

海外の取り組み 英国10万ゲノムプロジェクト

国立がん研究センター 先端医療開発センター/東病院

土原 一哉

100,000ゲノムプロジェクト(英国)

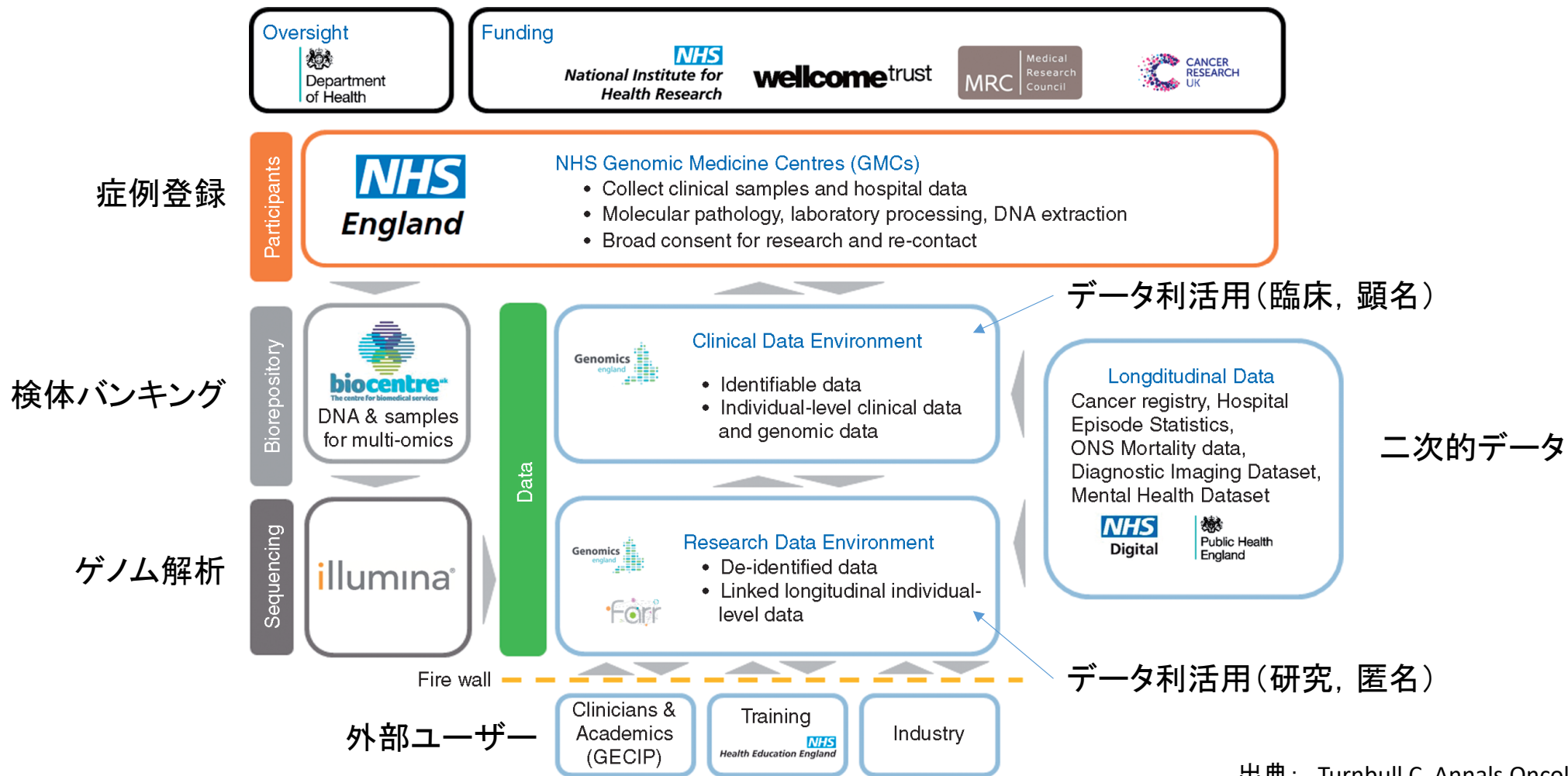
- 2012年 キャメロン首相がプロジェクトを発表
- 2013年 実施主体であるGenomics Englandが民間企業として設立
パイロット運用(がんと希少疾患あわせて5,000件)開始
- 2015年 本格運用開始
- 2016年 ゲノム解析レポートの返却開始
- 2018年 10万ゲノム解析達成
- 2019年 次期プロジェクトとして5,000,000ゲノムプロジェクトを発表

臨床的有用性は？

“In the early part of the Project, most people taking part will not benefit themselves. But taking part will improve our knowledge of cancer and care for the future.”

研究開発のリソースとしての意義が認識されていた？

サンプルとデータの流れ



出典: Turnbull C, Annals Oncol. 2018

研究利用可能なデータセット

Data Release 7 (2019年7月31日)

- Genomics Englandの“Research Environment”において許諾されたユーザーのみが使用可能
- データのダウンロードは許されていない

ゲノムデータ

臨床情報

Genomes

101,162 genomes

- 26,488 Cancer
- 74,674 Rare Disease

Primary clinical data

90,643 participants

- 17,682 Cancer
- 72,961 Rare Disease

Secondary data

- NHSD - Hospital Episode Statistics (HES)
- NHSD - Diagnostic Imaging Dataset (DID)
- NHSD - Patient Reported Outcome Measures (PROMs)
- NHSD - Mental Health Services Data Set (MHSDS)
- NHSD - Office for National Statistics (ONS)
- PHE - Systemic Anti-Cancer Therapy Data Set (SACT)

National Health Service
の各種情報がひもづく

Clinically interpreted data & QC

- 30,157 families with Tier 1, 2 and 3 variants from interpretation pipeline
- 8,227 families with GMC exit questionnaires
- 54,216 tiered and quality checked rare disease genomes; 24,568 quality checked cancer genomes

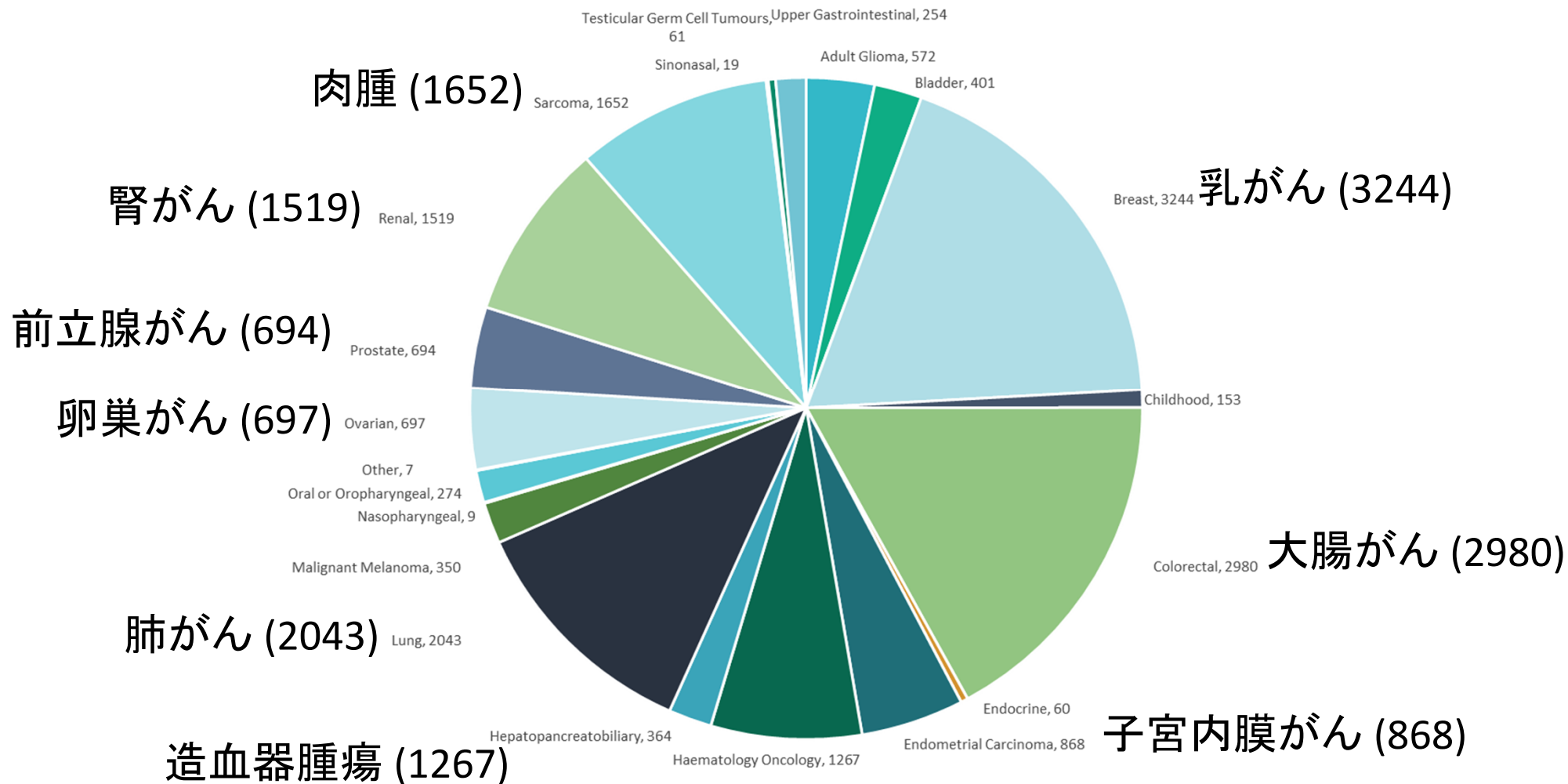
New Datasets

- Exomiser output table
- PHE - National Radiotherapy Dataset (RTDS)
- PHE - Cancer Registration (AV) tables
- PHE - Cancer waiting times (CWT)
- PHE - Lung Cancer Data Audit (LUCADA)
- PHE - Diagnostic Imaging Dataset (DID)

出典: <https://www.genomicsengland.co.uk/100000-genomes-for-approved-researchers/> 2019年10月9日閲覧

解析されたがん種

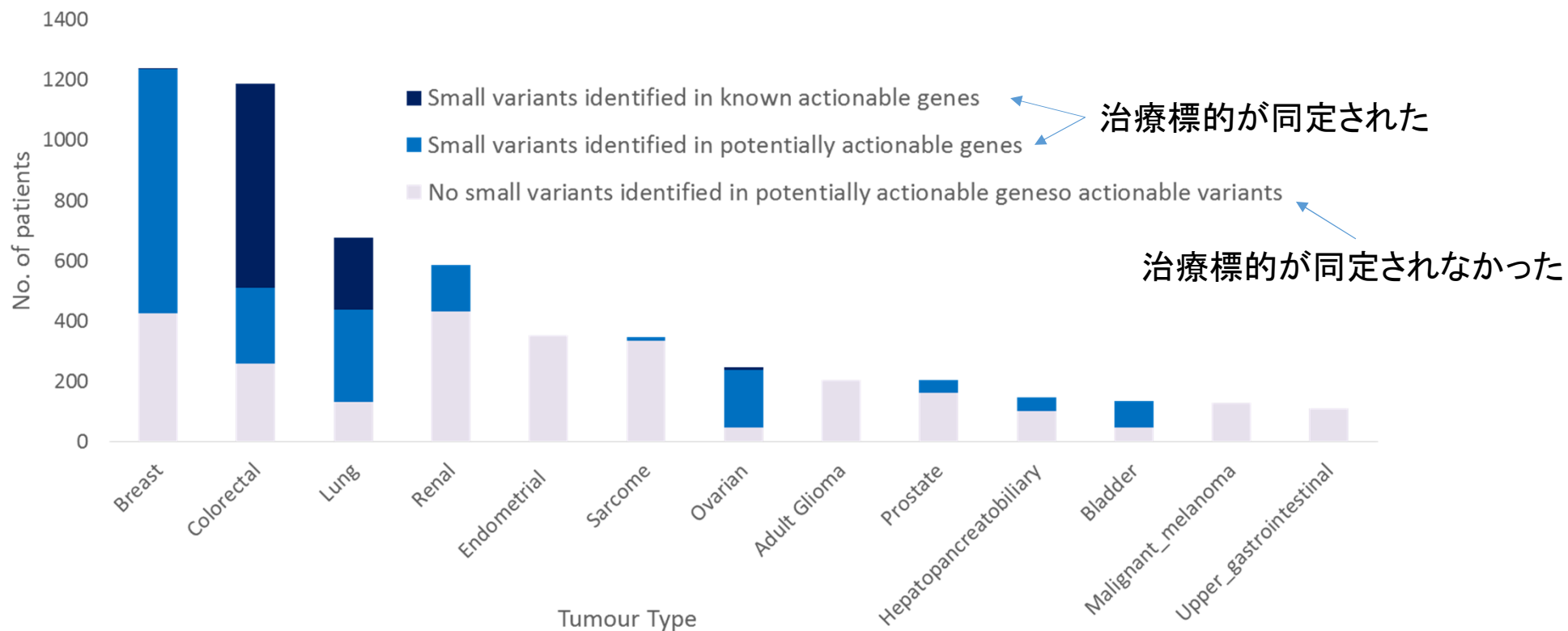
総計 17488例時点での解析



出典: <https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/> 2019年10月9日閲覧

同定された治療標的となるゲノム異常

- 136個の治療標的となりうる遺伝子に異常を同定した症例の割合
- 5700例中、約半数で標的となりうるゲノム異常が同定された
- 遺伝子パネル検査に対する全ゲノム解析の優位性は？



出典: <https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/> 2019年10月9日閲覧

全ゲノム解析の臨床的有用性

- 正確な腫瘍変異負荷 (Tumor Mutation Burden, TMB) の算出
- アミノ酸をコードしないゲノム領域の異常の検出
- 構造異常 (Structural Variation, SV) の検出
- 変異シグネチャーによる発がん原因の推定



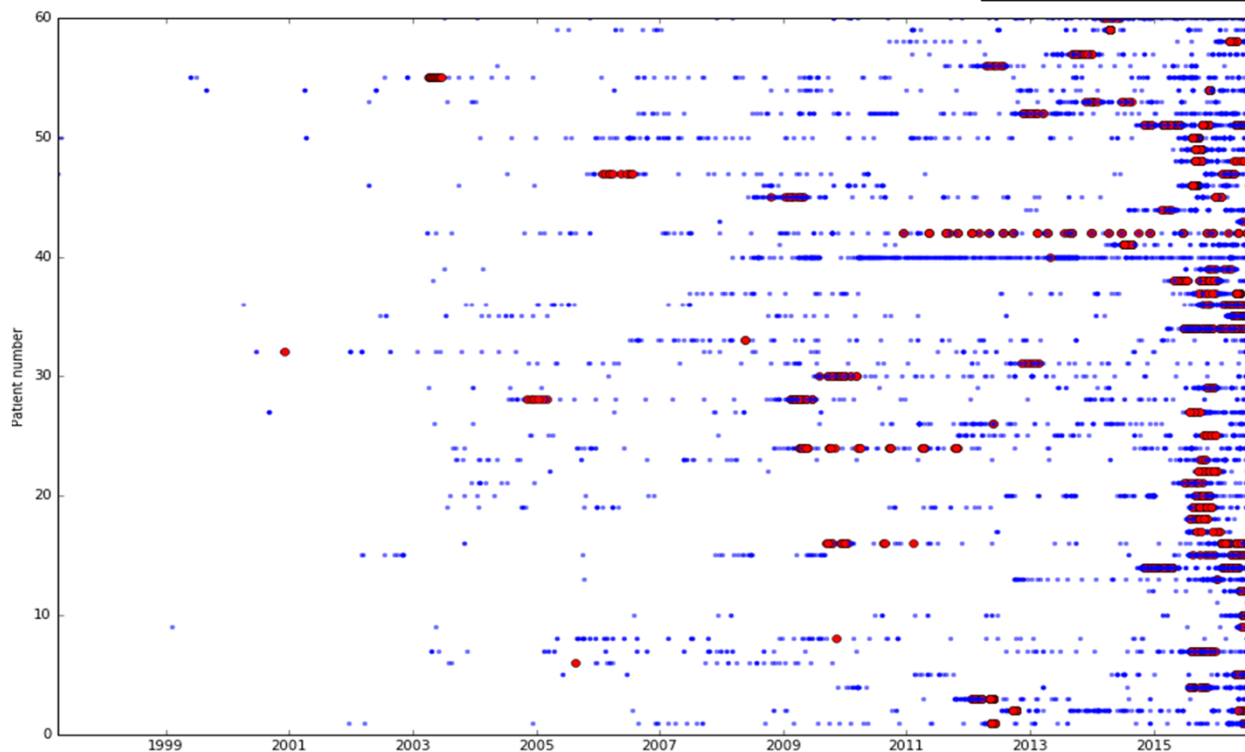
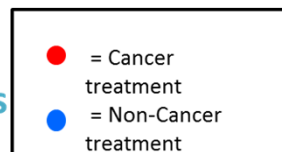
- 最近の多遺伝子パネル検査で検出可能になりつつある
- 治療標的、予後診断マーカーとしてのエビデンスはこれから



充実した臨床情報、バンキングされた検体を用いたマルチオミクス解析と組み合わせれば、探索的研究のリソースとして魅力的

経時的・標準化された臨床情報がひもづく

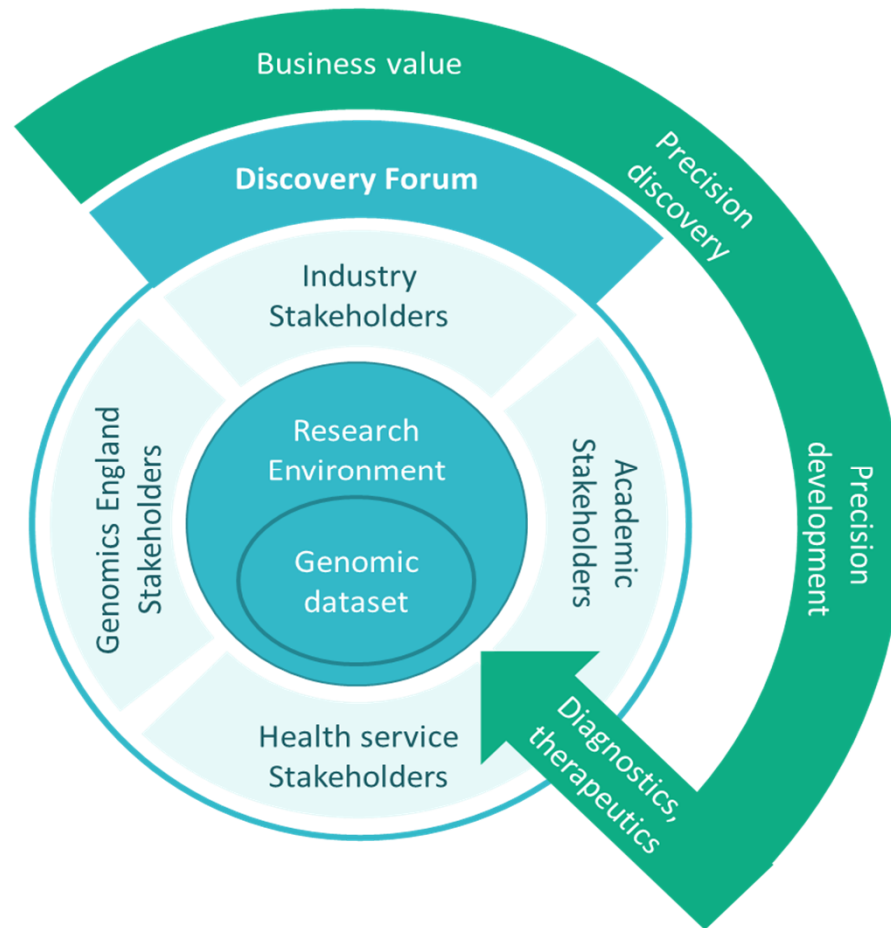
Hospital Episodes delving deeper 1997-2005
Previous treatment, 61 patients care pathways



- 英国全体の健康データを収集・統合し、疾患の理解や予防のための研究基盤を整備するHealth Data Research UKが臨床データ等の活用基盤となる
- 各症例についてがん以外の治療歴も統合された臨床情報が提供可能
- コモンデータモデルとして、OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) を採用
- 二次利用、国際的データ共有の便宜を図る

出典: <https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/> 2019年10月9日閲覧

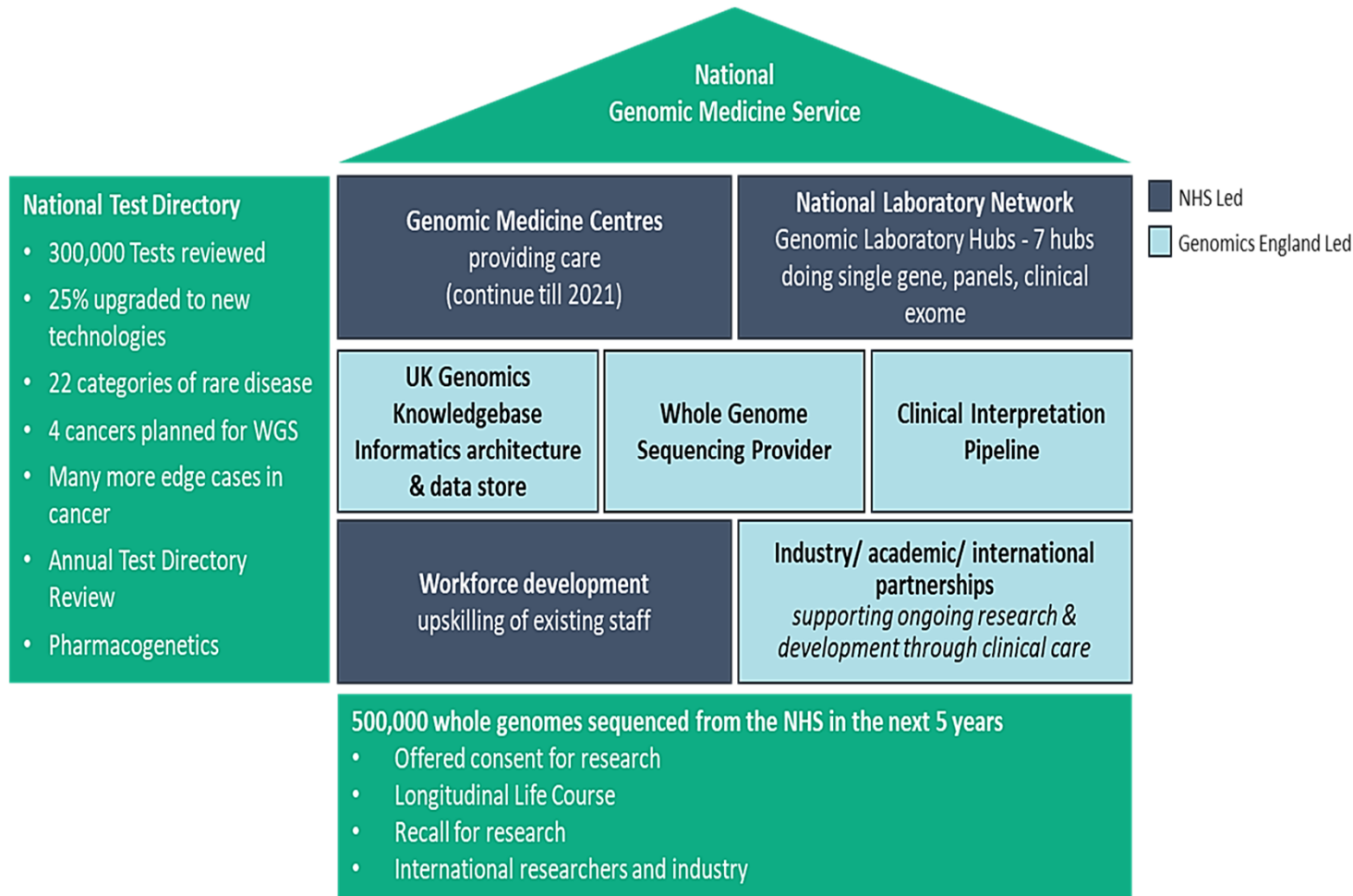
Discovery Forumを通じたゲノム産業の育成



- 収集された臨床ゲノムデータを安全に民間で利活用を行う “Discovery Forum” を組織
- 100以上の企業が参加
- 企業ユーザーはGenomics Englandが用意したサーバー内で匿名化されたデータにアクセスして解析を行い、その結果のみを外部に持ち出せる
- クリーニングされたデータが順次利用可能となり、今後利活用が進むと期待されている

出典: <https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/> 2019年10月9日閲覧

英国における次期プロジェクト



- 英国保健省は次の目標として、500万ゲノムを掲げた(英国人口の約10%をカバー)
- NHSの50万ゲノム(疾患ゲノム)とUK Biobankの50万ゲノム(健常人)を対象としたプロジェクトを第一陣として開始
- がん領域では、希少がん、小児がん、遺伝性腫瘍、治療抵抗性症例の解析を重点的に実施
- ゲノム以外のオミクス解析、ライフログの収集、AIによる診断開発などのプロジェクトも推進

出典: <https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/> 2019年10月9日閲覧

日本でがん全ゲノム解析を推進するにあたって:

- 現時点では臨床的有用性<<研究リソースとしての価値
 - 目先の有用性のみにとらわれない、**将来への投資**
 - 検体バンキングの充実、経時的なサンプリング、re-contactが可能な質の高い臨床情報の確保、ゲノム・情報学に秀でた人材の育成
 - **インパクト・スピード感**をもった症例集積(=アンメットニーズの把握)
 - 希少性の高い疾患(希少がん、遺伝性腫瘍など): **国際的なデータ統合は必須**
 - 日本でしか得られない疾患データ(東アジア好発がん、環境発がん): **日本がリードすべき領域**
 - がんゲノム医療の境界を拡げる: 早期がん、手術後再発・治療抵抗性獲得・(死亡)までの長期的なフォローアップ症例: **世界との競合**
 - 研究のトレンドに乗り遅れない柔軟なターゲット選定: **目標は変化してもよい**
 - 国際的、学際的、産学連携を見据えた**データシェアリング**
 - ゲノムデータ、臨床データの標準化
 - すぐれた**基礎研究、TRとのタイアップ**