

がんに関する全ゲノム解析等の 推進に関する部会

2019年10月16日(水)

厚生労働省健康局 がん・疾病対策課

静岡がんセンター 山口 建

がん全ゲノム解析等の推進

- 意義・課題・海外状況 -

がんの全ゲノム解析等の推進(意義)

■臨床応用

- 日本人がん全ゲノムデータベースの確立
- がんゲノム診療への貢献

■研究・開発

- 研究開発(本態解明、診断・治療技術)
- がんの遺伝的素因の解明

がんの全ゲノム解析等の推進(課題)

- 海外先行事例・既報告データの活用
- 海外先行事例との差別化:「日本国民」
- 試料収集体制の構築:「FF?」
- 測定・解析体制の構築:「センター化?」
- がんゲノム診療技術の構築:「使い分け」
- 生命倫理的対応:「二次的所見」

海外の国家主導ゲノムプロジェクト

United Kingdom
Genomics England 2012-
100,000 Genomes: rare disease, cancer
£350M (USD\$485M)
Scottish Genomes £6M (USD\$8M)
Welsh Genomics for Precision Medicine
£6.8M (USD\$9M)
Northern Ireland Genomic Medicine
Centre £3.3M (USD\$4.6M)

Switzerland
Swiss Personalized Health Network 2017-2020
Infrastructure
CHF68M (USD69M)

France
Genomic Medicine Plan 2016-2025
Rare disease, cancer, diabetes €670M
(USD\$799M)

Estonia
Estonian Genome Project 2000 –
Infrastructure and population-based
cohort
2017: €5M for 100,000 individuals

Netherlands
RADICON-NL 2016-2025
Rare disease
Health Research Infrastructure

Finland
National Genome Strategy 2015-2020
Infrastructure
€50M (\$USD 59M)

Denmark
Genome Denmark 2012-
DK 86M (USD\$13.5M)
FarGen 2011- 2017
DK 10M (USD\$1.6M)
Infrastructure, population-based
cohort, pathogen project

United States of America
National Human Genome Research
Institute 2007-
Infrastructure and clinical cohorts
USD\$427M
All of Us 2016-2025
Population cohort
USD\$500M (first two years)

Turkey
Turkish Genome Project 2017-2023
Infrastructure, clinical and population-
based cohorts

Brazil 2015-
Brazil Initiative on Precision Medicine
Infrastructure, disease and population
cohorts

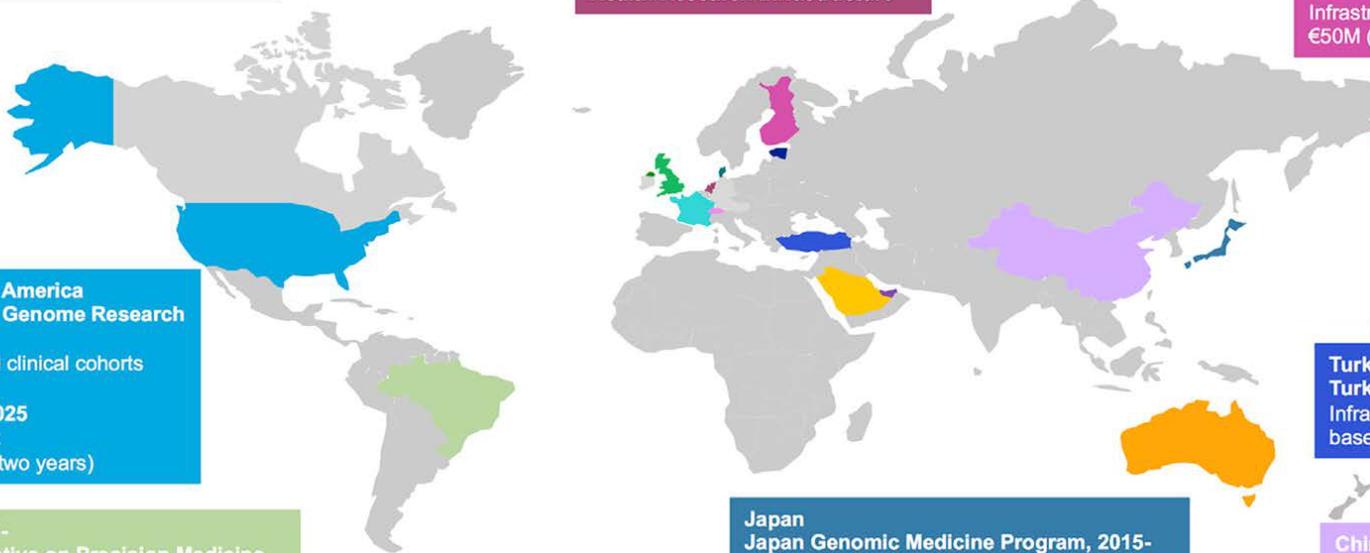
Qatar
Qatar Genome 2015-
Infrastructure, population cohort

Japan
Japan Genomic Medicine Program, 2015-
Infrastructure, clinical and population-based
cohorts, drug discovery
JPY10.2B (USD\$90.05M)

China Precision Medicine Initiative
100,000,000 genomes
CNY60 billion (USD\$9.2 billion)

Saudi Arabia
Saudi Human Genome Program, 2013-
Infrastructure, clinical cohorts and
population-based cohorts
SAR300M (USD\$80M)

Australia
Australian Genomics 2016-2021
Infrastructure, rare disease and cancer
AUD\$125M (USD\$95M)
Genomics Health Futures Mission 2018-2028
AUD\$500M (USD\$372M)



国家支援ゲノム医療イニシアチブ I

国	プロジェクト	概要	予算	状況	特記事項
日本	Genomic Medicine Program (AMED)	<ul style="list-style-type: none"> ■2015～ ■インフラ、臨床コホート、住民コホート、創薬 	2017年度(論文) 100億円/年 (2019年度要求 150～200億円/年)	進行中	
静岡	HOPE	<ul style="list-style-type: none"> ■2014～2019 ■5000症例(新鮮試料) ■全エクソン、全発現、パネル、融合遺伝子 ■がん 	機器・試薬 15億円/5年間 人件費 16億円/5年間 総額 31億円	ほぼ終了	30万円/症例(4種解析) 5000人の全ゲノム解析 改良がんパネル作成 解析サービス(SRL・SCL)
米国	NHGRI & All of Us	<ul style="list-style-type: none"> ■2016-2025 ■目標:100万人 ■全ゲノム、genotyping 	2632億円/10年間	進行中	ゲノムデータ・EHR(Electric Health Record)統合
英国	Genomics England	<ul style="list-style-type: none"> ■2013～2021 ■目標:10万人 がん(2.6万人)、 希少疾患、感染 ■全ゲノム 	460億円/10年間	終了	10万円/検体(全ゲノム) ゲノム医療ガイダンス NHS保険医療 100万～500万症例目標
フランス	France Genomic Medicine Plan	<ul style="list-style-type: none"> ■2016～2025 ■目標:11万人+α(希少疾患6万人、がん5万人、糖尿病) ■全ゲノム・全エクソン 	871億円/5年間 (企業出資300億円)	進行中	

国家支援ゲノム医療イニシアチブ II

国	プロジェクト	概要	予算	状況	特記事項
中国	Precision Medicine Initiative	<ul style="list-style-type: none"> ■2015～2030 ■目標:1億人 	1兆円/15年間	進行中	1万円/症例
	10万ゲノムプロジェクト	<ul style="list-style-type: none"> ■2017～ 	15億円/5年間	進行中	
オーストラリア	オーストラリアゲノミクス	<ul style="list-style-type: none"> ■2014～2021 ■全ゲノム、全エクソン、パネル ■がん、希少疾患 	100億円/8年間	進行中	ゲノム検査結果をナショナルヘルスレコードへ統合
	ゲノミクスヘルス未来ミッション	<ul style="list-style-type: none"> ■2018～2027 ■がん、希少疾患、生活習慣病 	391億円/10年間	進行中	
エストニア	エストニアゲノムプロジェクト	<ul style="list-style-type: none"> ■2000～ ■目標:10万人 ■全ゲノム、全エクソン、GWAS 		進行中	ゲノムデータ・EHR統合
フィンランド	ナショナルゲノム戦略	<ul style="list-style-type: none"> ■2015～2020 	62億円/6年間	進行中	ゲノムデータとEHR統合のための国家標準データベースとITインフラ構築
イスラエル	ゲノム・個別化医療政策	<ul style="list-style-type: none"> ■2019～2023 ■目標:10万人以上 ■全エクソン 85, 000人 ■全ゲノム 15, 000人 	306億円/5年間 (うちシーケンス 86億円)	開始	8.6万円/症例

国家支援ゲノム医療イニシアチブ III

国	プロジェクト	概要	予算	状況	特記事項
シンガポール	シンガポールプレジジョンメディスン	<ul style="list-style-type: none"> ■2017～2026 ■目標:100万人 ■全ゲノム 		進行中	がんシーケンス中核拠点
韓国	個別化医療政策(3重点領域、7イニシアチブ)	<ul style="list-style-type: none"> ■2016-2021 ■目標:10万人のゲノム情報 	62億円/5年間	進行中	がんパネル保険償還開始 100万人ゲノムプロジェクト 検討中
サウジアラビア	サウジヒトゲノムプロジェクト	<ul style="list-style-type: none"> ■2013～ ■目標:10万人のシーケンス ■パネル ■病因遺伝子、遺伝病 	88.5億円/?年間	進行中	
アラブ首長国連邦(ドバイ)	ドバイゲノミクス	<ul style="list-style-type: none"> ■2018～ ■目標:300万人 ■全ゲノム ■遺伝病 		進行中	ドバイスローガン「常に世界の他都市よりも先んじる」
トルコ	トルコゲノムプロジェクト	<ul style="list-style-type: none"> ■2017～2023 ■目標:10万人 ■希少疾患、がん、神経疾患 	63億円/7年間	進行中	

Genomics Englandの現況

1. シークエンス価格の低下(1000ドル弱)
2. 10万人ゲノムプロジェクトは成功裏に終了
 1. 112,198のシークエンスが終了(83,690が希少疾患、28,508ががん)
 2. 86,944の検査結果(65,393が希少疾患、21,551ががん)をNHSに送付
 3. がんのうち~50%が治療の可能性や臨床研究参加の可能性
 4. 希少疾患のうち20-25%がActionable
3. がんのWGSは主にFFPEで実施。今後はFFを推奨
4. 10万人の後、WGSはNHS Genome Medicine Serviceの中で引き続き行われる。5年間で百万人を目指す。最終的に5百万人
5. 困難であったこと
 1. 11箇所のサテライトでの試料採取。2年間、動かなかった
 2. FFの試料採取システムは構築できなかった。今後、構築できるか検討

がんにおけるパネル検査と全ゲノムの適用

(National Genomic Test Directory for Cancer, UK)

がんの種類	償還可能検査数	うちパネル検査	うち全ゲノム	全ゲノムの適用疾患
固形がん(成人)	46	22	0	なし
固形がん(小児)	267	65	1	すべての小児がん
肉腫	52	12	1	小児・成人の肉腫すべて
神経腫瘍	63	26	1	小児の神経腫瘍のみ
血液腫瘍	177	42	4	すべての急性骨髄性白血病 急性未分化型白血病 急性リンパ性白血病 その他 分化系統不明瞭白血病 混合型白血病 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍

- 2019年1月、全ゲノムは4月開始
- 全ゲノムは、保険償還はするが研究目的の要素が強く、結果はパネル検査で返却
- 全ゲノムは、新鮮凍結サンプルから得られた腫瘍DNAを使用
- 一般の遺伝病に比べて、がんの全ゲノムは大変難しい

プロジェクトHOPEの経験

- 試料収集・測定・解析 -

プロジェクトHOPE概要

Yamaguchi ,K., et al,
Biomed Res 2014

6,654症例
登録



次世代シーケンサー 11台・Microarray

全ゲノム、エクソーム、パネル、融合遺伝子、全遺伝子発現

体細胞系列

【がんの特性】

ドライバー変異
薬剤有効性
腫瘍変異総数
Signature
ゲノム構造変化

生殖細胞系列

【患者の体質】

遺伝性腫瘍
遺伝性腫瘍遺伝子変異
非がん性遺伝病・保因者
薬物代謝酵素多型
(クローン性造血)

Liquid biopsy

cfDNA

【新規・繰り返し分析可】

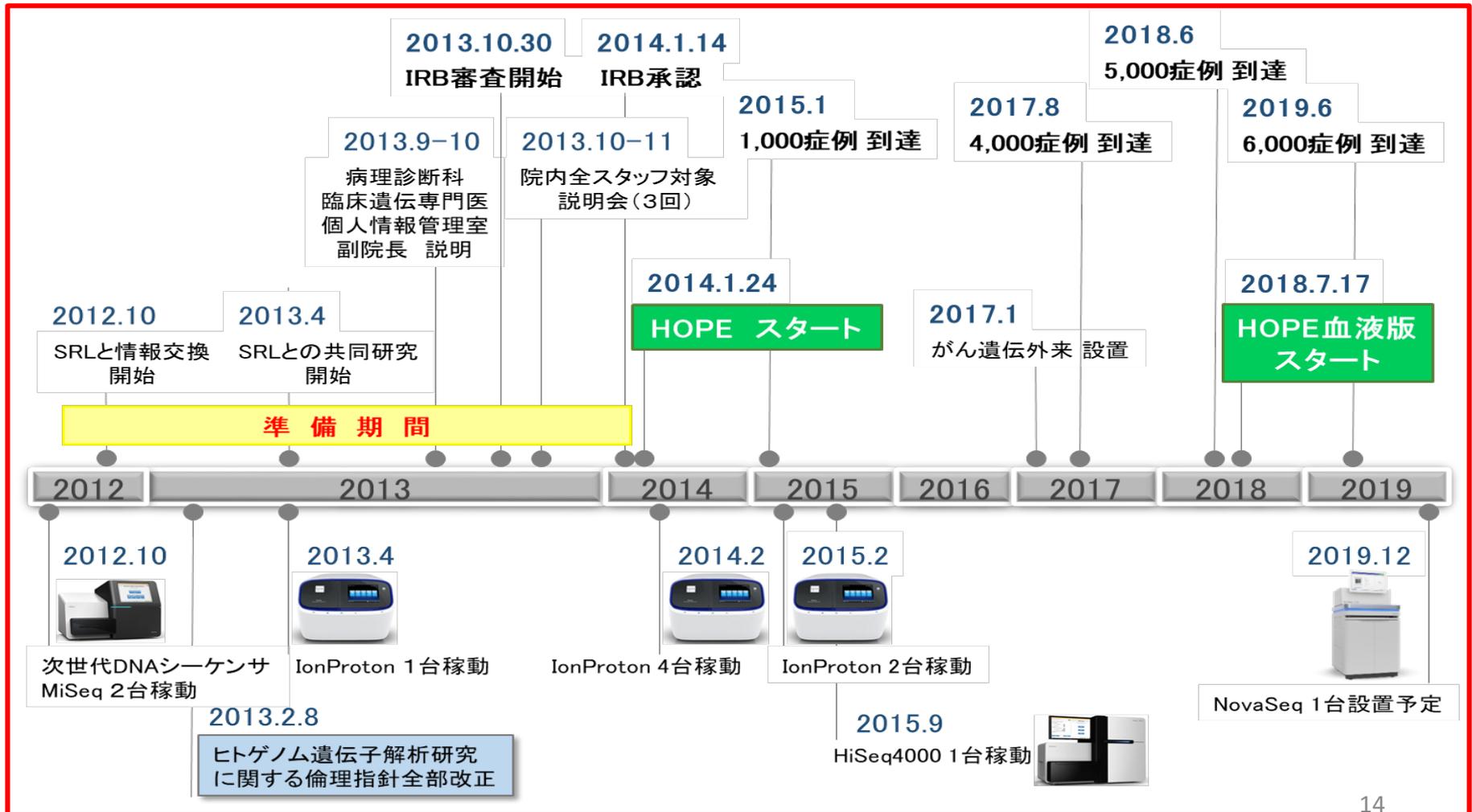
全試料の保管
データベース構築

プロジェクトHOPEの現況

1. **単一医療機関(+SRL) ⇒ オミックス + 臨床**
2. **手術標本 ⇒ FF (Fresh Frozen) ~0.5 g** (血液あるいは正常組織と比較)
 1. 腫瘍摘出手術の1/3(年間1000症例強)、Stage 2~3が多い
 2. 現時点で6500症例登録、5700症例測定終了
3. **機器・人員・予算**
 1. NGS 11台(プロトン7台、HiSeq4000 1台、NextSeq 1台、MiSeq 2台)
 2. 専従 40名、医療スタッフ 約450名
 3. 予算は6年間総額で、機器費 6.2億円、消耗品費 17.5億円(人件費含まず)
4. **全例をエクソーム、パネル、融合遺伝子、全遺伝子発現で解析**
 1. 全ゲノム解析を少数例について実施
5. **DNA・RNA・plasma・残FFを保管**
 1. 新規・繰り返し解析可能
6. **5000症例データを全国エキスパートパネルに提供予定**
7. **SRL・静岡がんセンター共同検査機構(2018年9月)**
 1. がん遺伝子パネルの開発、ゲノム検査受託

プロジェクトHOPEの実践

(準備期間 1.5年、1,000症例/年x5年間)

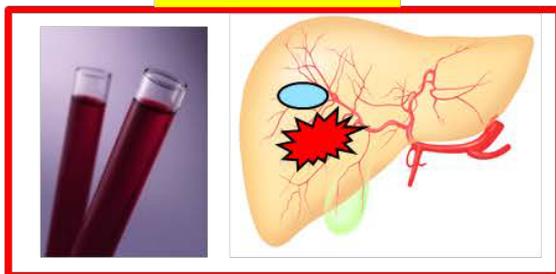


試料収集と測定・解析体制の構築

必要要員数

専従：40名、医療スタッフ：450名

試料採取



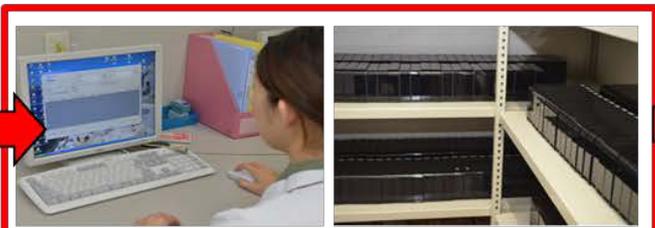
匿名化



測定



結果解析



臨床データ
突合



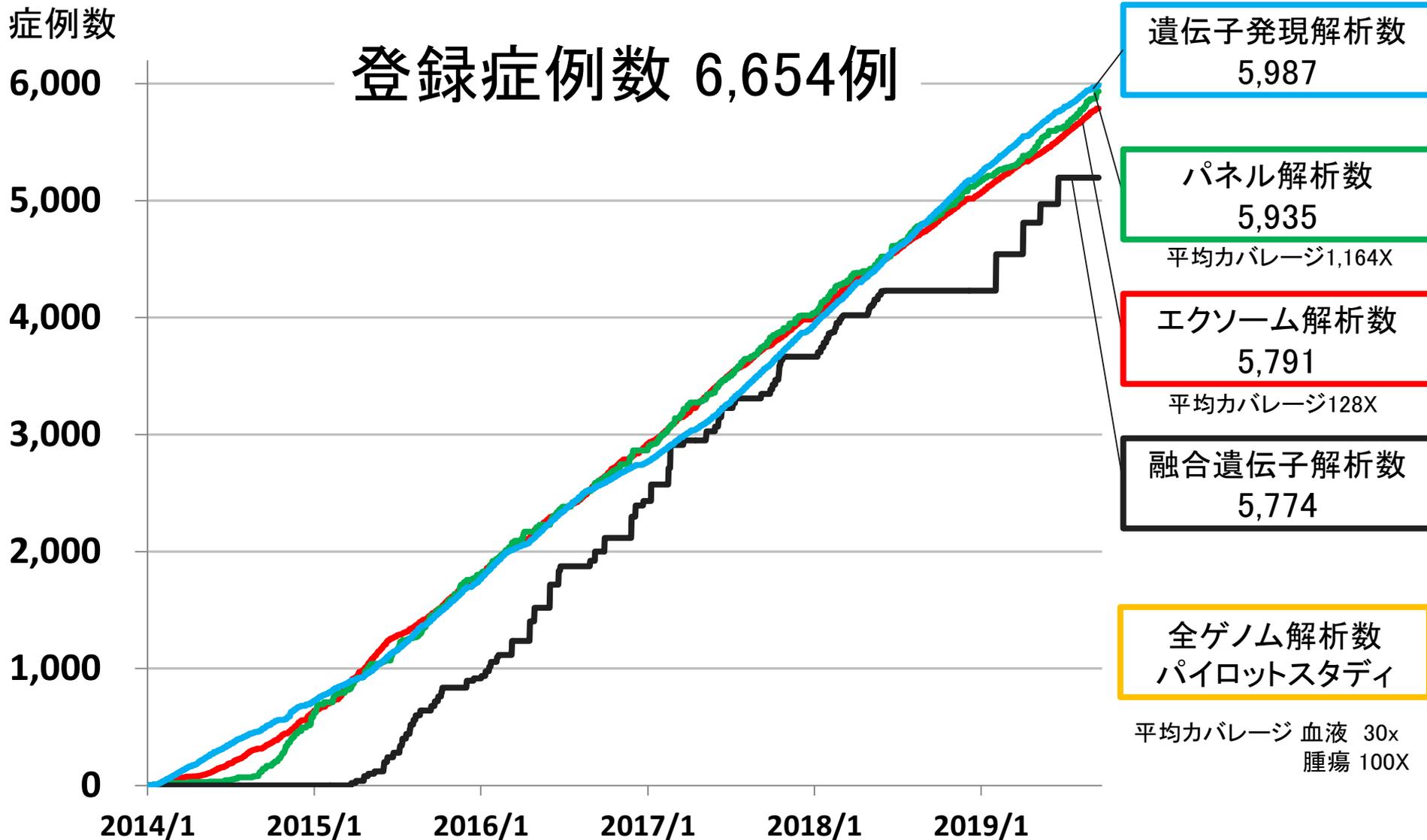
専門家会議



説明・治療



HOPE症例数・解析数 (2014/1/24~2019/10/8)

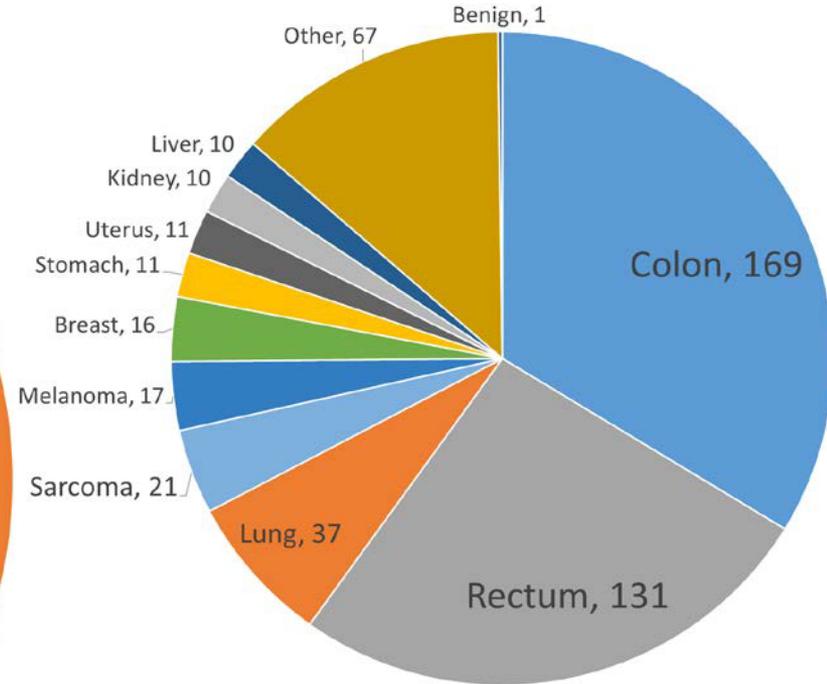
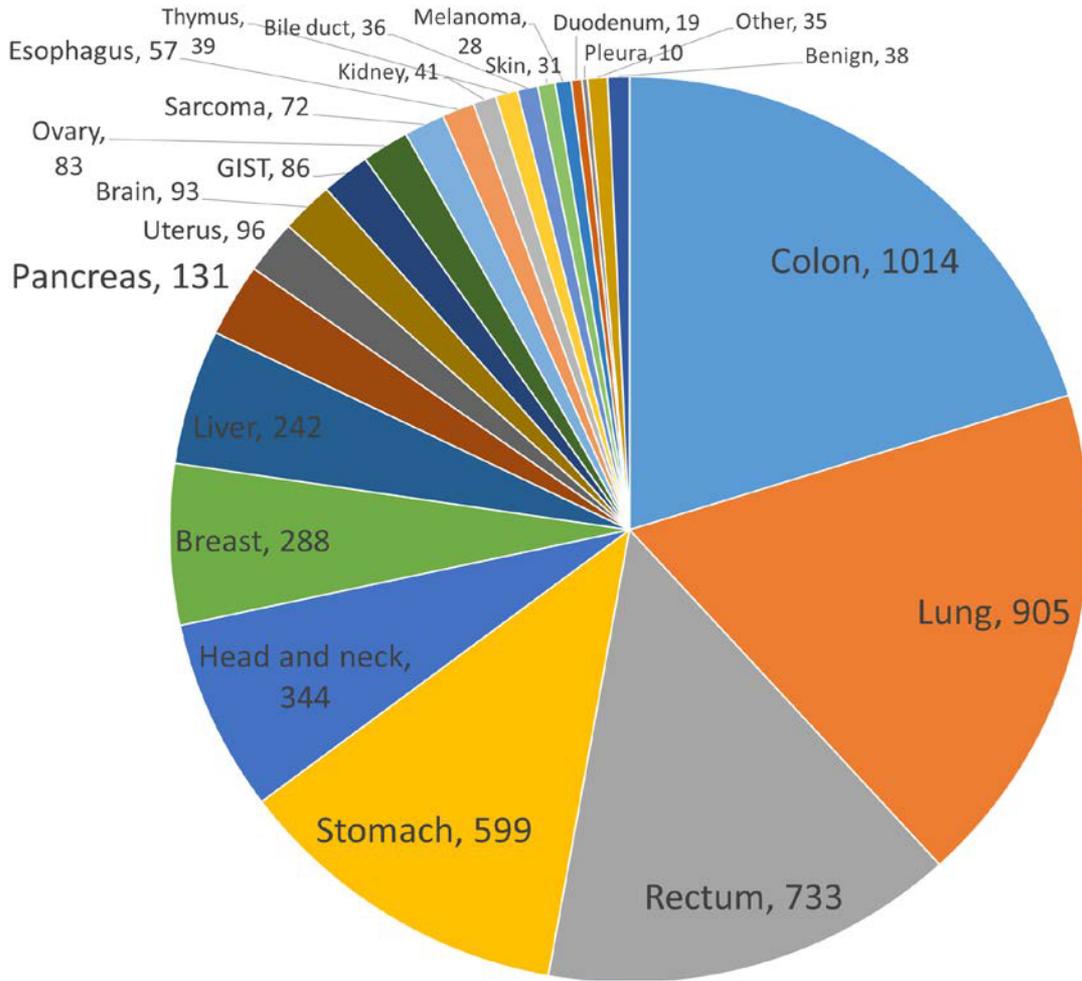


開始から 5年8ヶ月

Project HOPEの対象症例

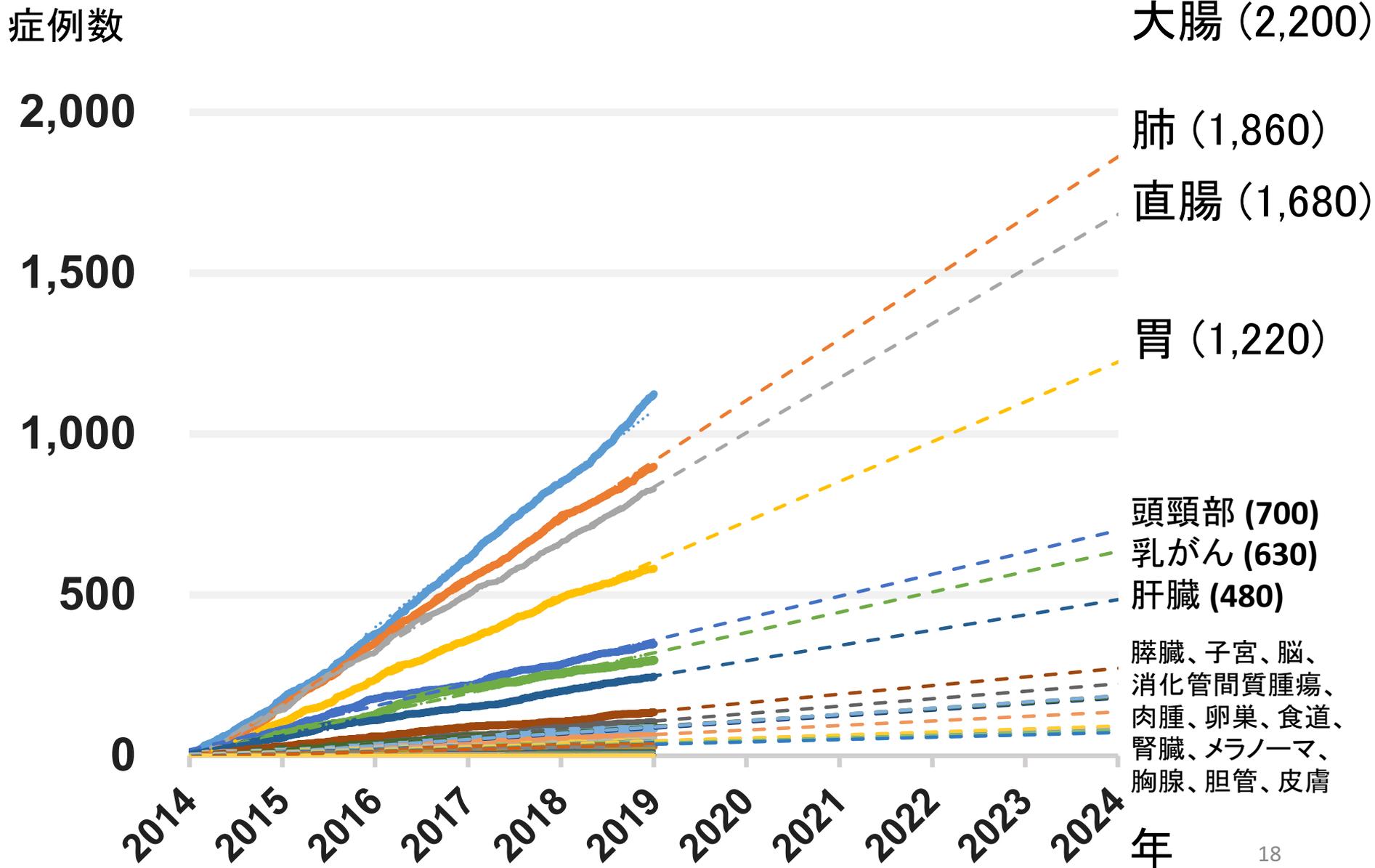
**Primary tumor :
5020 sample (4857 case)**

**Metastatic tumor :
501 sample (457 case)**



Primary tumor + Metastatic tumor : 5521 sample (5143 case)

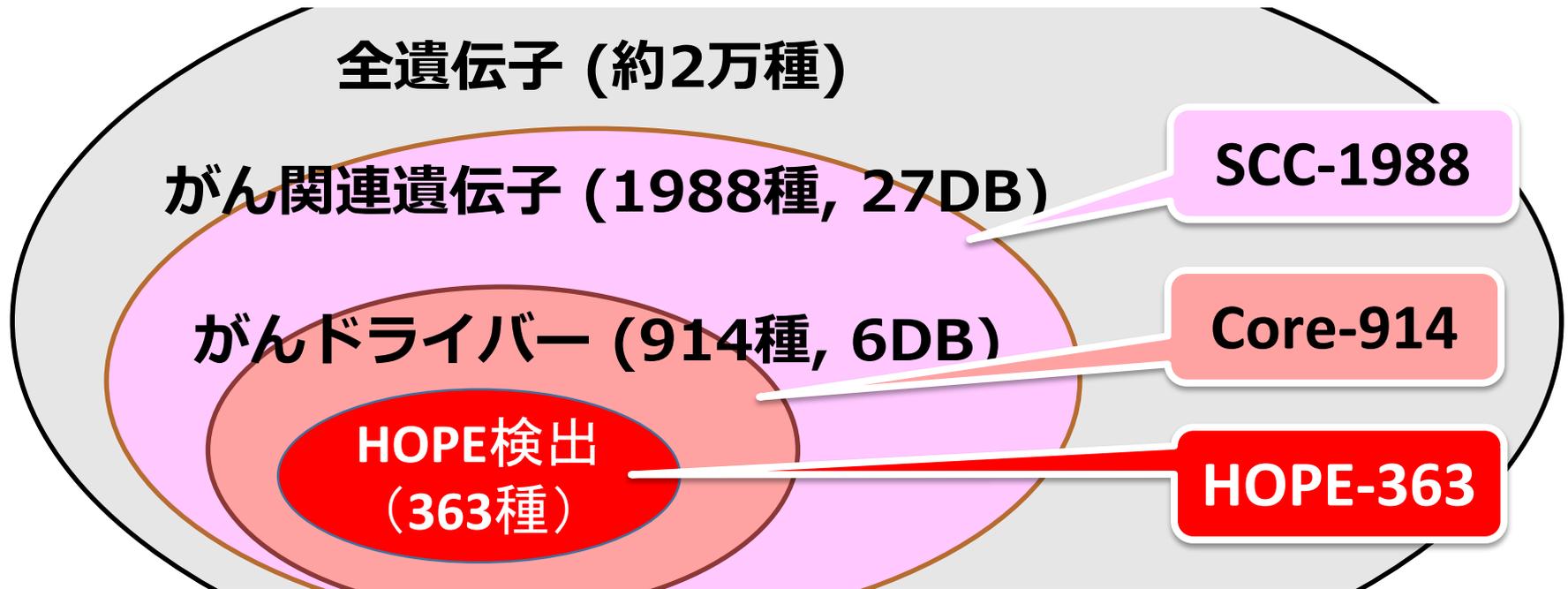
10年後のHOPE累計症例数(がん種別予想)



プロジェクトHOPEの経験

- 体細胞系列変化 -

細胞がん化の遺伝子変化

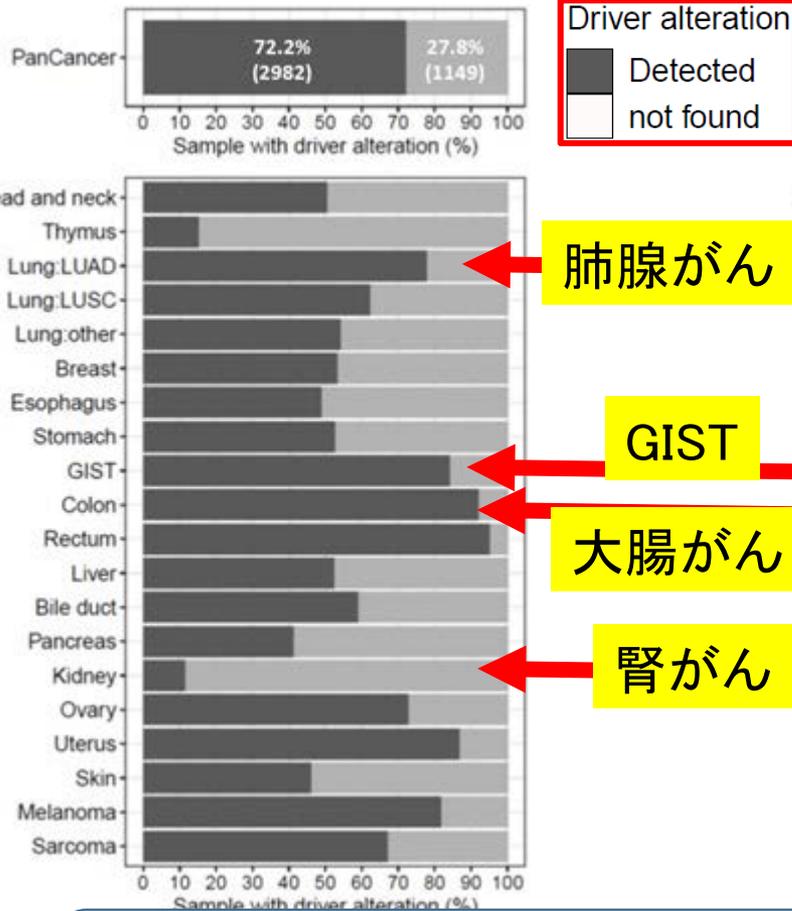


【病的意義の分類】

- 確実 (Pathogenic, Tier1)
- 可能性大 (Likely pathogenic, Tier2)
- 可能性あり (Possibly pathogenic, Tier3)
- 不明 (Variant of Unknown Significance)
- 可能性なし (Benign)

ドライバー遺伝子と分子標的薬 (プロジェクトHOPE)

【ドライバー遺伝子検出】



Driver alteration
 ■ Detected
 ■ not found

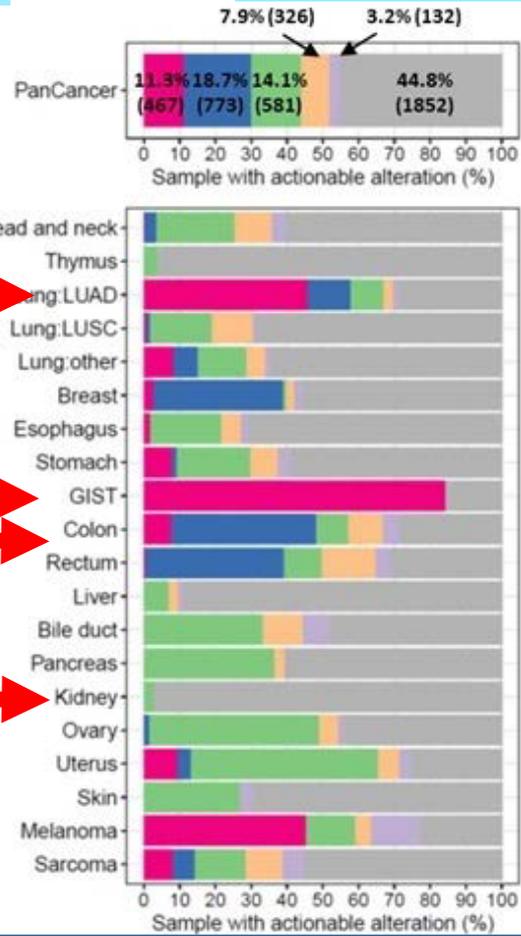
肺腺がん

GIST

大腸がん

腎がん

【有効薬剤存在】

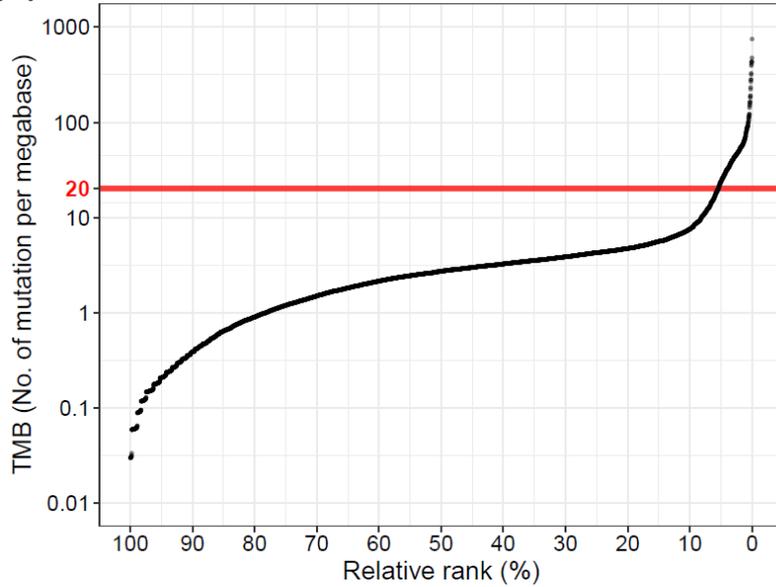


Evidence level of actionable alteration
 ■ A (approved, same cancer) (druggable)
 ■ B (clinical trial, same cancer)
 ■ C (approved/clinical trial, other cancer)
 ■ D (case report, any cancer)
 ■ E (pre-clinical, any cancer)
 ■ not found

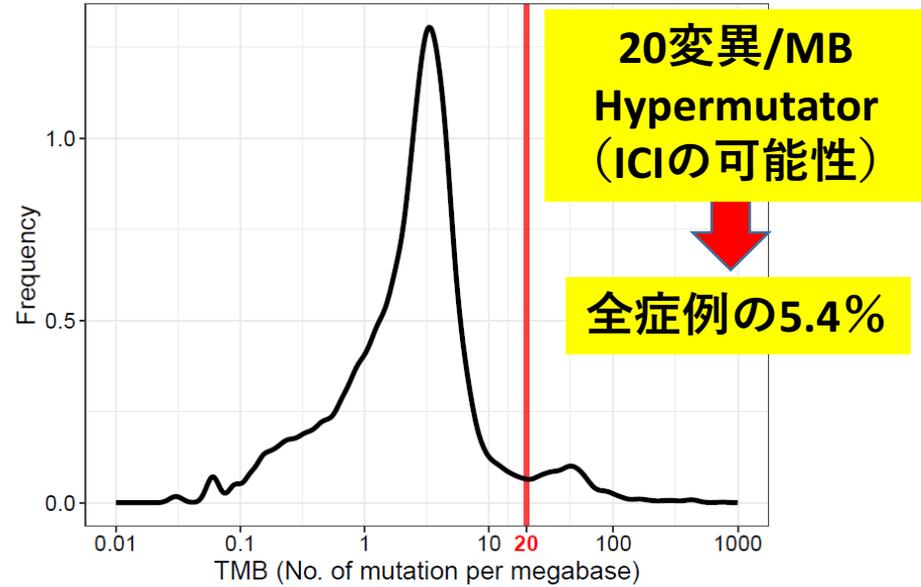
- ドライバー検出 ~72%
- 世界で承認された、がん種一致の治療薬存在 ~11%

Tumor Mutation Burdenと免疫治療

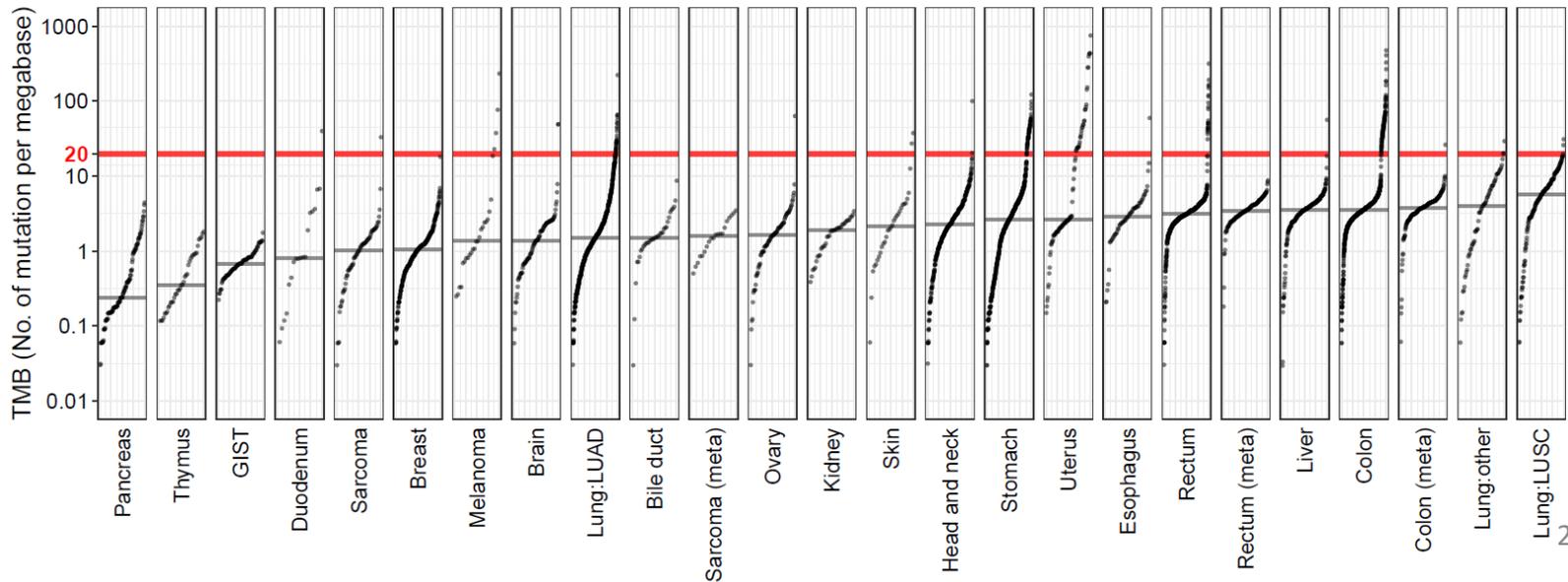
(A)



(B)

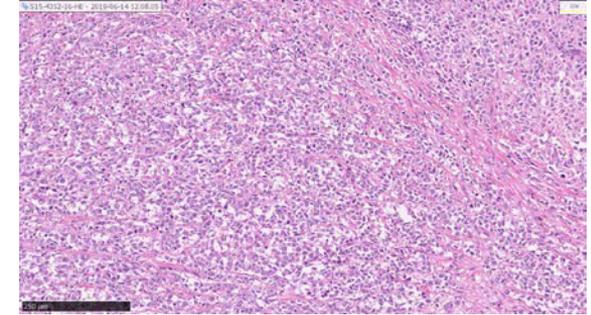
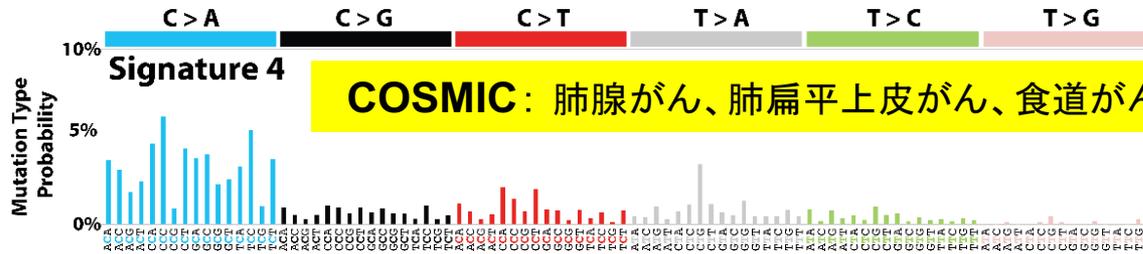


(C)

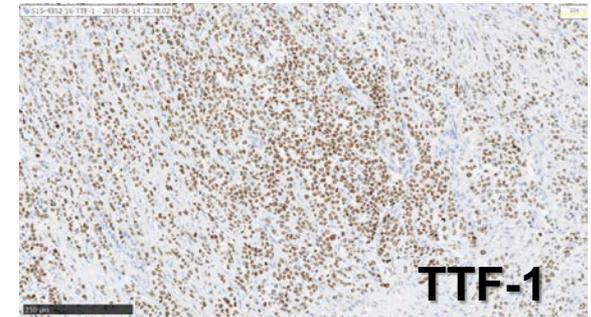
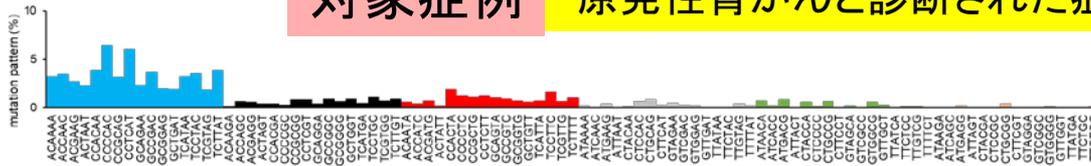


Mutational Signatureに基づく原発巣推定

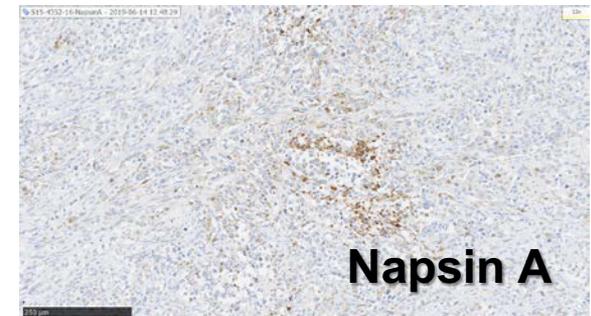
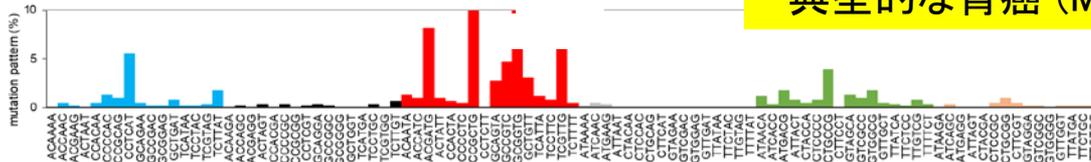
【胃癌の病理組織像】



対象症例 原発性胃がんと診断された症例



典型的な胃癌 (MSI)



【ゲノム診断】

- 臨床診断: 原発性胃がん、肺腺がんの既往
- ゲノム解析(エクソーム): hypermutator
- **Signature**: 肺がんの可能性
- 免疫染色: 肺腺がんマーカー陽性
- 腫瘍特異的変異: 既往の肺腺がんと類似

がんの染色体不安定性

【正常細胞】

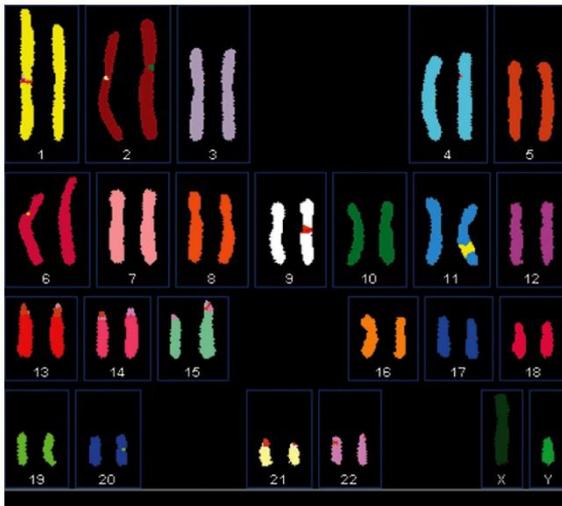


Figure 1.11b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

【がん細胞】

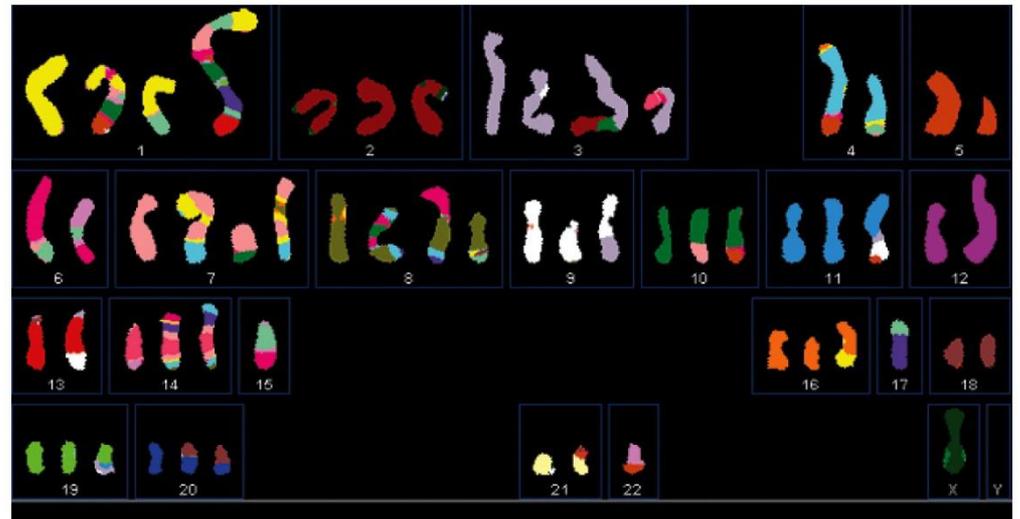
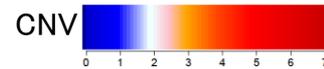


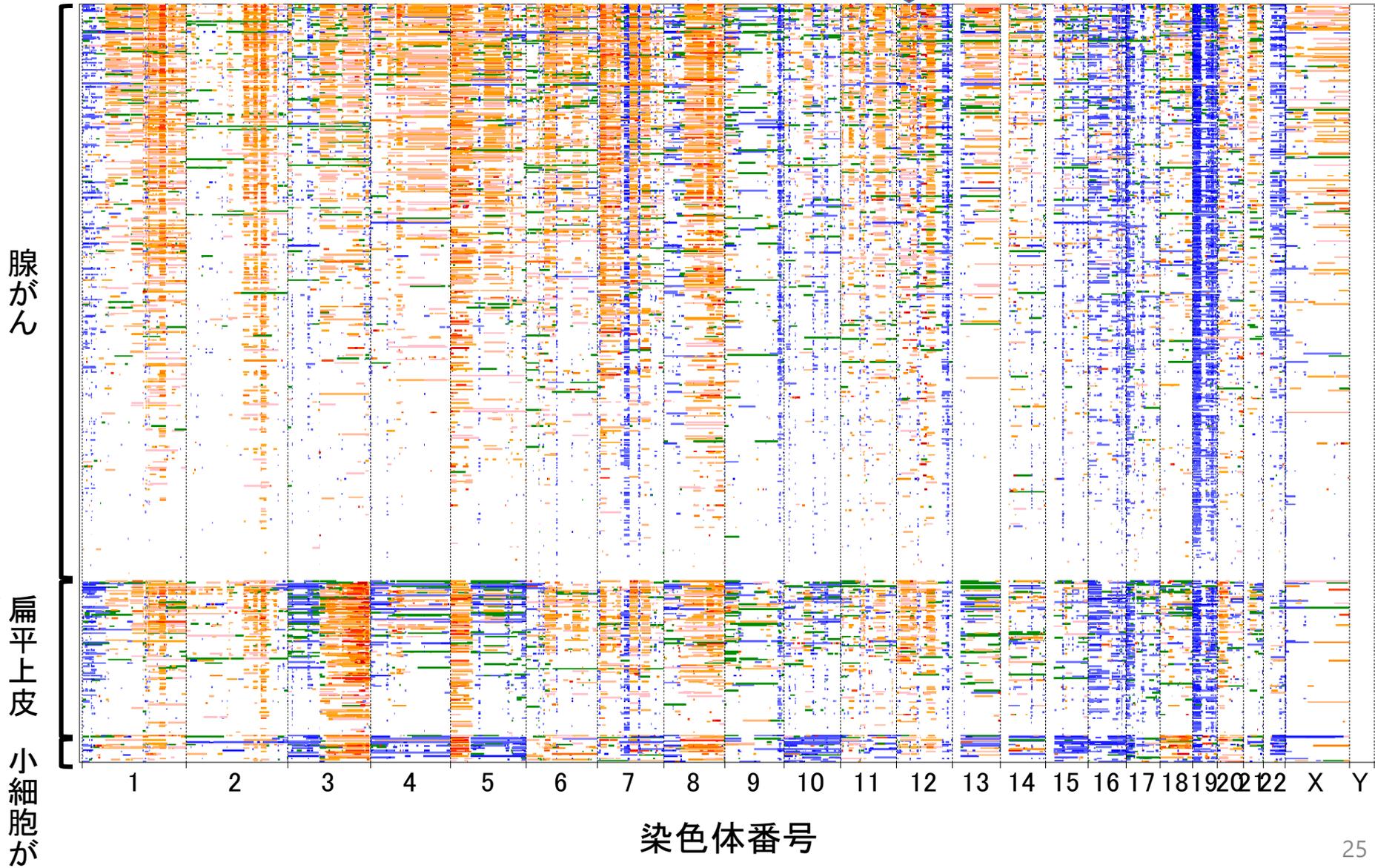
Figure 1.11c The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

(Weinberg, R.A., The Biology of Cancerより引用)

肺がんにおける染色体変化



EGFR MYC KRAS TP53

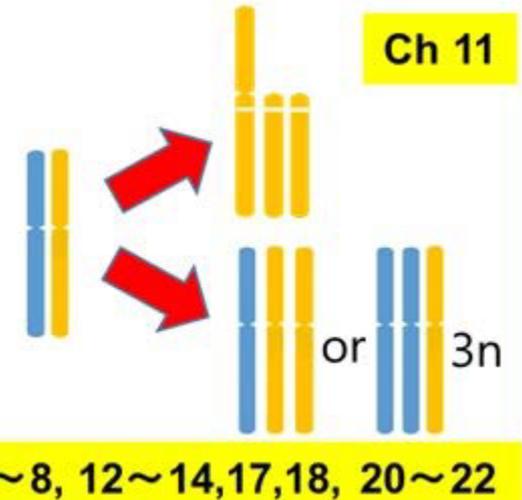
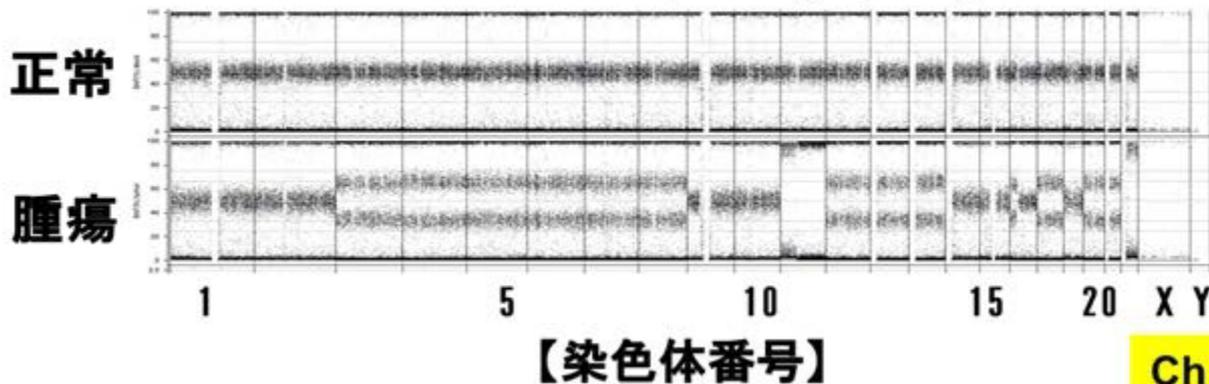


ゲノム・染色体不安定性

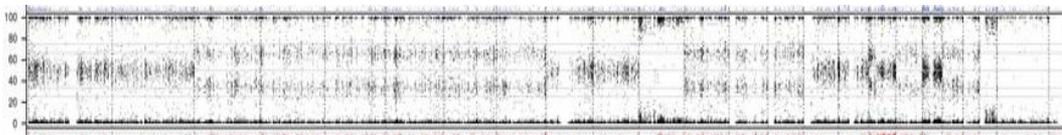
(全ゲノム解析と他の方法との比較)

全ゲノム解析

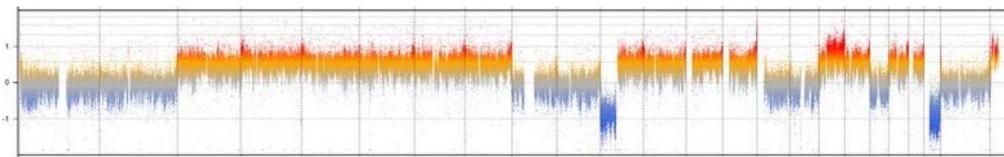
【B-allele frequency (BAF)】



全エクソーム解析



アレイCGH解析



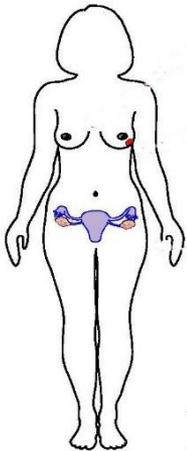
全ゲノム解析 の手法

Short-read
or
Long-read

プロジェクトHOPEの経験

- 生殖細胞系列変化 -

生殖細胞系列の解析



- 遺伝性腫瘍症候群（優性25疾患） ⇒ 1.0%
- 遺伝性腫瘍症候群関連遺伝子変化（優性25疾患） & 確定診断なし ⇒ 8.1%
- 非がん性遺伝病（優性10疾患） ⇒ 0.3%



- 単一遺伝子劣性遺伝病（2277疾患）
 - 遺伝性アルツハイマー病易罹患性 ⇒ 高リスク 1%、保因者 15%
 - 遺伝性早老症 ⇒ 発病 0%、保因者 0.3%

予測医療

発症前診断、予防的治療、早期発見、早期治療

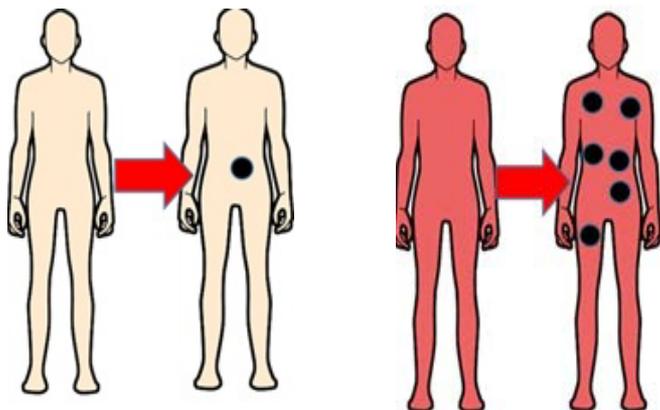
遺伝性腫瘍症候群

リ・フラウメニ症候群 (*TP53*生殖細胞系列変異)

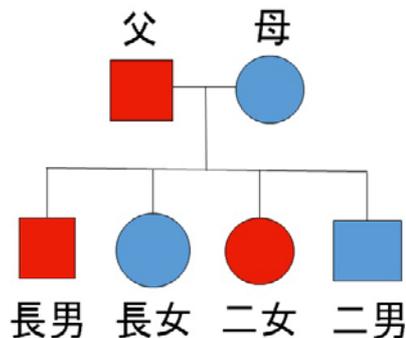
重要

日本国民標準
ゲノムDBの整備

【一般腫瘍】【遺伝性腫瘍】



【優性遺伝】

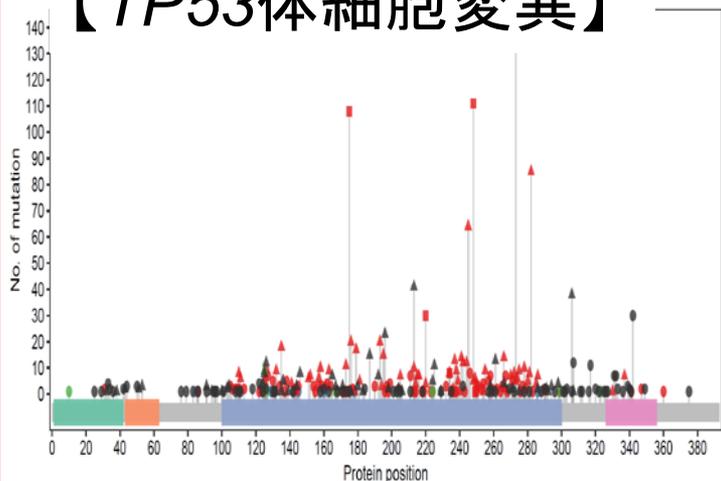


【*TP53*変異】 (HOPE 1,685症例)

p.E11Q 17例
p.V31I 29例

IARC p53 DB
病的変異

【*TP53*体細胞変異】



【*TP53*遺伝子多型】

変異	HOPE	東北	京都	欧米
E11Q	1.0%	不明	0.4%	0.003%
V31I	1.7%	0.7%	0.5%	0.003%

15%欧米

85% 共通

15%日本

29

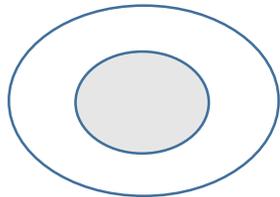
非がん性遺伝病 (二次的所見)

- 対象: **34**遺伝子、**10**疾患 (米国臨床遺伝学会推奨)
- 頻度: **11 / 4046**症例 (**0.3%**)
- 内訳:

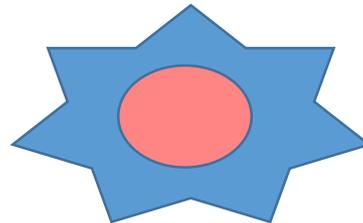
<i>MYH7</i>	肥大型心筋症 (3例)	} 突然死の リスク
<i>MYBPC3</i>	肥大型心筋症 (1例)	
<i>KCNH2</i>	QT延長症候群 (1例)	
<i>FBN1</i>	マルファン症候群 (1例)	
<i>TNNT2</i>	心筋症 (1例)	
<i>GLA</i>	Fabry症候群 (1例)	
<i>LDLR</i>	家族性高コレステロール血症 (3例)	

クローン性造血 (Clonal Hematopoiesis)

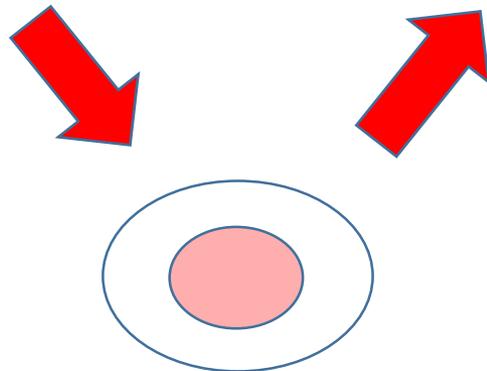
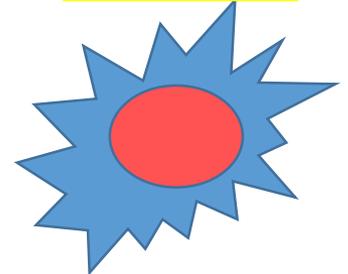
血液幹細胞



骨髄異形成症候群



白血病



変異クローン

クローン性造血の頻度

- がん関連遺伝子 8.1%
- ドライバー遺伝子変異 1.1%

Ggenovese G, et al. NEJM 2014

Xie M, et al. Nature Med 2014

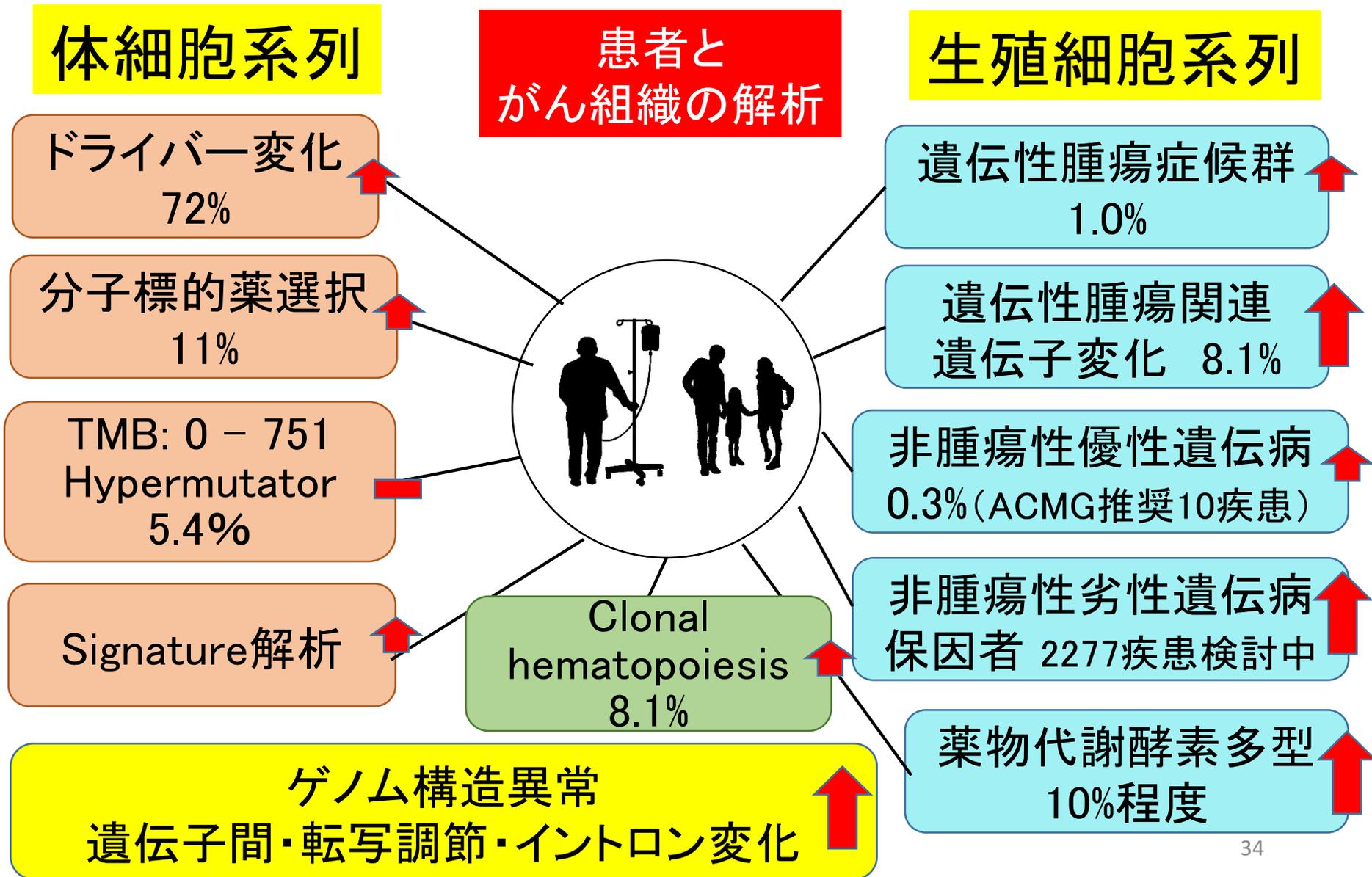
プロジェクトHOPEの経験

- 研究開発 -

融合遺伝子の検出

- SCC-Fusion V.1
 - 完全既知融合遺伝子 491種 ⇒ 全例の1.8%に検出
- SCC-Fusion V.3
 - ALK, RET, ROS1, NTRK関連 新規パートナー検出法 (5' / 3' imbalance assay)
 - 約4,000症例より融合遺伝子未検出 30症例を選択
 - 19症例 (63%) で新規融合遺伝子を検出
 - 現パネル等では薬剤有効症例 0.5%を見落とす？
- 全ゲノム解析による新規融合遺伝子検出を期待

全ゲノム解析の効果予測



全ゲノム解析等の推進に関する 技術的課題

1. 新鮮凍結組織推奨 (Fresh Frozen)
 - ⇒ 手術標本。収集の難易度はFFPEより遙かに高い
 - ⇒ 静岡がんセンター 1000症例/年 ⇒ 60施設以上
2. 測定精度の低下 (Coverage, Depths)
 - ⇒ パネル 1000x、エクソーム 150x、全ゲノム 100x
3. 労力・時間・費用
 - ⇒ 800症例/NGS/10億円(定価)/人/年 × 38組 × 5年間
4. 解析技術高度化
 - ⇒ スーパーコンピュータ、AI

がん全ゲノム解析等の推進

- 具体的な進め方(たたき台) -

がん全ゲノム解析等の推進(1)

1. 既存全ゲノム解析の情報収集
2. パイロットスタディ(2019年度開始、2~3年間)
 1. 固形がん(1~2万症例)
 1. 解析終了後FFサンプルの再解析
 2. 保存新鮮凍結腫瘍組織(臨床情報含む)
 3. バイオプシー、FFPE?
 4. リキッドバイオプシーなど
 2. 血液系悪性腫瘍
 3. 生殖細胞系列のみ
 1. 遺伝性腫瘍症候群コホート
 2. 東北メディカルメガバンクなど

がん全ゲノム解析等の推進(2)

3. 試料採取ネットワーク構築

1. Fresh Frozenで年間3万症例(500症例 X 60施設?)
2. 体制整備に最低2年間
3. 連携体制: 手術室、病理、個人情報管理、倫理審査委員会、同意取得、遺伝カウンセリング、他
4. 400名以上の医療スタッフが参加(静岡がんセンター)

4. がん全ゲノム解析センター

1. NGS、血液40x、腫瘍100x
2. 800症例/NGS/10億円/人/年 x 38組 x 3~5年間
3. 技術者 30名以上(Genomics England 250名)
4. 解析システム・データ統括

がん全ゲノム解析等の推進(3)

5. 臨床データとの突合・臨床応用

1. 試料採取ネットワークの医療機関
2. 診療への応用

6. 研究開発

1. データの利用システム

7. 生命倫理

1. データの利用に関する取り決め(患者同意)
2. 生殖細胞系列解析による二次所見への対応(試料採取ネットワーク医療機関)