

がんの全ゲノム解析等について（案）

1 背景

- ① 日本人のがん全ゲノムデータベースの確立
- ② 先進諸国はがん全ゲノム解析を実施
- ③ 政府方針：10万人の全ゲノム検査を実施し今後100万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019年中を目途に策定する。また、ゲノム医療の推進に当たっては、国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るため、必要な施策を進める。（「成長戦略実行計画・成長戦略フォローアップ・令和元年度革新的事業活動に関する実行計画（令和元年6月21日閣議決定）」抜粋）
- ④ 実施に当たっての課題が多い

2 意義

- ① 日本人のがん全ゲノムデータベースの確立
- ② がんの遺伝的素因の解明
- ③ がんゲノム診療への貢献（単一遺伝子・パネル・エクソーム解析に比べて優位性の明確化）
- ④ 研究開発（本態解明、罹患性予測、診断・治療技術）

3 課題

- ① 海外先行事例の現況把握
- ② 海外先行事例との差別化
- ③ 試料収集体制構築（大量の新鮮凍結腫瘍サンプル収集）
- ④ 測定のための大量の機器・人員・試薬（パネルの2000倍、エクソームの50倍のシーケンス、10万人）
- ⑤ 解析のための技術、データ構築・人員（10万症例オミックスデータの研究・臨床的

活用)

- ⑥ 解析精度の低下 (カバレッジ最大 x100、正常組織混在)
- ⑦ 生命倫理的対応 (大量の二次的所見)

4 課題への対処法 (Genomics England、静岡がんセンターなどを参考に)

- ① 海外先行事例の現況把握 (Genomics England)
 - (1) 検査・解析は1センターで実施
 - (2) 10万症例のうちがんは1/4程度
 - (3) 全ゲノムは新鮮凍結腫瘍組織で実施
 - (4) 11箇所サテライトでの試料収集体制確立に2年を要した
 - (5) 希少がん、血液系悪性腫瘍について保険償還開始。結果はパネル検査で
 - (6) データ解析のみでは創薬・診断薬開発にはつながりにくい。臨床データとのリンクが必須
- ② 海外先行事例との差別化
 - (1) 日本人対象のがん全ゲノムデータベース
 - (2) 全ゲノム解析とエクソーム・パネル解析との比較
- ③ がん症例の収集
 - (1) 対象の明確化 (生検、FFPE、血液のみ、リキッドバイオプシー)
 - (2) 既存新鮮凍結腫瘍試料の活用 (条件付き)
 - (3) Genomics England では11箇所の試料収集医療機関の活動まで2年間
 - (4) 静岡がんセンターでは検査開始まで1.5年、年間1000症例 (ステージ2, 3が主体、すべての腫瘍摘出手術の1/3程度)
- ④ 機器・人員・試薬・解析
 - (1) 1センター化あるいは多センター化?
- ⑤ 全ゲノム解析の利点・欠点
 - (1) 同一検体を用いた解析技術比較 (パネル、エクソーム、全ゲノム Short & long read)

⑥ 生命倫理

- (1) 研究計画書、インフォームドコンセント関連文書に関しては国立がん研究センター、静岡がんセンターの類似研究における対応参考（パネル検査は参考にならない）
- (2) 大量に出る二次的所見の取り扱い（ACMGの現ガイドラインでは数年後の対応は難しい）
- (3) 認定遺伝カウンセラー等の増員

5 がん全ゲノム解析アクションプラン（案）

① 海外先行事例の把握

② 海外先行事例との差別化

- (1) 日本人がん全ゲノム解析
- (2) 既解析症例の全ゲノム解析

③ がん症例の収集（臨床情報の紐付けが可能なこと）

(1) 基本的な検討事項

- (ア) 東北メディカルメガバンク機構などの健常日本人全ゲノムデータの活用
- (イ) 政府として約5年間で10万例という目標を設定しているわけではないとされているが、対象症例数の設定に考慮すべき点は？
- (ウ) バイオプシーで得られた試料の可能性？ ⇒ 病理学的にがんの確診がない試料を解析することになる。別な技術による追加解析が量的に困難。ただし、バイオプシー試料で全ゲノム解析が有効という研究成果は報告されている。
- (エ) FFPEの可能性？ ⇒ Genomics Englandは否定、新たな技術開発が必要
- (オ) リキッドバイオプシーを含めるか？ ⇒ 臨床的有用性は高いが、技術的に成熟していない。全ゲノム解析は研究対象となっているが、現状で本プロジェクトの主旨に沿うか？将来的には、早期診断、術後再発予測、薬物療法効果予測が期待されている。

(2) 手術時採取の新鮮凍結腫瘍組織

- (ア) 新規手術症例の場合、がん症例数日本トップスリーの静岡がんセンター（新患 6800 症例/年、腫瘍摘出手術 4000 症例/年）において、センター挙げての取り組みで新鮮凍結腫瘍組織収集数 1000 症例/年から推測すると、一般のがん拠点では 500 症例/年が上限。この場合、3 万症例/年の達成には 60 施設が必要
 - (イ) 既採取試料でパネル・エクソーム解析を終えた症例。解析技術の比較が可能
 - (ウ) 既採取試料で、未解析で凍結保存されているバイオバンク試料。全国のがん拠点到問い合わせる。条件は、①血液等正常組織の同時保管、②保管状態が良い、③IRB でゲノム解析可能、④文書によるインフォームドコンセント、⑤臨床情報が紐付けられていること、⑥ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準じた研究試料。医療機関側のメリットは、①データの報告権利、②臨床情報整理などの研究費、③最終的にデータセンターへのゲノムデータの提供
- (3) がん診療における体細胞系列全ゲノム解析（予想される利点）
- (ア) ドライバー遺伝子検出率向上
 - (イ) 遺伝子発現、エピジェネティックスを含むオミックス解析との統合
 - (ウ) TMB解析精度向上
 - (エ) Signature解析精度向上
 - (オ) ゲノム構造異常検出
 - (カ) 遺伝子間領域、転写調節領域、イントロン領域の解析
 - (キ) 各種感染症、メタボローム、腸内細菌叢等とがんととの関係追求
- (4) がん診療における血液試料のみの解析（予想される利点）
- (ア) 試料採取は容易
 - (イ) 既発症者診断（遺伝性腫瘍症候群）
 - (ウ) 非発症保因者診断（遺伝性腫瘍症候群）
 - (エ) 二次性・偶発性所見（ACMG開示推奨疾患）
 - (オ) 非腫瘍性遺伝性疾患（優・劣性、保因者、約3000疾患）

(カ) 薬理遺伝学検査 (薬物療法・易罹患性)

④ 機器・人員・試薬・解析

- (1) 単一センターか、ネットワークか?
- (2) 800症例/NovaSeq (2億円) /年/8.7億円 (定価) /人 × 38組。総額 (定価) で76億円 (機器) +380億円x3年間=1068億円
- (3) シークエンスに合わせて30~40名程度データ解析に多数の生物統計家。スーパーコンピュータなどの機器
- (4) 個人情報保護を重視したデータセンター
- (5) Genomics Englandはすべて合わせて250名

⑤ 全ゲノム解析の利点・欠点

- (1) 技術的な欠点の一つがカバレッジを低く設定せざるを得ず (腫瘍 x100)、パネルなどに比べると分析精度が劣る点。既解析例との比較が望ましい

⑥ 研究開発

- (1) 新規がんドライバー変化
- (2) 遺伝子間・転写調節・イントロン領域
- (3) ゲノム構造異常 (染色体変化など)
- (4) 遺伝性腫瘍 (約50種類) ・非腫瘍性遺伝病 (約2300種類) の保因者診断
- (5) 多因子疾患の易罹患性診断
- (6) 新薬・診断技術開発
- (7) データ解析・保管システム

⑦ がん種別対象症例

- (1) 日本人のがん全ゲノム解析データベース
 - (ア) 高頻度の腫瘍については目標値設定。既存試料を収集
 - (イ) 希少がん等に関しては国立がん研究センター等の保管試料など
 - (ウ) 新規の収集は、高頻度のがんは目標値を目指し、それ以外の腫瘍は、初期はすべて収集
- (2) 全ゲノム解析の利点追究

- (ア) がんゲノム構造の大きな変化が想定される症例
- (イ) 過去の解析でドライバー遺伝子が見つからない症例
- (ウ) 遺伝性腫瘍症候群を疑わせるが、原因遺伝子が検出されない症例
- (3) 治療経過に沿った試料
 - (ア) 新鮮凍結組織という観点からは困難。全ゲノムではないがリキッドバイオフィジーなどを考慮するか?
 - (イ) 原発巣と転移巣の比較
- ⑧ 海外先行事例の成果活用
 - (1) 日本におけるがん診療への海外先行事例の成果を取り込み、活用するシステムの構築
- ⑨ 生命倫理
 - (1) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準じて実施
 - (2) 参考となる研究計画書、患者説明文書の収集
 - (3) 生殖細胞系を扱うため、全施設のIRB承認が必要
 - (4) 大量に生じる二次的所見への対応を決定
 - (5) 認定遺伝カウンセラーが絶対的に不足