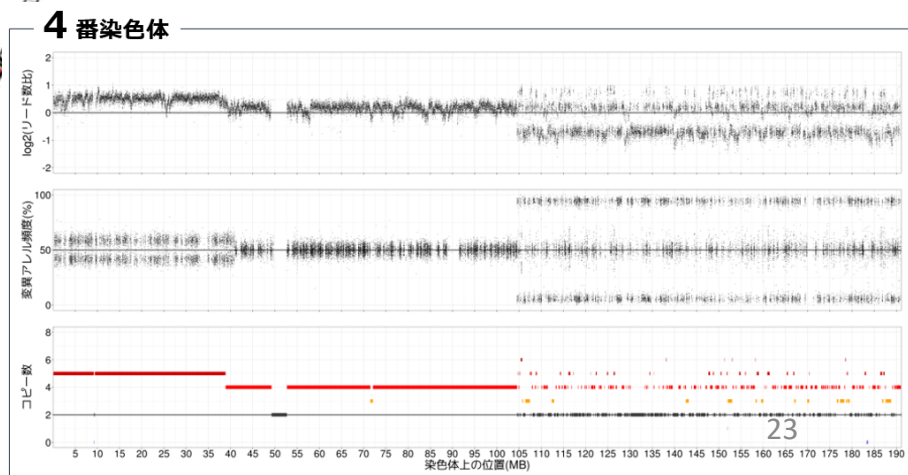
【症例】 膵管内乳頭粘液性腫瘍

解析結果

生殖細胞系列における遺伝子変化: XXXXXXXXXX
 腫瘍におけるがん関連遺伝子変化: *KRAS*, *TP53*
 コピー数変化: *CDKN2A*, *CDKN2B*, *ABCC3*, *SMAD4*
 染色体再構成:
SMAD4(intron 4)-18q21.2(intergenic region)
 腫瘍遺伝子変異総量 (TMB): 9.7 variants / Mbase

FBXW7
INPP4B 発現低下

Chromothripsis (染色体破碎)



令和6年3月18日

第20回 全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

令和5年度AMED革新がん C班 活動成果報告

AMED革新的がん実用化研究事業 C領域

令和5年度解析班研究体制

- ゲノム解析・クラウド基盤・監視：井元 清哉・片山 琴絵（東京大学）
- 検体・集中管理システム：松田 浩一（東京大学）
- 臨床情報自動収集システム：美代 賢吾（国立国際医療研究センター）
新谷 歩・太田 恵子・岡村浩史（大阪公立大学）
- データ共有・利活用支援システム：白石 友一・河野 隆志（国立がん研究センター）
- 病理画像の収集と利活用に関する検討：石川 俊平（東京大学）
※令和5年度春の調整費により設置

令和5年7月26日第16回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（資料3）より

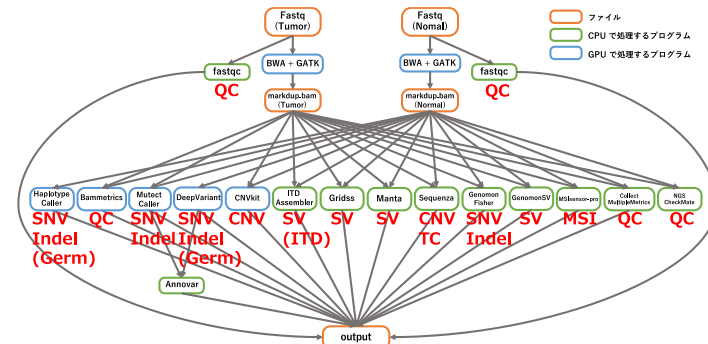
○C班（解析・データセンター班）：

ゲノムデータ・臨床情報の収集を行うとともに、統一パイプラインの改善及び解析、クラウドへの展開（セキュリティ等システム構築を含む）、Visiting解析環境（オンプレミス・クラウド）の構築・改修を行う。また、検体・ゲノムデータ・臨床情報の集中管理システムの構築・運用、臨床情報自動収集システムの構築・試行・改修及びデータ共有・利活用支援システム（API等）の検証を行う。その他、厚労科研中釜班および準備室等と連携し、解析・データセンターの構築に必要な研究を行う。

ゲノムデータベースの構築状況

- **12,684症例※の解析終了** (令和6年3月1日時点)
 - 令和3年度：10,397症例
 - 令和4年度：1,836症例
 - 令和5年度：451症例

※正常・腫瘍のペア揃いの症例数



多様なゲノム異常のカタログ化

- 品質管理 (QC)、一塩基置換 (SNV)、挿入・欠失 (Indel)、コピー数異常 (CNV)、構造異常 (SV)、腫瘍率 (TC)、マイクロサテライト不安定性 (MSI) など

統一パイプラインのバージョンアップ・改良

- 現ツールのバージョンアップを検討
 - 現ツールとの差を詳細に検討
 - 切り替えと既存データの再解析
- 新たな解析ツール (SNV/Indel/CNV/SV/ウイルス解析/クロモスリプシスなど) の導入
 - A班、B班と連携し、患者還元として有用なツールを議論。全体に反映させるツールを検討

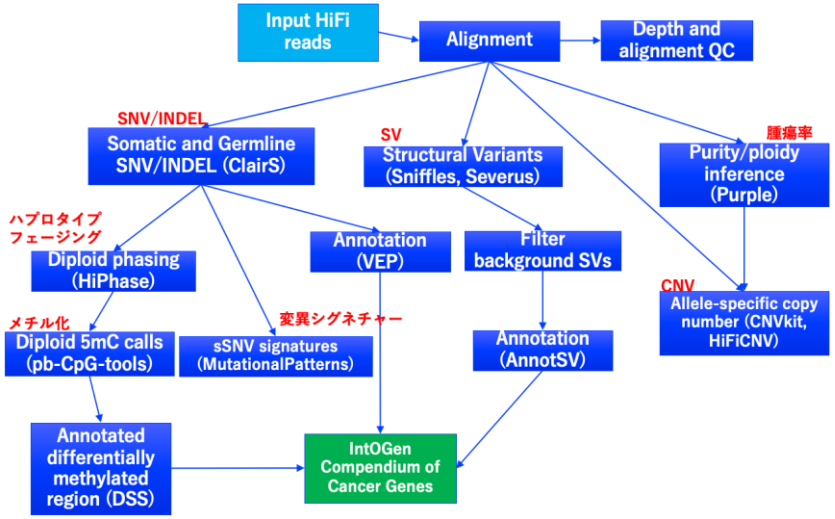
構造異常の検出精度向上に向けた取り組み

- ショートリード用15ツール、ロングリード用5ツールを評価中
- ロングリードデータを利用できる強みを活かす (次のスライド)

ロングリードデータに対応したパイプラインの開発

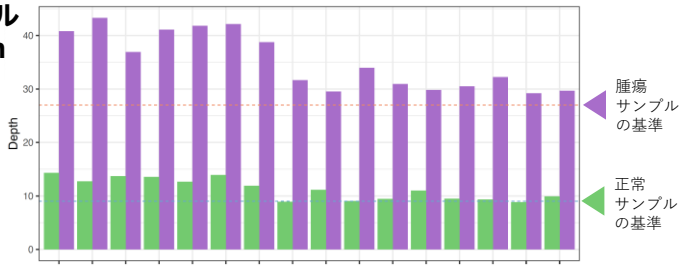
- PacBioのベストプラクティスに沿ったパイプラインの構築
- ロングリードデータの受領のためのロジスティクスを構築
 - 納品データ仕様書、チェックリストを作成し受託会社と共有

解析経過の例

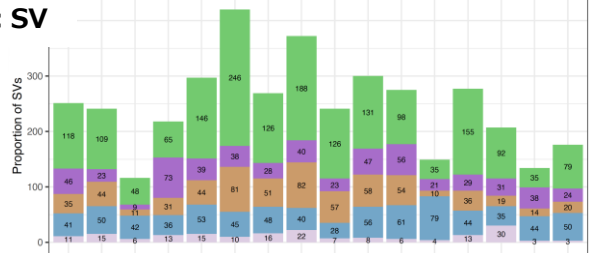


HiFi ロングリード用に構築した解析パイプライン

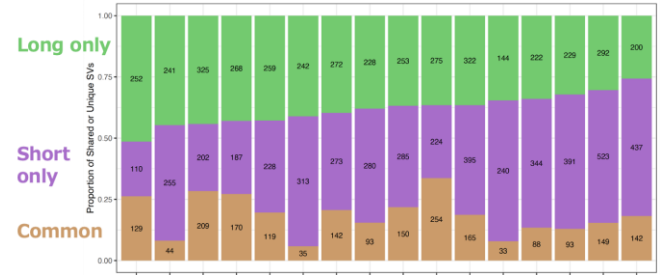
各サンプルの Depth



Somatic SV



ロングとショートで検出されたSVを比較



症例

• Pan-genome リファレンスの利用

- 公開されているワークフローに基づくパイプラインを構築
 - HPRC Tutorialsに記載の「Short Read Variant Calling With Giraffe & DeepVariant」
(<https://github.com/human-pangenomics/hprc-tutorials>) から調査対象とするワークフローを選定
- 実データを用いて処理速度、出力ファイルサイズなど大規模解析を実施するために必要な情報の取得
- 頻繁にアップデートされるツールの比較

#	イメージファイル名	主要ツール	バージョン
1	dceoy-abra2_giraffe-deepvariant.sif	abra2	v2.23
2	deepvariant_1.3.0-gpu.sif	deepvariant	v1.3.0 (GPU版)
3	deepvariant_1.3.0.sif	deepvariant	v1.3.0 (CPU版)
4	freebayes-samtools_1.2.0_1.10.sif	freebayes samtools	v1.2.0 1.10
5	gatk-bedtools_3.8.1_2.21.0.sif	Gatk bedtools	3.8.1 2.21.0
6	picard_2.25.0.sif	picard	2.25.0
7	pigz_2.3.1.sif	pigz	v2.3.1
8	samtools_v1.3_cv3.sif	samtools	1.3
9	vg_v1.52.0.sif	vg	v1.52.0

構築したPan-genome解析パイプラインを構成するソフトウェア
(既にアップデートされているものも含む)

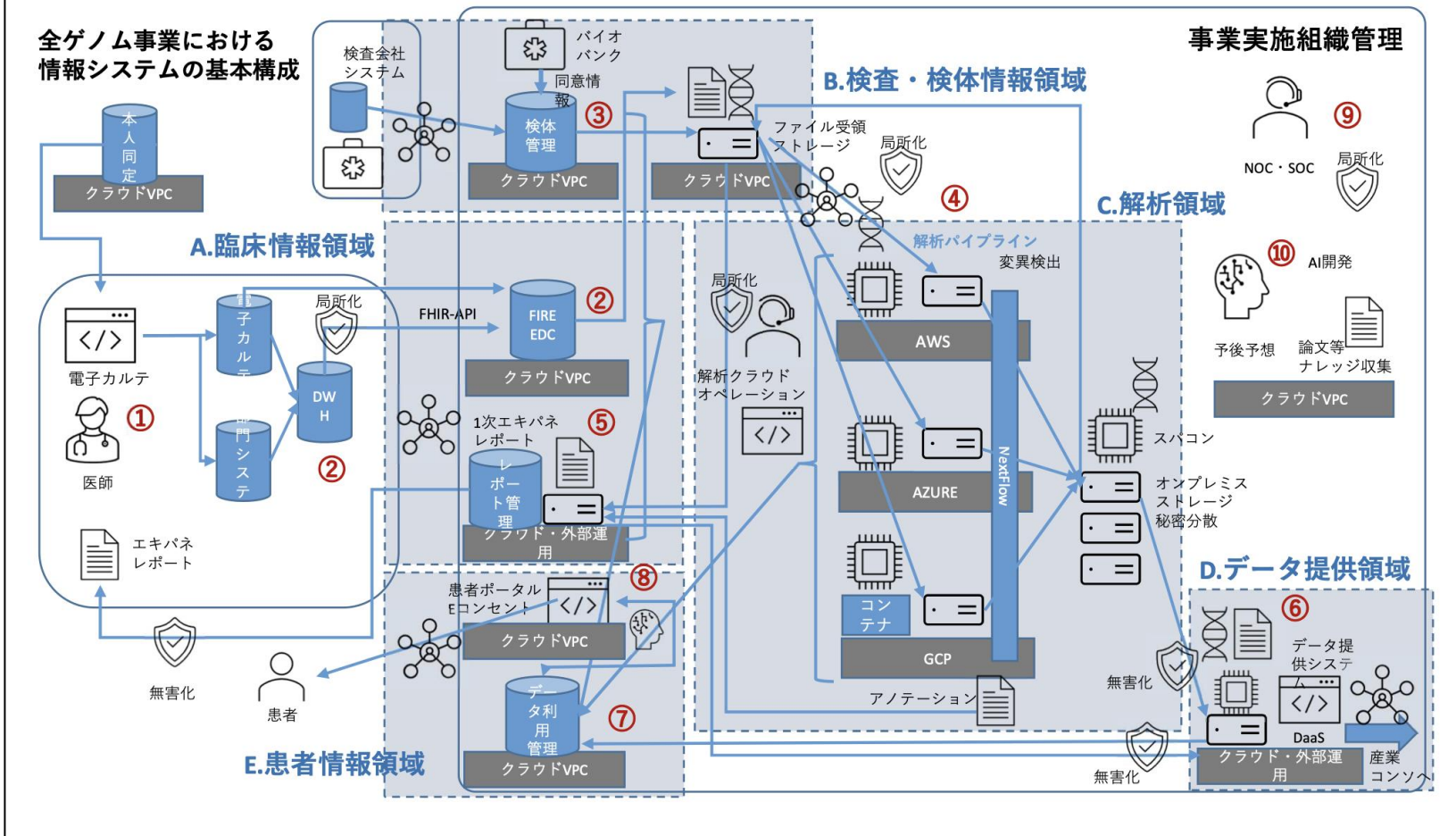
• 病理画像 (WSI) の収集と基盤AIモデルの構築

- 全ゲノム解析症例のWSIおよび病理報告書等の病理データを集積する体制を構築
- 各施設の多様な検体を用いて施設間バイアスに強い基盤となるAIモデルの開発環境を整備
- 15の医療施設から約2,500症例の全スライドWSI (もしくはメインスライド) と病理報告書を収集するフィージビリティスタディを実施中
- 施設間バイアスを補正する補正症例セットも収集

データセンターの構築状況

令和5年5月25日第15回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（資料2）より

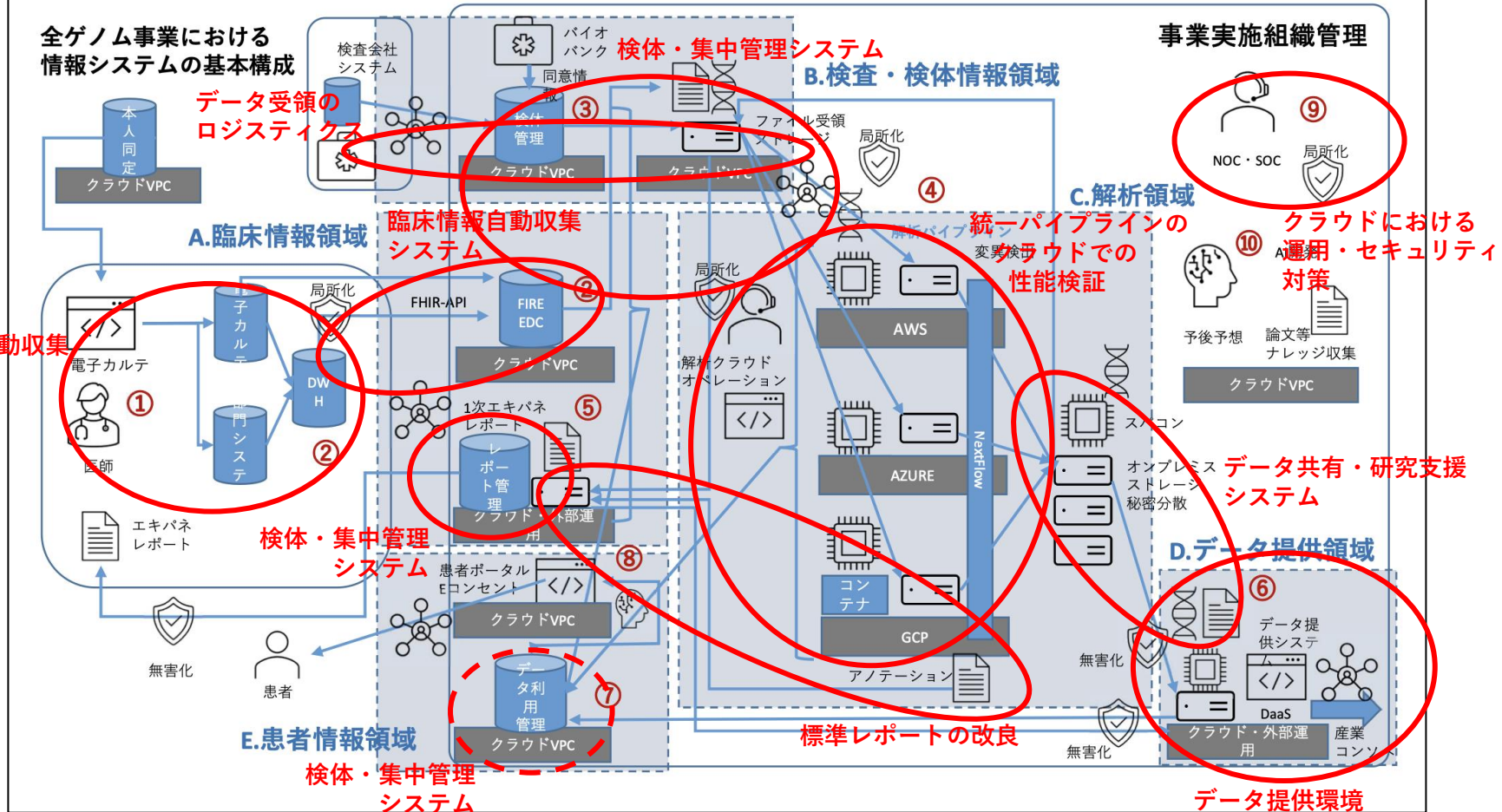
全ゲノム事業における情報システムの基本構成（案）



C班において開発している情報システムの全体像

令和5年5月25日第15回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（資料2）より

全ゲノム事業における情報システムの基本構成（案）



• 統一パイプラインのクラウドでの性能検証

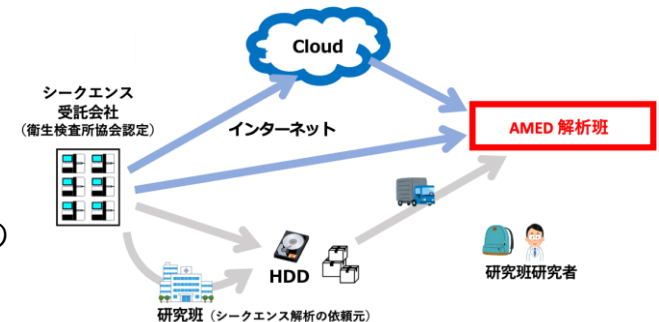
- 統一パイプラインのクラウド化に向けて、性能、コスト面から方式や構成ごとの比較検証を実施
- クラウドの基礎的開発や研究ではなく、全ゲノム解析事業実施にあたって有効な現行のクラウド技術利用に関する、留意事項や課題の導出を目的とした
- AWS、Google Cloud、Azureにて検証
- AWS ParallelCluster、Batch (AWS, GCP, Azure)、Kubernetes基盤の適用について検証
- 最終報告書を作成

• クラウドでの40症例/Dayの解析性能検証

- オンプレミスで行っている解析と同規模の解析時におけるボトルネック、コスト最適化を検討（実施中）

• シークエンス受託会社から受け取るゲノムデータのファイル構成、ロジスティクスを整理

- 受託会社ごとのロジスティクスのまとめ
 - データ授受についての問題点を各経路で整理
- 標準化に向け情報を整理し、準備室に報告
- 集中管理チームと協力し、シークエンス解析のオーダーシートの共通化に取組中



• 標準レポートの改良

- 膨大な解析結果から患者還元につながる可能性のある変異に絞り込み、実臨床において有用と考えられる情報を付与した報告書（インサイトレポート）
- A-1班と連携して推進
- 患者還元班に標準レポートを返却し、フィードバックを受け改良するサイクルを実施
- 標準レポート返却・フィードバック協力機関の拡大が鍵

• クラウドにおける運用・セキュリティ対策

- 準備室 IT・情報基盤・セキュリティチームと連携して推進
- （1）コンテナセキュリティ （2）不正通信遮断 （3）認証連携 （4）Security Information and Event Management (SIEM) （5）ファイル無害化 （6）秘密分散 について製品調査を実施し、下線を引いた分野は PoC を実施済み、または実施中

• データ提供環境の調査・PoC

- 準備室 IT・情報基盤・セキュリティチームと連携して推進
- ユースケースの整理とまとめ
- シングルサインオンや認証・認可、匿名化のツール調査
- 仮想デスクトップ環境の調査、比較
- 今後 準備室 IT・情報基盤・セキュリティチーム、利活用支援チームと密に連携して推進

• 臨床情報自動収集システム

1. 医療機関内にてFHIRリポジトリに臨床情報を収集する仕組み
 2. 医療機関のFHIRリポジトリから、収集基盤システム上の統合FHIR WebAPIに臨床情報を集約する仕組み
- 収集する臨床情報項目のFHIR記述仕様(FHIR Questionnaire)を定義し、医療機関において収集項目の入力システムを試験導入
 - テンプレート定義を各医療機関に配布し、収集項目を入力
 - 入力した項目を、FHIR記述仕様 (FHIR QuestionnaireResponse)で出力
 - 収集項目をより汎用的に使用できるよう収集項目のFHIR記述仕様のバージョンアップを実施
 - 出力項目は、仮名化を行い医療機関内FHIRリポジトリに保存できる仕組みを導入
 - 令和5年度内に2施設を追加予定 (計5施設)
 - 各医療機関のFHIRリポジトリから、収集基盤システム上の統合FHIR WebAPIにデータを送信する仕組みを構築
 - ID管理・同意管理・レポート返却の運用含めた検討 (C班内チーム間の連携)
 - 既存EDCデータの収集基盤システムへの移行方法を検討
 - データ活用としてOHDSI OMOP形式について検討 (難病との相互利用も想定)

• データ共有・研究支援システム

- APIの整備によるデータ利活用モデルを構築。APIによりゲノム解析結果、臨床情報を抽出するシステムの構築
- クラウド上でインフラストラクチャーの構築
- データ・メタデータの登録の効率化するデータのロジスティックスの追加整備
- シークエンスデータをオンプレミスに保管したハイブリッド構成の検討
- VCFに対して、場所を指定した検索などを行えるAPIの追加開発

• 検体・集中管理システム

- 症例識別ID・検体IDの正確性の向上や解析状況の「見える化」を通して、医療機関等の各部署のスムーズな連携や、患者還元に向けた迅速な対応、データの利活用の活性化に貢献
- 医療機関が使用するシステムの構築
 - 症例識別ID・検体IDの発番や検体情報入力、自施設・プロジェクトに紐づく情報の参照が可能

症例識別ID	登録方法	臨床アーク	レポート作成	登録日	検体ID	検査会社	受付状況	解析状況	送付先	送付状況
[Redacted]	FileEntry Manual	[Redacted]	未登録 未作成	2023/11/13	[Redacted]	[Redacted]	未完了	未完了	[Redacted]	未送付
[Redacted]	FileEntry Manual	[Redacted]	未登録 未作成	2023/11/13	[Redacted]	[Redacted]	未完了	未完了	[Redacted]	未送付
[Redacted]	Page Auto	[Redacted]	未登録 未作成	2023/11/13	[Redacted]	[Redacted]	未完了	未完了	[Redacted]	未送付

自施設のIDのみ参照可能な症例識別ID検索画面
(ユーザーの権限によって検索対象を制限)

- 検査会社担当者が使用するシステムの構築
 - 各検体について受領/返却やQC結果等の情報を入力 (WebAPI経由/マニュアル入力に対応)
- 医療機関・検査会社・臨床情報自動収集・標準レポートチームとの調整
- 医療機関および検査会社への説明会を実施
- 既存検体について検体・集中管理システムへの情報の取り込みを開始
 - 解析領域との連携を開始
- 検体・集中管理システムのテスト運用を開始

【難病領域】

難病のゲノム医療実現に向けた 全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践

国立国際医療研究センター
徳永勝士、國土典宏

全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（第20回）
2024年3月18日

難病の全ゲノム解析研究

AMED難治性疾患実用化研究事業

R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発*						
		難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践				

* 8,033症例(12,408検体)を解析

↑
事業実施組織
準備室発足

事業実施組織
発足予定

今年度の実施内容

- 全ゲノム解析事業実施組織への移行を踏まえて、症例・臨床情報を登録するシステムを新規に開発して、円滑なゲノム解析を実施する体制を確立する。
 - 工程管理システム
 - 臨床情報登録システム
- 4,000症例を目標に既診断及び未診断の難病のゲノム解析を実施
- 20の分担研究班、142協力機関が参加

実施体制

難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践

全ゲノム解析等実行計画2022に関連する会議や事業

難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

全ゲノム解析等実行計画 2022 における事業実施準備室

難病全ゲノム解析等実行計画に関連した予算事業

連携

連携

連携

連携

代表機関・国立国際医療研究センター

難病バイオバンク



- * 検体の保管
- * 品質の標準化
- * 提供体制の整備

保管

解析基盤



- * WGS解析(外部の解析施設に委託)
- * 1次データ解析
- * 解析レポート
- * 臨床情報の管理

登録

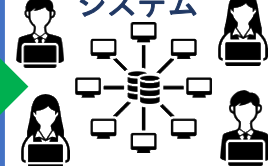
難病ゲノムデータベース



- * ゲノムデータ
- * 臨床情報
- * 同意情報

登録

データ利活用システム



- * 製薬企業、アカデミアの研究者が研究開発する環境

ゲノムデータ

分担研究機関

国立精神・神経医療研究センター、慶應義塾大学、東京大学、東京医療センター、愛知医科大学、大阪大学、国立成育医療研究センター、横浜市立大学、京都大学、名古屋大学、聖マリアンナ医科大学、東北大学、神戸大学、長崎医療研究センター、国際医療福祉大学、国立循環器病研究センター

検体

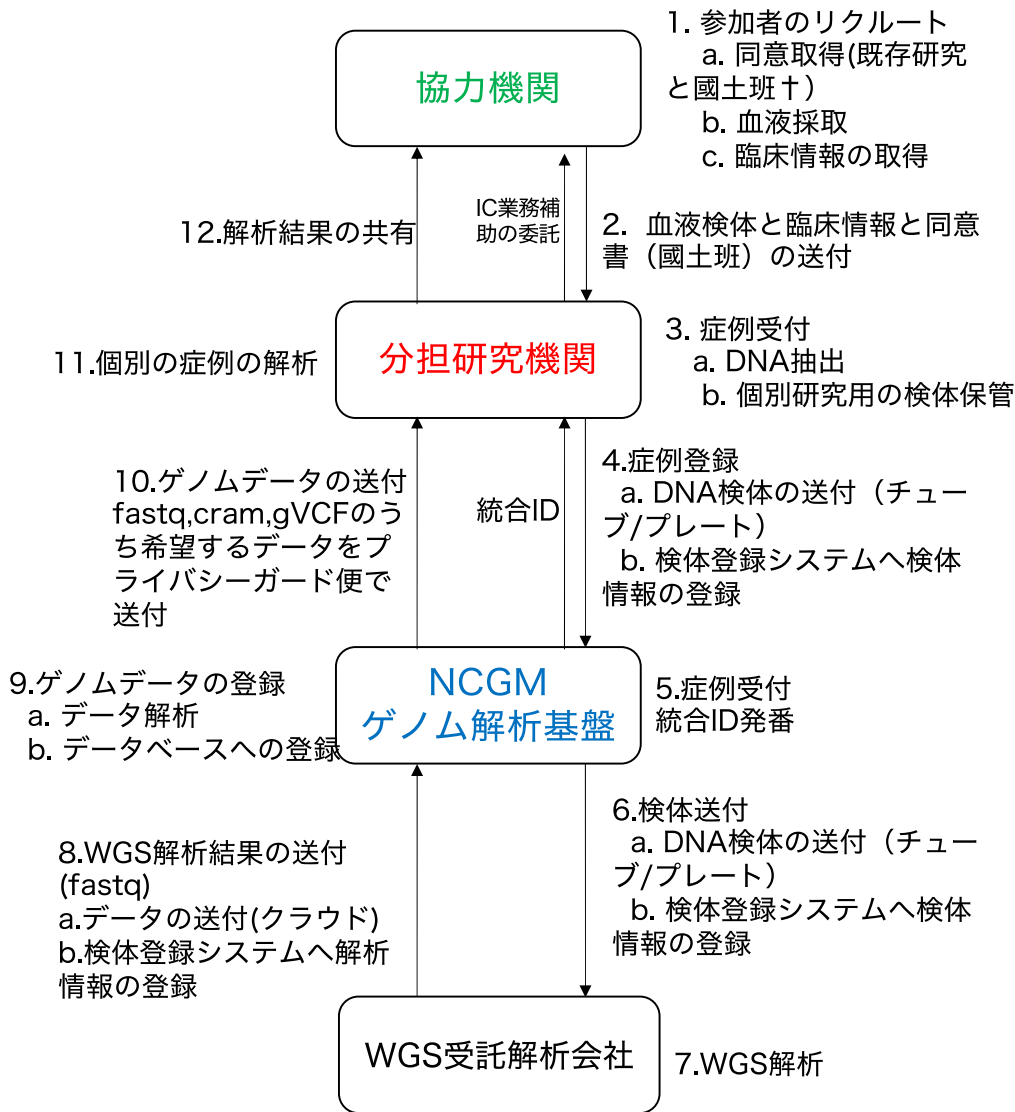
臨床情報

協力医療機関



解析レポート

國土班のゲノム解析フロー



難病研究班・IRUD研究班の拠点が國土班の**分担研究機関**になり、**協力機関**の試料・情報を収集する体制を確立

分担研究機関が取りまとめ機関として一括して症例登録を行い**NCGM**でゲノム解析を行う

全ての工程は**工程管理システム**で管理し、関係者は進捗を随時確認できる

工程管理システム

症例の登録画面

1 統合ID発番 > DNA情報から統合ID発番

統合ID発番一覧
グループ・サイト一覧

完了 v1.8 難病のテスト テストデータです リストに反映

DNAチューブ数 本 / 登録数: 3件 登録者 [代表]G002_S001 徳永 研 国立国際医療研究センター NCGM 北野由子

グループ・サイトID	既存ID	DNA抽出用検体種別	DNA抽出日	DNA抽出施設名	DNA抽出Kit	DNA濃度測定方法	DNA濃度	液量	プレートID
*G002_S001	*S00010	*末梢血	*2023/02/01	*G002		*分光法	30	30	nanbyo_genome_0
*G002_S001	*S00011	*末梢血	*2023/02/01	*G002		*分光法	30	30	nanbyo_genome_0
*G002_S001	*S00012	*末梢血	*2023/02/01	*G002		*分光法	30	30	nanbyo_genome_0

登録

症例は工程管理システムを通じて登録。登録時にDNA検体情報、患者基本情報を入力し、プレート・チューブはバーコードでID登録を行い、検体の送付・受領時もバーコードで登録を行う。

進捗状況の確認画面

NGCM 難病ゲノム工程管理システム
NGCM ゲノム医科学PJ 河合洋介さん
ユーザー設定
ログアウト

0 進捗管理 > 各検体の進捗状況確認

検索 ▼
4,171件~4,180件 表示 / 4,192件中

<input type="checkbox"/>	◆統合ID ◆既存ID	◆グループ・施設	◆同意確認	◆家系ID ◆発症者/結核	[1]統合ID発番・ 発症登録	[3]DNA交付	[4]検査会社でのシ ーケンス解析	[5]NCGMでの実 質解析	▼更新日時
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26
<input type="checkbox"/>	DC IBDI	[まとめ]GO	同意確認済	PEDOC 発症	完了	完了	完了		2023-10-26

4,171件~4,180件 表示 / 4,192件中
<< < 415 416 417 418 419 420 > >>

検体ごとに進捗を工程管理システムから確認を行う。

事務局・協力機関双方から確認可能。

臨床情報の収集

- 必須項目
 - 疾患名（指定難病名）・年齢(生年月)・性別・家系情報など疾患の種類に関わらず共通の必須の項目。
 - 症例登録時にシステムへの登録が必須
- 共通項目
 - 既往症・合併症・検査結果・遺伝学検査・生活習慣などの共通項目
 - 症例登録後にWebアプリから入力（EDC（Electronic Data Capture）方式）
 - 電子カルテから直接取得するDDC(Direct Data Capture)方式も開発中
- 2種類の国際標準フォーマットに変換
 - OMOP/CDM（データ利活用プラットフォーム用）
 - CDISC標準（臨床試験への対応）

臨床情報の収集

症例エントリー情報

症例ID	000005			
統合ID	XX0000000005			
既往歴				
既往歴の有無	<input type="radio"/> なし <input checked="" type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明			
No.	既往歴疾患名	ICD-10コード	E11	削除
1		HPOコード	バージョン:	
1行追加				

合併症

合併症の有無	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明		
No.	合併症疾患名		
1行追加			

患者背景

統合ID	XX0000000004
血縁者の本研究参加の有無	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (参加済み) <input type="radio"/> あり (参加予定)
性別	<input type="radio"/> 男 <input checked="" type="radio"/> 女 <input type="radio"/> その他 その他詳細
登録時年齢 (2歳未満は月齢)	30歳
生年月	1980年0
民族/集団 (ethnicity/population)	<input checked="" type="radio"/> 日本人 <input type="radio"/> 日本人以外

登録時年齢_歳

年齢が正しいか再度確認してください。

質問

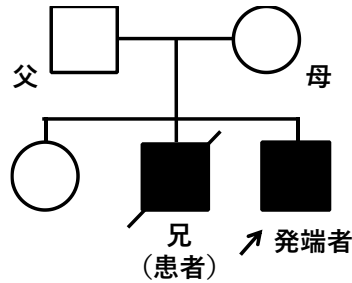
OK クエリの追加

臨床情報共通項目は症例登録後に登録を行う。
協力医療機関から直接登録するためのEDCシステムを開発。

事務局担当者と協力医療機関医師がEDCシステム上で、入力内容の確認、修正依頼、データ固定をできる機能を実装。

WGSが有効であった症例1

原因不明先天性魚鱗癬、毛髪異常



1歳4ヶ月 男児

生下時から表皮剥離全身皮膚の鱗屑・びらん・発赤。

新生児乳児消化管アレルギーが疑われ、成長不良。

同様の症状が認められた兄は敗血症により死亡。

Trio-WES解析：未確定

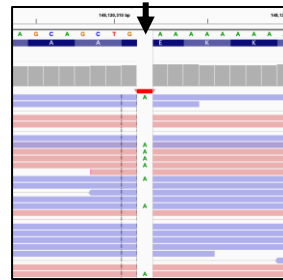
遺伝形式 (AD, AR, XL) 想定
絞り込みで病的バリエント
残らない

未診断

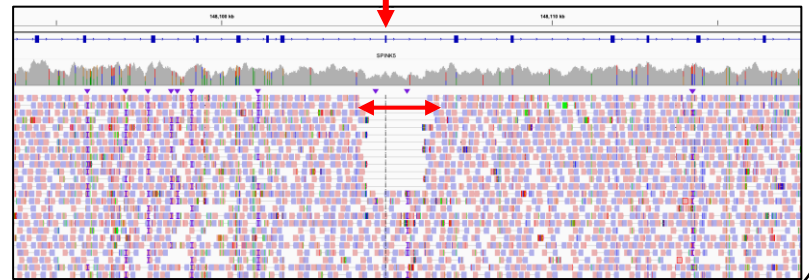
Trio-WGS解析：診断確定

SPINK5 遺伝子

1塩基挿入



1エクソン (exon 16) の欠失 (WESで検出されない)



* WGSでの結果 原因遺伝子：*SPINK5* (NM_006846), 遺伝形式 AR

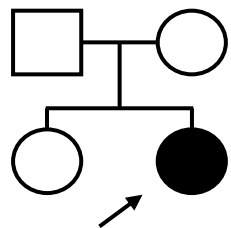
遺伝子	バリエント	発端者	母	父	WES結果	WGS結果
<i>SPINK5</i>	c.2468dup:p.(Lys824Glufs*4) (1塩基挿入)	ヘテロ	.	ヘテロ	検出	検出
<i>SPINK5</i>	c.1431-601_1480-872del (1エクソン欠失)	ヘテロ	ヘテロ	.	未検出	検出

病的バリエント同定

Netherton syndrome

治療方針決定に貢献
予後良好

WGSが有効であった症例2 発達退行を呈する未診断症例



9歳 女児

歩行不能、無呼吸(3歳)、**社会性退行**。

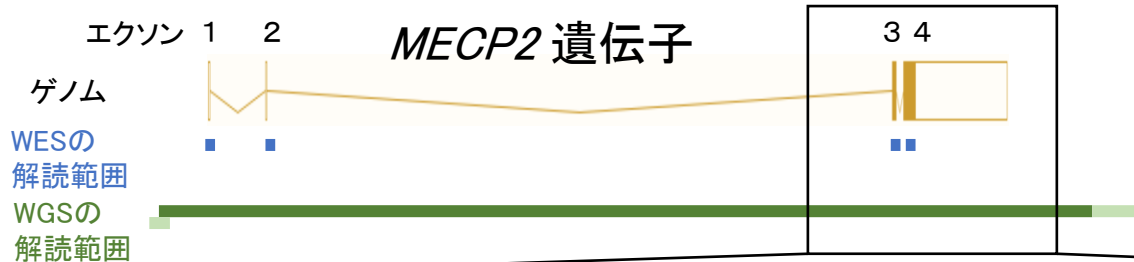
Angelman syndrome FISH検査(異常なし)、*MECP2*遺伝子MLPA検査(正常)。

→数々の遺伝学的検査(臨床検査)で異常が見つからない。
Trio-WES解析:未確定

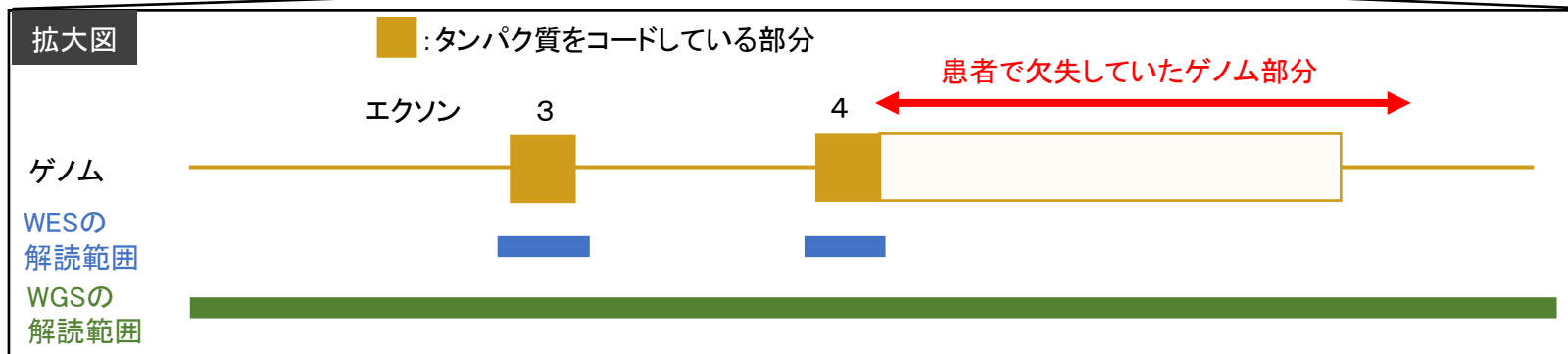
異常検出されず
(未診断)

Trio-WGS解析:診断確定

タンパク質をコードしていない部分の欠失を検出
(*MECP2* 遺伝子部分欠失)



病的バリエント同定
Rett syndrome



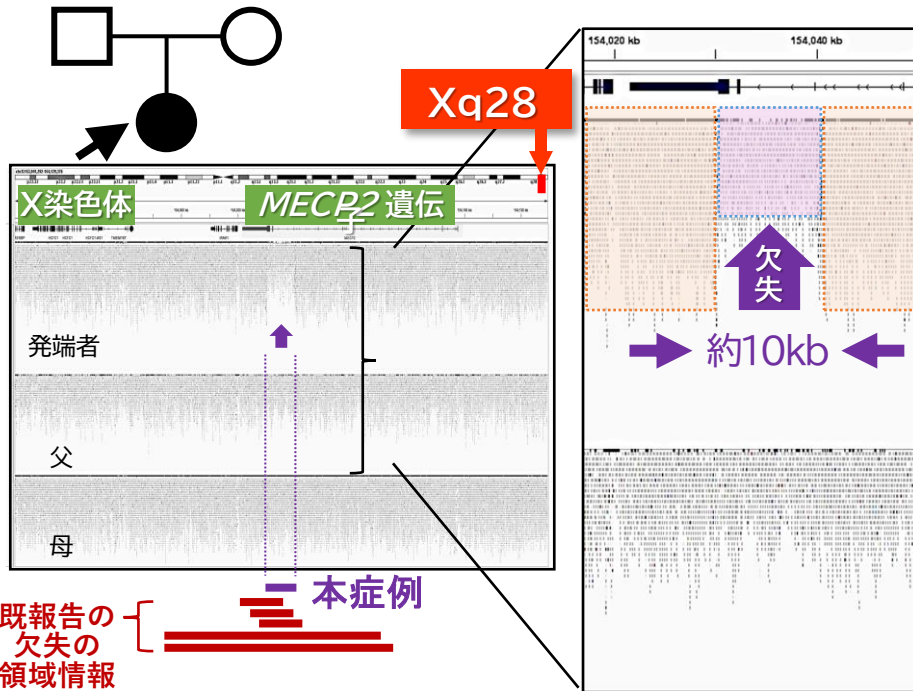
WGSが有効であった症例3

精神運動発達遅滞

未診断症例 (4歳、女児)

症状：精神運動発達遅滞、てんかん、脳萎縮、脳波異常、有意語無

全ゲノム解析の実施



出生時、胎児心拍低下、緊急帝王切開。生後6カ月で運動発達遅滞。生後9か月よりミオクローニー発作、その後二次性全般化発作に変容、頭部MRIで脳容量低下と皮質境界不鮮明と指摘。現在に至るまで寝返りまでしかできていない。

遺伝性を疑うも臨床上鑑別可能な疾病がない

明確に疾患鑑別できる特徴を持つ情報がない



全エクソーム解析を実施するも同定に至らず

候補バリエントの同定に至らず。

HPO (症状情報) から候補とした *MECP2* 遺伝子下流に50塩基の挿入の可能性が示唆されたが、サンガー法では再現性がなく、CNV解析を行っても実体の確認も全く取れず (マイクロアレイ解析の保険診療の適応無し)



全ゲノム解析を実施

SNV解析では先解析と同様、同定できず
CNV解析を実施し、X染色体 (Xq28) の領域にヘテロ接合性に、約10kbの微小な欠失 (deletion) コピー数多型 (CNV; copy number variation) を認めた



Xq28微小欠失症候群の病的バリエントを同定

診断がつくこと自体が本人家族の安堵につながり
精神面も含めた患者支援となる

特異的治療がまだなくとも、今後の人生で起こりうる
様々な疾患関連イベントにむけて準備ができる

登録症例数と今後の計画

- 登録症例数 3月1日時点
 : 既診断4,219症例、未診断363症例
- 今年度に開発したシステム（工程管理システム、臨床情報登録システム）の運用と改善を行いつつ、未診断患者へのロングリード解析等、個別課題を集中的に検討するワーキンググループを設置し、更なる難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築を推進する。