

# 難病の全ゲノム解析等の検討状況

令和4年1月18日

厚生労働省健康局難病対策課

# 「難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究」班 (厚労科研 水澤班) 体制

## 水澤班会議

構成員 (8名) : ○水澤英洋、竹内勤、武藤香織、山野嘉久、徳永勝士、林義治、小杉眞司、鎌谷洋一郎

協力医療機関

同意書

臨床情報

ゲノム基盤

医薬品開発

人材育成等

検討事項	①協力医療機関について (医療機関が具備すべき要件)	②同意書の検討、国民への普及啓発	③臨床情報の検討	④ゲノム基盤の運営・管理方法について	⑤医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方	⑥人材育成等
構成員	竹内勤	武藤香織	山野嘉久	徳永勝士	林義治	小杉眞司 鎌谷洋一郎
具体的内容例	○診療部門 ○エキスパートパネル ○臨床情報の収集方法・検体の取扱方法	○産業利用・本格解析への移行を想定した同意書 ○各種法令・指針等の整理	○臨床情報項目及び収集方法 (疾患共通及び疾患毎の症例報告書)	○ゲノム基盤の運営・管理方法 ○検体の保存・管理、シーケンシング、データ保存・管理	○医薬品開発の促進につながるゲノムデータ基盤構築 ○各国の産業利用の状況	○専門的人材育成の現状把握、育成方法 ○国外希少疾患データベースと指定難病の相関関係、国際連携

ゲノム医療推進に向けた大規模全ゲノム解析計画

がん



AMED 連携スパコン



コントロール群

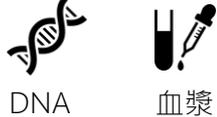


令和元年～  
全ゲノム解析

## 全ゲノム解析基盤

### 難病バイオバンク (NCGM)

バイオバンク設置・  
運営の実績



- \* 検体収集方法の統一（同意書等）
- \* 検体保管
- \* 検体品質の標準化

### 難病ゲノムデータセンター(NCGM)

コントロール群1万人の全ゲノム解析の実績



ゲノム解析業者に  
解析を委託  
全ゲノム解析

- \* ゲノムおよび臨床データ格納
- \* ゲノムおよび臨床データ基盤の構築
- \* ゲノムおよび臨床データ提供体制整備

### 研究開発環境整備

産学連携体制

国際連携機能

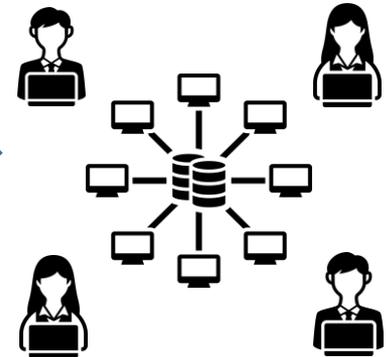
倫理審査 / 検体  
提供審査の検討



## 研究者へのデータ提供

- \* データシェアの検討（クラウド利用）
- \* ポリシーの作成

製薬企業、アカデミアの研究者



難病と遺伝子との関係の解明  
様々な研究への利用

6,500名の難病患者のゲノム検体、臨床データを保管

単一遺伝疾患

慶應義塾大学

東京大学

国立精神神経医療センター

多因子性難病

東京医療センター

愛知医科大学

東京大学

未診断疾患 (IRUD)

大阪大学

国立成育医療研究センター

横浜市立大学

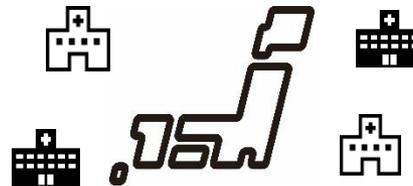
オミックス

名古屋大学

京都大学

聖マリアンナ医科大学

### 協力医療機関



ゲノム個別化医療へ  
ゲノム解析結果を診断や治療に  
利用  
パネル検査

# 難病ゲノム医療を担う病院に求められるもの

## ゲノム医療を提供するための基盤

### 難病ゲノム医療の協力医療機関において備えるべき

#### 1) 診療部門

- 診療科: 総合型 = 16 診療科、専門型: 4 基本診療科 + 専門診療科
- 遺伝子医療部門: 臨床遺伝部門設置、臨床遺伝医 + 遺伝カウンセラーを配置
- 検査部門: 第三者認定された臨床検査室、病理検査室 (オプション)

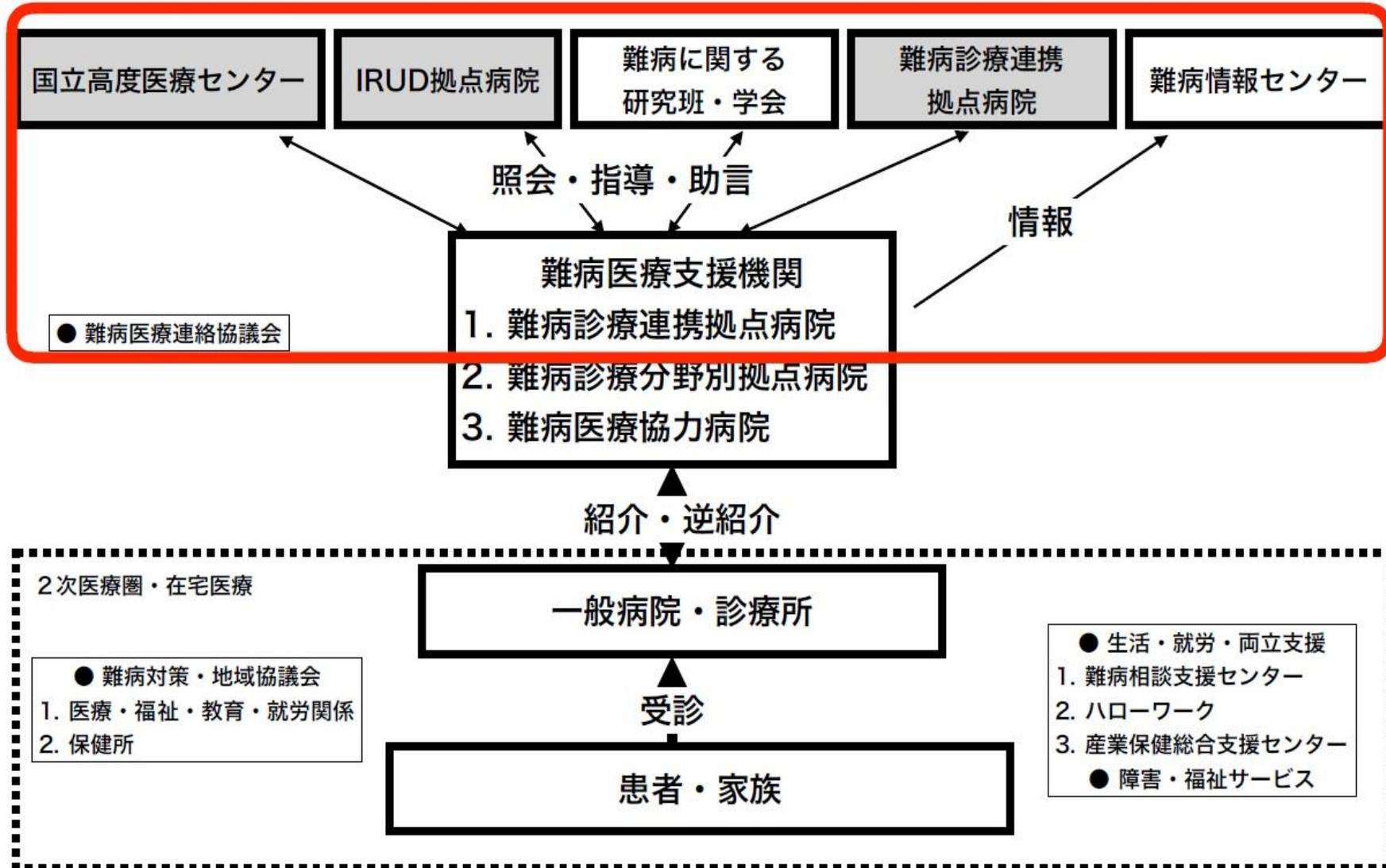
#### 2) 臨床的妥当性・有用性の判断 (エキスパートパネル)

- 構成員: 主治医、難病治療専門医、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、病理専門医、画像専門医、ゲノム基礎/バイオインフォマティクス専門家など
- パネル開催頻度: 多職種検討会を1/週以上の頻度で開催
- 座長: 遺伝子診療部門の部門長あるいは、副部門長、または、難病医療センター長
- 場所: 難病ゲノム中核拠点病院、難病ゲノム拠点病院 (難病ゲノム協力病院) に設置。

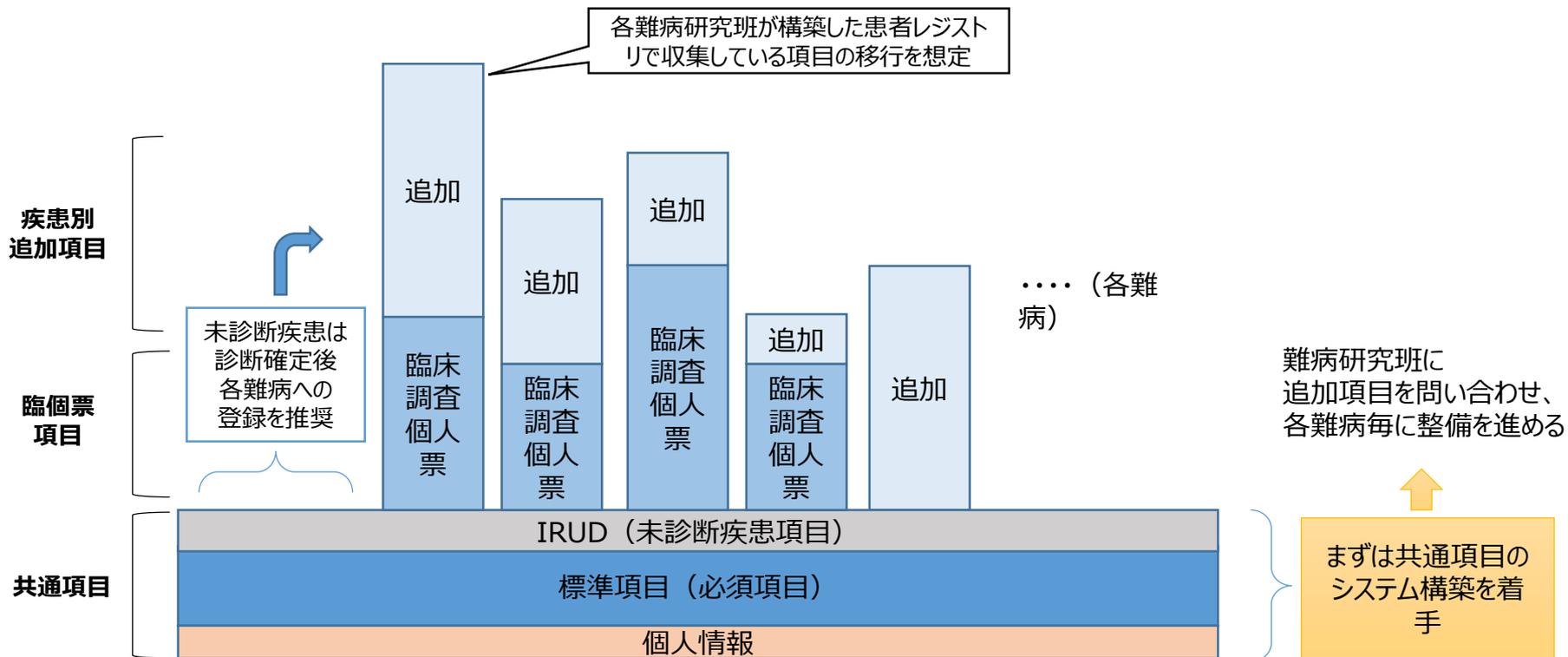
# 難病の医療提供体制

難病ゲノムの協力医療機関として  
ゲノム医療の基盤が整備されているか？

## 各医療機関の役割



# 臨床情報収集項目の構造イメージ



# 全ゲノム解析基盤（将来像）に向けてのポイント



## Genomics Englandを参考に、日本のゲノム基盤の構築へ

### 本格解析のポイント



#### ① 適切な検体での実施

- ・ 産業利用や将来の追加解析に耐え得る包括的な同意が取得された検体
- ・ シークエンスやオミックス解析に適した検体

#### ② 充実した臨床情報の収集

- ・ 標準化・構造化された時系列の情報収集
- ・ 診断名（がん・難病以外の併発疾患も）、投薬情報、臨床検査値、画像データ等
- ・ データ入力の負担軽減

#### ③ オミックスデータの格納

- ・ トランスクリプトームの収集
- ・ プロテオーム、メタボロームは将来追加解析できるよう、検体をバンキング

#### ④ 利便性の高い仕組み

- ・ リモートアクセスの実現（VPN+仮想デスクトップ、個人情報保護の観点からも重要）
- ・ 利活用体制・窓口の一元化、迅速な手続き

赤線：GELで不十分なポイント

# (1) 医薬品開発の促進につながるゲノムデータ基盤の構築にあたって必要な機能等の検討 (1/2)

## ① 医薬開発を見据えてゲノムデータ基盤に求められる、ゲノム・臨床情報・保管検体等の整理

### □ ゲノムデータ

- 標準化されたプロトコール、アルゴリズムで統一
- データは、FASTQ、BAM、VCFを保存、企業利活用を可能に

### □ 臨床情報

- 充実した時系列の臨床情報収集でGenomics Englandと差別化
- 医療機関横断的な解析を可能とする、フォーマット、Termの統一
- 医療機関の負担を軽減する仕組み

### □ 臨床検体

- 網羅的にはDNAと血漿。他は、疾患ごとに設定
- 将来的なオミックス解析に耐える品質の確保
- 収集・保管は統一したプロトコールで実施
- 利便性と迅速さを重視した分譲体制

### □ データベース

- 利活用者が解析しやすいストレージ環境、リモートアクセスの実現
- 利活用者が計算機環境 (スパコン、クラウド)にアクセスし、解析が可能な体制

# (1) 医薬品開発の促進につながるゲノムデータ基盤の構築にあたって必要な機能等の検討 (2/2)

## ② 医薬品開発の促進につながるゲノムデータ基盤に必要な機能の提示 (必須、利便性)

### □ 同意書

- 民間企業の利活用を明記、追加解析やリコンタクト\* についても同意取得
  - \* 採取時点後の臨床情報の追加取得、並びに、患者さんへの検体再取得等の依頼を可能に

### □ 倫理体制

- 利活用審査を一か所で一元的に行える体制
- スピーディーな審査（申請から1か月以内）を可能とする体制

### □ その他

- 研究班で実施するオミックス解析についても、中央データベースに格納するフローを検討いただきたい
- できるだけ早い段階で、創薬等を目的とした企業による利活用が開始されることを希望

(2017.12月視察時)

7

## イギリスにおける遺伝医療・遺伝カウンセラーの状況

### ■ 医療制度

- 国営システム (National Health Service: NHS)
- 税金で運営され、医療費は基本的に無料
- 各住民はかかりつけ診療所に登録が必要
- 登録診療所以外の飛び込み受診は不可

### ■ 遺伝医療

- Genetics Centres : 居住地域により受診可能な施設が異なる
- Genetics Centresごとに予算が割り当てられており遺伝学的検査を実施するかをミーティングで決定 (疾患・症状を検討)
- 自施設のlabで検査できない場合は他の施設のlabに依頼
- 地域のNHS clinicにGeneticist and /or RGCを定期的に派遣

### ■ 遺伝カウンセラー

- 約400人
- “Registered Genetic Counsellor”
- 厳密な専門領域はないが、主に担当している領域がある
- 病院に勤務 (private clinic勤務は稀, 昔はよく家庭訪問に行った)
- 血縁者の検査は、遺伝カウンセラー単独の外来をもっていることが多い

# 遺伝医療専門職 日米比較

🌀 1.27億人

医師

US 3.23億人

臨床遺伝専門医

1560人

(2021年)

日本人類遺伝学会, 日本遺伝カウンセリング学会(旧:日本臨床遺伝学会)が共同で2002年から認定開始

MD Clinical Genetics

2,235人

(2019年)

American Board of Medical Genetics & genomics (ABMG)が1982年から認定開始

## コメディカル

認定遺伝カウンセラー

318

(2021年)

日本人類遺伝学会, 日本遺伝カウンセリング学会が共同で2005年から認定開始

Certified Genetic Counselor

4,807人

(2019年)

ABMGが1982年から認定開始 (1993年よりAmerican Board of Genetic Counselorsが認定)

認定遺伝カウンセラー養成コースは現在25校

西垣昌和先生からご提供

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## The 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis

U.K. PATIENTS WITH RARE DISEASES AND NO DIAGNOSIS — PRELIMINARY REPORT

### 2183 Probands with 161 undiagnosed disorders

<b>Diagnostic yield</b>	25% of probands received a genetic diagnosis	
<b>Diagnostic pipeline</b>	86% of diagnoses were identified through automated pipeline	14% of diagnoses required additional research
<b>Novel discoveries</b>	3 new disease genes discovered	19 new disease-gene associations identified

**25% of genetic diagnoses had immediate ramifications for clinical decision making.**

The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators 10.1056/NEJMoa2035790 Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report

The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators

ABSTRACT

**BACKGROUND**

The U.K. 100,000 Genomes Project is in the process of investigating the role of genome sequencing in patients with undiagnosed rare diseases after usual care and the alignment of this research with health care implementation in the U.K. National Health Service. Other parts of this project focus on patients with cancer and infection.

**METHODS**

We conducted a pilot study involving 4660 participants from 2183 families, among whom 161 disorders covering a broad spectrum of rare diseases were present. We collected data on clinical features with the use of Human Phenotype Ontology terms, undertook genome sequencing, applied automated variant prioritization on the basis of applied virtual gene panels and phenotypes, and identified novel pathogenic variants through research analysis.

**RESULTS**

Diagnostic yields varied among family structures and were highest in family trios (both parents and a proband) and families with larger pedigrees. Diagnostic yields were much higher for disorders likely to have a monogenic cause (35%) than for disorders likely to have a complex cause (11%). Diagnostic yields for intellectual disability, hearing disorders, and vision disorders ranged from 40 to 55%. We made genetic diagnoses in 25% of the probands. A total of 14% of the diagnoses were made by means of the combination of research and automated approaches, which was critical for cases in which we found etiologic noncoding, structural, and mitochondrial genome variants and coding variants poorly covered by exome sequencing. Cohortwide burden testing across 57,000 genomes enabled the discovery of three new disease genes and 19 new associations. Of the genetic diagnoses that we made, 25% had immediate ramifications for clinical decision making for the patients or their relatives.

**CONCLUSIONS**

Our pilot study of genome sequencing in a national health care system showed an increase in diagnostic yield across a range of rare diseases. (Funded by the National Institute for Health Research and others.)

PanelApp Panels Genes and Entities Activity Log in Register

## Genomics England PanelApp

A crowdsourcing tool to allow gene panels to be shared, downloaded, viewed and evaluated by the Scientific Community

Home

News

Navigate & Explore

Reviewers

Guidelines

API

FAQs

Contact, Content & Glossary

**Latest news: 29th July 2021**

Read our new publication in the *American Journal of Human Genetics* highlighting the benefits of using the PanelApp platform in harmonising gene and panel curation efforts across healthcare systems in collaboration with [PanelApp Australia](#).

[Scaling national and international improvement in virtual gene panel curation using a collaborative approach to discordance resolution. AJHG. 2021](#)

**May 2021: NHS GMS Panels Resource Now Available!**

Introducing  
Genomics England NHS Genomic Medicine Service (GMS) Panels Resource NHS England

<https://panelapp.genomicsengland.co.uk>

- Genomics Englandの診断パイプラインで使用したもの（左）
- 同様のものをオーストラリアで構築（右）

PanelApp Panels Genes and Entities Activity Log in

## PanelApp Australia

A crowdsourcing tool to allow gene panels to be shared, downloaded, viewed and evaluated by the Scientific Community

Home

News

Navigate & Explore

Reviewers

Guidelines

API

FAQs

Contact, Content & Glossary

### Welcome to PanelApp Australia

**HOT OFF THE PRESS**

Read our new publication in the *American Journal of Human Genetics* highlighting the benefits of using the PanelApp platform in harmonising gene and panel curation efforts across healthcare systems:

**Scaling national and international improvement in virtual gene panel curation using a collaborative approach to discordance resolution**

Zornitza Stark, Rebecca E. Foulger, Eleanor Williams, Bryony A. Thompson, Chirag Patel, Sebastian Lunke, Catherine Snow, Ivone U.S. Leong, Arina Puzriakova, Louise C. Daugherty, Sarah Leigh, Christopher Boustred, Olivia Niblock, Antonio Rueda-Martin, Oleg Gerasimenko, Kevin Savage, William Bellamy, Victor San Kho Lin, Roman Valls, Lavinia Gordon, Helen K. Brittain, Ellen R. A. Thomas, Ana Lisa Taylor Tavares, Meriel McEntagart, Susan M. White, Tiong Y. Tan, Alison Yeung, Lillian Downie, Ivan Macciocca, Elena Savva, Crystie Lee, Ain Roesley, Paul De Fazio, Jane Deller, Zandra C. Deans, Sue L. Hill, Mark J. Caulfield, Kathryn N. North, Richard H. Scott, Augusto Rendon, Oliver Hofmann, Ellen M. McDonagh

Global Alliance for Genomics & Health  
Collaborate. Innovate. Accelerate.



<https://panelapp.gha.umccr.org>