

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
令和5年7月26日	

# 全ゲノム解析等に係る 令和2年から令和4年度までの AMED研究報告

# アジェンダ

## 【がん領域】

1. R3、4年 AMED研究当初計画について
2. 患者還元について
3. データベース・データセンター構築状況について

## 【難病領域】

# AMED研究概要 (がん領域)

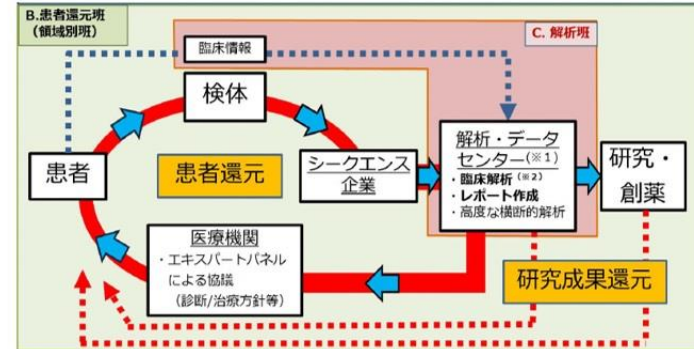
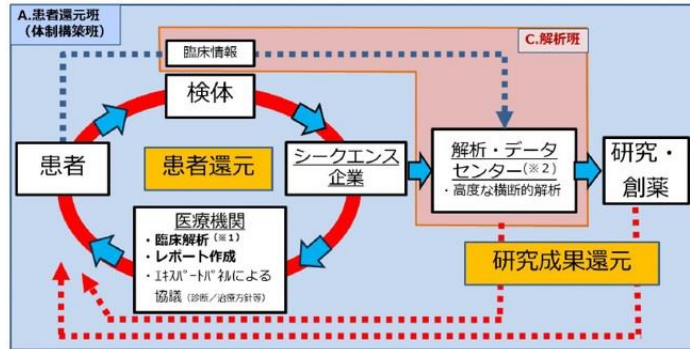
## R3年度

A班：がん患者の臨床解析を行い、レポート作成及びエキスパートパネルによる協議等をへて患者還元を行う。（新規の患者及び検体保存済みの患者）  
 B班：領域別のがん患者について、C班と連携して全ゲノム解析等を行い、患者還元を行う。（検体保存済みの患者）

## R4年度

A班：既存の3医療機関で400症例の患者還元を行う（A体制：自施設完結型体制）とともに、患者還元体制の整った医療機関を、専門性や地域性を考慮しつつ分担医療機関として追加する。A体制を維持するとともに、B体制（解析・データセンター体制）の整備に向けた比較検討を開始する。  
 B班：臨床情報の登録を行うとともに、蓄積された全ゲノムデータを用いた研究を行う。

出典：第11回専門委員会（8/19）資料1-1\_全ゲノム解析等に係るAMED研究について、p18  
 第14回専門委員会（3/9）資料1-1\_全ゲノム解析等に係るAMED研究について、p7



公募の種類	がん種	代表機関・代表者	令和3年度
A班： 患者還元班 (体制構築班)	難治がん等	国立がん研究センター 角南久仁子	500症例 (内新規の患者200症例)
	難治がん等	静岡がんセンター 浦上研一	500症例 (内新規の患者200症例)
	難治がん等	がん研有明病院 上野貴之	500症例 (内新規の患者200症例)
B班 患者還元班 (領域別班)	消化器がん	東京大学 柴田龍弘	1,400症例
	血液がん	京都大学 南谷泰仁	1,400症例
	小児がん	東京大学 加藤元博	1,400症例
	希少がん	東京大学 松田浩一	1,400症例
	婦人科がん	がん研有明病院 森誠一	1,400症例
	呼吸器がん 他	国立がん研究センター 河野隆志	1,400症例
計 9,900 症例			
C班：解析班		東京大学医科学研究所 井元清哉	A班、B班併せて、9,900症例の解析

令和4年度体制・実施内容		
代表：国立がん研究センター 分担：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	600 症例 +a	600症例の内訳は、新規の患者 400症例と、分担医療機関の新 規の患者200症例。 また、進捗状況に応じて、+a として、合わせて最大200症例 を追加解析予定。
代表：静岡がんセンター 分担：近畿大学病院	600 症例 +a	
代表：がん研有明病院 分担：慶應義塾病院、大阪大学病院	600 症例 +a	
臨床情報の登録を行うとともに、蓄積された全ゲノムデータを用いた研究を行う。 また、A班とも連携しB班全体としての成果をまとめる。		
臨床情報を収集するとともに、統一パイプラインによる解析及びレポート作成を行う。また、集中管理システムの構築、全ゲノム解析結果に基づいた臨床応用のための出口戦略の構築を行う。		

# C班（解析班）の体制について（令和4年度）

	分担	担当	令和4年度の目標
解析班 (C班) 井元 清哉	集中管理システム	①集中管理チーム ○松田 浩一（東京大学） 日本病理学会 日本衛生検査所協会	WGSデータ、臨床情報、検体および検体情報を紐付けて管理するシステムの構築（ID管理含む）を行う。また、がん組織バンク運営事務局の設置と関係機関との連携体制構築、組織型別サンプル保管手順書の作成、サンプル輸送・処理プロトコール作成、オンラインを活用した試料の登録・匿名化システムの構築、バンキングのための統一ICと研究計画書の作成等を行う。
	ゲノム解析・クラウド基盤・監視	②ゲノム解析チーム ○井元 清哉・片山 琴絵（東京大学）	統一解析パイプラインのクラウドでの比較研究、システム運用とセキュリティ対策の調査研究を実施し事業実施組織に繋げる。また、シーケンズ企業からのデータの受け取りを自動化し解析結果を返却するまでの時間の短縮や、ロングリードシーケンズへの対応等を行う。
	臨床情報等の活用	③臨床情報チーム ○美代 賢吾（国立国際医療研究センター） 新谷 歩・太田 恵子（大阪公立大学）	Web APIを用いてデータ収集が可能な医療情報標準規格であるHL7 FHIRを用い、収集するデータと通信の仕様検討と策定し、A班の3施設からの臨床情報の自動収集を試み、データ共有、基盤研究支援・臨床研究支援システムと連携させ幅広い利活用を目指す。また、電子カルテと臨床データベースへの二重登録を回避できるシステム、臨床研究支援システムの構築等を行う。
		④レポート作成チーム ○間野 博行（国立がん研究センター）	A班と臨床情報チームと連携の上、個々の症例の臨床情報を反映させた、臨床的なエビデンスや有効性が見込まれる治療薬・臨床試験等の必要情報のアノテーションにより患者レポートを作成する。また、関連するアプリケーションの開発等を行う。同時に、SOPや運用体制を確立する。
	データ共有・研究支援システム	⑤データ共有チーム ○白石 友一・河野 隆志（国立がん研究センター）	ゲノムデータ、臨床情報の抽出APIを備えたデータ共有システムおよび、実際に患者レポートのアプリケーション、基盤研究支援のためのポータルサイトのアプリケーションなどをAPIを経由した形式で構築する。
	出口戦略の構築	⑥出口戦略チーム ○山本 昇（国立がん研究センター・中央病院） 吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院） 北野 滋久（がん研有明病院） 鈕持 広和（静岡がんセンター病院）	全ゲノム解析およびオミックス解析対象を戦略的に検討する。承認済み既存薬剤を速やかに臨床的適正のある患者へ届けるシステムを基本コホートとして構築する。更に、戦略コホートとして、全ゲノム解析結果およびオミックス解析等に基づいた新たな個別化医療のための臨床試験をA班と連携し立案し、一部は令和4年度中に症例登録を開始する。また、出口戦略チームとして成果等を共有出来るシステムの構築や、集中管理チーム、臨床情報チームと協力し、全てのコホートにおいて統合的な臨床情報収集・集中管理、臨床試験支援体制の構築を目指す。

# 患者還元について

# A班の研究成果（がん領域）

## 体制整備状況

### R3年度（3医療機関）

#### 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



### R4年度（10医療機関）

（R5年3月時点体制）

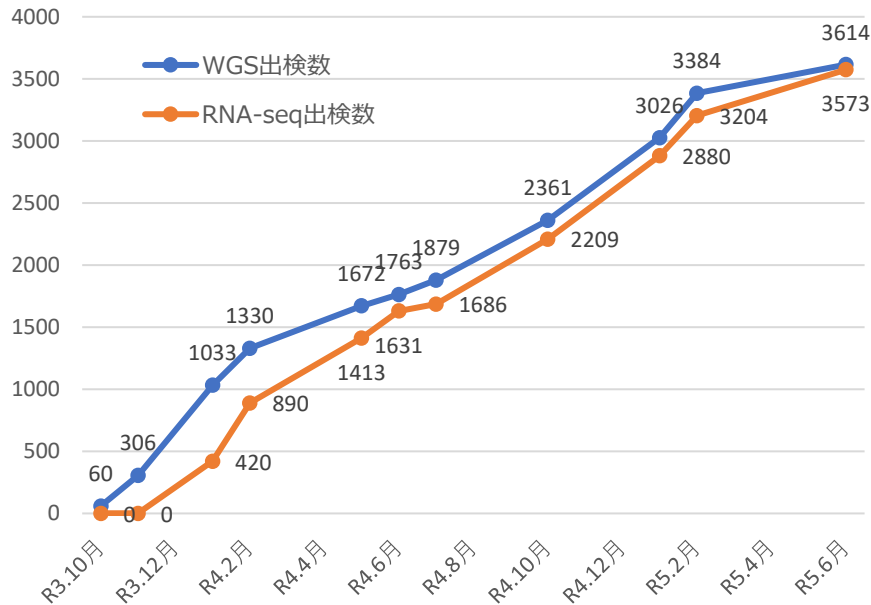
#### 研究代表機関

- 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

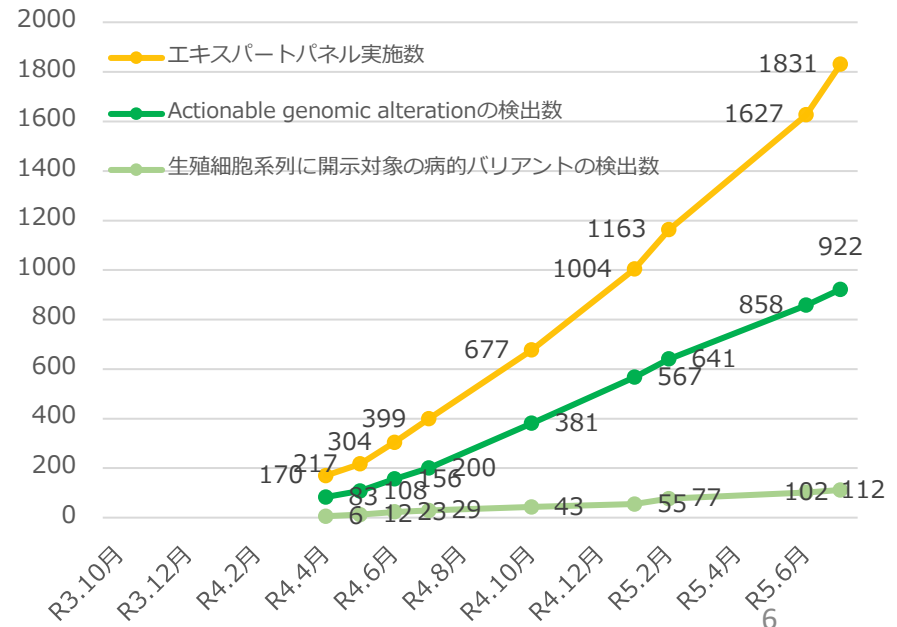
#### 分担医療機関

- 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
- 近畿大学病院
- 慶応義塾病院
- 大阪大学病院

## WGS・RNA-seq出検数の推移



## エキスパートパネルの実施に関する研究成果



# エキスパートパネルの体制の構築（角南班）

- 構成メンバー:ゲノム研究者, 臨床遺伝専門医, 薬物療法専門医, 生物情報研究者など  
中央病院の各診療科 (臨床検査科, 遺伝子診療部門, 先端医療科など) および研究所 (生物情報学分野など) から参画
- 準備～レポート返却までの流れ
  - 各担当者によるレポートの下準備…
    - 臨床情報の確認
    - 検出されたバリエントの病的評価
    - 病的と評価したバリエントの目視確認 (IGVや支援システムなどで)
    - 治療選択・診断確定・遺伝性疾患診断につながるバリエントに対してエビデンスレベルと対応する薬剤や診断名及び確認検査についてコメントを記載。
  - エキスパートパネルの場で下準備に基づきながら上記1-4について検討する
  - 検討内容を反映させた最終版レポートを、部門システム\*に登録する
  - 担当医は部門システム上\*で担当患者のレポートを確認する

\*研究として実施しているという観点から、診療録ではなく部門システムで管理

## エキスパートパネルレポート

全ゲノム解析レポート SAMPLE

1: 臨床情報の確認

No.	検体種別	DNA-seq RNA-seq	量産率	マッピング率	平均読取深度	読取エラーの発生率	サンプルの状態
1	tumor	DNA-seq	13.81	100.00	115.47	129.00	
2	normal	DNA-seq	11.78	100.00	28.80	30.00	

2: バリエントの病的評価

3: 目視確認

4: エビデンスレベルと確認検査について

コメント: MET exon 14内にV569\_S988delが検出されており、tepotinib, capmatinibが有効な可能性がある (Evl: A)。検査にはコンパニオン診断 (ArcherMET, AmoyDx) などで確認が必要である。可能性があり、確認検査は「1CDx (保険診療)」を考慮する。

## リード情報の目視確認・WGSエキスパートパネル支援システム

Clinical WGS Analysis Research Support System ALPHA 0.0

3: 目視確認

Showing 7 Projects

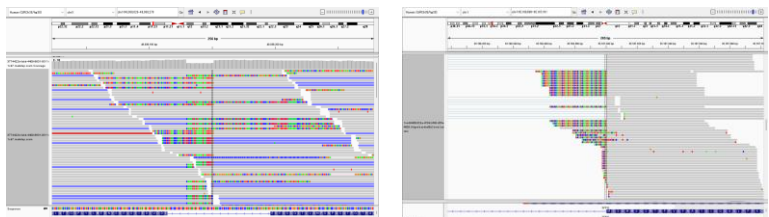
#	Project	Name
1	BL29	
2	NC-07	
3	NC-07	
4	NC-06	
5	NC-10	

Location: chr7:55174771 Ref/Alt: GAGGAA...TAAAGAGAA... EGFR

chr17:7670710 AC/A TP53

ENSPO0000269305:4p.Arg333LeuT... ENST00000269305:9c.998del

・IGV



WGS: 融合遺伝子のリードデータ      RNAseq: 融合遺伝子のリードデータ

レポート対象遺伝子  
Somatic: 1147遺伝子  
Germline: 178遺伝子

4: エビデンスレベルと確認検査について

# 全ゲノムシーケンスが臨床的に有用であった代表例（角南班）

## Somatic/Germline双方の網羅的解析により、病態を解明できた症例

【症例1】 70代 男性 組織学的には脱分化型脂肪肉腫を疑いながら、MDM2増幅を伴わない症例

<既往歴> 悪性黒色腫 50代

<体細胞遺伝子異常>

TP53:p.XXX\* (Pathogenic)

NF2 (exonX\*-Y\*) deletion

(MDM2, CDK4の増幅なし)

<生殖細胞系列バリエーション>

CDK4:p.XXX\* (Pathogenic)

CDK4増幅、MDM2増幅に代わり、生殖細胞系列のCDK4病的バリエーション、TP53体細胞遺伝子変異を認めた。

## 本疾患に特徴的なMYB::NFIB融合遺伝子を他の遺伝子配列を介して確認できた症例 (介在配列はintron領域に相当し、CGP検査、全エクソン解析では検出されなかった可能性)

【症例2】 40代 男性 肺腺様嚢胞がん

<体細胞遺伝子異常 (染色体再構成)>

MYB::XXXX\* gene fusion

XXXX\*::NFIB gene fusion

## 本疾患に特徴的なCOL1A1::PDGFβ融合遺伝子を遺伝子間領域を介して確認できた症例 (介在配列は遺伝子間領域に相当し、CGP検査、全エクソン解析では検出されなかった可能性)

【症例3】 30代 男性 隆起性皮膚線維肉腫

<体細胞遺伝子異常 (染色体再構成)>

NF2 (exonX\*-Y\*) deletion

COL1A1 (exonX\*-Y\*) deletion

PDGFβ translocation (COL1A1下流の遺伝子間領域との転座)



# エキスパートパネルの体制の構築 (浦上班)

## 1) 解析パイプラインの構築

検査会社



### Somatic alteration

SNV, Short Indel  
MuTech2

TMB  
In house tool

CNV  
Sonic CNV  
Caller, FACETS

MSI  
MSIsensor

SV  
Manta

Mutational Signature  
Mutational Patterns

Tumor content  
Sonic CNV  
Caller, FACETS

HRD  
CHORD

### Germline alteration

SNV, Short Indel  
Haplotype Caller

SV  
Manta

CNV  
Germline CNV Caller

VCF

## 2) エキスパートパネル用レポート作成

Circos plotによる解析結果の全体像

推奨する国内承認薬情報

腫瘍細胞のゲノムの特徴(構造異常)

影響を受けるがん関連シグナル経路

全染色体領域におけるコピー数変化

変異シグネチャー解析による遺伝子変化が誘発された要因の推定

がん化の生物学的意義の考察

Circos plotによる解析結果の全体像

推奨する国内承認薬情報

腫瘍細胞のゲノムの特徴(構造異常)

影響を受けるがん関連シグナル経路

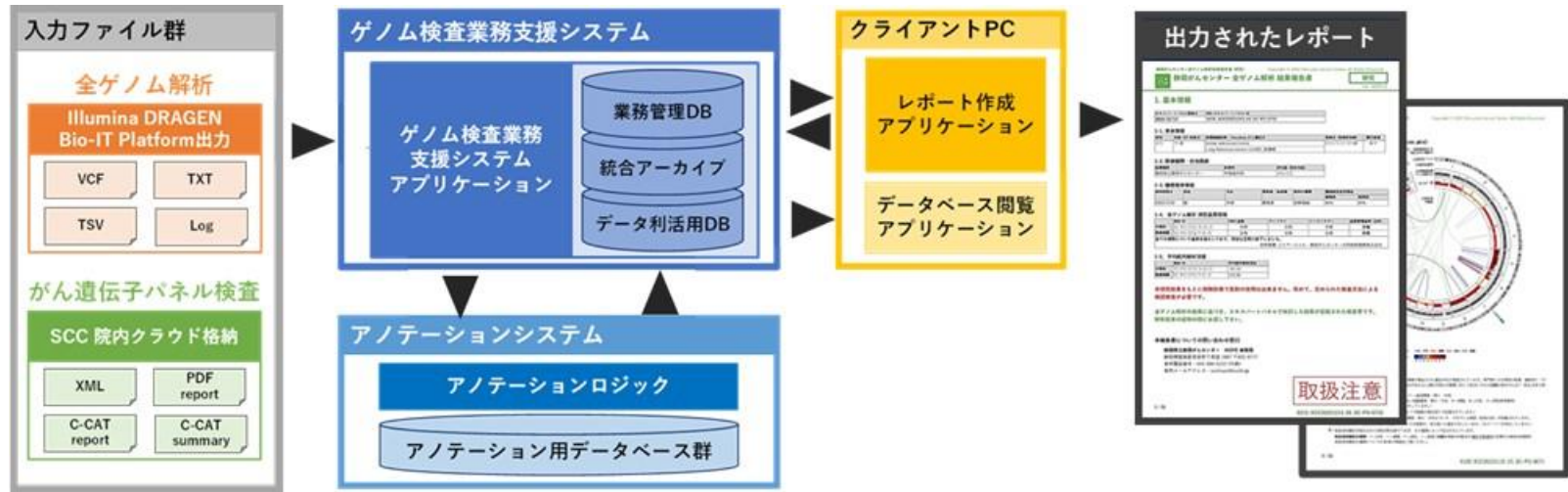
全染色体領域におけるコピー数変化

変異シグネチャー解析による遺伝子変化が誘発された要因の推定

がん化の生物学的意義の考察

# エキスパートパネルの体制の構築（浦上班）

## 3) レポート作成の自動化



## 4) エキスパートパネルの実践

エキスパートパネルの実施回数（毎週火曜日17:15~）	53回
担当医へレポートを返却した症例数	235
国内承認薬が推奨された症例数	115
(内訳)	
免疫チェックポイント阻害薬(TMB $\geq$ 10)	51
免疫チェックポイント阻害薬(MSI-High)	1
肺腺癌EGFR阻害剤	53
肺腺癌ALK阻害剤	2
肺腺癌 RET阻害剤	3
肺腺癌 ROS1阻害剤	1
肺腺癌 NTRK阻害剤	1
肺腺癌 KRAS G12C阻害剤	1
MET阻害剤	1
GIST KIT阻害剤	6
BRAF阻害剤/BRAF+MEK阻害剤	2
PARP阻害剤	2
計	124
推奨薬剤が使用された症例数	3



全ゲノム解析による構造異常を示した症例数	
染色体不安定性	110
全ゲノム倍化 (WGD)	32
染色体破砕 (Chromothripsis)	44

# WGSが診断・治療に有用であった症例報告（浦上班）

- 【症例1】 80代 男性 頭頸部がん、間葉系腫瘍疑い（SNV・Indel：なし、CNV：なし）  
病理でがん種が決められないところに、特徴的な融合遺伝子“PAX3-MAML3”をWGSで検出し、“Biphenotypic Sinonasal sarcoma”の診断に至った。
- 【症例2】 70代 男性 腺様嚢胞がん（SNV・Indel：なし、CNV：TP53）  
特徴的なMYB-NF1Bが病理で陰性となっていたところに、もうひとつの特徴的な“MYBL1-NF1B”をWGSで確認できたことで、診断の参考情報となった。RNA-seqでも確認。
- 【症例3】 70代 女性 孤立性線維性腫瘍（SNV・Indel：ATM、CNV：なし）  
孤立性線維性腫瘍に典型的な融合遺伝子“NAB2-STAT6”をWGSで検出し、参考情報となった。RNA-seqでも確認。
- 【症例4】 10代 男性 軟骨芽細胞性骨肉腫（SNV・Indel：なし、CNV：TP53）  
パネル検査では何も検出できず、がん化の生物学的意義の説明もできないところ、WGSで構造異常“TP53-KMT2B”の転座を確認し、TP53、KMT2B（TSG）の機能喪失を検出した。RNA-seqでも確認。
- 【症例5】 80代 男性 肝細胞癌（SNV・Indel：CTNNB1, TERT, TP53、CNV：なし）  
NCCオンコパネルでは対象だが、F1CDxの対象外となっているNRG1の融合遺伝子、“XXX1-NRG1”をWGSで検出した。RNA-seqでも確認。NRG1の融合遺伝子は、治験有り。

# エキスパートパネルの体制の構築（上野班）

## 1) 全ゲノムエキスパートパネル：1回/2週 web開催 15～30件を検討

- がん薬物療法の専門的知識をもつ医師
- 遺伝医学の専門的知識をもつ医師
- 遺伝カウンセリング技術をもつ者
- 各臓器領域の病理医
- 分子遺伝学およびがんゲノム医療の知識をもつ者
- バイオインフォマティクスの知識をもつ者
- 治験コーディネーターや薬剤師
- 倫理の専門家（必要時）
- 外科系医師

## 2) 非腫瘍性疾患原因遺伝子の結果返却に関する検討状況

### 【非腫瘍性遺伝性疾患領域に関する患者還元の新規研究協力者と検討状況】



(がん研) 腫瘍循環器・循環器内科 志賀太郎 先生、上原雅恵 先生、戸次宣史 先生



(がん研外) 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 小崎健次郎 先生  
 慶應義塾大学医学部 循環器内科 勝俣 良紀 先生、桃井瑞生 先生  
 慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科 林香 先生、中島裕也 先生  
 慶應義塾大学医学部 小児科 佐藤武志 先生  
 NHO東京医療センター眼科・視覚生理学研究室 藤波芳 先生  
 慶應義塾大学医学部 医療政策管理学教室 藤波優 先生

2022/10	<b>第1回 WGS解析における二次的所見の取り扱いに関する打ち合わせ(GFB)：</b> 開示対象遺伝子の分担、バリエーション評価の方法、確認検査について議論
2022/11	院内倫理委員会にAMED還元班の修正申請：慶應メンバーを追加申請し承認
2023/3	<b>バリエーション評価のためのエキスパートパネルを実施</b> 3/6 先天代謝疾患領域EP、3/6 RPE関連網膜色素変性症EP、3/22 遺伝性循環器疾患EP
2023/5	<b>全体エキスパートパネル開催し 開示対象者について全体総意、開示に向けて準備</b>

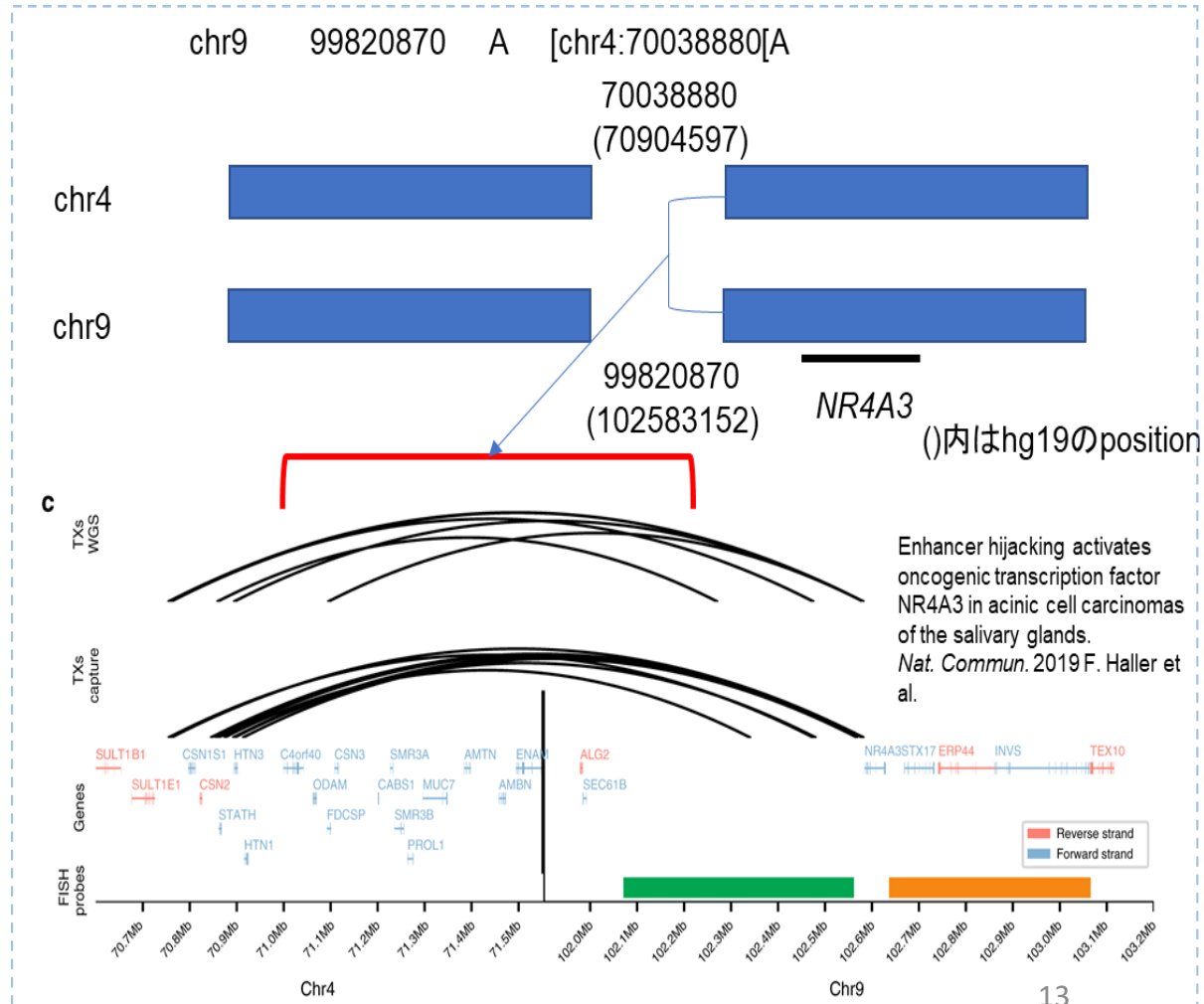
# WGSが診断・治療に有用であった症例報告（上野班）

## 耳下腺腫瘍(acinic cell carcinoma)におけるNR4A3 enhancer hijackingの診断

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。



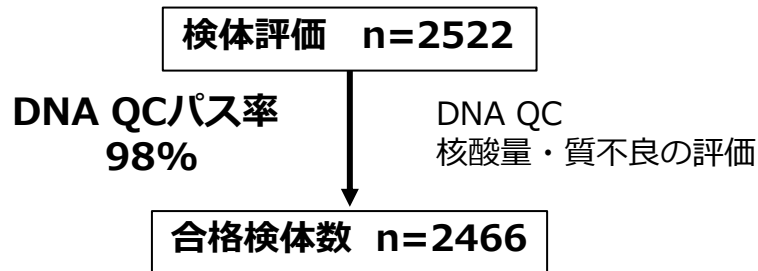
転座の結果生じたenhancer hijackingによるNR4A3遺伝子の発現上昇が、がんのドライバー変異である可能性が示された。



# WGS解析検査の実施可能性

(R5年6月時点集計)

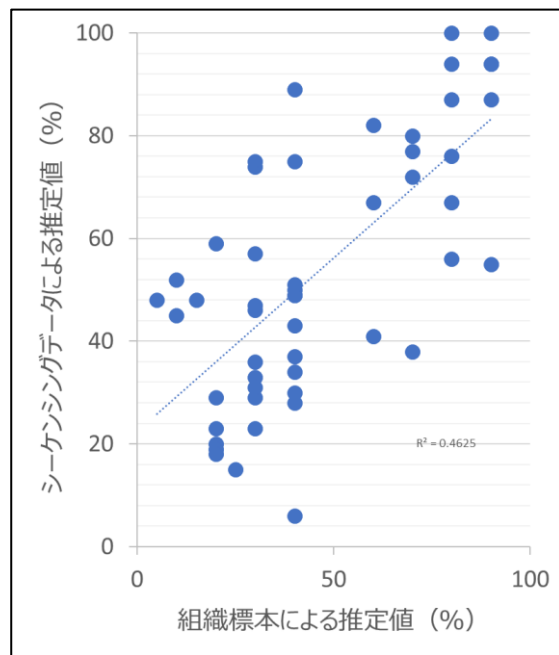
a



## a. DNA QCパス率

研究代表機関3機関のR3, R4解析検体 (n=2522)のDNA QCパス率 (核酸量、DNA品質不良による評価)

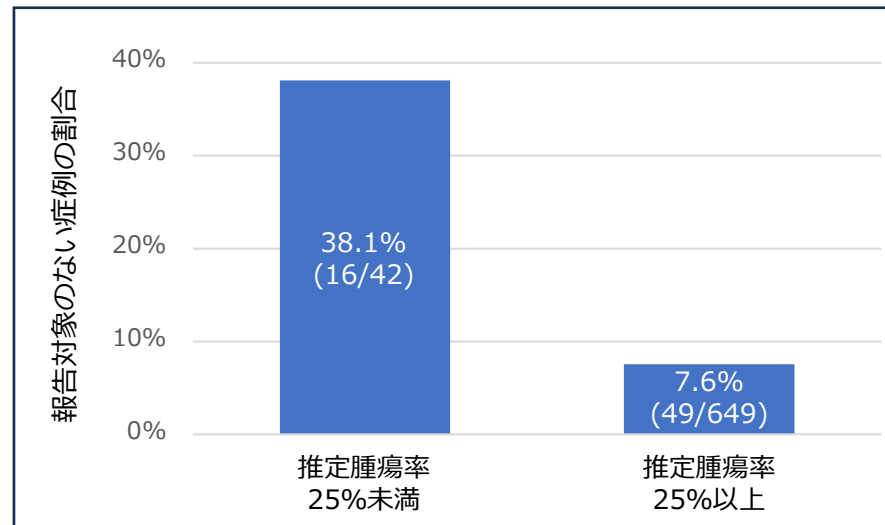
b



## b. 腫瘍含有量の推定 (浦上班提供)

「病理医」と「シーケンシングデータ」による推定値の相関

c



## c. 腫瘍率と報告対象変異検出の関係 (上野班提供)

推定腫瘍率が25%未満の症例、25%以上の症例に分けた際の報告対象変異検出のない症例の割合

d

がん種: OncoTree-第1階層	解析成功割合 %
Soft Tissue (SOFT_TISSUE)_軟部組織	86.1 (142/165)
Lung (LUNG)_肺	85.6 (107/125)
Bowel (BOWEL)_腸	86.7 (78/90)
Breast (BREAST)_乳房	93.9 (46/49)
Uterus (UTERUS)_子宮	95.7 (44/46)
CNS/Brain (BRAIN)_中枢神経系/脳	93.2 (41/44)
Esophagus/Stomach (STOMACH)_食道/胃	87.5 (21/24)
Kidney (KIDNEY)_腎臓	100.0 (24/24)
Ovary/Fallopian Tube (OVARY)_卵巣/卵管	100.0 (22/22)
Bone (BONE)_骨	95.0 (19/20)
Skin (SKIN)_皮膚	94.4 (17/18)
Bladder/Urinary Tract (BLADDER)_膀胱/尿路	88.2 (15/17)
Cervix (CERVIX)_子宮頸部	80.0 (8/10)

## d. 癌腫別解析完了割合 (n≥10) (角南班提供)

腫瘍含有量(≥15%), DNA収量を基準とした際のWGS解析検査の実施可能性をがん種別に算出

# 研究を通して見えた課題

主な課題	具体的な内容
対象症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全ゲノム解析が有用ながん種・症例の絞り込み</li> <li>● 上記（症例数）に応じた体制(検体採取～エキスパートパネル) の構築</li> <li>● 生検検体等への対象の拡大</li> </ul>
検査精度	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 現時点での遺伝子変異検出力の精度はパネル検査に比較して劣っている</li> <li>● 患者還元するためには品質保証が重要だが、現状は研究としての実施であり精度管理や検証がされていない。</li> <li>● 腫瘍量の確認</li> <li>● 腫瘍含有率が低い検体におけるドライバー変異の検出についての検討</li> </ul>
所用日数	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同意取得～結果返却までの所要時間が長い（数カ月程度）</li> </ul>
情報解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全ゲノム解析結果の妥当性の評価（TMB、MSI、HRDなど）</li> </ul>
同意取得	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者の十分な理解を得られる説明の在り方</li> <li>● 説明に係る医療従事者の負担軽減、AIの活用</li> </ul>
エキスパートパネル	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療者や患者にとって分かりやすいレポートの作成</li> <li>● エクスパートパネルの負担軽減、レポート作成の効率化（レポート作成自動化など）</li> <li>● 偽陽性を目視確認で除去しているが、負担が大きく、また、偽陰性については実質検討できない。</li> <li>● エクスパートパネルの標準化（解析項目、アノテーションリストなど）</li> </ul>

# 研究を通して見えた課題

主な課題	具体的な内容
EDC入力	<ul style="list-style-type: none"> <li>● EDC入力の負担軽減の方策</li> </ul>
臨床的有用性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 診断などに有用である可能性、新たなdruggable変異を発見できる可能性</li> <li>● 現時点では、治療薬のある遺伝子はパネル検査に含まれているので、全ゲノム検査の結果から新たに治療薬が判明することは希である</li> <li>● 遺伝性の腫瘍性・非腫瘍性疾患原因遺伝子を検出した際の対応</li> <li>● 臨床実装に向けては、がん種などの対象設定が必要</li> <li>● 診療に活用する場合にはCDx,パネル検査等による確認が必要</li> <li>● 確認検査が必要という現状では、WGSで検出された（CGPでは確認ができない）遺伝子異常については、臨床活用が難しい。</li> <li>● 確認検査の費用負担について（医療機関負担でCGP検査を行う場合は研究費が不足）</li> <li>● 構造異常など確認検査ができない変異への対応</li> </ul>
研究的有用性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全ゲノム解析でしか見つからないがん特異的なバリエーション（構造異常含む）の発見のため、引き続き、データの蓄積と臨床研究の実施。</li> </ul>
倫理的課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 倫理専門家との連携、PPIの強化</li> </ul>



# データベース・データセンター構築 状況について

2022年7月7日

第10回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会  
資料2-3 より

## AMED革新的がん実用化研究事業 領域1 全ゲノム解析研究班 令和4年度**解析班**研究体制

- ・ゲノム解析・クラウド基盤・監視システムの構築：井元 清哉・片山 琴絵（東京大学）
- ・検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築：松田 浩一（東京大学）  
日本病理学会、日本衛生検査所協会
- ・臨床情報収集システムの構築：美代 賢吾（国立国際医療研究センター）  
新谷 歩、太田 恵子（大阪公立大学）
- ・レポート作成システムの構築：間野 博行（国立がん研究センター）
- ・データ共有・研究支援システムの構築：白石 友一・河野 隆志（国立がん研究センター）
- ・出口戦略チーム：山本 昇（国立がん研究センター・中央病院）  
：吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院）  
：北野 滋久（がん研有明病院）  
：鈕持 広和（静岡がんセンター病院）

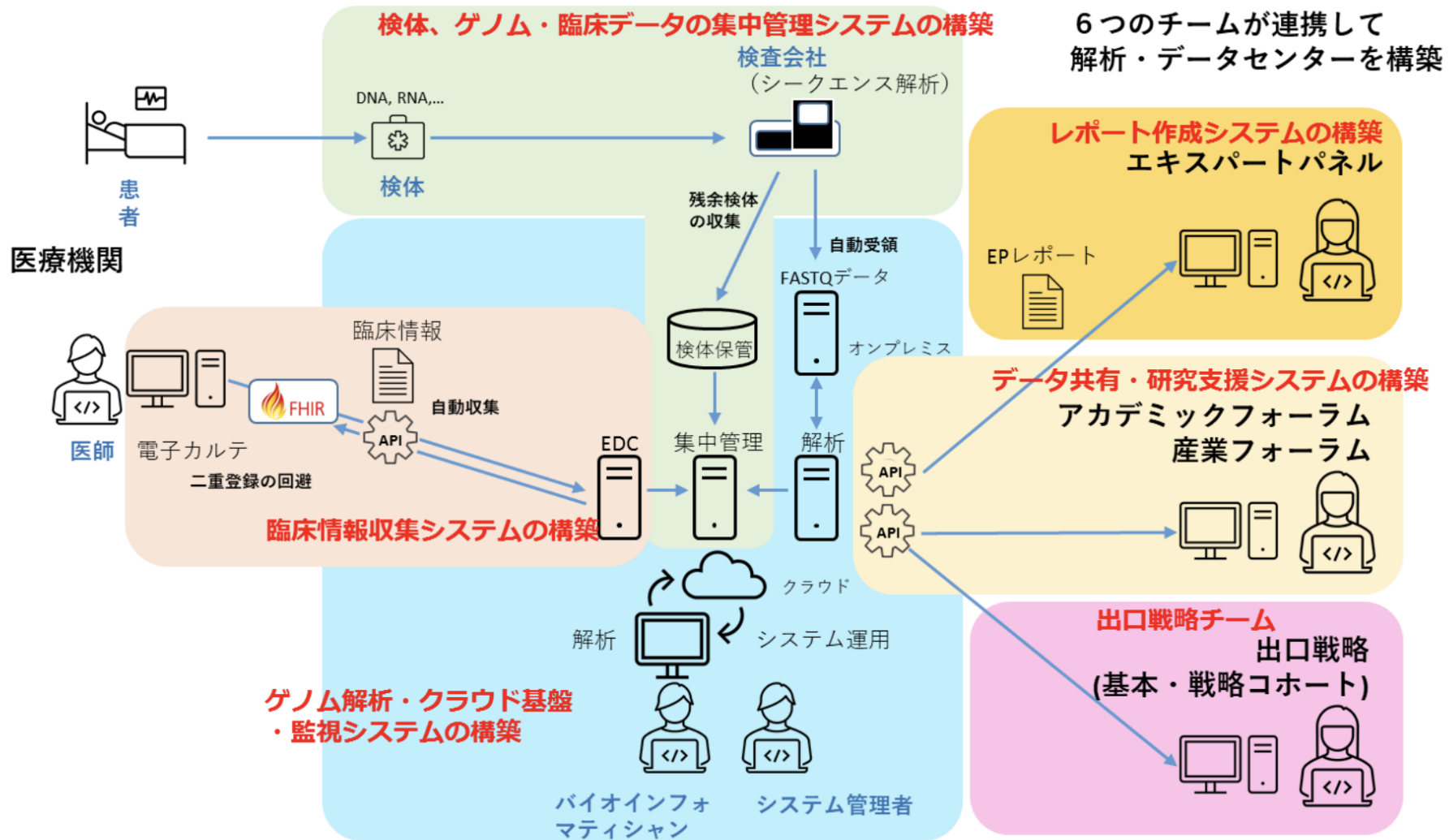
\* 敬称略

下線は各研究のリームリーダー

2022年7月7日

第10回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会  
資料2-3 より

## 令和4年度：解析班



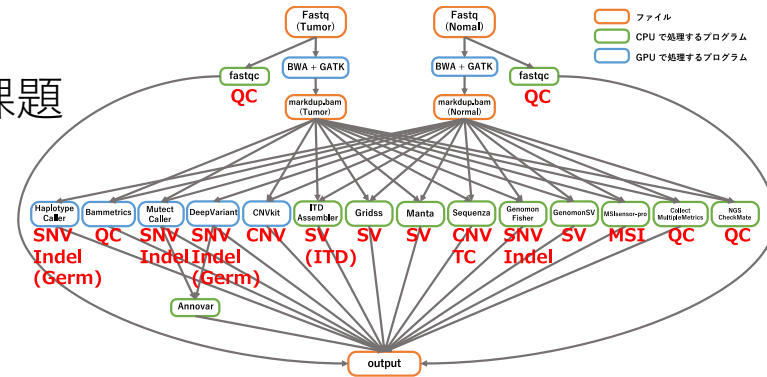
# ゲノム解析・クラウド基盤・監視システムの構築(1/2)

- 研究班、シーケ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、ロジスティクスを構築

- 受託会社8社からデータを受領  
→ HDDを使った場合の暗号化方式の統一は課題

## 統一パイプラインの構築

- SNV, Indel, CNV, SVなど多様なゲノム変異を共通のツールで同定する解析パイプライン
- QC, アノテーションを含む
- 高度化、高精度化の検討を実施



- 年間1万症例以上のWGS (N: 30x, T: 120x 以上) を解析可能なオンプレミスのデータ解析環境を構築

## 統一パイプラインを用いて WGS, RNAseq の一次解析を実施

- WGS 12,024症例
- RNAseq 9,317症例
- 解析データを含めると12ペタバイト以上のデータ。Fastqデータだけで4.5ペタバイトほどとなる → データ保存領域の確保が課題

## 解析データを患者還元班 (A班、B班) と共有

- 二次解析の環境を提供 → 規模の拡大が課題

# ゲノム解析・クラウド基盤・監視システムの構築(2/2)

## ・ 統一パイプラインのクラウドでの性能検証

- ・ AWS, Google Cloud, Microsoft Azure にて検証
  - ・ クラウドでの単体VM、ParallelCluster や Batch などクラウドネイティブな構成、マネージドサービス、ストレージ構成について机上検討により比較した上で、プロトタイプの様決定を決定し構築、
  - ・ 解析速度（データのコピー等を含む）、コストを比較検討
- 全てのツールをクラウドシフトし、40症例/日のパフォーマンスを得られる構成を今後検証

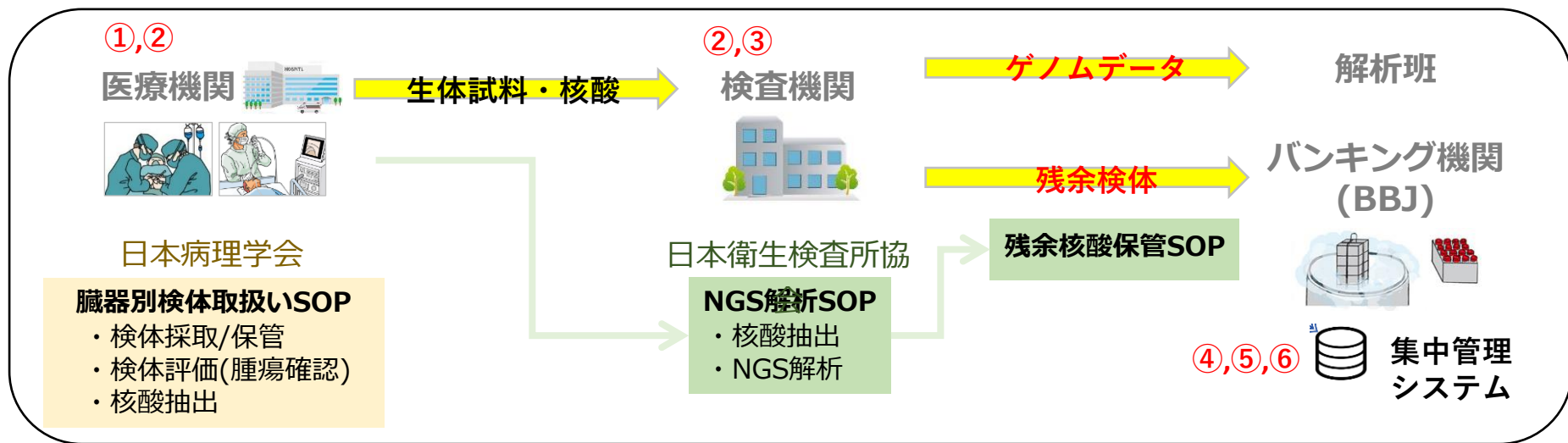
## ・ クラウドにおける運用・セキュリティ対策

- ・ データセンターのデータフロー図を作成し、アタックパス上で利用可能な Att&ck テクニックと検出方法をまとめた
  - ・ (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、下線の分野では PoC を実施
- PoC ができていない分野での PoC の実施

## ・ 解析班での業務フロー分析とデータ受領・整合性確認のWebアプリケーションの開発

- ・ シークエンス受託会社から受け取るゲノムデータの整合性を自動確認するためのツールを開発
  - ・ 解析・データセンターの業務フローを検討するために、解析班ゲノムチームの業務を分析し、ボトルネックを整理
- ツールについては PoC を実施しユーザビリティの改善と機能拡大・選択

# 検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築 (1/2)



目的：本プロジェクトにて均質なデータの取得のために、参加医療機関や検査会社で実施する作業の標準プロトコールを作成。また残余検体の二次利用を想定し、検体および集中管理システムを構築する。

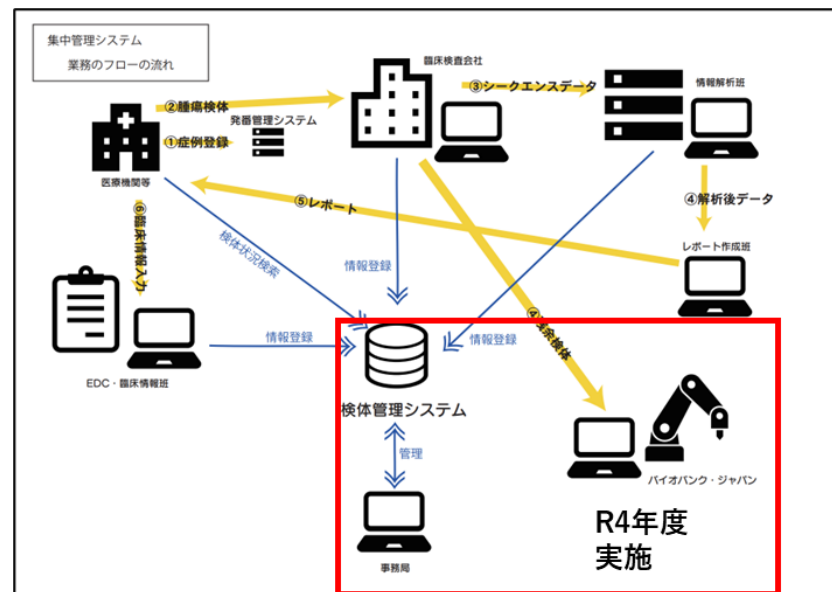
## R4年度実施内容

1. 検体処理SOP作成、2. 核酸抽出SOP作成、3. NGS解析SOP作成
4. 検体保管のためのバイオバンクのシステム改修
5. 残余検体保管SOP作成、6. 検体管理・集中管理システムの構築

# 検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築 (2/2)

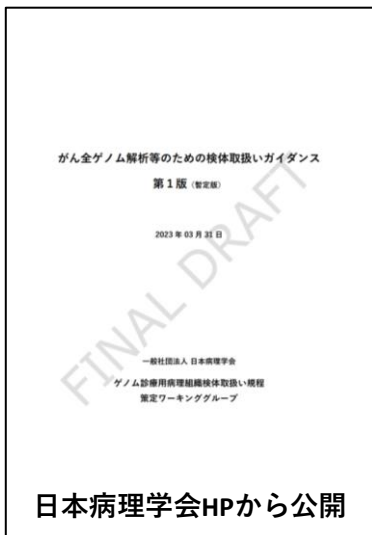
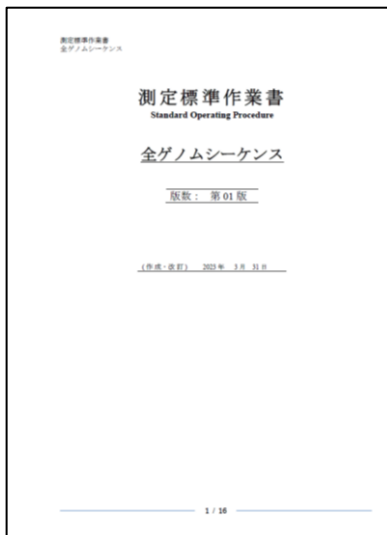
## R4年度成果の概要

1. 検体処理SOP作成 日本病理学会HPから公開
2. 核酸抽出SOP作成 A,B班へのアンケートに基づき取りまとめ、関係機関に周知
3. NGS解析SOP作成 日本衛生検査所協会にてDraftを作成有識者、企業が参加した策定会議で確定
4. 検体保管システム改修 BBJ液体窒素タンク1台を革新がん事業用として確保,システム整備を実施
5. 残余検体保管SOP作成 受託企業と連携して決定
6. 検体管理・集中管理システムの構築 集中管理システムの概要を設計、R4年度は検体管理システムを構築



## 今後の課題

1. 集中管理システムにて扱う情報の確定
2. 医療機関：システムログインIDの管理・発行, 症例ID発番システム導入, IC・同意撤回の管理, 患者還元状況など
3. EDC班, レポート班, 検査会社との連携、調整
4. システムのクラウド化
5. 利活用システムとの連携



# 臨床情報収集システムの構築 (DDC) (1/2)

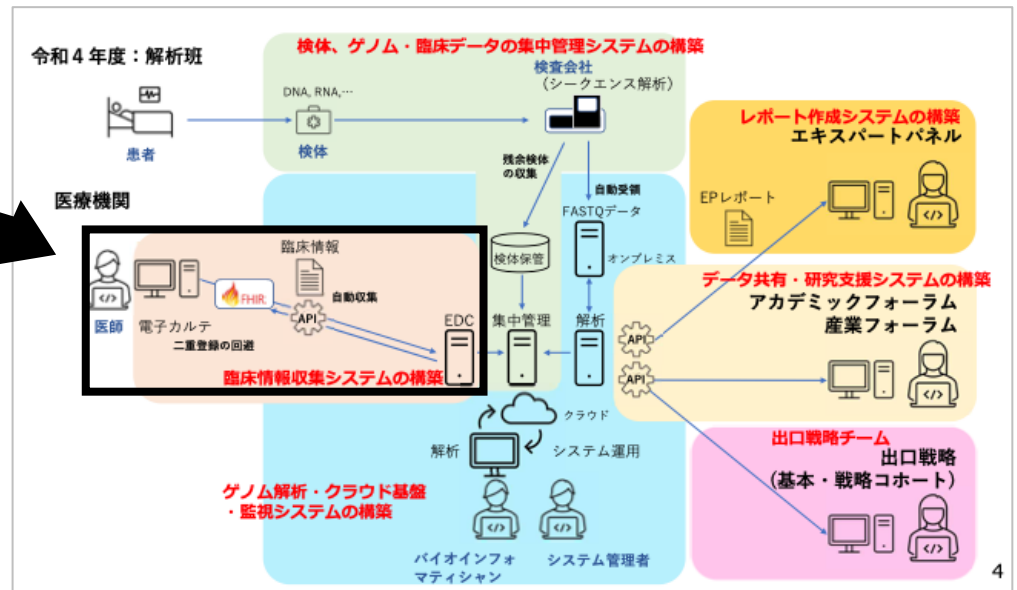
## 研究目的

- Web APIを用いてデータ収集が可能な医療情報標準規格であるHL7 FHIRを用い、施設の臨床情報の自動収集を試みる。
- WebAPIを用いたデータ収集体制の検討 (DDC: Direct Data Capture)。

## 本研究の対象範囲

1. 医療機関側システム (テンプレート入力) の開発、及び3施設向けの実装対応
2. 臨床情報収集センター基盤の構築
3. 医療機関側システムからセンター基盤へのデータ収集(テストデータ)

※ 今回の調査は、FHIRを用いた自動的なデータ収集プロセスや収集における課題の整理が目的であり、サーバーやアプリケーション等、製品の比較検証はしておらず、今後、開発や運用面、セキュリティ、コスト比較検証を経て、実装する製品や技術構成は確定する必要がある。



(出典) 厚生科学審議会科学技術部会全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会 (第10回) 資料2-3 令和4年度AMED研究C班(解析班)

臨床情報収集のためにR3年度に構築したEDC (Electronic Data Capture) システムがあり、現在、A班・B班の複数の研究のデータを収集している。将来的には、DDCでのデータ収集に切り替える事を目指す。



# 臨床情報収集システムの構築 (DDC) (2/2)

## 研究成果

### DDCの流れを構築：

- ・ EDC入力項目のFHIR記述仕様(FHIR Questionnaire)を定義。
- ・ 医療機関での収集項目の入力システム導入。
  - 1) 記述仕様に沿った**テンプレート定義**を各医療機関に**配布**
  - 2) 定義を読み込んだ電子カルテ・テンプレートシステムで収集項目を**入力**
  - 3) 入力した項目を、FHIR記述仕様(FHIR QuestionnaireResponse)で出力
- ・ 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。
- ・ 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**にデータを送信可能に。

### 3 医療機関でプロトタイプ環境を構築：

- ・ 医療機関側、収集基盤システムの開発が完了。
- ・ オンライン/オフラインで3機関向けのシステムを開発。
- ・ テンプレート定義の配布や、各機関・収集基盤の一連の自動収集のプロトタイプを設計し一部実装。

## 今後の課題等

### 課題：

- ・ FHIR記述仕様(FHIR Questionnaire)書式の作成は現在は手作業、今後自動化が必要。
- ・ 現在は同意を得た患者の収集を前提に実装、今後同意管理の仕組みとの連携が必要。

### R5年度以降の検討項目：

- ① 利活用システムとの連携(API)の検討。
- ② 医療機関での入力負担を減らし、入力インセンティブとなる仕組みの検討。
- ③ 収集項目改版時の医療機関・センターでの運用の検討、書式作成の自動化。
- ④ 多施設データ統合の為に標準コード対応の検討。
- ⑤ ID管理・同意管理・レポート返却の運用含めた検討（C班他チームとの連携）。
- ⑥ 既存EDCデータの利活用システムへの取込み。EDCデータをFHIRリソースに変換、統合FHIRに格納・利活用することの検討。
- ⑦ FHIRリポジトリ等の比較検討。

# 臨床情報収集システムの構築 (EDCシステム)

2要素認証ログイン  
グローバルIPアドレス登録  
クライアント電子証明書

患者基本情報	
患者ID	ログイン履歴検索情報より自動表示 (編集不可)
プロトコル番号	自動入力 (本人確認)
症例番号	自動入力
性別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女 <input type="radio"/> 不明
生年月日	(カレンダー選択)
年齢	(自動計算)歳
人種	<input type="radio"/> JAPANESE <input type="radio"/> ASIAN <input type="radio"/> OTHER

TLS1.2



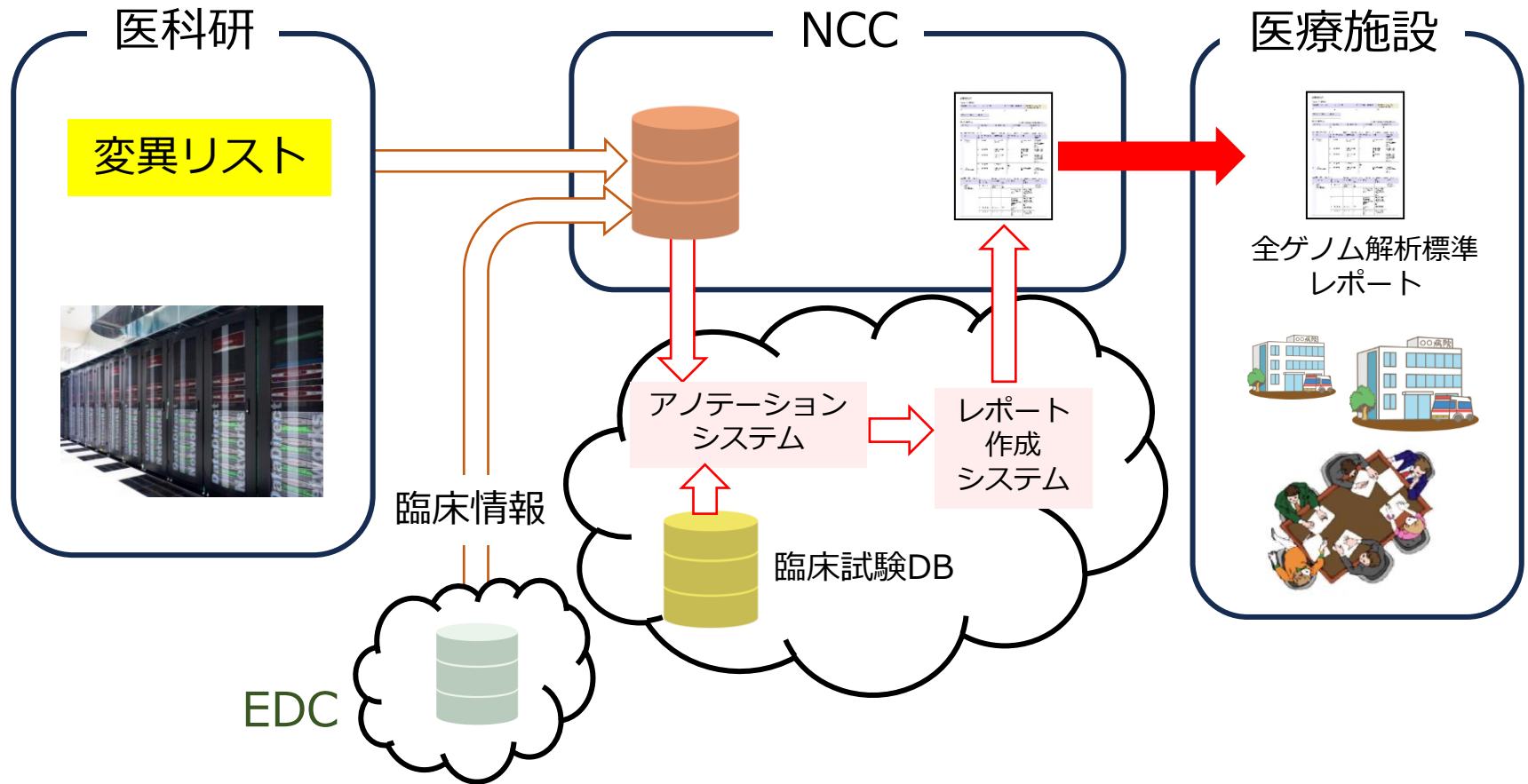
EDCデータベース  
(AWS上)



- ・ 出検Excelファイル読込による自動作成
- ・ 個別入力の他に、多症例のエクセルファイルを一括読込
- ・ 入力済みデータを施設側でダウンロードする機能

- ・ EDCにおける収集臨床項目は、2020年当時のがん全ゲノム解析等連絡調整会議バイオバンクWGで議論し、かつ日本製薬工業協会のヒアリングを経て決定。
- ・ EDCシステムの使用説明会を2022年1月20日にウェブで開催し、IRB承認施設から臨床情報入力を開始
- ・ 収集項目、一括読込用エクセルファイルはマイナーアップデートを継続
- ・ 2022年度末までに9558例の登録

# レポート作成システムの構築 (1/2)



- 全ゲノム解析標準レポートに掲載する情報についてはA班内ヒアリング
- 全ゲノム解析標準レポートの医療施設への返却システムについては2022年5月31日にA班 (+AMED) との会議で決定
- 医科研から送られてきた変異リストに対して、それに基づいてアノテーションをし、全ゲノム解析標準レポートを作成して医療施設へ配布するシステムを、2022年度内に完成

# レポート作成システムの構築 (2/2)

全ゲノム解析レポート（以下、全ゲノムレポート）は解析センターから受領する遺伝子変異データに対して、候補薬剤および臨床試験の情報を付与した患者還元のためのレポートです。以下の8項目から構成されます。次ページからレポートの主要要素である赤枠で示した3項目について説明します。

項番	項目	内容
1	基本項目	症例情報、測定品質に関する情報を記載します。
2	調査結果	検出された変異の数や、マーカー、エビデンスレベル、エビデンスタイプなどに関する情報を記載します。
3	候補となる臨床試験一覧	検出された変異を対象とする臨床試験の情報を記載します。
4	参考文献	検出されたマーカーに関する論文など、参考となる文献の情報を記載します。
5	使用ソフトウェアバージョン	全ゲノムレポートを生成する際に使用した、ソフトウェアのバージョンおよびデータベースのバージョンを記載します。
6	エビデンスレベル定義	治療効果に関するエビデンスレベルの分類について記載します。
7	エビデンスタイプ分類	エビデンスタイプの分類について記載します。
8	マーカー欄記載項目	マーカー欄の各行に記載される項目の説明を記載します。

## 3 候補となる臨床試験一覧

※ 下記の治験・臨床試験については、詳細な適格基準・除外基準に合致しているか否か、患者登録受付中であるか否か、「実施機関（連絡先）」への確認が必要となります。

### 臨床試験一覧

#### ● 1

マーカー番号	1-1, 2-1	試験名称[試験ID (データ更新日)]
フェーズ	フェーズ2	特定の固形がん患者を対象としたMK-7684Aの単独療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を評価する試験 [IRCT2031210335 (2021/10/28)]
薬剤名	Vibostolimab / ヘムプロリズマブ, ヘムプロリズマブ, レンパチニブメシル酸塩	
がん種	特定の固形がん	
実施機関	MSD株式会社	
連絡先	msdjrct@merck.com	

#### ● 2

マーカー番号	1-1, 2-1	試験名称[試験ID (データ更新日)]
--------	----------	---------------------

## 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、構造異型 (体細胞変異)	塩基置換、挿入、欠失 (生殖細胞系列変異)
4	2	2	2

### その他のバイオマーカー検出数

2

### 承認薬・臨床試験

▲ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。

国内承認薬	国内臨床試験中	国内適応外薬	FDA承認薬	FDA適応外薬
6	31	9	7	12

### 遺伝子変異以外のバイオマーカー

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験の詳細情報へのリンクです。

No.	マーカー	枝番	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤	薬剤への到達性
1	MSI high 57.89%	1	Predictive	Sensitivity/Response	A	pembrolizumab ■ 1	国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (7件) ● 1-2
		2	Predictive	Sensitivity/Response	C	ipilimumab + nivolumab ■ 1	国内適応外薬 FDA適応外薬
		3	Predictive	Sensitivity/Response	C	nivolumab ■ 1	国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (11件) ● 3, 7-16
		4	Oncogenic	Oncogenic	F ■ 3, 4		
		5				ABBV-CLS-484 + axitinib (Trial Condition Match) ■ 28	国内臨床試験中 (1件) ● 7
		6				ABBV-CLS-484 + cabozantinib (Trial Condition Match) ■ 28	国内臨床試験中 (1件) ● 7





# 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

国立国際医療研究センター (NCGM)  
徳永 勝士

# 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：研究体制

**研究代表者**  
国土 典宏  
国立国際医療研究センター(NCGM)

**研究副代表**  
水澤 英洋  
国立精神神経医療研究センター(NCNP)

**ゲノム基盤**  
徳永 勝士  
国立国際医療研究センター(NCGM)

**臨床情報**  
山野 嘉久  
(聖マリアンナ医科大学)

**単一遺伝子疾患**  
小崎 健次郎  
(慶應義塾大学)  
辻 省次  
(東京大学)  
西野 一三  
(NCNP)  
小室 一成  
(東京大学)

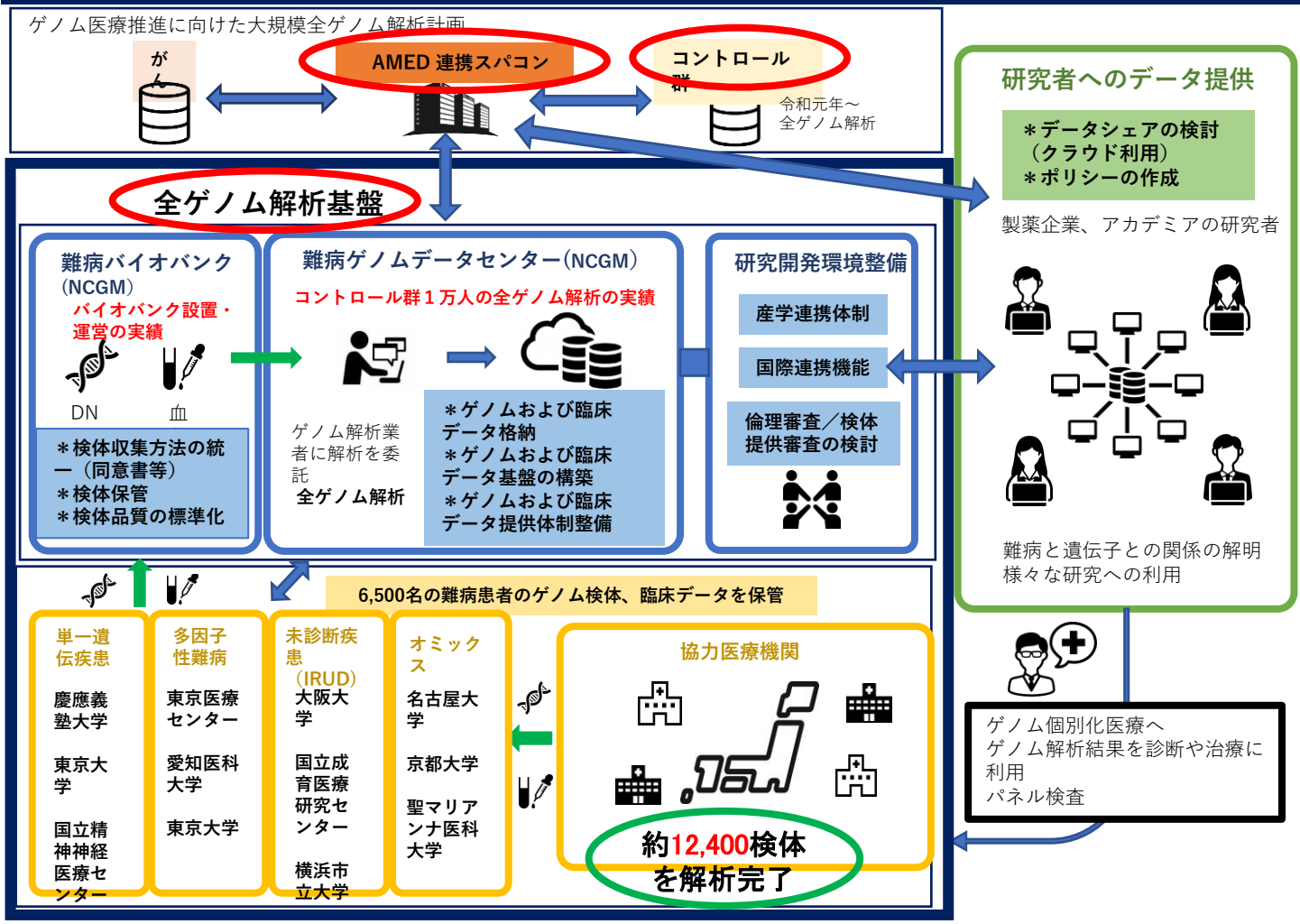
**多因子性難病**  
岩田 岳  
(東京医療センター)  
祖父江 元  
(愛知医科大学)  
戸田 達史  
(東京大学)

**未診断疾患**  
朝野 仁裕  
(大阪大学)  
松原 洋一  
(国立成育医療研究センター)  
松本 直通  
(横浜市立大学)

**オミックス**  
小川 誠司  
(京都大学)  
荻 朋男  
(名古屋大学)  
松田 文彦  
(京都大学)



# 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(概要図)



# 全ゲノム解析基盤における研究開発のあゆみ

- 代表研究機関・国立国際医療研究センターで倫理申請・承認（2020年11月）
- 分担研究機関向けに検体・臨床情報提供手引きを作成、依頼（2020年12月）
- 検体管理システム（統合ID採番・管理）の開発・運用開始（2021年3月）
- 全ゲノムシーケンスの委託解析（2020年12月より）
- 臨床情報データベースの仕様策定(2021年1月より)
- 事業広報のためのホームページ開設（2021年10月）

<https://rare-disease-wgs.jp/>

- 当初目標の解析数(6500検体)を達成(2021年度)
- 研究期間全体で**8,033症例12,408検体**完了

# まとめ

- ゲノム医療の実現に貢献する「難病全ゲノム先行解析プロジェクト」を2020年10月より開始し2023年3月終了した。
- 研究代表者、副代表者、ゲノム基盤および臨床情報担当者と14人の分担研究者によって実施した。
- 分担研究者が収集した難病患者・家族検体を、ゲノム基盤担当者が受けて全ゲノム解析を実施し、その結果に分担研究者が専門的な解析を加え、新規病因遺伝子が見出されている。
- 2年半の研究開発で8,033症例12,408検体の解析を完了した。
- ゲノム情報・臨床情報のデータベースを国立国際医療研究センター内に構築・格納した。
- 2023年3月から「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」として新規の課題を開始した。