

# 「全ゲノム解析等に係るAMED研究班」からの資料

# A班：患者還元班 (体制構築班)

- 山本昇 (国立がん研究センター)
- 浦上研一 (静岡がんセンター)
- 上野貴之 (がん研有明病院)

## 研究開発課題名

# がん全ゲノム解析の患者還元構築に関する研究

研究開発代表研究者, 山本 昇  
プロジェクトマネジメント責任者, 角南久仁子  
(国立がん研究センター中央病院, 研究所)

## 目的：遺伝子パネル検査から全ゲノム解析へ ゲノム医療の理想像実現に向けた体制構築と有用性の検証

### 対象：

難治がん・希少がん患者（手術症例）

### 予定症例数：

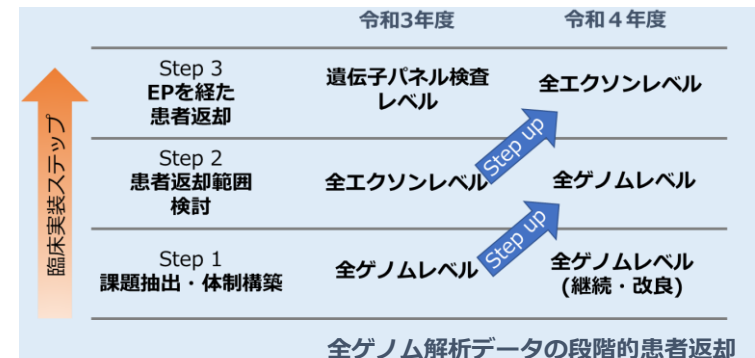
- 令和3年度 500例（前向き 200例, 後向き 300例）
- 令和4年度 400例（すべて前向き）

### 解析内容：

- 凍結包埋を用いて腫瘍細胞含有を評価する。
- 品質保証のもと全ゲノムシーケンス+RNAシーケンスを実施。
- 一部症例では既承認遺伝子パネル検査結果と比較し分析妥当性を評価する。

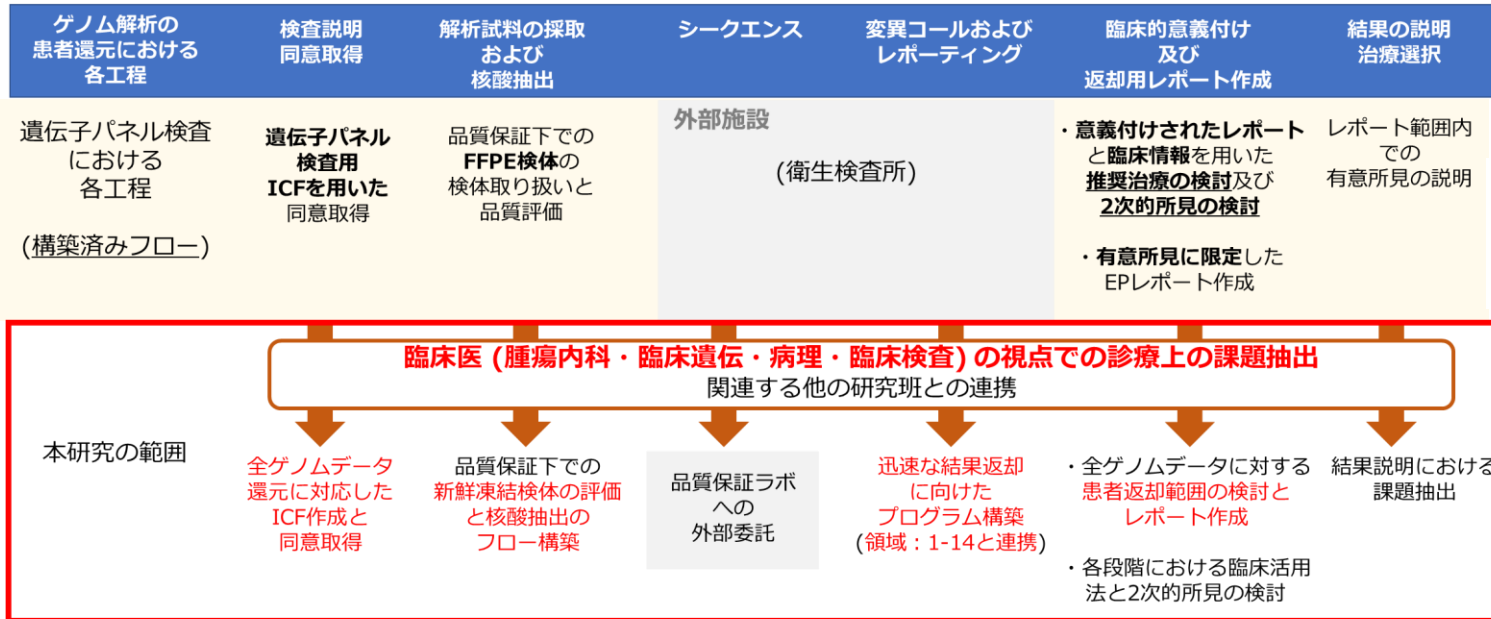
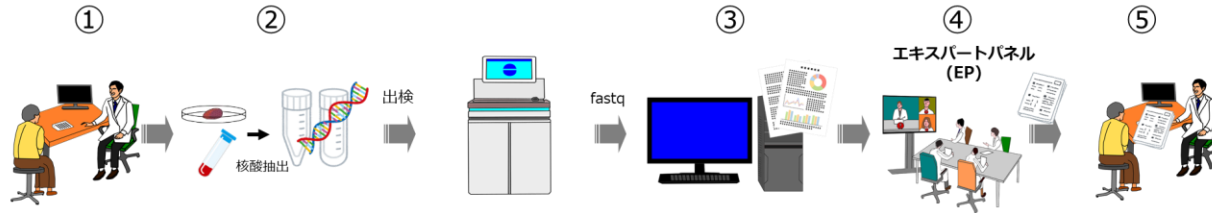
### 患者還元：

- 解析結果はエキスパートパネルで検討し、段階的な患者還元を行う（図）  
 令和3年度は遺伝子検査パネルに搭載された遺伝子の範囲、  
 令和4年度は全エクソンシーケンスレベルでの患者還元を行う。
- 2次的所見については遺伝性腫瘍に関わる病的バリエーションのみを開示対象とし、  
 それ以外については開示における課題抽出及び体制構築の検討を行う。



# 想定される成果：全ゲノムデータ患者還元体制構築

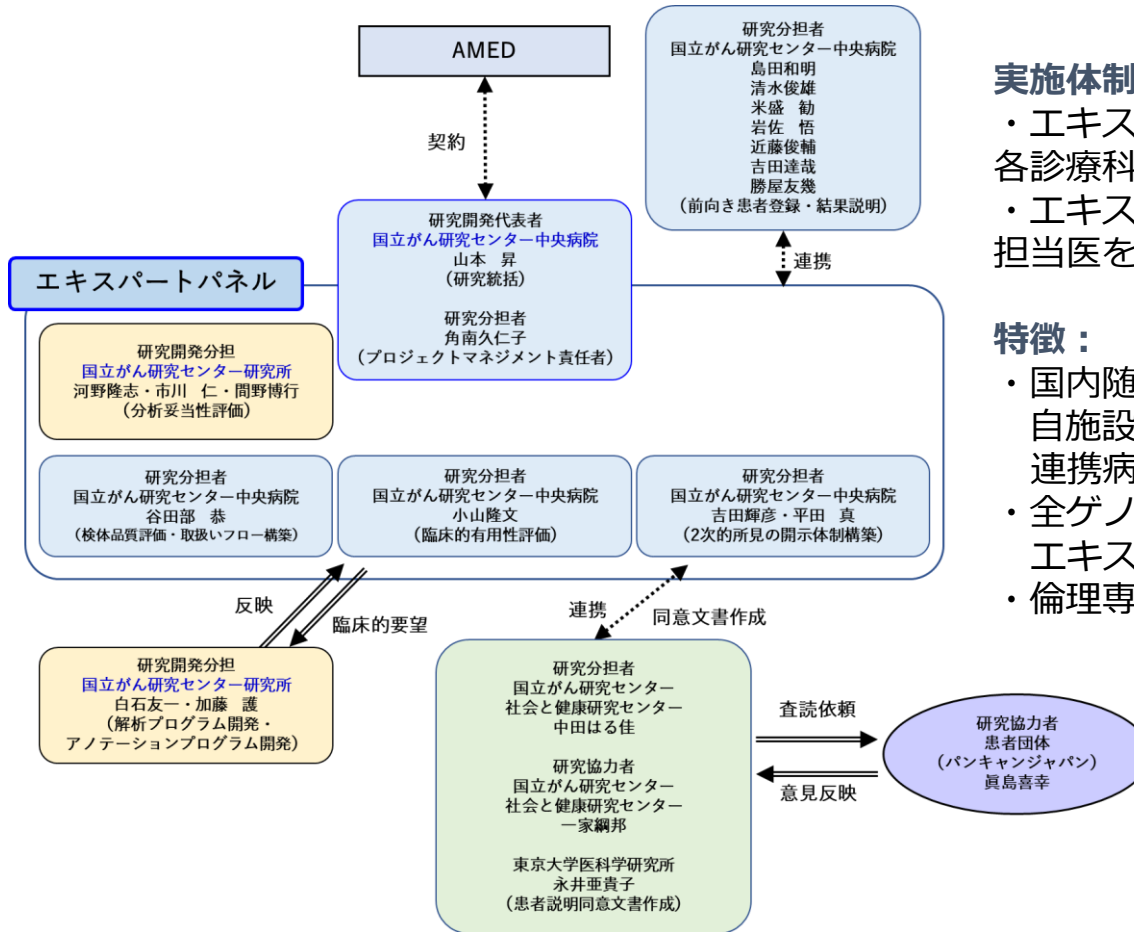
領域番号1-7:  
がん全ゲノム解析の患者還元構築



構築済み  
ワークフ  
ロー

構築済みのゲノム医療体制を土台とした全ゲノムへ対応可能な体制構築

# 研究実施体制及び役割



## 実施体制：

- ・ エキスパートパネルコアメンバー及び各診療科で候補症例を抽出し、前向きに同意取得する
- ・ エキスパートパネルにて結果を検討し、担当医を通して患者還元を行う

## 特徴：

- ・ 国内随一のエキスパートパネル実績  
自施設 = 1578例 (TOP-GEAR～先進～保険)  
連携病院 = 1154例 (保険)
- ・ 全ゲノムデータ解析経験が豊富な研究者のエキスパートパネル参画
- ・ 倫理専門家及び患者団体代表者の意見反映

# 8000症例マルチオミクス解析の経験にもとづ く、

## ■ **全ゲノム解析の患者還元に関する研究**

全ゲノム解析データを患者さんに還元し、診療に活かす

### ■ **本研究の必要性**

保険医療として社会実装に向けた課題抽出

### ■ **数値目標**

#### 令和3年度

- ・ 保存検体300症例、新規検体200症例の患者還元
- ・ 検査時間を5週間

#### 令和4年度

- ・ 新規400症例の患者還元
- ・ 検査時間を3週間（患者さんに早く届ける）

静岡県立静岡がんセンター  
研究開発代表者

研究所 副所長 浦上 研一

# 背景：プロジェクトHOPE (2014年～)

**8709**症例

DNA、RNA等保存

**全**症例

全エクソン解析、RNA発現等

**600**症例全ゲノム解析

先行解析 吉田班参画

**8**年間の実績

- ・ 個人情報管理
- ・ 結果の解釈
- ・ 臨床への返却
- ・ 臨床情報収集

**JCGA**を公開

HOPEポータルサイト

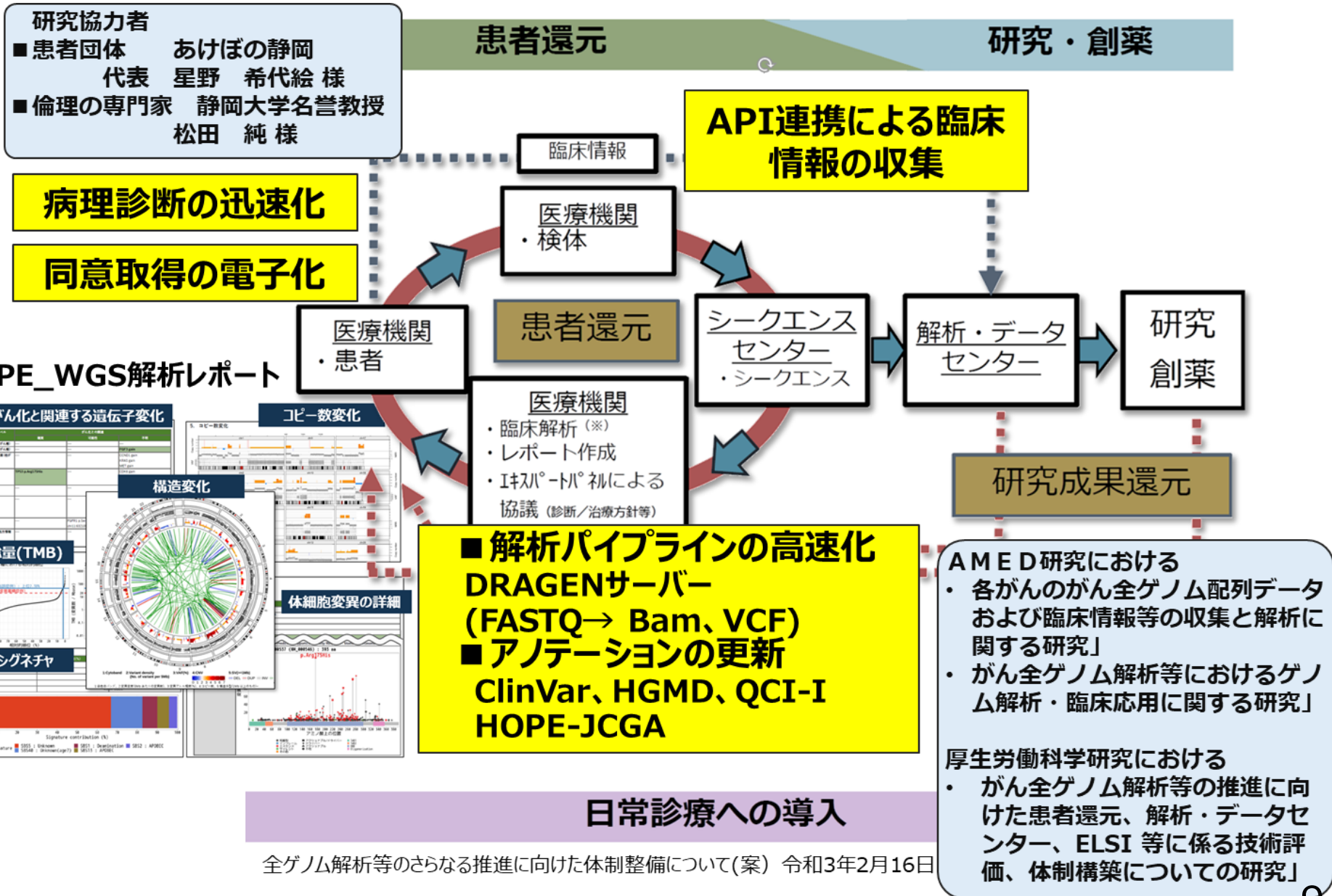
全ゲノムのエキスパートパネル  
でも活用

## 患者還元

HOPEで構築したシステムをそのまま利用



# 目標達成に向けた研究概要



# 全ゲノム情報等の高精度かつ迅速な 患者還元を通じた高度化 がんプレシジョン医療の実践

公財 がん研究会 有明病院

研究開発代表者： 上野 貴之

(先端医療開発センター がんゲノム医療開発部、乳腺センター 乳腺外科 部長)

研究開発分担者： 深田 一平

(ゲノム診療部、乳腺センター 乳腺内科 医長)

# 研究の内容：本研究の概要

がん研究会  
有明病院

解析機関  
(外注)

東大医科研

がん研  
CPMセンター

がん研究会  
有明病院

対象症例の抽出  
同意説明  
検体採取

解析機関への  
検体の速やかな移送

ブロードバンドによる  
FASTQの  
速やかな転送

VCFから  
レポート作成の  
自動化

エキスパートパネル開催  
丁寧な結果の返却、最適な治療選択への導出

直接的  
還元

- 肝臓
- 骨軟部腫瘍
- 胃
- 食道
- 大腸
- 肺
- 胆嚢
- 肝
- 卵巣
- 膀胱
- 腎
- 咽頭
- 腎盂尿管
- 前立腺
- 子宮体部
- 乳房
- 子宮頸部

17種以上の  
がん種の  
予後不良症例  
720症例  
／年

R2年がん研手術  
実績より予測  
(推定5年生存率  
62.1%未満の症例数)

患者への説明・同意

全ゲノム  
シーク  
エンス

令和3年度：  
200症例  
令和4年度：  
400症例

1次解析

1塩基置換・挿入欠失  
コピー数異常・構造異常

日本最速の  
全ゲノム解析  
FASTQからVCFまで  
最短4時間以内

レポート  
作成  
に係る作業

アクションブル  
遺伝子の  
レポート作成

患者への結果返却

遺伝カウンセリング  
by 臨床遺伝専門医・  
認定遺伝カウンセラー

生殖細胞  
系列変異

体細胞  
系列変異

治験

医師主導  
臨床試験

患者申出療養

患者に優しい  
インター  
フェース

タブレット端末  
等を活用した  
説明補助

AIアバターによる  
相互コミュニ  
ケーション

繰り返し視聴  
可能な動画や  
イラスト

還元の強化

倫理専門家による  
助言・監修

患者団体の  
協力・監修

更なる個別化医療の実現

2次的  
(間接)  
還元

臨床情報登録

高次情報解析

がん研CPMセンター  
東大医科研

DB登録

研究・産業利用

検体・情報の質を保ちながら迅速に全ゲノム解析結果を患者に還元できる体制を構築する

# 全ゲノム解析情報に基づくレポートが還元される患者数

## 治療選択に関わる体細胞変異

- がん3学会ガイドンスに基づいてアクシヨナブル遺伝子を設定し、エキスパートパネル(EP)での審議を経て返却、上記以外の遺伝子変異等については、研究開発期間内において、確認検査の可否や臨床的意義解釈、倫理面での配慮を含めて返却する枠組みを検討する。
- 再発など次の治療を選択する必要性が出てきた場合、確認検査後に再度EPで最適な治療（分子標的治療・免疫チェックポイント治療等）を検討、その選択肢を患者に提供する。

## 生殖細胞系列変異

- ACMGや小杉班を踏まえて返却対象を設定、研究開始当初は腫瘍性疾患に関する還元に注力。非腫瘍性疾患については、他領域の専門家の協力のもと還元の在り方を検討する。
- 確認検査後に遺伝診療の一環として遺伝カウンセリング・サーベイランスを提供する。

	新規検体				既存検体		
	解析数	還元数	生殖細胞系列変異	確認検査後に再還元	解析数	還元数	生殖細胞系列変異
令和3年度	200名	200名(※5) +60名程度の上乗せ	14名(※4)	24名(※3)	300名	30名(※1,2,3)	18名(※4)
令和4年度	400名	400名(※5) +120名程度の上乗せ	28名(※4)	48名(※3)	—		

算出根拠 (※1) 既往検体300名のうち250名が生存 (※2) アクシヨナブル変異を認める割合を60%  
 (※3) 再発する割合を20% (※4) 生殖細胞系列変異を認める割合を7%  
 (※5) 新規検体は全員に結果を還元し可能であれば上乗せを努力する

# 還元班に関する準備状況

還元体制構築にあたっては、他のAMED研究※1および厚生労働科学研究※2と連携し、全ゲノム解析等に係る**統一的な解析および運営**を目指した検討・調整を行う。

※1) AMED研究 「各がんのがん全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究」  
「がん全ゲノム解析等におけるゲノム解析・臨床応用に関する研究」

※2) 厚生労働科学研究 「がん全ゲノム解析等の推進に向けた患者還元、解析・データセンター、ELSI 等に係る技術評価、体制構築についての研究」

## 1) 直接的還元

- **日本で最多の手術実績**に基づく検体採取体制：年間約8800件,うち難治性がん720件
- **病院および研究所が一体**となったがんゲノム医療実施体制：質の高いEPを開催
- **生殖細胞系列変異**に対する豊富な診療実績：延べ2900症例以上の診療実績
- **日本最速の全ゲノム解析とアノテーション**が可能：日本最速のスパコンと還元実績
- **がんゲノム検査結果**を用いた治療アクセスの向上：**早期臨床開発と創薬実施体制**
- **新鮮凍結検体**の保管・管理体制の整備：**8万を超える保管・管理**

## 2) 2次的(間接的)還元

- **がんゲノム医療**に係る**人材育成や教育体制の充実**：e-learningやWeb会議の活用
- **がんゲノム検査結果**の**産業利用等の推進**：産業利用に対応可能な同意文書を運用
- **がんゲノム検査結果や臨床情報等の公的データベースへの登録**

## 3) 還元の強化

- **患者が結果をより深く理解**できるための取組み（情報登録システム、AIアバターを利用した説明ツール等）

## B班：患者還元班 (領域別班)

- 柴田龍弘 (東京大学)
- 南谷泰仁 (京都大学)
- 加藤元博 (東京大学)
- 松田浩一 (東京大学)
- 森誠一 (がん研有明病院)
- 河野隆志 (国立がん研究センター)

研究課題名 オールジャパン体制による食道がん等消化器難治がんの全ゲノム配列データ及び臨床情報の収集・解析と創薬開発・全ゲノム医療基盤構築  
(Japan Digestive organ Cancer Whole Genome project)

## 本研究の目的

1. 食道がんを中心とした消化器難治がんについて、オールジャパン体制を構築し、共通パイプラインで解析され、統一された品質の高精度な全ゲノム情報並びに臨床情報を集積する。
2. 患者還元体制を整備し、消化器がん領域における全ゲノム情報の医療活用体制を構築する。
3. データ共有を促進し、消化器難治がん領域における創薬・バイオマーカー研究と臨床応用の加速、国際競争力確保を目指す。

研究代表者所属  
研究代表者氏名

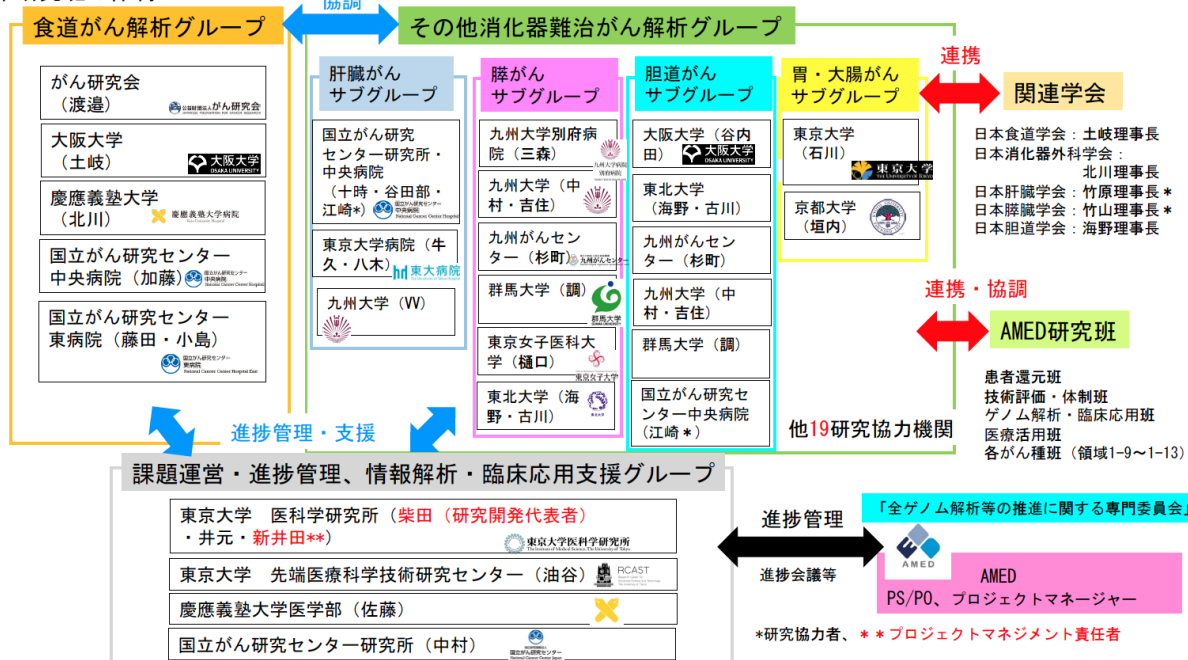
東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野  
柴田 龍弘

# 研究体制



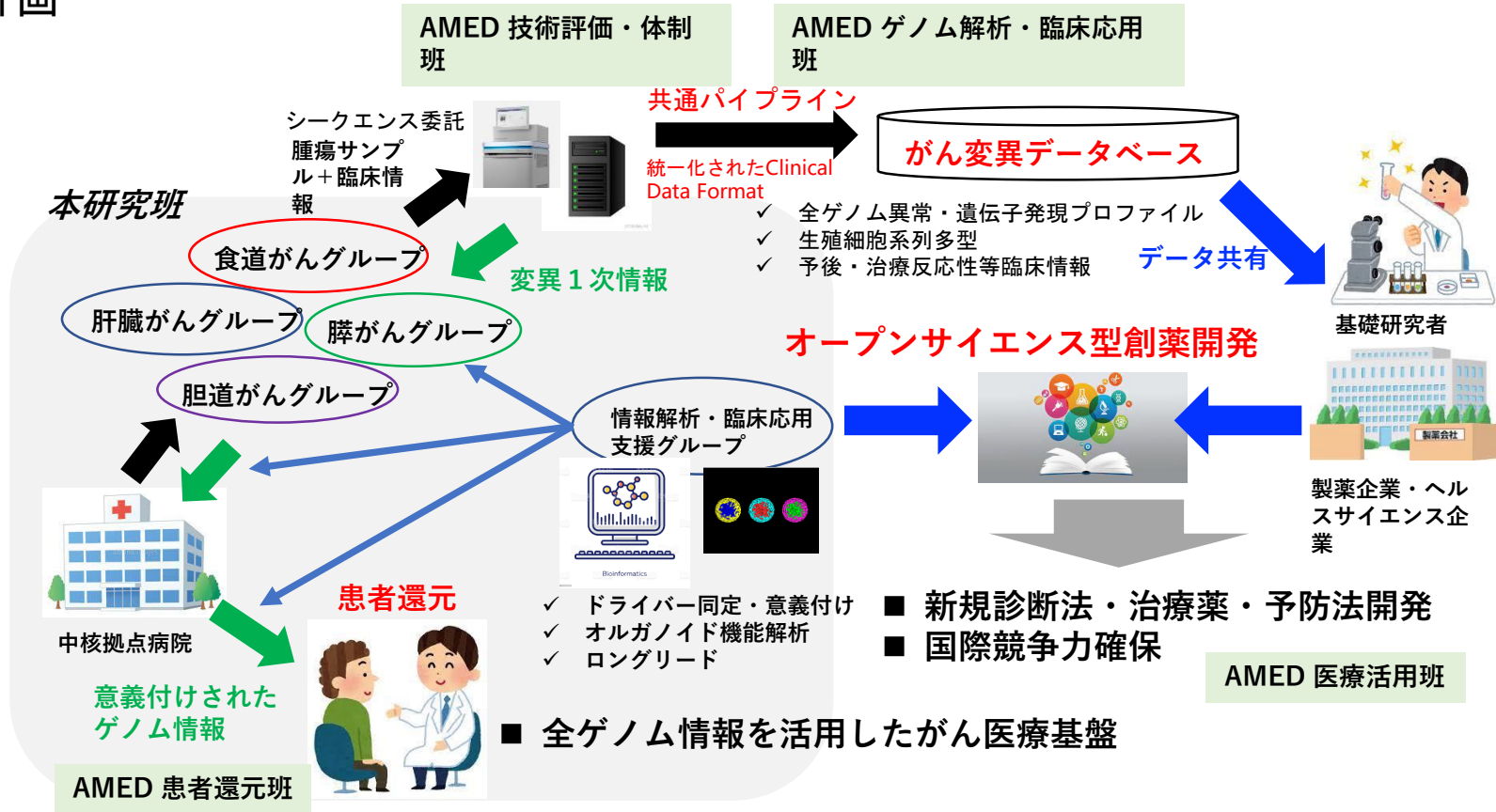
8つのがんゲノム中核拠点を含め全国の消化器がん治療を専門とする32の医療機関（13分担機関・19研究協力機関）並びに関係5学会（日本食道学会・日本肝臓学会・日本膵臓学会・日本胆道学会・日本消化器外科学会）と連携したオールジャパンネットワークを構築した

## 本研究班の体制





# 研究計画



■ 全ゲノム情報を活用したがん医療基盤

## 研究開発の背景

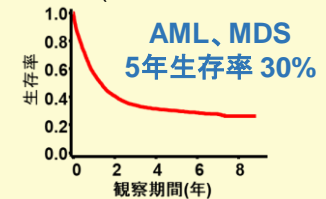
### ➤ 造血器腫瘍: 我が国で年間5.7万人が罹患(全がんの5.8%)

- 急性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫の予後は不良である

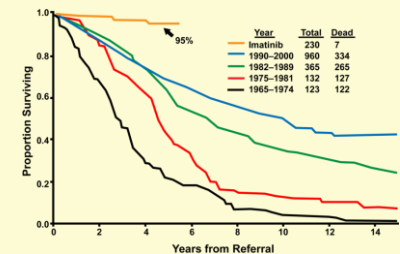
### ➤ 分子標的薬による予後の改善と適用可能性

- 慢性骨髄性白血病など一部の疾患では分子標的薬による劇的な予後改善がみられるものの急性骨髄性白血病に対して、開発された分子標的薬の標的変異が存在するのは約10~15%しかない (*FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *PML-RARA*, *BCR-ABL1*)

(JALSG CS07 study)



慢性骨髄性白血病の治療成績



### ➤ 全ゲノム解析の必要性

- ドライバー遺伝子異常が認められない症例: 5~10%      ✓ 非遺伝子コード領域に潜在する異常の同定
- 染色体転座などの構造異常は、臨床予後や治療戦略を左右する      ✓ 複雑な構造異常の同定
- エピゲノムを標的とする新規薬剤が多数登場しつつある      ✓ ゲノム・エピゲノム異常の包括的な理解
- 日本人の癌ゲノムデータが不足      ✓ 日本発・オールジャパンでの統一した全ゲノム解析体制の確立

# 研究計画(1)

## 豊富な検体レポジトリ

京大血液疾患バンク(17,000検体  
6,000症例)  
日本血液学会、JALSG、ゲノム医療  
中核拠点病院等との連携

統一化  
ICFの整  
備

患者還元に関  
する研究班

## 白血病を中心とした約1,400検体の血液がんの 高品質な一次データの作成

全ゲノム (一部長鎖リードを含む)  
RNA(原則全例)  
エピゲノムデータ(一部)



情報セキュリティ体制の構築

## 研究価値を高めるため、以下の条件を優先

- ①再連絡が可能
- ②既存のドライバー変異がみられない
- ③初発・再発時など複数時点で採取されている
- ④原発巣・浸潤巣など空間的多様性をもつ
- ⑤系統不明な白血病、稀少な亜型、難治な亜型

統一パイプラインによる一次データの作成

ゲノム解析・臨床応用に関する研究班

## 対象とする血液腫瘍

### 白血病 1100症例

(AML 400例、MDS 400例、ALL 300例)

### 悪性リンパ腫 250例

### 骨髄増殖性腫瘍 50例

正常対照への腫瘍  
混入チェック



シーケンス:  
ISO認定を持つ実績のある  
企業への外注

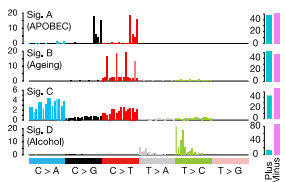
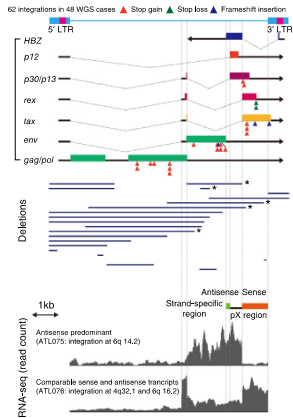




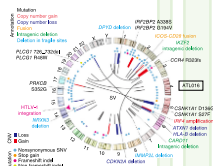
# 研究計画(2)

## ゲノム異常の高次解析による病態解明

### 非コード領域、転写調節領域の異常探索



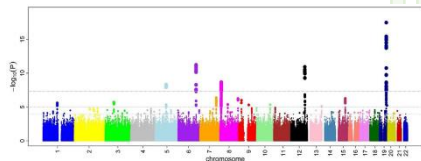
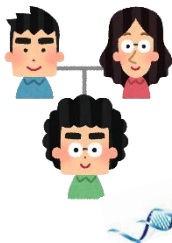
### Signature解析



### 構造異常解析

### RNAとの統合解析

## 血液がん発症の胚細胞素因の探索

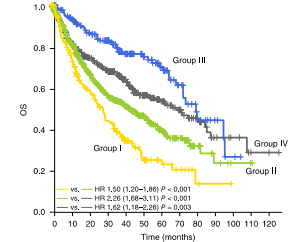
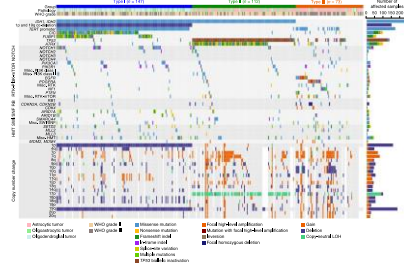


健常者を対照としたGWAS

## 臨床情報との統合によるバイオマーカー探索



### 疾患亜型・病期・薬剤感受性・生命予後



## 遺伝子異常で層別化・予後予測=>個別化医療 ゲノム医療活用班との連携

### 連絡可能な患者への還元

標的薬の提示  
診断、予後情報



## 生物学的な検証によるゲノム異常の解明 大規模コホートでのバイオマーカーの検証 治療標的の同定と標的治療の開発

2023年度以降に実施

# 研究課題名「がんゲノム医療の推進に資する 小児がんの包括的ゲノムデータ基盤の構築と展開」

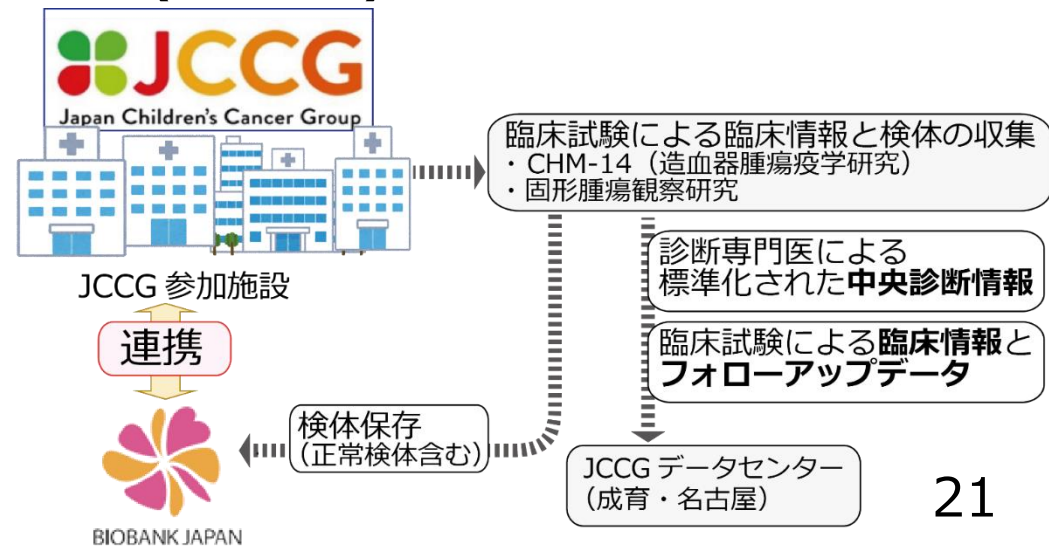
## • 小児がんの特性

- 希少がんの集合体（年間2000 – 2500例）
- 多剤併用化学療法が中心
  - ゲノム特性を**治療標的/診断補助/予後予測**へ活用可能
- **遺伝的背景(cancer predisposition)**の関与頻度が高い

## • 日本小児がん研究グループ(JCCCG)

- オールジャパンの組織
- 検体保存
  - BBJとの連携
  - JCCCG疾患委員会・施設

腫瘍検体  $\geq 4000$   
対照検体  $\geq 3000$



# 本研究開発の目的

## オールジャパンの連携体制

- 臨床情報と紐づけが可能な保存検体
- 小児がんのゲノム解析に習熟した解析チーム
- 患者への成果還元を可能にする小児がん医療者のネットワーク



WGSを中心とした包括的解析を多数例（1400～2400）に実施



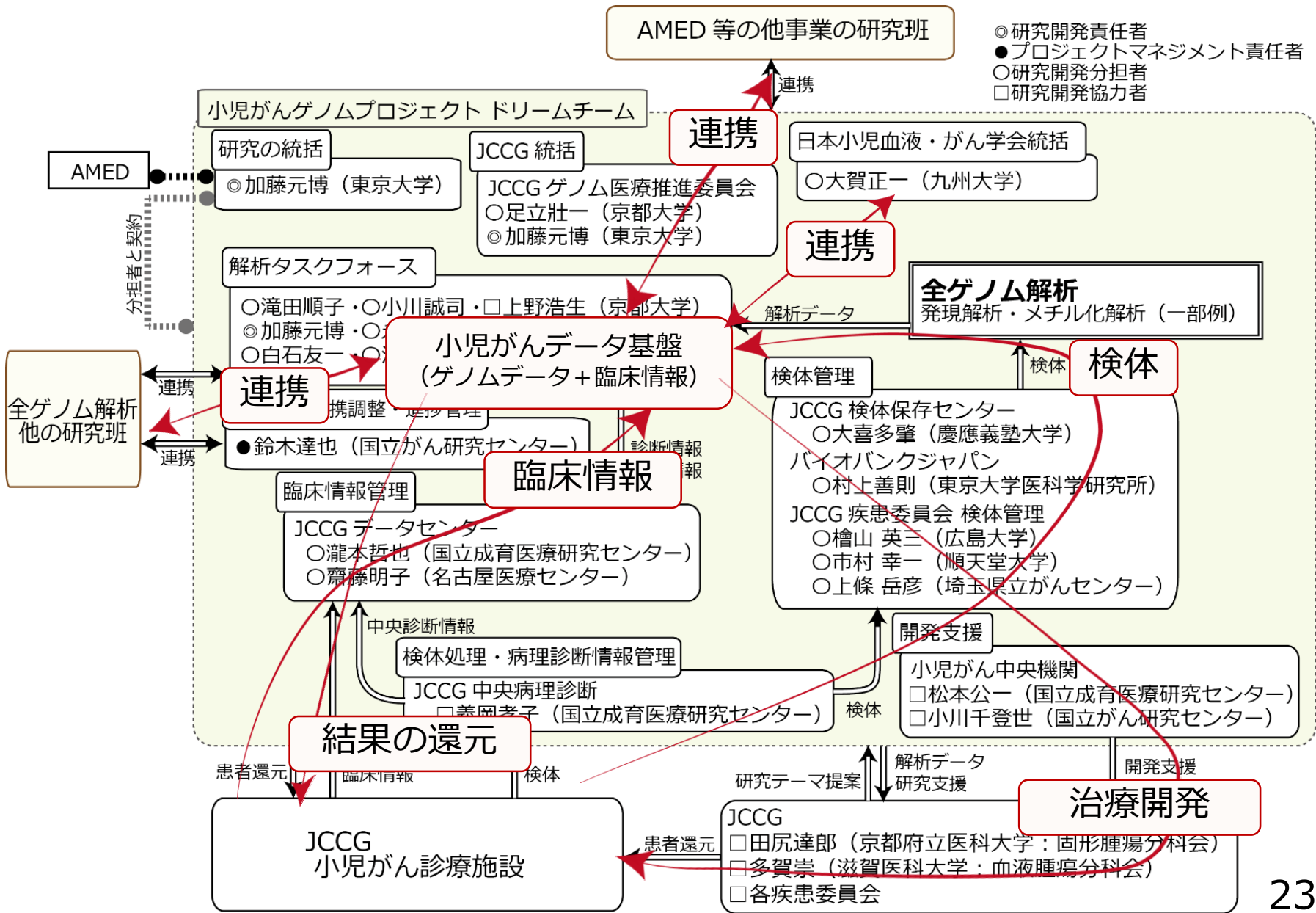
- 全ゲノム解析等実行計画に関連する他研究班
- 患者団体

- ゲノムデータと臨床情報とを紐づけたデータ基盤の構築
- 患者還元が可能なスキームの構築と課題の抽出

## がんゲノム医療のさらなる展開

- 小児がんの治療開発・研究開発
- がんの遺伝的背景の理解と個別化したサーベイランスの確立
- これまでの連携を活かした国際共同研究へと発展

# 研究実施体制



# 肉腫・脳腫瘍などの希少がんを対象とした ゲノム解析による予防法・診断法・治療法の開発

研究代表者：東京大学 松田 浩一

## 研究開発の背景

### 希少がんの共通課題：診断、研究、治療法開発が困難

#### 1) 骨軟部腫瘍 (4.19人 / 10万人、WHO分類；200以上)

- ✓ 遺伝子変異が少ない
- ✓ 200以上の組織型に分類され、病理診断、治療が困難

#### 2) 原発性悪性脳腫瘍 (5.63人 / 10万人、WHO分類；180以上)

- ✓ 多くは極めて予後不良 (20年間以上、大きな予後の改善は得られず)
- ✓ 分子生物学的特徴が不明

#### 3) 神経内分泌腫瘍 (約3人 / 10万人)

- ✓ 原発臓器に人種差、本邦における網羅的ゲノム解析が必要

#### 4) 胸腺腫瘍 (約0.5人 / 10万人)

- ✓ 腫瘍発症メカニズムの詳細は不明 (免疫系の強い関連が示唆)

#### 5) 褐色細胞腫 (0.2 ~ 0.8人 / 10万人)

- ✓ PPGLの約30%は原因遺伝子が不明。
- ✓ 転移例は予後不良、転移予測因子・治療標的の同定が必要

オールジャパンによる試料収集とゲノム解析の推進が必要！



## 研究開発の目標・ねらい

- 希少がんの病態解明
- 疾患バイオマーカー・治療標的分子の同定

オールジャパンの  
連携体制

## 研究体制・役割分担

解析対象症例 合計最大1,400例  
(生存中症例を優先)

研究統括および進捗管理・他研究班との連携  
松田浩一 (東京大:エフォート20%)

骨軟部腫瘍 470例 (29施設) 平田真 (国がんセ) 松田浩一 (東京大)	原発性 脳腫瘍 470例 (30施設) 鈴木啓道 (国がんセ) 成田善孝 (国がんセ)	神経内分泌 腫瘍 180例 (16施設) 胸腺腫瘍 220例 (8施設) 谷内田真一 (大阪大)	褐色細胞腫 60例 (5施設) 小川誠司 (京都大)
---	--	--	--

生殖細胞系列バリエーション解析とリスク評価  
平田真 (国がんセ)

## 研究概要

### ゲノム解析

- ・ 全ゲノムシーケンス (R3年度), RNA-seq (~R4年度)
- ・ ドライバー未同定症例⇒1分子long read-seq, ATAC-seq, メチル化解析

### 臨床データや画像データ連携

- ・ 診断や予後予測の分子マーカーの探索

### 治療薬探索

- ・ PDC/PDXを用いたfunctional genomics解析  
および薬剤パネル解析

### 情報公開

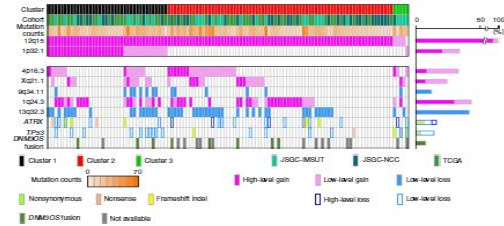
- ・ ゲノム解析結果は研究成果報告後に公開し情報発信を促進

### 患者還元

- ・ 生殖細胞系列の病的バリエーション症例⇒遺伝カウンセリング
- ・ 分子標的薬のターゲット変異症例⇒治験参加など治療機会提供

# 研究概要 / 骨軟部腫瘍

## 研究成果



\* 他研究室との共同研究

- ・ 脱分化型脂肪肉腫 Nat Commun. 2019;10:5683.\*
- ・ デスモイド型線維腫症 Eur J Cancer. 2021;145:109-120.\*
- ・ 腱滑膜巨細胞腫 Int J Cancer. 2019;145:3276-3284.
- ・ 顆粒細胞腫 Genes Chromosomes Cancer. 2019;58:373-380.\*

## 解析対象の組織型

- ・ 組織特異的遺伝子異常が明らかではない組織型 (複雑核型を示す組織型)
- ・ 薬剤の奏功性/予後に関連する遺伝子異常の明らかではない組織型

## ゲノムプロファイリング解析 (10-20症例 x 10-20組織型)

- ・ 分子病理学的診断の構築
- ・ 治療標的となり得る新規マーカー分子の同定

## 治療奏功性予測マーカーの同定 (>50症例 x 3-5組織型)

- ・ 既存の化学療法奏功例と非奏功例の比較解析
- ・ PDC/PDXモデルによる薬剤奏功性の検討

## 遺伝性腫瘍関連遺伝子病的バリエーション解析 (全症例)

- ・ 骨軟部腫瘍発症関連遺伝子の検討 (発症リスク評価)

診療における  
個別化医療  
の  
推進

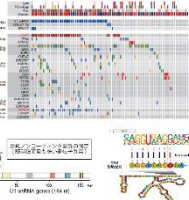
# 研究概要 / 脳腫瘍

## 臨床研究

2004年以降9つの臨床試験  
3,000例以上の凍結検体

## 基礎研究

Grade II/III 神経膠腫 Grade IV 髄芽腫



(H Suzuki, Nature Genetics, 2015)

(H Suzuki, Nature, 2019)

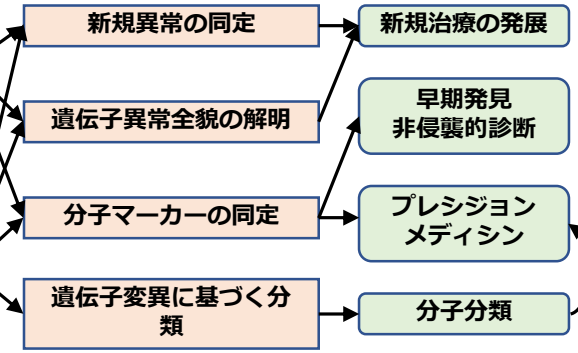
患  
主  
要  
疾

疾患	罹患率 (10万人あたり)	解析数
膠芽腫 (Grade IV)	1.63人	150例
星細胞腫 (Grade II~IV)	0.60人	100例
乏突起膠腫 (Grade II~III)	0.30人	100例

瘍  
稀  
な  
脳  
腫

混合神経膠細胞腫瘍 (Grade I~III)	0.14人	30例
松果体腫瘍 (Grade I~IV)	0.03人	30例
間葉系腫瘍 (Grade I~III)	0.07人	30例
中枢神経原発悪性リンパ腫	0.91人	30例

## ゲノムデータと質の高い臨床情報の統合解析が可能



令和 3 年度 日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業  
「難治性がん(卵巣がん等)の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究」

# 全ゲノム解析による難治性卵巣がんの 本態解明と新規治療標的の同定

令和 3 年 7 月 ~ 令和 5 年 3 月 (2 年間)

(公財)がん研究会・がんプレシジョン医療研究センター・プロジェクトリーダー

森 誠一

2021 年 6 月 14 日

# 研究の基本構想

## 1. 目的

公募要領 p.42

3. 特記事項(優先される事柄等)  
(1)【対象とする疾患について】  
本研究で対象とする疾患については  
実行計画において**難治性がん**として  
想定されている**卵巣がん**をはじめとした  
婦人科腫瘍を対象とします。

### 研究班における検体保管数

卵巣がん 2991 検体  
癌肉腫 142 検体

子宮体がん 2556 検体  
子宮頸がん 912 検体

**難治性がん**  
R3年度中に  
1400検体を解析

R4年度に  
展開予定

5年生存率

卵巣がん	61.1%
子宮体がん	82.2%
子宮頸がん	75.0%

種々の組織型の卵巣がんの全ゲノムシーケンス(WGS)・トランスクリプトーム解析

遺伝子(コード領域)・非コード領域における体細胞・生殖細胞系列バリエーション(SNV・Indel・CNV・SV)  
治療標的・バイオマーカーの同定

卵巣がんの難治性の本態解明

有用なアクション可能な変異情報の患者への  
返却治療方針の支援

データベース  
への登録

学会発表

論文発表

学術・産業界に対する成果の利活用(2次的還元)

治験

医者主導  
臨床試験

患者申出  
療養

目の前の患者さんに対する成果の利活用(直接的還元)

がんの発生・進展を強力に制御することのできる予防法・診断法・治療法の開発

# 研究の基本構想

## 2. 背景・これまでの成果

### 上皮性卵巣がんにおける主な NGS 研究

	高悪性度漿液性腺癌	明細胞癌	類内膜腺癌	粘液性腺癌
WGS	<i>n</i> = 92 (Patch <i>Nature</i> 2015) <i>n</i> = 100 (PCAWG <i>Nature</i> 2020) ※患者は主に欧系白人	<i>n</i> = 6 (Yin <i>J Med Genet</i> 2020)	<i>n</i> = 28 (Cybulska <i>Gynecol Oncol</i> 2019)	<i>n</i> = 5 (Cheasley <i>Nat Commun</i> 2019) <i>n</i> = 5 (Gorringe <i>Gynecol Oncol</i> 2020)
WES	<i>n</i> = 489 (TCGA 2011) <i>n</i> = 16 (Chien 2015) <i>n</i> = 45 (Filippova 2021)	<i>n</i> = 55 (Itamoch 2017) <i>n</i> = 39 (Murakami 2017) <i>n</i> = 48 (Shibuya 2017)	<i>n</i> = 15 (Pierson 2020) <i>n</i> = 94 (Hollis 2020)	<i>n</i> = 62 (Cheasley 2019) <i>n</i> = 46 (Gorringe 2020)
TR	<i>n</i> = 1537 (Wallbillich 2020)	<i>n</i> = 105 (Friedlander 2016) <i>n</i> = 125 (Elvin 2017) <i>n</i> = 124 (Caumanns 2018)	<i>n</i> = 8 (Cybulska 2019)	<i>n</i> = 63 (Mackenzie 2015) <i>n</i> = 154 (Cheasley 2019) <i>n</i> = 133 (Gorringe 2020)
WGSで新たに判明したこと	<b>RB1, NF1, RAD51B, PTEN</b> に LOF SV 多数	<b>サンプル数が少ないため、十分な知見が得られていない</b>		

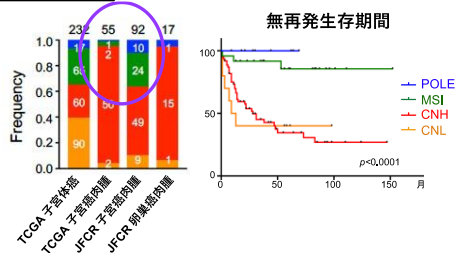
### 研究班の婦人科がんNGS関連業績の例

#### 婦人科癌肉腫の分子型分類

婦人科癌肉腫はゲノム異常プロファイルにより予後などの臨床パラメータと強く相関する4つの分子型に分類される

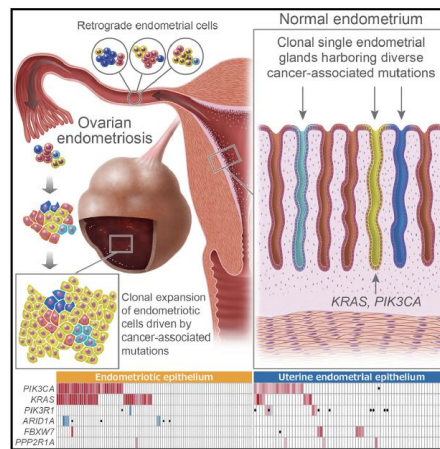
子宮癌肉腫のハイパーメテーターは日本人において多い

Gotoh *Nature Commun* 2019



	POLE	MSI	CNH	CNL
ゲノム異常パターン	1塩基置換 多	挿入欠失 多	コピー数異常 多	なし
背景となるDNA修復経路異常	POLE 変異	ミスマッチ修復異常	相同相換修復異常 その他の原因	なし
予後	良	良	不良	不良
治療選択肢の可能性	免疫チェックポイント阻害薬?	免疫チェックポイント阻害薬	一部に PARP阻害薬	?

#### 子宮内膜症と正常内膜のがん関連遺伝子変異



子宮内膜症と正常内膜では *KRAS*, *PIK3CA* などのがん関連遺伝子変異を認める

正常子宮内膜は腺管単位で特有の変異を有する

子宮内膜症細胞はがん関連遺伝子の変異を持ちながらクローナルに増殖

Suda *Cell Rep* 2018

# 研究の基本構想

## 3. 研究概要

### 共同研究機関

がん研有明病院

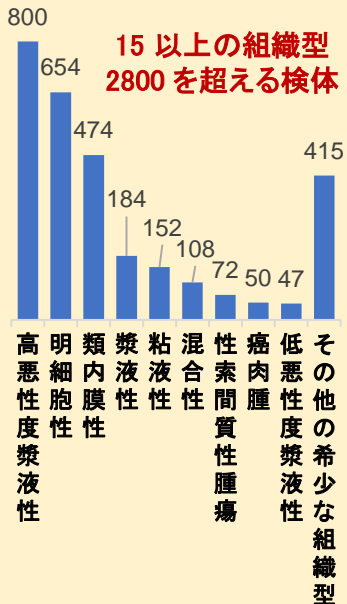
東北大学  
埼玉医科大学  
慶応義塾大学  
慈恵医科大学  
東京大学

婦人科悪性腫瘍  
研究機構 (JGOG)

傘下のすべての機関

### 卵巣がん バンキング検体

(世界的にも大規模なコホート)



検体収集  
前向き

検体の利活用  
バンキング

臨床病理学的情報の収集・整理

### 外注

検査室認証を有する解析会社

検体調製

全ゲノムシーケンス (WGS)

トランスクリプトーム (RNA-seq)

電子カルテ等から臨床情報の自動的登録等

### 「解析班」による 1次情報解析

生殖細胞系列・体細胞変異コール

1塩基変異 (SNV)  
挿入欠失変異 (Indel)  
コピー数変異 (CNV)  
遺伝子に見つかる変異

イントロン・調節領域・非遺伝子領域の

SNV  
Indel  
CNV

構造多型 (SV)

WGSで見つかる変異

### 研究

がん研究会CPMセンター:  
臨床・病理情報との突合・高次情報解析  
東大医科学研究所:  
解析ツールの開発・高次情報解析

### 組織型ごとまたは組織型を超えた統合解析

	漿液性	明細胞性	類内膜性	粘液性	癌肉腫
生殖細胞系列					
変異シグネチャ					
コード領域					
非コード領域					
免疫ゲノム					
研究テーマX					
研究テーマY					

データベースへの登録

学会発表

論文発表

### 中核拠点・拠点病院における患者還元

体細胞変異・生殖細胞系列変異

患者

治験

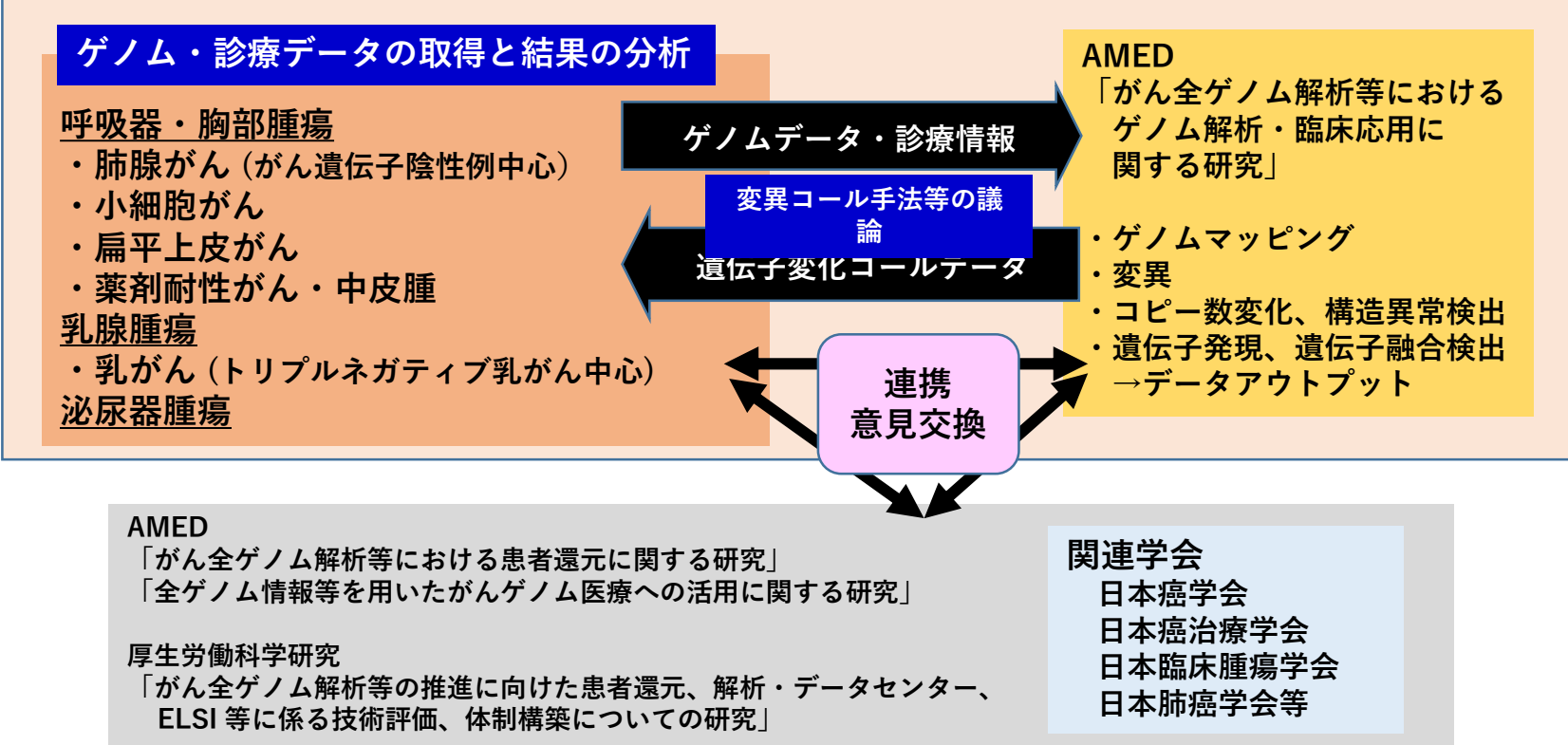
医師主導臨床試験

患者申出療養

がんの発生・進展を強力に制御することのできる予防法・診断法・治療法の開発

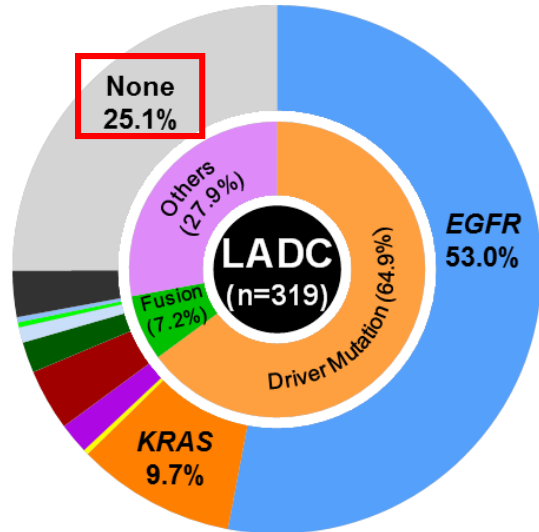
# 難治性呼吸器腫瘍等の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究

(研究代表者: 河野隆志 国立がん研究センター研究所)



# 難治性呼吸器腫瘍等の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究

これまでの実績



■ ALK fusion 3.8%

間野らが発見 (*Nature*, 2007)

→ 阻害薬は2010年に国内実装済

→ 間野、片山ら耐性機構把握 (*NEJM*, 2010等)

→ 片山、矢野らが克服薬提案 (*NEJM*, 2016等)

■ RET fusion 1.9%

河野らが発見 (*Nat Med*, 2007)

→ 後藤らが阻害薬の治療効果確認 (*Lancet Resp Med*, 2017)

■ NRG1 fusion 0.3%

認 (*NEJM*, 2020)

谷田部らが発見 (*Cancer Discov*, 2014)

→ 国内外でHER阻害薬・抗体の臨床試験が進行中

■ EGFR mutation 53%

坪井らがEGFR-TKIの術後アジュバント治療効果を報告 (*NEJM*, 2020)

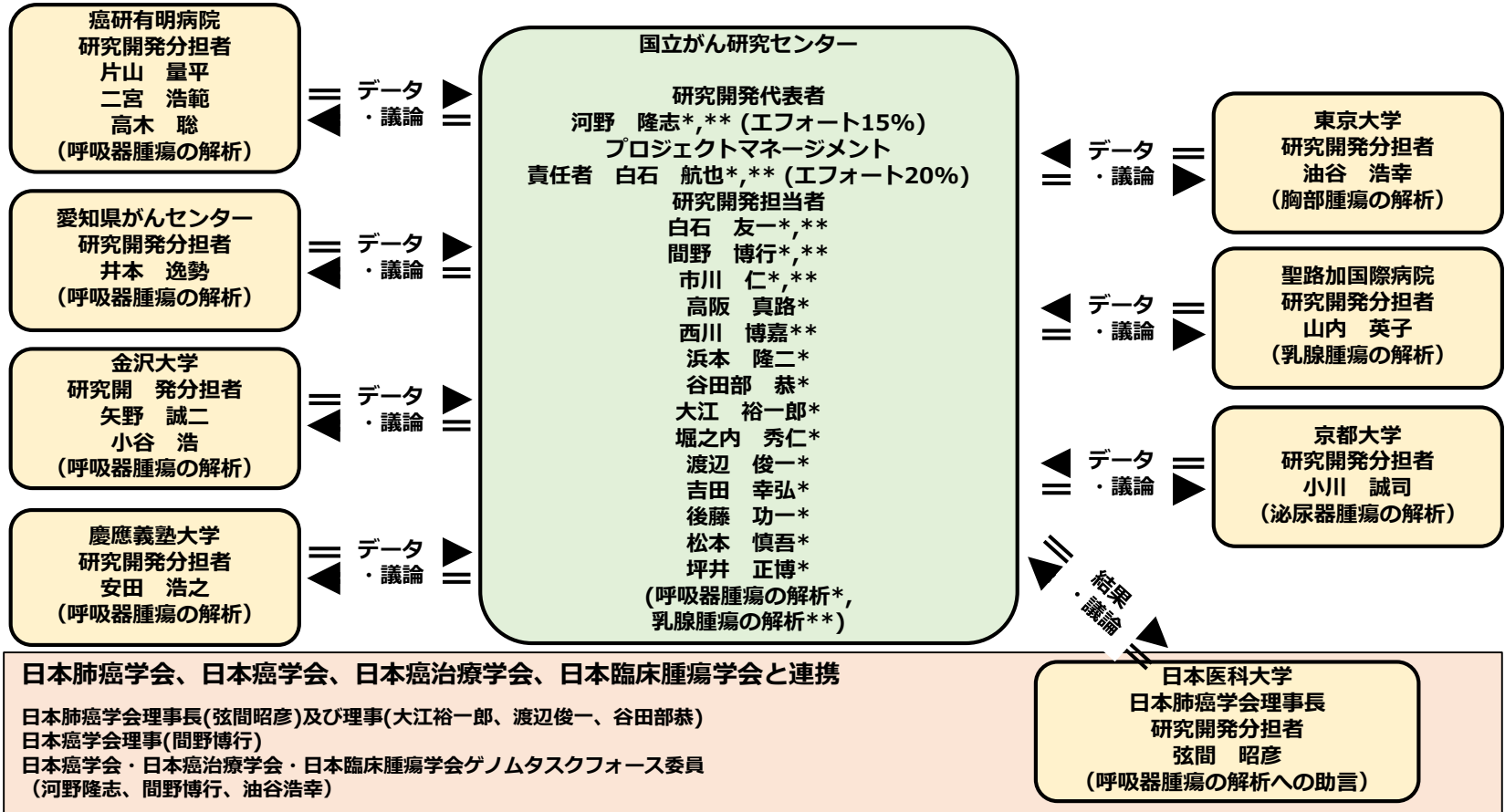
本研究

既知ドライバーがん遺伝子変化の確実な把握と患者還元  
がん遺伝子変化陰性例における新たな治療標的や特性の把握  
→ 肺がんゲノム医療の拡大へ



# 難治性呼吸器腫瘍等の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究

## [研究体制及び役割]



# C班：解析班

○井元清哉（東京大学医科学研究所）

領域1-14 がん全ゲノム解析等におけるゲノム解析・臨床応用に関する研究

# 全ゲノム情報を患者に還元するための ゲノム・臨床情報基盤の研究

研究開発代表者

**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長

プロジェクトマネジメント責任者

**片山 琴絵**

東京大学医科学研究所・准教授

研究分担者：渋谷哲朗、大江和彦、藤本明洋（東京大学）、間野博行、白石友一、  
須藤 智久、大垣内 多徳、玉井郁夫、河野隆志、加藤護、片岡圭亮（NCC）、  
岡田随象（大阪大学）、山口類（愛知がんセンター）

# ゲノム解析の基盤構築

## ・ 研究開発項目(1): 統一解析パイプラインの構築と運用

### スーパーコンピューター

#### 東大医科研 HGC スーパーコンピューター SHIROKANE

2.0 Peta FLOPS

20 PB高速ディスクアレイ

max.100PBアーカイブ



Shirokane4とShirokane5の理論演算性能は、計2.0Peta FLOPSに達する大規模GPUサーバー(A100, V100)を搭載約2万のCPUコア



SHIROKANEを、「共有ディスク」側から見たもの。全ての計算ノードから同時に高速にアクセスできるディスクが20ペタバイトある



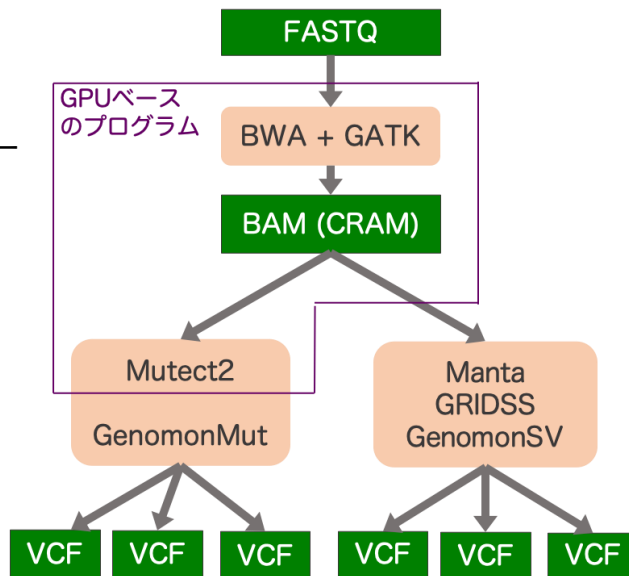
IBM社製テープアーカイブ + 3PBニアラインディスク



専用  
計算サーバー  
ストレージ

1万症例/年の  
一次解析を  
迅速に実施

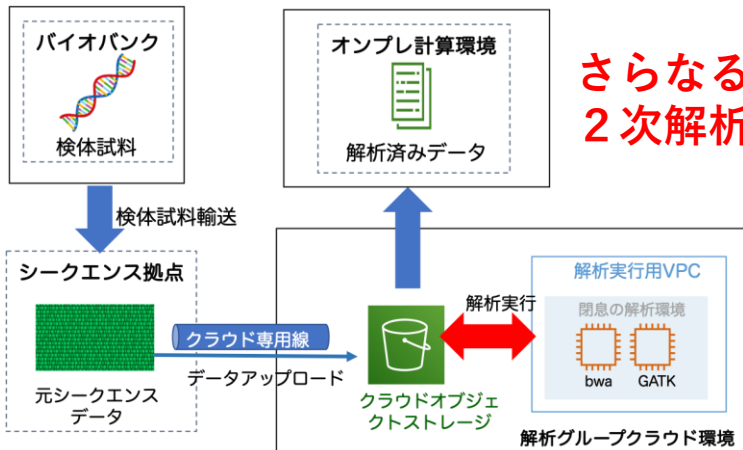
### 統一解析パイプライン



2021年5月14日 全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

- ・ ロジスティクスの確立
- ・ 格納ルールの選定
- ・ セキュリティ
- ・ 解析プログラム設定
- ・ 偽陽性フィルタの考案
- ・ 2次解析体制の構築

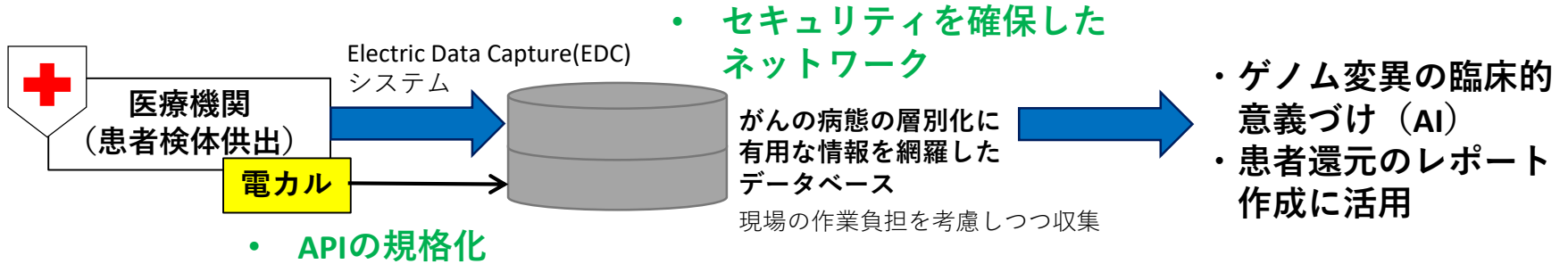
### クラウドとオンプレの連携解析基盤



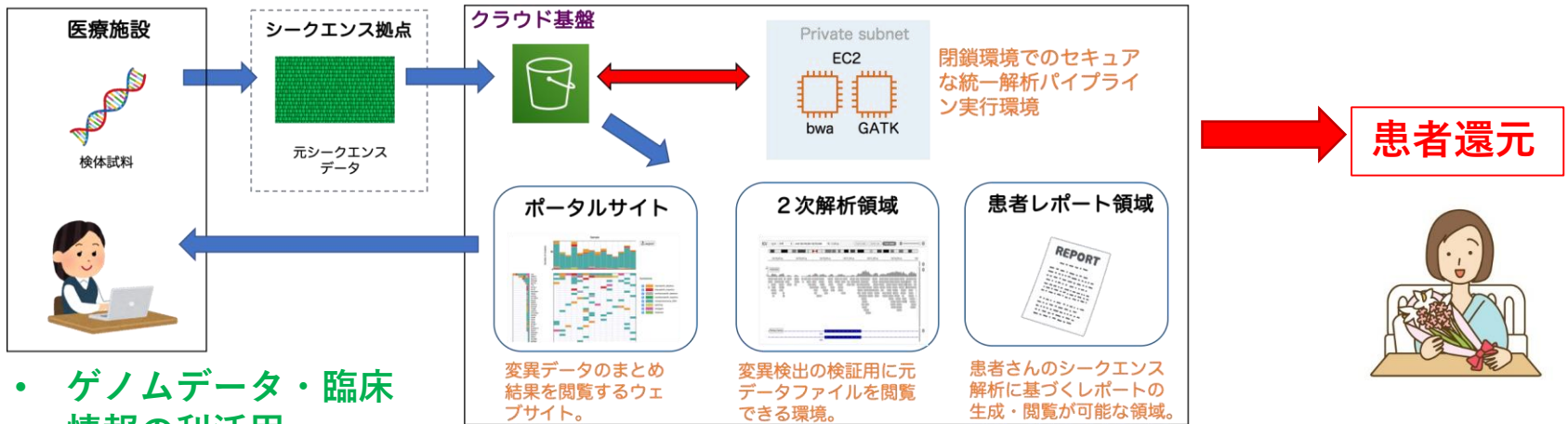
さらなる  
2次解析へ！

# データセンターの構築

## ・ 研究開発項目(2): 臨床情報収集基盤の開発



## ・ 研究開発項目(3): クラウド上での解析・データ共有基盤の開発



・ ゲノムデータ・臨床情報の利活用

・ データポータルによる進捗の共有、成果の公開