

がん全ゲノム体制班の検討状況について

～がん全ゲノム体制班専門WG提出資料～

1. バイオバンクWG P2
2. 解析WG P8
3. データ共有WG P15
4. ELSI WG P21

バイオバンクWG

バイオバンクWG検討事項

間野博行[◎]、秋山靖人、石川俊平、織田克利、鈕持広知、土原一哉、南谷泰仁、野田哲生、松田浩一、三森功士、武藤学、谷田部恭、谷内田真一、片岡伸介^{*}

([◎]WG長、^{*}厚労省)

2. 効率的かつ統一的なシーケンスや解析方法等についての検討 (バイオバンクWG)	・【臨床情報】 臨床情報の内容、収集方法
	・【臨床情報】 臨床情報の収集における現場負担軽減策の検討
	・【検体】 検体の処理・収集・保管等のワークフローを確立する

- 1 収集臨床情報の内容・収集方法：固形腫瘍・造血器悪性腫瘍それぞれのサブWGにより収集方法の確定。参加施設のゲノム検査ポータルから臨床情報を収集するEDCシステムを年度内に完成予定。
- 2 現場負担軽減策の検討：収集する臨床項目を厳選するとともに、選択方式を基本として定義の明確化を行い入力品質の向上を図る。また情報入力する人員の確保に留意。
- 3 検体処理・収集・保管等のワークフロー：第2回バイオバンクWG（11月21日開催）で討議開始

試料解析の流れ

試料採取



腫瘍組織

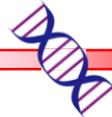


末梢血

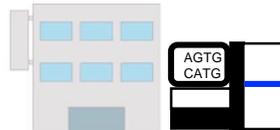
凍結保存



核酸抽出



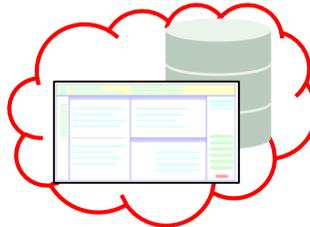
シーケンス



臨床情報入力



研究用クラウド
上のEDC



解析環境

検体処理ワークフロー

既存検体（先行解析）

検体保存は各バンクの既存インフラを使用。核酸調製は原則各バンクで行い、シーケンス施設に送付。

前向き収集検体（本格解析）

がん全ゲノム解析プロジェクトにおける組織検体前向き収集の推奨手順書案

OCT包埋検体の取扱を含め今後さらなる検討が必要

目的

本手順書は、がん全ゲノム解析プロジェクトにおける高度な解析に耐える高品質の凍結組織検体を前向きに採取するために定めた。なお以下の手順書は Best Practice の一例として示すが、各施設の現状にあわせて調整することが必要である。

対象

解析 WG の検討の結果より、WGS 用ゲノム DNA X ug-X ug, RNAseq 用 total RNA X ug 以上を得られる組織片を、DNA 用、RNA 用、予備の少なくとも 3 組織片を用意する。これらの条件を満たす組織としては以下を目安にされたい。

- ① それぞれの解析には 3-5 mm 角以上の組織があればおおむね上記の目標を達成できる。生検でも可能であるが、最終的に解析に使用するゲノム DNA 量、RNA 量を満たしていることが必要となる。
- ② 肉眼的に壊死部分が 20% 以下。ただし当該がん種の性質上、やむを得ない場合はその限りではない。

方法

以下の「新鮮凍結組織の保存」を標準とする。追加解析やより高度な解析の可能性を考慮し、記載されている最小必要量以上の保存を推奨する。

方法

以下の「新鮮凍結組織の保存」を標準とする。追加解析やより高度な解析の可能性を考慮し、記載されている最小必要量以上の保存を推奨する。

新鮮凍結組織の保存

必要な器具 備品

- ピンセット…鉤有り、鉤無し（検体に合わせて使い分ける。）
- メス…ディスポーザブル
- 凍結組織用スクルーバイアル
- 液体窒素：液体窒素タンク内から分注
- 耐超低温ラベル（直接バイアルに耐超低温印字しても可）
- コルク栓付きデュワー瓶（2重壁断熱容器）等

組織凍結手順

-  1 病理診断に必要な写真や計測、断面入れを行う。
-  2 可能な場合は、腫瘍部・非腫瘍部を同定し、腫瘍部から十分に離れた非腫瘍部から5mm角以上の組織片を採取する。
採取された組織を2～3mm角を目安に3個以上の小片に切り分け、凍結組織用スクルーバイアルに入れる。この際、後の解析に支障が出ないように組織片ごとにバイアルを分けるか、一本のバイアルにまとめて保存するか施設の状況もあわせて適切に判断する。なお、バイアル一本にまとめる際にはそれぞれの組織片を急
-  3

速凍結しやすく、取り出しやすいように一定の間隔を取ってバイアル壁面に配置する。

4



非腫瘍組織であるラベルを確認し、バイアルにラベルを付ける（バイアルにすでに印字されている場合はここで確認作業のみを行う）。

5



腫瘍組織より、適切と考えられる 5mm 角以上の組織片を採取する。採取部位の選定には日本病理学会 ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規定が判断の参考となる。

6



採取された組織を 2~3mm 角を目安に 3 個以上の小片に切り分け、凍結組織用スクルーバイアルに入れる。非腫瘍部と同様に、組織片ごとにバイアルを分けるか、まとめて保存するかは適切に判断する。なお、バイアル一本にまとめる際にはそれぞれの組織片を急速凍結しやすく、取り出しやすいように一定の間隔を取ってバイアル壁面に配置する。

7



腫瘍組織であるラベルを確認し、バイアルにラベルを付ける。（バイアルにすでに印字されている場合はここで確認作業のみを行う）

8



腫瘍・非腫瘍組織のバイアルを、液体窒素を容れたデュワー瓶（2重壁断熱容器）等を用いて浸漬し、急速凍結する。凍結には時間が必要であり、冷凍庫に移動する場合は少なくとも 5 分以上浸漬する。

9



常時-80℃以下を保ちつつ、保存用の冷凍庫に移動する。

解析WG

解析WG

効率的かつ統一的なシーケンスと解析

◎小川誠司、油谷浩幸、上田宏生、浦上研一、岡田随象、片岡圭亮、柴田龍弘、白石友一、鈴木 穰、十時 泰、中村祐輔、南谷泰仁、藤本明洋、森下真一

1. 大規模解析を前提とした予備的検討

- シーケンスプラットフォームの検討
- 予備的解析
 - Long read seq
 - 全ゲノムbisulfiteシーケンス
 - 時系列解析
 - マルチオミックス解析(エピゲノム、免疫ゲノム、単一細胞)

2. 標準パイプラインの開発、解析環境の決定

3. データ解析拠点の構築

4. 一次データ共有クラウドの構築

協議事項

1. 計算機リソースについて

- 当面はオン・プレミスのスパコン上で解析パイプラインの構築および一次解析の実行、一次解析データの共有を行い、先行期間中にクラウドコンピューティングの整備を行う(第二回連絡調整会議)
- C A N N D s との連携(継続協議)
- パイプラインの構築、試験運用、先行解析(当面、膵がんおよび白血病経時的試料)を推進するためのスパコンの確保・整備を早急に行う必要がある(継続協議)
- Security policyの策定(継続協議)

2. 解析体制について

- 効率的な先行解析と本格解析の実現のために、「統一パイプライン等を整備し一次解析に特化してこれを整備する体制の構築」が必要であるとの認識を共有した。
- 解析サブグループによる作業分担
 - ショートリードWGS (白石・片岡)
 - ロングリードWGS (森下)
 - Transcriptome 解析 (片岡・白石)
 - 胚細胞変異 (岡田)
 - エピゲノム解析 (柴田)
 - その他
 - 経時的試料・再発試料・多数サンプリング?
 - Single-cell genomics?
 - 統合的な解析

3. 解析とデータ共有およびpublicationのルールの策定の必要性

- データ共有ポリシー(継続協議)
 - データの種類
 - 共有の時期と範囲
- 出版のルール(個別解析グループと癌腫横断的な解析グループ(継続協議))

4. 全ゲノムデータ等の網羅的解析のための人工知能の活用

<検討の視点>

- 情報量の多い全ゲノム解析情報と、詳細な臨床情報を集約し、世界中で日々生まれる新たな知見とを合わせて網羅的に解析するために、人工知能を活用するための条件を明らかにする。

<対応方針(案)>全て検討を継続。

- 人工知能を活用するための条件
 - 人工知能技術活用のために用いるデータのフォーマットを統一化しておくこと。
 - 性能の評価を実施する
- 人工知能による効果
 - 人工知能技術を用いた遺伝子変異コールの精緻化
 - コールされた変異に該当する薬剤・治療法を自動抽出できる機能等、治療への応用

統一解析パイプラインの整備・実行運用と研究者グループによる解析について

1. 様々なプラットフォームの統合パイプラインの整備

1.1. 実施・検討項目

- 1.1.1. ショートリードのWGS、RNA-seq、WGBS、ロングリードなどについて、一連のプログラムを所定の順序で効率よく実行するパイプラインの整備を行う。
- 1.1.2. パイプラインをオンプレの環境・クラウドの両方で実行可能なものとする。
- 1.1.3. パイプラインの反映については解析WG（またはその後継）の意見を反映させるべく、定期的なミーティングを開催する。次世代を担う人材の参画を促し、ウェブミーティングによる勉強会といったようなオープンな形での議論も検討する。
- 1.1.4. 変異コールなどのソフトウェアを評価するためのベンチマーク方法を決定して、性能の評価方法を整備する。
- 1.1.5. 解析WGの意見を取り入れて、ソフトウェアの評価を行い、優良なソフトウェアについてはパイプラインに取り入れる。
- 1.1.6. 解析WGの意見を取り入れつつ、種々のフィルタリングを試行し、変異検出などの精度の向上を図る。
- 1.1.7. パイプラインについて、それぞれのソフトウェアの選定理由、具体的なコマンド、ベンチマークでの結果、解析結果の見方などをわかりやすく伝えられるように、ドキュメントの整備を行う。

1.2. 実施体制

- 1.2.1. 既存の研究班の経験を元にして、先行解析の態勢をWG内で協議する。
- 1.2.2. 解析手法としてはshort read, long read, transcriptome等について、それぞれサブWGを構築して個別に協議する。
- 1.2.3. また、それぞれのプラットフォームのサブWGで決定したパイプラインを運用の担当者が実装などをとりまとめる。

2. 解析パイプラインによる一次解析の運用

2.1. 実施・検討項目

- 2.1.1. シークエンス拠点からのシークエンスデータを所定の統一解析パイプラインの実行場所にアップロードする効率的な方法、SOPの考案を行い、さらに運用を担当する。
- 2.1.2. シークエンス拠点からのシークエンスデータのフォーマットなどを取り決め、シークエンス拠点に説明・交渉などを行う。
- 2.1.3. 所定の場所での統一解析パイプラインの実行を担当する。
- 2.1.4. 解析進捗、Qualityの状態などを、必要なメンバーに報告する。またはこうした情報がわかりやすく得られるWeb Siteを構築する。
- 2.1.5. シークエンスの品質について、チェック項目などを整理して、品質の悪いサンプルを同定、またその後の対応についてのSOPを策定して、運用する。
- 2.1.6. 一次解析の結果を所定のオンプレ・クラウドの解析環境にアップロードする。またAMEDなどが定める所定のレポジトリにアップロードする。
- 2.1.7. 解析パイプラインがアップデートした場合の再解析の方法のSOPなどを策定して、運用する。

2.2. 実施体制

- 2.2.1. 既存の研究班の経験を元にして、先行解析の態勢をWG内で協議する。
- 2.2.2. 実際の作業については外部委託を含めた体制を構築する。

2.3. 1次解析を実行する計算機リソースの検討

- 2.3.1. まずはオンプレミスの計算機と、クラウドのハイブリッドで行う。そして性能を評価する（2021年前半頃まで）。

3. 研究者グループによる2次解析のためのオンプレスパコンの解析環境整備

3.1. 実施・検討項目

- 3.1.1. 一次解析済みのデータに適切なアクセス制限を施し、研究者グループが利用可能な状態に整備する。
- 3.1.2 データの共有体制（一括保管が良い）。

3.2. 実施体制

- 3.2.1. 様々なトラブルなどを含めて、基本的にはオンプレのスパコンの管理者に一任する。

3.3. 2次解析の実行環境・インフラ

- 3.3.1. 東大医科研か遺伝研などで実行する。
- 3.3.2. 解析環境の要件については、解析WGのメンバーで定める。いかに検討すべき例をあげる
- 3.3.3. 研究者グループが必要な計算量（例えば研究グループ全体で同時に8GBのメモリの解析ジョブを同時に2000ほど実行可能であり、東大医科研のスパコンなどと比較して実行時間や安定性などの面で問題がないこと。具体的な数値を算出しておく）。
- 3.3.4. CRAM、VCFを含めデータのローカルへのダウンロードが可能である？
- 3.3.5. 解析サーバーのアクセス端末について、がん側の研究グループが納得できていること。
- 3.3.6. 必要なプログラムやデータのアップロードの方法、解析結果のダウンロードの方法などについて、がん側の研究グループが納得できていること。

データ共有WG

データ共有WG

◎油谷浩幸、井元清哉、柴田龍弘、小川誠司、加藤護、浦上研一、宮野悟、森誠一
河野隆志、白石友一、白神昇平

検討項目

(1) データの二次利活用の制度を整備、構築する

- データ共有ルール
- 臨床情報の共有
- 臨床情報、患者由来検体へのアクセス
- AI活用
- データアクセス管理委員会
- データセキュリティ

(2) 産学連携体制・情報共有体制の構築に向けた検討

- 企業利用に係るELSI上の課題
- データアクセスのタイミング
- 臨床情報の追加収集

データ共有WG：11/16（月）、11/25（水）開催

* 11/25についてはELSI_WGより武藤、横野、安中委員にご参加頂いた

データ共有WG

WGでの検討内容

第1回（11/16）

- ゲノムデータ共有ルール（解析WGとの意見交換を含む）
 - がん種ごとの解析プロジェクトに加えて、臓器横断的解析プロジェクトも並行して進めるべき
 - プログラム参加メンバーはデータアクセスを申請し、承認をうける
 - 解析結果もプログラム内で進捗を共有し、定期的にレポート（透明性の担保が必要）
 - 研究成果の体外発表ルールの策定
 - 先行解析では本格解析と極力共通ルールで扱える検体の解析を優先すべきであり、原則としてその後データベースにおける公開と企業利用について承諾を得られる検体を用いる
 - がん種別グループのデータ優先的利用は3年程度（成果発表における優先）
- データアクセス管理委員会
 - 上記についてできる限りシンプルな管理体制が必要。
 - 共有ルールに基づき、検体提供機関との個別交渉なしにアクセス申請を可能とすることが望ましい
- 臨床情報共有ルール
 - 臨床データの粒度に応じて優先アクセスを設けることも検討
 - TCGAレベルのデータは公開されることが望ましい（公開範囲と時期は要検討）
 - 追加情報収集を求める場合には応分の費用負担
- がんの全ゲノム解析等に関する体制整備（三菱総研）
 - GELの事例紹介（第2回連絡調整会議資料）

データ共有WG

WGでの検討内容

第2回（11/25）

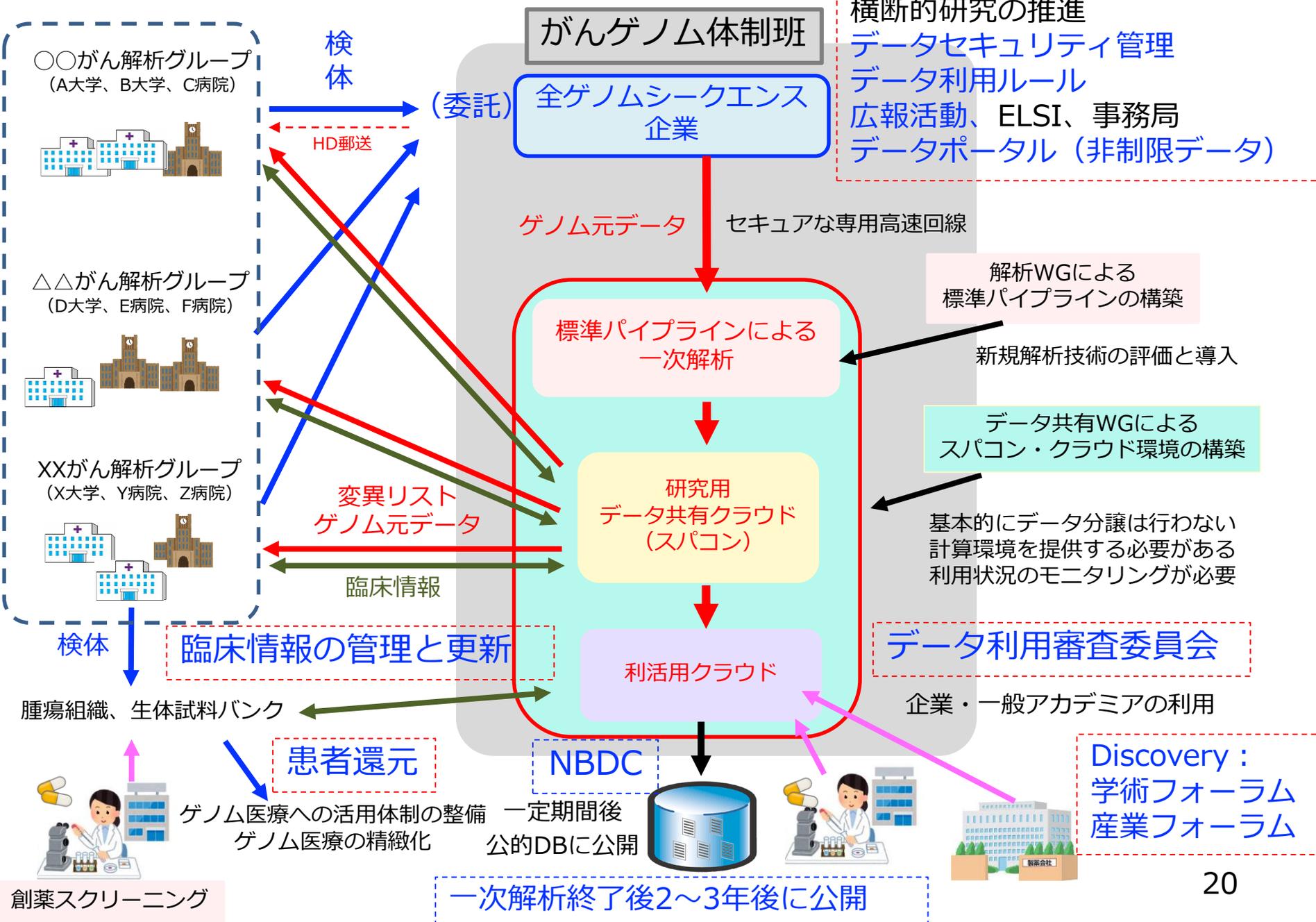
- 全ゲノム解析推進に向けて創薬の観点から（製薬協）
 - GELの企業利用の仕組み紹介
 - データアクセスは個人ID+PW認証で、契約に基づいた環境下であれば在宅勤務時でも研究者が自宅からアクセスすることが可能
 - データセキュリティのため、生データはダウンロードできず、解析結果の持ち出しは事前審査が必要。また、PCでの操作ログを監視されている。
- 企業利用とELSI上の課題（武藤・横野）
 - 倫理指針の改定が行われる
 - 公的データベース連携も推進されているので、オプトアウトの機会を設けるべき
 - 既存検体についてはアカデミアとの共同研究を前提とした同意がほとんどであり、企業単独利用についてはハードルが高い
 - 民間資金を受け入れる場合には、COI管理も必要となる可能性あり。もっとも利用料としての課金であれば問題ないであろう
- C-CATにおけるセキュリティ体制（河野）
 - 利活用検索ポータル構築が進められている（R3開始予定）
 - C-CATクラウド上でのゲノムデータの研究利用（検討中）
 - 診療データと研究事業という違いがあるものの参考にすべき

データ共有WG

継続検討事項

- セキュリティ
 - 解析WGとも合同で検討
 - NBDCヒトデータ取扱いセキュリティガイドラインを参考にする
- データアクセス管理委員会
 - 委員会メンバーの構成
 - データ公開時期 プロジェクト外へのフル公開は3年程度
 - プロジェクト内のデータ共有ルールの策定
 - ゲノム情報、臨床情報それぞれについて共有ルートを策定
 - 企業からの利用申請についての審査
- 生殖細胞系列バリエーション情報の管理と公開
 - 難病研究事業とのすり合わせも必要
- 利活用のためのサーバー環境構築
 - 所属機関外利用可能サーバ（以下「機関外サーバ」）に準じた環境を構築
 - ゲノムクラウドの準備
- 企業利用
 - できる限りワンストップでアクセス申請を可能とする
 - 知的財産権の確保

前回参考資料 データ管理・共有スキーム（案）



ELSI WG

ELSIワーキング検討状況

第3回がん全ゲノム解析等連絡調整会議（2020/12/07 オンライン）

ELSIワーキンググループ

◎武藤香織，横野 恵，天野慎介，安中良輔，井上悠輔，浦上研一，加藤和人，
桜井なおみ，田代志門，丸 祐一，森 誠一

- (1) 過去に取得された同意について、統一化された同意との
同等性確認**
- (2) 知的財産等の考え方の整理 ▶ データ共有WG**
- (3) 治療に有用な情報等の患者や家族への丁寧な説明等の
ガイダンスを策定**
- (4) ELSIに必要な法制度の検討、相談支援体制の整備に
向けた検討**

先行解析（実行計画における想定）

(* = 血縁者の検体を対象に含む)

既存検体					新規検体		
	A (対象となりうる検体数)	内訳	条件を満たす検体数	B (解析数)	提供元	α (対象となりうる症例数)	β (αのうち優先して解析するもの)
がん	最大6.4万 (13万ゲノム)	罹患数の多いがん 難治性がん	5.6万	A×50%	1.6万症例 (3.3万ゲノム)	未定	未定
		希少がん (含・小児がん)	0.7万				
		遺伝性がん* (含・小児がん)	0.2万				
既存ICF + 倫理審査等の手続					本格解析に準じた統一化ICF		
難病	最大2.8万 (3.6万ゲノム)	単一遺伝子疾患*	0.1万	A×66%	5500症例 (6500ゲノム)	未定	未定
		多因子疾患	2.4万				
		未診断疾患*	0.3万				

(1) 過去に取得された同意について、 統一化された同意との同等性確認

先行解析の候補となる説明・同意文書（ICF）の記載内容確認

- 全ゲノム解析等の実施
- 外部への解析の業務委託
- 二次利活用
- 公的DBへの登録・共有・公開

計画変更申請，倫理審査承認等の手順で可能に
（バイオバンクでは，提供審査での承認も必要）
ただし，企業による単独利用は，明示的な説明に
基づく同意が得られていることが必要



- 必要な対応はICF記載内容によって異なるため，施設・計画ごとに倫理審査申請，通知・公開／拒否機会提供等の必要な措置を確認する
- 今後追加される施設・計画についても同様の対応が必要
- バイオバンクを通じて新規検体の提供を受ける場合はバイオバンクICFと統一化ICFとの調整を事前に進めることが望ましい

参考：米国改定コモンルール（2019年全面施行） ICF記載事項として新たに追加された項目

LeCompte LL, Young SJ. Revised Common Rule Changes to the Consent Process and Consent Form. Ochsner J. 2020;20(1):62-75. doi:10.31486/toj.19.0055

Table.

Summary of New Consent Form Additional Elements

When the research involves	Include in the consent form
the collection of identifiable information or identifiable biospecimens	a statement indicating whether identifiers may be removed and if the deidentified information or biospecimens may or may not be used or shared for future research
use of biospecimens	a statement indicating whether biospecimens may be used for commercial profit and if the subject will share in that profit
clinically relevant results	a statement indicating whether clinical results, including individual research results, will be returned to the subject and if so, under what conditions
whole genome sequencing	a statement indicating that the research will/will not/might involve whole genome sequencing

前向き検体についてはこれらの事項をICFに記載した上での同意取得が求められる

- 個人を識別する記述等を削除する処理をするか否か，そのような処理をされた情報・試料が将来の研究のために利用または提供されるか否か
- 試料が商業的利益を目的として利用される可能性があるか否か，および研究対象者にその利益が配分されるか否か
- 個別の研究結果を含め臨床的な結果が研究対象者に返却されるか否か，および返却される場合にはその条件
- 研究において全ゲノム解析を行う予定／可能性があるか

基本事項

45 CFR
46.116(b)(9)

必要に応じて追加する事項

45 CFR 46.116(c)
(7), (8) and (9)

(3) 治療に有用な情報等の患者や家族への丁寧な説明等のガイダンスを策定

治療に有用な情報等の説明には、以下の2つの視点が必要

- ①ゲノム医療に係る情報伝達
- ②研究で得られた結果の開示

AMED研究班提言

- ①小杉班（2020） ゲノム医療に関する情報伝達
- ②長神班（2019） 研究で得られた結果の開示

先行解析でのこれらの提言の活用を促進し、
本プロジェクトでの課題を抽出する

- 2021年3月までに本事業用のガイダンスを策定
- AMED研究班提言および国内外の事例・議論状況を参照して検討を進める
- 上記検討に当たっては家族への説明と患者に対する守秘義務の関係を整理する必要がある

(4) ELSIに必要な法制度の検討, 相談支援体制の整備に向けた検討

- ゲノム情報に関連した新たな差別や不利益が生じないようにする
- 既存の差別や不利益の拡大・助長につながらないようにする

制度整備

差別等の不利益の防止や情報漏えい・悪用に関する防止・制裁のための法整備の検討

相談・支援体制の整備

既存の相談機関で一次相談を引き受けられるよう、
教育啓発活動を通じて支援体制を整備
特に、がんゲノム医療中核拠点病院等の相談支援センターを強化

リテラシー・信頼の醸成

- 教育啓発活動
事業所、保険事業者、産業保健関係者、地方公共団体等の人権相談窓口、患者団体等
- 透明性の確保
患者・市民の視点を取り入れた説明や対応方針の策定
データトレーサビリティや利活用に関する透明性の確保