

実践編

がんの全ゲノム解析

令和5年度

目次

#	内容	執筆者
第Ⅰ章	全ゲノム解析の臨床活用概要	深田一平 上野貴之
第Ⅱ章	結果レポートの読み方	芹澤昌邦
第Ⅲ章	適切な薬剤選択	小山隆文、角南久仁子 南谷泰仁
第Ⅳ章	二次的所見の検討	平田真 吉田輝彦

用語の前提

本テキストでは下記に基づいて説明する。

変異： mutationに対応した和訳として使用する。本来、mutationは、例えばリファレンスゲノムと比較した際に見つかるゲノムの違いやがんゲノムで生じている後天的な変化の両方の意味を持つ言葉である。また、pathogenic（病原性）、またはnon-pathogenic（非病原性）のような特定の意味はない。特に、先天的な変異は生殖細胞系列変異、後天的な変異は体細胞変異と呼ばれる。最近はvariantをmutationと同義な言葉として使用することが増えてきている。SNVは一塩基変異（Single Nucleotide Variant）を示す。

多型： polymorphismに対応した和訳であり、一般集団において1%以上のアリル頻度で見られる変異を表すことが多い。SNPは一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism）を示す。

CNVとSV： Copy Number Variant/Copy Number VariationとStructural Variant/Variationの略語とする。Copy Number Variation/Structural Variationの場合は生殖細胞系列変異の場合を、Copy Number Variant/Structural Variantの場合は生殖細胞系列変異と体細胞変異（後天的な変異）も含む用語を示す。日本語では、CNVはコピー数変異またはコピー数異常、SVは構造変異または構造異常と呼ぶことが多い。「異常」と呼ばれる際には正常ゲノムと比較して見出された体細胞変異や病原性に関連する生殖細胞系列変異のことを示している。

第 I 章

全ゲノム解析の臨床活用概要

がん研究会有明病院 ゲノム診療部 医長 **深田 一平**

がん研究会有明病院 がんゲノム医療開発部 部長 **上野 貴之**

- ✓ 諸外国におけるゲノム研究の取組み
- ✓ 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けた体制構築の概要
- ✓ 全ゲノム解析等実行計画の目的と出口戦略

- ✓ 諸外国におけるゲノム研究の取組み
- ✓ 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けた体制構築の概要
- ✓ 全ゲノム解析等実行計画の目的と出口戦略

Precision Medicine (個別化医療)



2015年一般教書演説

“the right treatments at the right time, every time, to the right person.”





医師は常に、個々の患者さんの違いを認識し、患者さん個々人に最適な治療を提供しようとして続けてきた。

輸血する時には、血液型を調べる必要がある。これは偉大な発見だった。

どうして、がんを治すために、遺伝情報を簡単に利用することができないのか？ どうして、最適の薬剤投与量を見つけることが、体温を測るように単純にできないのか？

- *President Obama, January 30, 2015*

諸外国におけるゲノム研究の取組み（がん以外も含む）

	 米国	 英国	 仏国	 中国
名称	Precision Medicine Initiative	Genomics England	Genomic Medicine France 2025	China Precision Medicine Initiative
運営主体	NIH	Genomics England (国営企業)	Aviesan (2009年設立のコンソーシアム)	Beijing Institute of Genomics等
開始	2015年～	2013～2017年	2016年～	2016年～
目標数	100万人	10万人	23万人/年	100万人
予算	2.15億ドル (2016年度) (がん;0.7億ドル)	3.1億ポンド (2013-17)	6.7億ユーロ (6年間)	92億ドル (15年間)
備考		2018/12/5 公表 10万ゲノムの解析終了		10万人の新生児全ゲノムシーケンス計画も開始



Genomic Medicine Sweden (2017年9月にスタートアップミーティング)
10年で10万人の全ゲノムシーケンスをおこない、ゲノム医療技術の開発を目指す

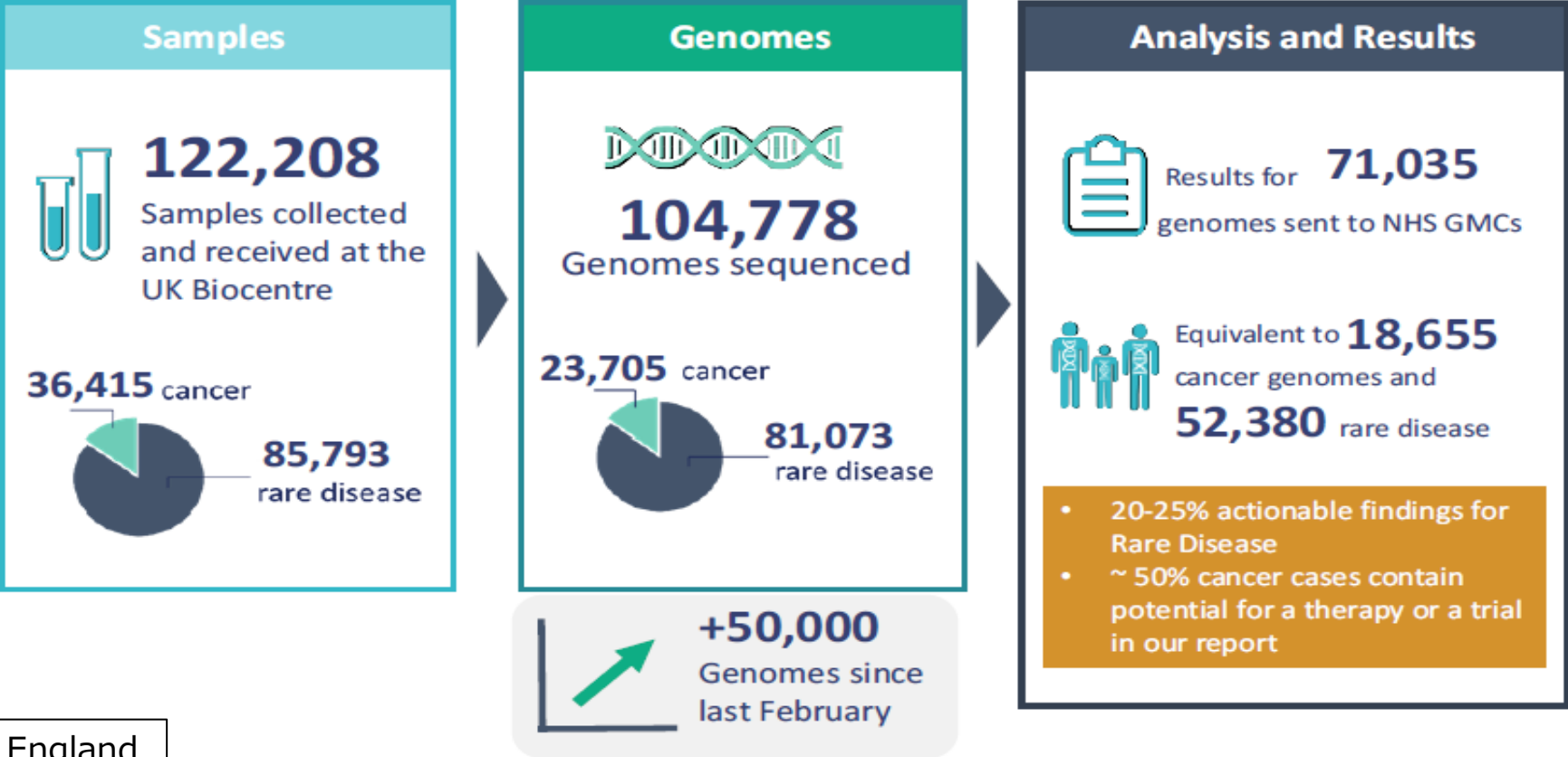
令和5年度がんの全ゲノム解析に関する人材育成推進事業

Genomics Englandの取組み

The end of the beginning....



Figures as at 01/03/2019



Genomics England
Mark Bale氏ご提供

英国のゲノムビジョン



News story

Matt Hancock announces ambition to map 5 million genomes

The NHS Genomic Medicine Service is the first national genomic healthcare service in the world and will allow faster diagnosis and personalised care.

Published 2 October 2018
From [Department of Health and Social Care](#)



Related content
[National Health Service](#)
[Research, testing and star](#)

Genomics England
Chief Executive John Mattick氏ご提供

2018年10月2日に保健大臣であるマット・ハンコックが壮大なゲノム医療ビジョンを発表した。

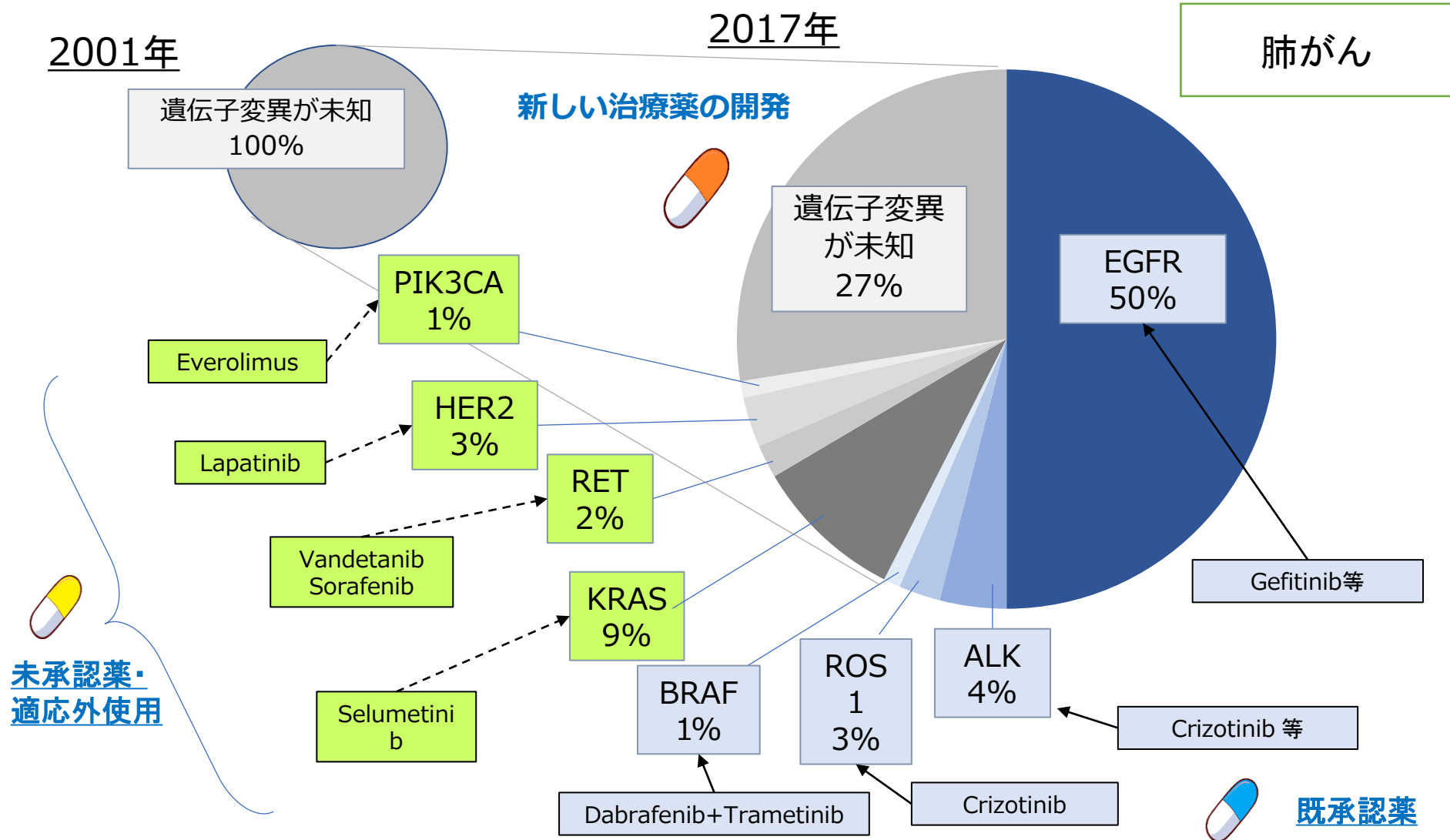
“ 今後5年間でNHSイングランドと英国バイオバンクにより、10万ゲノムプロジェクトを100万の全ゲノム解析に拡大する。 ”

“ 2019年以降、がんを含む遺伝性疾患の疑いのある重症の子供たち、および、特定の希少疾患や難治性がんの全ての成人患者に対し、NHSは全ゲノム解析の機会を提供する。 ”

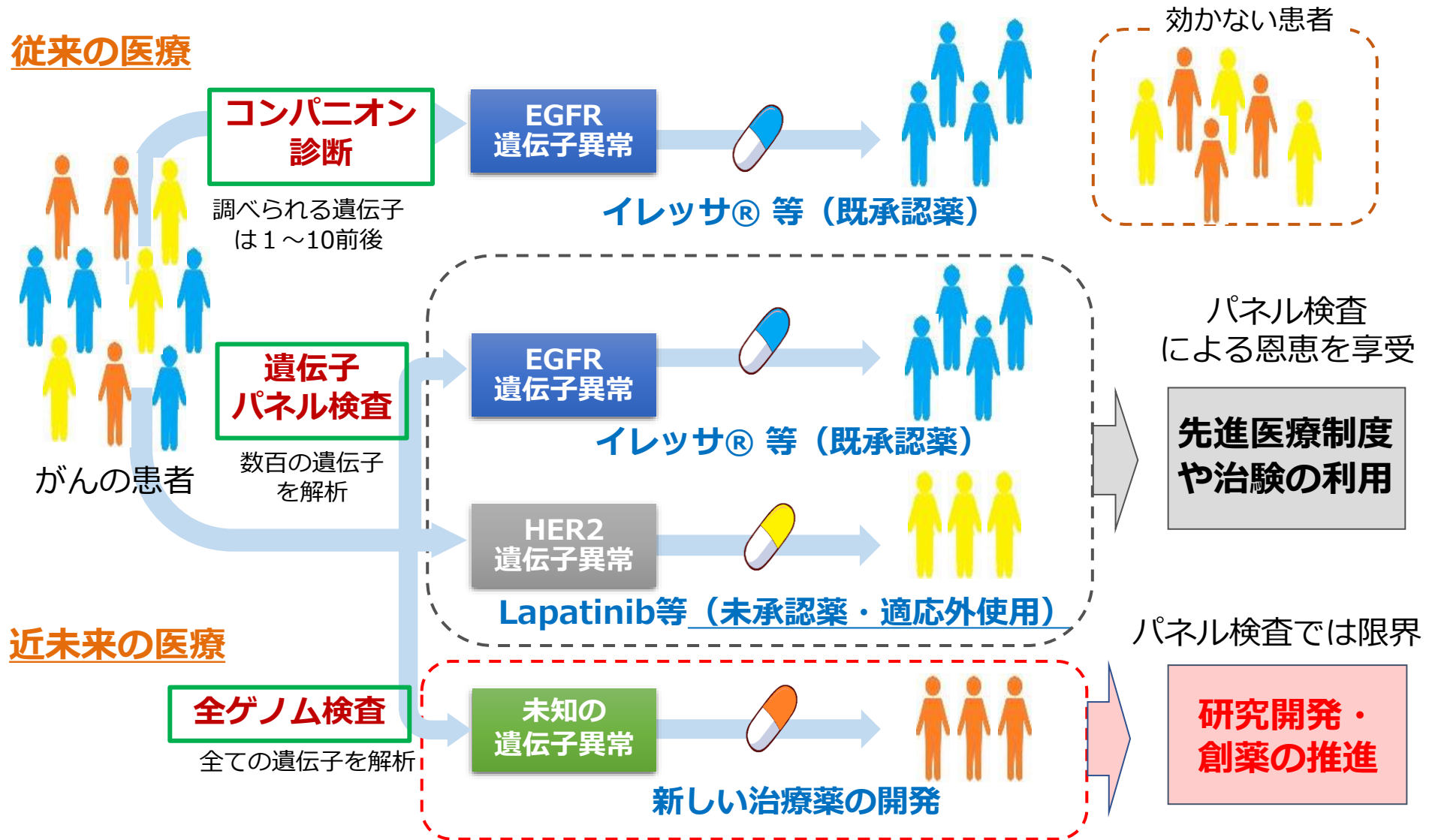
“ 今後5年の間に500万ゲノムの解析を目指す。 ”

- ✓ 諸外国におけるゲノム研究の取組み
- ✓ 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けた体制構築の概要
- ✓ 全ゲノム解析等実行計画の目的と出口戦略

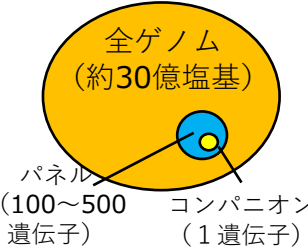
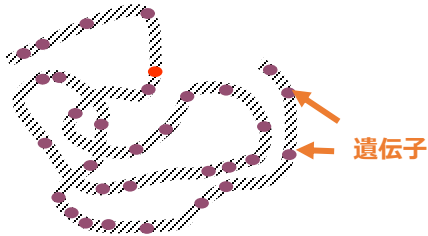
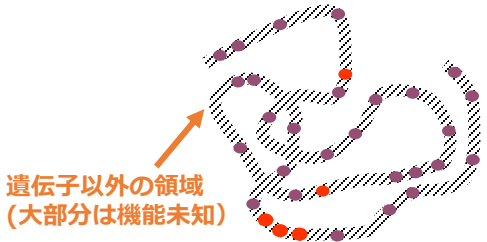

がんゲノム医療の状況 ～肺がんの場合～



ゲノム解析を用いた医療



がんゲノム医療を推進するメリット

がんゲノム検査の種類	単一遺伝子検査 (コンパニオン診断)	がん遺伝子パネル検査	全ゲノム検査
<p>対象</p>  <p>全ゲノム (約30億塩基)</p> <p>パネル (100~500 遺伝子)</p> <p>コンパニオン (1遺伝子)</p>	<ul style="list-style-type: none"> がんに関連する 1つの遺伝子  <p>遺伝子</p>	<ul style="list-style-type: none"> がんに関連する 複数の遺伝子 (100~500箇) 200万塩基対  <p>遺伝子</p> <p>遺伝子以外の領域 (大部分は機能未知)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 全てのゲノム領域 (全ての遺伝子 (約25,000箇) と全ての遺伝子以外の領域) 30億塩基対 
<p>治療との関連</p>	<ul style="list-style-type: none"> 対応する 治療薬が確立している遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> 対応している薬物療法が確立していない遺伝子も含む 	<ul style="list-style-type: none"> 機能がわかっていない領域が大半を占める
<p>治療薬との関係性</p>	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的有用性は確立 遺伝子変異に対応する治療薬あり 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床応用できるレベルに到達しており、遺伝子変異に対応する 治療薬も一部あり (多くは保険適用外・未承認薬) 	<ul style="list-style-type: none"> 既知の部分 (コンパニオン診断やパネル検査) 以外は 研究中
<p>臨床現場での活用</p>	<ul style="list-style-type: none"> 既に保険適用 各医療機関、衛生検査所で実施可 	<ul style="list-style-type: none"> 2019年6月から保険適用 がんゲノム医療中核拠点/拠点/連携病院に限定 	<ul style="list-style-type: none"> 研究として実施
<p>患者へのメリット</p>	<ul style="list-style-type: none"> 個々の患者にゲノム変異に基づき医薬品を投与 肺がんにおける、イレッサの事例 (無効例への投与を回避し、奏効率が向上) 	<ul style="list-style-type: none"> 個々の患者におけるゲノム変異情報に着目した医薬品の使用が期待される(臨床試験や医師主導治験等) 現時点では、パネル検査により治験等の 新たな治療が受けられる患者の割合は 約10%程度 ゲノムデータ等を集約・管理・利活用するプラットフォームを活用して、 新たな医薬品や治療法の開発を実現 	<ul style="list-style-type: none"> 全ゲノム解析により未解明な領域が探索できる がんの原因究明やそれに基づく新たな診断・治療法の開発等を期待 がんをはじめ、難病や希少疾患等の診断や治療方法の開発にもつながる可能性

全ゲノム解析等実行計画（第1版）

全ゲノム解析の目的

- **全ゲノム解析等は**、一人ひとりの治療精度を格段に向上させ、治療法のない患者に新たな治療を提供するといったがんや難病等の医療の発展や、個別化医療の推進等、**がんや難病等患者のより良い医療の推進のために実施**する。

具体的な進め方

- **がんの全ゲノム解析等**を進めるにあたり、まず先行解析で日本人のゲノム変異の特性を明らかにし、本格解析の方針決定と体制整備を進める。このため、最大3年程度を目処に当面は、**主要なバイオバンクの検体（現在保存されている最大6.4万症例（13万ゲノム））及び今後提供される新たな検体数 α を解析対象**とする。
- がんの先行解析では、そのうち、当面は解析結果の利用等に係る患者同意の取得の有無、保管検体が解析に十分な品質なのか、臨床情報の有無等の条件を満たして研究利用が可能なものを抽出した上で、**5年生存率が低い難治性のがんや稀な遺伝子変化が原因となることが多い希少がん（小児がんを含む）、遺伝性のがん（小児がんを含む）（約1.6万症例（3.3万ゲノム））及び今後提供される新たな検体数 β** について現行の人材設備等で解析が可能な範囲で全ゲノム解析等を行う。※有識者会議での意見、体制整備や人材育成等の必要性を踏まえ、これらのがん種を優先して全ゲノム解析等を実施
- **難病の全ゲノム解析等**を進めるに当たり、まず先行解析で本格解析の方針決定と体制整備を進める。このため、最大3年程度を目処に当面は、**ゲノム解析拠点の検体（現在保存されている最大約2.8万症例（約3.6万ゲノム））及び今後提供される新たな検体数 α を解析対象**とする。
- 難病の先行解析では、そのうち、当面は解析結果の利用等に係る患者同意の取得の有無、保管検体が解析に十分な品質なのか、臨床情報の有無等の条件を満たして研究利用が可能なものを抽出した上で、**単一遺伝子性疾患、多因子性疾患、診断困難な疾患に分類し、成果が期待できる疾患（約5500症例（6500ゲノム））及び今後提供される新たな検体数 β** について現行の人材設備等で解析が可能な範囲で全ゲノム解析等を行う。※有識者会議での意見、体制整備や人材育成等の必要性を踏まえ、これらの疾患を優先して全ゲノム解析等を実施
- がん・難病の先行解析後の本格解析では、先行解析の結果や国内外の研究動向等を踏まえ、新たな診断・治療等の研究開発が期待される場合等に数値目標を明確にして、新規検体を収集して実施する。数値目標は、必要に応じて随時見直していく。

体制整備・人材育成・今後検討すべき事項

- 本格解析に向けた**体制整備・人材育成、倫理的・法的・社会的な課題**への対応、産学連携・情報共有の体制構築、知的財産等・費用負担の考え方、先行研究との連携について引き続き検討を進める。

全ゲノム解析等実行計画の推進（政府方針など）

■ 経済財政運営と改革の基本方針2023（令和5年6月16日閣議決定）

創薬力強化に向けて、革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発強化、研究開発型のビジネスモデルへの転換促進等を行うため、保険収載時を始めとするイノベーションの適切な評価などの更なる薬価上の措置、**全ゲノム解析等に係る計画（※）の推進を通じた情報基盤（※※）の整備や患者への還元等の解析結果の利活用に係る体制整備**、大学発を含むスタートアップへの伴走支援、臨床開発・薬事規制調和に向けたアジア拠点の強化、国際共同治験に参加するための日本人データの要否の整理、小児用・希少疾病用等の未承認薬の解消に向けた薬事上の措置と承認審査体制の強化等を推進する。これらにより、ドラッグラグ・ドラッグロスの問題に対応する。

（※） **「全ゲノム解析等実行計画2022」（令和4年9月30日厚生労働省）**。

（※※） **マルチオミクス（網羅的な生体分子についての情報）解析の結果と臨床情報**を含む。

■ 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画（令和5年6月16日閣議決定）

がん・難病の**全ゲノム解析（DNAが持つ全ての遺伝情報の解析）**について、引き続き、10万ゲノム規模に向けて解析し、その結果の**患者への還元と情報基盤の整備**を着実に進めるとともに、**事業実施組織について、2025年度の発足に向け、本年度内を目途に法人形態を決定する**。この事業実施組織や、ゲノムのバイオバンクが中心となって、医学・薬学にとどまらず、バイオ、数理科学等の異分野まで含めた、関係する医療機関、研究機関、スタートアップ等の企業と連携し、**全ゲノム解析**や**マルチオミクス解析**（特定の症例に対し、DNA解析、RNA解析、タンパク質解析等の複数の手法で統合的・網羅的に解析する方法）の結果や臨床情報等を利活用し、創薬の成功率の向上を図る。

■ 統合イノベーション戦略2023（令和5年6月9日閣議決定）

「全ゲノム解析等実行計画2022」（2022年9月策定）を着実に推進し、質の高い医療を届けるため、がんや難病患者から得られる**全ゲノムデータ等を搭載した質の高い情報基盤**を構築し、民間企業やアカデミア等へその利活用を促すことにより、新規治療法等の開発を目指す。**解析結果等の速やかな日常診療への導入**や**新たな個別化医療の実現も推進**し、こうした取組の運用を担う**事業実施組織の設置**に向けた検討を進める。

「全ゲノム解析等実行計画」2022概要

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1-1

目的

- これまでの先行解析においては、解析結果をより早期に日常診療へ導入し、新たな個別化医療等の推進を進めてきた。
- 今後の本格解析においては、国民へ質の高い医療を届け、将来的な「がん・難病等の克服」を目指す。そのためには、戦略的なデータの蓄積を進め、それらを用いた研究・創薬等を促進することが重要であることから、本実行計画においては、全ゲノム解析等の解析結果を研究・創薬等に活用することを推進する。

	令和元年度～3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度	令和7年度～
解析フェーズ	先行解析（既存検体） ○○○○○○○○	本格解析（新規患者の検体）			
実行計画	第1版 ○本格解析の方針決定と体制整備	実行計画2022 ○戦略的なデータの蓄積 ○解析結果の日常診療への早期導入 ○新たな個別化医療の実現 ⇒ 国民へ質の高い医療を届ける			
解析実績・予定	約19,200症例 ・がん領域(※1)：約13,700症例 (新規患者 600症例を含む) ・難病領域(※2)：約5,500症例	○10万ゲノム規模を目指した解析のほか、マルチ・オミックス（網羅的な生体分子についての情報）解析を予定。			
患者還元	○患者還元体制の構築	○患者が、地域によらず、全ゲノム解析等の解析結果に基づく質の高い医療を受けられるようにする。			
情報基盤	○技術的課題の検証 ○統一パイプライン構築	○がん・難病に係る創薬推進等のため、臨床情報と全ゲノム解析の結果等の情報を連携させ搭載する情報基盤を構築し、その利活用に係る環境を整備する。			
事業実施組織	○本格解析に向けて事業実施組織に係る事項について検討	○令和4年度中に事業実施準備室を国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部（JH:Japan Health Research Promotion Bureau）内に設置し、組織、構成等を検討する。 ○厚生労働省が主体となって、令和7年度からの事業実施組織の発足のため、令和5年度をめどに最も相応しい事業実施組織の組織形態を決定する。			
ELSI・PPI	○本格解析に向けてELSI・PPIに係る事項について検討	○事業実施組織にELSI部門を設置し、専門性を備えた人員を配置して、事業全体としてELSIに適切に配慮しつつ計画を実施するために必要な取り組みについて、検討、対応を行う。 ○事業実施組織に患者・市民参画部門を設置することに加え、本計画に参画する研究機関・医療機関においても患者・市民の視点を取り入れるための体制を設ける。			

令和3～4年度AMED研究班の概要（がん領域）

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経て患者還元を行う。

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）

C班：A、B班において解析対象になったがん患者について、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臨床解析を行う。また、解析・データセンターの構築に向け高度な横断的解析、データ共有システムの構築等にも取り組む。

公募の種類	がん種	代表者	研究代表機関	R3症例数	R4症例数	追加医療機関
A班： 患者還元班 （体制構築班）	難治性がん等	山本昇	国立がん中央	500症例	600症例 + α	国立がん 東病院 成育医療研究センター 岡山大学病院
	難治性がん等	浦上研一	静岡がんセンター	500症例	600症例 + α	近畿大学病院
	難治性がん等	上野貴之	がん研有明病院	500症例	600症例 + α	慶應義塾大学病院 大阪大学病院
B班： 患者還元班 （領域別班）	消化器がん	柴田龍弘	東京大学	1400症例		
	血液がん	南谷泰仁	京都大学	1400症例		
	小児がん	加藤元博	東京大学	1400症例		
	希少がん	松田浩一	東京大学	1400症例		
	婦人科がん	森誠一	がん研有明病院	1400症例		
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん中央	1400症例		
C班：解析班		井本清哉	東京大学医科学研究所	A班、B班 合わせ9900症 例の解析	①集中管理チーム、②ゲノム解析チーム、③臨床情報 チーム、④レポート作成チーム、⑤データ共有チーム、 ⑥出口戦略チーム	

令和2年度～令和5年度 これまでの全ゲノム解析等の報告

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1

出検症例数

(単位：症例数)

Total

20,697

がん領域

12,664

難病領域

8,033

ゲノムデータ 格納症例数

(単位：症例数)

Total

20,057

がん領域

12,024

難病領域

8,033

A班の研究成果（がん領域）

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）

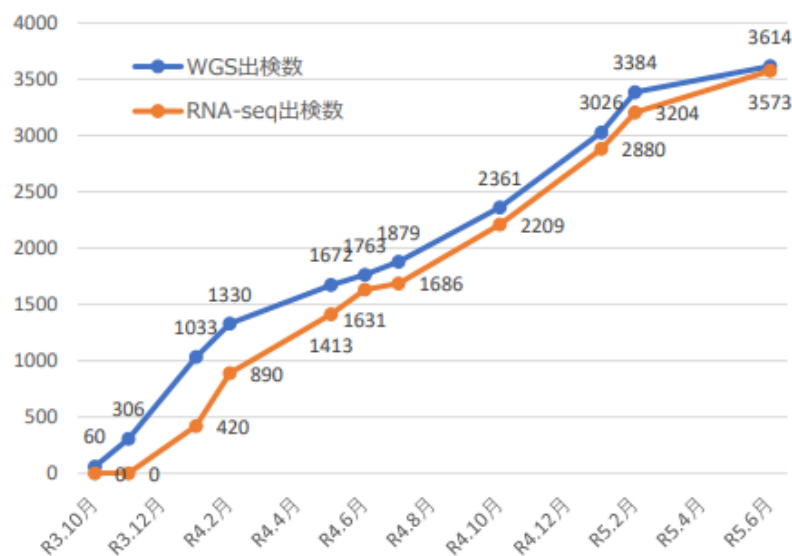
研究代表機関

- ・ 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

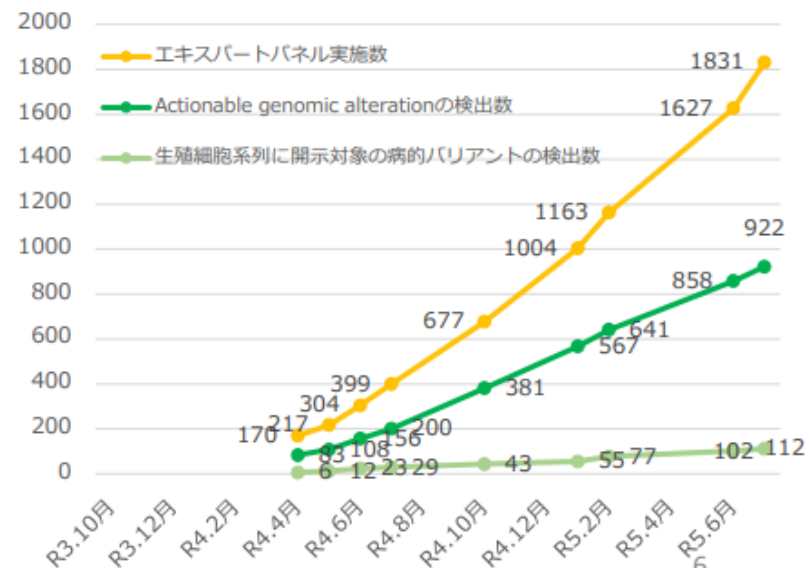
分担医療機関

- ・ 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



WGSが臨床的に有用であった代表例（角南班）

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

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::PDGFB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

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

WGSが診断・治療に有用であった症例報告（浦上班）

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

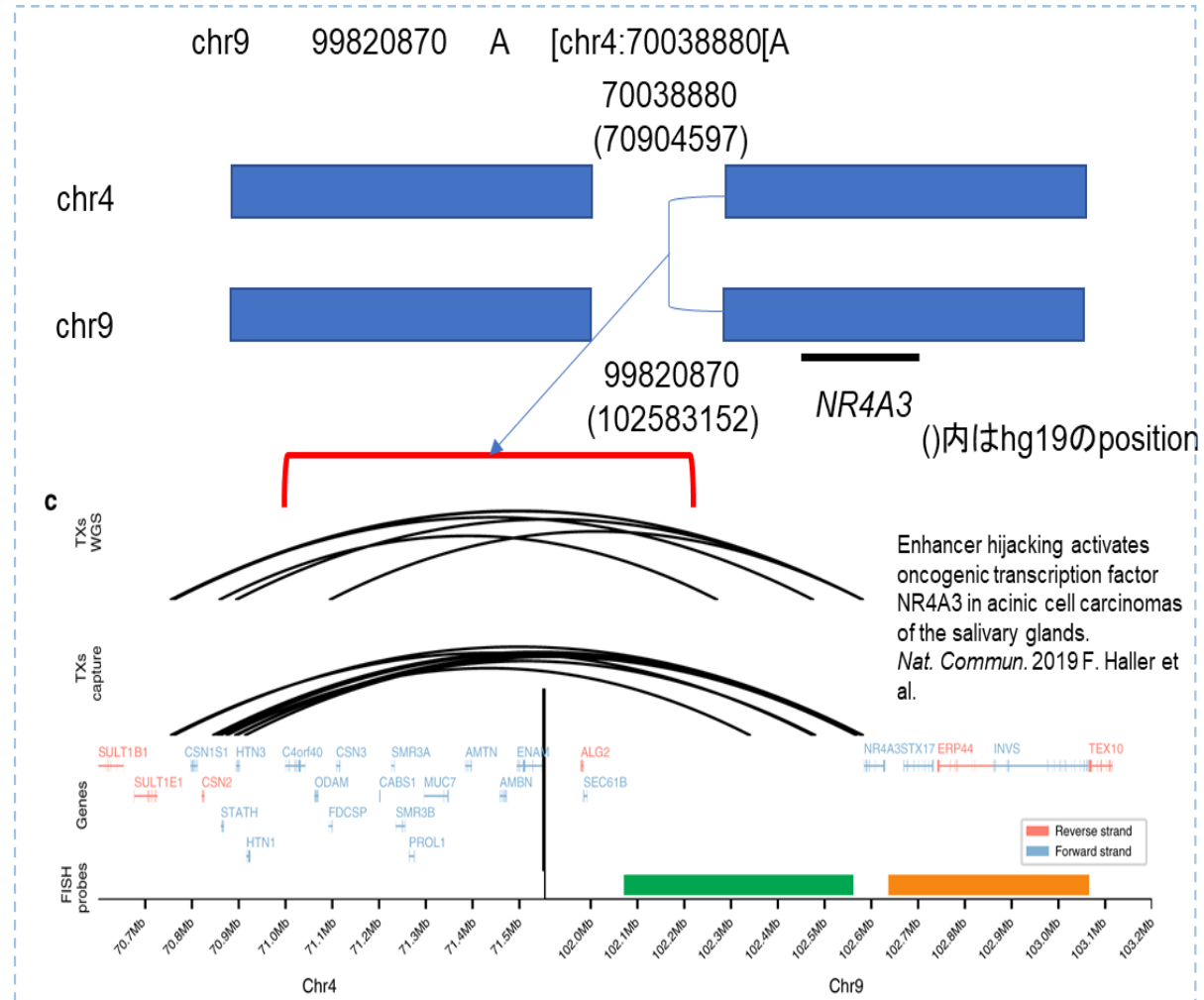
- 【症例1】 80代 男性 頭頸部がん、間葉系腫瘍疑い（SNV・Indel：なし、CNV：なし）
病理でがん種が決められないところに、特徴的な融合遺伝子“*PAX3-MAML3*”をWGSで検出し、“Biphenotypic Sinonasal sarcoma”の診断に至った。
- 【症例2】 70代 男性 腺様嚢胞がん（SNV・Indel：なし、CNV：*TP53*）
特徴的な*MYB-NF1B*が病理で陰性となっていたところに、もうひとつの特徴的な“*MYBL1-NF1B*”をWGSで確認できたことで、診断の参考情報となった。RNA-seqでも確認。
- 【症例3】 70代 女性 孤立性線維性腫瘍（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。

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。



AMED研究 患者還元班のこれまでの成果（がん領域）

令和5年3月9日
第14回全ゲノム解析等の推進
に関する専門委員会 資料1-1

R3年度：3医療機関において、600症例の前向き症例
R4年度：6医療機関が追加され、全体で2000症例を解析予定
解析結果に基づく治療へのつながりの構築を進める。

全ゲノム解析等の結果に基づくエキスパートパネル実施：1,163症例
(令和5年2月20日時点)

治療薬の選択やがん種の診断、遺伝性疾患の診断に有用なActionable
変異の検出：641症例

既存の検査では検出
できないがんに関与
するゲノム異常の検
出：143症例

全ゲノム解析の
結果が診断に有
用であった例：
51症例

がん以外の疾患に
関与する可能性が
高いゲノム異常の
検出：52症例

*症例数は延べ数

既存の
治療薬

出口戦略の加速による創薬の促進や患者還元の拡大

- 新規に発見した異常に対する**新規治療薬の開発**
- 全ゲノム解析等の結果に基づく既存の治療薬の**適応拡大**
- 新しい**診断技術の確立**
- 遺伝情報に基づく**疾患の予防**

新たな取組に関する検討状況（ロングリード、マルチオミクス解析など）

AMED調整費提案

3_調整費

● 提案コンセプト

大規模なロングリード解析による全ゲノム解析を主軸としたマルチオミクス解析実施のための実行可能性、実施意義の検証

→ 全ゲノム解析プラットフォームの高度化、創薬研究の基盤整備

● 世界情勢

<ロングリード解析の技術革新>

- ✓ 従来のWGS（ショートリード）と同等の精度での解析、ウルトラロングリード解析の登場など技術革新がめざましく、その結果、ロングリードシーケンスにより、これまでテロメアやセントロメアの領域に多く存在する繰り返し配列等のため未解読であった領域を含むヒトゲノムの完全長が解読され、令和4年4月にScience誌に成果論文の特集号が報告された。完全長の8%に相当する領域が未解読であったこと、新たに解読された領域には99個の新規遺伝子が存在すること、などが示された。(4/1, science)
- ✓ 従来から、大きなゲノムの構造異常やウイルスゲノムの挿入、がん特有の病的なRNAアイソフォームの同定など、ロングリード解析のがん全ゲノム解析への寄与は大いに期待されていた。これに加え、今回のロングリード解析の技術革新によりロングリード解析でしか正確に解析出来ない領域から数万、数十万の変異（挿入/欠損、点変異）が検出されることが報告された。(5/11, Cell Genomics)

<がんゲノム解析>

- ✓ 全ゲノム情報とエピゲノム情報等を組み合わせた統合解析が、がん種横断的かつ大規模（19がん種、3,949検体）に実施（4/8, science）などマルチオミクス解析の大規模解析が開始されている。

➡ **がん領域における研究開発は、ロングリードによる全ゲノム解析を主軸としたマルチオミクス解析が主流になると予想される。**

新たな取組に関する検討状況

● 調整費実施内容

	班	ロングリード解析の症例数と対象の例	提案コンセプト・出口戦略	C班
B班	柴田班	50例：ウイルス発がん症例等	AIを用いた簡便な画像診断技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ロングリード解析等の解析パイプライン構築 ✓ 大量のデータ受け取り、整合性確認等データセンターシステムの自動化 ✓ 統一解析パイプラインの高速化
	南谷班	50例：染色体転座症例等	ゲノム異常による影響（異常なRNA産生）解明	
	加藤班	60例：セントロメア領域に異常のある症例等 遺伝的素因の関与が想定される症例	小児がんの原因や遺伝的素因解明	
	河野班	70例：7がん種の比較、薬剤抵抗性獲得症例等	がんの多様性や、がん種横断的解析を見据えた検討	
	森班	50例：薬剤奏効性、トランスポソンの関与等から選択	バイオマーカー(免疫療法、標準治療)の開発	
A班	角南班	15例：再発難治症例	手術適応が無い再発難治症例に全ゲノム解析の恩恵を届ける。	
	浦上班	15例：間質の多いがん種	間質が多く精度の高い解析が困難な症例に全ゲノム解析の恩恵を届ける。	

*ロングリード解析 計310症例（予定）：WGS（ショートリード）ではドライバー異常が検出されなかった症例を中心に解析。

*上野班、松田班（希少がん）は、多数症例を用いたマルチオミックス解析を提案予定。

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">● 全ゲノム解析が有用ながん種・症例の絞り込み● 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● 生検検体等への対象の拡大
検査精度	<ul style="list-style-type: none">● 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● 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。● 腫瘍量の確認● 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
所用日数	<ul style="list-style-type: none">● 同意取得～結果返却までの所要時間が長い（数カ月程度）
情報解析	<ul style="list-style-type: none">● 全ゲノム解析結果の妥当性の評価（TMB、MSIなど）
同意取得	<ul style="list-style-type: none">● 患者の十分な理解を得られる説明の在り方● 説明に係る医療従事者の負担軽減、AIの活用
エキスパート パネル	<ul style="list-style-type: none">● 医療者や患者にとって分かりやすいレポートの作成● エキ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）● 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。● エキ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）

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">● EDC入力の負担軽減の方策
臨床的有用性	<ul style="list-style-type: none">● 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● 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● 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● 臨床実装に向けては、がん種などの対象設定が必要● 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● 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。● 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)● 構造異常など確認検査ができない変異への対応
研究的有用性	<ul style="list-style-type: none">● 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。
倫理的課題	<ul style="list-style-type: none">● 倫理専門家との連携、PPIの強化

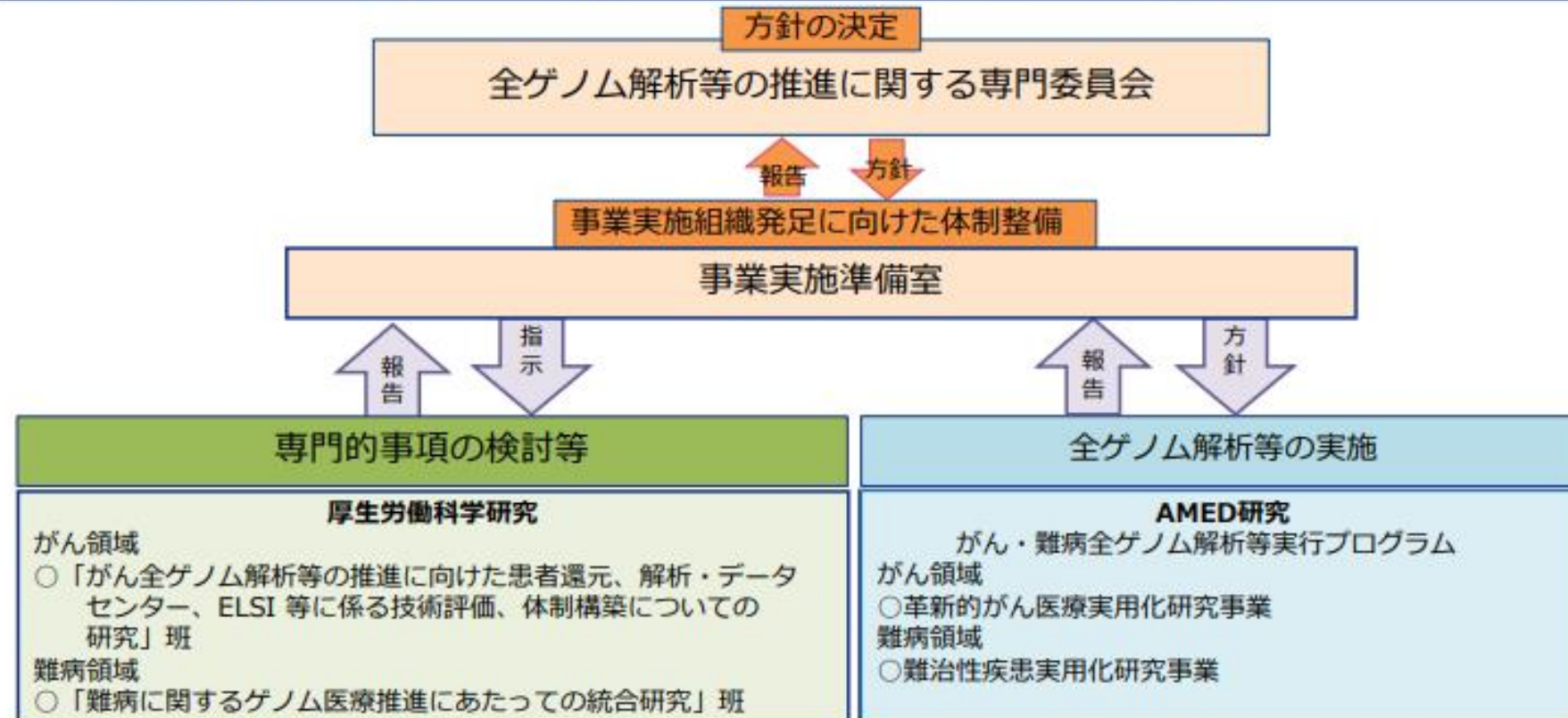
令和5年度AMED研究班の体制（がん領域）

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1-1

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			

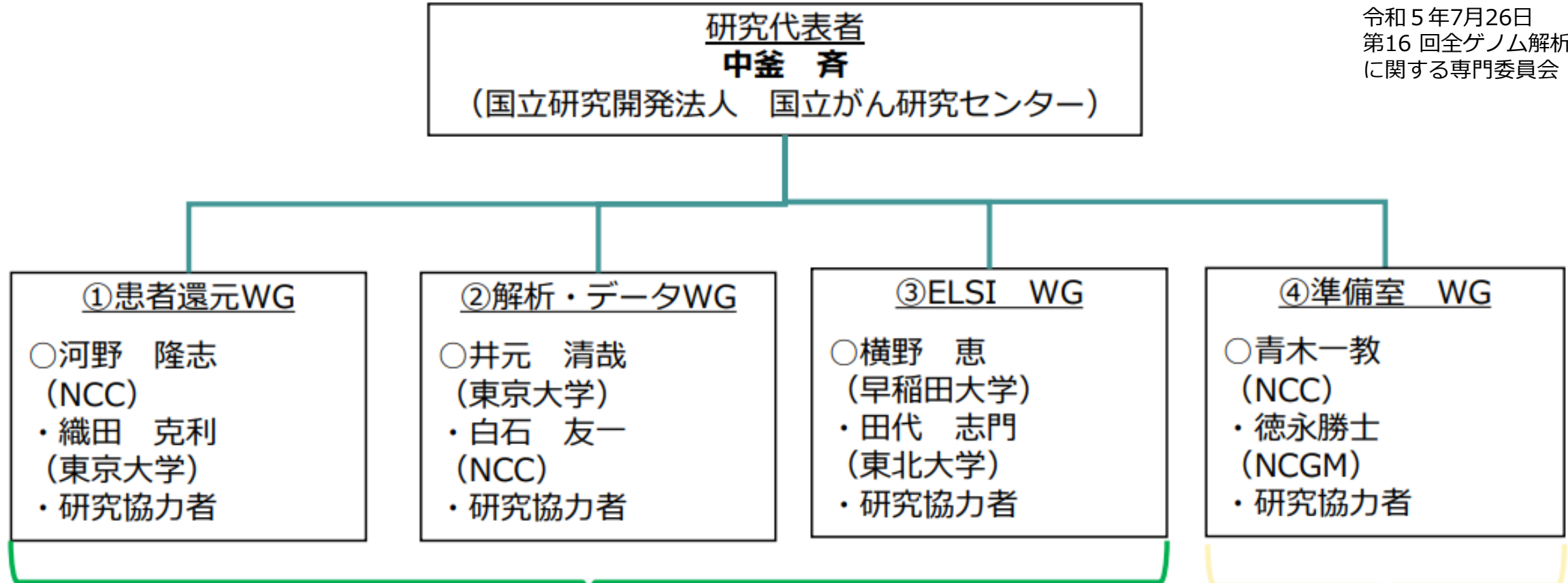
全ゲノム解析等の実施体制（令和5年度）

- 「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」は、厚生科学審議会科学技術部会の下に設置された、全ゲノム解析等の推進に関する最高意思決定機関である。専門委員会において、「全ゲノム解析等実行計画」の着実な推進に向けた協議を行うとともに、進捗等について確認し、必要な意思決定を行う。
- 「厚生労働科学研究班」は、全ゲノム解析等の実務に詳しい専門家が、専門委員会における協議に供するため、患者還元、解析・データセンター、ELSI等についての具体的な運用方法等の専門的事項について調査検討を行い、基本方針案を策定する。
- 「全ゲノム解析等に係るAMED研究班」は、解析状況等を専門委員会に報告し、AMEDによる適切な進捗管理のもと、同委員会の方針に従い、事業実施準備室と連携し、研究を行う。
- 事業実施準備室は、事業実施組織発足に向けた具体的な体制整備を行う。あわせて、創薬や診断技術の研究開発を促進し、患者にいち早く成果を届けるため、産学連携のデータ利活用の推進を図るためのコンソーシアムの発足支援を行う。



「全ゲノム解析を基盤としたがんゲノム医療の実装に向けた患者還元、解析・データセンター、ELSI体制構築についての研究」班（厚労科研中釜班）体制（令和5年度）

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1



※①、②、③のWGは、引き続き専門的事項についての検討を行う。検討内容については、事業実施準備室に共有する。

※④のWGは事業実施準備室と一体的に事業実施組織発足に向けた具体的な体制整備を進める。

全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施組織 事業概要

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1

□事業概要

名称 全ゲノム解析等実行計画に係る事業【全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施組織（仮称P）】
事業概要 全ゲノム解析等の結果および成果の速やかな患者還元の支援、個別化医療の推進、および戦略的に蓄積されたデータの利活用を推進するための情報基盤の構築・運用を行い、研究・創薬を促進し、国民へ質の高い医療を届ける。

□事業背景

近年、全ゲノム情報等を活用した研究等がグローバルに進展しており、患者起点・患者還元原則の下、患者および患者家族や市民の視点を取り入れながら、がん・難病に係る創薬推進等のため、臨床情報と全ゲノム解析の結果等の情報を連携させ搭載する情報基盤を構築し、その利活用に係る環境を早急に整備し、研究・創薬などへの活用、新たな個別化医療の導入を進めるとともに、より早期の患者還元を着実に進めて行く事が求められている。

□事業目的

国民へ質の高い医療を届け、将来的な「がん・難病等の克服」を目指す。

□基本戦略

○対象

【がん領域】 難治性のがん、希少がん、AYA世代のがん、小児がん、遺伝性のがん等
【難病領域】 単一遺伝子性疾患、多因子性疾患、診断困難な疾患に分類し、それぞれの疾患の特性に応じて成果が期待しやすい症例

○戦略

- (1) 研究・創薬などに活用するための基本戦略**
 - ・ 戦略的なデータの蓄積
 - ・ 産業界、アカデミアとの連携と能動的な支援
- (2) 早期に日常診療へ導入するための基本戦略**
 - ・ 医療機関内の体制整備支援
 - ・ 臨床研究等を通じた速やかな薬剤提供システムの構築支援
- (3) 新たな個別化医療等を実現するための基本戦略**
 - 【がん領域】 マルチオミックスデータを加えた予防法、早期発見、早期再発診断新規治療法等の研究開発
 - 【難病領域】
 - ・ 難病の早期診断：全ゲノム解析等により疾病の絞り込みが可能になると考えられる患者に対して、全ゲノム解析等を受けられる体制整備。特に患者数が少ない希少疾患については、国際共同的な枠組みの整備。
 - ・ 難病の本態解明：質の高い臨床情報と全ゲノム解析情報による難病の本態解明と、治療・診断方法の開発

□事業内容

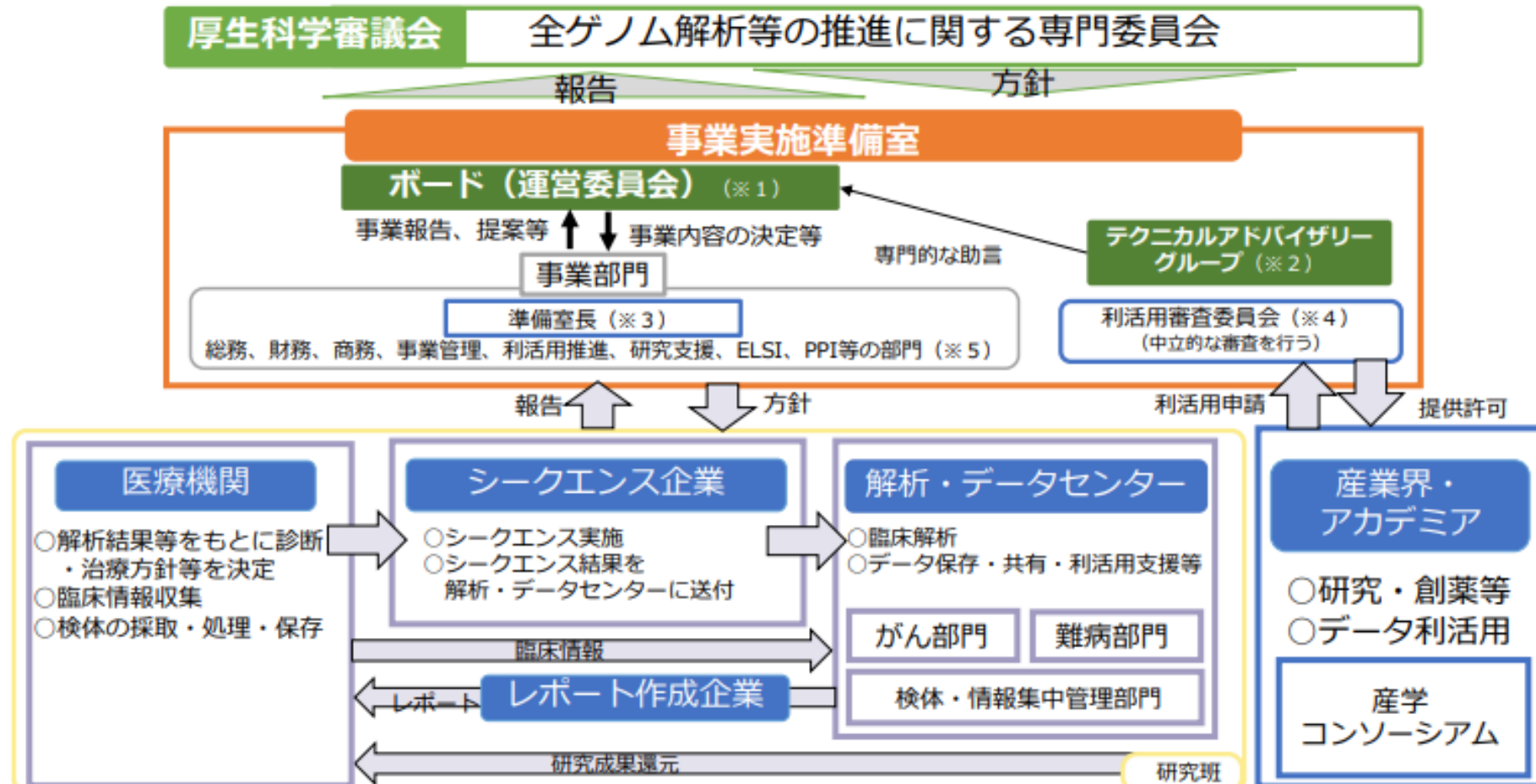
- 1) 全ゲノム解析等の結果および成果の速やかな患者還元支援**
 - ・ 医療機関の体制整備等の支援
 - ・ ICT/AI技術を用いた患者支援
- 2) 個別化医療の推進支援**
 - ・ 臨床試験、治験等の支援
- 3) 質の高い情報基盤の構築と運用**
 - ・ 戦略的なデータの収集と、セキュアな管理
 - ・ APIを用いた自動的な臨床情報収集
 - ・ アカデミア、産業界の連携等のマッチング支援等
 - ・ 迅速かつ公平で安全性の担保されたデータ等共有システムの構築と、利活用支援
- 4) 患者・市民参画推進、国民向けの情報発信・周知活動支援**
- 5) ELSI支援**
- 6) 人材育成支援**

□ボードメンバー

ボードメンバーは、総括責任者(CEO)および、アカデミアや産業界を含む幅広い分野からなる外部有識者で構成される。CEOは事業内容に必要な専門知識と経験を有する者とする。

全ゲノム解析等実行計画に係る実施体制（令和5年度）

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1



- ※1 ボードは、産業界やアカデミアを含む幅広い分野からなる外部有識者及び準備室長で構成される（座長は外部有識者）。ボードは、法人形態にかかわらず専門委員会の方針に基づき、専門的事項について適宜、テクニカルアドバイザーグループの助言を受けながら、全ての事業内容を決定・変更等する最高意思決定の権限を有する。
- ※2 テクニカルアドバイザーグループは、患者還元やELSIなどのテーマ毎に複数の委員を任命する。テクニカルアドバイザーグループが整うまでは、厚生労働科学研究班の専門WGに助言を求める。
- ※3 準備室長は、ボードにCEO（最高経営責任者）として参画し、事業の実施状況の報告や、事業内容の改善・変更等についても提案し、実行する。また、各チームリーダーを選定し、ボードの承認の下、任命する役割を担う。
- ※4 利活用審査委員会は、中立的な立場の外部有識者で構成し、利活用申請の具体的内容を審査し利活用の可否を決定する。事務局は準備室にて行う。
- ※5 事業部門が行う業務の一部を総合コンサルテーションに委託。総合コンサルテーションが実務面で準備室を支援する。※6 事業実施準備室は厚生労働科学研究として実施する。

事業実施準備室 ボード（運営委員会）メンバー

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1

立場		氏名	所属	役職
準備室長		中釜 斉	国立がん研究センター	理事長
臨床医	(がん)	上田 龍三	名古屋大学 大学院医学系研究科	特任教授
	(難病)	水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター	理事長特任補佐
ゲノム専門家		中村 祐輔	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	理事長
弁護士		吉岡 正豊	TMI総合法律事務所	弁護士/医師
経済界		栗原 美津枝	株式会社価値総合研究所/公益社団法人経済同友会	取締役会長/副代表幹事
民間企業	(製薬業界)	安川 健司	アステラス製薬株式会社/日本製薬工業協会	代表取締役会長/副会長
	(非製薬業界)	小林 憲明	一般財団法人バイオインダストリー協会	参与
コンソーシアム		松島 綱治	東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門	教授
患者・市民	(がん)	眞島 喜幸	NPO法人パンキャンジャパン/一般社団法人全国がん患者団体連合会	理事長/理事
	(難病)	森 幸子	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会/一般社団法人全国膠原病友の会	理事/代表理事
データサイエンティスト		五條堀 孝	KAUST (King Abdullah University of Science and Technology) ※サウジアラビア・アブドラ王立科学技術大学	Distinguished Professor
ELSI		位田 隆一	一般社団法人国立大学協会	専務理事

事業実施準備室メンバー（7/26時点）

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1

立場		氏名	所属	役職
室員		平子 哲夫	国立がん研究センター	理事長特任補佐
		青木 一教	国立がん研究センター 研究所	副所長
		今井 健二郎	国立国際医療研究センター 企画戦略局 研究医療部 研究医療課	課長
		田中 里沙	学校法人先端教育機構 事業構想大学院大学	学長
室併任		岡野 睦	国立国際医療研究センター	統括事務部長
臨床・患者 還元支援チーム	リーダー	上野 貴之	がん研究会有明病院 先端医療開発科 がんゲノム医療開発部	部長
	副リーダー(がん)	土原 一哉	国立がん研究センター 先端医療開発センター トランスレーショナルインフォマティクス分野	分野長
	副リーダー(難病)	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授 センター長
	マネージャー(がん)	深田 一平	がん研究会有明病院 ゲノム診療部	医長
利活用支援 チーム	リーダー	吉田 輝彦	国立がん研究センター 研究支援センター	センター長
	副リーダー(がん)	鬼頭 正博	日本製薬工業協会/田辺三菱製薬株式会社 医療政策部 イノベーション企画	課長
	副リーダー(難病)	丹澤 和雅	聖マリアンナ医科大学 臨床研究データセンター	参与
	マネージャー(がん)	温川 恭至	国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター 情報利活用戦略室	主任研究員
	マネージャー(難病)	夏目 やよい	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 バイオインフォマティクスプロジェクト	プロジェクトリーダー
コンソーシアム 設置支援 委員会	委員長	松島 綱治	東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門	教授
	アカデミア(がん)	吉田 輝彦	国立がん研究センター 研究支援センター	センター長
	アカデミア(がん)	石川 俊平	東京大学 医学部・大学院医学系研究科 衛生学分野	教授
	アカデミア(難病)	丹澤 和雅	聖マリアンナ医科大学 臨床研究データセンター	参与
	アカデミア(難病)	夏目 やよい	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 バイオインフォマティクスプロジェクト	プロジェクトリーダー
	産業	小林 憲明	一般財団法人バイオインダストリー協会	参与
	産業	鬼頭 正博	日本製薬工業協会 イノベーション推進部会（田辺三菱製薬(株)）	部会長
	産業	白神 昇平	日本製薬工業協会 イノベーション推進部会（アステラス製薬(株)）	副部会長
	産業	安中 良輔	日本製薬工業協会 イノベーション推進部会（第一三共(株)）	委員
解析・DC運営 チーム	リーダー	井元 清哉	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 健康医療インテリジェンス分野 シーケンスデータ情報処理分野	教授
	副リーダー(がん)	加藤 護	国立がん研究センター 生物情報学分野	分野長
	副リーダー(難病)	徳永 勝士	国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト	プロジェクト長
	マネージャー(がん)	山口 類	愛知県がんセンター システム解析学分野	分野長
	マネージャー(難病)	河合 洋介	国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト	副プロジェクト長
	メンバー	松田 浩一	東京大学 大学院新領域創成科学研究科	教授

事業実施準備室メンバー（7/26時点）

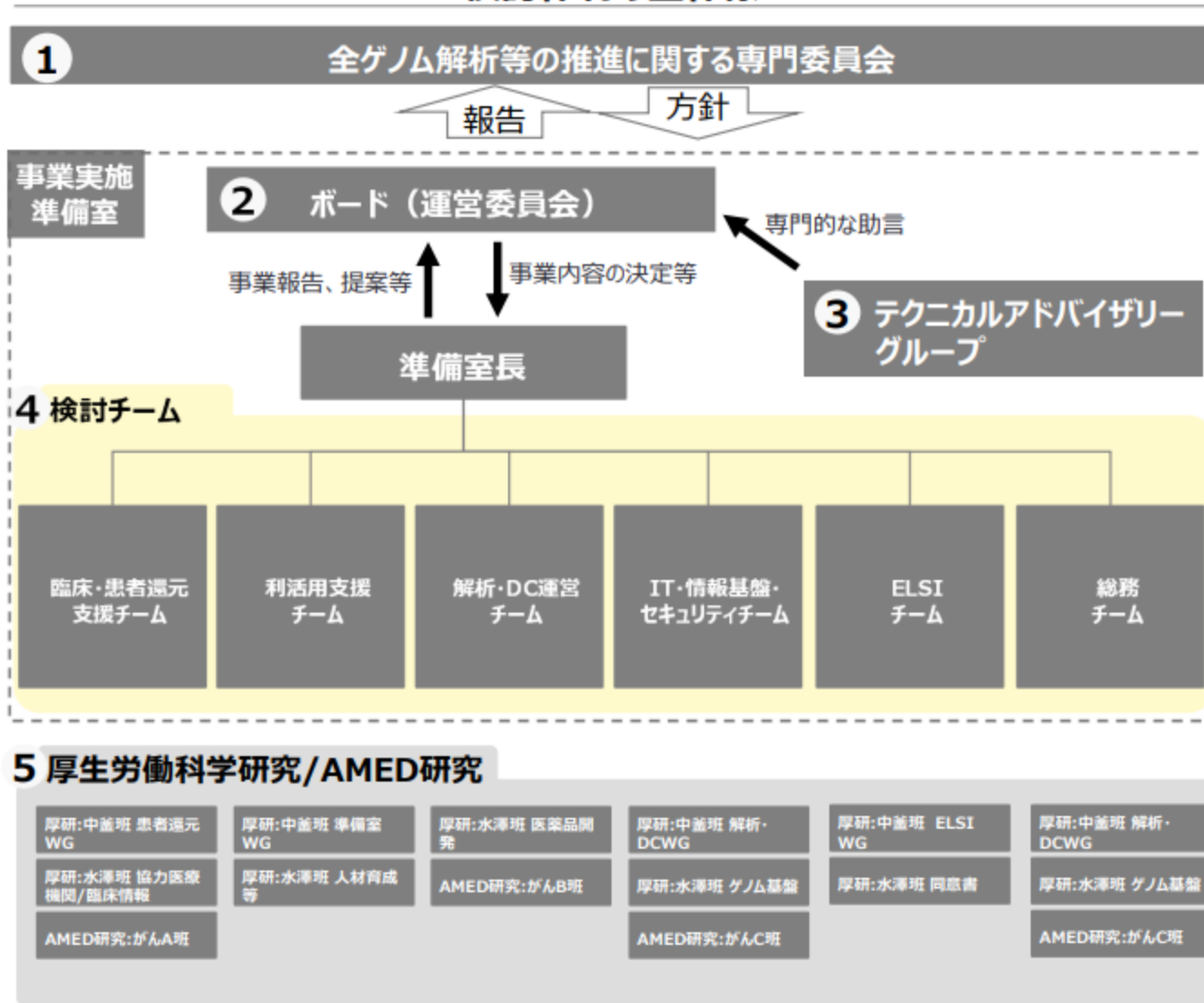
令和5年7月26日
第16回全ゲノム解析等の推進に関する
専門委員会 資料1

	立場	氏名	所属	役職
IT・情報基盤・セキュリティチーム	リーダー	葛西 重雄	厚生労働省 データヘルス改革推進本部プロジェクトチーム	技術参与
	メンバー	加藤 護	国立がん研究センター バイオインフォマティクス部門	部門長
	メンバー	岡村 浩史	大阪公立大学 大学院医学研究科 血液腫瘍制御学/臨床検査・医療情報医学	講師
	メンバー	太田 恵子	大阪公立大学 医学部附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター	データマネージャー
	メンバー	松田 浩一	東京大学 大学院新領域創成科学研究科	教授
	メンバー	田辺 里美	情報処理推進機構 デジタル改革推進部	主任研究員
	メンバー	美代 賢吾	国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター	センター長
	メンバー	野口 昇二	ビッグツリーテクノロジー&コンサルティング DX事業部	シニアマネージャ
ELSIチーム	リーダー	加藤 和人	大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学	教授
	副リーダー(がん)	横野 恵	早稲田大学 社会科学総合学術院 社会科学部	准教授
	副リーダー(難病)	武藤 香織	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野	教授
	メンバー	磯野 萌子	大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学	助教
	メンバー	渡部 沙織	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野	特任研究員
	メンバー	仲里 ケイト	大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学 大学院博士課程	
総務チーム	リーダー	樋山 一郎	国立精神・神経医療研究センター	総務部長
	副リーダー(がん)	小笠原 大介	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室	室長
	副リーダー(難病)	三宅 紀子	国立国際医療研究センター 研究所 疾患ゲノム研究部	部長
	マネージャー(がん)	東野 綺子	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	係長
	マネージャー(難病)	大沼 麻実	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部 災害等支援研究室	室長
	メンバー	大黒 恵理華	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	係員
	メンバー	鶴島 正之	国立国際医療研究センター 総務部総務課総務係	係員
	メンバー	河嶋 聖和	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	係員

全ゲノム解析等に係る検討体制

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

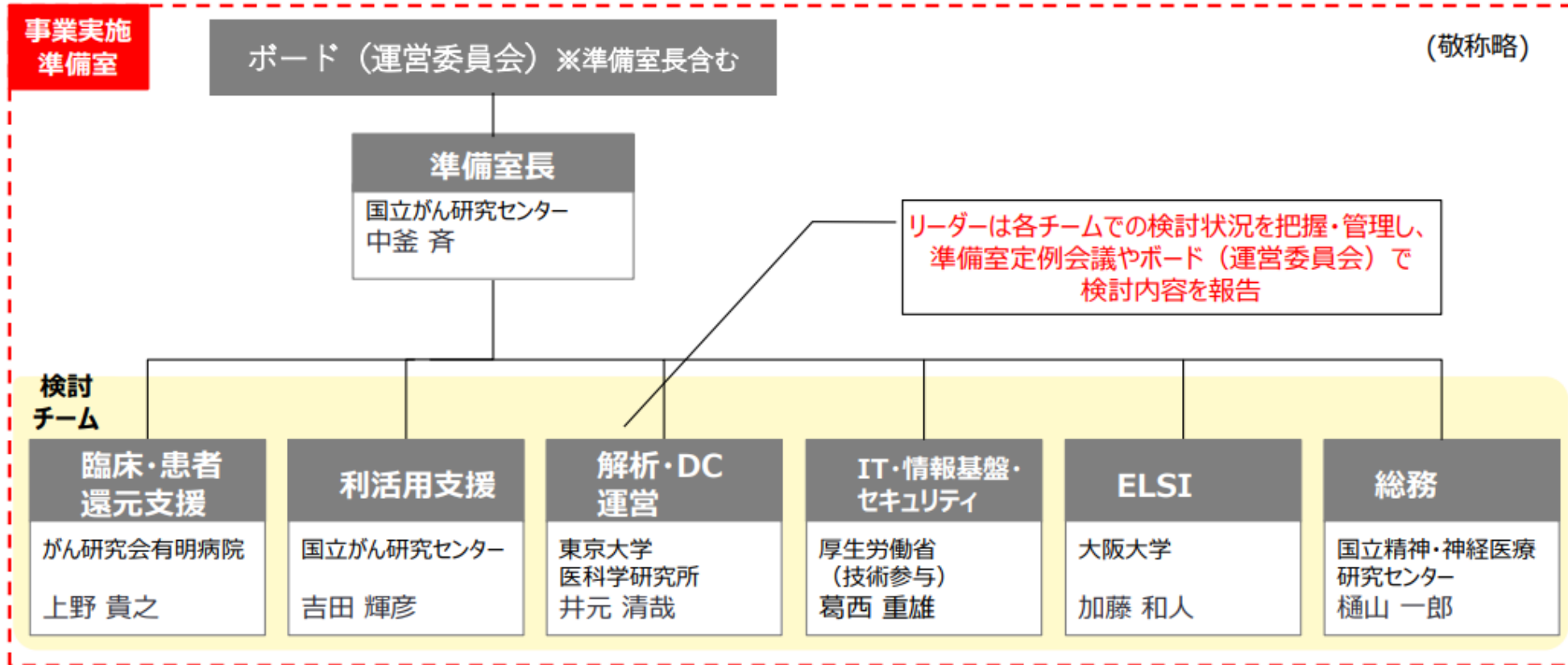
検討体制の全体像



各組織の役割・権限

- 1 全ゲノム解析等の推進に関する最高意思決定機関
- 2 法人形態にかかわらず専門委員会の方針に基づき、専門的事項について適宜、テクニカルアドバイザリーグループの助言を受けながら、全ての事業内容を決定・変更等する最高意思決定の権限を有する
- 3 患者還元やELSIなどのテーマ毎に複数の委員を任命する。テクニカルアドバイザリーグループが整うまでは、厚生労働科学研究班の専門WGに助言を求める。
- 4 各テーマの検討推進、厚生労働科学研究班及びAMED研究班との連携
- 5 必要に応じて各種会議に参加し、プロジェクト進行に必要な意見交換を実施

事業実施準備室の検討チーム体制



厚生労働科学研究/AMED研究

※厚研：厚生労働科学研究

<ul style="list-style-type: none"> 厚研:中釜班 患者還元WG 厚研:水澤班 協力医療機関/臨床情報 AMED研究:がんA班 	<ul style="list-style-type: none"> 厚研:水澤班 医薬品開発 AMED研究:がんB班 	<ul style="list-style-type: none"> 厚研:中釜班 解析・DCWG 厚研:水澤班 ゲノム基盤 AMED研究:がんC班 	<ul style="list-style-type: none"> 厚研:中釜班 解析・DCWG 厚研:水澤班 ゲノム基盤 AMED研究:がんC班 	<ul style="list-style-type: none"> 厚研:中釜班 ELSIWG 厚研:水澤班 同意書 	<ul style="list-style-type: none"> 厚研:中釜班 準備室WG 厚研:水澤班 人材育成等
--	---	---	---	---	--

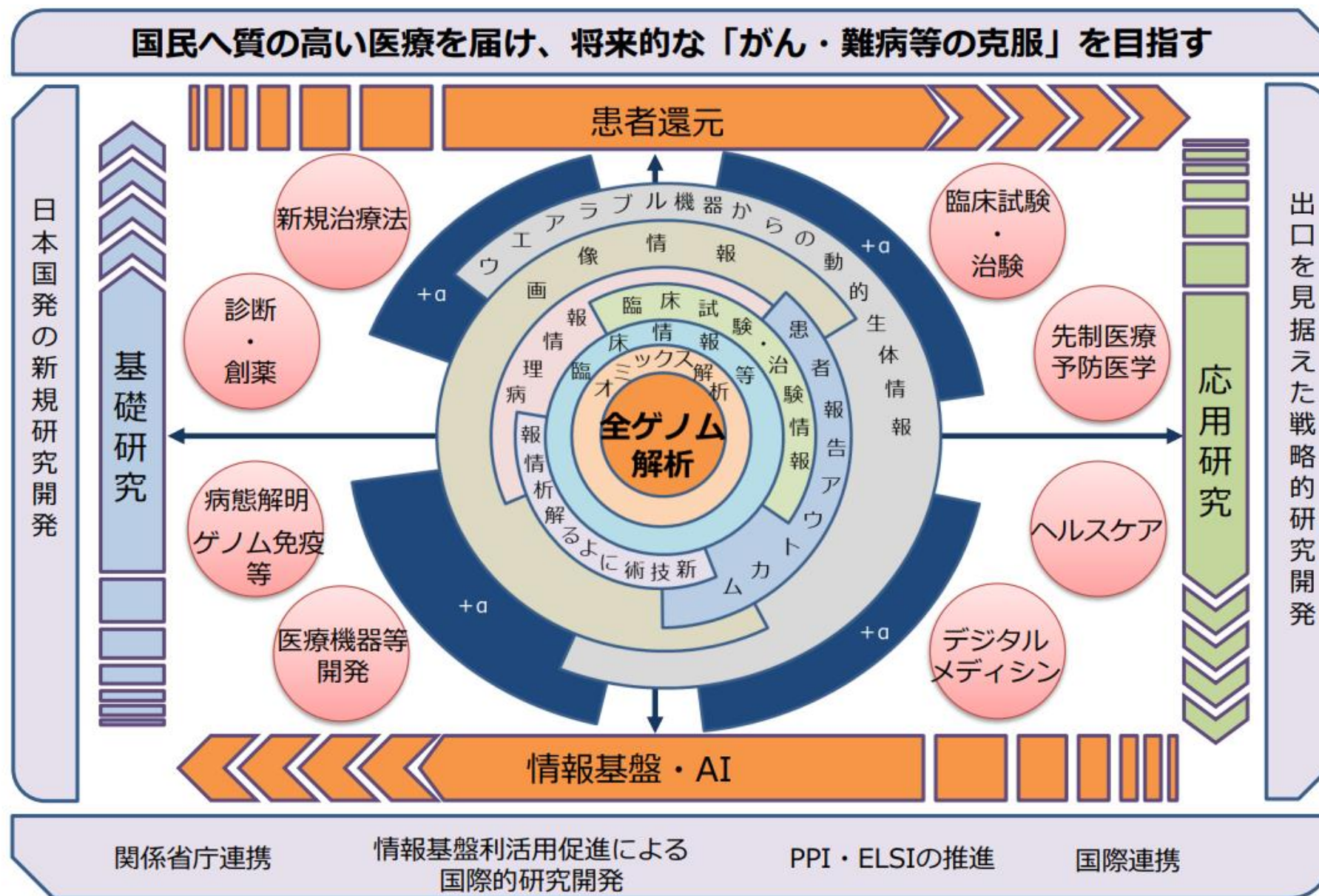
全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施組織のビジョン

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1



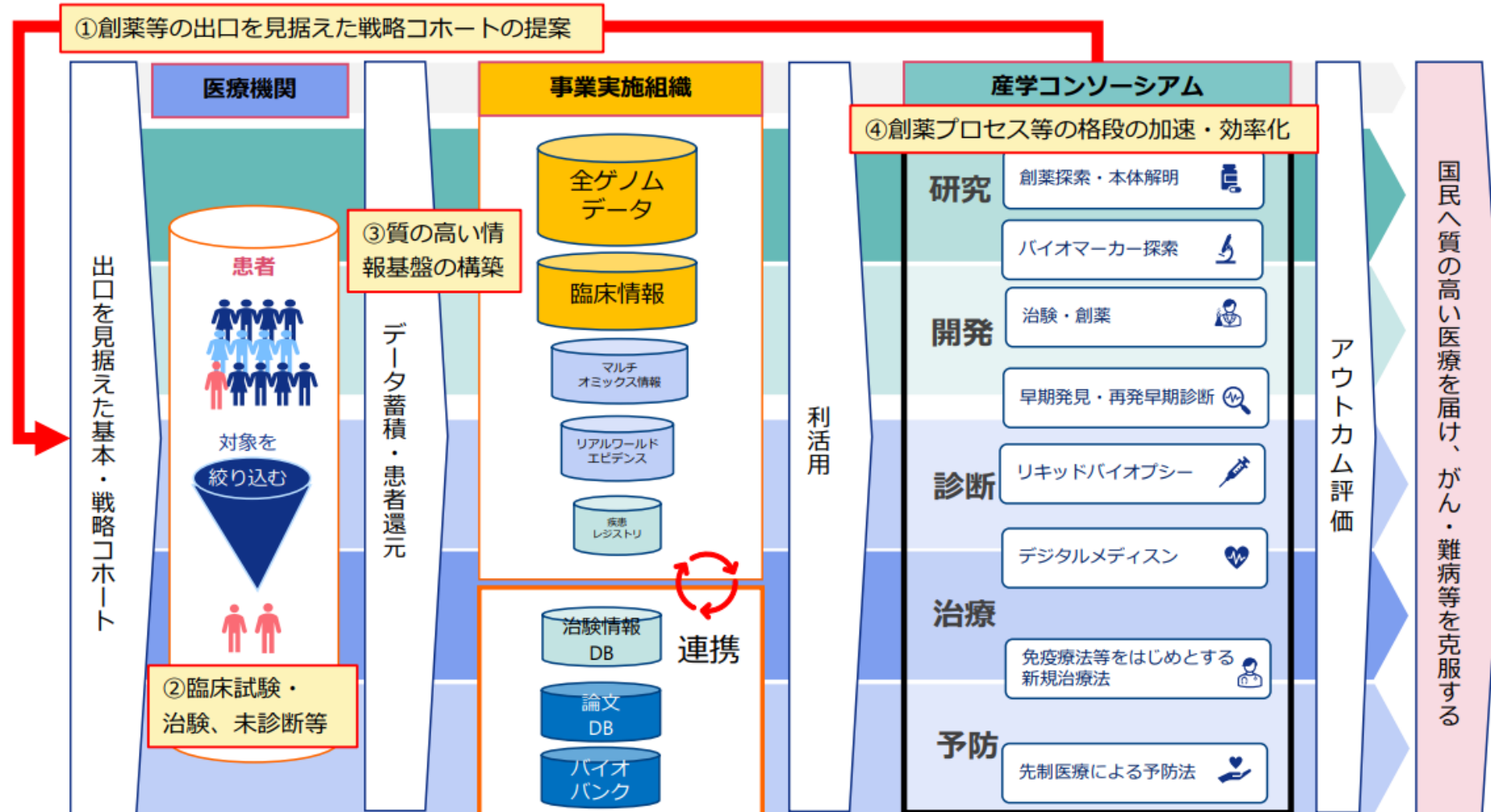
「全ゲノム解析等実行計画」の目指す未来 ～ビッグデータのコアとなる全ゲノム解析～

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1



創薬を見据えた出口戦略に基づく質の高い情報基盤の構築と利活用

国民へ質の高い医療を届け、将来的な「がん・難病等の克服」のため、創薬等を見据えた出口戦略に基づく新規の臨床試験・治験等による経時的で質の高い臨床情報と全ゲノム情報に加えて、マルチオミックスデータや、リアルワールドエビデンスが集積された情報基盤を構築し、事業実施組織と産学コンソーシアムが連携して、その情報基盤の利活用による創薬プロセス等の格段の加速・効率化を進める。



良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための 施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（概要）

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1

※令和5年6月16日に公布・施行

制定の趣旨

良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策（ゲノム医療施策）を総合的かつ計画的に推進するため、ゲノム医療施策に関する基本理念を定め、国等の責務を明らかにするとともに、基本計画の策定その他ゲノム医療施策の基本となる事項を定める。

内容

1. 基本理念

- ゲノム医療の研究開発及び提供に係る施策を相互の有機的な連携を図りつつ推進することにより、幅広い医療分野における世界最高水準のゲノム医療を実現し、その恵沢を広く国民が享受できるようにすること
- ゲノム医療の研究開発及び提供には、子孫に受け継がれ得る遺伝子の操作を伴うものその他の人の尊厳の保持に重大な影響を与える可能性があるものが含まれることに鑑み、その研究開発及び提供の各段階において生命倫理への適切な配慮がなされるようにすること
- 生まれながらに固有で子孫に受け継がれ得る個人のゲノム情報には、それによって当該個人はもとよりその家族についても将来の健康状態を予測し得る等の特性があることに鑑み、ゲノム医療の研究開発及び提供において得られた当該ゲノム情報の保護が十分に図られるようにするとともに、当該ゲノム情報による不当な差別が行われることのないようにすること

2. 責務

- 国は、基本理念にのっとり、ゲノム医療施策を総合的かつ計画的に策定し、実施する責務を有する。
- 地方公共団体は、基本理念にのっとり、ゲノム医療施策に関し、国との連携を図りつつ、地域の状況に応じて施策を策定し、実施する責務を有する。
- 医師等及び研究者等は、国及び地方公共団体が実施するゲノム医療施策及びこれに関する施策に協力するよう努める。

3. 財政上の措置等

- 政府は、ゲノム医療施策を実施するため必要な財政上の措置その他の措置を講ずる。

4. 基本計画の策定

- 政府は、ゲノム医療施策を総合的かつ計画的に推進するため、ゲノム医療施策に関する基本的な計画（基本計画）を策定する。

5. 基本的施策

- | | |
|--|---|
| <p>① ゲノム医療の研究開発及び提供に係る体制の整備等</p> <ul style="list-style-type: none">・ ゲノム医療の研究開発の推進・ ゲノム医療の提供の推進・ 情報の蓄積、管理及び活用に係る基盤の整備・ 検査の実施体制の整備等・ 相談支援に係る体制の整備 <p>② 生命倫理への適切な配慮の確保</p> <p>③ ゲノム情報の適正な取扱い及び差別等への適切な対応の確保</p> | <p>④ 医療以外の目的による解析の質の確保等</p> <ul style="list-style-type: none">・ 解析の質の確保、受検者への相談支援・ 生命倫理への適切な配慮、ゲノム情報の適正な取扱い、差別等への適切な対応の確保 <p>⑤ その他の施策</p> <ul style="list-style-type: none">・ 教育及び啓発の推進等・ 人材の確保等・ 関係者の連携協力 |
|--|---|

6. 地方公共団体の施策

- 地方公共団体は、国の基本的施策を勘案し、地域の状況に応じて、ゲノム医療施策の推進を図るよう努める。

7. 施行期日等

- 公布日施行。政府は、施行後5年を目途として施行状況について検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずる。

- ✓ 諸外国におけるゲノム研究の取組み
- ✓ 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けた体制構築の概要
- ✓ 全ゲノム解析等実行計画の目的と出口戦略

全ゲノム解析等実行計画の出口戦略：基本コホート・戦略コホートの概要

・ 基本コホート

・ 患者還元

- ・ 全ゲノム解析を受けた患者に対して解析結果に基づく治療へのつながりを構築
- ・ 全ゲノム解析によって診断可能な遺伝性疾患の把握
- ・ 全ゲノム解析によって診断可能な腫瘍タイプの把握

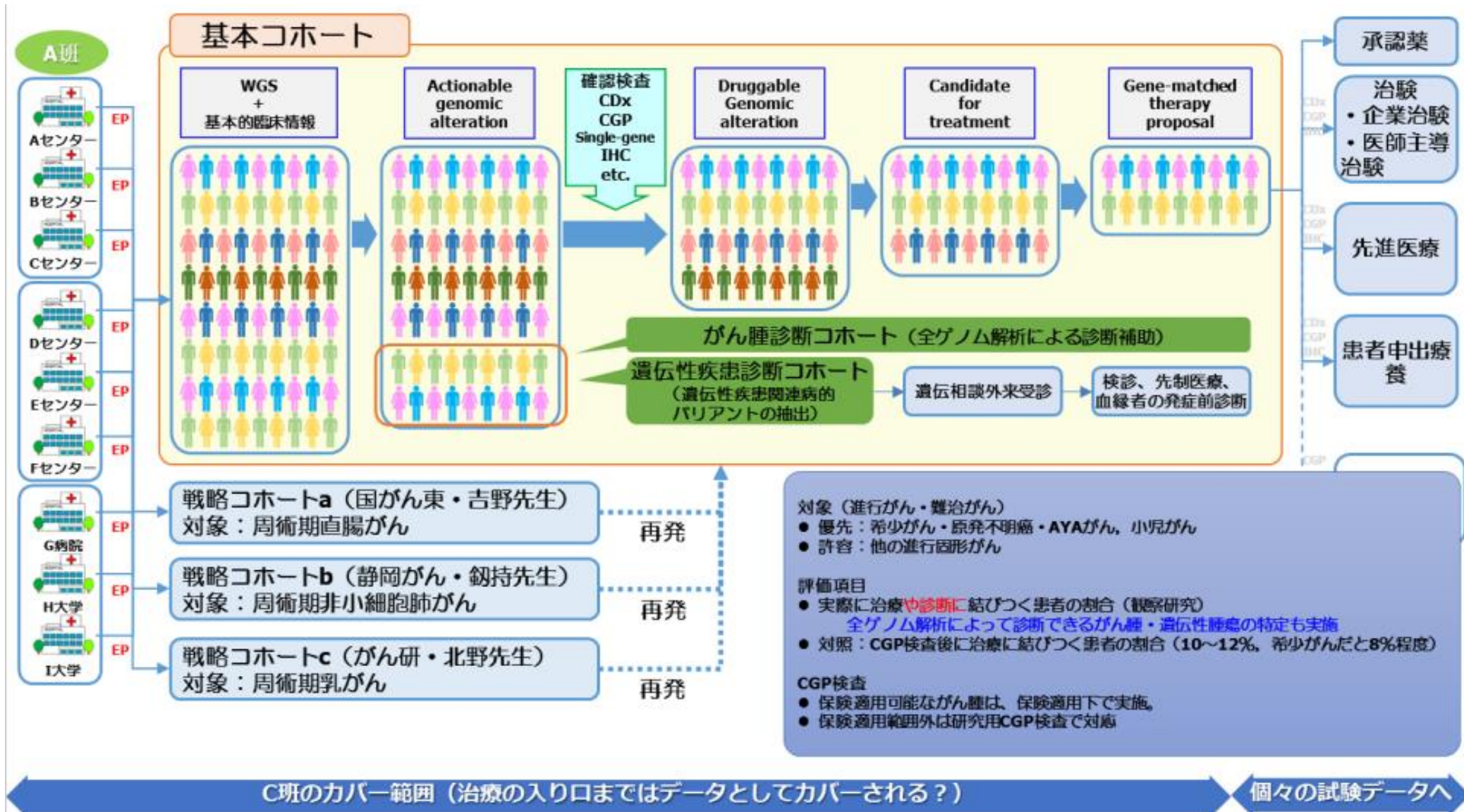
・ 戦略コホート 各班で50%以上の症例を戦略コホートに登録することを目指す

・ 全ゲノム解析による個別化治療実現を目指した戦略

- ・ 個別化治療による治癒率の向上、予後改善
- ・ 前向き臨床研究……周術期固形がんに対する多施設比較試験
- ・ 観察研究…………… 周術期固形がんに対する術後薬物療法，術前・術後薬物療法

・ 基本コホートと戦略コホートの連動

基本コホート（目の前の患者さんへの還元）と戦略コホートの連動



戦略コホートの例（国がん東）

P3試験 NCC東（周術期直腸がん）主導試験

*R4年度は100例臨床試験に登録（中核拠点病院、拠点病院、連携病院）

N* = 608



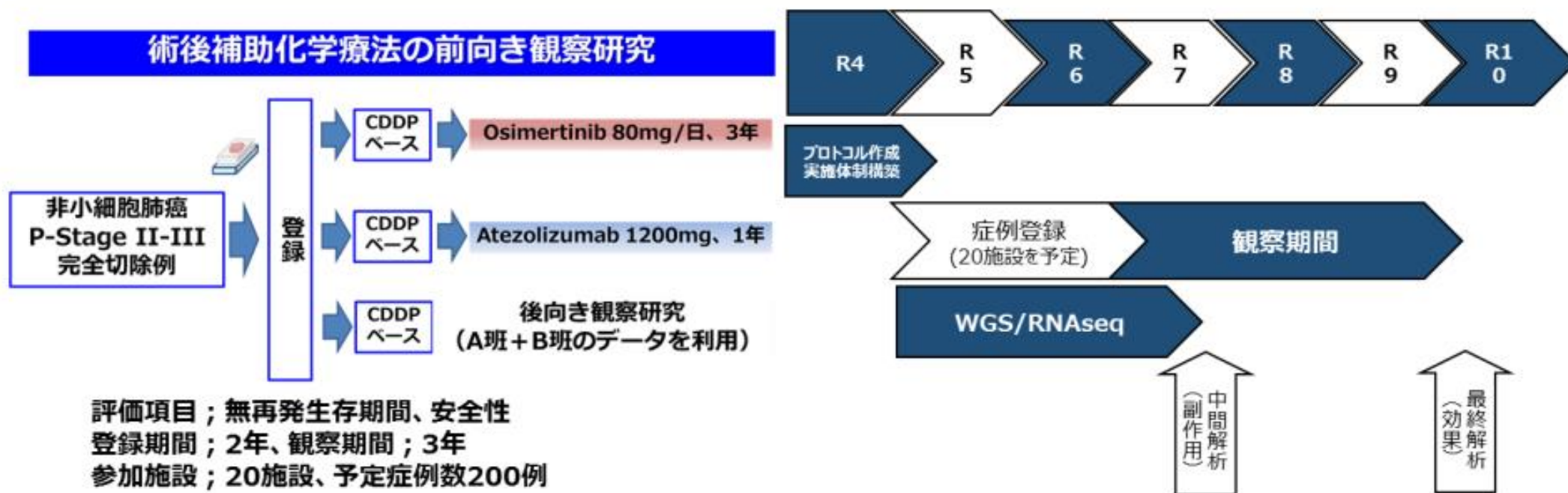
- 局所進行直腸癌に対する術前治療による予後の改善及び臓器温存を目的とした臨床試験
- 診断時生検検体を用いたWGS/WTSを実施
- R4年度は中核拠点・拠点病院から登録予定の50例のWGS/WTSを実施、解析結果を患者還元
- 連携病院からの登録症例50例はFresh Frozen Sampleとして保管し、R5年度以降のWGS/WTS解析および解析結果の患者還元を視野に入れる

戦略コホートの例（静岡がん）

C班 出口戦略の構築；非小細胞肺がんの術後補助化学療法における観察研究

全ゲノム解析結果を用いた「周術期」治療の細分化、そして新たな治療開発への展開

- EGFR阻害薬とPD-L1抗体が、非小細胞肺がんの術後補助化学療法として承認が見込まれ、世界に先駆けたデータ創出が可能
- A班およびB班のデータを有効に活用し、全ゲノム解析・RNAseqの結果をもとに、より適切な患者選択が可能になる
- がんの治療開発の方向性として進行期から周術期へ、最終的には予防を目指していくことで、治癒（克服）への可能性が高まっていく



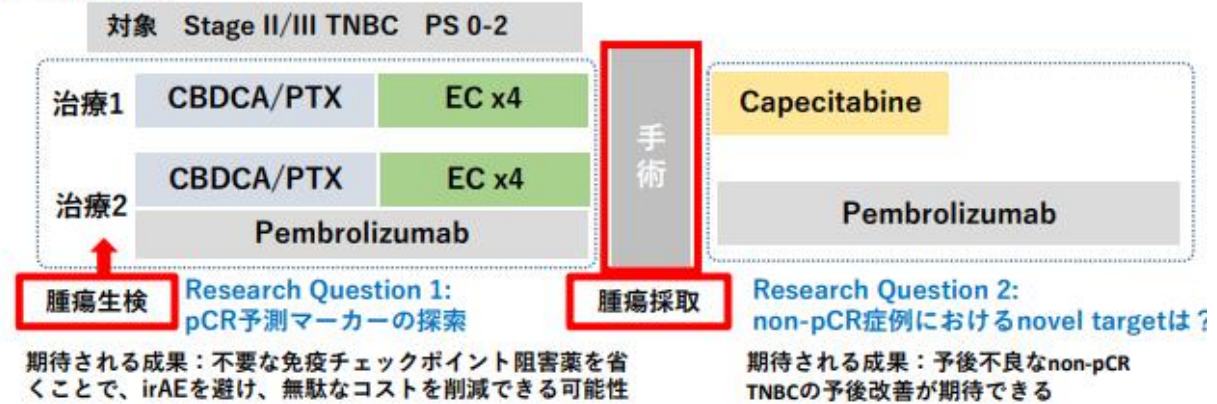
戦略コホートの例（がん研）

がん全ゲノム解析を用いた乳癌術前化学療法の最適化 -pCR予測とnon-pCRの新規Target探索-

✓ トリプルネガティブ乳がん（TNBC）NAC 観察研究

（背景）

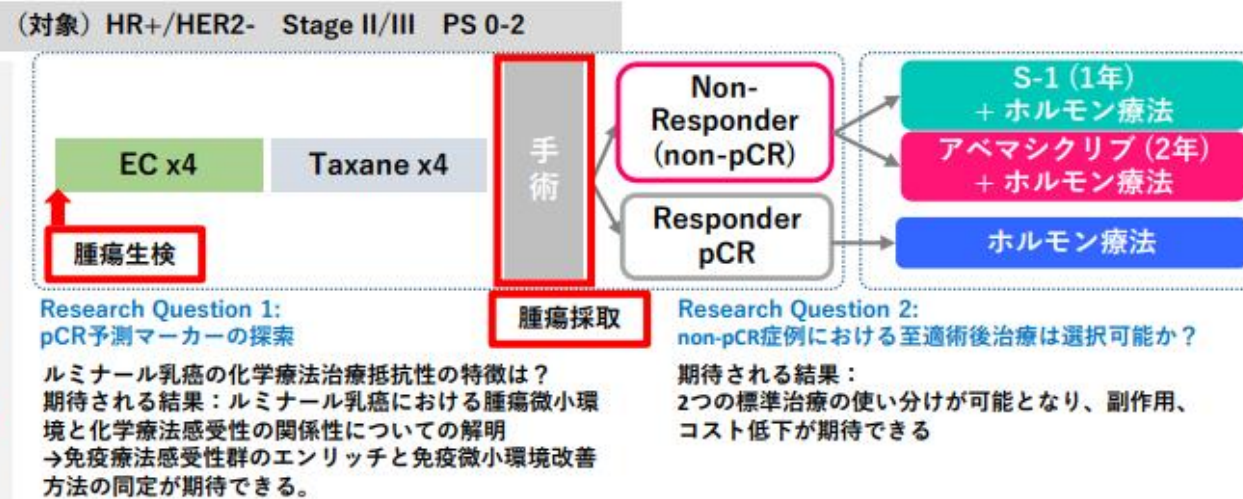
- TNBCは全乳癌の10-15%を占める
- 悪性度が高く、治療抵抗性であり、予後不良
- 術前薬物療法としてペムプロリズマブ+化学療法の有効性が示され(KEYNOTE522)、今後の標準治療へ
- しかし、Unmet clinical needsとしてペムプロリズマブICI不要症例の選択、予後不良のnon-PCR症例に対する追加治療の開発が挙げられる



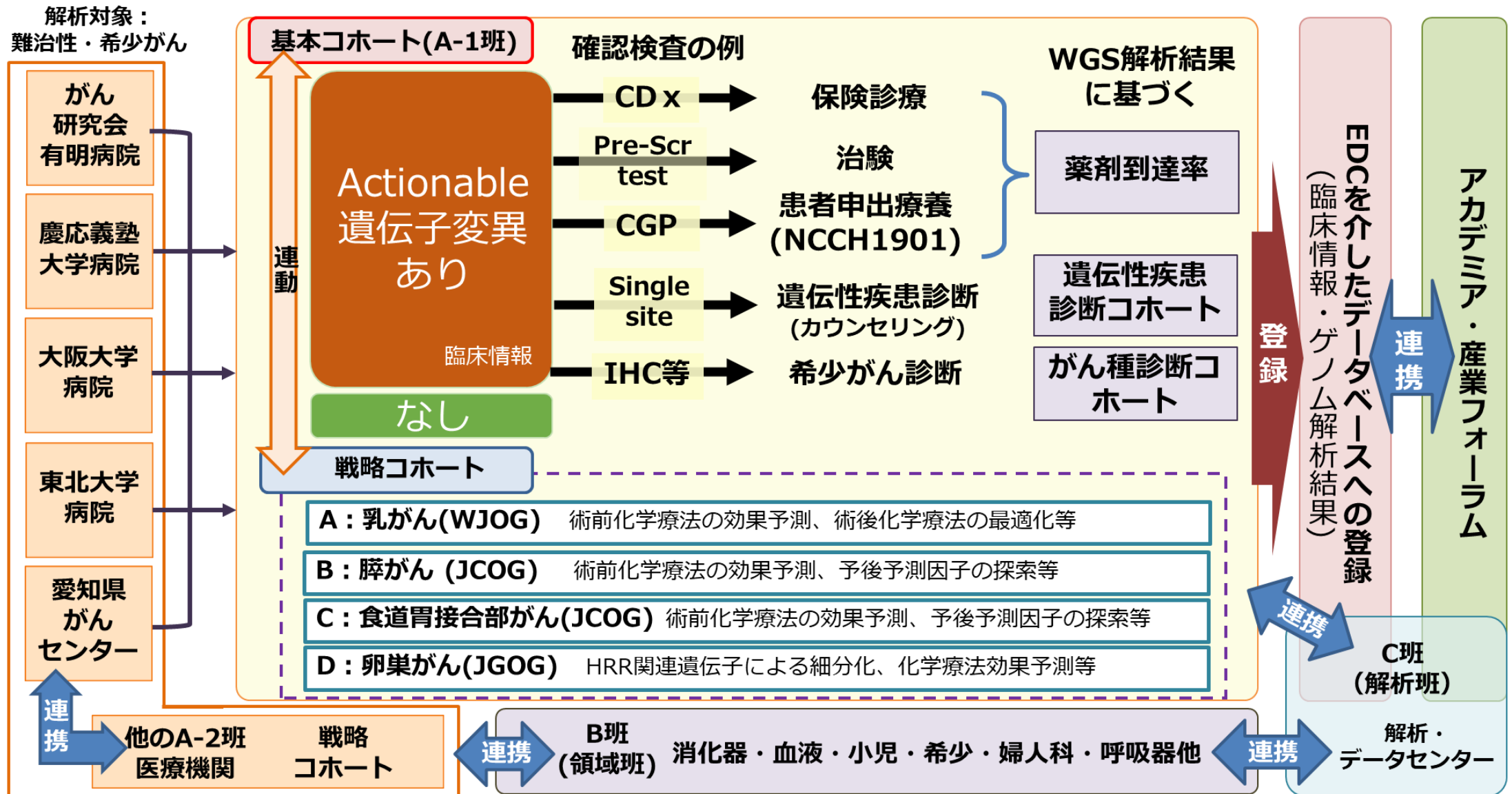
✓ ルミナル乳がん NAC 観察研究

（背景）

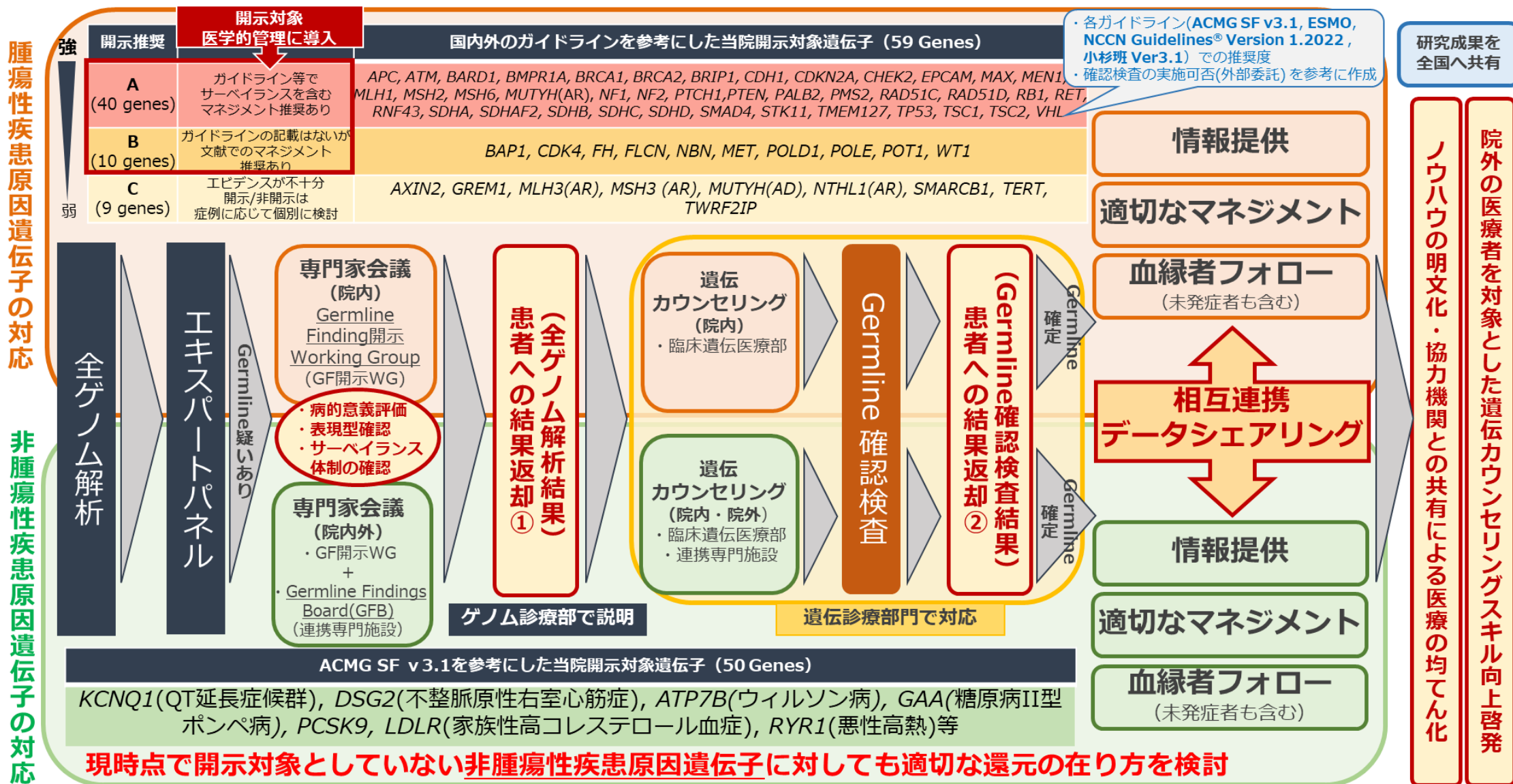
- 局所進行stage II-IIIに対しては化学療法の感受性が低いながらも、術前化学療法が行われることが多いが、約8割の症例で non-Responder (non-pCR) であり、予後不良
- 近年、再発高リスク症例に対して、術後ホルモン治療にアベマシクリブ (monarchE)や、S-1 (POTENT) を追加する有効性が示されたが、術後S-1とアベマシクリブの適切な使い分けは不明である
- ルミナル乳がんにおいて免疫療法感受性群がどの程度存在するかも不明



R5年度以降の研究の概要（がん研有明）



全ゲノム解析における遺伝性疾患の還元体制の構築（がん研有明）



ICT/AI技術を用いた還元班の強化（がん研有明）

ICT/AI技術を用いた相互コミュニケーションの充実によるゲノムに関する理解の深化、患者・医療従事者の大幅な負担軽減等を目指し、より質の高い医療を提供する。

① IC時間の短縮

患者共通の内容は事前にアバターが説明し医師がコアな部分を説明

② より納得のIC実現

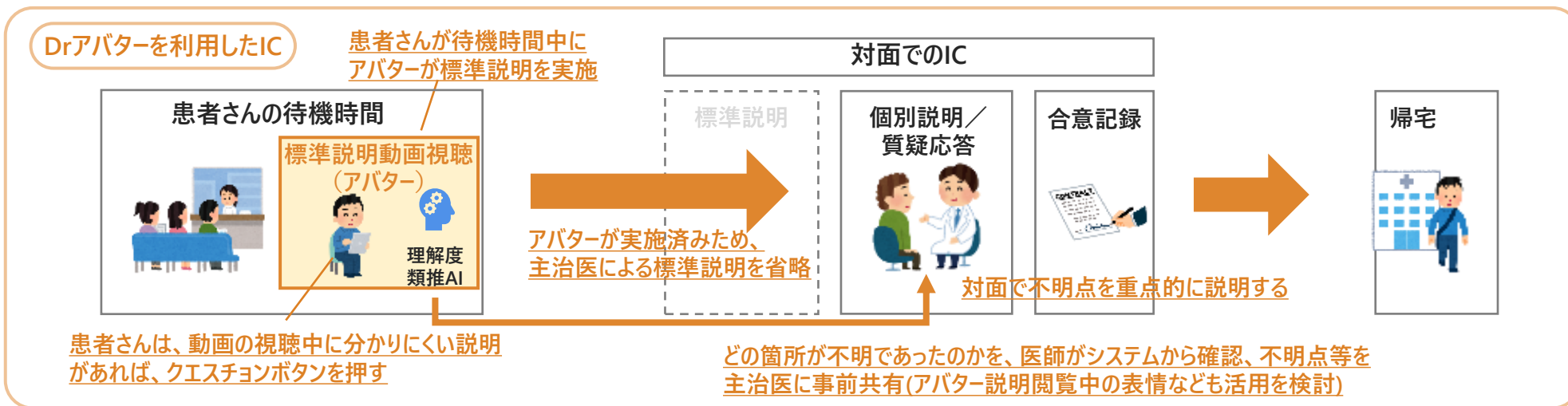
待ち時間を利用した事前説明により不明点を重点的に説明が可能

③ 説明内容の均一化

説明コンテンツを共有化し均一な説明が可能

④ 各専門家の監修

より患者に分かりやすい説明資料の作成が可能



倫理専門家の観点から

丸 祐一（鳥取大学）
野崎 亜紀子（京都薬科大学）

患者の観点から

天野 慎介
（一般社団法人
全国がん患者団体連合会）

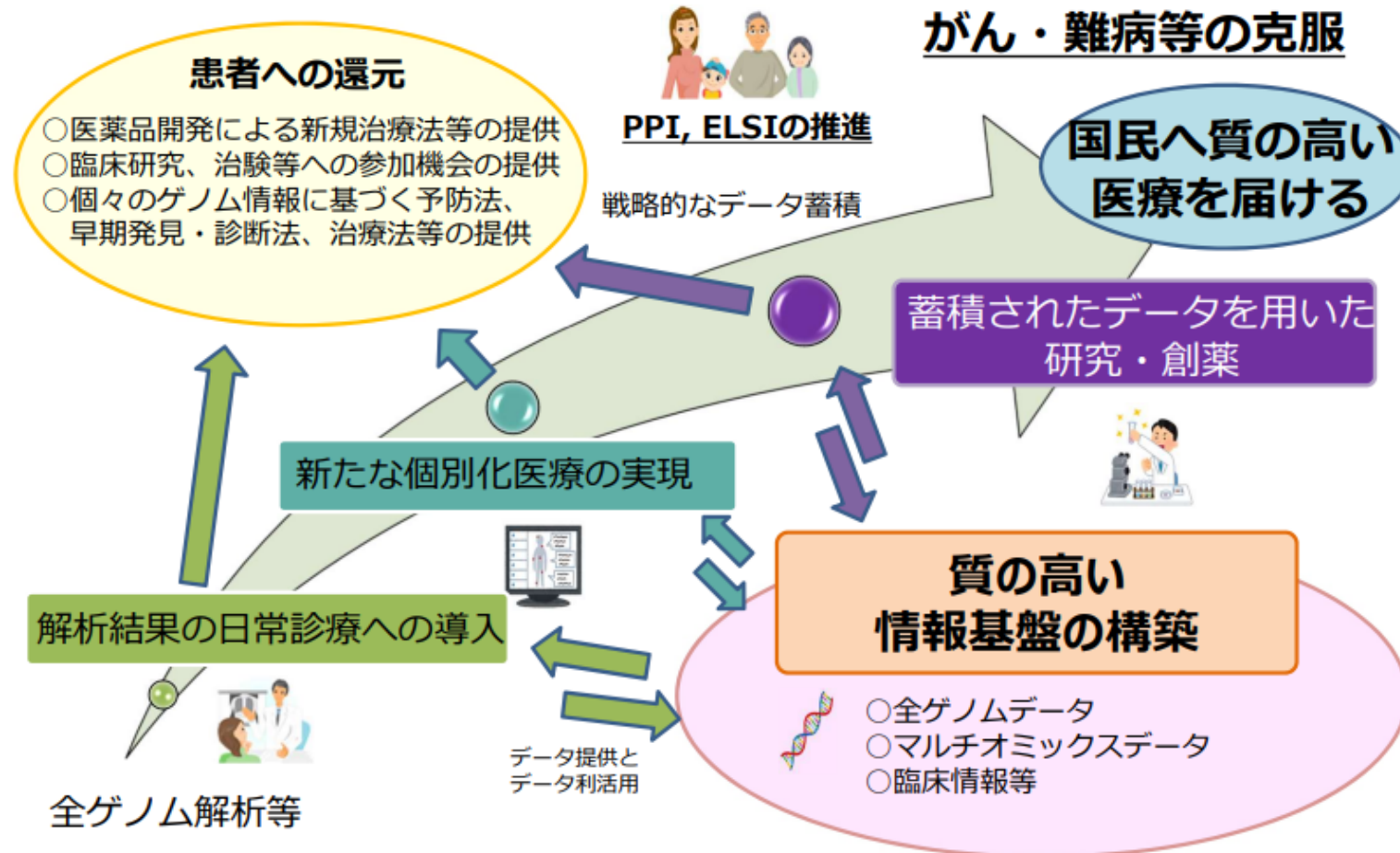
Science Communicator の観点から

青山 聖子
（Sci-Tech
Communications）

全ゲノム解析等の推進によって目指す医療の姿

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1-1

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」を目指すことが、全ゲノム解析等の推進によって目指す医療の姿である。また、解析結果の日常診療への早期導入や、新たな個別化医療の実現についても更に推進する。



※ 患者・市民参画（Patient and Public Involvement, PPI）、倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues, ELSI）

※ 本実行計画における「がん」とは、難治性がん、稀少がん、小児がん、遺伝性がん等の全ゲノム解析等による一定の効果が見込まれるが民間だけでは研究・創薬等が困難ながん種を想定。

第Ⅱ章

全ゲノム解析

結果レポートの読み方

静岡県立静岡がんセンター 研究所 芹澤昌邦

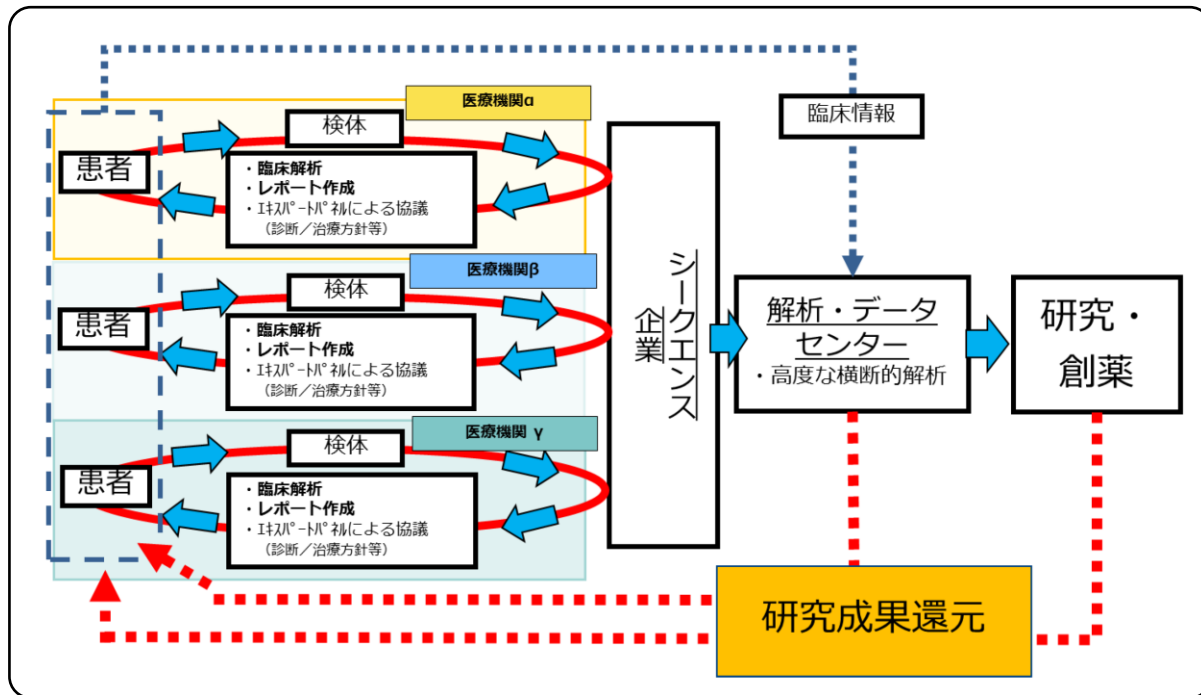
- ✓ AMED研究の計画概要
- ✓ レポート作成手順
- ✓ エキスパートパネル用レポートの内容
 1. 検査結果の品質確認
 2. 検出された遺伝子変化の確認
 3. 治療薬・治験薬の情報
 4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化
 5. 検出された遺伝子変化の詳細情報
 6. 注意・免責事項の記載と報告書承認の署名
 7. 用語の解説など
 8. 全ゲノム解析研究用エキスパートパネル

AMED研究の計画概要

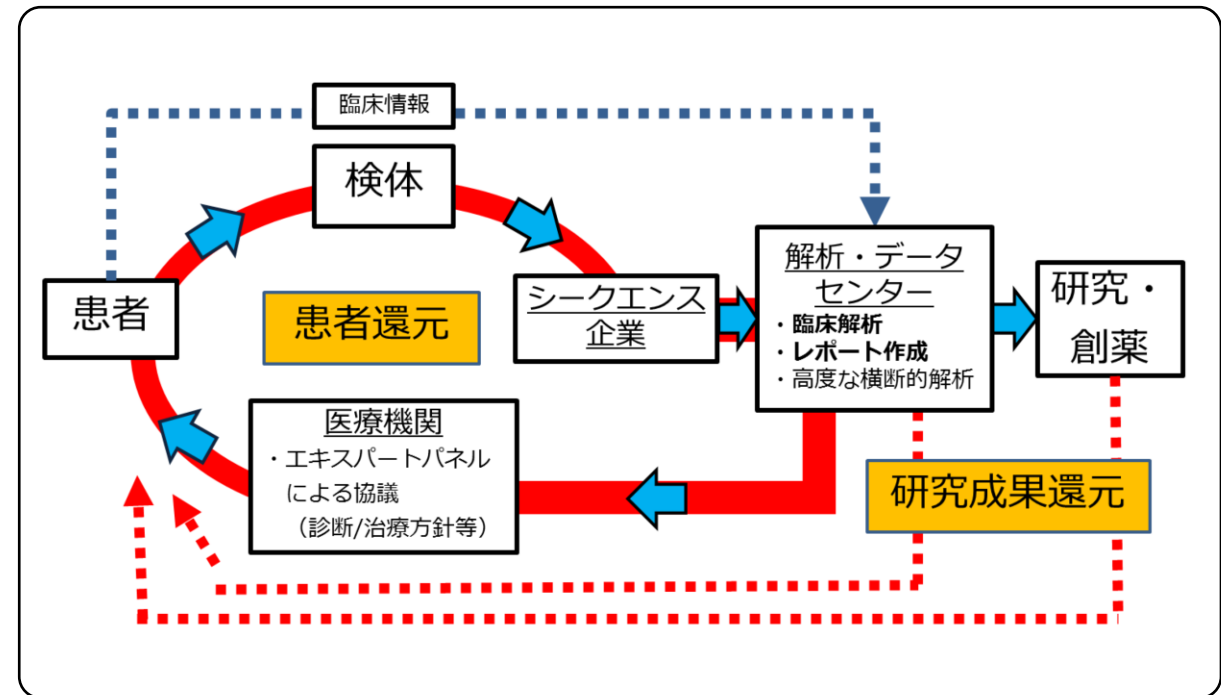
患者還元・研究/創薬・日常診療への導入

本講義の解析レポート

医療機関で臨床解析を行う場合
A体制（自施設完結型体制）



解析・データセンターで臨床解析を行う場合
B体制（解析・データセンター体制）



AMED研究の計画概要

レポートの基本的な内容

保険診療におけるパネル検査と同じ

	体細胞変異	生殖細胞系列変異
レポートの目的 (出口戦略)	EPでの議論を目的としたレポート (患者にわたるものではない) 1. 患者への治療法提案 (治験, 患者申出療養等)、2. 稀ながん種の診断、3. 遺伝性腫瘍の診断	
レポートに返却する遺伝子	遺伝子パネル搭載遺伝子 (保険診療・先進医療遺伝子パネル)	小杉班推奨遺伝子 (55) * : かずさ、アンブリー、ファルコなど商用サービスでのMLPAや単一部位検査が可能
遺伝子変化の種類**	必須: SNV, InDel, Fusion, TMB 可能であればAMP, DEL, SV	必須: SNV, InDelが必須 可能であればDEL, SV
エビデンスレベル	国内がん3学会ガイダンス 海外DB (OncoKB)	小杉班推奨度, ClinVar, HGMD
その他のレポート記載事項	遺伝子変異にマッチした国内臨床試験の情報	
その他の希望	基本掲載項目に加えて、各班の出口戦略に合わせた項目の掲載 EP後、項目を限定した患者手渡し用のレポートの作成	
レポート結果のvalidation	IGVでの確認 (APIを介して) コンパニオン診断検査 治験のプレスクリーニング検査 遺伝子パネル検査 (先進医療のものも含む)	単一遺伝子 (部位) 検査

AMED研究の計画概要

返却遺伝子の対象拡大の可能性

	体細胞変異	生殖細胞系列変異	
レポートの目的 (出口戦略)	EPでの議論を目的としたレポート (患者にわたるものではない) 1. 患者への治療法提案 (治験, 患者申出療養等) 2. 稀ながん種の診断 3. 遺伝性腫瘍の診断 4. 非遺伝性腫瘍の診断		
レポートに返却する遺伝子	遺伝子パネル搭載遺伝子 (保険診療・先進医療遺伝子パネル(TOP, TSO500 など))	遺伝性腫瘍	非遺伝性腫瘍
		小杉班推奨遺伝子 (55) * : かずさ、アンブリー、ファルコ など商用サービスでのMLPAや 単一部位検査が可能	ACMG(ver.3.1, 50)
遺伝子変化の種類**	必須 : SNV, InDel, Fusion, TMB (しきい値) 可能であればAMP, DEL, SV (スプライシング異常、機能 獲得・機能喪失、新規 5' Fusion、WGD、 Chromothripsis,CINなど), MSI, HRDなど	必須 : SNV, InDelが必須 可能であればDEL, SV	
エビデンスレベル	国内がん3学会ガイダンス 海外DB (OncoKB)	小杉班推奨度, ClinVar, HGMD	ClinVar, HGMD

AMED研究の計画概要

3学会ガイダンスに従ったレポートの作成

項目	備考
対象とする遺伝子、シーケンス範囲 a) 、異常の種類 b)	a) 当該遺伝子の全コーディング領域又は特定の領域などについて b) 融合、増幅、TMB (tumor mutation burden)、MSI (microsatellite instability) 等が含まれるか否か。増幅についてはその定義
疾患名、検体採取臓器、検体採取日、腫瘍細胞割合 c)	c) 検体の一部を選択切除 (Dissection) して用いている場合にはその旨
検査日	
検体のDNA、シーケンス等の品質	
検出された遺伝子変化の詳細 d) 、検出された検体 e)	d) 異常の種類、(遺伝子変化の) 対立遺伝子頻度 (variant allele frequency ; VAF)を含む e) 体細胞由来又は生殖細胞系列由来の別
検出された遺伝子変化の生物学的意義付け f)	f) 病的変異等
遺伝子変化に対応する具体的な候補薬とエビデンスレベル	
候補薬の適応状況や治験情報を踏まえた availability ランク g)	g) 治療への到達のしやすさ
二次的所見の有無とその意義付け	
レポートの記載範囲	
意義付けに用いたデータベース h) の内訳とそのアクセス日	h) 遺伝子多型のデータベース、候補薬のエビデンスをまとめた知識ベース等
臨床的意義付けは、網羅性をもったものではなく、今後変わりうるものである、という留意事項	

注：造血器腫瘍においては、「診断」や「予後」における遺伝子変化のエビデンスをもとに、治療薬の選択や幹細胞移植治療の適応が決まることあるため、日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」に記載されている「診断」や「予後」に関連した遺伝子変化のエビデンスもあわせて記載すべきである。

レポート作成手順（測定から検査結果の報告まで）

① 衛生検査所からの返却

QCLレポート



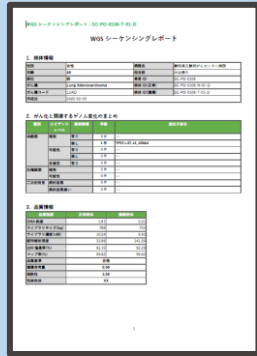
Fastq データ



② データ解析

自施設
OR
外部委託

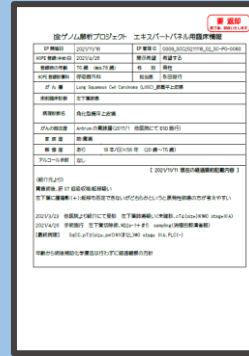
シーケンシングレポート



全ゲノム解析結果報告書の作成に必要な病的意義のある遺伝子変化を中心とした各種解析結果の情報を機械的に抽出

③ エキスパートパネル用レポート

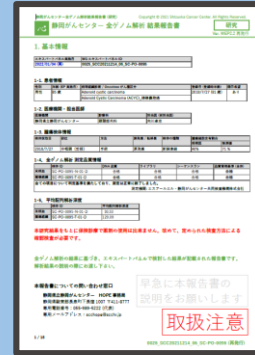
臨床情報



病理報告書



全ゲノム解析結果報告書



シーケンシングレポートを精査したうえで、各領域の専門家の評価結果と臨床試験情報を加えたレポート

最終レポート

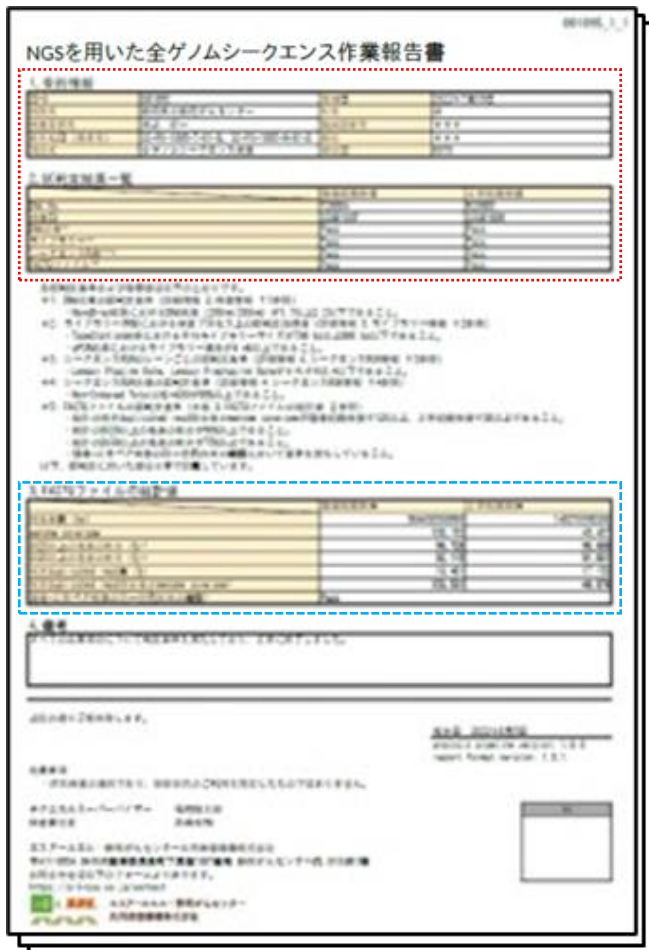


担当医
患者さんへ

エキスパートパネルの結果を踏まえた報告書

レポート作成手順 (QCLレポート)

受託企業 (衛生検査所)からの報告書例



1. 受託情報

ID-0	001005	受付日	2022年7月19日
病院名	静岡県立静岡がんセンター	科名	研
検査医師名	浦上 研一	臨床診断名	***
匿名化ID (患者名)	SC-P0-1005-T-01-D, SC-P0-1005-N-01-D	部位	***
項目名	全ゲノムシーケンス検査	項目ID	0070

2. QC判定結果一覧

	腫瘍組織検体	正常組織検体
DNA No.	T200504	W200503
検体ID	2000100T	2000100N
DNA品質*1	Pass	Pass
ライブラリー*2	Pass	Pass
シーケンスRUN*3*4	Pass	Pass
FASTQファイル*5	Pass	Pass

3. FASTQファイルの総計値

	腫瘍組織検体	正常組織検体
総塩基数 (bp)	564458568900	148370598300
genome coverage	188,153	49,457
QV20以上の塩基の割合 (%) †	96.728	96.660
QV30以上の塩基の割合 (%) †	92.115	91.831
推定duplicated read率 (%)	18.401	17.159
推定duplicated read除去後のgenome coverage ‡	153,531	40,970
腫瘍-正常ペア検体の同一症例由来の確認 ‡	Pass	

360G以上

90G以上

75%以上

90%以上

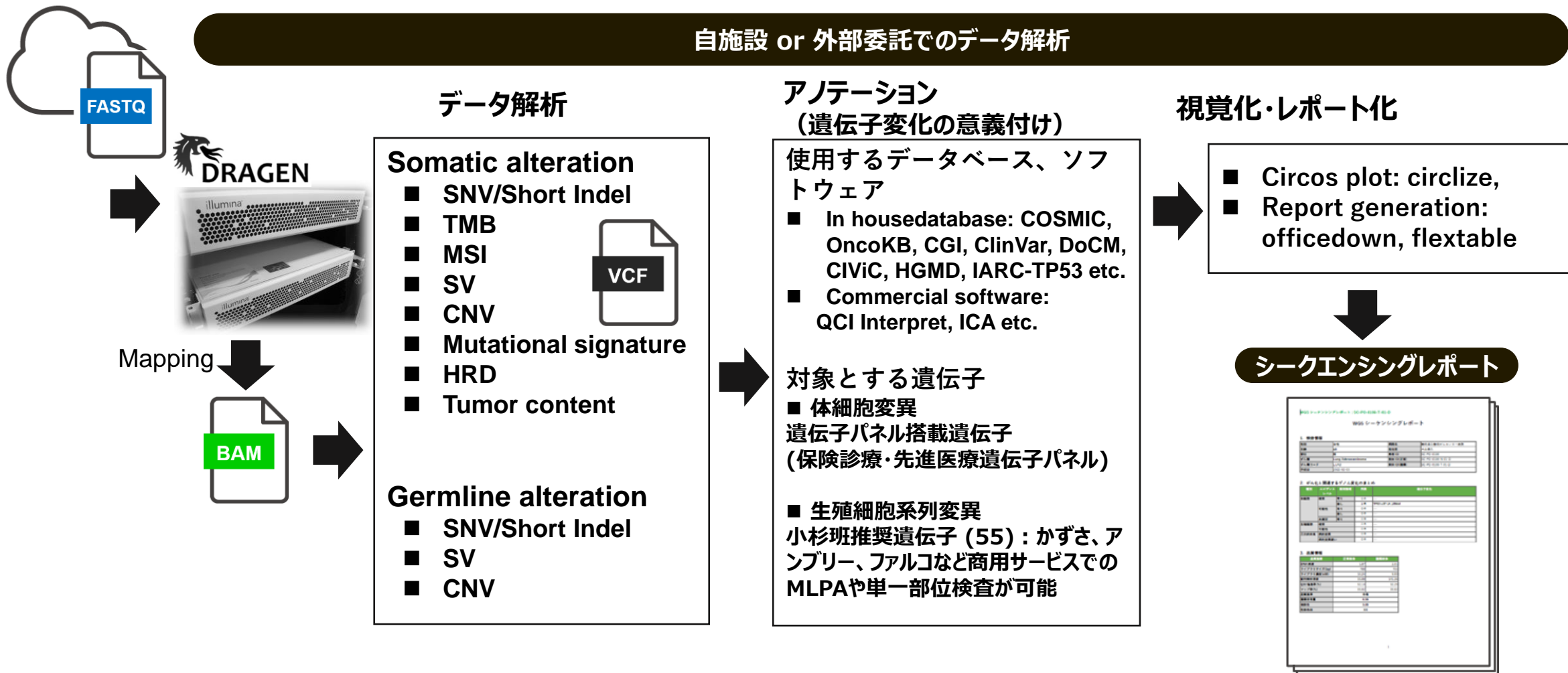
120以上

30以上

レポート作成手順（シーケンシングレポートの作成）

データ解析（静岡がんセンターの場合）

Fastq データ



エキスパートパネル用レポートの内容

1. 検査結果の品質確認
2. 検出された遺伝子変化の確認
3. 治療薬・治験薬の情報
4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化
5. 検出された遺伝子変化の詳細情報
6. 注意・免責事項の記載と報告書承認の署名
7. 用語の解説など
8. 全ゲノム解析研究用エキスパートパネル

1. 検査結果の品質確認 (1/2)

研究用 取り扱い注意

全ゲノム解析レポート

第2版 (2022年1月改訂)

レポート作成日: 2022年4月15日 エキスパートパネル実施日: 2022年5月1日

1. 基本情報			
検査名	全ゲノム解析(腫瘍・血液ペア)	システム名	全ゲノム解析システム
検査施設	〇〇衛生検査所	依頼元	<input type="checkbox"/> 〇 検査会社
匿名符号	156_G0022_01_PO-034	依頼元検査ID	156_WGS009921

2. 患者情報	
性別	男性
年齢 (EP 実施日)	57 歳
病理組織診断 (がん種区分)	Acinar adenocarcinoma(LUAD, 肺腺癌)
登録日(登録時年齢)	2021年12月20日 (81歳)
医療機関	〇〇がんセンター
診療科、担当医師名1	呼吸器外科 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
診療科、担当医師名2	

3. 検体情報	
検体採取日	2021年12月20日
部位	肺
方法	手術
原発/転移	原発
検体の種類	新鮮凍結
腫瘍細胞含有割合	病理医: 40% 推測値: 35%

このレポートの研究用であり、参考情報です。このデータをもとに保険診療に進めません。改めて保険で認められた確認検査が必要となります。

このレポートについてのお問い合わせ窓口
 〇〇病院
住所: 電話番号: 専用メールアドレス:

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 1 / 20

1. 基本情報			
検査名	全ゲノム解析(腫瘍・血液ペア)	システム名	全ゲノム解析システム
検査施設	〇〇衛生検査所	依頼元	<input type="checkbox"/> 〇 検査会社
匿名符号	156_G0022_01_PO-034	依頼元検査ID	156_WGS009921

2. 患者情報	
性別	男性
年齢 (EP 実施日)	57 歳
病理組織診断 (がん種区分)	Acinar adenocarcinoma(LUAD, 肺腺癌)
登録日(登録時年齢)	2021年12月20日 (81歳)
医療機関	〇〇がんセンター
診療科、担当医師名1	呼吸器外科 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
診療科、担当医師名2	

3. 検体情報	
検体採取日	2021年12月20日
部位	肺
方法	手術
原発/転移	原発
検体の種類	新鮮凍結
腫瘍細胞含有割合	病理医: 40% 推測値: 35%

このレポートの研究用であり、参考情報です。このデータをもとに保険診療に進めません。改めて保険で認められた確認検査が必要となります。

保険での確認検査が必要

1. 検査結果の品質確認 (2/2)

4. 検査の品質確認

平均街列解析深度 (カバレッジ)

	解析 ID	平均配列解析深度
末梢血	AA-PO-00〇〇-N-01-D	32.15
腫瘍組織	AA-PO-00〇〇-T-01-D	125.33

測定品質情報 (まとめ)

	解析 ID	DNA 品質	ライブラリ	シーケンスラン	品質管理基準 (全体)
末梢血	AA-PO-00〇〇-N-01-D	合格	合格	合格	合格
腫瘍組織	AA-PO-00〇〇-T-01-D	合格	合格	合格	合格

コメント 全ての品質項目について判定基準を満たしており、正常に終了しました。

QC 情報

	DNA 純度	ライブラリサイズ(bp)	ライブラリ濃度(nM)
腫瘍検体	1.90	773	7.87
血液検体	1.83	769	11.04

	配列解析深度	Q30 塩基率(%)	マップ率(%)
腫瘍検体	125.33	92.27	99.81
血液検体	32.15	91.97	99.76

倍致性	性染色体
1.88	XY

合格基準は決めていません。

×30、
×120以下
になる場合もある

4. 検査の品質確認

平均街列解析深度 (カバレッジ)

	解析 ID	平均配列解析深度
末梢血	AA-PO-00〇〇-N-01-D	32.15
腫瘍組織	AA-PO-00〇〇-T-01-D	125.33

測定品質情報 (まとめ)

	解析 ID	DNA 品質	ライブラリ	シーケンスラン	品質管理基準 (全体)
末梢血	AA-PO-00〇〇-N-01-D	合格	合格	合格	合格
腫瘍組織	AA-PO-00〇〇-T-01-D	合格	合格	合格	合格

コメント 全ての品質項目について判定基準を満たしており、正常に終了しました。

衛生検査所から返却されたFastqファイルを用いたマッピング後の品質確認

非がん部(血液)、がん部、それぞれ約×30 ×120以上

全体のまとめ

QC 情報

	DNA 純度	ライブラリサイズ(bp)	ライブラリ濃度(nM)
腫瘍検体	1.90	773	7.87
血液検体	1.83	769	11.04

	配列解析深度	Q30 塩基率(%)	マップ率(%)
腫瘍検体	125.33	92.27	99.81
血液検体	32.15	91.97	99.76

2. 検出された遺伝子変化の確認 (1/2)

5. 検査結果

5.1. 生殖細胞系列バリエーション情報

遺伝子名	開示推奨度	アレル頻度 (%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	ClinVar ID	Significance	SNP	データベース (%)
BRCA2	AAA	54.44	Frameshift	c.658_659del	p.Val220fs	9342	Pathogenic	1000g: (-)、ExAC: 0.00	

5.2. 腫瘍組織において検出された遺伝子変化

5.2.1. 塩基置換・挿入・欠失の概要 (全ゲノム)

領域区分	変異出現数	割合 (%)
変異総数	28,597	100
コーディング領域	168	0.59
非翻訳領域	125	0.44
スプライス部位	5	0.02
非コード領域	67	0.023
イントロン	8,217	28.73
遺伝子間領域	20,015	69.99

5.2.2. 塩基置換・挿入・欠失 (がん関連遺伝子)

遺伝子名	変異アレル頻度 (%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	COSMIC ID	国内承認薬
EGFR	25.3	nonsynonymous SNV	c.3573>G	p.L858R	COSV21765161	●
PIK3CA	18.6	nonsynonymous SNV	c.1624G>A	p.E542K	COSV55873227	
NF1	20.0	Stopgain SNV	c.2464G>7	p.G822*	COSV62211448	

5.2.3. コピー数変化

遺伝子名	コピー数比	種類	染色体上の位置	国内承認薬
MYC	4	増幅	8Q24.21	---

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 3 / 20

5. 検査結果

5.1. 生殖細胞系列バリエーション情報

生殖細胞系列 (血液)

遺伝子名	開示推奨度	アレル頻度 (%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	ClinVar ID	Significance	SNP	データベース (%)
BRCA2	AAA	54.44	Frameshift	c.658_659del	p.Val220fs	9342	Pathogenic	1000g: (-)、ExAC: 0.00	

5.2. 腫瘍組織において検出された遺伝子変化

体細胞 (腫瘍組織)

5.2.1. 塩基置換・挿入・欠失の概要 (全ゲノム)

領域区分	変異出現数	割合 (%)
変異総数	28,597	100
コーディング領域	168	0.59
非翻訳領域	125	0.44
スプライス部位	5	0.02
非コード領域	67	0.023
イントロン	8,217	28.73
遺伝子間領域	20,015	69.99

5.2.2. 塩基置換・挿入・欠失 (がん関連遺伝子)

遺伝子名	変異アレル頻度 (%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	COSMIC ID	国内承認薬
EGFR	25.3	nonsynonymous SNV	c.3573>G	p.L858R	COSV21765161	●
PIK3CA	18.6	nonsynonymous SNV	c.1624G>A	p.E542K	COSV55873227	
NF1	20.0	Stopgain SNV	c.2464G>7	p.G822*	COSV62211448	

5.2.3. コピー数変化

遺伝子名	コピー数比	種類	染色体上の位置	国内承認薬
MYC	4	増幅	8Q24.21	---

Benign, Likely benignは除外。Deep intronは困難。今後 RNA-seqを活用。

ゲノム全体では、SNV, Indelは膨大な数が見つかる

治療薬に関連する体細胞遺伝子変化

治療薬の適応がわかります。

リード数などは、5. 検出された遺伝子変化の詳細情報 (p.30)に記載してあります。

がんに関連する遺伝子単位のCNV

2. 検出された遺伝子変化の確認 (2/2)

5.2.4. 染色体再構成				
遺伝子変化	種類	領域 1	領域 2	国内承認薬
KIF5B-RET	融合(逆位)	chr10:32315614-32316008 (KIF5B, NM_004521; intron 15)	chr10:43611326-43611893, complement (RET, NM_020975; intron 11)	●

5.2.5. 腫瘍遺伝子変異総量 (TMB)			
TMB (mutations/Mb)	検出された総変異数	国内承認薬	
10.2	28, 597	●	

5.2.6. マイクロサテライト不安定性	
ステータス	
	MSI-HIGH

5.2.7. 相同組み換え修復異常スコア	
ステータス	
	正常

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 4 / 20

5.2.4. 染色体再構成				
遺伝子変化	種類	領域 1	領域 2	国内承認薬
KIF5B-RET	融合(逆位)	chr10:32315614-32316008 (KIF5B, NM_004521; intron 15)	chr10:43611326-43611893, complement (RET, NM_020975; intron 11)	●

5.2.5. 腫瘍遺伝子変異総量 (TMB)			
TMB (mutations/Mb)	検出された総変異数	国内承認薬	
10.2	28, 597	●	

5.2.6. マイクロサテライト不安定性	
ステータス	
	MSI-HIGH

5.2.7. 相同組み換え修復異常スコア	
ステータス	
	正常

融合遺伝子など

パネル検査より精確。高値は、抗PD1抗体が適応。全ゲノム解析における、しきい値は検討が必要。

薬剤適応の判定基準は定まっていない。

薬剤適応の判定基準は定まっていない。

3. 治療薬・治験薬の情報 (1/3)

6. 国内承認薬情報	
6.1. 使用可能な薬剤の説明	
該当バイオマーカー (遺伝子変化)	EGFR [p.L858R] EGFR [p.E709G]
① 薬剤	Gefitinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291013
② 薬剤	Erlotinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291016
③ 薬剤	Afatinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291030
④ 薬剤	Dacomitinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291056
⑤ 薬剤	Osimertinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291045

6. 国内承認薬情報	
6.1. 使用可能な薬剤の説明	
該当バイオマーカー (遺伝子変化)	EGFR [p.L858R] EGFR [p.E709G]
① 薬剤	Gefitinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291013
② 薬剤	Erlotinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291016
③ 薬剤	Afatinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291030
④ 薬剤	Dacomitinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1
エビデンスレベル*	A
薬剤への到達性の指標*	1
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291056

推奨薬剤、国内の臨床試験、効能効果、情報源などを確認する

3. 治療薬・治験薬の情報 (2/3)

該当バイオマーカー (遺伝子変化)	TMB [12.94 Muts/Mb]
薬剤	Pembrolizumab: 抗 PD-1 抗体薬
報告書記載基準	1 当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
エビデンスレベル*	A 当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
薬剤への到達性の指標*	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
承認されている効能又は効果	*米食品医薬品局 (FDA) において、FICDx をコンパニオン診断検査として TMB-High(≥10Muts/Mb) の切除不能固形がんに対して Pembrolizumab が 2020 年 6 月 16 日に承認されている。 悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 根治切除不能な進行・再発の食道癌 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMBHigh) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291435

該当バイオマーカー (遺伝子変化)	KIF5B-RET fusion
薬剤	Selpercatinib: RET 阻害薬
報告書記載基準	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
C-CAT エビデンスレベル	A 当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
C-CAT 薬剤への到達性の指標	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (変異) を適応基準とする国内承認薬がある
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん薬物療法専門医の合議の結果、報告書作成時において、当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (遺伝子変化) を適応基準とする国内承認薬がある場合においてのみ記載されます。評価基準の詳細については 6-2 をご覧ください。

* がんゲノム情報管理センター (C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

※ 本研究の結果をもとに保険診療で下記薬剤の使用は出来ません。改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業	6 / 20
--------------------	--------

情報源 (PMDA 審査報告書)	<p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 根治切除不能な進行・再発の食道癌 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMBHigh) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)</p> <p>https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291435</p>
------------------	---

該当バイオマーカー (遺伝子変化)	KIF5B-RET fusion
薬剤	Selpercatinib: RET 阻害薬
報告書記載基準	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
C-CAT エビデンスレベル	A 当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
C-CAT 薬剤への到達性の指標	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (変異) を適応基準とする国内承認薬がある
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん薬物療法専門医の合議の結果、報告書作成時において、当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (遺伝子変化) を適応基準とする国内承認薬がある場合においてのみ記載されます。評価基準の詳細については 6-2 をご覧ください。

* がんゲノム情報管理センター (C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

※ 本研究の結果をもとに保険診療で下記薬剤の使用は出来ません。改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。

3. 治療薬・治験薬の情報 (3/3)

該当バイオマーカー (遺伝子変化)	TMB [12.94 Muts/Mb]
薬剤	Pembrolizumab: 抗 PD-1 抗体薬
報告書記載基準	1 当該がん種、国内承認薬がある/FDA承認薬がある/ガイドライン記載されている
エビデンスレベル*	A 当該がん種、国内承認薬がある/FDA承認薬がある/ガイドライン記載されている
薬剤への到達性の指標*	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
承認されている効能又は効果	*米食品医薬品局 (FDA) において、FICDx をコンパニオン診断検査として TMB-High(≥10Muts/Mb) の切除不能固形がんに対して Pembrolizumab が 2020 年 6 月 16 日に承認されている。 悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な原路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 根治切除不能な進行・再発の食道癌 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMBHigh) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/4291435

該当バイオマーカー (遺伝子変化)	KIF5B-RET fusion
薬剤	Selpercatinib: RET 阻害薬
報告書記載基準	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
C-CAT エビデンスレベル	A 当該がん種、国内承認薬がある/FDA承認薬がある/ガイドライン記載されている
C-CAT 薬剤への到達性の指標	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (変異) を適応基準とする国内承認薬がある
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん薬物療法専門医の協議の結果、報告書作成時において、当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (遺伝子変化) を適応基準とする国内承認薬がある場合においてのみ記載されます。評価基準の詳細については 6-2 をご覧ください。

* がんゲノム情報管理センター (C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

※ 本研究の結果をもとに保険診療で下記薬剤の使用は出来ません。改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 6 / 20

C-CAT 薬剤への到達性の指標	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (変異) を適応基準とする国内承認薬がある
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源 (PMDA 審査報告書)	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/IyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん薬物療法専門医の協議の結果、報告書作成時において、当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー (遺伝子変化) を適応基準とする国内承認薬がある場合においてのみ記載されます。評価基準の詳細については 6-2 をご覧ください。

* がんゲノム情報管理センター (C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

※ 本研究の結果をもとに保険診療で下記薬剤の使用は出来ません。改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。

6.2. 薬剤情報評価基準

静岡がんセンター 報告書記載基準	
1	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカーを適応基準とする国内承認薬がある
2	他がん種を対象とし、当該バイオマーカーを適応基準とする国内承認薬がある
3	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカーを受け入れ基準とする、国内臨床試験が行われている薬剤がある
4	当該バイオマーカー (変異) もしくは関連分子を標的とした薬剤について、当該がん種を対象とした all comer の国内臨床試験が行われている

エビデンスレベル*	
A	当該がん種、国内承認薬がある/FDA承認薬がある/ガイドライン記載されている
B	当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある
C	他がん種、国内または FDA 承認薬がある / 他がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある / がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている
D	がん種に関わらず、症例報告で有用性が示されている
E	前臨床試験 (in vitro や in vivo) で有用性が報告されている
F	がん化に関与することが知られている
R	薬剤耐性に関与することが知られている

薬剤への到達性の指標*	
1	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
2	当該がん種において、当該バイオマーカーを受け入れ基準とした国内臨床試験が存在する
3	他がん種において、当該バイオマーカーを受け入れ基準とした国内承認薬が存在する
4	当該がん種において、当該バイオマーカーを受け入れ基準とした海外臨床試験が存在する
5	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした FDA 承認薬が存在する
6	上記以外

* がんゲノム情報管理センター (C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化

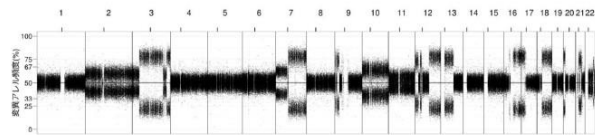
コピー数変化

7. 全ゲノム解析結果の全体像

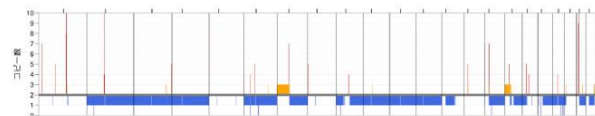
7.1. 腫瘍におけるコピー数変化の全体像

■ 症例 1

A) 全染色体のアレル頻度 (%)



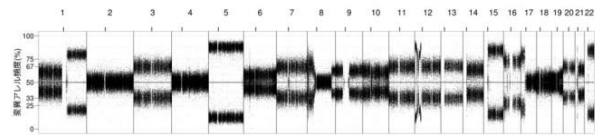
B) 全染色体領域におけるコピー数変化



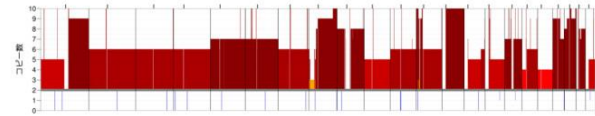
1, 5, 8, 13, 14, 17, 20 番染色体を除く常染色体において 50%以上の領域コピー数変化が認められており、細胞分裂の際に染色体が正しく分配されず、染色体の数や構造に異常をきたす「染色体不安定性」の状態にある可能性が考えられます。1 コピーを示す領域が多くの染色体にわたって存在していますが、各領域において欠失を示す細胞の割合が一律ではないため、コピー数とアレル頻度の対応関係が多岐にわたっています。その中でも、3 番染色体短腕後半、3 番染色体長腕の大部分、7 番染色体短腕前半、12 番染色体長腕後半、13 番染色体長腕前半、16 番染色体長腕、17 番染色体短腕、そして 18 番染色体長腕については、ヘテロ接合体を喪失の状態 (LOH) にあると推察されます。

■ 症例 2

A) 全染色体のアレル頻度 (%)



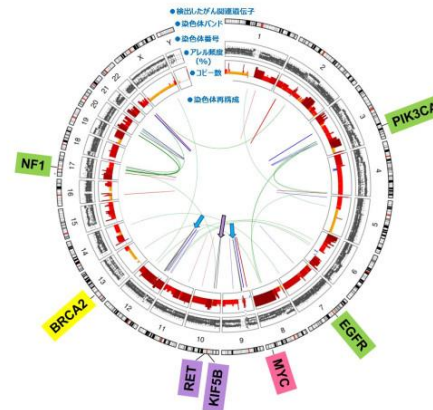
B) 全染色体領域におけるコピー数変化



全ゲノム倍化の可能性が示唆されている症例です。強いコピー数の変化が認められる 8 番染色体長腕、13 番染色体長腕、20 番染色体長腕の増幅、そして 8 番染色体短腕、17 番染色体短腕、18 番染色体の欠失は、染色体不安定性を示唆する変化です。尚、欠失を示す 17 番染色体短腕には TP53、そして 18 番染色体には SMAD4 が位置しています。

Circos Plot

7.2 検出されたゲノム変化の Circos plot による描画



■ 遺伝子変化の種類:
 生殖細胞系列遺伝子: Yellow
 体細胞遺伝子: SNV, InDel: Green, 増幅: Red, 欠失: Blue, 染色体再構成: Purple
 ■ コピー数: 0 1 2 3 4 5 6 7
 ■ 染色体再構成の種類: 欠失 重複 逆位 転座

(Circos plot の記載内容 外周から)

- 1 = 全ゲノム解析により「がん関連遺伝子変化」の候補が検出された遺伝子名が記載されています。専門家による評価の結果、最終的に「がん関連遺伝子変化」として判断された場合、遺伝子名の上に関連遺伝子の変化の種類に応じて色分けされた矢印が表示されます (2-1, 2-5 の表に記載されている遺伝子変化に対応します。)
- 2 = 遺伝子変化の種類: 生殖細胞系列の遺伝子変化 (⇒ = 塩基置換・挿入・欠失)
 腫瘍における遺伝子変化 (⇒ = 塩基置換・挿入・欠失、⇐ = 増幅、⇨ = 欠失、⇩ = 染色体再構成)
- 2 = 染色体バンド (赤の線がセントロメア的位置を示しています。)
- 3 = 染色体の番号 (常染色体 1~22 番、性染色体 X, Y の順番に時計回りに記載されています。)
- 4 = 腫瘍において検出された遺伝子変化のうち塩基置換・挿入・欠失について、そのアレル頻度 (存在比率) が記載されています。
- 5 = 検出されたコピー数変化の種類 (増幅/欠失) とその程度を、色の違いと濃度で示しています。(カラーバーが対応しています。)
- 6 = 染色体再構成が検出された切断点を線でつなぎ、その種類によって色分けをしています。
 染色体再構成の種類: 欠失、重複、逆位、転座 (太線は両側の切断点が遺伝子領域内に位置する染色体再構成)
 染色体再構成の種類については 10 の解説をご覧ください。

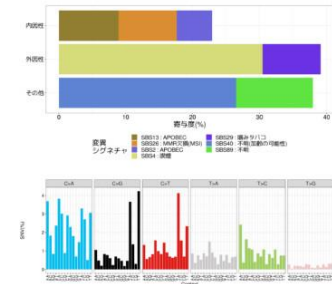
KIF5B-RET 融合遺伝子は肺腺癌における代表的な融合遺伝子であり、ドライバーとして機能することが知られている。当該融合遺伝子の形成により RET チロシンキナーゼの恒常的活性化が引き起こされ、下流の MAPK および PI3K/Akt/mTOR シグナル経路の活性化が誘導されるため、細胞増殖の亢進がもたらされる。

MYC の増幅に起因するその発現亢進は、MYC の制御下にあるがんの進展につながる広範な遺伝子の発現異常を引き起こすことが知られている。特に、MYC は細胞周期の進行に対し促進的に働く CCND2 (サイクリン D2) およびサイクリン依存性キナーゼ 4 (CDK4) の発現を誘導する一方で、細胞周期の進行に対し抑制的に働く CDK 阻害分子 p15 および p21 の発現を低下させる働きを有するため、MYC の増幅によるその活性化もまた本症例の細胞周期進行の亢進に関連する遺伝子変化と推察される。

変異シグネチャー

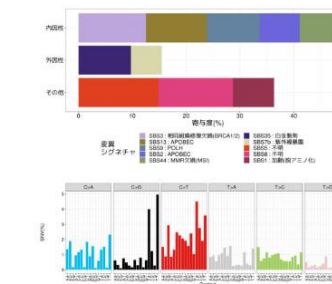
7.3. 変異シグネチャー解析による遺伝子変化が誘発された要因の推定

■ 症例 3 (肺 扁平上皮癌)



喫煙の影響が遺伝子変化の蓄積の一因として示唆されています。また、過去のウイルス感染や炎症に起因する AID/APOBEC タンクの機能亢進の影響も受けている可能性が認められます。(該当する変異シグネチャー-SBS2 および SBS13 の寄与度は 10%未満ですが、特徴的な塩基置換パターンが含まれているため記載)

■ 症例 4 (肺 腺癌)



過去のウイルス感染や炎症に起因する AID/APOBEC タンクの機能亢進の影響を受けている可能性があります。また、相同組み換えによる DNA 修復能の機能低下も一因として挙げられています。プラチナ製剤による変異のシグネチャーも検出されています。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例 1)

1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
男性	50代	Large cell neuroendocrine carcinoma Large Cell Neuroendocrine Carcinoma (LUNE)_肺大細胞神経内分泌癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
25%	69%

2-1. 生殖細胞系列における遺伝子変化: 1

遺伝子名	DNA の変化	アミノ酸の変化	C
BRCA2	c.7617+1G>T	splice site	L

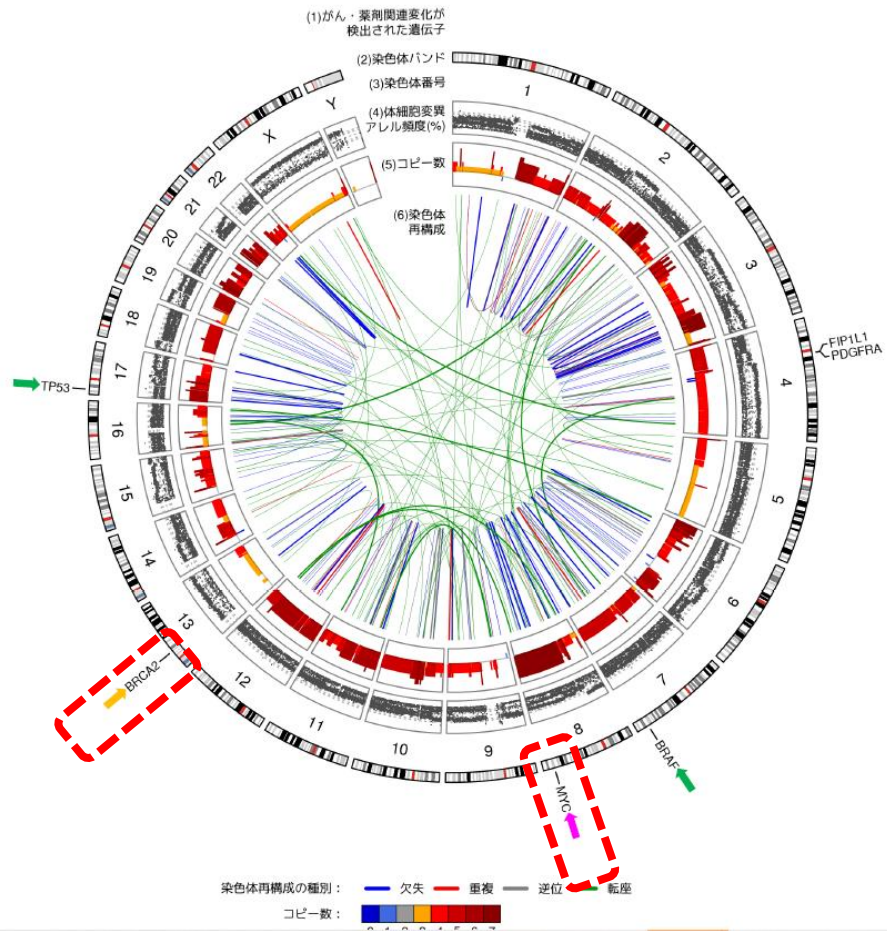
2-2. 腫瘍において検出されたがん関連遺伝子変化

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

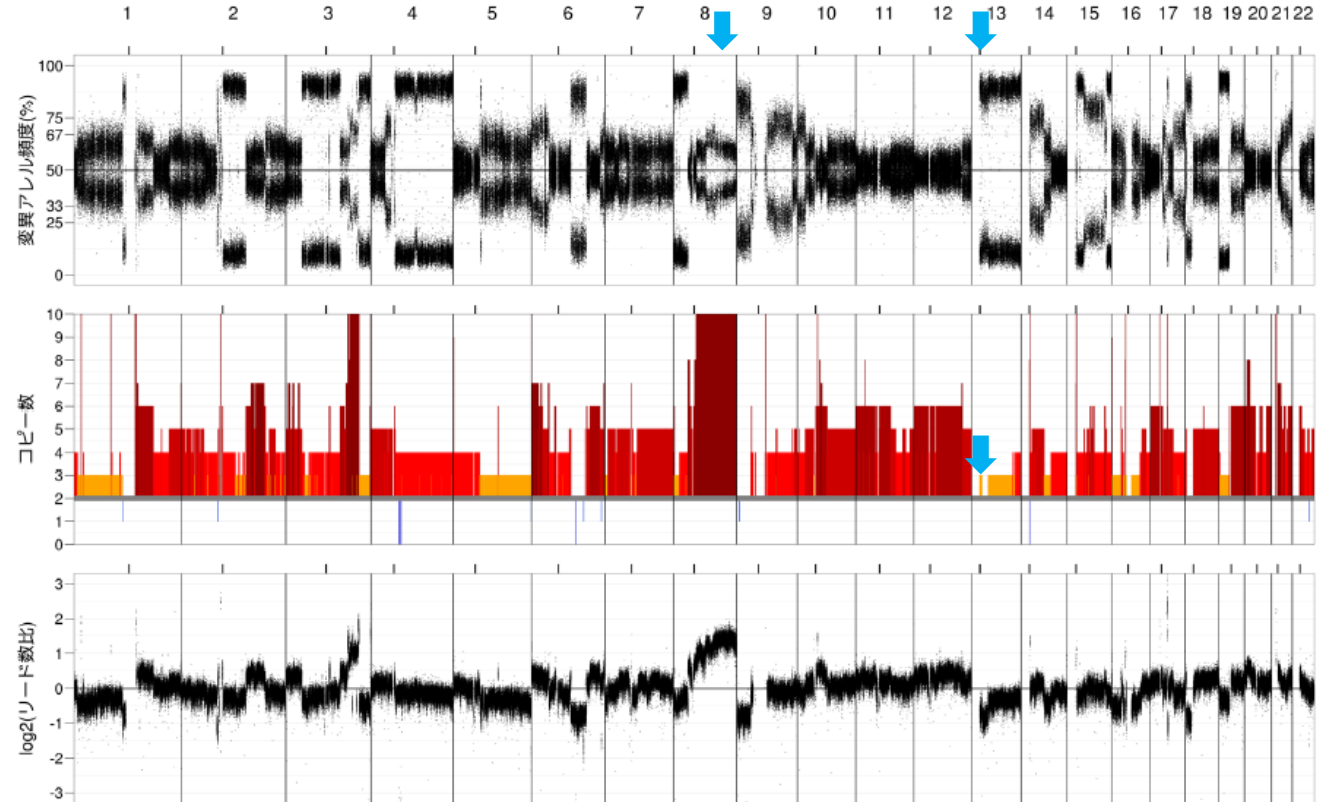
遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
BRAF	c.1397G>C	p.G466A
TP53	c.743G>T	p.R248L

■ コピー数変化: 1

遺伝子	染色体上の位置	種類
MYC	8q24.21	amplification



■ コピー数変化の全体像



4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例2)

1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分	腫瘍細胞含有割合	
男性	70代	Invasive ductal carcinoma Pancreatic Adenocarcinoma (PAAD)_膵腺癌	病理医	推測値
			---	32%

2-2. 腫瘍において検出されたがん関連遺伝子変化

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
KRAS	c.35G>T	p.G12V
TP53	c.637C>T	p.R213*

2-5. 腫瘍細胞のゲノムの特徴

常染色体の大部分のコピー数が均一に4になっていることから、本症例では全ゲノム倍加 (Whole-genome doubling, WGD) の状態にあると推察されます。WGD の状態にある細胞では染色体異常が急速に蓄積すること、そして細胞分裂にあたっては紡錘体形成因子への依存度が高いことが知られています。

■ コピー数変化: 2

遺伝子	染色体上の位置	種類
MYC	8q24.21	amplification
KRAS	12p12.1	amplification

4-1. 全ゲノム解析結果の全体像 (Circos plot)

(1)がん・薬剤関連変化が検出された遺伝子

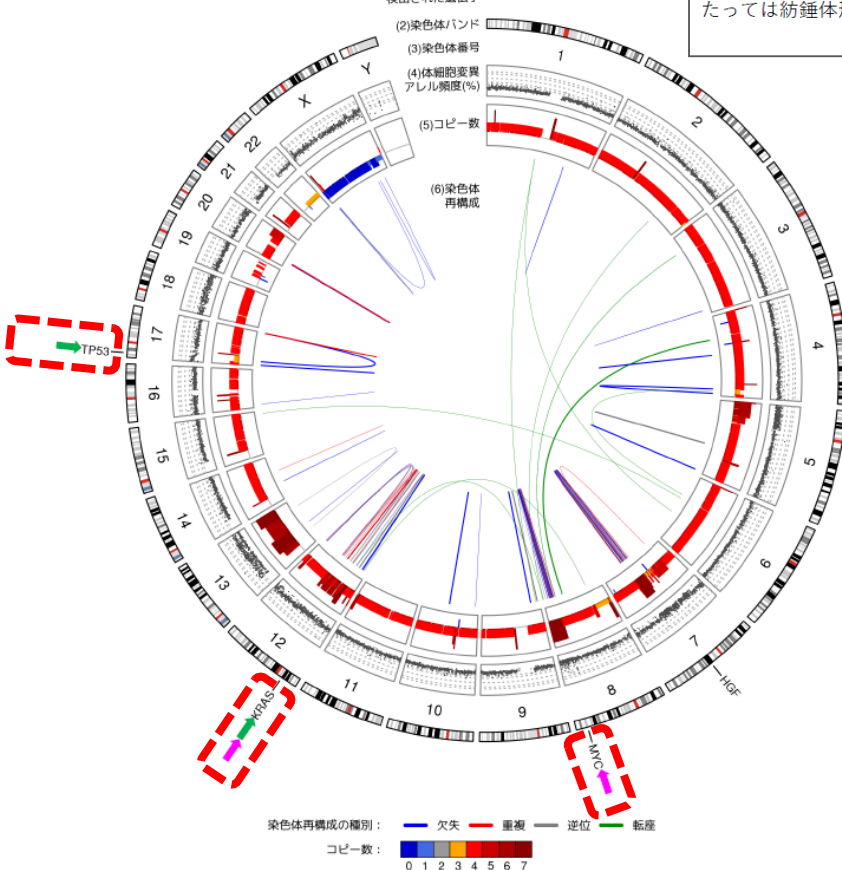
(2)染色体バンド

(3)染色体番号

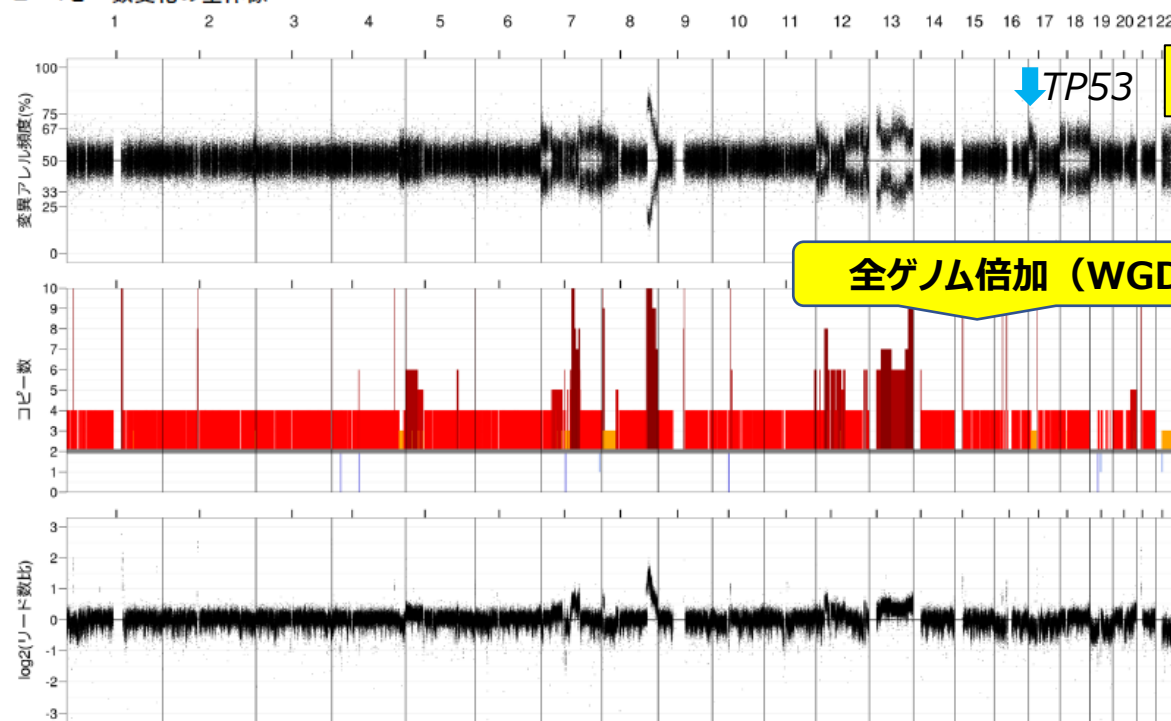
(4)体細胞変異アレル頻度 (%)

(5)コピー数

(6)染色体再構成



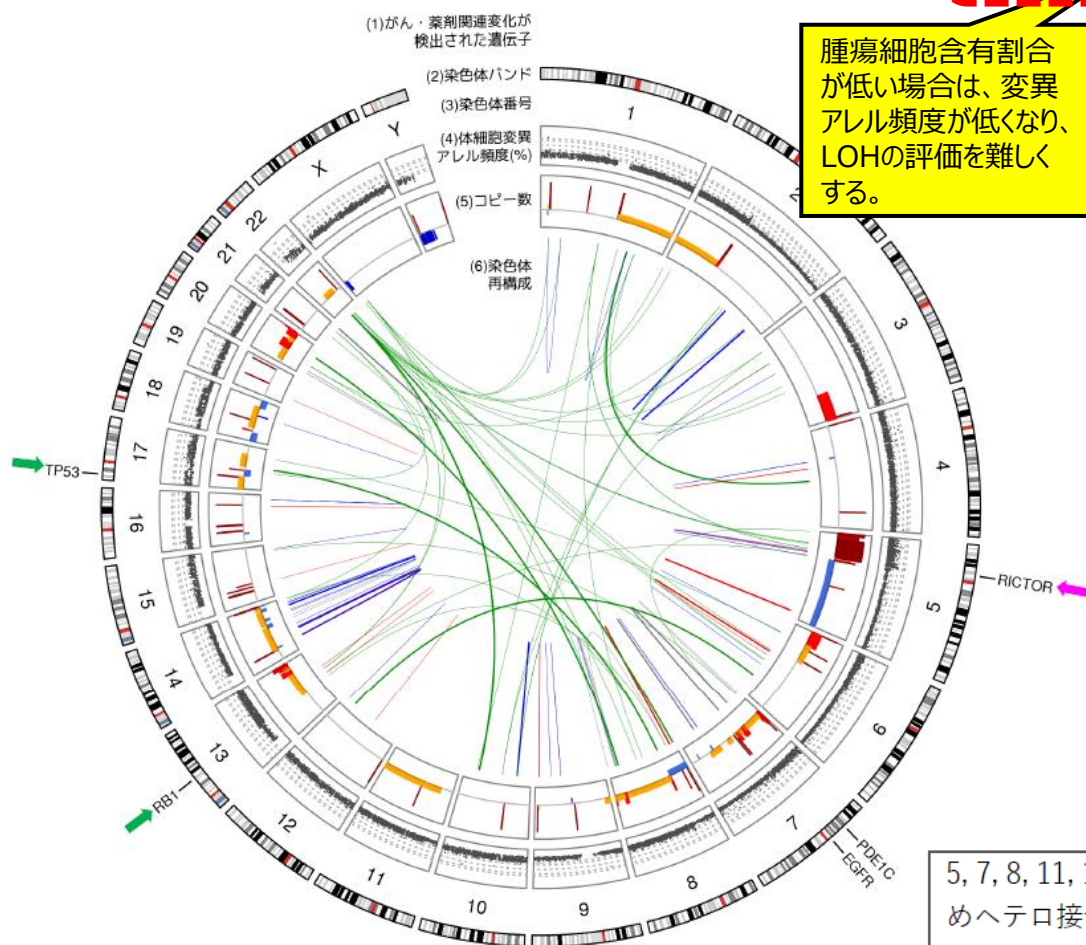
■ コピー数変化の全体像



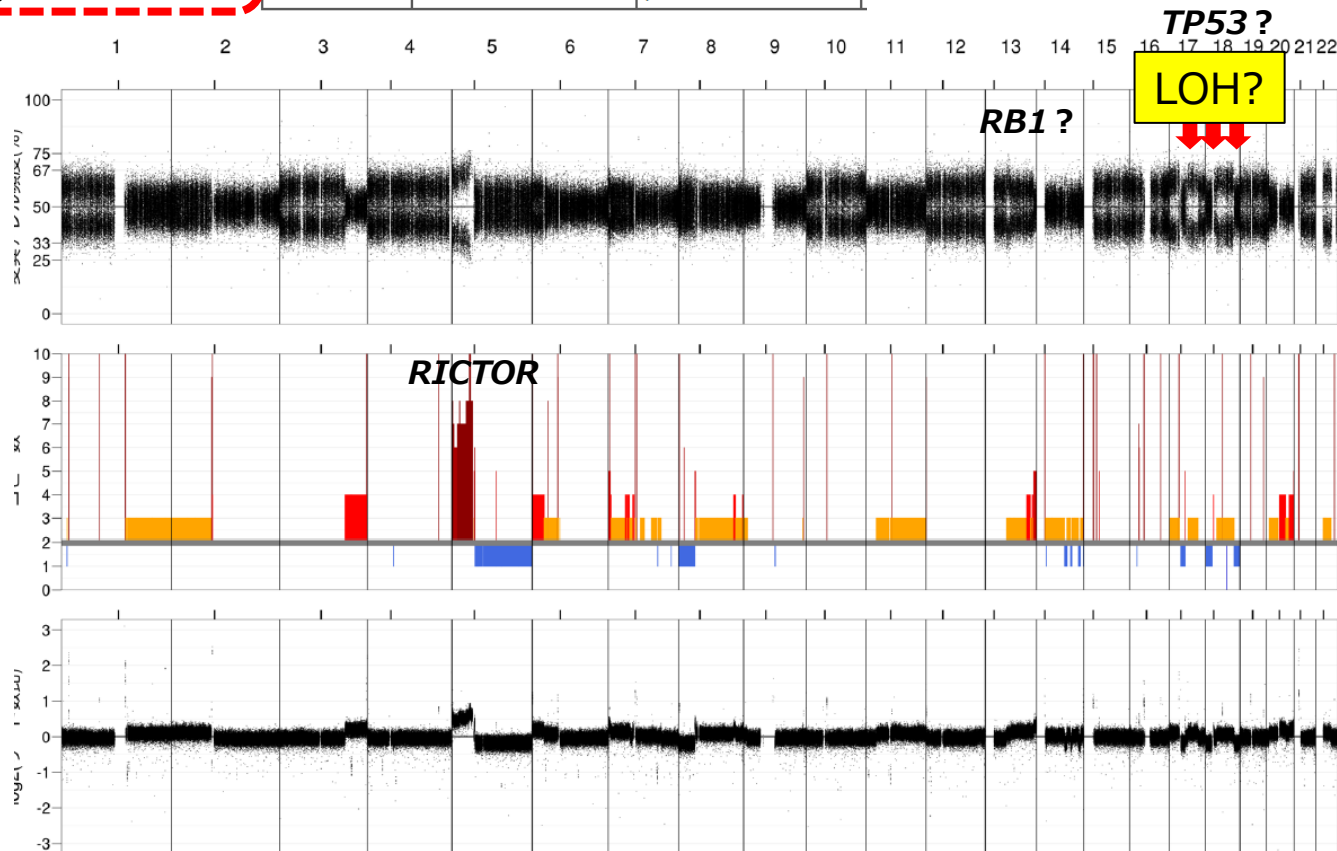
4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例3)

1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分	腫瘍細胞含有割合		塩基置換・挿入・欠失: 2			コピー数変化: 1		
男性	80代	Keratinizing squamous cell carcinoma Lung Squamous Cell Carcinoma (LUSC)_肺扁平上皮癌	病理医	推測値	遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化	遺伝子	染色体上の位置	種類
			0%	18%	RB1	c.2305_2306dup	p.L769Ffs*42	RICTOR	5p13.1	amplification
					TP53	c.581T>G	p.L194R			



腫瘍細胞含有割合が低い場合は、変異アレル頻度が低くなり、LOHの評価を難しくする。



5, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 18, 20 番染色体において、50%以上の領域にコピー数変化が認められました。腫瘍含有率が低いためヘテロ接合性の状態についての詳細な評価は難しいと判断しました。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例4)

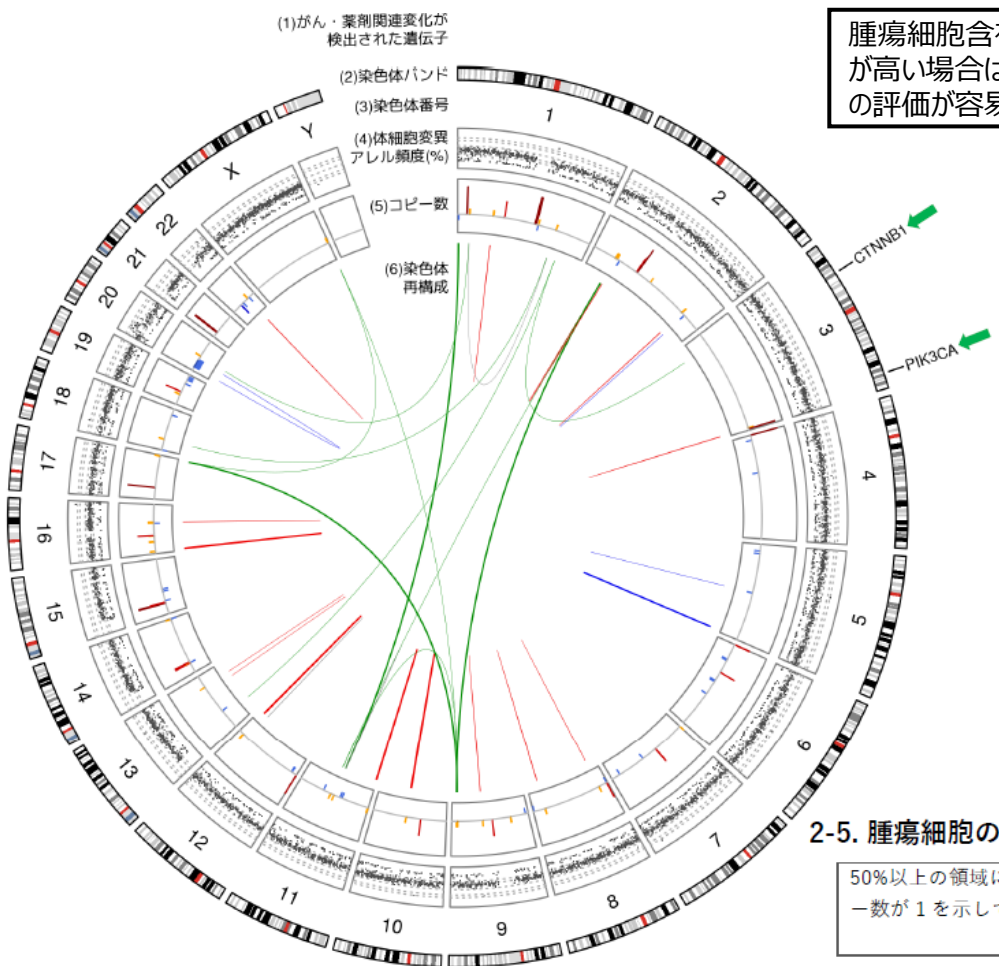
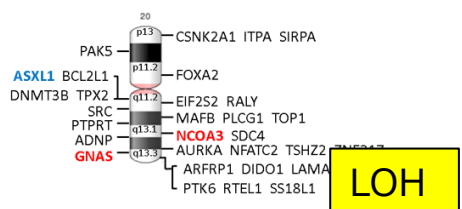
1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
女性	50代	Ovarian endometrioid carcinoma Endometrioid Ovarian Cancer (EOV)_類子宮内膜卵巣癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
50%	74%

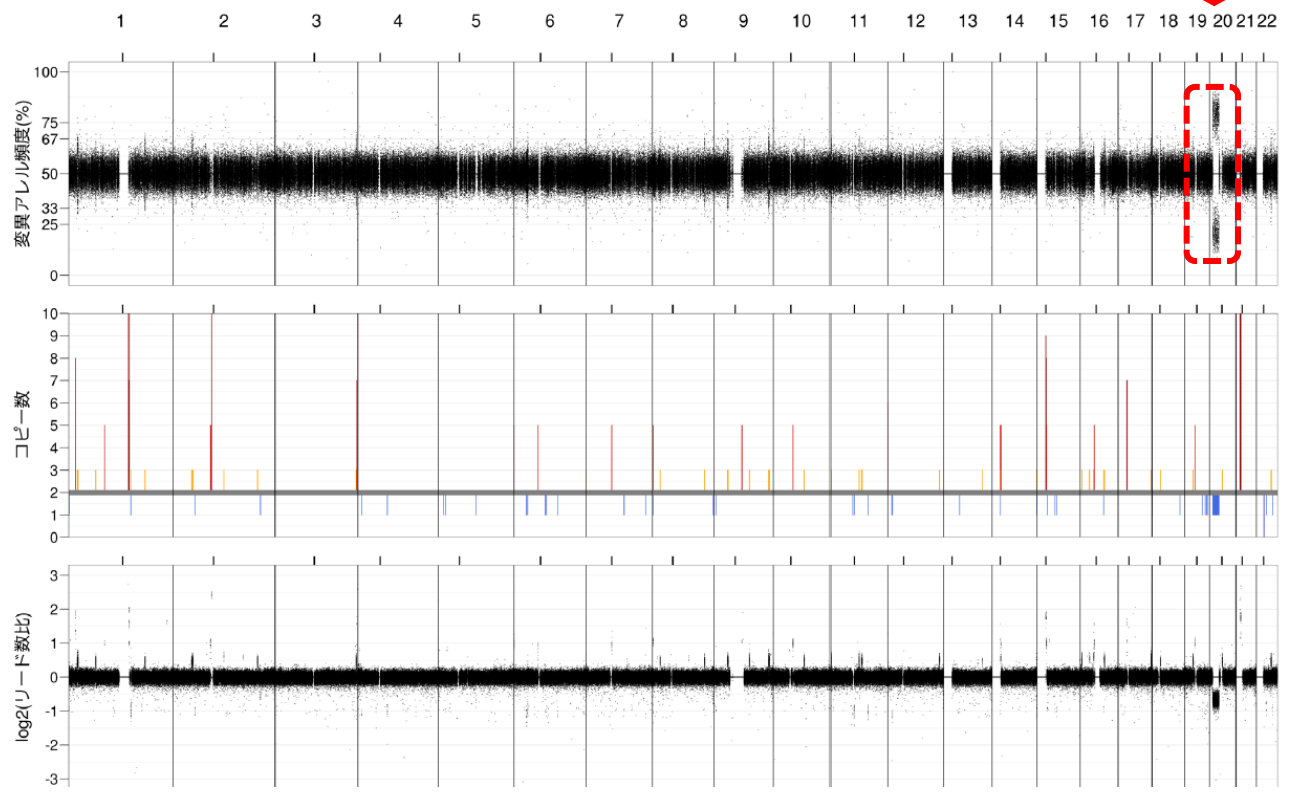
■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
CTNNB1	c.110C>T	p.S37F
PIK3CA	c.1636C>A	p.Q546K



腫瘍細胞含有割合が高い場合は、LOHの評価が容易。

4-2. 腫瘍におけるコピー数変化



2-5. 腫瘍細胞のゲノムの特徴

50%以上の領域にコピー数変化が認められた染色体はありませんでした。20 番染色体短腕 7.5~22.5M base の領域はコピー数が 1 を示しており、アレル頻度からもヘテロ接合性を喪失した状態 (LOH) であると判断されます。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例5)

1-1. 患者情報

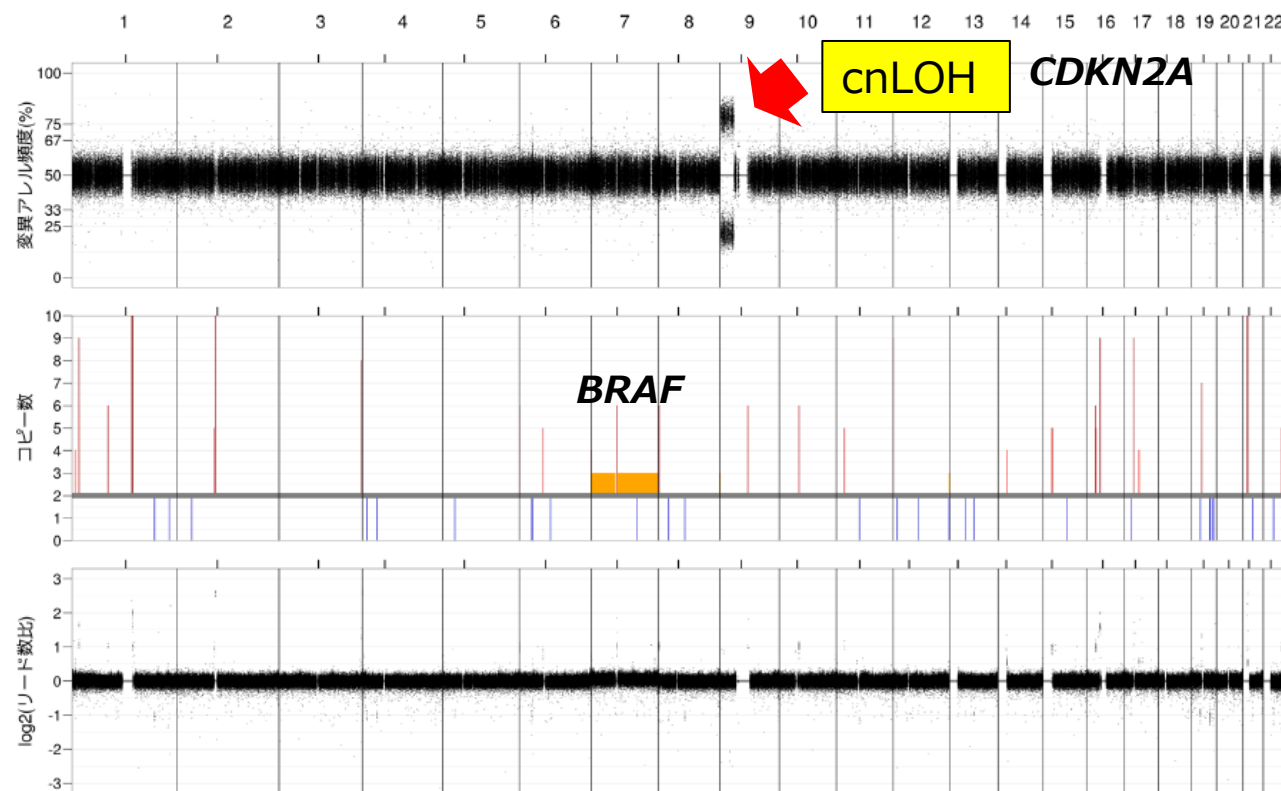
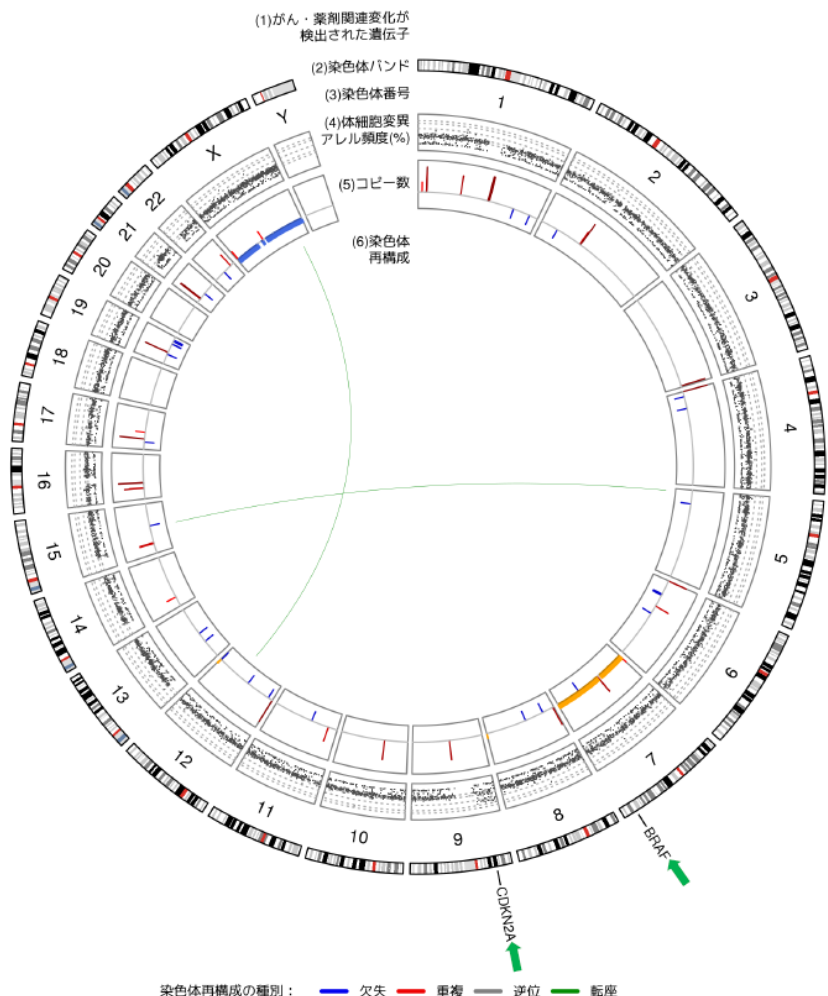
性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
女性	70代	Mucinous borderline tumor Mucinous Borderline Ovarian Tumor (MBOV)_粘液性境界悪性卵巣腫瘍

腫瘍細胞含有割合

病理医	推測値
60%	57%

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
BRAF	c.1801A>G	p.K601E
CDKN2A	p16INK4A: c.181del p14ARF: c.224del	p16INK4A: p.E61Sfs*85 p14ARF: p.G75Efs*97



7番染色体においてのみ、50%以上の領域にコピー数変化が認められました。CDKN2Aのフレームシフトバリエントが検出された9番染色体短腕は2倍体のホモ接合性の状態(cnLOH)と推察されます。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例6)

1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
女性	60代	Acinar adenocarcinoma Lung Adenocarcinoma (LUAD)_肺腺癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
30%	25%

2-1. 生殖細胞系列における遺伝子変化: 1

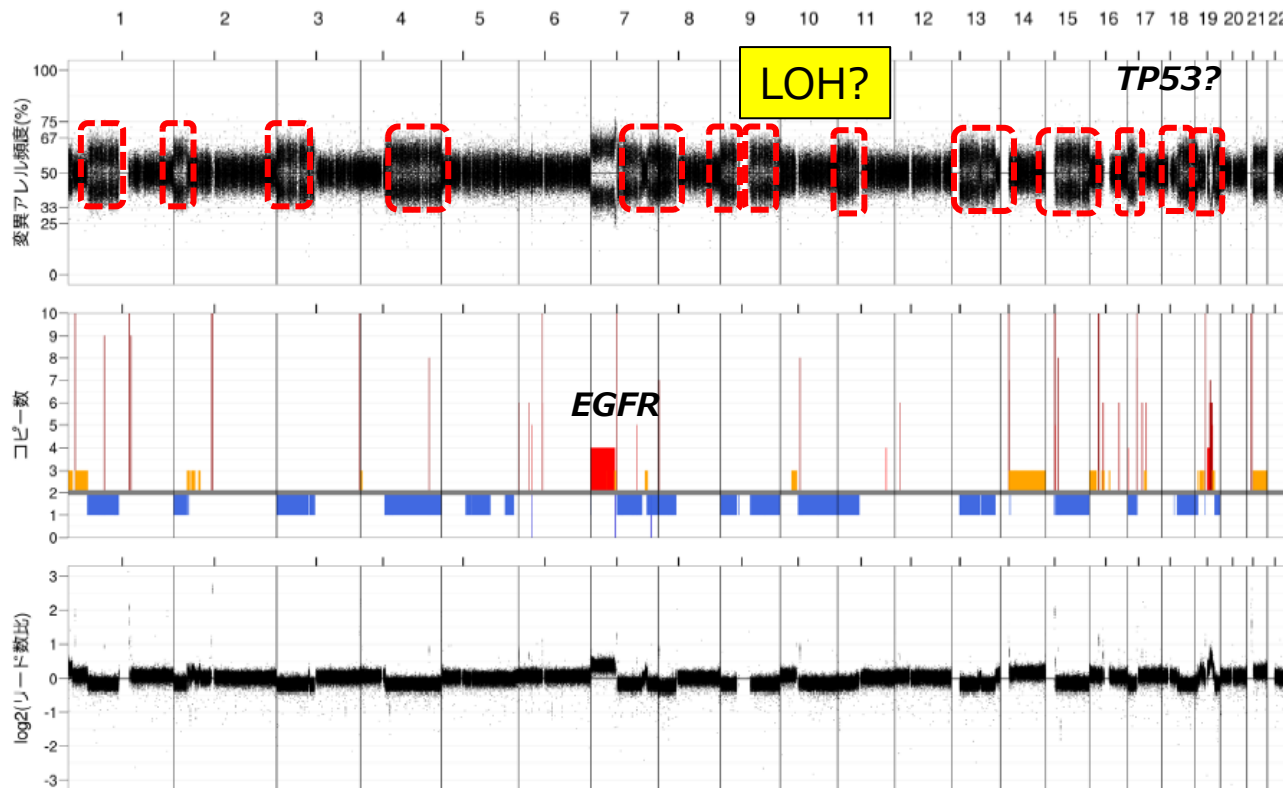
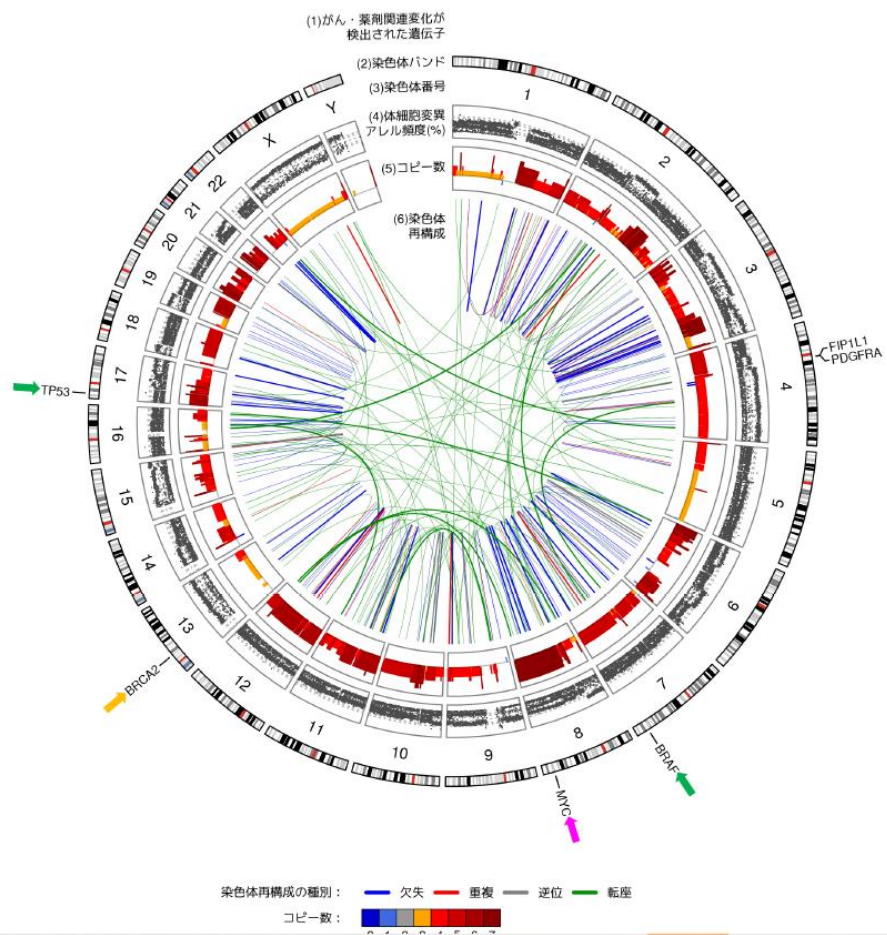
遺伝子名	DNA の変化	アミノ酸の変化	Clinical
TP53	c.542G>A	p.R181H	Pa ★ cor

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
EGFR	c.2310_2311insGGT	p.D770_N771insG
TP53	c.917del	p.R306Qfs*39

■ コピー数変化: 3

遺伝子	染色体上の位置	種類
EGFR	7p11.2	amplification
CCNE1	19q12	amplification
AKT2	19q13.2	amplification



4, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 18, 19, 21 番染色体において、50%以上の領域にコピー数変化が認められました。腫瘍含有率が低い
ため明確ではありませんが、コピー数が1を示す領域の大部分はヘテロ接合性を喪失した状態 (LOH) にあると考えられ
ます。EGFR の増幅が検出された7番染色体短腕はコピー数が4を示しており、アレルの存在比は3:1もしくは1:3の不均
等な状態にあると判断しました。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例7)

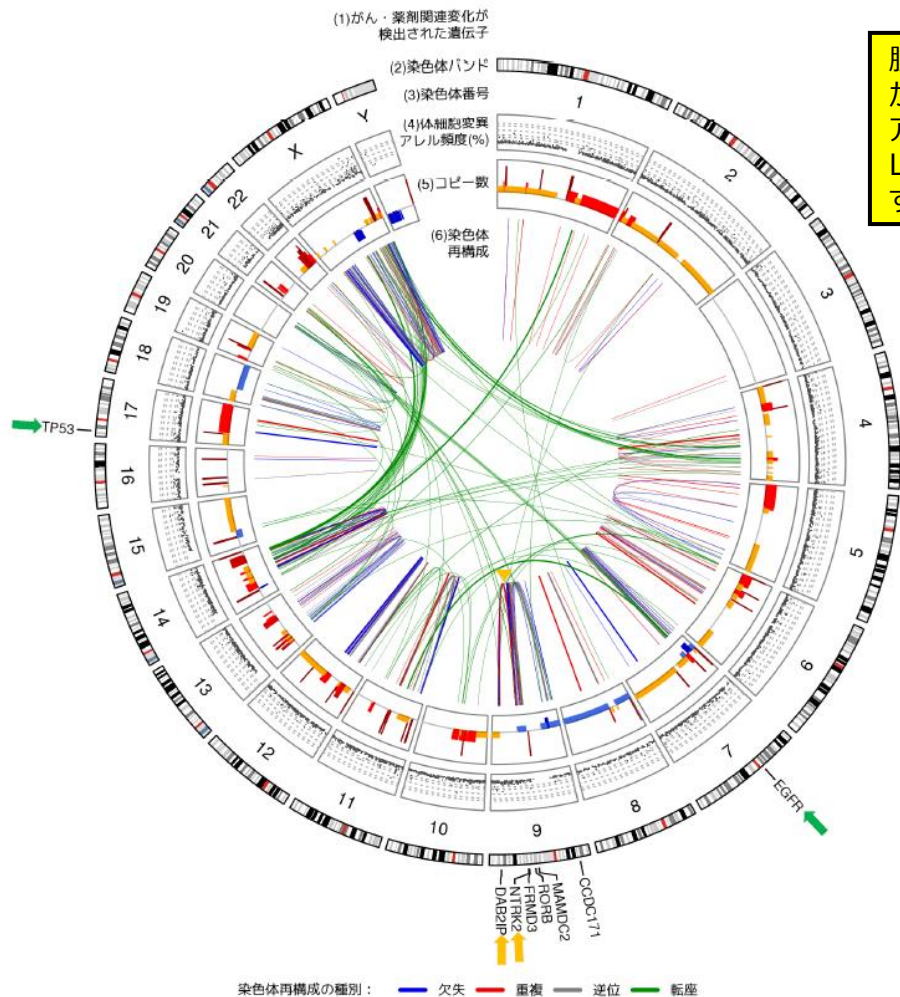
1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
男性	60代	Solid adenocarcinoma Lung Adenocarcinoma (LUAD)_肺腺癌

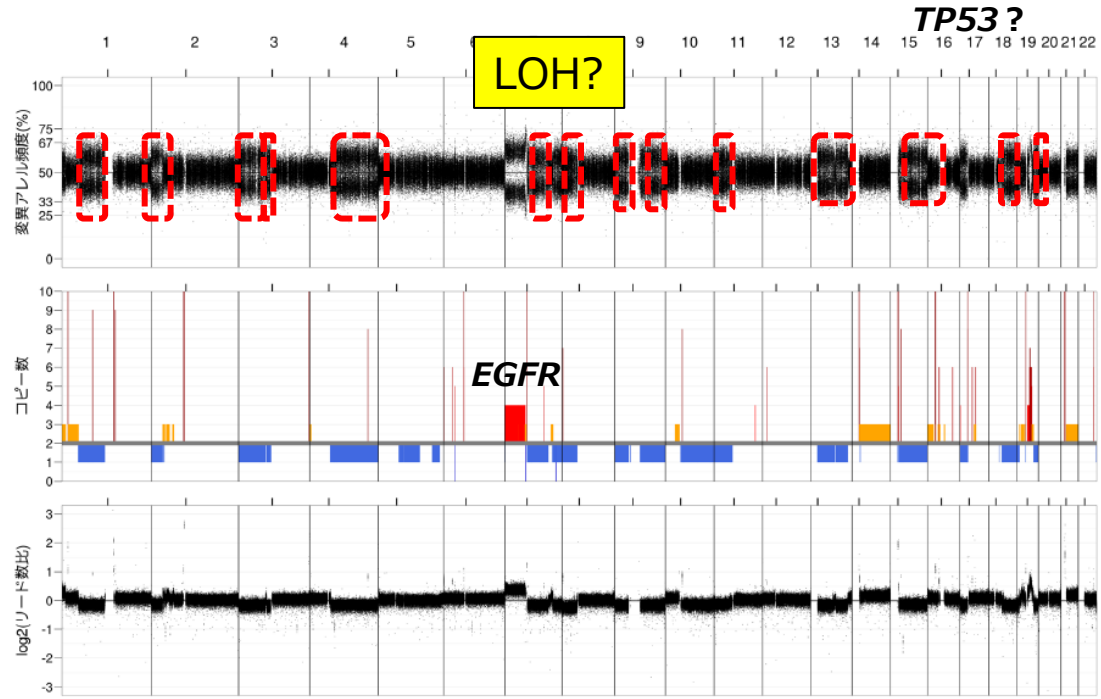
腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
60%	12%

塩基置換・挿入・欠失: 2		
遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
EGFR	c.2573T>G	p.L858R
TP53	c.395A>T	p.K132M

染色体再構成: 1	
領域 1	領域 2
DAB2IP; NM_001395010, intron 8 (9q33.2)	NTRK2; NM_001018064, intron 12 (9q21.33)



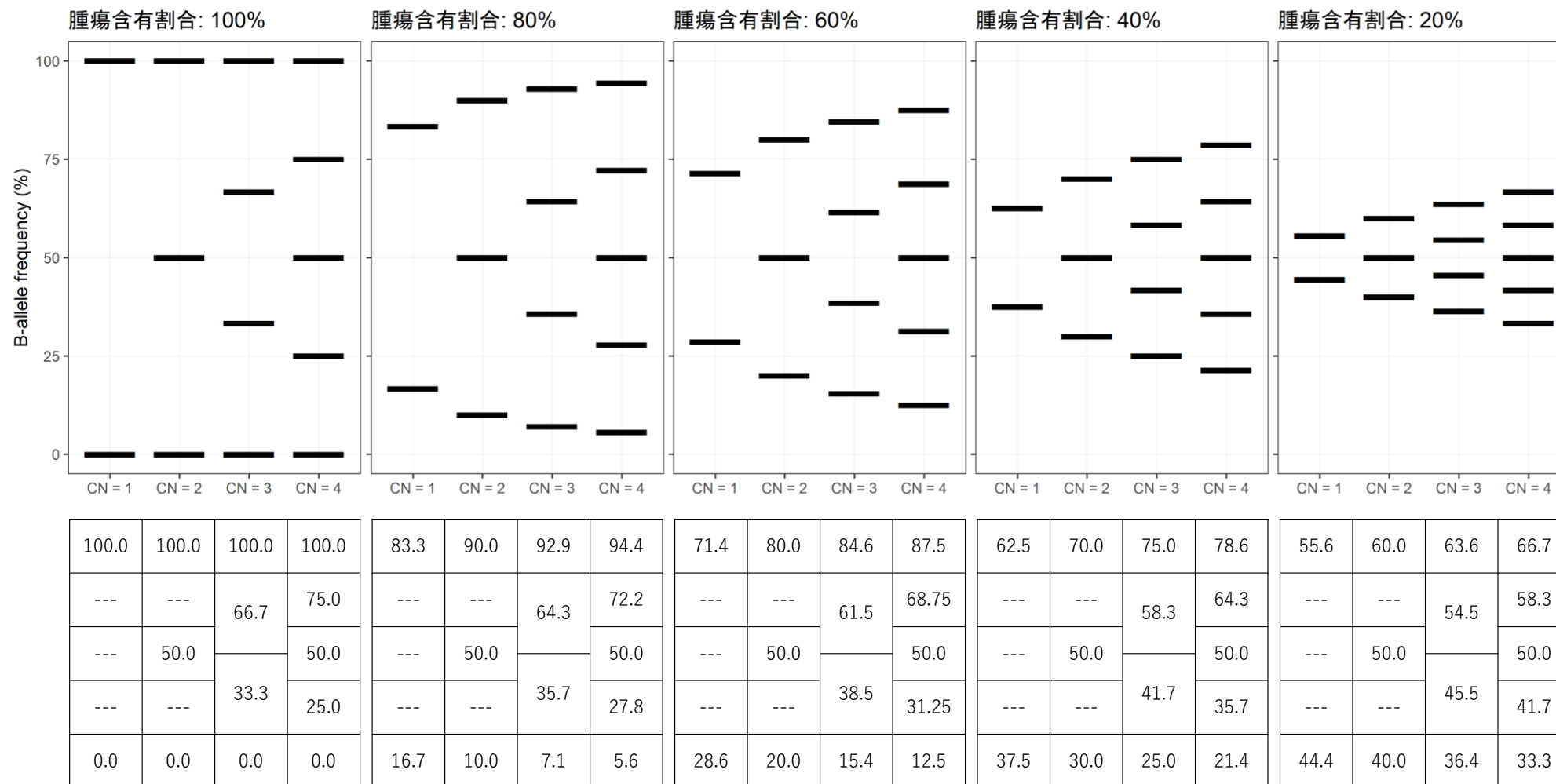
腫瘍細胞含有割合が低い場合は、変異アレル頻度が低くなり、LOHの評価を難しくする。



13組の常染色体(1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 15, 17, 19, 22番染色体)において、50%以上の領域にコピー数変化が検出されており、細胞分裂の際に染色体が正しく分配されず、染色体の数や構造に異常をきたす「染色体不安定性」の状態にあると考えます。腫瘍含有率が低い場合ヘテロ接合性の状態についての詳細な評価は難しいと判断しました。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化

各腫瘍含有割合におけるコピー数とアレル頻度値の関係 (推定値)

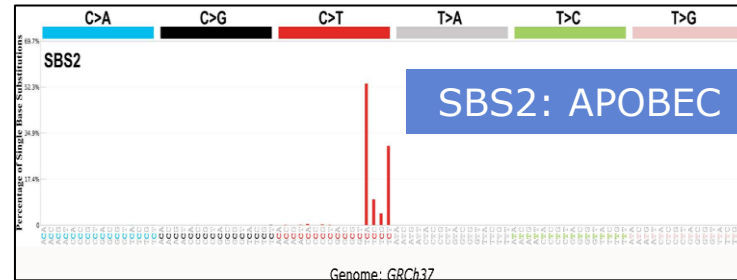
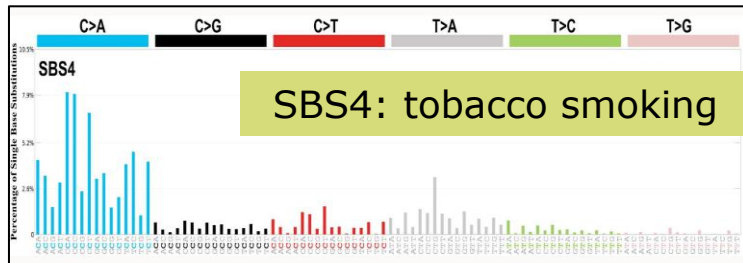
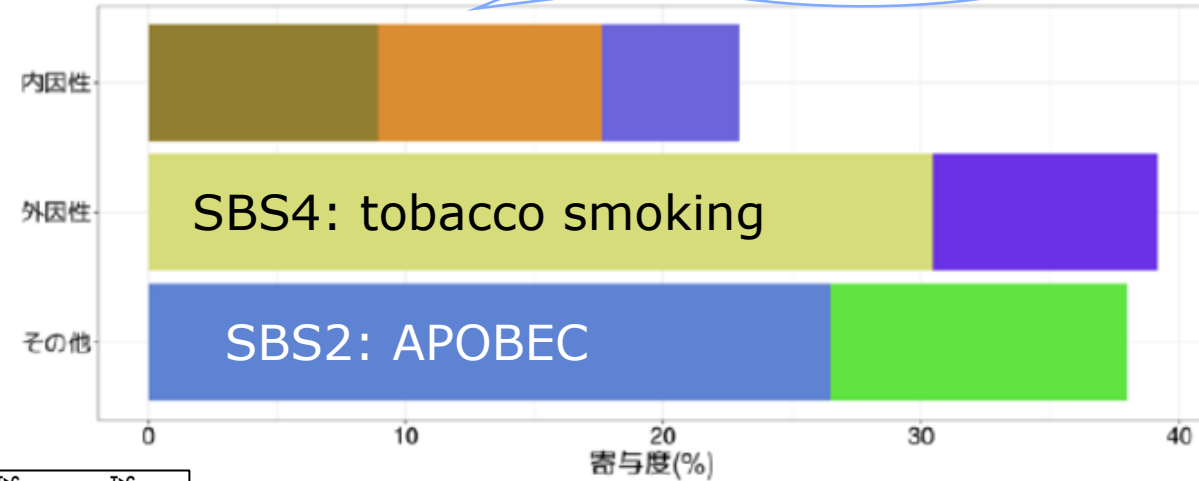
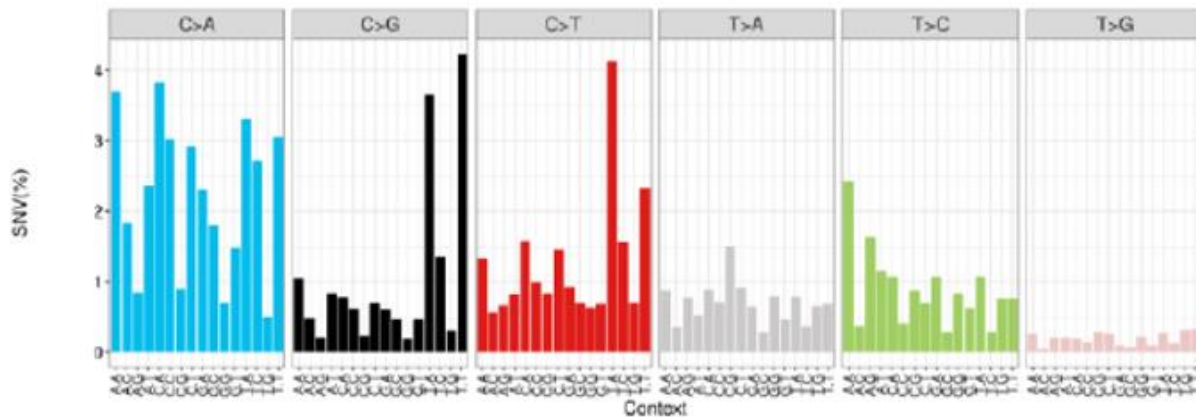


4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例 8)

7.3. 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

エクソームで解析できない症例も全ゲノムデータでは可能

■ 症例8 (肺 扁平上皮癌)



変異シグネチャー

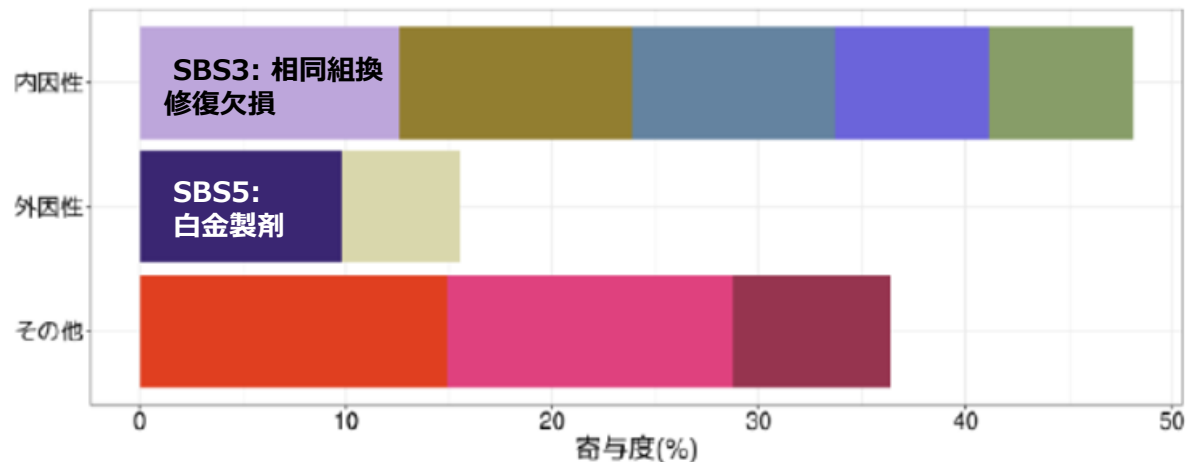
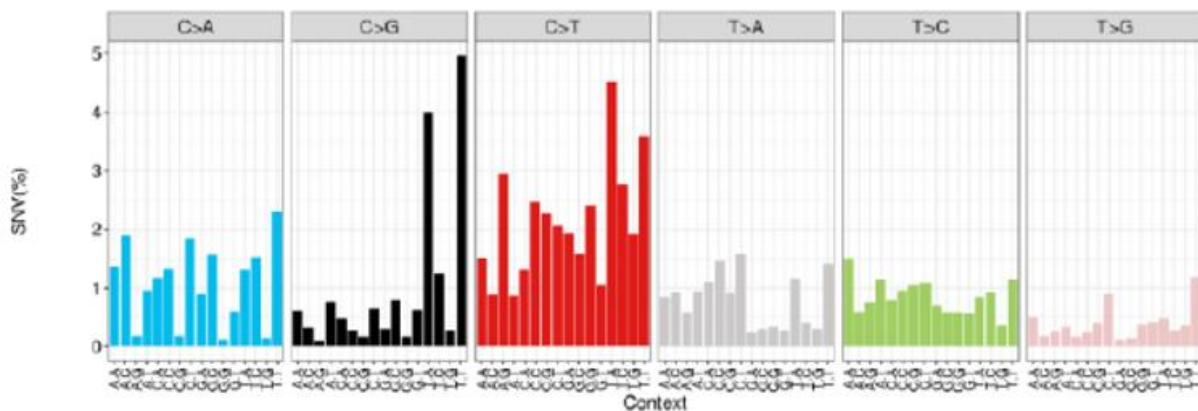
- SBS13: APOBEC
- SBS26: MMR欠損(MSI)
- SBS2: APOBEC
- SBS4: 喫煙
- SBS29: 喫みタバコ
- SBS40: 不明(加齢の可能性)
- SBS89: 不明

喫煙の影響が遺伝子変化の蓄積の一因として示唆されています。また、過去のウイルス感染や炎症に起因する AID/APOBEC タンパクの機能亢進の影響も受けている可能性が認められます。(該当する変異シグネチャーSBS2 および SBS13 の寄与度は 10%未満ですが、特徴的な塩基置換パターンが含まれているため記載)

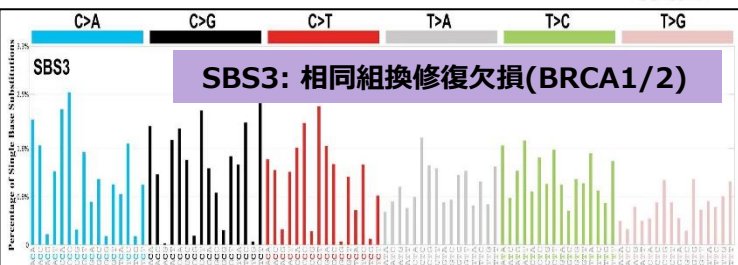
4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例9)

7.3. 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

■ 症例9 (肺 腺癌)



- 変異シグネチャー
- SBS3: 相同組換修復欠損 (BRCA1/2)
 - SBS13: APOBEC
 - SBS9: POLH
 - SBS2: APOBEC
 - SBS44: MMR欠損 (MSI)
 - SBS35: 白金製剤
 - SBS7b: 紫外線暴露
 - SBS5: 不明
 - SBS8: 不明
 - SBS1: 加齢 (脱アミノ化)

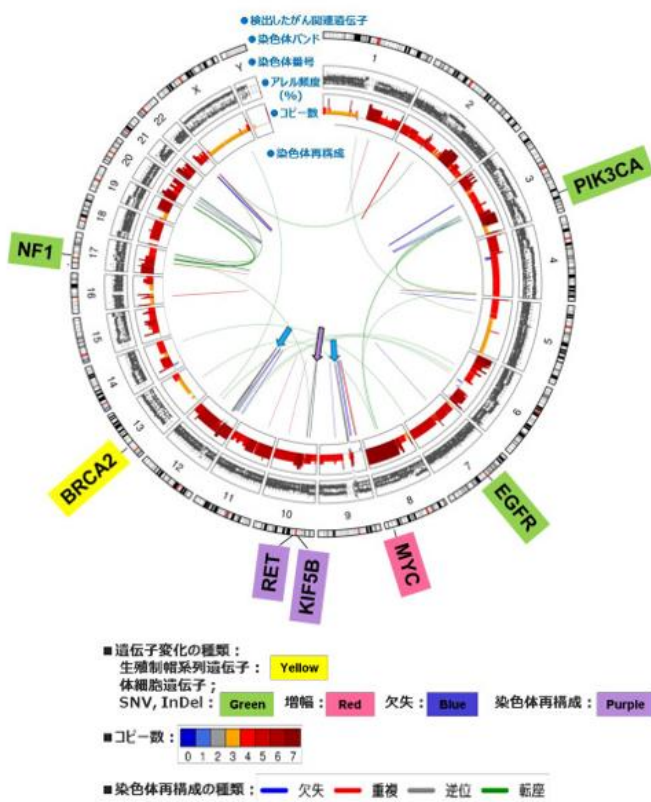


過去のウイルス感染や炎症に起因する AID/APOBEC タンパクの機能亢進の影響を受けている可能性があります。また、相同組み換えによる DNA 修復能の機能低下も一因として挙げられています。プラチナ製剤による変異のシグネチャーも検出されています。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (補足)

Circos plot の説明

7.2 検出されたゲノム変化の Circos plot による描画



(Circos plot の記載内容 外周から)

1 = 全ゲノム解析により「がん関連遺伝子変化」の候補が検出された遺伝子名が記載されています。専門家による評価の結果、最終的に「がん関連遺伝子変化」として判断された場合、遺伝子名の上に遺伝子変化の種類に応じて色分けされた矢印が表示されます (2-1, 2-5 の表に記載されている遺伝子変化に対応します。)

遺伝子変化の種類: 生殖細胞系列の遺伝子変化 (→ = 塩基置換・挿入・欠失)

腫瘍における遺伝子変化 (→ = 塩基置換・挿入・欠失、↗ = 増幅、↘ = 欠失、↔ = 染色体再構成)

2 = 染色体バンド (赤の線がセントロメアの位置を示しています。)

3 = 染色体の番号 (常染色体 1~22 番、性染色体 X, Y の順番に時計回りで記載されています。)

4 = 腫瘍において検出された遺伝子変化のうち塩基置換・挿入・欠失について、そのアレル頻度 (存在比率) が記載されています。

5 = 検出されたコピー数変化の種類 (増幅/欠失) とその程度を、色の違いと濃淡で示しています。(カラーバーが対応しています。)

6 = 染色体再構成が検出された切断点間を線でつなぎ、その種類によって色分けをしています。

染色体再構成の種類: — = 欠失、— = 重複、— = 逆位、— = 転座 (太線は両側の切断点が遺伝子領域内に位置する染色体再構成)

染色体再構成の種類については 4-14 の解説をご覧ください。

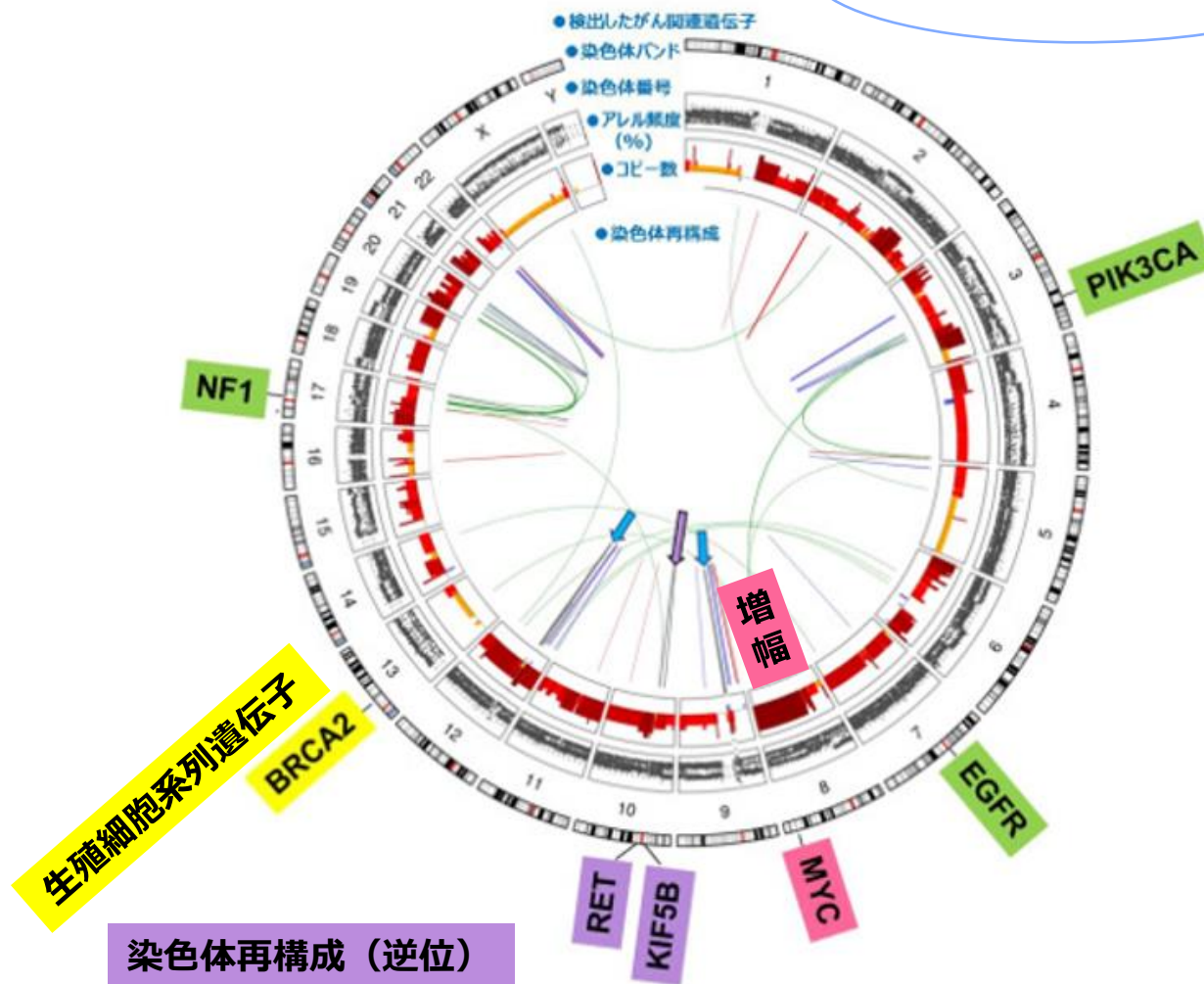
KIF5B-RET 融合遺伝子は肺腺癌における代表的な融合遺伝子であり、ドライバーとして機能することが知られている。当該融合遺伝子の形成により RET チロシンキナーゼの恒常的活性化が引き起こされ、下流の MAPK および PI3K/Akt/mTOR シグナル経路の活性化が誘導されるため、細胞増殖の亢進がもたらされる。

MYC の増幅に起因するその発現亢進は、MYC の制御下にあるがんの進展につながる広範な遺伝子の発現異常を引き起こすことが知られている。特に、MYC は細胞周期の進行に対し促進的に働く CCND2 (サイクリン D2) およびサイクリン依存性キナーゼ 4 (CDK4) の発現を誘導する一方で、細胞周期の進行に対し抑制的に働く CDK 阻害分子 p15 および p21 の発現を低下させる働きを有するため、MYC の増幅によるその過活性化もまた本症例の細胞周期進行の亢進に關与する遺伝子変化と推察される。

4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (補足)

7.2 検出されたゲノム変化の Circos plot による描画

ゲノム構造の異常などを視覚的に確認する。



5. 検出された遺伝子変化の詳細情報

8. 検出された遺伝子の説明

8.1. 疾患と関連する可能性のある生殖細胞系列変異

遺伝子変化	BRCA2 [splice site c.7617+1G>T]
遺伝子名	BRCA2
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	がん抑制遺伝子
二次的所見開示推奨度	AAA
Germline test の必要性	◎
染色体の位置	13q13.1
Gene ID	675
Transcript ID (Refseq)	NM_000059
Transcript ID (Ensembl)	ENST00000544455
機能分類	ゲノム安定性の維持
シグナル経路	Core DNA Damage Response
解説	BRCA2 は相同組み換えによる DNA 二本鎖切断の修復過程に関与する。DNA 切断部位では、MRN 複合体 [MRE11/RAD50/NBS1(NBN)]、BRCA1、そして CtIP による複合体が形成される。続いて、その形成された複合体の 5'→3'エキソヌクレアーゼ活性により一本鎖 3'末端が作られ、そこに RPA (Replication protein A) が結合することによって安定化される。BRCA2 はその RPA と RAD51 の交換反応を促進し、繊維状の RAD51 重合体の形成に働く。その後、RAD51 重合体が姉妹染色分体の相同配列部位に侵入し、一本鎖の交換反応を行うことでホリディジャンクションが形成され修復反応が完了する。BRCA2 の生殖細胞系列変異は家族性乳癌および卵巣癌との関連性が知られている。
変異 (ゲノム変化)	chr13-32930747-G-T
変異 (CDS 変化)	c.7617+1G>T
変異 (アミノ酸変化)	splice site c.7617+1G>T
変異アレル頻度 (末梢血) %	53.33
配列解析深度 (末梢血)	30
変異アレル頻度 (腫瘍) %	88.46
配列解析深度 (腫瘍)	78
dbSNP rs No.	rs397507922
gnomAD (東アジア人 MAF) ¹	---
jMorp (日本人 MAF) ²	---
HGVD (日本人 MAF) ³	---

ClinVar Accession ID	VCV000052363.10
ClinVar 臨床的意義	Likely Pathogenic/Pathogenic
ClinVar 臨床的意義の確度	★★, criteria provided, multiple submitters, no conflicts
AMP 分類 ²	Tier I
ACMG 分類 ³	Pathogenic
JCGA 分類	Tier 1
IARC p53 (TA-class) ⁴	---
評価	当該遺伝子変化はイントロンの 5'末端側にあるスプライスドナー部位(G-U-A/G-A-G-U)の変異であり、スプライシング異常を引き起こす可能性がある。その場合、終止コドンの出現もしくはエキソンスキッピングなどの大きな遺伝子構造の変化が起き、相同組み換え修復の主要分子である BRCA2 の機能喪失を引き起こす可能性があるため、がん関連遺伝子変化に分類した。また、「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト (Ver3.1_20210815)」に基づき検討した結果、当該遺伝子変化を「生殖細胞系列変異の確認検査推奨」に該当すると判断した。 腫瘍細胞において、BRCA2 の領域のコピー数は 2 であるが、アレル頻度の分布からヘテロ接合性を喪失した状態 (LOH) であると判断されるため、BRCA2 の領域は Copy-neutral LOH (cnLOH, コピー数が変化しないヘテロ接合性の喪失) の状態であると推察される。cnLOH の場合、当該遺伝子変化は腫瘍細胞においてホモの状態で存在するため、BRCA2 は当該遺伝子変化が要因となり機能喪失の状態にあると考えられる。(次ページに記載した、BRCA2 遺伝子領域のコピー数およびアレル頻度のグラフを参照)

遺伝子名表記: 赤, がん遺伝子 (Oncogene); 青, がん抑制遺伝子 (Tumor suppressor gene); 緑, がん遺伝子/がん抑制遺伝子; 黒, 判別できない
二次的所見開示推奨度・Germline test の必要性: 「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト (Ver3.1_20210815)」に基づき記載

Germline test の必要性グレード:

◎, Germline Conversion Rate が高いため原則として確認検査を実施する。; ○, Germline Conversion Rate がやや高いため、できるだけ確認検査を実施する。; □, Germline Conversion Rate に関するデータが乏しいため関連する表現型を有する時のみ確認検査を実施する。; △, Germline Conversion Rate が低いため関連する表現型を有する時のみ確認検査を実施する。; 腫瘍名の記載、検体の腫瘍 (原発巣) が記載のものである場合は確認検査を実施する。; 年齢の記載、患者年齢が記載の条件の場合は確認検査を実施する。; バリエーションの記載、特定の Founder Mutation に一致する場合は確認検査を実施する。; **, 腎臓腫瘍の場合には、若年性あるいはその他の VHL 病の表現型を有する場合に確認検査を実施する。

MAF: マイナーアレル頻度

¹ 東アジア人もしくは日本人コホートにおけるマイナーアレル頻度の情報が記載されています。

² AMP (The Association for Molecular Pathology) 分類: *J Mol Diagn.* 2017 Jan; 19(1): 4-23.

³ ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics) 分類: *Genet Med.* 2015 May; 17(5): 405-424.

⁴ TP53 の変異の場合情報が記載されます。TP53 の転写制御活性に与える影響について、IARC TP53 Database に登録されている実験的評価が記載され、"non-functional"もしくは"partially-functional"の場合、TP53 の機能を低下させる変異と判断します。フレームシフト変異およびナンセンス変異の場合、評価情報は記載されません。

5. 検出された遺伝子変化の詳細情報

8.2. がんとの関連性が明らかでない腫瘍における遺伝子変化

■ 塩基置換・挿入・欠失

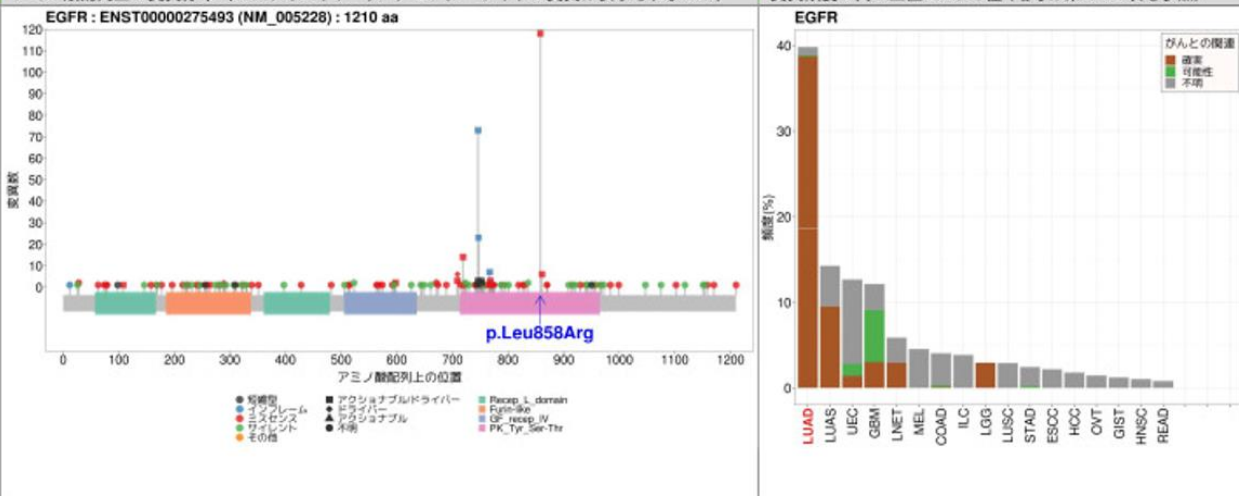
遺伝子変化	EGFR [p.L858R]
遺伝子名	EGFR
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	がん遺伝子
染色体上の位置	7p11.2
Entrez Gene ID	1956
Transcript ID (Refseq)	NM_005228
Transcript ID (Ensembl)	ENST00000275493
機能分類	腫瘍形成・増殖
シグナル経路	RTK
解説	EGFR は ERBB ファミリーに属する受容体チロシンキナーゼである。EGF, TGF α , amphiregulin,そして Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF)などのリガンドの結合により二量体化し、その二分子間での相互リン酸化（自己リン酸化）が細胞質内ドメインにおいて起きることによって活性化される。活性化 EGFR は、GRB2 および SOS1 を細胞膜に動員し、RAS の活性化を介して下流の MAPK および PI3K/Akt/mTOR シグナル経路を活性化させることで細胞増殖、遊走、血管新生、代謝および分化の制御に関与する。体細胞変異は、肺腺癌および膠芽腫において高い頻度で認められる。肺腺癌において検出される変異の大部分は細胞質内に位置するキナーゼドメインが含まれるエクソン 18~21 に存在する。特に、エクソン 19 の欠失およびエクソン 21 の L858R 変異の頻度が高く、EGFR 活性化変異として知られている。一方で、膠芽腫においてはエクソン 6~7 の細胞外領域の変異や、染色体再構成により生じるエクソン 2~7 を欠失した EGFRvIII (EGFR variant III) と呼ばれる遺伝子変化が認められる。遺伝子増幅は主に肺腺癌、膠芽腫そして頭頸部扁平上皮癌において認められる。生殖細胞系列変異は、家族性肺癌との関連性が少数例報告されている。
ゲノム変化	chr7-55259515-T-G
CDS 変化	c.2573T>G
アミノ酸変化	p.L858R (p.Leu858Arg)
変異アレル頻度 (腫瘍) %	72.01
配列解析深度 (腫瘍)	368
リード数比	5.52
dbSNP rs No.	rs121434568
COSMIC ID	COSV51765161
gnomAD (東アジア人 MAF) ¹	---
jMorp (日本人 MAF) ¹	---
HGVD (日本人 MAF) ¹	---

ClinVar Accession ID	VCV000016609.6
ClinVar 臨床的意義	drug response
ClinVar 臨床的意義の確度	★★★ reviewed by expert panel
AMP 分類 ²	Tier I - variants with strong clinical significance
ACMG 分類 ³	Pathogenic
JCGA 分類	Tier 1 (病的変異としてデータベースに登録されている)
TP53 (TA-class) ⁴	---
評価	当該遺伝子変化は EGFR のエクソン 21 に存在する代表的なドライバー変異であるため、がん関連遺伝子変化と判断した。当該遺伝子変化は EGFR のキナーゼ活性を亢進させることで下流の細胞増殖関連シグナル経路の活性化を引き起こし、形質転換活性、細胞増殖、そして腫瘍形成の亢進をもたらすことが知られている (PMID: 29533785, 28979142, 16187797)。

日本人症例における当該遺伝子の変異情報 [JCGA 情報]*

アミノ酸配列上の変異分布 (スプライドナー/アクセプターサイトの変異は表示されません)

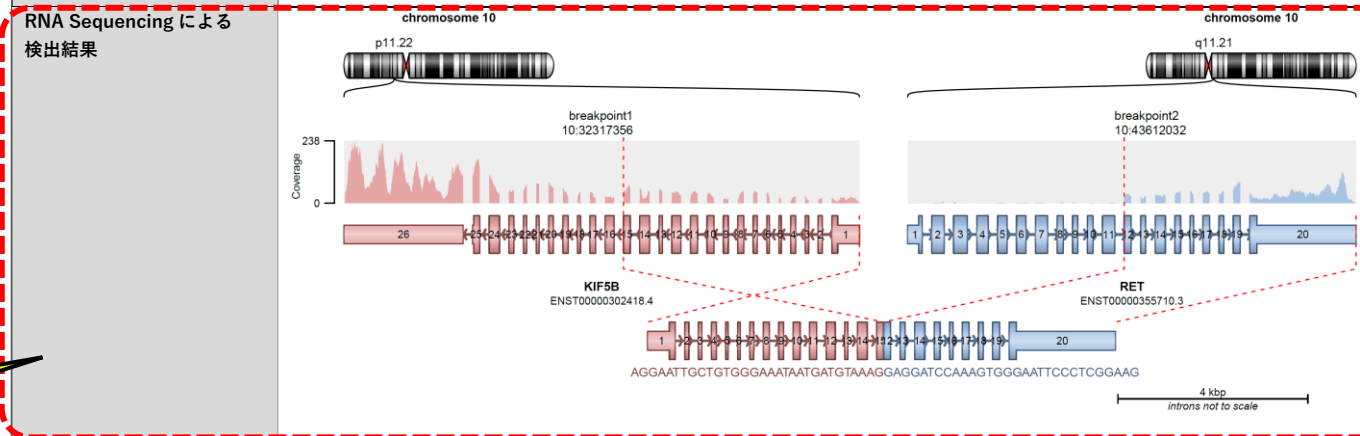
変異頻度の高い上位 20 がん種 (略号は第 4-12 項を参照)



5. 検出された遺伝子変化の詳細情報

■ 染色体再構成

遺伝子変化	NC_000010.10:g.32315614_43611325inv [KIF5B - RET (K15; R12) fusion]
領域 1	chr10:32315614-32316008 (10p11.22; KIF5B, NM_004521; intron 15)
染色体の位置	10p11.22
遺伝子名	KIF5B
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	---
Gene ID	3799
機能分類	---
シグナル経路	---
領域 2	chr10:43611326-43611893, complement (10q11.21RET, NM_020975; intron 11)
染色体の位置	10q11.21
遺伝子名	RET
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	がん遺伝子
Gene ID	5979
機能分類	腫瘍形成・増殖
シグナル経路	RTK
種類	逆位



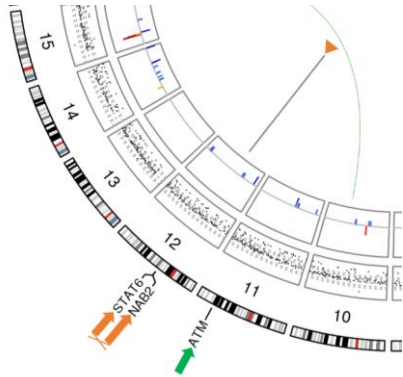
WGSとRNA sequencing (RNA-seq)の併用で染色体再構成の検出を効率的に行うことができます

評価 当該染色体再構成は10番染色体における逆位であり、KIF5B - RET (K15; R12) 融合遺伝子が成立する。当該融合遺伝子はRETキナーゼの恒常的な活性化と形質転換活性を示すことが報告されているため (PMID: 22327624)、その原因となる当該染色体再構成をがん関連遺伝子変化と判断した。RNA sequencing においても想定される融合形式に対応する転写産物の存在が確認された。

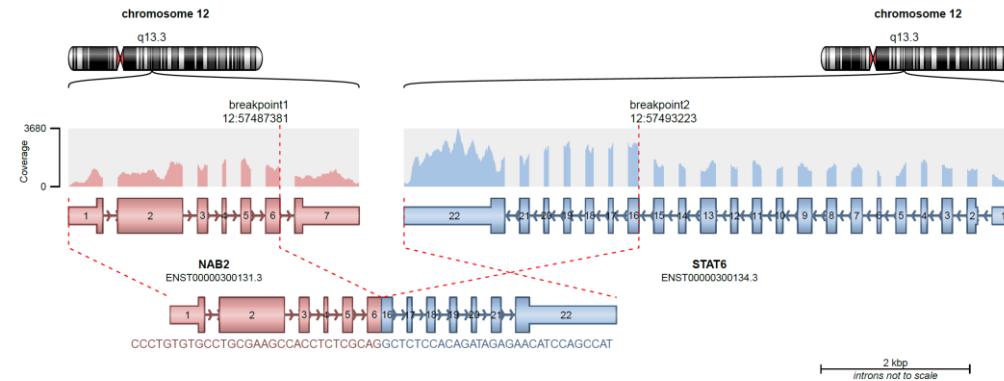
遺伝子名表記: 赤, がん遺伝子 (Oncogene); 青, がん抑制遺伝子 (Tumor suppressor gene); 緑, がん遺伝子/がん抑制遺伝子; 黒, 判別できない

5. 検出された遺伝子変化の詳細情報

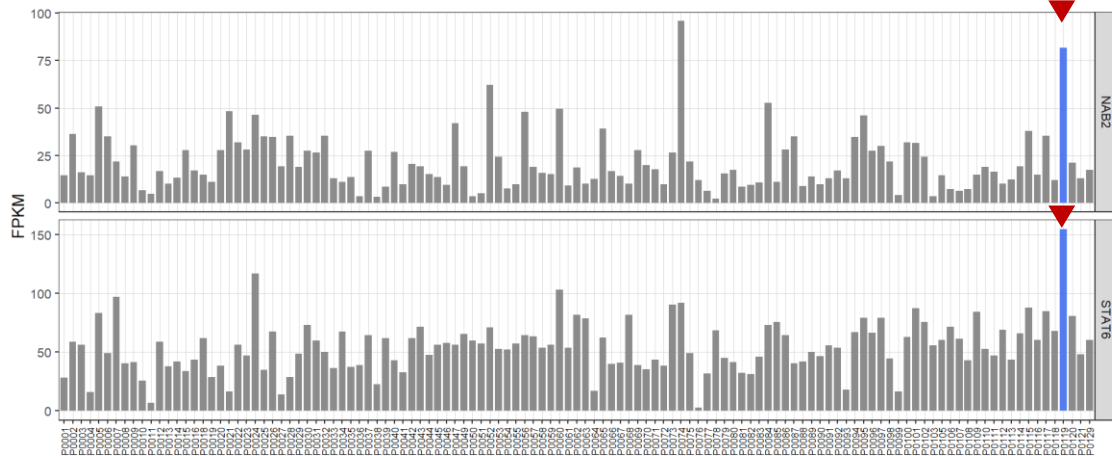
■ NC_000012.11:g.57487924_57493271inv



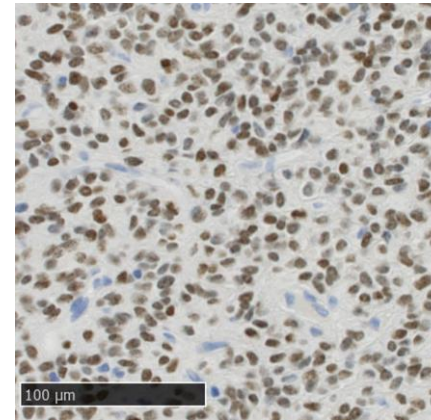
■ Fusion transcript detected in RNA-seq



■ Comparison of expression level between tumor samples



■ STAT6 Immunohistochemistry



孤発性線維性腫瘍でのNAB2-STAT6融合遺伝子の検出

WGSで検出した融合遺伝子は、免疫、RNA-seqなどで発現を確認することが必要。

5. 検出された遺伝子変化の詳細情報

8.3. 検出された遺伝子変化の評価結果に基づく考察

(1) 評価結果

EGFR のエクソン 21 に位置する代表的な活性化変異である L858R が検出された。よって、この典型的な EGFR 活性化変異が細胞増殖の亢進をはじめとする腫瘍の進展に影響を与えていると考えられる。尚、肺腺癌において EGFR 活性化変異を有する場合、EGFR の増幅が併せて検出される傾向がある。

VHL の欠失に起因する発現低下により、VHL の抑制対象である転写制御因子 HIF1α の恒常的活性化が誘導され、その制御下にある血管新生に関与する VEGF やグルコースの取り込みに関与する GLUT1 の発現を増加させるため、細胞増殖の亢進が引き起こされる可能性がある。

ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基 (H3K36) 特異的なトリメチル化に働く SETD2 において欠失が検出されていることから、その発現低下に起因する機能低下によりエピジェネティック異常を呈している可能性も考えられる。

DNA 二本鎖切断時の修復機構である相同組み換え修復の主要分子 BRCA1 に欠失が検出されていることから、その発現低下が要因となり本症例は相同組み換え修復能の機能低下を呈している可能性がある。

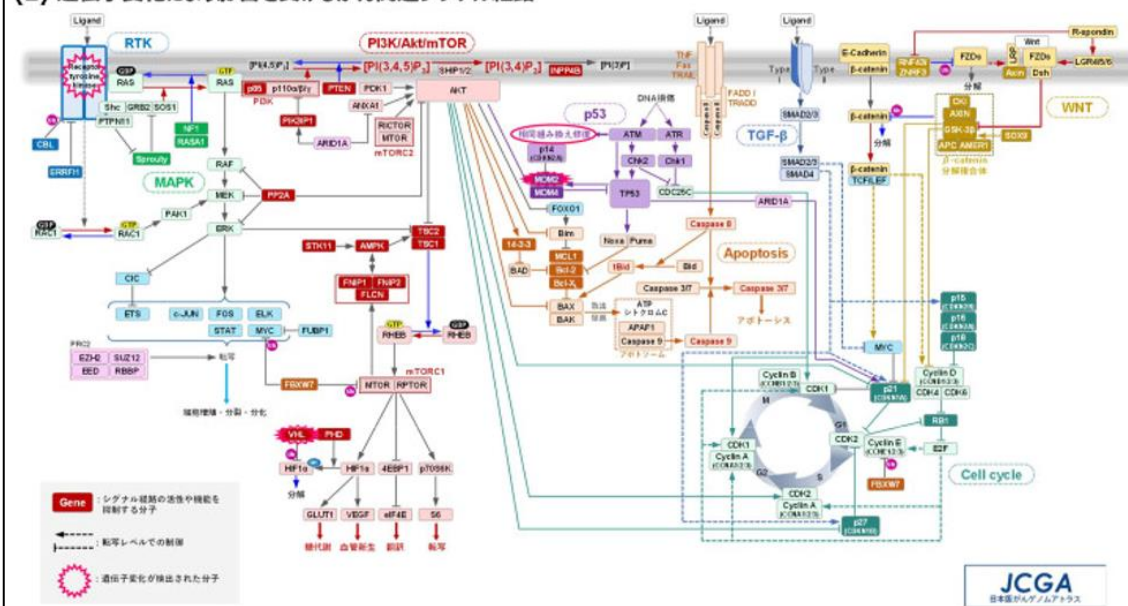
そして、MDM2 の増幅に起因するその発現亢進は、その過活性化を引き起こし TP53 の分解の亢進を誘導することで、腫瘍の生存とその進展を妨げる防御機構を司る TP53 シグナル経路の活性低下を引き起こしていると推察される。

本症例において変化が起きている可能性があるシグナル経路

機能分類	シグナル経路
細胞周期	Cell Cycle Cell Division
細胞死	Apoptosis GPCR
腫瘍形成・増殖	Hippo JAK/STAT MAPK MYC NFKB Nuclear Receptor PI3K/Akt/mTOR RTK TGF-B
分化	Hedgehog NOTCH WNT
ゲノム安定性の維持	Core DNA Damage Response DNA Damage Control TP53
免疫	Immune
代謝	Drug metabolism Metabolic pathway
酸化ストレス応答	KEAP1/NRF2
タンパク質の恒常性の維持	Protein Homeostasis
転写制御	Epigenetic modification RNA Metabolism Transcriptional Regulation

赤: 変異により活性化している可能性のある機能およびシグナル経路
青: 変異により抑制されている可能性のある機能およびシグナル経路

(2) 遺伝子変化により影響を受けるがん関連シグナル経路



5. 検出された遺伝子変化の詳細情報

9. 使用したデータベースのバージョン・更新日

データベース	Web アドレス	バージョン / 更新日
二次的所見開示推奨度	http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/kouroukosugi.html	Ver3.1_20210815
COSMIC	https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic	v94 (2021/05/28)
dbSNP	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/	build 155 (2021/6/16)
Genome Aggregation Database (gnomAD)	https://gnomad.broadinstitute.org/	v2.1.1
jMorp	https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202109/#	release 202109
HGVD	http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/	2017/08/02
ClinVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/	Version: 07-Dec-2021
The TP53 Database	https://tp53.isb-cgc.org/	R20 (2019/07)

10. 使用した全ゲノム解析パイプライン

WGS analysis pipeline ver. 0.6 (2022/02/03~)

6. 注意・免責事項の記載と報告書承認の署名

11. 本報告書に関する注意・免責事項

- **本報告書の1ページ目に「早急に本報告書の説明をお願いします」の印字がある場合、なるべく速やかに検査結果およびエキスパートパネルにおける検討結果についての説明をお願いします。**
- **本報告書は研究における利用を目的として実施した全ゲノム解析の結果に基づくものであり、臨床において診断および治療方針の決定などに利用してはいけません。**
- **本研究の結果をもとに保険診療で薬剤の使用は出来ません。定められた検査方法による確認検査が必要です。**
- ・ 記載されている国内承認薬は報告書作成時の情報です。
- ・ 国内承認薬に関する情報についての詳細は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)が公開している情報を必ず確認してください。(https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)
- ・ 本報告書は、記載されている薬剤の効果を保証するものではありません。
- ・ 本報告書は、記載されている薬剤の適応を保証するものではありません。
- ・ 本報告書は、記載されている臨床試験への登録を保証するものではありません。
- ・ 各遺伝子変化およびバイオマーカーについての評価は、本報告書作成時の公共データベースの情報に加えて文献に掲載されている学術研究および臨床研究の情報を基に記載しています。研究の進展に伴い、解釈や評価に変化が生じる可能性があります。
- ・ 遺伝子の機能情報を含む学術情報は、予告なく変更・更新する場合があります。

報告書承認日 2022年〇月〇日

〇〇〇〇 病院 〇〇〇〇 印

7. 用語の解説など

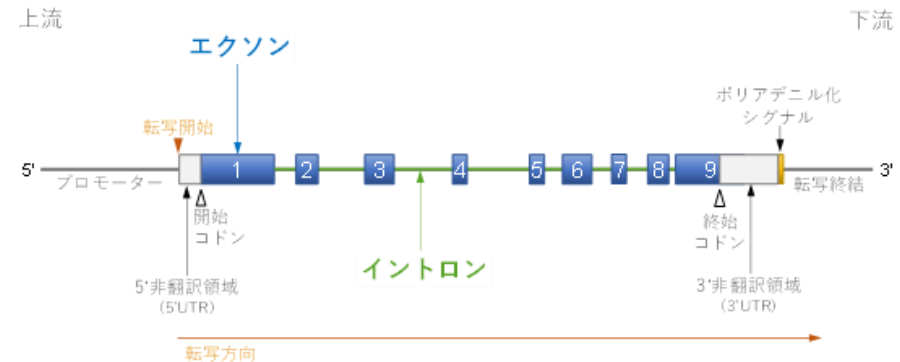
4-13. ゲノム関連用語解説

- **ヒトの細胞の数**：約37兆2000億個の細胞からできていると言われています。(Ann Hum Biol. 2013 40:463-471.)
- **ゲノム (Genome)**：1920年にドイツの植物学者ハンス・ヴィンクラーによって、遺伝子(Gene)と染色体 (chromosome)、(もしくは全てのまたは完全なという意味を持つギリシャ語の接尾語 - ome)を組み合わせて作られた言葉です。現在は「全染色体の塩基配列に書かれている遺伝情報の全て」と定義されています。
- **ヒトの染色体**：配偶子である精子や卵などを除いたその他の細胞（体細胞）では、ヒトの染色体は22対の常染色体と1対の性染色体の計46本（23×2セット）から構成されています。各セットは父親と母親からそれぞれ1セットずつ受け継いだものであり、この状態をコピー数2と言います。染色体は遺伝情報の本体であるDNA（デオキシリボ核酸）が、ヒストンとよばれるタンパクに巻き付いたクロマチン構造をとり、それがさらに凝集することで形成され、細胞内の核に保持されています。
- **DNA (デオキシリボ核酸)**：核内に染色体という形で収められているDNAはアデニン (A)、グアニン(G)、チミン(T)、シトシン(C)の4種類の物質が繋がってできています。この4種類の物質の並びが生命活動を維持するために働く「タンパク質」の設計図になります。
- **遺伝子**：細胞が機能し、生命活動を維持するために働くのは「タンパク質」です。様々なタンパク質が組み合わされて細胞が作られます。そして必要なタイミングでタンパク質が機能することで、正常な生命活動が維持されています。DNA鎖には、そのタンパク質を作るための情報が載っている領域があり、それが「遺伝子」です。ヒトには約20,000の遺伝子があります。
- **遺伝子発現**：遺伝子の情報に基づいて、タンパク質が合成される過程のことを「遺伝子発現」といいます。その過程は、大きく2段階ありDNAからメッセンジャーRNA (mRNA)が合成される「転写」、そしてメッセンジャーRNAの配列に基づきタンパクが合成される「翻訳」の過程があります。このように、「遺伝情報はDNA→メッセンジャーRNA→タンパク質の順に伝達される」という、生物学における概念のことを「セントラルドグマ」と言います。

7. 用語の解説など

4-13. ゲノム関連用語解説 (続き)

- **ヒトをはじめとする真核生物の遺伝子構造** : ヒトをはじめとする真核生物の遺伝子の領域内には、タンパク質を合成するための情報が載っている「エクソン」と呼ばれる領域と、その間に挟まれる「イントロン」と呼ばれる領域があります。そのため、DNAを鋳型にmRNAを合成する「転写」の過程にはイントロン領域を取り除いてエクソン部分を結合する「RNAスプライシング」という過程があります。



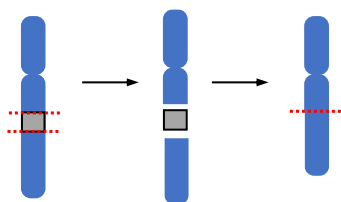
- **アレル** : 染色体の同じ位置 (座位) における多様性の一つひとつのことをアレルと言います。ヒトの正常な細胞では両親から受け継いだ2本の染色体が存在するコピー数2の状態にあるので、2つのアレルが存在することになります。染色体上の同一座位に注目した概念であるため遺伝子単位だけでなく、一塩基レベルの多様性に対しても用いられます。一塩基多型 (SNP) のそれぞれの染色体上の塩基もアレルの一種であり、それぞれの塩基の存在比率のことをアレル頻度と言います。このアレル (SNPの場合は塩基) が同一である場合をホモ接合、異なる場合をヘテロ接合と言ひ、ホモ接合の際の表現型と一致するアレルが顕性 (以前は優性)とし、もう一方のアレルを潜性 (以前は劣性)と言ひます。
- **LOH (loss of heterogeneity, ヘテロ接合性の喪失)** : 正常の細胞では両親から受け継いだ2本の染色体が存在するコピー数2の状態にありますが、欠失によりそのうち一方のアレルのみ存在している状態をLOHと言ひます。
- **染色体不安定性** : 細胞分裂の際に染色体が正確に分配されず、染色体の数や構造に異常をきたしている状態を「染色体不安定性」と言ひます。コピー数の増減 (上述の基準となるコピー数2からの増減) として検出されるコピー数変化の情報をもとに、染色体不安定性が起きている可能性を推察します。染色体不安定性は腫瘍細胞において見られる典型的な変化です。染色体不安定性において見られる染色体数の変化は遺伝子発現量の異常を引き起こし、染色体構造の変化は遺伝子の機能を変化させるため、腫瘍の発生や進展に影響を与えます。
- **染色体破碎 (Chromothripsis)** : 特定の染色体もしくはごく少数の染色体内において、染色体の大規模な構造の破壊と再編成が起きる現象であり、コピー数の変化が小刻みに変化する (振動する) 形でとらえることができます。この染色体の再構成によりがん抑制遺伝子の欠損やがん遺伝子の増幅が引き起こされるため、腫瘍の発生や進展に影響を与えます。
- **体細胞において遺伝子変化が誘発された要因 (変異シグネチャー解析)** : 遺伝子変化が誘発される背景として、外因性の要因 (放射線、紫外線、化学物質、食生活、感染)、内因性の要因 (シトシンの脱アミノ反応、DNA修復異常)、そして加齢があることが知られています。全ゲノム解析により腫瘍において起きている遺伝子配列の変化 (1塩基置換) の塩基置換パターンを調べ、各パターンの頻度をもとに統計的解析を行うことで遺伝子変化を誘発した背景を類推することができます。

7. 用語の解説など

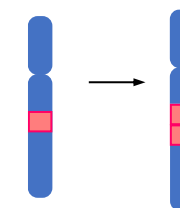
4-13. ゲノム関連用語解説（続き）

■ 染色体再構成の種類：

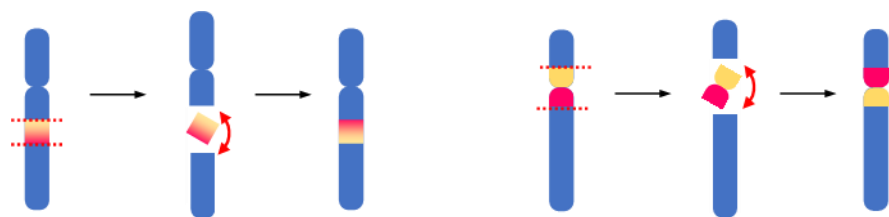
欠失 = 同一染色体内に存在する2つの切断点間の領域が欠落します。がん抑制遺伝子における欠失は機能喪失を引き起こし、がん化に関連する可能性があると考えられます。



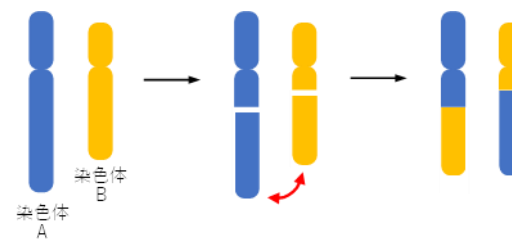
重複 = 同一染色体内に存在する2つの切断点間の領域の繰り返しが起こります。がん遺伝子における重複はがん遺伝子の機能亢進を引き起こすことで、がん化に関連する可能性があると考えられます。



逆位 = 同一染色体内に存在する2つの切断点間でゲノム配列が反転する形で結合します。逆位の結果として生成される融合遺伝子やプロモーター・エンハンサーとの融合はがん化の原因となる可能性があります。



転座 = 異なる染色体上に存在する2つの切断点が結合した領域を表します。転座の結果として生成される融合遺伝子やプロモーター・エンハンサーとの融合はがん化の原因となる可能性があります。



7. 用語の解説など

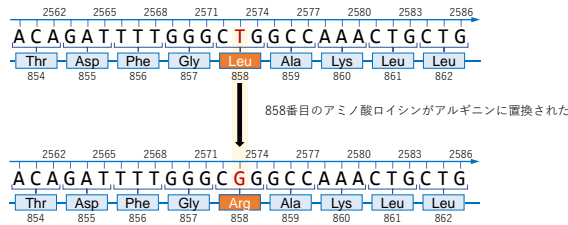
4-13. ゲノム関連用語解説（続き）

- **発がんやその後の病態の進展に関連する遺伝子の種類**：関連する遺伝子の種類は「がん遺伝子」、「がん抑制遺伝子」、「DNA修復遺伝子」の3種類があります。「細胞増殖」に關与する遺伝子として、「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」があります。「がん遺伝子」は細胞増殖を進める遺伝子の総称であり、車のアクセルに相当します。逆に、ブレーキに相当するのが「がん抑制遺伝子」です。そして、様々な環境の要因により引き起こされるDNAの傷（遺伝子変化）を直すのが、「DNA修復遺伝子」であり、メカニックに該当します。尚、「がん遺伝子」および「がん抑制遺伝子」に大別する場合、「DNA修復遺伝子」は「がん抑制遺伝子」に分類されます。
- **変異（塩基置換、挿入・欠失）の種類の違いと表記方法**：

ミスセンスバリエント

別のアミノ酸を指定するコドンへの塩基の置換

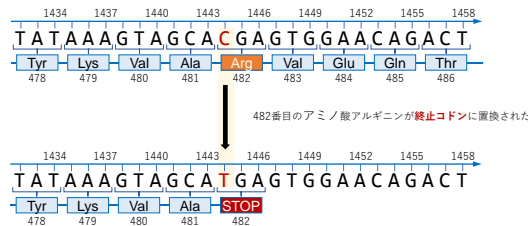
NM_005228.3 (EGFR): c.2573T>G
p.Leu858Arg (p.L858R)



ナンセンスバリエント

塩基の置換により終止コドンへの置換が起きる

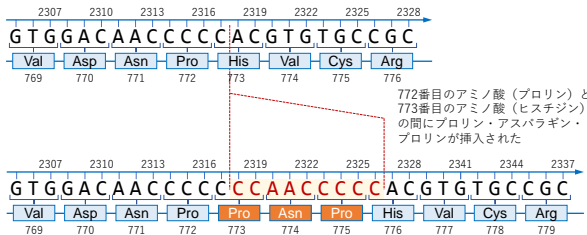
NM_000179.2 (MSH6): c.1444C>T
p.Arg482Ter (p.R482*)



インフレームバリエント（挿入）

塩基の挿入によりアミノ酸が挿入されるが、読み枠はずれない

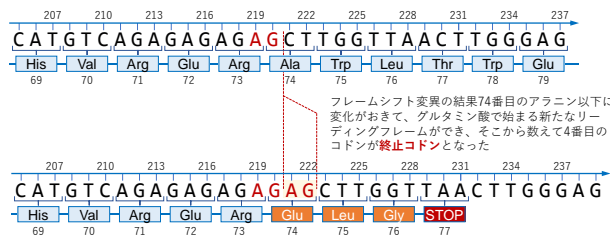
NM_005228.3 (EGFR): c.2317_2318insCCAACCCC
p.Pro772_His773insProAsnPro (p.P772_H773insPNP)



フレームシフトバリエント（挿入）

塩基の挿入により読み枠のずれが起き、終止コドンが形成される

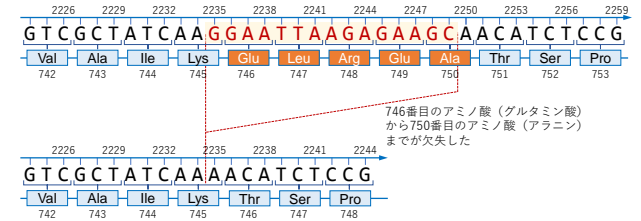
NM_000321.2 (RB1): c.219_220dupAG (c.220_221insAG)
p.Ala74GlufsTer4 (p.A74Efs*4)



インフレームバリエント（欠失）

塩基の欠失によりアミノ酸が欠失するが、読み枠はずれない

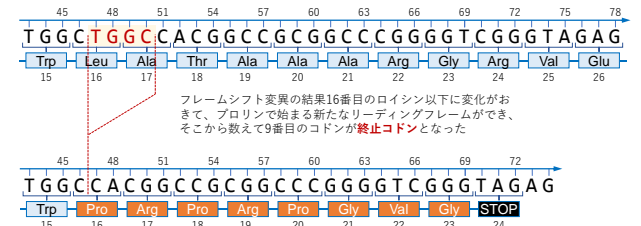
NM_005228.3 (EGFR): c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC
p.Glu746_Ala750del (p.E746_A750del)



フレームシフトバリエント（欠失）

塩基の欠失により読み枠のずれが起き、終止コドンが形成される

NM_000077.4 (CDKN2A): c.47_50delTTGGC
p.Leu16ProfsTer9 (p.L16Pfs*9)



8. 全ゲノム解析研究用エキスパートパネル



毎週火曜日17:15~



8. 全ゲノム解析研究用エキスパートパネル

全ゲノムエキスパートパネル検討時の注意事項

■ データの評価について

- 手術で採取した組織は、腫瘍含有率が低い場合があります。VAF, CNVなどのデータを評価する場合、読み取り深度に加えて、腫瘍含有率も考慮して評価することが必要。
- CGPに比較し、読み取り深度が低いので、積極的にIGVでリードの状況を確認することが必要。
- WGSで検出した融合遺伝子は、免染、RNA-seqなどで発現を確認することが必要。

■ 検査結果の利用について

- 研究として実施されたもので、データの品質が担保されていません。臨床において、直接、診断および治療方針の決定などに利用してはいけません。
- 治験、患者申出療養などに進む場合、定められた方法で確認検査が必要です。
- 本研究の結果をもとに保険診療に進むことはできません。薬事承認された診断薬などによる検査が必要です。

第Ⅲ章

適切な薬剤選択（固形腫瘍編）

国立がん研究センター中央病院 先端医療科 医長 小山 隆文

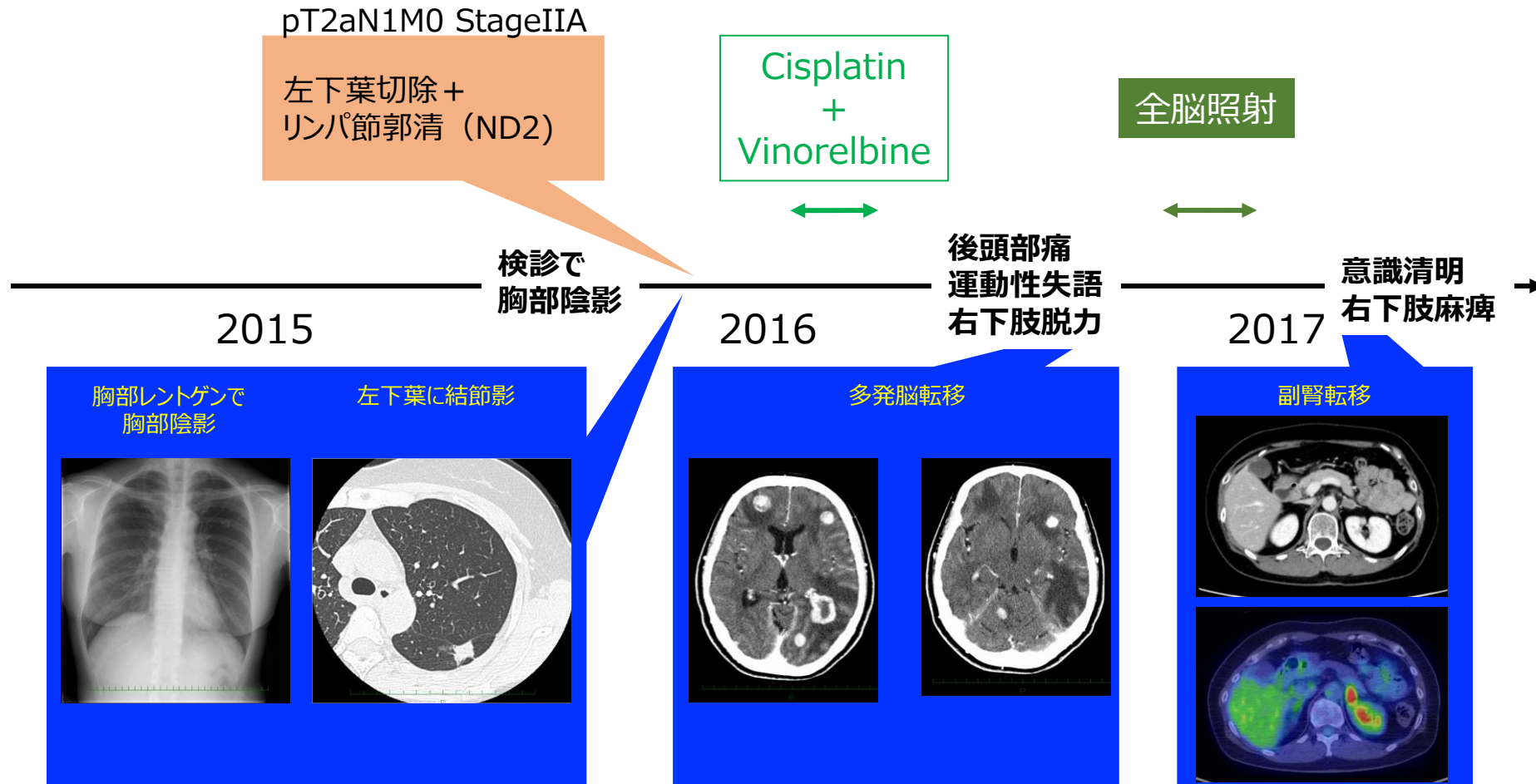
- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシーケンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

症例 肺腺癌53歳女性

既往歴	同種骨髄移植の既往なし
手術歴	子宮筋腫で子宮全摘
薬剤	デカドロン0.5mg 朝食後 ラベプラゾール10mg 朝食後 イーケプラ500mg 2錠 朝夕食後
アレルギー	なし
職業歴	主婦
社会歴	喫煙歴なし 機会飲酒
家族歴	父 膵癌

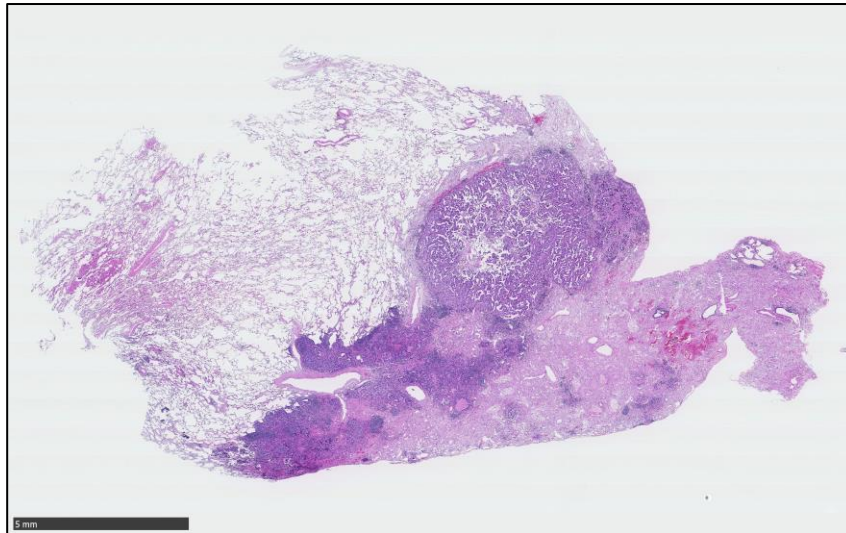
病歴

術後補助化学療法後3ヶ月にて脳転移で再発した肺腺癌の53歳女性PS2。
コンパニオン検査ではEGFR変異、ALK融合遺伝子は陰性。

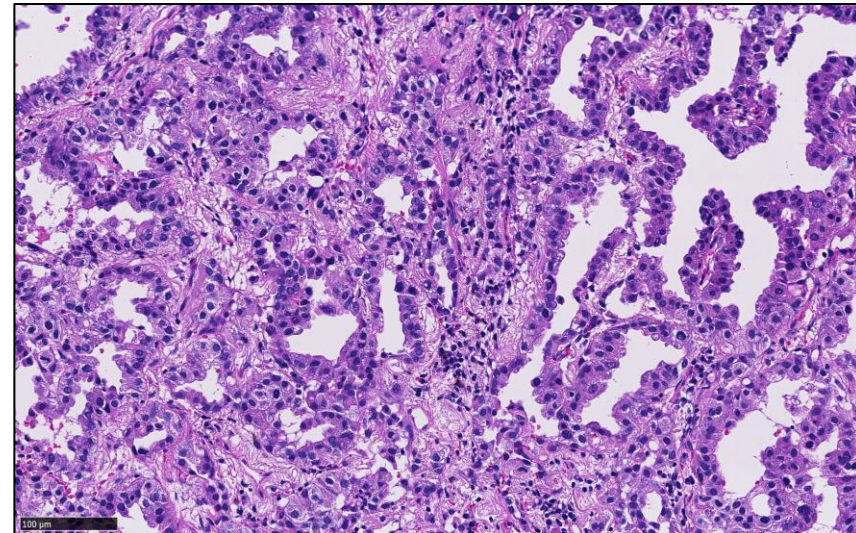


がん遺伝パネル検査提出検体

左下葉切除の術材



ルーペ像



強拡大

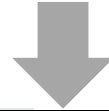
Adenocarcinoma

腫瘍細胞率：20%

結果レポート : Sequencing Report

2	遺伝子名 (Ensembl Expression ID)	EGFR (COSMIC-R, ENST00000275493)	返却レポート不記載
	変異種類	nonframeshift deletion	
	物理位置 (染色体 : 塩基番号)	7:55,242,466	
	遺伝子コピー数比 (補正リード数比)	1.14	
	変異アレル頻度 (%)	15.8 (136/860)	
	CDS変化	exon19:c.2236_2252>AT	↓にて修正あり
	アミノ酸変化	p.746_751>I	
	COSMIC Clinvar 登録番号	- -	
	COSMIC Clinvar 登録数	- -	
	COSMIC_Status Clinvar Significance	- -	
	SNPデータベース	-	
	検出方法	known	

修正



領域・配列

修正	遺伝子名 (Ensembl Expression ID)	EGFR (COSMIC-R, ENST00000275493)	返却レポート記載
	変異種類	nonframeshift indel	
	物理位置 (染色体 : 塩基番号)	7:55,242,466	
	遺伝子コピー数比 (補正リード数比)	1.14	
	変異アレル頻度 (%)	15.8 (136/860)	
	CDS変化	exon19:c.2236_2253>ATC	
	アミノ酸変化	p.E746_T751>I	EGFR ex19の複雑な変異
	COSMIC Clinvar 登録番号	- -	病的意義あり
	COSMIC Clinvar 登録数	- -	
	COSMIC_Status Clinvar Significance	- -	
	SNPデータベース	-	
	検出方法	known, manual	

結果レポート : Sequencing Report

修正 遺伝子名 (Ensembl Expression ID) 変異種類 物理位置 (染色体 : 塩基番号) 遺伝子コピー数比 (補正リード数比) 変異アレル頻度 (%) CDS変化 アミノ酸変化	EGFR (COSMIC-R, ENST00000275493)	返却レポート記載
	nonframeshift indel	
	7:55,242,466	
	1.14	
	15.8 (136/860)	
	exon19:c.2236_2253>ATC	
	p.E746_I751>I	EGFR ex19の複雑な変異
		活性化変異と思われる
COSMIC Clinvar 登録番号 COSMIC Clinvar 登録数 COSMIC_Status Clinvar Significance SNPデータベース 検出方法	- - - - - - - known, manual	

■ 検体情報 検体ID 腫瘍検体ID 腫瘍組織率 (%) 担当病理医 DNA調製日 切り出しの有無 Qubit測定DNA量 (ug) qPCR測定DNA量 (ug) DNA品質 (qPCR/Qubit比)	遺伝子検査室ID 正常検体ID 担当検査医 区分 DNA調製日 Qubit測定DNA量 (ug)
■ 正常組織検体情報 遺伝子検査室ID 正常検体ID 担当検査医 区分 DNA調製日 Qubit測定DNA量 (ug)	
■ シークエンス解析情報 ハネル 試薬 使用DNA量 (ug) シークエンサー シークエンサーラン日 シークエンサーラン担当者 リードデータ名 総リード数 リードマップピング率 (標的読 デュプリケーション率 (%)) Discordance率 (%) Mismatch率 (%) Deletion率 (%) Insertion率 (%) 読取深度平均値 読取深度中央値	NCC oncopanel v4 SureSelect 0.2 MiSeq 2017/02/02 SC11-TG5162N01-Fr-one4-S01_S128_S54 456 444
■ 正常組織シークエンス解析情報 ハネル 試薬 使用DNA量 (ug) シークエンサー シークエンサーラン日 シークエンサーラン担当者 リードデータ名 読取深度平均値 読取深度中央値	NCC oncopanel v4 SureSelect 0.2 MiSeq 2017/02/02 SC11-TG5162N01-Fr-one4-S01_S128_S54 456 444
■ データ解析情報 情報解析プログラムバージョン モジュール データセット データ Matchedコントロールデータ名 Unmatchedコントロールデータ名 データ返却日 遺伝子異常選択条件 (SNV, InDel) 遺伝子異常選択条件 (CNV) 遺伝子異常選択条件 (Fusion)	Clinical-1.2.0-rc01 Muton-S,1,1c, Fusion-S,1,1, Cton-7,0,2-rc01, GATK-pipeline-1,0,0, ComplexMutation-1,0,2-rc01, Dataset-1,0,3 SC11-TG5162N01-Fr-one4-S01_S128-RA SC11-mixedN02-Fr-one4-T03_S001-RA 2017/02/04 Ex/Sp, -S, -SNP(+C/Tr), VR>0,05 CNR>4,0 target

TK ATP-binding region

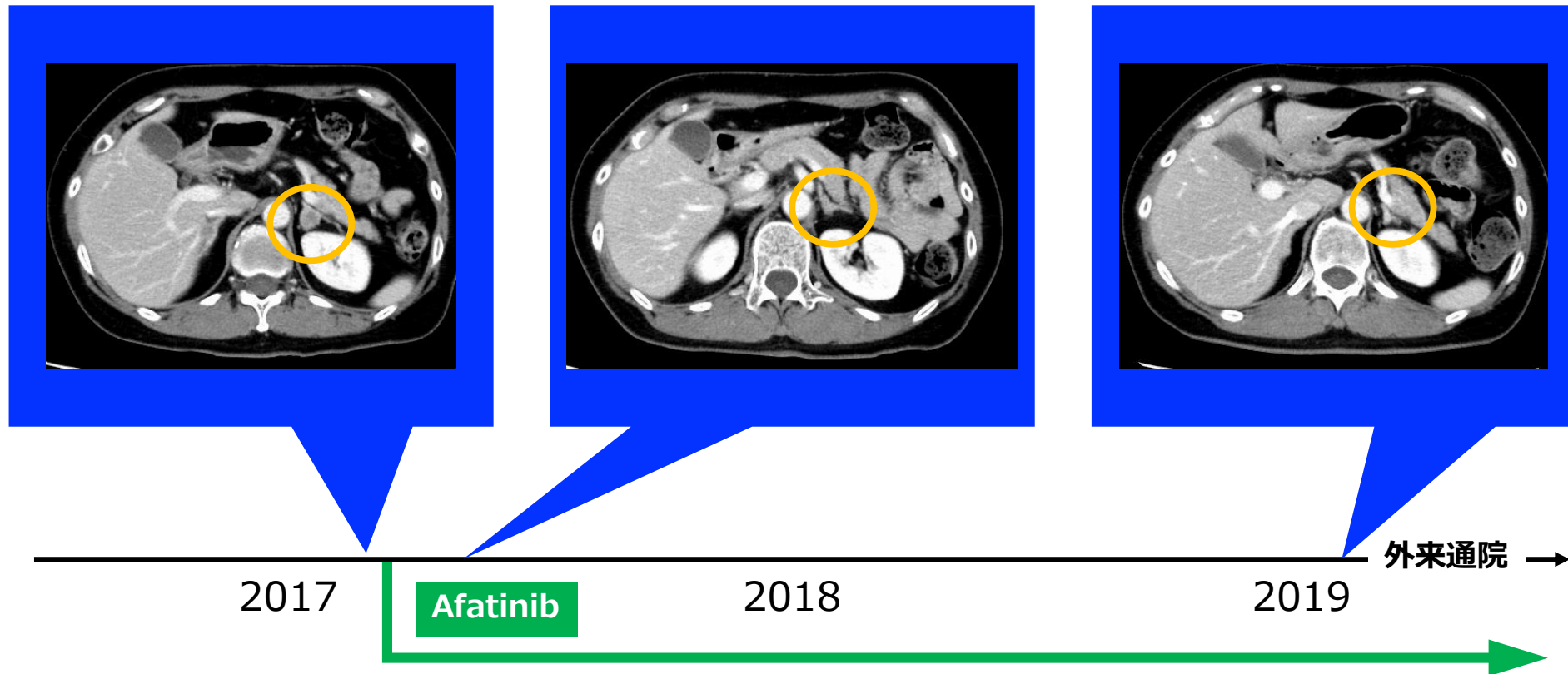
Exon18 Exon19 Exon20

Exon746-A750 del type 1
Exon746-A750 del type2
L747-P753 insS

薬剤感受性あり

エキスパートパネル後の経過

術後補助化学療法後3ヶ月にて脳転移で再発した肺腺癌の53歳女性PS2。
コンパニオン検査ではEGFR変異、ALK融合遺伝子は陰性。



臨床的意義付けから薬剤選択へのステップ

- 各バリエーションについて、まずは病的意義があるかどうかを判断する。
- 次に、変異部位特異的な薬剤感受性、治療薬の選択を考慮する。
- エキスパートパネルでの議論を正確に行う上で、使いこなしておきたいデータベースが存在する。
- 次項では、薬剤選択の観点で重要なデータベース検索を紹介する

- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシーケンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

公開データベース

体細胞変異における臨床的意義、薬剤感受性等に関連する

種別	名称	URL
体細胞変異DB	COSMIC	https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/
知識データベース	CIViC	https://civicdb.org/home
知識データベース	OncoKB	https://www.oncokb.org/
複数のデータベース内 容閲覧サイト	PeCan	https://pecan.stjude.cloud/

COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)

- 体細胞遺伝子変異の大規模データベース
- Genome Versionが選択可 (GRCh37 or GRCh38)
- 英国 welcome Sanger instituteが運営
- 定期的な更新あり
- 各variantが他症例でも重複して検出されているかどうかについて確認可能

COSMIC
Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer

Projects ▾ Data ▾ Tools ▾ News ▾ Help ▾ About ▾ Genome Version ▾ Search COSMIC... **SEARCH** Login ▾

COSMIC v92, released 27-AUG-20

COSMIC, the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, is the world's largest and most comprehensive resource for exploring the impact of somatic mutations in human cancer.

Start using COSMIC by searching for a gene, cancer type, mutation, etc. below.

SEARCH

Projects

COSMIC is divided into several distinct projects, each presenting a separate dataset or view of our data:

- COSMIC**
The core of COSMIC, an expert-curated database of somatic mutations
- Cell Lines Project**
Mutation profiles of over 1,000 cell lines used in cancer research
- COSMIC-3D**
An interactive view of cancer mutations in the context of 3D structures
- Cancer Gene Census**
A catalogue of genes with mutations that are causally implicated in cancer

COSMIC News

[Follow @cosmic_sanger](#)

- Want to learn more about how COSMIC can help you?**
Discover what COSMIC has to offer in our downloadable introductory guide to COSMIC. [More...](#)
- NEW Product coming soon: COSMIC Actionability!**
We have recently launched The Cancer Mutation Census to much acclaim and success! But at COSMIC we never stop! Now we are working on our next product, Mutation Actionability in Precision Oncology! [More...](#)
- COSMIC Release v92 is live!**
Not only have we expertly curated 2 new genes, updated 4 existing expertly curated genes, added new drug resistance data, we have also made changes to our download files in response to user feedback. Find out more before exploring the v92 release. [More...](#)

Tools

- [Cancer Browser](#) — browse COSMIC data by tissue type and histology
- [Genome Browser](#) — browse the human genome with COSMIC annotations
- [GA4GH Beacon](#) — access COSMIC data through the [GA4GH Beacon Project](#)
- [COSMIC in BigQuery](#) — search COSMIC via the [ISB Cancer Genomics Cloud](#)

がん遺伝子の場合、複数例の登録があるバリエーションは病的変異の可能性が考えられる
がん抑制遺伝子の短縮型変異については病的変異でも登録がない場合も多い

COSMICの使い方

http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/

The screenshot shows the COSMIC website interface. At the top left is the COSMIC logo with the tagline 'Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer'. A navigation bar contains links for Projects, Data, Tools, News, Help, About, and Genome Version. A search bar is located in the top right, with a 'SEARCH' button. Below the navigation bar, the main content area is divided into several sections. On the left, there is a section titled 'COSMIC v92, released 27-AUG-20' with a sub-header 'COSMIC News' and a link to 'Follow @cosmic_sanger'. Below this is a search bar with the text 'eg Braf, COLO-829, Carcinoma, V600E, BRCA-UK, Campbell' and a 'SEARCH' button. A blue callout bubble points to the search bar with the text '遺伝子名で検索'. Below the search bar, there are four project cards: 'COSMIC', 'Cell Lines Project', 'COSMIC-3D', and 'Cancer Gene Census'. On the right side, there is a 'COSMIC News' section with three news items: 'Want to learn more about how COSMIC can help you?', 'NEW Product coming soon: COSMIC Actionability!', and 'COSMIC Release v92 is live!'. Below the news section is a 'Tools' section with four links: 'Cancer Browser', 'Genome Browser', 'GA4GH Beacon', and 'COSMIC in BigQuery'.

COSMIC
Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer

Projects ▾ Data ▾ Tools ▾ News ▾ Help ▾ About ▾ Genome Version ▾ Search COSMIC... **SEARCH** Login ▾

COSMIC v92, released 27-AUG-20

COSMIC, the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, is the world's largest and most comprehensive resource for exploring the impact of somatic mutations in human cancer.

Start using COSMIC by searching for a gene, cancer type, mutation, etc. below.

eg Braf, COLO-829, Carcinoma, V600E, BRCA-UK, Campbell **SEARCH**

Project **遺伝子名で検索**

COSMIC projects each presenting a separate dataset or view of our data:

- COSMIC**
The core of COSMIC, an expert-curated database of somatic mutations
- Cell Lines Project**
Mutation profiles of over 1,000 cell lines used in cancer research
- COSMIC-3D**
An interactive view of cancer mutations in the context of 3D structures
- Cancer Gene Census**
A catalogue of genes with mutations that are causally implicated in cancer

COSMIC News

[Follow @cosmic_sanger](#)

- Want to learn more about how COSMIC can help you?**
Discover what COSMIC has to offer in our downloadable introductory guide to COSMIC. [More...](#)
- NEW Product coming soon: COSMIC Actionability!**
We have recently launched The Cancer Mutation Census to much acclaim and success! But at COSMIC we never stop! Now we are working on our next product, Mutation Actionability in Precision Oncology! [More...](#)
- COSMIC Release v92 is live!**
Not only have we expertly curated 2 new genes, updated 4 existing expertly curated genes, we have also made changes to our download files in response to user feedback. Find out more before exploring the v92 release. [More...](#)

Tools

- [Cancer Browser](#) — browse COSMIC data by tissue type and histology
- [Genome Browser](#) — browse the human genome with COSMIC annotations
- [GA4GH Beacon](#) — access COSMIC data through the [GA4GH Beacon Project](#)
- [COSMIC in BigQuery](#) — search COSMIC via the [ISB Cancer Genomics Cloud](#)

COSMICで“EGFR”を検索

Pathogenic variant

GRChのversionはここで変更可
(現在の検査ではGRCh37/hg19が用いられている)

各項目を選択

GRCh38 · COSMIC v92

各variantの登録数

The screenshot shows the COSMIC website interface for the EGFR gene. On the left, there is a sidebar with navigation options like 'Gene view', 'Overview', 'External links', etc. The main area displays a 'Gene view' histogram for EGFR, showing the distribution of mutations across the amino acid sequence. Three specific mutations are highlighted with callouts: G719X, T790M, and L858R. Below the histogram, there is a 'Variants' section with a table of mutations. The table has columns for Position (AA), Mutation (CDS), Mutation (Amino Acid), Legacy Mutation ID, Count, and Mutation Type. The L858R mutation is highlighted in orange in the table, showing a count of 2592. The table also includes a search bar and export options (CSV, TSV).

Position (AA)	Mutation (CDS)	Mutation (Amino Acid)	Legacy Mutation ID	Count	Mutation Type
858	c.2572C>A	p.L858M	COSM12366	5	Substitution - Missense
858	c.2572C>T	p.L858=	COSM26129	4	Substitution - coding silent
858	c.2572_2573delinsAA	p.L858K	COSM24268	1	Substitution - Missense
858	c.2572_2573inv	p.L858R	COSM13553	1	Substitution - Missense
858	c.2573T>A	p.L858Q	COSM29578	1	Substitution - Missense
858	c.2573T>G	p.L858R	COSM6224	2592	Substitution - Missense
858	c.2573_2574delinsGA	p.L858R	COSM133630	1	Substitution - Missense
858	c.2573_2574delinsGT	p.L858R	COSM12429	8	Substitution - Missense
858	c.2574G>A	p.L858=	COSM133590	1	Substitution - coding silent
858	c.?	p.L858=	COSM41667	1	Substitution - coding silent

COSMICで“EGFR L858R”を検索

Pathogenic variant

Mutation
COSV51765161

Overview

This section shows a general overview of the selected mutation. It describes the source of the mutation i.e gene name/sample name/tissue name with unique ID, and also shows the mutation syntax at the amino acid and nucleotide sequence level. You can see more information on our help pages.

Genomic Mutation ID COSV51765161

Legacy Identifier COSM6224

Gene name [EGFR](#)

AA mutation p.L858R (Substitution - Missense, position 858, L→R)

CDS mutation c.2573T>G (Substitution, position 2573, T→G)

SNP No

Nucleotides inserted n/a

Genomic coordinates GRCh38, [7:55191822..55191822](#), view [Ensembl contig](#)

CDD n/a

HomoloGene n/a

Ever confirmed somatic? Yes

FATHMM prediction Pathogenic (score 0.98)

Remark n/a

Recurrent n/a

Drug resistance n/a

Alternative Ids [125918314{EGFR_ENST00000454757}](#), [126533041{EGFR_ENST00000455089}](#), [164416757{EGFR_ENST00000638463}](#)

Tissue distribution

This section displays the distribution of mutated samples and tissue types (top 5). You can see more information on our [help pages](#).

Tissue Distribution

Tissue

COSMICで“EGFR L858R”を検索

Pathogenic variant

Gene

EGFR

- Gene view
- Overview
- External links
- Drug resistance
- Tissue distribution
- Genome browser
- Mutation distribution
- Variants
- References

Reset page

Search

Tissue distribution

The table shows the distribution of mutations across the primary tissue types that are curated by COSMIC. Histograms show the percentage of mutated samples for point mutations, CNV data and gene expression data. Moving your mouse over the histograms will show additional data. The number of samples tested on this page include samples from the targeted and whole genomes/exome resequencing where all the protein coding genes have been screened for mutations.

You can see additional information about the data presented here in the [help pages](#).

Show All entries

Search:

Tissue	Point Mutations		Copy Number Variation		Gene Expression		Methylation	
	% Mutated	Tested	Variant %	Tested	% Regulated	Tested	% Diff. Methylated	Tested
Adrenal gland		1112		267		79		-
Autonomic ganglia		1556		-		-		-
Biliary tract		2323		-		-		-
Bone		1032		-		-		-
Breast		10708		1492		1104		707
Central nervous system		6021		1035		697		-
Cervix		1038		299		307		-
Endometrium		1432		586		602		398
Eye		384		-		-		-
Fallopian tube		6		-		-		-
Female genital tract (site indeterminate)		22		-		-		-
Gastrointestinal tract (site indeterminate)		3		-		-		-
Genital tract		218		-		-		-
Haematopoietic and lymphoid		8438		661		221		-
Kidney				995		600		513
Large intestine				718		610		-
Liver				663		373		-
Lung				1006		1019		717
Mediastinum		1		-		-		-

Lung

Total Samples tested: **99694**

Total Mutated samples: **26499**

Total Percentage of samples mutated: **26.58**

COSMICで“BRAF A762V”を検索

COSMIC
Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer

Projects ▾ Data ▾ Tools ▾ News ▾ Help ▾ About ▾ Genome Version ▾ Search COSMIC... **SEARCH** Login ▾

Gene GRCh38 · COSMIC v92

Gene view
The gene view histogram is a graphical view of mutations across BRAF. These mutations are displayed at the amino acid level across the full length of the gene by default. Restrict the view to a region of the gene by dragging across the histogram to highlight the region of interest, or by using the sliders in the filters panel to the left. [Show more](#)

Substitutions
Amino acid
Pfam
Complex
Insertions
Deletions

max: 54108
54108

V600 mutations

各variantの登録数

Filters
Show advanced filters

Range Show input fields
1 767
1 193 384 576 767

Coordinate system
 Amino-acid
 cDNA

Variants
Mutations Fusions CNV & Expression Methylation
This tab displays a table of mutations for the selected gene. You can see more information in our [help pages](#).

Show 10 entries Export: CSV TSV Search:

Position (AA)	Mutation (CDS)	Mutation (Amino Acid)	Legacy Mutation ID	Count	Mutation Type
758	c.2274G>T	p.G758=	COSM7089651	1	Substitution - coding silent
758	c.?	p.G758Sfs*30	COSM9278976	1	Deletion - Frameshift
759	c.2275G>A	p.G759R	COSM4992903	1	Substitution - Missense
759	c.2276G>A	p.G759E	COSM9395542	1	Substitution - Missense
760	c.2279A>G	p.Y760C	COSM5625572	1	Substitution - Missense
762	c.2284G>C	p.A762P	COSM9251928	1	Substitution - Missense
762	c.2284_2285insA	p.A762Dfs*33	COSM5751833	1	Insertion - Frameshift
762	c.2285C>A	p.A762E	COSM6108893	1	Substitution - Missense
762	c.2285C>T	p.A762V	COSM3878757	7	Substitution - Missense
764	c.2290C>T	p.P764S	COSM9406537	1	Substitution - Missense

Showing 341 to 350 of 351 entries First Previous 1 ... 32 33 34 35 36 Next Last

COSMICで“BRAF A762V”を検索

Gene
BRAF

Gene view
Overview
External links
Drug resistance
Tissue distribution
Genome browser
Mutation distribution
Variants
References

Reset page
Search
Search COSMIC...

Filters
Show advanced filters

Variants

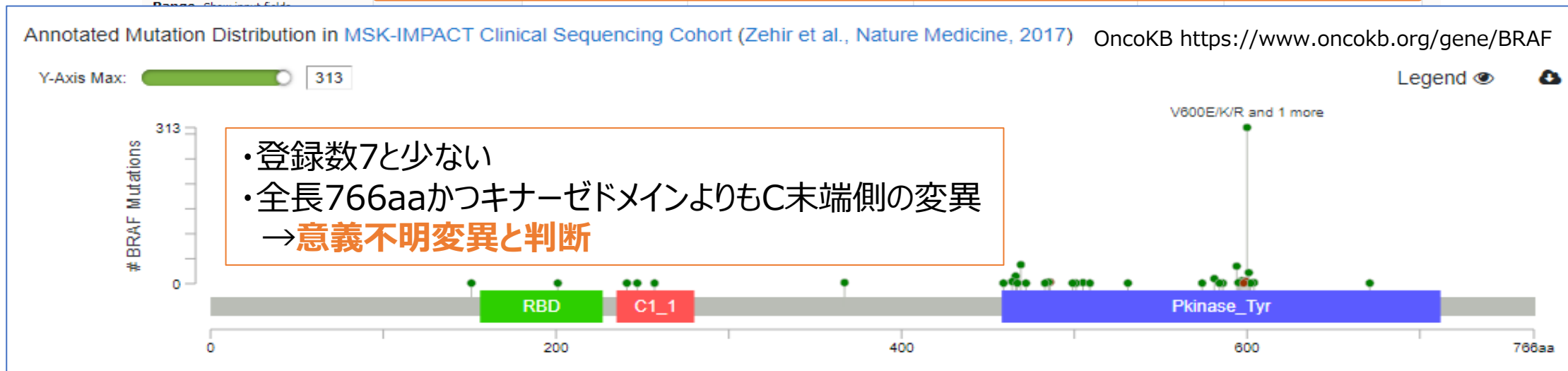
Mutations Fusions CNV & Expression Methylation

This tab displays a table of mutations for the selected gene. You can see more information in our [help pages](#).

Show 10 entries Export: CSV TSV Search:

Position (AA)	Mutation (CDS)	Mutation (Amino Acid)	Legacy Mutation ID	Count	Mutation Type
758	c.2274G>T	p.G758=	COSM7089651	1	Substitution - coding silent
758	c.?	p.G758Sfs*30	COSM9278976	1	Deletion - Frameshift
759	c.2275G>A	p.G759R	COSM4992903	1	Substitution - Missense
759	c.2276G>A	p.G759E	COSM9395542	1	Substitution - Missense
760	c.2279A>G	p.Y760C	COSM5625572	1	Substitution - Missense
762	c.2284G>C	p.A762P	COSM9251928	1	Substitution - Missense
762	c.2284_2285insA	p.A762Dfs*33	COSM5751833	1	Deletion - Frameshift
762	c.2285C>A	p.A762E	COSM6108893	1	Substitution - Missense
762	c.2285C>T	p.A762V	COSM3878757	7	Substitution - Missense

登録数: 7



【概要】

- 専門家のクラウドソーシングによる知識データベース
- 運営機関: Washington University School of Medicine
- 臨床的有用性によってA～Eの5段階のエビデンスレベルが示されている。

【特徴】

- 専門家がキュレーションを行っている
- エビデンスレベルとエビデンスタイプが示されている

About Participate Community Help FAQ Sign in/Sign Up

Go to Genes & Variants Go!

BROWSE SEARCH ACTIVITY

CIViC
CLINICAL INTERPRETATIONS OF
VARIANTS IN CANCER

Discover supported clinical interpretations of mutations related to cancer.

Participate with colleagues to add variants and support for cancer-related mutations.

The Precision Medicine Revolution
Precision medicine refers to the use of prevention and treatment strategies that are tailored to the unique features of each individual and their disease. In the context of cancer this might involve the identification of specific mutations shown to predict response to a targeted therapy. The biomedical literature describing these associations is large and growing rapidly. Currently these interpretations exist largely in private or encumbered databases resulting in extensive repetition of effort.

CIViC's Role in Precision Medicine
Realizing precision medicine will require this information to be centralized, debated and interpreted for application in the clinic. **CIViC is an open access, open source, community-driven web resource for Clinical Interpretation of Variants in Cancer.** Our goal is to enable precision medicine by providing an educational forum for dissemination of knowledge and active discussion of the clinical significance of cancer genome alterations. For more details refer to the 2017 **CIViC** publication in Nature Genetics.

Announcements

ASCO + illumina >>> **CIViC**
June 2nd, 2017
The American Society of Clinical Oncology, Inc. (ASCO) and Illumina, Inc. (Illumina) make a joint contribution of predictive associations between somatic genetic alterations and commercially available drugs. These associations were curated by Illumina's Biomedical Informatics team for

illumina >>> **CIViC**
April 3rd, 2017
Illumina Inc. makes a significant donation of somatic variant interpretations to the CIViC project. This generous donation makes Illumina Inc. the largest single contributor to the CIViC project to date. The donation includes thousands of associations of therapeutic value, with evidence gathered from

CIViCのエビデンスレベル分類

Level	Definition	Examples and further comments
A Validated association	Proven/consensus association in human medicine.	"AML with mutated NPM1" is a provisional entity in WHO classification of acute myeloid leukemia (AML). This mutation should be tested for in clinical trials and is recommended for testing in patients with cytogenetically normal AML. Validated associations are often in routine clinical practice already or are the subject of major clinical trial efforts.
B Clinical evidence	Clinical trial or other primary patient data supports association.	BRAF V600E is correlated with poor prognosis in papillary thyroid cancer in a study of 187 patients with PTC and other thyroid diseases. The evidence should be supported by observations in multiple patients. Additional support from functional data is desirable but not required.
C Case study	Individual case reports from clinical journals.	A single patient with FLT3 over-expression responded to the FLT3 inhibitor sunitinib. The study may have involved a large number of patients, but the statement was supported by only a single patient. In some cases, observations from just a handful of patients (e.g. 2-3) or a single family may also be considered a case study/report.
D Preclinical evidence	In vivo or in vitro models support association.	Experiments showed that AG1296 is effective in triggering apoptosis in cells with the FLT3 internal tandem duplication. The study may have involved some patient data, but support for this statement was limited to in vivo or in vitro models (e.g. mouse studies, cell lines, molecular assays, etc.).
E Inferential association	Indirect evidence.	CD33 and CD123 expression were significantly increased in patients with NPM1 mutation with FLT3-ITD, indicating these patients may respond to combined anti-CD33 and anti-CD123 therapy. The assertion is at least one step removed from a direct association between a variant and clinical relevance.

civic About Participate Community Help FAQ Sign In/Sign Up

Go to Genes & Variants Go! BROWSE SEARCH ACTIVITY ADD SUGGEST

GENE EGFR Gene Summary Gene Talk

Last Modified by Last Reviewed by

遺伝子についての簡単な説明

EGFR is widely recognized for its importance in cancer. Amplification and mutations have been shown to be driving events in many cancer types. Its role in non-small cell lung cancer, glioblastoma and basal-like breast cancers has spurred many research and drug development efforts. Tyrosine kinase inhibitors have shown efficacy in EGFR amplified tumors, most notably gefitinib and erlotinib. Mutations in EGFR have been shown to confer resistance to these drugs, particularly the variant T790M, which has been functionally characterized as a resistance marker for both of these drugs. The later generation TKI's have seen some success in treating these resistant cases, and targeted sequencing of the EGFR locus has become a common practice in treatment of non-small cell lung cancer. Overproduction of ligands is another possible mechanism of activation of EGFR. ERBB ligands include EGF, TGF- α , AREG, EPG, BTC, HB-EGF, EPR and NRG1-4 (for detailed information please refer to the respective ligand section). In ligand-activated cancers, Cetuximab appears to be more effective than tyrosine-kinase inhibitors (Arteaga et. al.).

Sources:

- [Yewale et al., 2013, Biomaterials](#)
- [Charpidou et al., In Vivo](#)
- [Arteaga et al., 2014, Cancer Cell](#)

Name: epidermal growth factor receptor

Entrez Symbol: EGFR **Entrez ID:** 1956

Aliases: ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA

Chromosome: 7 **Start:** 55086714 **End:** 55324313 **Strand:** 1 (GRCh37)

Protein Domains: Furin-like cysteine-rich domain, Furin-like repeat, Growth factor receptor cysteine-rich domain, Growth factor receptor domain 4, Leucine-rich repeat domain, L domain-like... (8 more)

Pathways: MAPK signaling pathway - Homo sapiens (human), ErbB signaling pathway - Homo sapiens (human), Ras signaling pathway - Homo sapiens (human), Rap1 signaling pathway - Homo sapiens (human), Calcium signaling pathway - Homo sapiens (human)... (189 more)

[View MyGene.info Details](#)

各variantのリンク

EGFR Variants & Variant Group

filter variants...

- T790M
- T725M
- T785A
- V769_D770INSASV
- V769A
- V774_C773Y
- Y1092 PHOSPHORYLATION
- Y69FS*11
- Y764_V765INSHH
- Y801H

T790M選択

- EGFR TKI Resistance Group**
- G12A (KRAS)
- G12C (KRAS)
- G12D (KRAS)
- T790M (EGFR)

Variantについての簡単な説明

Last Modified by [IlluminaBioInfo](#) Last Reviewed by [obigriffith](#)

Aliases: RS121434569 and THR790MET 3 months ago **最終更新日・更新者**

EGFR T790M was one of the very first mutations recognized to confer resistance to targeted therapies in non-small cell lung cancer. While successful in amplified EGFR, the efficacy of the first and second generation TKI's (erlotinib, gefitinib, neratinib) in treating patients harboring this mutation before treatment is notably lower. This lack of efficacy can likely be to blame for the poorer prognosis for patients with this mutation as compared to patients with wildtype EGFR or other types of EGFR mutations. Approximately half of EGFR mutant tumors with acquired resistance to TKI inhibition have been shown to harbor this mutation, implicating it as a mechanism of acquired therapy resistance. A third generation TKI (osimertinib) has been approved for the treatment of EGFR T790M mutant NSCLC. Patients positive for T790M in a plasma-based test have similar outcomes like those with tumor biopsy testing.

Ref. Build: GRCh37 Ensembl Version: 75

Chr.	Start	Stop	Ref. Bases	Var. Bases
7	55249071	55249071	C	T

Rep. Transcript
ENST00000275493.2

Variant Type:
Missense Variant

Sources:
[Greig, 2016, Drugs](#)
[Oxnard et al., 2016, J. Clin. Oncol.](#)

HGVS Expressions:
ENST00000275493.2:c.2369C>T,
NM_005228.4:c.2369C>T, NP_005219.2:p.Thr790Met,
and NC_000007.13:g.55249071C>T

ClinVar ID:
16613

Evidence Level

- A Validated
- B Clinical
- C Case Study
- D Preclinical
- E Inferential

Evidence Type

- Predictive
- Prognostic
- Diagnostic
- Predisposing

CSV fileで出力可能

Evidence for T790M 39 total items

EID	DESC	DIS	DRUGS	EL	ET	CS	VO	Trust Rate
	検索可	がん種 検索可	薬剤 検索可					
238	The T790M mutation in EGFR...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Erlotinib	A	Predictive	Resistant	...	5★
1592	Osimeertinib has been approve...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimeertinib	A	Predictive	Sensitive	...	5★
1867	Randomized, international, op...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimeertinib	A	Predictive	Sensitive	...	5★
646	In a phase1-2 study, patients ...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Rociletinib	B	Predictive	Sensitive	...	4★

1列が1論文

T790M変異は非小細胞肺癌において、erlotinibに耐性, osimertinibは有効である。

ClinVar ID:

16613

Evidence for T790M 39 total items

Get Data

Help

EID	DESC	DIS	DRUGS	EL	ET	ED	CS	VO	TR
238	The T790M mutation in EGFR...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Erlotinib	A					5★
1	Osimertinib has been approve...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib	A					5★
1	Randomized, international, op...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib	A					5★
6	In a phase1-2 study, patients ...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Rociletinib	B					4★

EVIDENCE EID238

Evidence Summary

Evidence Talk

Submitted by NickSpies

Accepted by kkrysiak

←担当者

論文の要約

The T790M mutation in EGFR has been shown to confer resistance to the tyrosine kinase inhibitor erlotinib, and patients harboring this mutation that are placed on the drug are likely to relapse.

Evidence Level: **A - Validated**

Evidence Type: Predictive

Evidence Direction: Supports

Clinical Significance: Resistance or Non-Response

Variant Origin: Somatic Mutation

Disease: [Non-small Cell Lung Carcinoma](#)

Drug: Erlotinib

Citation: [Denis et al., 2015, Clin. Chim. Acta](#)

Pubmed ID: [25668228](#)

Trust Rating: ★★★★★

[Glossary of Terms](#) [API Documentation](#) [Data Releases](#) [Presentation Graphics](#) [Meetings and Events](#) [Statistics](#) [Contact](#)

Disclaimer: This resource is intended for purely research purposes. It should not be used for emergencies or medical or professional advice.

CIViC by The McDonnell Genome Institute at Washington University School of Medicine is licensed under a Creative Commons Public Domain Dedication (CC0 1.0 Universal).
Questions? Comments? Concerns? You can contact us here.



OncoKB

- MSKCCのクリニカルフェロー、リサーチフェローによりキュレーションされた知識データベース
- 運営機関: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)
- 臨床的有用性によって1~4の4段階、および耐性についてR1,R2 の2段階のエビデンスレベルが示されている。

The screenshot shows the OncoKB website interface. At the top is a blue navigation bar with the OncoKB logo and links for Levels of Evidence, Actionable Genes, Data Access, News, Usage Terms, and More. A search icon and the Memorial Sloan Kettering Cancer Center logo are on the right. Below the navigation bar is the OncoKB logo and the tagline "Precision Oncology Knowledge Base". A central section displays four statistics: 595 Genes, 4472 Alterations, 38 Tumor Types, and 79 Drugs. Below these is a search bar labeled "Search Gene / Alteration". Underneath the search bar are five evidence levels: Level 1 (FDA-approved, 20 Genes), Level 2 (Standard care, 10 Genes), Level 3 (Clinical evidence, 25 Genes), Level 4 (Biological evidence, 14 Genes), Level R1 (Standard care, 4 Genes), and Level R2 (Clinical evidence, 6 Genes). A citation note reads: "When using OncoKB, please cite: Chakravarty et al., JCO PO 2017." At the bottom, there is a footer with usage terms, contact information, and the Memorial Sloan Kettering Cancer Center logo and copyright notice.

OncoKB

OncoKB Levels of Evidence Actionable Genes Cancer Genes API Access About Team News Terms FAQ

OncoKB Precision Oncology Knowledge Base

682 Genes 5601 Alterations 55 Cancer Types 90 Drugs

Search Gene / Alteration / Drug

遺伝子名で検索

Level 1 FDA-approved drugs 43 Genes

Level 2 Standard care 12 Genes

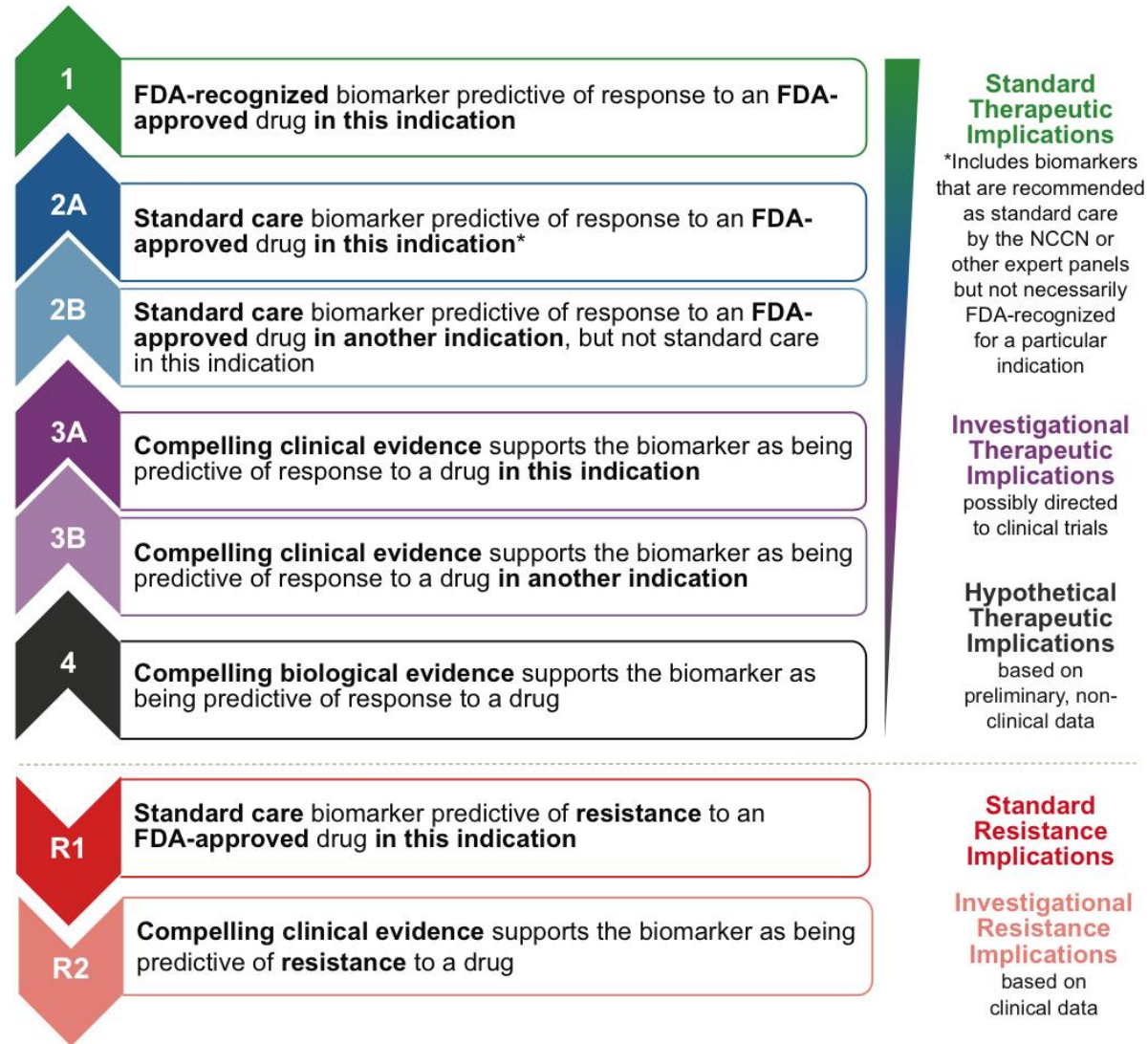
Level 3 Clinical evidence 24 Genes

Level 4 Biological evidence 19 Genes

Level R1/R2 Resistance 12 Genes

Powered by the clinical expertise of Memorial Sloan Kettering Cancer Center
When using OncoKB, please cite: [Chakravarty et al., JCO PO 2017.](#)

OncoKBのエビデンスレベル分類



OncoKBの使い方

OncoKB Levels of Evidence Actionable Genes Cancer Genes API Access About Team News Terms FAQ

EGFR
Oncogene
Highest level of evidence: **Level 1**, **Level R1**
Also known as PIG61, ERBB1, mENA, ERBB, HER1, NISBD2
Gene ID: 1956
GRCh37 Isoform: ENST00000275493 RefSeq: NM_005228.3
GRCh38 Isoform: ENST00000275493 RefSeq: NM_005228.3
EGFR, a receptor tyrosine kinase, is altered by amplification and/or mutation in lung and brain cancers among others.
[Show EGFR background](#)

Cancer Types with EGFR Mutations

Cancer Type	% altered
Non-Small Cell Lung Cancer	~23
Glioma	~11
Skin Cancer	~3
Bladder Cancer	~2
Melanoma	~1
Small Cell Lung Cancer	~1
Cancer of Unknown Primary	~1
Colorectal Cancer	~1
Non-Hodgkin Lymphoma	~1
Breast Cancer	~1
Endometrial Cancer	~1
Esophagogastric Cancer	~1
Hepatobiliary Cancer	~1
Prostate Cancer	~1

Annotated Mutation Distribution in MSK-IMPACT Clinical Sequencing Cohort (Zehir et al., Nature Medicine, 2017)

Y-Axis Max:

Legend: 160 Oncogenic, 43 Neutral, 6 Inconclusive

EGFR Mutations

Recep_L... Furin-like Recep_L... GF_recep_IV Pkinase_Tyr

L858R

OncoKBの使い方

エビデンスレベルごとに Variantおよび薬剤 が列挙されている

Annotated Alterations Clinically Actionable Alterations

A list of the cancer type-specific EGFR alterations that may predict response to a targeted drug and the corresponding OncoKB level of evidence assigning their level of **clinical actionability**.

If you notice any mistakes or missing alterations / citations, please contact@oncokb.org.

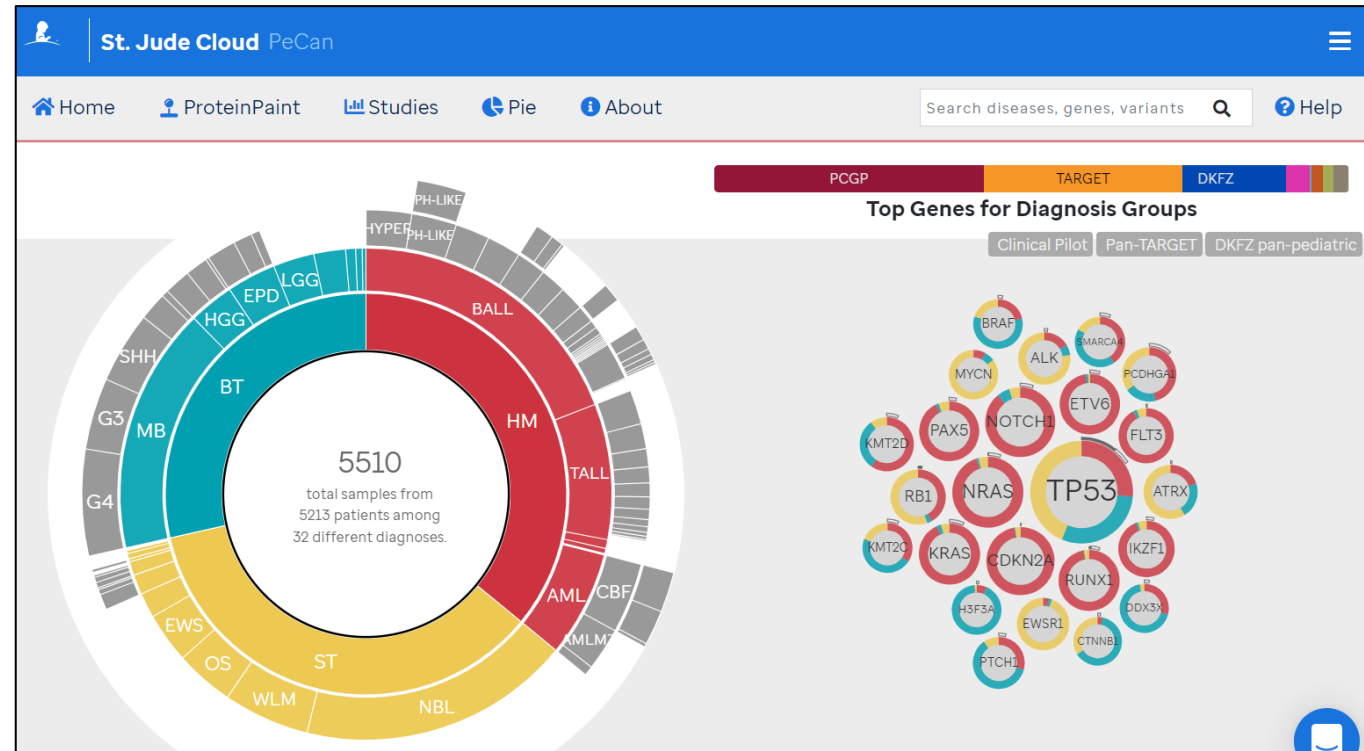
Search ...

Level	Alteration	Cancer Type	Drugs	Citations
1	G719	Non-Small Cell Lung Cancer	Erlotinib	3
1	Exon 19 deletion	Non-Small Cell Lung Cancer	AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. Jänne PA et al. N Engl J Med. PMID: 25923549 2015	16
1	S768I	Non-Small Cell Lung Cancer	Afatinib	4
1	T790M	Non-Small Cell Lung Cancer	Osimertinib	4
1	L858R	Non-Small Cell Lung Cancer	Gefitinib	16
1	L861Q	Non-Small Cell Lung Cancer	Afatinib	6
2	A763_Y764insFQEA	Non-Small Cell Lung Cancer	Erlotinib	6
3A	Kinase Domain Duplication	Non-Small Cell Lung Cancer	Afatinib	3

カーソルを合わせると リファレンスが表示される

EGFR T790Mに対してosimertinibがエビデンスレベル1

PeCan (複数のデータベース内容閲覧サイト)



【概要】

COSMIC, ClinVar, CIViC登録状況を視覚的に閲覧できる。

運営機関: St. Jude Children's Hospital

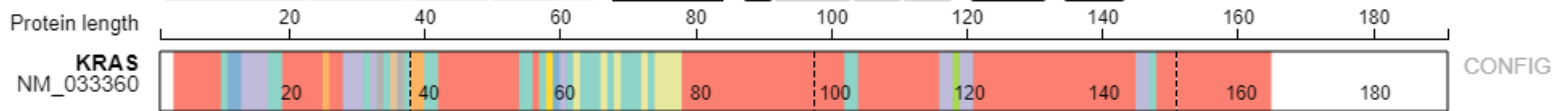
【特徴】

独自の小児がん変異データを別途表示可能。

遺伝子産物のドメイン構造やコードするエキソン、変異検出がん種の分布も分かり有用。各データベースの情報も表示可能。

表示データ選択スイッチ

KRAS NM_033360 **hg19**
 Pediatric e e COSMIC ClinVar CIViC + Pediatric2 In Out x2 x10 x50 Tracks More



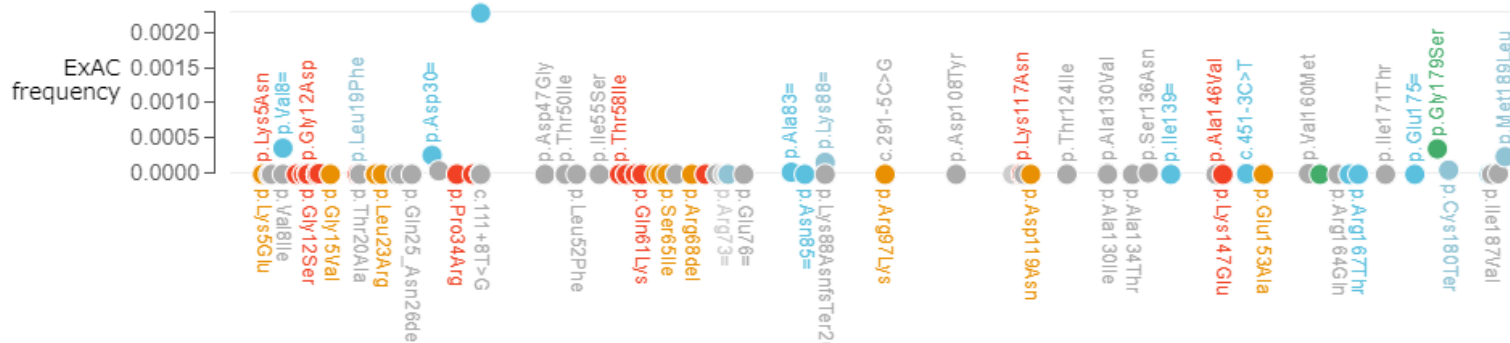
Exon/Domain構造

CIViC
23 of 24 mutations



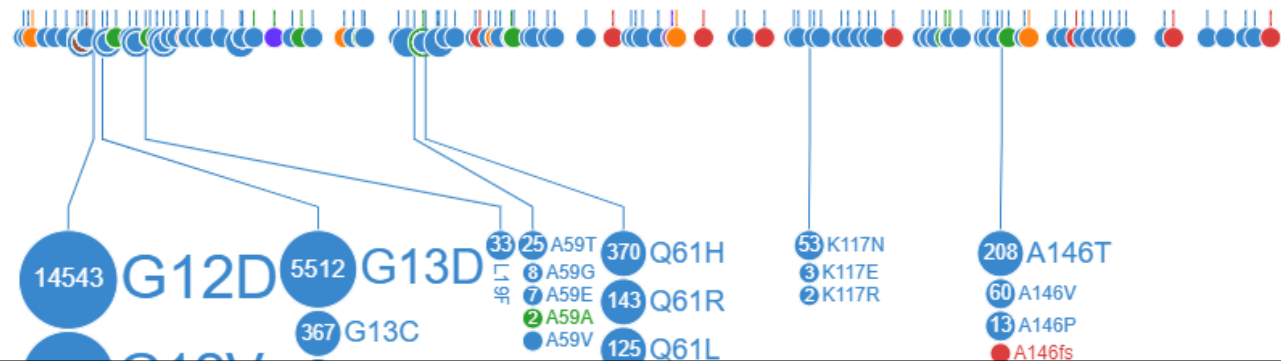
CIViC

ClinVar
139 of 265 mutations



ClinVar

COSMIC
42845 of 42846 mutations
278 histology types



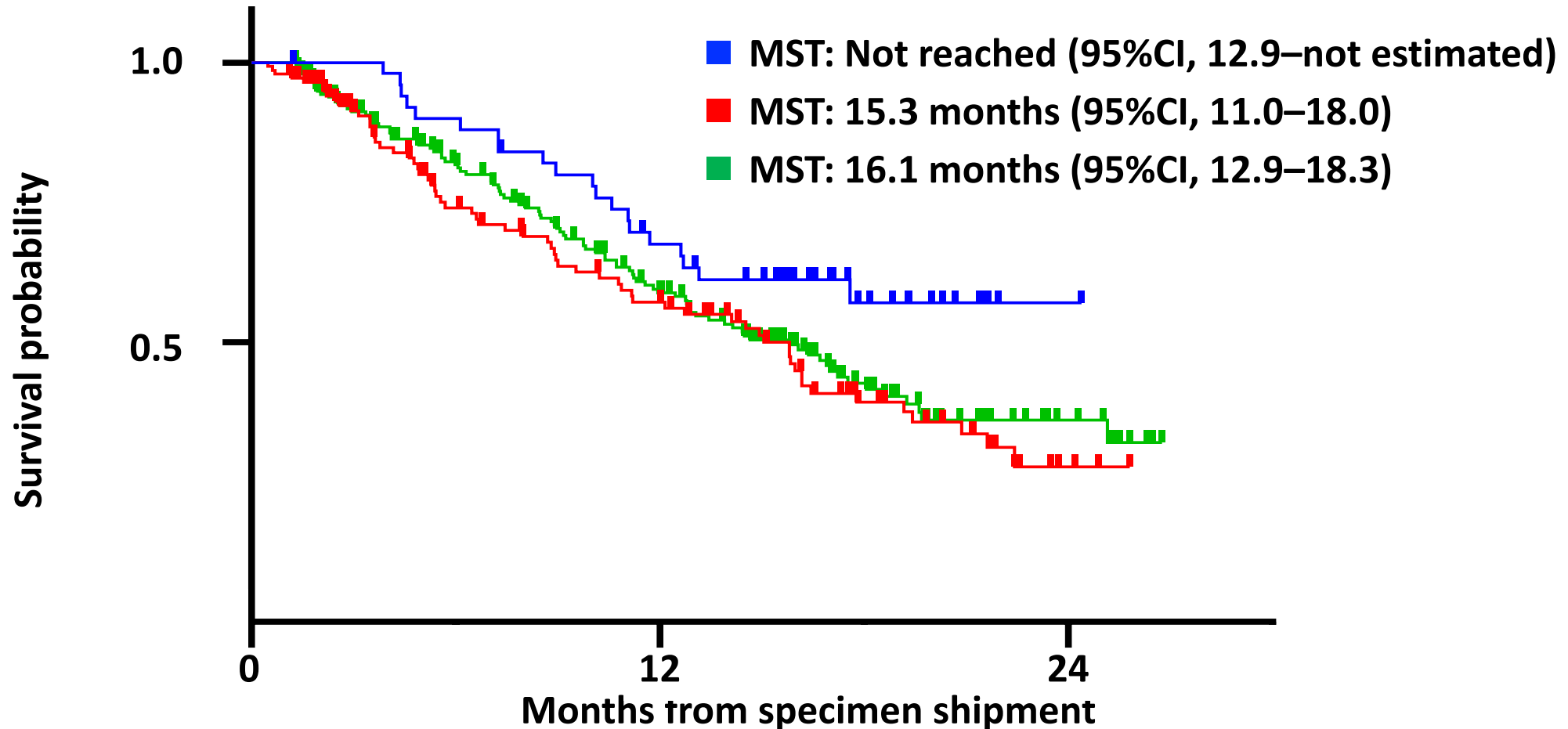
COSMIC

*独自の小児データは
マスクしています

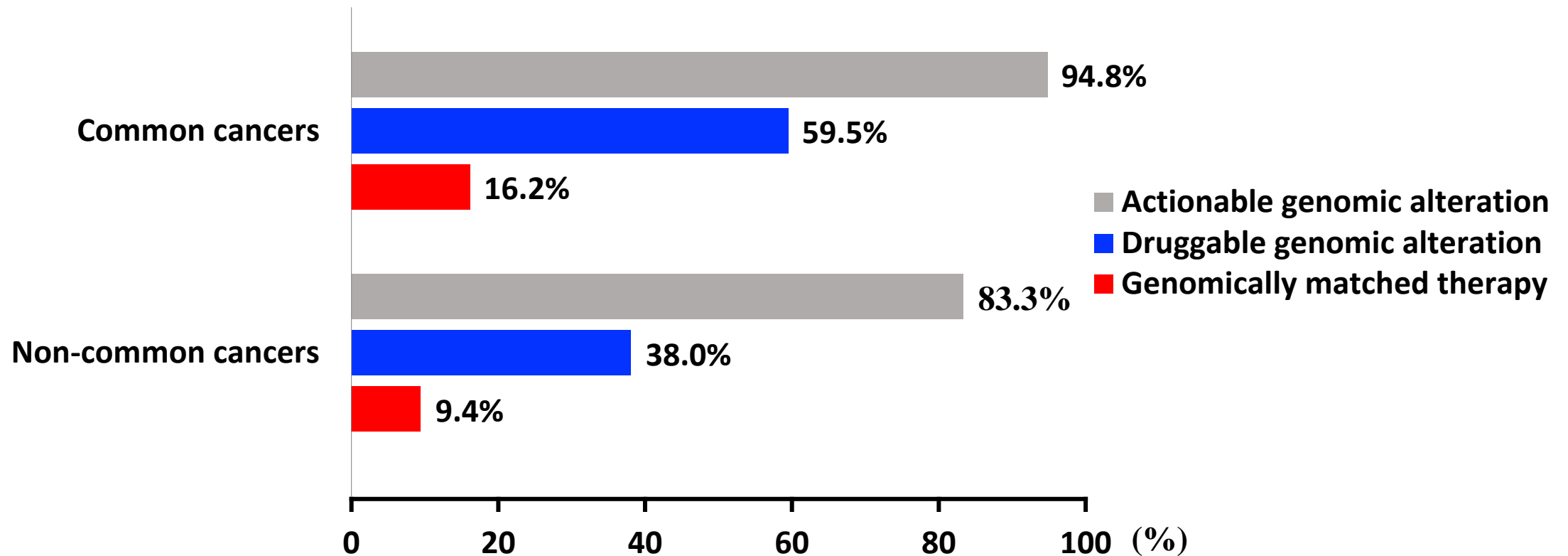
- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシーケンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

遺伝子異常にマッチした薬剤による生存への寄与

- Patients receiving genomically matched therapy ($N = 51$)
- Patients with druggable alternation, not receiving genomically matched therapy ($N = 145$)
- Patients without druggable alternation ($N = 222$)



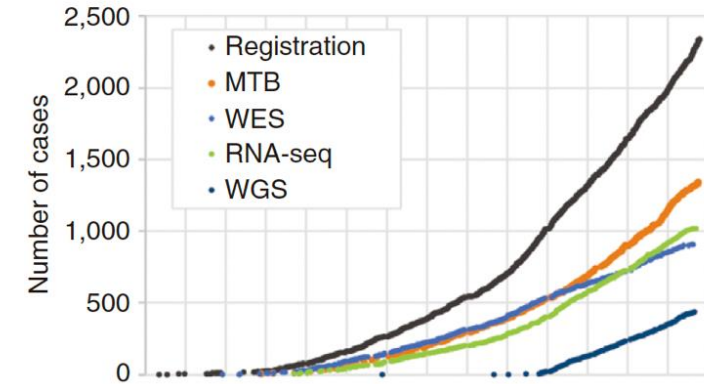
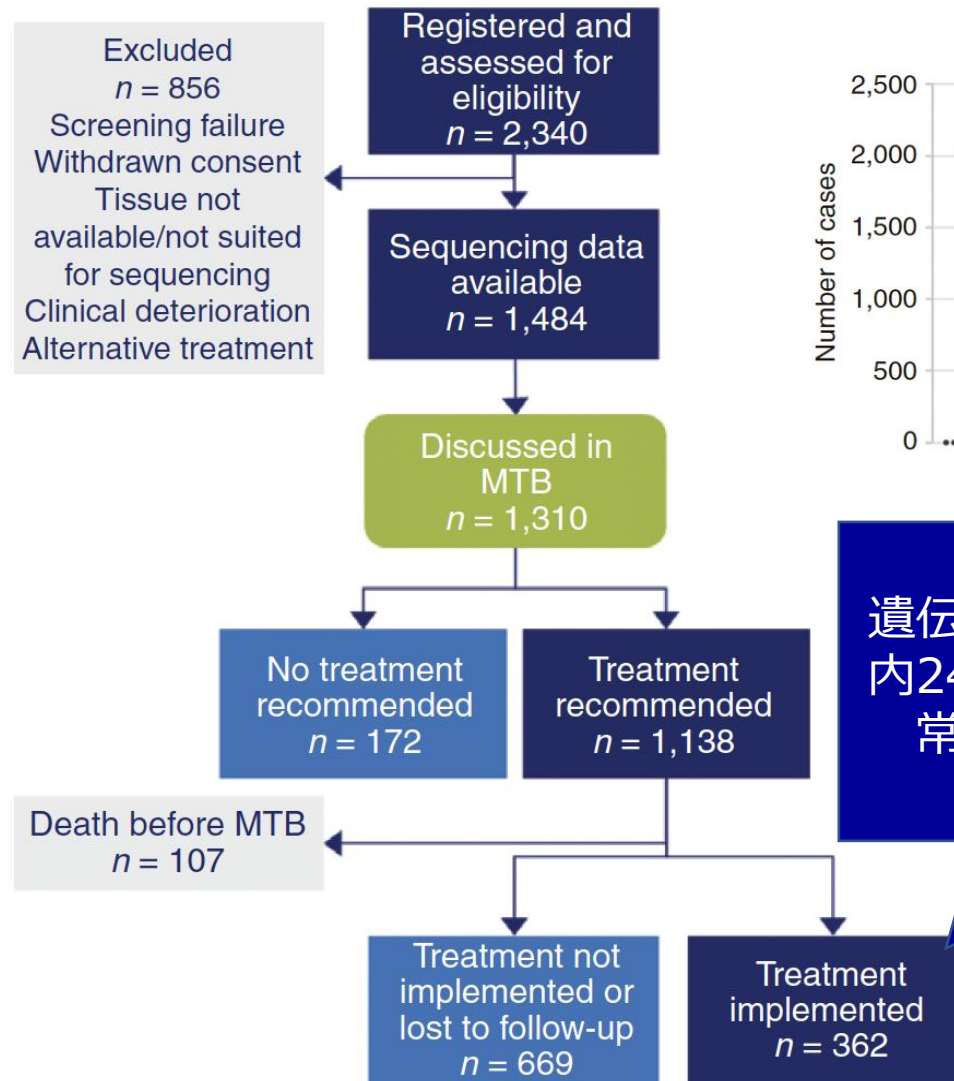
CGP検査後、がん種による薬剤到達の差異



	Common cancers (N = 173)	Non-common cancers (N = 245)	Chi-square test
	Number (%)	Number (%)	P
Patients with actionable genomic alteration	164 (94.8)	204 (83.3)	.0002
Patients with druggable genomic alteration	103 (59.5)	93 (38.0)	< .0001
Patients receiving genomically matched therapy	28 (16.2)	23 (9.4)	.0365

Common cancer (the top 10 most frequent cancer types in terms of mortality as reported by World Health Organization): lung cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, breast cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, cervical cancer, and endometrial cancer

WGS/WESを用いた希少がんへのアプローチ

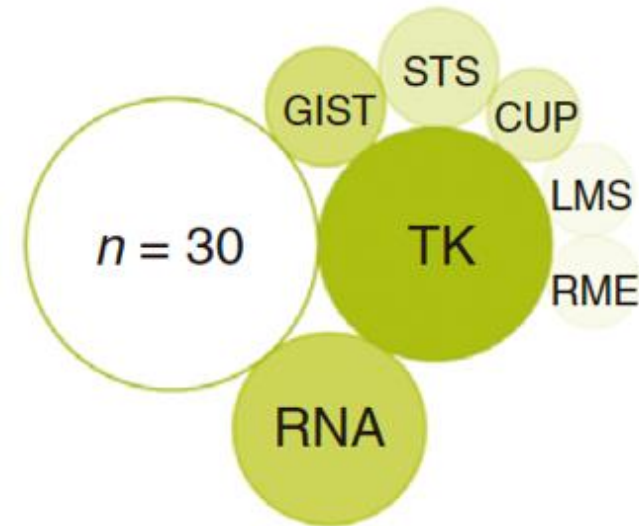
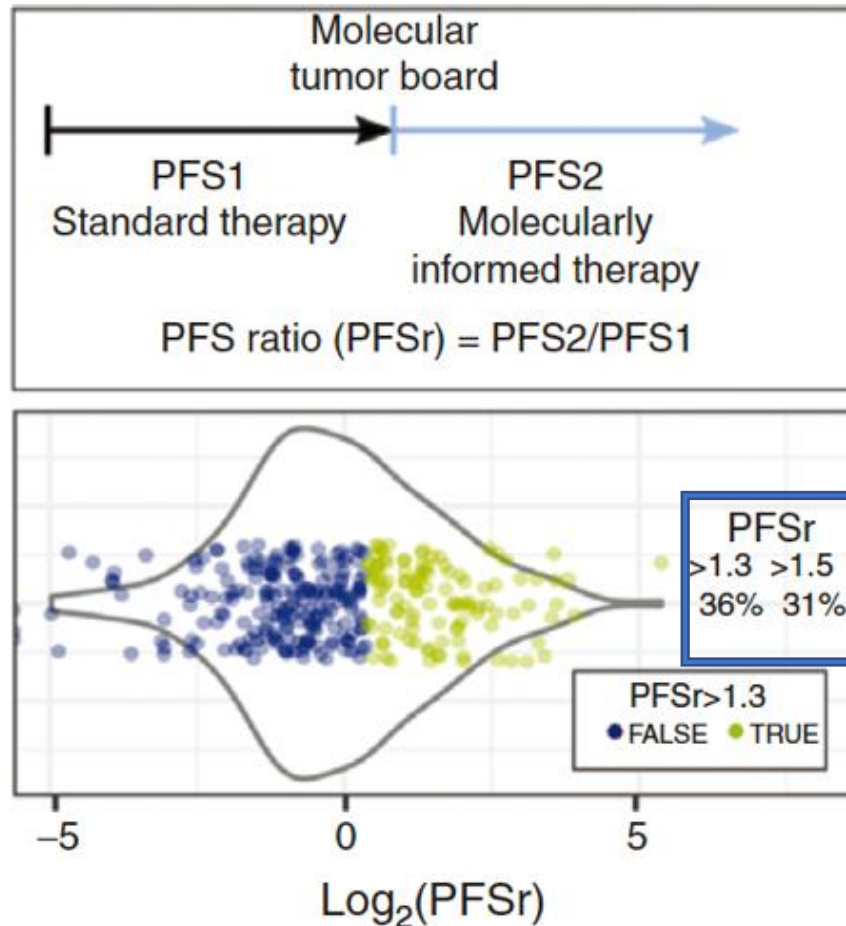


遺伝子検査のデータのあった患者の内24.3% (362/1484) が遺伝子異常に合った薬剤を投与された。

WGS/WESを使用したゲノム検査の有用性

Progression free ratio(PFSr)

遺伝子異常にマッチした薬剤の P F S
直前の標準治療の P F S



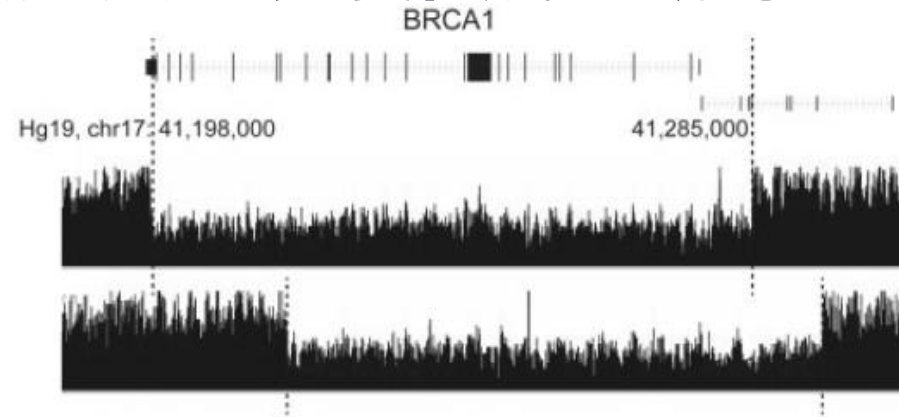
エビデンスレベルが低い
臨床的有用性 (CR/PR or PFS > 1.3) が認められた30例

薬剤到達における全ゲノムシーケンスの有用性

パネル検査では見つからない遺伝子全体の欠失や
発現調節領域のゲノムの変化が見つかる

がん抑制遺伝子の不活性化

遺伝子全体にわたる欠失：
遺伝性乳・卵巣がんの診断
PARP阻害薬適応のためのバイオマーカーとなる



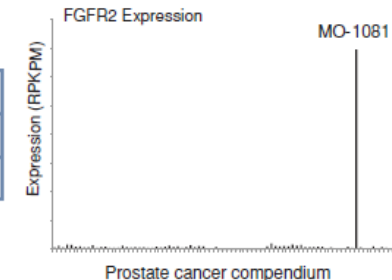
Guo et al, HMG, 2018

がん遺伝子の活性化

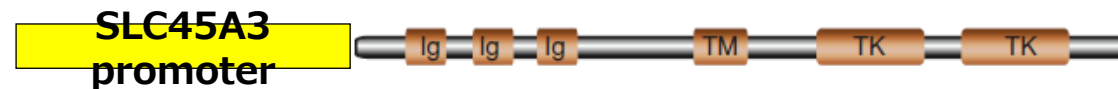
Promoter領域との転座により
がん遺伝子の発現が上昇：
⇒ 分子標的治療のバイオマーカーとなる

Case 4: MO_1081

Patient	57-year-old male
Cancer type	Prostate cancer
Gene fusions	6 fusions (<i>SLC45A3-FGFR2</i>)



SLC45A3-FGFR2 fusion (822 a.a.)



- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシーケンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

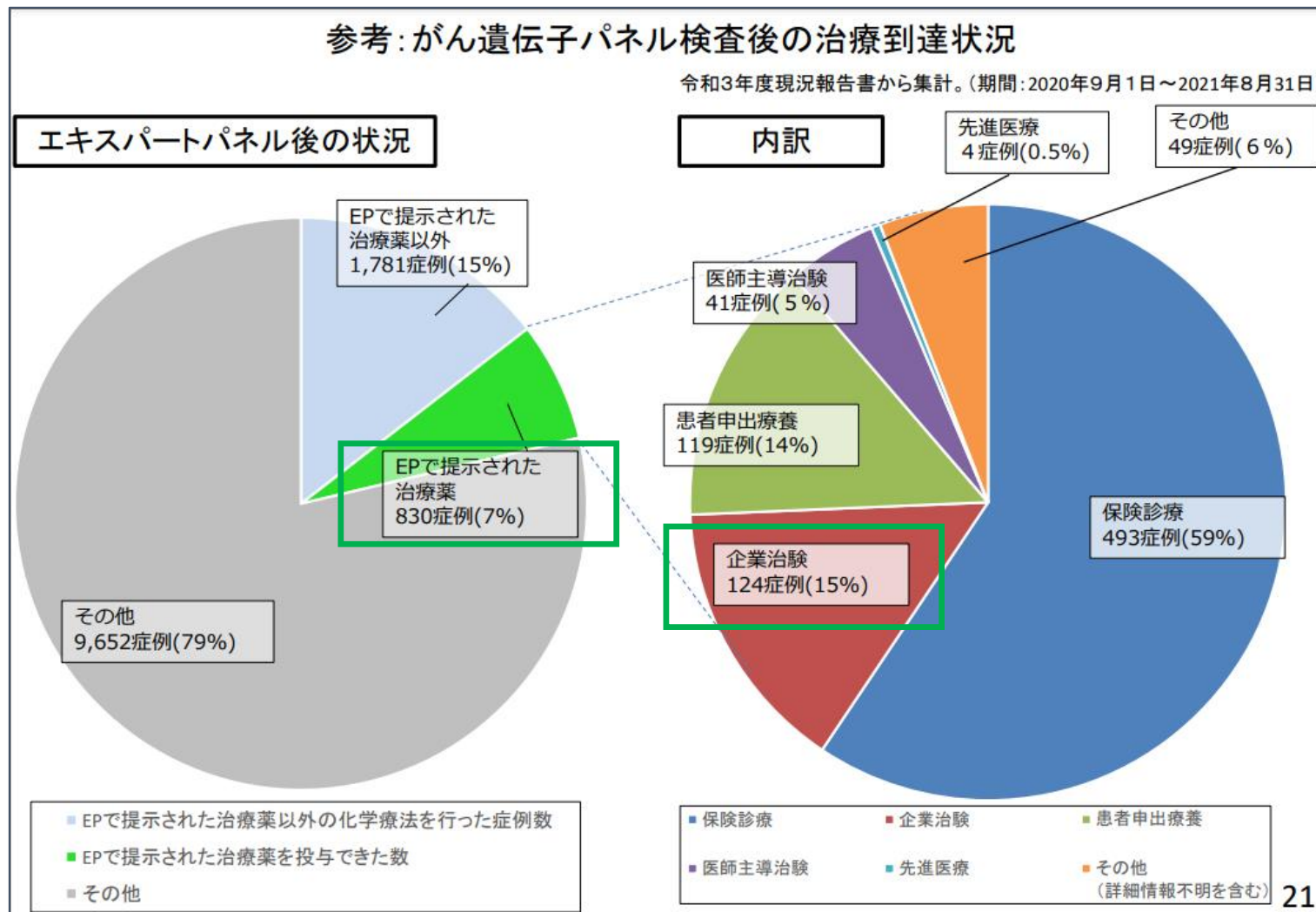
遺伝子異常に合致した治療薬到達割合の実情

試験	実施国	がん種	患者数	薬剤到達割合	参照
TOP-GEAR	Japan	Pan-cancer	187	13.4%	Sunami et al., Cancer Sci, 2019
保険診療	Japan	Pan-cancer	418	12.2%	Koyama et al., Cancer Sci, 2022
保険診療 (2021年9月厚労省実績調査)	Japan	Pan-cancer	12,263	7.0%*	https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000959740.pdf
NCCH1616 (NCCオンコパネル先進医療)	Japan	Pan-cancer	315	9.5%	Ueno et al., JSMO 2021
MSK-IMPACT	USA	Pan-cancer	5,009	10.5%	Zehir et al, Nat Med, 2017
NCI-MATCH	USA	Pan-cancer	5,560	12.4%	AACR-NCI-EORTC, 2017

* エキスパートパネルで提示された治療薬が投与された割合

本邦のがんゲノム医療の課題: **治療到達性の向上**

遺伝子異常に合致した治療の内訳 (R3年度 実績調査)



Prince Margaret Hospital 治験参加への患者要因

第1相試験参加目的に、院内院外から971人の患者が紹介され、
265人 (27%) が第1相試験に参加

Covariates	単変量		多変量	
	OR ^a (95% CI)	p value	OR ^a (95% CI)	p value
性別		.936		
年齢	0.98 (0.97–1.00)	.010		
遺伝子プロファイリング (あり VS なし)	1.66 (1.25–2.21)	<.001		
PMHI (vs. 3)		<.001		<.001
0	4.81 (2.17–10.70)		2.96 (1.29–6.82)	
1	1.87 (0.902–3.86)		1.27 (0.59–2.73)	
2	1.04 (0.49–2.21)		0.87 (0.39–1.94)	
RMHPI 0, 1, 2 (vs. 3)		.239		
化学療法のレジメン数		.821		
施設までの距離 (50km以内 VS 50km以上)		.349		
ECOG PS 0–1 (vs. 2–3)	129.32 (7.94 to >999)	<.001	79.68 (4.94 to >999)	.002
消化器がんvs 消化器がん以外		.473		
院内 vs 院外	1.80 (1.34–2.41)	<.001	1.65 (1.29–2.27)	.002

患者の状態
が重要

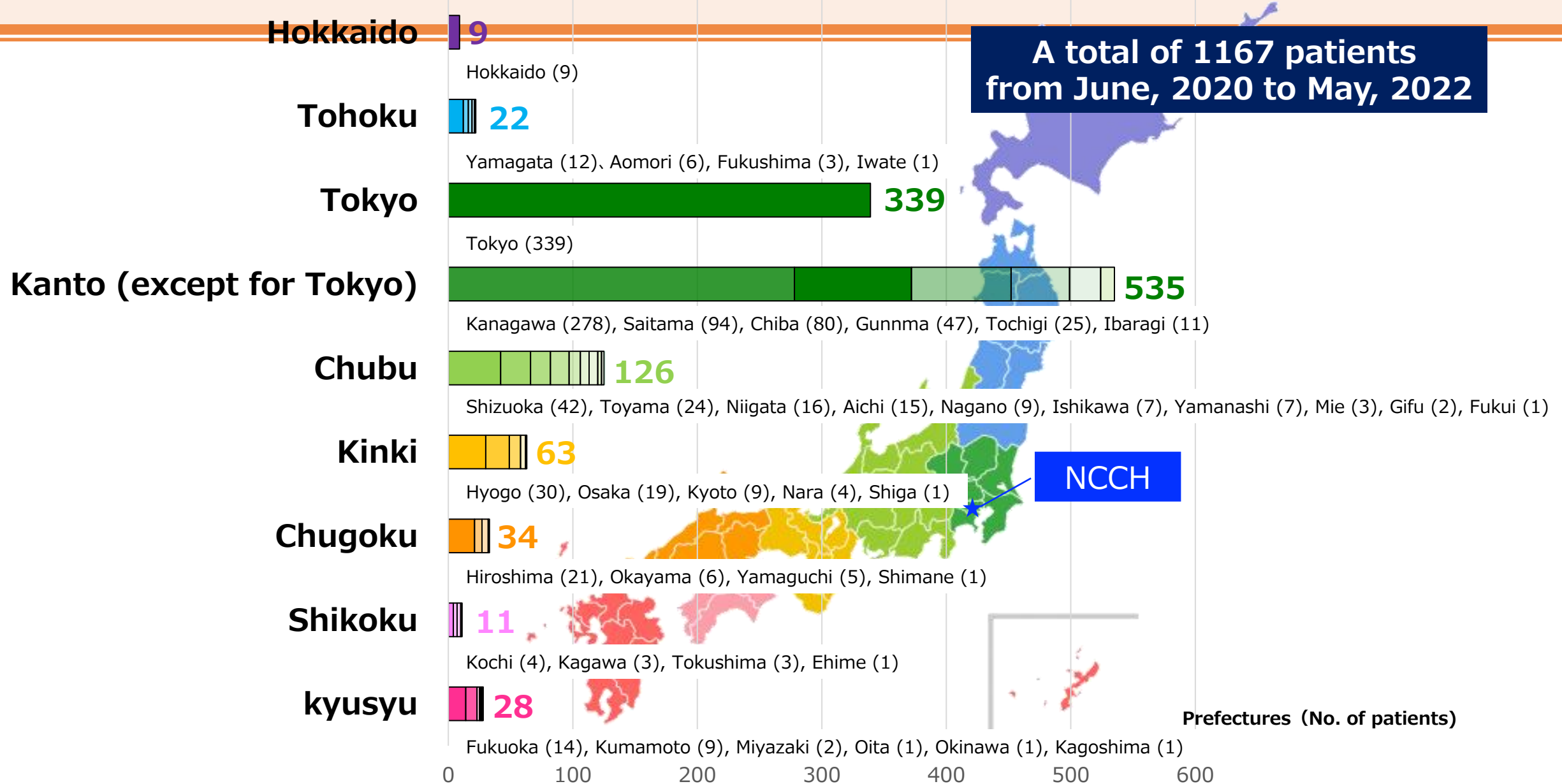
^aNote: an OR of >1 indicates a higher likelihood of trial enrolment in the presence of listed factors vs. reference as indicated in brackets.

Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GI, gastrointestinal; OR, odds ratio; PM, Princess Margaret; PMHI, Princess Margaret Hospital Index; PS, performance status; RMHPI; Royal Marsden Hospital prognostic index.

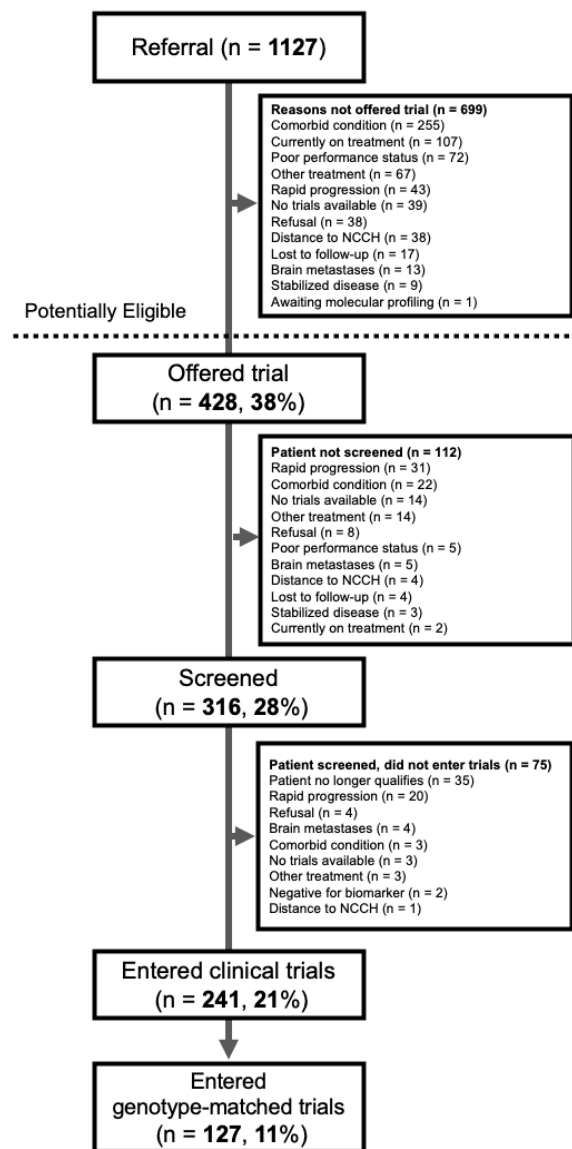
PMHインデックス

以下項目にあてはまれば1点: ECOG PS1以上、アルブミン正常値以下、転移部位2個以上

CGP検査後NCCHに受診した患者（地域別）



CGP検査後NCCHに受診した患者の解析



(2020年6月から2022年6月)

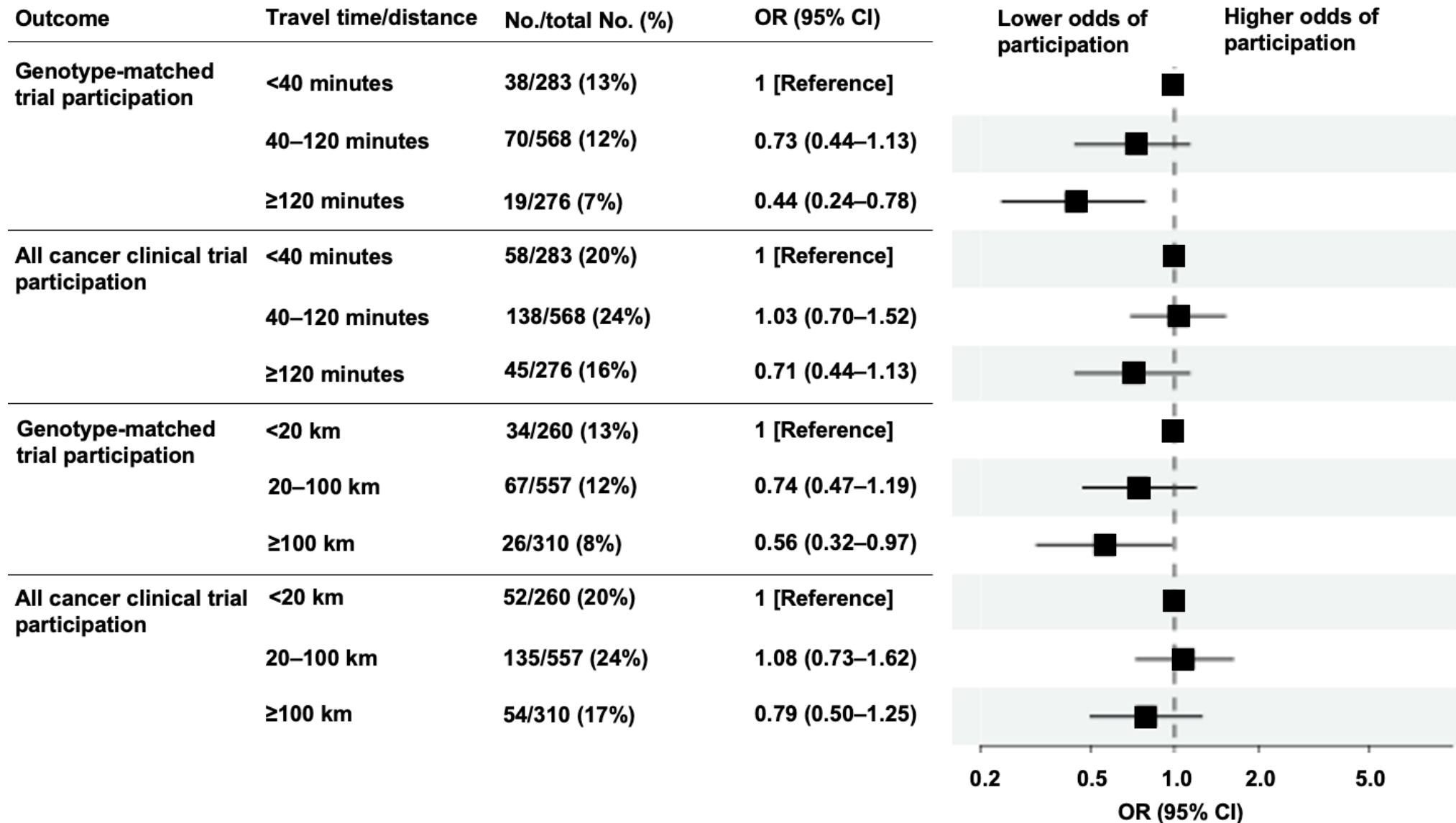
薬剤の検討が行われた患者：38%

治験に参加した患者：21%

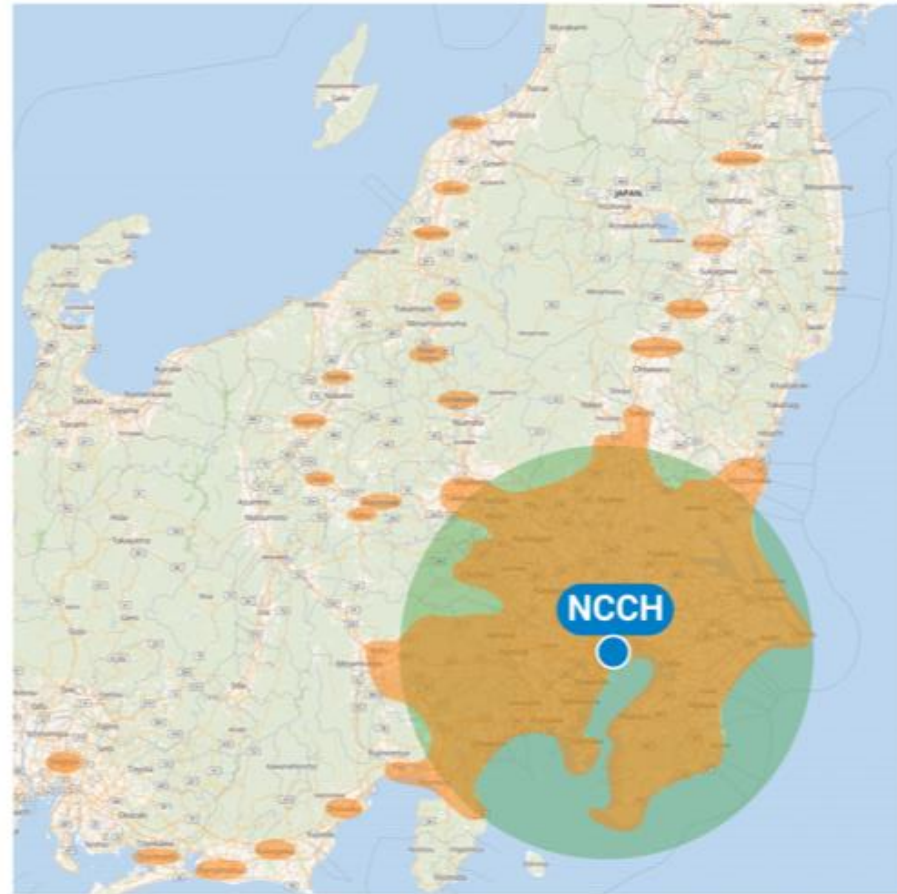
遺伝子変異マッチした薬剤に到達した患者：11%

Y. Uehara, T. Koyama et al ASCO2023

移動時間と移動距離による薬剤到達率への影響



NCCHから移動距離100km、移動時間2時間エリア



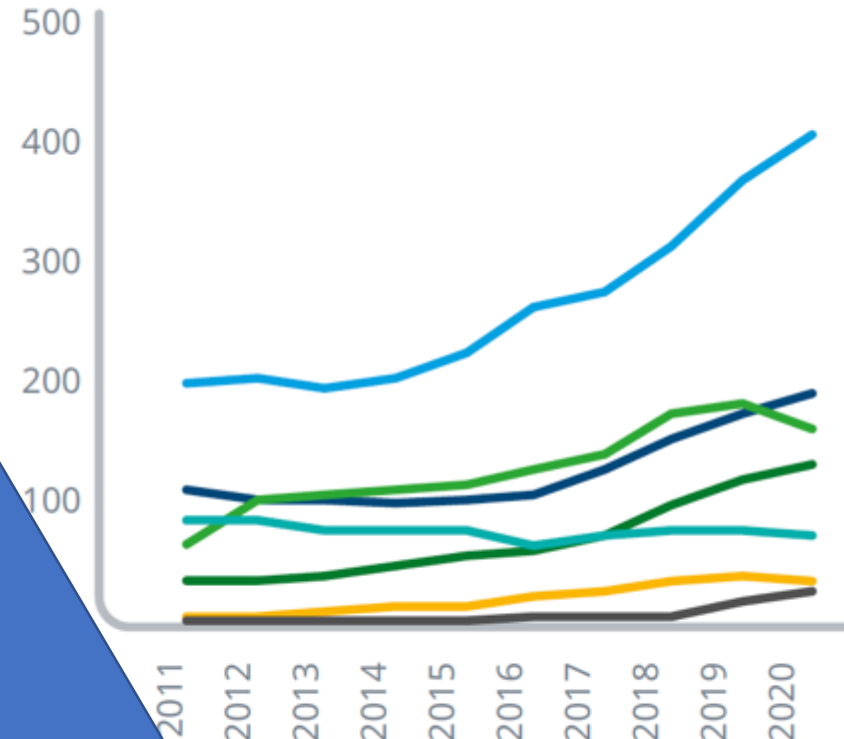
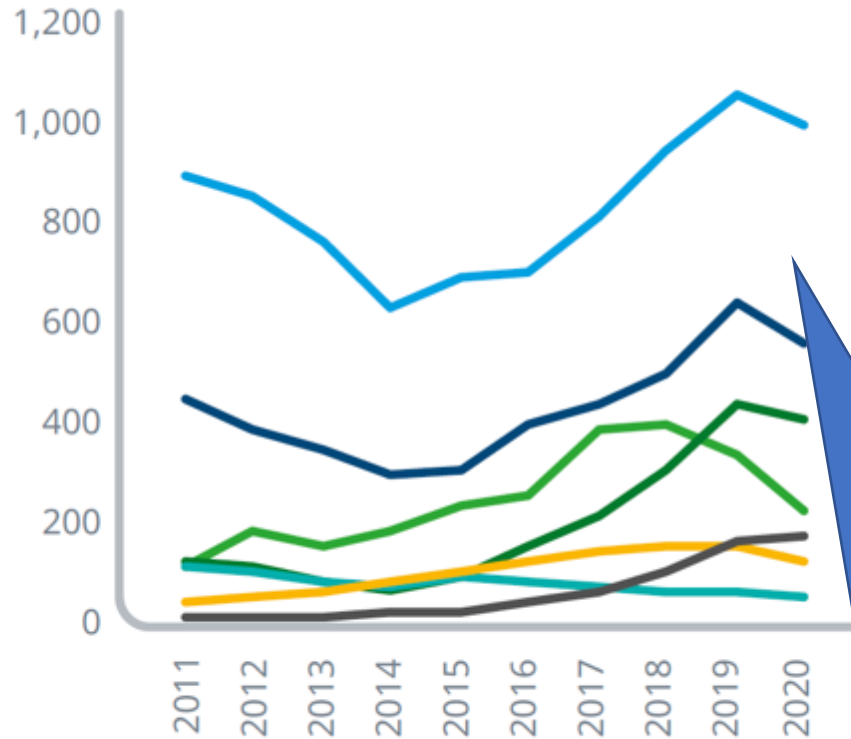
- 2時間
- 100km

臨床試験（薬剤開発）のトレンド

2011年～2020年

早期試験

後期試験



- 小分子化合物
- その他の生物製剤
- 免疫モジュレーター
- 次世代生物製剤
- その他
- 抗体薬物複合体
- 2重抗体

Source: IQVIA Pipeline Intelligence, Dec 2020

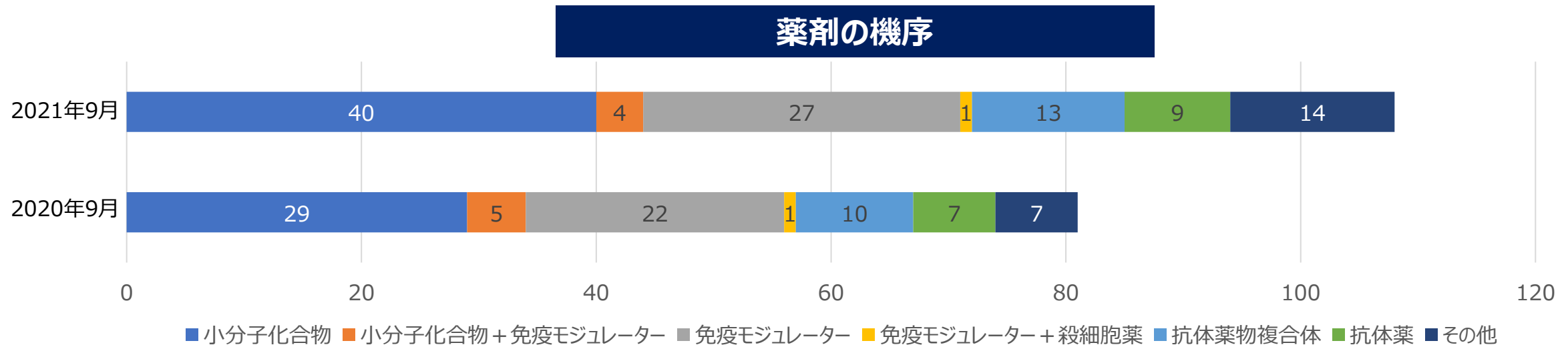
実施されている治験がめまぐるしく変化

薬剤開発の対象は、メジャーがんであることが多い。

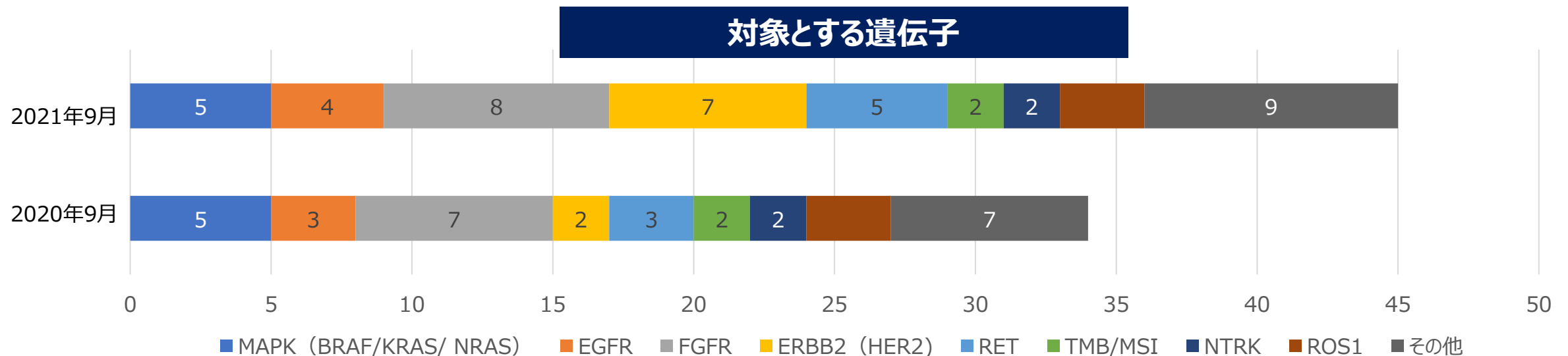
令和5年度がんの全ゲノム解析に関する人材育成推進事業

NCCHにおける治験および医師主導試験のトレンド

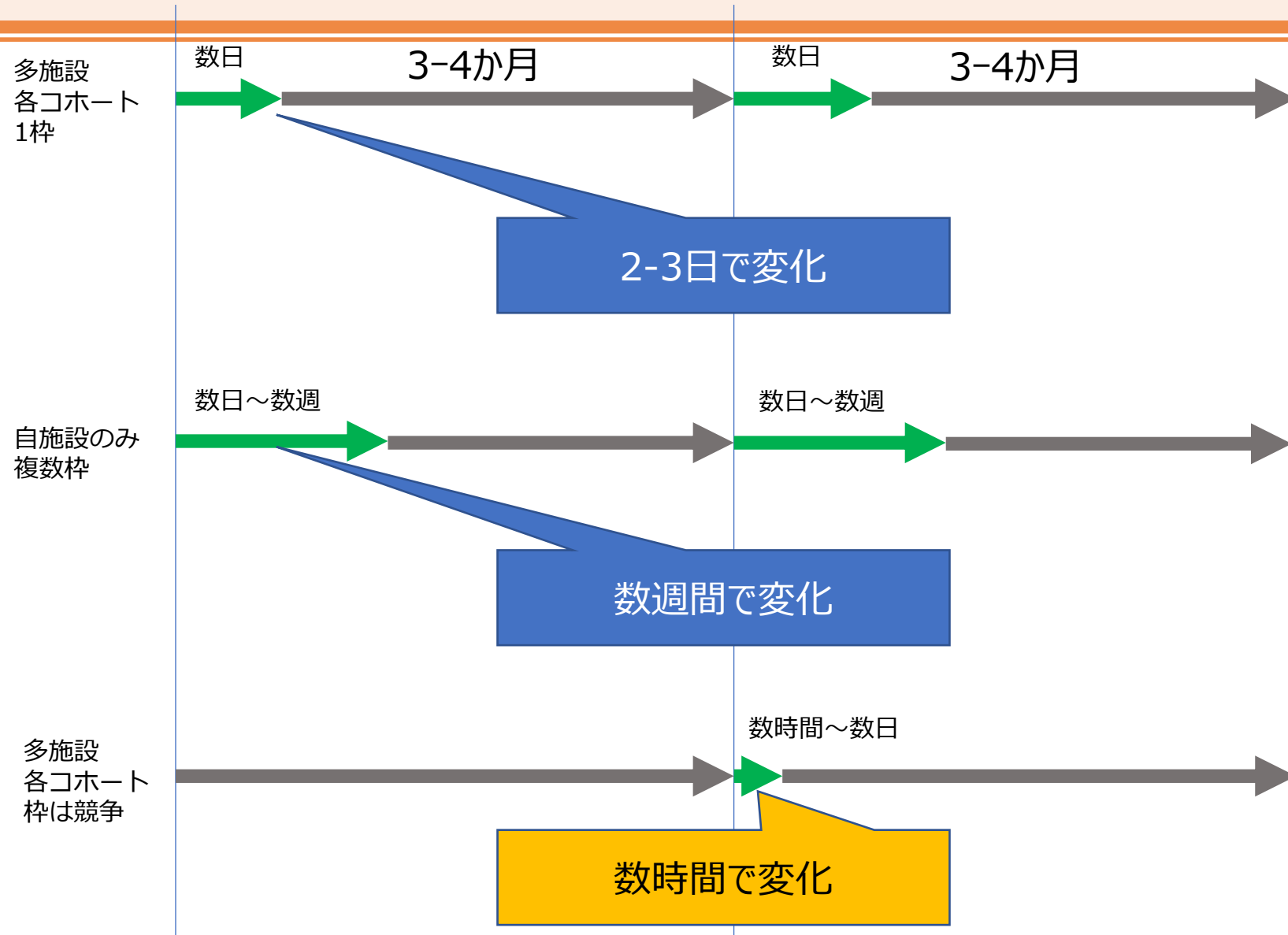
薬剤の機序



対象とする遺伝子



治験のオープン・クローズ



治験情報へのアクセス

治験は実施されているか？登録可能か？適格性はあるか？

常にアップデートが必要

治験情報検索の流れ

パネルレポート
C-CATレポート



WEBで治験情報のページへ



ページから
適格基準・除外基準
から探する必要あり



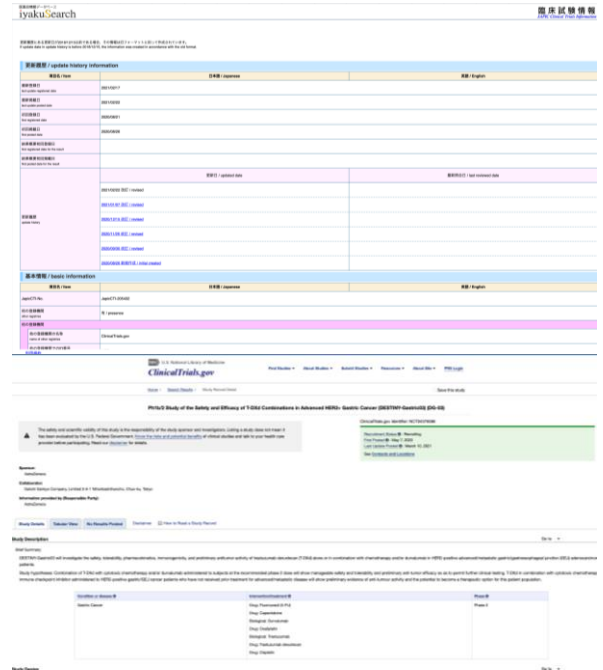
対象群

- ① 遺伝子指定
- ② がん種指定
- ③ 遺伝子指定 + がん種指定
- +
- 化学療法歴の規程

治験情報WEBサイト
jRCT、JapicCTI、ClinicalTrials.gov

jRCT

臨床研究実施計画・研究概要公開システム



まとめ

- ・バリエーションが病的意義があるか判断した後に、変異部位特異的な薬剤感受性、治療薬の選択を考慮する必要がある。
- ・体細胞変異のデータベースであるCOSMICがあり、有効性の根拠（エビデンスレベル）はどの程度かが検索できるのがCIViC、OncoKBである。また、PeCanはCOSMIC, ClinVar, CIViC登録状況を複合して視覚的に閲覧可能である。
- ・現在のターゲットシーケンスには限界があり、WES/WGSによってカバーされる可能性がある。

第Ⅲ章

適切な薬剤選択（血液腫瘍編）

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授

南谷 泰仁

造血器腫瘍における薬剤到達性

- 薬剤到達を実現する制度

- 保険診療

- 薬剤添付文書、診療ガイドラインに反映されていることが多い

- 治験

- 治験データベースの確認 jRCT、JapicCTI、ClinicalTrials.govなど
 - C-CATが提供するデータが、網羅性、分子マーカーとの連結という点で利用しやすい

- 先進医療

- 厚労省が定める先進医療一覧 (2023/05/1時点でA 30種類, B 70種類)

- <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan02.html>

- 患者申出療養

- 厚労省が定める患者申し出療養一覧 (2023/06/1時点で10種類)

- <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/kanja/kikan02.html>

造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン

造血器腫瘍領域においては、日本血液学会 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン作成委員会 が作成した「**造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン**」において、遺伝子異常に対する 診断・予後予測・治療方針決定 における意義をデータベース化して公開している

一般社団法人
日本血液学会 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021年度一部改訂版
J S H JAPANESE SOCIETY OF HEMATOLOGY

造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインWeb公開用

がんの網羅的遺伝子検査（いわゆる「がん遺伝子パネル検査」）は、近年のゲノムシーケンシング技術の飛躍的な進歩を背景に、がん臨床に不可欠な検査となりつつある。本邦においても、がん遺伝子パネル検査の保険診療への導入に関して、医学界、行政をはじめ、各方面での議論がたかまっている。このような、医学的、社会的背景に鑑み、日本血液学会ではこの度「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」を作成した。本ガイドラインでは、臨床的に有用性の高い遺伝子異常を、現時点でのエビデンスに基づいて抽出するとともに、パネル検査を含めた各種遺伝子検査の特徴や基本的な考え方を記載した。作成にあたり、情報の正確性、適時性の保持に努めたが、このガイドラインに記載された情報をもとに、閲覧者に何らかの不利益が生じたとしても、日本血液学会が何ら責任を負うものではなく、閲覧は以下の利用規約に同意した場合にのみ可能である。

利用規約
日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」のweb公開（以下、「本サービス」という。）を利用するには、以下の規約にしたがう必要がある。本サービスの利用者（以下、「利用者」という。）は、本サービスを閲覧した時点で、本サービスの利用規約に同意したものとみなす。

著作権及び出版権その他知的財産権
本サービスにより提供される画像、データ、見解その他情報（以下、総称して「本情報」という。）に関して、その著作権は日本血液学会が保有する。利用者はこれらの著作権を含め本情報に関するその他知的財産権を侵害してはならない。ただし、「私的使用」又は「引用」など著作権法上認められた場合を除く。

サービスやシステム等の変更、一時停止、終了

利用規約に同意します。

◀ 日本血液学会ホームページへ戻る

造血器腫瘍の治療法選択におけるエビデンスレベル

	治療法選択
レベルA	当該血液腫瘍を対象として： 1. 薬事承認において、適応の条件としてあげられている遺伝子異常 2. FDA承認において、適応の条件としてあげられている遺伝子異常 3. 治療* に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、日本若しくは海外の学会指針等のガイドラインに記載されている遺伝子異常
レベルB	当該血液腫瘍を対象とした治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い臨床試験で証明され、かつ当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常
レベルC	1. 当該血液腫瘍以外のがん種を対象に、薬事承認、FDA承認、若しくは学会承認された治療への反応性や抵抗性を予見する遺伝子異常 2. 臨床試験において治療選択基準として使用されている遺伝子異常
レベルD	1. 小規模臨床試験や複数の症例報告から、治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして示唆される遺伝子異常 2. 前臨床研究から、治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして示唆される遺伝子異常

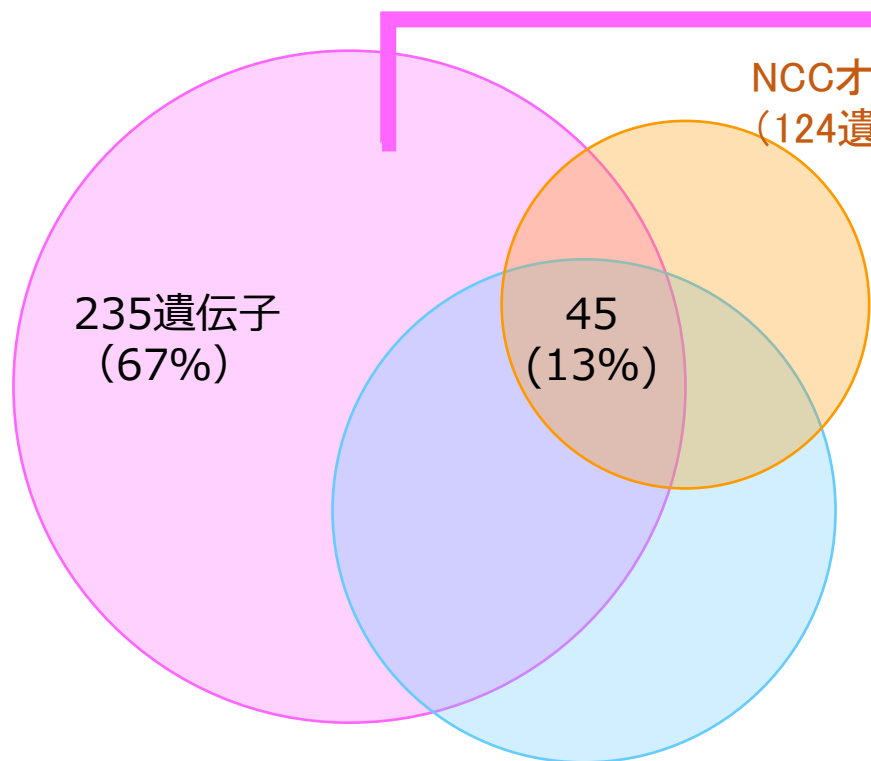
* 治療薬だけでなく、各種の治療法（幹細胞移植法、免疫抑制療法、多剤併用化学療法など）も含む。

対象遺伝子の違い

臨床的に重要な遺伝子変異の種類の違い

日本血液学会造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン
臨床的有用性グレードレベル1 (353遺伝子)

NCCオンコパネル
(124遺伝子*)



固形腫瘍を対象としたパネルに含まれない、血液腫瘍領域で重要な遺伝子

診断 レベルA : 228遺伝子 (遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子、造血器腫瘍発症に関連する生殖細胞系列の変異を多く含む。その他、*ETV6*, *RUNX1*, *FUS*, *GATA2*など)

予後予測 レベルA : 52遺伝子 (*MECOM*, *RUNX1*, *NUP214*, *SETBP1*など)

治療法選択 レベルA : 5遺伝子 (*BCR*, *BIRC3*, *FIP1L1*, *PIGA*, *PML*)

FoundationOne CDx (309遺伝子*)

*: 遺伝子変異・増幅を検出するためにエキソン領域を対象とした遺伝子群

薬剤選択のレベルA：適用条件となる異常

・当該血液腫瘍を対象として適応の条件としてあげられている遺伝子異常

- ・ PMDAのみでなく、FDAの適応の条件としてあげられている遺伝子異常も含まれる
 - ・ 本邦は欧米と比べて、drug lagが存在する現実がある

例 標的遺伝子と薬剤	対象疾患	FDA承認
・ <i>IDH1</i> : Ivosidenib [#]	AML (初発、再発・難治)	July/2018
・ <i>IDH2</i> : Enasidenib	AML (再発・難治)	Aug/2017
・ <i>JAK2</i> : Fedratinib	MF	Aug/2019
・ <i>KIT</i> : Midostaurin	FLT3 ^{mut} AML, systemic mastocytosis	Apr/2017
・ <i>KIT</i> : Avapritinib ^{&}	Systemic mastocytosis	Jan/2021
・ <i>BRAF</i> : Vemurafenib ^{\$}	Erdheim-Chester disease	Nov/2016

: 2021年に、*IDH1*変異をもつ胆管がんにも承認

& : 2020年に、まず、*PDGFRA* exon18変異をもつGISTにも承認

\$: 2011年にまず、*BRAF*変異陽性皮膚がんにも承認

標的変異が同じ、もしくは重なる固形腫瘍で承認された薬剤が血液腫瘍にも承認されることも、逆の場合もある

薬剤選択のレベルA：確立したバイオマーカー

- 治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、日本若しくは海外の学会指針等のガイドラインに記載されている遺伝子異常

例：ABL1変異とTKIの選択

- 本邦でImatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib, Asciminibが使用可能
- ABL1変異は、TKI抵抗性の原因の約半数を説明する
- ABL1変異によってTKIの感受性が異なるため、ABL1変異に応じたTKI選択を行うことが必要

Location of Mutation	Mutation	IC ₅₀ -fold increase (WT = 1)				
		Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
	Parental	10.8	38.3	568.3	38.4	570.0
	WT	1	1	1	1	1
P-loop	M244V	0.9	0.9	2.0	1.2	3.2
	L248R	14.6	22.9	12.5	30.2	6.2
	L248V	3.5	3.5	5.1	2.8	3.4
	G250E	6.9	4.3	4.4	4.6	6.0
	Q252H	1.4	0.8	3.1	2.6	6.1
	Y253F	3.6	1.0	1.6	3.2	3.7
	Y253H	8.7	0.6	2.6	36.8	2.6
	E255K	6.0	9.5	5.6	6.7	8.4
	E255V	17.0	5.5	3.4	10.3	12.9
	D276G	2.2	0.6	1.4	2.0	2.1
C-helix	E279K	3.6	1.0	1.6	2.0	3.0
	E292L	0.7	1.1	1.3	1.8	2.0
	V299L	1.5	26.1	8.7	1.3	0.6
ATP binding region	T315A	1.7	6.0	58.9	2.7	0.4
	T315I	17.5	45.4	75.0	39.4	3.0
	T315V	12.2	29.3	738.8	57.0	2.1
	F317L	2.6	2.4	4.5	2.2	0.7
	F317R	2.3	33.5	114.8	2.3	4.9
	F317V	0.4	11.5	21.3	0.5	2.3
	M343T	1.2	1.1	0.9	0.8	0.9
SH2-contact	M351T	1.8	0.7	0.9	0.4	1.2
	F359I	6.0	2.9	3.0	18.3	2.9
	F359V	2.9	0.9	1.5	5.2	4.4
Substrate binding region	L384M	1.3	0.5	2.2	2.3	2.2
	H396P	2.4	0.4	1.1	2.4	1.4
	H396R	3.9	0.8	1.6	3.1	5.9
C-terminal lobe	F486S	8.1	2.3	3.0	1.9	2.1
	L248R 1 F359I	11.7	39.3	13.7	96.2	17.7
Sensitive	≤2					
Moderately resistant	2.1-10					
Highly resistant	>10					



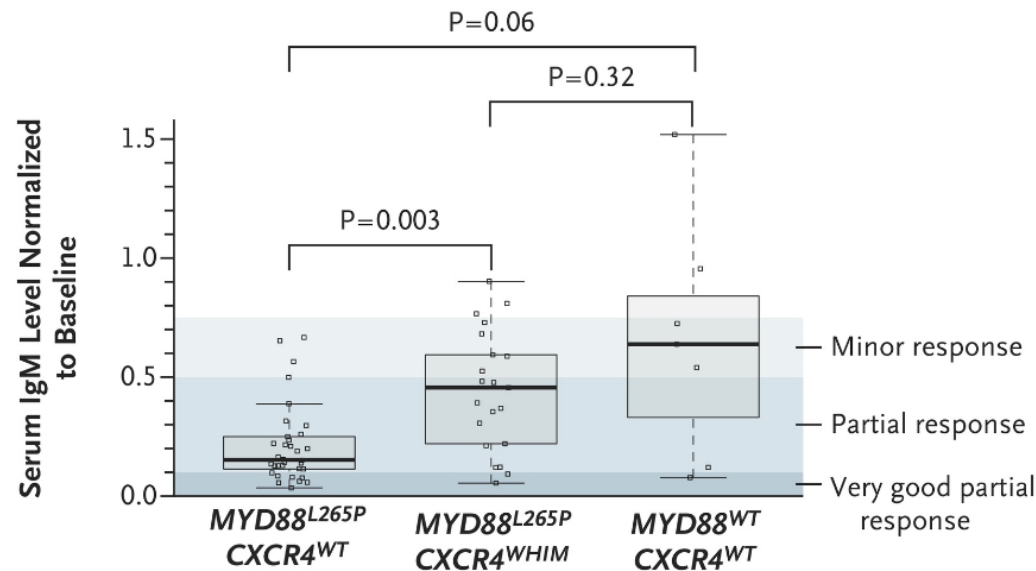
T315I/A変異に対して、Ponatinibを選択する根拠となる

AsciminibもT315変異に対して有効とされる

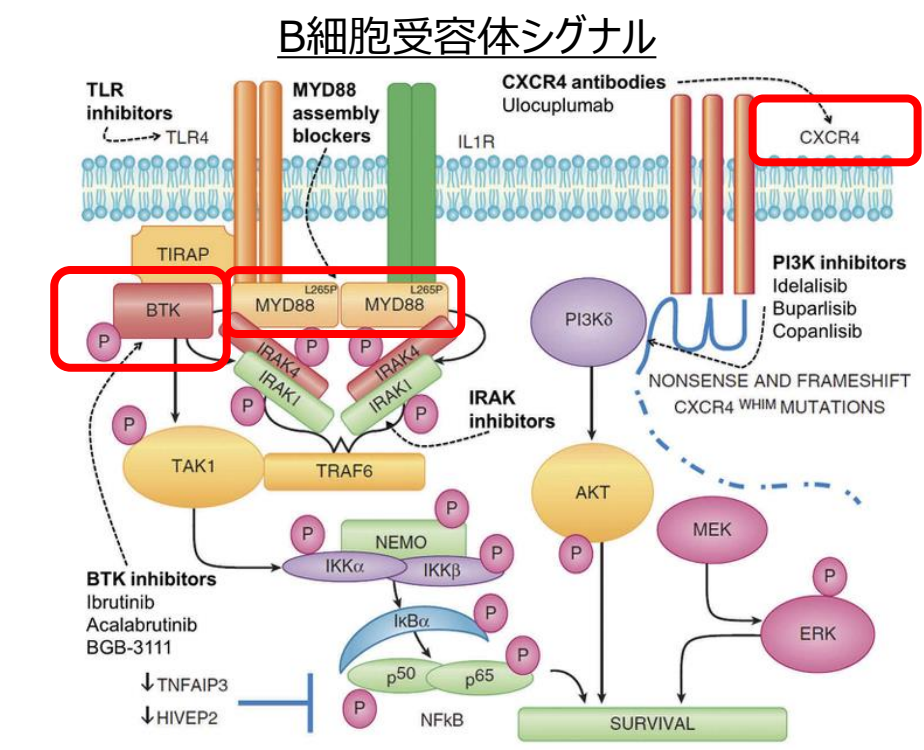
薬剤選択のレベルB：信頼性の高いバイオマーカー

- 当該血液腫瘍を対象とした治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い臨床試験で証明され、かつ当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常

例：Waldenström's macroglobulinemiaに対するibrutinib治療の有効性がMYD88やCXCL4の変異に依存する



Better response ↓



Ibrutinibの有効性はCXCR4, MYD88の変異によって異なる

網羅的遺伝子profileによる予後予測

- **造血器腫瘍では、複数の個別の遺伝子変異の影響を相対的に評価し、パネル検査による網羅的な予後予測システムが確立している疾患がある**

臨床的な予後因子と遺伝子プロファイルを組み合わせる評価を行う包括的な予後システムが開発されている

例：

急性骨髄性白血病	ELN risk classification 2022年版
骨髄異形成症候群	IPSS-M
びまん性大細胞性リンパ腫	Lymphogen system
濾胞性リンパ腫	m7-FLIPI
多発性骨髄腫	R-ISS

特定の薬剤の使用の他に、造血幹細胞移植の適応にもこれらのリスクが考慮される

網羅的遺伝子profileによる予後予測の例

骨髓異形成症候群に対するIPSS-M

IPSS-R (2012)

核型異常
骨髓芽球割合
血球減少



IPSS-M (2022)

核型異常
骨髓芽球割合
血球減少

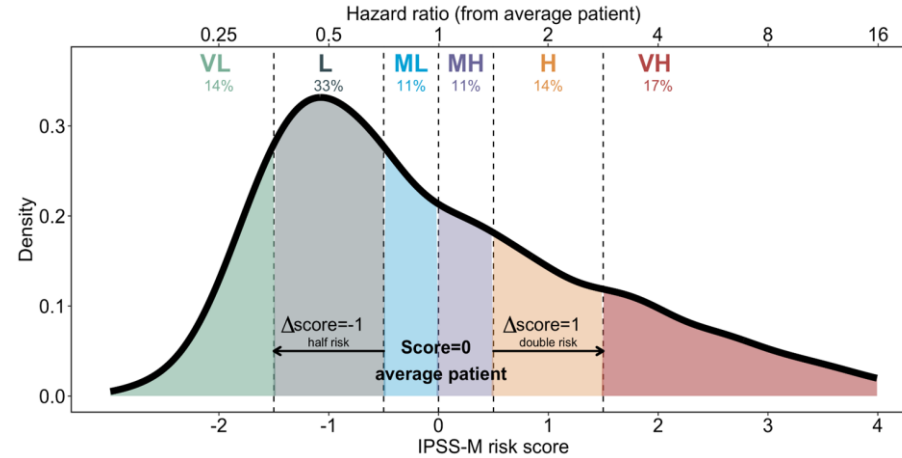
変異1

16遺伝子 17変異

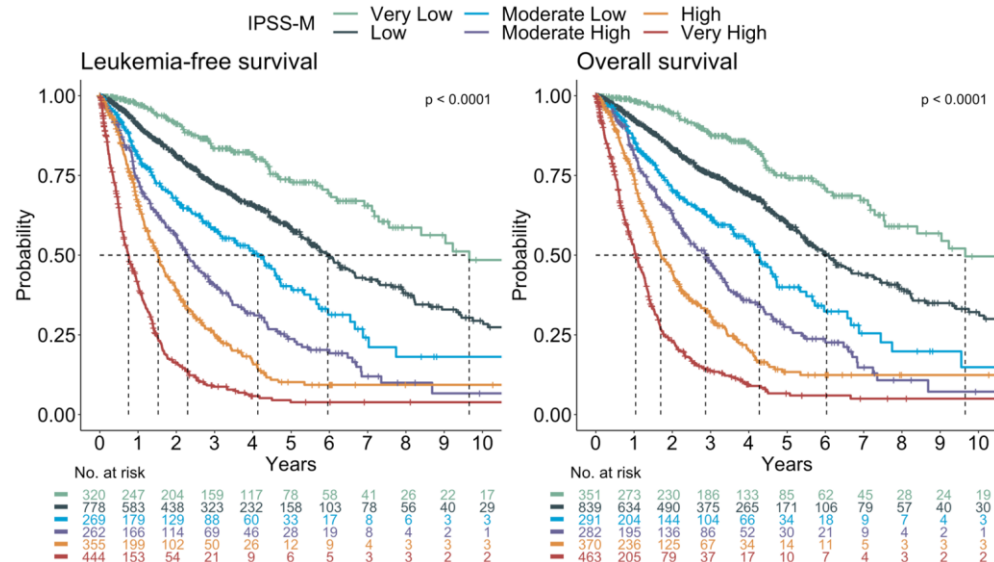
変異2

15遺伝子(変異数のみ)

骨髓異形成症候群において用いられていた予後予測システム (IPSS-R)に対して、遺伝子変異を組み込む形で拡張し、新たな予後予測システムを構築した



6つのリスクカテゴリーに分類



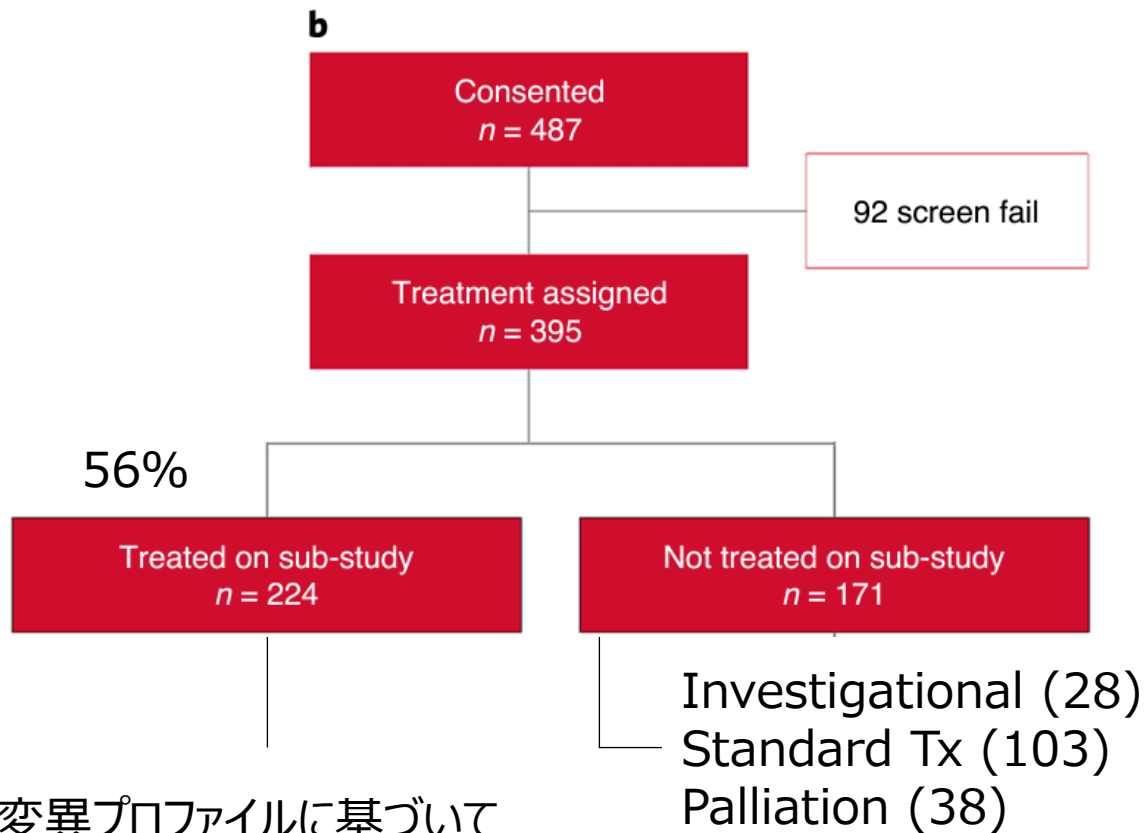
Leukemia free survival (左)と Overall survival (右)

初発治療へのゲノム検査適用の妥当性

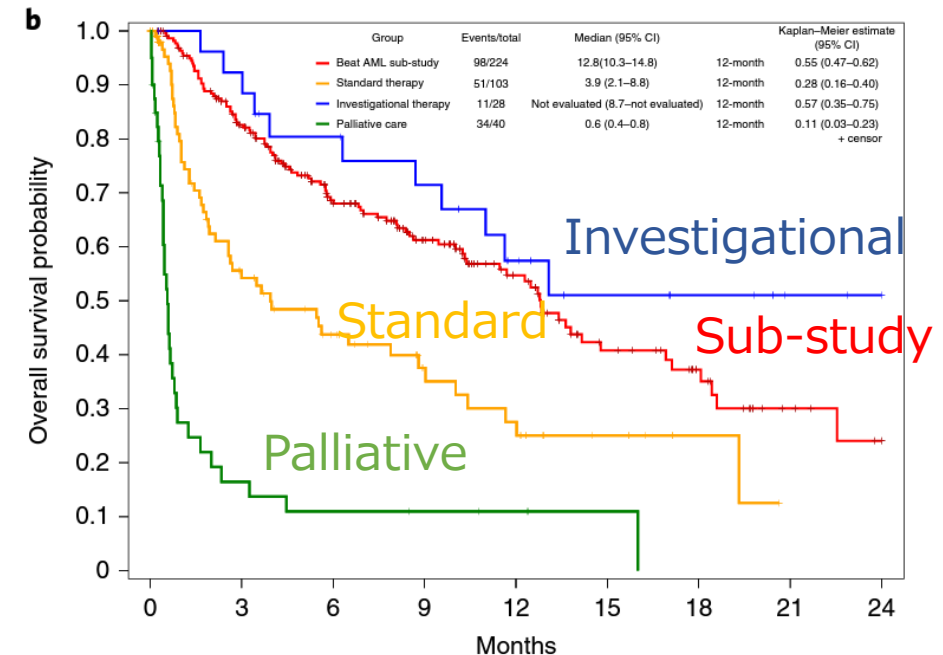
• Beat AML study: 初発治療へゲノム検査の結果を応用

NATURE MEDICINE | VOL 26 | DECEMBER 2020 | 1852-

• 60歳以上の初発AMLの患者にゲノムプロファイルを施行 (7日以内に返却)



変異プロファイルに基づいて
11の試験のいずれかに参加



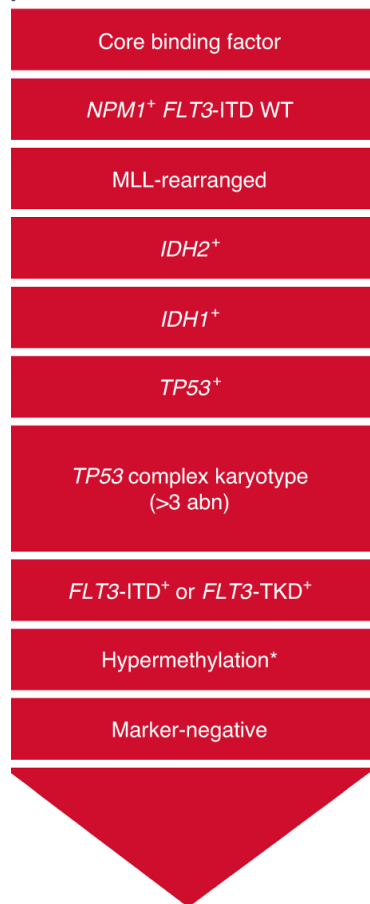
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Beat AML sub-study	224	168	114	79	49	27	17	7	3
Standard therapy	103	39	26	15	11	5	2	0	
Investigational therapy	28	24	19	16	11	7	5	2	1
Palliative care	40	6	4	3	2	1	0		

初発治療へのゲノム検査適用の妥当性

- Beat AML study: 初発治療へゲノム検査の結果を応用

NATURE MEDICINE | VOL 26 | DECEMBER 2020 | 1852-

- 60歳以上の初発AMLの患者にゲノムプロファイルを施行（7日以内に返却）



c

GROUP, <i>n</i> (%)	PRIORITIZED SCHEMA (<i>n</i> = 395)
Core binding factor	9 (2.3)
<i>NPM1</i> ⁺ <i>FLT3</i> -ITD WT	46 (11.7)
MLL-rearranged	11 (2.8)
<i>IDH2</i> ⁺	45 (11.4)
<i>IDH1</i> ⁺	23 (5.8)
<i>TP53</i> ⁺	76 (19.2)
<i>TP53</i> complex karyotype (>3 abn)	31 (7.9)
<i>FLT3</i> -ITD ⁺ or <i>FLT3</i> -TKD ⁺	27 (6.8)
Hypermethylation*	49 (12.4)
Marker-negative	78 (19.8)

Turn around time (TAT)とFast track

TAT: 検査を提出してから返却されるまでの時間

TATには、検査実施体制のみならず、logisticsや、エキスパートパネルの開催頻度に依存する。特にエキスパートパネルの開催頻度が大きな規定因子となる。

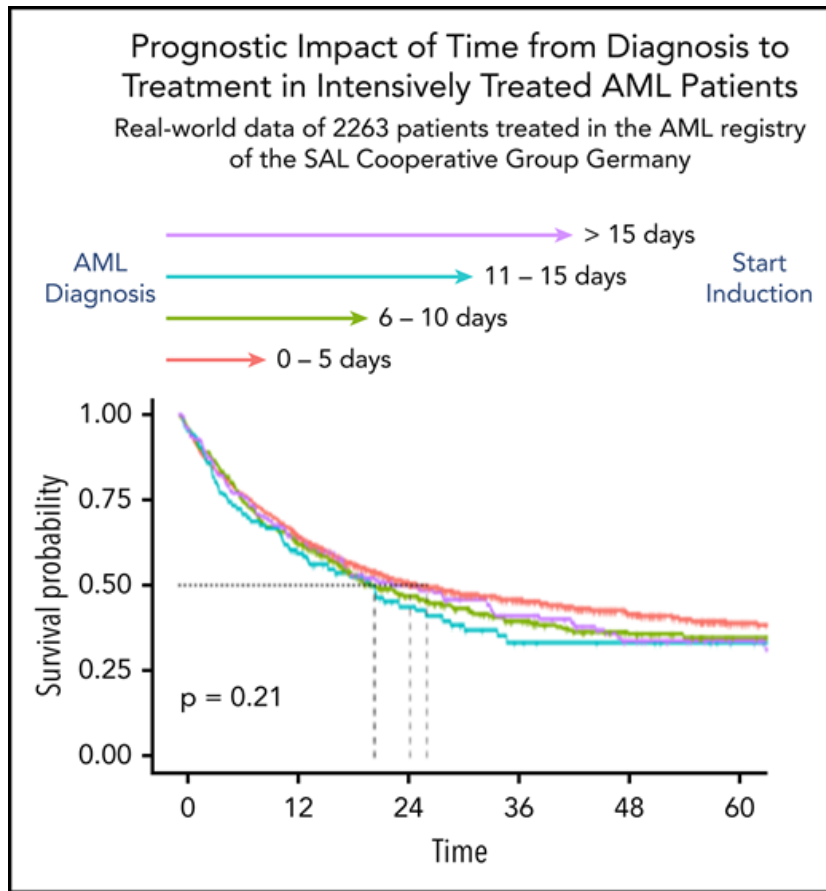
造血器のような初発治療に影響する場合、TATの短縮は非常に重要。

遺伝子プロファイルを得るまでの2週間程度の治療の遅れは、全体の予後を悪化させない（左図 German Study Alliance Leukemia–Acute Myeloid Leukemia (SAL-AML)）
しかし、患者によっては2週間の遅れが問題となることもある。

TATの短縮のため、エキスパートパネルをスキップできる変異を***Fast track***として定義しておくことが有効である可能性がある。

Fast track変異の条件(案)

遺伝子検査の結果の信頼性が高く偽陽性・偽陰性である可能性が低い
臨床的意義が明確である（特に治療方針に影響を与える）



造血器腫瘍におけるFast track

リアルタイムでのエキスパートパネルの開催を必要としない、持ち回り可能症例の要件

: 令和4年3月3日の厚労省事務連絡

- 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」におけるレビデンスレベルAの遺伝子異常（当該がん腫に対して国内承認薬、FDA承認薬、薬剤使用のガイドライン記載がある）
- 同ガイドランスにおけるレビデンスレベルRの遺伝子異常（薬剤耐性に関与していることが知られている）
- 高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）
- 高頻度腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）

日本血液学会造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインが提唱するFast track

- 19遺伝子：*ABL1, BRAF, CALR, CD79B, CSF3R, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, AK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, RHOA, SF3B1, STAT3* : Hotspot変異をもつ持つものが多い
- 標的治療薬が存在する(PMDA/FDA)ものは *ABL1, BRAF, EZH2, IDH1, IDH2, JAK2*の6遺伝子のみ
- 多くは診断や予後予測に有用である
- MSI-High, TMB-Highは、評価しない

造血器腫瘍においては、パネル検査を治療選択の他にも診断や予後予測に活用することを目的とするが、Fast trackにおいても、治療選択にとどまらない活用を想定している

第Ⅳ章

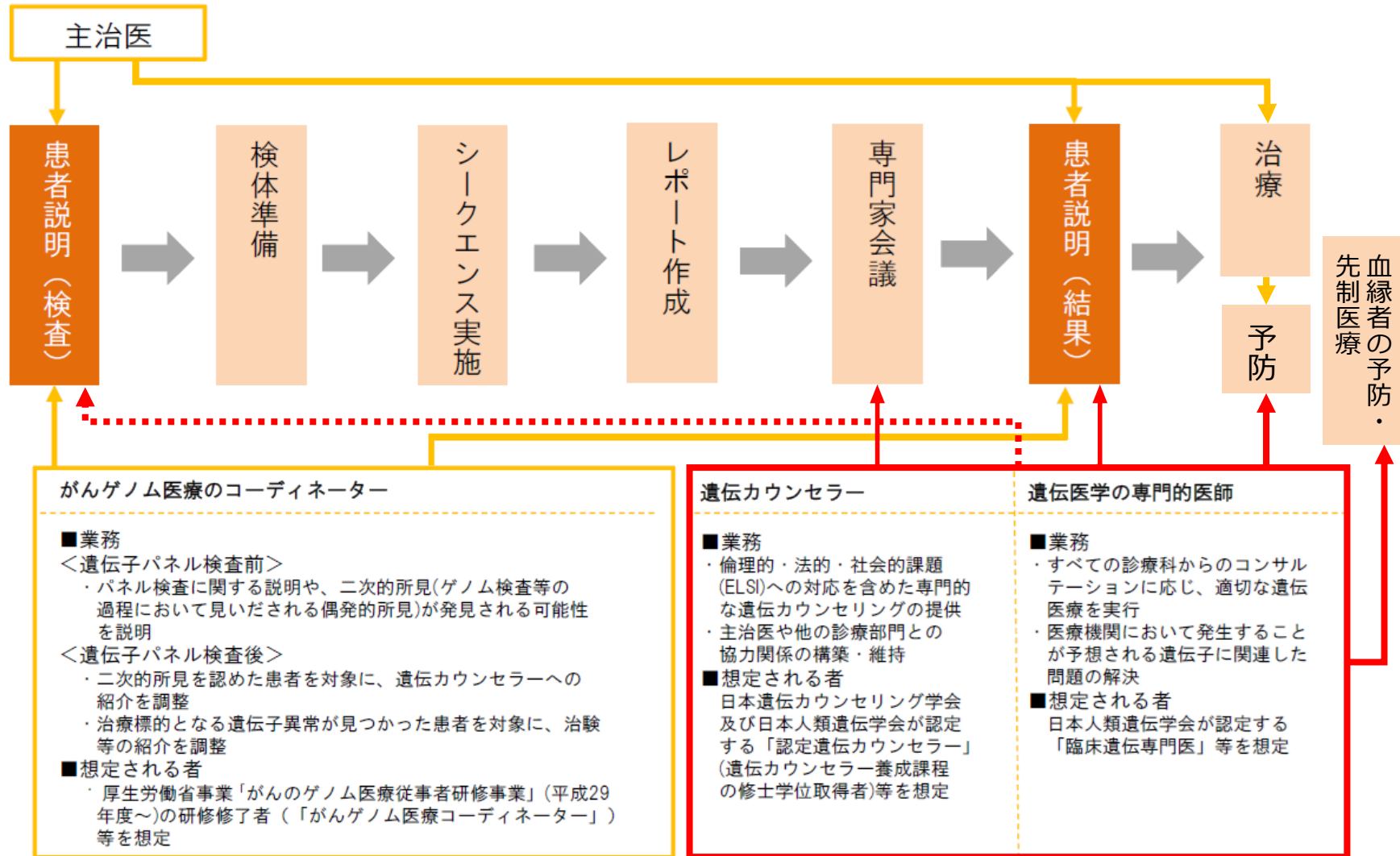
二次的所見の検討

国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 医長 **平田 真**

国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 部門長 **吉田 輝彦**

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

遺伝子パネル検査に関わる医療従事者の役割



がんゲノム解析に付随して検出される遺伝関連所見の用語の変遷

Incidental findings
偶発的所見

想定していなかった提供者および血縁者の生命に重大な影響を与える所見

Incidental findings/
Secondary findings
偶発的所見/
2次的所見

Secondary findingsが偶発的所見の中に含まれる概念として登場
本来の検査や研究の目的とは異なるが意図的に解析されて得られる所見

Secondary findings
2次的所見

『偶発的所見』の場合、解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回る

ゲノム医療では解析対象となる遺伝子に対してより能動的な対応を想定

小杉班（AMED ⇒ 厚労科研）では、

「生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること」と定義

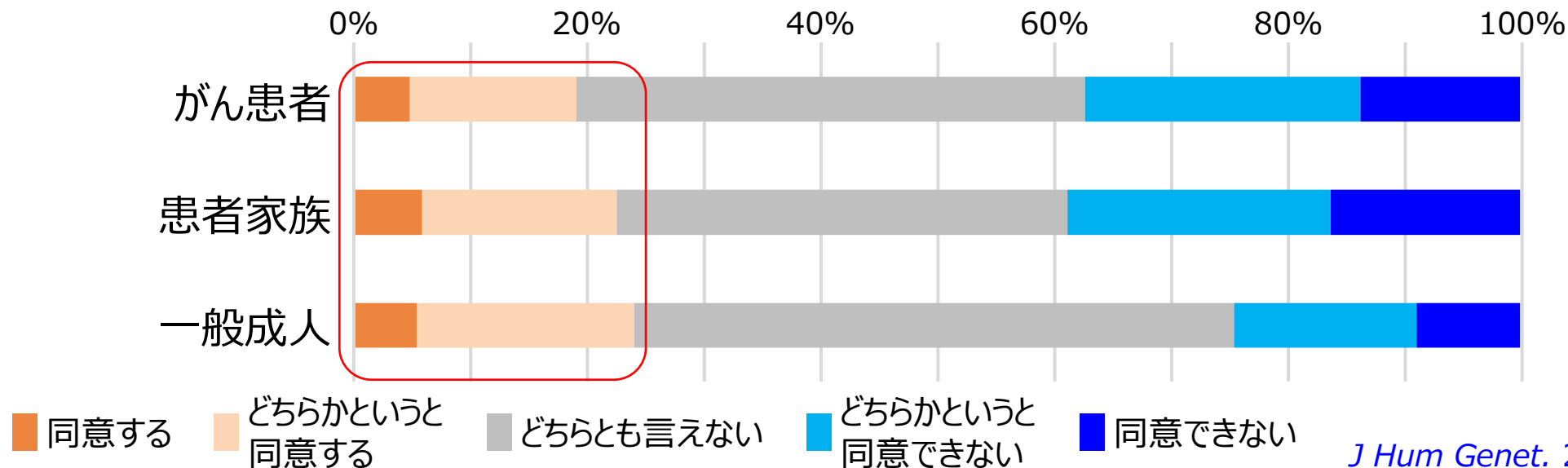
Germline findings
生殖細胞系列所見

生殖細胞系列における病的バリエーションの所見ががん遺伝子パネル検査における一次的所見としての側面も持ち合わせている

家族歴や病歴からあらかじめ遺伝性腫瘍の可能性も疑われる場合
生殖細胞系列の一部の病的バリエーションは治療標的となり得る場合

がん遺伝子パネル検査における遺伝に関する意識調査

Q. 次世代に遺伝する疾患の情報は知りたくない（本邦でのアンケート調査）



J Hum Genet. 2019;64:481-485.

遺伝に関する情報について20%が知りたくない事に同意/どちらかというと同意している

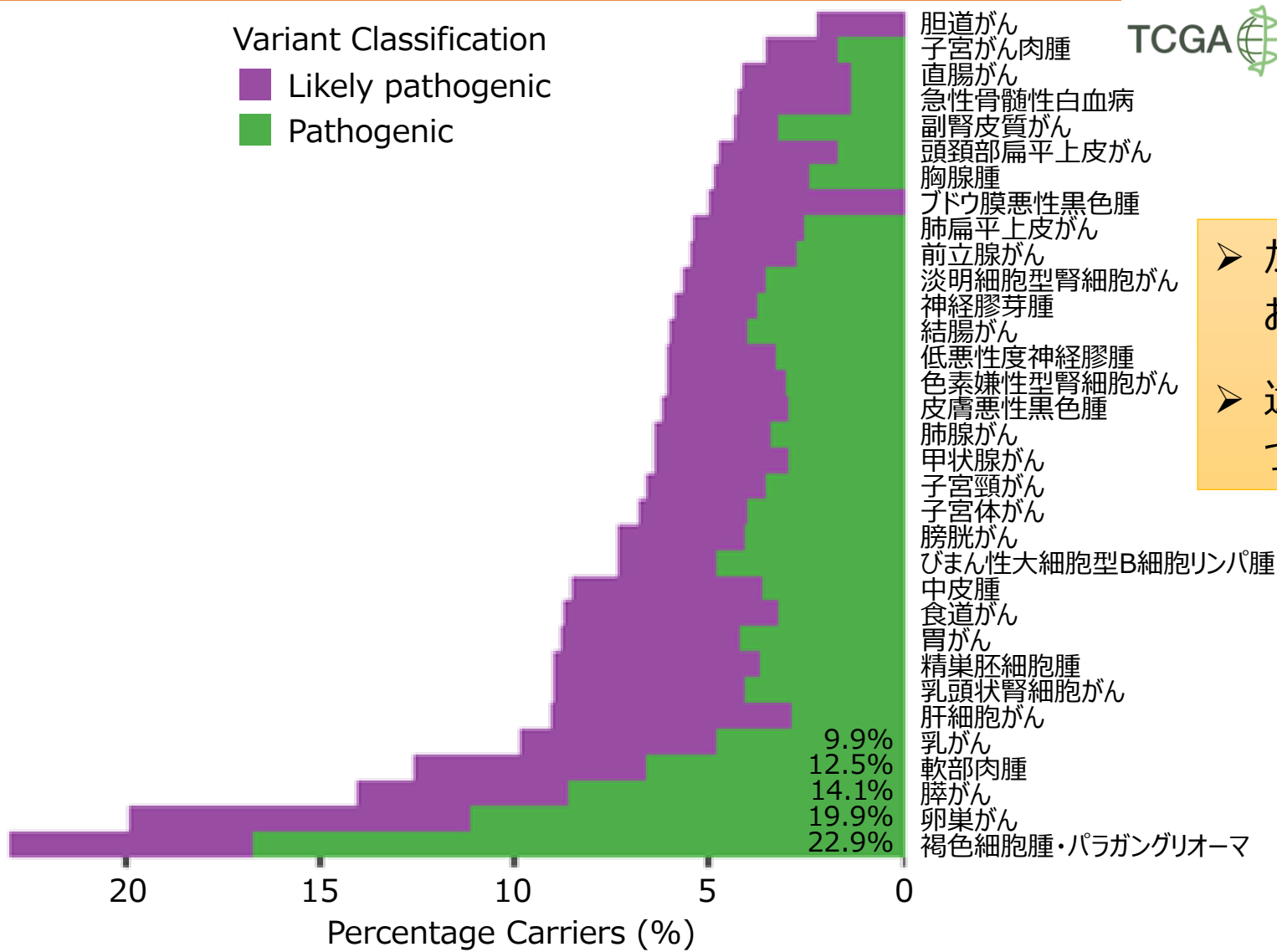
遺伝性腫瘍の情報提供についての希望状況

遺伝性腫瘍の情報提供



保険診療上のがん遺伝子パネル検査において遺伝に関する情報について開示を希望しない選択をする患者は0.7%

がん種別の二次的所見検出頻度



- がん種ごとに遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的/おそらく病的のバリエーションの検出頻度は異なる
- 遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患の検出頻度についてのエビデンスはほとんどない

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

がん遺伝子パネル検査（保険収載）

	OncoGuide™ NCC オンコパネル システム	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル	GenMineTOPがんゲノムプロ ファイリングシステム
一般的名称	遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用)	体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) 遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)	体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) 遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)	体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) 遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)	遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)
承認番号	23000BZX00398000	23000BZX00403000	30300BZX00074000	30300BZX00345000	30400BZX00155000
製造販売元	シスメックス(株)	中外製薬(株)	中外製薬(株)	ガーダントヘルスジャパン(株)	コニカミノルタREALM(株)
対象遺伝子数	124	324	324	74	737
融合遺伝子数	13	36	36	18	455
バイオマーカー 検出機能	体細胞変異数：○ MSI-high：○	TMB：○ MSI-high：○	TMB：－ MSI-high：－	TMB：－ MSI-high：○	TMB：○ MSI-high：－
必要検体	4 mm×4 mm=16 mm ² 10 μm未染色スライド5枚 又は5 μm未染色スライド10枚	5 mm×5 mm=25 mm ² 4～5 μm未染色スライド10枚 HE染色スライド1枚	末梢全血 8.5 ml 2本 セルフリーDNA抽出用採血管	全血 10 ml 2本	4 mm×4 mm=16 mm ² 10 μm未染色スライド8枚 又は5 μm未染色スライド16枚
腫瘍細胞割合	20%以上	最適：30%以上 最低：20%以上	－	－	20%以上
検体の種類	FFPE検体/血液	FFPE検体	血液	血液	FFPE検体/血液
生殖細胞系列 バリエーション	区別する	区別しない	区別しない	区別しない	区別する
生殖細胞系列 解析対象遺伝 子数	124	(germline由来の可能性： 24遺伝子)	(germline由来の可能性： 24遺伝子)	(germline由来の可能性： 4遺伝子)	40

開示を検討する遺伝性腫瘍関連遺伝子の選定

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2_20231003) : 57遺伝子

AAA

- ▶ 我国で病的バリエーション保持者に対する診療方針のガイドラインが存在する

APC BMPR1A BRCA1 BRCA2 MEN1 MLH1 MSH2 MSH6 PALB2 PMS2 PTEN
RB1 RET SMAD4 STK11 TP53 VHL

AA

- ▶ ACMG SF v3.2 の中の遺伝性腫瘍原因遺伝子
- ▶ NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で一致して開示推奨されているもの

ATM BAP1 BARD1 BRIP1 CDH1 EPCAM* FH FLCN MAX MET MUTYH
NF1* NF2 POLD1 POLE RAD51C RAD51D SDHAF2 SDHB SDHC SDHD TMEM127
TSC1 TSC2 WT1

* ACMG SF v3.1には非掲載

A

- ▶ NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で一致していないもの
- ▶ その他の遺伝子で主要論文で一致して開示推奨があるもの

CDKN2A CHEK2 DICER1 HNF1A SDHA SMAD3 SMARCB1 TGFBR1 TGFBR2

B

- ▶ 一部の論文のみで開示推奨のあるもの

CDK4 NTHL1 POT1 PTCH1 SMARCA4 SUFU

紫字 : 5つのCGP検査すべてに搭載

緑字 : 4つのCGP検査に搭載

青字 : 3つのCGP検査に搭載

赤字 : FoundationOne CDx、FoundationOneLiquid CDxに搭載

橙字 : GenMineTOPに搭載 (生殖細胞系列報告対象)

黒字 : GenMineTOPに搭載 (体細胞遺伝子変異報告対象)

下線 : ver3.1から追加/変更のあった遺伝子

ACMG SF v3.2 遺伝子リスト (遺伝性腫瘍)

遺伝性腫瘍関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式	遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>	AD	リンチ症候群	<i>MLH1</i>	AD
家族性甲状腺髄様癌 (MEN2)	<i>RET</i>	AD		<i>MSH2</i>	AD
遺伝性乳癌卵巣癌	<i>BRCA1</i>	AD		<i>MSH6</i>	AD
	<i>BRCA2</i>	AD	<i>PMS2</i>	AD	
遺伝性パラガングリオーマ褐色細胞腫症候群	<i>PALB2</i>	AD	多発性内分泌腫瘍I型	<i>MEN1</i>	AD
	<i>SDHD</i>	AD	MUTYH関連ポリポーシス	<i>MUTYH</i>	AR
	<i>SDHAF2</i>	AD	神経線維腫症2型	<i>NF2</i>	AD
	<i>SDHC</i>	AD	ポイツ・ジェガース症候群	<i>STK11</i>	AD
	<i>SDHB</i>	AD	PTEN過誤腫症候群	<i>PTEN</i>	AD
	<i>MAX</i>	AD	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RB1</i>	AD
若年性ポリポーシス症候群	<i>TMEM127</i>	AD	結節性硬化症	<i>TSC1</i>	AD
	<i>BMPR1A</i>	AD		<i>TSC2</i>	AD
リー・フラウメニ症候群	<i>SMAD4</i>	AD	フォンヒッペルリンドウ症候群	<i>VHL</i>	AD
	<i>TP53</i>	AD	WT1関連ウィルムス腫瘍	<i>WT1</i>	AD

➤ 家族歴や病歴からは想定されなかった遺伝性腫瘍が判明する可能性もある

ACMG SF v3.2 遺伝子リスト (遺伝性腫瘍以外)

遺伝性心血管疾患関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式									
Aortopathies	<i>FBN1</i>	AD	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	<i>RYR2</i>	AD	Familial hypercholesterolemia	<i>LDLR</i>	SD	Ehlers-Danlos syndrome, vascular type		
	<i>TGFBR1</i>	AD		<i>CASQ2</i>	AR		<i>APOB</i>	AD		<i>COL3A1</i>	AD
	<i>TGFBR2</i>	AD		<i>TRDN</i>	AR		<i>PCSK9</i>	AD			
	<i>SMAD3</i>	AD		<i>TNNT2</i>	AD		<i>MYH7</i>	AD	Long QT syndrome types 1 and 2	<i>KCNQ1</i>	AD
	<i>ACTA2</i>	AD		<i>LMNA</i>	AD		<i>MYBPC3</i>	AD		<i>KCNH2</i>	AD
	<i>MYH11</i>	AD		<i>FLNC</i>	AD		<i>TNNI3</i>	AD	Long QT syndrome 3; Brugada syndrome		
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	<i>PKP2</i>	AD	Dilated cardiomyopathy	<i>TTN</i>	AD	Hypertrophic cardiomyopathy	<i>TPM1</i>	AD		<i>SCN5A</i>	AD
	<i>DSP</i>	AD		<i>BAG3</i>	AD		<i>MYL3</i>	AD			
	<i>DSC2</i>	AD		<i>DES</i>	AD		<i>ACTC1</i>	AD	LQTStypes14-16	<i>CALM1</i>	AD
	<i>TMEM43</i>	AD		<i>RBM20</i>	AD		<i>PRKAG2</i>	AD		<i>CALM2</i>	AD
	<i>DSG2</i>	AD		<i>TNNC1</i>	AD		<i>MYL2</i>	AD		<i>CALM3</i>	AD

遺伝性代謝疾患関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
Biotinidase deficiency	<i>BTD</i>	AR
Fabry disease	<i>GLA</i>	XL
Ornithine transcarbamylase deficiency	<i>OTC</i>	XL
Pompe disease	<i>GAA</i>	AR

その他の遺伝性疾患関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
Hereditary hemochromatosis	<i>HFE</i>	AR
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	<i>ACVRL1</i>	AD
	<i>ENG</i>	AD
Malignant hyperthermia	<i>RYR1</i>	AD
	<i>CACNA1S</i>	AD
Maturity-onset diabetes of the young	<i>HNF1A</i>	AD
RPE65-related retinopathy	<i>RPE65</i>	AR
Wilson disease	<i>ATP7B</i>	AR
Hereditary TTR amyloidosis	<i>TTR</i>	AD

- 全ゲノム解析において検出の可能性あり
- 説明同意文書の内容、同意状況で開示を検討する
- リスト外の遺伝子についても今後の開示が検討される

開示を検討する遺伝子(遺伝性疾患)の選定

【全般】

- 同意取得時の説明文書や開示希望に基づいて二次的所見の開示対象とする遺伝子の範囲を検討する
- 遺伝性疾患における開示の是非は当該疾患の浸透率、重篤性、アクションビリティ（有効な対処方法の有無）を基に検討される

【腫瘍関連】

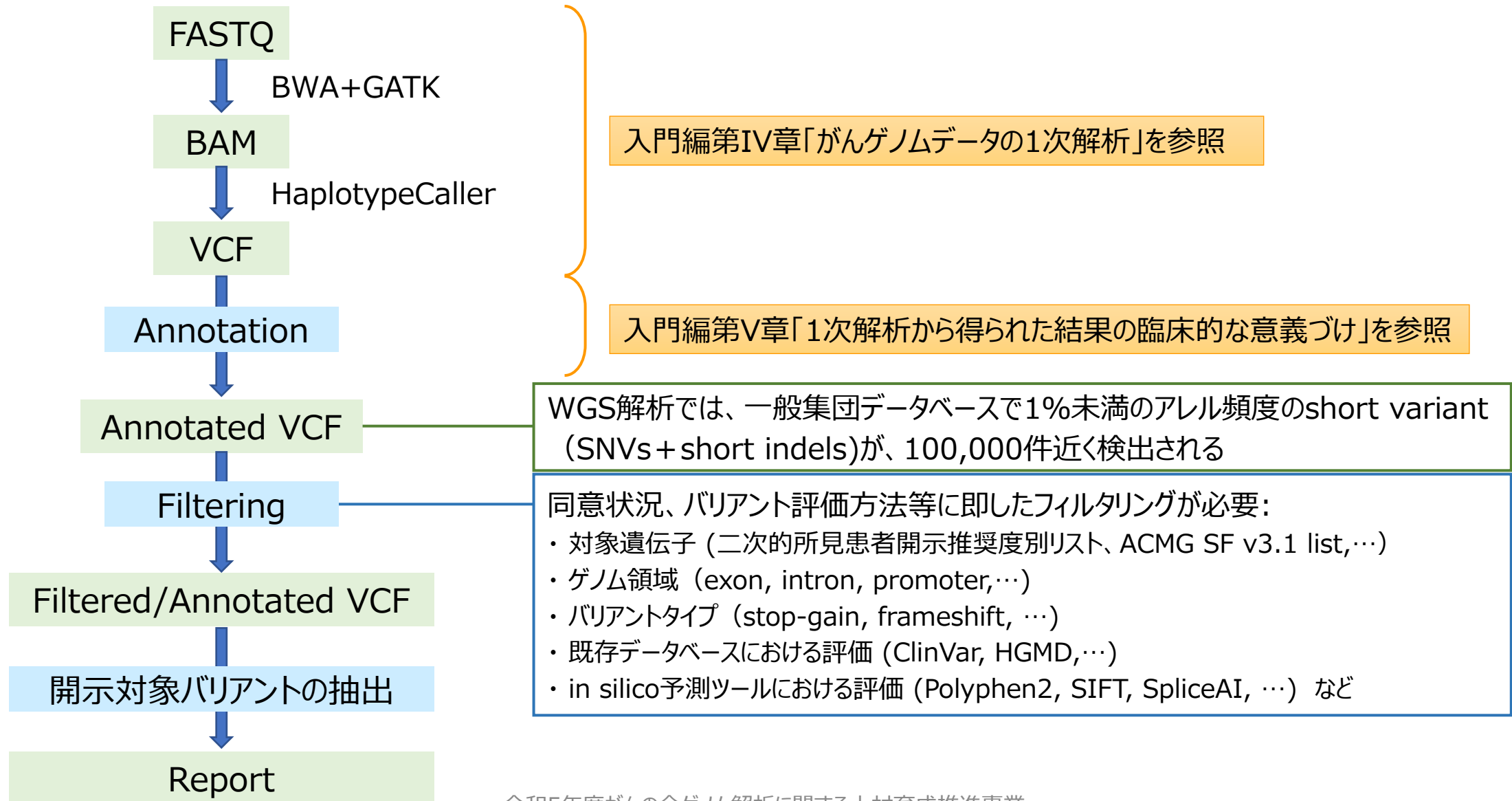
- WGS解析ではモデル説明同意文書*を元に、遺伝性腫瘍についての結果開示が検討されている
- 病歴、家族歴からは想定し得ない遺伝性腫瘍が判明する場合もある
- ガイドライン、エビデンスに基づいて小杉班の開示推奨度などを参照しながら開示対象遺伝子を選定する

【非腫瘍関連】

- 腫瘍以外の遺伝性疾患関連遺伝子についても解析・開示が議論されている
- 特にアクションビリティを考慮されたACMG SF listの掲載遺伝子は優先度が高い
- 遺伝子ごとにバリエーションの評価方法が異なることがあり、各疾患の専門家によるバリエーション評価も必要となる
(機能喪失型が予測されるバリエーションは症例当たり数十個程度検出されるが、全てが疾患に結びつく訳ではない)
- バリエーション評価、開示の是非、開示後の対応について各疾患の専門家（循環器、神経、代謝など）も参加する multi-disciplinary expert panelによる検討が必須である

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

ゲノム解析データから評価対象バリアントの抽出



C-CATの臨床情報収集項目（EP前まで）

大区分	小区分	項目
基本情報等	症例基本情報	患者識別ID、EP依頼先病院コード、連携病院コード、性別、生年月日、年齢、がん種区分（OncoTree）など
	同意情報	同意日、直接個人を特定できない情報やゲノムデータ等の提供の同意、がんに関する遺伝の情報提供、提供された情報・ゲノムデータ等の第三者提供への同意、代諾者
	登録情報	登録ID、登録日
検体情報	検体情報	検査区分、検査種別、検体識別番号、検体種別、腫瘍細胞含有割合、検体採取日、検体採取方法、採取部位、解析不良の有無など
患者背景情報	患者背景情報	病理診断名、診断日、喫煙歴（有無/喫煙年数/1日の本数）、アルコール多飲の有無、ECOG PS、重複がん（有無/部位/活動性）、多発がん（有無/部位/活動性）、家族歴（有無/続柄/がん種/罹患年齢）
がん種情報	がん種情報	登録時転移（有無/部位）、 （特定のがん種において）遺伝子検査結果（EGFR, ALK, ROS1, HER2, KRAS, NRAS, BRAF, gBRCA1/2など）
薬物療法（EP前）	薬物療法（EP前）	薬物療法実施の有無、治療方針、治療ライン（1次/2次/3次/…）、実施目的（根治/緩和/その他）、実施施設、レジメン名、薬剤コード、薬剤名、投与開始日、投与終了日、継続中、終了理由、最良総合効果、Grade3以上の有害事象の有無など
	有害事象	有害事象名、発現日、最悪Grade

バリエーション評価のために収集するデータ

【Filtered/Annotated VCFファイル】

- ・ バリエーション情報
(遺伝子名、genome position、rs number、 VAF
reference allele、 alternate allele、 HGVS、 …)
- ・ 変異重篤度予測ツール情報
(SIFT, LRT, MutationTaster, …)
- ・ 疾患データベース
(ClinVar, HGMD)
- ・ バリエーション頻度データベース
(ToMMo, GEM_J_WGA, ExAC, gnomAD, HGVD, …)

【その他データベース、論文データ等】

- ・ BiobankJapan登録症例を用いたCase-Control Study
(乳がん、前立腺がん、膵がん、大腸がん、腎がん、悪性リンパ腫、 …)

【臨床情報ファイル】

- ・ 性別
- ・ 登録時/診断時/手術時年齢
- ・ 二次的所見についての開示希望同意状況
- ・ がん種 (組織型情報)
- ・ gBRCA1/2情報ほか過去の遺伝学的検査結果
- ・ 喫煙歴
- ・ アルコール多飲歴
- ・ 重複がん
- ・ 多発がん
- ・ 家族歴

生殖細胞系列バリエーションの評価

ACMG/AMP ガイドライン

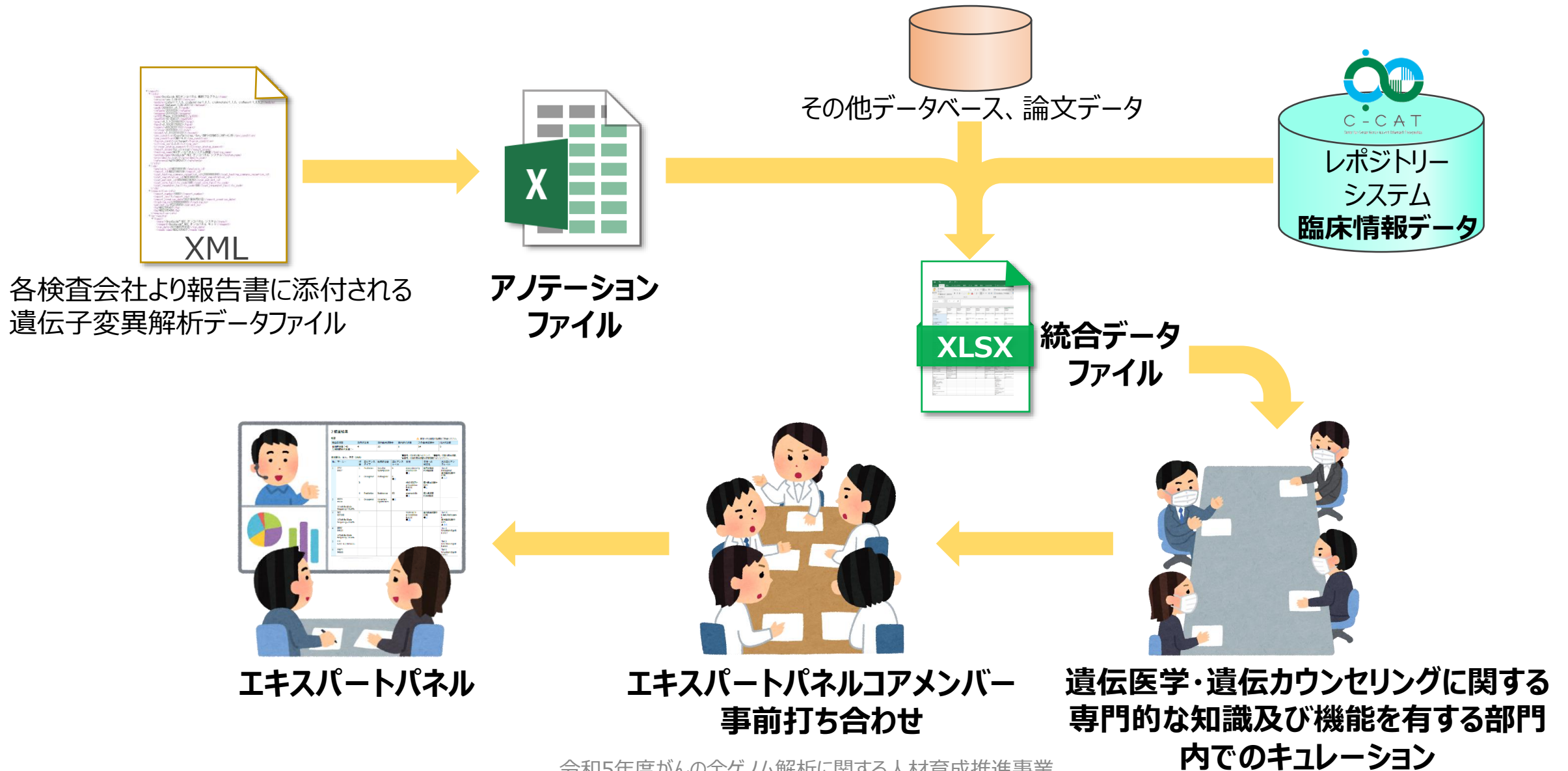
	Benign			Pathogenic		
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			



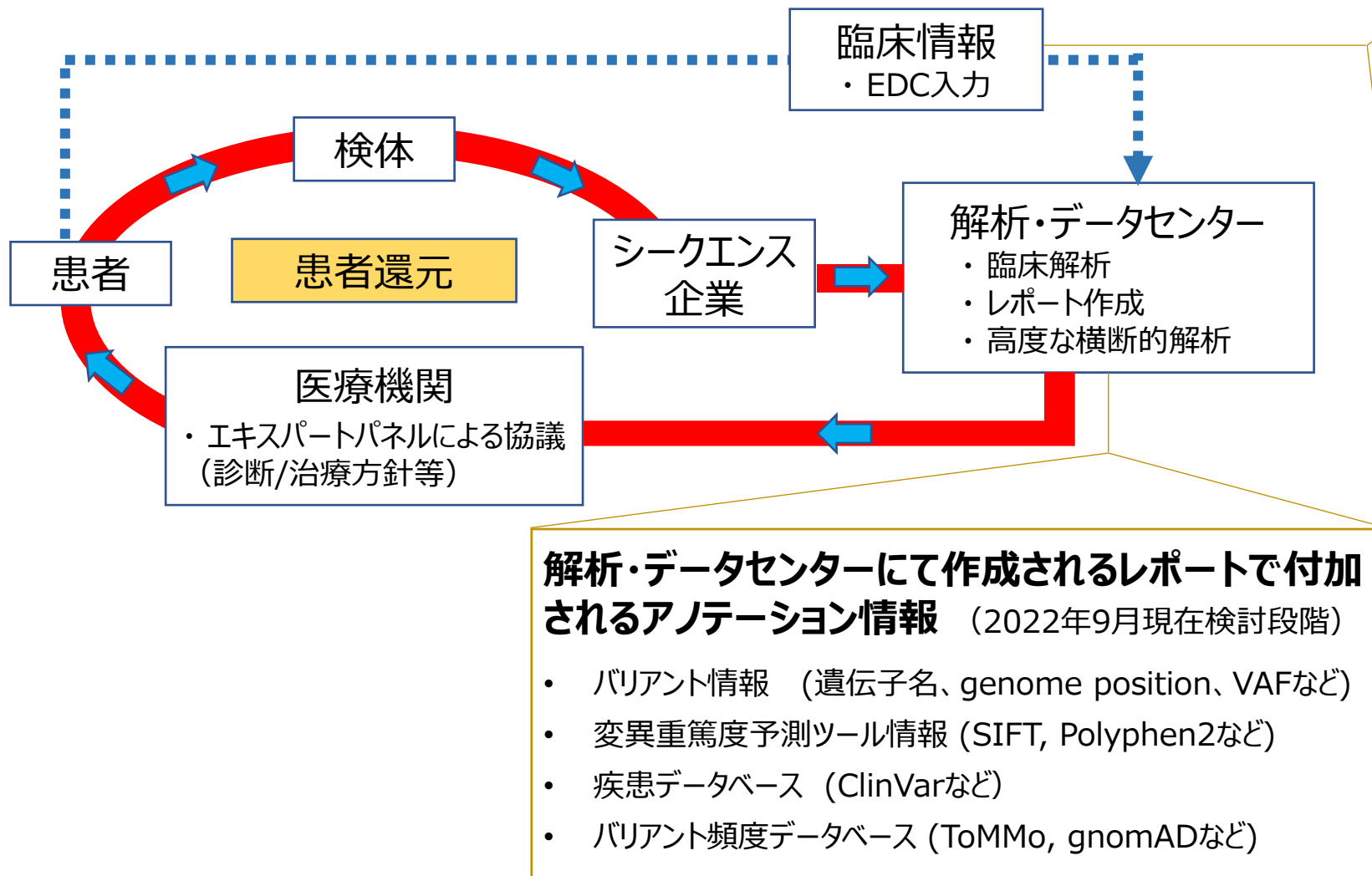
Pathogenic
Likely Pathogenic
Uncertain significance
Likely Benign
Benign

実際の評価方法については、入門編第V章「1次解析から得られた結果の臨床的な意義づけ」を参照

保険診療がん遺伝子パネル検査における生殖細胞系列バリエーション評価の流れ（例）



全ゲノム解析研究における生殖細胞系列バリエーション評価の流れ



生殖細胞系列バリエーション評価のために有用と考えられるEDC入力項目

- ・ 年齢
- ・ 性別
- ・ 身長
- ・ 体重
- ・ がん種情報
- ・ 同意情報
- ・ 病理診断名
- ・ 喫煙歴 (喫煙年数、1日の本数)
- ・ アルコール多飲の有無
- ・ 既往歴・併存疾患
- ・ 造血幹細胞移植歴
- ・ 重複がん
- ・ 多発がん
- ・ 家族歴 (続柄、がん種、罹患年齢) など

保険診療がん遺伝子パネル検査における二次的所見検出の実際

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver3.1_20210815)

Gene	Variants*	P/LP	
BRCA2	41	8	乳がん (5症例) 膵NET 胆嚢がん 有棘細胞がん
TSC1	28	0	
APC	26	0	
BRCA1	18	0	
MLH1	17	1	膵腺がん(mosaic)
PALB2	17	0	神経膠腫
TSC2	17	0	膵腺がん 軟部肉腫 尿路上皮 胃がん(CH) 肺癌がん(mosaic)
PMS2	16	0	
NF1	14	1	
TP53	14	5	
MET	13	0	肝内胆管癌
MSH2	13	0	
MSH6	13	1	前立腺がん
ATM	12	1	
CHEK2	11	0	甲状腺髄様がん
RET	9	1	
POLE	7	0	膵腺がん
POLD1	6	0	
BARD1	4	0	
CDKN2A	4	0	
RAD51C	4	0	
NF2	3	0	
RB1	3	0	
STK11	3	1	
MEN1	2	0	
SMARCB1	2	0	
VHL	2	0	
BAP1	1	0	
PTEN	1	0	
SUM	321	19	/305症例

シーケンシングレポート: 124遺伝子
906バリエント (305症例)
(3.0 variants/case)

がん遺伝子パネル検査 二次的所見患者開示
推奨度別リスト **掲載外** の遺伝子

PTCH1:c.724C>T:p.Q242* Likely Pathogenic

基底細胞がん

既に臨床的には
基底細胞母斑症候群 (Gorlin症候群) の診断

6.2%で遺伝性腫瘍が判明

* Sequencing reportに記載されたバリエント数

二次的所見評価のポイント（1）

● 遺伝性腫瘍を疑うような臨床的背景の確認

- ✓ 遺伝性腫瘍の臨床的診断基準・検査基準を満たす状況か？
- ✓ 若年発症か？
- ✓ 家族歴に遺伝性腫瘍の関連がんの集積はないか？
- ✓ 多発/重複がんか？
- ✓ 希少がん罹患か？
- ✓ がん以外に他の疾患罹患歴や身体的特徴はないか？

➤ 解析方法によって病的バリエーションが検出されていない可能性もあり、臨床・病理所見から遺伝性腫瘍を疑うケースも存在

二次的所見評価のポイント (2)

● バリエーションの評価

- ✓ ACMG/AMPガイドラインに準じてPathogenicityを評価する
- ✓ 一部のTranscript variantにのみ影響が生ずるバリエーションか？
- ✓ 構造バリエーションや非コード領域、イントロン領域のバリエーションでは（可能なら）RNA seq等のデータも評価
- ✓ バリエーションアレル頻度は？

- 遺伝子によってACMG/AMPガイドラインで示される基準の採用方法が異なる事がある
(null variantが必ずしもPathogenicとなる訳ではない、など)
- マイナーなtranscript variantのみに影響がある場合もあり、遺伝子の機能欠失が生じない事がある
- 低アレル頻度（30%未満など）で検出されている場合はモザイク変異の可能性もある
(全ゲノム解析研究の生殖細胞系列の読取深度は平均30xが目標であり判断が難しいこともある)
- 全ゲノムデータは精度管理が十分とはいえず、**検証検査が必須**（次頁参照）
(開示対象とする遺伝子、バリエーションは検証検査が可能なものに限るべき)

全ゲノム解析結果に対する検証検査の必要性

【全ゲノム解析データの精度管理*】

- ・ 解析受託機関ではISO9001、衛生検査所の公的な製造管理承認など一定の精度管理が求められている
- ・ 臨床検査グレードの試薬、機器が用いられているとは限らない（Research Use Onlyでの試薬、機器が用いられている）
- ・ 核酸抽出等は各研究機関で実施

* AMED革新がん（R3-4年度）における精度管理

「医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）」の示す
検体検査の精度確保が十分とはいえない

【臨床検査としての検証検査】

検査方法	保険収載の有無	検出可能な遺伝子異常
がん遺伝子パネル検査	保険/非保険	SNV, short indel, CNV (一部)
遺伝性腫瘍(疾患)遺伝子パネル検査	非保険	SNV, short indel, CNV (一部)
BRCA1/2, RET, MEN1, RB1, TSC1/2 遺伝子スクリーニング検査	保険/非保険	SNV, short indel, CNV
各遺伝子シングルサイト検査*	非保険	SNV, short indel
各遺伝子MLPA	非保険	CNV
マイクロアレイ染色体検査	保険/非保険	CNV
G-band/SKY法	保険/非保険	染色体構造異常
FISH法	保険/非保険	染色体構造異常

* 検査会社により対応可能な遺伝子、領域は異なる

二次的所見評価のポイント (3)

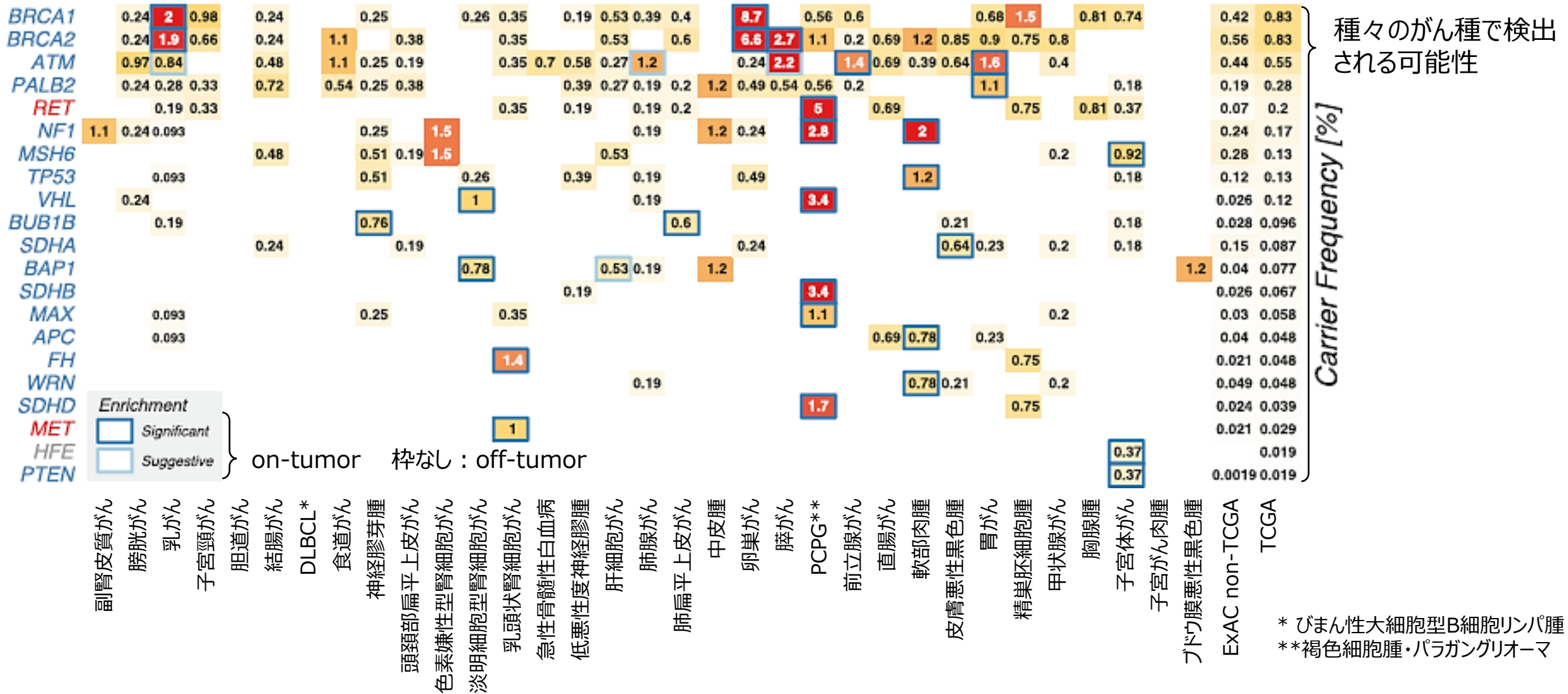
● 結果を開示する際に考えられる本人、家族への影響

- on-tumorかoff-tumorか*？（次頁に参考資料）
- 関連疾患の重篤性、浸透率、対処法は？
- 本人の治療状況は？
- 家族の受け止めは？
- at riskと考えられる家族の状況は？

* on-/off-tumor: 解析対象の腫瘍と病的バリエントが検出された遺伝子との関連性が示されている/示されていない

- 想定外の遺伝性腫瘍（遺伝性疾患）を開示する場合、本人、家族の受け止めが難しくなることもある
- 本人のアクションビリティを念頭に置いた開示を検討する
- 本人の治療が優先される状況の場合、遺伝についての情報開示が困難なことがある
- 本人の状況によっては家族への開示となる場合もある
- 対応が必要となる可能性のある血縁者の把握も必要

(資料) on-/off-tumorで検出される病的バリエント



- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである

このプロセスには、

- 1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
- 2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育
- 3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング

などが含まれる

※ 遺伝子検査を行うだけのための外来ではない

※ 遺伝に関する情報を、正しく知っていただくことが大事

二次的所見が得られることの利益と不利益

- がん発症リスクを知ることで、十分な検診（サーベイランス）が可能
- 予防的な治療や薬剤選択につながる
- 自分ががんになった理由がわかる（心理的適応）
- 血縁者にも遺伝的リスクを気づいてもらうことができる

：



- 他のがんの発症リスクについて新たな不安が生ずる
- 本来は不要であった検査や治療が行われる
- 保険、就職、結婚などにおける差別
- 血縁者関係が歪む

：



検査を受ける前、結果を聞く前から陽性/陰性だった時の状況を想像してもらう
迷ったら聞かないで後に改めて結果を聞くことも可能であることを伝える

遺伝情報の特徴

不変性

- 遺伝情報は生涯変化しない
- 一度知った後は、生涯その情報と付き合うことになる
- 遺伝情報を知るタイミングを検討することができる
- (結果の病的意義の判断が変わりうる)
- (医学・医療の進歩とともに臨床的有用性が変わりうる)

予測性

- 発症する前に将来の発症の可能性についてほぼ確実に予測することができる場合がある
- (発症の有無、発症時期や症状、重症度に個人差がありうる)

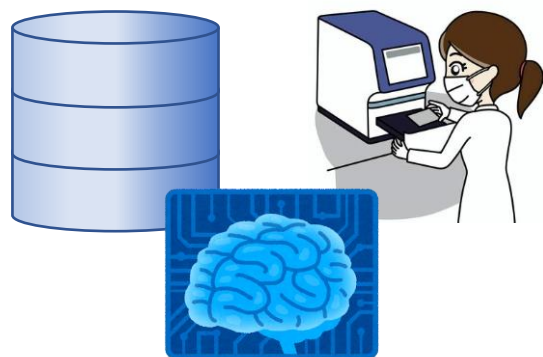
共有性

- 親、子、同胞など血縁者間で一部共有されている
- 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる

あいまい性

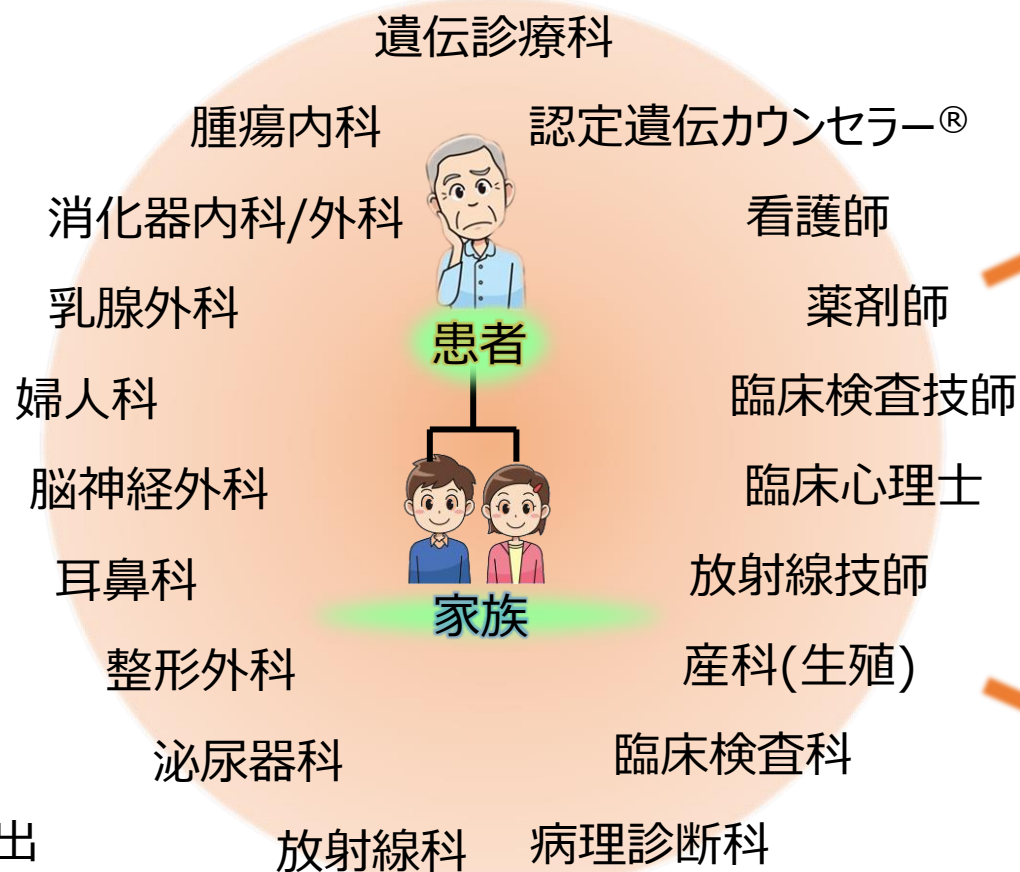
WGS解析時代の遺伝性疾患への対応

データベース、解析基盤の拡充
AIによるバリエーション評価

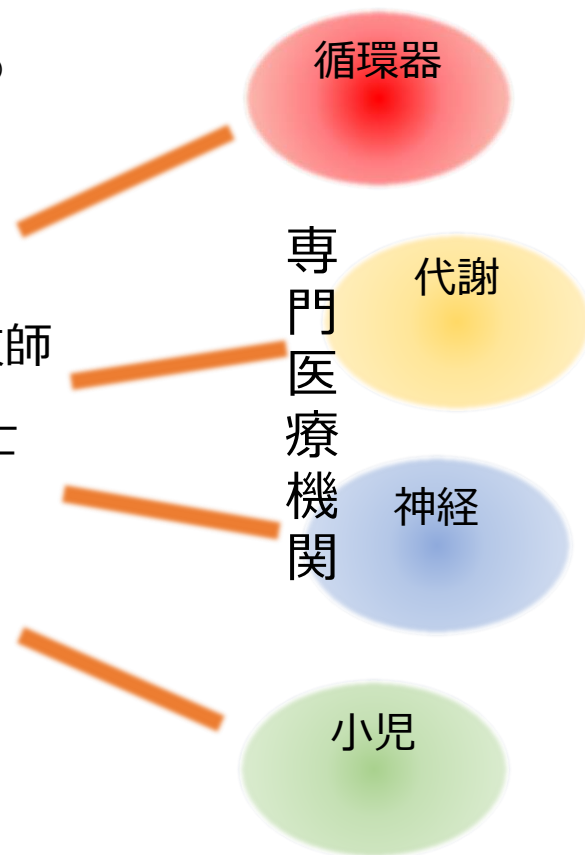


一般集団ゲノムデータベース
疾患関連バリエーションデータベース
体細胞遺伝子変異データベース
検出バリエーション確認のための解析系確立
非コード領域を含むバリエーション機能解析
AIによるバリエーション評価、病的バリエーション抽出
AIによる治療薬選択、効果予測

遺伝性腫瘍Board
(院内多職種・多診療科連携)



多機関共同
エキスパートパネル



監修者

本テキストの監修者は下記の通りとなります。

監修者	所属	監修章
織田克利	東京大学大学院 医学系研究科 統合ゲノム学分野 教授	第1章-第4章
深田一平	がん研究会有明病院 ゲノム診療部、乳腺センター・乳腺内科	第1章-第4章

本テキストに掲載する著作物の複製権、上映権、譲渡権、公衆送信権（送信可能化権を含む）は厚生労働省が保有します。本テキストを無断で複製する行為（コピー、スキャン、印刷など）は、著作権法上で限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き禁じられています。