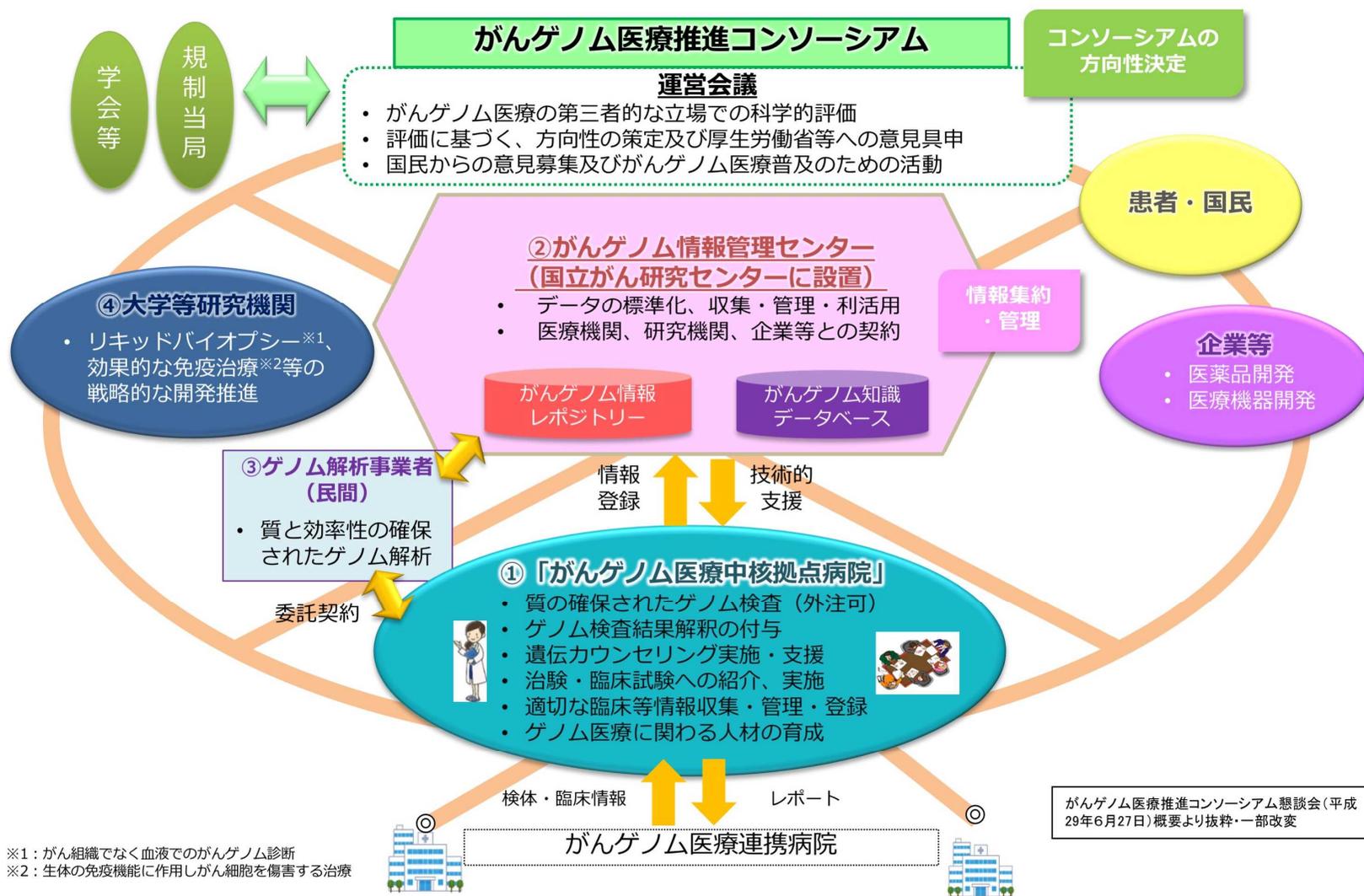


がんゲノム情報管理センターの進捗状況

間野 博行
がんゲノム情報管理センター長

がんゲノム情報管理センターの設置

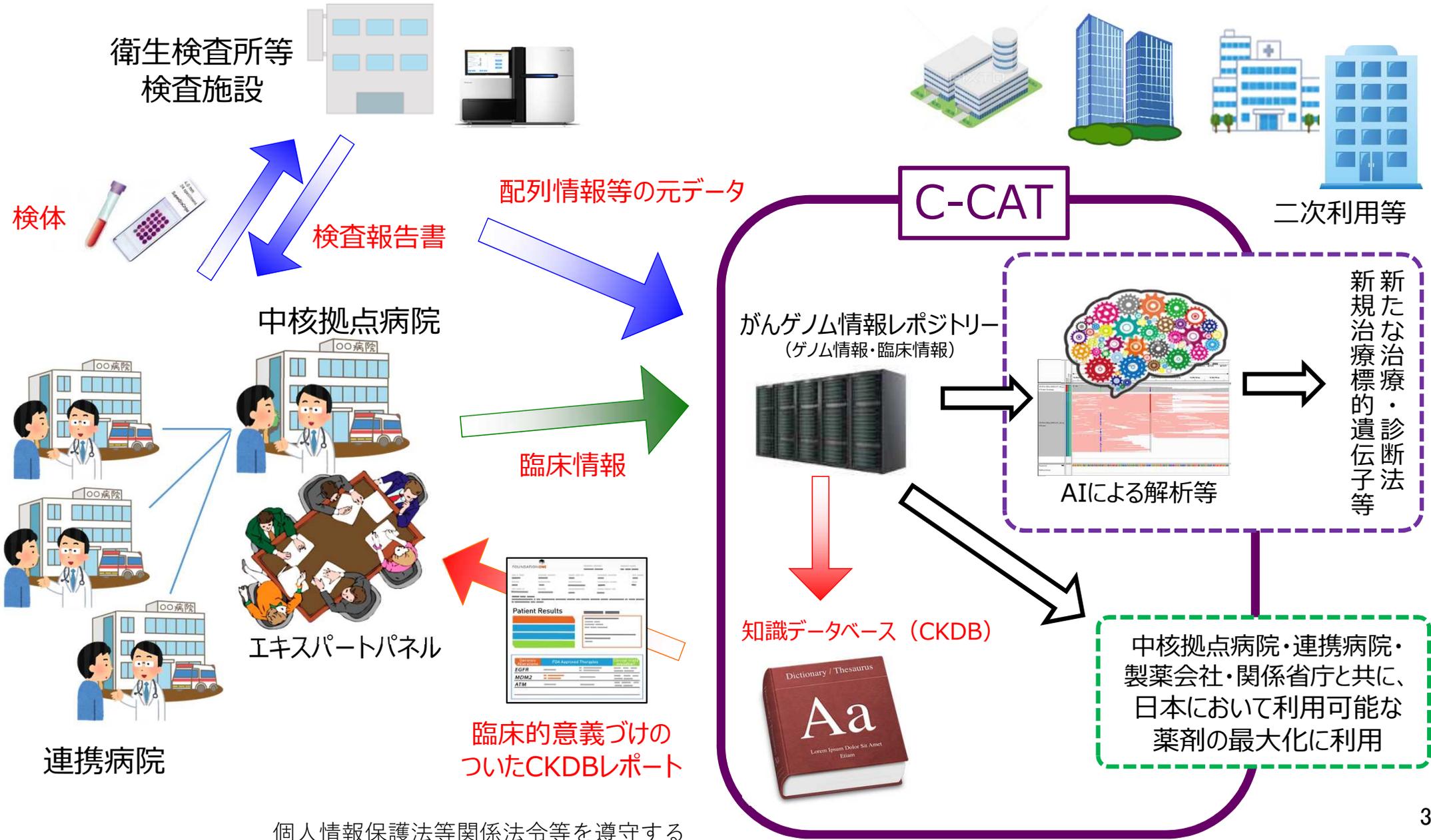
厚生労働省の「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」（平成29年6月27日とりまとめ）には、がんゲノム医療実用化に向けた工程として、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースである「がんゲノム情報レポジトリ（仮称）」を構築し、管理・運営する機関として「がんゲノム情報管理センター」を新たに設置する必要があるとされ、平成30年6月に国立がん研究センターにがんゲノム情報管理センターが設置されることとなった。



※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
 ※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

がんゲノム情報管理センター

(国立がん研究センターに設置：Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)



個人情報保護法等関係法令等を遵守する

がんゲノム情報管理センターの役割

1 がんゲノム診断の質の管理・向上

- 日本人の臨床・ゲノム情報を国内公的機関に確保し、ゲノム医療の精度管理、質の担保。我が国に至適化された知識データベースを作成、中核病院のエキスパートパネル活動に貢献
- 全国の集計データに基づくがんゲノム医療の国民への説明・行政等への報告・施策等の提言

2 情報の共有

- ゲノム中核拠点病院等の中でレポジトリデータベースの情報を適切な取り決めのもとに共有、よりよい保険医療に活用。

3 開発研究・臨床試験の促進

- 保険外併用療養、臨床試験・医師主導治験等の基盤データとして用い、日本において利用可能な薬剤の最大化に貢献
- 企業を含む創薬・個別化医療開発への利活用

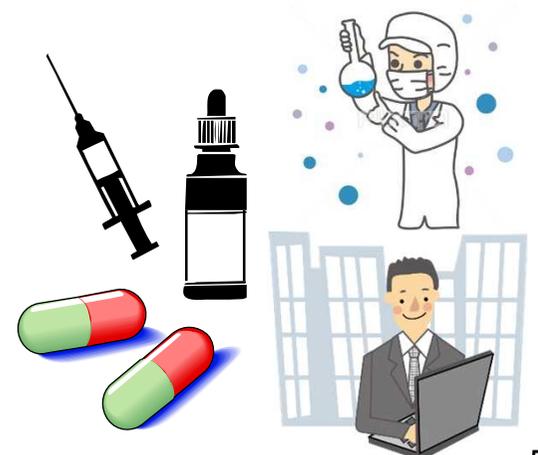
4 全ゲノム解析の医療応用に向けた検討・人材育成

③ 日本人がん患者に最適化されたゲノム医療の提供

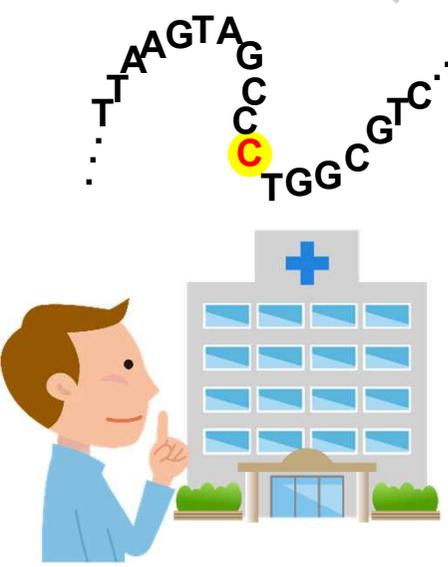


② そこでC-CATにゲノム情報に加え、日本の実地診療のデータや、日本の臨床試験の情報を集約

④ 日本人のデータに基づく創薬



① 遺伝子変異の意味づけを海外検査事業者や、海外データベース・文献だけに頼ると、日本人の情報が不足。



日本におけるがんの保険医療に必須の基盤情報となる

- ・分子標的薬を認可する際の医療経済予測、あるいは、日本人における遺伝性腫瘍の頻度予測など、様々な形で利用可能な貴重な基盤情報
- ・分子標的薬治験の日本への誘導効果

同じ配列データ (FASTQ) でも、変異コールのアルゴリズムにより、結果がかなり異なる

シーケンサーが出力するリードの塩基配列データ (+ 各塩基のquality情報)

FASTQファイル



リードをリファレンスゲノム配列にマッピングしたアラインメント情報

BAMファイル

Caller 1

Caller 2

Caller 3

Caller 4

VCF1

VCF2

VCF3

VCF4

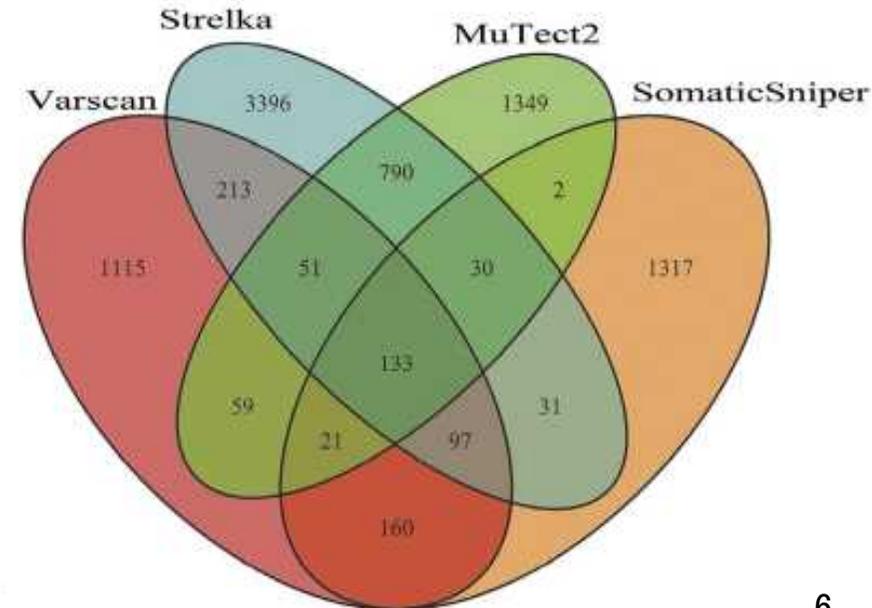
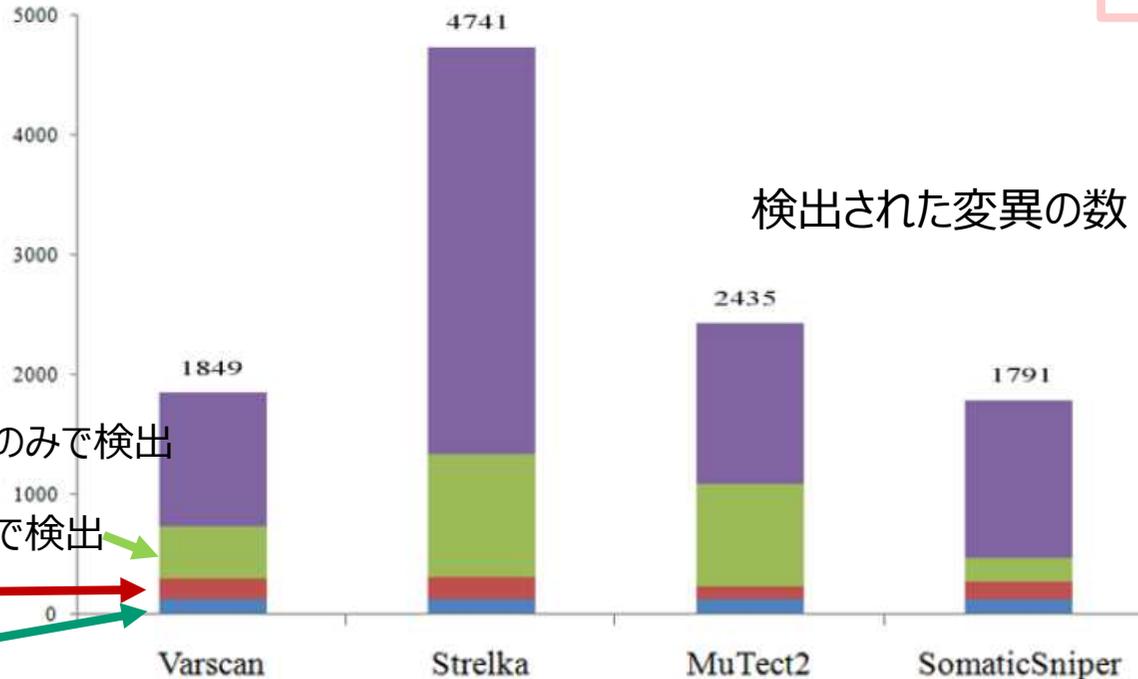
Variant Call Format :
ゲノム上の変異情報

- ゲノム解析の技術・DBは、まだまだ発展途上。
- 比較的単純な一塩基変異 (SNV) のコールでさえ、callerの違いにより、結果 (VCF) がかなり異なる！

個々のcallerで見ても、そのcallerでしか見つからない変異が半分以上

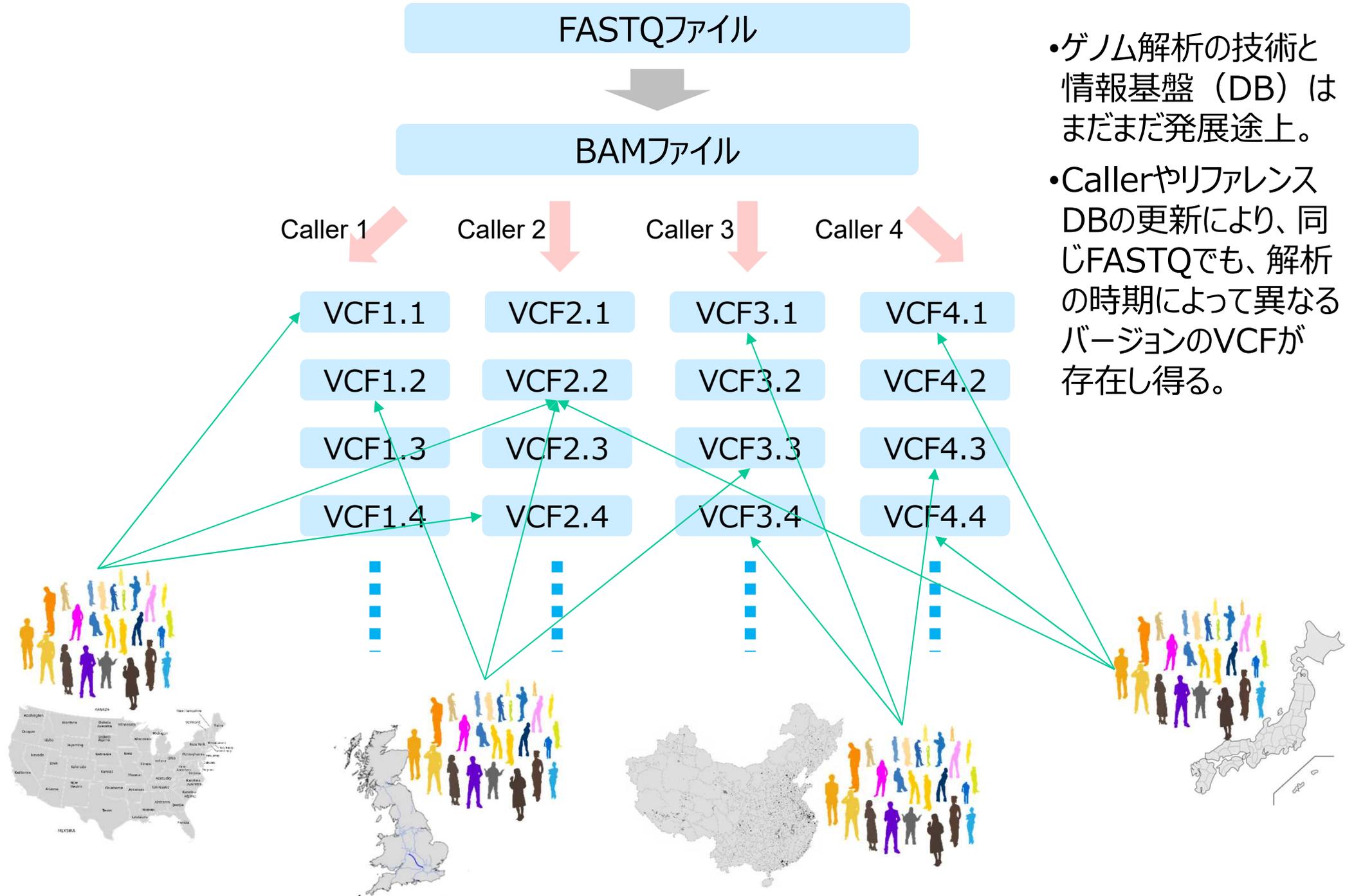
Cai L, et al.
Sci Rep 6:36540, 2016

代表的な4つの変異callerのいずれかで検出された全ての変異のうち、複数のcallerで共通に検出された変異は20%程度であった。



<https://www.nature.com/articles/srep36540>

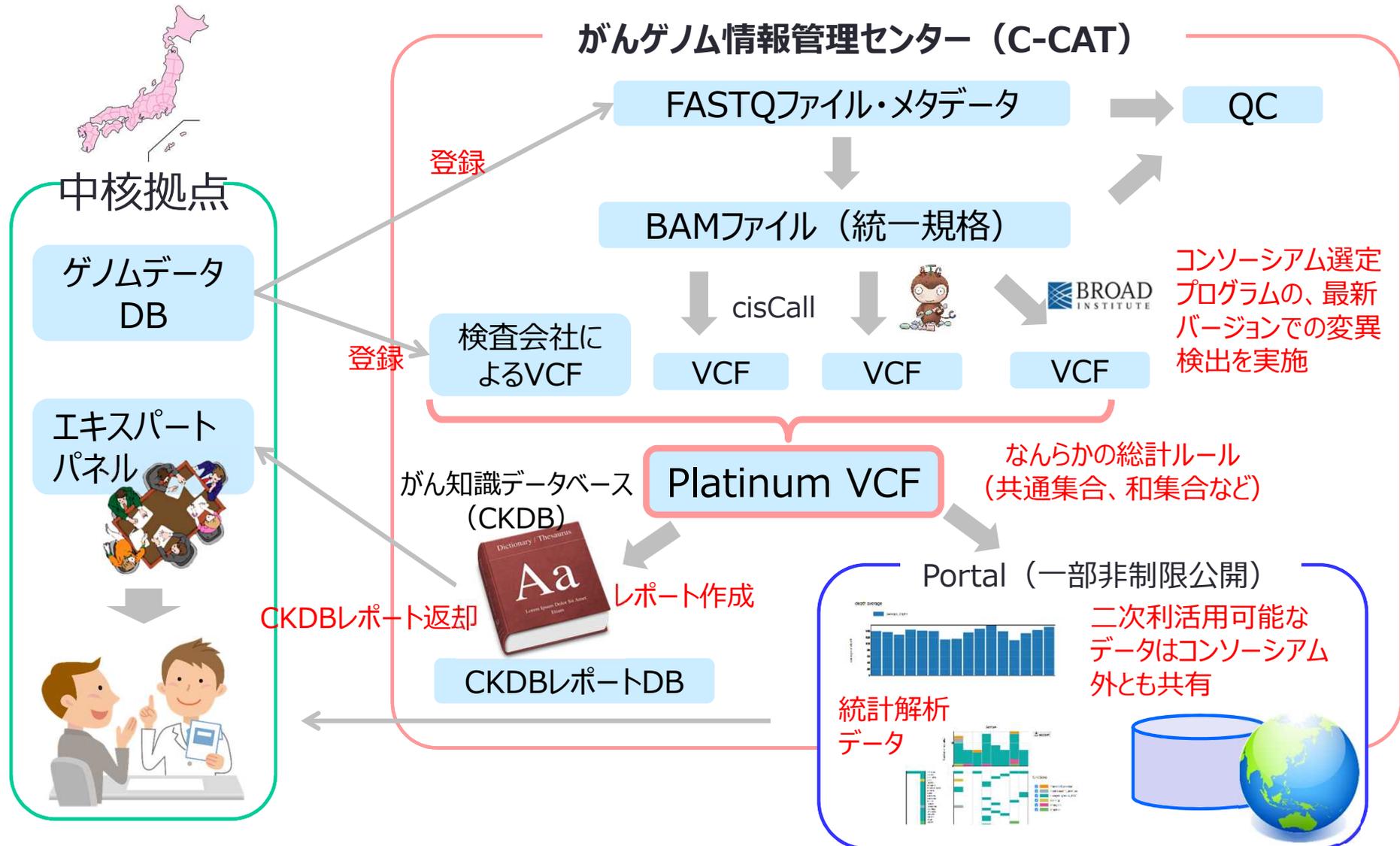
現状では、異なるアルゴリズムの異なるバージョンの日本人のデータが、世界の検査会社に散在するのみ



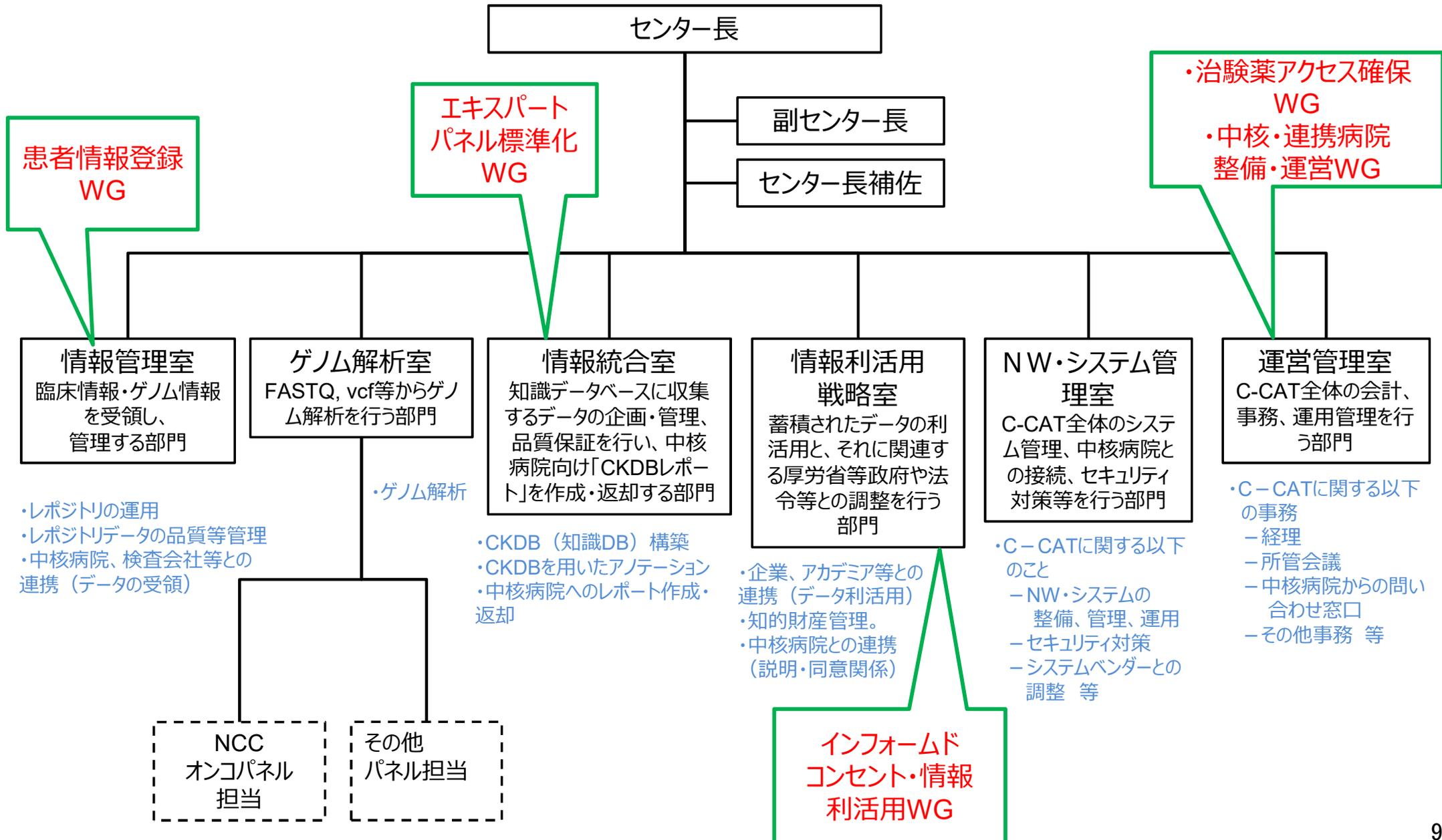
- ゲノム解析の技術と情報基盤（DB）はまだまだ発展途上。
- CallerやリファレンスDBの更新により、同じFASTQでも、解析の時期によって異なるバージョンのVCFが存在し得る。

C-CATの構想

- 1 当面は「検査会社によるVCF」を元にCKDBレポートを作成。
- 2 逐次、進化したプログラムによりFASTQから全データ再解析を行い、保険診療に役立てる。
- 3 第2段階として、最新のプログラムとC-CAT独自のプログラムで「Platinum VCF」を構築し、それに基づくCKDBレポートの作成を検討。



がんゲノム情報管理センター組織図



がんゲノム情報管理センター準備状況

	H29年度	H30年度			
		4-6	7-9	10-12	1-3
レポジトリDB	DBのプロトタイプ完成、 サーバーハードウェア 構築	ソフトウェア 仕様の確定・ 発注	開発		試運転
中核拠点側電子 カルテシステム	プロトタイプ完成	入力情報の 確定	開発	中核拠点側が行う実装 に関する技術支援等	
CKDB	知識DB用の保険収 載薬情報、治験情報、 文献情報等の収集	定期的なバージョンアップ & キュレーターチームの編成			
解析パイプライン 構築		想定されるパネルに対するパイプライン構築			試運転
中核拠点等との 情報連携 システム		中核拠点等からのデータ転送・参照システム、 C-CATからの報告書送付システムの構築			

▲
試運転

ゲノム医療に用いる遺伝子解析手法の検討

がん遺伝子パネル解析

保険医療としてゲノム解析を行う患者は化学療法を受ける患者を想定 ≡ 多くの患者が外科治療の適応にならず、病理診断目的の生検（バイオプシー）標本から作ったFFPEを解析に使う。高重複度シーケンスが必要 → **がん遺伝子パネル（100～500種類の遺伝子解析）は、がんゲノム医療の普及に適している**

長所 比較的安価、大型のコンピューター環境が不要
短所 新しいがん関連遺伝子の発見に限界

ホルマリンによってDNA/RNAが断片化。C→T置換エラーの増加

ホルマリン固定
パラフィン包埋検体
(FFPE)



新鮮凍結検体

良質のDNA/RNA



全ゲノムシーケンス解析に適した良質のゲノムDNAが得られる。がんゲノム医療中核拠点病院の要件に新鮮凍結検体の保存体制が明記。 → **開発研究を進め、新たな医療を患者さんに届ける**

長所 新しいがん関連ゲノム異常の同定。C-CATの臨床情報収集システムを使って解析することで、海外に比べて大きなアドバンテージ
短所 高価。大型のコンピューター環境・クラウドが必要

全ゲノムシーケンス解析