



R6年度AMED研究の報告

令和7年2月5日

1. がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムの実施体制
2. 各領域での研究報告

【がん領域】

1. AMED研究体制および概要
2. A班からの報告
 - ・ A-1班の研究成果
 - ・ A-2班の研究成果
3. C班からの報告

【難病領域】

1. 実施体制
2. 実施内容

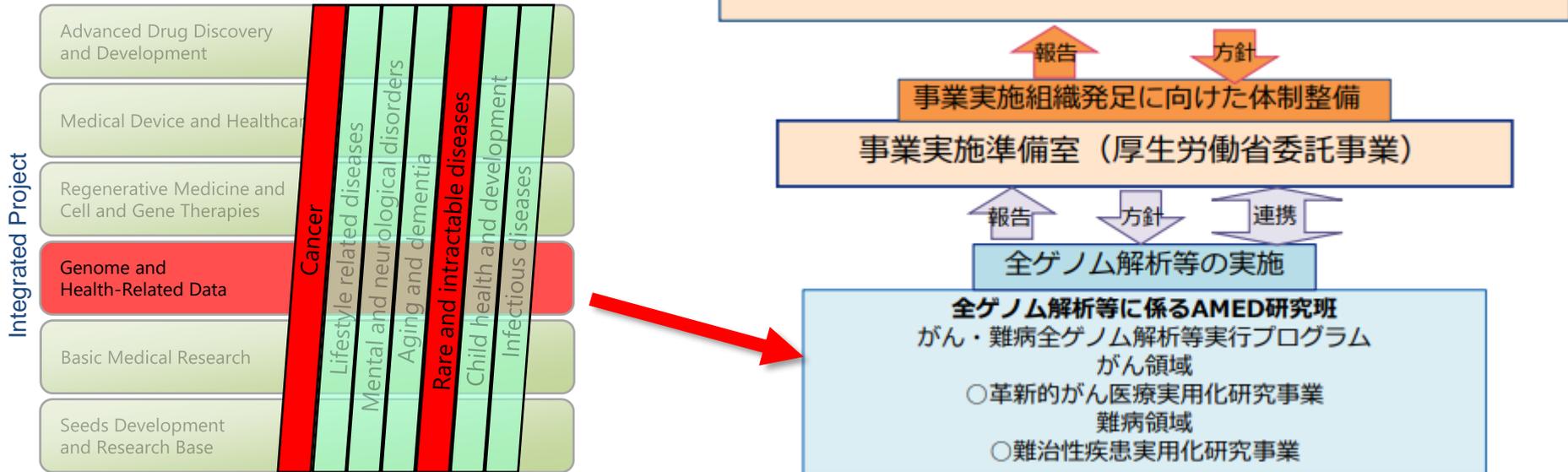
がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムの実施体制

全ゲノム解析等実行計画2022

- 国民へ質の高い医療を届けるために、戦略的なデータの蓄積を進め、それらを用いた研究・創薬などを促進することで、将来的な「がん・難病等の克服」を目指す

がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム

- 「全ゲノム解析等実行計画2022」（厚生労働省）等に基づき、がん領域及び難病領域における全ゲノム解析等をAMED研究班にて行う
- AMED ゲノム・データ基盤プロジェクトにて、革新的がん医療実用化研究事業と難治性疾患実用化研究事業が連携し、取り組む



参考：第20回専門委員会（R6/3/18）資料1-1_全ゲノム解析等に係る検討状況等について、p14を改変

令和6年度AMED研究体制の概要（がん領域）

○A班（患者還元・出口戦略班）：

① 基本コホート（横断）チーム

基本コホートの全登録症例について、全ゲノム解析等の結果収集されるゲノムデータおよび臨床情報等の分析を行い、全ゲノム解析等の臨床的有用性を検証する。また、各機関からの依頼にもとづき、確認検査の提供を行う。その他、事業実施準備室と連携し、全ゲノム解析等の実用化も見据え、標準レポートフォーマットの改良等、患者還元における課題の抽出及び対応策の検討を行う。

② 患者還元・戦略コホートチーム

代表医療機関を中心に患者還元を行う。全例を基本コホートに登録するとともに、全体の50%以上の症例を目標に、出口戦略に基づいた臨床研究等^(※)に登録する。レポートについては、令和4年度に作成された標準レポートフォーマットの使用を前提に、外部機関の活用を基本とする。

代表機関毎に、1～2程度の臨床研究（戦略コホート）を実施する。なお、日本を代表する臨床研究グループと連携した研究実施体制が構築されることが望ましい。

○B班（コンソーシアム班）：

準備室と連携し、コンソーシアムの構築に協力すると共に、蓄積された全ゲノムデータ等を用いた研究を行い、新たに指摘された変異等の知見について、その臨床的意義等を協議し、得られたコンセンサスをA班、C班及び事業実施準備室に提供し、患者還元役に役立つ。

○C班（解析・データセンター班）：

先端的なゲノム解析やがんゲノム医療の高度化に資する画像解析AI開発及び基盤開発等を実施する。また、事業実施準備室と連携しゲノムデータ・臨床情報の収集を行うとともに、統一パイプラインの改善及び解析を実施し、事業実施準備室解析・DC運営チームの準備状況をふまえ、解析・データセンター班の運用等を事業実施準備室に引き継ぐ。

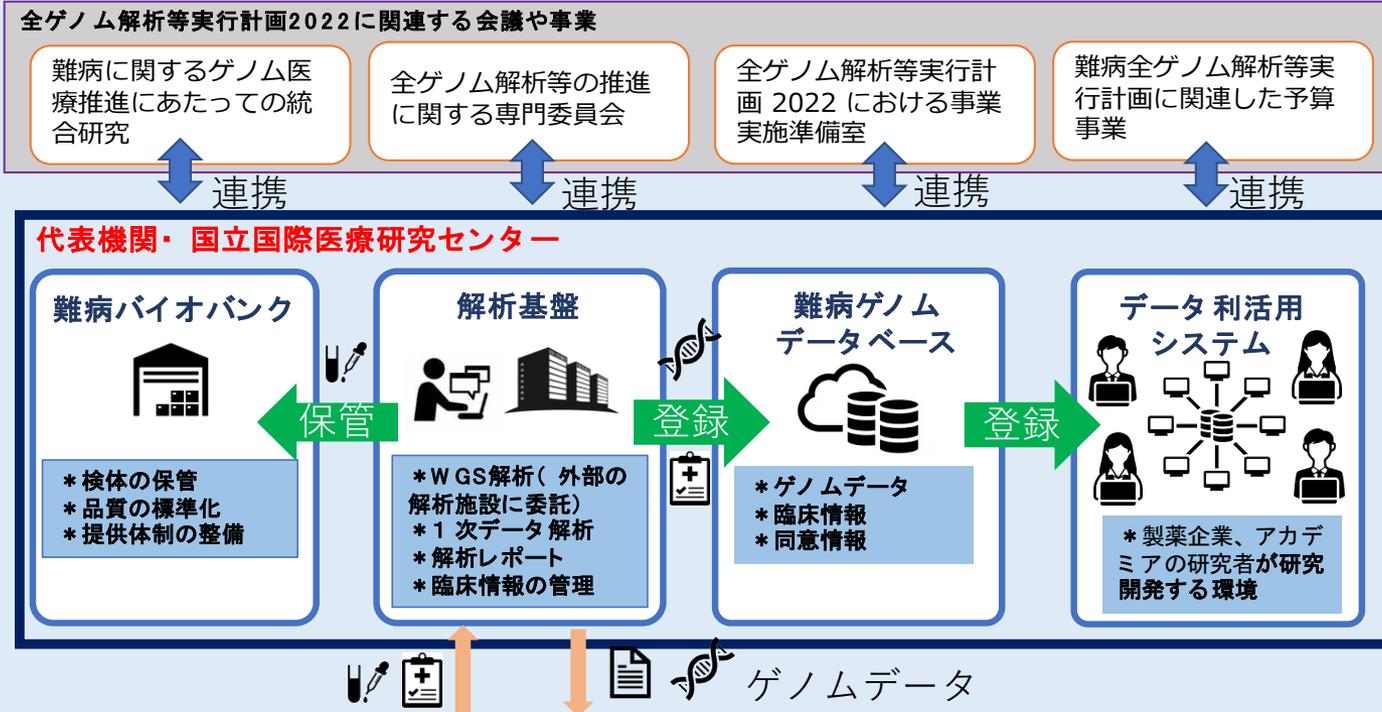
※ 各班は、実施状況について「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」に報告し、当該委員会の方針に沿って解析等を行う。

※ 各班は、臨床情報等の収集、レポート作成に係る要件の整理等について、A～C班による合同の班会議の開催等を通じ協力する。

※ A班 患者還元・戦略コホートチームについて、今後、造血器腫瘍等の領域への対象拡大を検討する。

令和6年度AMED研究体制の概要（難病領域）

難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践



分担研究機関

国立精神・神経医療研究センター、慶應義塾大学、東京大学、東京医療センター、愛知医科大学、大阪大学、国立成育医療研究センター、横浜市立大学、京都大学、名古屋大学、聖マリアンナ医科大学、東北大学、神戸大学、長崎医療研究センター、国際医療福祉大学、国立循環器病研究センター



【がん領域】

トップ > 公募情報 > 令和6年度 「革新的がん医療実用化研究事業／難治性疾患実用化研究事業 [がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム]」に係る公募について

公募情報

令和6年度 「革新的がん医療実用化研究事業／難治性疾患実用化研究事業 [がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム]」に係る公募について

公募内容

立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）では、令和6年度「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム」に係る研究開発課題を以下のとおり公募します。各公募研究開発課題の詳細は公募要領をご参照ください。公募においては、**革新的がん医療実用化研究事業（A領域）**の研究開発課題に注意ください。お、令和6年度は難治性疾患実用化研究事業の研究課題は公募いたしません。

令和6年度公募

領域	サブ領域	公募研究開発課題
革新的がん医療実用化研究事業		
A	A-2	がん全ゲノム解析等の患者還元拡大及び創薬や治療法等の創出をめざした研究（小児がん領域）
	A-2	がん全ゲノム解析等の患者還元拡大及び創薬や治療法等の創出をめざした研究（造血器腫瘍領域）

採択内容

立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は、令和6年度「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム」の採択課題について、**課題評価委員会（PDF）**において厳正な審査を行った結果、下記の通り決定いたしましたのでお知らせいたします。

革新的がん医療実用化研究事業

-2領域
がん全ゲノム解析等の患者還元拡大及び創薬や治療法等の創出をめざした研究（小児がん領域）

研究開発課題名	所属機関名	研究開発代表者	役職
小児がんに対する全ゲノム解析等を用いた全国ゲノム医療プラットフォームの整備	東京大学	加藤 元博	教授

がん全ゲノム解析等の患者還元拡大及び創薬や治療法等の創出をめざした研究（造血器腫瘍領域）

研究開発課題名	所属機関名	研究開発代表者	役職
造血器腫瘍臨床におけるクリニカルWGSのfeasibilityと有用性の検討	九州大学	前田 高宏	教授

令和6年度AMED研究班の体制（がん領域）

研究班		研究代表者	研究代表機関	分担医療機関
A班： 患者還元・出口 戦略班	基本コホート（横断）チーム	山本昇	国立がん研究センター 中央病院	
	患者還元・ 戦略コホートチーム	角南久仁子	国立がん研究センター 中央病院	国立がん研究センター東病院、国立成育医療研究センター、東京大学医学部附属病院、岡山大学病院、北海道大学病院、九州大学病院、京都大学医学部附属病院
		浦上研一	静岡がんセンター	近畿大学病院、名古屋大学医学部附属病院
		上野貴之	がん研究会有明病院	慶應義塾大学病院、大阪大学医学部附属病院、東北大学病院、愛知県がんセンター
		加藤元博	東京大学	国立成育医療研究センター
		前田高宏	九州大学	北海道大学病院、東北大学病院、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、慶應義塾大学病院、東京大学医学部附属病院、がん研究会有明病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、岡山大学病院
B班： コンソーシアム班	消化器がん	柴田龍弘	東京大学	
	血液がん	南谷泰仁	東京大学	
	小児がん	加藤元博	東京大学	
	希少がん	松田浩一	東京大学	
	婦人科がん	森誠一	がん研究会	
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん研究センター	
	がん種横断	中川英刀	理化学研究所	
C班： 解析・データセン ター班		井元清哉	東京大学	①検体・集中管理システムチーム ②ゲノム解析・クラウド基盤・監視チーム ③臨床情報自動収集システムチーム ④データ共有・利活用支援システムチーム

全ゲノム解析等の医療実装に向けた方向性

全ゲノム解析等の医療実装に向けた方向性として、必要なステップと課題を以下に示す。

Step1

対象患者等の決定

- 検討項目
- ・ 対象疾病
- ・ 検査目的
- ・ その他

Step2

全ゲノム検査の臨床的有用性の検証

- 先進医療、治験等の立案・実施
- ・ 全ゲノムプロファイリング検査
- ・ 全ゲノム検査（目的別）：早期診断、治療効果予測、再発リスク予測など
- ・ 個別化がん免疫療法
- ・ その他

全ゲノム検査の分析的性能評価（バリデーション）

- 評価すべき事項
- ・ 分析精度、分析感度、分析特異度、報告範囲、その他、分析性能に関わる因子

Step3

全ゲノム検査の医療実装

全ゲノム検査の質保証における課題の解決

- ・ 検体検査の質保証においては、バリデーション・内部精度管理・外部精度管理が必要
- ・ その他

全ゲノム検査における実務上の課題の解決

- ・ 全ゲノム検体取扱等の標準化
- ・ 全ゲノムエキスパートパネルの標準化
- ・ 企業とアカデミアの連携
- ・ 結果返却に要する期間の短縮
- ・ 2次的所見への対応
- ・ その他

AMED革新的がん医療実用化研究事業 「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム（がん領域）」 A-1班（患者還元・出口戦略班）の活動状況について

国立がん研究センター中央病院
先端医療科 山本 昇

（専門委員会）

班研究における実施内容

確認用CGP検査の安定的運用，検査選択肢の拡充

- ・ 確認用CGP検査の安定的運用
- ・ 確認用CGP検査の追加設定
- ・ 一括検査によるコストダウン推進

治療選択肢拡充（治験，先進医療，患者申出療養）についての検討

- ・ 企業治験誘致・情報共有

標準レポートフォーマット改良，共通化，EDC改良

- ・ A-2班から標準レポートフォーマット集約、臨床情報収集、および、全ゲノム解析レポート搭載内容の変更
- ・ 全ゲノム解析レポートに搭載が必要な事項の議論と意見の集約
- ・ 共通フォーマット必要性・意義検討
- ・ EDC改良

観察研究（既存のCGPパネル検査との優位性の検討）

- ・ EDCから情報収集・患者還元状況の把握

観察研究（疾患群・二次的所見の実態把握）

- ・ 全ゲノム解析で診断し得たがん腫、および、二次的所見の把握
- ・ C班と情報共有、共通フォーマット作成へ活用

前向き臨床試験の提案

- ・ EDCから情報収集・患者還元状況の把握

全ゲノム検査の臨床的有用性の検証

- ・ 個別化がん免疫療法等の新規治療開発に向けた臨床研究の準備
- ・ 新規Molecular Residual Disease（MRD）検出アッセイの臨床性能評価

確認用CGP検査：今年度の出検予定

予定	NOP	TSO500	GenMineTOP	InVitae	合計
がん研有明病院	35	0	0	12	47
慶應大学	0	30	0	0	30
大阪大学	0	50	0	5	55
東北大学	5	0	0	0	5
愛知がんセンター	0	0	0	0	0
静岡がんセンター	60	0	0	9	69
近畿大学	40	0	0	0	40
名古屋大学	15	0	0	4	19
国立がん研究センター中央病院	35	0	0	2	37
国立がん研究センター東病院	0	0	0	10	10
東京大学	0	0	35	0	35
岡山大学	0	20	0	0	20
北海道大学	21	0	0	2	23
合計	211	100	35	44	390

R6年度：175例の検体を12月末までに提出（解析中）

全ゲノム検査の臨床的有用性の検証

個別化がん免疫療法等の新規治療開発に向けた臨床研究の準備



患者間で共通する
Sharedネオアンチゲンを同定



臨床試験に向けた準備

共同研究先企業と臨床試験におけるワクチン投与方法および試験デザインについて検討を行っている。

(投与エピトープ)

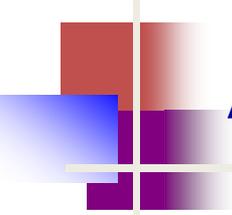
- shared antigen vaccine
- personalized vaccine (ワクチン製剤のモダリティ)

(対象)

- がん種、介入時期

新規Molecular Residual Disease (MRD) 検出アッセイの臨床性能評価

- ◆ 既存のWESベースの方法で既にMRD解析を行った症例を対象として、米国企業とWGSベースのMRD解析を用いて解析を行う契約を終了。
- ◆ 米国側と2025年1月24日サンフランシスコで詳細な協議を行った。
88例について解析がほぼ終了し、validation終了後の2月末に納品。
 - 52例→ESD後の追加切除を行った症例：従来のctDNA検出法では正確にリンパ節の転移が予想できていないためにWGSベースの方法との結果を比較予定。
 - 36例→直腸癌術前治療後の症例：従来の方法ではpathological CRが正確に予想できていないため、WGSベースの方法と結果を比較予定。



A-1班 R6年度のまとめと今後の方向性

- 基本コホートのまとめ
 - R6年度は確認用CGP検査を実施
 - 出検予定：390例
- 標準レポートフォーマット改良
 - A-2班に標準レポートを返却し、フィードバックを受け、フォーマットの改良、共通化を進めた
 - EDC改良を並行して実施
- 前向き臨床試験の準備
 - 試験デザインの素案は完成
 - パイプラインの基本方針が決まり次第、デザインの再確認を行い、準備開始へ
- 全ゲノム検査の臨床的有用性の検証
 - ネオアンチゲン、MRDにおける全ゲノム検査の臨床的有用性について検証を開始

A-2班 解析体制の構築と出検数の推移

<研究実施体制>

研究代表機関

国立がん研究センター

静岡がんセンター

がん研究有明病院

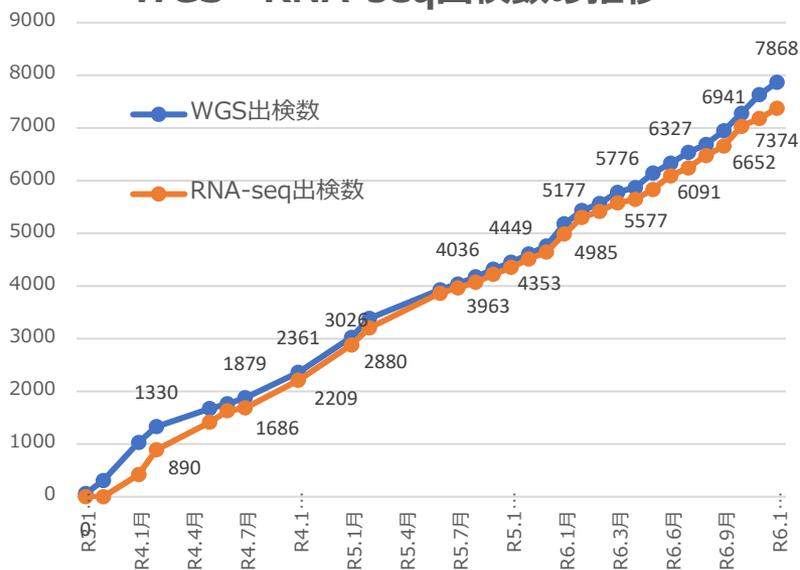
分担医療機関

- 国立がん研究センター東病院
- 国立成育医療研究センター
- 東京大学医学部附属病院
- 岡山大学病院
- 北海道大学病院
- 九州大学病院
- 京都大学医学部附属病院

- 近畿大学病院
- 名古屋大学医学部附属病院

- 慶応義塾大学病院
- 大阪大学医学部附属病院
- 東北大学病院
- 愛知県がんセンター

WGS・RNA-seq出検数の推移



R6年12月31日時点の出検総数

- WGS : 7,868
- RNA-seq : 7,374

R6年度～

(小児がん)
東京大学

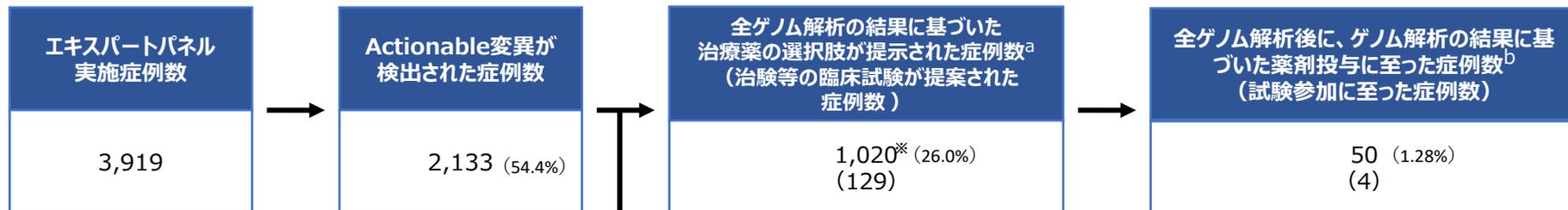
- 国立成育医療研究センター

(造血器腫瘍)
九州大学

- 北海道大学病院
- 東北大学病院
- 国立がん研究センター中央病院
- 国立がん研究センター東病院
- 慶應義塾大学病院
- 東京大学医学部附属病院
- がん研究会有明病院
- 名古屋大学医学部附属病院
- 京都大学医学部附属病院
- 大阪大学医学部附属病院
- 岡山大学病院

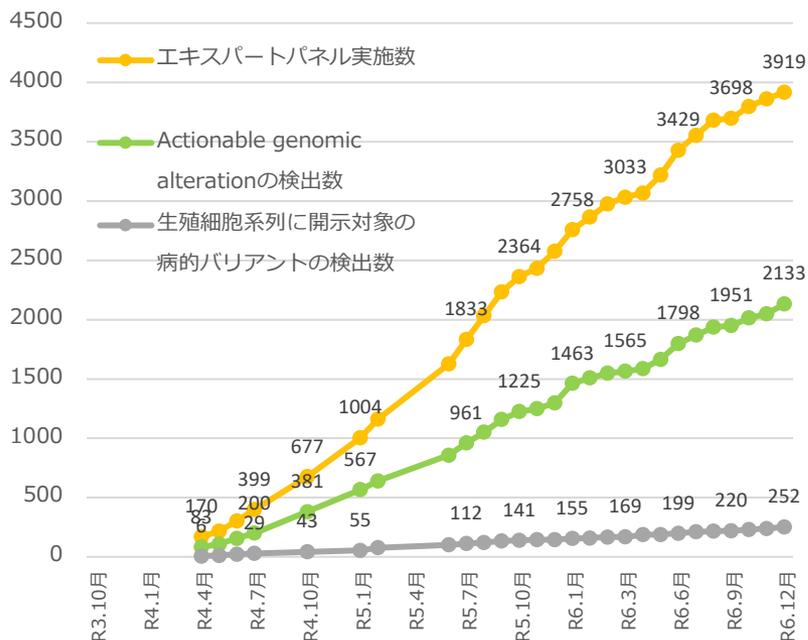
(R7年2月時点体制)

患者還元に関する項目(がん領域) (R3年～R6年12月31日時点)



「がん・難病全ゲノム解析等実行プログラム」開始時の症例は、十分な検体量を確保するために周術期または術後症例が主体であり、観察期間も短いことから、治療適応となる症例は限定的。

エキスパートパネルの実施に関する研究成果



※ 「全ゲノム解析の結果に基づいた治療薬の選択肢が提示された症例数」と「全ゲノム解析が確定診断に寄与した症例数」は重複症例あり。

- a
- 薬剤は分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬に限る
 - 同一症例でも、異なる標的に対して治療を行った場合は、標的ごとにカウント
 - 全ゲノム解析でなければ発見されなかった遺伝子変化に基づく症例以外も含む

b 薬剤投与は確認検査等の実施後

- c 以下の症例についてカウント
- 原発不明がんの原発巣の特定に寄与した症例
 - 診断名が変更となった症例
 - 未診断から確定診断に至った症例
 - 希少がん等において、診断の裏付けとなった症例

実施中の戦略コホート

角南班

ENSEMBLE / CONDUCTOR study

- 対象：局所進行直腸がん
- 目的：非手術管理を目的とした全術前治療（Total Neoadjuvant Therapy; TNT）の効果予測因子の同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

JCOG2316A（日本臨床腫瘍研究グループ）

- 対象：食道がん、乳がん、骨軟部腫瘍
- 目的：新規治療開発を目的とした臨床試験の附随研究として実施し、治療効果・有害事象・予後等に関連するバイオマーカーを探索する。
- 期待される効果：全ゲノムデータ等に基づいた診療に寄与する新規バイオマーカーが開発される。

上野班

WJOG16822B （West Japan Oncology Group:西日本がん研究機構）

- 対象：乳がん
- 目的：術前薬物療法における遺伝学的・免疫学的予測因子の同定および新規標的分子の探索
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択
新たな創薬ターゲットの同定

JGOG3032 （Japanese Gynecologic Oncology Group :婦人科悪性腫瘍研究機構）

- 対象：進行初発卵巣癌および再発卵巣癌
- 目的：難治性卵巣癌の本態解明
- 期待される効果：高度な個別化医療の提供、医薬品開発などへの利活用

JCOG2203A1 （Japan Clinical Oncology Group :日本臨床腫瘍研究グループ）

- 対象：食道胃接合部がん
- 目的：術前薬物療法における治療効果および予後予測因子の同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択など

実施中の戦略コホート

浦上班

WJOG16622L

- 対象：非小細胞肺癌
- 目的：手術例における術後化学療法の効果を予測するバイオマーカーの同定
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

JCOG1509A2

(Japan Clinical Oncology Group
:日本臨床腫瘍研究グループ)

- 対象：局所進行胃癌
- 目的：周術期化学療法の効果、有害事象予測に資するバイオマーカーの探索
- 期待される効果：患者層別化による効果的な治療法の選択

加藤班

JCCG (Japan Children's Cancer Group :日本小児がん研究グループ)

- 対象：小児がん
- 目的：全ゲノム解析等に基づく医療提供体制の実現に向けた検討と診断技術の開発
- 期待される効果：小児がん領域のゲノム医療の実装化
ゲノム診断やゲノム情報にもとづいたリスク同定にもとづいた新たな治療法の開発

AMED研究班への連携施設の追加について（がん領域）

<連携医療機関対応表>

令和7年2月5日時点の連携医療機関追加状況

※中核拠点病院、拠点病院には含まれません

No.	連携医療機関	角南班	角南班	角南班	浦上班	浦上班	上野班	上野班	上野班	上野班
		ENSEMBLE試験	JCCG試験	JCOG試験	WJOG16222L	JCOG1509	卵巣がん(SG)	食道胃接合部がん (SJ)	乳がん (SB)	膀胱がん (SP)
1	九州がんセンター	承認済み	承認済み	承認済み						
2	東京都立駒込病院	承認済み		承認済み						
3	横浜市立大学附属市民総合医療センター	承認済み				承認済み				
4	札幌医科大学附属病院	承認済み	承認済み							
5	大阪医療センター	承認済み		承認済み		承認済み				
6	大阪急性期・総合医療センター	承認済み		承認済み		承認済み				
7	岐阜大学医学部附属病院	承認済み	承認済み	承認済み		承認済み			承認済み	
8	倉敷中央病院	承認済み	承認済み	承認済み						
9	横須賀共済病院	承認済み								
10	横浜市立大学附属病院	承認済み	承認済み	承認済み						
11	九州医療センター	承認済み								
12	産業医科大学病院	承認済み	承認済み							
13	日本医科大学付属病院	承認済み	承認済み							
14	北里大学病院	承認済み	承認済み			承認済み				
15	東京慈恵会医科大学附属病院						承認済み		承認済み	
16	浜松医科大学医学部附属病院							承認済み		
17	広島市立北部医療センター安佐市民病院					承認済み				
18	恵佑会札幌病院					承認済み				
19	市立豊中病院					承認済み		承認済み		
20	静岡県立総合病院					承認済み				
21	岐阜市民病院					承認済み				
22	堺市立総合医療センター					承認済み				
23	函館五稜郭病院					承認済み				
24	大阪労災病院					承認済み				
25	埼玉県立小児医療センター		承認済み							
26	神奈川県立こども医療センター		承認済み							
27	静岡県立こども病院		承認済み							
28	大阪市立総合医療センター(小児)		承認済み							
29	東京都立小児総合医療センター		承認済み							
30	浜松医科大学医学部附属病院(小児)		承認済み							
31	福島県立医科大学附属病院(小児)		承認済み							
32	兵庫県立こども病院		承認済み							
33	高知大学医学部附属病院	承認済み								
34	関西医科大学附属病院	承認済み				承認済み				
35	京都医療センター					承認済み				
36	大阪公立大学医学部附属病院					承認済み				
37	岩手医科大学					承認済み				
38	昭和大学病院								承認済み	
39	愛媛県立中央病院	承認済み								
40	東京医科大学病院	承認済み								
41	北海道がんセンター								承認済み	
42	筑波大学附属病院								承認済み	
43	砂川市立病院								承認済み	

Clinical WGS Analysis Research Support
ksunami@ncc.go.jp | Logout

症例一覧

#	Case	Location	Ref
1	NC-TG-9001	chr7:55174771	ACG
2	NC-TG-9002	chr17:7670710	AC/A
3	NC-TG-9003		
4	NC-TG-9004		
5	NC-TG-9005		
6	NC-TG-9006		

バリエーション一覧

chr7:55174771
chr17:7670710

Genes

Gene	HGVSp
FUBP1	
RGPD3	ENSP00000386588.4:p.Gly1756Ser
IDH1	ENSP00000260985.2:p.Arg132His

COSMIC
COSM28746 Pathogenic 1.32631e-05 1.31747e-05

Genome Browser
chr7:55,174,741..55,174,800
Reference sequence (hg38): ...
deletion AGGAATTAAGAGAAGC -> A

エキスパートパネル支援システム

ゲノムブラウザでシークエンスリードの確認が可能

各種データベースリンクからバリエーション情報閲覧が可能

レポーティングシステム

データ詳細画面

エキスパートパネル実施日管理 PDF編集機能

案件ID	更新日時	更新者	更新状況	コメント	全ゲノム解析レポートファイル名
007	2025/01/09 09:00		EP後承認		全ゲノム解析レポート自動取込処理
006	2025/01/17 15:25		EP後承認		
005	2025/01/17 08:44		EP後承認		NCTG: DOCTOR_afterEP250108_006_EP後承認.pdf
004	2025/01/16 17:32		EP後承認		
003	2025/01/16 17:32		新規登録		

SNV: 2-208248388-C-T(GRCh38) Copy variant ID

gnomAD

Filters	Exomes	Genomes	Total
Allele Count	14	2	16
Allele Number	1461724	151806	1613530

NM_005896.4(IDH1):c.395G>A (p.Arg132His)

ClinVar

Classification: Pathogenic/Likely pathogenic
criteria provided, multiple submitters, no conflicts

Somatic
No data submitted for somatic clinical impact

エキスパートパネル構成員によるレポート管理や編集が可能

WGSが診断・治療に有用であった症例報告

PEComaを疑う肉腫においてWGS解析によりMITF遺伝子の再構成を検出し、PEComaの診断確定に寄与した症例

- 70代 女性 血管周囲類上皮細胞腫瘍 (PEComa)
- WGS解析において、右の遺伝子異常を確認 <体細胞遺伝子異常 (染色体再構成)>
XXXX * ::MITF gene fusion
- WGS解析においても、inframeでMITF融合遺伝子のTranscriptを確認
- PEComaの症例の一部でTFE3融合遺伝子が検出されることが報告されている。
- PEComaではメラノサイトのマーカーであるHMB45やMITFなどと筋肉原性マーカーであるSMAなどの発現を特徴とする。(本症例は IHCにてHMB45(+), SMA(+), TFE3(-)であった。)
- 本症例はTFE3と同じ Microphthalmia-associated transcription factor (MITF/MiTF) familyに属す転写因子MITF遺伝子に融合遺伝子を検出したことにより、病理学的な診断確定に寄与した

IGVによるMITF遺伝子におけるBreak pointの確認



WGSが診断・治療に有用であった症例報告

【症例1】 80代 男性 腺様嚢胞癌 (SNV・Indel : なし、CNV:TP53欠失)
腺様嚢胞癌に典型的な"MYBL1-NFIB"を検出し、**診断に有用であった**。RNA-seqでも確認。

【症例2】 70代 女性 中枢神経系孤立性線維性腫瘍 (SNV・Indel : ATM、CNV: なし)
中枢神経系孤立性線維性腫瘍に典型的な"NAB2-STAT6"を検出し、**診断に有用であった**。
RNA-seqでも確認。

【症例3】 60代男性 腺様嚢胞癌 (SNV・Indel : なし、CNV: なし)
腺様嚢胞癌に典型的な"MYB-NFIB"を検出し、**診断に有用であった**。RNA-seqでも確認。

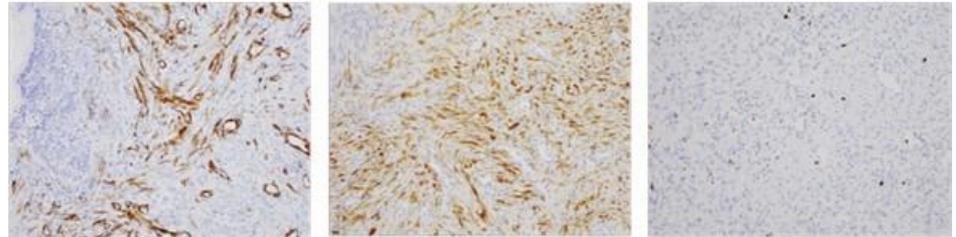
【症例4】 50代女性 多形腺腫 (SNV・Indel : なし、CNV: なし)
多形腺腫に特徴的なPLAG1の融合遺伝子、"XXX* -PLAG1 " (エンハンサーハイジャック/プロモータースワッピングタイプ) を検出し、**診断に有用であった**。RNA-seqでも確認。

【症例5】 40代男性 腺房細胞癌 (SNV・Indel : なし、CNV: なし)
唾液腺腺房細胞癌に特徴的なドライバー遺伝子として知られているNR4A2を "XXX* -NR4A2 融合遺伝子"として検出し、**診断に有用であった**。WGSでは検出できず、RNA-seqで確認された。

全ゲノム解析が「希少がんの診断」に活用できた事例

- 患者： 70代、男性
- 主訴： なし（CTにて偶然指摘）
- 既往歴： 耳介の基底細胞癌
- 家族歴： 特記すべきことなし
- 生検検体で病理診断が確定に至らなかったため、治療と確定診断の両方を目的として、経鼻内視鏡による腫瘍切除
- 手術標本の病理組織学的検査でも最終的な診断には至らなかった → AMED研究に登録 → 全ゲノム解析・RNAシーケンシング

αSMA (筋原性) S100 (神経系) Ki-67 (細胞増殖)



αSMAは限局的に陽性 S100は広範に陽性 Ki-67 (MIB1) ≤1%

BSNS (Biphenotypic sinonasal sarcoma)の特徴：

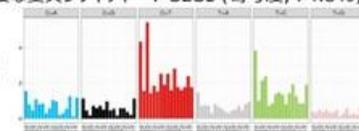
紡錘形細胞の形態を示し、筋原性と神経系の分化マーカーであるαSMAとS100がそれぞれ広く免疫陽性となる。

術前診断： Spindle cell tumor (紡錘形細胞腫瘍)

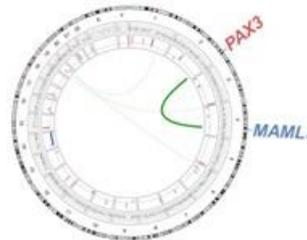
S100は広範に陽性であったが、αSMAは限局的に陽性であったため、BSNSを確定診断することは困難であった。

全ゲノム解析の結果、MAML3-PAX3 (M1; P8) の融合配列の両方が検出された。BSNSはPAX3融合遺伝子を有し、中でもPAX3-MAML3融合遺伝子はBSNS症例の約79%に観察されることが報告されているので、病理学的検討と結果併せ、本症例は、『Biphenotypic sinonasal sarcoma (バイフェノタイプック サイナザル ガルコーマ) 二型性 (混合型) 副鼻腔肉腫』と確定診断された。

- 検出された体細胞バリエーションの数：2,862 (TMB, 1.02 variants/Mbase)
- 体細胞の病的バリエーション：検出なし
- 主要な変異シグネチャー： SBS5 (寄与度, 74.8%)



- 転座 t(2; 4)(q36.1; q31.1)を検出
 - PAX3-MAML3 (P7; M2) および MAML3-PAX3 (M1; P8) 2対2検出されたため2番染色体と4番染色体間の相互転座が示唆された



Int Cancer Conf J. 2024 Jul 10;13(4):412-421.

CASE REPORT - PATHOLOGY

Biphenotypic sinonasal sarcoma diagnosed by detection of PAX3-MAML3 fusion gene using integrated whole-genome and transcriptome sequencing

Shinichi Okada¹ · Masakuni Serizawa^{2,3} · Fuyuki Sato⁴ · Seiya Goto¹ · Takeshi Nagashima^{5,6} · Keiichi Ohshima^{2,7} · Takashi Sugino⁴ · Kenichi Urakami⁸ · Hirotsugu Kenmotsu^{3,8} · Yasuto Akiyama⁹ · Ken Yamaguchi¹⁰ · Takashi Mukaigawa¹⁰

Received: 3 March 2024 / Accepted: 4 July 2024
© The Author(s) under exclusive licence to The Japan Society of Clinical Oncology 2024

Abstract
Biphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS) is a double-phenotype sarcoma that shows differentiation in both the nervous and muscular systems. To date, whole-genome and transcriptome sequencing (WGTS) has not been used to analyze BSNS. We report a patient with BSNS who was diagnosed based on PAX3 rearrangement using WGTS. A 71-year-old Japanese male without remarkable symptoms showed a nasal tumor when undergoing computed tomography. Although pathological examination revealed a non-characteristic spindle cell tumor, a definitive diagnosis could not be made based on this examination. Endoscopic sinus surgery was performed for subsequent diagnosis, treatment, and WGTS. WGTS revealed a t(2; 4)(q35; q31.1) reciprocal translocation, resulting in a PAX3-MAML3 fusion gene, leading to a definitive diagnosis of BSNS. We also detected upregulation of the expression of PAX3, MAML3, and 11 known genes involved in neural and myogenic differentiation relevant to the BSNS phenotype. Hence, using WGTS in combination with conventional pathological diagnosis can contribute to a definitive diagnosis of rare cancers, including BSNS, by detecting chromosomal rearrangements or diagnostic markers.

Keywords Sarcoma · Noso neoplasm · Whole genome sequencing · RNA sequencing · Gene Fusion

Introduction
In many cases, biopsy specimens cannot provide a definitive diagnosis of tumors. In such cases, particularly for sarcomas, diagnosis is difficult, with expert pathologists making erroneous diagnoses in 13.8–40% of cases [1–3]. Therefore, molecular genetic testing should be mandatory to ensure the diagnostic accuracy of sarcomas [1]. Biphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS), a rare sarcoma first described in 2012 [4], occurs most commonly in middle-aged women and has a predilection for the nasal cavity and superior ethmoid sinus [4]. Histopathologically, BSNS has a dual phenotype,

Shinichi Okada, Masakuni Serizawa and Fuyuki Sato have equally contributed to this work.

✉ Takashi Mukaigawa
t.mukaigawa@scchr.jp

¹ Division of Head and Neck Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital, 1007 Shimozakubo Nagarami-Cho Sunto-Gun, Shizuoka 411-8777, Japan

² Drug Discovery and Development Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Shizuoka, Japan

³ Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center Hospital, Shizuoka, Japan

⁴ Division of Pathology, Shizuoka Cancer Center Hospital, Shizuoka, Japan

⁵ SRL, Tokyo, Japan

⁶ Cancer Diagnostics Research Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Shizuoka, Japan

⁷ Medical Genetics Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Shizuoka, Japan

⁸ Division of Genomic Medicine Promotion, Shizuoka Cancer Center Hospital, Shizuoka, Japan

⁹ Immunotherapy Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Shizuoka, Japan

¹⁰ Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan

Published online: 10 July 2024

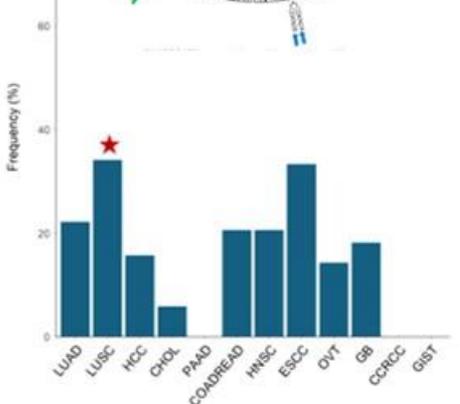
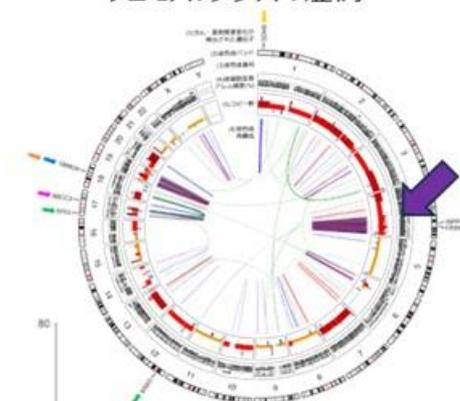
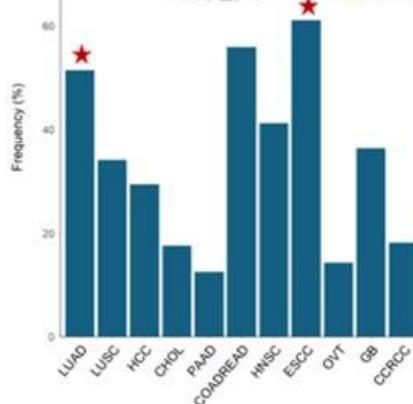
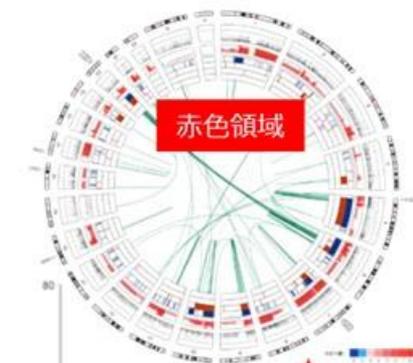
Springer

全ゲノムで見られる特徴的な構造バリエント

全ゲノム倍加*1 (WGD) はLUAD (肺腺癌) 群とCOADREAD (結腸直腸腺癌) 群で有意に高い割合で発生した (下左図)。クロモスリプシス*2はLUSC (肺扁平上皮癌) 患者で顕著に多かった (下右図)。

WGDの症例

クロモスリプシスの症例



*1 Major copy number が2以上の領域が全ゲノムの50%以上を占めた場合のWGDと定義
*2 同一染色体内で、一度に多数の特徴的な構造変化をもつ分断と再構成が起こる現象。

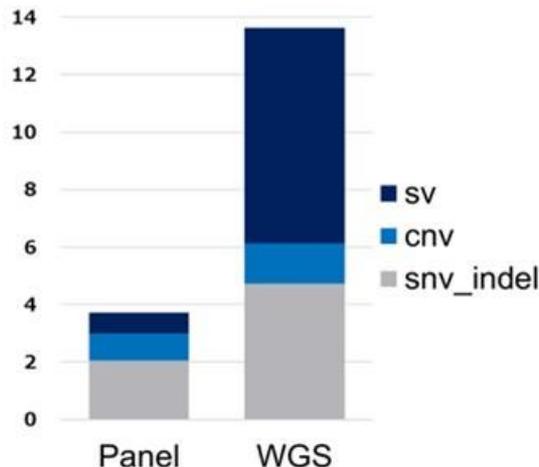


構造バリエントで病的(Pathogenic)分類を定義することが必要

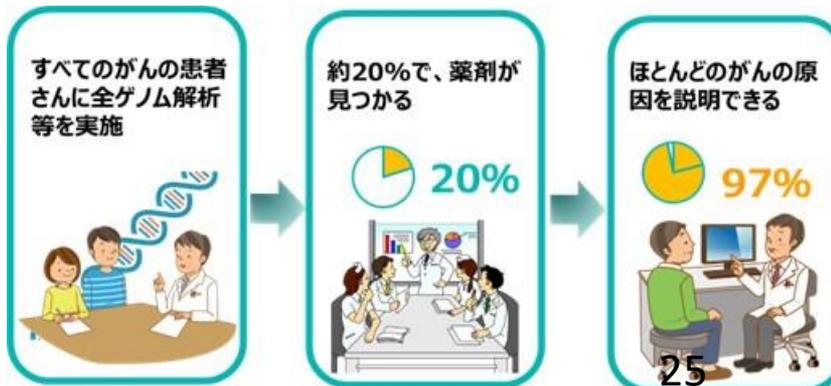
一人の患者さんで見つかる平均推定病的バリエントの数

860症例WGSデータから病的遺伝子に起こる構造異常に関して分類。パネルは、NCCオンコパネルが対象とする遺伝子のみをWGSデータから推定した。

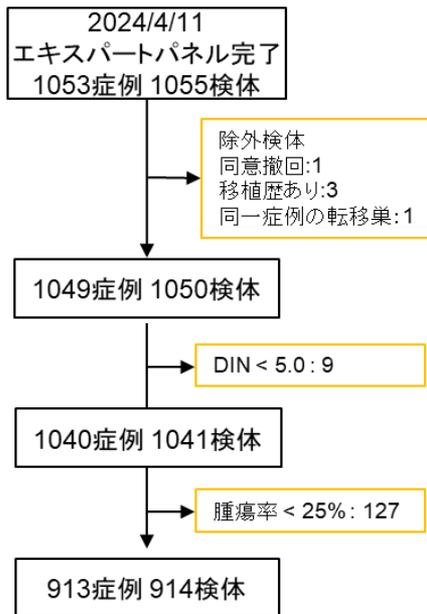
ひとりの患者さんで検出できる遺伝子の変化数は、パネル検査より全ゲノム解析の方が多く (下図)、がん化のメカニズムをより詳細に説明することが可能。特に構造バリエント (SV) は、イントロン、遺伝子間領域が関与するため、WGSの方が圧倒的に多い。



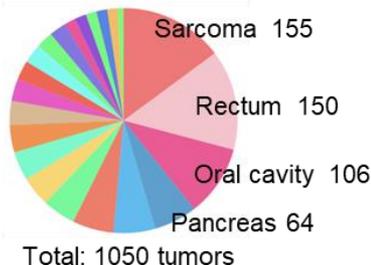
薬のない患者さんも自分のがんの原因を理解 (納得感)



第83回 日本癌学会学術総会 (2024年9月20日)

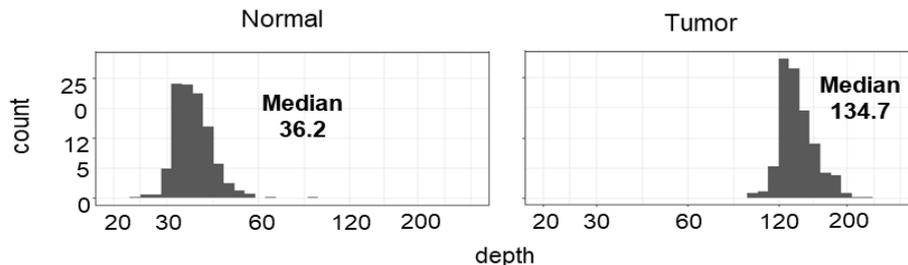


Distribution of cancer types



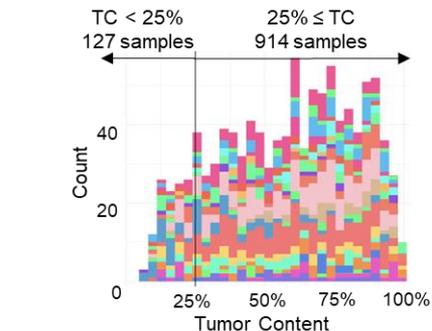
収集され解析に用いられる1050検体のうち、最も多かったのは肉腫(155検体)

Average sequencing depth

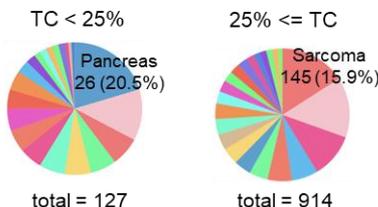


シーケンシングは90%以上の検体で目標となる深度を達成

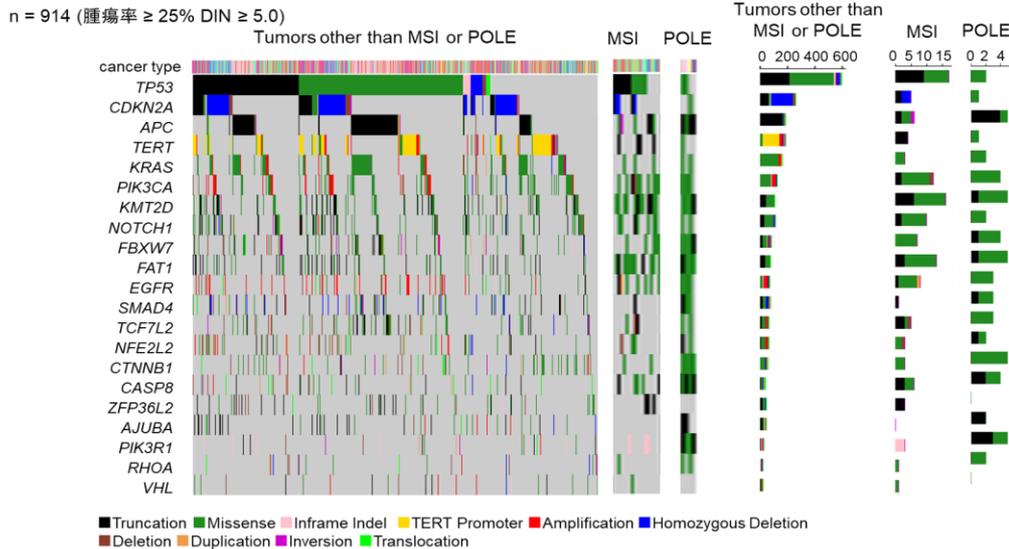
Tumor content (TC)



cancer type distribution comparison between low and high TC samples



体細胞変異の解析結果

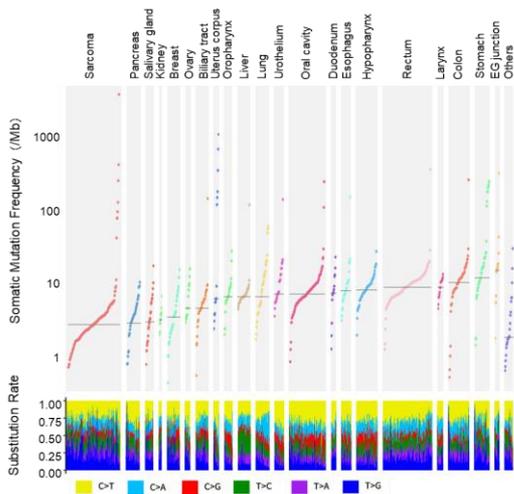


腫瘍率25%未満の検体は膀胱がんが多い (一部の解析ではこれらの検体を除外)

報告対象となる遺伝子変異で最も多く検出されたのはTP53で629検体(68.3%) TERT は検出された変異のうち74% (130/174) がpromoter 領域の変異

第83回 日本癌学会学術総会 (2024年9月20日)

Tumor Mutation Burden



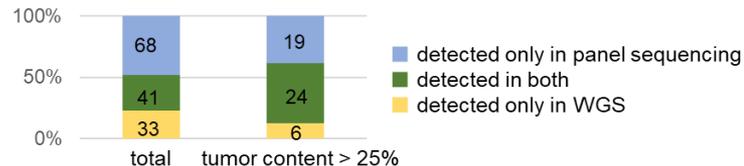
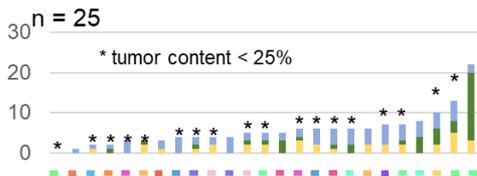
WGS とパネル検査の比較

OncoGuide

target genes: 134, median depth: panel - 2199, WGS - 136.0(tumor) / 36.5(normal)

NCC Oncopanel System

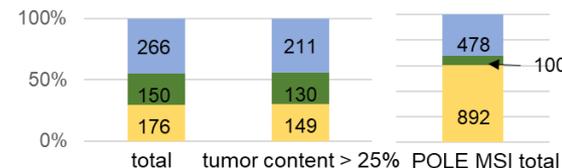
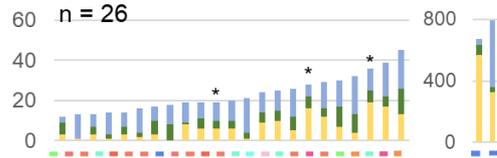
WGSと同じDNAからライブラリ調製



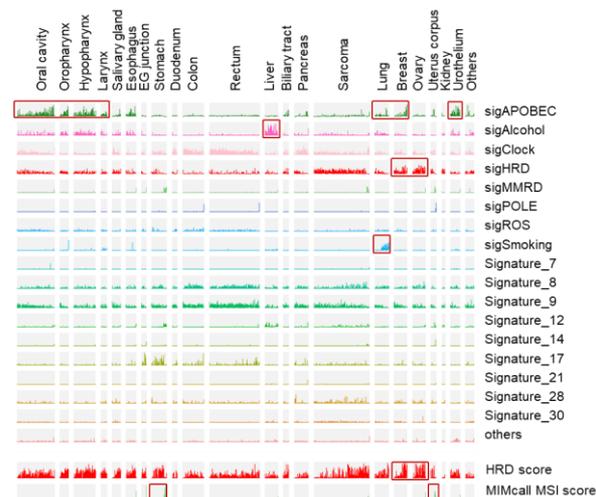
TruSight Oncology 500

target genes: 523, median depth: WGS - 136.3(tumor) / 35.2(normal)

FFPE検体からライブラリ調製



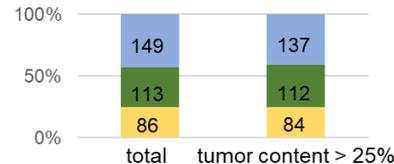
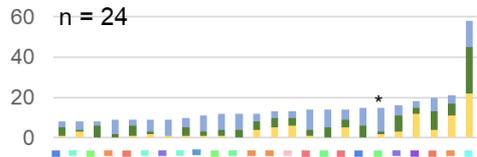
変異シグネチャ



Foundation One CDx

target genes: 309 median depth: panel - 887.2, WGS - 130.4(tumor) / 33.1(normal)

FFPE検体からライブラリ調製



WGSと同じDNAからライブラリ調製を行ったNCC Oncopanelでは、腫瘍率>25%の検体では、WGSで検出された変異の80%がパネルで検出された。腫瘍率の低い検体やライブラリを別検体から調製した場合は合致率が低下した

頭頸部がん、肺がん、尿路上皮がん、APOBEC、肝がんでのアルコール、卵巣がん、乳がんでの相同組換え修復欠損(HRD)、肺がんでのタバコなど、予測された結果が得られた

遺伝性腫瘍関連

- 患者還元班では2024年12月までにEPを実施した1,195症例中、**63例64バリエント（5.3%）**の遺伝性腫瘍関連GPVが検出された。
- 原因遺伝子として*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*RAD51D*など21種類のGPVが検出された。
- そのうち、**遺伝カウンセリングを受診したのは59例（93.7%）**、受診につながらなかった4例の理由として逝去後の他、「体調が優れない」などの理由が挙げられた。さらに**遺伝学的確認検査を実施した症例は55例（93.2%）**であり、遺伝カウンセリング後にほとんどの方が確認検査を選択された。確認検査実施に至らなかった4例は理由として「子どもがおらず血縁者に活かせない」、「高齢のため自身のメリットが大きくない」、「家族の反対」などの理由が挙げられた。
- 発端者の診断後、**16家系27名が血縁者診断**に至り、適切な医学的管理に導入している。

非腫瘍関連

- 患者還元班では2024年12月までにEPを実施した1,195症例中、**121例（10.1%）**のGPVが検出された。ただし、遺伝形式やバリエント病原性の確実性などから、**開示については慎重な検証**をpilot studyとして実施している。
- 開示対象とした非腫瘍性遺伝性疾患関連遺伝子として、常染色体潜性遺伝形式のウィルソン病 (*ATP7B*)やポンペ病 (*GAA*)、常染色体顕性遺伝形式の拡張型心筋症 (*TTN*)や不整脈原性右室心筋症 (*DSG2*)、家族性高コレステロール血症 (*LDLR*)のGPVが検出された。
- 非腫瘍性遺伝性疾患の開示に関しては、**各遺伝疾患領域の専門家との慎重な検討体制（Germline Findings Board; GFB）**を新たに構築し、**バリエントの病原性評価と開示意義を議論し、患者への開示（還元）を進めている**。これまで2回のGFBで868症例を検討し、患者還元となった開示推奨症例は、家族性高コレステロール (*LDLR*)や肥大型心筋症 (*MYBPC3*)など**7症例（0.8%）**である。
- いずれの対象者も結果開示に大きな動揺はなく、診断後のフォローを含めた診療体制に好意的な反応を得ている。

GFBにおける開示意義の議論

①領域ごとのGFB（循環器／小児・代謝／眼科）



②メールベースでの追加議論



③最終判断のための全体GFB



+ ELSI/倫理専門家

令和7年2月5日

第22回 全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

令和6年度AMED革新がん C班 活動成果報告

AMED革新的がん実用化研究事業 C領域

令和6年度解析班研究体制

- ゲノム解析・クラウド基盤・監視：○井元 清哉・片山 琴絵（東京大学）
- 検体・集中管理システム：松田 浩一（東京大学）
- 臨床情報自動収集システム：美代 賢吾（国立国際医療研究センター）
新谷 歩・太田 恵子・岡村浩史（大阪公立大学）
- データ共有・利活用支援システム：白石 友一・河野 隆志（国立がん研究センター）
- 病理画像の収集と利活用に関する検討：石川 俊平（東京大学）

○研究代表者

令和5年7月26日第16回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（資料3）より

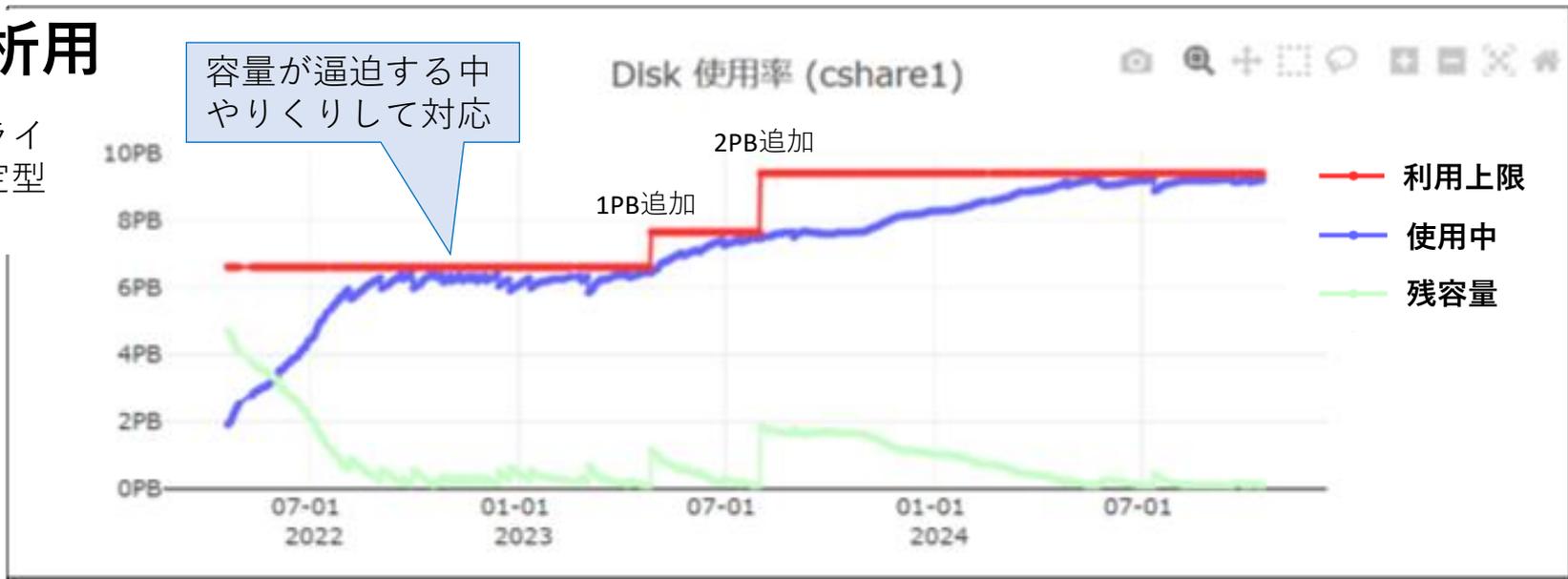
○C班（解析・データセンター班）：

ゲノムデータ・臨床情報の収集を行うとともに、統一パイプラインの改善及び解析、クラウドへの展開（セキュリティ等システム構築を含む）、Visiting解析環境（オンプレミス・クラウド）の構築・改修を行う。また、検体・ゲノムデータ・臨床情報の集中管理システムの構築・運用、臨床情報自動収集システムの構築・試行・改修及びデータ共有・利活用支援システム（API等）の検証を行う。その他、厚労科研中釜班および準備室等と連携し、解析・データセンターの構築に必要な研究を行う。

ストレージの危機的状況をやりくり (2024年10月30日時点)

一次解析用

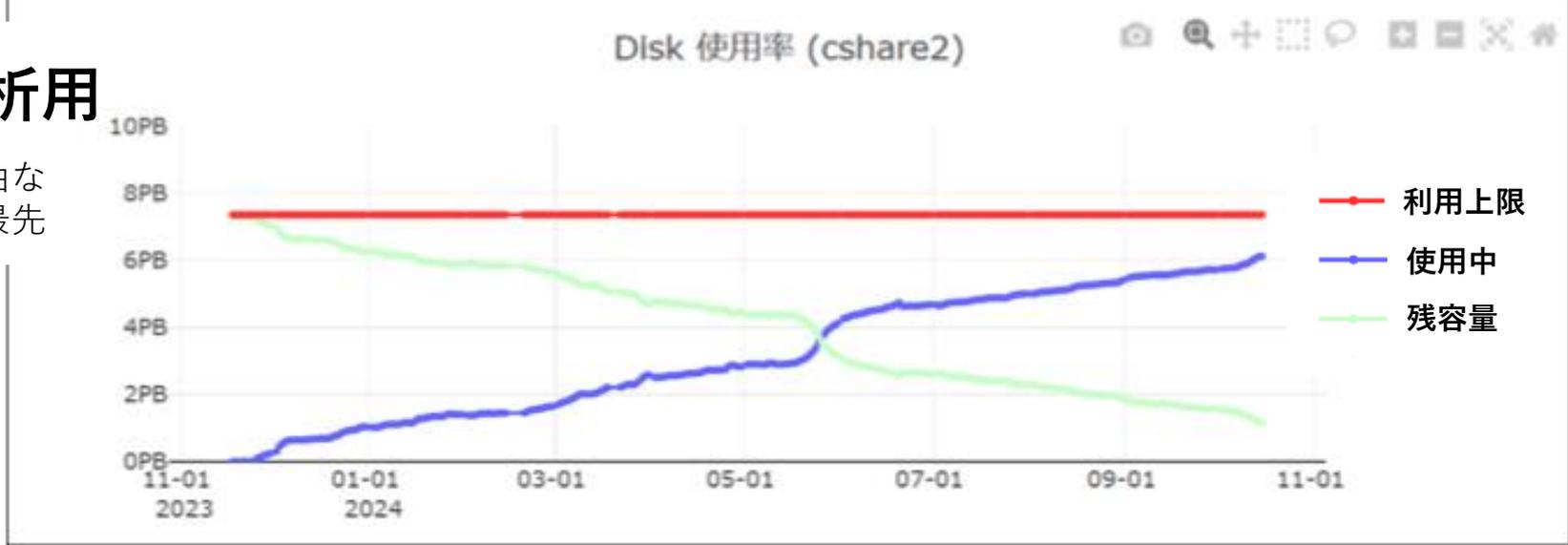
統一パイプラインを用いた定型解析



二次解析用

研究班の自由な発想による最先端研究

横断的解析

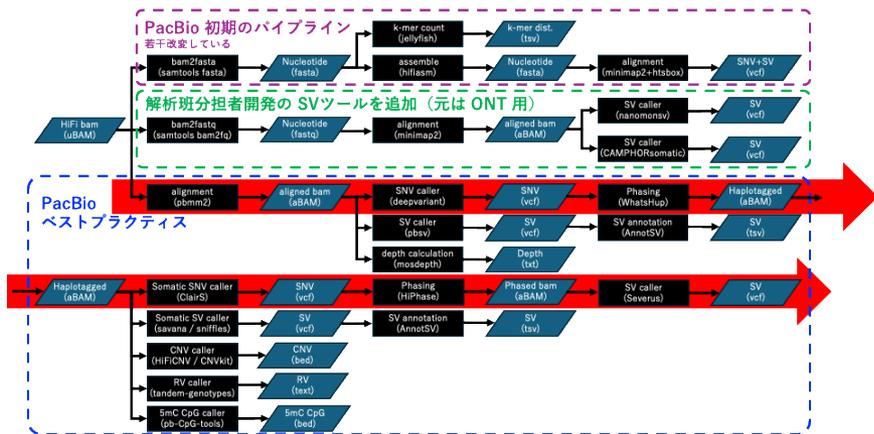


ストレージシステムの逼迫により、2024年11月頃からのデータでハードディスクで受領した分が前のスライドに反映できていない

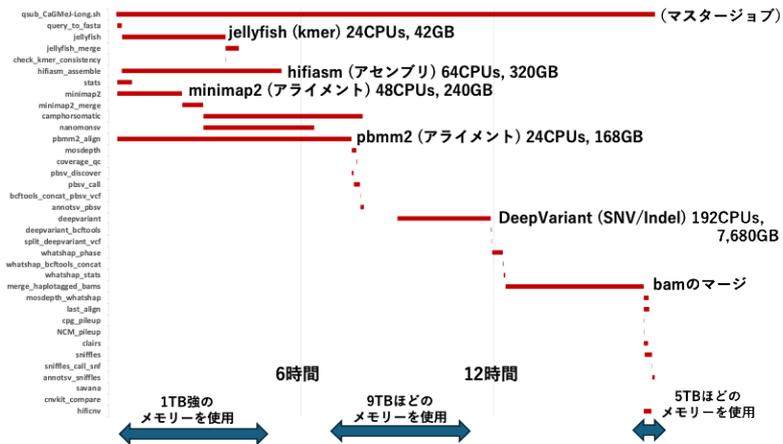
ロングリードデータに対応したパイプラインの開発と解析の実施

- PacBioのベストプラクティスに沿ったパイプラインの構築
- ロングリードデータの受領のためのロジスティクスを構築
 - 納品データ仕様書、チェックリストを作成し受託会社と共有
- 解析班に結果を返却中
 - ロングリードのクオリティチェック (QC)。DNAのQCと得られたデータのQCの比較は課題
 - ショートリードとの解析結果の比較
 - ロングリードを用いることではじめて同定される変異などを解析班と議論し、解析をブラッシュアップしている

ロングリード用解析パイプラインの全体像
(赤矢印はコアの解析ライン)



実行例：一症例に最大200CPU、メモリー9TBを使用し約15時間



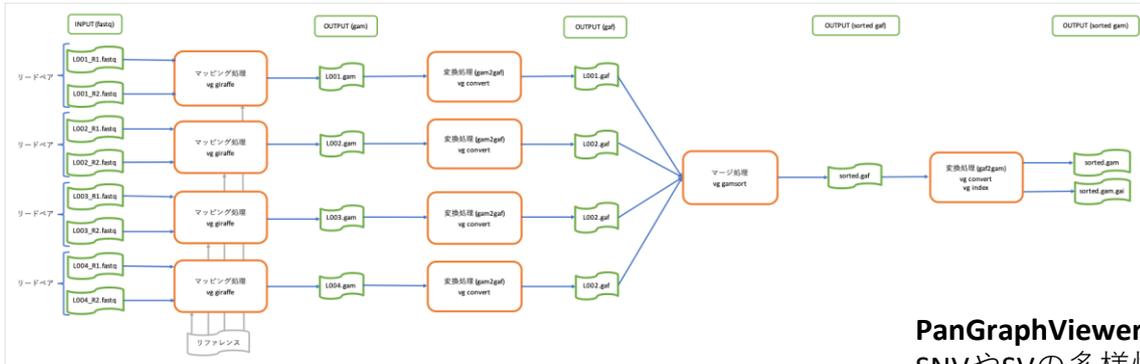
マルチオミクスデータの収集

- メチル化 (アレイ、全ゲノム)、ディープWES、TCR、Small RNA、PDC/PDX (DNA/RNA)を収集中

Pan-genome リファレンスの利用

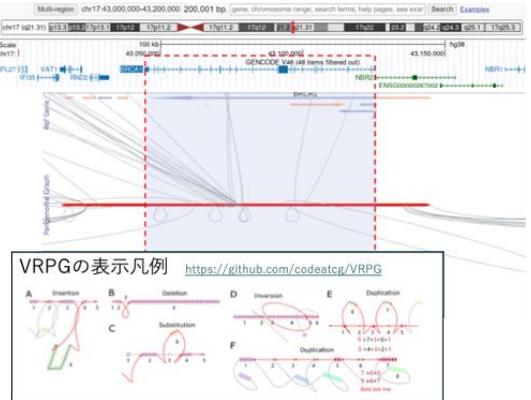
- 約2,000検体のPangenome リファレンスへのマッピングが終了
- アライメントの可視化について、既存ツールを調査・検討
- 解析結果を比較検討できるように、ショートリードとロングリードの両方が揃う症例を先行して検討
- 計算時間の短縮のため、GPUの利用を検証（現状 約4倍の高速化）

構築したワークフロー



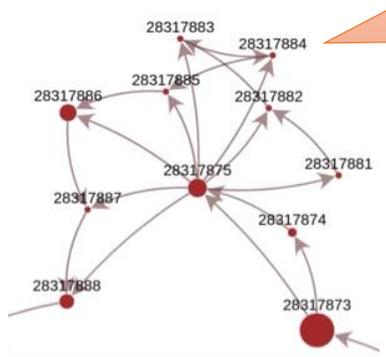
VRPG ビューワで表示した一例

GRCh38に対しSNVやSVの多型情報をグラフ構造で保持
 全容把握は困難



PanGraphViewer で表示した一例

SNVやSVの多様性を含む情報。情報量が
 多くマクロとミクロ両面の状況把握は
 難易度が高い。



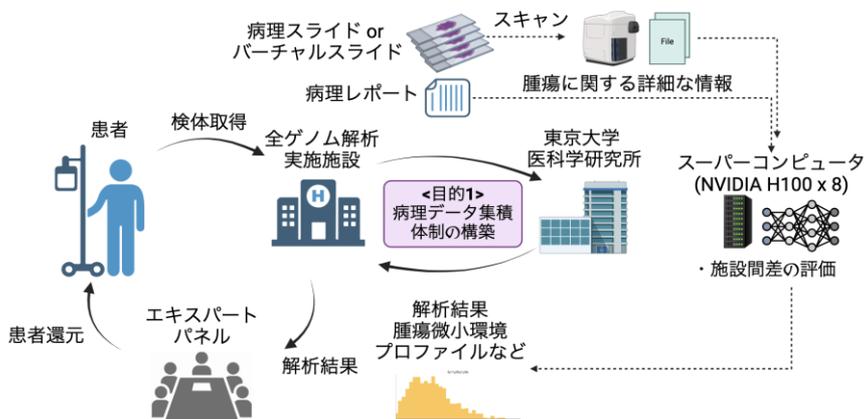
CAの繰り返し配列のバリエーションをグラフで表現している例

【凡例】 ● : 塩基配列(長さを円の大きさに反映)
 ← : 塩基配列間のつながり

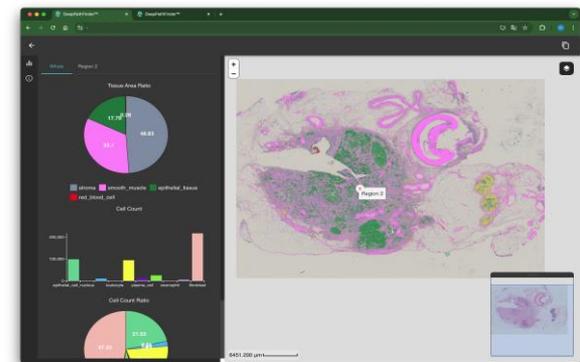
• 病理画像の収集と利活用に関する検討

- R5年度春の調整費を受け研究開始
- 症例毎に全 WSI スライドデータ（一部 メインスライドのみの症例もあり）、および病理報告書データを収集する体制を構築
- AMED革新がんに参加している 17 研究施設が病理画像プロジェクトに参加
- R5, 6年度併せて病理スライドデータを 2,500 症例以上から収集予定（1月25日時点で 1,400 症例、スライド枚数 13,829 枚が医科研に収集済）
 - 全スライドの要件、スキャン条件を設定
 - ファイル命名規則、データ格納時ディレクトリ構造を共通化
 - 可能な限り全スライドを依頼。R5年度はメインスライドの方が多かったが、R6年度は全スライドをより多く収集できる予定
- データを解析班に送るロジスティクスは、オンライン／オフラインを施設の状況に応じて選択し採用
- 施設間バイアスに強い基盤的AIモデルの開発を用いて各施設の多様な検体を評価
- 病理報告書をインプットとし、その内容を構造化するために AI を試用し評価

病理画像と病理報告書の収集体制の構築と 基盤的AIモデルの開発



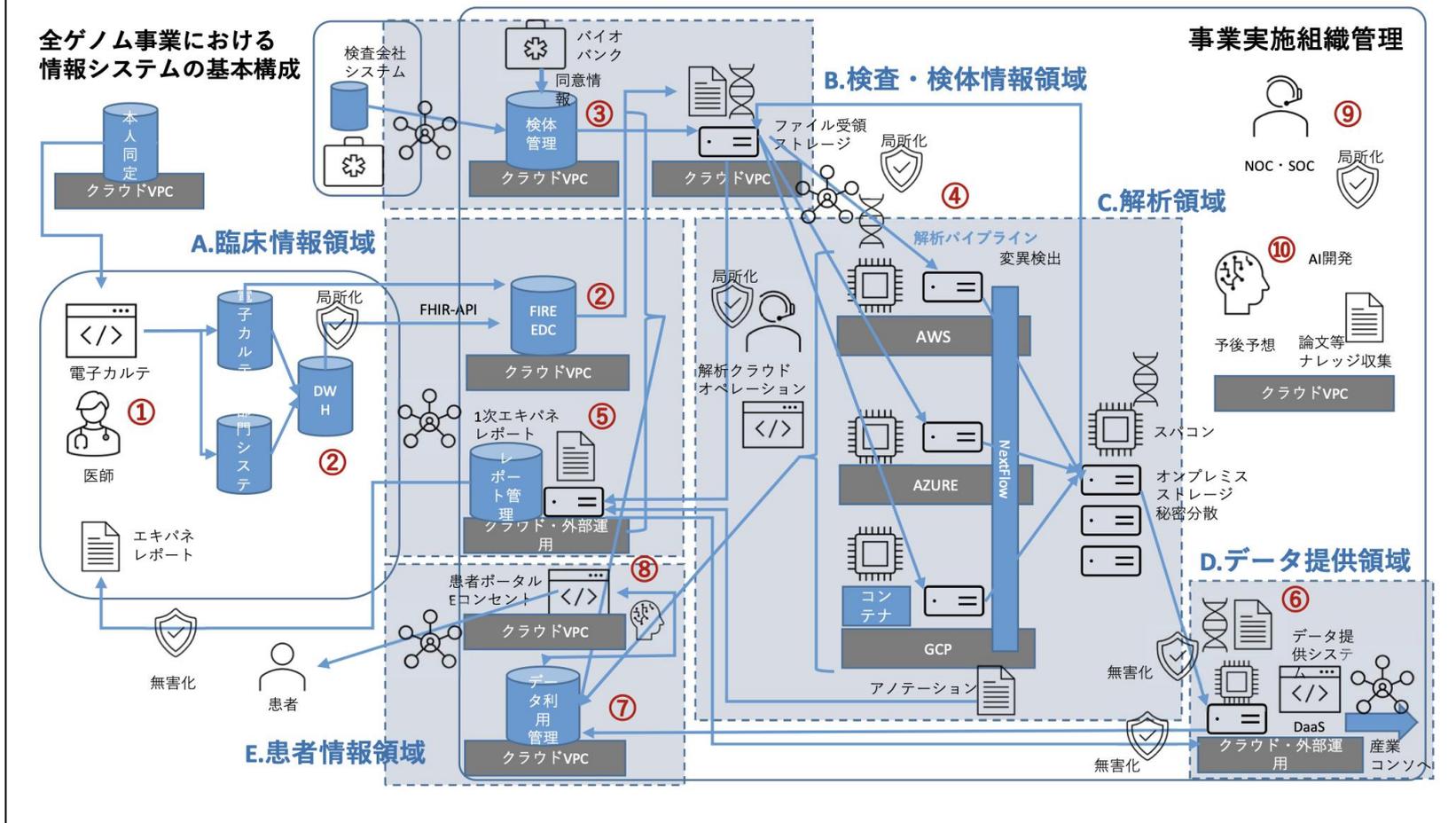
WSI について細胞種別カウント等の有用な情報を抽出する AIの開発と結果を研究班に共有する web サイト（構築中）



データセンターの構築状況

令和5年5月25日第15回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（資料2）より

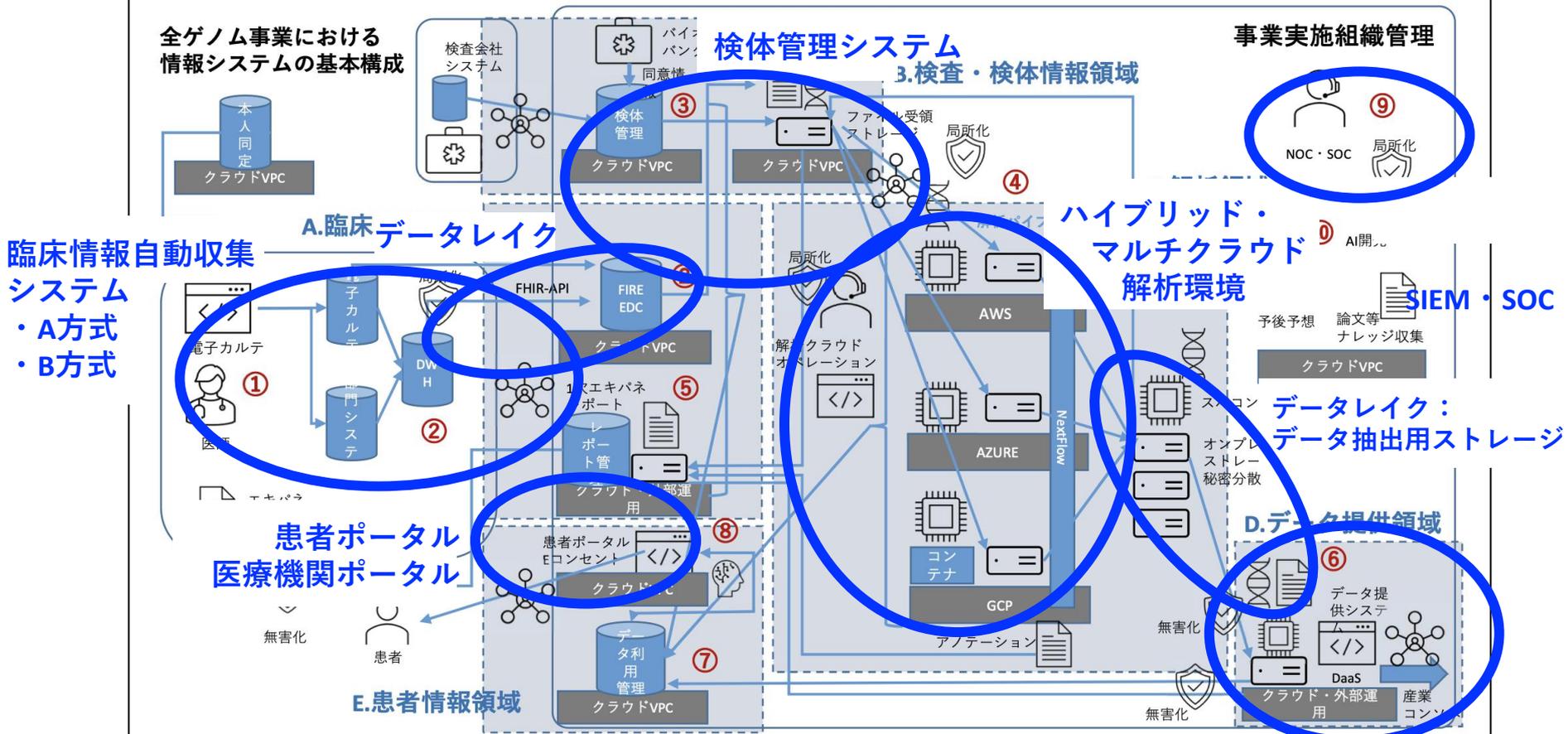
全ゲノム事業における情報システムの基本構成（案）



令和6年度に開発に進んだシステムの概要

令和5年5月25日第15回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（資料2）に加筆

全ゲノム事業における情報システムの基本構成（案）



臨床情報自動収集システム
・A方式
・B方式

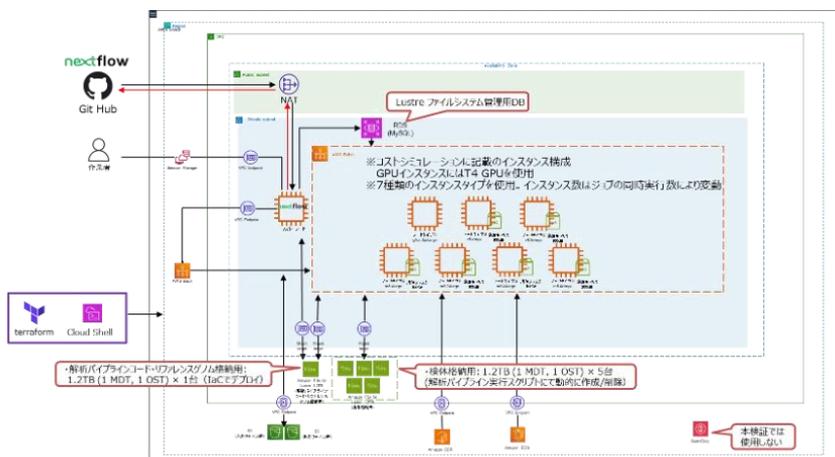
患者ポータル
医療機関ポータル

データ提供環境
・TRE小規模
・TRE大規模
参加者検索システム

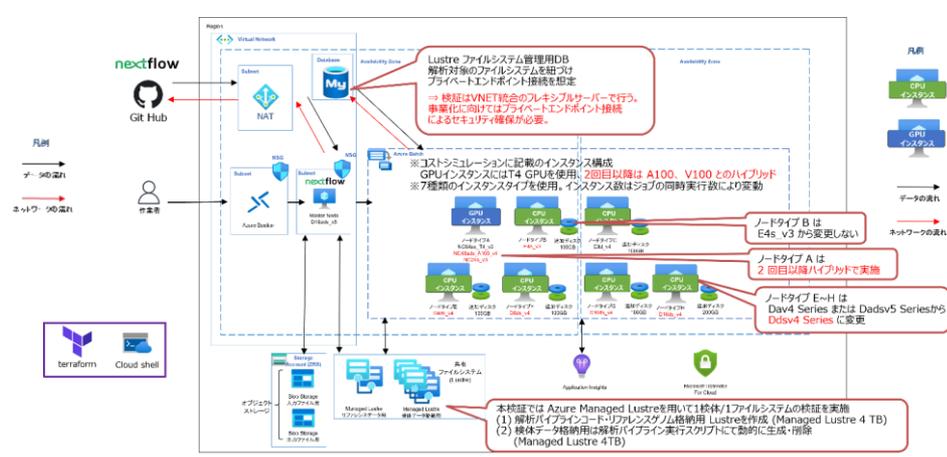
● 統一パイプラインのクラウドでの性能検証

- 統一パイプラインのクラウド化に向けて、性能、コスト面から方式や構成ごとの比較検証を実施
- R5年度のクラウドのマネージドサービスやストレージなどの比較・検証の結果、AWSとAzureでBatch、ストレージはLustreを用いた構成を採用
- コストとのバランスを取った構成から最速の解析を狙った構成まで検討
- 多検体の同時解析に耐えるワークフローの構築
- オンプレミスでの実績（R4年度）と同等の年間1万症例を解析するために、40症例/dayでの検証を実施し、AWS、Azure両方で達成
- 必要なクラウドリソースの払い出しキャパシティについては課題が残った。クラウドのアドバンテージの一つであるスケールアップを実現するためには、クラウドベンダーや国との協議が今後必要となる

AWS Batch 検証構成図



Azure Batch 検証構成図



• 標準レポートの改良

- (R5年度) 膨大な解析結果から患者還元につながる可能性のある変異に絞り込み、実臨床において有用と考えられる情報を付与した報告書（インサイトレポート）の作成を A-1班と連携して推進
- 統一パイプラインで解析した結果をフィルタリングし、アノテーションや治験情報を付与した上で患者還元班に標準レポートとして返却。A-2の全班から自施設での解析結果と比較したフィードバックを受け、統一パイプラインの解析結果に対するフィルタリング条件やレポート掲載変異などの改良を実施
- レポート作成についての患者還元班の英知が結集する体制を構築
- 同様のサービスを行っている国内企業（複数）にヒアリングを実施
- エキスパートパネルレポートに記載する、もしくはエキスパートパネルの準備のために同定した変異の機能や臨床的意義の説明の自動生成について、生成AIの利用を含め検討中
- 現在の標準レポートは、pdfファイルとして提供しているが、この仕組みでは全ゲノム解析から得られる膨大な情報を将来の知識として活用が困難。Webブラウザで閲覧でき、様々なデータベースや文献へのリンク、絞り込みが可能なレポートの形態について検討を行っている
- 研究や全ゲノム事業の進展に伴い患者還元すべき新たな変異の候補を自動的に抽出する仕組みについて検討を行っている

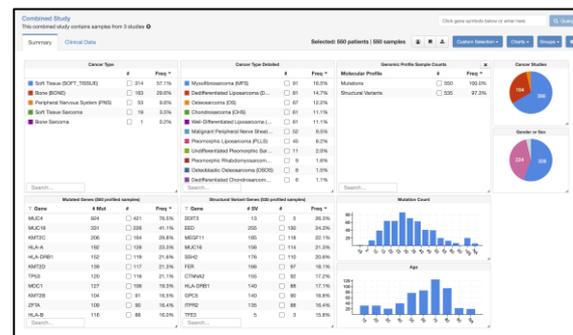
臨床情報自動収集システム

1. 医療機関内にてFHIRリポジトリに臨床情報を収集する仕組み
 2. 医療機関のFHIRリポジトリから、収集基盤システム上の統合FHIR WebAPIを用いて臨床情報を集約する仕組み
 - 2施設を追加し計5施設で検証
 - テンプレート定義を各医療機関に配布し、収集項目を入力。入力された項目は、FHIR記述仕様 (FHIR QuestionnaireResponse)で仮名化した上で収集基盤システムの統合FHIR WebAPIにデータを送信
 - 収集項目を柔軟に定義できるようFHIR記述仕様のバージョンアップを実施
→ 5社の電子カルテでの開発を開始
- ID管理・同意管理・レポート返却の運用含めた検討 (C班内チーム間の連携)
 - 既存EDCデータの収集基盤システムへの移行方法を検討。その中で、臨床情報のクリーニングに向けた検討を実施中
 - 難病領域とがん領域での相互利用も想定し、データ活用としてOHDSI OMOP形式について検討

データ提供環境の開発

- クラウドDaaSを用いた小規模データ利活用向けTREを構築。払い出し処理を自動化
- コンソーシアム研究者 (の一部) に試験的に提供
- 二要素認証、EDRを用いたセキュリティ対策を実装
 - セキュリティログの収集を検証。SIEMによる監視への提供
- エキスパートパネル (患者還元)、コンソーシアム (研究・開発) でのユースケースを整理
- 運用フローの検討、ユーザーマニュアルの作成

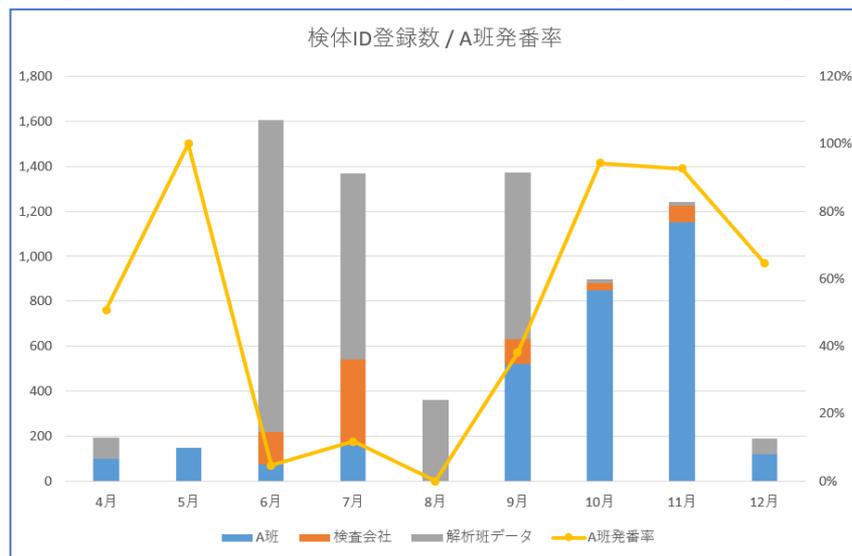
cBioPortalを用いたデータダッシュボードを構築 (TREから閲覧するよう設定)



• 検体・集中管理システム

- 症例識別ID・検体IDの正確性の向上や解析状況の「見える化」を通して、医療機関等の各部署のスムーズな連携や、患者還元に向けた迅速な対応、データの利活用の活性化に貢献
- (R5年度) 医療機関が使用するシステムの構築
 - 症例識別ID・検体IDの発番や検体情報入力、自施設・プロジェクトに紐づく情報の参照が可能
- (R5年度) 検査会社担当者が使用するシステムの構築
 - 各検体について受領/返却やQC結果等の情報を入力 (WebAPI経由/マニュアル入力に対応)
- R6年度に実運用を開始。ID発番を開始 (2,294症例が本システムにより登録)
 - 各施設の担当者にアカウントを配布
- 既存データのクリーニングを実施中 (1月～3月を予定)

登録検体数(棒グラフ)の推移とA班発番率(折れ線グラフ)



【難病領域】

難病のゲノム医療実現に向けた 全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践

国立国際医療研究センター
徳永勝士、國土典宏

全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会
2025年2月

難病の全ゲノム解析研究

AMED難治性疾患実用化研究事業

「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発(先行研究)」（令和2~4年度）

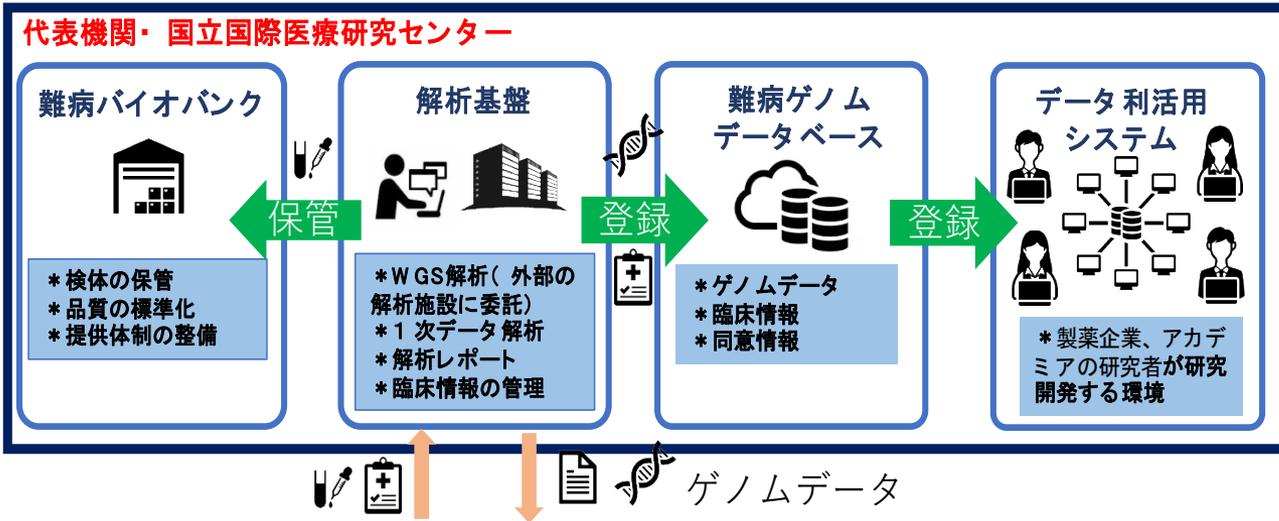
「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践（本研究）」（令和4~8年度）

R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8

難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発

難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践

実施体制



連携

全ゲノム解析等
事業実施準備室

分担研究機関

国立精神・神経医療研究センター、慶應義塾大学、東京大学、東京医療センター、愛知医科大学、大阪大学、国立成育医療研究センター、横浜市立大学、京都大学、名古屋大学、聖マリアンナ医科大学、東北大学、神戸大学、長崎医療研究センター、国際医療福祉大学、国立循環器病研究センター

検体

臨床情報

協力医療機関



解析レポート

今年度の実施内容

- 全ゲノム解析事業実施組織への移行を踏まえて、令和5年度に構築した体制・システムの元で円滑なゲノム解析を実施する。
- 4,000症例を目標に既診断及び未診断の難病のゲノム解析を実施
- 22の分担研究班、194協力機関が参加*

*同一研究機関内の異なる部局を含む

研究開発のポイント

① 利活用促進に向けた同意取得

書面による同意を取得し、研究機関や企業への第3者提供を可能にすることにより利活用を促進する。

⇒ **統一ICFによる新規の同意取得。**

② 臨床情報の収集管理体制の強化

電子カルテシステムと連携した臨床情報収集システムを用いて、迅速かつ正確に臨床情報の収集を行う。収集した情報より、利活用を見据えて国際的な標準コードを取り入れたデータモデルを構築する。

⇒ **工程管理システムとEDCシステムによるワークフローの確立。**

③ データ利活用システムの本格運用に向けた開発

同意情報を適切に管理し、安全にかつ適切に利用者がデータにアクセスできる環境を構築する。

⇒ **データ利活用システムの本格運用を開始し、事業実施準備室と協力してプレ検索機能の提供を実施中。**

同意取得の状況

研究機関や企業への第3者提供を可能にすることによって利活用を促進するために、国土班で統一した説明同意文書による同意取得を進めた。

先行研究（令和2-4年度）：既存検体を解析するためにオプトアウトで解析を実施。

本研究（令和5年度以降）：統一した説明同意書に基づく症例登録が行える研究計画の変更を行い、オプトイン症例の受け入れを開始。

来院頻度の低い患者さんや遠隔地から通院する患者さんからの同意取得が進みにくいことが課題。電磁的同意などの方策を検討・準備中。

臨床情報の収集

- 必須項目
 - 疾患名（指定難病名）・年齢(生年月)・性別・家系情報など疾患の種類に関わらず共通の必須の項目。
 - 症例登録時にシステムへの登録が必須
- 共通項目
 - 既往症・合併症・検査結果・遺伝学検査・生活習慣などの共通項目
 - 症例登録後にWebアプリから入力（EDC（Electronic Data Capture）方式）
 - 電子カルテから直接取得するDDC(Direct Data Capture)方式も開発中
- 2種類の国際標準フォーマットに変換
 - OMOP/CDM（データ利活用プラットフォーム用）
 - CDISC標準（臨床試験への対応）

臨床情報の収集

症例エントリー情報

症例ID	000005					
統合ID	XX0000000005					
既往歴						
既往歴の有無	<input type="radio"/> なし <input checked="" type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明					
No.	既往歴疾患名	ICD-10コード	E11	HPOコード	バージョン	削除
1						
1行追加						

合併症

合併症の有無	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明		
No.	合併症疾患名		
1行追加			

患者背景

統合ID	XX0000000004
血縁者の本研究参加の有無	<input checked="" type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (参加済み) <input type="radio"/> あり (参加予定)
性別	<input type="radio"/> 男 <input checked="" type="radio"/> 女 <input type="radio"/> その他 その他詳細
登録時年齢 (2歳未満は月齢)	30歳
生年月	1980年0
民族/集団 (ethnicity/population)	<input checked="" type="radio"/> 日本人 <input type="radio"/> 日本人以外

登録時年齢_歳

年齢が正しいか再度確認してください。

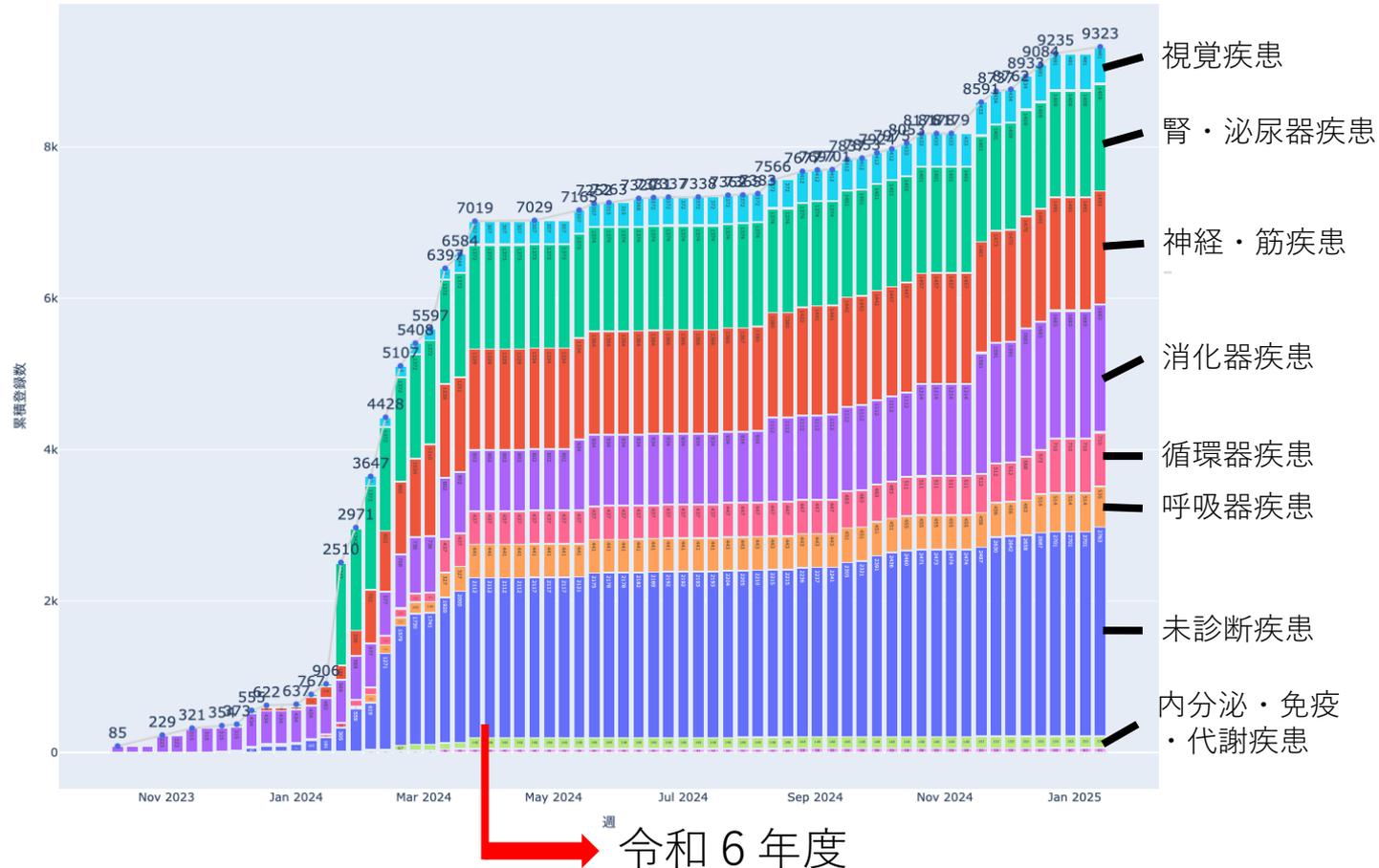
質問

OK クエリの追加

基本臨床情報は症例登録時に登録。追加の臨床情報共通項目は症例登録後に登録を行う。EDCシステムをの運用を開始。

事務局担当者と協力医療機関医師がEDCシステム上で、入力内容の確認、修正依頼、データ固定をできる機能を実装。

症例の登録状況



R5年度以降9,323症例/12,163検体*が登録（うち10237検体がWGS解析完了）

（R2-4年度の登録：8,033症例／12,408検体）*検体数は症例の発症者とその家族を含む

2025年1月19日時点

研究開発の高度化

解析技術の高度化や医療実装など専門的な事項を検討・実施するためのワーキンググループ(WG)の活動を令和6年度から開始。

未診断疾患WG (リーダー: 国立国際医療研究センター 三宅紀子)

未診断疾患解析のバリエーション検討・報告書の在り方についての議論を行う。WG会議の他に国土班で解析した未診断疾患の症例の共有・議論を行っている(バリエーション検討会)。

ロングリード解析WG (リーダー: 名古屋大 荻朋男)

ロングリード解析を難病ゲノム検査に実装する上での、SOP・ワークフローの構築を行う。ロングリードWGSおよびトランスクリプトーム解析(Iso-Seq)の解析の実施と解析結果の共有を行っている。

臨床情報WG (リーダー: 聖マリアンナ医大 山野嘉久)

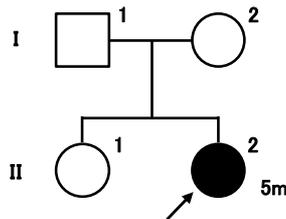
本研究で収集する臨床情報の項目や収集方法のSOPを検討。本WGの議論に基づきEDCシステムの仕様や運用を実施。

医療実装連携WG (リーダー: 慶應大 小崎健次郎)

保険診療によるゲノム解析に対応するために、医療機関が実施した遺伝学的検査の結果をゲノム研究と連携するための方策を検討する。

WGSが有効であった症例 1

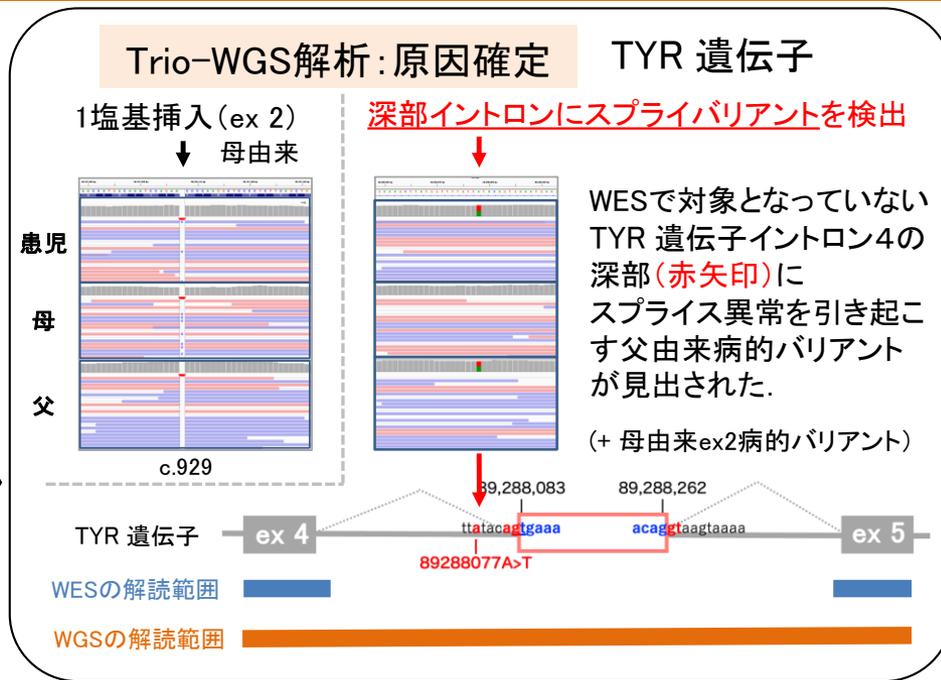
白色皮膚、銀白色毛髪、淡紅色虹彩を呈する症例



5ヶ月 女児 近親婚なし。
生下時より白色皮膚、淡紅色虹彩、
銀白色毛髪を認めた。

WGSでの深部イントロンバリエントの検出により診断に至った症例

Trio-WES解析: 未確定
遺伝形式 (AD, AR, XL) 想定
絞り込みで
病的バリエント残らず
↓
未診断



* WGSでの結果 原因遺伝子: TYR (NM_000372.5), 遺伝形式 AR

遺伝子	バリエント	発端者	母	父	WES結果	WGS結果
TYR	c.929dup:p.(Arg311Lysfs*7) (1塩基挿入)	ヘテロ	ヘテロ	.	検出	検出
TYR	c.1366_+3123A>T (深部イントロンバリエント)	ヘテロ	.	ヘテロ	未検出	検出

最終診断 (確定)
眼皮膚白皮膚症
(指定難病164)

WGSが有効であった症例2

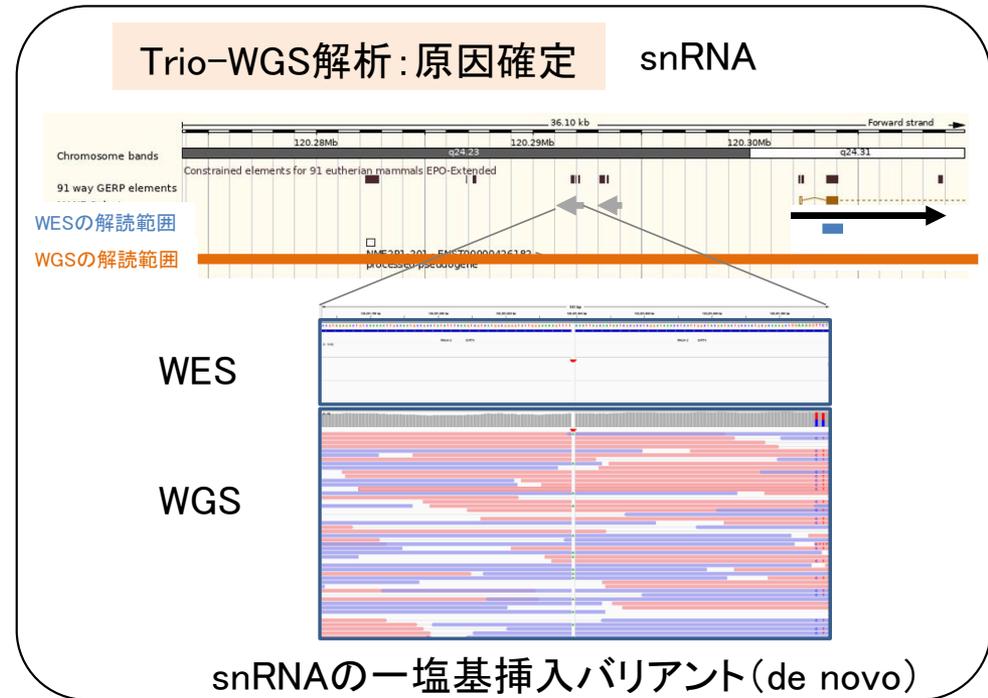
精神運動発達遅滞を呈する未解決症例

WESでカバーされない非コードRNAのバリエント検出により診断に至った症例



2歳 女兒
精神運動発達遅滞、小頭

Trio-WES解析: 未確定
遺伝形式 (AD, AR, XL) 想定
絞り込みで
病的バリエント残らず
↓
未診断



* WGSによる未診断症例解析

患者11名に本snRNAの病的バリエントを認める
全て知的障害を認める
→比較的高い頻度の疾患の可能性あり

最終診断(確定)
新しい知的障害疾患

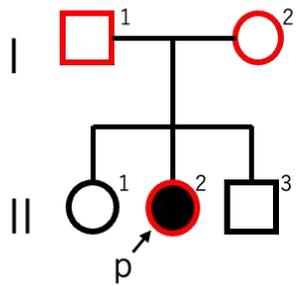
WGSが有効であった症例3

複雑な構造異常・大規模欠失の評価により診断に至った症例

2歳 女児 主訴： 発達遅延、心房中隔欠損症、肺動脈狭窄、眼瞼太田母斑、カフェオレ斑、腭膜様閉鎖

病歴： 出生時より右眼瞼周囲皮膚の青色、哺乳力が弱いことが指摘。1ヶ月健診で肺動脈狭窄を指摘、4ヶ月健診で心雑音、筋緊張低下、右眼瞼、眼結膜の青色色素斑、カフェオレ斑、陰唇癒合を指摘。

大阪大学解析
センター症例



WES解析

RBMX遺伝子上に
候補バリエントを
1つ検出するも

表現系に合致する
病的バリエントと
して同定には至ら
ず

WGS解析結果

6.7Mbの15q14delを同定
さらに
複雑な構造変化を同定

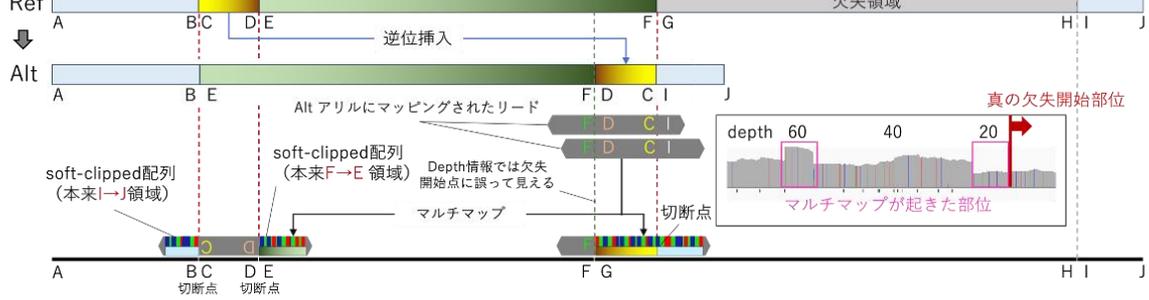
SRおよびLR-WGS解析

long-read WGS (PacBio Revio)



> long-readでは
soft-clipped配列が一意
に定まりやすい
> short-readでは
Inv領域以外にも細かな
soft-clipped配列が見ら
れる

short-read WGS



WGS解析によりコピー数多型 (CNV) と逆位変化を同定し得た→診断および検査方針の決定に寄与した