実践編

がんの全ゲノム解析

令和5年度

目次

用語の前提

本テキストでは下記に基づいて説明する。

- **多様性**：variantに対応した和訳として使用する。variantは、例えばリファレンスゲノムと比較した際に見つかるゲノムの違いやがんゲノムで生じている後天的な変化の両方の意味を持つ言葉である。特に、先天的な変異は生殖細胞系列変異、後天的な変異は体細胞変異と呼ばれる。mutationはpathogenic variant/likely pathogenicのvariantを示し、SNPsはbenign/likely benignのvariantを示す。

  【参考】日本人類遺伝学会　遺伝学用語改訂のお知らせ
  （https://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/08/d5fdc84ae83d3a9a6627b7ac249e4db0.pdf）

- **多型**：polymorphismに対応した和訳であり、一般集団において1%以上のアリル頻度で見られる変異を表すことが多い。SNPは一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism）を示す。

- **CNVとSV**：Copy Number Variant/Copy Number VariationとStructural Variant/Variationの略語とする。Copy Number Variation/Structural Variationの場合は生殖細胞系列変異の場合を、Copy Number Variant/Structural Variantの場合は生殖細胞系列変異と体細胞変異（後天的な変異）も含む用語を示す。日本語では、CNVはコピー数変異またはコピー数異常、SVは構造変異または構造異常と呼ぶことが多い。「異常」と呼ばれる際には正常ゲノムと比較して見出された体細胞変異や病原性に関連する生殖細胞系列変異のことを示している。

第 Ⅰ 章
全ゲノム解析の臨床活用概要

がん研究会有明病院　ゲノム診療部 副部長 **深田　一平**
がん研究会有明病院　がんゲノム医療開発部　部長 **上野 貴之**

1. 諸外国におけるゲノム研究の取組み

2. 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けて

(A) 厚生労働省の取組み

(B) AMED研究の概要と成果

(C) 全ゲノム解析等に係る事業実施準備室の活動

1. 諸外国におけるゲノム研究の取組み

2. 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けて

(A) 厚生労働省の取組み

(B) AMED研究の概要と成果

(C) 全ゲノム解析等に係る事業実施準備室の活動

Precision Medicine（個別化医療）

2015年一般教書演説

“the right treatments at
the right time, every time,
to the right person.”

医師は常に、個々の患者さんの違いを認識し、患者さん個々人に最適な治療を提供しようとし続けてきた。

輸血する時には、血液型を調べる必要がある。これは偉大な発見だった。

どうして、がんを治すために、遺伝情報を簡単に利用することができないのか？どうして、最適の薬剤投与量を見つけることが、体温を測るように単純にできないのか？

- President Obama, January 30, 2015

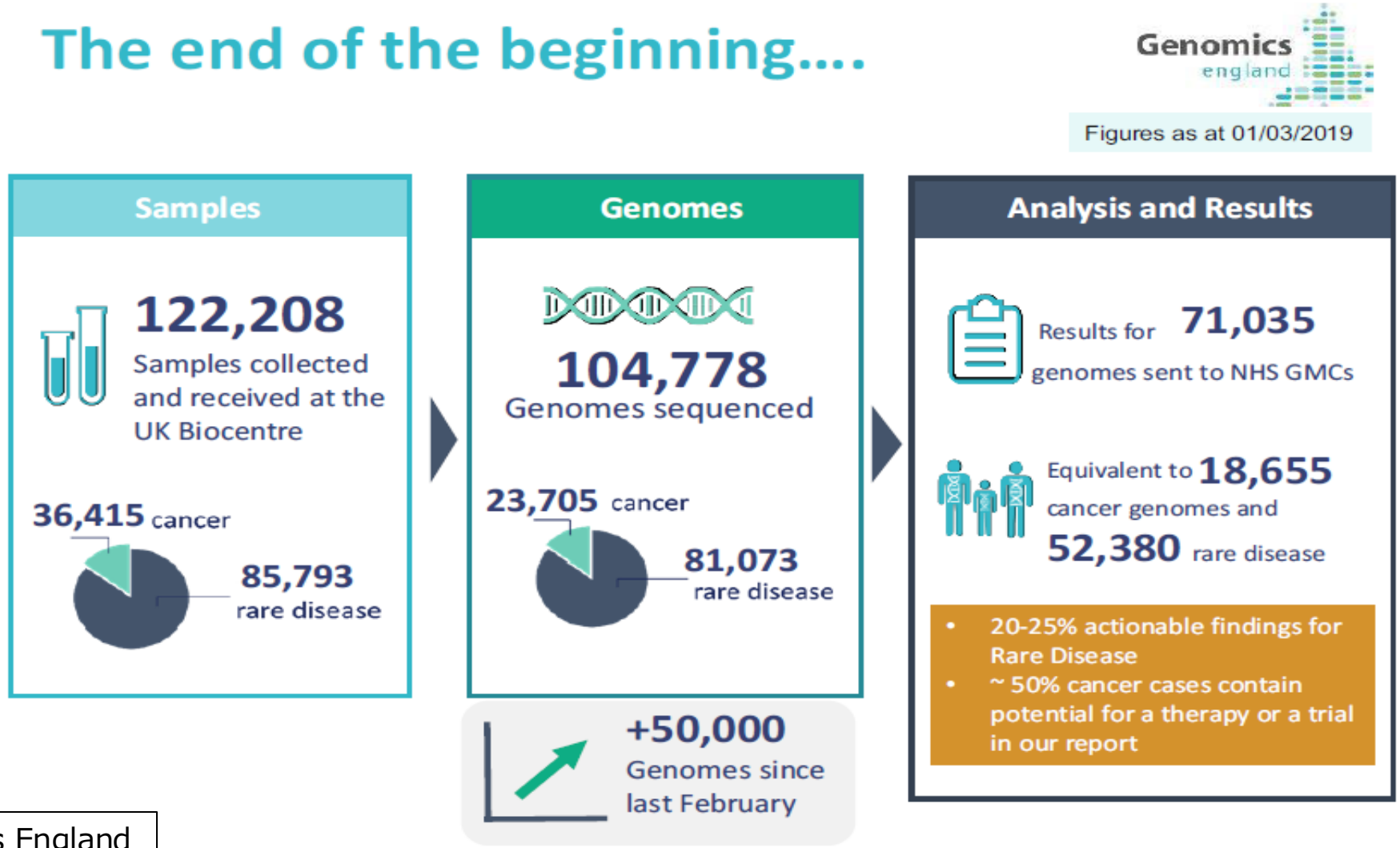
諸外国におけるゲノム研究の取組み（がん以外も含む）

	米国	英国	仏国	中国
名称	Precision Medicine Initiative	Genomics England	Genomic Medicine France 2025	China Precision Medicine Initiative
運営主体	NIH	Genomics England (国営企業)	Aviesan (2009年設立のコンソーシアム)	Beijing Institute of Genomics等
開始	2015年～	2013～2017年	2016年～	2016年～
目標数	100万人	10万人	23万人/年	100万人
予算	2.15億ドル (2016年度) (がん;0.7億ドル)	3.1億ポンド (2013-17)	6.7億ユーロ (6年間)	92億ドル (15年間)
備考		2018/12/5 公表 10万ゲノムの解析終了		10万人の新生児全ゲノムシークエンス計画も開始

Genomic Medicine Sweden (2017年9月にスタートアップミーティング)

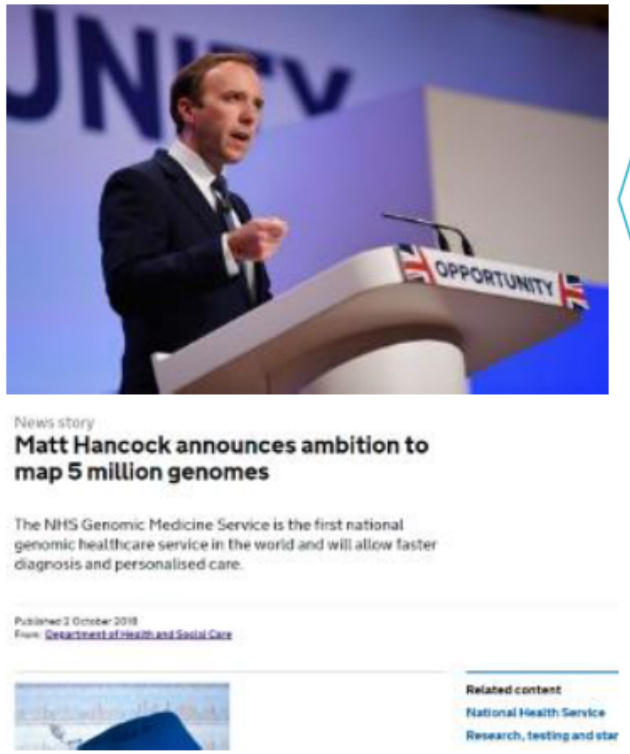
10年で10万人の全ゲノムシークエンスをおこない、ゲノム医療技術の開発を目指す

Genomics Englandの取組み



Genomics England
Mark Bale氏ご提供

英国のゲノムビジョン



Genomics England
Chief Exective John Mattick氏ご提供

2018年10月2日に保健大臣であるマット・ハンコックが壮大なゲノム医療ビジョンを発表した。

> 今後5年間でNHSイングランドと英国バイオバンクにより、10万ゲノムプロジェクトを**100**万の全ゲノム解析に拡大する。

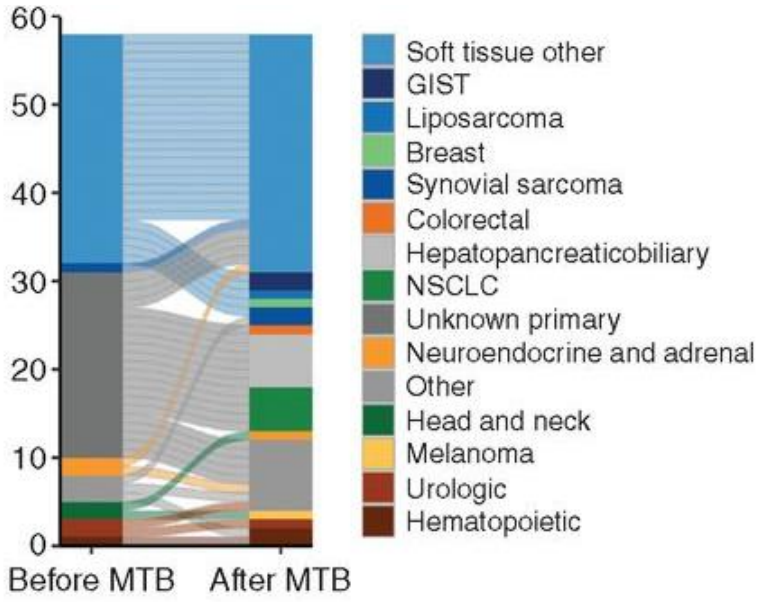
> 2019年以降、がんを含む遺伝性疾患の疑いのある重症の子供たち、および、特定の希少疾患や難治性がんの全ての成人患者に対し、NHSは全ゲノム解析の機会を提供する。

> 今後5年の間に**500**万ゲノムの解析を目指す。

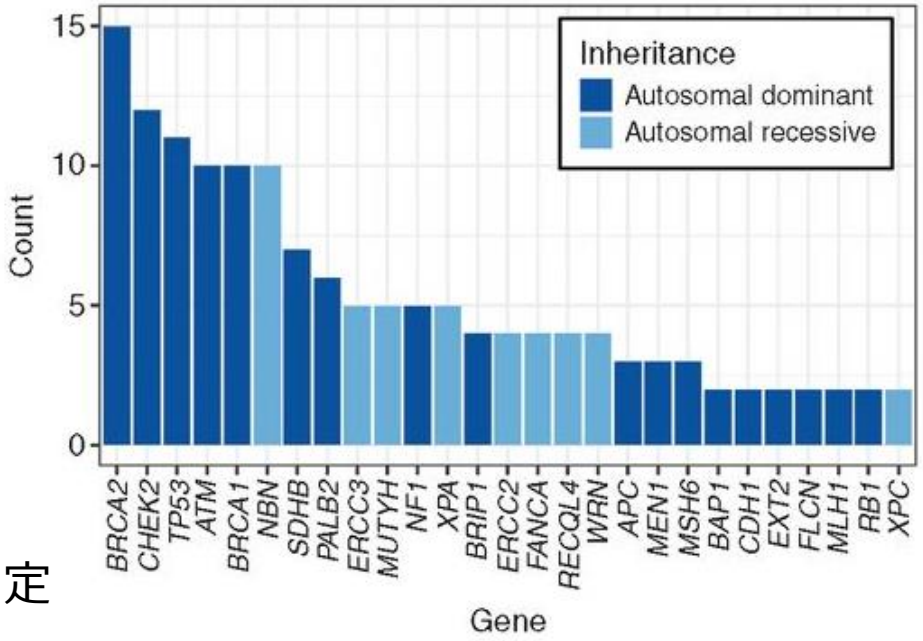
全ゲノム解析の臨床的有用性

Horak P,et al. Cancer Discov. 2021(11):2780-2795.

German Cancer Consortiumによる前向き観察研究に登録された患者1,310人（希少癌、75.5%）
全ゲノム/全エクソームおよびRNAシーケンシングによる分子プロファイルと臨床転帰の解析



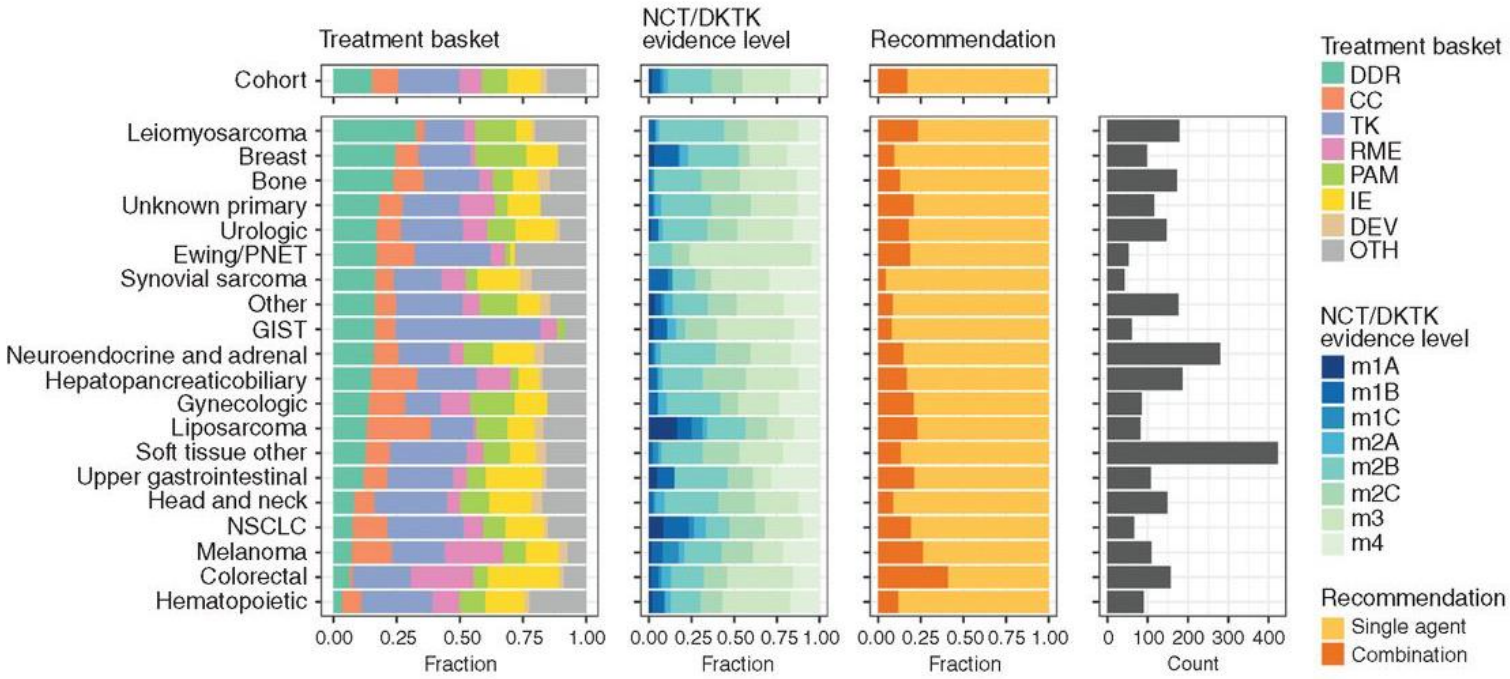
1,310例中58例（4.4%）
- 組織学的および臨床的再評価が推奨
- CUP（n＝21）および軟部肉腫（n＝27）が多い

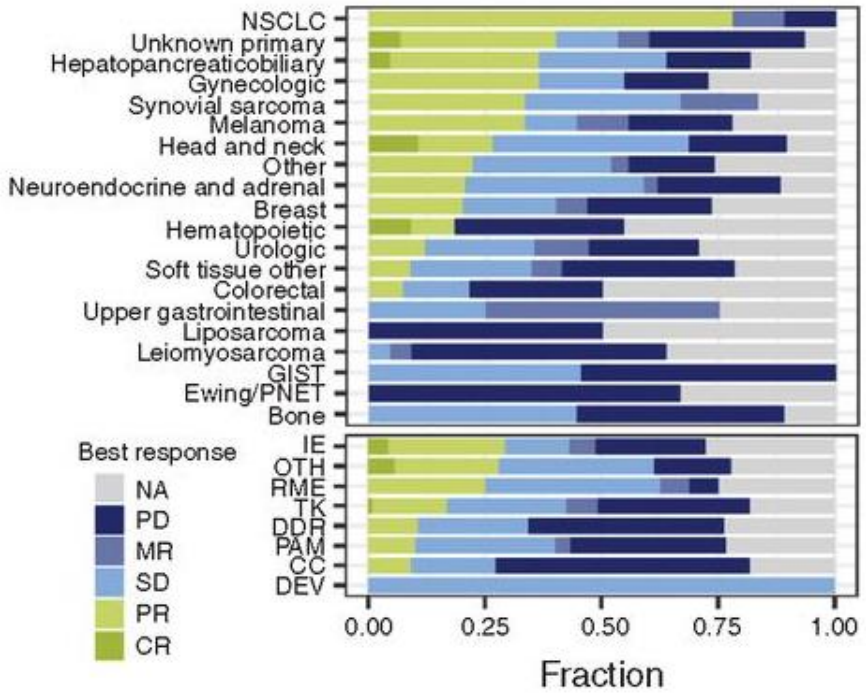


1,075例中156例（14.2%）において、
病的または病的の可能性が高い生殖細胞系列バリアントを同定

全ゲノム解析の臨床的有用性

Horak P,et al. Cancer Discov. 2021(11):2780-2795.





Molecular tumor boardで推奨された遺伝子変異に基づく治療を実施： 31.8% （362/1138）

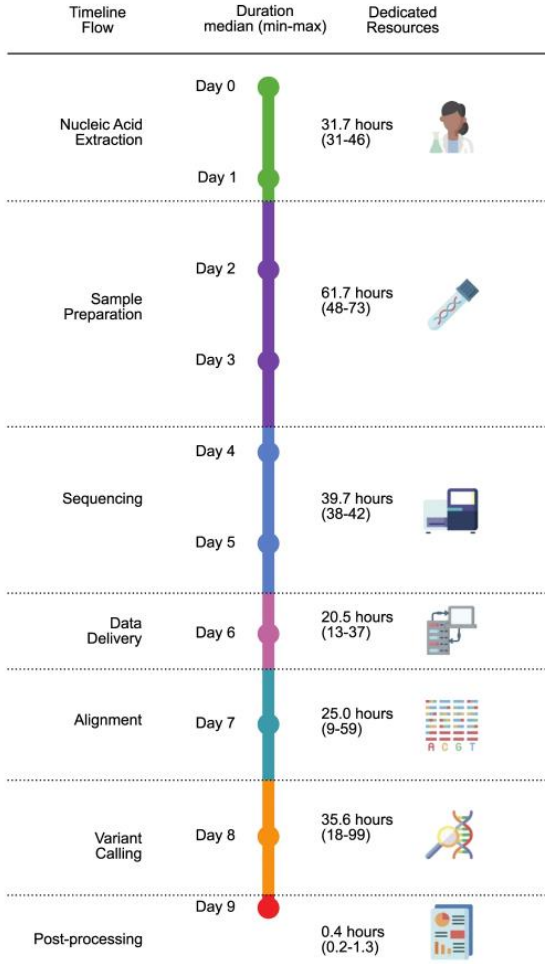
overall response : 23.9%

disease control rates : 55.3%

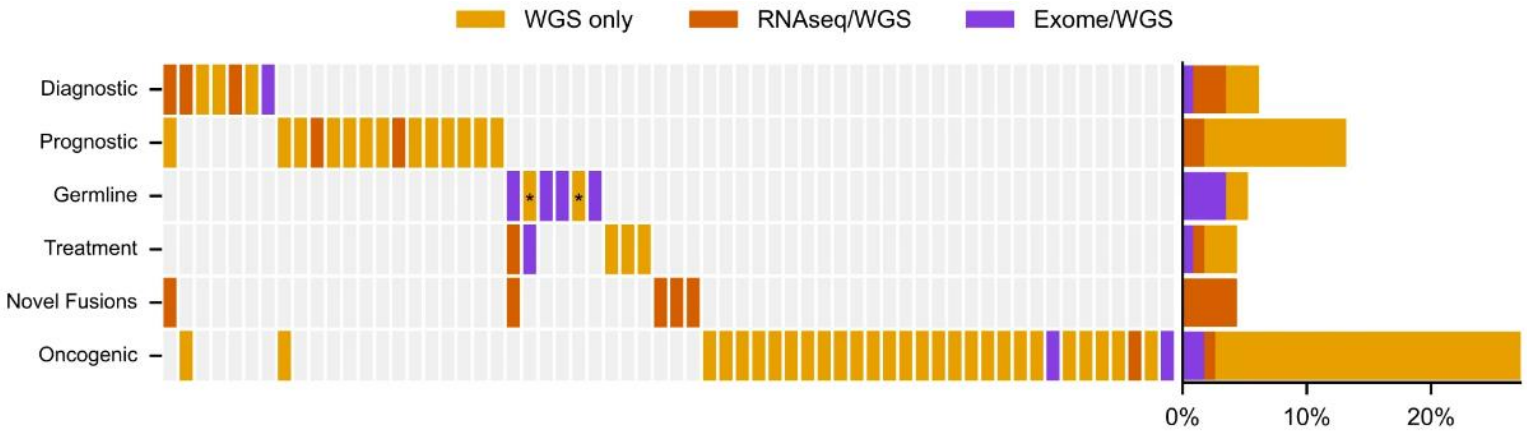
全ゲノム解析の臨床的有用性

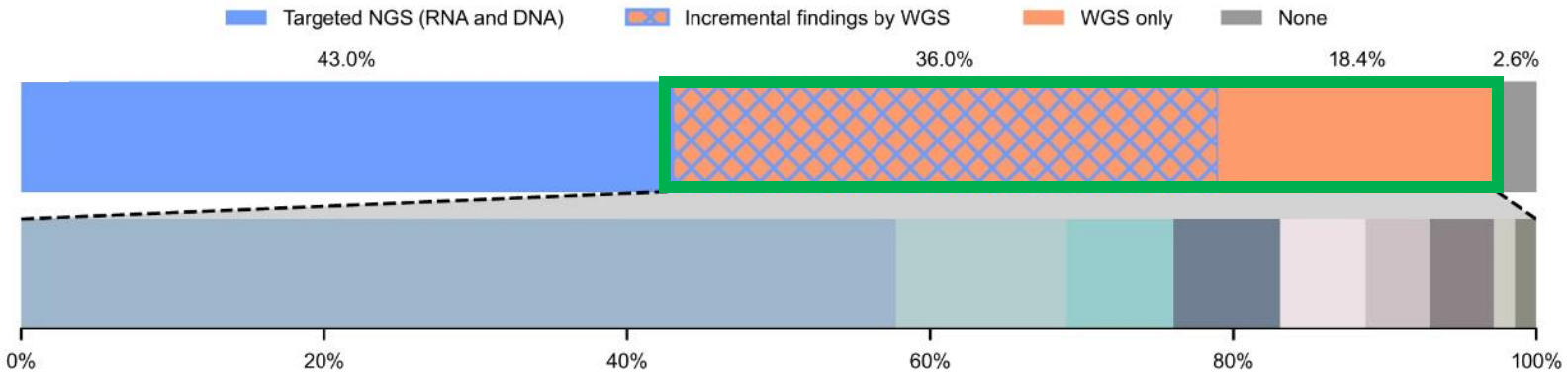
Shukla N, et al. Nat Commun. 2022;13(1):2485.

Memorial Sloan Kettering Cancer Centerにおいて
114例の小児固形がん患者に全ゲノム解析およびRNAシークエンス(WGTS)を実施、パネル検査と比較検討



WGTSの結果を9日間で返却





・cWGTS解析により54%(n62)で少なくとも1つの癌関連遺伝子変異が追加同定
・追加所見のほとんどが構造異常と融合遺伝子の検出で

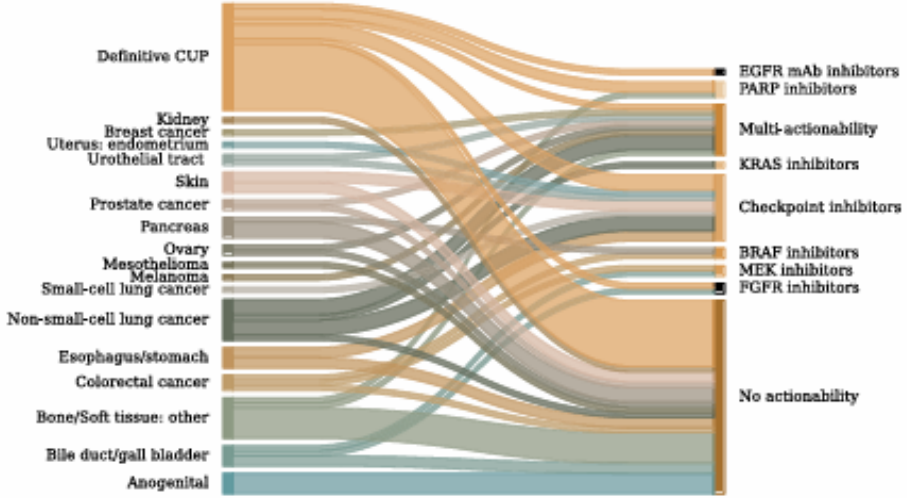
全ゲノム解析の臨床的有用性

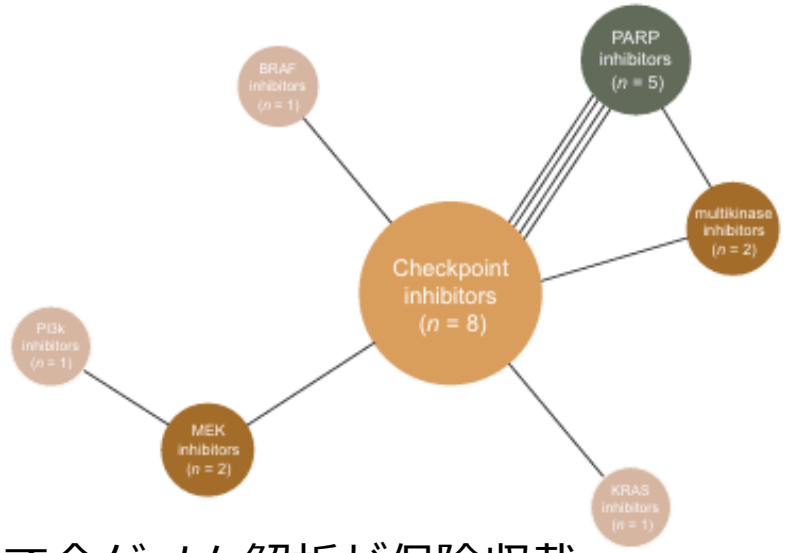
Schipper LJ,et al. ESMO Open. 2022(6):100611.

オランダからの原発不明がん（CUP）における全ゲノムシークエンス（WGS）の臨床的価値を評価

- ・WGSに基づく「原発不明がん予測アルゴリズム（CUPPA）」を開発し、転移性がん患者（4000サンプル以上）および独立した患者254人の大規模な汎がんWGSデータベースでそれぞれ検証
- 72人のCUP患者に対するルーチンのWGSを用いた診断の一部として本予測アルゴリズムの臨床的価値を評価

- CUPPAは検証コホート（254人）の78%で原発腫瘍型を正しく予測。
- CUPPAをCUP患者の診断ワークアップに組み込んだ場合、68%（49/72例）で原発腫瘍型を同定
  （非小細胞肺癌：7例、胃食道癌：4例、膵癌：4例、大腸癌：3例
- 臨床試験における遺伝子変異に応じた治療選択は47%





オランダではからの原発不明がんに対して全ゲノム解析が保険収載

Genomics Englandからの報告

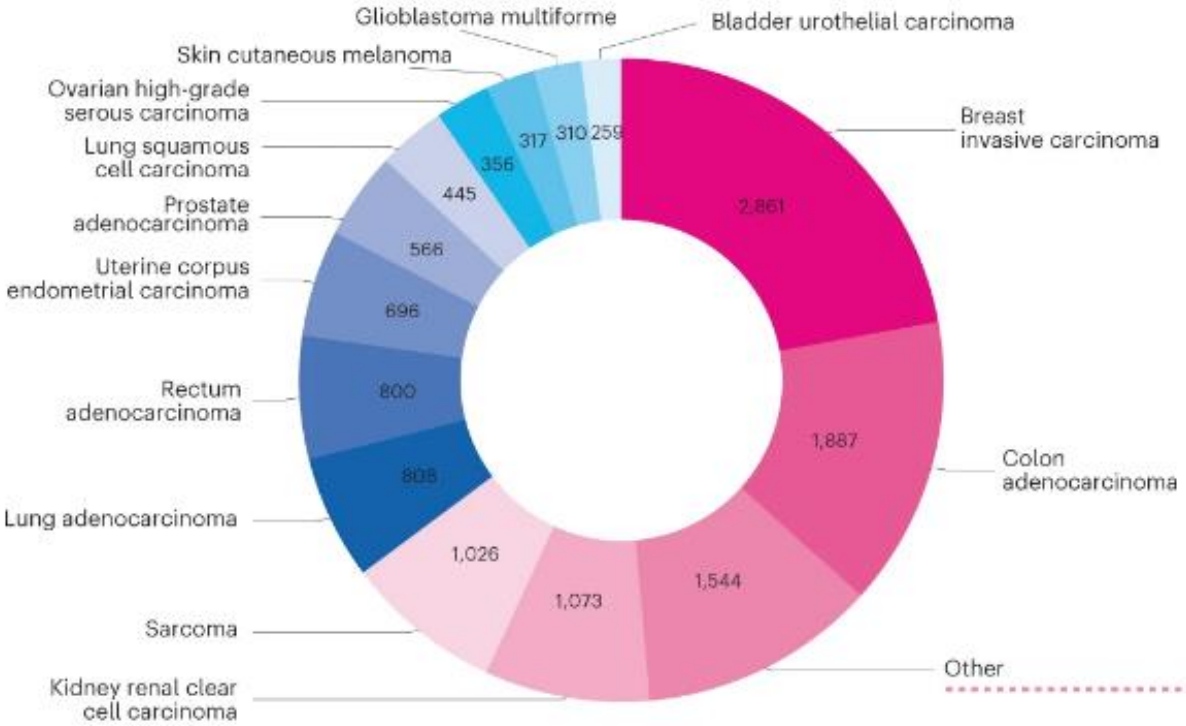
Sosinsky A,et al. Nat Med. 2024(1):279-289

nature medicine

Analysis

https://doi.org/10.1038/s41591-023-02682-0

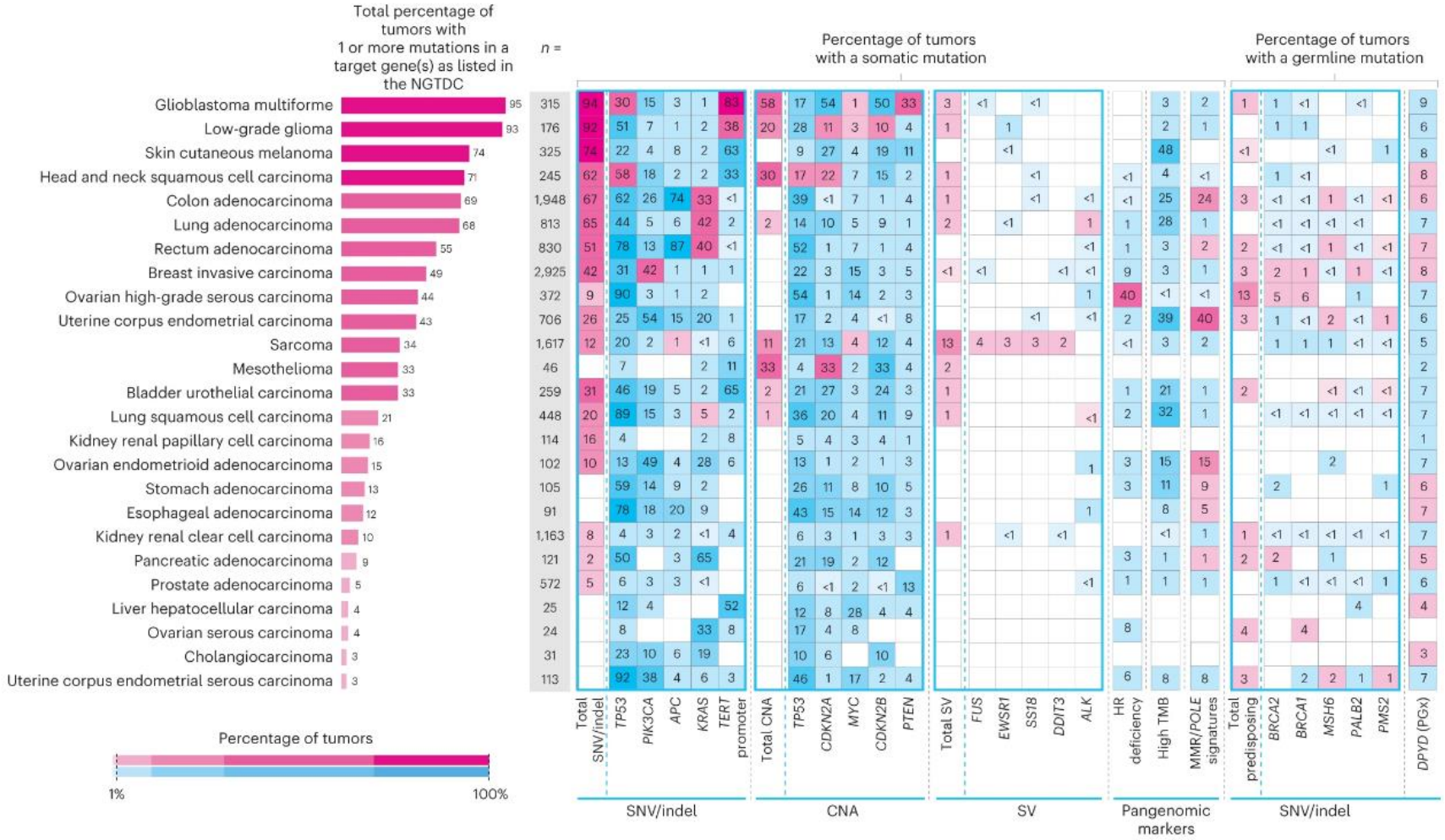
Insights for precision oncology from the integration of genomic and clinical data of 13,880 tumors from the 100,000 Genomes Cancer Programme



Head and neck squamous cell carcinoma	241
Low-grade glioma	176
Pancreatic adenocarcinoma	121
Lung neuroendocrine	120
Uterine corpus endometrial serous carcinoma	112
Kidney renal papillary cell carcinoma	105
Stomach adenocarcinoma	103
Ovarian endometrioid adenocarcinoma	101
Esophageal adenocarcinoma	91
Kidney chromophobe	82
Colorectal and upper GI neuroendocrine	71
Testicular germ cell tumors	58
Mesothelioma	46
Cholangiocarcinoma	31
Liver hepatocellular carcinoma	25
Ovarian serous carcinoma	23
Esophageal squamous cell carcinoma	15
Uveal melanoma	15
Thyroid carcinoma	<5
Uterine carcinosarcoma	<5

Genomics Englandからの報告

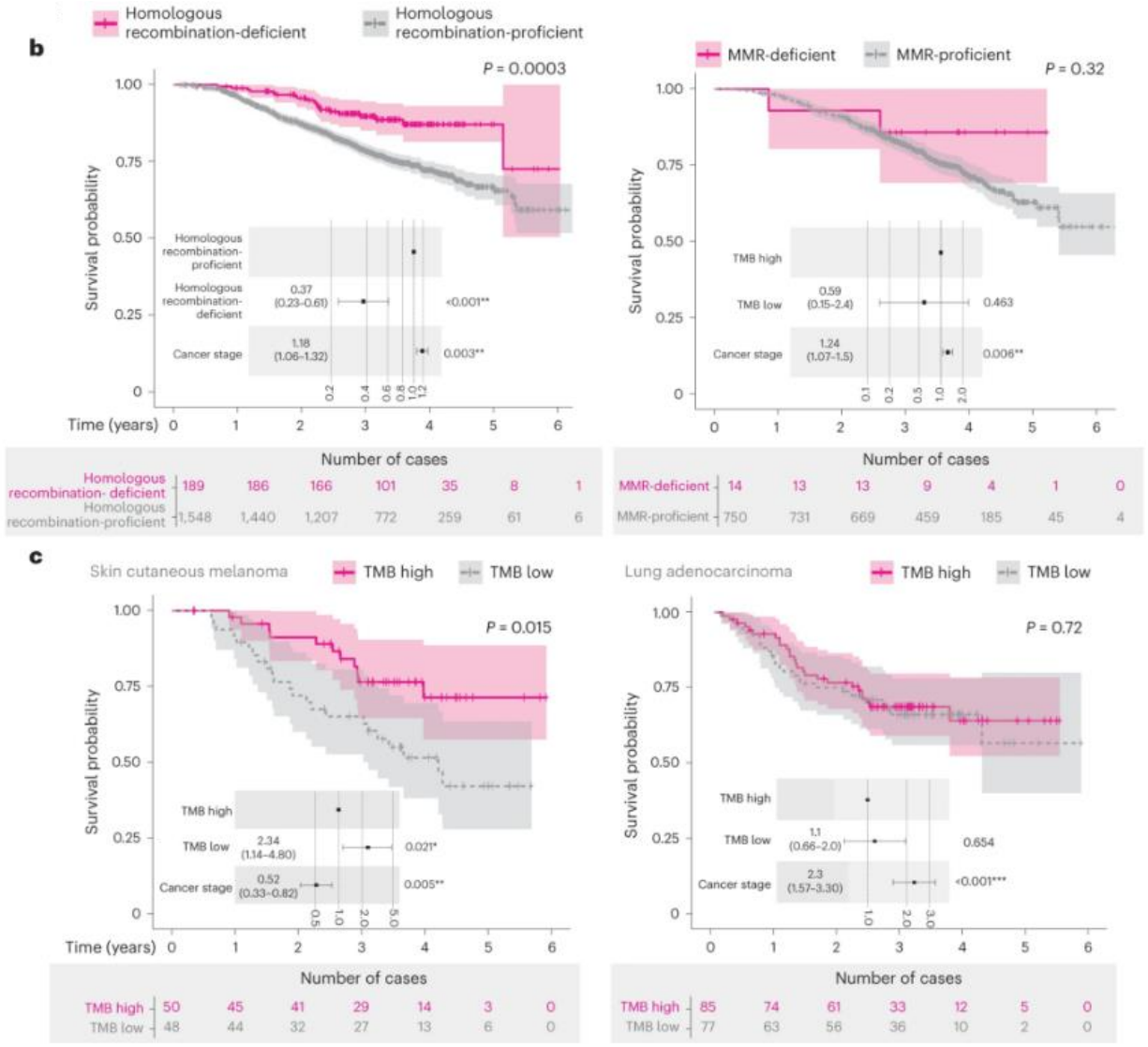
Sosinsky A,et al. Nat Med. 2024(1):279-289

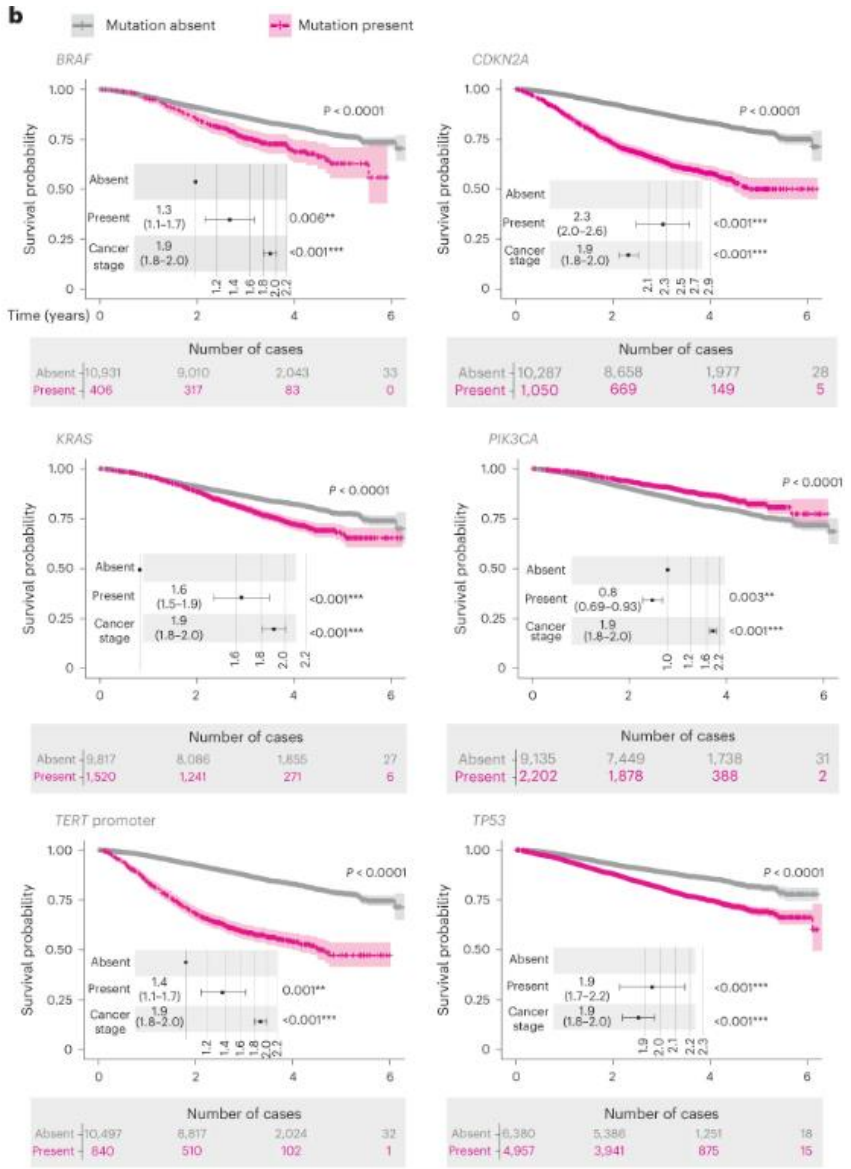


・多形性膠芽腫では、94%に変異、58%にコピー数異常を検出
・肉腫では13%にアクショナブルな構造異常を同定
・相同組換え欠損(HRD)は高悪性度漿液性卵巣がんの40%で同定、30%が生殖細胞系列の病的バリアントと関連

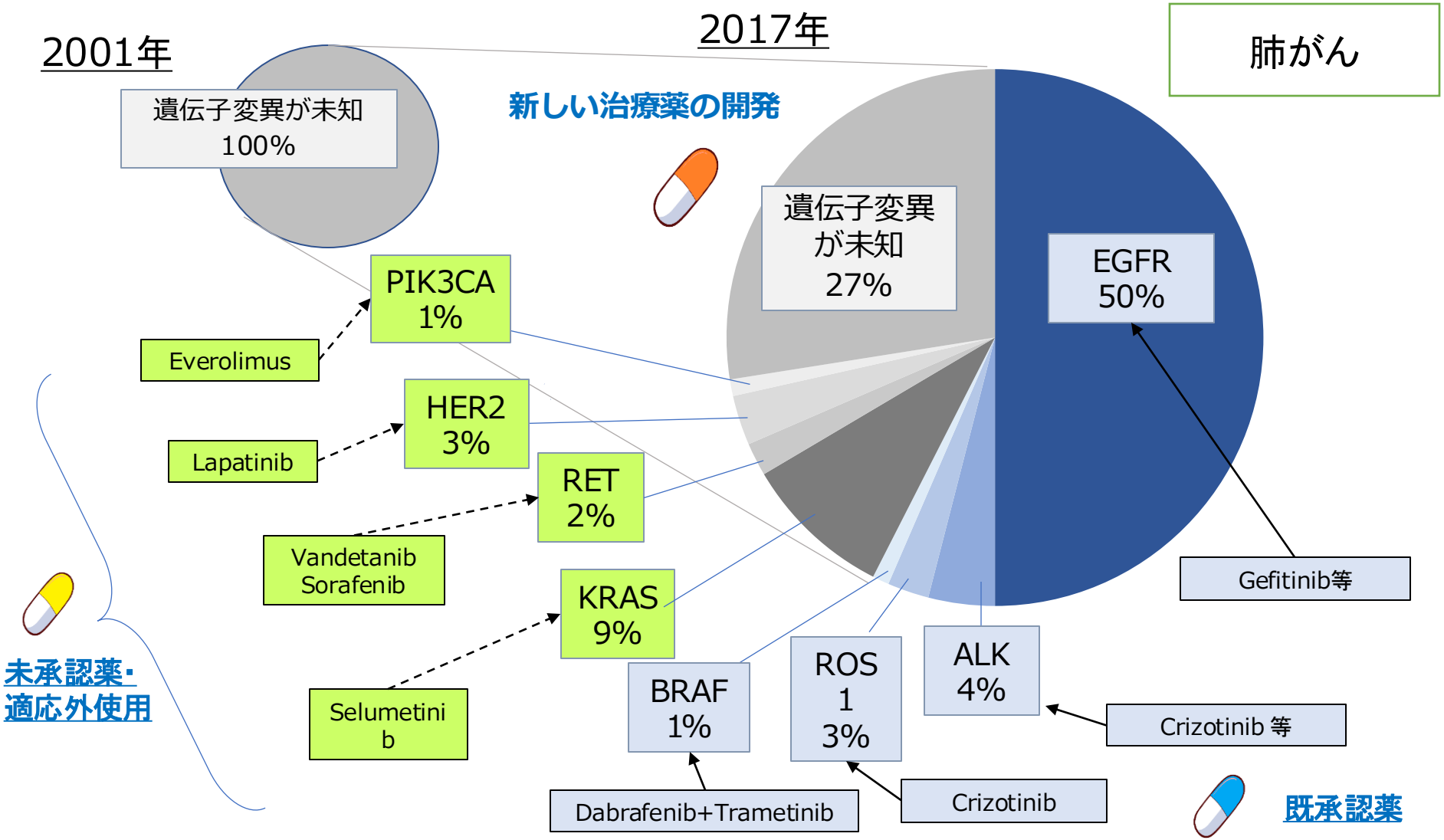
Genomics Englandからの報告

Sosinsky A,et al. Nat Med. 2024(1):279-289



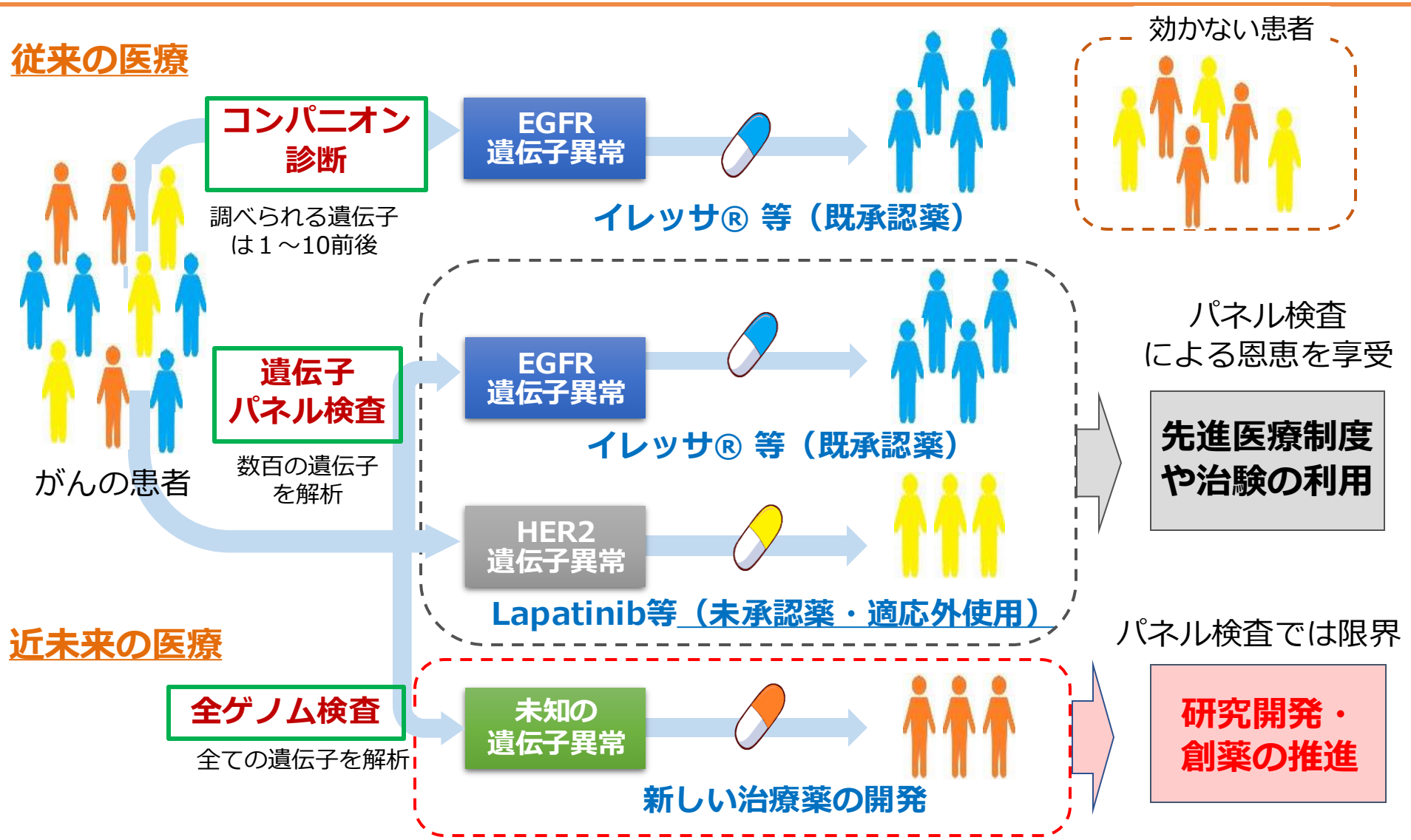


がんゲノム医療の状況　～肺がんの場合～

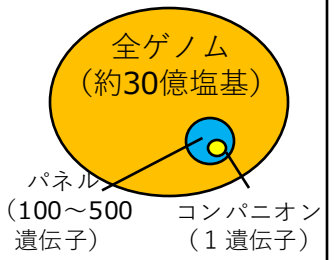
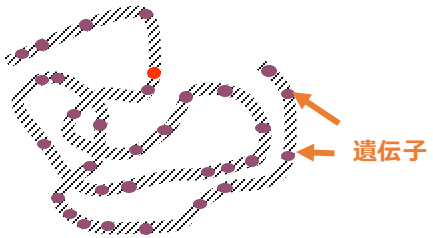
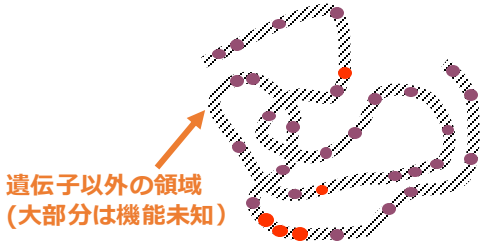


薬剤の詳細は最新の添付文書をご参照下さい

ゲノム解析を用いた医療



がんゲノム医療を推進するメリット

がんゲノム検査の種類	単一遺伝子検査（コンパニオン診断）	がん遺伝子パネル検査	全ゲノム検査
対象  	• がんに関連する**<u>１つの遺伝子</u>**  	• がんに関連する**<u>複数の遺伝子</u>**（100～700箇） • **<u>200万塩基対</u>**  	• **<u>全てのゲノム領域</u>**（全ての遺伝子（約25,000箇）と全ての遺伝子以外の領域） • **<u>３０億塩基対</u>** 
治療との関連	• 対応する**<u>治療薬が確立</u>**している遺伝子	• **<u>対応している薬物療法が確立していない遺伝子も含む</u>**	• **<u>機能がわかっていない領域が大半</u>**を占める
治療薬との関係性	• 臨床的有用性は確立 • **<u>遺伝子変異に対応する治療薬あり</u>**	• 臨床応用できるレベルに到達しており、遺伝子変異に対応する**<u>治療薬も一部あり</u>**（多くは保険適用外・未承認薬）	• 既知の部分（コンパニオン診断やパネル検査）以外は**<u>研究中</u>**
臨床現場での活用	• 既に保険適用 • 各医療機関、衛生検査所で実施可	• **<u>2019年６月から保険適用</u>** • **<u>がんゲノム医療中核拠点/拠点/連携病院に限定</u>**	• **<u>研究として実施</u>**
患者へのメリット	• 個々の患者にゲノム変異に基づき医薬品を投与 • 肺がんにおける、イレッサの事例（**<u>無効例への投与を回避</u>**し、奏効率が向上）	• 個々の患者におけるゲノム変異情報に着目した医薬品の使用が期待される(臨床試験や医師主導治験等) • 現時点では、パネル検査により治験等の**<u>新たな治療</u>**が受けられる患者の割合は**<u>約10%程度</u>** • ゲノムデータ等を集約・管理・利活用するプラットフォームを活用して、**<u>新たな医薬品や治療法の開発を実現</u>**	• 全ゲノム解析により未解明な領域が探索できる • **<u>がんの原因究明やそれに基づく新たな診断・治療法の開発等</u>**を期待 • がんをはじめ、難病や希少疾患等の診断や治療方法の開発にもつながる可能性

1. 諸外国におけるゲノム研究の取組み

2. 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けて

(A) 厚生労働省の取組み

(B) AMED研究の概要と成果

(C) 全ゲノム解析等に係る事業実施準備室の活動

全ゲノム解析等実行計画（第１版）

全ゲノム解析の目的

○　**全ゲノム解析等は、**一人ひとりの治療精度を格段に向上させ、治療法のない患者に新たな治療を提供するといったがんや難病等の医療の発展や、個別化医療の推進等、**がんや難病等患者のより良い医療の推進のために実施**する。

具体的な進め方

○　**がんの全ゲノム解析等**を進めるにあたり、まず先行解析で日本人のゲノム変異の特性を明らかにし、本格解析の方針決定と体制整備を進める。このため、最大3年程度を目処に当面は、**主要なバイオバンクの検体(現在保存されている最大6.4万症例(13万ゲノム))及び今後提供される新たな検体数αを解析対象**とする。

○　がんの先行解析では、そのうち、当面は解析結果の利用等に係る患者同意の取得の有無、保管検体が解析に十分な品質なのか、臨床情報の有無等の条件を満たして研究利用が可能なものを抽出した上で、**５年生存率が低い難治性のがんや稀な遺伝子変化が原因となることが多い希少がん（小児がんを含む）、遺伝性のがん（小児がんを含む）（約1.6万症例（3.3万ゲノム））及び今後提供される新たな検体数β**について現行の人材設備等で解析が可能な範囲で全ゲノム解析等を行う。※有識者会議での意見、体制整備や人材育成等の必要性を踏まえ、これらのがん種を優先して全ゲノム解析等を実施

○　**難病の全ゲノム解析等**を進めるに当たり、まず先行解析で本格解析の方針決定と体制整備を進める。このため、最大３年程度を目処に当面は、**ゲノム解析拠点の検体（現在保存されている最大約2.8万症例（約3.6万ゲノム））及び今後提供される新たな検体数αを解析対象**とする。

○　難病の先行解析では、そのうち、当面は解析結果の利用等に係る患者同意の取得の有無、保管検体が解析に十分な品質なのか、臨床情報の有無等の条件を満たして研究利用が可能なものを抽出した上で、**単一遺伝子性疾患、多因子性疾患、診断困難な疾患に分類し、成果が期待できる疾患（約5500症例（6500ゲノム））及び今後提供される新たな検体数β**について現行の人材設備等で解析が可能な範囲で全ゲノム解析等を行う。※有識者会議での意見、体制整備や人材育成等の必要性を踏まえ、これらの疾患を優先して全ゲノム解析等を実施

○　がん・難病の先行解析後の本格解析では、先行解析の結果や国内外の研究動向等を踏まえ、新たな診断・治療等の研究開発が期待される場合等に数値目標を明確にして、新規検体を収集して実施する。数値目標は、必要に応じて随時見直していく。

体制整備・人材育成・今後検討すべき事項

○　本格解析に向けた**体制整備・人材育成、倫理的・法的・社会的な課題**への対応、産学連携・情報共有の体制構築、知的財産等・費用負担の考え方、先行研究との連携について引き続き検討を進める。

令和元年12月20日厚生労働省 公表

全ゲノム解析等実行計画の推進（政府方針など）

経済財政運営と改革の基本方針2024（令和６年６月21日閣議決定）

ＭＥＤＩＳＯ198の機能強化、ＣＡＲＩＳＯ（仮称） 199の整備など医療介護分野のヘルスケアスタートアップの振興・支援の強力な推進、**2025 年度の事業実施組織の設立に向けた全ゲノム解析等に係る計画200の推進を通じた情報基盤 201の整備や患者への還元等の解析結果の利活用に係る体制整備**、創薬ＡＩプラットフォー ム202の整備、医療機器を含むヘルスケア産業、ｉＰＳ細胞を活用した創薬や再生医療等の 研究開発の推進及び同分野に係る産業振興拠点の整備や医療安全の更なる向上・病院等の 事務効率化に資する医薬品・医療機器等の製品データベースの構築等を推進する。

新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画 2024年改訂版（令和６年６月21日）

認知症等の脳神経疾患の発症・進行抑制・治療法の開発を進めるとともに、**10 万 ゲノム規模に向けて、がん・難病の全ゲノム解析等の事業実施組織を2025年度に設立し、その成果の患者への還元や、情報基盤の整備**を通じ、ゲノム創薬を始めとする次世代創薬、iPS 細胞等の再生医療・創薬、細胞医療、遺伝子治療の取組を推進する。また、ライフ・コースに着目した健康医療の研究開発を推進する。この事業実施組織や、ゲノムのバイオバンクが中心となって、医学・薬学にとど まらず、バイオインフォマティクス、数理科学等の異分野まで含めた、関係する医療機関、研究機関、スタートアップ等の企業と連携し、**全ゲノム解析**やマルチオミ ックス解析（特定の症例に対し、DNA解析、RNA解析、タンパク質解析等の複数の手法で統合的・網羅的に解析する方法）の結果や臨床情報等を利活用し、創薬の成功率の向上を図る。

「全ゲノム解析等実行計画」2022概要

令和５年５月25日
第15 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

目的
○これまでの先行解析においては、解析結果をより早期に日常診療へ導入し、新たな個別化医療等の推進を進めてきた。
○今後の本格解析においては、国民へ質の高い医療を届け、将来的な「がん・難病等の克服」を目指す。そのためには、戦略的なデータの蓄積を進め、それらを用いた研究・創薬等を促進することが重要であることから、本実行計画においては、全ゲノム解析等の解析結果を研究・創薬等に活用することを推進する。

	令和元年度～３年度	令和４年度	令和５年度	令和６年度	令和７年度～
解析フェーズ	先行解析（既存検体）	本格解析（新規患者の検体）			
実行計画	第１版	実行計画2022			
	○本格解析の方針決定と体制整備	○戦略的なデータの蓄積 ○解析結果の日常診療への早期導入 ○新たな個別化医療の実現 ⇨ 国民へ質の高い医療を届ける			
解析実績・予定	約19,200症例 ・がん領域(※1)：約13,700症例（新規患者 600症例を含む） ・難病領域(※2)：約5,500症例	○10万ゲノム規模を目指した解析のほか、マルチ・オミックス（網羅的な生体分子についての情報）解析を予定。			
患者還元	○患者還元体制の構築	○患者が、地域によらず、全ゲノム解析等の解析結果に基づく質の高い医療を受けられるようにする。			
情報基盤	○技術的課題の検証 ○統一パイプライン構築	○がん・難病に係る創薬推進等のため、臨床情報と全ゲノム解析の結果等の情報を連携させ搭載する情報基盤を構築し、その利活用に係る環境を整備する。			
事業実施組織	○本格解析に向けて事業実施組織に係る事項について検討	○令和４年度中に事業実施準備室を国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部（JH:Japan Health Research Promotion Bureau）内に設置し、組織、構成等を検討する。 ○厚生労働省が主体となって、令和７年度からの事業実施組織の発足のため、令和５年度をめどに最も相応しい事業実施組織の組織形態を決定する。			
ELSI・PPI	○本格解析に向けてELSI・PPIに係る事項について検討	○事業実施組織にELSI部門を設置し、専門性を備えた人員を配置して、事業全体としてELSIに適切に配慮しつつ計画を実施するために必要な取り組みについて、検討、対応を行う。 ○事業実施組織に患者・市民参画部門を設置することに加え、本計画に参画する研究機関・医療機関においても患者・市民の視点を取り入れるための体制を設ける。			

「全ゲノム解析等実行計画2022」に基づく出口イメージ

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

「全ゲノム解析等実行計画2022」に係る基本戦略に基づき、2023年度内に出口戦略を策定の上、開始し、全ゲノム解析等の成果が得られた領域から実用化し、がんや難病等の克服を目指す。

全ゲノム解析等実行計画の基本戦略

本事業では、基本戦略を以下のように定め、全ゲノム解析等の成果が得られた領域から実用化し、がんや難病等の克服を目指す。

1）研究・創薬などに活用するための基本戦略

○全ゲノム解析等の成果を広く患者に還元するためには、蓄積されたゲノムデータ等を用いた研究・創薬等が活性化されることが重要であることから、産学コンソーシアムと連携した取組を推進し、我が国発のイノベーション創出を行うことによる産業育成を目指すとともに、新たな治療法を患者に届ける。

○国内外の研究機関及び企業の研究者が、集約した全ゲノム解析等の情報をオープンかつフェアに利用することができる体制を整備する。

2）早期に日常診療へ導入するための基本戦略

○全ゲノム解析等の解析結果が、適切な治療方法の選択や疾病の診断を目的とする技術として新たに一定のエビデンスが得られたものについては、将来的な保険適用を目指す。

3）新たな個別化医療等を実現するための基本戦略

○新規の臨床試験・治験等を実施し、先進的かつ効率的な診断・治療等による更なる個別化医療等を実現する。

予防

- 一次予防
  - リスク要因の同定、先制治療による予防
- 二次予防
  - 早期発見、再発早期発見等
- 三次予防
  - 再発リスク予測に基づく再発予防等

診断

- 難病領域
  - 早期診断、診断基準の確立・改善
- がん領域
  - 稀な遺伝子変化が原因となることが多い小児がん、希少がん、遺伝性のがんの診断
- 他領域

治療

- 小児がん、希少がん及び難治性がん等に対する免疫療法等の創薬・新規治療法開発
- 個別化医療の推進
  - ゲノムプロファイリング
  - 治療効果・再発リスク予測
  - リアルワールドデータの活用

○ 医療実装を見据えた先進医療・臨床試験・治験　○ 橋渡し研究　○ PPI & ELSI　○ 教育・人材育成　○ AI　○ セキュリティ

全ゲノム解析等の医療実装に向けた方向性

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

全ゲノム解析等の医療実装に向けた方向性として、必要なステップと課題を以下に示す。

Step1	Step2	Step3
対象患者等の決定	全ゲノム検査の臨床的有用性の検証	全ゲノム検査の医療実装

○ 検討項目
- 対象疾病
- 検査目的
- その他

○ 先進医療、治験等の立案・実施
- 全ゲノムプロファイリング検査
- 全ゲノム検査（目的別）：早期診断、治療効果予測、再発リスク予測など
- 個別化がん免疫療法
- その他

全ゲノム検査の分析的性能評価（バリデーション）

○ 評価すべき事項
- 分析精度、分析感度、分析特異度、報告範囲、その他、分析性能に関わる因子

全ゲノム検査の質保証における課題の解決

- 検体検査の質保証においては、バリデーション・内部精度管理・外部精度管理が必要
- その他

全ゲノム検査における実務上の課題の解決

- 全ゲノム検体取扱等の標準化
- 結果返却に要する期間の短縮
- 全ゲノムエキスパートパネルの標準化
- ２次的所見への対応
- 企業とアカデミアの連携
- その他

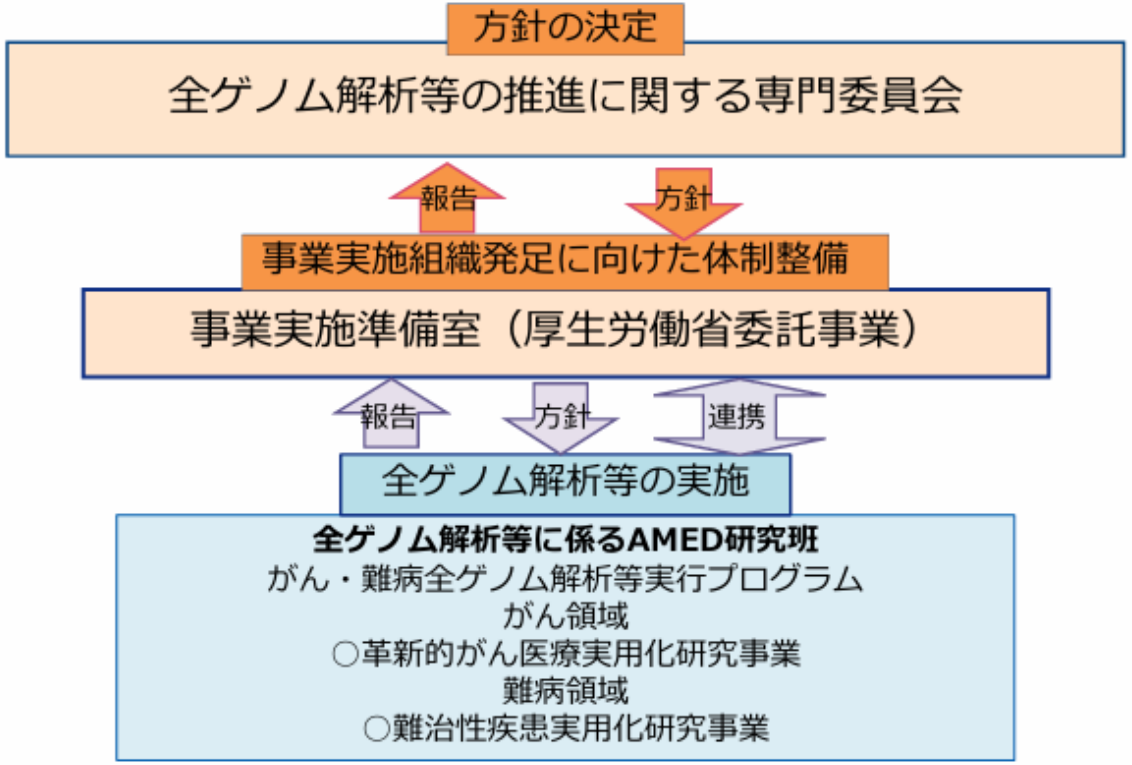
全ゲノム解析等の実施体制

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

○「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」は、厚生科学審議会科学技術部会の下に設置された、全ゲノム解析等の推進に関する最高意思決定機関である。専門委員会においては、大所高所からの「全ゲノム解析等実行計画」の着実な推進に向けた協議を行うとともに、進捗等について確認し、必要な意思決定を行う。

○事業実施準備室は、令和７年度中の事業実施組織発足に向けた具体的な体制整備を加速させる。あわせて、創薬や診断技術の研究開発を促進し、患者にいち早く成果を届けるため、産学コンソーシアムの運営を行い、構築した情報基盤の試行的利活用を推進する。令和６年度より、全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施準備室の運営に関する業務については、厚生労働省の委託事業で行う。

○「全ゲノム解析等に係るAMED研究班」は、AMEDによる適切な進捗管理のもと、専門委員会の方針に従い、事業実施準備室と連携し、事業化に向けた研究を行う。解析結果等については年度毎に専門委員会に報告する。



良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（概要）

※令和５年６月16日に公布・施行

制定の趣旨

良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策（ゲノム医療施策）を総合的かつ計画的に推進するため、ゲノム医療施策に関する基本理念を定め、国等の責務を明らかにするとともに、基本計画の策定その他ゲノム医療施策の基本となる事項を定める。

内容

1．基本理念

○ ゲノム医療の研究開発及び提供に係る施策を相互の有機的な連携を図りつつ推進することにより、幅広い医療分野における世界最高水準のゲノム医療を実現し、その恵沢を広く国民が享受できるようにすること

○ ゲノム医療の研究開発及び提供には、子孫に受け継がれ得る遺伝子の操作を伴うものその他の人の尊厳の保持に重大な影響を与える可能性があるものが含まれることに鑑み、その研究開発及び提供の各段階において生命倫理への適切な配慮がなされるようにすること

○ 生まれながらに固有で子孫に受け継がれ得る個人のゲノム情報には、それによって当該個人はもとよりその家族についても将来の健康状態を予測し得る等の特性があることに鑑み、ゲノム医療の研究開発及び提供において得られた当該ゲノム情報の保護が十分に図られるようにするとともに、当該ゲノム情報による不当な差別が行われることのないようにすること

2．責務

○ 国は、基本理念にのっとり、ゲノム医療施策を総合的かつ計画的に策定し、実施する責務を有する。

○ 地方公共団体は、基本理念にのっとり、ゲノム医療施策に関し、国との連携を図りつつ、地域の状況に応じて施策を策定し、実施する責務を有する。

○ 医師等及び研究者等は、国及び地方公共団体が実施するゲノム医療施策及びこれに関する施策に協力するよう努める。

3．財政上の措置等

○ 政府は、ゲノム医療施策を実施するため必要な財政上の措置その他の措置を講ずる。

4．基本計画の策定

○ 政府は、ゲノム医療施策を総合的かつ計画的に推進するため、ゲノム医療施策に関する基本的な計画（基本計画）を策定する。

5．基本的施策

① **ゲノム医療の研究開発及び提供に係る体制の整備等**
- ゲノム医療の研究開発の推進
- ゲノム医療の提供の推進
- 情報の蓄積、管理及び活用に係る基盤の整備
- 検査の実施体制の整備等
- 相談支援に係る体制の整備

② **生命倫理への適切な配慮の確保**

③ **ゲノム情報の適正な取扱い及び差別等への適切な対応の確保**

④ **医療以外の目的による解析の質の確保等**
- 解析の質の確保、受検者への相談支援
- 生命倫理への適切な配慮、ゲノム情報の適正な取扱い、差別等への適切な対応の確保

⑤ **その他の施策**
- 教育及び啓発の推進等
- 人材の確保等
- 関係者の連携協力

6．地方公共団体の施策

○ 地方公共団体は、国の基本的施策を勘案し、地域の状況に応じて、ゲノム医療施策の推進を図るよう努める。

7．施行期日等

○ 公布日施行。政府は、施行後５年を目途として施行状況について検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずる。

ゲノム医療推進法に基づく基本計画の検討に係る ワーキンググループ

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

１．開催趣旨

良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（令和５年法律第57号。以下「ゲノム医療推進法」という。）第８条第１項に基づく基本計画を策定するに当たり、必要な事項について検討するため、ゲノム医療協議会の下に、「ゲノム医療推進法に基づく基本計画の検討に係るワーキンググループ」（以下「ＷＧ」という。）を開催する。

２．検討事項

ＷＧは、ゲノム医療推進法第８条第２項に掲げるゲノム医療施策についての基本的な方針、ゲノム医療施策に関し政府が総合的かつ計画的に実施すべき施策及びその他のゲノム医療施策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項について検討する。

３．構成員

天野　慎介	全国がん患者団体連合会理事長	遠山　優治	日本生命保険相互会社調査部上席専門部長 兼 支払サービス部 上席専門部長兼 契約管理部 上席専門部長
五十嵐　隆	国立成育医療研究センター理事長	○中釜　斉	国立がん研究センター理事長
上野　さやか	TMI総合法律事務所 弁護士	深田　一平	がん研究会 有明病院ゲノム診療部 医長
大沢　かおり	東京共済病院乳がん相談支援センター医療SW	三木　義男	筑波大学プレシジョン・メディスン開発研究センター客員教授、医誠会国際総合病院特任副院長
小崎　健次郎	慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター教授	水澤　英洋	国立精神・神経医療研究センター理事長特任補佐・名誉理事長
佐保　昌一	日本労働組合総連合会 総合政策推進局長	森　幸子	日本難病・疾病団体協議会理事
神里　彩子	東京大学医科学研究所先端医療研究センター生命倫理研究分野准教授	山田　義介	ジェネシスヘルスケア株式会社取締役
菅野　純夫	千葉大学未来医療教育研究機構 特任教授	横野　恵	早稲田大学社会科学部准教授
角山　和久	日本経済団体連合会 イノベーション委員会ヘルステック戦略検討会委員、アステラス製薬株式会社 デジタル・アナリティクス＆テクノロジー デジタルリサーチソリューションズ ヘッド	吉田　雅幸	東京医科歯科大学生命倫理研究センター教授・センター長、遺伝子診療科科長

※五十音順、○座長

1. 諸外国におけるゲノム研究の取組み

2. 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けて

(A) 厚生労働省の取組み

(B) AMED研究の概要と成果

(C) 全ゲノム解析等に係る事業実施準備室の活動

令和3～4年度AMED研究班の概要（がん領域）

A班：がん患者の臨床解析を行い、レポート作成及びエキスパートパネルによる協議等を経て患者還元を行う。
B班：領域別のがん患者について、C班と連携して全ゲノム解析等を行い、患者還元を行う。（検体保存済みの患者）
C班：A、B班において解析対象になったがん患者について、臨床情報を収集するとともに統一パイプラインによる解析及び臨床解析を行う。また、解析・データセンターの構築に向け高度な横断的解析、データ共 有システムの構築等にも取り組む。

公募の種類	がん種	代表者	研究代表機関	R3症例数	R4症例数	追加医療機関
A班：患者還元班（体制構築班）	難治性がん等	山本昇	国立がん中央	500症例	600症例＋α	国立がん 東病院 成育医療研究センター 岡山大学病院
	難治性がん等	浦上研一	静岡がんセンター	500症例	600症例＋α	近畿大学病院
	難治性がん等	上野貴之	がん研有明病院	500症例	600症例＋α	慶應義塾大学病院 大阪大学病院
B班：患者還元班（領域別班）	消化器がん	柴田龍弘	東京大学	1400症例		
	血液がん	南谷泰仁	京都大学	1400症例		
	小児がん	加藤元博	東京大学	1400症例		
	希少がん	松田浩一	東京大学	1400症例		
	婦人科がん	森誠一	がん研有明病院	1400症例		
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん中央	1400症例		
C班：解析班		井本清哉	東京大学医科学研究所	A班、B班合わせ9900症例の解析	①集中管理チーム、②ゲノム解析チーム、③臨床情報チーム、④レポート作成チーム、⑤データ共有チーム、⑥出口戦略チーム	

令和5･6年度AMED研究班の概要（がん領域）

研究班		研究代表者	研究代表機関	分担医療機関	
A班：患者還元班・出口戦略班	基本コホート（横断）チーム	山本昇	国立がん研究センター中央病院		
	患者還元・戦略コホートチーム	角南久仁子	国立がん研究セター中央病院	国立がん研究センター東病院	岡山大学病院
				成育医療研究センター	北海道大学病院
				東京大学医学部附属病院	
		浦上研一	静岡がんセンター	近畿大学病院	名古屋大学病院
		上野貴之	がん研有明病院	慶応義塾大学病院	東北大学病院
				大阪大学医学部附属病院	愛知県がんセンター
B班：コンソーシアム班	消化器がん	柴田龍弘	東京大学		
	血液がん	南谷泰仁	東京大学		
	小児がん	加藤元博	東京大学		
	希少がん	松田浩一	東京大学		
	婦人科がん	森誠一	がん研有明病院		
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん研究センター		
	がん種横断	中川英刀	理化学研究所		
C班：解析・データセンター班		井元清哉	東京大学	①検体・集中管理システムチーム ②ゲノム解析・クラウド基盤・監視チーム ③臨床情報自動収集システムチーム ④データ共有・利活用支援システムチーム	

これまでの全ゲノム解析等のデータ格納症例数

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

がん・難病 データ格納症例数　累計

25,299（がん　12,684,　難病　12,615）

20,479（がん：12,446,　難病：8,033）11月20日時点

がん領域

期間	データ格納症例数	累積症例数
令和3年度	2,438	2,438
令和4年度	8,925	11,363
令和5年度	1,321	12,684

難病領域

期間	データ格納症例数	累積症例数
令和2~3年度	4,521	4,521
令和4年度	3,512	8,033
令和5年度	4,582 ※	12,615※

※　検体受付済み症例数であり、順次データ格納予定

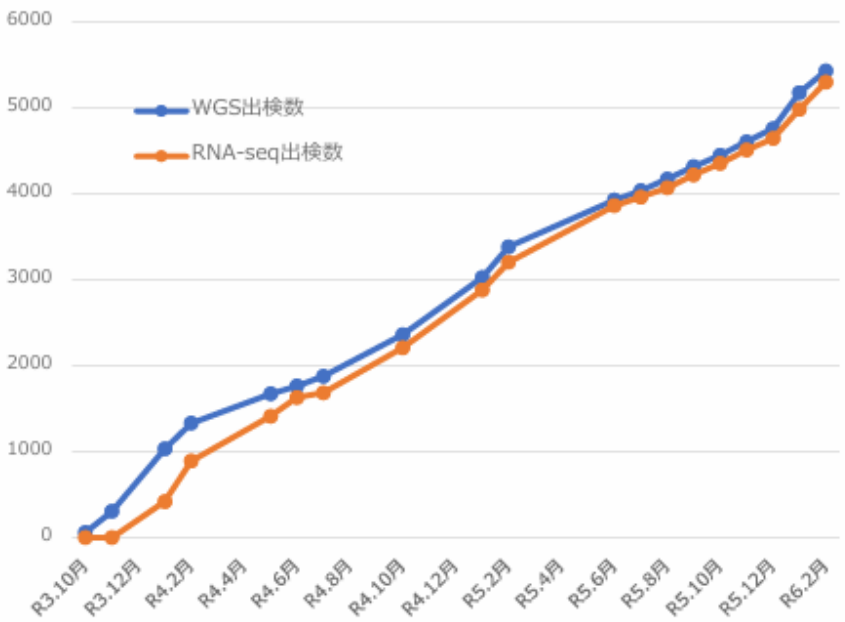
A班の研究成果（がん領域）

＜研究実施体制＞

研究代表機関	国立がん研究センター	静岡がんセンター	がん研究有明病院
分担医療機関	• 国立がん研究センター東病院 • 成育医療研究センター • 東京大学病院 • 岡山大学病院 • 北海道大学病院	• 近畿大学病院	• 慶応義塾病院 • 大阪大学病院 • 東北大学病院 • 愛知県がんセンター

（R6年2月時点体制）

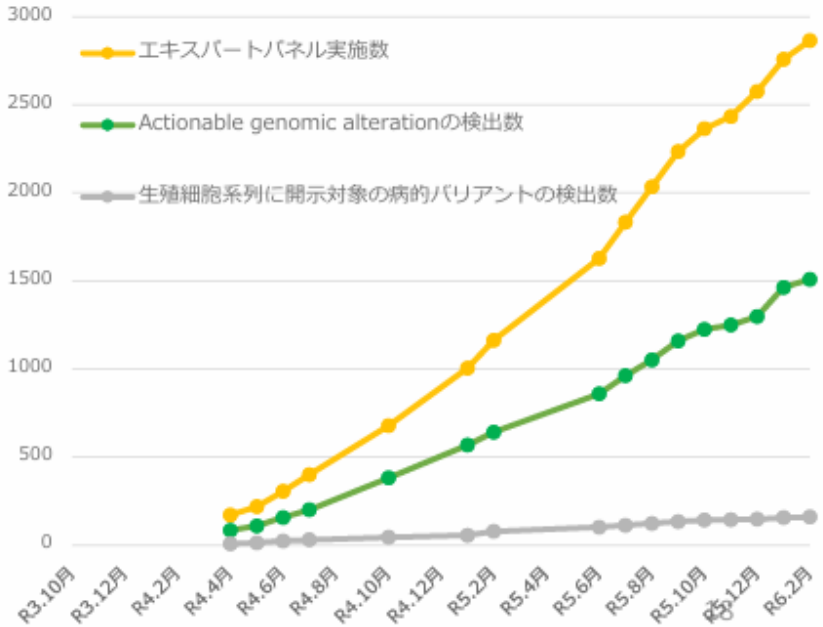
WGS・RNA-seq出検数の推移



R6年2月14日時点の出検総数

- WGS　　：5,431
- RNA-seq　：5,300

エキスパートパネルの実施に関する研究成果



R6年2月14日時点の総数

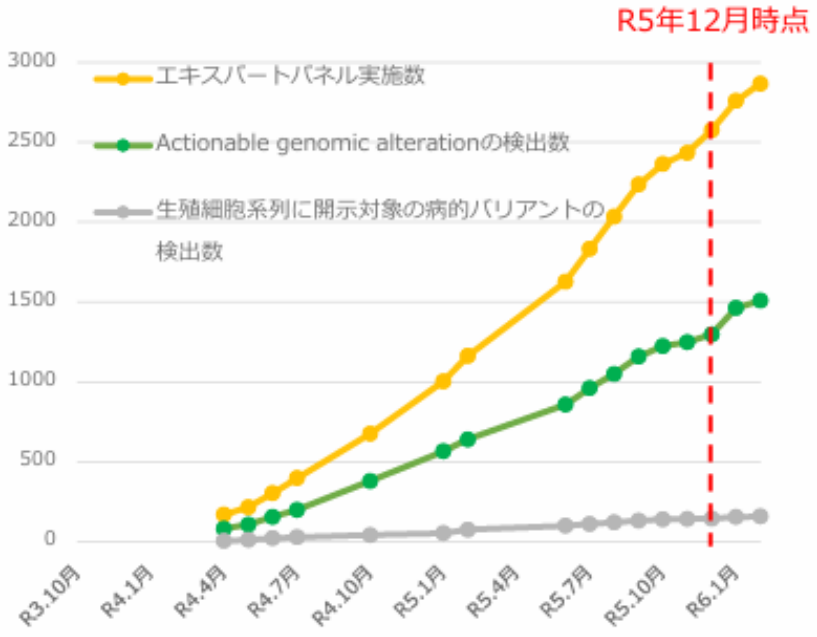
- エキスパートパネル　：2,866

患者還元に関する項目（R3～R5年12月25日時点）

エキスパートパネル実施症例数	Actionable変異が検出された症例数	全ゲノム解析の結果に基づいた治療薬の選択肢が提示された症例数[a]（投与に至った症例数）	治験・臨床試験が提案された症例数[a]（試験参加に至った症例数）
2,524	1,298	582※ (10)[b]	94 (4)

「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム」開始時の症例は、十分な検体量を確保するために周術期または術後症例が主体であり、観察期間も短いことから、治療適応となる症例は限定的。

全ゲノム解析が確定診断に寄与した症例数[c]	標準治療等が提案された症例数（投与に至った症例数）
94※	488 (6)



※ 「全ゲノム解析の結果に基づいた治療薬の選択肢が提示された症例数」と「全ゲノム解析が確定診断に寄与した症例数」は重複症例あり。

a
- 薬剤は分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬に限る
- 同一症例でも、異なる標的に対して治療を行った場合は、標的ごとにカウント
- 全ゲノム解析でなければ発見されなかった遺伝子変化に基づく症例以外も含む

b 薬剤投与は確認検査等の実施後
- 奏効が得られた症例数/評価可能な症例数 （ORR:CR,PR）：4/８症例
- 病勢コントロールが得られた症例数/評価可能な症例数 （DCR:CR,PR,SD）： ６/8症例

C 以下の症例についてカウント
- 原発不明がんの原発巣の特定に寄与した症例
- 診断名が変更となった症例
- 未診断から確定診断に至った症例
- 希少がん等において、診断の裏付けとなった症例

WGSが臨床的に有用であった代表例

分類不能肉腫においてWGTS解析により新規のパートナー遺伝子とRAF1遺伝子の融合を検出し、RAF1-rearranged spindle cell neoplasmの診断に至った症例

- 20代 男性　分類不能 紡錘型細胞肉腫

  <体細胞遺伝子異常 (染色体再構成)>

  XXXX * ::*RAF1* gene fusion
  CDKN2A Loss fold-change:0.08
  CDKN2B Loss fold-change: 0.08
  MTAP Loss fold-change:0.08

- WTS解析においても、inframeでRAF1融合遺伝子のTranscriptを確認
- RAF1融合遺伝子を検出したことにより、**治療薬選択の可能性にもつながった**

NR4A3 enhancer hijackingによる耳下腺腫瘍(acinic cell carcinoma)の一例

- 全ゲノムの構造解析により、耳下腺腫瘍の 症例において、腺房細胞癌（acinic cell carcinoma）で頻発することが知られている 4番染色体と9番染色体の転座 [t(4;9)(q13;q31)]が検出された。
- 転座の結果生じたenhancer hijacking（エンハンサーが本来転写を活性化する遺伝子とは異なる遺伝子に作用する現象）によるNR4A3遺伝子の発現上昇が、がんのドライバー変異である可能性が示された。
- RNA-Seq では融合遺伝子として検出することができないため、全ゲノムシークエンシング解析を行うことで初めて検出可能となり、**病態解明に有用であった**

WGSが臨床的に有用であった代表例

【症例1】 30代 女性 骨外性ユーイング肉腫（SNV・Indel ： なし、CNV: なし）
ユーイング肉腫に典型的な融合遺伝子" *EWSR1-FLI1*"をWGSで検出し、診断に有用であった。RNA-seqでも確認。

【症例2】 50代 女性　唾液腺腺房細胞癌（SNV・Indel ： なし、CNV: なし）
唾液腺腺房細胞癌に典型的な*MSANYTD3*融合遺伝子の新たな組みわせとして" XXX* - *MSANTD3*"がRNA-Seqにおいて検出され、診断に有用であった。

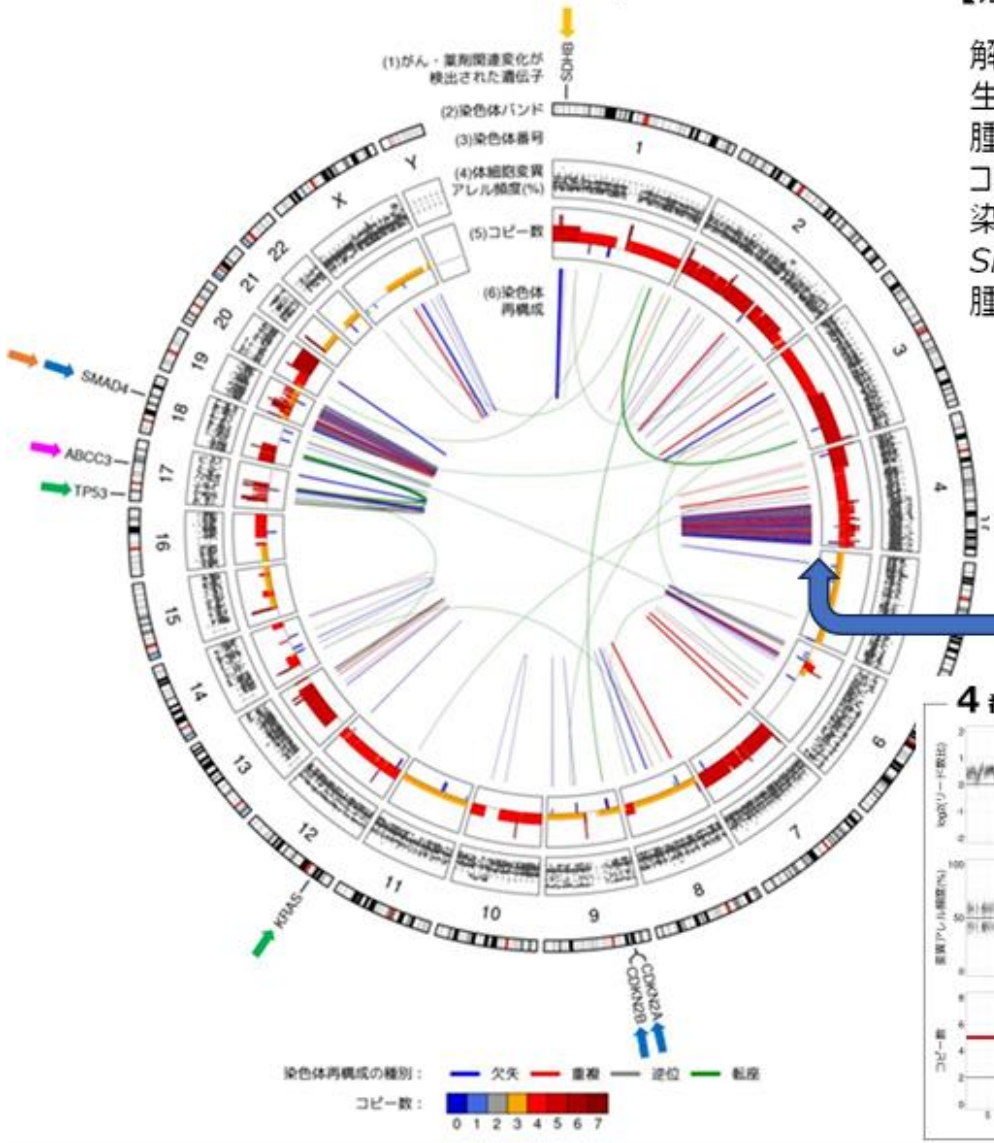
【症例3】 10代 男性 胞巣状軟部肉腫（SNV・Indel ： なし、CNV: なし）
胞巣状軟部肉腫に典型的な融合遺伝子" *ASPSCR1-TFE3*"をWGSで検出し、診断に有用であった。RNA-seqでも確認。

【症例4】 50代 女性 子宮類内膜腺癌（SNV・Indel ： MSI-Highにより検出多数のため省略、CNV: なし）
MSI-Highの症例であり、その原因として生殖細胞系列の新規の融合遺伝子XXX* -*MSH2*が検出された。RNA-seqでも確認。生殖細胞系列における病的バリアントの検出に有用であった。

【症例5】 60代 男性 びまん型胃腺癌（SNV・Indel ： *ARID1A* , *KMT2D* , *TP53* , *PTPRS*、CNV: *FRS2*, *AURKA*）
免疫回避に関与するPDCD1LG2 (PD-L2)の発現亢進が検出され、その原因となる新規の融合遺伝子として" XXX* - *PDCD1LG2*"がRNA-Seqにより検出された。
治療方の選択につながる可能性が考えられた。

全ゲノム解析でわかる染色体レベルの構造変化

Circos plot

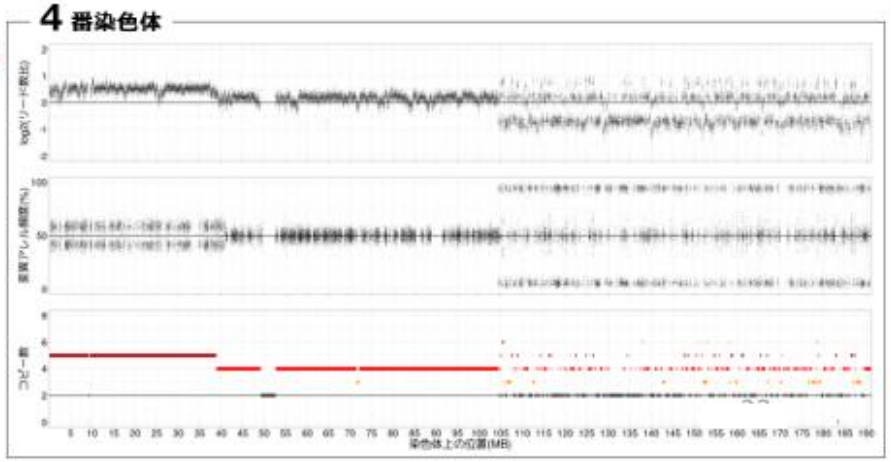


【症例】 膵管内乳頭粘液性腫瘍

解析結果
生殖細胞系列における遺伝子変化：
腫瘍におけるがん関連遺伝子変化: *KRAS, TP53*
コピー数変化: *CDKN2A,CDKN2B,ABCC3, SMAD4*
染色体再構成:
SMAD4(intron 4)-18q21.2(intergenic region)
腫瘍遺伝子変異総量 (TMB): 9.7 variants / Mbase

FBXW7
INPP4B 発現低下

Chromothripsis（染色体破砕）



AMED研究 患者還元班のこれまでの成果（がん領域）

R3年度：3医療機関において、600症例の前向き症例
R4年度： 6医療機関が追加され、全体で2000症例を解析予定
解析結果に基づく治療へのつながりの構築を進める。

全ゲノム解析等の結果に基づくエキスパートパネル実施：1,163症例
（令和５年2月20日時点）

治療薬の選択やがん種の診断、遺伝性疾患の診断に有用なActionable変異の検出：641症例

既存の検査では検出できないがんに関与するゲノム異常の検出：143症例

全ゲノム解析の結果が診断に有用であった例：51症例

がん以外の疾患に関与する可能性が高いゲノム異常の検出：52症例

*症例数は延べ数

出口戦略の加速による創薬の促進や患者還元の拡大

既存の治療薬

- 新規に発見した異常に対する新規治療薬の開発
- 全ゲノム解析等の結果に基づく既存の治療薬の適応拡大
- 新しい診断技術の確立
- 遺伝情報に基づく疾患の予防

研究を通して見えた課題

主な課題	具体的な内容
対象症例	● 全ゲノム解析が有用ながん種・症例の絞り込み ● 上記（症例数）に応じた体制(検体採取～エキスパートパネル）の構築 ● 生検検体等への対象の拡大
検査精度	● 現時点での遺伝子変異検出力の精度はパネル検査に比較して劣っている ● 患者還元するためには品質保証が重要だが、現状は研究としての実施であり精度管理や検証がされていない。 ● 腫瘍量の確認 ● 腫瘍含有率が低い検体におけるドライバー変異の検出についての検討
所用日数	● 同意取得～結果返却までの所要時間が長い（数カ月程度）
情報解析	● 全ゲノム解析結果の妥当性の評価（TMB、MSIなど）
同意取得	● 患者の十分な理解を得られる説明の在り方 ● 説明に係る医療従事者の負担軽減、AIの活用
エキスパートパネル	● 医療者や患者にとって分かりやすいレポートの作成 ● エキスパートパネルの負担軽減、レポート作成の効率化（レポート作成自動化など） ● 偽陽性を目視確認で除去しているが、負担が大きく、また、偽陰性については実質検討できない。 ● エキスパートパネルの標準化（解析項目、アノテーションリストなど）

研究を通して見えた課題

主な課題	具体的な内容
EDC入力	● EDC入力の負担軽減の方策
臨床的有用性	● 診断などに有用である可能性、新たなdruggable変異を発見できる可能性 ● 現時点では、治療薬のある遺伝子はパネル検査に含まれているので、全ゲノム検査の結果から新たに治療薬が判明することは希である ● 遺伝性の腫瘍性・非腫瘍性疾患原因遺伝子を検出した際の対応 ● 臨床実装に向けては、がん種などの対象設定が必要 ● 診療に活用する場合にはCDx,パネル検査等による確認が必要 ● 確認検査が必要という現状では、WGSで検出された (CGPでは確認ができない) 遺伝子異常については、臨床活用が難しい。 ● 確認検査の費用負担について（医療機関負担でCGP検査を行う場合は研究費が不足） ● 構造異常など確認検査ができない変異への対応
研究的有用性	● 全ゲノム解析でしか見つからないがん特異的なバリアント（構造異常含む）の発見のため、引き続き、データの蓄積と臨床研究の実施。
倫理的課題	● 倫理専門家との連携、PPIの強化

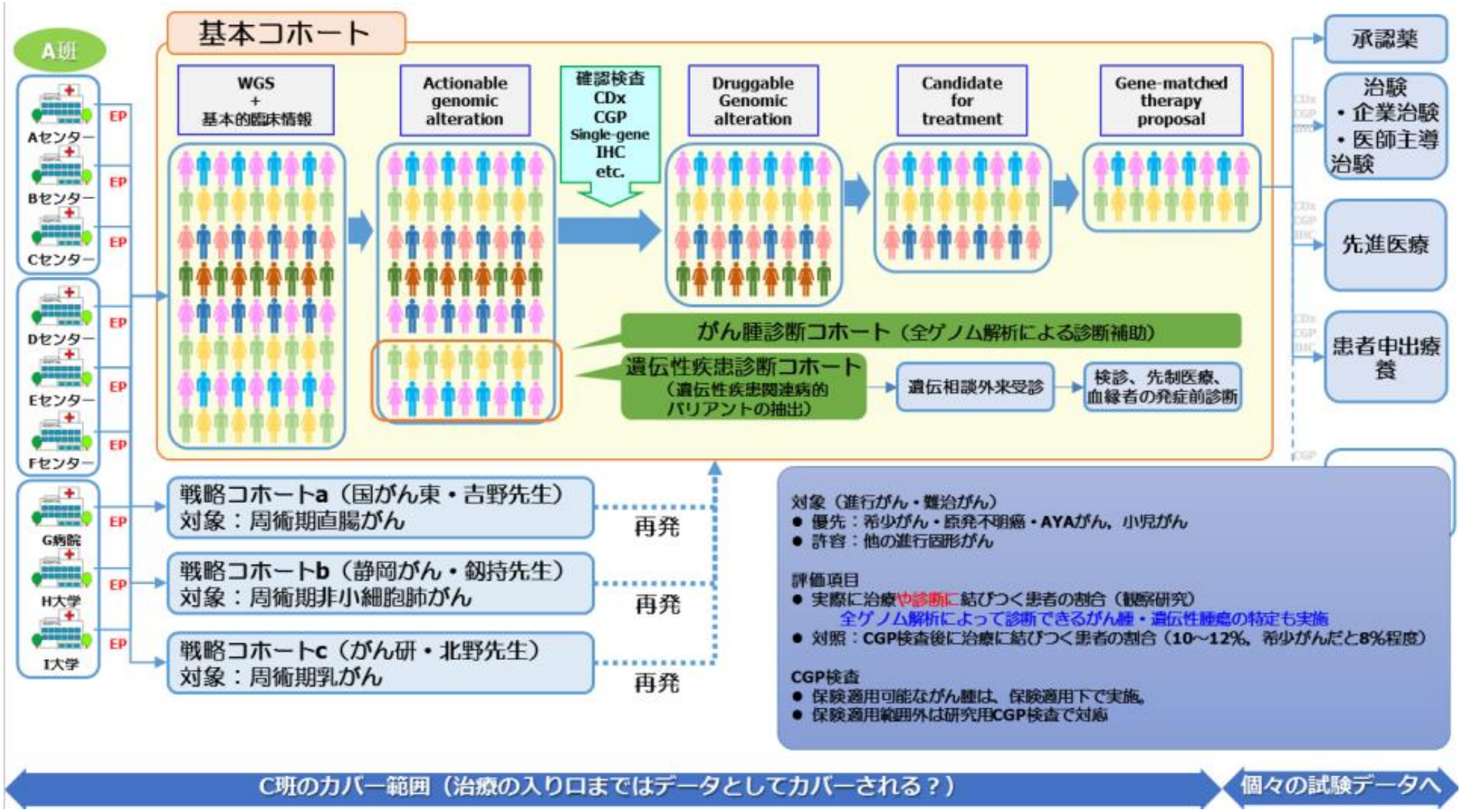
全ゲノム解析等実行計画の出口戦略：基本コホート･戦略コホートの概要

- **基本コホート**
  - 患者還元
    - 全ゲノム解析を受けた患者に対して解析結果に基づく治療へのつながりを構築
    - 全ゲノム解析によって診断可能な遺伝性疾患の把握
    - 全ゲノム解析によって診断可能な腫瘍タイプの把握

- **戦略コホート** ➡ 各班で50%以上の症例を戦略コホートに登録することを目指す
  - 全ゲノム解析による個別化治療実現を目指した戦略
    - 個別化治療による治癒率の向上、予後改善
    - 前向き臨床研究････周術期固形がんに対する多施設比較試験
    - 観察研究･････････ 周術期固形がんに対する術後薬物療法，術前・術後薬物療法

- 基本コホートと戦略コホートの連動

基本コホート（目の前の患者さんへの還元）と戦略コホートの連動



実施中の戦略コホート

角南班

ENSEMBLE / CONDUCTOR study

- 対象：局所進行直腸がん
- 目的：非手術管理を目的とした全術前治療（Total Neoadjuvant Therapy; TNT）の効果予測因子の同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

JCCG（Japan Children's Cancer Group：日本小児がん研究グループ）

- 対象：小児がん
- 目的：全ゲノム解析等に基づく医療提供体制の実現に向けた検討と診断技術の開発
- 期待される効果：小児がん領域のゲノム医療の実装化
  ゲノム診断やゲノム情報にもとづいたリスク同定にもとづいた新たな治療法の開発

上野班

WJOG16822B（West Japan Oncology Group:西日本がん研究機構）

- 対象：乳がん
- 目的：術前薬物療法における遺伝学的･免疫学的予測因子の同定および新規標的分子の探索
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択
  新たな創薬ターゲットの同定

JGOG3032（Japanese Gynecologic Oncology Group :婦人科悪性腫瘍研究機構）

- 対象：進行初発卵巣癌および再発卵巣癌
- 目的：難治性卵巣癌の本態解明
- 期待される効果：高度な個別化医療の提供、医薬品開発などへの利活用

浦上班

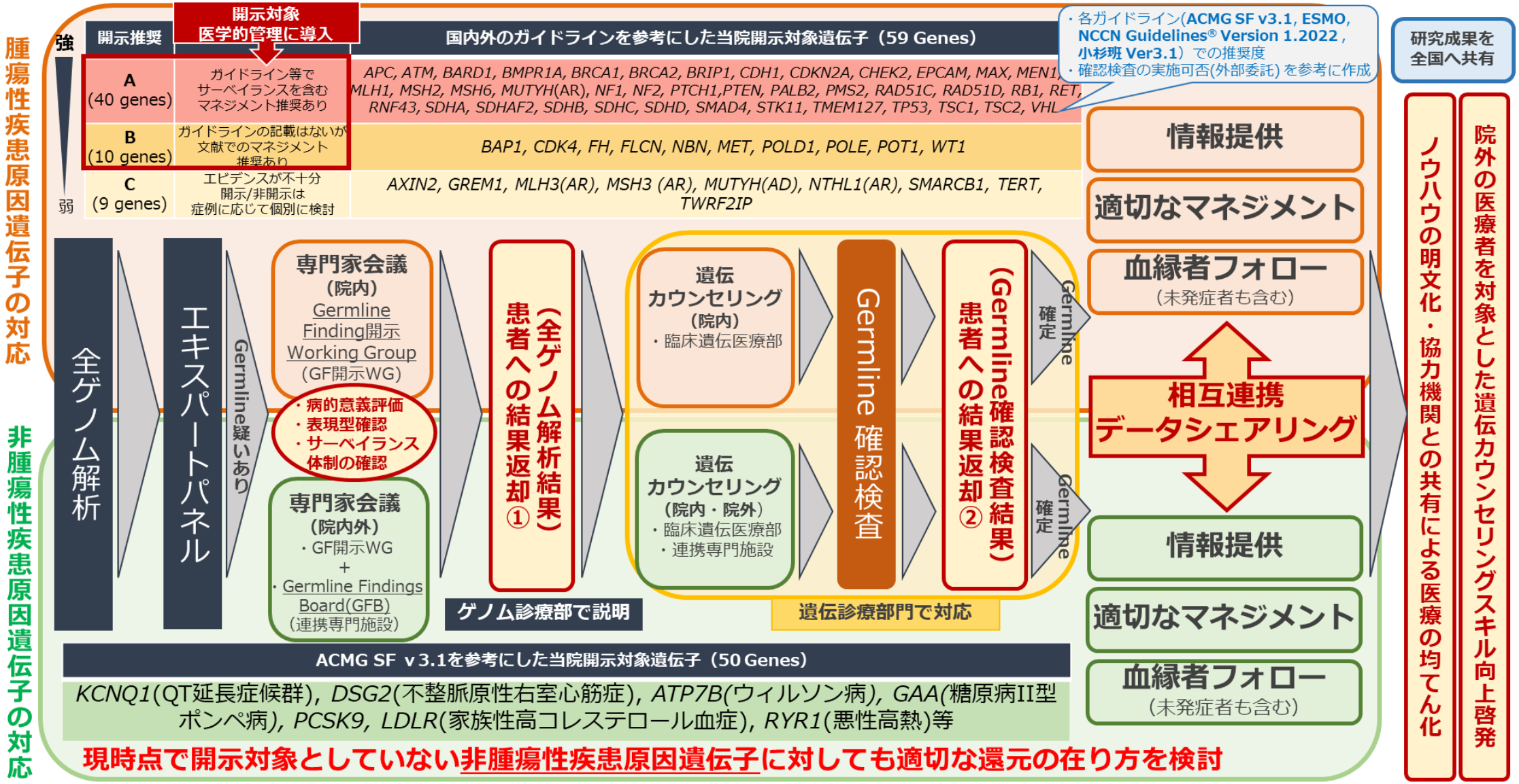
WJOG16622L

- 対象：非小細胞肺がん
- 目的：手術例における術後化学療法の効果を予測するバイオマーカーの同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

JCOG1509A2（Japan Clinical Oncology Group :日本臨床腫瘍研究グループ）

- 対象：局所進行胃がん
- 目的：周術期化学療法の効果、有害事象予測に資するバイオマーカーの探索
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

全ゲノム解析における遺伝性疾患の還元体制の構築（がん研有明）



ICT/AI技術を用いた還元班の強化（がん研有明）

ICT/AI技術を用いた相互コミュニケーションの充実によるゲノムに関する理解の深化、患者・医療従事者の大幅な負担軽減等を目指し、より質の高い医療を提供する。

① IC時間の短縮

患者共通の内容は事前にアバターが説明し医師がコアな部分を説明

② より納得のIC実現

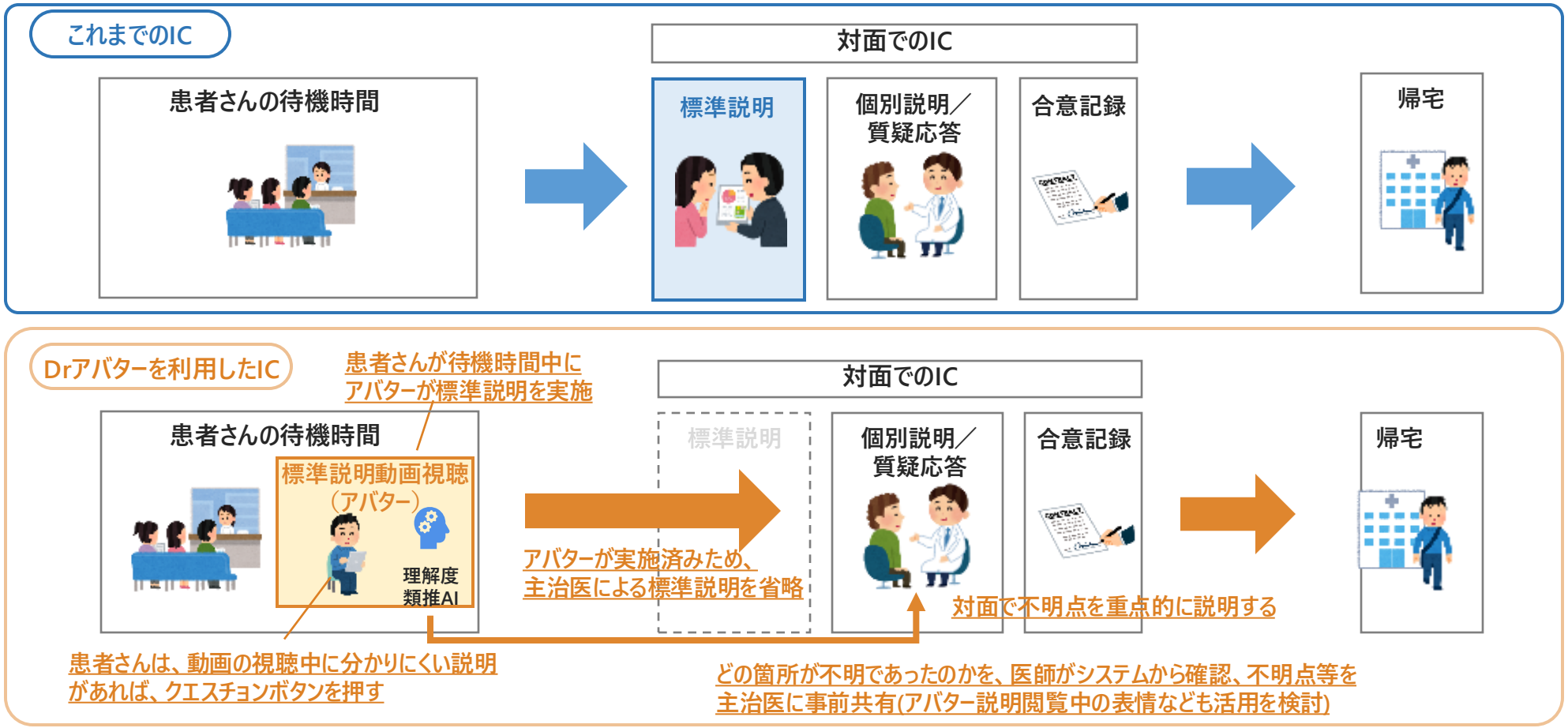
待ち時間を利用した事前説明により不明点を重点的に説明が可能

③ 説明内容の均一化

説明コンテンツを共有化し均一な説明が可能

④ 各専門家の監修

より患者に分かりやすい説明資料の作成が可能



倫理専門家の観点から

丸 祐一（鳥取大学）
野崎 亜紀子（京都薬科大学）

患者の観点から

天野 慎介
（一般社団法人
全国がん患者団体連合会）

Science Communicator の観点から

青山 聖子
（Sci-Tech
Communications）

1. 諸外国におけるゲノム研究の取組み

2. 我が国における全ゲノム解析等の臨床導入に向けて

(A) 厚生労働省の取組み

(B) AMED研究の概要と成果

(C) 全ゲノム解析等に係る事業実施準備室の活動

全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施組織 事業概要

令和５年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1

□事業概要

名称　全ゲノム解析等実行計画に係る事業【全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施組織（仮称P）】

事業概要　**全ゲノム解析等の結果および成果の速やかな患者還元の支援、個別化医療の推進、および戦略的に蓄積されたデータの利活用を推進するための情報基盤の構築・運用を行い、研究・創薬を促進し、国民へ質の高い医療を届ける。**

□事業背景

近年、全ゲノム情報等を活用した研究等がグローバルに進展しており、患者起点・患者還元原則の下、患者および患者家族や市民の視点を取り入れながら、がん・難病に係る創薬推進等のため、臨床情報と全ゲノム解析の結果等の情報を連携させ搭載する情報基盤を構築し、その利活用に係る環境を早急に整備し、研究・創薬などへの活用、新たな個別化医療の導入を進めるとともに、より早期の患者還元を着実に進めて行く事が求められている。

□事業目的

国民へ質の高い医療を届け、将来的な「がん・難病等の克服」を目指す。

□基本戦略

○対象
【がん領域】難治性のがん、希少がん、AYA世代のがん、小児がん、遺伝性のがん等
【難病領域】単一遺伝子性疾患、多因子性疾患、診断困難な疾患に分類し、それぞれの疾患の特性に応じて成果が期待しやすい症例

○戦略
（1）研究・創薬などに活用するための基本戦略
・戦略的なデータの蓄積　・産業界、アカデミアとの連携と能動的な支援
（2）早期に日常診療へ導入するための基本戦略
・医療機関内の体制整備支援
・臨床研究等を通した速やかな薬剤提供システムの構築支援
（3）新たな個別化医療等を実現するための基本戦略
【がん領域】マルチオミックスデータを加えた予防法、早期発見、早期再発診断新規治療法等の研究開発
【難病領域】・難病の早期診断：全ゲノム解析等により疾病の絞り込みが可能になると考えられる患者に対して、全ゲノム解析等を受けられる体制整備。特に患者数が少ない希少疾患については、国際共同的な枠組みの整備。
・難病の本態解明：質の高い臨床情報と全ゲノム解析情報による難病の本態解明と、治療・診断方法の開発

□事業内容

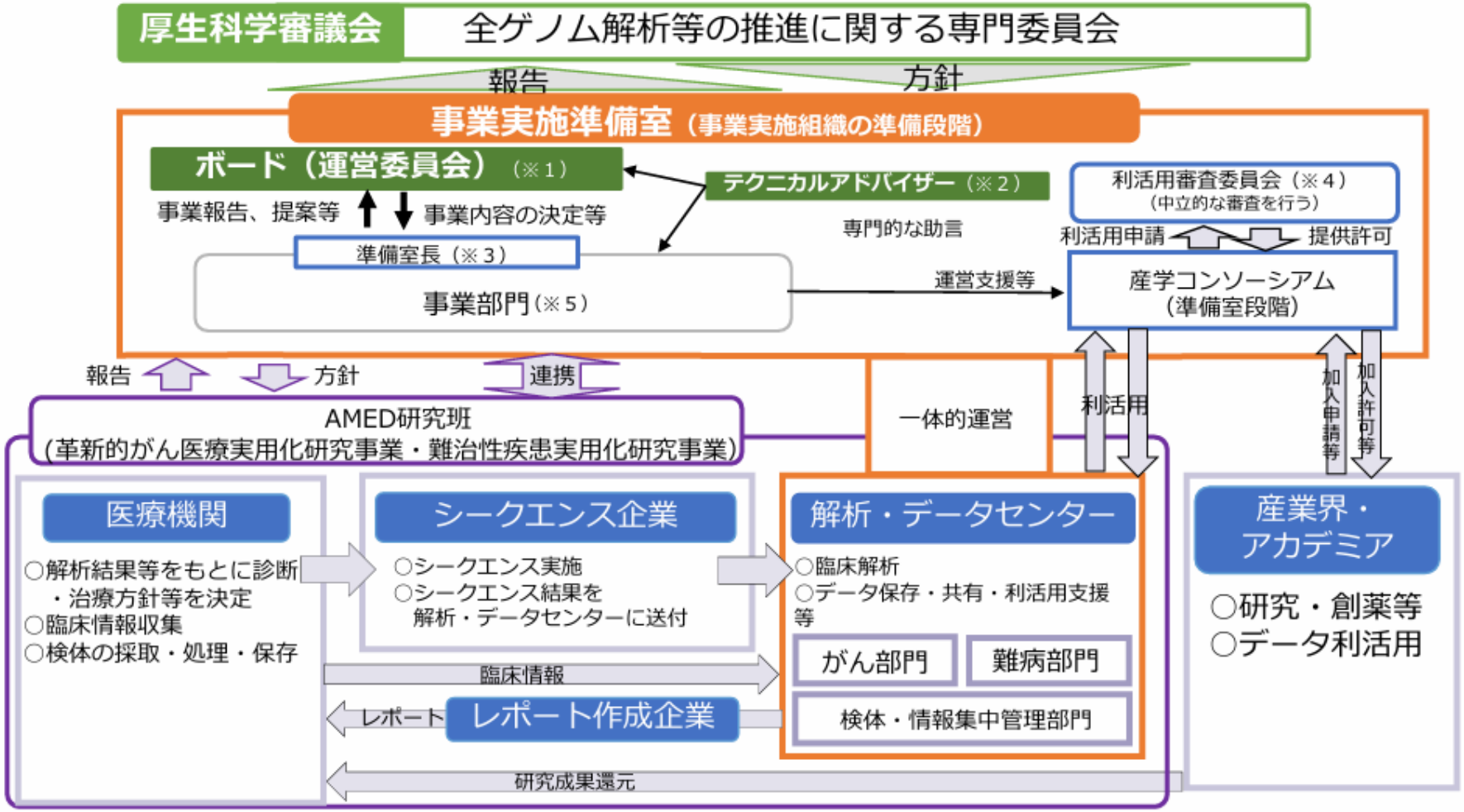
1）全ゲノム解析等の結果および成果の速やかな患者還元支援
・医療機関の体制整備等の支援
・ICT/AI技術を用いた患者支援
2）個別化医療の推進支援
・臨床試験、治験等の支援
3）質の高い情報基盤の構築と運用
・戦略的なデータの収集と、セキュアな管理
・APIを用いた自動的な臨床情報収集
・アカデミア、産業界の連携等のマッチング支援等
・迅速かつ公平で安全性の担保されたデータ等共有システムの構築と、利活用支援
4）患者・市民参画推進、国民向けの情報発信・周知活動支援
5）ELSI支援
6）人材育成支援

□ボードメンバー

ボードメンバーは、総括責任者(CEO)および、アカデミアや産業界を含む幅広い分野からなる外部有識者で構成される。CEOは事業内容に必要な専門知識と経験を有する者とする。

全ゲノム解析等実行計画に係る実施体制

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1



※1 ボードは、産業界やアカデミアを含む幅広い分野からなる外部有識者及び準備室長で構成される（座長は外部有識者）。ボードは、法人形態にかかわらず専門委員会の方針に基づき、専門的事項について適宜、テクニカルアドバイザーの助言を受けながら、全ての事業内容を決定・変更等する最高意思決定の権限を有する。

※2 テクニカルアドバイザーは、患者還元やELSIなどのテーマ毎に委員を任命する。

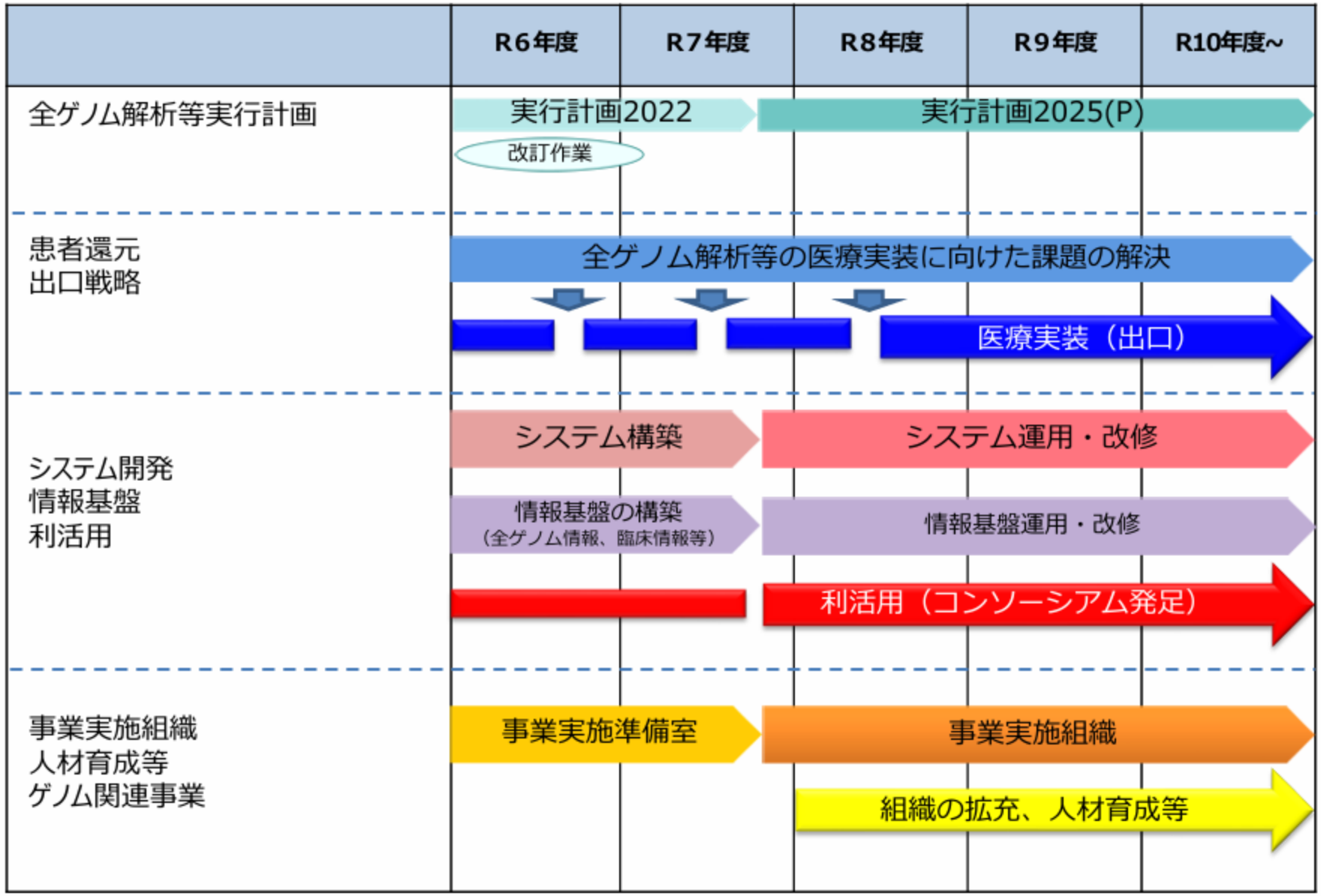
※3 準備室長は、ボードにCEO（最高経営責任者）として参画し、事業の実施状況の報告や、事業内容の改善・変更等についても提案し、実行する。また、各チームリーダーを選定し、ボードの承認の下、任命する役割を担う。

※4 利活用審査委員会は、中立的な立場の外部有識者で構成し、利活用申請の具体的内容を審査し利活用の可否を決定する。事務局は準備室にて行う。

※5 総務（財務、人事、広報等）、患者還元支援、解析DC運営支援、利活用推進支援、ELSI/PPI等の部門。

事業実施組織発足後の中長期的なスケジュール

令和6年3月18日
第20 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1



事業実施準備室 ボード（運営委員会）メンバー

令和５年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1より改編

立場	氏名	所属	役職
準備室長	中釜　斉	国立がん研究センター	理事長
ELSI	位田　隆一	一般社団法人国立大学協会	専務理事
臨床医(がん)	上田　龍三	名古屋大学大学院医学系研究科	特任教授
財務	大久保　和孝	株式会社大久保アソシエイツ	代表取締役社長
経済界	栗原　美津枝	株式会社価値総合研究所/公益社団法人経済同友会	取締役会長/副代表
民間企業(非製薬業界)	小林　憲明	一般社団法人バイオインダストリー協会	参与
データサイエンティスト	五條堀　孝	サウジアラビア・アブドラ王立科学技術大学	Distinguished Professor
経営	椎名　茂	マーヴェリック株式会社	代表取締役社長
ゲノム専門家	中村　祐輔	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	理事長
患者・市民(がん)	眞島　喜幸	NPO法人PanCAN Japan/一般社団法人全国がん患者団体連合会	理事長/理事
コンソーシアム	松島　綱治	東京理科大学研究推進機構 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門	教授
臨床医(難病)	水澤　英洋	国立精神・神経医療研究センター	理事長特任補佐
患者・市民(難病)	森　幸子	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会/一般社団法人全国膠原病友の会	理事/代表理事
民間企業(製薬業界)	安川　健司	アステラス製薬株式会社日本製薬工業協会	代表取締役会長/副会長
弁護士	吉岡　正豊	TMI総合法律事務所	弁護士・医師
		合計	15名

事業実施準備室メンバー（2024/7/16時点）

令和５年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に
関する専門委員会　資料1より改編

立場		氏名	所属	役職
室員		中山　鋼	国立がん研究センター	理事長特任補佐
室員		青木　一教	国立がん研究センター 研究所/国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部	副所長/副本部長
室員		今井　健二郎	国立国際医療研究センター 企画戦略局研究医療部研究医療課	課長
室員		朝野　仁裕	国立循環器病研究センター ゲノム医療支援部	部長
室員		要　匡	国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部	部長
室員		新飯田　俊平	国立長寿医療研究センター 研究所	研究所長特任補佐
室員(広報統括)		田中　里沙	学校法人先端教育機構 事業構想大学院大学	学長
室併任		新川　浩二	国立国際医療研究センター/国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部	統括事務部長/副本部長(事務)
臨床・患者還元支援チーム	リーダー	上野　貴之	がん研究会有明病院 先端医療開発科 がんゲノム医療開発部	部長
	副リーダー(がん)	土原　一哉	国立がん研究センター 先端医療開発センター	センター長
	副リーダー(難病)	小崎　健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授 センター長
	マネージャー(がん)	深田　一平	がん研究会有明病院 ゲノム診療部	副部長
	メンバー	沼部　博直	東京都福祉局東京都立北療育医療センター	医員
	メンバー	浦上　研一	静岡県立静岡がんセンター 研究所	副所長
	メンバー	角南　久仁子	国立がん研究センター 中央病院 臨床検査科	医長
	メンバー	山本　昇	国立がん研究センター 中央病院 先端医療科	科長
	メンバー	勝屋　友幾	国立がん研究センター 中央病院 先端医療科	医員
	メンバー	大熊　裕介	国立がん研究センター 中央病院 呼吸器内科	医員
	メンバー	清谷　一馬	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究プロジェクト	プロジェクトリーダー
	メンバー	加藤　元博	東京大学医学部附属病院 小児科/ 国立成育医療研究センター小児がんセンター小児がんゲノム診療科	教授 /診療部長
	メンバー	松下　一之	千葉大学医学部附属病院 検査部	部長、診療教授
	メンバー	植木　有紗	がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部	部長
	メンバー	鹿毛　秀宣	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科	教授
	メンバー	坂東　英明	国立がん研究センター 東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部	部長
	メンバー	沖　英次	九州大学大学院　消化器・総合外科/九州大学病院 先端医工学診療部	准教授/部長
	メンバー	金井　雅史	関西医科大学附属病院 がんセンター	教授
	メンバー	中村　康平	慶應義塾大学病院腫瘍センター ゲノム医療ユニット	特任講師
	メンバー	田中　晃司	大阪大学大学院 外科学講座 消化器外科学	助教
	メンバー	小峰　啓吾	東北大学大学院医学系研究科・医学部/加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野	助教
	メンバー	伊東　守	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	助教
	メンバー	北野　滋久	がん研有明病院 先端医療開発科・がん免疫治療開発部	部長
	メンバー	藤井　博之	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	医員

事業実施準備室メンバー（2024/7/16時点）

令和５年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に
関する専門委員会　資料1より改編

立場		氏名	所属	役職
利活用支援チーム	リーダー	吉田　輝彦	国立がん研究センター 研究支援センター	センター長
	副リーダー(がん)	鬼頭　正博	日本製薬工業協会 イノベーション推進部会（田辺三菱製薬株式会社）	部会長
	副リーダー(難病)	丹澤　和雅	聖マリアンナ医科大学 臨床研究データセンター	参与
	マネージャー(がん)	温川　恭至	国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター 情報利活用戦略室	室長
	マネージャー(難病)	夏目　やよい	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 バイオインフォマティクスプロジェクト	プロジェクトリーダー
解析・DC運営チーム	リーダー	井元　清哉	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 健康医療インテリジェンス分野 シークエンスデータ情報処理分野	教授
	副リーダー(がん)	加藤　護	国立がん研究センター 研究所 生物情報学分野	分野長
	副リーダー(難病)	徳永　勝士	国立国際医療研究センター 研究所 ゲノム医科学プロジェクト/国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部	プロジェクト長/本部長特任補佐
	マネージャー(がん)	山口　類	愛知県がんセンター研究所 システム解析学分野	分野長
	マネージャー(難病)	河合　洋介	国立国際医療研究センター 研究所 ゲノム医科学プロジェクト	副プロジェクト長
	メンバー	松田　浩一	東京大学 大学院新領域創成科学研究科	教授
	メンバー	美代　賢吾	国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター	センター長
	メンバー	星本　弘之	国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター	専門職
	メンバー	郡　健一朗	一般社団法人日本衛生検査所協会（株式会社エスアールエル）	
	メンバー	湯原　悟志	一般社団法人日本衛生検査所協会（株式会社エスアールエル）	
	メンバー	三宅　紀子	国立国際医療研究センター 研究所 疾患ゲノム研究部	部長
	メンバー	湯地　晃一郎	東京大学医科学研究所 国際先端医療社会連携研究部門	特任准教授
IT・情報基盤・セキュリティチーム	メンバー	加藤　護	国立がん研究センター 研究所 バイオインフォマティクス部門	部門長
	メンバー	岡村　浩史	大阪公立大学 大学院医学研究科 血液腫瘍制御学/臨床検査・医療情報医学	講師
	メンバー	太田　恵子	大阪公立大学 医学部附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター	データマネージャー
	メンバー	松田　浩一	東京大学 大学院新領域創成科学研究科	教授
	メンバー	田辺　里美	独立行政法人情報処理推進機構 デジタル改革推進部	主任研究員
	メンバー	美代　賢吾	国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター	センター長
	メンバー	野口　昇二	株式会社ビッグツリーテクノロジー＆コンサルティング DX事業部	Head of Engineering（Security）兼CISO
	メンバー	松浦　祐史	厚生労働省 医政局研究開発政策課医療イノベーション推進室	室長

事業実施準備室メンバー（2024/7/16時点）

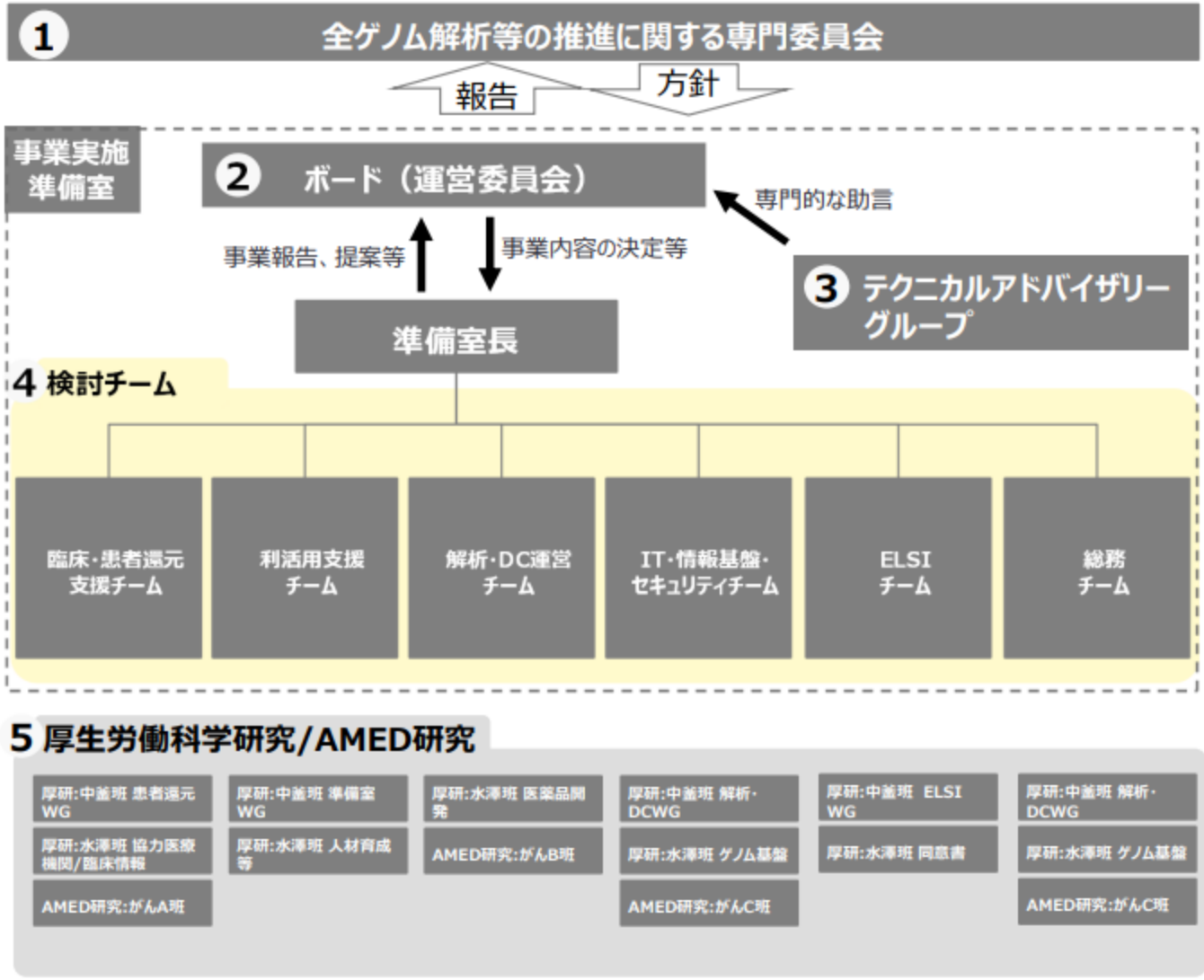
令和５年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に関する
専門委員会　資料1より改編

立場		氏名	所属	役職
ELSIチーム	リーダー	加藤　和人	大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学	教授
	副リーダー(がん)	横野　恵	早稲田大学 社会科学総合学術院 社会科学部	准教授
	副リーダー(難病)	武藤　香織	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野	教授
	メンバー	磯野　萌子	大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学	助教
	メンバー	渡部　沙織	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野	特任研究員
	メンバー	中田　はる佳	神奈川県立保健福祉大学 大学院ヘルスイノベーション研究科	准教授
	メンバー	白神　昇平	日本製薬工業協会 イノベーション推進部会（アステラス製薬株式会社）	副部会長
	メンバー	安中　良輔	日本製薬工業協会 イノベーション推進部会（第一三共株式会社）	委員
	メンバー	吉田　幸恵	千葉大学医学部附属病院 総合医療教育研修センター 教育研修管理部門	特任助教
総務チーム	リーダー	樋山　一郎	国立がん研究センター	統括事務部長
	副リーダー(がん)	髙木　庸介	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室	室長
	副リーダー(難病)	三宅　紀子	国立国際医療研究センター 研究所 疾患ゲノム研究部	部長
	マネージャー(がん)	東野　綺子	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	係長
	マネージャー(難病)	大沼　麻実	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部 災害等支援研究室	室長
	メンバー	大黒　恵理華	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	係員
	メンバー	鵜島　正之	国立国際医療研究センター 総務部総務課管理室計画係	係長
	メンバー	河嶋　聖和	国立がん研究センター 総務部築地C総務課管理室計画係	係員
	メンバー	久米　直	学校法人先端教育機構 事業構想大学院大学	
	メンバー	鈴木　菜摘	国立国際医療研究センター 総務部総務課管理室計画係	係員
			合計	延べ76名

全ゲノム解析等に係る検討体制

令和５年５月25日
第15 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料2

検討体制の全体像

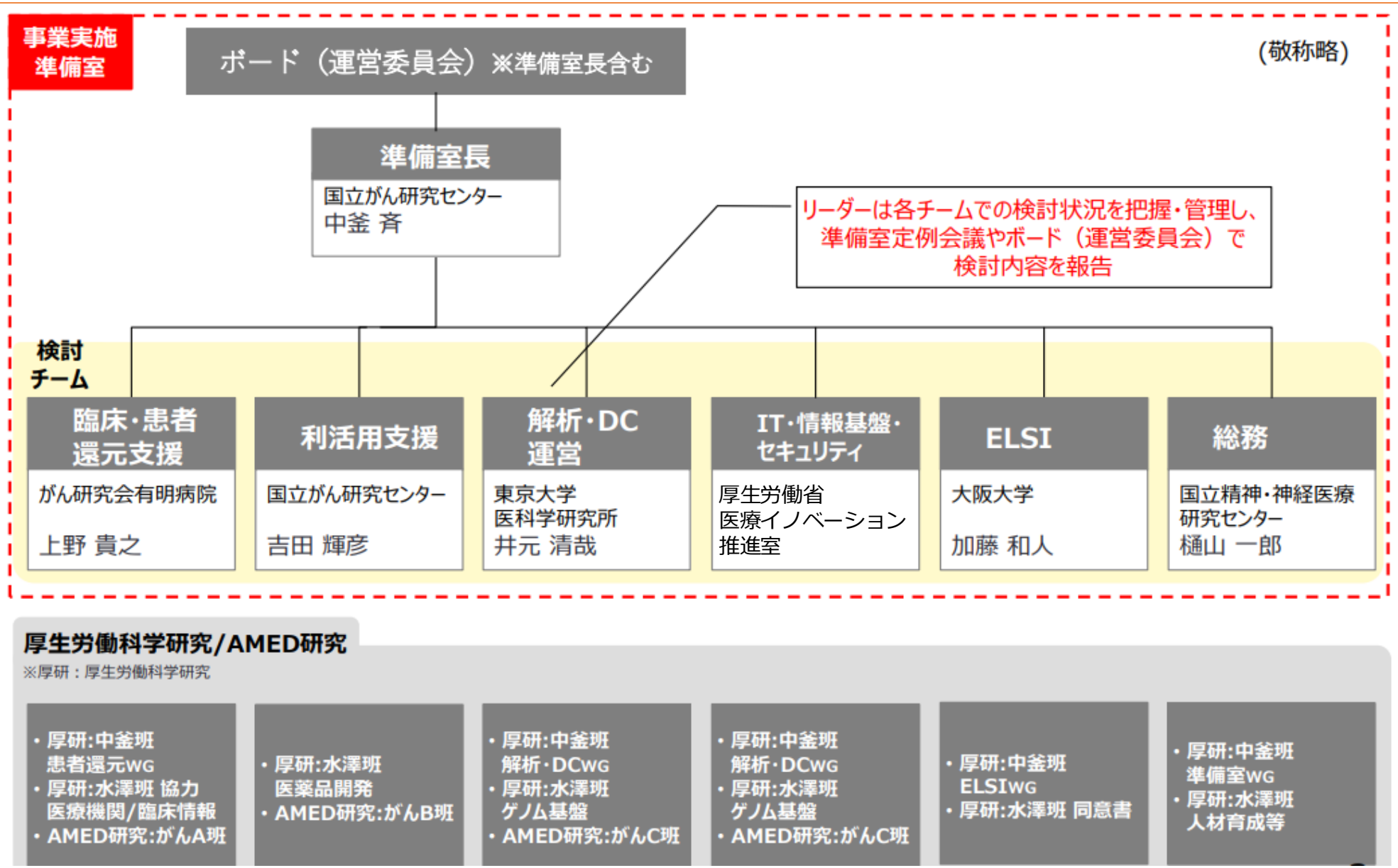


各組織の役割・権限

1. 全ゲノム解析等の推進に関する最高意思決定機関
2. 法人形態にかかわらず専門委員会の方針に基づき、専門的事項について適宜、テクニカルアドバイザリーグループの助言を受けながら、全ての事業内容を決定・変更等する最高意思決定の権限を有する
3. 患者還元やELSIなどのテーマ毎に複数の委員を任命する。テクニカルアドバイザリーグループが整うまでは、厚生労働科学研究班の専門WGに助言を求める。
4. 各テーマの検討推進、厚生労働科学研究班及びAMED研究班との連携
5. 必要に応じて各種会議に参加し、プロジェクト進行に必要な意見交換を実施

事業実施準備室の検討チーム体制

令和５年５月25日
第15 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料2より改編



令和5年度の達成目標

事業実施準備室稼働 → 事業実施組織稼働

令和4年度 → 令和5年度 → 令和6年度 → 令和7年度

グランドデザインにおいて、専門委員会承認事項はブラッシュアップ（含む更新）、詳細化。未承認事項は洗い出しの上、方針決定・詳細化

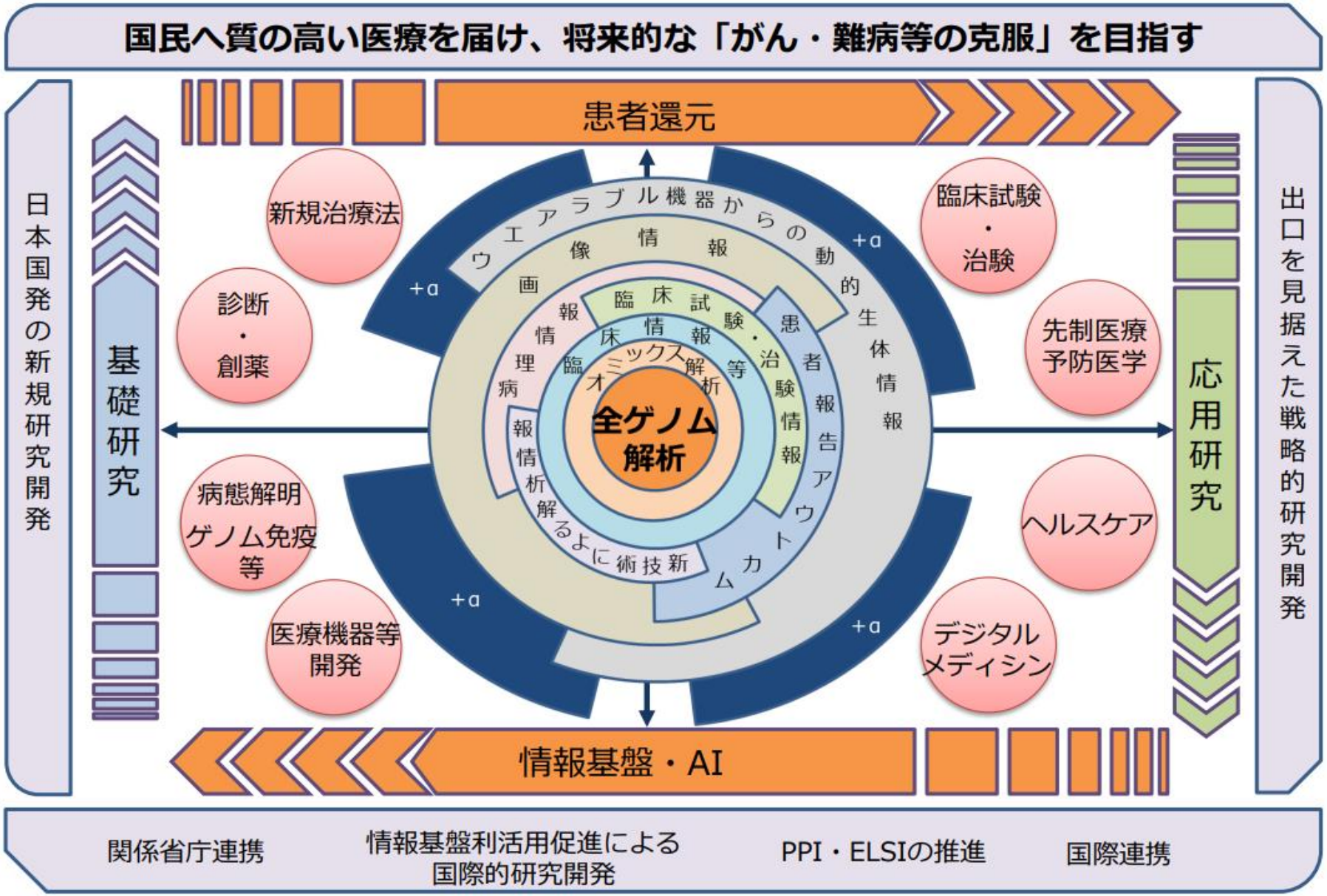
		事業実施準備室の設立及びグランドデザインの作成等	事業実施組織発足に向けた実務的な準備・実施	事業実施組織発足
臨床・患者還元支援		■ 全ゲノム解析等において、患者にとって真に有用な「患者還元」とはなにかを明確化し、それに向けた活動計画等を策定 ■ 今後のデータ収集の拡大に向けた、全ゲノムデータや臨床情報等を収集できる医療機関との連携体制・システム等を検討		
利活用支援	事業実施組織	■ 将来的に持続可能なデータ利活用の仕組みを構築 ■ 実データを用いた利活用の実施に向けてポリシー、運用プロセス、ルールの整備		
利活用支援	コンソーシアム	■ 幅広い利用者を意識したヘルスケアの研究・開発等に繋がるコンソーシアムの設立 ■ コンソーシアム初期参加団体による実データを用いた利活用の開始		
解析・DC運営		■ 解析・DCのあるべき運営業務を具体化し、必要な組織・業務・システムの事業実施組織への移行計画を策定 ■ 上記に必要な業務プロセスの整備や標準作業手順書の策定		
IT・情報基盤・セキュリティ		■ 事業システムや組織インフラにおける設計・運用基本要件を策定 ■ 事業化に向けたIT・情報基盤・セキュリティに関する調査・PoCを実施		
ELSI		■ 事業実施組織が社会との信頼関係を構築し、それを基盤とした事業運営ができるようにするために、先取りしてELSI上の課題・懸念を洗い出し、設計に反映させる ■ 患者・市民の視点を重視し、社会との対話を通してよりよい事業の進め方を見出していく ■ 事業実施組織全体にELSIの観点を浸透させる仕組みを検討・構築し、事業を健全にする		
総務	組織設計	■ 法人形態に即した財務計画を確定させ、事業実施組織に向けた準備を完了 ■ 事業実施組織に関するロードマップを策定		
総務	人材育成	■ 必要な人材の育成・確保の方針を明確化 ■ 上記方針に基づいた育成・確保計画を策定		

全ゲノム解析等実行計画に係る事業実施組織のビジョン

令和5年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1

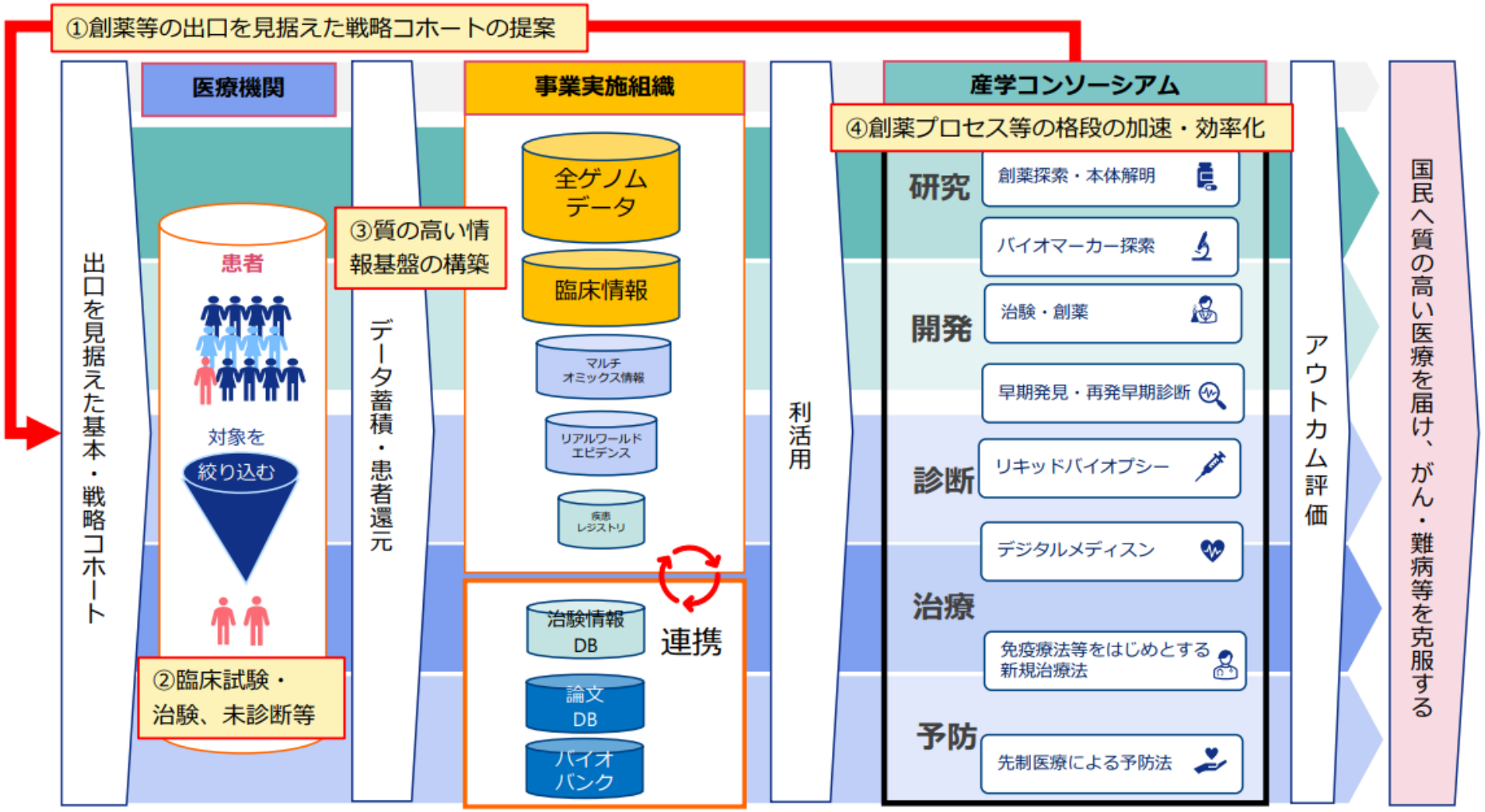
「全ゲノム解析等実行計画」の目指す未来
～ビッグデータのコアとなる全ゲノム解析～

令和5年7月26日
第16 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1



創薬を見据えた出口戦略に基づく質の高い情報基盤の構築と利活用

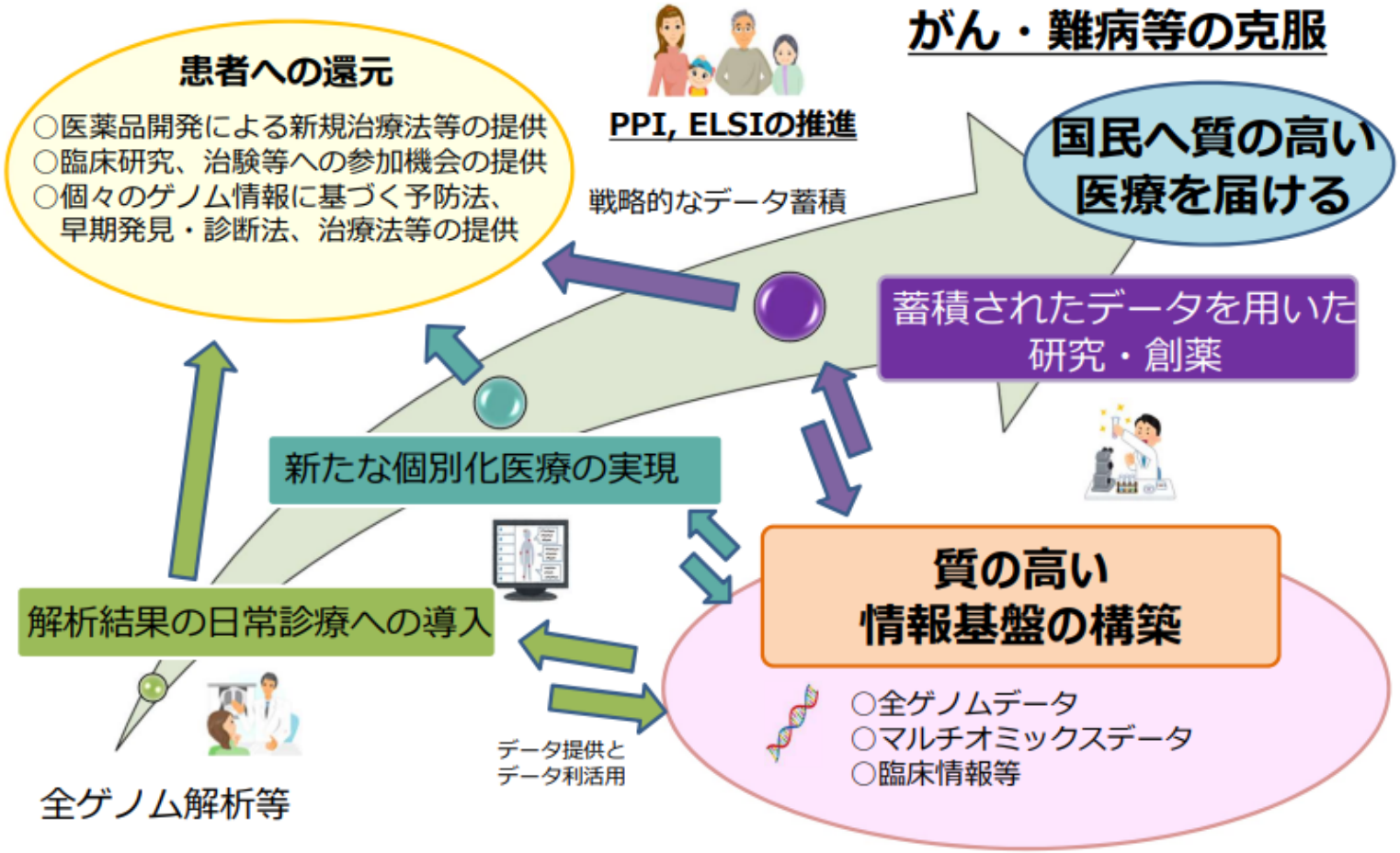
国民へ質の高い医療を届け、将来的な「がん・難病等の克服」のため、創薬等を見据えた出口戦略に基づく新規の臨床試験・治験等による経時的で質の高い臨床情報と全ゲノム情報に加えて、マルチオミックスデータや、リアルワールドエビデンスが集積された情報基盤を構築し、事業実施組織と産学コンソーシアムが連携して、その情報基盤の利活用による創薬プロセス等の格段の加速･効率化を進める。



全ゲノム解析等の推進によって目指す医療の姿

令和５年５月25日
第15 回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会　資料1-1

国民へ質の高い医療を届けるために、戦略的なデータの蓄積を進め、それらを用いた研究・創薬などを促進するこ とで、将来的な「がん・難病等の克服」を目指すことが、全ゲノム解析等の推進によって目指す医療の姿である。 また、解析結果の日常診療への早期導入や、新たな個別化医療の実現についても更に推進する。



※ 患者・市民参画（Patient and Public Involvement, PPI）、倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues, ELSI）
※ 本実行計画における「がん」とは、難治性がん、稀少がん、小児がん、遺伝性がん等の全ゲノム解析等による一定の効果が見込まれるが民間だけでは研究・創薬等が困難ながん種を想定。

第 Ⅱ 章
全ゲノム解析
結果レポートの読み方

静岡県立静岡がんセンター 研究所 **芹澤昌邦**

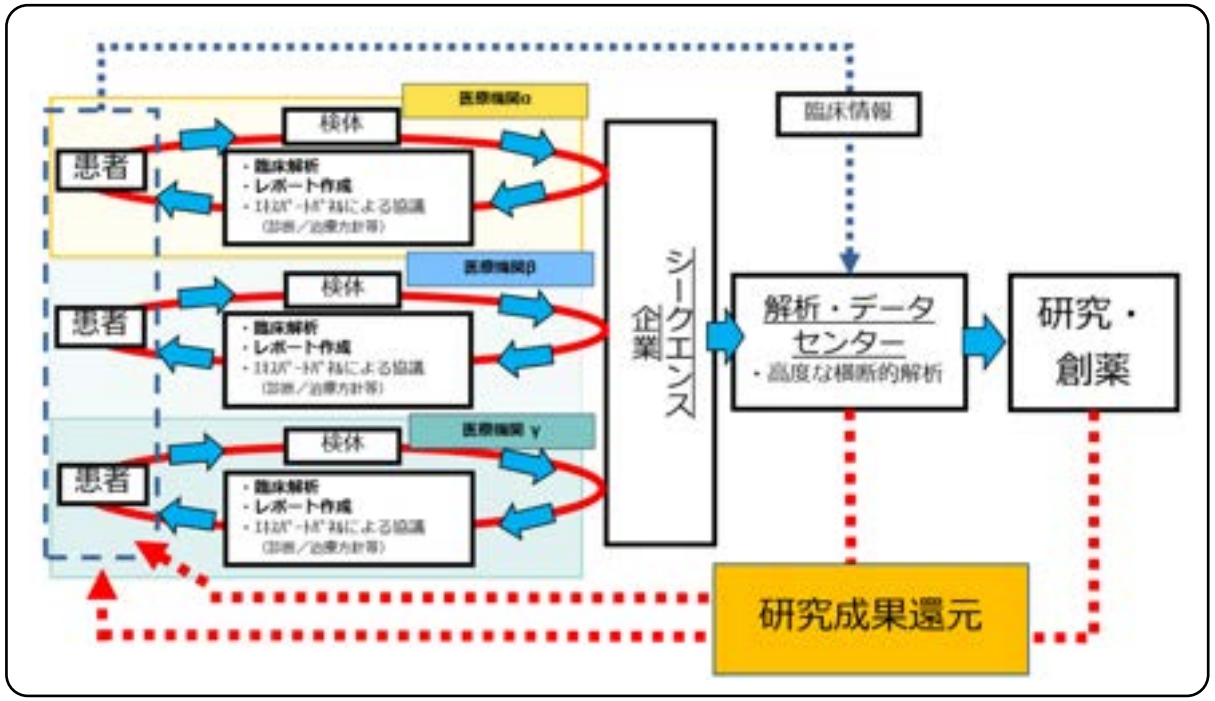
目次

AMED研究の計画概要

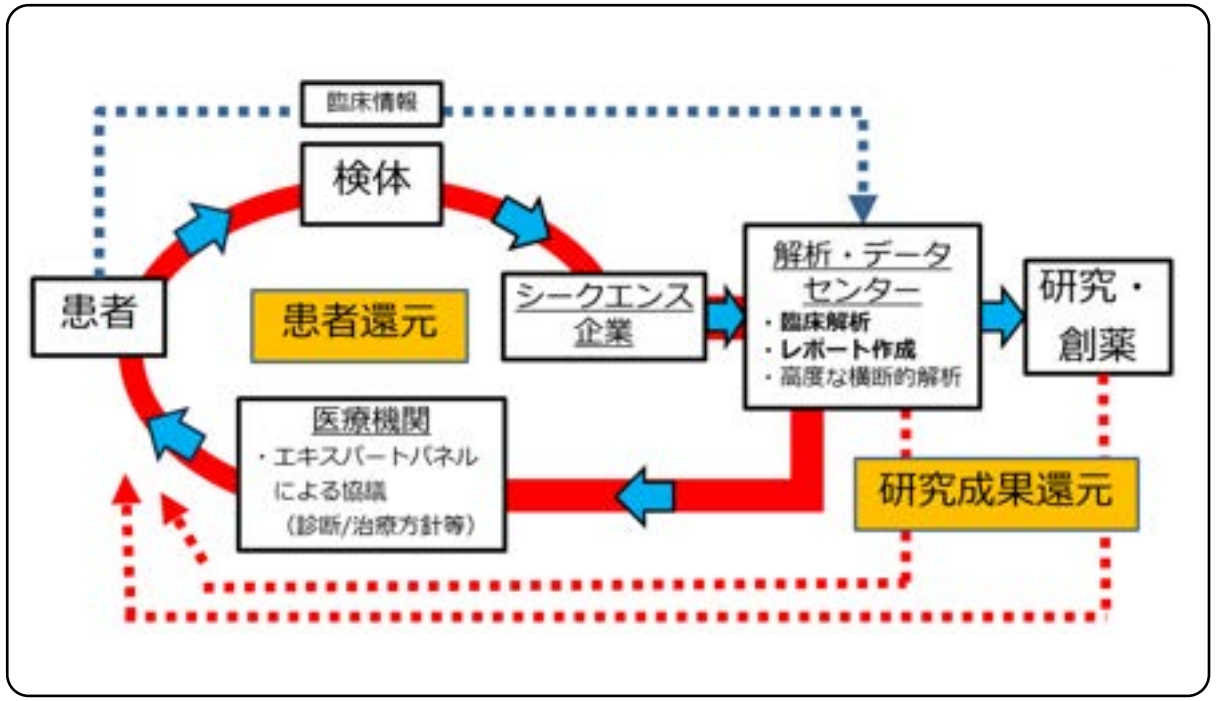
患者還元・研究/創薬・日常診療への導入

本講義の解析レポート

医療機関で臨床解析を行う場合
A体制 (自施設完結型体制)



解析・データセンターで臨床解析を行う場合
B体制 (解析・データセンター体制)



AMED研究の計画概要

レポートの基本的な内容

保険診療におけるパネル検査と同じ

	体細胞変異	生殖細胞系列変異
レポートの目的 (出口戦略)	EPでの議論を目的としたレポート (患者にわたるものではない) １．患者への治療法提案 (治験, 患者申出療養等)、２．稀ながん種の診断、3. 遺伝性腫瘍の診断	
レポートに返却する遺伝子	遺伝子パネル搭載遺伝子 (保険診療・先進医療遺伝子パネル)	小杉班推奨遺伝子 (55) * ：かずさ、アンブリー、ファルコなど商用サービスでのMLPAや単一部位検査が可能
遺伝子変化の種類**	必須：SNV, InDel, Fusion, TMB 可能であればAMP, DEL, SV	必須：SNV, InDelが必須 可能であればDEL, SV
エビデンスレベル	国内がん3学会ガイダンス 海外DB (OncoKB)	小杉班推奨度, ClinVar, HGMD
その他のレポート記載事項	遺伝子変異にマッチした国内臨床試験の情報	
その他の希望	基本掲載項目に加えて、各班の出口戦略に合わせた項目の掲載 EP後、項目を限定した患者手渡し用のレポートの作成	
レポート結果のvalidation	IGVでの確認 (APIを介して) コンパニオン診断検査 治験のプレスクリーニング検査 遺伝子パネル検査（先進医療のものも含む）	単一遺伝子（部位）検査

令和4年7月7日　厚生科学審議会科学技術部会
全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会
(第10回資料2-3 21頁　6/21_A班へのヒアリングに基づく「C班基本レポート」案)

AMED研究の計画概要

返却遺伝子の対象拡大の可能性

	体細胞変異	生殖細胞系列変異	
レポートの目的 (出口戦略)	EPでの議論を目的としたレポート (患者にわたるものではない) １．患者への治療法提案 (治験, 患者申出療養等) ２．稀ながん種の診断 3．遺伝性腫瘍の診断 4．非遺伝性腫瘍の診断		
レポートに返却する遺伝子	遺伝子パネル搭載遺伝子 (保険診療・先進医療遺伝子パネル(TOP, TSO500など))	遺伝性腫瘍	非遺伝性腫瘍
		小杉班推奨遺伝子 (55) * ：かずさ、アンブリー、ファルコなど商用サービスでのMLPAや単一部位検査が可能	ACMG(ver.3.1, 50)
遺伝子変化の種類**	必須：SNV, InDel, Fusion, TMB（しきい値） 可能であればAMP, DEL, SV（スプライシング異常、機能獲得・機能喪失、新規５'Fusion、WGD、Chromothripsis,CINなど), MSI, HRDなど	必須：SNV, InDelが必須 可能であればDEL, SV	
エビデンスレベル	国内がん3学会ガイダンス 海外DB (OncoKB)	小杉班推奨度, ClinVar, HGMD	ClinVar, HGMD

AMED研究の計画概要

3学会ガイダンスに従ったレポートの作成

項　目	備　考
対象とする遺伝子、シークエンス範囲 a）、異常の種類 b）	a）当該遺伝子の全コーディング領域又は特定の領域などについて b）融合、増幅、TMB (tumor mutation burden)、MSI (microsatellite instability) 等が含まれるか否か。増幅についてはその定義
疾患名、検体採取臓器、検体採取日、腫瘍細胞割合 c）	c）検体の一部を選択切除（Dissection）して用いている場合にはその旨
検査日	
検体のDNA、シークエンス等の品質	
検出された遺伝子変化の詳細 d）、検出された検体 e）	d）異常の種類、（遺伝子変化の）対立遺伝子頻度（variant allele frequency ; VAF)を含む e）体細胞由来又は生殖細胞系列由来の別
検出された遺伝子変化の生物学的意義付け f）	f）病的変異等
遺伝子変化に対応する具体的な候補薬とエビデンスレベル	
候補薬の適応状況や治験情報を踏まえた availability ランク g）	g）治療への到達のしやすさ
二次的所見の有無とその意義付け	
レポートの記載範囲	
意義付けに用いたデータベース h）の内訳とそのアクセス日	h）遺伝子多型のデータベース、候補薬のエビデンスをまとめた知識ベース等
臨床的意義付けは、網羅性をもったものではなく、今後変わりうるものである、という留意事項	

注：造血器腫瘍においては、「診断」や「予後」における遺伝子変化のエビデンスをもとに、治療薬の選択や幹細胞移植治療の適応が決まることがあるため、日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」に記載されている「診断」や「予後」に関連した遺伝子変化のエビデンスもあわせて記載すべきである。

レポート作成手順（測定から検査結果の報告まで）

❶衛生検査所からの返却

QCレポート

Fastq データ

❷データ解析

自施設
or
外部委託

シークエンシングレポート

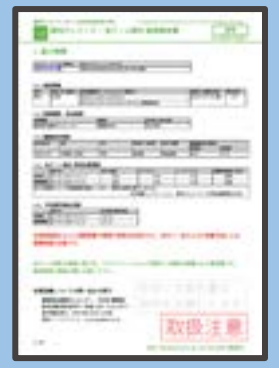
全ゲノム解析結果報告書
の作成に必要な病的意義のある
遺伝子変化を中心とした各種解
析結果の情報を機械的に抽出

❸エキスパートパネル用レポート

臨床情報

病理報告書

全ゲノム解析結果報告書



シーケンシングレポート
を精査したうえで、各
領域の専門家の評価
結果と臨床試験情報
を加えたレポート

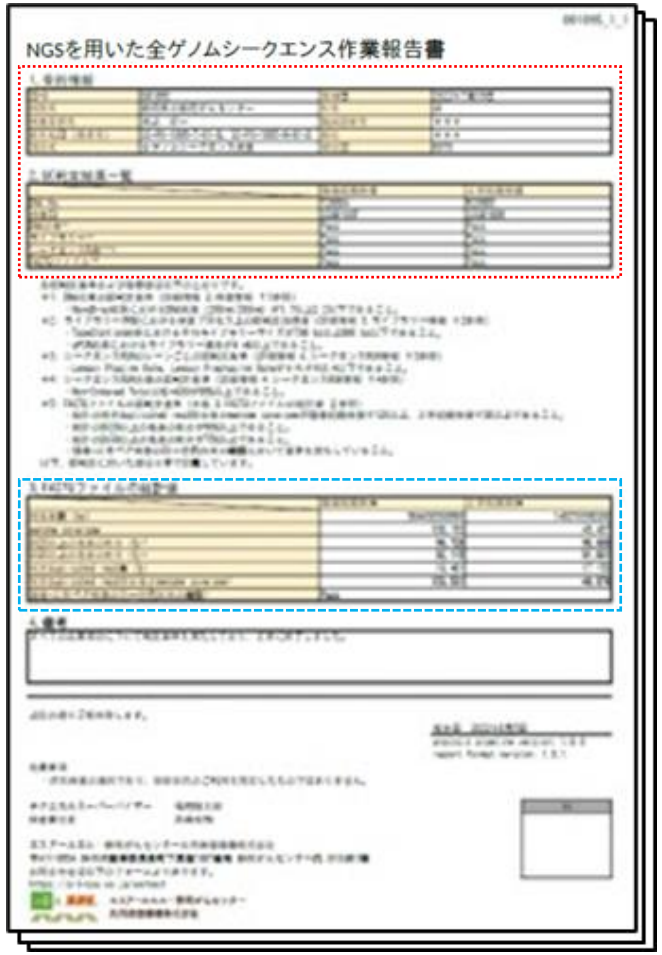
最終レポート

担当医
患者さんへ

エキスパートパネルの結果
を踏まえた報告書

レポート作成手順 (QCレポート)

受託企業 (衛生検査所)からの報告書例



1. 受託情報

ID-0	001[illegible]	受付日	2022年7月19日
病院名	静岡県立静岡がんセンター	科名	研
検査医師名	溝上　研一	臨床診断名	＊＊＊
匿名化ID（患者名）	SC-PO-[illegible]-T-01-D, SC-PO-[illegible]-N-01-D	部位	＊＊＊
項目名	全ゲノムシークエンス検査	項目ID	0070

2. QC判定結果一覧

	腫瘍組織検体	正常組織検体
DNA No.	T[illegible]	W[illegible]
検体ID	2[illegible]T	[illegible]
DNA品質*1	Pass	Pass
ライブラリー*2	Pass	Pass
シークエンスRUN*3*4	Pass	Pass
FASTQファイル*5	Pass	Pass

3. FASTQファイルの総計値

	腫瘍組織検体	正常組織検体
総塩基数（bp）	564458568900	148370598300
genome coverage	188.153	49.457
Q20以上の塩基の割合（%）‡	96.728	96.660
Q30以上の塩基の割合（%）‡	92.115	91.831
推定duplicated read率（%）	18.401	17.159
推定duplicated read除去後のgenome coverage‡	153.531	40.970
腫瘍-正常ペア検体の同一症例由来の確認‡	Pass	

360G以上

90G以上

75%以上

90%以上

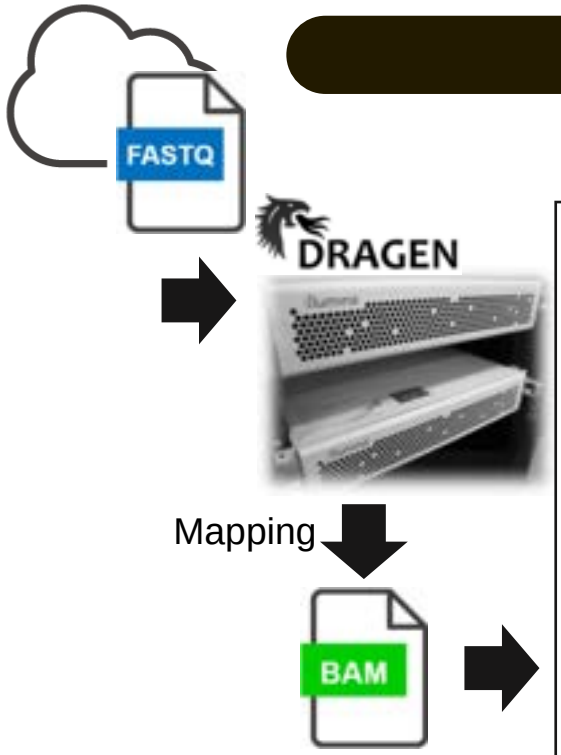
120以上

30以上

レポート作成手順 (シーケンシングレポートの作成)

データ解析（静岡がんセンターの場合）

Fastq データ



自施設 or 外部委託でのデータ解析

データ解析

Somatic alteration
- SNV/Short Indel
- TMB
- MSI
- SV
- CNV
- Mutational signature
- HRD
- Tumor content

VCF

Germline alteration
- SNV/Short Indel
- SV
- CNV

アノテーション（遺伝子変化の意義付け）

使用するデータベース、ソフトウェア
- In housedatabase: COSMIC, OncoKB, CGI, ClinVar, DoCM, CIViC, HGMD, IARC-TP53 etc.
- Commercial software: QCI Interpret, ICA etc.

対象とする遺伝子
- 体細胞変異
遺伝子パネル搭載遺伝子
(保険診療・先進医療遺伝子パネル)

- 生殖細胞系列変異
小杉班推奨遺伝子 (55)：かずさ、アンブリー、ファルコなど商用サービスでのMLPAや単一部位検査が可能

視覚化・レポート化

- Circos plot: circlize,
- Report generation: officedown, flextable

シークエンシングレポート

エキスパートパネル用レポートの内容

1. 検査結果の品質確認
2. 検出された遺伝子変化の確認
3. 治療薬・治験薬の情報
4. 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化
5. 検出された遺伝子変化の詳細情報
6. 注意・免責事項の記載と報告書承認の署名
7. 用語の解説など
8. 全ゲノム解析研究用エキスパートパネル

1. 検査結果の品質確認（1/2）

研究用　取り扱い注意

全ゲノム解析レポート

第2版　(2022年1月改訂)

レポート作成日：　2022年4月15日　　エキスパートパネル実施日：2022年5月1日

1. 基本情報

検査名	全ゲノム解析(腫瘍・血液ペア)	システム名	全ゲノム解析システム
検査施設	○○衛生検査所	依頼元	□ □ 検査会社
匿名符号	156_G0022_01_PO-034	依頼元検査ID	156_WGS009921

2. 患者情報

性別	男性
年齢 (EP実施日)	57歳
病理組織診断（がん種区分）	Acinar adenocarcinoma(LUAD, 肺腺癌)
登録日(登録時年齢)	2021年12月20日 (81歳)
医療機関	○○がんセンター
診療科、担当医師名1	呼吸器外科　○○ □□
診療科、担当医師名2	

3. 検体情報

検体採取日	2021年12月20日
部位	肺
方法	手術
原発/転移	原発
検体の種類	新鮮凍結
腫瘍細胞含有割合	病理医：40 %　推測値：35 %

このレポートの研究用であり、参考情報です。このデータをもとに保険診療に進めません。
改めて保険で認められた確認検査が必要となります。

このレポートについてのお問い合わせ窓口
○○○□病院
住所：　電話番号：　専用メールアドレス：

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業　1 / 20

1. 基本情報

検査名	全ゲノム解析(腫瘍・血液ペア)	システム名	全ゲノム解析システム
検査施設	○○衛生検査所	依頼元	□ □ 検査会社
匿名符号	156_G0022_01_PO-034	依頼元検査ID	156_WGS009921

2. 患者情報

性別	男性
年齢 (EP実施日)	57歳
病理組織診断（がん種区分）	Acinar adenocarcinoma(LUAD, 肺腺癌)
登録日(登録時年齢)	2021年12月20日 (81歳)
医療機関	○○がんセンター
診療科、担当医師名1	呼吸器外科　○○ □□
診療科、担当医師名2	

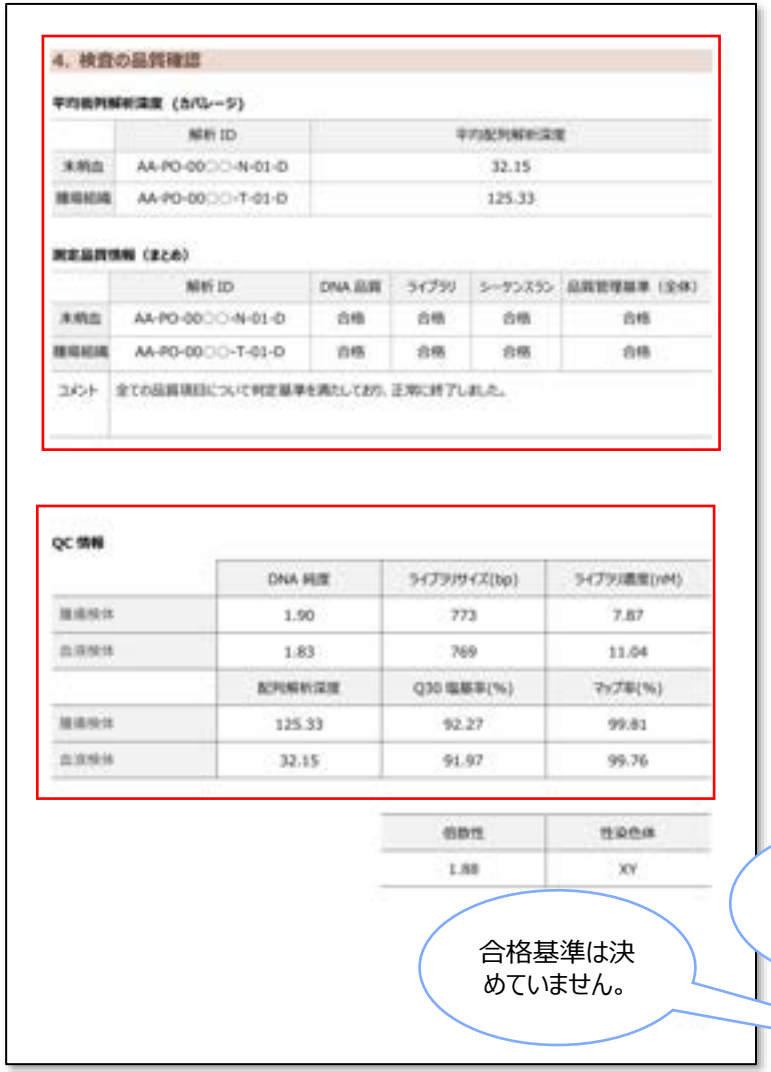
3. 検体情報

検体採取日	2021年12月20日
部位	肺
方法	手術
原発/転移	原発
検体の種類	新鮮凍結
腫瘍細胞含有割合	病理医：40 %　推測値：35 %

このレポートの研究用であり、参考情報です。このデータをもとに保険診療に進めません。
改めて保険で認められた確認検査が必要となります。

保険での確認
検査が必要

1. 検査結果の品質確認（2/2）



4. 検査の品質確認

衛生検査所から返却されたFastqファイルを用いたマッピング後の品質確認

平均街列解析深度（カバレージ）

	解析 ID	平均配列解析深度
末梢血	AA-PO-00○○-N-01-D	32.15
腫瘍組織	AA-PO-00○○-T-01-D	125.33

非がん部(血液）、がん部、それぞれ約×30 ×120以上

全体のまとめ

測定品質情報（まとめ）

	解析 ID	DNA 品質	ライブラリ	シーケンスラン	品質管理基準（全体）
末梢血	AA-PO-00○○-N-01-D	合格	合格	合格	合格
腫瘍組織	AA-PO-00○○-T-01-D	合格	合格	合格	合格

コメント　全ての品質項目について判定基準を満たしており、正常に終了しました。

QC 情報

	DNA 純度	ライブラリサイズ(bp)	ライブラリ濃度(nM)
腫瘍検体	1.90	773	7.87
血液検体	1.83	769	11.04
	配列解析深度	Q30 塩基率(%)	マップ率(%)
腫瘍検体	125.33	92.27	99.81
血液検体	32.15	91.97	99.76

倍数性	性染色体
1.88	XY

×30、×120以下になる場合もある

合格基準は決めていません。

2．検出された遺伝子変化の確認 (1/2)

5. 検査結果

5.1. 生殖細胞系列バリアント情報

遺伝子名	閾示推奨度	アレル頻度(%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	ClinVar ID	Significance	SNP データベース(%)
BRCA2	AAA	54.44	Frameshift	c.658_659del	p.Val220fs	9342	Pathogenic	1000g：(--)，ExAC：0.00

5.2. 腫瘍組織において検出された遺伝子変化

5.2.1. 塩基置換・挿入・欠失の概要（全ゲノム）

領域区分		変異出現数	割合 (%)
変異総数		28,597	100
	コーディング領域	168	0.59
	非翻訳領域	125	0.44
	スプライス部位	5	0.02
	非コード領域	67	0.023
	イントロン	8,217	28.73
	遺伝子間領域	20,015	69.99

5.2.2. 塩基置換・挿入・欠失（がん関連遺伝子）

遺伝子名	変異アレル頻度(%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	COSMIC ID	国内承認薬
EGFR	25.3	nonsynonymous SNV	c.3573>G	p.L858R	COSV21765161	●
PIK3CA	18.6	nonsynonymous SNV	c.1624G>A	p.E542K	COSV55873227	
NF1	20.0	Stopgain SNV	c.2464G>T	p.G822*	COSV62211448	

5.2.3. コピー数変化

遺伝子名	コピー数比	種類	染色体上の位置	国内承認薬
MYC	4	増幅	8q24.21	---

5. 検査結果

5.1. 生殖細胞系列バリアント情報

遺伝子名	閾示推奨度	アレル頻度(%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	ClinVar ID	Significance	SNP データベース(%)
BRCA2	AAA	54.44	Frameshift	c.658_659del	p.Val220fs	9342	Pathogenic	1000g：(--)，ExAC：0.00

5.2. 腫瘍組織において検出された遺伝子変化

5.2.1. 塩基置換・挿入・欠失の概要（全ゲノム）

領域区分		変異出現数	割合 (%)
変異総数		28,597	100
	コーディング領域	168	0.59
	非翻訳領域	125	0.44
	スプライス部位	5	0.02
	非コード領域	67	0.023
	イントロン	8,217	28.73
	遺伝子間領域	20,015	69.99

5.2.2. 塩基置換・挿入・欠失（がん関連遺伝子）

遺伝子名	変異アレル頻度(%)	変異種類	CDS 変化	アミノ酸変化	COSMIC ID	国内承認薬
EGFR	25.3	nonsynonymous SNV	c.3573>G	p.L858R	COSV21765161	●
PIK3CA	18.6	nonsynonymous SNV	c.1624G>A	p.E542K	COSV55873227	
NF1	20.0	Stopgain SNV	c.2464G>T	p.G822*	COSV62211448	

5.2.3. コピー数変化

遺伝子名	コピー数比	種類	染色体上の位置	国内承認薬
MYC	4	増幅	8q24.21	---

生殖細胞系列
(血液)

Benign, Likely benignは除外。Deep intronは困難。今後RNA-seqを活用。

体細胞
(腫瘍組織)

ゲノム全体では、SNV, Indelは膨大な数が見つかる

治療薬に関連する体細胞遺伝子変化

治療薬の適応がわかります。

リード数などは、5. 検出された遺伝子変化の詳細情報 (p.30)に記載してあります。

がんに関連する遺伝子単位のCNV

2．検出された遺伝子変化の確認 (2/2)

融合遺伝子など

5.2.4. 染色体再構成

遺伝子変化	種類	領域 1	領域 2	国内承認薬
KIFSB-RET	融合(逆位)	chr10:32315614-32316008 (KIFSB, NM_004521; intron 15)	chr10:43611326-43611893, complement (RET, NM_020975; intron 11)	●

パネル検査より精確。
高値は、抗PD1抗体が適応。
全ゲノム解析における、しきい値は検討が必要。

5.2.5. 腫瘍遺伝子変異総量（TMB）

TMB (mutations/Mb)	検出された総変異数	国内承認薬
10.2	28，597	●

薬剤適応の判定基準は定まっていない。

5.2.6. マイクロサテライト不安定性

ステータス	MSI-HIGH

薬剤適応の判定基準は定まっていない。

5.2.7. 相同組み換え修復異常スコア

ステータス	正常

3． 治療薬･治験薬の情報 (1/3)

6. 国内承認薬情報

6.1. 使用可能な薬剤の説明

推奨薬剤、国内の臨床試験、効能効果、情報源などを確認する

該当バイオマーカー（遺伝子変化）	EGFR [p.L858R] EGFR [p.E709G]

① 薬剤	Gefitinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（変異）を適応基準とする国内承認薬がある
エビデンスレベル *	A **当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている**
薬剤への到達性の指標 *	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291013

② 薬剤	Erlotinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（変異）を適応基準とする国内承認薬がある
エビデンスレベル *	A **当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている**
薬剤への到達性の指標 *	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
承認されている効能又は効果	切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 治癒切除不能な膵癌
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291016

③ 薬剤	Afatinib: EGFR 阻害薬
報告書記載基準	1 当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（変異）を適応基準とする国内承認薬がある
エビデンスレベル *	A **当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている**
薬剤への到達性の指標 *	1 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
承認されている効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291030

④ 薬剤	Dacomitinib: E
報告書記載	

3． 治療薬･治験薬の情報 (2/3)

該当バイオマーカー（遺伝子変化）	KIF5B-RET fusion

薬剤	Selpercatinib: RET 阻害薬
報告書記載基準	1
	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
C-CAT エビデンスレベル	A
	当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
C-CAT 薬剤への到達性の指標	1
	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（変異）を適応基準とする国内承認薬がある
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん薬物療法専門医の合議の結果、報告書作成時において、当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（遺伝子変化）を適応基準とする国内承認薬がある場合においてのみ記載されます。評価基準の詳細については **6-2** をご覧ください。

* がんゲノム情報管理センター(C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

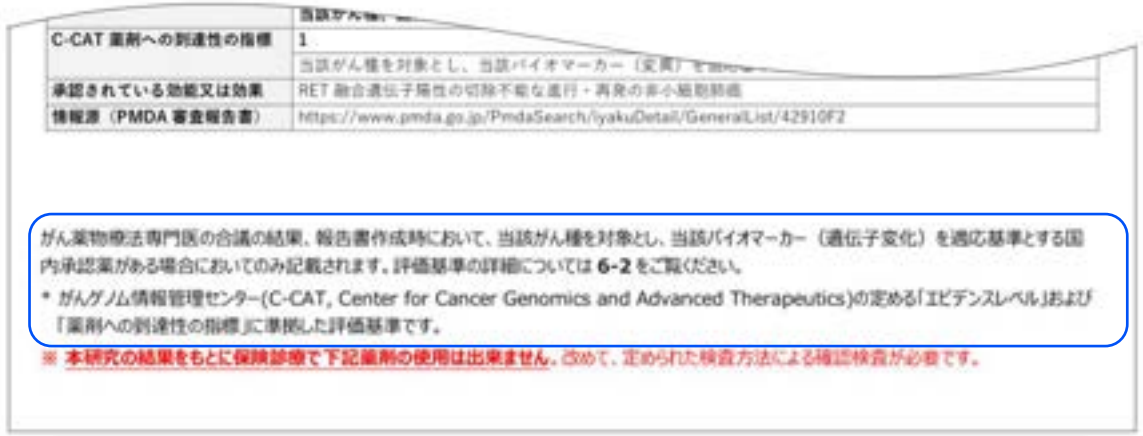
※ **本研究の結果をもとに保険診療で下記薬剤の使用は出来ません。**改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。

3． 治療薬・治験薬の情報 (3/3)

当該バイオマーカー（遺伝子変化）	TMB（≥10 Muts/Mb）
薬剤	Pembrolizumab 抗 PD-1 抗体薬
報告書記載基準	1
	当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
エビデンスレベル *	A
	当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
薬剤への到達性の指標 *	1
	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
承認されている効能又は効果	*本邦及び米国食品医薬品局（FDA）において、FDA によりコンパニオン診断検査として TMB-High（≥10Muts/Mb）が採用された固形がんに対して Pembrolizumab が 2020 年 6 月 16 日に承認されている。 悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治的切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 根治的切除不能又は転移性の胃癌腺癌 再発又は進行性を有する子宮体癌 根治的切除不能な進行・再発の食道癌 治療切除不能な進行・再発の高度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のトルセルニブ投与後増悪及びつぎの特発性血小板減少性紫斑病又は再発悪性黒色腫 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発中皮腫 がん化学療法後に増悪した高・腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/42914F2

当該バイオマーカー（遺伝子変化）	KIF5B-RET fusion
薬剤	Selpercatinib RET 阻害薬
報告書記載基準	1
	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
C-CAT エビデンスレベル	A
	当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
C-CAT 薬剤への到達性の指標	1
	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（変異）を適応基準とする国内承認薬がある
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん遺伝子パネル検査に関する人材育成推進事業 6 / 20



C-CAT 薬剤への到達性の指標	1
	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（変異）を適応基準
承認されている効能又は効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
情報源（PMDA 審査報告書）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/42910F2

がん薬物療法専門医の合議の結果、報告書作成時において、当該がん種を対象とし、当該バイオマーカー（遺伝子変化）を適応基準とする国内承認薬がある場合においてのみ記載されます。評価基準の詳細については **6-2** をご覧ください。

* がんゲノム情報管理センター(C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

※ 本研究の結果をもとに保険診療で下記薬剤の使用は出来ません。改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。

6.2. 薬剤情報評価基準

静岡がんセンター 報告書記載基準	
1	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカーを適応基準とする国内承認薬がある
2	他がん種を対象とし、当該バイオマーカーを適応基準とする国内承認薬がある
3	当該がん種を対象とし、当該バイオマーカーを受け入れ基準とする、国内臨床試験が行われている薬剤がある
4	当該バイオマーカー（変異）もしくは関連分子を標的とした薬剤について、当該がん種を対象とした all comer の国内臨床試験が行われている

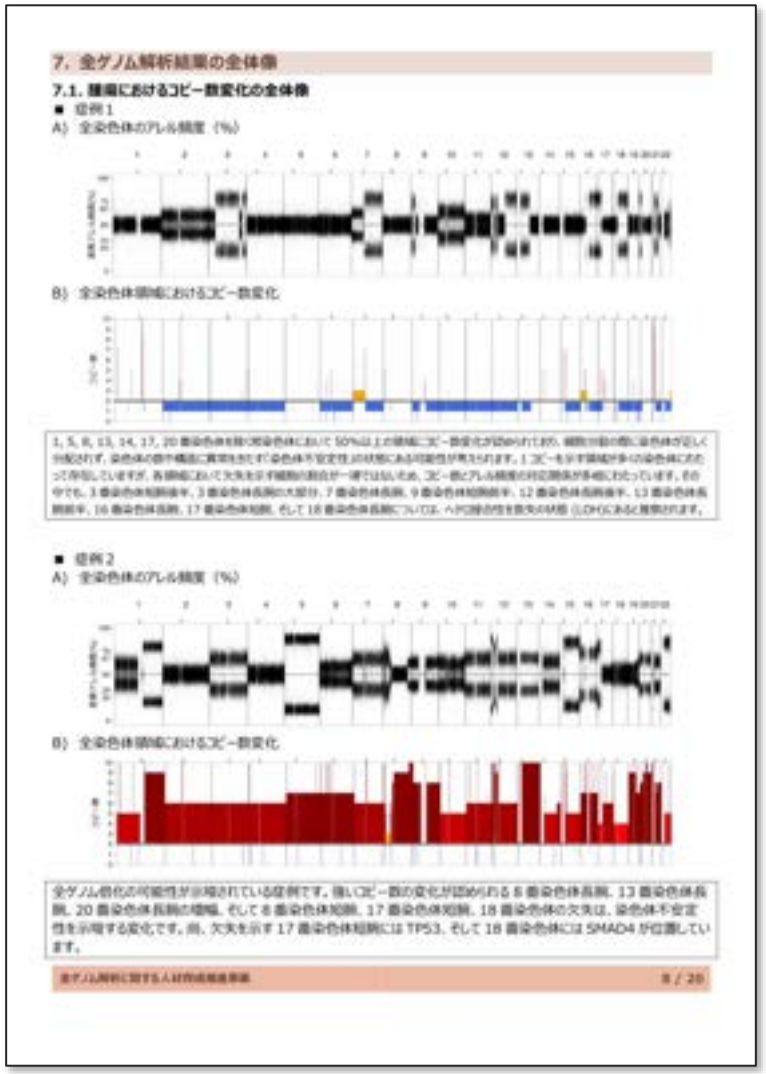
エビデンスレベル *	
A	当該がん種、国内承認薬がある/FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている
B	当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある
C	他がん種、国内または FDA 承認薬がある / 他がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある / がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている
D	がん種に関わらず、症例報告で有用性が示されている
E	前臨床試験（in vitro や in vivo）で有用性が報告されている
F	がん化に関与することが知られている
H	薬剤耐性に関与することが知られている

薬剤への到達性の指標 *	
1	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する
2	当該がん種において、当該バイオマーカーを受け入れ基準とした国内臨床試験が存在する
3	他がん種において、当該バイオマーカーを受け入れ基準とした国内承認薬が存在する
4	当該がん種において、当該バイオマーカーを受け入れ基準とした海外臨床試験が存在する
5	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした FDA 承認薬が存在する
6	上記以外

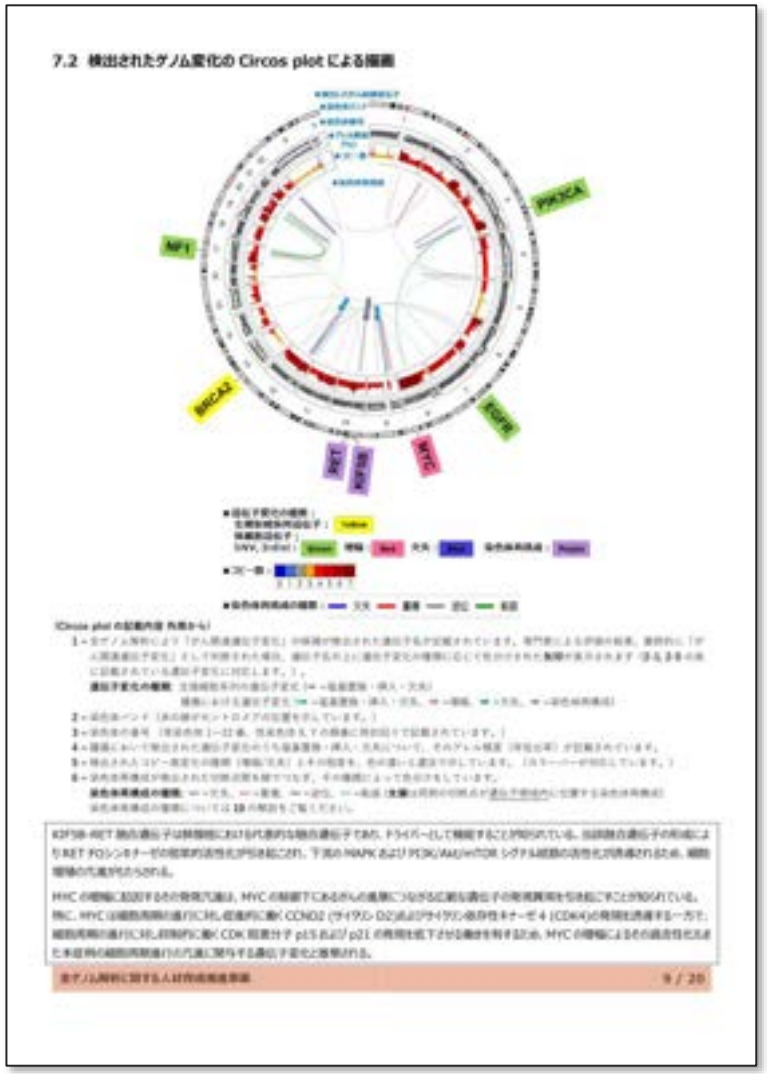
* がんゲノム情報管理センター(C-CAT, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)の定める「エビデンスレベル」および「薬剤への到達性の指標」に準拠した評価基準です。

4． 全ゲノム解析によって検出された変化の可視化

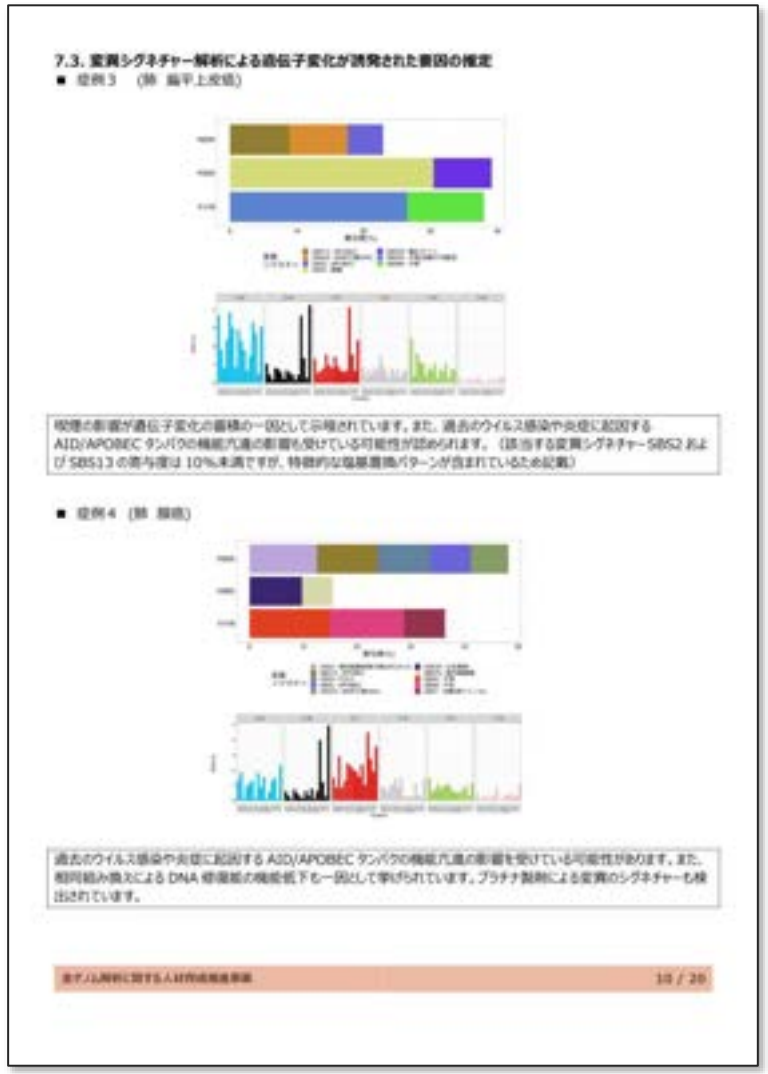
コピー数変化



Circos Plot



変異シグネチャー



4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例１)

1-1. 患者情報

性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
男性	50代	Large cell neuroendocrine carcinoma
		Large Cell Neuroendocrine Carcinoma (LUNE)_肺大細胞神経内分泌癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
25%	69%

2-1. 生殖細胞系列における遺伝子変化: 1

遺伝子名	DNA の変化	アミノ酸の変化	C
BRCA2	c.7617+1G>T	splice site	L

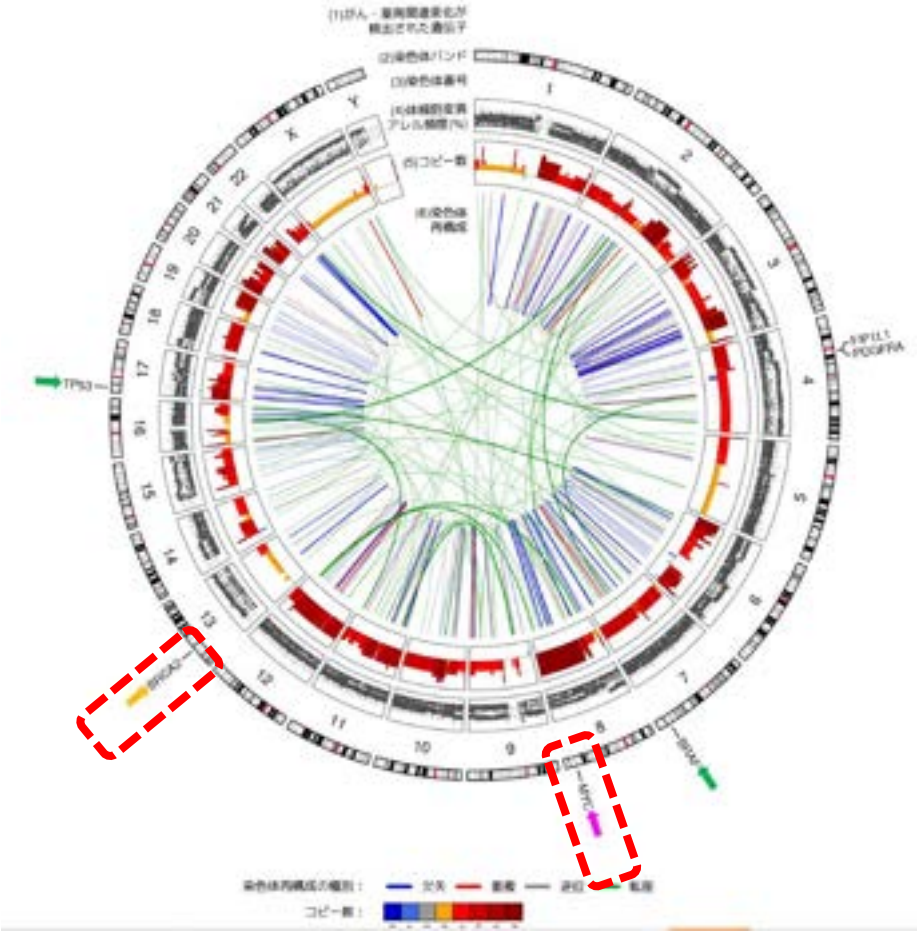
2-2. 腫瘍において検出されたがん関連遺伝子変化

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

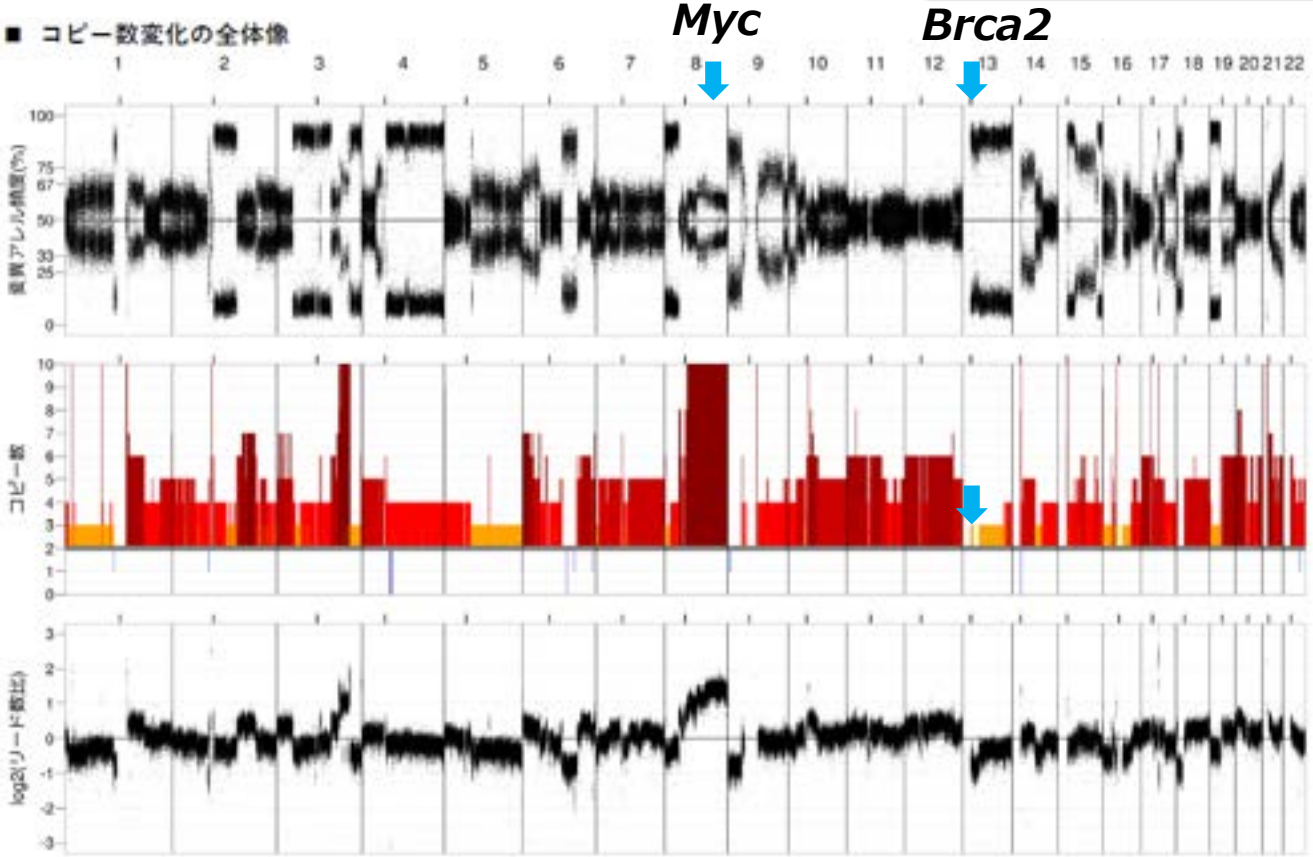
遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
BRAF	c.1397G>C	p.G466A
TP53	c.743G>T	p.R248L

■ コピー数変化: 1

遺伝子	染色体上の位置	種類
MYC	8q24.21	amplification



■ コピー数変化の全体像



4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化（症例２）

1-1. 患者情報

性別	年齢（EP 実施日）	病理組織診断 / Oncotree がん種区分	腫瘍細胞含有割合	
			病理医	推測値
男性	70代	Invasive ductal carcinoma	---	32%
		Pancreatic Adenocarcinoma (PAAD)_膵腺癌		

2-2. 腫瘍において検出されたがん関連遺伝子変化

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
KRAS	c.35G>T	p.G12V
TP53	c.637C>T	p.R213*

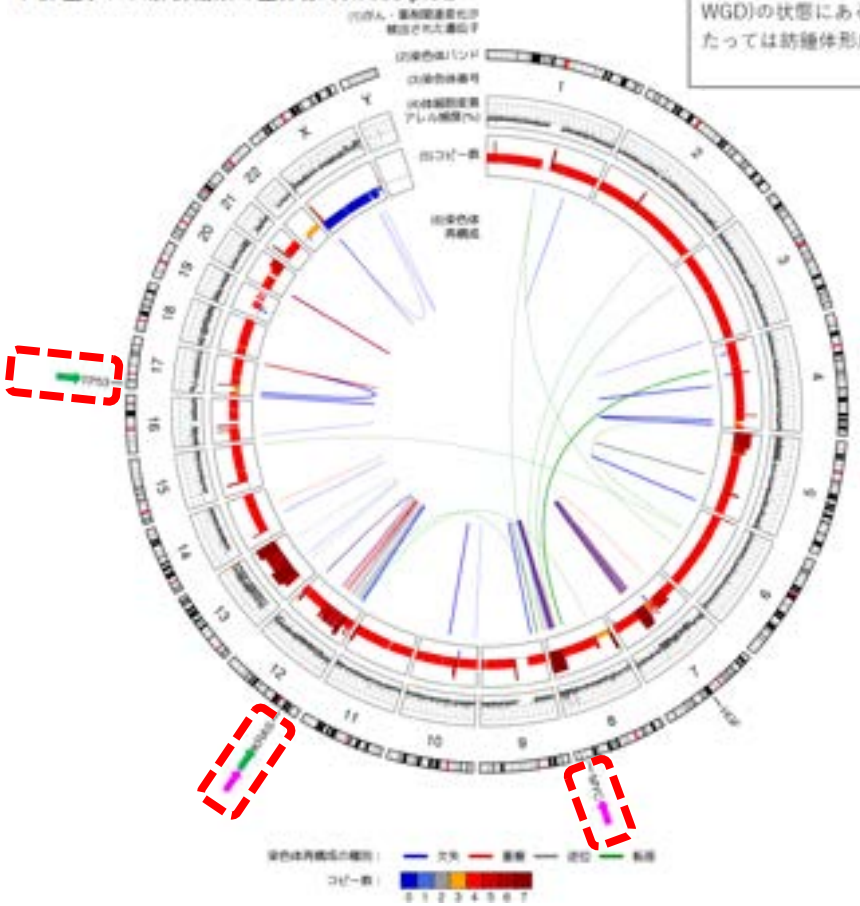
■ コピー数変化: 2

遺伝子	染色体上の位置	種類
MYC	8q24.21	amplification
KRAS	12p12.1	amplification

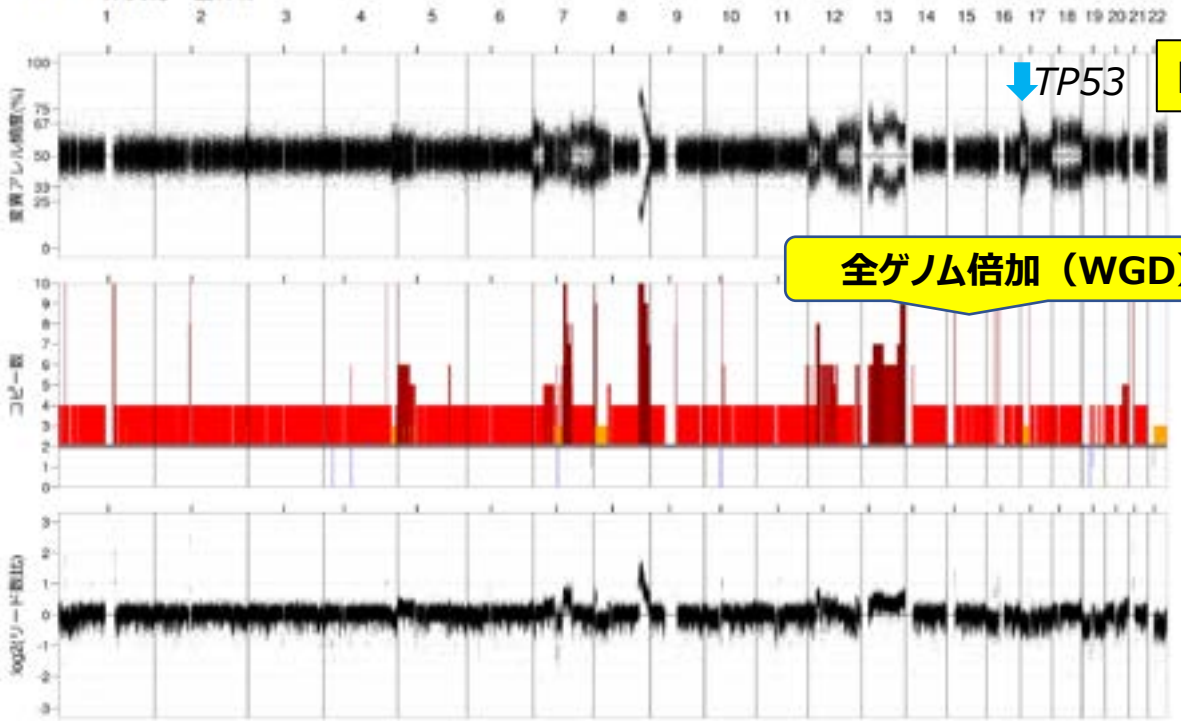
2-5. 腫瘍細胞のゲノムの特徴

常染色体の大部分のコピー数が均一に４になっていることから、本症例では全ゲノム倍加 (Whole-genome doubling, WGD)の状態にあると推察されます。WGD の状態にある細胞では染色体異常が急速に蓄積すること、そして細胞分裂にあたっては紡錘体形成因子への依存度が高いことが知られています。

4-1. 全ゲノム解析結果の全体像 (Circos plot)



■ コピー数変化の全体像



4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例３)

1-1. 患者情報

性別	年齢（EP 実施日）	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
男性	80代	Keratinizing squamous cell carcinoma Lung Squamous Cell Carcinoma (LUSC)_肺扁平上皮癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
0%	18%

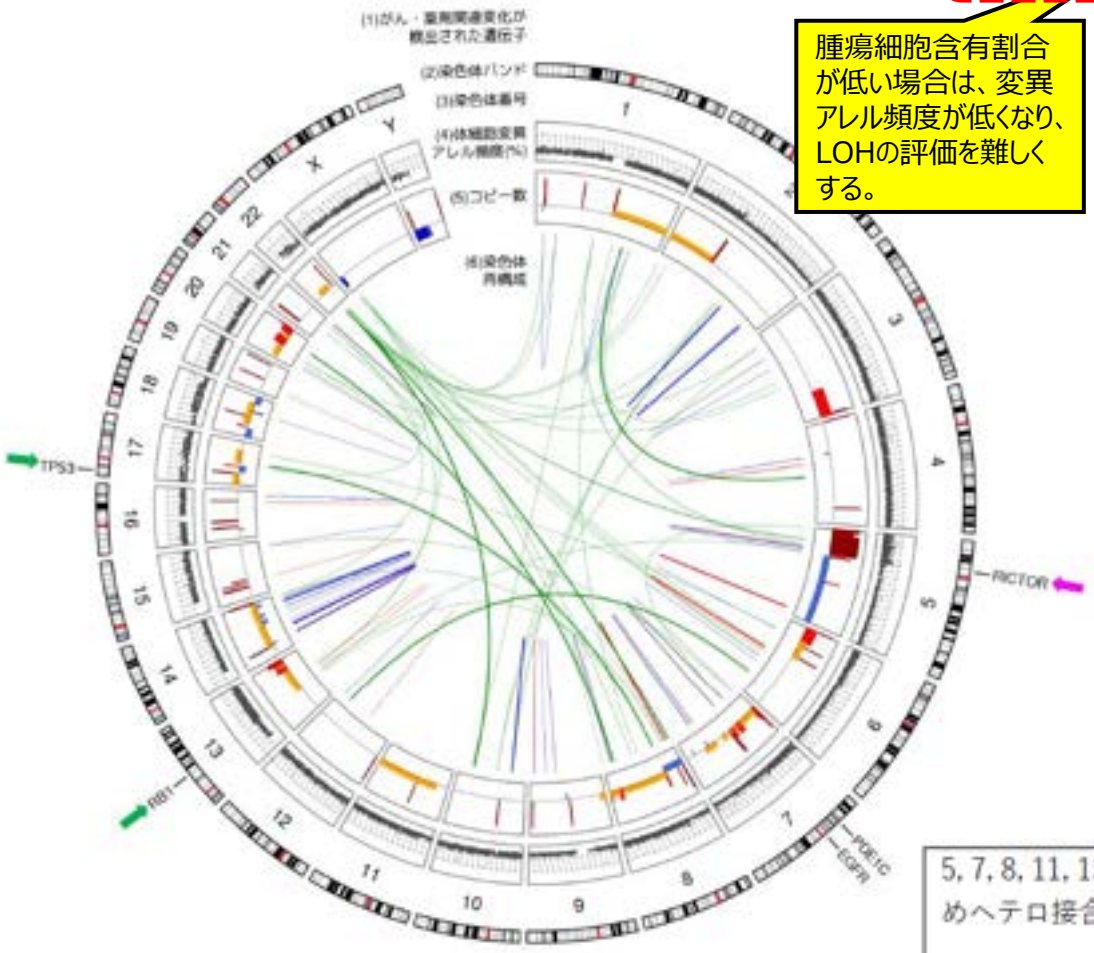
腫瘍細胞含有割合が低い場合は、変異アレル頻度が低くなり、LOHの評価を難しくする。

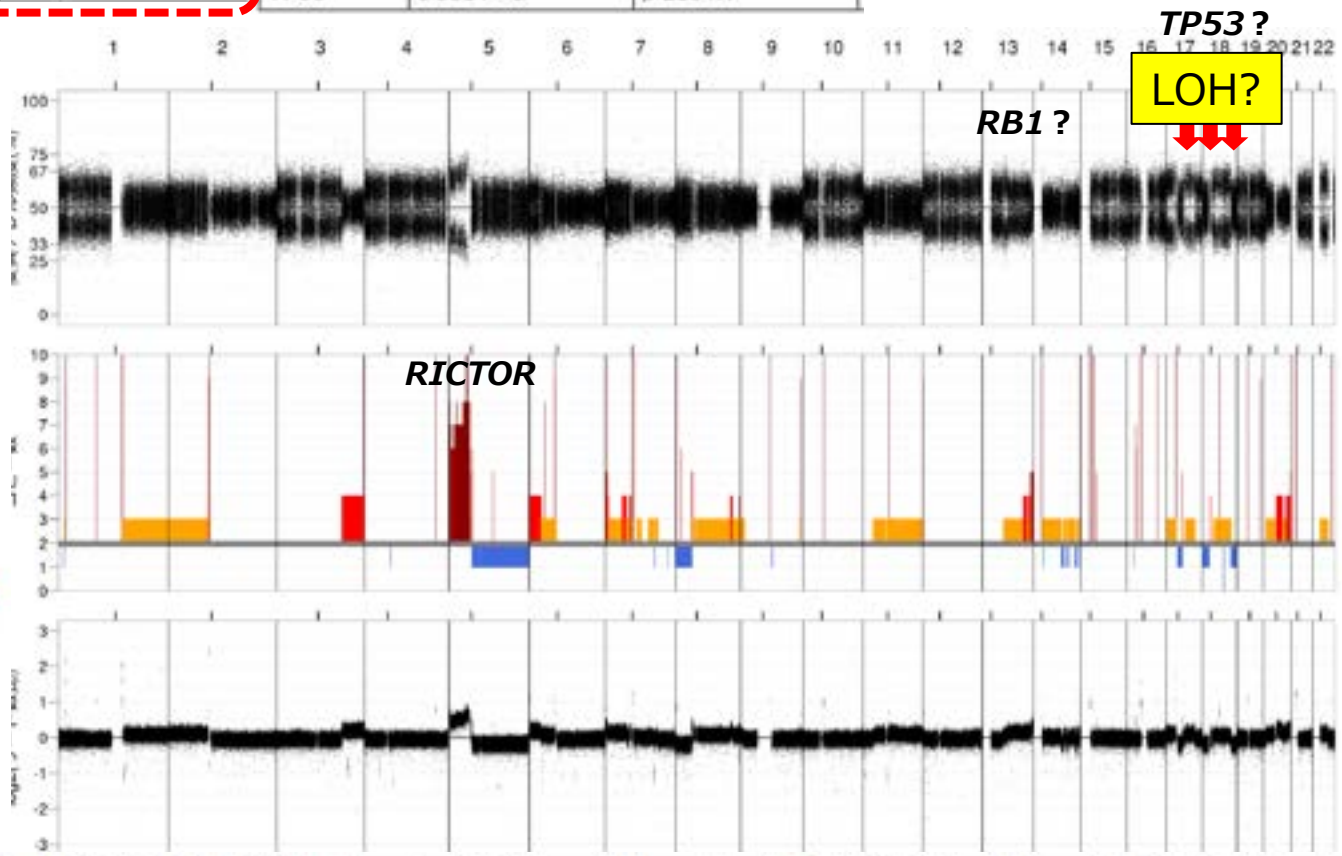
■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
RB1	c.2305_2306dup	p.L769Ffs*42
TP53	c.581T>G	p.L194R

■ コピー数変化: 1

遺伝子	染色体上の位置	種類
RICTOR	5p13.1	amplification





5, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 18, 20 番染色体において、50%以上の領域にコピー数変化が認められました。腫瘍含有率が低いためヘテロ接合性の状態についての詳細な評価は難しいと判断しました。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化（症例４）

1-1. 患者情報

性別	年齢（EP 実施日）	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
女性	50代	Ovarian endometrioid carcinoma
		Endometrioid Ovarian Cancer (EOV)_類子宮内膜卵巣癌

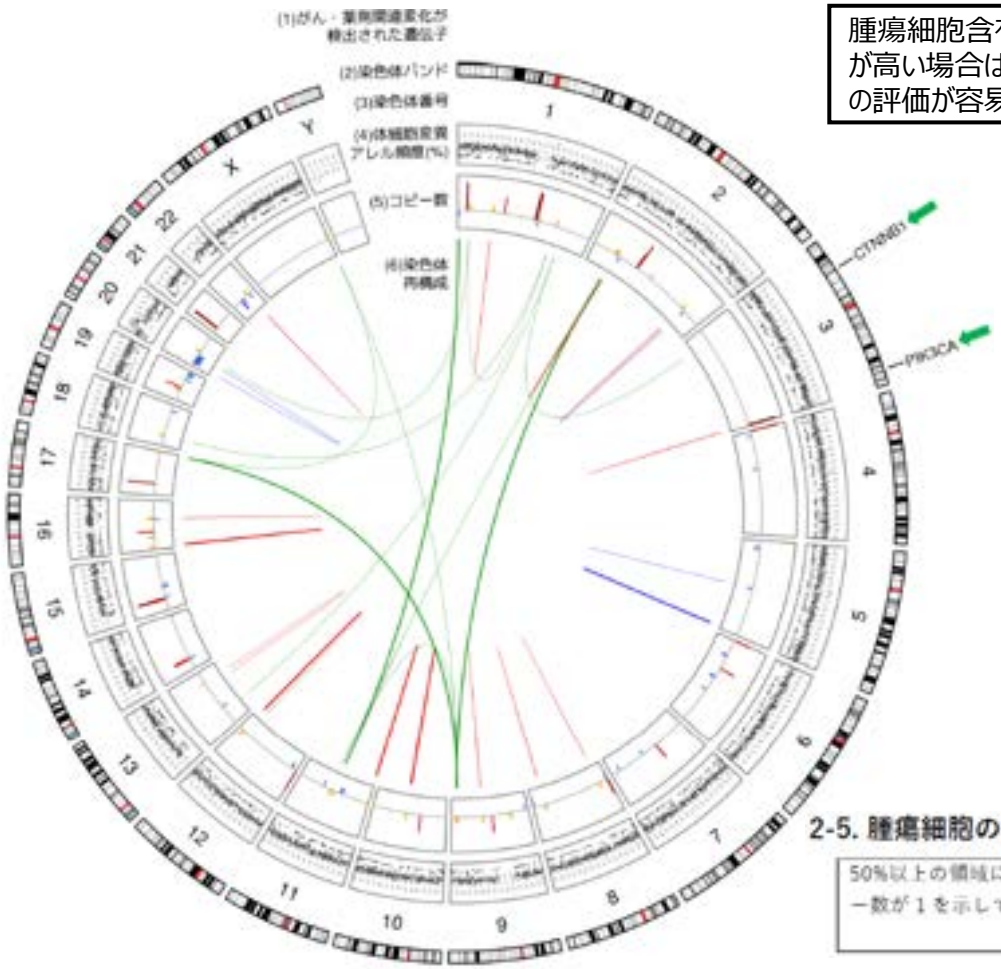
腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
50%	74%

腫瘍細胞含有割合が高い場合は、LOHの評価が容易。

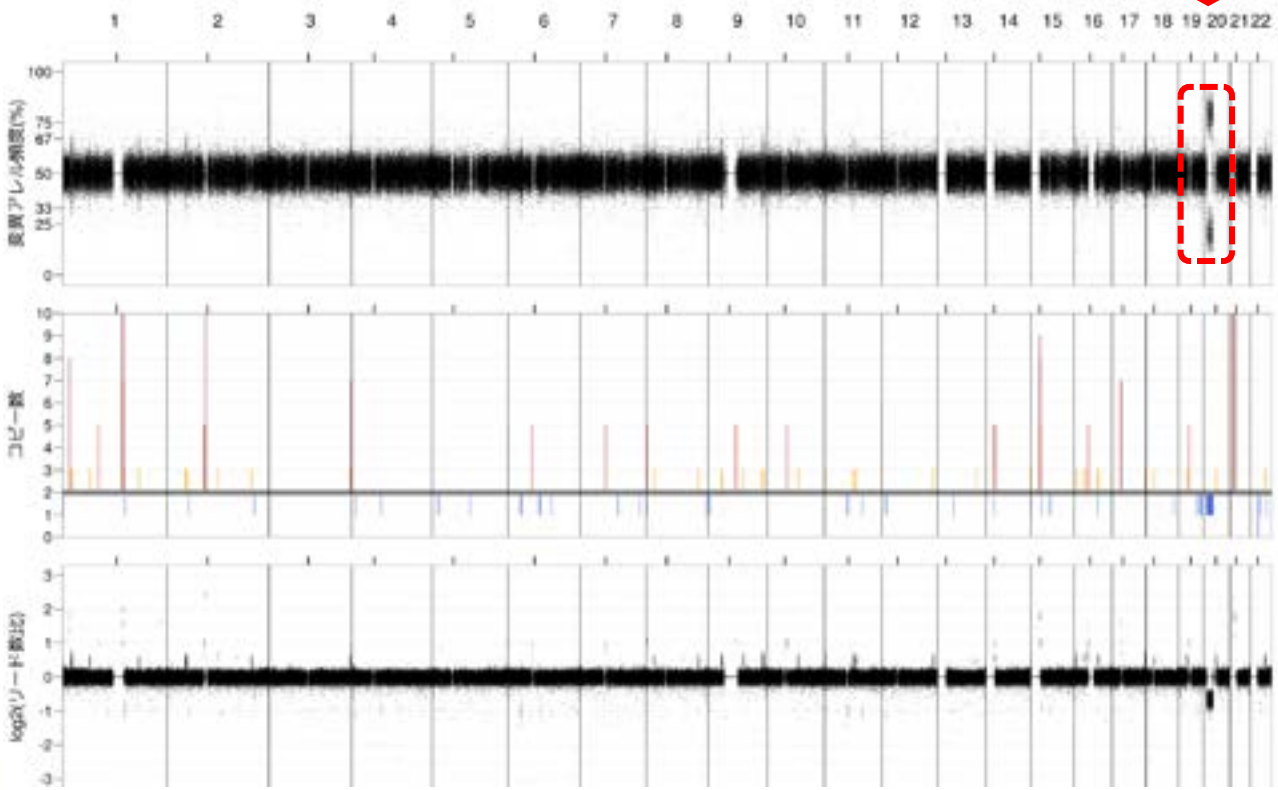
■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
CTNNB1	c.110C>T	p.S37F
PIK3CA	c.1636C>A	p.Q546K

LOH



4-2. 腫瘍におけるコピー数変化



2-5. 腫瘍細胞のゲノムの特徴

50%以上の領域にコピー数変化が認められた染色体はありませんでした。20 番染色体短腕 7.5～22.5M base の領域はコピー数が 1 を示しており、アレル頻度からもヘテロ接合性を喪失した状態（LOH）にあると判断されます。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例５)

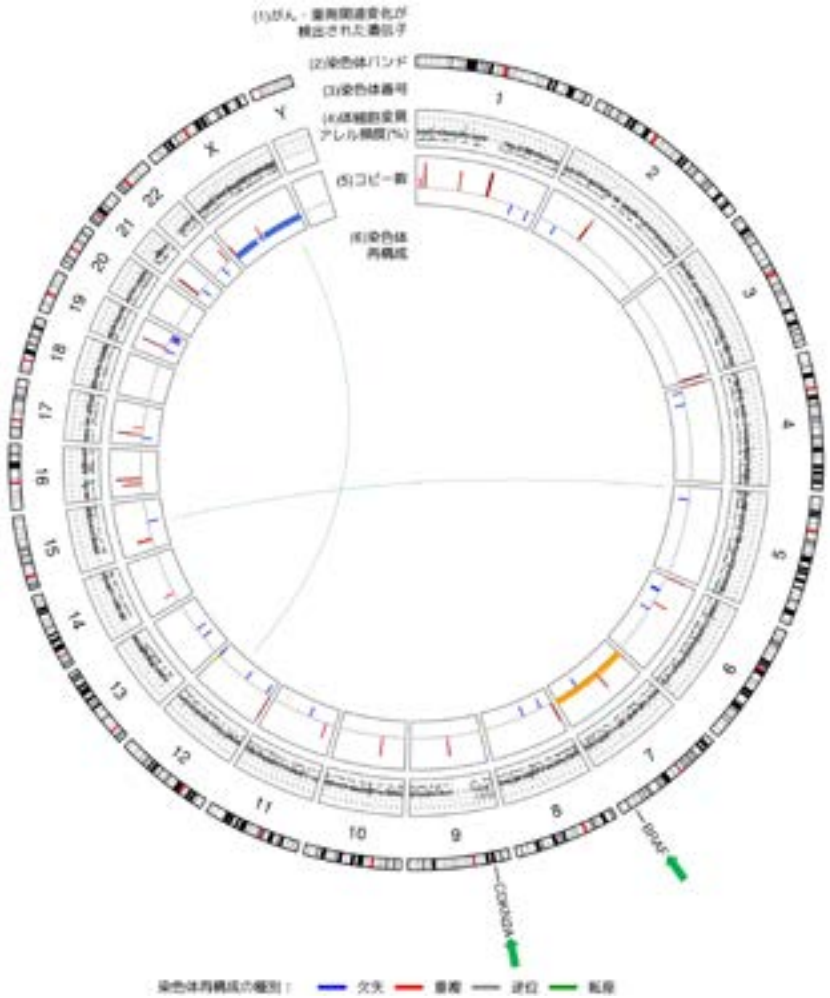
1-1. 患者情報

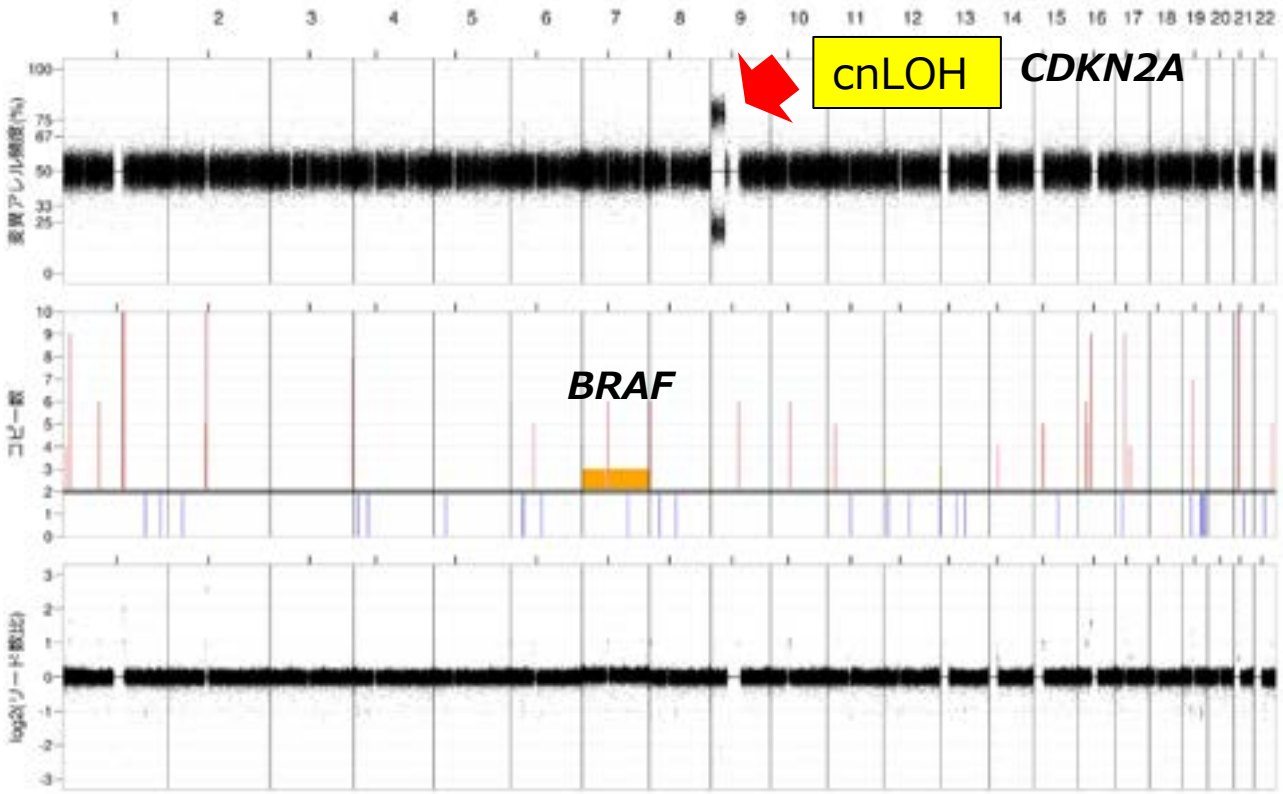
性別	年齢 (EP 実施日)	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
女性	70代	Mucinous borderline tumor Mucinous Borderline Ovarian Tumor (MBOV)_粘液性境界悪性卵巣腫瘍

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
60%	57%

■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
BRAF	c.1801A>G	p.K601E
CDKN2A	p16INK4A: c.181del p14ARF: c.224del	p16INK4A: p.E61Sfs*85 p14ARF: p.G75Efs*97





7 番染色体においてのみ、50%以上の領域にコピー数変化が認められました。CDKN2A のフレームシフトバリアントが検出された 9 番染色体短腕は 2 倍体のホモ接合性の状態(cnLOH)と推察されます。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化（症例６）

1-1. 患者情報

性別	年齢（EP 実施日）	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
女性	60代	Acinar adenocarcinoma Lung Adenocarcinoma (LUAD)_肺腺癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
30%	25%

2-1. 生殖細胞系列における遺伝子変化: 1

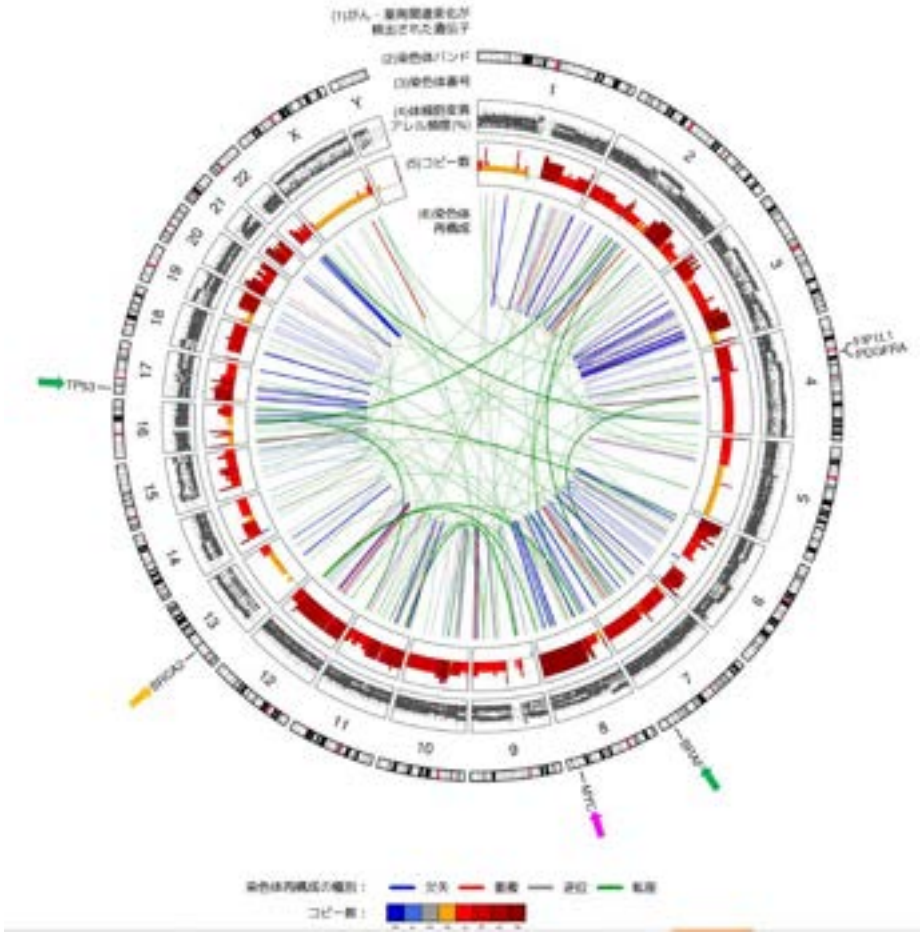
遺伝子名	DNA の変化	アミノ酸の変化	Cl
TP53	c.542G>A	p.R181H	Pa ★ cn

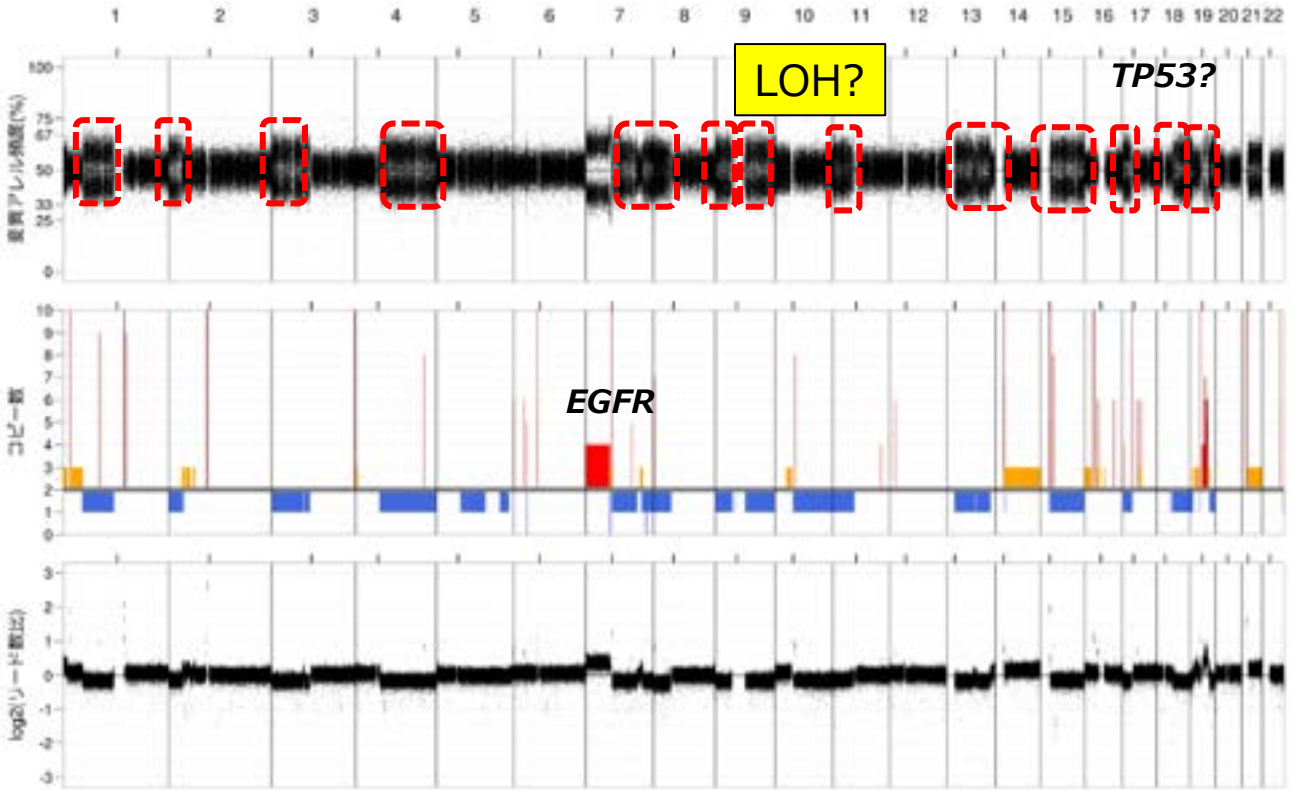
■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
EGFR	c.2310_2311insGGT	p.D770_N771insG
TP53	c.917del	p.R306Qfs*39

■ コピー数変化: 3

遺伝子	染色体上の位置	種類
EGFR	7p11.2	amplification
CCNE1	19q12	amplification
AKT2	19q13.2	amplification





4, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 18, 19, 21 番染色体において、50%以上の領域にコピー数変化が認められました。腫瘍含有率が低いため明確ではありませんが、コピー数が 1 を示す領域の大部分はヘテロ接合性を喪失した状態（LOH）にあると考えられます。EGFR の増幅が検出された 7 番染色体短腕はコピー数が 4 を示しており、アレルの存在比は 3:1 もしくは 1:3 の不均等な状態にあると判断しました。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化（症例７）

1-1. 患者情報

性別	年齢（EP 実施日）	病理組織診断 / Oncotree がん種区分
男性	60代	Solid adenocarcinoma
		Lung Adenocarcinoma (LUAD)_肺腺癌

腫瘍細胞含有割合	
病理医	推測値
60%	12%

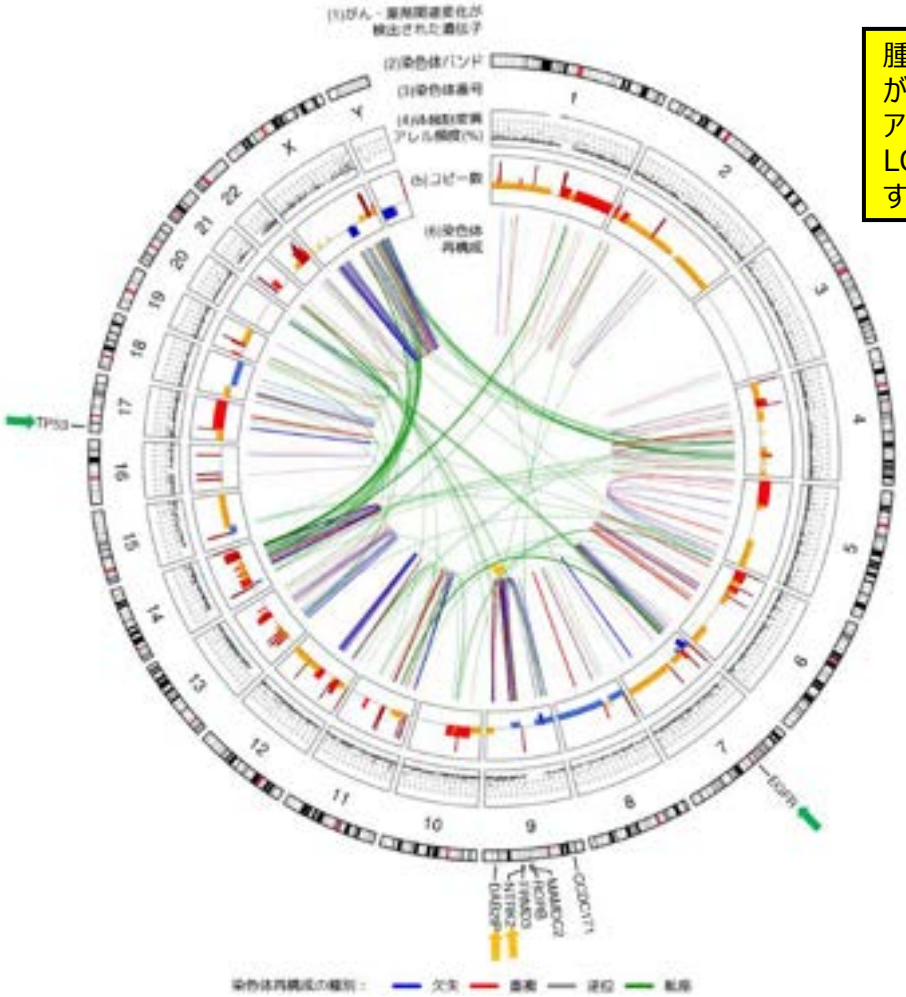
腫瘍細胞含有割合が低い場合は、変異アレル頻度が低くなり、LOHの評価を難しくする。

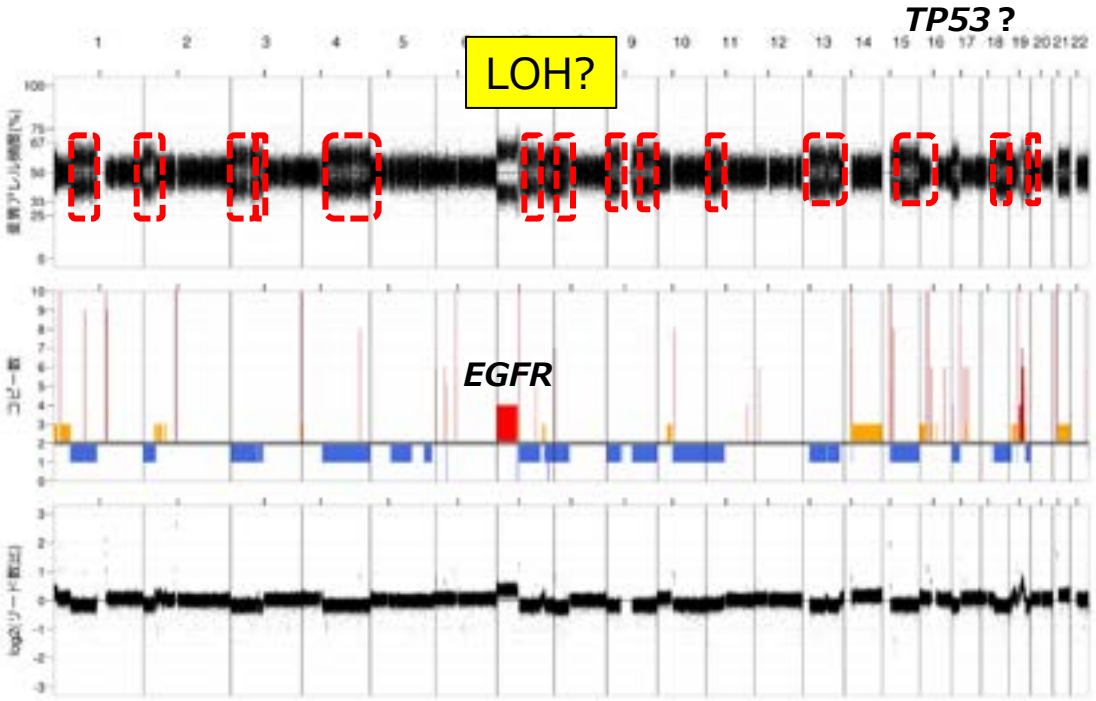
■ 塩基置換・挿入・欠失: 2

遺伝子	DNA の変化	アミノ酸の変化
EGFR	c.2573T>G	p.L858R
TP53	c.395A>T	p.K132M

■ 染色体再構成: 1

領域 1	領域 2
DAB2IP; NM_001395010, Intron 8 (9q33.2)	NTRK2; NM_001018064, Intron 12 (9q21.33)

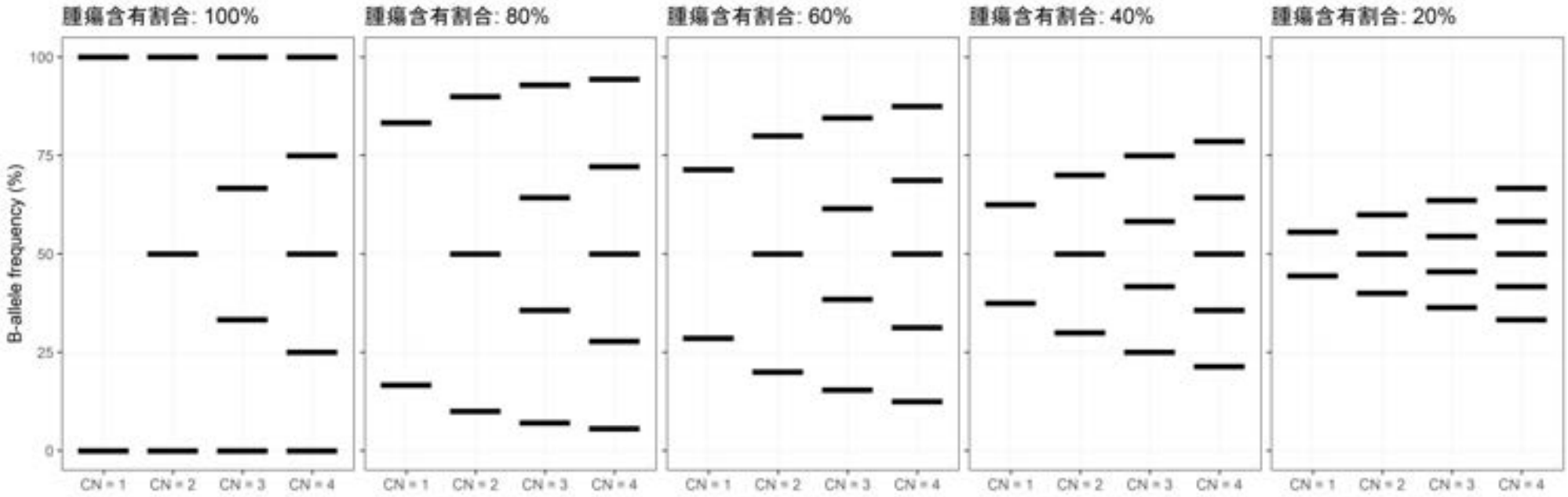




13 組の常染色体(1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 15, 17, 19, 22 番染色体)において、50%以上の領域にコピー数変化が検出されており、細胞分裂の際に染色体が正しく分配されず、染色体の数や構造に異常をきたす「染色体不安定性」の状態にあると考えます。腫瘍含有率が低いためヘテロ接合性の状態についての詳細な評価は難しいと判断しました。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化

各腫瘍含有割合におけるコピー数とアレル頻度値の関係（推定値）



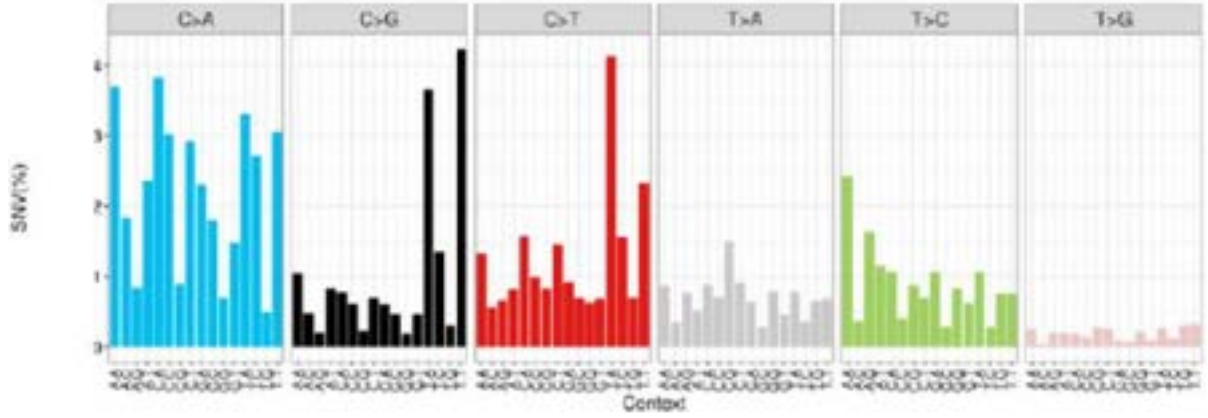
100.0	100.0	100.0	100.0	83.3	90.0	92.9	94.4	71.4	80.0	84.6	87.5	62.5	70.0	75.0	78.6	55.6	60.0	63.6	66.7
---	---	66.7	75.0	---	---	64.3	72.2	---	---	61.5	68.75	---	---	58.3	64.3	---	---	54.5	58.3
---	50.0		50.0	---	50.0		50.0	---	50.0		50.0	---	50.0		50.0	---	50.0		50.0
---	---	33.3	25.0	---	---	35.7	27.8	---	---	38.5	31.25	---	---	41.7	35.7	---	---	45.5	41.7
0.0	0.0	0.0	0.0	16.7	10.0	7.1	5.6	28.6	20.0	15.4	12.5	37.5	30.0	25.0	21.4	44.4	40.0	36.4	33.3

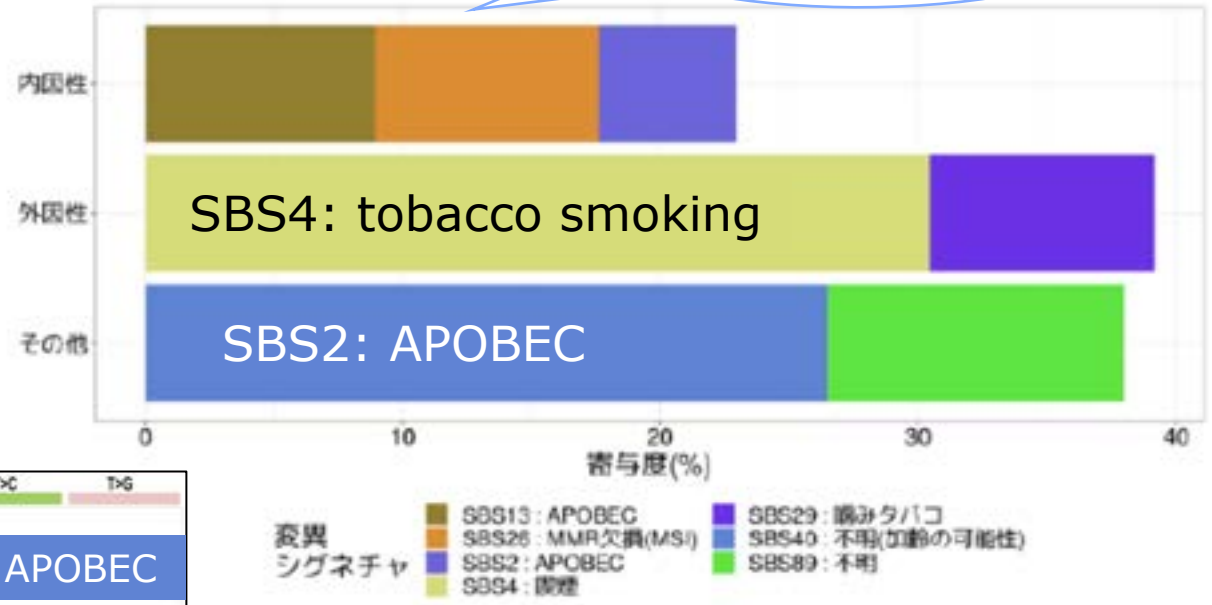
4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化（症例８）

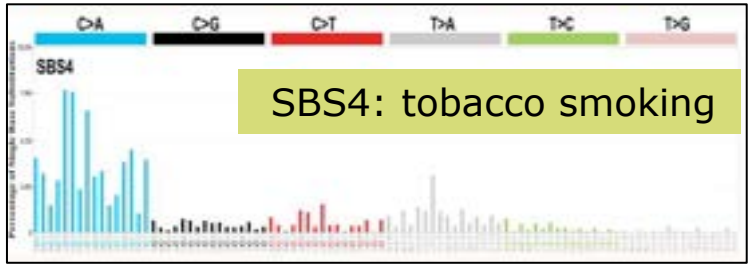
7.3．変異シグネチャー解析による遺伝子変化が誘発された要因の推定

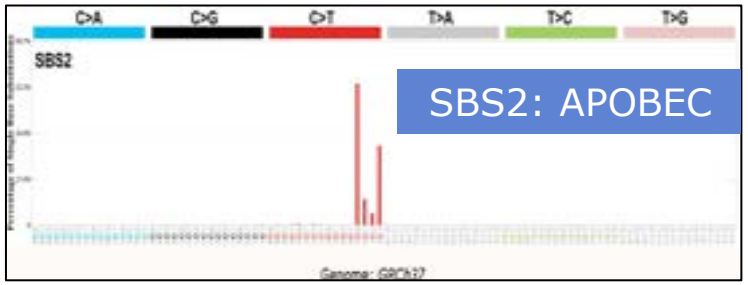
■ 症例8　（肺　扁平上皮癌）

エクソームで解析できない症例も全ゲノムデータでは可能







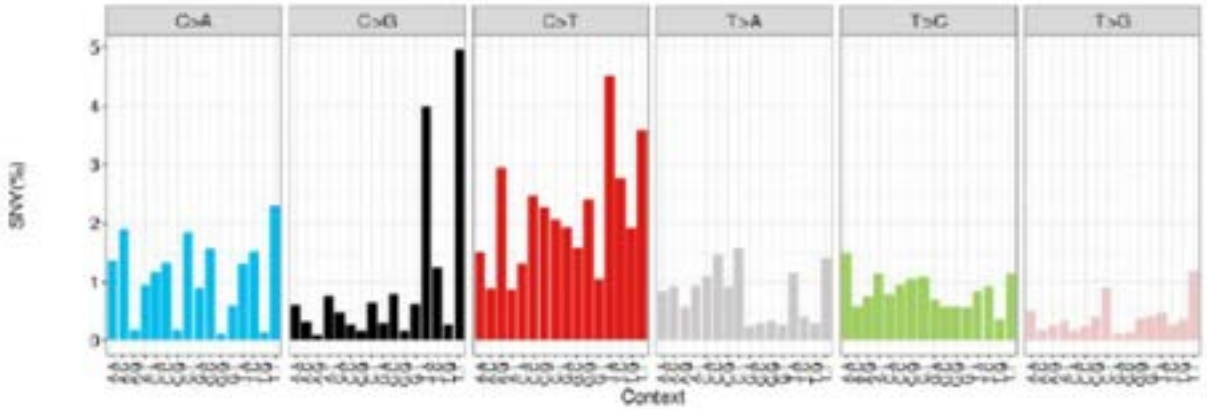


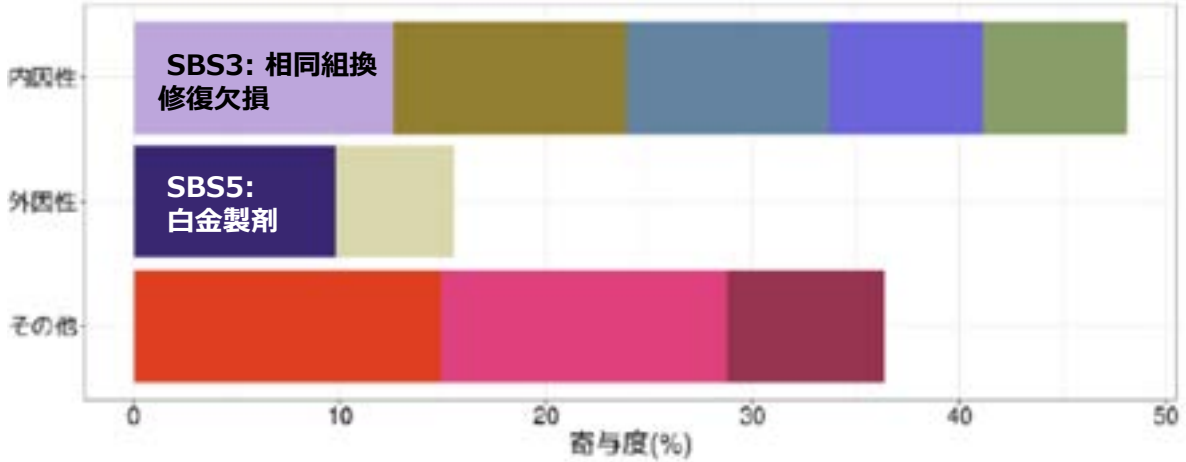
喫煙の影響が遺伝子変化の蓄積の一因として示唆されています。また、過去のウイルス感染や炎症に起因するAID/APOBEC タンパクの機能亢進の影響も受けている可能性が認められます。（該当する変異シグネチャーSBS2 および SBS13 の寄与度は 10%未満ですが、特徴的な塩基置換パターンが含まれているため記載）

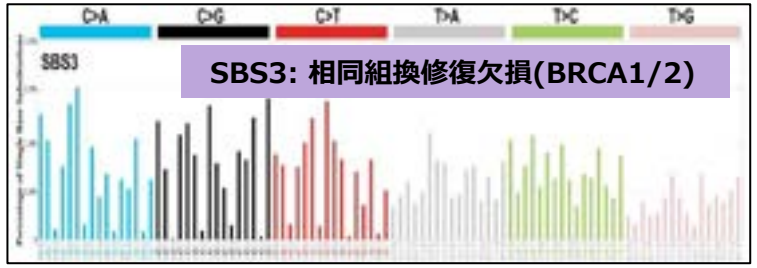
4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (症例９)

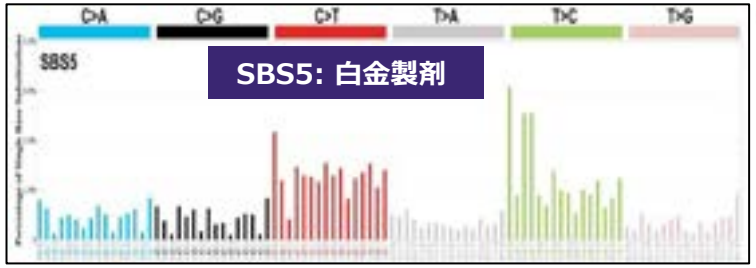
7.3．変異シグネチャー解析による遺伝子変化が誘発された要因の推定

■ 症例9 （肺 腺癌）







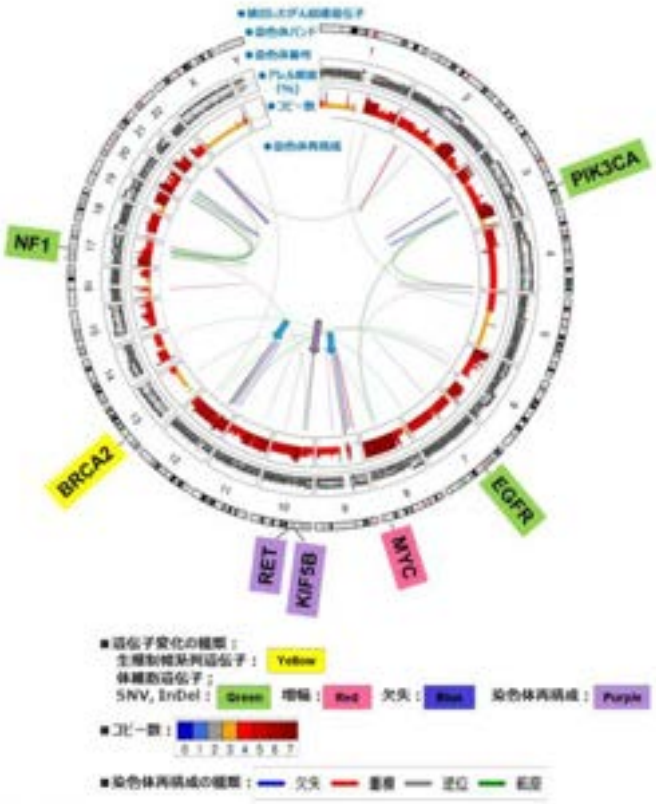


過去のウイルス感染や炎症に起因するAID/APOBECタンパクの機能亢進の影響を受けている可能性があります。また、相同組み換えによるDNA修復能の機能低下も一因として挙げられています。プラチナ製剤による変異のシグネチャーも検出されています。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (補足)

Circos plot の説明

7.2 検出されたゲノム変化の Circos plot による描画



(Circos plot の記載内容 外周から)

1 = 全ゲノム解析により「がん関連遺伝子変化」の候補が検出された遺伝子名が記載されています。専門家による評価の結果、最終的に「がん関連遺伝子変化」として判断された場合、遺伝子名の上に遺伝子変化の種類に応じて色分けされた**矢印**が表示されます（**2-1, 2-5** の表に記載されている遺伝子変化に対応します。）。

遺伝子変化の種類: 生殖細胞系列の遺伝子変化（➡ =塩基置換・挿入・欠失）
腫瘍における遺伝子変化（➡ =塩基置換・挿入・欠失、➡ =増幅、➡ =欠失、➡ =染色体再構成）

2 = 染色体バンド（赤の線がセントロメアの位置を示しています。）

3 = 染色体の番号（常染色体 1～22 番、性染色体 X, Y の順番に時計回りで記載されています。）

4 = 腫瘍において検出された遺伝子変化のうち塩基置換・挿入・欠失について、そのアレル頻度（存在比率）が記載されています。

5 = 検出されたコピー数変化の種類（増幅/欠失）とその程度を、色の違いと濃淡で示しています。（カラーバーが対応しています。）

6 = 染色体再構成が検出された切断点間を線でつなぎ、その種類によって色分けをしています。

染色体再構成の種類: ━ =欠失、━ =重複、━ =逆位、━ =転座（**太線**は両側の切断点が遺伝子領域内に位置する染色体再構成）
染色体再構成の種類については **4-14** の解説をご覧ください。

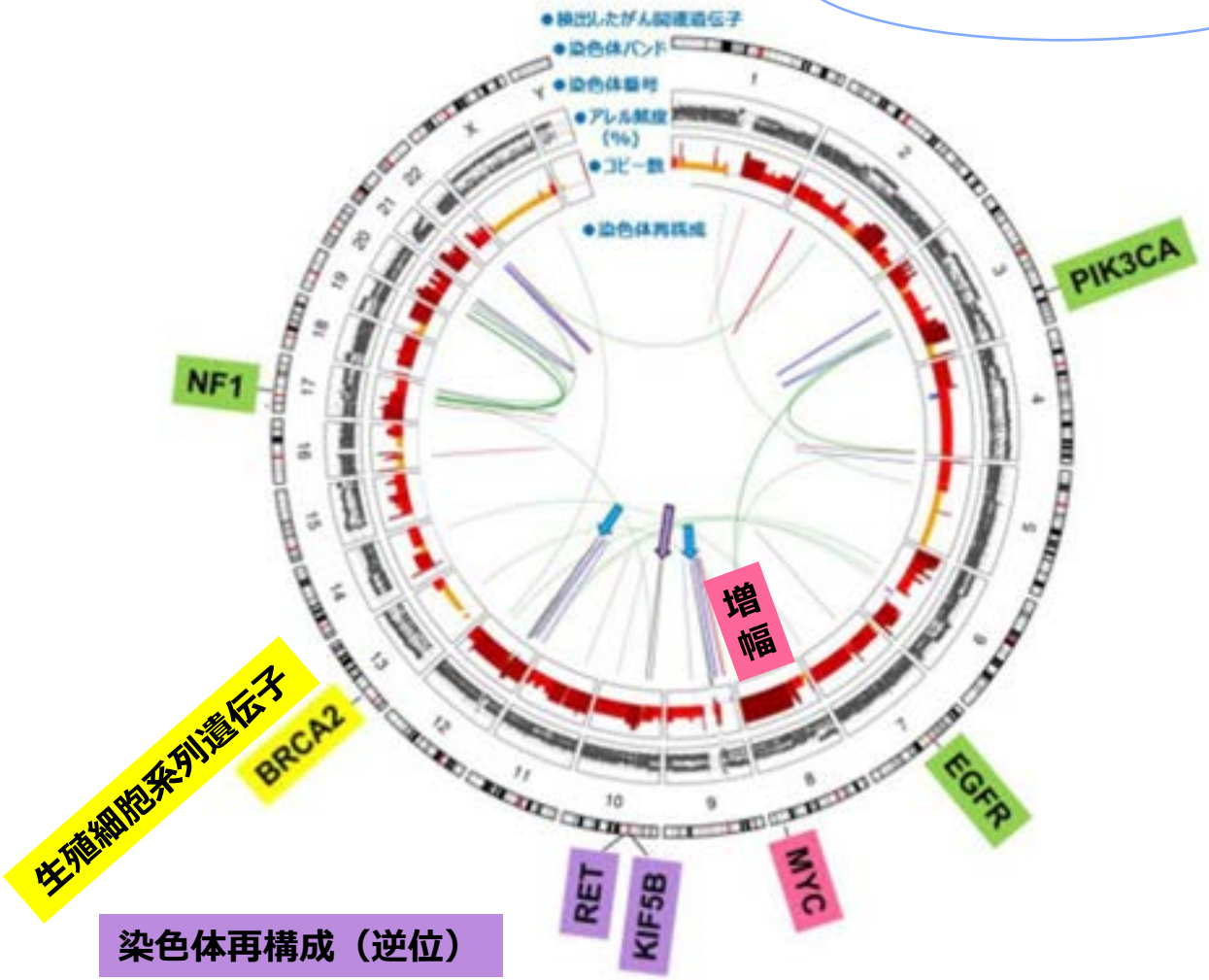
KIF5B-RET 融合遺伝子は肺腺癌における代表的な融合遺伝子であり、ドライバーとして機能することが知られている。当該融合遺伝子の形成により RET チロシンキナーゼの恒常的活性化が引き起こされ、下流の MAPK および PI3K/Akt/mTOR シグナル経路の活性化が誘導されるため、細胞増殖の亢進がもたらされる。

MYC の増幅に起因するその発現亢進は、MYC の制御下にあるがんの進展につながる広範な遺伝子の発現異常を引き起こすことが知られている。特に、MYC は細胞周期の進行に対し促進的に働く CCND2 (サイクリン D2)およびサイクリン依存性キナーゼ 4 (CDK4)の発現を誘導する一方で、細胞周期の進行に対し抑制的に働く CDK 阻害分子 p15 および p21 の発現を低下させる働きを有するため、MYC の増幅によるその過活性化もまた本症例の細胞周期進行の亢進に関与する遺伝子変化と推察される。

4．全ゲノム解析によって検出された変化の可視化 (補足)

7.2 検出されたゲノム変化の Circos plot による描画

ゲノム構造の異常などを視覚的に
確認する。



5． 検出された遺伝子変化の詳細情報

8. 検出された遺伝子の説明

8.1. 疾患と関連する可能性のある生殖細胞系列変異

遺伝子変化	BRCA2 [splice site c.7617+1G>T]
遺伝子名	*BRCA2*
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	がん抑制遺伝子
二次的所見開示推奨度	AAA
Germline test の必要性	○
染色体の位置	13q13.1
Gene ID	675
Transcript ID (Refseq)	NM_000059
Transcript ID (Ensembl)	ENST00000544455
機能分類	ゲノム安定性の維持
シグナル経路	Core DNA Damage Response
解説	BRCA2 は相同組み換えによる DNA 二本鎖切断の修復過程に関与する。DNA 切断部位では、MRN 複合体 [MRE11/RAD50/NBS1(NBN)]、BRCA1、そして CtIP による複合体が形成される。続いて、その形成された複合体の 5'→3'エキソヌクレアーゼ活性により一本鎖 3'末端が作られ、そこに RPA (Replication protein A) が結合することによって安定化される。BRCA2 はその RPA と RAD51 の交換反応を促進し、繊維状の RAD51 重合体の形成に働く。その後、RAD51 重合体が姉妹染色分体の相同配列部位に侵入し、一本鎖の交換反応を行うことでホリデイジャンクションが形成され修復反応が完了する。BRCA2 の生殖細胞系列変異は家族性乳癌および卵巣癌との関連性が知られている。
変異 (ゲノム変化)	chr13-32930747-G-T
変異 (CDS 変化)	c.7617+1G>T
変異 (アミノ酸変化)	splice site c.7617+1G>T
変異アレル頻度 (末梢血) %	53.33
配列解析深度 (末梢血)	30
変異アレル頻度 (腫瘍) %	88.46
配列解析深度 (腫瘍)	78
dbSNP rs No.	rs397507922
gnomAD (東アジア人 MAF) [1]	---
jMorp (日本人 MAF) [1]	---
HGVD (日本人 MAF) [1]	---

ClinVar Accession ID	VCV000052363.18
ClinVar 臨床的意義	Likely Pathogenic/Pathogenic
ClinVar 臨床的意義の確度	★★, criteria provided, multiple submitters, no conflicts
AMP 分類 [2]	Tier I
ACMG 分類 [3]	Pathogenic
JCGA 分類	Tier 1
IARC p53 (TA-class) [4]	---
評価	当該遺伝子変化はイントロンの 5'末端側にあるスプライスドナー部位(G-U-A/G-A-G-U)の変異であり、スプライシング異常を引き起こす可能性がある。その場合、終止コドンの出現もしくはエキソンスキッピングなどの大きな遺伝子構造の変化が起き、相同組み換え修復の主要分子である BRCA2 の機能喪失を引き起こす可能性があるため、がん関連遺伝子変化に分類した。また、「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト(Ver3.1_20210815)」に基づき検討した結果、当該遺伝子変化を「生殖細胞系列変異の確認検査推奨」に該当すると判断した。 腫瘍細胞において、BRCA2 の領域のコピー数は 2 であるが、アレル頻度の分布からヘテロ接合性を喪失した状態 (LOH)にあると判断されるため、BRCA2 の領域は Copy-neutral LOH (cnLOH, コピー数が変化しないヘテロ接合性の喪失)の状態にあると推察される。cnLOH の場合、当該遺伝子変化は腫瘍細胞において赤々の状態で存在するため、BRCA2 は当該遺伝子変化が要因となり機能喪失の状態にあると考えられる。（次ページに記載した、BRCA2 遺伝子領域のコピー数およびアレル頻度のグラフを参照）

遺伝子名表記: 赤, がん遺伝子 (Oncogene); 青, がん抑制遺伝子 (Tumor suppressor gene); 緑, がん遺伝子/がん抑制遺伝子; 黒, 判別できない
二次的所見開示推奨度・Germline test の必要性: 「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト(Ver3.1_20210815)」に基づき記載
Germline test の必要性グレード:
○, Germline Conversion Rate が高いため原則として確認検査を実施する。; ○, Germline Conversion Rate がやや高いため、できるだけ確認検査を実施する。; □, Germline Conversion Rate に関するデータが乏しいため関連する表現型を有する時のみ確認検査を実施する。; △, Germline Conversion Rate が低いため関連する表現型を有する時のみ確認検査を実施する。; 腫瘍名の記載, 検体の腫瘍（原発巣）が記載のものである場合は確認検査を実施する。; 年齢の記載, 患者年齢が記載の条件の場合は確認検査を実施する。; バリアントの記載, 特定の Founder Mutation に一致する場合は確認検査を実施する。; **, 腎臓腫瘍の場合には、若年性あるいはその他の VHL 病の表現型を有する場合に確認検査を実施する。
MAF: マイナーアレル頻度

[1] 東アジア人もしくは日本人コホートにおけるマイナーアレル頻度の情報が記載されています。
[2] AMP (The Association for Molecular Pathology)分類: *J Mol Diagn* 2017 Jan; 19(1): 4-23.
[3] ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics)分類: *Genet Med* 2015 May; 17(5): 405-424.
[4] TP53 の変異の場合情報が記載されます。TP53 の転写制御活性に与える影響について、IARC TP53 Database に登録されている実験的評価が記載され、"non-functional"もしくは"partially-functional"の場合、TP53 の機能を低下させる変異と判断します。フレームシフト変異およびナンセンス変異の場合、評価情報は記載されません。

全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 11 / 20

5． 検出された遺伝子変化の詳細情報

8.2. がんとの関連性が明らかな腫瘍における遺伝子変化

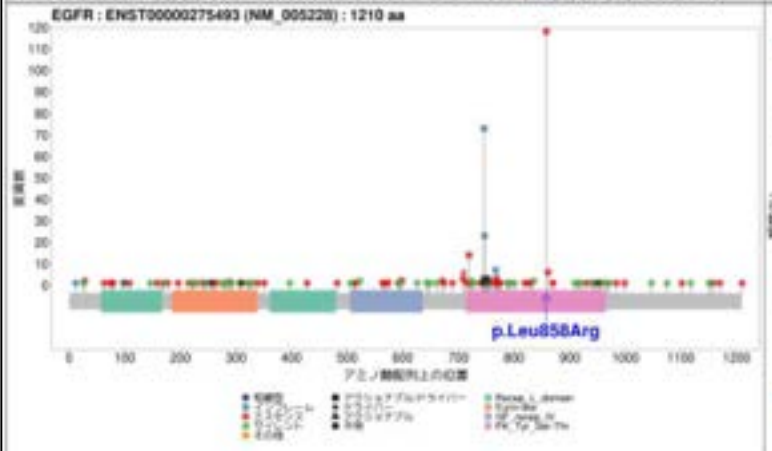
■ 塩基置換・挿入・欠失

遺伝子変化	EGFR [p.L858R]
遺伝子名	*EGFR*
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	がん遺伝子
染色体上の位置	7p11.2
Entrez Gene ID	1956
Transcript ID (Refseq)	NM_005228
Transcript ID (Ensembl)	ENST00000275493
機能分類	腫瘍形成・増殖
シグナル経路	RTK
解説	EGFR は ERBB ファミリーに属する受容体チロシンキナーゼである。EGF, TGF α, amphiregulin,そして Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF)などのリガンドの結合により二量体化し、その二分子間での相互リン酸化（自己リン酸化）が細胞質内ドメインにおいて起きることで活性化する。活性化 EGFR は、GRB2 および SOS1 を細胞膜に動員し、RAS の活性化を介して下流の MAPK および PI3K/Akt/mTOR シグナル経路を活性化させることで細胞増殖、遊走、血管新生、代謝および分化の制御に関与する。体細胞変異は、肺腺癌および膠芽腫において高い頻度で認められる。肺腺癌において検出される変異の大部分は細胞質内に位置するキナーゼドメインが含まれるエクソン 18~21 に存在する。特に、エクソン 19 の欠失およびエクソン 21 の L858R 変異の頻度が高く、EGFR 活性化変異として知られている。一方で、膠芽腫においてはエクソン 6~7 の細胞外領域の変異や、染色体再構成により生じるエクソン 2~7 を欠失した EGFRvIII (EGFR variant III)と呼ばれる遺伝子変化が認められる。遺伝子増幅は主に肺腺癌、膠芽腫そして頭頸部扁平上皮癌において認められる。生殖細胞系列変異は、家族性肺癌との関連性が少数例報告されている。
ゲノム変化	chr7-55259515-T-G
CDS 変化	c.2573T>G
アミノ酸変化	p.L858R (p.Leu858Arg)
変異アレル頻度（腫瘍）%	72.01
配列解析深度（腫瘍）	368
リード数比	5.52
dbSNP rs No.	rs121434568
COSMIC ID	COSV51765161
gnomAD（東アジア人 MAF）[1]	---
jMorp（日本人 MAF）[1]	---
HGVD（日本人 MAF）[1]	---

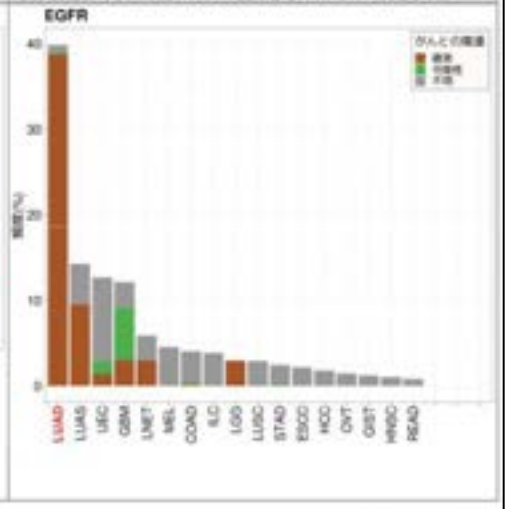
ClinVar Accession ID	VCV000016609.6
ClinVar 臨床的意義	drug response
ClinVar 臨床的意義の確度	★★★ | reviewed by expert panel
AMP 分類 [2]	Tier I - variants with strong clinical significance
ACMG 分類 [3]	Pathogenic
JCGA 分類	Tier 1（病的変異としてデータベースに登録されている）
TP53 (TA-class) [4]	---
評価	当該遺伝子変化は EGFR のエクソン 21 に存在する代表的なドライバー変異であるため、がん関連遺伝子変化と判断した。当該遺伝子変化は EGFR のキナーゼ活性を亢進させることで下流の細胞増殖関連シグナル経路の活性化を引き起こし、形質転換活性、細胞増殖、そして腫瘍形成の亢進をもたらすことが知られている (PMID: 29533785, 28979142, 16187797)。

日本人症例における当該遺伝子の変異情報 [JCGA 情報]*

アミノ酸配列上の変異分布（スプライスドナー/アクセプターサイトの変異は表示されません）



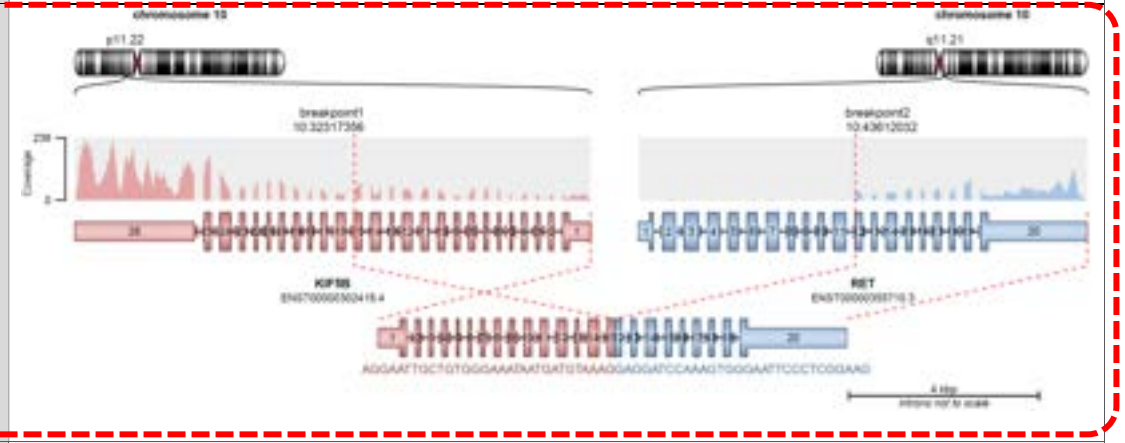
変異頻度の高い上位 20 がん種（略号は第 4-12 項を参照）



全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 12 / 20

5．検出された遺伝子変化の詳細情報

■　染色体再構成

遺伝子変化	NC_000010.10:g.32315614_43611325inv [KIF5B - RET (K15; R12) fusion]
領域 1	chr10:32315614-32316008 (10p11.22; KIF5B, NM_004521; intron 15)
染色体の位置	10p11.22
遺伝子名	KIF5B
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	---
Gene ID	3799
機能分類	---
シグナル経路	---
領域 2	chr10:43611326-43611893, complement (10q11.21RET, NM_020975; intron 11)
染色体の位置	10q11.21
遺伝子名	RET
がん遺伝子/がん抑制遺伝子	がん遺伝子
Gene ID	5979
機能分類	腫瘍形成・増殖
シグナル経路	RTK
種類	逆位
RNA Sequencing による検出結果	
評価	当該染色体再構成は 10 番染色体における逆位であり、KIF5B - RET (K15; R12) 融合遺伝子が成立する。当該融合遺伝子は RET キナーゼの恒常的な活性化と形質転換活性を示すことが報告されているため (PMID: 22327624)、その原因となる当該染色体再構成をがん関連遺伝子変化と判断した。RNA sequencing においても想定される融合形式に対応する転写産物の存在が確認された。

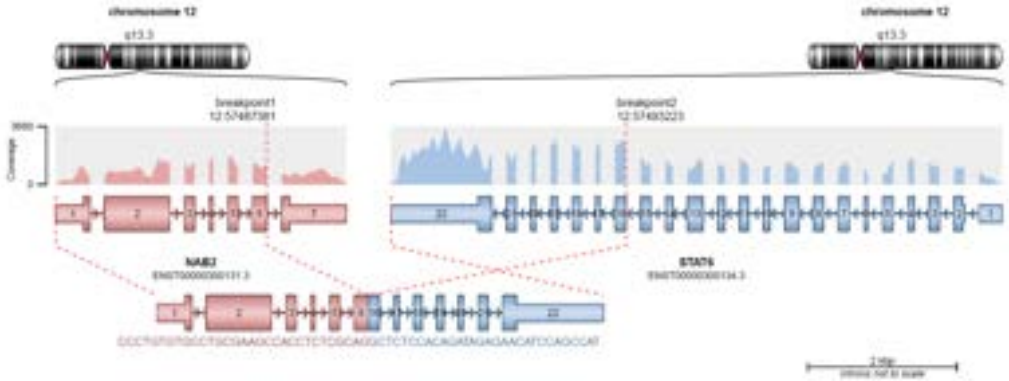
遺伝子名表記: 赤, がん遺伝子 (Oncogene); 青, がん抑制遺伝子 (Tumor suppressor gene); 緑, がん遺伝子/がん抑制遺伝子; **黒,** 判別できない

WGSとRNA sequencing (RNA-seq)の併用で染色体再構成の検出を効率的に行うことが出来ます

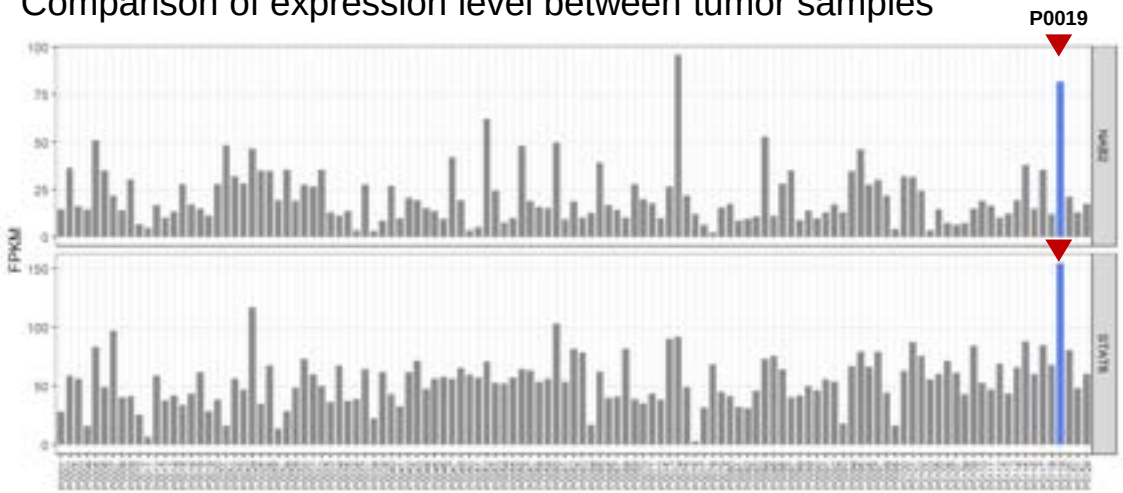
5． 検出された遺伝子変化の詳細情報

- NC_000012.11:g.57487924_57493271inv

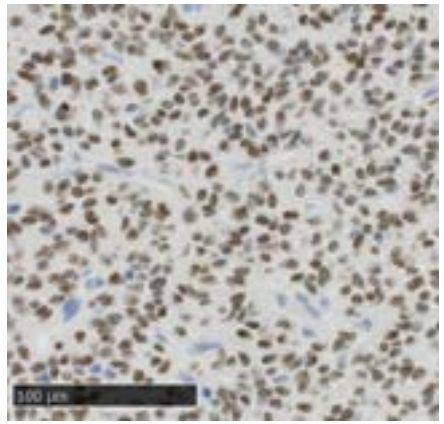
- Fusion transcript detected in RNA-seq



- Comparison of expression level between tumor samples



- STAT6 Immunohistochemistry



孤発性線維性腫瘍での*NAB2-STAT6*融合遺伝子の検出

WGSで検出した融合遺伝子は、免染、RNA-seqなどで発現を確認することが必要。

5． 検出された遺伝子変化の詳細情報

8.3. 検出された遺伝子変化の評価結果に基づく考察

(1) 評価結果

EGFR のエクソン 21 に位置する代表的な活性化変異である L858R が検出された。よって、この典型的な EGFR 活性変異が細胞増殖の亢進をはじめとする腫瘍の進展に影響を与えていると考えられる。尚、肺腺癌において EGFR 活性化変異を有する場合、EGFR の増幅が併せて検出される傾向がある。

VHL の欠失に起因する発現低下により、VHL の抑制対象である転写制御因子 HIF1αの恒常的活性化が誘導され、その制御下にある血管新生に関与する VEGF やグルコースの取り込みに関与する GLUT1 の発現を増加させるため、細胞増殖の亢進が引き起こされる可能性がある。

ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基 (H3K36)特異的なトリメチル化に働く SETD2 において欠失が検出されていることから、その発現低下に起因する機能低下によりエピジェネティック異常を呈している可能性も考えられる。

DNA 二本鎖切断時の修復機構である相同組み換え修復の主要分子 BRCA1 に欠失が検出されていることから、その発現低下が要因となり本症例は相同組み換え修復能の機能低下を呈している可能性がある。

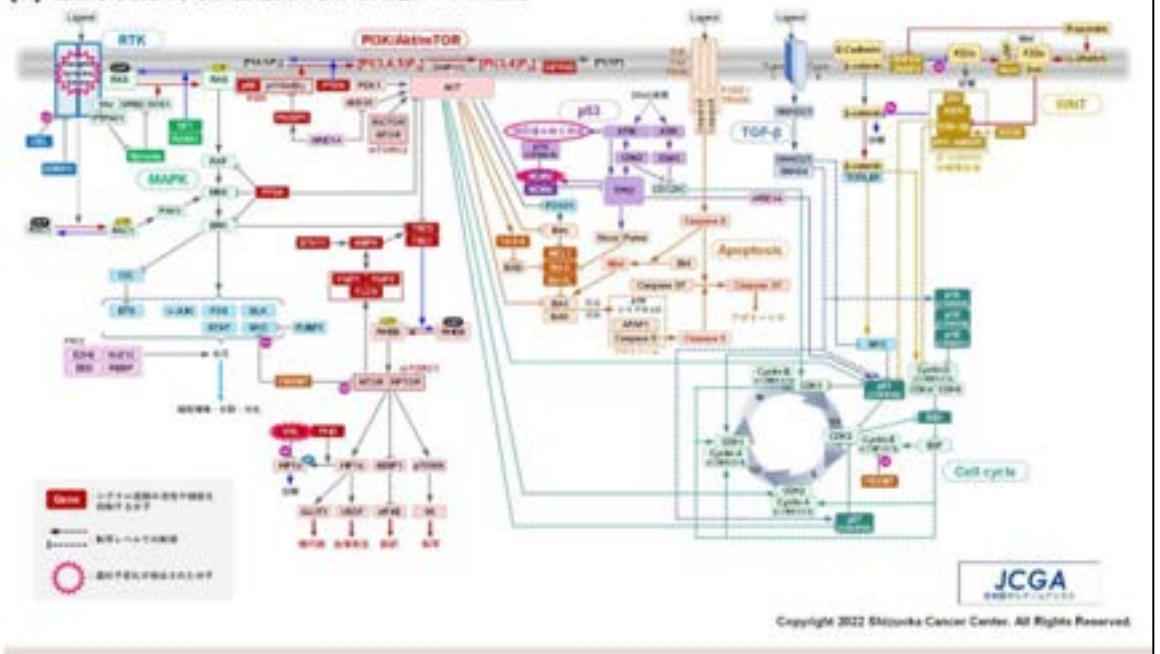
そして、MDM2 の増幅に起因するその発現亢進は、その過活性化を引き起こし TP53 の分解の亢進を誘導することで、腫瘍の生存とその進展を妨げる防御機構を司る TP53 シグナル経路の活性低下を引き起こしていると推察される。

本症例において変化が起きている可能性があるシグナル経路

機能分類	シグナル経路
細胞周期	Cell Cycle
	Cell Division
細胞死	Apoptosis
腫瘍形成・増殖	GPCR
	Hippo
	JAK/STAT
	MAPK
	MYC
	NFKB
	Nuclear Receptor
	PI3K/Akt/mTOR
	RTK
	TGF-B
分化	Hedgehog
	NOTCH
	WNT
ゲノム安定性の維持	Core DNA Damage Response
	DNA Damage Control
	TP53
免疫	Immune
代謝	Drug metabolism
	Metabolic pathway
酸化ストレス応答	KEAP1/NRF2
タンパク質の恒常性の維持	Protein Homeostasis
エピジェネティック制御	Epigenetic modification
転写制御	RNA Metabolism
	Transcriptional Regulation

赤: 変異により過活性化している可能性のある機能およびシグナル経路
青: 変異により抑制されている可能性のある機能およびシグナル経路

(2) 遺伝子変化により影響を受けるがん関連シグナル経路



全ゲノム解析に関する人材育成推進事業 13 / 20

5． 検出された遺伝子変化の詳細情報

9. 使用したデータベースのバージョン・更新日

データベース	Web アドレス	バージョン / 更新日
二次的所見開示推奨度	http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/kouroukosugi.html	Ver3.1_20210815
COSMIC	https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic	v94 (2021/05/28)
dbSNP	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/	build 155 (2021/6/16)
Genome Aggregation Database (gnomAD)	https://gnomad.broadinstitute.org/	v2.1.1
jMorp	https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202109/#	release 202109
HGVD	http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/	2017/08/02
ClinVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/	Version: 07-Dec-2021
The TP53 Database	https://tp53.isb-cgc.org/	R20 (2019/07)

10. 使用した全ゲノム解析パイプライン

WGS analysis pipeline ver. 0.6 (2022/02/03～)

6．注意･免責事項の記載と報告書承認の署名

11．本報告書に関する注意･免責事項

- **本報告書の１ページ目に「早急に本報告書の説明をお願いします」の印字がある場合、なるべく速やかに検査結果およびエキスパートパネルにおける検討結果についての説明をお願いします。**
- **本報告書は研究における利用を目的として実施した全ゲノム解析の結果に基づくものであり、臨床において診断および治療方針の決定などに利用してはいけません。**
- **本研究の結果をもとに保険診療で薬剤の使用は出来ません。定められた検査方法による確認検査が必要です。**

- 記載されている国内承認薬は報告書作成時の情報です。
- 国内承認薬に関する情報についての詳細は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)が公開している情報を必ず確認してください。(https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)
- 本報告書は、記載されている薬剤の効果を保証するものではありません。
- 本報告書は、記載されている薬剤の適応を保証するものではありません。
- 本報告書は、記載されている臨床試験への登録を保証するものではありません。
- 各遺伝子変化およびバイオマーカーについての評価は、本報告書作成時の公共データベースの情報に加えて文献に掲載されている学術研究および臨床研究の情報を基に記載しています。研究の進展に伴い、解釈や評価に変化が生じる可能性があります。
- 遺伝子の機能情報を含む学術情報は、予告なく変更･更新する場合があります。

報告書承認日　2022 年 ○月 ○日

○○□□ 病院　○○□□　印

7．用語の解説など

4-13. ゲノム関連用語解説

- **ヒトの細胞の数：**約37兆2000億個の細胞からできていると言われています。(Ann Hum Biol. 2013 40:463-471.)

- **ゲノム (Genome)：**1920年にドイツの植物学者ハンス・ヴィンクラーによって、遺伝子(Gene)と染色体 (chromosome)、（もしくは全てのまたは完全なという意味を持つギリシャ語の接尾語 - ome)を組み合わせて作られた言葉です。現在は「全染色体の塩基配列に書かれている遺伝情報の全て」と定義されています。

- **ヒトの染色体：**配偶子である精子や卵などを除いたその他の細胞（体細胞）では、ヒトの染色体は22対の常染色体と1対の性染色体の計46本（23×2セット）から構成されています。各セットは父親と母親からそれぞれ1セットずつ受け継いだものであり、この状態をコピー数２と言います。染色体は遺伝情報の本体であるDNA（デオキシリボ核酸）が、ヒストンとよばれるタンパクに巻き付いたクロマチン構造をとり、それがさらに凝集することで形成され、細胞内の核に保持されています。

- **DNA (デオキシリボ核酸)：**核内に染色体という形で収められているDNAはアデニン (A)、グアニン(G)、チミン(T)、シトシン(C)の4種類の物質が繋がってできています。この4種類の物質の並びが生命活動を維持するために働く「タンパク質」の設計図になります。

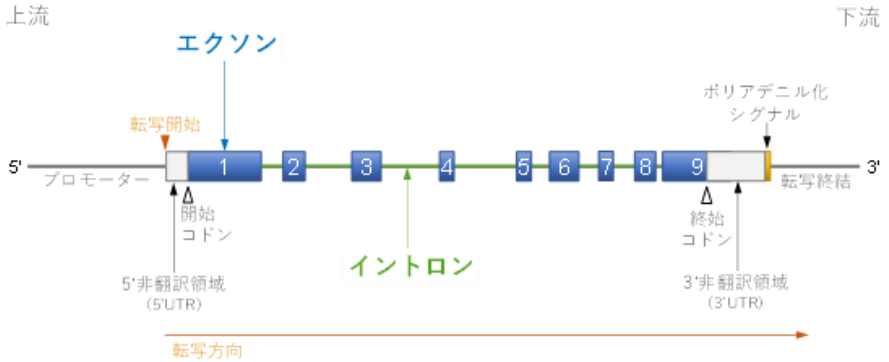
- **遺伝子：**細胞が機能し、生命活動を維持するために働くのは「タンパク質」です。様々なタンパク質が組み合わされて細胞が作られます。そして必要なタイミングでタンパク質が機能することで、正常な生命活動が維持されています。DNA鎖には、そのタンパク質を作るための情報が載っている領域があり、それが「遺伝子」です。ヒトには約20,000の遺伝子があります。

- **遺伝子発現：**遺伝子の情報に基づいて、タンパク質が合成される過程のことを「遺伝子発現」といいます。その過程は、大きく2段階ありDNAからメッセンジャーRNA (mRNA)が合成される「転写」、そしてメッセンジャーRNAの配列に基づきタンパクが合成される「翻訳」の過程があります。このように、「遺伝情報はDNA→メッセンジャーRNA→タンパク質の順に伝達される」という、生物学における概念のことを「セントラルドグマ」と言います。

7．用語の解説など

4-13. ゲノム関連用語解説（続き）

■ **ヒトをはじめとする真核生物の遺伝子構造：**ヒトをはじめとする真核生物の遺伝子の領域内には、タンパク質を合成するための情報が載っている「エクソン」と呼ばれる領域と、その間に挟まれる「イントロン」と呼ばれる領域があります。そのため、DNAを鋳型にmRNAを合成する「転写」の過程にはイントロン領域を取り除いてエクソン部分を結合する「RNAスプライシング」という過程があります。



■ **アレル：**染色体の同じ位置（座位）における多様性の一つひとつのことをアレルと言います。ヒトの正常な細胞では両親から受け継いだ2本の染色体が存在するコピー数2の状態にあるので、2つのアレルが存在することになります。染色体上の同一座位に注目した概念であるため遺伝子単位だけでなく、一塩基レベルの多様性に対しても用いられます。一塩基多型（SNP）のそれぞれの染色体上の塩基もアレルの一種であり、それぞれの塩基の存在比率のことをアレル頻度と言います。このアレル (SNPの場合は塩基)が同一である場合をホモ接合、異なる場合をヘテロ接合と言い、ホモ接合の際の表現型と一致するアレルが顕性 (以前は優性)とし、もう一方のアレルを潜性 (以前は劣性)と言います。

■ **LOH (loss of heterogeneity, ヘテロ接合性の喪失)：**正常の細胞では両親から受け継いだ2本の染色体が存在するコピー数2の状態にありますが、欠失によりそのうち一方のアレルのみ存在している状態をLOHと言います。

■ **染色体不安定性：**細胞分裂の際に染色体が正確に分配されず、染色体の数や構造に異常をきたしている状態を「染色体不安定性」と言います。コピー数の増減（上述の基準となるコピー数2からの増減）として検出されるコピー数変化の情報をもとに、染色体不安定性が起きている可能性を推察します。染色体不安定性は腫瘍細胞において見られる典型的な変化です。染色体不安定性において見られる染色体数の変化は遺伝子発現量の異常を引き起こし、染色体構造の変化は遺伝子の機能を変化させるため、腫瘍の発生や進展に影響を与えます。

■ **染色体破砕 (Chromothripsis)：**特定の染色体もしくはごく少数の染色体内において、染色体の大規模な構造の破壊と再編成が起きる現象であり、コピー数の変化が小刻みに変化する（振動する）形でとらえることができます。この染色体の再構成によりがん抑制遺伝子の欠損やがん遺伝子の増幅が引き起こされるため、腫瘍の発生や進展に影響を与えます。

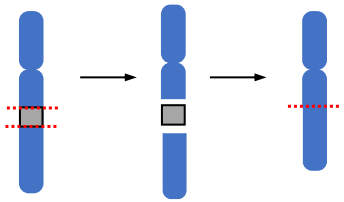
■ **体細胞において遺伝子変化が誘発された要因 (変異シグネチャー解析)：**遺伝子変化が誘発される背景として、外因性の要因 (放射線、紫外線、化学物質、食生活、感染)、内因性の要因（シトシンの脱アミノ反応、DNA修復異常）、そして加齢があることが知られています。全ゲノム解析により腫瘍において起きている遺伝子配列の変化（1塩基置換）の塩基置換パターンを調べ、各パターンの頻度をもとに統計的解析を行うことで遺伝子変化を誘発した背景を類推することができます。

7．用語の解説など

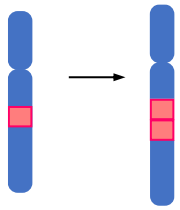
4-13. ゲノム関連用語解説（続き）

■ **染色体再構成の種類：**

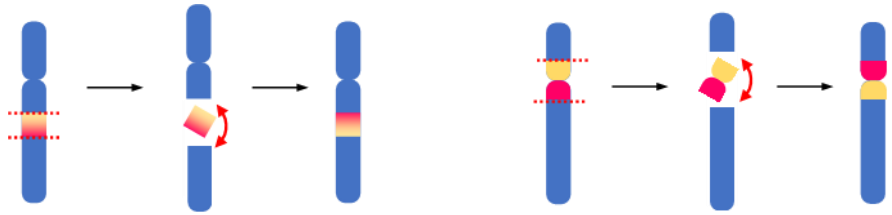
欠失 = 同一染色体内に存在する2つの切断点間の領域が欠落します。がん抑制遺伝子における欠失は機能喪失を引き起こし、がん化に関連する可能性があると推測されます。



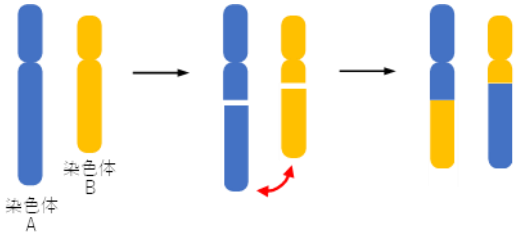
重複 = 同一染色体内に存在する2つの切断点間の領域の繰り返しが起きます。がん遺伝子における重複はがん遺伝子の機能亢進を引き起こすことで、がん化に関連する可能性があると推測されます。



逆位 = 同一染色体内に存在する2つの切断点間でゲノム配列が反転する形で結合します。逆位の結果として生成される融合遺伝子やプロモーター・エンハンサーとの融合はがん化の原因になる可能性があります。



転座 = 異なる染色体上に存在する2つの切断点が結合した領域を表します。転座の結果として生成される融合遺伝子やプロモーター・エンハンサーとの融合はがん化の原因となる可能性があります。



7．用語の解説など

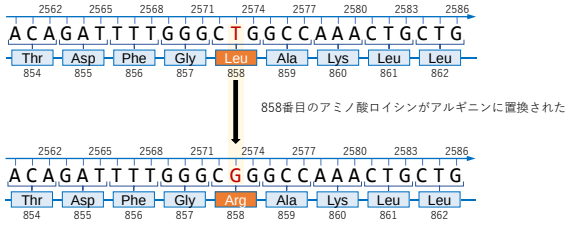
4-13. ゲノム関連用語解説（続き）

- **発がんやその後の病態の進展に関連する遺伝子の種類：**関連する遺伝子の種類は「がん遺伝子」、「がん抑制遺伝子」、「DNA修復遺伝子」の3種類があります。「細胞増殖」に関与する遺伝子として、「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」があります。「がん遺伝子」は細胞増殖を進める遺伝子の総称であり、車のアクセルに相当します。逆に、ブレーキに相当するのが「がん抑制遺伝子」です。そして、様々な環境の要因により引き起こされるDNAの傷（遺伝子変化）を直すのが、「DNA修復遺伝子」であり、メカニックに該当します。尚、「がん遺伝子」および「がん抑制遺伝子」に大別する場合、「DNA修復遺伝子」は「がん抑制遺伝子」に分類されます。
- **変異 (塩基置換、挿入・欠失)の種類の違いと表記方法：**

ミスセンスバリアント

別のアミノ酸を指定するコドンへの塩基の置換

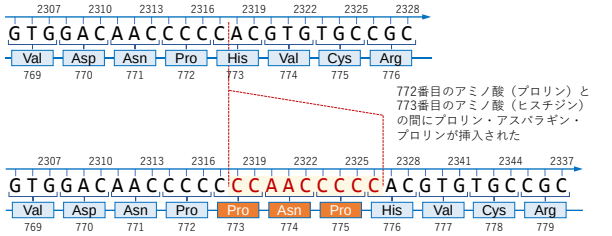
NM_005228.3 (EGFR): c.2573T>G
p.Leu858Arg (p.L858R)



インフレームバリアント（挿入）

塩基の挿入によりアミノ酸が挿入されるが、読み枠はずれない

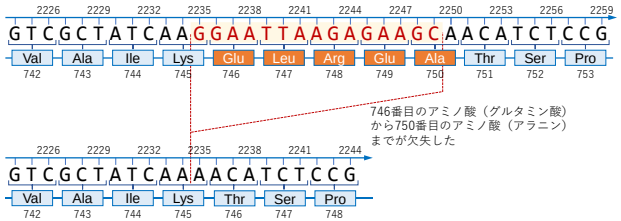
NM_005228.3 (EGFR): c.2317_2318insCCAACCCCC
p.Pro772_His773insProAsnPro (p.P772_H773insPNP)



インフレームバリアント（欠失）

塩基の欠失によりアミノ酸が欠失するが、読み枠はずれない

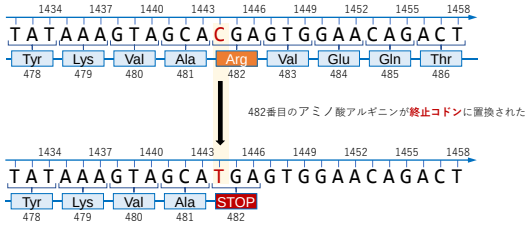
NM_005228.3 (EGFR): c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC
p.Glu746_Ala750del (p.E746_A750del)



ナンセンスバリアント

塩基の置換により終止コドンへの置換が起きる

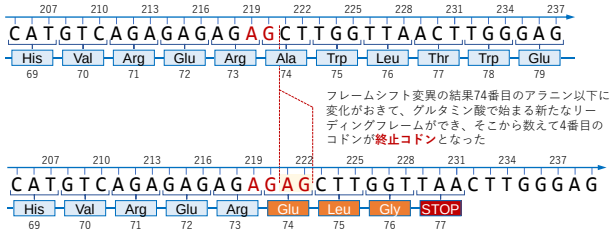
NM_000179.2 (MSH6): c.1444C>T
p.Arg482Ter (p.R482*)



フレームシフトバリアント（挿入）

塩基の挿入により読み枠のずれが起き、終止コドンが形成される

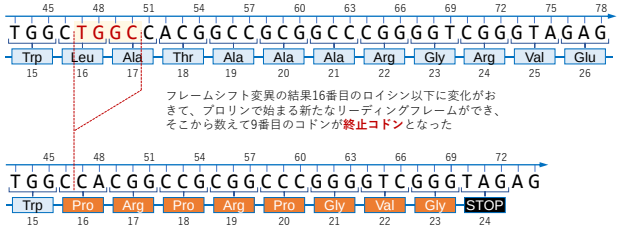
NM_000321.2 (RB1): c.219_220dupAG (c.220_221insAG)
p.Ala74GlufsTer4 (p.A74Efs*4)



フレームシフトバリアント（欠失）

塩基の欠失により読み枠のずれが起き、終止コドンが形成される

NM_000077.4 (CDKN2A): c.47_50delTGGC
p.Leu16ProfsTer9 (p.L16Pfs*9)



8．全ゲノム解析研究用エキスパートパネル

毎週火曜日17:15~

8．全ゲノム解析研究用エキスパートパネル

全ゲノムエキスパートパネル検討時の注意事項

■ データの評価について

- 手術で採取した組織は、腫瘍含有率が低い場合があります。 VAF, CNVなどのデータを評価する場合、読み取り深度に加えて、腫瘍含有率も考慮して評価することが必要。
- CGPに比較し、読み取り深度が低いので、積極的にIGVでリードの状況を確認することが必要。
- WGSで検出した融合遺伝子は、免染、RNA-seqなどで発現を確認することが必要。

■ 検査結果の利用について

- 研究として実施されたもので、データの品質が担保されていません。臨床において、直接、診断および治療方針の決定などに利用してはいけません。
- 治験, 患者申出療養などに進む場合、定められた方法で確認検査が必要です。
- 本研究の結果をもとに保険診療に進むことはできません。薬事承認された診断薬などによる検査が必要です。

第 Ⅲ 章
適切な薬剤選択（固形腫瘍編）

国立がん研究センター中央病院　先端医療科　医長　小山　隆文

- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシークエンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

症例　肺腺癌53歳女性

既往歴	同種骨髄移植の既往なし
手術歴	子宮筋腫で子宮全摘
薬剤	デカドロン0.5mg　朝食後 ラベプラゾール10mg　朝食後 イーケプラ500mg　2錠　朝夕食後
アレルギー	なし
職業歴	主婦
社会歴	喫煙歴なし 機会飲酒
家族歴	父　膵癌

病歴

術後補助化学療法後3ヶ月にて脳転移で再発した肺腺癌の53歳女性PS2。
コンパニオン検査ではEGFR変異、ALK融合遺伝子は陰性。

pT2aN1M0 StageIIA

左下葉切除＋
リンパ節郭清（ND2）

Cisplatin
＋
Vinorelbine

全脳照射

2015

検診で
胸部陰影

2016

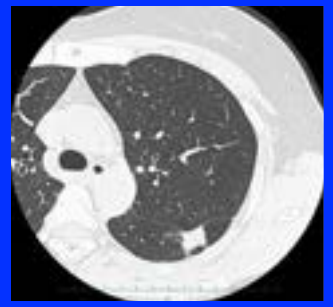
後頭部痛
運動性失語
右下肢脱力

2017

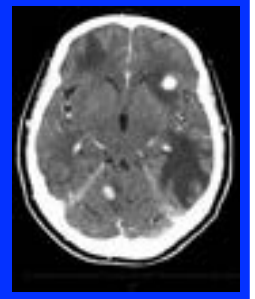
意識清明
右下肢麻痺

胸部レントゲンで
胸部陰影

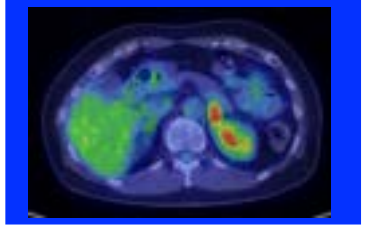
左下葉に結節影



多発脳転移

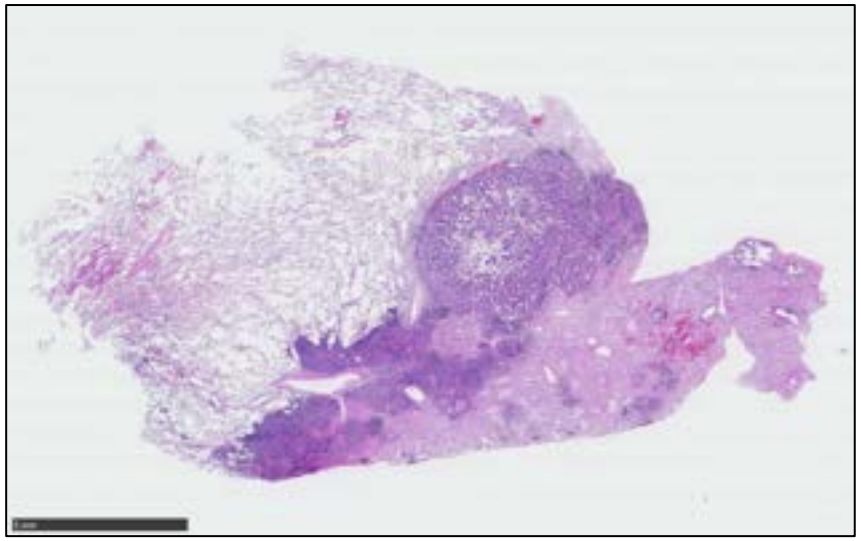


副腎転移

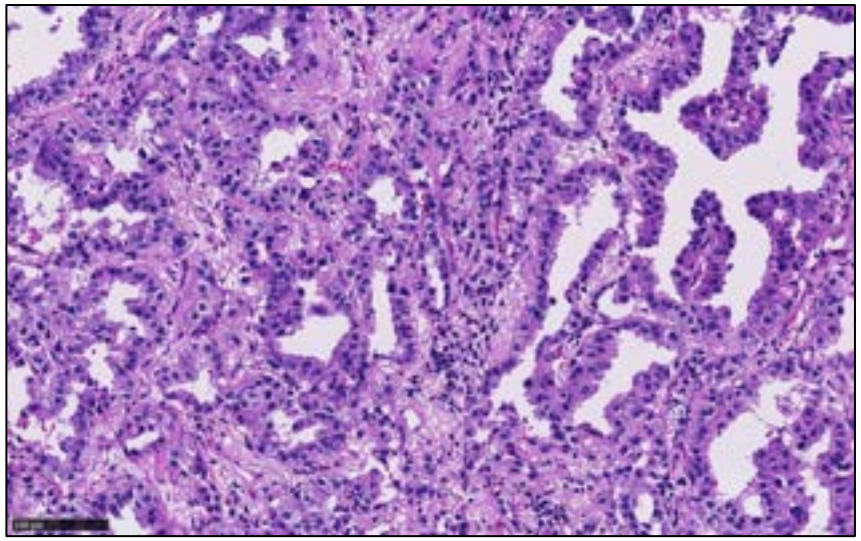


がん遺伝パネル検査提出検体

左下葉切除の術材



ルーペ像



強拡大

Adenocarcinoma

腫瘍細胞率：20%

結果レポート：Sequencing Report

2	遺伝子名（Ensembl Expression ID）	EGFR（COSMIC-R, ENST00000275493） 返却レポート不記載
	変異種類	nonframeshift deletion
	物理位置（染色体：塩基番号）	7:55,242,466
	遺伝子コピー数比（補正リード数比）	1.14
	変異アレル頻度（%）	15.8（136/860）
	CDS変化	exon19:c.2236_2252>AT ↓にて修正あり
	アミノ酸変化	p.746_751>I
	COSMIC | Clinvar 登録番号	- | -
	COSMIC | Clinvar 登録数	- | -
	COSMIC_Status | Clinvar Significance	- | -
	SNPデータベース	-
	検出方法	known

修正

領域・配列

修正	遺伝子名（Ensembl Expression ID）	EGFR（COSMIC-R, ENST00000275493） 返却レポート記載
	変異種類	nonframeshift indel
	物理位置（染色体：塩基番号）	7:55,242,466
	遺伝子コピー数比（補正リード数比）	1.14
	変異アレル頻度（%）	15.8（136/860）
	CDS変化	exon19:c.2236_2253>ATC
	アミノ酸変化	p.E746_T751>I EGFR ex19の複雑な変異
	COSMIC | Clinvar 登録番号	- | -
	COSMIC | Clinvar 登録数	- | - 活性化変異と思われる
	COSMIC_Status | Clinvar Significance	- | -
	SNPデータベース	-
	検出方法	known, manual

病的意義あり

結果レポート：Sequencing Report

修正	遺伝子名（Ensembl Expression ID）	EGFR（COSMIC-R, ENST00000275493）
	変異種類	nonframeshift indel
	物理位置（染色体：塩基番号）	7:55,242,466
	遺伝子コピー数比（補正リード数比）	1.14
	変異アレル頻度（%）	15.8（136/860）
	CDS変化	exon19:c.2236_2253>ATC
	アミノ酸変化	p.E746_T751>I
	COSMIC | Clinvar 登録番号	- | -
	COSMIC | Clinvar 登録数	- | -
	COSMIC_Status | Clinvar Significance	- | -
	SNPデータベース	-
	検出方法	known, manual

返却レポート記載

EGFR ex19の複雑な変異

活性化変異と思われる

■検体情報
- 病理ID
- 腫瘍検体ID
- 腫瘍細胞率（%）
- 担当病理医
- DNA調製日
- 切り出しの有無
- Qubit測定DNA量（ug）
- qPCR測定DNA量（ug）
- DNA品質（qPCR/Qubit比）

■正常組織検体情報
- 遺伝子検査室ID
- 正常検体ID
- 担当検査医
- 区分
- DNA調製日
- Qubit測定DNA量（ug）

■シークエンス解析情報

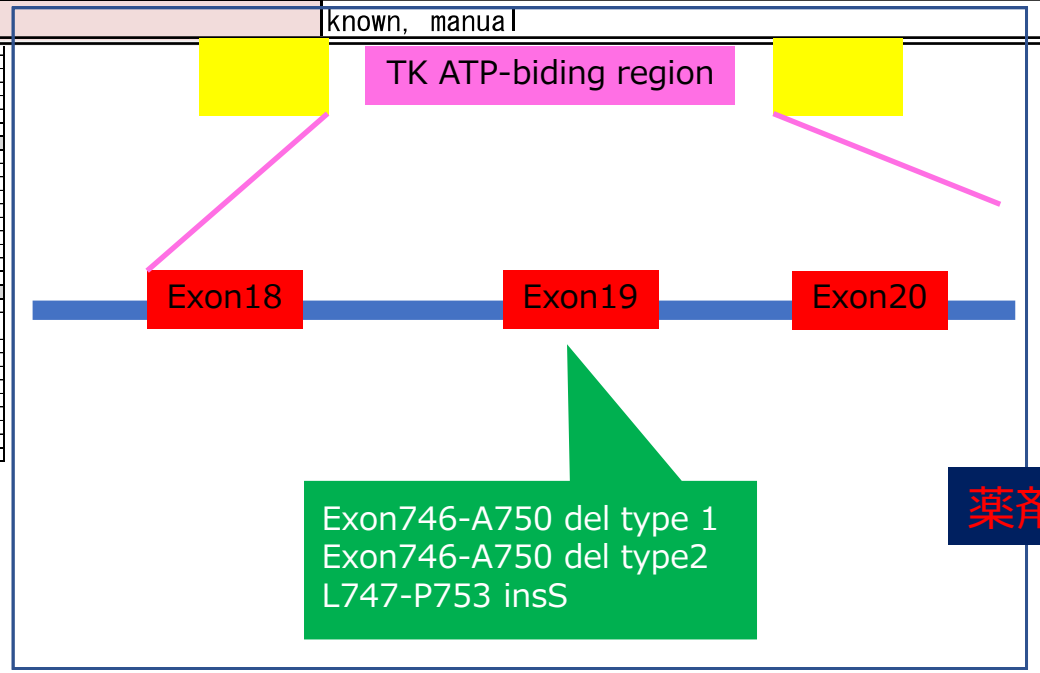
パネル	
試薬	
使用DNA量（ug）	
シークエンサー	
シークエンサーラン日	
シークエンサーラン担当者	
リードデータ名	
総リード数	
リードマッピング率（標的領	
デュプリケーション率(%)	
Discordance率(%)	0.22
Mismatch率(%)	0.20
Deletion率(%)	0.01
Insertion率(%)	0.01
読取深度平均値	830
読取深度中央値	812

■正常組織シークエンス解析情報

パネル	NCC oncopanel v4
試薬	SureSelect
使用DNA量（ug）	0.2
シークエンサー	MiSeq
シークエンサーラン日	2017/02/02
シークエンサーラン担当者	
リードデータ名	SCI1-TG5162N01-Fr-onc4-S01_S128.SS4
読取深度平均値	456
読取深度中央値	444

■データ解析情報

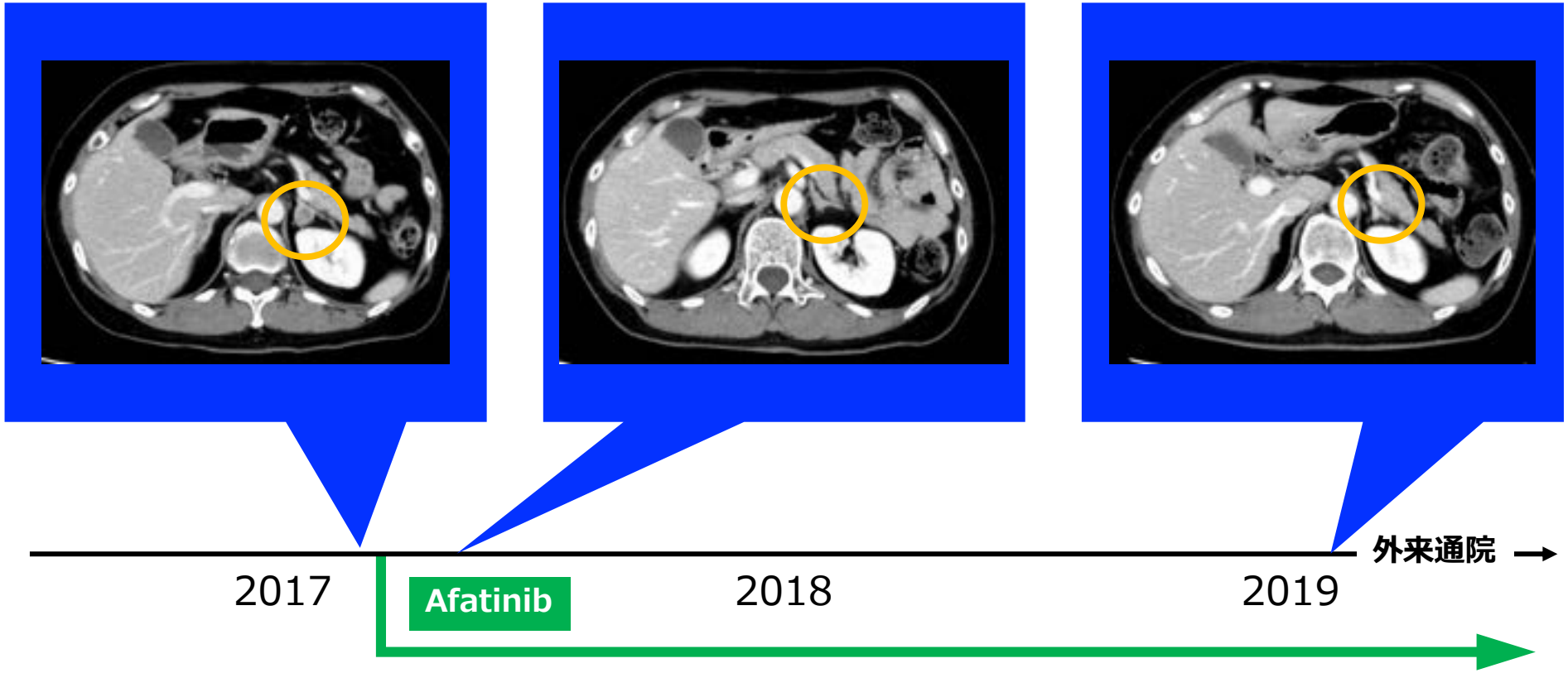
情報解析プログラムバージョン	Clinical-1.2.0-rc01
モジュール	Muton-5.1.1c, Fusion-5.1.1, Cton-7.0.2-rc01, GATK-pipeline-1.0.0, ComplexMutation-1.0.2-rc01,
データセット	Dataset-1.0.3
データ	-
Matchedコントロールデータ名	SCI1-TG5162N01-Fr-onc4-S01_S128-RA
Unmatchedコントロールデータ名	SCI1-mixedN02-Fr-onc4-T03_S001-RA
データ返却日	2017/02/04
遺伝子異常選択条件（SNV, InDel）	Ex/Sp, -S, -SNP(+C/Tr), VR≥0.05
遺伝子異常選択条件（CNV）	CNR≥4.0
遺伝子異常選択条件（Fusion）	target



薬剤感受性あり

エキスパートパネル後の経過

術後補助化学療法後3ヶ月にて脳転移で再発した肺腺癌の53歳女性PS2。
コンパニオン検査ではEGFR変異、ALK融合遺伝子は陰性。



臨床的意義付けから薬剤選択へのステップ

- 各バリアントについて、まずは病的意義があるかどうかを判断する。
- 次に、変異部位特異的な薬剤感受性、治療薬の選択を考慮する。
- エキスパートパネルでの議論を正確に行う上で、使いこなしておきたいデータベースが存在する。
- 次項では、薬剤選択の観点で重要なデータベース検索を紹介する

- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシークエンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

公開データベース

体細胞変異における臨床的意義、薬剤感受性等に関連する

種別	名称	URL
体細胞変異DB	COSMIC	https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/
知識データベース	CIViC	https://civicdb.org/home
知識データベース	OncoKB	https://www.oncokb.org/
複数のデータベース内容閲覧サイト	PeCan	https://pecan.stjude.cloud/

COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)

- 体細胞遺伝子変異の大規模データベース
- Genome Versionが選択可
  (GRCh37 or GRCh38)
- 英国 welcome Sanger instituteが運営
- 定期的な更新あり
- 各variantが他症例でも重複して検出されているかどうかについて確認可能

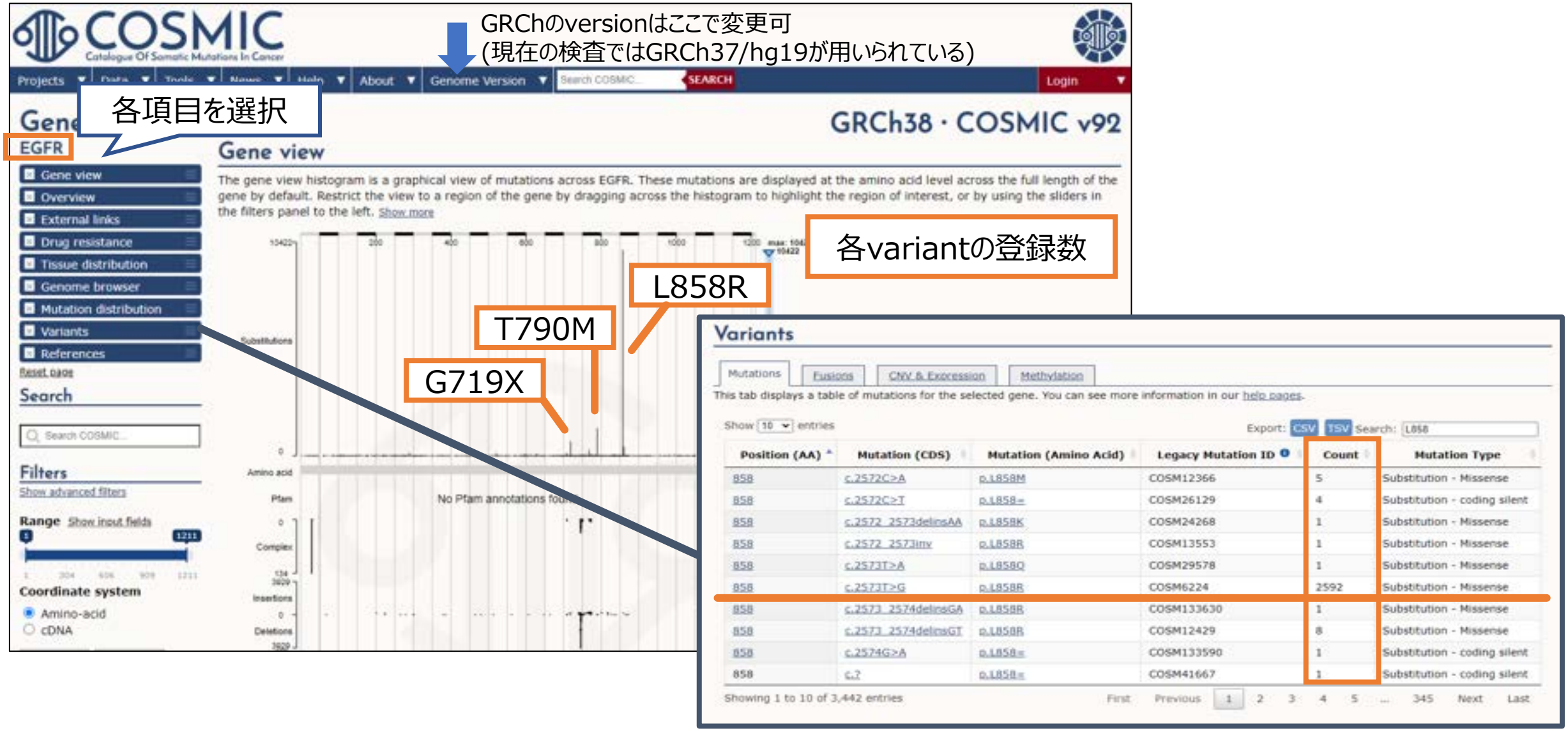
がん遺伝子の場合、複数例の登録があるバリアントは病的変異の可能性が考えられる
がん抑制遺伝子の短縮型変異については病的変異でも登録がない場合も多い

COSMICの使い方

http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/

COSMICで “EGFR” を検索

Pathogenic variant



COSMICで “EGFR　L858R” を検索

Pathogenic variant

COSMIC
Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer

Projects | Data | Tools | News | Help | About | Genome Version | Search COSMIC | SEARCH | Login

Mutation
COSV51765161

- Overview
- Tissue distribution
- Samples
- Pathways affected
- References

Reset page

GRCh38 · COSMIC v92

Variant毎の情報

Overview

This section shows a general overview of the selected mutation. It describes the source of the mutation i.e gene name/sample name/tissue name with unique ID, and also shows the mutation syntax at the amino acid and nucleotide sequence level. You can see more information on our help pages.

Genomic Mutation ID	COSV51765161
Legacy Identifier	COSM6224
Gene name	EGFR
AA mutation	p.L858R (Substitution - Missense, position 858, L→R)
CDS mutation	c.2573T>G (Substitution, position 2573, T→G)
SNP	No
Nucleotides inserted	n/a
Genomic coordinates	GRCh38, 7:55191822..55191822, view Ensembl contig
CDD	n/a
HomoloGene	n/a
Ever confirmed somatic?	Yes
FATHMM prediction	Pathogenic (score 0.98)
Remark	n/a
Recurrent	n/a
Drug resistance	n/a
Alternative Ids	125918314(EGFR_ENST00000454757), 126533041(EGFR_ENST00000455089), 164416757(EGFR_ENST00000638463)

Tissue distribution

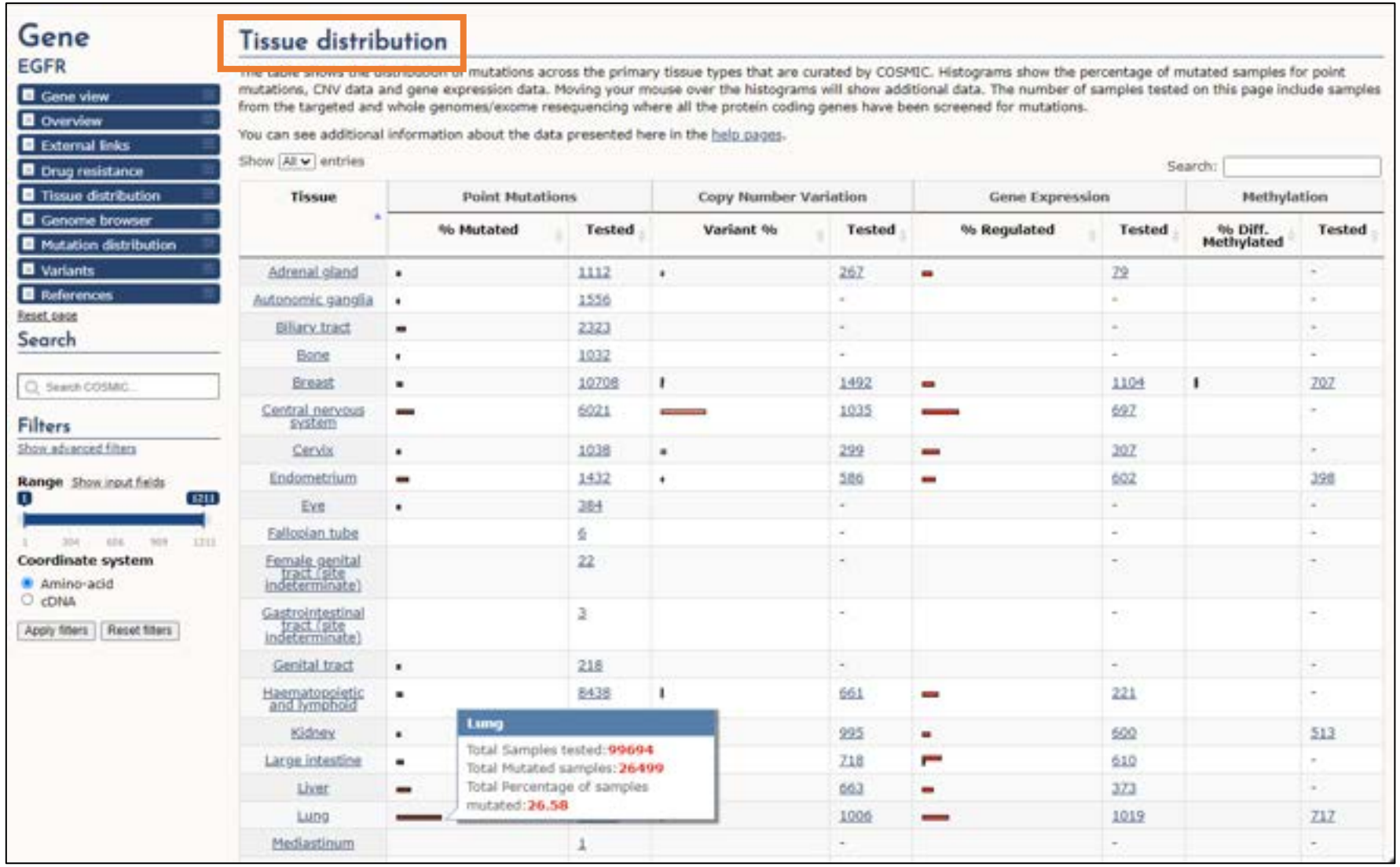
This section displays the distribution of mutated samples and tissue types (top 5). You can see more information on our help pages.

Tissue Distribution

Tissue

COSMICで “EGFR　L858R” を検索

Pathogenic variant



COSMICで “BRAF A762V” を検索

VUS

COSMICで “BRAF A762V” を検索

VUS

Gene
BRAF

- Gene view
- Overview
- External links
- Drug resistance
- Tissue distribution
- Genome browser
- Mutation distribution
- Variants
- References

Reset page

Search

Search COSMIC...

Filters

Show advanced filters

Variants

Mutations | Fusions | CNV & Expression | Methylation

This tab displays a table of mutations for the selected gene. You can see more information in our help pages.

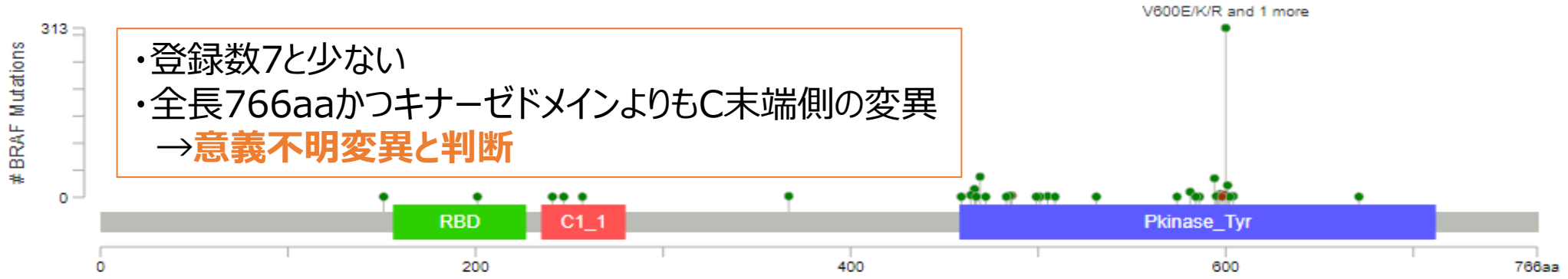
Show 10 entries Export: CSV TSV Search:

Position (AA)	Mutation (CDS)	Mutation (Amino Acid)	Legacy Mutation ID	Count	Mutation Type
758	c.2274G>T	p.G758=	COSM7089651	1	Substitution - coding silent
758	c.?	p.G758Sfs*30	COSM9278976	1	Deletion - Frameshift
759	c.2275G>A	p.G759R	COSM4992903	1	Substitution - Missense
759	c.2276G>A	p.G759E	COSM9395542	1	Substitution - Missense
760	c.2279A>G	p.Y760C	COSM5625572		stitution - Missense
762	c.2284G>C	p.A762P	COSM9251928		stitution - Missense
762	c.2284_2285insA	p.A762Dfs*33	COSM5751833		rtion - Frameshift
762	c.2285C>A	p.A762E	COSM6108893	1	Substitution - Missense
762	c.2285C>T	p.A762V	COSM3878757	7	Substitution - Missense

登録数：7

Annotated Mutation Distribution in MSK-IMPACT Clinical Sequencing Cohort (Zehir et al., Nature Medicine, 2017) OncoKB https://www.oncokb.org/gene/BRAF

Y-Axis Max: 313 Legend



・登録数7と少ない
・全長766aaかつキナーゼドメインよりもC末端側の変異
→**意義不明変異と判断**

CIViC

【概要】

- 専門家のクラウドソーシングによる知識データベース
- 運営機関: Washington University School of Medicine
- 臨床的有用性によってA～Eの5段階のエビデンスレベルが示されている。

【特徴】

- 専門家がキュレーションを行っている
- エビデンスレベルとエビデンスタイプが示されている

Griffith et al., Nat Genetics 2017

CIViCのエビデンスレベル分類

Level	Definition	Examples and further comments
A Validated association	Proven/consensus association in human medicine.	*"AML with mutated NPM1" is a provisional entity in WHO classification of acute myeloid leukemia (AML). This mutation should be tested for in clinical trials and is recommended for testing in patients with cytogenetically normal AML.* Validated associations are often in routine clinical practice already or are the subject of major clinical trial efforts.
B Clinical evidence	Clinical trial or other primary patient data supports association.	*BRAF V600E is correlated with poor prognosis in papillary thyroid cancer in a study of 187 patients with PTC and other thyroid diseases.* The evidence should be supported by observations in multiple patients. Additional support from functional data is desirable but not required.
C Case study	Individual case reports from clinical journals.	*A single patient with FLT3 over-expression responded to the FLT3 inhibitor sunitinib.* The study may have involved a large number of patients, but the statement was supported by only a single patient. In some cases, observations from just a handful of patients (e.g. 2-3) or a single family may also be considered a case study/report.
D Preclinical evidence	*In vivo* or *in vitro* models support association.	*Experiments showed that AG1296 is effective in triggering apoptosis in cells with the FLT3 internal tandem duplication.* The study may have involved some patient data, but support for this statement was limited to in vivo or in vitro models (e.g. mouse studies, cell lines, molecular assays, etc.).
E Inferential association	Indirect evidence.	*CD33 and CD123 expression were significantly increased in patients with NPM1 mutation with FLT3-ITD, indicating these patients may respond to combined anti-CD33 and anti-CD123 therapy.* The assertion is at least one step removed from a direct association between a variant and clinical relevance.

Nature Genetics 49, 170–174 (2017)


CIVIC
About Participate Community Help FAQ Sign In/Sign Up
Go to Genes & Variants
Go!
BROWSE
SEARCH
ACTIVITY
ADD
SUGGEST
GENE EGFR
遺伝子についての簡単な説明
Gene Summary
Gene Talk
Last Modified by
Last Reviewed by
EGFR is widely recognized for its importance in cancer. Amplification and mutations have been shown to be driving events in many cancer types. Its role in non-small cell lung cancer, glioblastoma and basal-like breast cancers has spurred many research and drug development efforts. Tyrosine kinase inhibitors have shown efficacy in EGFR amplified tumors, most notably gefitinib and erlotinib. Mutations in EGFR have been shown to confer resistance to these drugs, particularly the variant T790M, which has been functionally characterized as a resistance marker for both of these drugs. The later generation TKI's have seen some success in treating these resistant cases, and targeted sequencing of the EGFR locus has become a common practice in treatment of non-small cell lung cancer. Overproduction of ligands is another possible mechanism of activation of EGFR. ERBB ligands include EGF, TGF-a, AREG, EPG, BTC, HB-EGF, EPR and NRG1-4 (for detailed information please refer to the respective ligand section). In ligand-activated cancers, Cetuximab appears to be more effective than tyrosine-kinase inhibitors (Arteaga et. al.).
Sources:
Yewale et al., 2013, Biomaterials
Charpidou et al., In Vivo
Arteaga et al., 2014, Cancer Cell
Name: epidermal growth factor receptor
Entrez Symbol: EGFR Entrez ID: 1956
Aliases: ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA
Chromosome: 7 Start: 55086714 End: 55324313 Strand: 1
(GRCh37)
Protein Domains: Furin-like cysteine-rich domain, Furin-like repeat, Growth factor receptor cysteine-rich domain, Growth factor receptor domain 4, Leucine-rich repeat domain, L domain-like... (8 more)
Pathways: MAPK signaling pathway - Homo sapiens (human), ErbB signaling pathway - Homo sapiens (human), Ras signaling pathway - Homo sapiens (human), Rap1 signaling pathway - Homo sapiens (human), Calcium signaling pathway - Homo sapiens (human)... (189 more)
MyGene.info
View MyGene.info Details
各variantのリンク
EGFR Variants & Variant Group
filter variants...
A289V
A763_Y764INSFQEA
A767_V769DUPASV
A859T
A864T
AMPLIFICATION
C797S
C797Y
COPY NUMBER VARIATION
D761Y
D770_N771INSG
D770_N771INSGL
D770_N771INSGT
D770_N771INSGY
D770_N771INSNPG
D770_N771INSSVD
E709_T710>D
E734Q
E746_A750>IP
P753>VS
T725M
T785A
T790M
T790M選択
V769_D770INSASV
V769A
V851I
W731L
Y1092 PHOSPHORYLATION
Y69FS*11
Y764_V765INSHH
Y801H
EGFR TKI Resistance Group
G12A (KRAS)
G12C (KRAS)
G12D (KRAS)
T790M (EGFR)

Variantについての簡単な説明

VARIANT T790M

Variant Summary　Variant Talk

Last Modified by　Last Reviewed by obigriffith

3 months ago　最終更新日・更新者

Aliases: RS121434569 and THR790MET

EGFR T790M was one of the very first mutations recognized to confer resistance to targeted therapies in non-small cell lung cancer. While successful in amplified EGFR, the efficacy of the first and second generation TKI's (erlotinib, gefitinib, neratinib) in treating patients harboring this mutation before treatment is notably lower. This lack of efficacy can likely be to blame for the poorer prognosis for patients with this mutation as compared to patients with wildtype EGFR or other types of EGFR mutations. Approximately half of EGFR mutant tumors with acquired resistance to TKI inhibition have been shown to harbor this mutation, implicating it as a mechanism of acquired therapy resistence. A third generation TKI (osimertinib) has been approved for the treatment of EGFR T790M mutant NSCLC. Patients positive for T790M in a plasma-based test have similar outcomes like those with tumor biopsy testing.

Ref. Build: GRCh37　**Ensembl Version:** 75

Chr.	Start	Stop	Ref. Bases	Var. Bases
7	55249071	55249071	C	T

Rep. Transcript
ENST00000275493.2

Variant Type:
Missense Variant

Sources:
Greig, 2016, Drugs
Osnard et al., 2016, J. Clin. Oncol.

HGVS Expressions:
ENST00000275493.2:c.2369C>T,
NM_005228.4:c.2369C>T, NP_005219.2:p.Thr790Met,
and NC_000007.13:g.55249071C>T

ClinVar ID:
16613

Evidence Level
- A Validated
- B Clinical
- C Case Study
- D Preclinical
- E Inferential

Evidence Type
- Predictive
- Prognostic
- Diagnostic
- Predisposing

CSV fileで出力可能

Evidence for T790M 39 total items　Get Data　Help

がん種　薬剤　Trust Rate

EID	DESC	DIS	DRUGS	EL	ET		CS	VO	
	検索可	検索可	検索可						
238	The T790M mutation in EGFR...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Erlotinib	A					5★
1592	Osimertinib has been approve...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib	A					5★
1867	Randomized, international, op...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib	A					5★
646	In a phase1-2 study, patients ...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Rociletinib	B					4★

Resistant

Sensitive

1列が1論文

T790M変異は非小細胞肺がんにおいて、
elrotinibに耐性, osimertinibは有効である。

ClinVar ID:
16613

Evidence for T790M 39 total items

Get Data | Help

EID	DESC	DIS	DRUGS	EL	ET	ED	CS	VO	TR
238	The T790M mutation in EGFR...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Erlotinib	A					5★
1	Osimertinib has been approve...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib	A					5★
1	Randomized, international, op...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib	A					5★
6	In a phase1-2 study, patients ...	Non-small Cell Lung Carcinoma	Rociletinib	B					4★

EVIDENCE EID238

Evidence Summary | Evidence Talk

Submitted by NickSpies | Accepted by kkrysiak ←担当者

論文の要約

The T790M mutation in EGFR has been shown to confer resistance to the tyrosine kinase inhibitor erlotinib, and patients harboring this mutation that are placed on the drug are likely to relapse.

Evidence Level: A - Validated
Evidence Type: Predictive
Evidence Direction: Supports
Clinical Significance: Resistance or Non-Response
Variant Origin: Somatic Mutation

Disease: Non-small Cell Lung Carcinoma
Drug: Erlotinib
Citation: Denis et al., 2015, Clin. Chim. Acta
Pubmed ID: 25668228
Trust Rating: ★★★★★

Glossary of Terms | API Documentation | Data Releases | Presentation Graphics | Meetings and Events | Statistics | Contact

Disclaimer: This resource is intended for purely research purposes. It should not be used for emergencies or medical or professional advice.

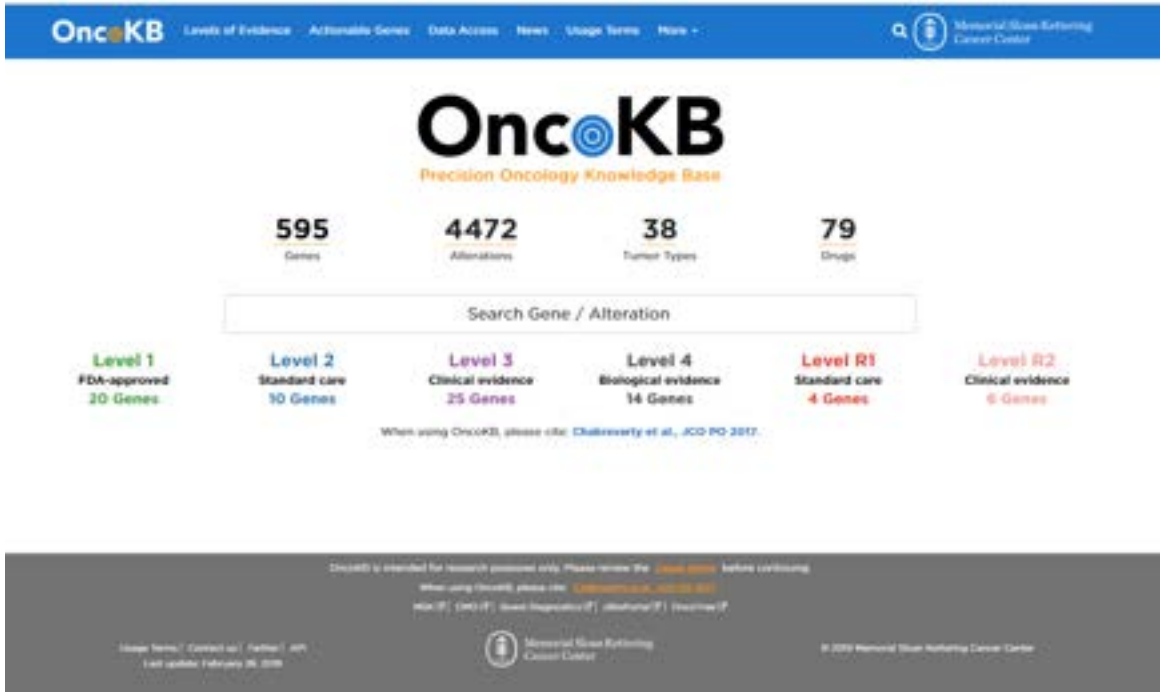
Questions? Comments? Concerns? You can contact us here.

MEMBER OF THE Global Alliance

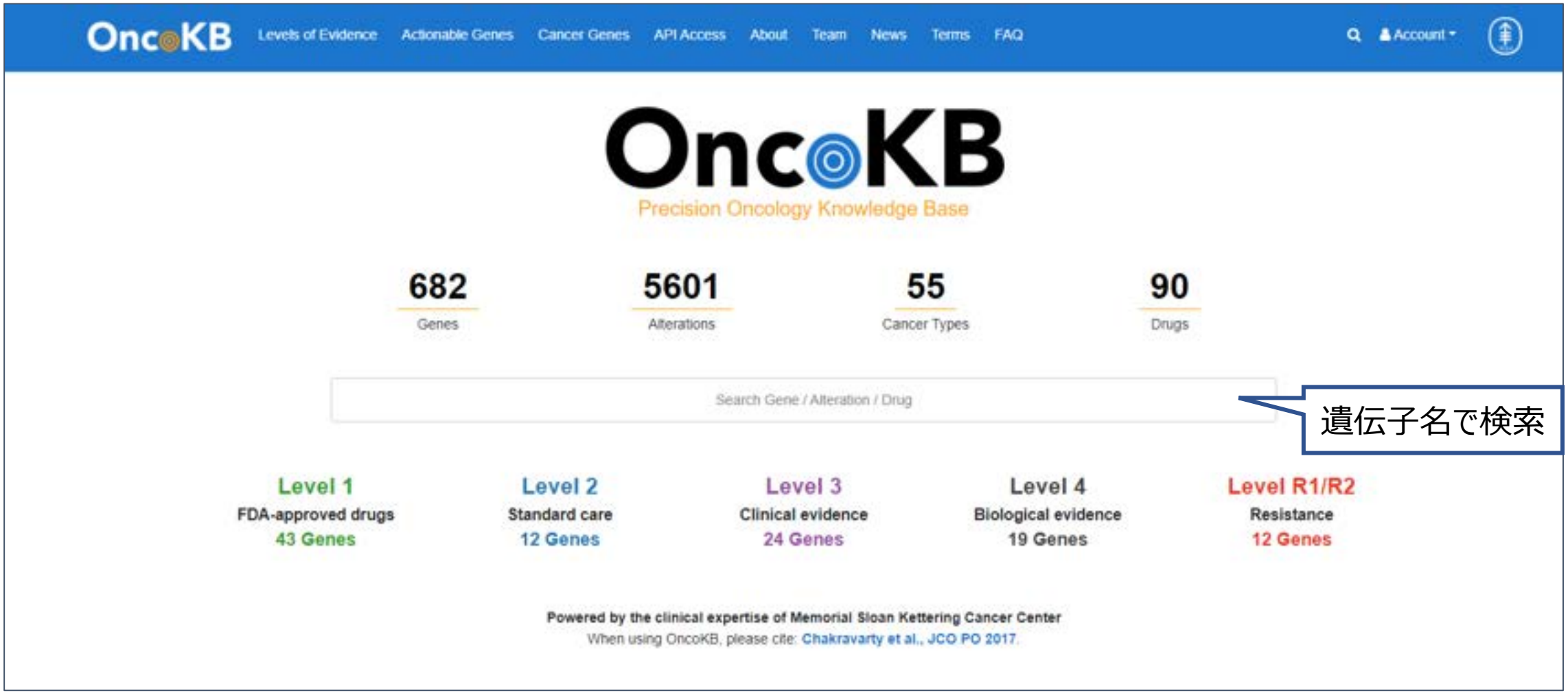
HOSTED BY Washington University in St. Louis School of Medicine

OncoKB

- MSKCCのクリニカルフェロー、リサーチフェローによりキュレーションされた知識データベース
- 運営機関: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)
- 臨床的有用性によって1～4の4段階、および耐性についてR1,R2 の2段階のエビデンスレベルが示されている。



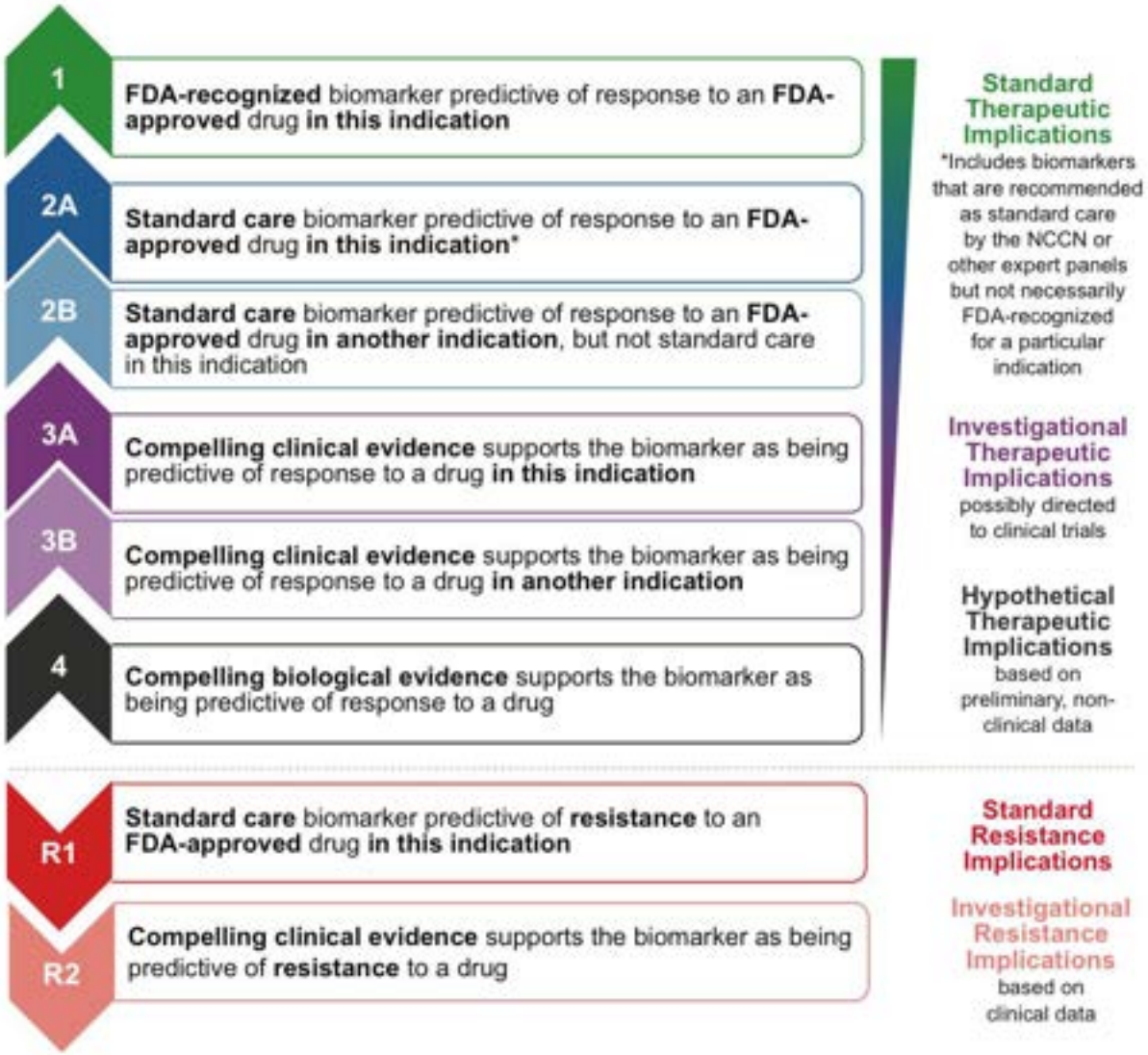
OncoKB



遺伝子名で検索

http://oncokb.org/

OncoKBのエビデンスレベル分類



OncoKBの使い方


OncoKB
Levels of Evidence
Actionable Genes
Cancer Genes
API Access
About
Team
News
Terms
FAQ
Account
EGFR
Oncogene
Highest level of evidence: Level 1, Level R1
Also known as PIG61, ERBB1, mENA, ERBB, HER1, NISBD2
Gene ID: 1956
GRCh37 Isoform: ENST00000275493 RefSeq: NM_005228.3
GRCh38 Isoform: ENST00000275493 RefSeq: NM_005228.3
EGFR, a receptor tyrosine kinase, is altered by amplification and/or mutation in lung and brain cancers among others.
Show EGFR background
Cancer Types with EGFR Mutations
% altered
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
Non-Small Cell Lung Cancer
Gliomas
Skin Cancer, Non-Melanoma
Bladder Cancer
Melanoma
Small Cell Lung Cancer
Cancer of Unknown Primary
Colorectal Cancer
Non-Hodgkin Lymphoma
Breast Cancer
Endometrial Cancer
Esophagogastric Cancer
Hepatobiliary Cancer
Prostate Cancer
Annotated Mutation Distribution in MSK-IMPACT Clinical Sequencing Cohort (Zehir et al., Nature Medicine, 2017)
Y-Axis Max
131
EGFR Mutations
L858R
Legend
160 Oncogenic
43 Neutral
6 Inconclusive
Recep_L
Furin-like
Recep_L
GF_recep_IV
Pkinase_Tyr

OncoKBの使い方

OncoKB | Levels of Evidence | Actionable Genes | Cancer Genes | API Access | About | Team | News | Terms

Annotated Alterations | Clinically Actionable Alterations

A list of the cancer type-specific EGFR alterations that may predict response to a targeted drug and the corresponding OncoKB level of evidence assigning their level of **clinical actionability**.

If you notice any mistakes or missing alterations / citations, please contact@oncokb.org

Search ...

Level	Alteration	Cancer Type	Drugs	Citations
1	G719	Non-Small Cell Lung Cancer		3
1	Exon 19 deletion	Non-Small Cell Lung Cancer		16
1	S768I	Non-Small Cell Lung Cancer	Afatinib	4
1	T790M	Non-Small Cell Lung Cancer	Osimertinib	4
1	L858R	Non-Small Cell Lung Cancer	Gefitinib	16
1	L861Q	Non-Small Cell Lung Cancer	Afatinib	6
2	A763_Y764insFQEA	Non-Small Cell Lung Cancer	Erlotinib	6
4	Kinase Domain Duplication	Non-Small Cell Lung Cancer	Afatinib	3

AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer.
Jänne PA et al. N Engl J Med. PMID: 25923549
2015

CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-

エビデンスレベルごとに
Variantおよび薬剤 が列挙されている

カーソルを合わせると
リファレンスが表示される

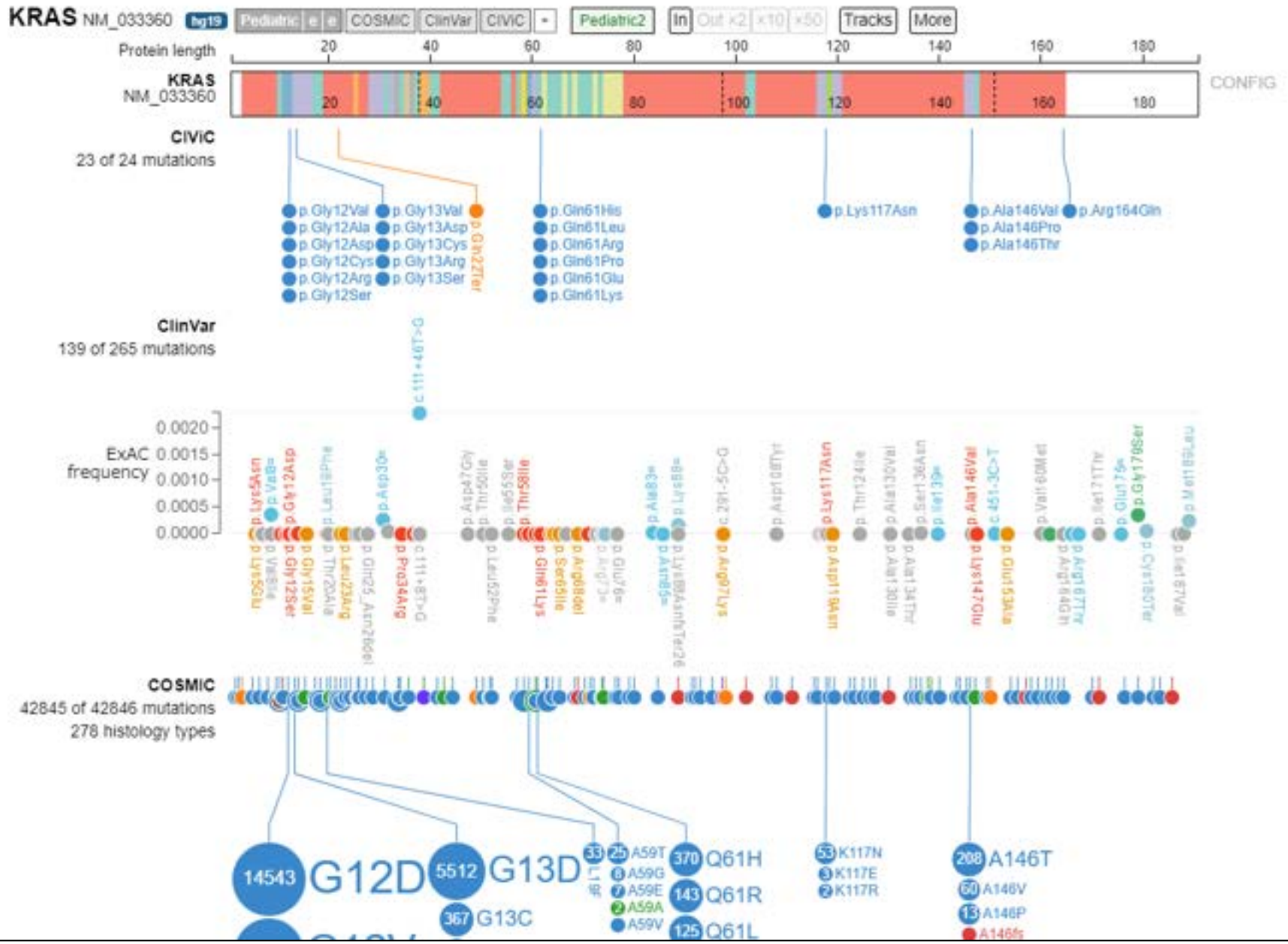
EGFR T790Mに対してosimertinibが
エビデンスレベル1

PeCan (複数のデータベース内容閲覧サイト)

【概要】
COSMIC, ClinVar, CIViC登録状況を視覚的に閲覧できる。
運営機関: St. Jude Children’s Hospital

【特徴】
独自の小児がん変異データを別途表示可能。
遺伝子産物のドメイン構造やコードするエキソン、変異検出がん種の分布も分かり有用。各データベースの情報も表示可能。

表示データ選択スイッチ



Exon/Domain構造

CIViC

ClinVar

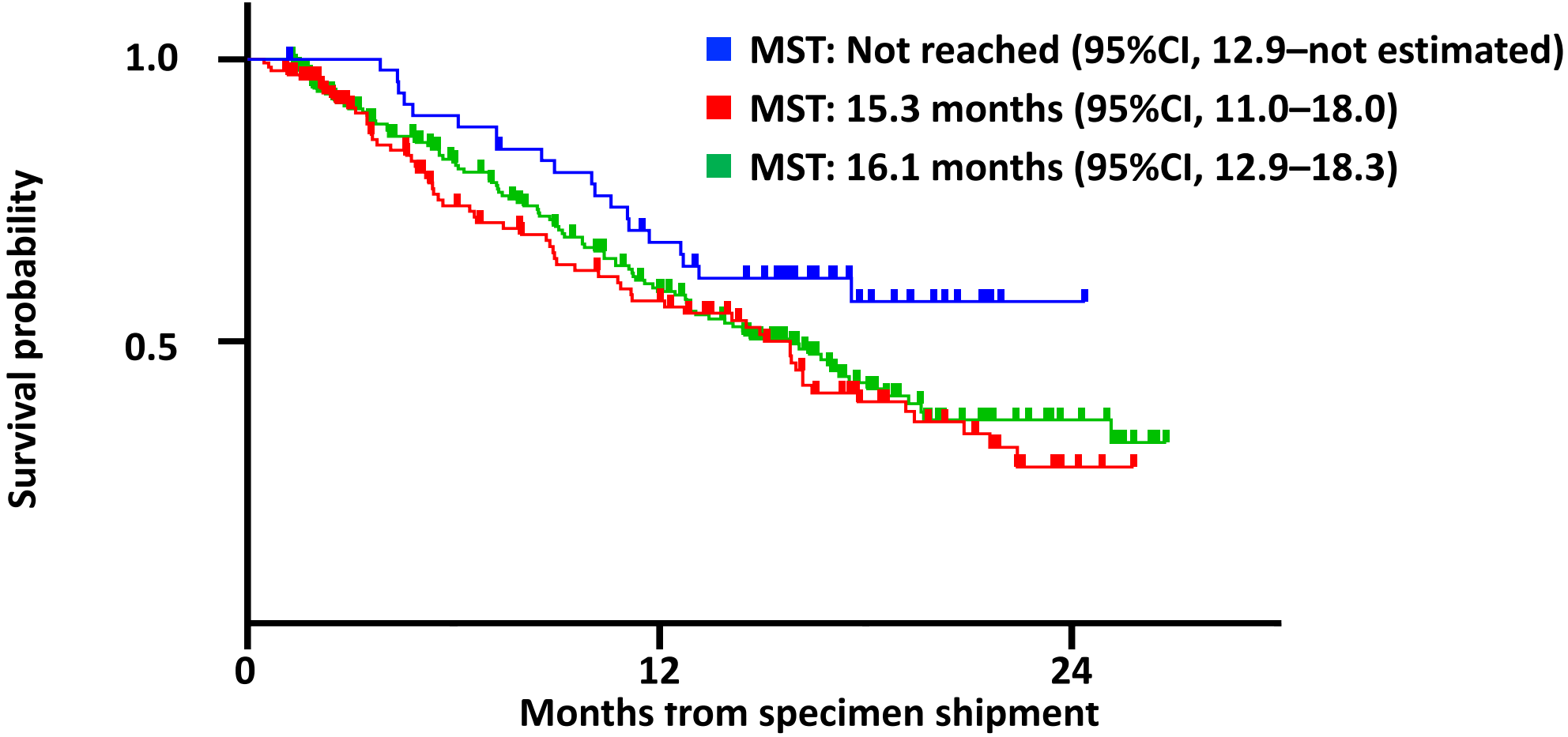
COSMIC

**＊独自の小児データは
マスクしています**

- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシークエンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

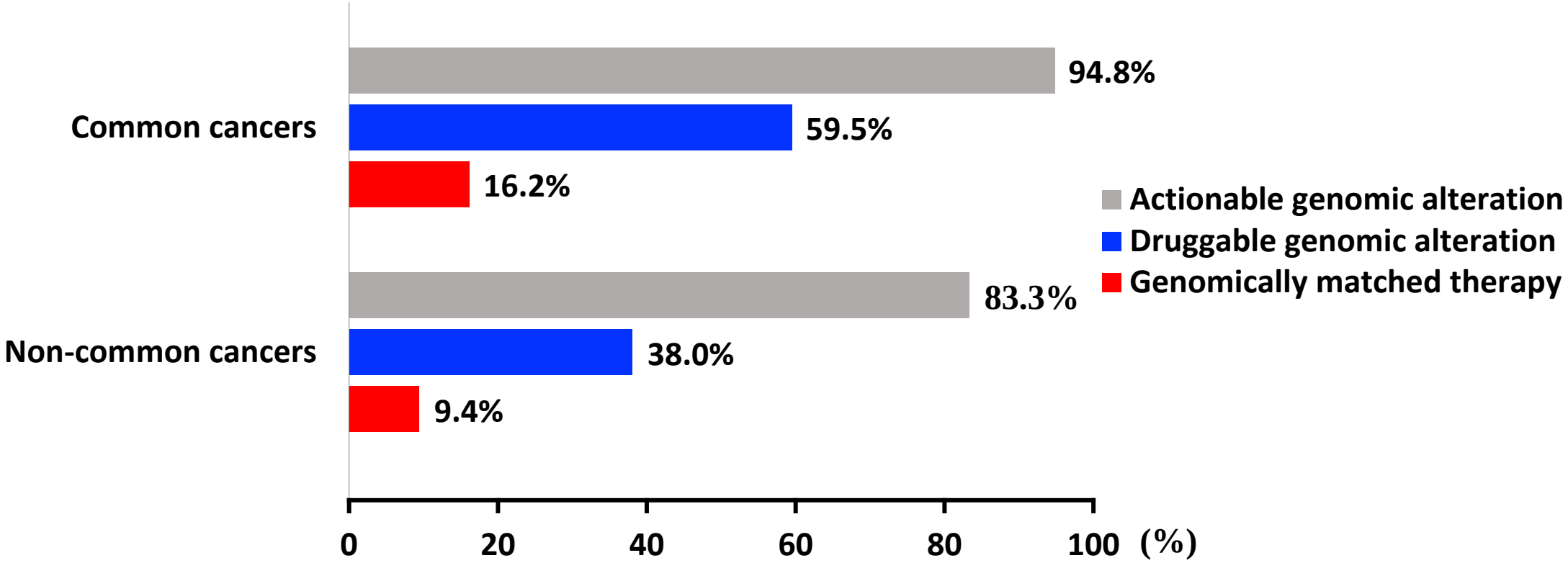
遺伝子異常にマッチした薬剤による生存への寄与

- Patients receiving genomically matched therapy (*N* = 51)
- Patients with druggable alternation, not receiving genomically matched therapy (*N* = 145)
- Patients without druggable alternation (*N* = 222)



T. Koyama. Cancer Sci. 2022 Sep 14.

CGP検査後、がん種による薬剤到達の差異

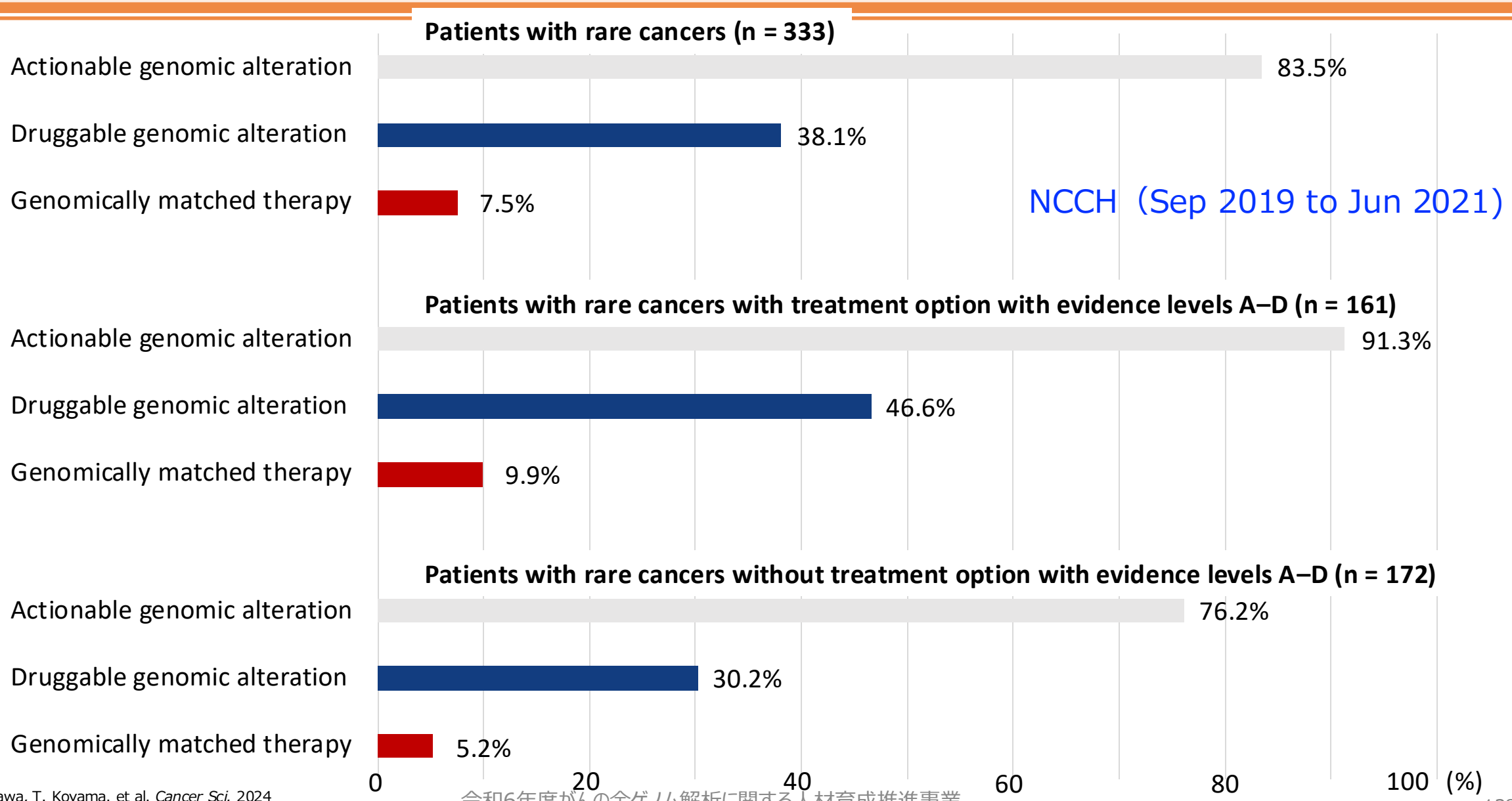


	Common cancers (*N* = 173)	Non-common cancers (*N* = 245)	Chi-square test
	Number (%)	Number (%)	*P*
Patients with actionable genomic alteration	164 (94.8)	204 (83.3)	.0002
Patients with druggable genomic alteration	103 (59.5)	93 (38.0)	< .0001
Patients receiving genomically matched therapy	28 (16.2)	23 (9.4)	.0365

Common cancer (the top 10 most frequent cancer types in terms of mortality as reported by World Health Organization): lung cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, breast cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, cervical cancer, and endometrial cancer

T. Koyamaet al. Cancer Sci. 2022 Sep 14.

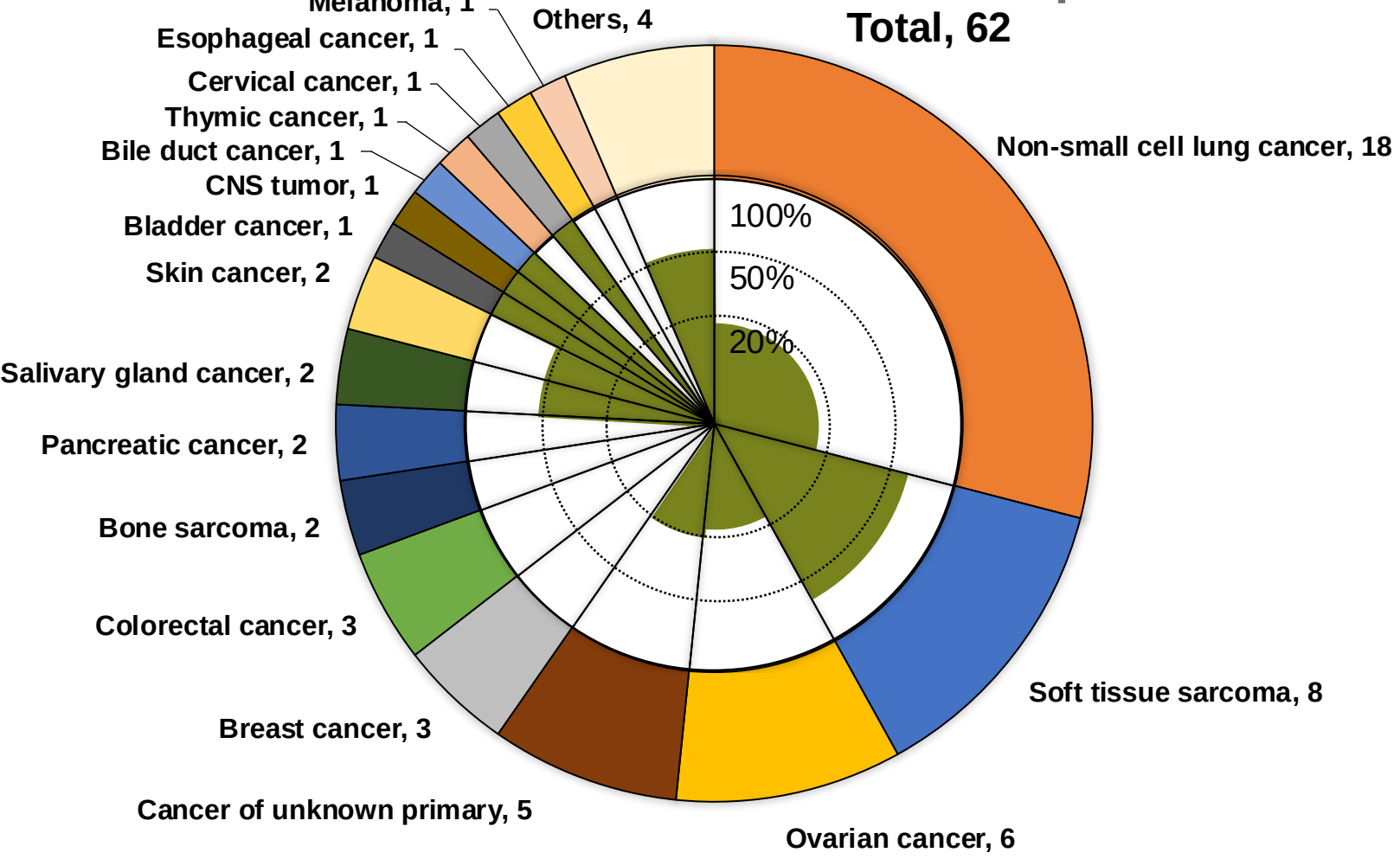
希少がんにおけるPrecision Oncology

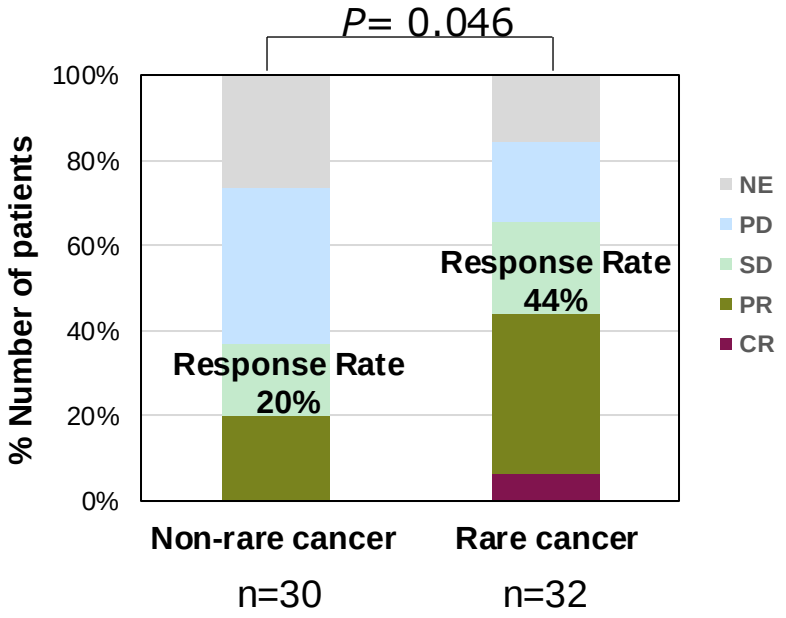


S. Takaminzawa, T. Koyama. et al. *Cancer Sci.* 2024

希少がんにおける遺伝子異常にマッチした薬剤における抗腫瘍効果

From TOP-GEAR Update （NCC Ocopanel）



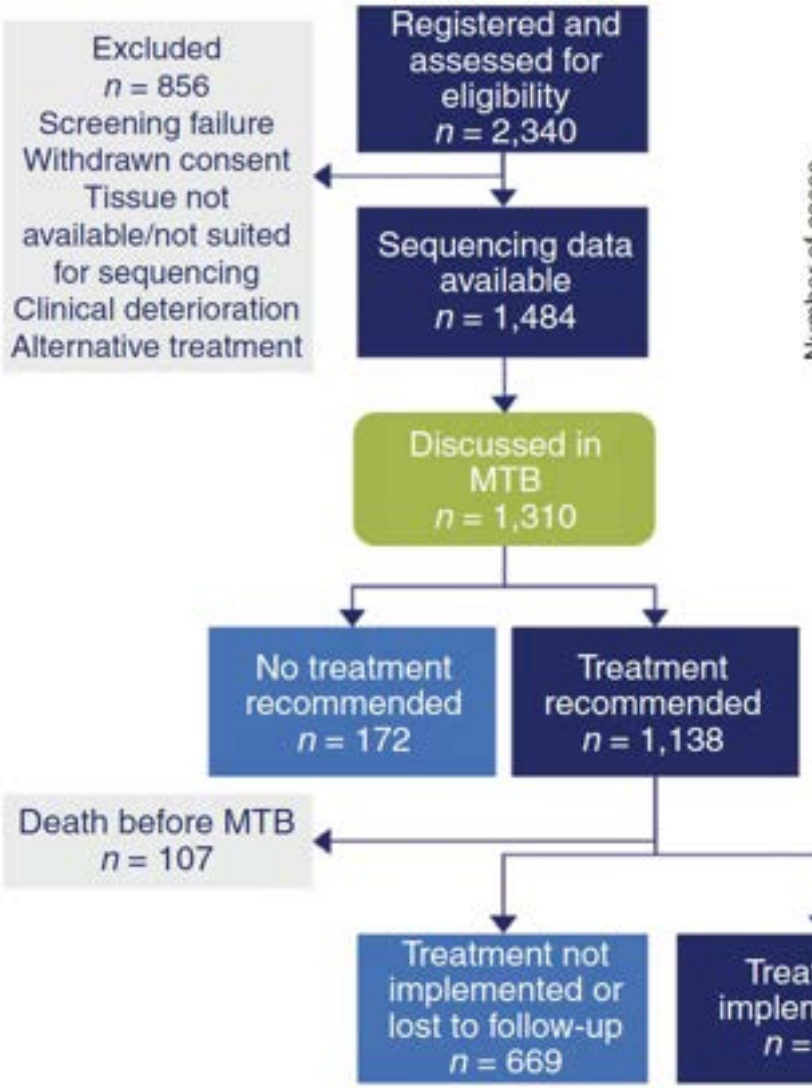


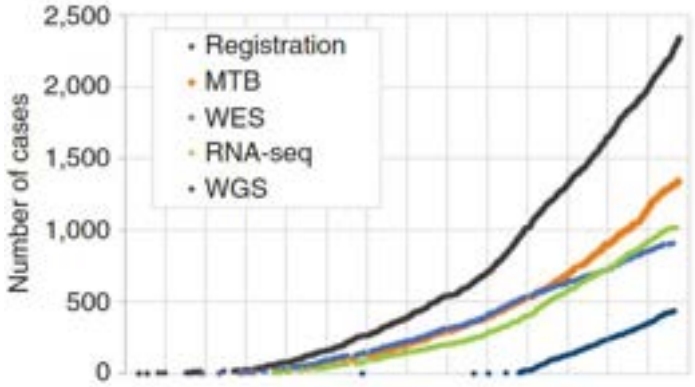
Non-希少がん VS. 希少がん

がん種

T. Kubo, K. Sunami, , T. Koyama et al *ESMO Open* 2024

WGS/WESを用いた希少がんへのアプローチ





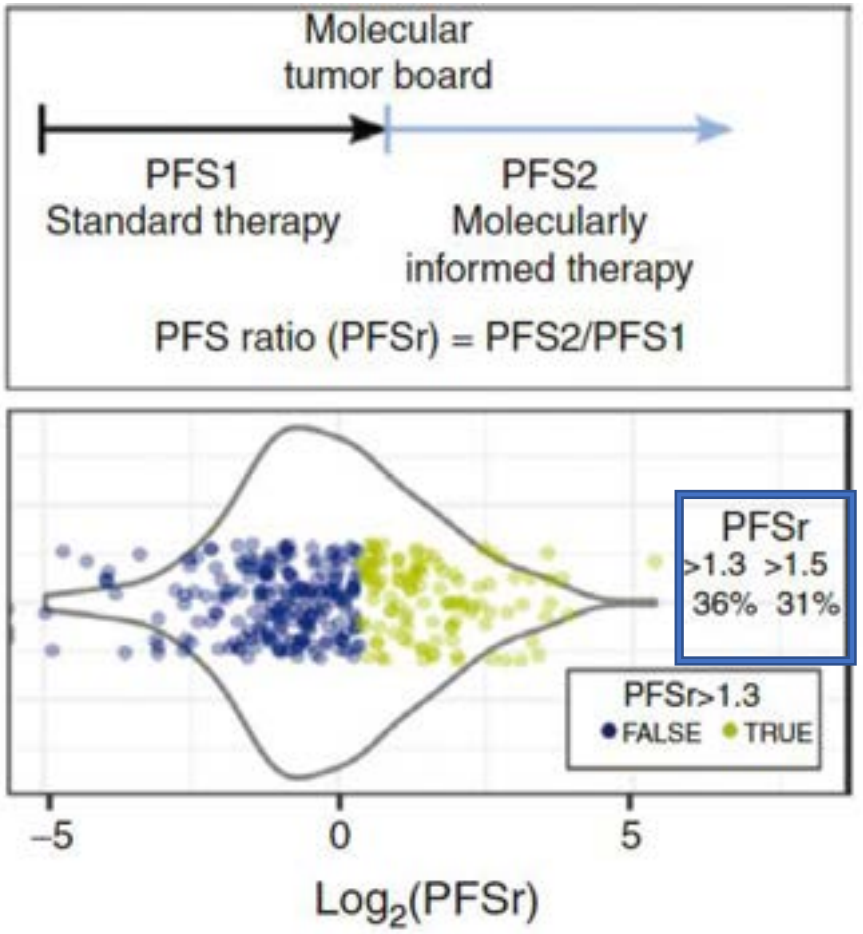
遺伝子検査のデータのあった患者の内24.3%（362/1484）が遺伝子異常に合った薬剤を投与された。

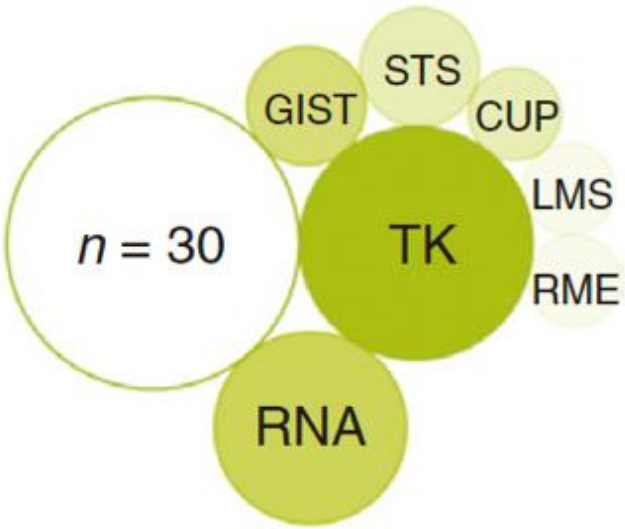
Cancer Discov. 2021 Nov;11(11):2780-2795.

WGS/WESを使用したゲノム検査の有用性

Progression free ratio(PFSr)

$$\frac{\text{遺伝子異常にマッチした薬剤のＰＦＳ}}{\text{直前の標準治療のＰＦＳ}}$$

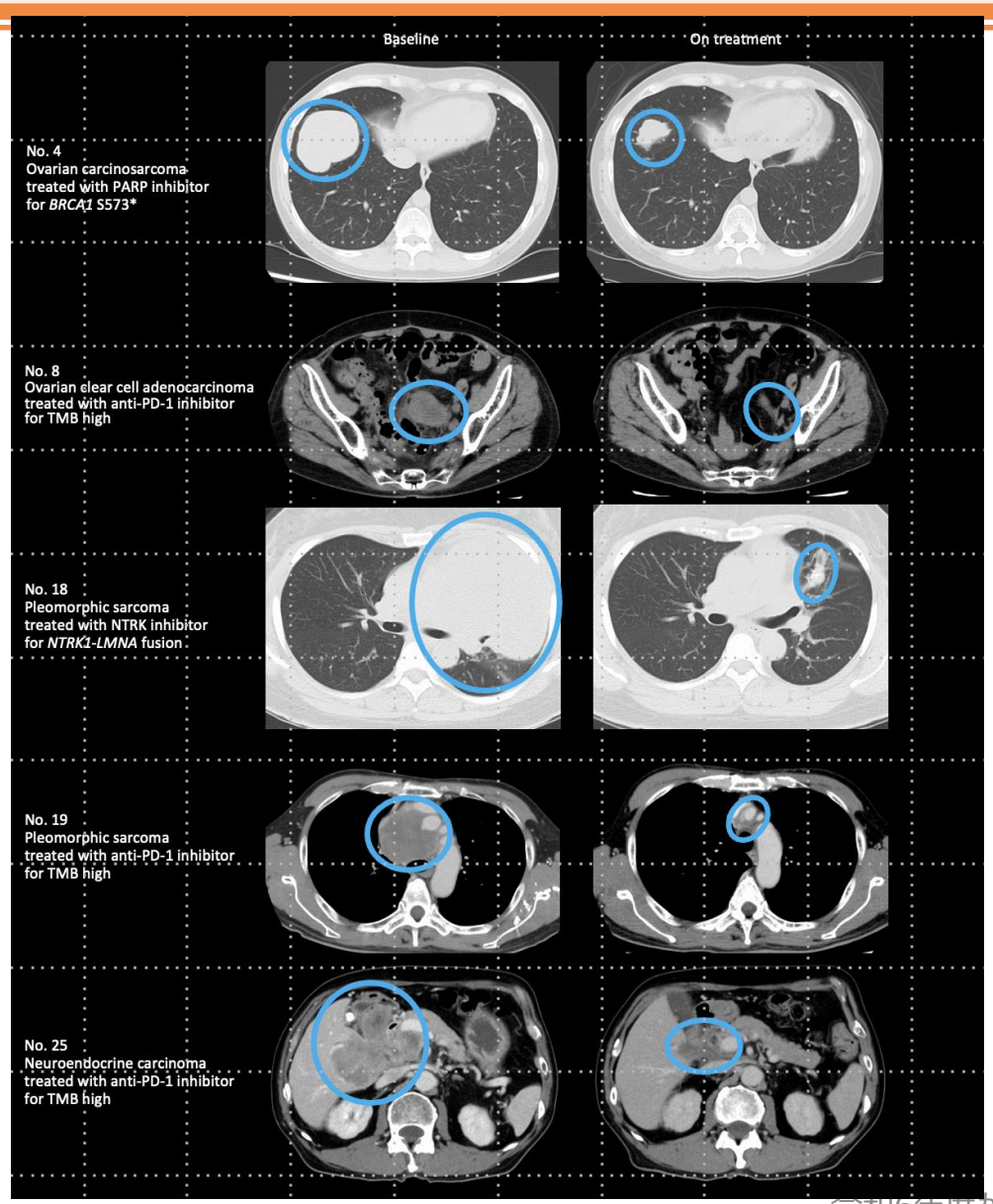


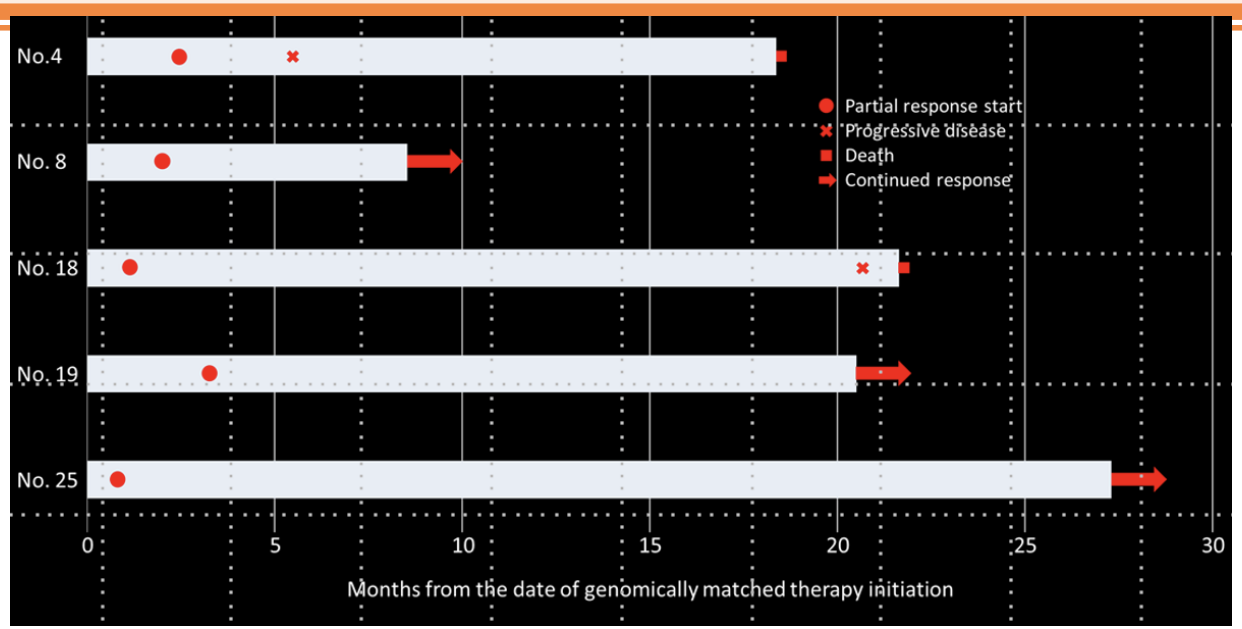


エビデンスレベルが低いが、
臨床的有用性（CR/PR or PFS>1.3)が
認められた30例

Cancer Discov. 2021 Nov;11(11):2780-2795.

希少がんにおける遺伝子異常にマッチした薬剤の奏効例





希少がんにおける薬剤開発の重要性

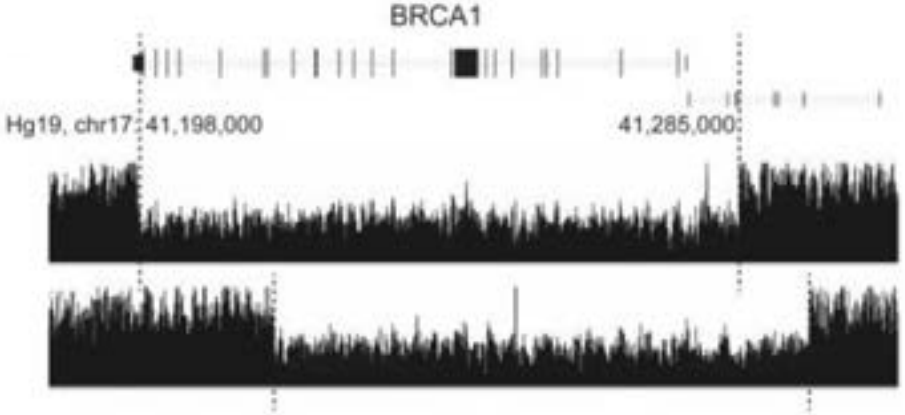
S. Takaminzawa, T. Koyama. et al. *Cancer Sci.* 2024

薬剤到達における全ゲノムシークエンスの有用性

パネル検査では見つからない遺伝子全体の欠失や発現調節領域のゲノムの変化が見つかる

がん抑制遺伝子の不活性化

遺伝子全体にわたる欠失:
遺伝性乳・卵巣がんの診断
PARP阻害薬適応のためのバイオマーカーとなる



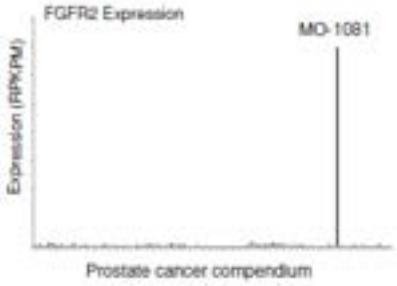
Guo et al, HMG, 2018

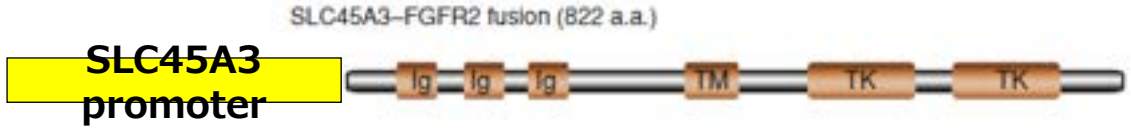
がん遺伝子の活性化

Promoter領域との転座により
がん遺伝子の発現が上昇:
⇒ 分子標的治療のバイオマーカーとなる

Case 4: MO_1081

Patient	57-year-old male
Cancer type	Prostate cancer
Gene fusions	6 fusions (*SLC45A3–FGFR2*)





Wu et al, Cancer Discov, 2013

- ✓ 症例提示
- ✓ エキスパートパネルに関連する公開データベースの概要と使い方
- ✓ ターゲットシークエンスと全ゲノム
- ✓ 遺伝子変異に基づいた薬剤への到達

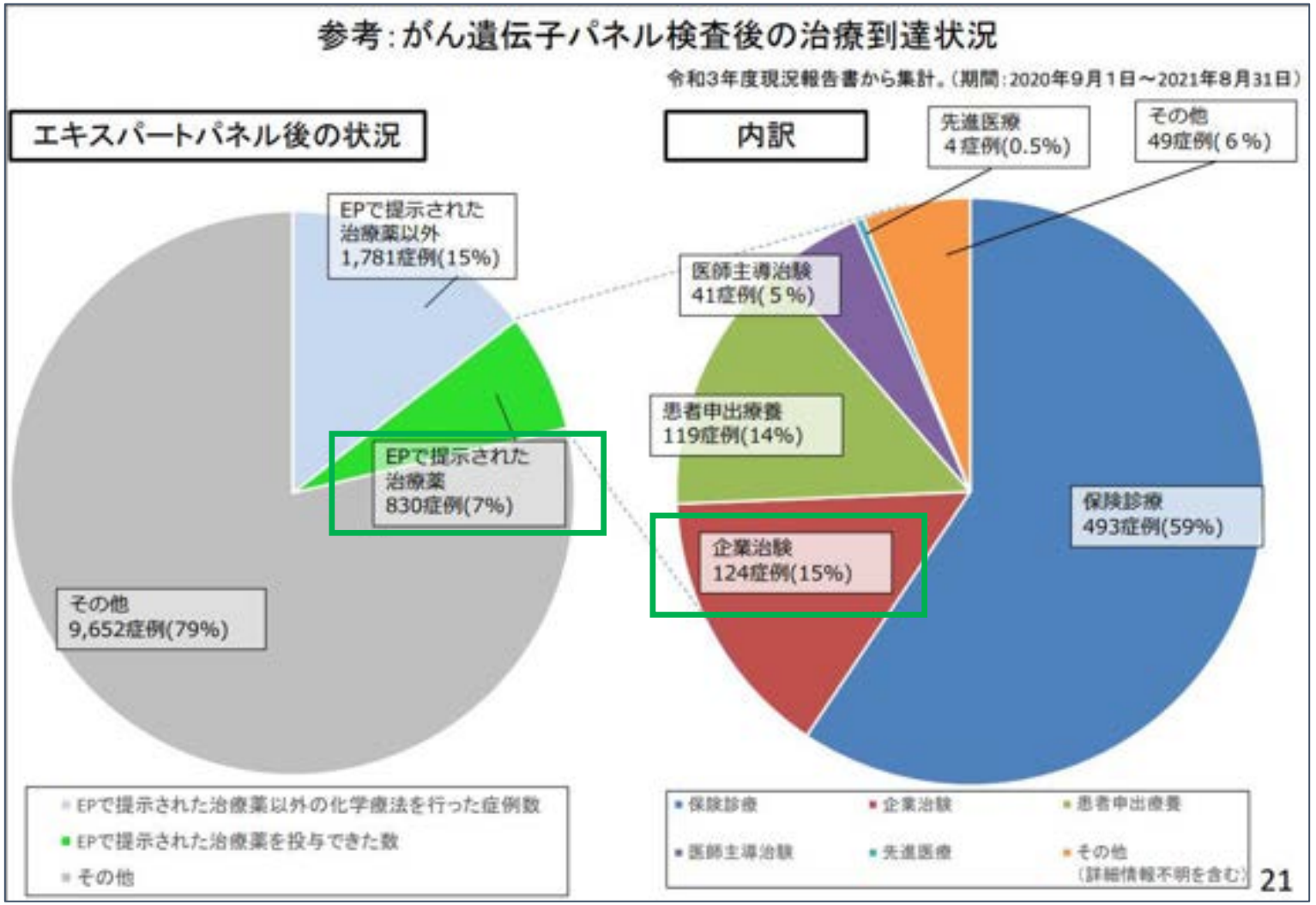
遺伝子異常に合致した治療薬到達割合の実情

試験	実施国	がん種	患者数	薬剤到達割合	参照
TOP-GEAR	Japan	Pan-cancer	187	13.4%	Sunami et al., Cancer Sci, 2019
保険診療	Japan	Pan-cancer	418	12.2%	Koyama et al., Cancer Sci, 2022
保険診療 **(2021年9月厚労省実績調査)**	Japan	Pan-cancer	12,263	7.0%*	https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000959740.pdf
NCCH1616 **(NCCオンコパネル先進医療)**	Japan	Pan-cancer	315	9.5%	Ueno et al., JSMO 2021
MSK-IMPACT	USA	Pan-cancer	5,009	10.5%	Zehir et al, Nat Med, 2017
NCI-MATCH	USA	Pan-cancer	5,560	12.4%	AACR-NCI-EORTC, 2017

* エキスパートパネルで提示された治療薬が投与された割合

本邦のがんゲノム医療の課題: **治療到達性の向上**

遺伝子異常に合致した治療の内訳 (R3年度 実績調査)



がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件について 資料1
https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000959740.pdf

Prince Margaret Hospital　治験参加への患者要因

第1相試験参加目的に、院内院外から971人の患者が紹介され、
265人（27%）が第1相試験に参加

患者の状態が重要

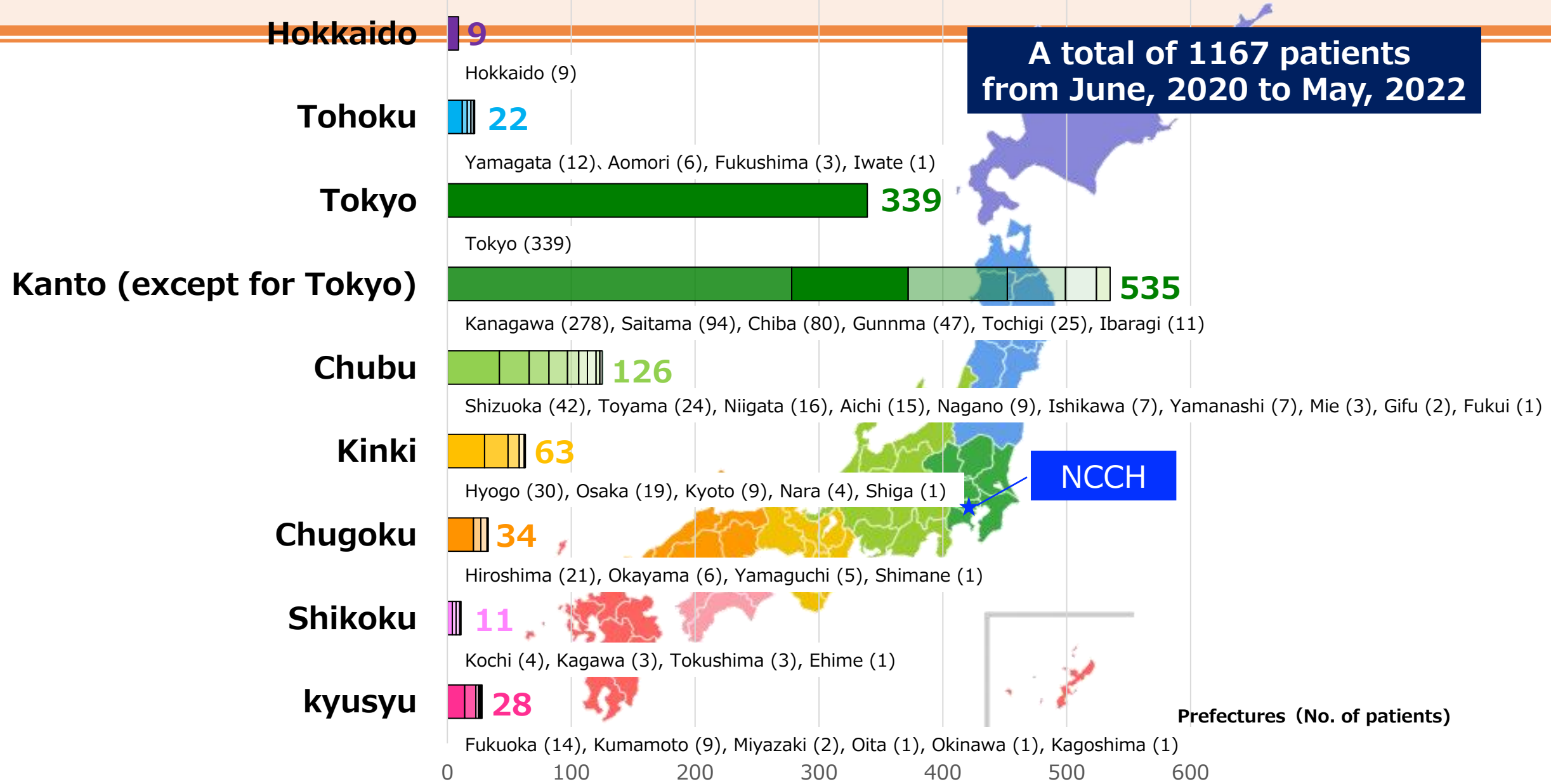
Covariates	単変量 OR[a] (95% CI)	単変量 *p* value	多変量 OR[a] (95% CI)	多変量 *p* value
性別		.936		
年齢	0.98 (0.97–1.00)	.010		
遺伝子プロファイリング（あり　VS なし）	1.66 (1.25–2.21)	<.001		
PMHI (vs. 3)		<.001		<.001
0	4.81 (2.17–10.70)		2.96 (1.29–6.82)	
1	1.87 (0.902–3.86)		1.27 (0.59–2.73)	
2	1.04 (0.49–2.21)		0.87 (0.39–1.94)	
RMHPI 0, 1, 2 (vs. 3)		.239		
化学療法のレジメン数		.821		
施設までの距離（50km以内　VS 50km以上）		.349		
ECOG PS 0–1 (vs. 2–3)	129.32 (7.94 to >999)	<.001	79.68 (4.94 to >999)	.002
消化器がんvs 消化器がん以外		.473		
院内 vs 院外	1.80 (1.34–2.41)	<.001	1.65 (1.29–2.27)	.002

[a]Note: an OR of >1 indicates a higher likelihood of trial enrolment in the presence of listed factors vs. reference as indicated in brackets.
Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GI, gastrointestinal; OR, odds ratio; PM, Princess Margaret; PMHI, Princess Margaret Hospital Index; PS, performance status; RMHPI; Royal Marsden Hospital prognostic index.

PMHインテックス
以下項目にあてはまれば1点: ECOG PS1以上、アルブミン正常値以下、転移部位2個以上

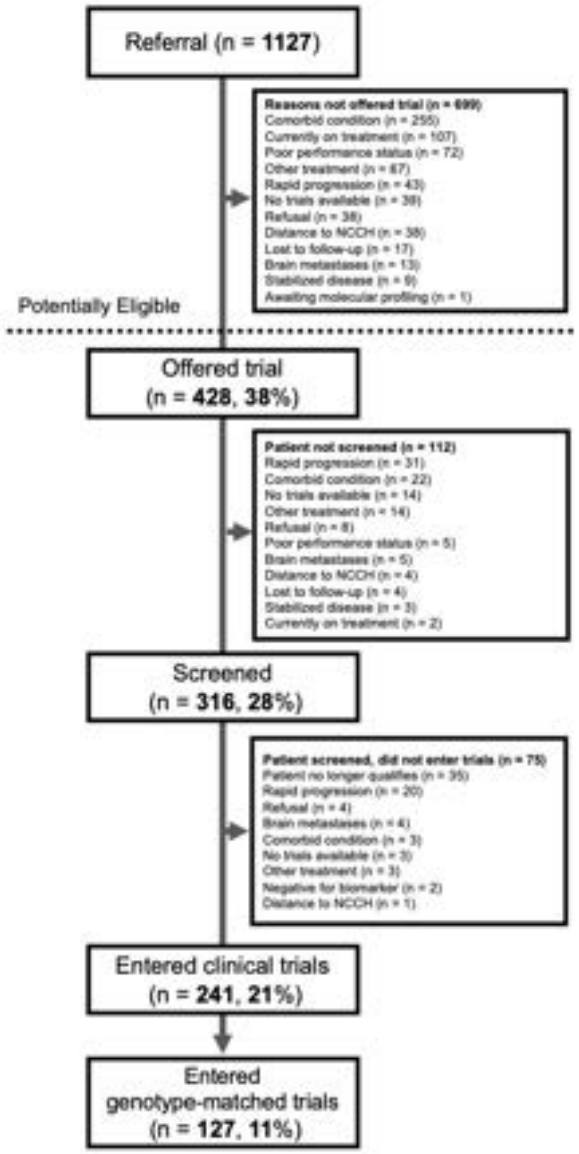
Oncologist. 2019 Jul;24(7):e518-e525.

CGP検査後NCCHに受診した患者（地域別）



Y. Uehara, T. Koyama et al ASCO2023

CGP検査後NCCHに受診した患者の解析



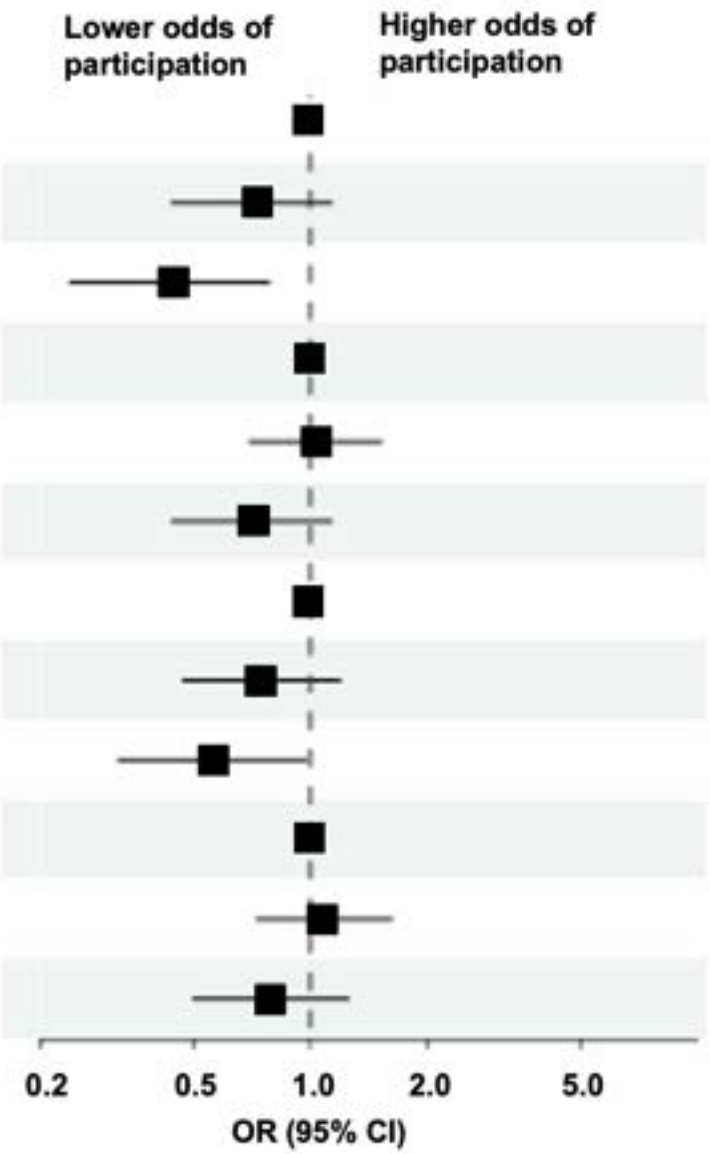
(2020年6月から2022年6月)

薬剤の検討が行われた患者：38%
治験に参加した患者：21%
遺伝子変異マッチした薬剤に到達した患者：11%

Y. Uehara, T. Koyama et al ASCO2023

移動時間と移動距離による薬剤到達率への影響

Outcome	Travel time/distance	No./total No. (%)	OR (95% CI)
Genotype-matched trial participation	<40 minutes	38/283 (13%)	1 [Reference]
	40–120 minutes	70/568 (12%)	0.73 (0.44–1.13)
	≥120 minutes	19/276 (7%)	0.44 (0.24–0.78)
All cancer clinical trial participation	<40 minutes	58/283 (20%)	1 [Reference]
	40–120 minutes	138/568 (24%)	1.03 (0.70–1.52)
	≥120 minutes	45/276 (16%)	0.71 (0.44–1.13)
Genotype-matched trial participation	<20 km	34/260 (13%)	1 [Reference]
	20–100 km	67/557 (12%)	0.74 (0.47–1.19)
	≥100 km	26/310 (8%)	0.56 (0.32–0.97)
All cancer clinical trial participation	<20 km	52/260 (20%)	1 [Reference]
	20–100 km	135/557 (24%)	1.08 (0.73–1.62)
	≥100 km	54/310 (17%)	0.79 (0.50–1.25)



Y. Uehara, T. Koyama et al ASCO

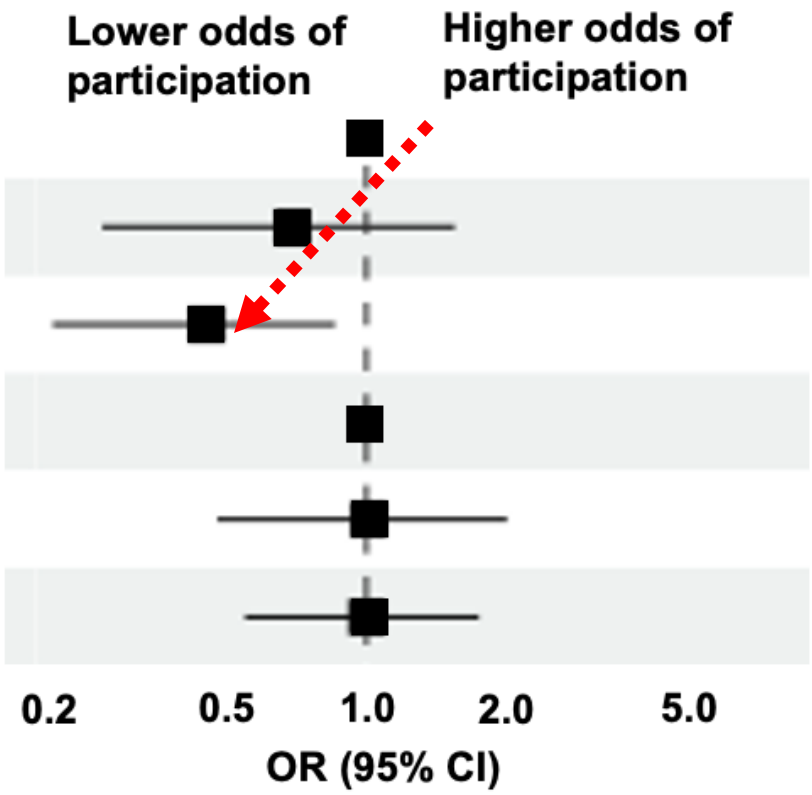
NCCHから移動距離100km、移動時間2時間エリア

● 2時間
● 100km

Y. Uehara, T. Koyama et al ASCO

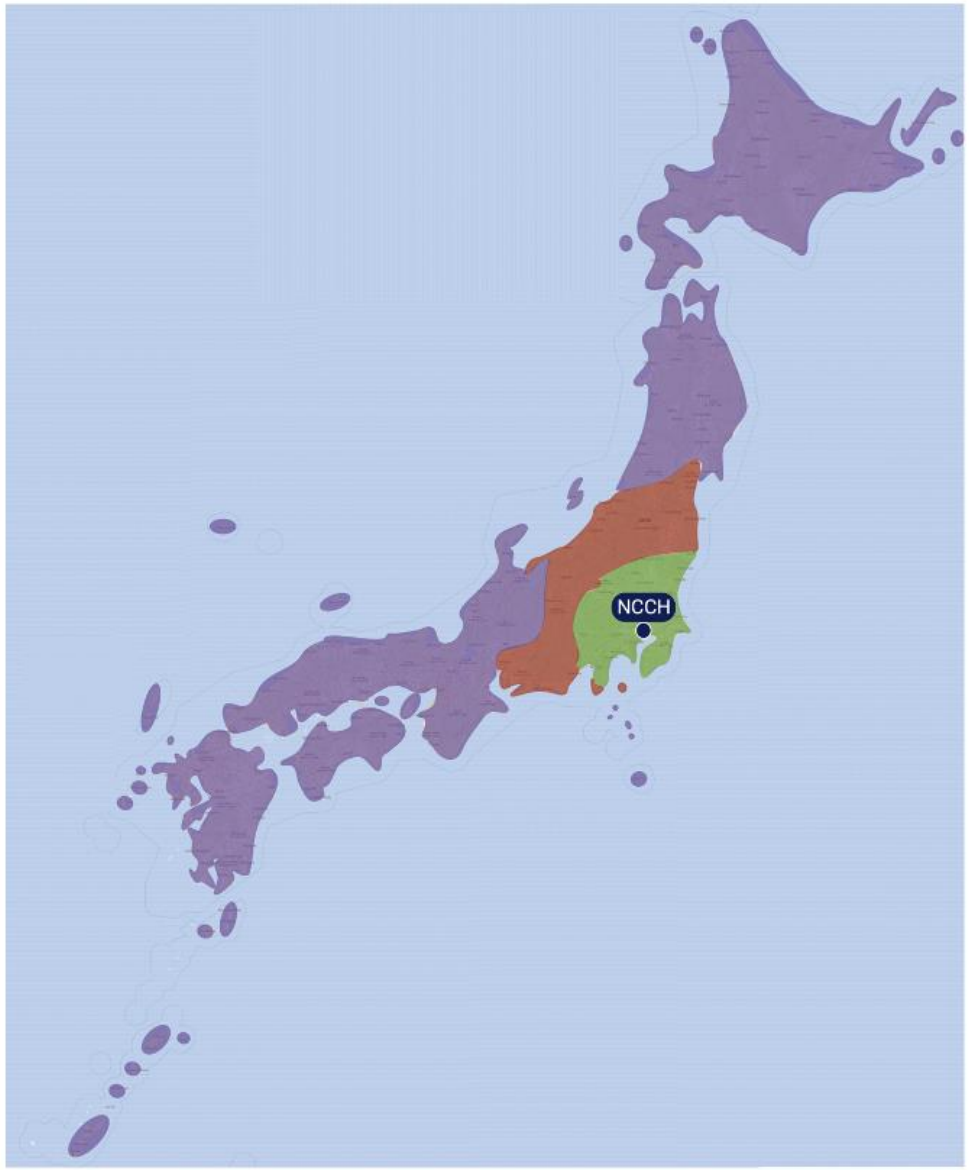
移動コストと薬剤到達との関係

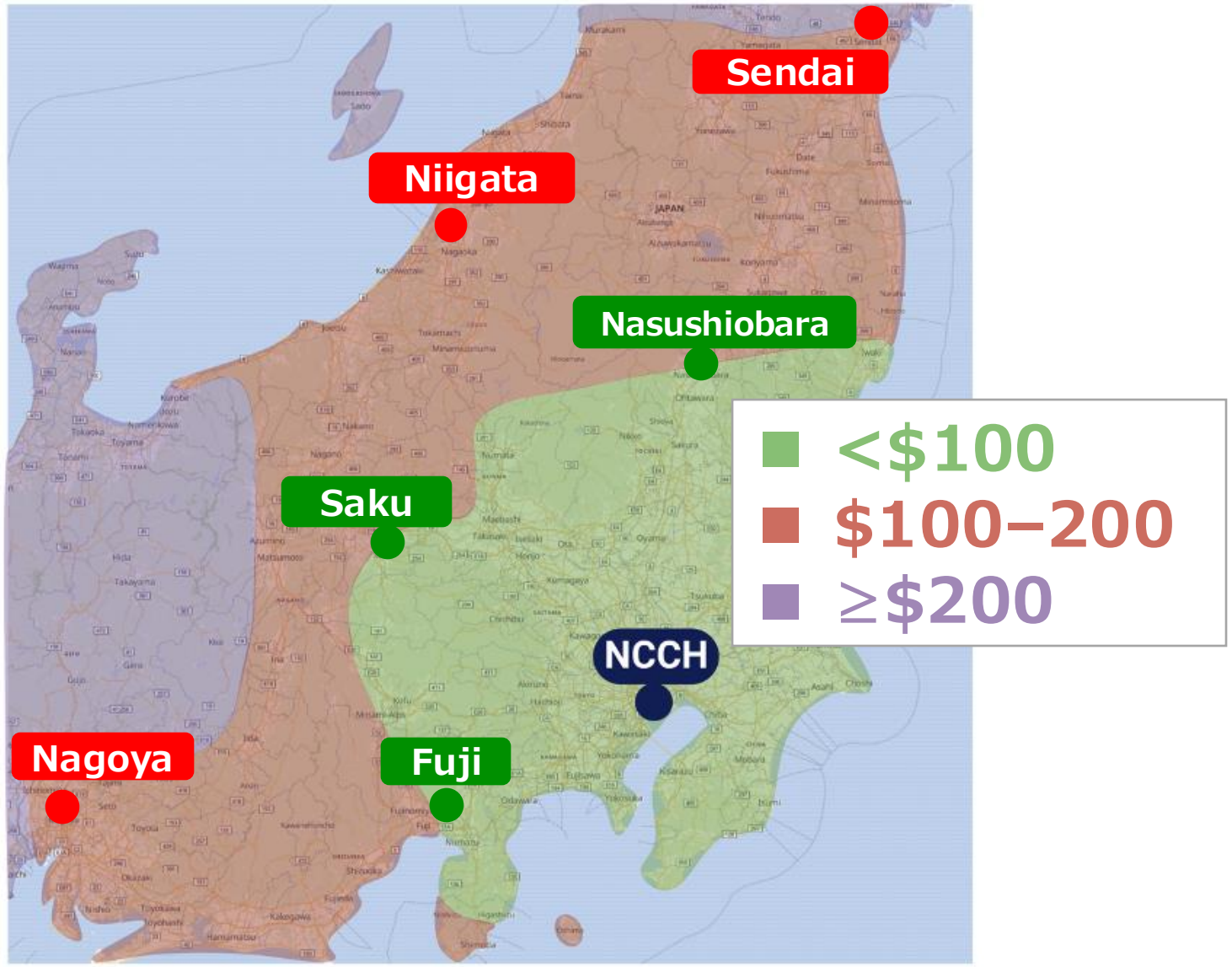
Outcome	Travel costs	No./total No. (%)	OR (95% CI)
Genotype-matched trial participation	<$100	109/870 (13%)	1 [Reference]
	$100–200	7/77 (9%)	0.70 (0.28–1.52)
	≥$200	11/180 (6%)	0.46 (0.22–0.85)
Genotype-non-matched trial participation	<$100	90/870 (10%)	1 [Reference]
	$100–200	7/77 (9%)	1.01 (0.49–1.96)
	≥$200	17/180 (9%)	1.00 (0.56–1.71)



Y. Uehara, T. Koyama. JSMO2024

NCCHとからの移動コスト：ヒートマップ

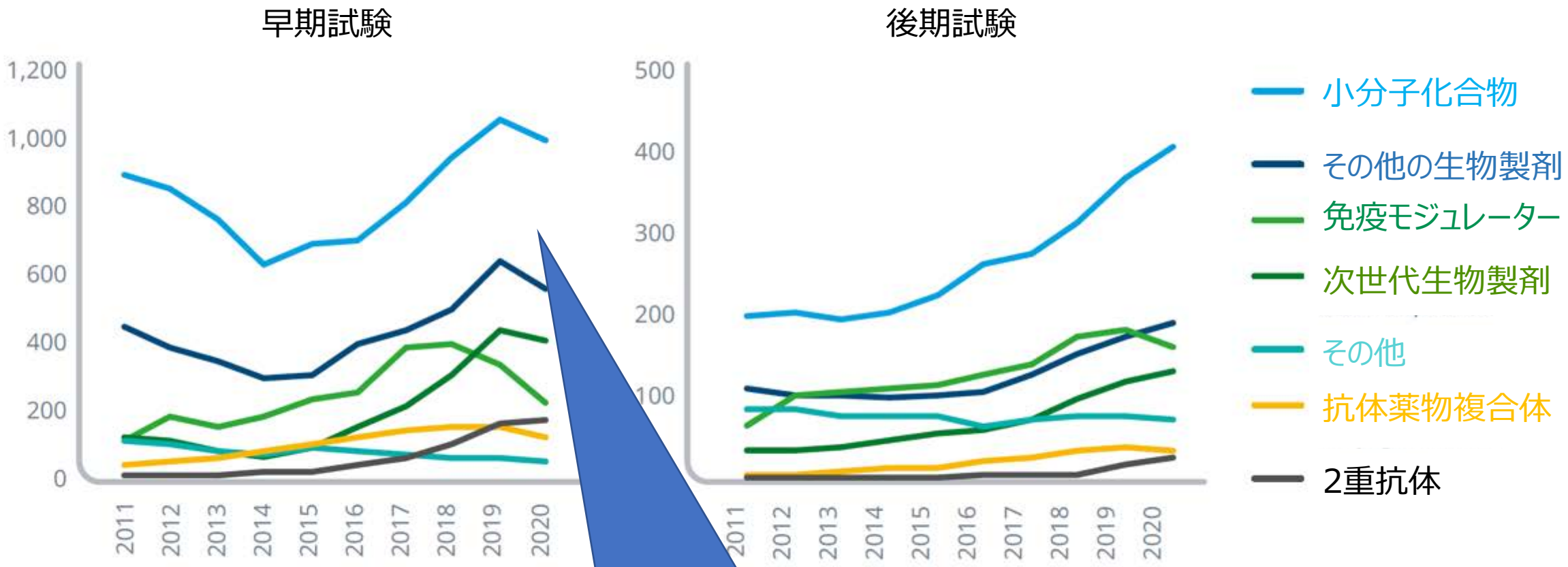




Y. Uehara, T. Koyama. JSMO2024

臨床試験（薬剤開発）のトレンド

2011年～2020年

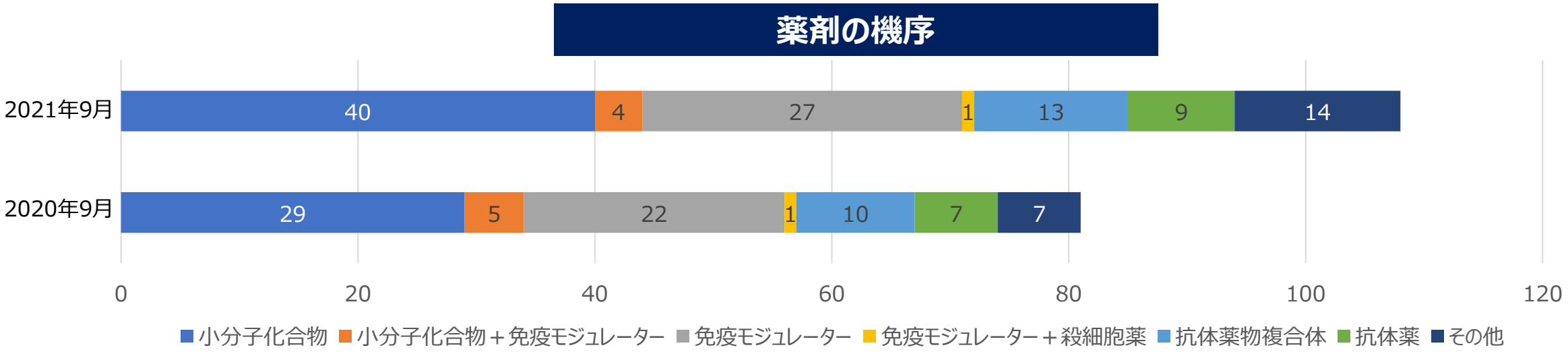


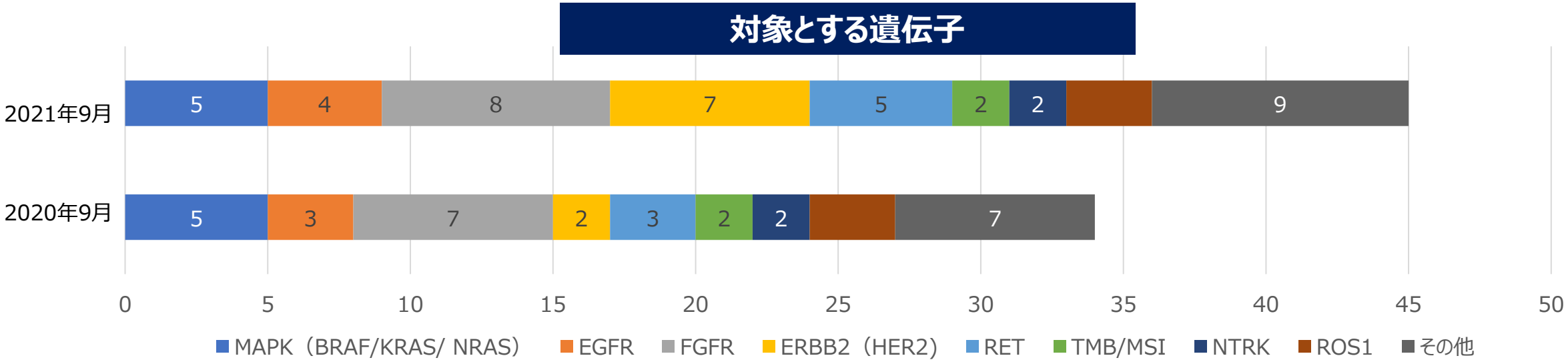
Source: IQVIA Pipeline Intelligence, Dec 2020

実施されている治験がめまぐるしく変化

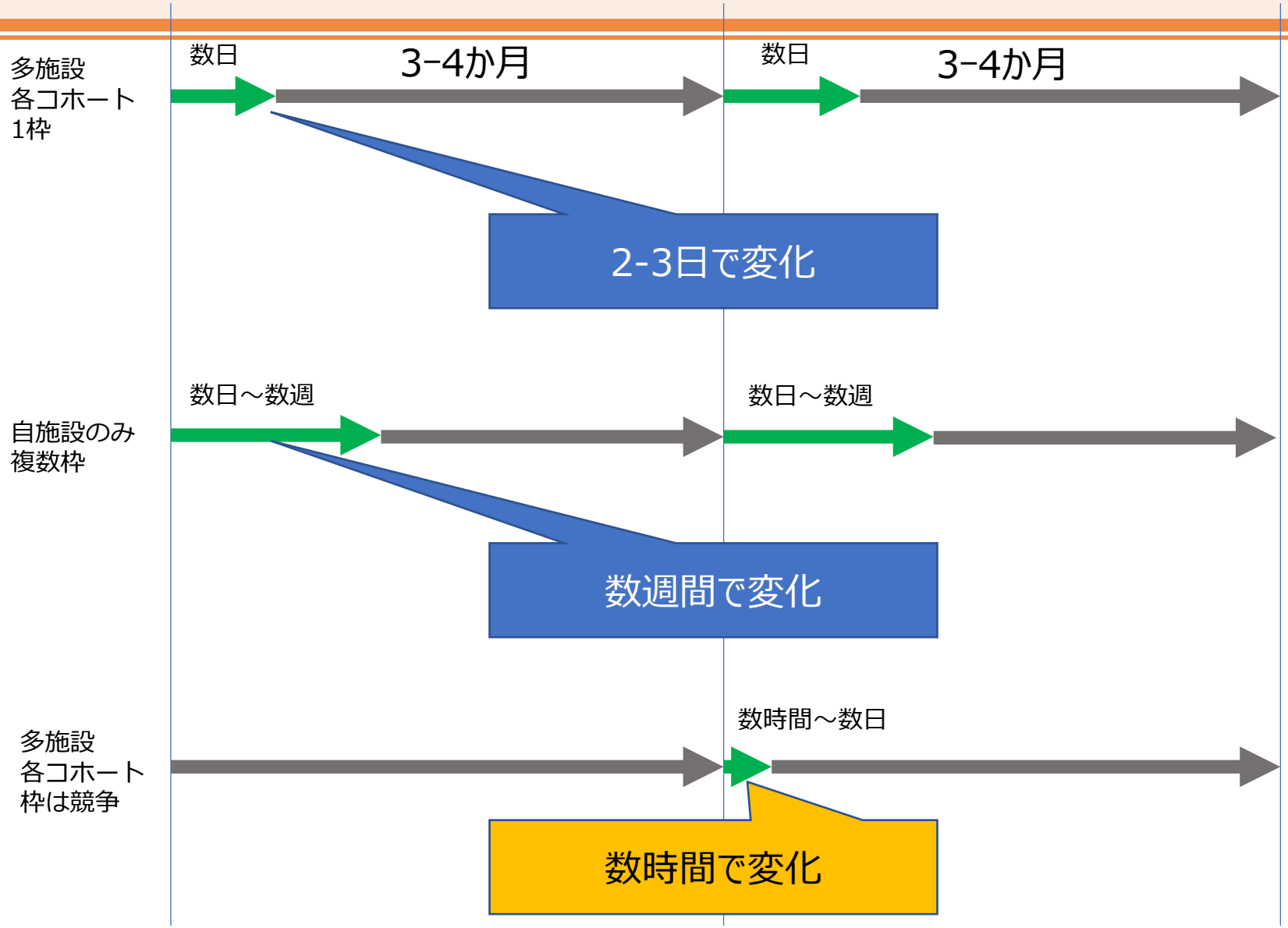
薬剤開発の対象は、メジャーがんであることが多い。

NCCHにおける治験および医師主導試験のトレンド





治験のオープン・クローズ



治験情報へのアクセス

治験は実施されているか？登録可能か？適格性はあるか？

常にアップデートが必要

治験情報検索の流れ

パネルレポート
C-CATレポート

↓

WEBで治験情報のページへ

↓

ページから
適格基準・除外基準
から探す必要あり

対象群

①遺伝子指定
②がん種指定
③遺伝子指定＋がん種指定
＋
化学療法歴の規程

治験情報WEBサイト
jRCT、JapicCTI、ClinicalTrials.gov

まとめ

・バリアントが病的意義があるか判断した後に、変異部位特異的な薬剤感受性、治療薬の選択を考慮する必要がある。

・体細胞変異のデータベースであるCOSMICがあり、有効性の根拠 (エビデンスレベル) はどの程度かが検索できるのがCIViC、OncoKBである。また、PeCanはCOSMIC, ClinVar, CIViC登録状況を複合して視覚的に閲覧可能である。

・現在のターゲットシークエンスには限界があり、WES/WGSによってカバーされる可能性がある。

第 Ⅲ 章
適切な薬剤選択（血液腫瘍編）

東京大学医科学研究所　先端医療研究センター　造血病態制御学分野　教授
南谷 泰仁

造血器腫瘍における薬剤到達性

- 薬剤到達を実現する制度
  - **保険診療**
    - 薬剤添付文書、診療ガイドラインに反映されていることが多い
  - **治験**
    - 治験データベースの確認　jRCT、JapicCTI、ClinicalTrials.govなど
    - C-CATが提供するデータが、網羅性、分子マーカーとの連結という点で利用しやすい
  - **先進医療**
    - 厚労省が定める先進医療一覧 (2024/06/1　時点でA 27種類, B 51種類)
      https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/kikan02.html
  - **患者申出療養**
    - 厚労省が定める患者申し出療養一覧 (2024/06/1　時点で9種類)
      https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/kanja/kikan02.html

9	遺伝子パネル検査結果等に基づく分子標的治療　悪性腫瘍（従来の治療法に抵抗性を有するものであって、三十歳未満の患者に係るものに限る。）	東京都	国立がん研究センター中央病院

造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン

造血器腫瘍領域においては、日本血液学会　造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン作成委員会 が作成した「**造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン**」において、遺伝子異常に対する 診断・予後予測・治療方針決定 における意義をデータベース化して公開している

<u>2度目の改訂をおこない2023年度版を公開している</u>

造血器腫瘍の治療法選択におけるエビデンスレベル

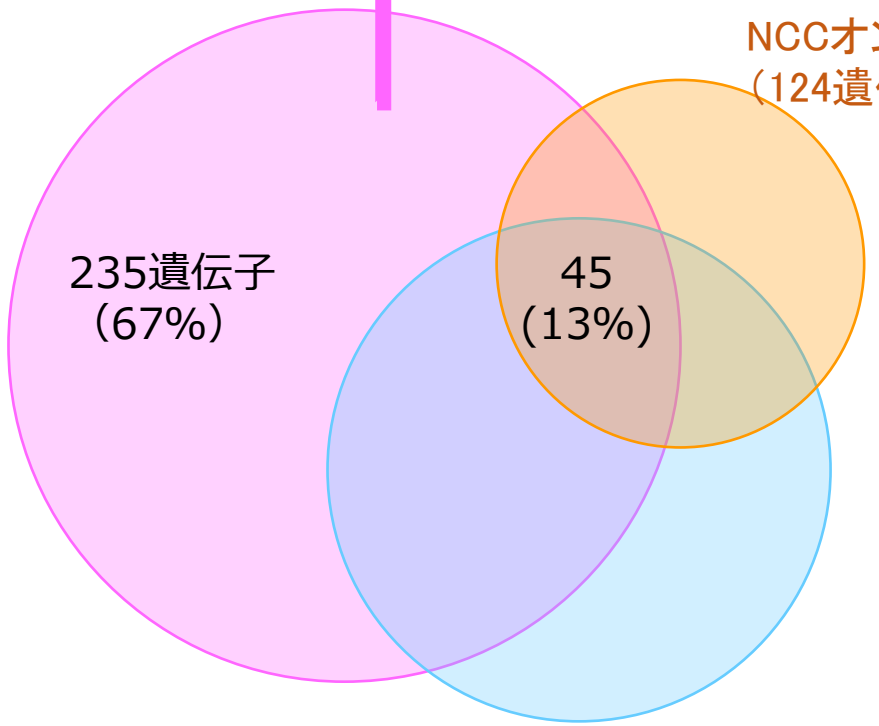
	治療法選択
レベルA	当該血液腫瘍を対象として: 1. 薬事承認において、適応の条件としてあげられている遺伝子異常 2. FDA承認において、適応の条件としてあげられている遺伝子異常 3. 治療* に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、日本若しくは海外の学会指針等のガイドラインに収載されている遺伝子異常
レベルB	当該血液腫瘍を対象とした治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い臨床試験で証明され、かつ当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常
レベルC	1. 当該血液腫瘍以外のがん種を対象に、薬事承認、FDA承認、若しくは学会承認された治療への反応性や抵抗性を予見する遺伝子異常 2. 臨床試験において治療選択基準として使用されている遺伝子異常
レベルD	1. 小規模臨床試験や複数の症例報告から、治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして示唆される遺伝子異常 2. 前臨床研究から、治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして示唆される遺伝子異常

* 治療薬だけでなく、 各種の治療法（幹細胞移植法、免疫抑制療法、多剤併用化学療法など）も含む。

対象遺伝子の違い

臨床的に重要な遺伝子変異の種類の違い

日本血液学会造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン
臨床的有用性グレードレベル1 （353遺伝子）



固形腫瘍を対象としたパネルに含まれない、血液腫瘍領域で重要な遺伝子

診断　レベルA：228遺伝子（遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子、造血器腫瘍発症に関連する生殖細胞系列の変異を多く含む。その他、*ETV6, RUNX1, FUS, GATA2*など）

予後予測　レベルA：52遺伝子（*MECOM, RUNX1*、*NUP214, SETBP1*など）

治療法選択　レベルA：5遺伝子（*BCR, BIRC3, FIP1L1, PIGA, PML*）

*:遺伝子変異・増幅を検出するためにエキソン領域を対象とした遺伝子群

薬剤選択のレベルA：適用条件となる異常

- **当該血液腫瘍を対象として適応の条件としてあげられている遺伝子異常**

  - PMDAのみでなく、FDAの適応の条件としてあげられている遺伝子異常も含まれる
    - 本邦は欧米と比べて、drug lagが存在する現実がある

例　標的遺伝子と薬剤	対象疾患	FDA承認
• *IDH1*: Ivosidenib#	AML (初発、再発・難治)	July/2018
• *IDH2*: Enasidenib	AML（再発・難治）	Aug/2017
• *JAK2*: Fedratinib	MF	Aug/2019
• *KIT*: Midostaurin	*FLT3*^{mut} AML, systemic mastocytosis	Apr/2017
• *KIT*: Avapritinib&	Systemic mastocytosis	Jan/2021

BRAFを消去：日本で認可のため

：2021年に、*IDH1*変異をもつ胆管がんにも承認
& ：2020年に、まず、*PDGFRA* exon18変異をもつGISTにも承認
$ ：2011年にまず、*BRAF*変異陽性皮膚がんに承認

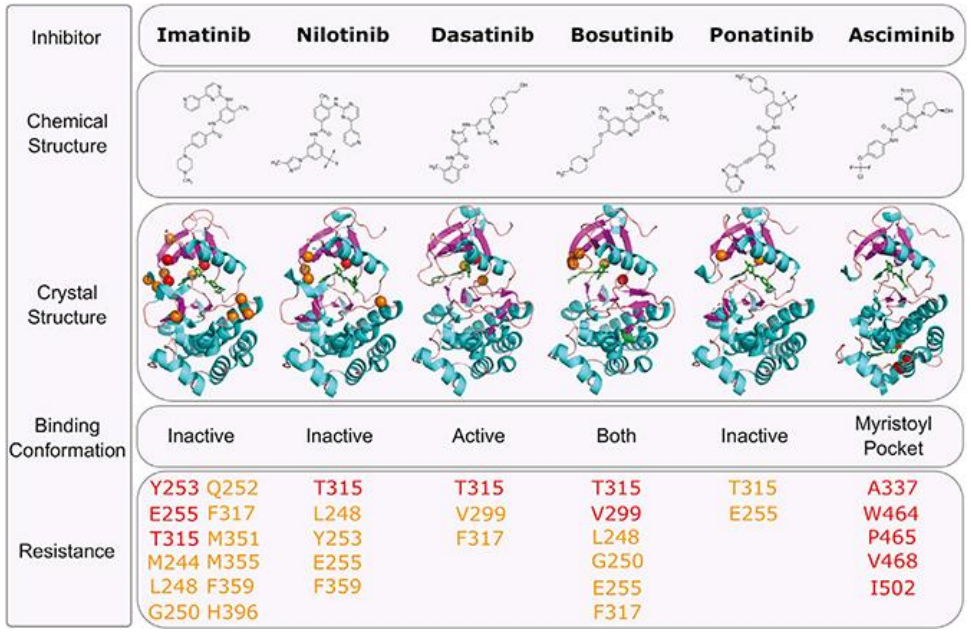
標的変異が同じ、もしくは重なる固形腫瘍で承認された薬剤が血液腫瘍に承認されることも、逆の場合もある

薬剤選択のレベルA：確立したバイオマーカー

- **治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、日本若しくは海外の学会指針等のガイドラインに収載されている遺伝子異常**

例：*ABL1*変異とTKIの選択

- 本邦でImatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib, Asciminibが使用可能
- *ABL1*変異は、TKI抵抗性の原因の約半数を説明する
- *ABL1*変異によってTKIの感受性が異なるため、*ABL1*変異に応じたTKI選択を行うことが必要



図を変更。Asciminibも入った図にしました

➡ T315I/A変異に対して、Ponatinibを選択する根拠となる

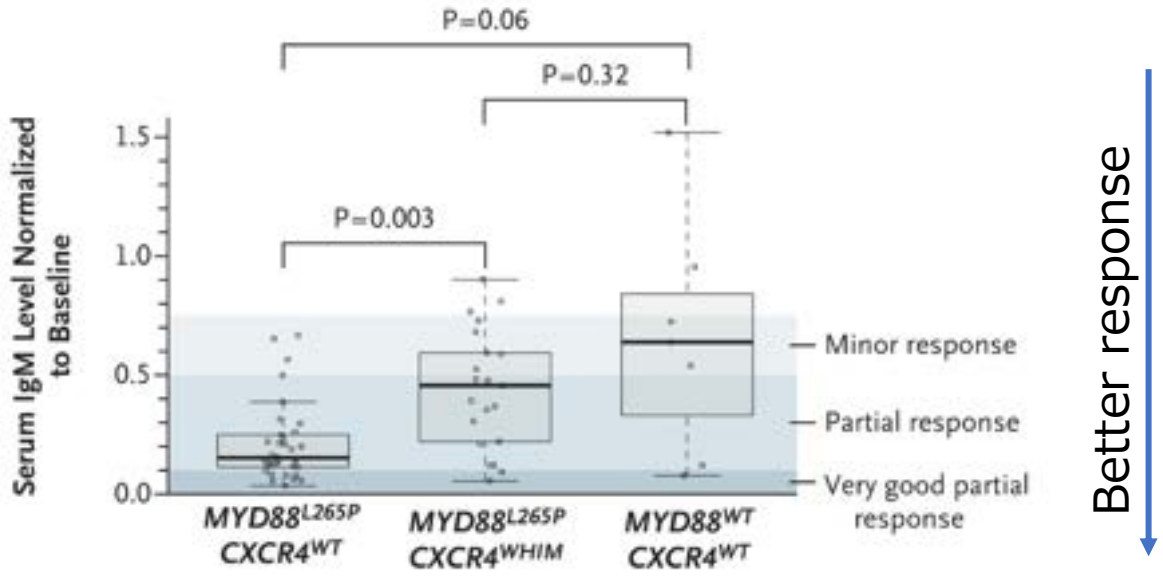
AsciminibもT315変異に対して有効とされる

Cancer Cell, 01 Apr 2020, 37(4):530-542

薬剤選択のレベルB：信頼性の高いバイオマーカー

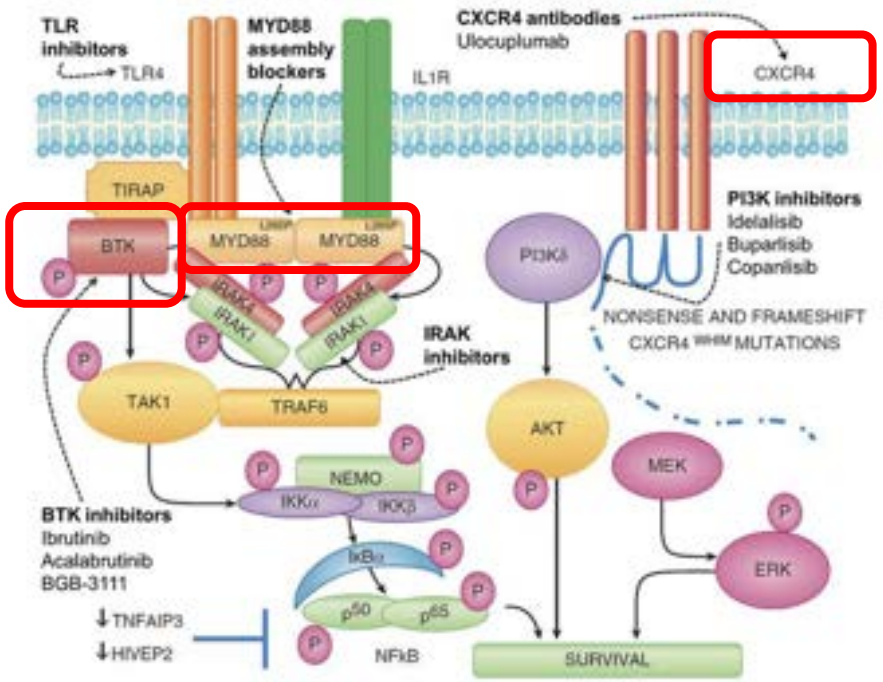
- **当該血液腫瘍を対象とした治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い臨床試験で証明され、かつ当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常**

例：Waldenström's macroglobulinemiaに対するibrutinib治療の有効性が*MYD88*や*CXCL4*の変異に依存する



Ibrutinibの有効性は*CXCR4*, *MYD88*の変異によって異なる

B細胞受容体シグナル



網羅的遺伝子profileによる予後予測

- **造血器腫瘍では、複数の個別の遺伝子変異の影響を相対的に評価し、パネル検査による網羅的な予後予測システムが確立している疾患がある**

臨床的な予後因子と遺伝子プロファイルを組み合わせて評価を行う包括的な予後システムが開発されている

例：

急性骨髄性白血病	ELN risk classification 2022年版
骨髄異形成症候群	IPSS-M
びまん性大細胞性リンパ腫	Lymphogen system
濾胞性リンパ腫	m7-FLIPI
多発性骨髄腫	R-ISS

特定の薬剤の使用の他に、造血幹細胞移植の適応にもこれらのリスクが考慮される

網羅的遺伝子profileによる予後予測の例

骨髄異形成症候群に対するIPSS-M

IPSS-R (2012)

核型異常
骨髄芽球割合
血球減少

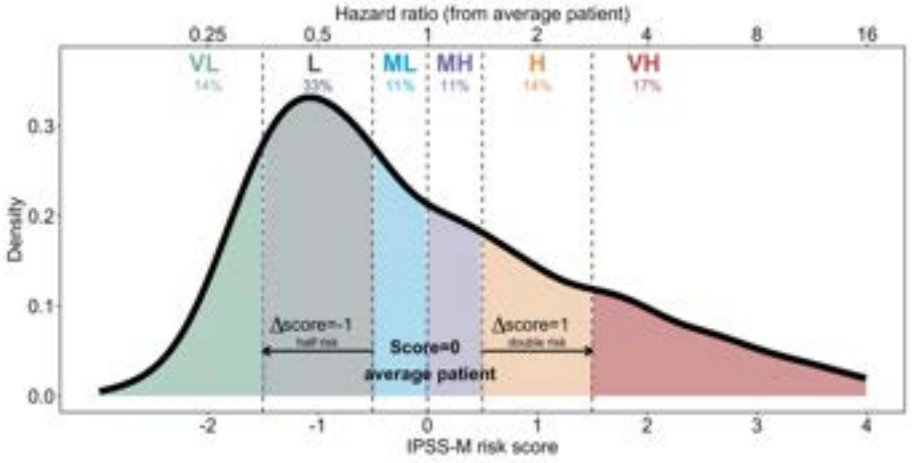
IPSS-M（2022）

核型異常
骨髄芽球割合
血球減少

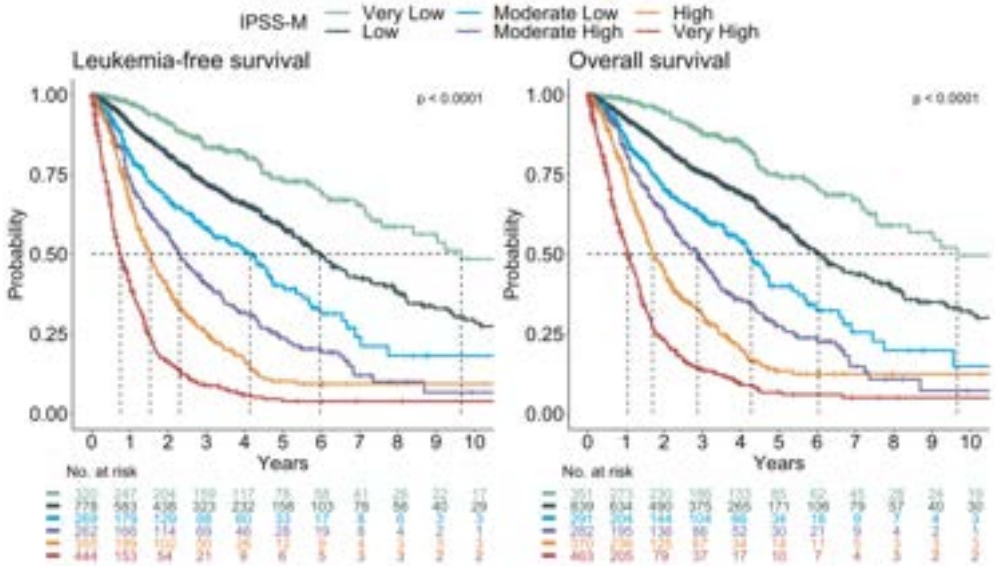
変異1
16遺伝子 17変異

変異2
15遺伝子(変異数のみ)

骨髄異形成症候群において用いられていた予後予測システム（IPSS-R)に対して、遺伝子変異を組み込む形で拡張し、新たな予後予測システムを構築した



6つのリスクカテゴリーに分類



Leukemia free survival (左)とOverall survival (右)

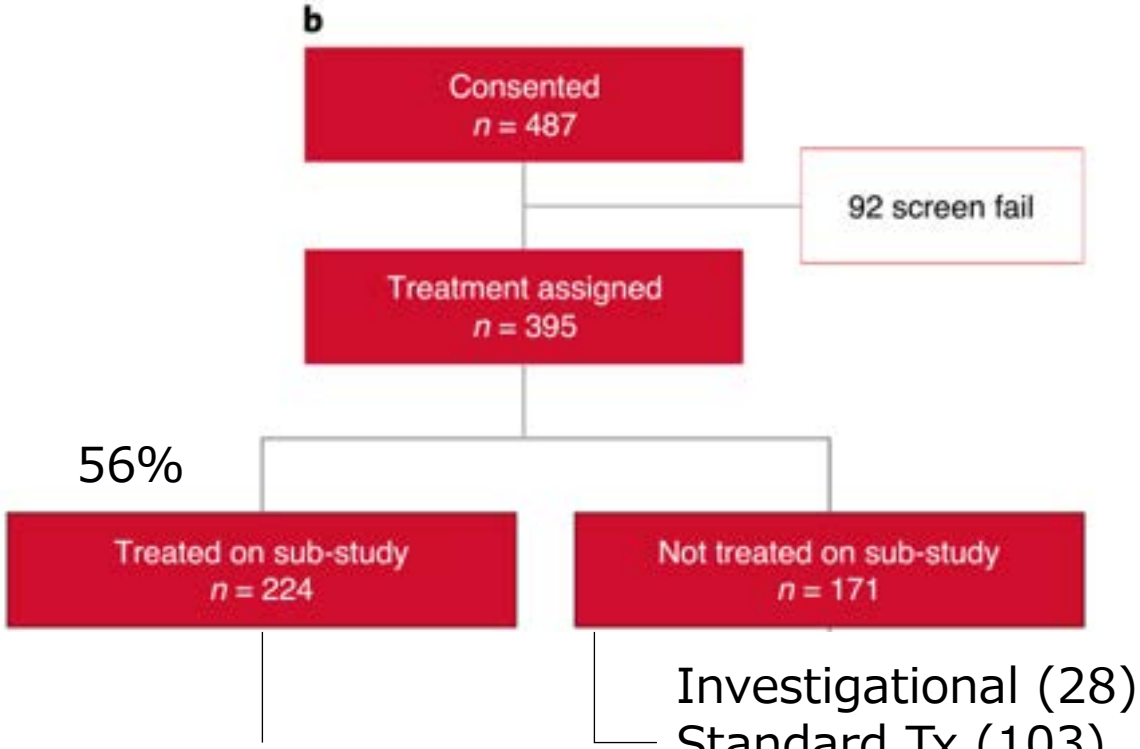
NEJM Evid 2022; 1 (7)

初発治療へのゲノム検査適用の妥当性

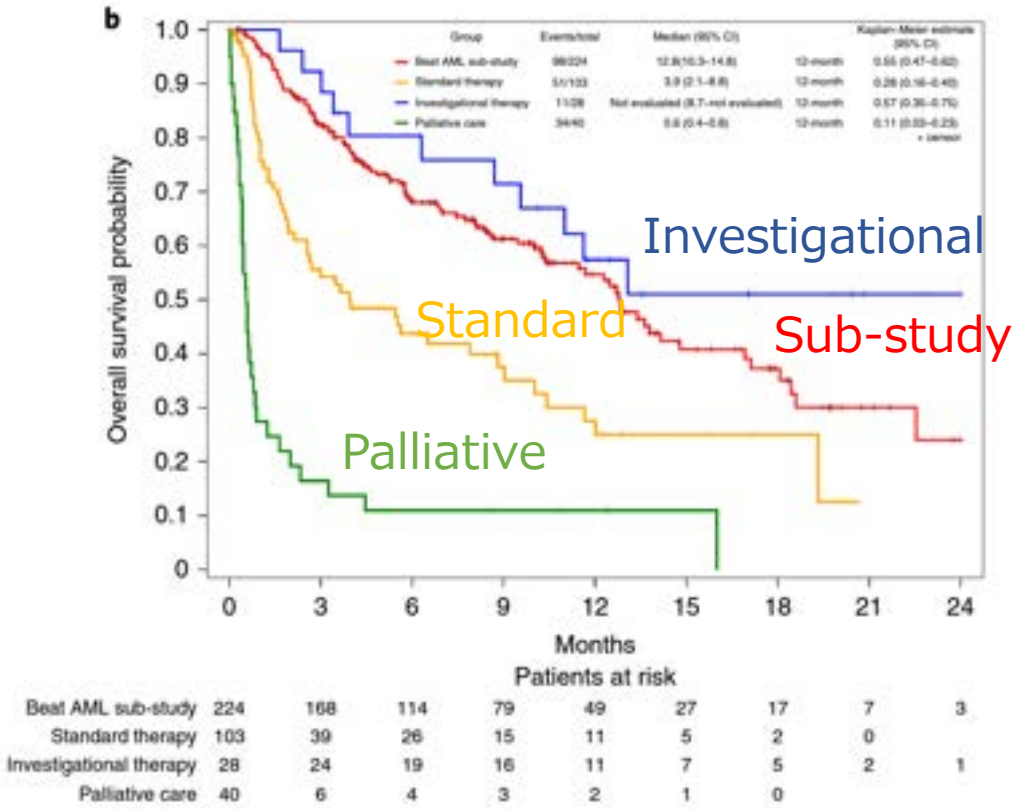
- Beat AML study:　初発治療へゲノム検査の結果を応用

NATURE MEDiCiNE | VOL 26 | DECEMBER 2020 | 1852–

- 60歳以上の初発AMLの患者にゲノムプロファイルを施行（**7日以内に返却**）



変異プロファイルに基づいて
11の試験のいずれかに参加



初発治療へのゲノム検査適用の妥当性

- Beat AML study:　初発治療へゲノム検査の結果を応用

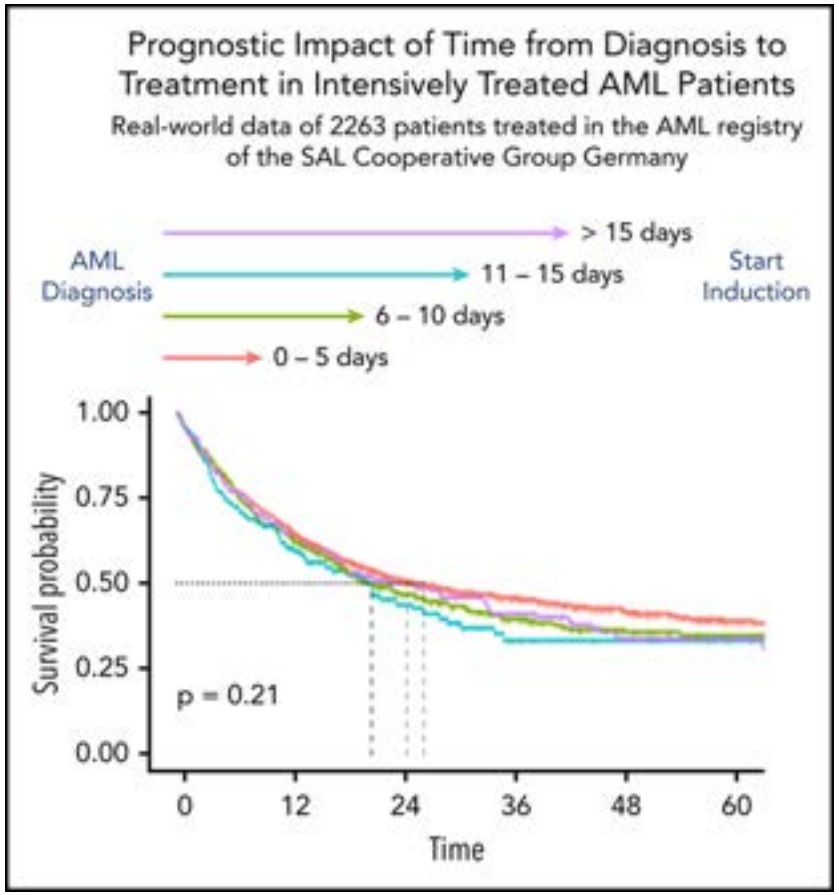
NATURE MEDiCiNE | VOL 26 | DECEMBER 2020 | 1852–

- 60歳以上の初発AMLの患者にゲノムプロファイルを施行（**7日以内に返却**）

c

GROUP, *n* (%)	PRIORITIZED SCHEMA (*n* = 395)
Core binding factor	9 (2.3)
NPM1+ *FLT3*-ITD WT	46 (11.7)
MLL-rearranged	11 (2 .8)
IDH2+	45 (11.4)
IDH1+	23 (5 .8)
TP53+	76 (19.2)
TP53 complex karyotype (>3 abn)	31 (7.9)
FLT3-ITD+ or *FLT3*-TKD+	27 (6.8)
Hypermethylation*	49 (12.4)
Marker-negative	78 (19.8)

Turn around time (TAT)とFast track



TAT:　検査を提出してから返却されるまでの時間

TATには、検査実施体制のみならず、logisticsや、エキスパートパネルの開催頻度に依存する。特にエキスパートパネルの開催頻度が大きな規定因子となる。

造血器のような初発治療に影響する場合、TATの短縮は非常に重要。

遺伝子プロファイルを得るまでの2週間程度の治療の遅れは、全体の予後を悪化させない（左図　German Study Alliance Leukemia–Acute Myeloid Leukemia (SAL-AML)）
しかし、患者によっては2週間の遅れが問題となることもある。

TATの短縮のため、エキスパートパネルをスキップできる変異を***Fast track***として定義しておくことが有効である可能性がある。

Fast track変異の条件(案)

遺伝子検査の結果の信頼性が高く偽陽性・偽陰性である可能性が低い
臨床的意義が明確である　(特に治療方針に影響を与える)

Blood. 2020;136(7):823-830

造血器腫瘍におけるFast track

リアルタイムでのエキスパートパネルの開催を必要としない、持ち回り可能症例の要件

：令和４年３月３日の厚労省事務連絡

- 「次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス」におけるレビデンスレベルAの遺伝子異常（当該がん腫に対して国内承認薬、FDA承認薬、薬剤使用のガイドライン記載がある）
- 同ガイダンスにおけるレビデンスレベルRの遺伝子異常（薬剤耐性に関与していることが知られている）
- 高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）
- 高頻度腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）

日本血液学会造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインが提唱するFast track

- 19遺伝子：*ABL1, BRAF, CALR, CD79B, CSF3R, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, AK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, RHOA, SF3B1, STAT3*　：Hotspot変異をもつ持つものが多い
- 標的治療薬が存在する(PMDA/FDA)ものは *ABL1, BRAF, EZH2, IDH1, IDH2, JAK2*の6遺伝子のみ
- 多くは診断や予後予測に有用である
- MSI-High, TMB-Highは、評価しない

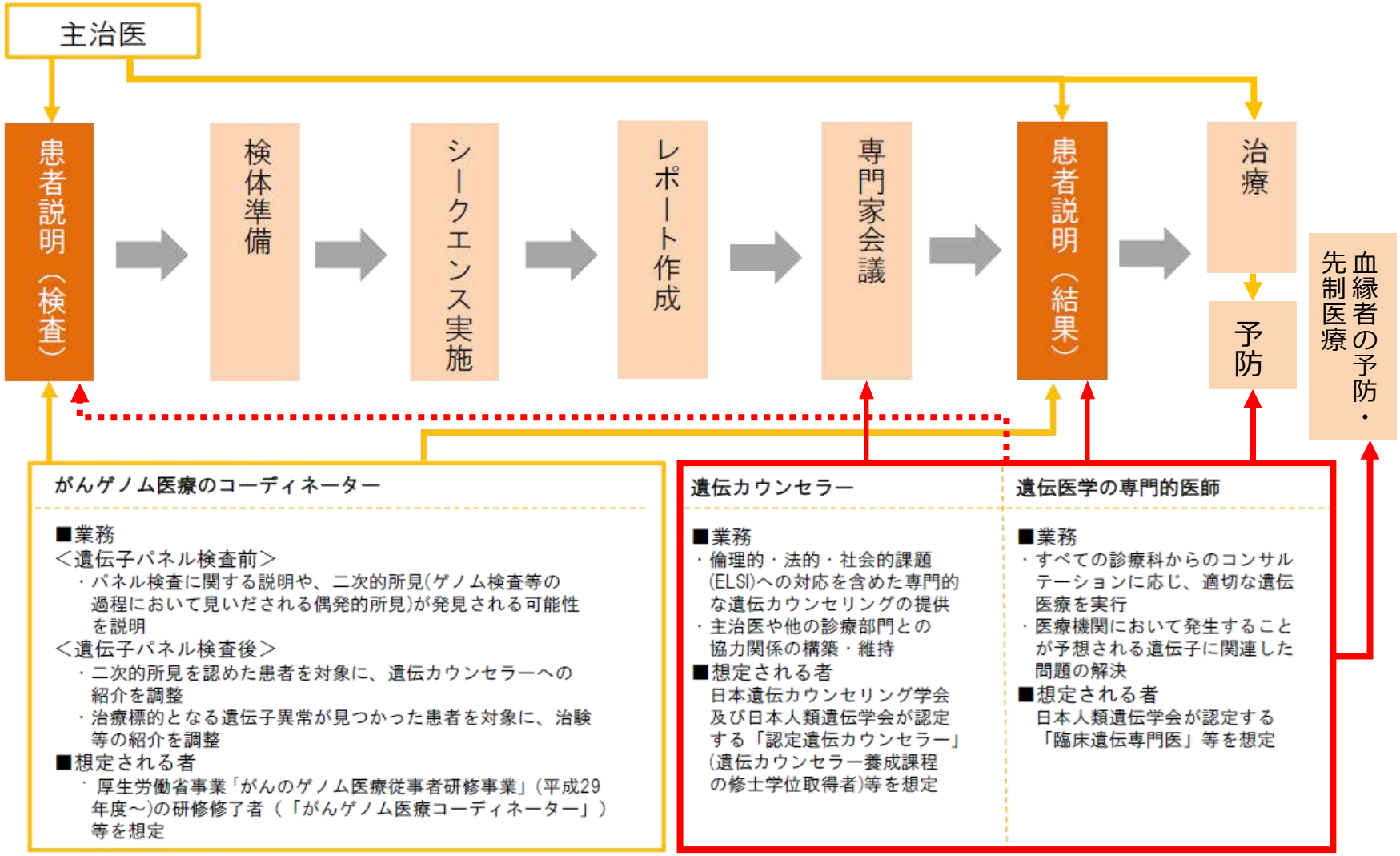
造血器腫瘍においては、パネル検査を治療選択の他にも診断や予後予測に活用することを目的とするが、Fast trackにおいても、治療選択にとどまらない活用を想定している

第 Ⅳ 章
二次的所見の検討

国立がん研究センター 中央病院　遺伝子診療部門 医長 **平田　真**
国立がん研究センター 中央病院　遺伝子診療部門 部門長 **吉田 輝彦**

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

遺伝子パネル検査に関わる医療従事者の役割



ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード平成29年度報告p.27を改変

がんゲノム解析に付随して検出される遺伝関連所見の用語の変遷

Incidental findings
偶発的所見

想定していなかった提供者および血縁者の生命に重大な影響を与える所見

Incidental findings/ Secondary findings
偶発的所見/ 2次的所見

Secondary findingsが偶発的所見の中に含まれる概念として登場
本来の検査や研究の目的とは異なるが**意図的に解析されて得られる**所見

Secondary findings
2次的所見

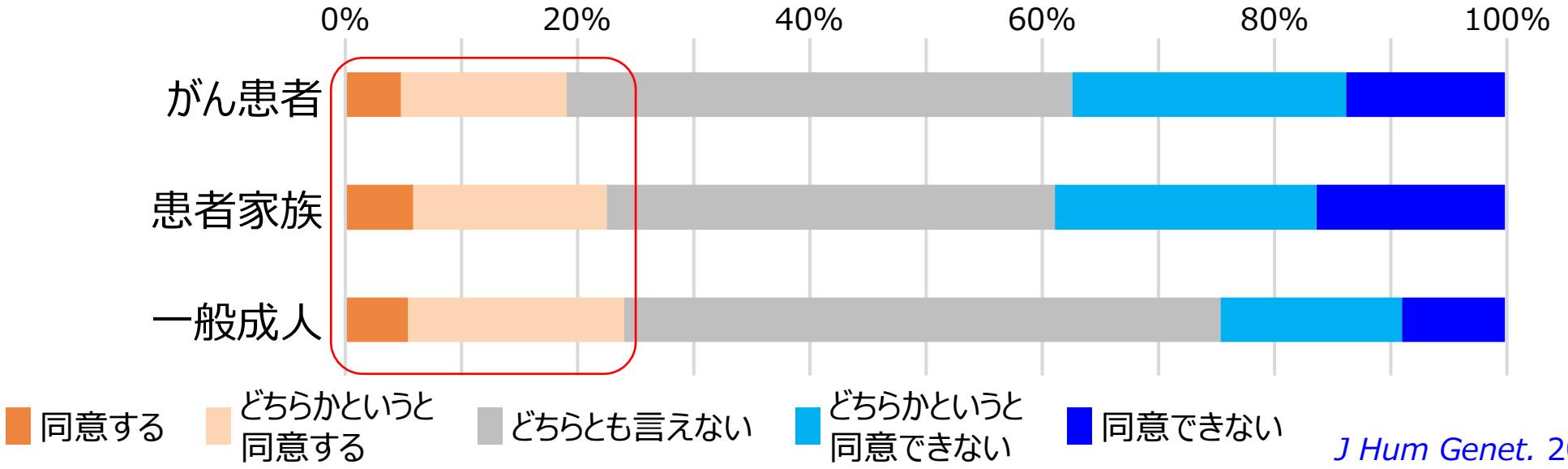
『偶発的所見』の場合、解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回る
ゲノム医療では解析対象となる遺伝子に対して**より能動的な対応を想定**
小杉班（AMED ⇒ 厚労科研）では、
「生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること」と定義

Germline findings
生殖細胞系列所見

生殖細胞系列における病的バリアントの所見ががん遺伝子パネル検査における**一次的所見としての側面**も持ち合わせている
家族歴や病歴からあらかじめ遺伝性腫瘍の可能性も疑われる場合
生殖細胞系列の一部の病的バリアントは治療標的となり得る場合

がん遺伝子パネル検査における遺伝に関する意識調査

Q. 次世代に遺伝する疾患の情報は**知りたくない**（本邦でのアンケート調査）



J Hum Genet. 2019;64:481-485.

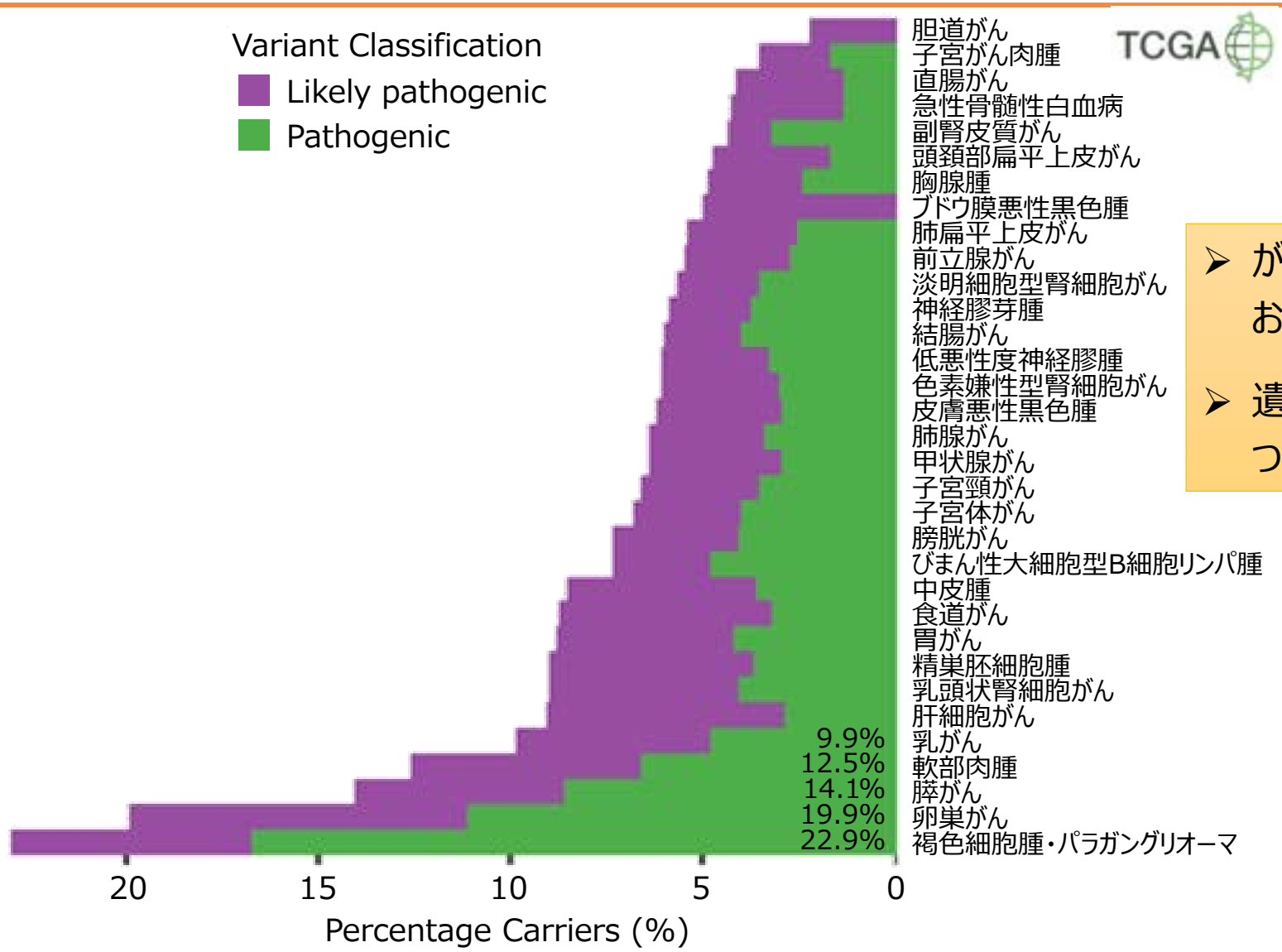
遺伝に関する情報について20%が知りたくない事に同意/どちらかというと同意している

遺伝性腫瘍の情報提供についての希望状況

保険診療上のがん遺伝子パネル検査において遺伝に関する情報について開示を希望しない選択をする患者は0.7%

2019年7月～2022年7月 自施設データ

がん種別の二次的所見検出頻度



- がん種ごとに遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的/おそらく病的のバリアントの検出頻度は異なる
- 遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患の検出頻度についてのエビデンスはほとんどない

Huang K-L, et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. Cell 2018;173:355-370.を改変

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

がん遺伝子パネル検査（保険収載）

	OncoGuide™ NCC オンコパネル システム	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル	GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム
一般的名称	遺伝子変異解析セット（がんゲノムプロファイリング検査用）	体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）	体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）	体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）	遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）
承認番号	23000BZX00398000	23000BZX00403000	30300BZX00074000	30300BZX00345000	30400BZX00155000
製造販売元	シスメックス(株)	中外製薬(株)	中外製薬(株)	ガーダントヘルスジャパン(株)	コニカミノルタREALM(株)
対象遺伝子数	124	324	324	74	737
融合遺伝子数	13	36	36	18	455
バイオマーカー検出機能	体細胞変異数：○ MSI-high：○	TMB：○ MSI-high：○	TMB：○ MSI-high：－	TMB：－ MSI-high：○	TMB：○ MSI-high：－
必要検体	4 mm×4 mm=16 mm^2 10 μm未染色スライド5枚 又は5 μm未染色スライド10枚	5 mm×5 mm=25 mm^2 4～5 μm 未染色スライド10枚 HE染色スライド1枚	末梢全血 8.5 ml 2本 セルフリーDNA抽出用採血管	全血 10 ml 2本	4 mm×4 mm=16 mm^2 10 μm未染色スライド8枚 又は5 μm未染色スライド16枚
腫瘍細胞割合	20%以上	最適：30%以上 最低：20%以上	–	–	20%以上
検体の種類	FFPE検体/血液	FFPE検体	血液	血液	FFPE検体/血液
生殖細胞系列バリアント	区別する	区別しない	区別しない	区別しない	区別する
生殖細胞系列解析対象遺伝子数	124	(germline由来の可能性:24遺伝子)	(germline由来の可能性:24遺伝子)	(germline由来の可能性:4遺伝子)	40

開示を検討する遺伝性腫瘍関連遺伝子の選定

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2_20231003) ：57遺伝子

AAA

- 我国で病的バリアント保持者に対する診療方針のガイドラインが存在する

APC *BMPR1A* *BRCA1* *BRCA2* *MEN1* *MLH1* *MSH2* *MSH6* *PALB2* *PMS2* *PTEN*
RB1 *RET* *SMAD4* *STK11* *TP53* *VHL*

AA

- ACMG SF v3.2 の中の遺伝性腫瘍原因遺伝子
- NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で一致して開示推奨されているもの

ATM *BAP1* *BARD1* *BRIP1* *CDH1* *EPCAM** *FH* *FLCN* *MAX* *MET* *MUTYH*
*NF1** *NF2* *POLD1* *POLE* *RAD51C* *RAD51D* *SDHAF2* *SDHB* *SDHC* *SDHD* *TMEM127*
TSC1 *TSC2* *WT1*

* ACMG SF v3.1には非掲載

A

- NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で一致していないもの
- その他の遺伝子で主要論文で一致して開示推奨があるもの

CDKN2A *CHEK2* *DICER1* *HNF1A* *SDHA* *SMAD3* *SMARCB1* *TGFBR1* *TGFBR2*

B

- 一部の論文のみで開示推奨のあるもの

CDK4 *NTHL1* *POT1* *PTCH1* *SMARCA4* *SUFU*

紫字：5つのCGP検査すべてに搭載
緑字：4つのCGP検査に搭載
青字：3つのCGP検査に搭載
赤字：FoundationOne CDx、FoundationOneLiquid CDxに搭載
橙字：GenMineTOPに搭載 (生殖細胞系列報告対象)
黒字：GenMineTOPに搭載 (体細胞遺伝子変異報告対象)
下線：ver3.1から追加／変更のあった遺伝子

https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Potentially_Actionable_SF_Gene_List_Ver4.2_20231003.pdf

ACMG SF v3.2 遺伝子リスト (遺伝性腫瘍)

遺伝性腫瘍関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
家族性大腸腺腫症	*APC*	AD
家族性甲状腺髄様癌（MEN2)	*RET*	AD
遺伝性乳癌卵巣癌	*BRCA1*	AD
	BRCA2	AD
	PALB2	AD
遺伝性パラガングリオーマ褐色細胞腫症候群	*SDHD*	AD
	SDHAF2	AD
	SDHC	AD
	SDHB	AD
	MAX	AD
	TMEM127	AD
若年性ポリポーシス症候群	*BMPR1A*	AD
	SMAD4	AD
リー・フラウメニ症候群	*TP53*	AD

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
リンチ症候群	*MLH1*	AD
	MSH2	AD
	MSH6	AD
	PMS2	AD
多発性内分泌腫瘍I型	*MEN1*	AD
MUTYH関連ポリポーシス	*MUTYH*	AR
神経線維腫症2型	*NF2*	AD
ポイツ・ジェガース症候群	*STK11*	AD
PTEN過誤腫症候群	*PTEN*	AD
遺伝性網膜芽細胞腫	*RB1*	AD
結節性硬化症	*TSC1*	AD
	TSC2	AD
フォンヒッペルリンドウ症候群	*VHL*	AD
WT1関連ウイルムス腫瘍	*WT1*	AD

- 家族歴や病歴からは想定されなかった遺伝性腫瘍が判明する可能性もある

ACMG SF v3.2 遺伝子リスト (遺伝性腫瘍以外)

遺伝性心血管疾患関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
Aortopathies	*FBN1*	AD
	TGFBR1	AD
	TGFBR2	AD
	SMAD3	AD
	ACTA2	AD
	MYH11	AD
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	*PKP2*	AD
	DSP	AD
	DSC2	AD
	TMEM43	AD
	DSG2	AD
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	*RYR2*	AD
	CASQ2	AR
	TRDN	AR
Dilated cardiomyopathy	*TNNT2*	AD
	LMNA	AD
	FLNC	AD
	TTN	AD
	BAG3	AD
	DES	AD
	RBM20	AD
	TNNC1	AD
Familial hyper-cholesterolemia	*LDLR*	SD
	APOB	AD
	PCSK9	AD
Hypertrophic cardiomyopathy	*MYH7*	AD
	MYBPC3	AD
	TNNI3	AD
	TPM1	AD
	MYL3	AD
	ACTC1	AD
	PRKAG2	AD
	MYL2	AD
Ehlers–Danlos syndrome, vascular type	*COL3A1*	AD
Long QT syndrome types 1 and 2	*KCNQ1*	AD
	KCNH2	AD
Long QT syndrome 3; Brugada syndrome	*SCN5A*	AD
LQTStypes14-16	CALM1	AD
	CALM2	AD
	CALM3	AD

遺伝性代謝疾患関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
Biotinidase deficiency	*BTD*	AR
Fabry disease	*GLA*	XL
Ornithine transcarbamylase deficiency	*OTC*	XL
Pompe disease	*GAA*	AR

その他の遺伝性疾患関連遺伝子

遺伝性疾患	原因遺伝子	遺伝形式
Hereditary hemochromatosis	*HFE*	AR
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	*ACVRL1*	AD
	ENG	AD
Malignant hyperthermia	*RYR1*	AD
	CACNA1S	AD
Maturity-onset diabetes of the young	*HNF1A*	AD
RPE65-related retinopathy	*RPE65*	AR
Wilson disease	*ATP7B*	AR
Hereditary TTR amyloidosis	*TTR*	AD

- 全ゲノム解析において検出の可能性あり
- 説明同意文書の内容、同意状況で開示を検討する
- リスト外の遺伝子についても今後の開示が検討される

開示を検討する遺伝子(遺伝性疾患)の選定

【全般】

- 同意取得時の説明文書や開示希望に基づいて二次的所見の開示対象とする遺伝子の範囲を検討する
- 遺伝性疾患における開示の是非は当該疾患の浸透率、重篤性、アクショナビリティ（有効な対処方法の有無）を基に検討される

【腫瘍関連】

- WGS解析ではモデル説明同意文書*を元に、遺伝性腫瘍についての結果開示が検討されている
- 病歴、家族歴からは想定し得ない遺伝性腫瘍が判明する場合もある
- ガイドライン、エビデンスに基づいて小杉班の開示推奨度などを参照しながら開示対象遺伝子を選定する

【非腫瘍関連】

- 腫瘍以外の遺伝性疾患関連遺伝子についても解析・開示が議論されている
- 特にアクショナビリティを考慮されたACMG SF listの掲載遺伝子は優先度が高い
- 遺伝子ごとにバリアントの評価方法が異なることがあり、各疾患の専門家によるバリアント評価も必要となる

（機能喪失型が予測されるバリアントは症例当たり数十個程度検出されるが、全てが疾患に結びつく訳ではない）

- バリアント評価、開示の是非、開示後の対応について各疾患の専門家（循環器、神経、代謝など）も参加するmulti-disciplinary expert panelによる検討が必須である

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

ゲノム解析データから評価対象バリアントの抽出

FASTQ
↓ BWA+GATK
BAM
↓ HaplotypeCaller
VCF
↓
Annotation
↓
Annotated VCF
↓
Filtering
↓
Filtered/Annotated VCF
↓
開示対象バリアントの抽出
↓
Report

入門編第IV章「がんゲノムデータの1次解析」を参照

入門編第V章「1次解析から得られた結果の臨床的な意義づけ」を参照

WGS解析では、一般集団データベースで1%未満のアレル頻度のshort variant（SNVs＋short indels)が、100,000件近く検出される

同意状況、バリアント評価方法等に即したフィルタリングが必要:
- 対象遺伝子 (二次的所見患者開示推奨度別リスト、ACMG SF v3.2 list,…)
- ゲノム領域（exon, intron, promoter,…)
- バリアントタイプ（stop-gain, frameshift, …)
- 既存データベースにおける評価 (ClinVar, HGMD,…)
- in silico予測ツールにおける評価 (Polyphen2, SIFT, SpliceAI, …）など

C-CATの臨床情報収集項目（EP前まで）

大区分	小区分	項目
基本情報等	症例基本情報	患者識別ID、EP依頼先病院コード、連携病院コード、性別、生年月日、年齢、がん種区分（OncoTree）など
	同意情報	同意日、直接個人を特定できない情報やゲノムデータ等の提供の同意、がんに関する遺伝の情報提供、提供された情報・ゲノムデータ等の第三者提供への同意、代諾者
	登録情報	登録ID、登録日
検体情報	検体情報	検査区分、検査種別、検体識別番号、検体種別、腫瘍細胞含有割合、検体採取日、検体採取方法、採取部位、解析不良の有無など
患者背景情報	患者背景情報	病理診断名、診断日、喫煙歴（有無/喫煙年数/1日の本数）、アルコール多飲の有無、ECOG PS、重複がん（有無/部位/活動性）、多発がん（有無/部位/活動性）、家族歴（有無/続柄/がん種/罹患年齢）
がん種情報	がん種情報	登録時転移（有無/部位）、 （特定のがん種において）遺伝子検査結果（*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *HER2*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *gBRCA1/2*など）
薬物療法 (EP前)	薬物療法 (EP前)	薬物療法実施の有無、治療方針、治療ライン(1次/2次/3次/…)、実施目的(根治/緩和/その他)、実施施設、レジメン名、薬剤コード、薬剤名、投与開始日、投与終了日、継続中、終了理由、最良総合効果、Grade3以上の有害事象の有無など
	有害事象	有害事象名、発現日、最悪Grade

バリアント評価のために収集するデータ

【Filtered/Annotated VCFファイル】

- バリアント情報
  (遺伝子名、genome position、rs number、VAF
  reference allele、 alternate allele、HGVS, …)
- 変異重篤度予測ツール情報
  (SIFT, LRT, MutationTaster,…)
- 疾患データベース
  (ClinVar, HGMD)
- バリアント頻度データベース
  (ToMMo, GEM_J_WGA, ExAC, gnomAD, HGVD,…)

【臨床情報ファイル】

- 性別
- 登録時/診断時/手術時年齢
- 二次的所見についての開示希望状況
- がん種（組織型情報）
- gBRCA1/2情報ほか過去の遺伝学的検査結果
- 喫煙歴
- アルコール多飲歴
- 重複がん
- 多発がん
- 家族歴

【その他データベース、論文データ等】

- BiobankJapan登録症例を用いたCase-Control Study
  (乳がん、前立腺がん、膵がん、大腸がん、腎がん、悪性リンパ腫、…)

生殖細胞系列バリアントの評価

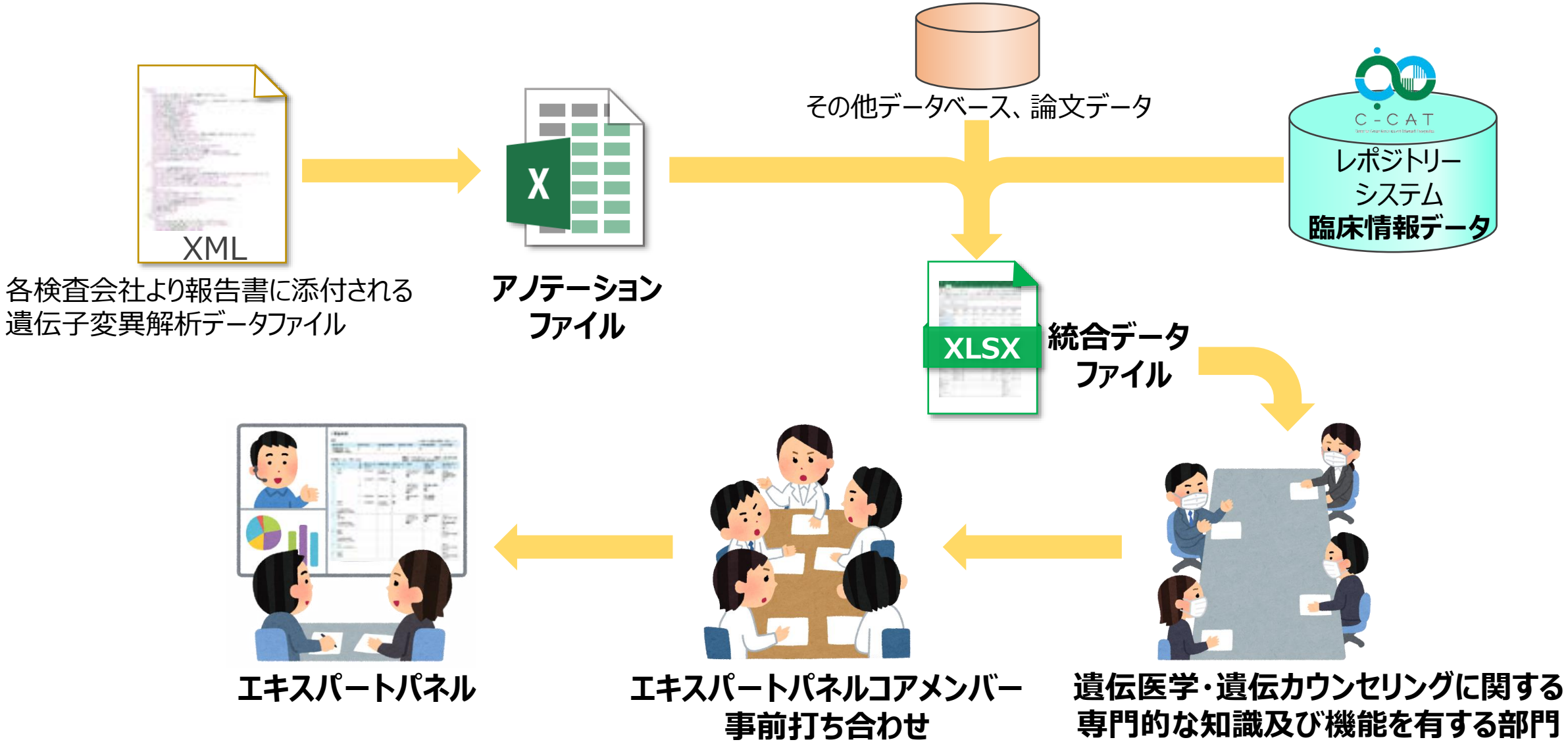
ACMG/AMP ガイドライン

	Benign		Pathogenic			
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in *trans* with a dominant variant BP2 Observed in *cis* with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

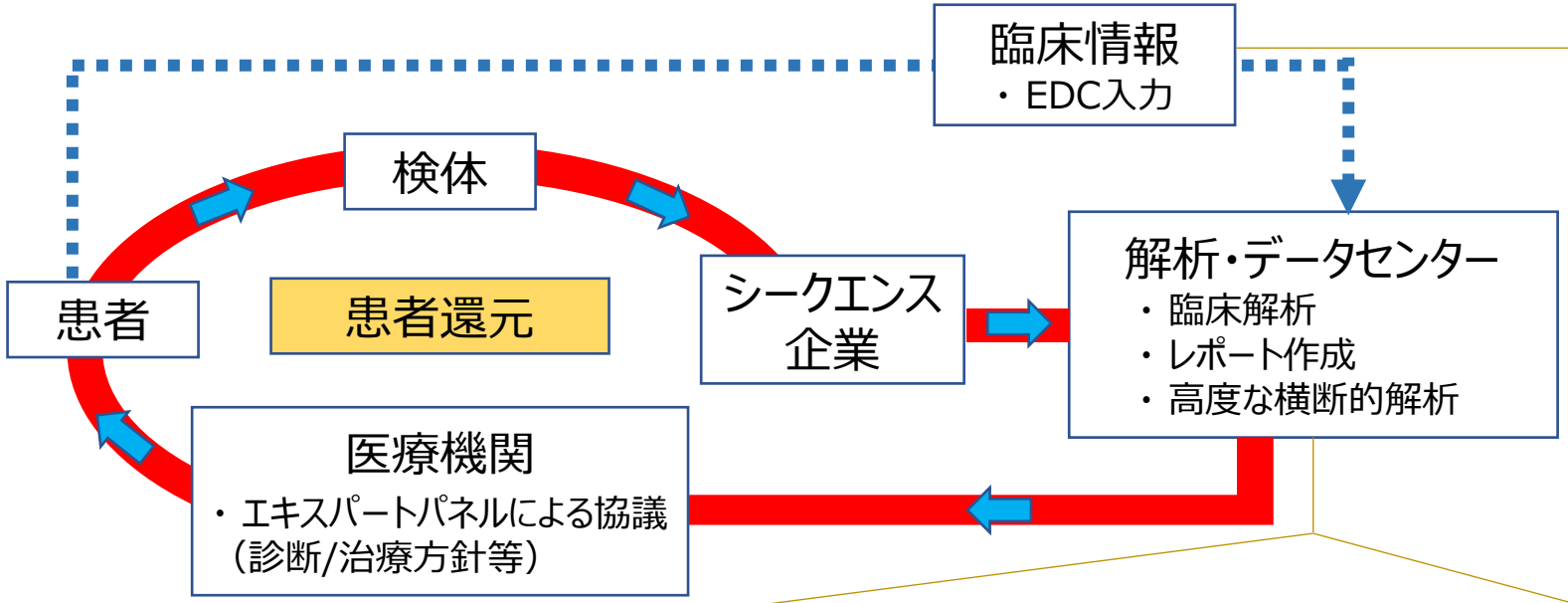
Pathogenic
Likely Pathogenic
Uncertain Significance
Likely Benign
Benign

実際の評価方法については、入門編第V章「1次解析から得られた結果の臨床的な意義づけ」を参照

保険診療がん遺伝子パネル検査における生殖細胞系列バリアント評価の流れ（例）



全ゲノム解析研究における生殖細胞系列バリアント評価の流れ



解析・データセンターにて作成されるレポートで付加されるアノテーション情報　（2022年9月現在検討段階）

- バリアント情報　(遺伝子名、genome position、VAFなど)
- 変異重篤度予測ツール情報 (SIFT, Polyphen2など)
- 疾患データベース　(ClinVarなど)
- バリアント頻度データベース (ToMMo, gnomADなど)

生殖細胞系列バリアント評価のために有用と考えられるEDC入力項目

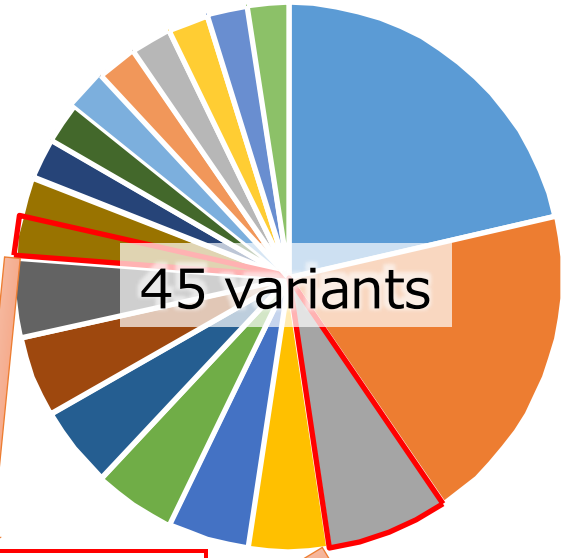
- 年齢
- 性別
- 身長
- 体重
- がん種情報
- 同意情報
- 病理診断名
- 喫煙歴（喫煙年数、1日の本数）
- アルコール多飲の有無
- 既往歴・併存疾患
- 造血幹細胞移植歴
- 重複がん
- 多発がん
- 家族歴（続柄、がん種、罹患年齢）

など

全ゲノム解析における二次的所見検出の実際

全ゲノム解析を実施した597症例	
軟部肉腫	142症例
肺癌	107症例
大腸癌	78症例
：	：
(希少がん 248症例を含む)	

生殖細胞系列解析対象遺伝子：178遺伝子	
がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト	55遺伝子
ACMG SF list (遺伝性腫瘍関連)	29遺伝子
NCCオンコパネル解析対象遺伝子	124遺伝子
：	(重複あり)
(確認検査が可能な遺伝子を中心に選択)	
+ACMG SF list v3.2における遺伝性腫瘍以外の53遺伝子	



確認検査の結果、
擬陽性と判明
(3 variants)

遺伝性腫瘍関連遺伝子

BRCA1 *BRCA2* *BRIP1* *APC* *MSH6*
PMS2 *POT1* *RAD51C* *SDHB* *TP53*
ATM *BARD1* *CDK4* *FLCN* *NF1*
PALB2 *POLH* *RB1*

41/597 (**6.9%**) の症例で42病的バリアントを検出

遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患関連遺伝子

3/597 (**0.5%**) の症例で3病的バリアントを検出

二次的所見評価のポイント (1)

● 遺伝性腫瘍を疑う臨床的背景の確認

- ✓ 遺伝性腫瘍の臨床的診断基準・検査基準を満たす状況か？
- ✓ 若年発症か？
- ✓ 家族歴に遺伝性腫瘍の関連がんの集積はないか？
- ✓ 多発/重複がんか？
- ✓ 希少がん罹患か？
- ✓ がん以外に他の疾患罹患歴や身体的特徴はないか？

➢ 解析方法によって病的バリアントが検出されていない可能性もあり、臨床・病理所見から遺伝性腫瘍を疑うケースも存在

二次的所見評価のポイント (2)

● バリアントの評価

- ✓ ACMG/AMPガイドラインに準じてPathogenicityを評価する
- ✓ 一部のTranscript variantにのみ影響が生ずるバリアントか？
- ✓ 構造バリアントや非コード領域、イントロン領域のバリアントでは（可能なら）RNA seq等のデータも評価
- ✓ バリアントアレル頻度は？

- ➢ 遺伝子によってACMG/AMPガイドラインで示される基準の採用方法が異なる事がある
  (null variantが必ずしもPathogenicとなる訳ではない、など)
- ➢ マイナーなtranscript variantのみに影響がある場合もあり、遺伝子の機能欠失が生じない事がある
- ➢ 低アレル頻度（30%未満など）で検出されている場合はモザイク変異の可能性もある
  (全ゲノム解析研究の生殖細胞系列の読取深度は平均30xが目標であり判断が難しいこともある)
- ➢ 全ゲノムデータは精度管理が十分とはいえず、**検証検査が必須**（次頁参照）
  (開示対象とする遺伝子、バリアントは検証検査が可能なものに限るべき)

全ゲノム解析結果に対する検証検査の必要性

【全ゲノム解析データの精度管理＊】

- 解析受託機関ではISO9001、衛生検査所の公的な製造管理承認など一定の精度管理が求められている
- 臨床検査グレードの試薬、機器が用いられているとは限らない（Research Use Onlyでの試薬、機器が用いられている）
- 核酸抽出等は各研究機関で実施

＊ AMED革新がん（R3-4年度）における精度管理

「医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）」の示す
検体検査の精度確保が十分とはいえない

【臨床検査としての検証検査】

検査方法	保険収載の有無	検出可能な遺伝子異常
がん遺伝子パネル検査	保険/非保険	SNV, short indel, CNV (一部)
遺伝性腫瘍(疾患)遺伝子パネル検査	非保険	SNV, short indel, CNV (一部)
*BRCA1/2, RET, MEN1, RB1, TSC1/2, NF1/2*遺伝子スクリーニング検査	保険/非保険	SNV, short indel, CNV
各遺伝子シングルサイト検査＊	非保険	SNV, short indel
各遺伝子MLPA	非保険	CNV
マイクロアレイ染色体検査	保険/非保険	CNV
G-band/SKY法	保険/非保険	染色体構造異常
FISH法	保険/非保険	染色体構造異常

＊ 検査会社により対応可能な遺伝子、領域は異なる

二次的所見評価のポイント (3)

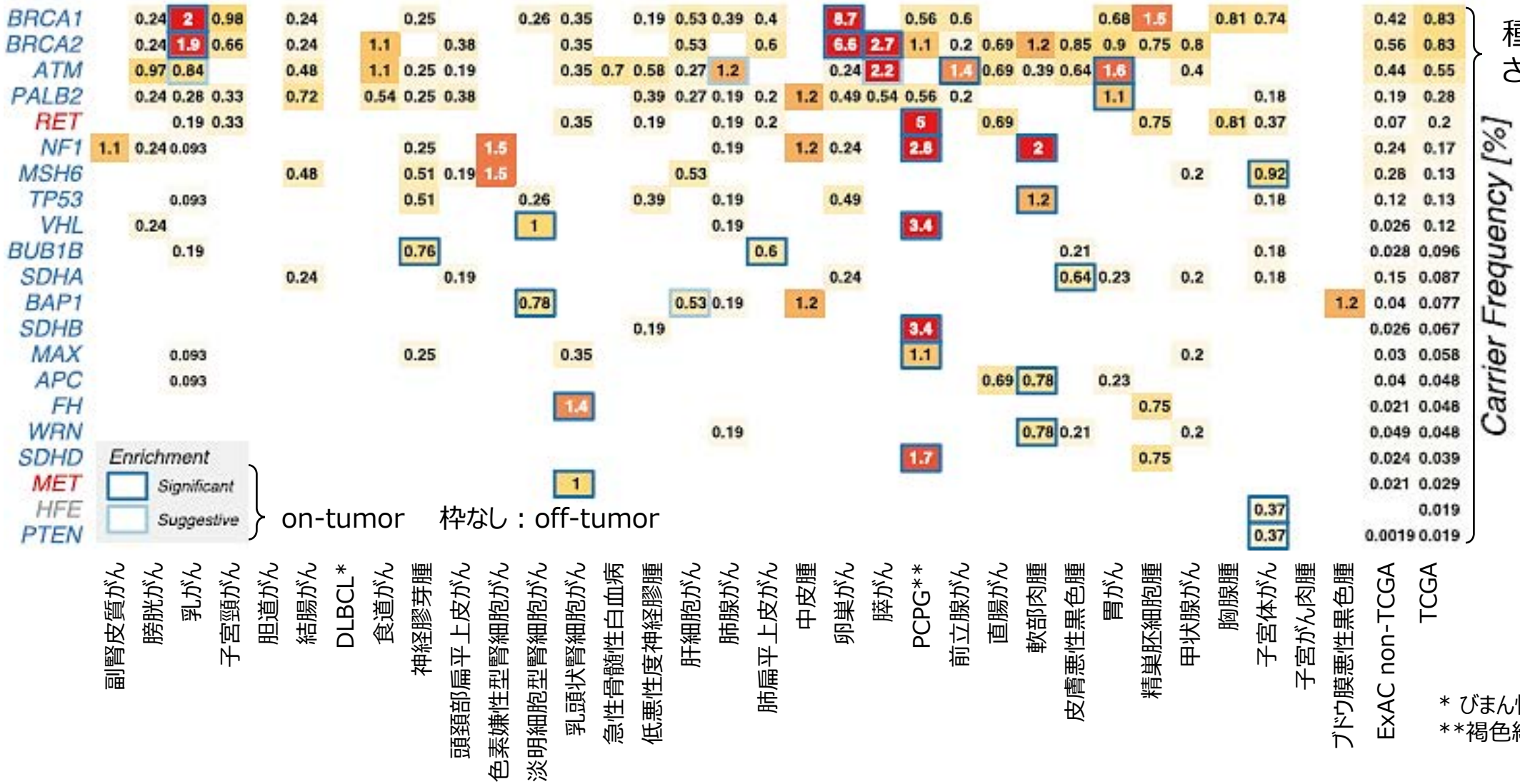
● **結果を開示する際に考えられる本人、家族への影響**

- on-tumorかoff-tumorか*？（次頁に参考資料）
- 関連疾患の重篤性、浸透率、対処法は？
- 本人の治療状況は？
- 家族の受け止めは？
- at riskと考えられる家族の状況は？

* on-/off-tumor: 解析対象の腫瘍と病的バリアントが検出された遺伝子との関連性が示されている/示されていない

- ➢ 想定外の遺伝性腫瘍 (遺伝性疾患)を開示する場合、本人、家族の受け止めが難しくなることもある
- ➢ 本人のアクショナビリティを念頭に置いた開示を検討する
- ➢ 本人の治療が優先される状況の場合、遺伝についての情報開示が困難なことがある
- ➢ 本人の状況によっては家族への開示となる場合もある
- ➢ 対応が必要となる可能性のある血縁者の把握も必要

(資料) on-/off-tumorで検出される病的バリアント



種々のがん種で検出される可能性

* びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
**褐色細胞腫・パラガングリオーマ

Cell 2018;173:355–370より一部改変

- ✓ はじめに
- ✓ 二次的所見評価の対象とする遺伝子
- ✓ エキスパートパネルにおける二次的所見評価
- ✓ 二次的所見結果開示の際の遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングは，疾患の遺伝学的関与について，その医学的影響，心理学的影響および家族への影響を人々が理解し，それに適応していくことを助けるプロセスである

このプロセスには，

1）疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈

2）遺伝現象，検査，マネージメント，予防，資源および研究についての教育

3）インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択），およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング

などが含まれる

※ 遺伝子検査を行うだけのための外来ではない
※ 遺伝に関する情報を、正しく知っていただくことが大事

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」
（2022年3月改訂）

二次的所見が得られることの利益と不利益

- がん発症リスクを知ることで、十分な検診（サーベイランス）が可能
- 予防的な治療や薬剤選択につながる
- 自分ががんになった理由がわかる（心理的適応）
- 血縁者にも遺伝的リスクを気づいてもらうことができる

：

- 他のがんの発症リスクについて新たな不安が生ずる
- 本来は不要であった検査や治療が行われる
- 保険、就職、結婚などにおける差別
- 血縁者関係が歪む

：

検査を受ける前、結果を聞く前から陽性/陰性だった時の状況を想像してもらう

迷ったら聞かないで後に改めて結果を聞くことも可能であることを伝える

遺伝情報の特徴

不変性

- 遺伝情報は生涯変化しない
- 一度知った後は、生涯その情報と付き合うことになる
- 遺伝情報を知るタイミングを検討することができる
- （結果の病的意義の判断が変わりうる）
- （医学・医療の進歩とともに臨床的有用性が変わりうる）

予測性

- 発症する前に将来の発症の可能性についてほぼ確実に予測することができる場合がある
- （発症の有無、発症時期や症状、重症度に個人差がありうる）

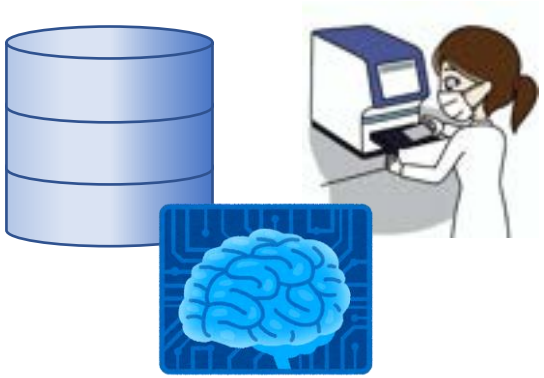
共有性

- 親、子、同胞など血縁者間で一部共有されている
- 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる

あいまい性

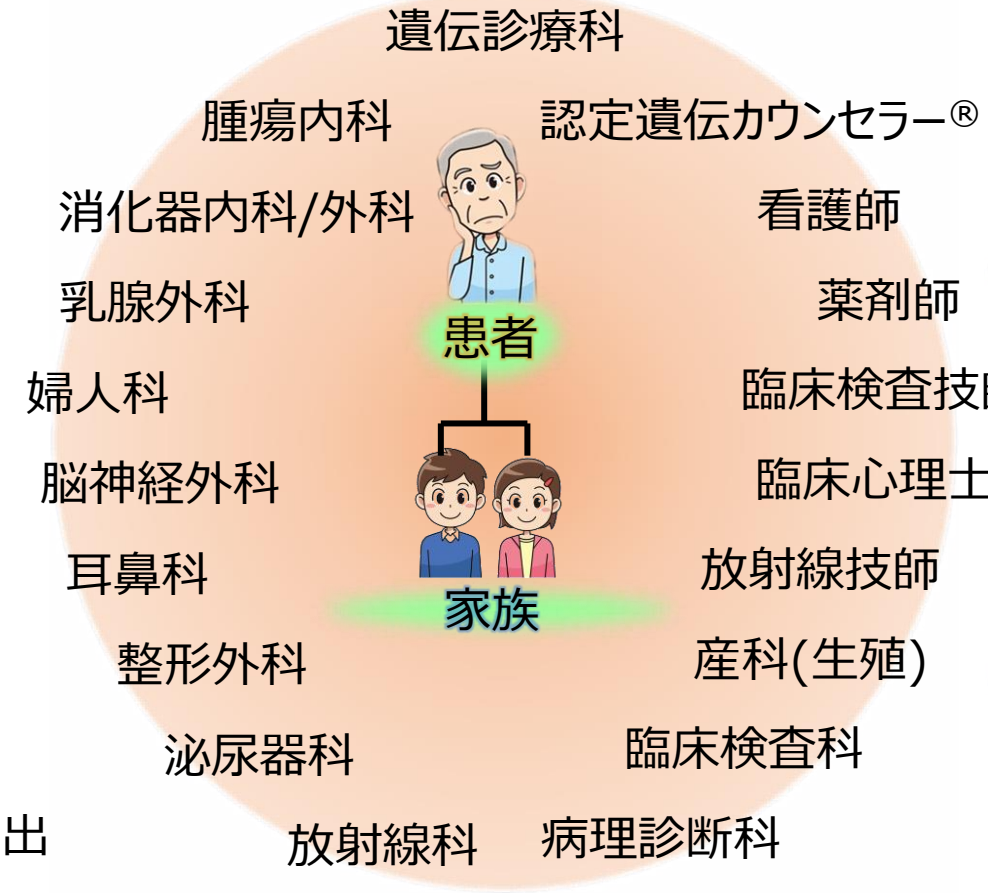
WGS解析時代の遺伝性疾患への対応

データベース、解析基盤の拡充
AIによるバリアント評価

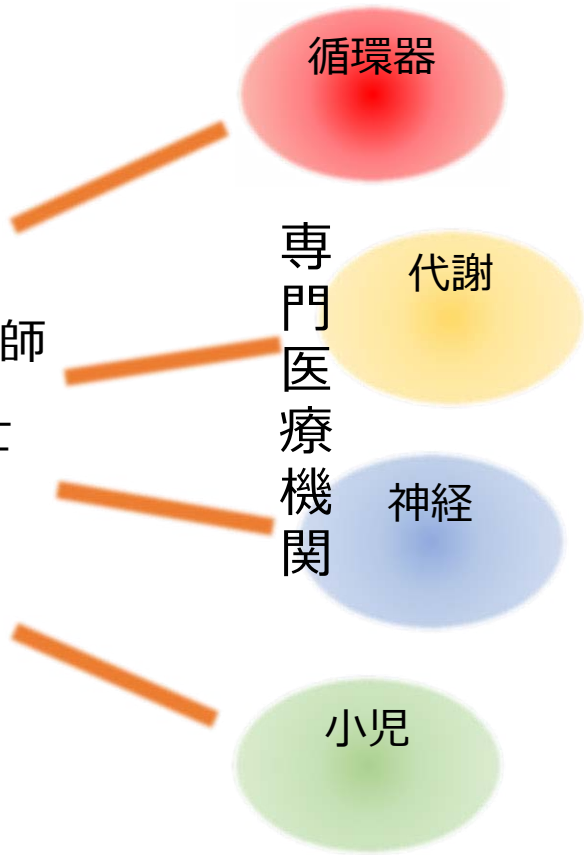


一般集団ゲノムデータベース
疾患関連バリアントデータベース
体細胞遺伝子変異データベース
検出バリアント確認のための解析系確立
非コード領域を含むバリアント機能解析
AIによるバリアント評価、病的バリアント抽出
AIによる治療薬選択、効果予測

遺伝性腫瘍Board
(院内多職種・多診療科連携)



多機関共同
エキスパートパネル



監修者

本テキストの監修者は下記の通りとなります。

監修者	所属	監修章
織田克利	東京大学大学院 医学系研究科 統合ゲノム学分野 教授	第1章-第4章
深田一平	がん研究会有明病院 ゲノム診療部、乳腺センター・乳腺内科	第1章-第4章