

厚生科学審議会科学技術部会 第1回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

2021年5月14日（金） 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計画について

1. 位置づけ・目的
2. 研究計画概要・進捗状況
3. 今後の主な論点

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

疾病を有する者(がん患者)のゲノム解析 (発がんの原因遺伝子特定に向けた全ゲノム解析)

概要

がんの原因は、「遺伝素因」と「環境要因」である。遺伝素因が大きい遺伝性腫瘍は、現在健康でも発がん超危険度群であるとともに、そのリスクが子孫に遺伝し得ることから、ゲノム情報に基づく個別化予防の最優先課題である。遺伝性乳がん・卵巣がん症候群、リンチ症候群などの代表的遺伝性腫瘍の他、それら既知の疾患では必ずしも説明できないが、遺伝素因が強く疑われる症例も多い。全ゲノム解析により、①既知の原因遺伝子に病的変異が同定できていない症例の原因遺伝子の同定や、遺伝性腫瘍の症状の多様性に関連する遺伝子を発見するとともに、②遺伝素因が疑われる若年(AYA世代)がんの原因遺伝子等の探索を行うための基盤的情報と体制を確保し、将来的に未知の遺伝性腫瘍の発見や、治療・予防法開発に結びつける。

具体的内容

【背景となる事実】

成長戦略、骨太の方針(2019年6月)を踏まえ、令和2年度から開始する次期の健康・医療戦略のもと、ゲノム医療の実現に向けた取り組みをより一層推進していくため、10月23日の第1回ゲノム医療協議会において、がん患者のゲノム解析のなかで、発がんの原因遺伝子特定に向けた全ゲノム解析を行うことが示された。我が国はがん遺伝子パネル検査についてはいち早く、R元年6月に保険適用としたが、遺伝性腫瘍については保険診療での対応が遅れている。日本人に対する予防・先制医療を強力に展開する、世界最先端のデータと知識を構築するためには、全ゲノム解析が必要である。

【要求理由】

本研究は、調整費で手当することで、遺伝性腫瘍の全ゲノム解析を、拠点を構築して、集中的・効率的に実施することにより、がんの超高リスク集団に適確な予防や治療法などをいち早く届けるための、後に続くべき様々な研究に基礎的情報と体制を提供する。10万人全ゲノム検査の対象疾患の選定等にも活用できる。

【研究内容】

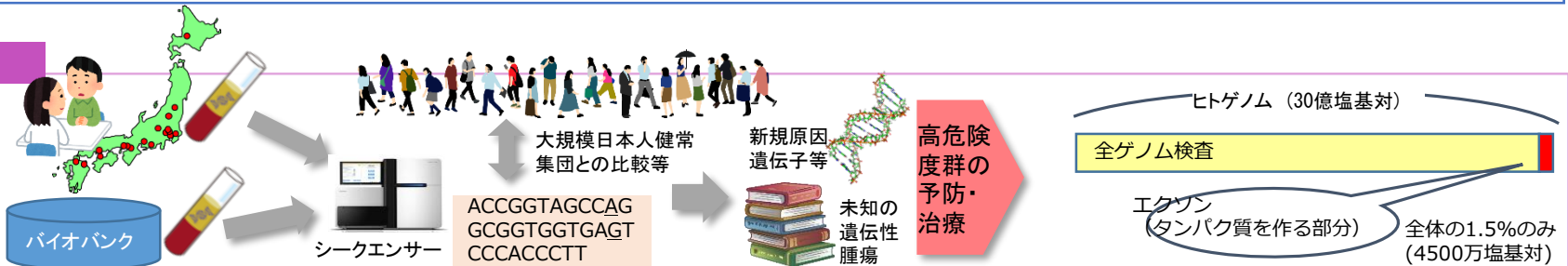
- ①全国のがんの遺伝医療の現場で、遺伝性が疑われる患者とその血縁者、及び②若年がん(39歳以下)患者の合計約3,000症例を対象とする。
- ①は遺伝性乳がん・卵巣がん症候群、リンチ症候群、家族性大腸がんを含め、様々な遺伝性腫瘍の患者(疑いも含める)およびその血縁者の末梢血の全ゲノム解析を行う。②はバイオバンク等に保管されている39歳以下の若年がん患者の末梢血の全ゲノム解析を行う。異なる特性の2つのコホートを、大規模日本人健常人集団のゲノム解析結果と比較検討する二重の戦略により、従来得られなかった質・量のデータを取得し、個人情報等に十分配慮した適切な方法で、研究開発のために共有する。

【期待される効果】

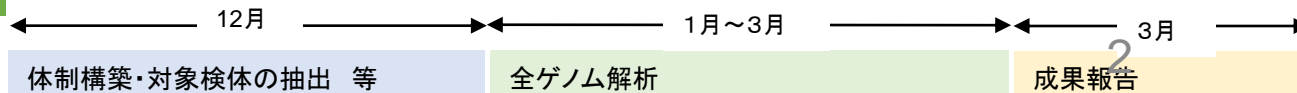
未診断症例の解決、我が国に特徴的な未知の遺伝性腫瘍あるいはサブタイプの同定、遺伝性腫瘍の症状や転帰の多様性を説明する新規遺伝素因の解明等に貢献する基盤情報・体制が構築され、従来の方法では達成できなかった突破口を切り拓く。その結果、ゲノム情報に基づく個別化予防・治療の革新に結びつくことと期待できる。

説明図

- ① 全国の遺伝相談外来から、遺伝性腫瘍疑いの患者さん
- ② 遺伝素因が想定される若年・AYA世代がんの患者さん

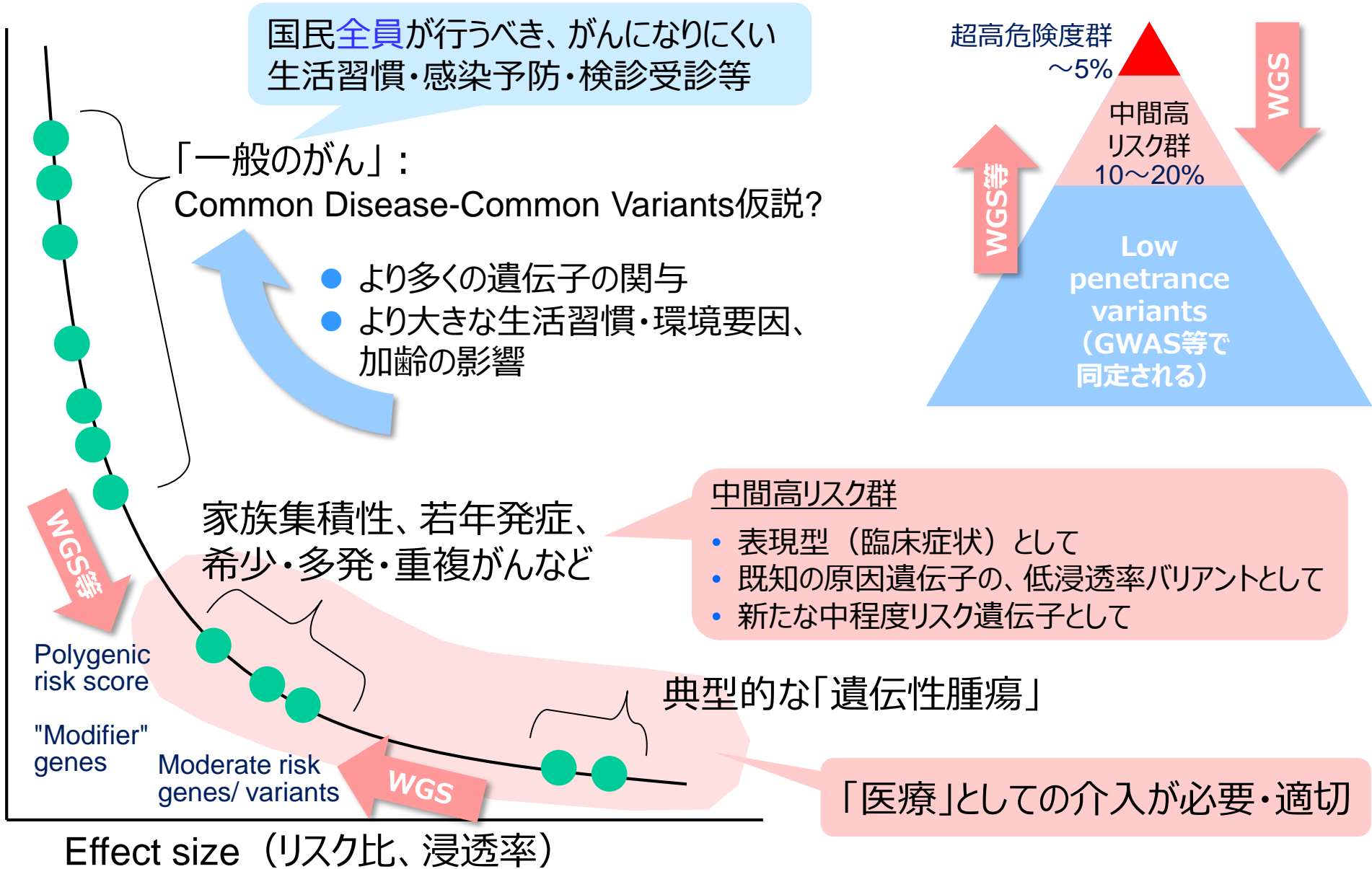


年度内の工程



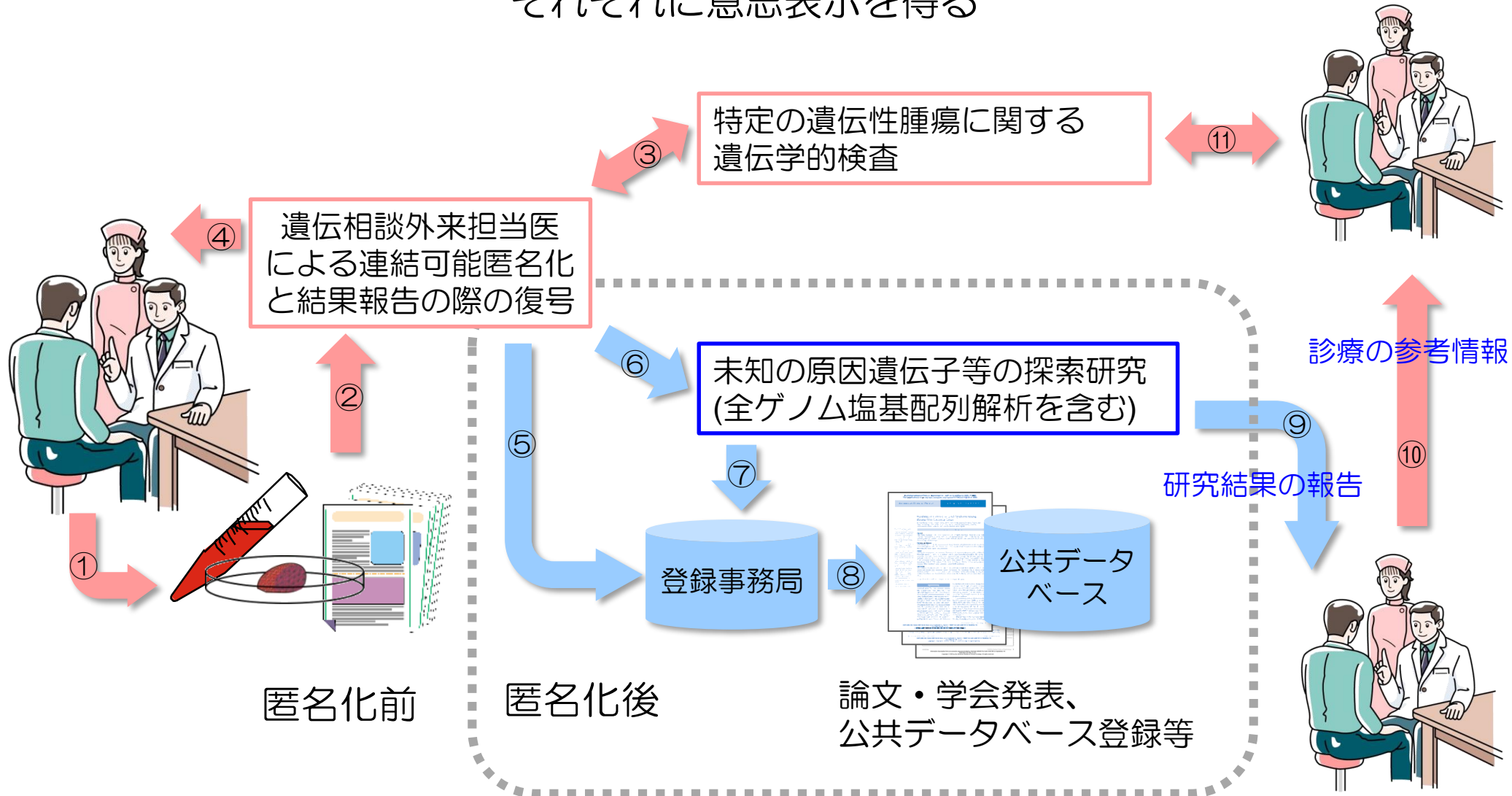
遺伝素因の構造：「一般のがん」と「遺伝性腫瘍」のリスクの、より連続的な見方

集団中のアレル頻度



遺伝性腫瘍「汎用プロトコール」の基本構造

遺伝相談外来担当医が、**診療部分（ピンク）**と**研究部分（青）**を同時に説明し、それぞれに意思表示を得る



厚生科学審議会科学技術部会

第1回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

2021年5月14日（金） 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計画について

1. 位置づけ・目的



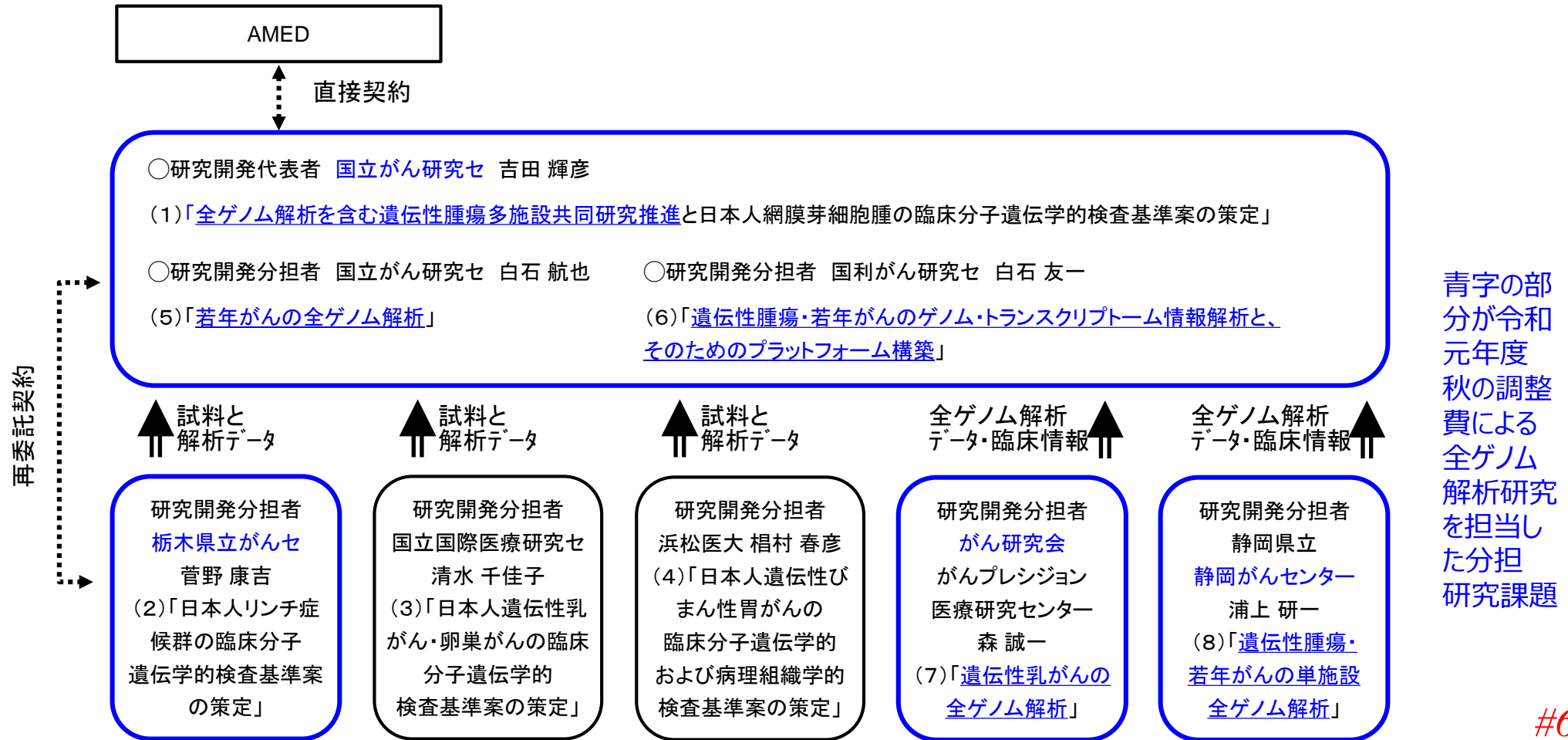
2. 研究計画概要・進捗状況

3. 今後の主な論点

研究組織

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

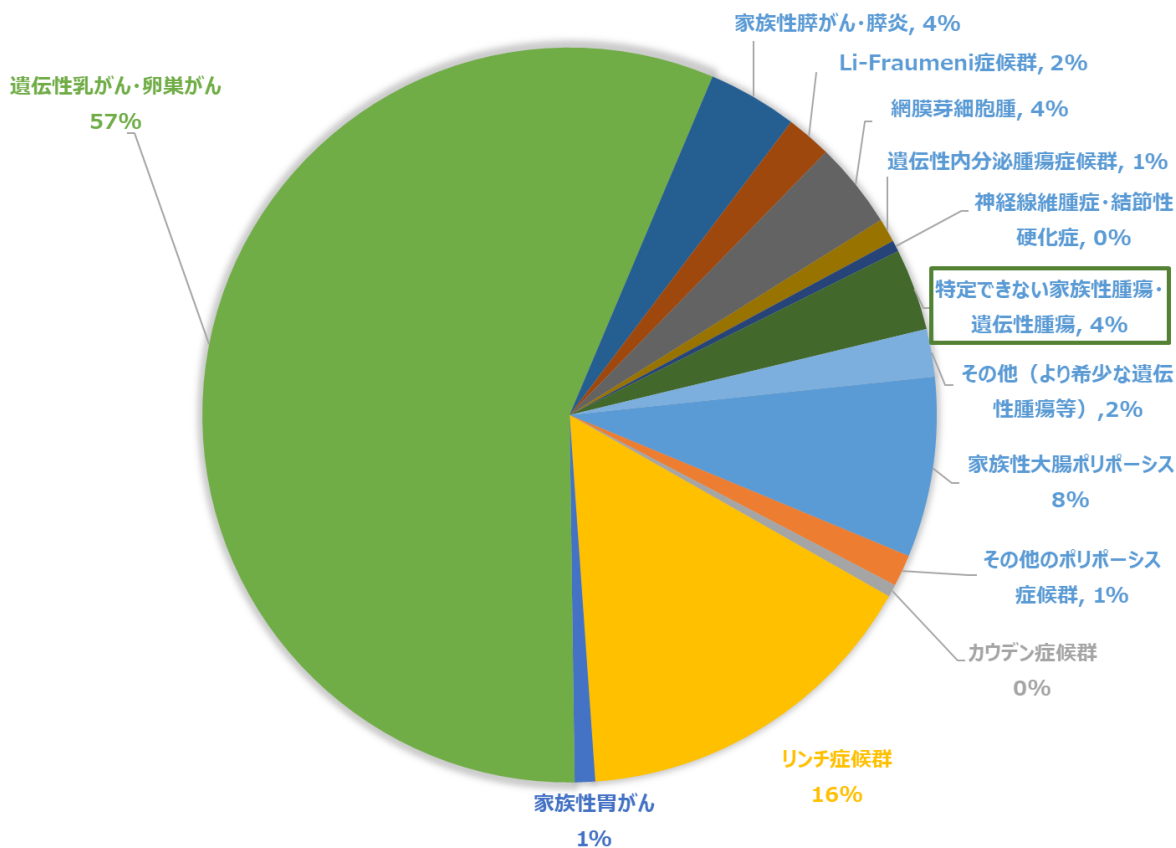


1. 症例登録（インフォームドコンセント）：複数の既存の研究・既存のIC
2. 上記のICの確認：公共DB登録、産業界の利用等
3. 臨床情報収集・キュレーション
4. シークエンスデータ収集
 - シークエンス（コスト・納期・品質管理を考慮し外注が基本）：複数拠点
 - 統一化解析パイプラインの構築
 - 統一化解析パイプラインでのデータ解析（変異コールまで）：一拠点
5. 遺伝性腫瘍Virtual Panelのアノテーション・キュレーション（医学的意味づけ）体制構築
 - （商用）知識データベースを用いた自動化されたアノテーション
 - 遺伝性腫瘍多施設合同エキスパートパネルによるキュレーション
 - ✓ 目標：複数の施設・学会等の連携による全国的組織（体制基盤）
 - ✓ 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）：一拠点（クラウド含む）
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
 - 細胞や動物モデルを用いた変異の機能解析など

調整費の範囲

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。

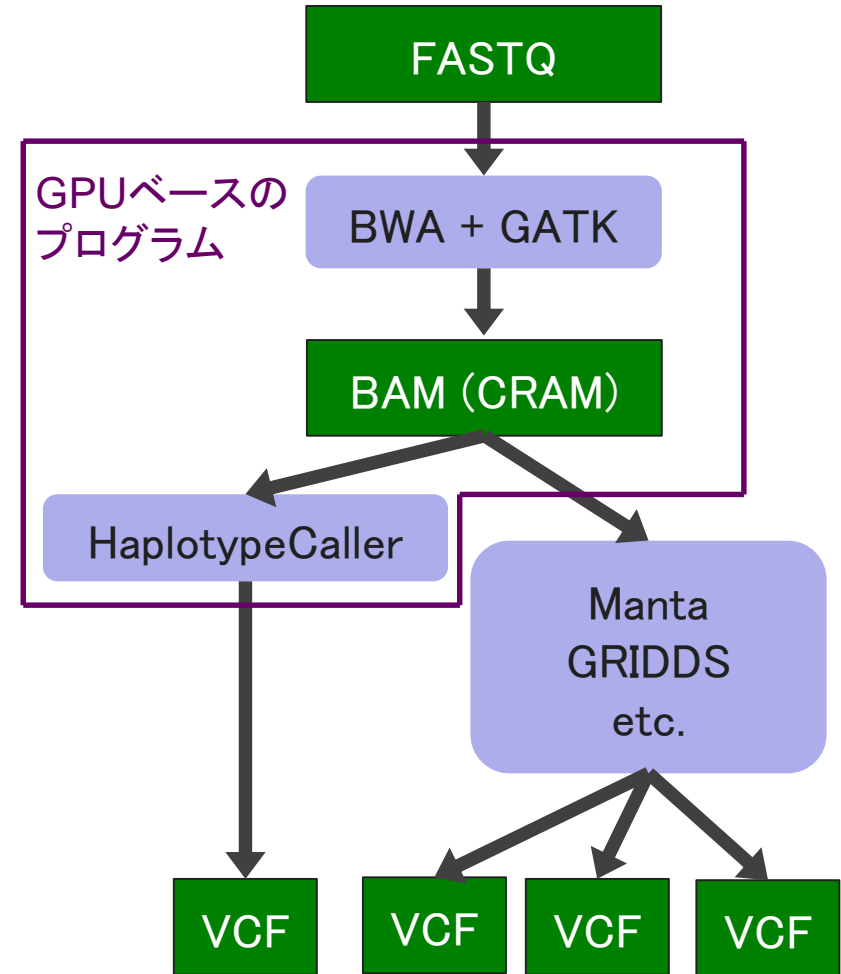
従って診断はあくまでも「疑い」ととどまる症例が多く含まれている。

○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（83%）であった。

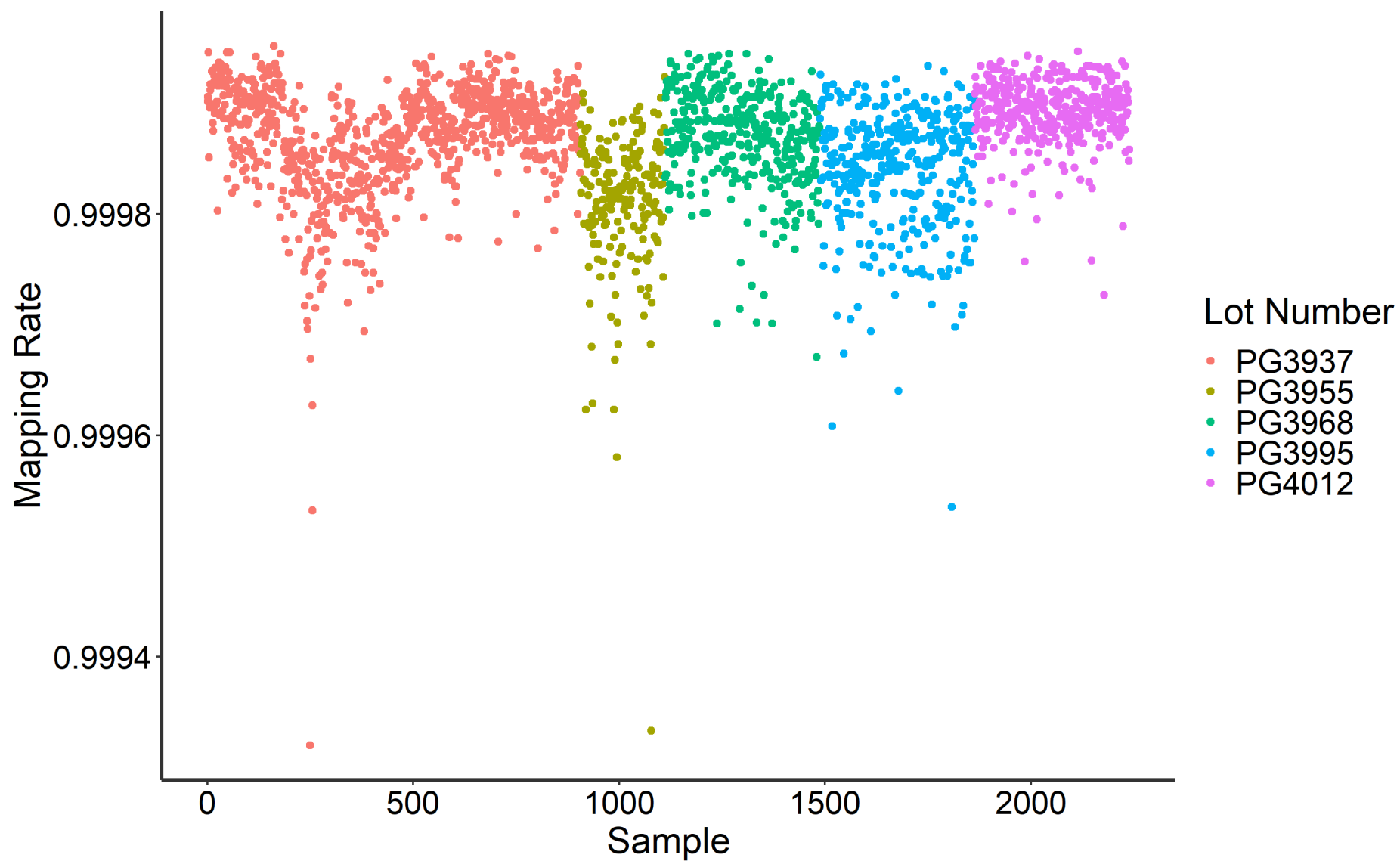
○一方、遺伝性腫瘍については、乳がん・大腸がん・胃がん・網膜芽細胞腫・ポリポージスの方が約80%を占めること、治療が一段落されてから遺伝について検討される方も多いことから、診断時ではなく、がんサバイバーの生存割合も勘案すると、全体では少なくとも70%以上の方が生存されていると推定される。

生殖細胞系列の全ゲノムシーケンスデータの統一解析パイプラインの構築

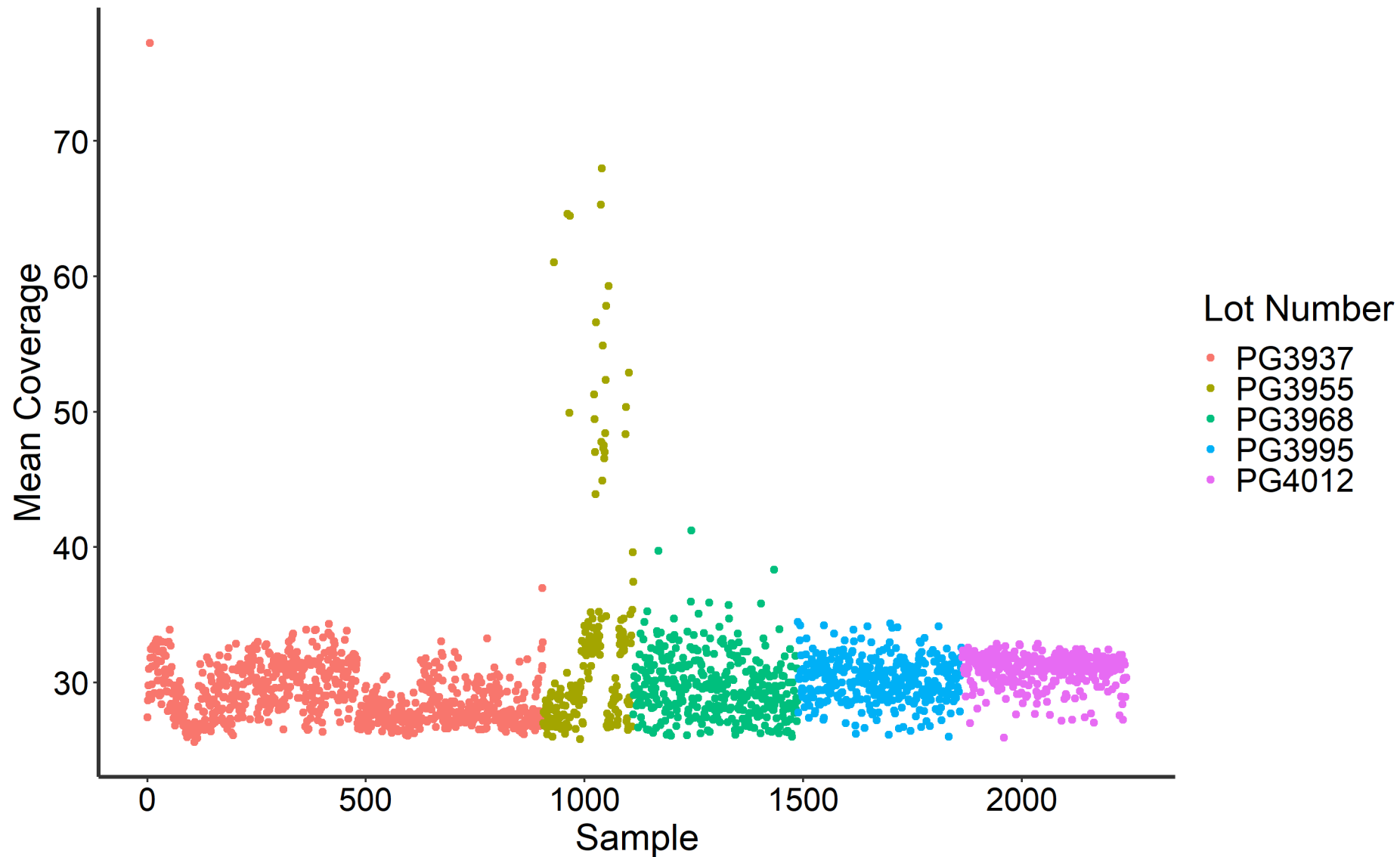
- クラウドとオンプレミスの両方で実行可能。
- GPUの利用による高速化が可能。
- 特に構造異常の検出については、複数のソフトウェアでの解析を実行。
 - 複数のソフトウェアの手法を統合的に利用することが一般的。
- クラウド上での計算コストの最適化。
 - モジュールごとに最適な仮想マシンのスペックの選択を行う。
 - スポットインスタンスの利用。
- オープンソースで管理。



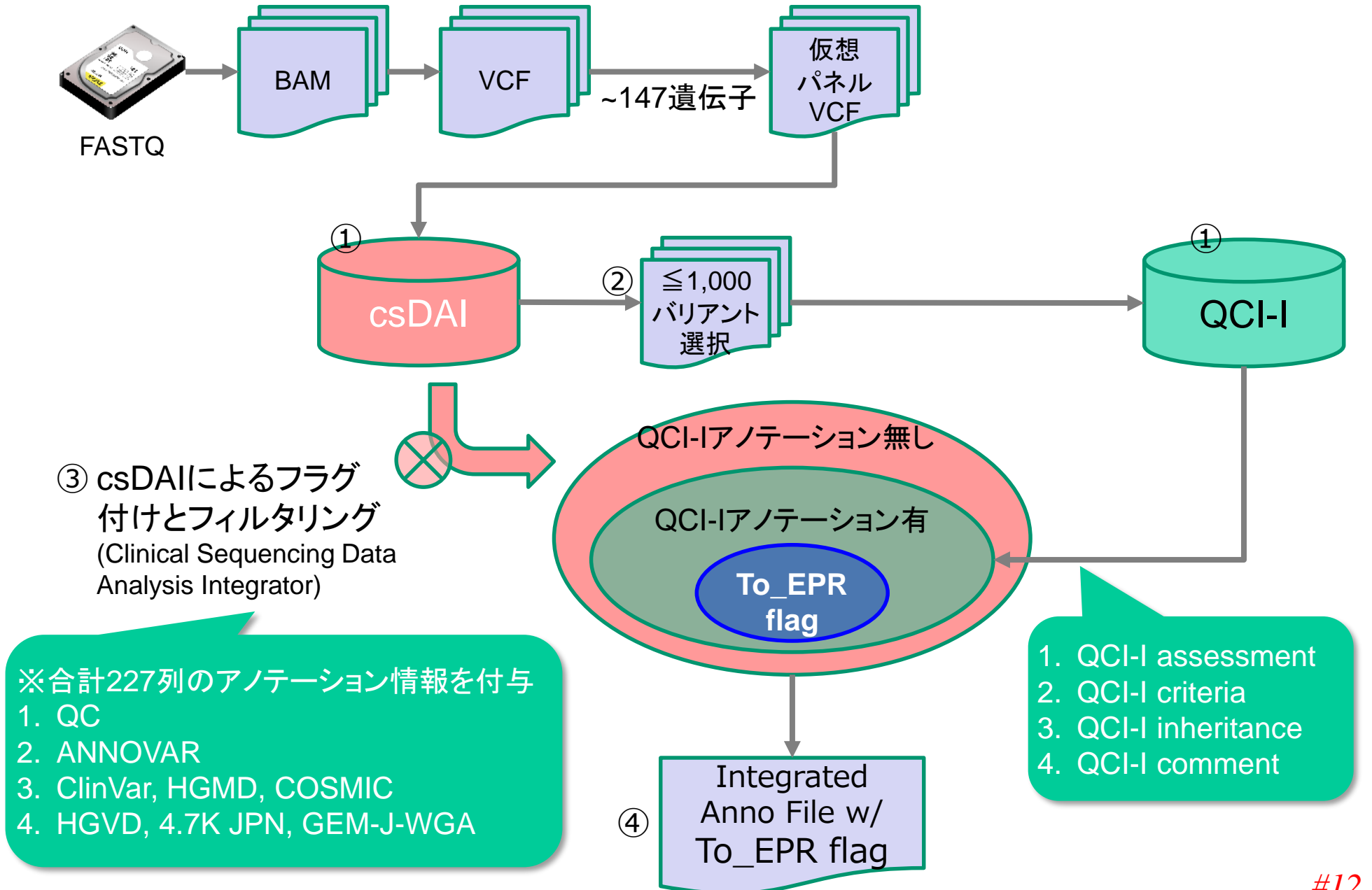
全ゲノム解析データの基本解析：リファレンスゲノム配列へのマップ率

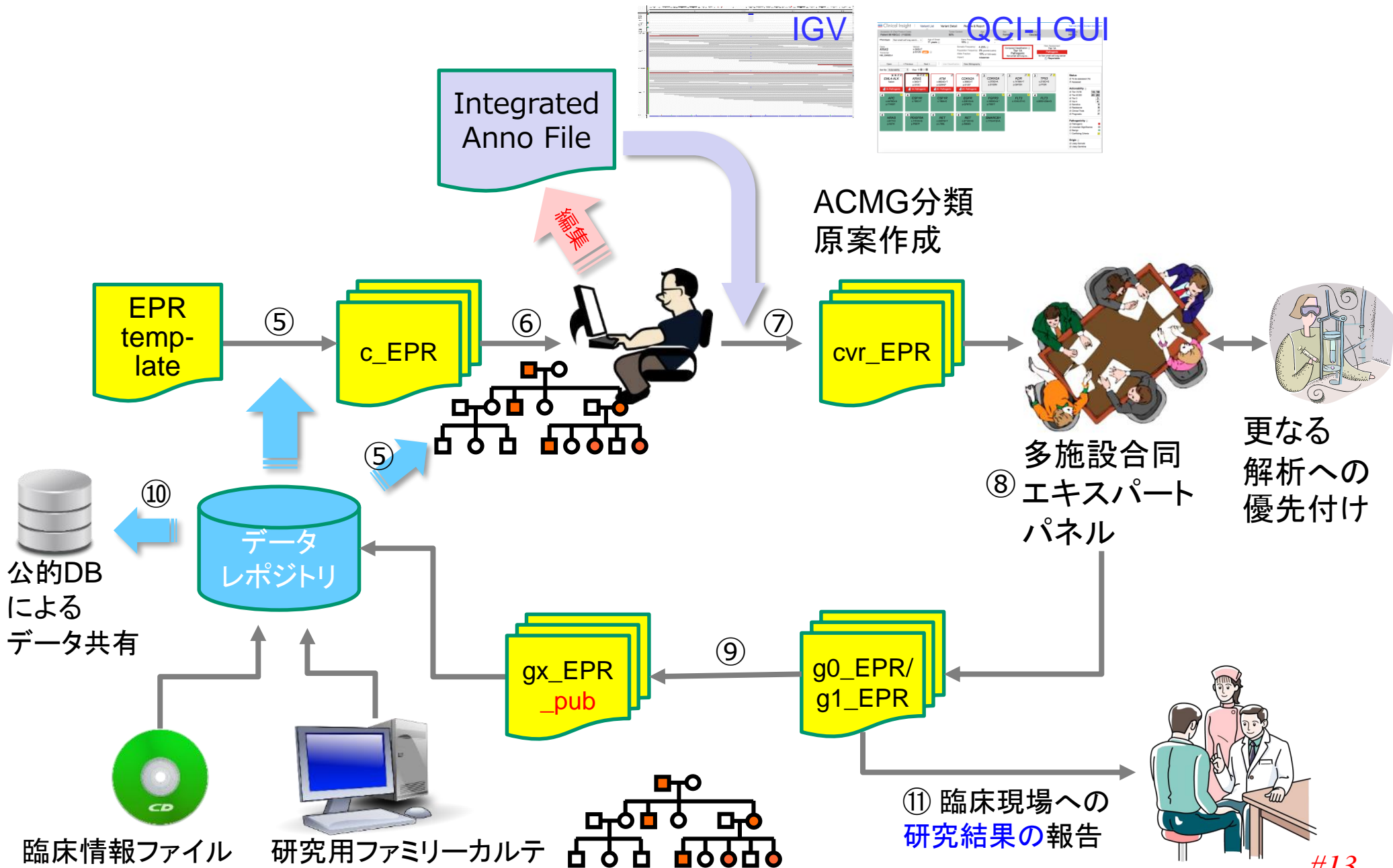


全ゲノム解析データの基本解析：平均カバレッジ



FASTQ～仮想パネルVCF～統合アノテーションファイル (IAF)





厚生科学審議会科学技術部会

第1回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

2021年5月14日（金） 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計画について

1. 位置づけ・目的

2. 研究計画概要・進捗状況



3. 今後の主な論点

A) バリアントの検出法の確立：

1. 従来のパネル検査等の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構築
 - 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

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施設合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構築：

1. 改正医療法・臨検法対応
2. 研究と診療の責任分界点・費用負担

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：