

第7回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会	参考資料
令和4年1月18日	9

# 革新的がん医療実用化研究事業研究班資料

厚生科学審議会科学技術部会  
第7回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

---

2022年1月18日（火） 17:00-19:00、web

令和元年度トップダウン型調整費に基づく  
遺伝性腫瘍等の全ゲノム解析の報告

1. 位置づけ・基本構想・研究組織・対象症例等
2. 成果概要（まとめ）と例示
3. 今後の課題

国立がん研究センター中央病院  
遺伝子診療部門長

吉田 輝彦

# ゲノム・データ基盤の構築に向けた取組について (工程表)

令和2年4月

令和3年4月

令和4年4月

令和5年4月

全ゲノム解析

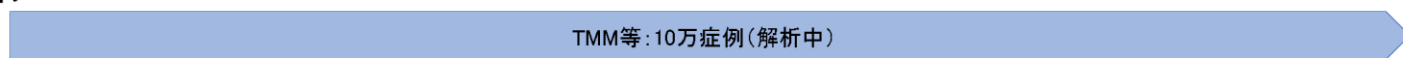
## <全ゲノム解析等実行計画に係るがん、難病の全ゲノム解析>



## <コントロール群の構築>

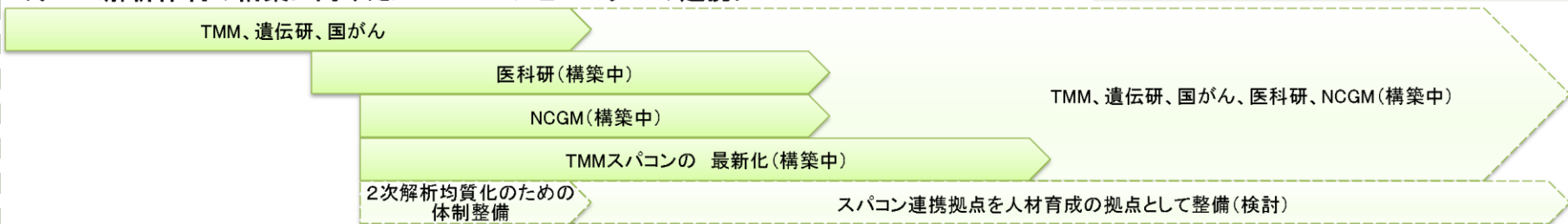


## <官民共同による全ゲノム解析>

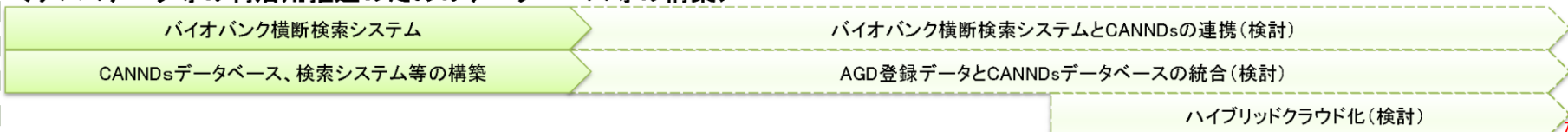


## <ゲノム解析体制の構築に向けたスーパーコンピューターの連携>

大規模データ解析基盤として一体的に構築



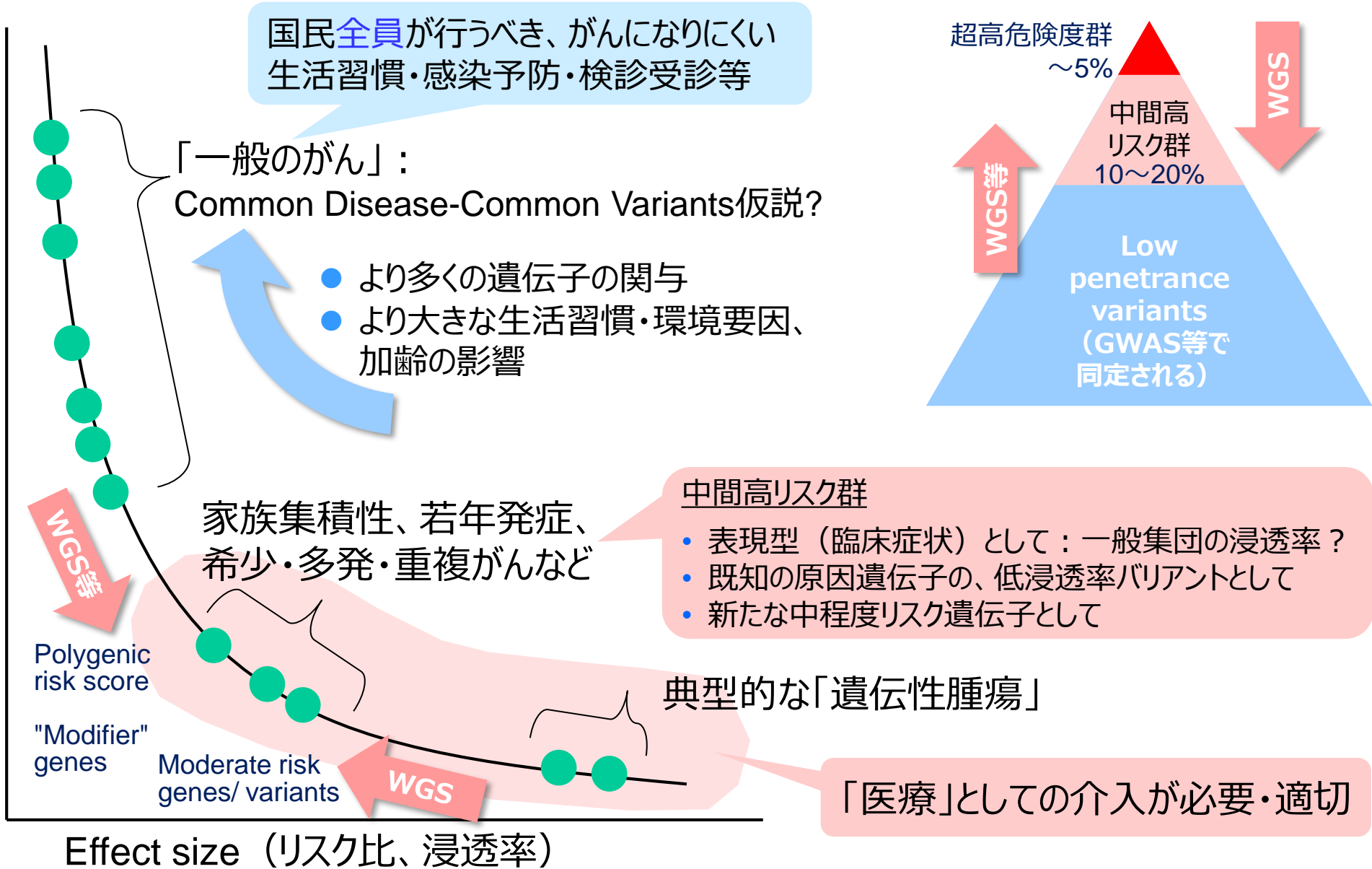
## <ゲノムデータ等の利活用推進のためのデータベース等の構築>



環境整備

# 遺伝素因の構造：「一般のがん」と「遺伝性腫瘍」のリスクの、より連続的な見方

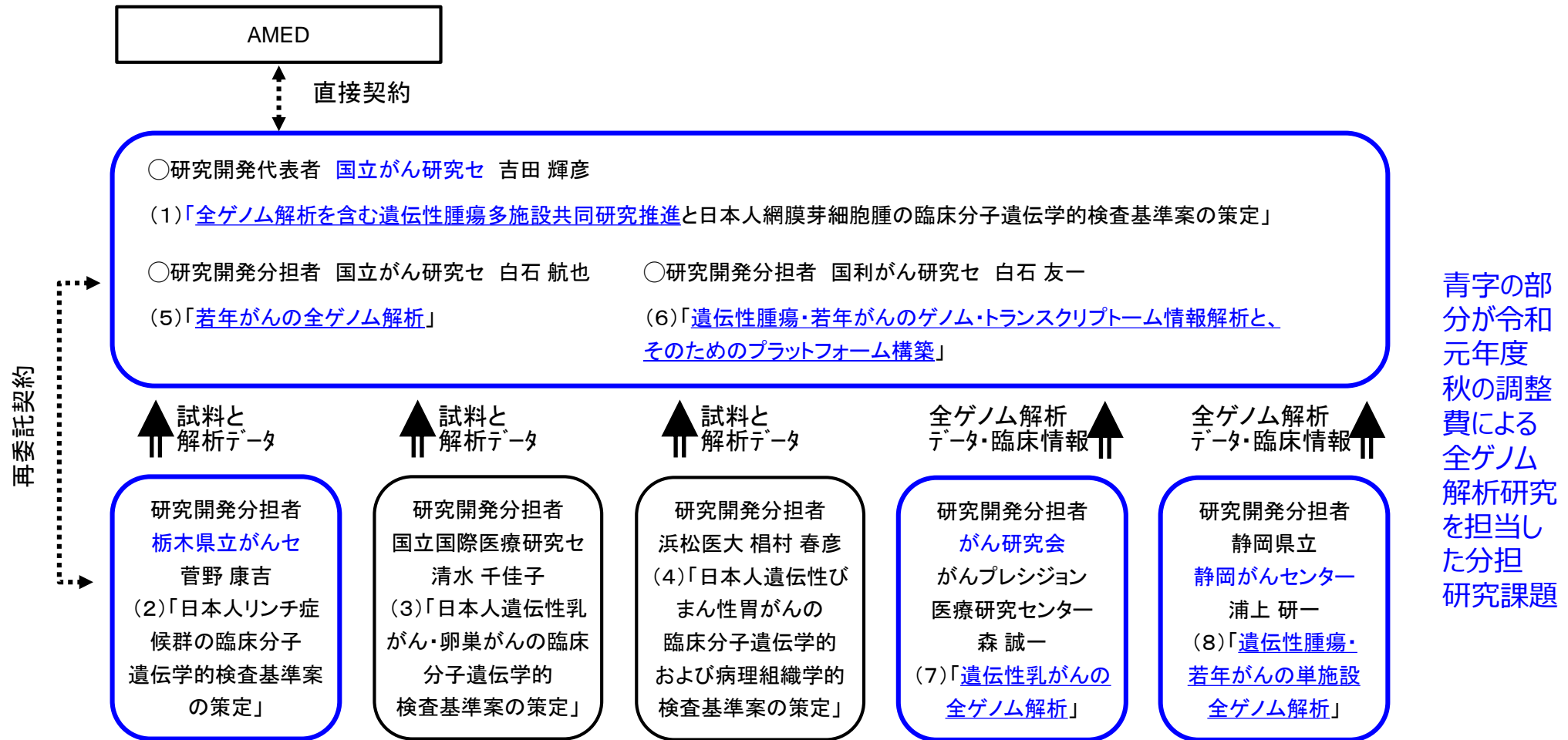
集団中のアレル頻度



# 令和元年度秋の調整費（令和2年度執行）による研究組織：青字

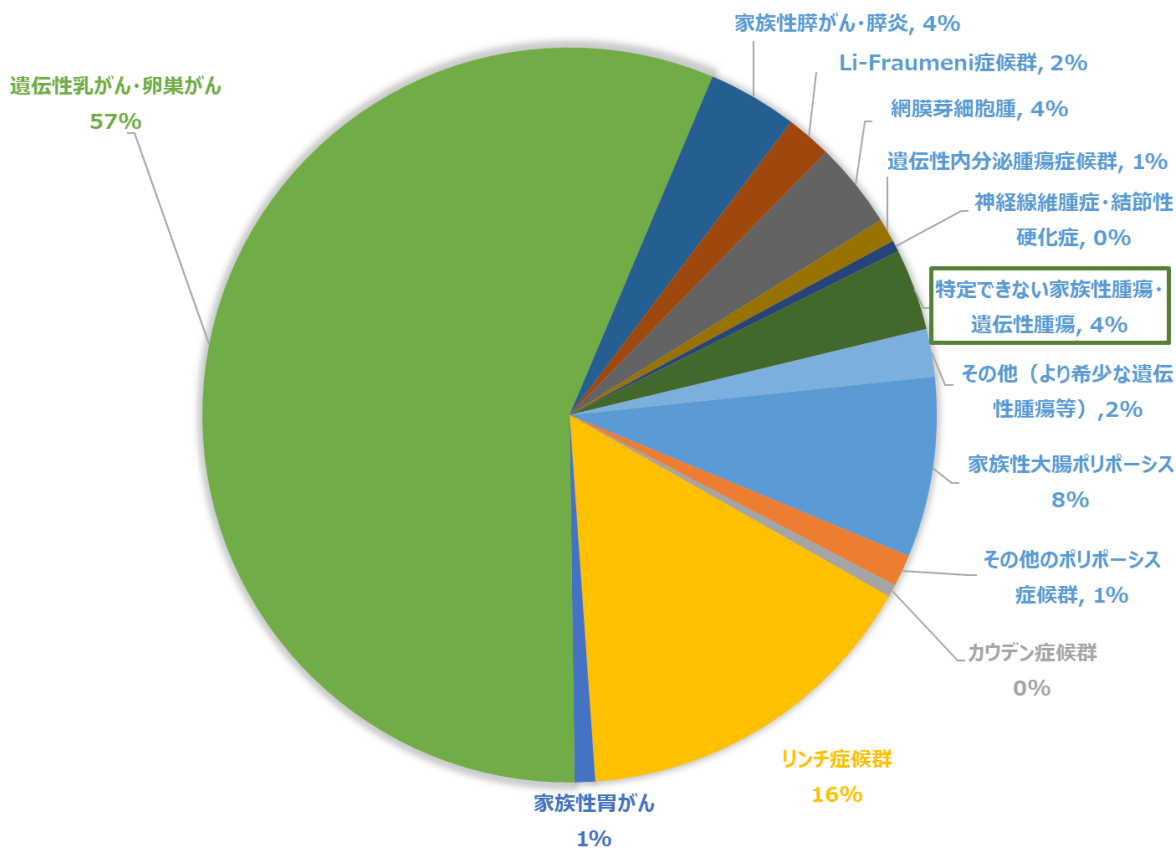
平成29年度革新的がん医療実用化研究事業：

多施設共同遺伝性腫瘍「汎用プロトコル」の臨床疫学的データに基づく、ゲノム情報で規定される超高リスク群捕捉法の確立



# 全ゲノム解析の対象となった3,247名の内訳

遺伝性腫瘍（疑い含む）*	家族性大腸ポリポージス	その他のポリポージス症候群	カウデン症候群	リンチ症候群	家族性胃がん	遺伝性乳がん・卵巣がん	家族性膵がん・膵炎	Li-Fraumeni症候群	網膜芽細胞腫	遺伝性内分泌腫瘍症候群	神経線維腫症・結節性硬化症	特定できない家族性腫瘍・遺伝性腫瘍	その他（希少な遺伝性腫瘍等）
2,004名	159	28	11	314	18	1,134	79	40	76	21	10	72	42
AYAがん	乳がん	大腸がん	胃がん	肉腫	肺がん	頭頸部・食道がん	脳腫瘍	子宮頸がん	肝胆膵がん	泌尿器がん	皮膚がん		その他
1,243名	214	197	155	117	107	113	78	67	63	64	59		9



\*遺伝性腫瘍の研究対象者は、一部の技術的検証のための陽性対照者や、分離分析等のための血縁者を除き、基本的に従来の遺伝学的解析では病的バリエーションが同定できていない方々である。

従って診断はあくまでも「疑い」ととまる症例が多く含まれている。

○研究登録時に生存されている方の割合は、AYAがん1,243人のうち1,034人（約83%）であった。

○一方、遺伝性腫瘍については、乳がん・大腸がん・胃がん・網膜芽細胞腫・ポリポージスの方が約80%を占めること、治療が一段落されてから遺伝について検討される方も多いことから、診断時ではなく、がんサバイバーの生存割合も勘案すると、全体では少なくとも70%以上の方が生存されていると推定される。

# 令和元年度トップダウン型調整費に基づく遺伝性腫瘍等の全ゲノム解析の目標

1. 症例登録（インフォームドコンセント）：複数の既存の研究・既存のIC

調整費の範囲

2. 上記のICの確認：公共DB登録、産業界の利用等

3. 臨床情報収集・キュレーション

4. シークエンスデータ収集・解析

5. 遺伝性腫瘍Virtual Panelのアノテーション・キュレーション（医学的意味づけ）の基本システム構築

6. 上記3. ～5. のデータシェアリング（データの保管と提供）

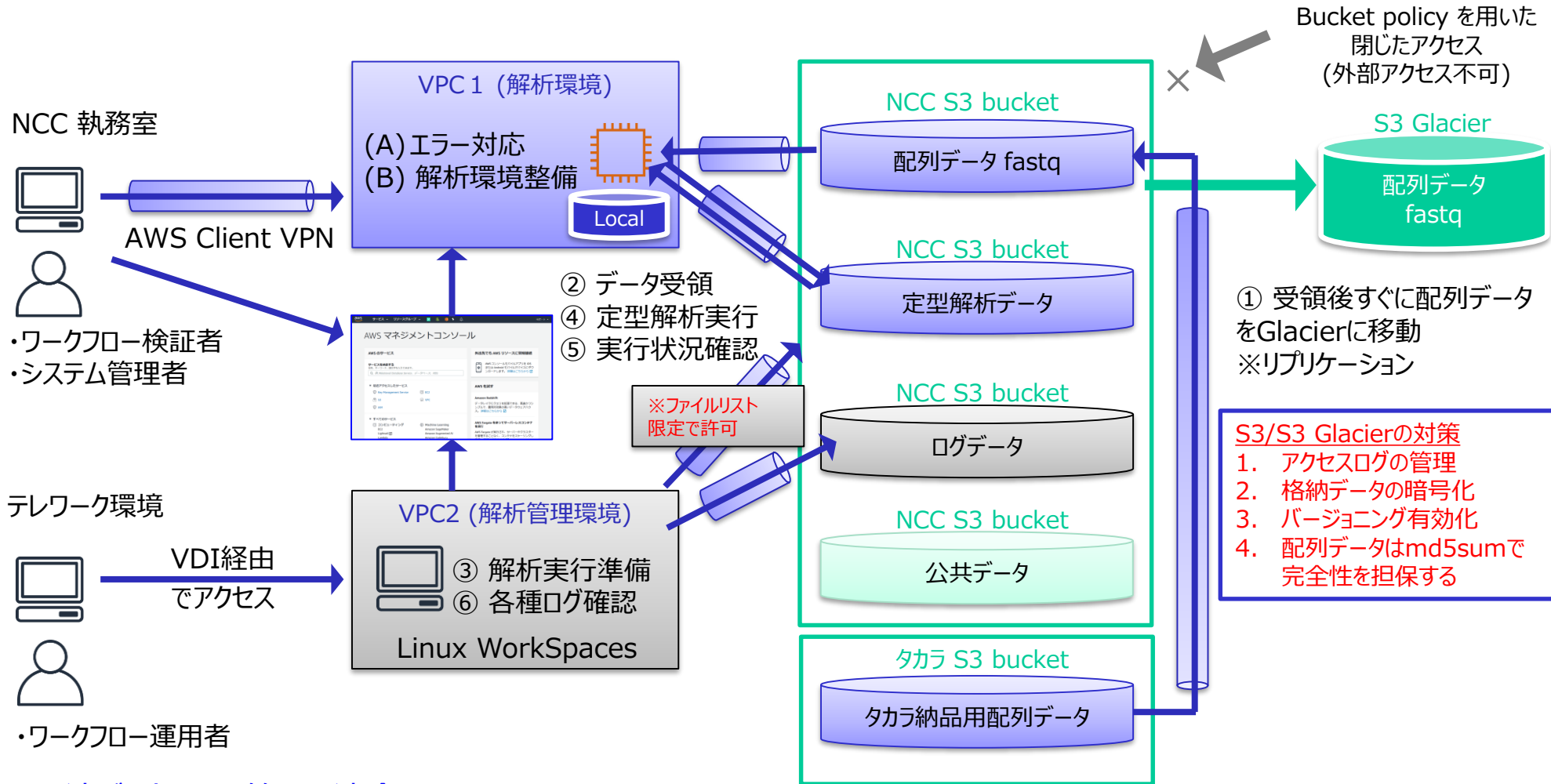
7. 上記6. を活用した個別の発想・技術・家系調査等に基づく研究

# 令和元年度トップダウン型調整費に基づく遺伝性腫瘍等の全ゲノム解析の成果概要

1. 症例登録（インフォームドコンセント）：複数の既存の研究・既存のIC 調整費の範囲
2. 上記のICの確認：公共DB登録、産業界の利用等・・・①制限共有可能を確認、倫理審査
3. 臨床情報収集・キュレーション・・・②AMED DSPの必須項目を確保。③「ファミリーカルテ」WGS版を作成、一部の症例では臨床遺伝学的に必要な詳細情報の収集・キュレーション開始。
4. シークエンスデータ収集・解析
  - シークエンス・・・④共通プラットフォームを構築し、目標を上回る3,247名の十分な質のデータを確保。
  - 統一化解析パイプラインの構築・・・⑤クラウドとオンプレミスを最適化したハイブリッド型で構築。
  - 統一化解析パイプラインでのデータ解析（変異コールまで）：一拠点・・・⑥達成、構造変異含む。
5. 遺伝性腫瘍Virtual Panelのアノテーション・キュレーション（医学的意味づけ）の基本システム構築
  - 遺伝性腫瘍多機関共同エキスパートパネル・・・⑦WGS仮想パネル用システムを構築。
  - Variant評価、患者・家族に伝える医学的アクション・・・⑧パネルデータを用いた共同EP実施。
  - ✓ 目標：がん以外を含む複数の施設・学会等の連携による全国的組織・・・⑨学会等に提案開始。
  - ✓ 米国ClinGen、英国GeCIP等の遺伝性腫瘍グループとの国際連携（準備）
6. 上記3. ～5. のデータシェアリング（データの保管と提供）・・・⑩令和元年度調整費のデータ基盤整備（スパコン連携）分担研究者に、DSPに基づいた臨床・ゲノムデータを提出する準備を完了。
7. 上記6. を活用した個別の発想・技術・家系調査等に基づく研究



# クラウドを活用した統一化解析パイプラインの構築



## ● 関連ガイドライン等への適合

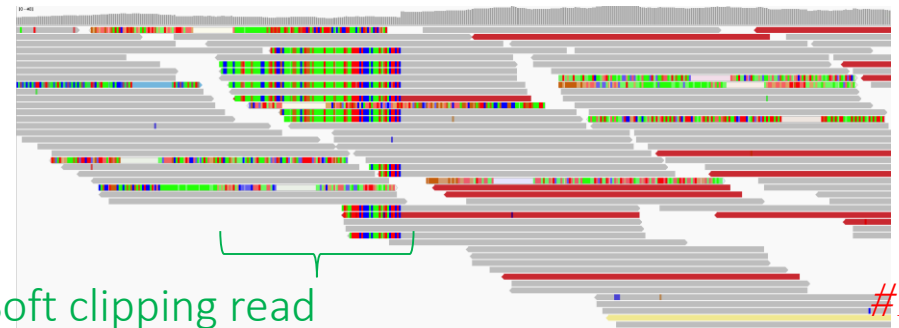
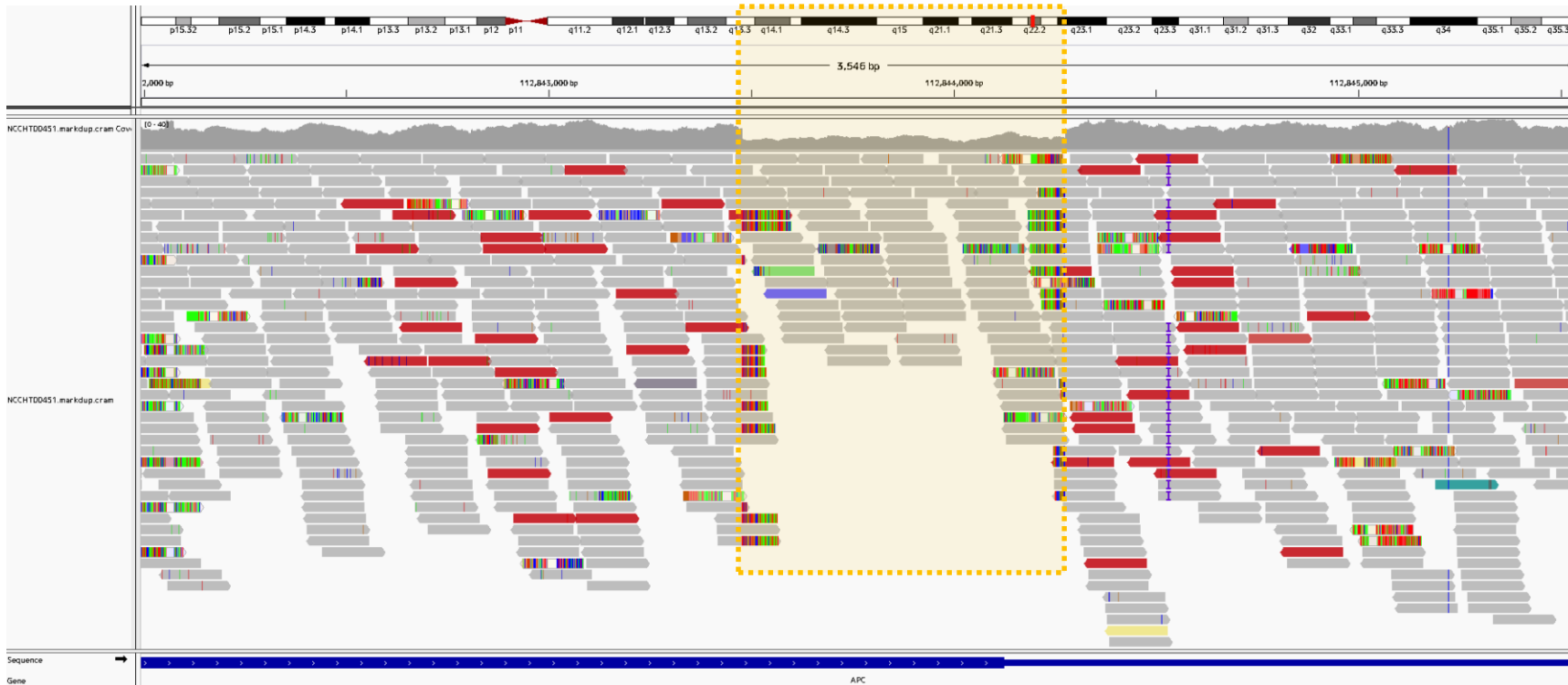
- 3省2ガイドライン (医療情報を取り扱うシステム向けガイドライン)
- NCC/ C-CATセキュリティ運用規程等

## ● テレワークへの対応

- 扱うデータのセキュリティレベルの明確化  
(テレワーク環境からは、解析ログの参照は可能だが、ゲノムデータの閲覧は不可とする等)

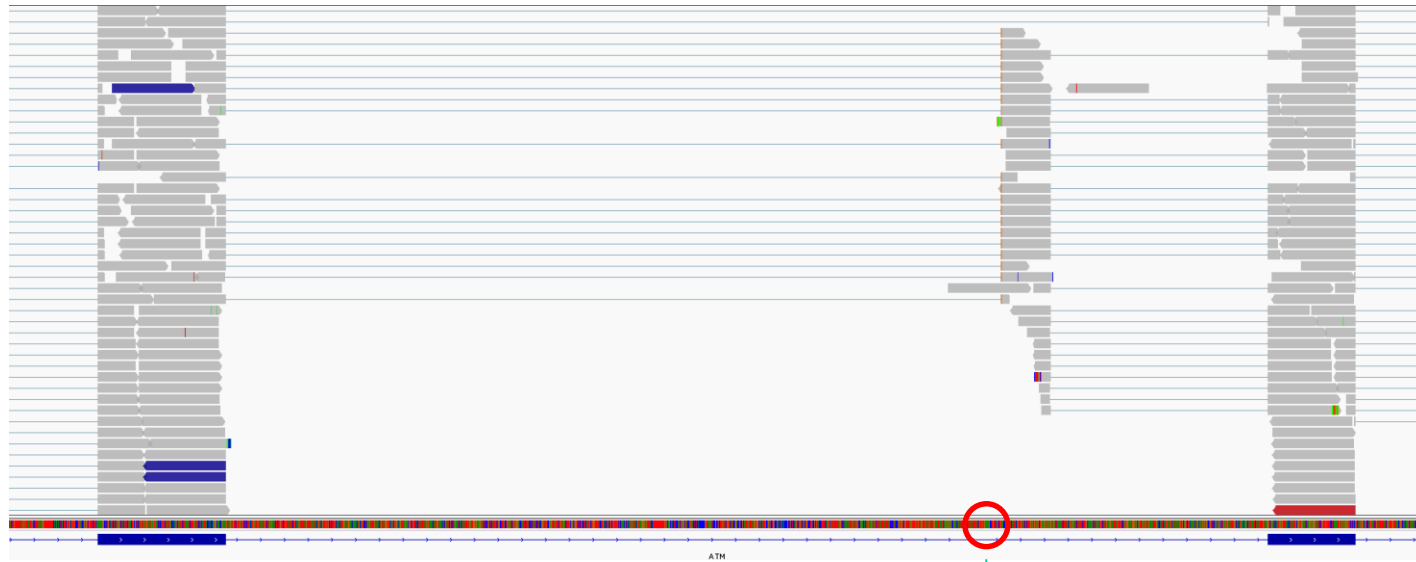
# 全ゲノム解析データによる新たな病的バリエーション同定の例

- 構造バリエーション
- Mobile element insertion
- スプライシングバリエーション

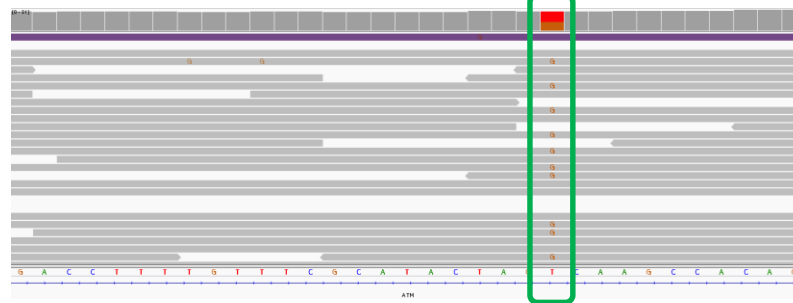


# 全ゲノム解析データによる新たな病的バリエーション同定の例

RNA-seq



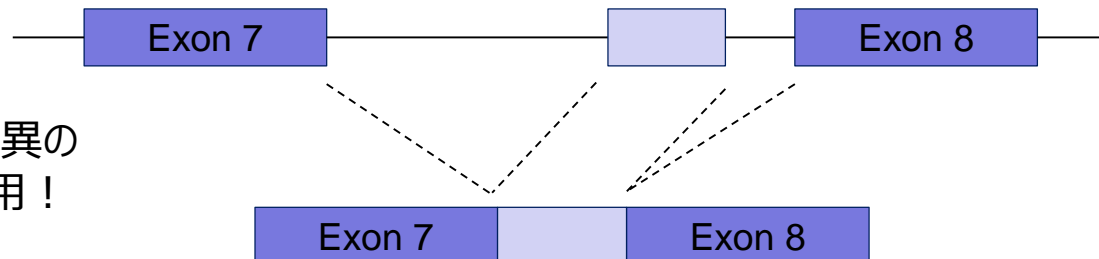
WGS



Splice acceptor motifからの「距離」

TACTAG | G 1  
↑  
TACTAG | T 2

RNAシーケンスとの併用は、変異の帰結を調べるためにも非常に有用！



# 令和元年度トップダウン型調整費に基づく遺伝性腫瘍等の全ゲノム解析の成果概要

1. 症例登録（インフォームドコンセント）：複数の既存の研究・既存のIC 調整費の範囲
2. 上記のICの確認：公共DB登録、産業界の利用等・・・①制限共有可能を確認、倫理審査
3. 臨床情報収集・キュレーション・・・②AMED DSPの必須項目を確保。③「ファミリーカルテ」WGS版を作成、一部の症例では臨床遺伝学的に必要な詳細情報の収集・キュレーション開始。
4. シークエンスデータ収集・解析
  - シークエンス・・・④共通プラットフォームを構築し、目標を上回る3,247名の十分な質のデータを確保。
  - 統一化解析パイプラインの構築・・・⑤クラウドとオンプレミスを最適化したハイブリッド型で構築。
  - 統一化解析パイプラインでのデータ解析（変異コールまで）：一拠点・・・⑥達成、構造変異含む。
5. 遺伝性腫瘍Virtual Panelのアノテーション・キュレーション（医学的意味づけ）の基本システム構築
  - 遺伝性腫瘍多機関共同エキスパートパネル・・・⑦WGS仮想パネル用システムを構築。
  - Variant評価、患者・家族に伝える医学的アクション・・・⑧パネルデータを用いた共同EP実施。
  - ✓ 目標：がん以外を含む複数の施設・学会等の連携による全国的組織・・・⑨学会等に提案開始。
  - ✓ 米国ClinGen、英国GeCIP等の遺伝性腫瘍グループとの国際連携（準備）
6. 上記3. ～5. のデータシェアリング（データの保管と提供）・・・⑩令和元年度調整費のデータ基盤整備（スパコン連携）分担研究者に、DSPに基づいた臨床・ゲノムデータを提出する準備を完了。
7. 上記6. を活用した個別の発想・技術・家系調査等に基づく研究

## 1. 目指すべきすがた：

- i. 各疾患の専門医が、専門領域の遺伝性疾患の診断と遺伝カウンセリングを提供できる。
- ii. その際、必要に応じて、ゲノム解析・遺伝学・遺伝カウンセリング等の専門家の支援を受けられる。

## 2. 必要な人材の要素：

- ① 当該遺伝性腫瘍で発生する臓器がんの診療の専門的知識・経験
- ② 遺伝医療の共通部分としての、ゲノム解析・遺伝学・遺伝カウンセリングの専門的知識・経験

## 3. 提案：

- 1) 上記1.の目指すべきすがたに段階的に到達するため、2.の①と②の人材の連携体制を構築する。
- 2) そのために、各医療機関の主治医等が、遺伝性腫瘍あるいはその疑い症例に出会い、判断に迷った場合等に、必要に応じて、気軽に相談できる「窓口」を設ける。
- 3) その「窓口」は、必要に応じて「多機関共同エキスパートパネル（EP）」を開催する。
- 4) 多機関共同EP「窓口」に求められる要素としては以下を含む：
  - a. 医療支援の仕組みとして行うこと。
  - b. 上記2.の①遺伝性腫瘍に見られる臓器がんの診療の専門家と、②ゲノム解析・遺伝学・遺伝カウンセリングの専門家、並びに各遺伝性腫瘍の拠点施設を含むメンバーリストを維持すること。
  - c. EPとしての責任を担い、かつ安定した運営ができること。現行のがんゲノム医療提供体制のEPの仕組みを進化させて適用するなど検討。

A) バリアントの検出法の確立：

1. 従来のtarget sequencingでは検出が難しかったバリアントのデータ解析パイプラインの確立
  - 構造バリアント
  - スプライシングバリアント
2. 日本人全ゲノム解析リファレンス（コントロール）データの活用
3. RNAシーケンシングのデータの統合、検証のための各種解析

確立 = 開発・構築と検証

B) バリアントの評価法の確立：

1. SNV/ short indelに対して、パネル検査等で用いていたアノテーション・キュレーションパイプラインの至適化・調整
2. 新たな構造バリアント・スプライシングバリアントのアノテーション法の確立
3. *In silico*データ解析の結果・予測の実験的検証
4. がん以外の難病や生活習慣病等の専門家も含む多機関共同エキスパートパネル
5. 中間高危険度群の臨床的妥当性・有用性の確立

C) 臨床現場に返す体制の確立：

1. 多機関共同エキスパートパネル（遺伝学的検査の前から随時相談できるネットワーク等）
2. 最先端の技術・情報と、改正医療法・臨検法の両立
3. 研究と診療の責任分界点・費用負担等

D) データの公開・共有による多くの研究者（民間を含む）の呼び込み：