

# 厚生労働科学研究費 がん対策推進総合研究事業研究班資料

# 全ゲノム解析等実行計画（山本班）に係る研究成果 報告

柴田 龍弘

東京大学 医科学研究所  
国立がん研究センター

# ○事業概要

## 事業の目的

本研究は、がんの全ゲノム解析の先行解析を行うにあたり、国内のがん組織等が保管されているバイオバンクにおけるインフォームドコンセントの内容、臨床情報の付随状況等を調査し、難治性がん（膵がん・白血病）並びに希少がんの試料を用いて、バイオバンク保管試料・シーケンス解析ワークフロー並びに新規技術について評価・検討し、一部パイロット解析を行うことを目的とする。

## 分担研究者

国立がん研究センター：柴田 龍弘、間野 博行、白石 友一、平田 真

京都大学：小川 誠司

東京大学先端技術研究センター：油谷 浩幸

東京大学 新領域：鈴木 穰

東京大学 医科学研究所：武藤 香織

早稲田大学：横野 恵

# Deep whole genome sequencingによる depthの評価

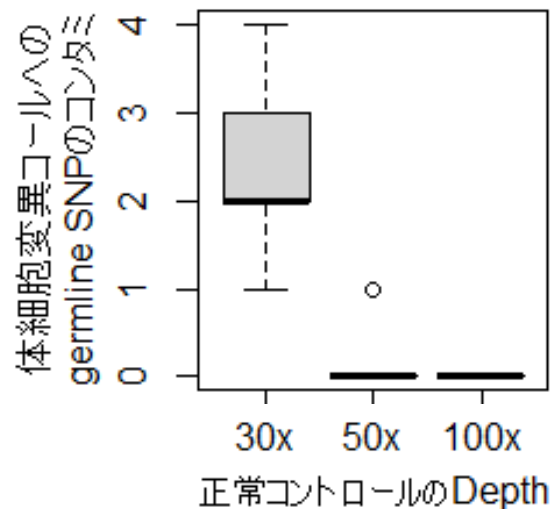
## 方法

検体：大腸癌と正常組織  
(5ペア、10検体)

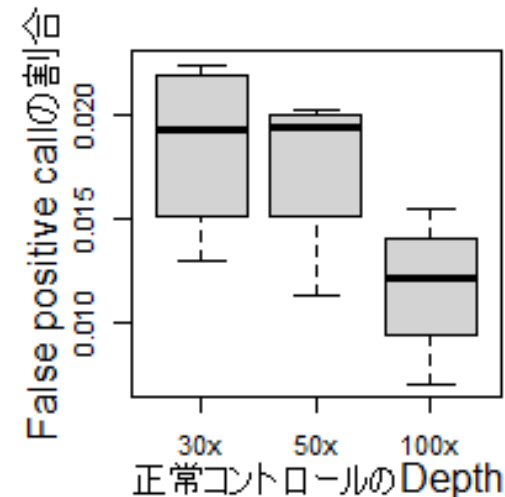
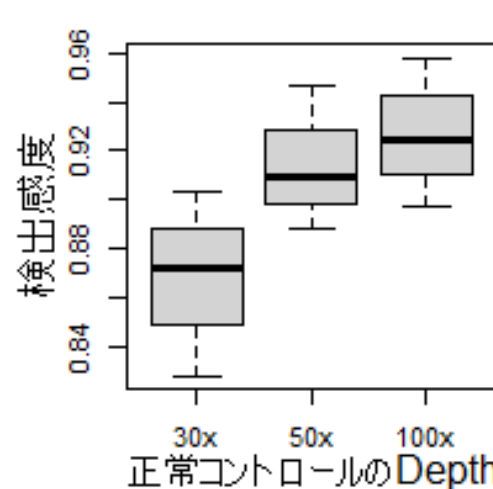
PCR Freeでライブラリ作成  
Illumina社 NovaSeq6000で  
シーケンス

## Depthの影響

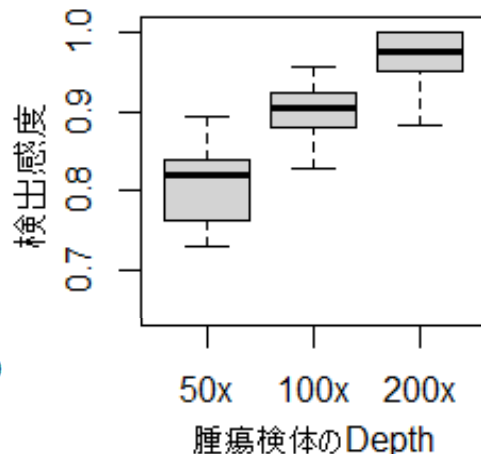
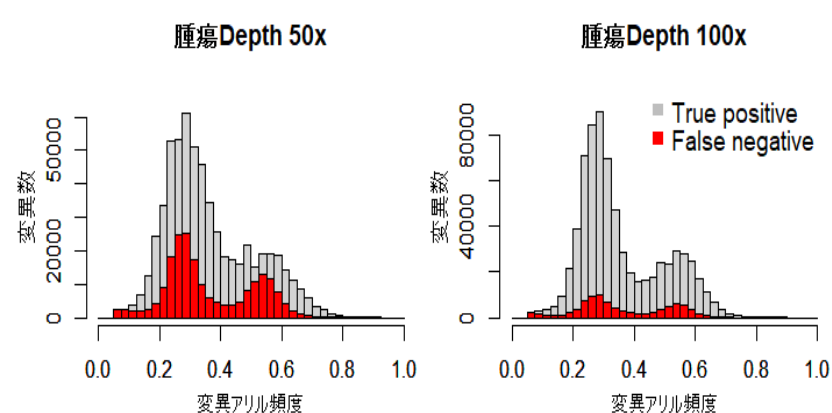
① Germline SNPは30xで除去可能



② 変異(VAF>5%)検出性能は正常Depth 50-100xで良好

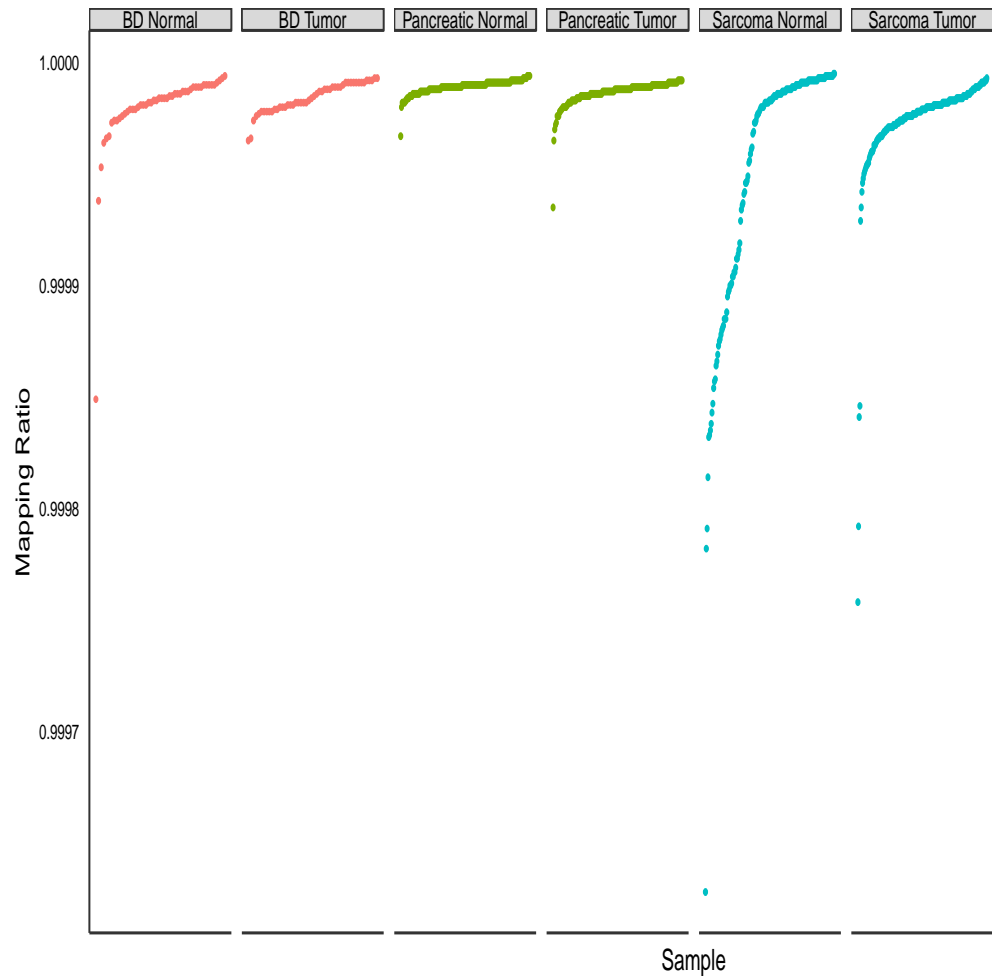


③ 変異(VAF>5%)検出性能は腫瘍Depth 100-200xで良好

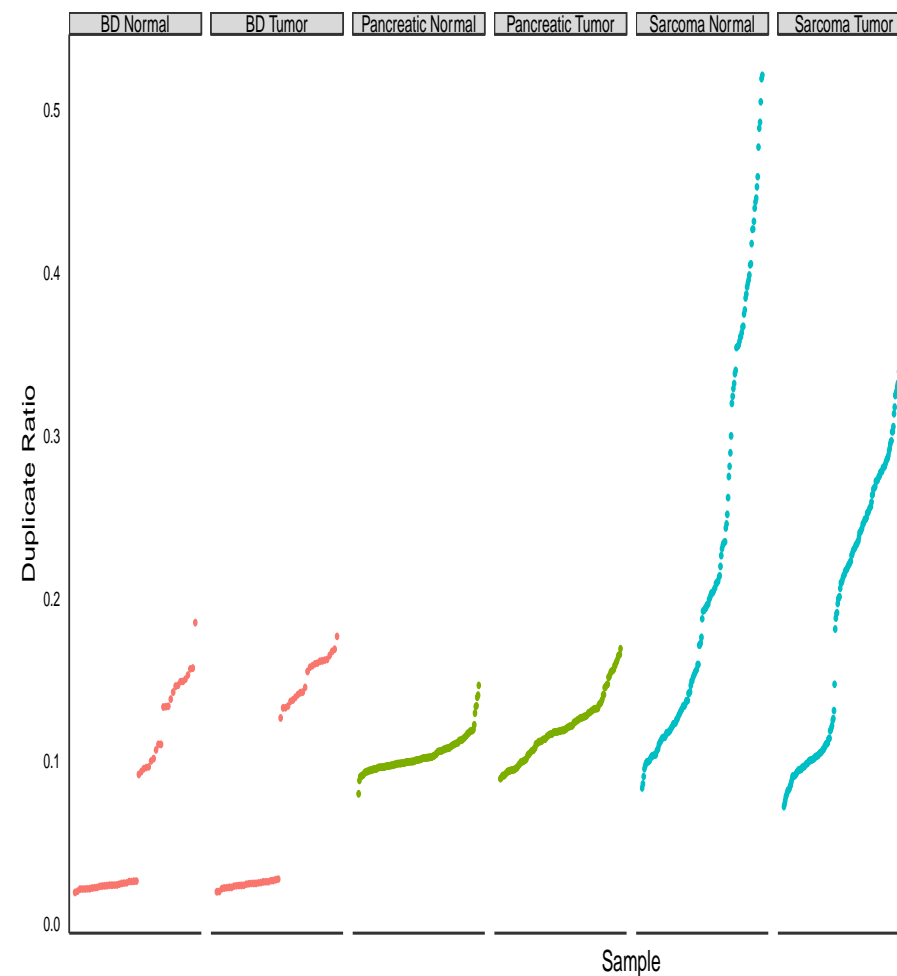


正常Depth：50x強  
腫瘍Depth：100~200x  
のデータを確保することで腫瘍内サブ  
クローン ( $\geq 5\%$  VAF)を含めた遺伝子変  
異が高感度に検出可能となった。

各コホートのアラインメント率



各コホートのPCR重複率



全ゲノム解析で使用しているものと同様のpipelineにて解析を行った。Sarcomaサンプルにおいて、PCR増幅率が高いものが散見された。

# 骨軟部腫瘍WGS解析対象症例のClinical backgrounds

## 骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム

国立がんセンター (NCC)  
 神奈川県立がんセンター (KCC)  
 栃木県立がんセンター (TCC)  
 その他施設

160 症例

腫瘍組織(T): 凍結  
 正常組織(N): 凍結 (手術時余剰検体)  
 /血液 (バイオバンク)

DNA(N, T pair)  
 RNA(T)

・ WGS解析 (N 160, T 196\*\*)  
 ・ RNAseq解析 (T 162\*\*)  
 \*\* 再発、転移検体等を含む

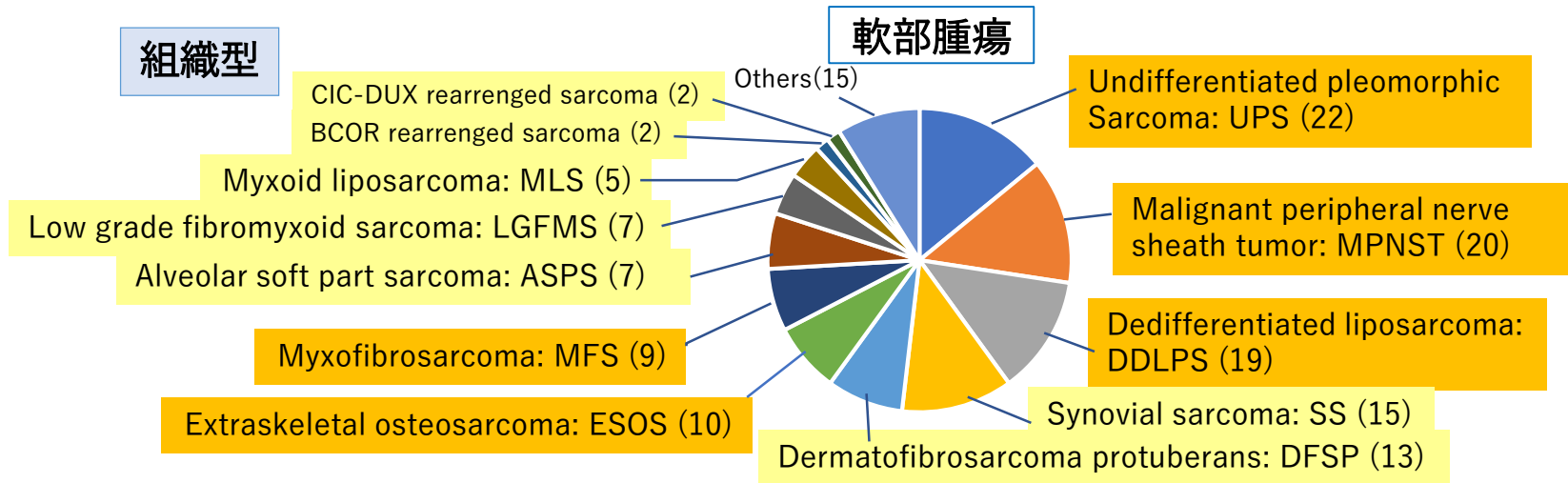
## 医療機関別症例数

施設	症例数
NCC	122
TCC	7
KCC	9
others	22

## 臨床情報概要

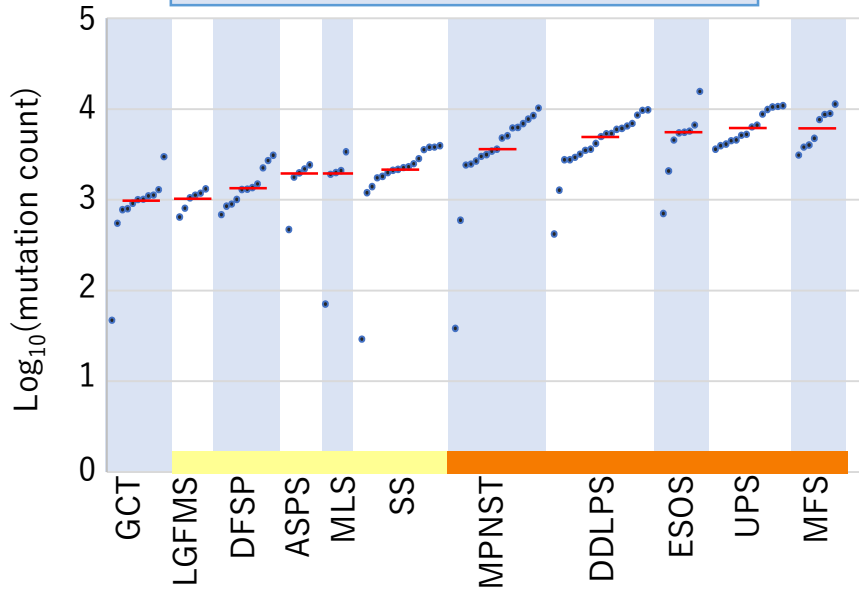
臨床情報 (*KCC/Archive含まず)	症例数
骨/軟部	骨 19 軟部 110
年齢 (中央値)	4-93 (49)
性別	男 71 女 58
経過観察機関 (中央値) (カ月)	1-163 (39)

## 組織型



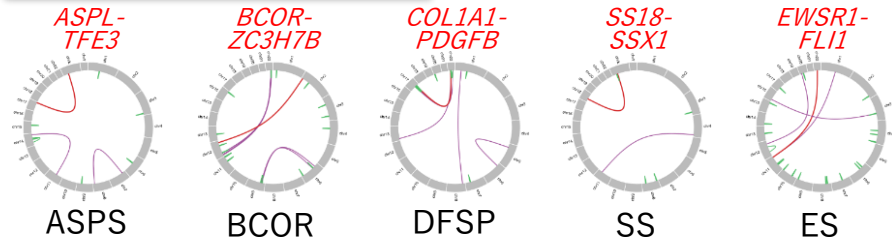
# 骨軟部腫瘍における組織横断的体細胞遺伝子変異解析

Frequency of somatic mutations

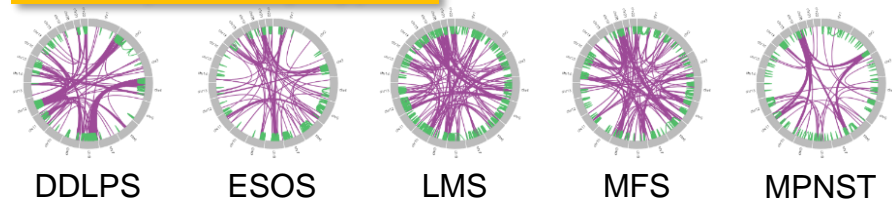


Structural variation

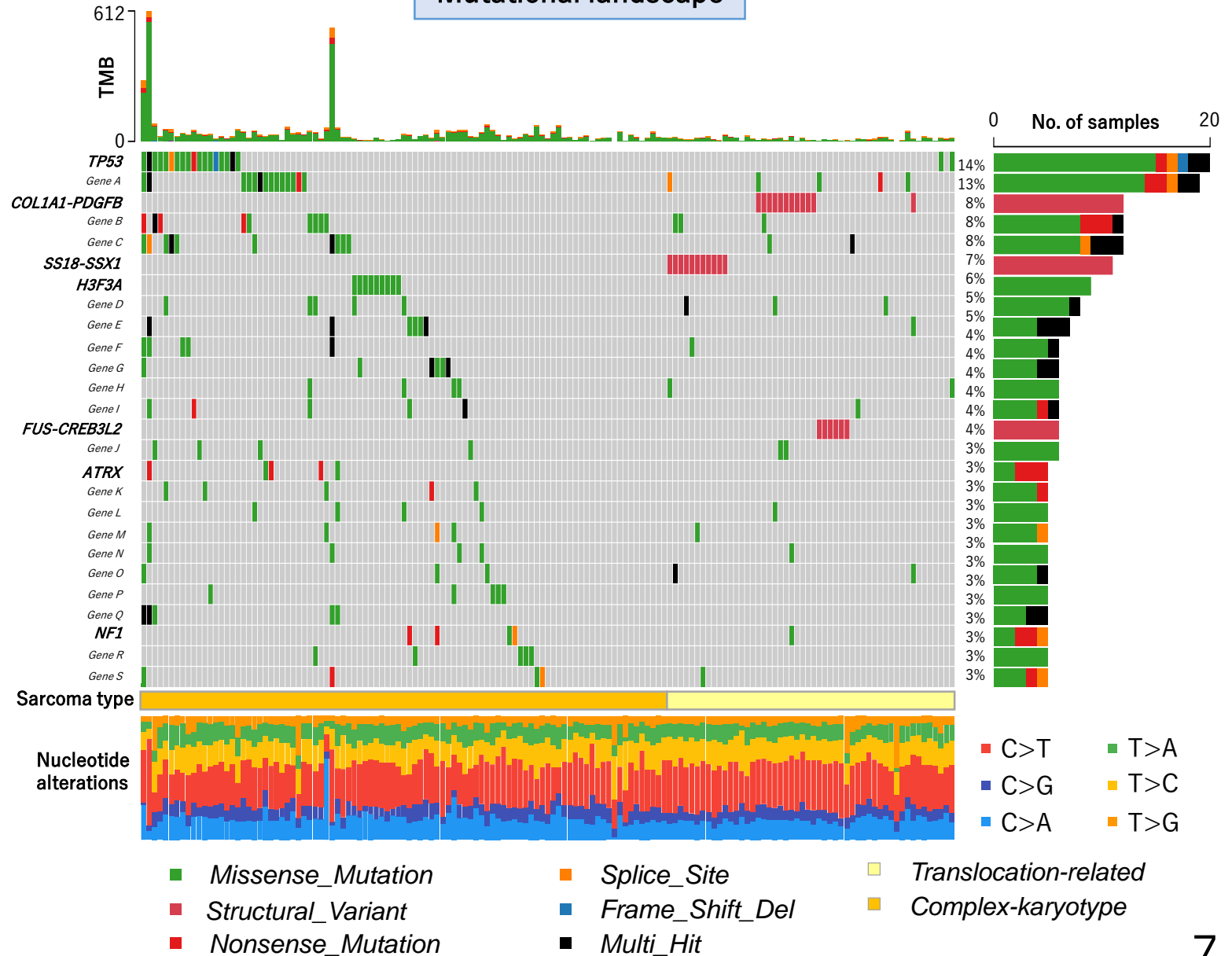
Translocation-related



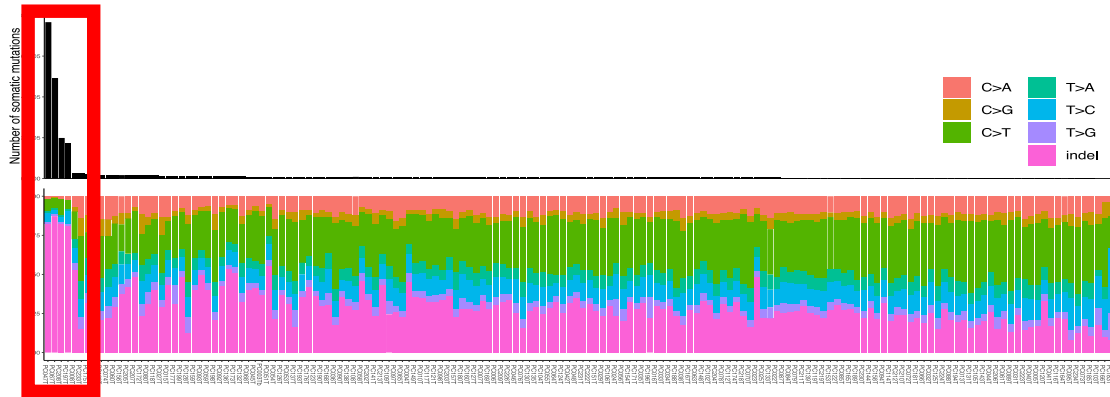
Complex-karyotype



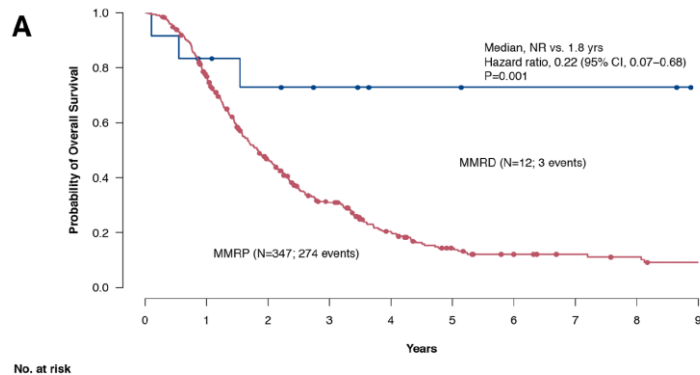
Mutational landscape



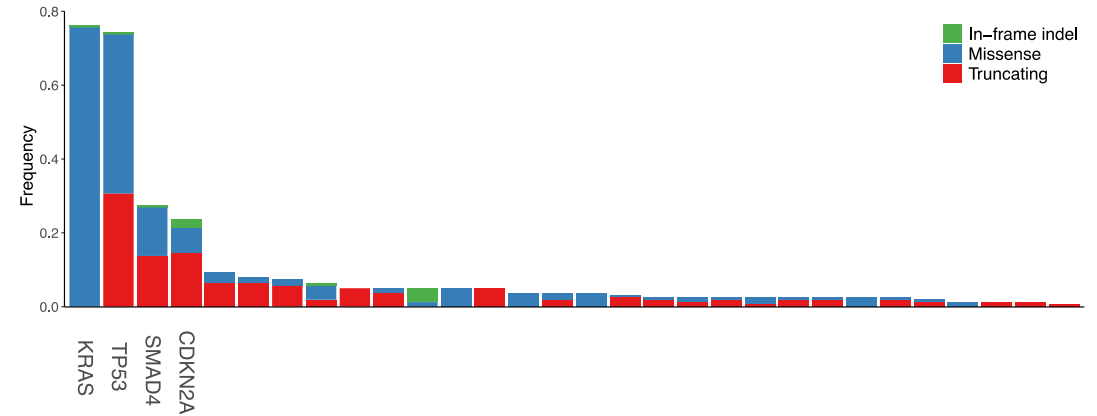
# 膵がんにおけるゲノム変異全体像



変異数は平均17,085(中央値5,932)であった。  
 Indelを含めた高度変異集積を認める症例を4例認めた。  
 これらの症例はいずれも治療後3年以上経過し、再発はない。



Grant RC, et al. (Gut 2021)においても、高度変異膵癌は**予後良好**であることが報告されている。また**免疫チェックポイント阻害剤に対する反応**についてはまだ十分な評価は得られていない。



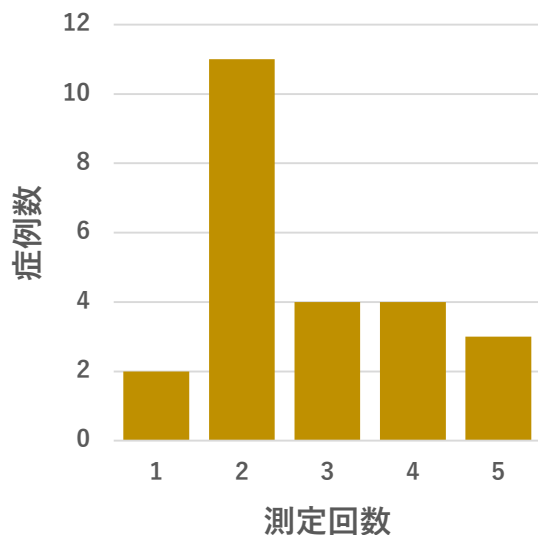
既報と同じくKRAS/TP53/SMAD4/CDKN2A変異がトップ4を占めたが、それ以外のドライバー遺伝子については欧米からの報告との違いも見られた。  
 Actionableなドライバー変異としてBRAF p.V600E変異等が同定された。



# 経時的造血器腫瘍サンプル解析によるクローン構造変化の解明

## 造血器腫瘍 25 症例 (70 腫瘍検体+25 正常)

疾患	症例数
ALL	1
AML	7
CML	1
MDS	14
MDS/MPN	1
MPN	1
<hr/>	
	25

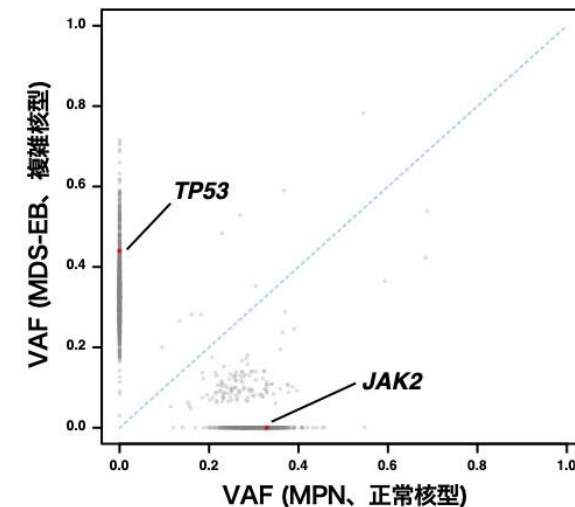


- 複数回 全ゲノムシーケンスを行った23症例のうち 40% (9/22) でサブクローンの入れ替わりを認めた。
- サブクローンの入れ替わりを認めた9例のうち4例では、**標的シーケンスで検出可能なドライバーの獲得を認めなかった。**

## MPNに続発したMDSの例

MPの経過中に、MDS-EBを発症した症例。

MDS発症に伴い、JAK2変異クローンが縮小し、TP53変異クローンが出現している。



## MDS経過中のクローン交代

その後の経過中に、標的シーケンスで得られるドライバー変異では説明不可能なクローンの消退と出現を、全ゲノムシーケンスによって捉えることができた。

