

令和4年度 AMED研究 A班（患者還元班）

AMED全ゲノム患者還元班

国立がん研究センター中央病院

研究代表者 角南 久仁子

プロジェクトマネイジメント責任者 平田 真

R4年度 AMED研究班の概要

A班：既存の3医療機関で400症例の患者還元を行う（A体制：自施設完結型体制）とともに、患者還元体制の整った医療機関を、専門性や地域性を考慮しつつ分担医療機関として追加する。分担医療機関はC班の作成したレポートを用いて各200症例の患者還元を行う（B体制：解析・データセンター体制）。

B班：臨床情報の登録を行うとともに、蓄積された全ゲノムデータを用いた研究を行う。また、A班とも連携しB班全体としての成果をまとめる。

C班：臨床情報を収集するとともに、統一パイプラインによる解析及びレポート作成を行う。また、集中管理システムの構築、全ゲノム解析結果に基づいた臨床応用のための出口戦略の構築を行う。

- 各班は連携し、臨床情報等の収集及び高度な横断的解析等を行う。
- 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。

公募の種類	がん種	研究代表者	研究代表機関	令和4年度の症例数
A班： 患者還元班 (体制構築班)	難治がん等	山本昇	国立がん研究センター	600症例 + a ^(※)
	難治がん等	浦上研一	静岡がんセンター	600症例 + a ^(※)
	難治がん等	上野貴之	がん研有明病院	600症例 + a ^(※)
B班： 患者還元班 (領域別班)	消化器がん	柴田龍弘	東京大学	/
	血液がん	南谷泰仁	京都大学	
	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	がん研有明病院	
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん研究センター	
C班：解析班		井元清哉	東京大学医科学研究所	最大2,000症例 ^(※※) （A班）の解析および臨床情報収集、レポート作成等

(※) 600症例の内訳は、新規の患者400症例と、分担医療機関の新規の患者200症例。また、進捗状況に応じて、+aとして、合わせて最大200症例を追加配分予定。

(※※) 2000症例の内訳は、A班における新規の患者600症例×3班分と、進捗状況に応じた+a（合わせて最大200症例分）となる。

今年度の研究概要

◆ 目的：

全ゲノム解析の臨床実装を視野に入れた患者還元体制を構築する

◆ 研究概要：

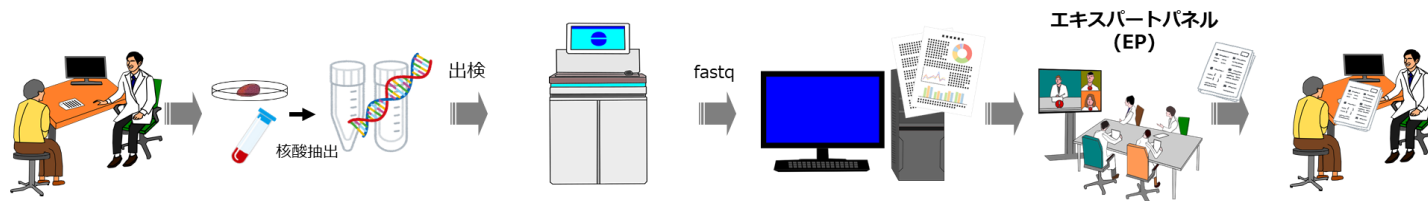
1. 小児がんを含む進行・再発難治がん全ゲノム解析の症例集積を重ね、エキスパートパネルを中心とした患者還元の課題抽出および体制整備（R3年度から継続実施、R4年度から小児に対象拡大）
2. 臨床実装に向けた固定検体/生検検体における全ゲノム解析の実行可能性の検証
3. 出口戦略班と連携し小児がん/希少がんを含む難治がんにおける全ゲノム解析の臨床的有用性検証

◆ R4年度 実施施設 (対象症例数)：

- ・ 国立がん研究センター中央病院（400例） → 上記1,2,3を担当
- ・ **国立がん研究センター東病院**（100例） → 上記1,2,3を担当
- ・ **成育医療研究センター**（100例） → 上記1,3を担当

} R4年度追加施設

1. 全ゲノム解析患者還元体制構築-1

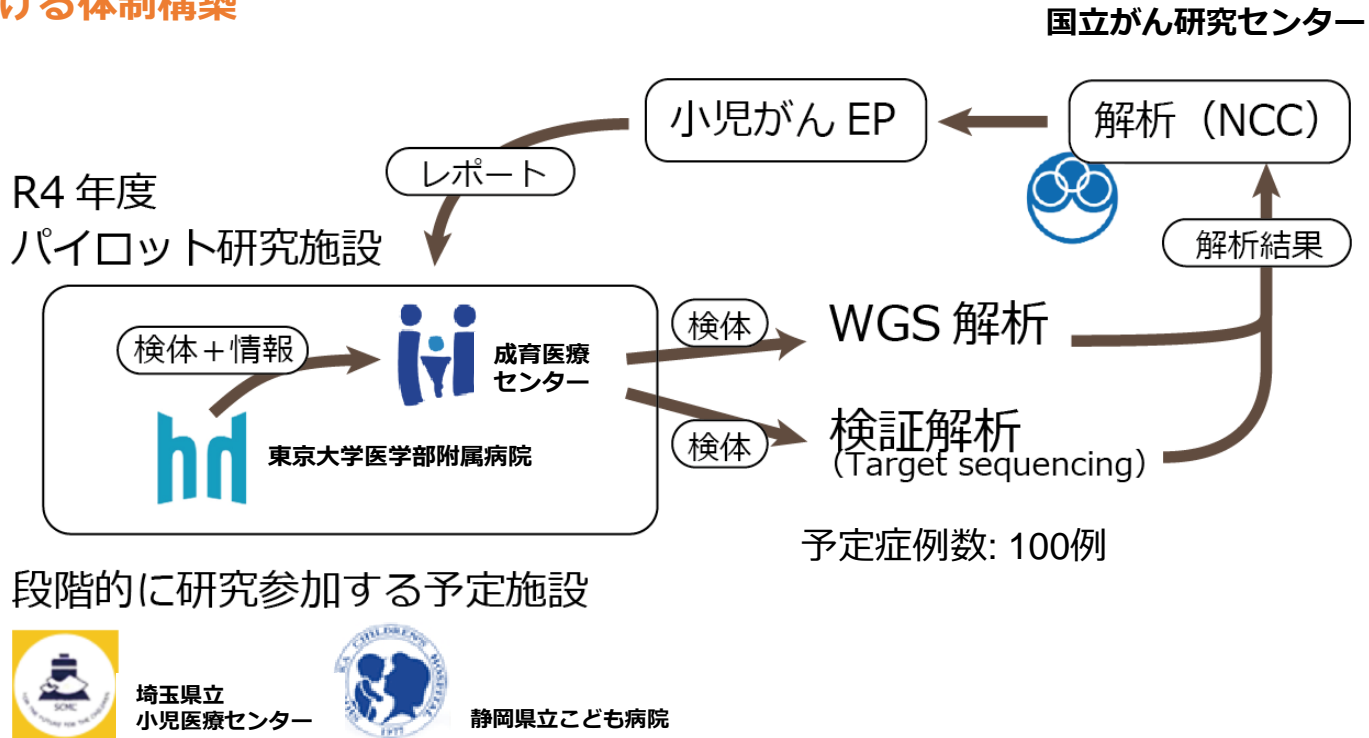


ゲノム解析の患者還元における各工程	検査説明同意取得	解析試料の採取および核酸抽出	シークエンス	変異コールおよびレポーティング	臨床的意義付け及び返却用レポート作成	結果の説明治療選択
臨床実装されている遺伝子パネル検査フロー	遺伝子パネル検査用説明同意文書を用いた同意取得	ホルマリン固定パラフィン包埋組織検体(手術・生検) 取扱い	外部施設 (衛生検査所)	解析プログラム構築・レポートプロトタイプ運用	意義付けされたレポートと臨床情報を用いた推奨治療の検討及び2次の所見の検討	遺伝子異常に合致した治療提供(承認薬・治験など)
R3年実施体制構築	モデル文書に基づく説明同意文書による同意取得	凍結手術検体を用いた腫瘍細胞含有割合評価核酸抽出・評価フロー				
R4年度実施内容	ELSI-WGと連携した課題抽出・改訂	生検検体・固定検体へ対象拡充	品質保証ラボへの外部委託	エキスパートパネル意見を反映させたレポート改良	全ゲノムデータに対する患者返却範囲の検討と意義付け	基本コホート戦略コホートへ登録

国立がん研究センターとして計500例のエキスパートパネル実施
中央病院・東病院のエキスパートパネル間での課題共有

1. 全ゲノム解析患者還元体制構築-2

小児がんにおける体制構築

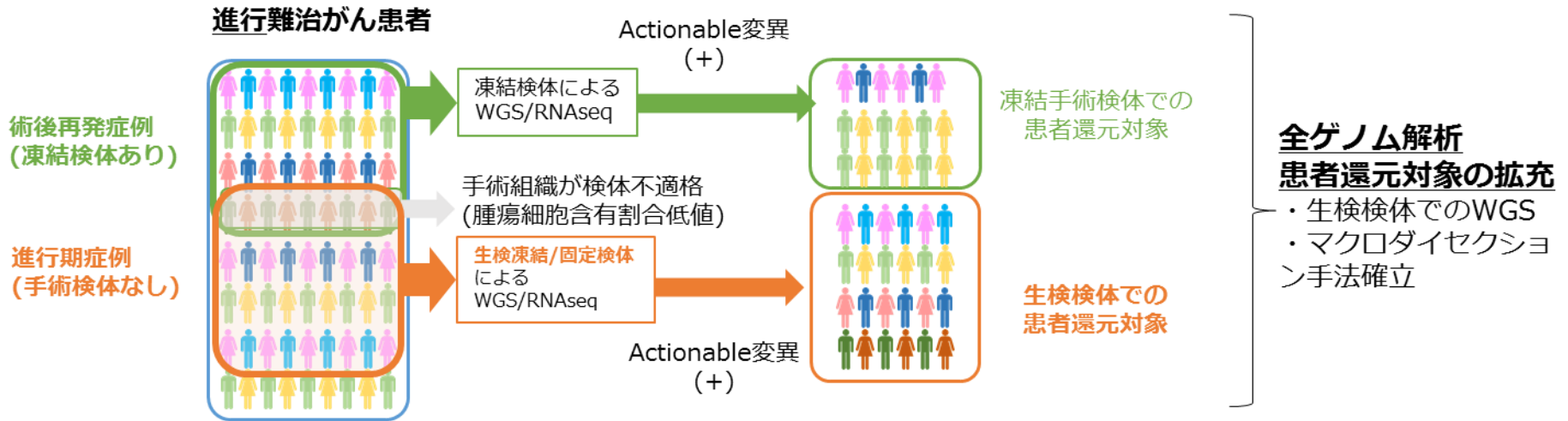


【概要】

- 小児がん症例の全ゲノム解析 (WGS) を実施し、小児がん専門エキスパートパネルを経た患者還元を行う。 (データ解析及びレポート作成はR3年度に構築したシステムで開始する)
- 全ゲノム解析と同時に遺伝子パネル検査 (target sequencing) を行い「小児がんにおけるWGSの意義と課題」を検証する。
- 小児がん特有の倫理的課題を抽出し、ELSI-WGと連携して議論する。

2. 臨床実装に適した解析対象検体評価

【背景】



【概要】

- 固定検体での全ゲノム解析実行可能性評価
ホルマリン以外の固定液を用いて病理組織ブロックを作成し、全ゲノム解析の実行可能性を評価する
- 新鮮凍結生検検体での全ゲノム解析実行可能性評価
品質保証された外部検査機関における生検検体の腫瘍細胞含有割合評価から核酸抽出・評価の実施スキームを構築する

3. 出口戦略班と連携した患者還元

◆ 症例選択

- ・ 全ゲノム解析の臨床的有用性を考慮
 - 〔・ 希少がんにおける治療標的や診断に関わる融合遺伝子の検出
 - 〔・ 遺伝性腫瘍関連遺伝子の検出
- ・ C班出口戦略チームの臨床試験への登録症例

◆ 解析対象症例

- ・ 国立がん研究センター中央病院
希少がん/AYA世代がんを主体とした**進行再発 難治がん: 400例**
- ・ 成育医療センター
小児がん: 100例
- ・ 国立がん研究センター東病院
周術期大腸がん、乳がん、肺がん: 計50例
直腸がん: 50例

出口戦略班との連携

基本コホートへ登録し、
臨床的有用性検証
(治療、診断、遺伝性疾患)
計550例

戦略コホート臨床試験へ登録
新規バイオマーカー探索
50例
(再発後は基本コホートへ登録)

まとめ

◆ 目的：

全ゲノム解析の臨床実装を視野に入れた患者還元体制を構築する

◆ 研究概要：

1. 小児がんを含む進行・再発難治がん全ゲノム解析の症例集積を重ね、エキスパートパネルを中心とした患者還元の課題抽出および体制整備（R3年度から継続実施、R4年度から小児に対象拡大）
2. 臨床実装に向けた固定検体/生検検体における全ゲノム解析の実行可能性の検証
3. 出口戦略班と連携し小児がん/希少がんを含む難治がんにおける全ゲノム解析の臨床的有用性検証

◆ 実施施設および対象がん種と出口戦略

- ・ 国立がん研究センター中央病院：希少がんを主体とした進行難治がん 400例 →基本コホートへ
- ・ 国立がん研究センター東病院：周術期大腸・乳・肺がん 計50例 →基本コホートへ
直腸がん 50例 →戦略コホート (臨床試験) へ
- ・ 成育医療研究センター：小児がん 100例 →基本コホートへ

国立がん研究センター 角南班

	令和4年4月 (4/20時点)	令和4年5月 (5/20時点)	令和4年6月 (6/20時点)
前向き症例の同意取得数	42	42	42
WGS出検数 RNA-seq出検数	WGS : 0/600 RNA : 0/600	WGS : 0/600 RNA : 0/600	WGS : 0/600 RNA : 0/600
エキスパートパネル実施数	10	52	89
Actionable genomic alterationの検出数	5	27	41
生殖細胞系列に開示対象の病的バリアントの検出数	0	5	9

(1) 実際に患者還元に至った症例数

生殖細胞系列において病的 (Pathogenic)もしくはおそらく病的 (Likely Pathogenic)と判断されるバリアントを検出：9症例

(2) 特筆する結果 (全ゲノム解析等により初めて検出できたゲノム異常,エキスパートパネルにより実際に患者還元できた症例の紹介など)

同一症例で実施したがん遺伝子パネル検査では未検出だった遺伝子異常の検出

- ・ long insertion/deletion変異: [Somatic] *CDKN2A* , *CDKN2B*, *CHEK2*, *TP53*, *CDK12*など [Germline] *CDKN2A*など
- ・ inversion変異: [Somatic] *BRCA1*など
- ・ 遺伝子再構成その他: [Somatic] *TP53*, *CHEK2*など
- ・ その他：パネル解析対象外遺伝子のSNV/short indelなどの検出あり
- ・ 診断や予後に関連する遺伝子異常：(疾患名) 腺様嚢胞癌, 孤発性線維性腫瘍, 骨外性ユーイング肉腫, 悪性末梢神経鞘腫
類上皮血管内皮腫瘍, 脱分化型脂肪肉腫など

(3) エキスパートパネルを実際に行ってみて生じた問題点、改善・協議が必要な事項

1. 角南班

- ・コピー数異常解析および非コード領域変異の意義付け
- ・確認検査の進め方、解析方法など (特にlarge deletion, 構造異常などの遺伝子異常)
- ・結果報告書掲載基準の検討

今年度の方針について

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

領域番号1-7 がん全ゲノム解析等における患者還元に関する研究

研究課題名

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

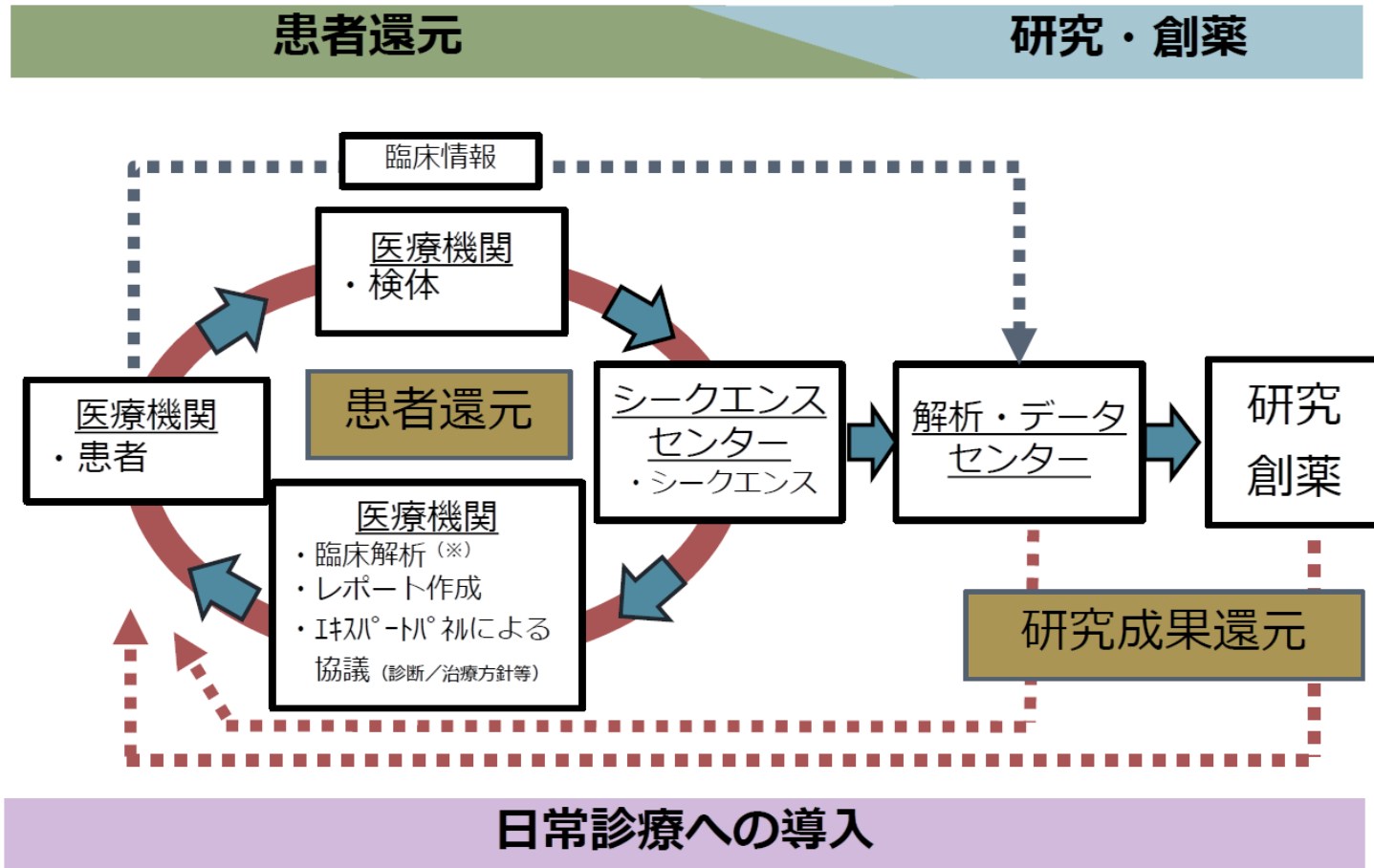
【目的】

全ゲノム解析データを患者さんに還元し、診療に活かす（患者さんに早く届ける）

【令和4年度 検討事項】

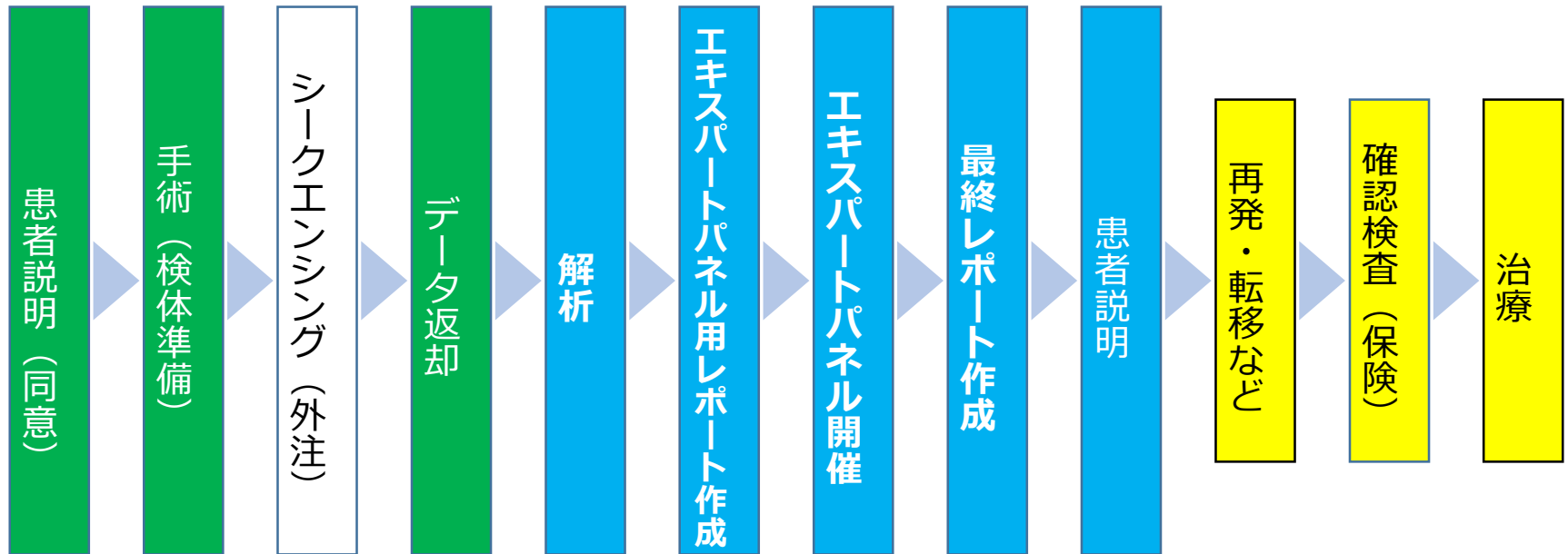
- 全ゲノム情報情報を加えた病理組織の評価システムの意義付け
- 解析パイプラインの改善
 - ・ 全ゲノム解析におけるTMB、腫瘍含有量、MSIなどの妥当性を検討する
- レポート作成の効率化
 - ・ 支援プログラム開発によるレポート作成の効率化
- エキスパートパネルの効率的運用（現在、3症例/週 → 10～20症例/週）
- 出口戦略 基本コホート、戦略コホート推進
- EDCシステム、API等を利用した臨床情報の収集
- IRB対応（解析・DC横断解析、産業利用など）

A班の研究スキーム



全ゲノム解析等のさらなる推進に向けた体制整備について(案) 令和3年2月16日

全ゲノム解析研究の流れ



1) 体制

静岡がんセンター 400症例

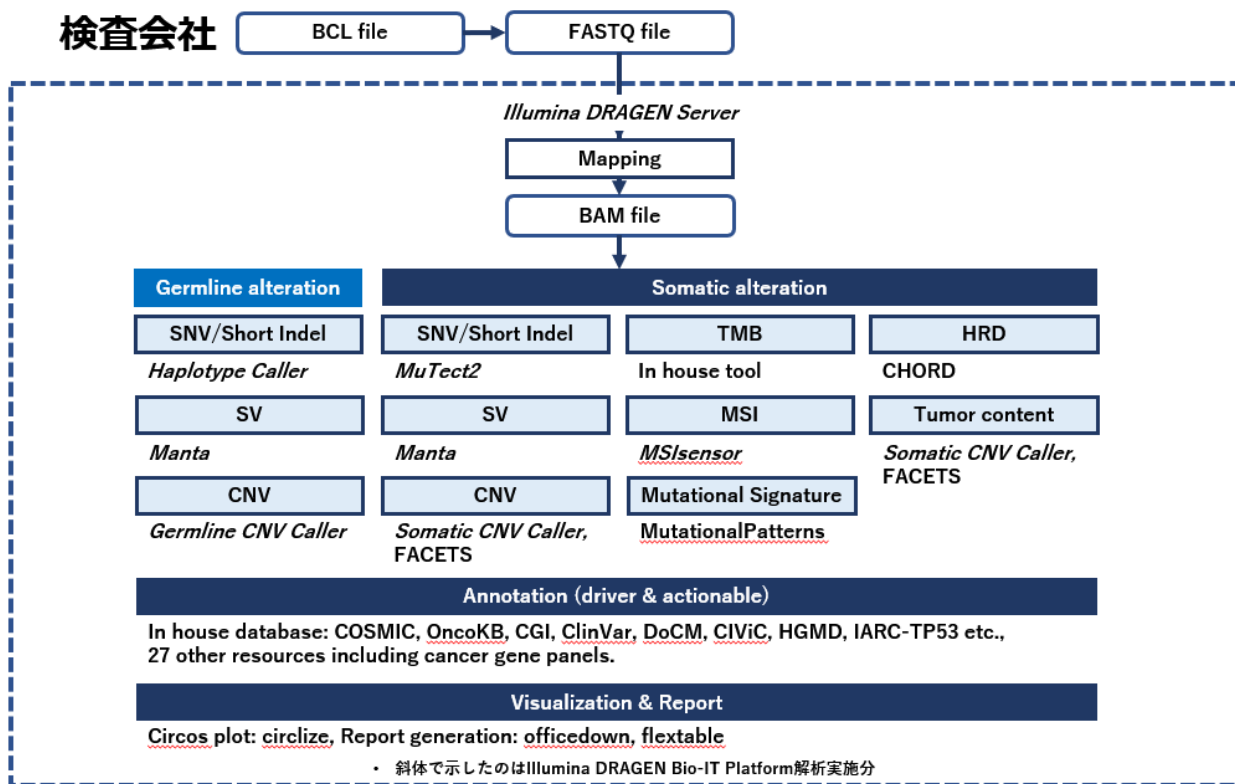
肺 150
肝・胆・膵100
卵巣 20
脳神経 20
乳腺 10
その他 希少がんなど 100

近畿大学病院 200症例

肺がん、乳腺がん、膵がん、消化管がんなど 150
卵巣がん 30
脳神経がん 10
肝臓がん10

2) 全ゲノムの解析パイプラインの構築と高速化 解析時間/症例→8時間（DRAGENサーバー使用）

静岡がんセンターの全ゲノム解析のパイプライン



3) エキスパートパネル 80症例の経験から

①レポートの作成

保険パネルの項目

- 臨床経過、病理組織情報、患者情報、解析品質情報、塩基置換・挿入・欠失・融合遺伝子

全ゲノム解析特有の項目

- 染色体再構成、コピー数変化、変異シグネチャー、MSI、HDRなど
- パネル・レポートの要件を遵守した効率化

②レポートの返却の方法

- 担当医、患者さんが理解できるような工夫（用語の説明・重要説明項目の指定）
- カルテ記載・全医師へのお願い

エキスパートパネル(毎週火曜日17:15~)



エキスパートパネル用レポート

静岡がんセンター全ゲノム解析結果報告書 (研究) Copyright © 2022 Shizuoka Cancer Center. All Rights Reserved.
 静岡がんセンター 全ゲノム解析 結果報告書 研究 Ver. WEP2.6

1. 基本情報

エキスパートパネル実施日: WGS エキスパートパネル ID: XXXX_SCCXXXXXXXXX_XX_SC-PO-XXXX

1-1. 患者情報

性別	年齢 (EPA 実施日)	病理組織診断 / Oncotest がん種別	登録日 (登録日未明)	担当医
→	→	→	→(→/→/→)	あり

1-2. 医療機関・担当医師

医療機関	診療科	担当医 (診断医師)
静岡県立静岡がんセンター		

1-3. 腫瘍検体情報

検体採取日	部位	方法	検体量 / 検体数	検体の確保	腫瘍組織含有割合	検出率
→/→/→	→	→	→	→	→%	→%

1-4. 全ゲノム解析 測定品質情報

項目ID	項目	DNA品質	ライブラリ	シーケンスタン	品質管理基準 (合格)
全精製	-N-Q1-D	合格	合格	合格	合格
腫瘍組織	-T-Q1-D	合格	合格	合格	合格

全ての項目について基準を満たしており、測定は正常に終了しました。
測定機関: エスアルエル・静岡がんセンター共同検査機関株式会社

1-5. 平均配列解析深度

検体 ID	平均配列解析深度
全精製	-N-Q1-D
腫瘍組織	-T-Q1-D

本研究結果をもとに保険診療で薬剤の使用は出来ません。改めて、定められた検査方法による確認検査が必要です。
 全ゲノム解析の結果に基づき、エキスパートパネルで検討した結果が記載された報告書です。解析結果の説明の際にお渡し下さい。

本報告書についての問い合わせ窓口
 静岡県立静岡がんセンター HOPE 事務局
 静岡県駿東郡長泉町下長塚 1007 〒411-8777
 専用電話番号: 055-989-5222 (代表)
 専用メールアドレス: scohope@socchr.jp

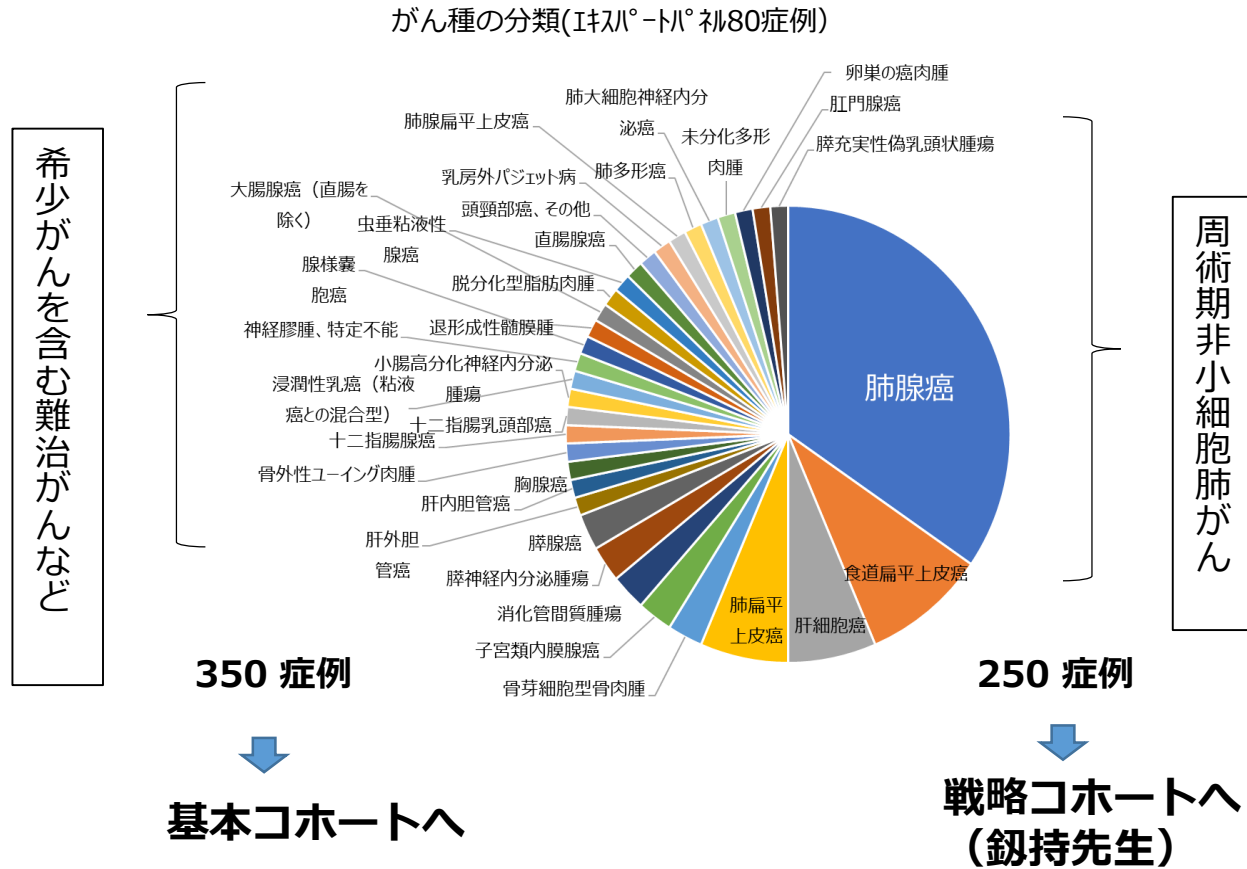
早急に本報告書の説明をお願いします

取扱注意

1 / 23 XXXX_SCCXXXXXXXXX_XX_SC-PO-XXXX

4) 出口戦略

全ゲノムの'治癒'を視野に入れた「周術期」への展開



静岡がんセンター 浦上班	令和4年4月 (4/20時点)	令和4年5月 (5/20時点)	令和4年6月 (6/20時点)
前向き症例の同意取得数		80	113
WGS出検数 RNA-seq出検数	WGS : 41/600 RNA : 0/600	WGS : 58/600 RNA : 0/600	WGS : 110/600 RNA : 0/600
エキスパートパネル実施数	86	91	97
Actionable genomic alterationの検出数	36	39	44
生殖細胞系列に開示対象の病的バリエーションの検出数		1	2

※令和3年度からの累積数を記載

(1)実際に患者還元に至った症例数

5月報告 ・ EP終了 (5/9) : 89症例

- ・ 返却 : 37症例 (薬剤なし→15症例、薬剤あり→ 22症例)
- ・ 薬剤あり→ 22症例: 遺伝外来受診: 1症例、 EGFR-TKIを既に使用中: 2症例、確認検査実施: 3症例

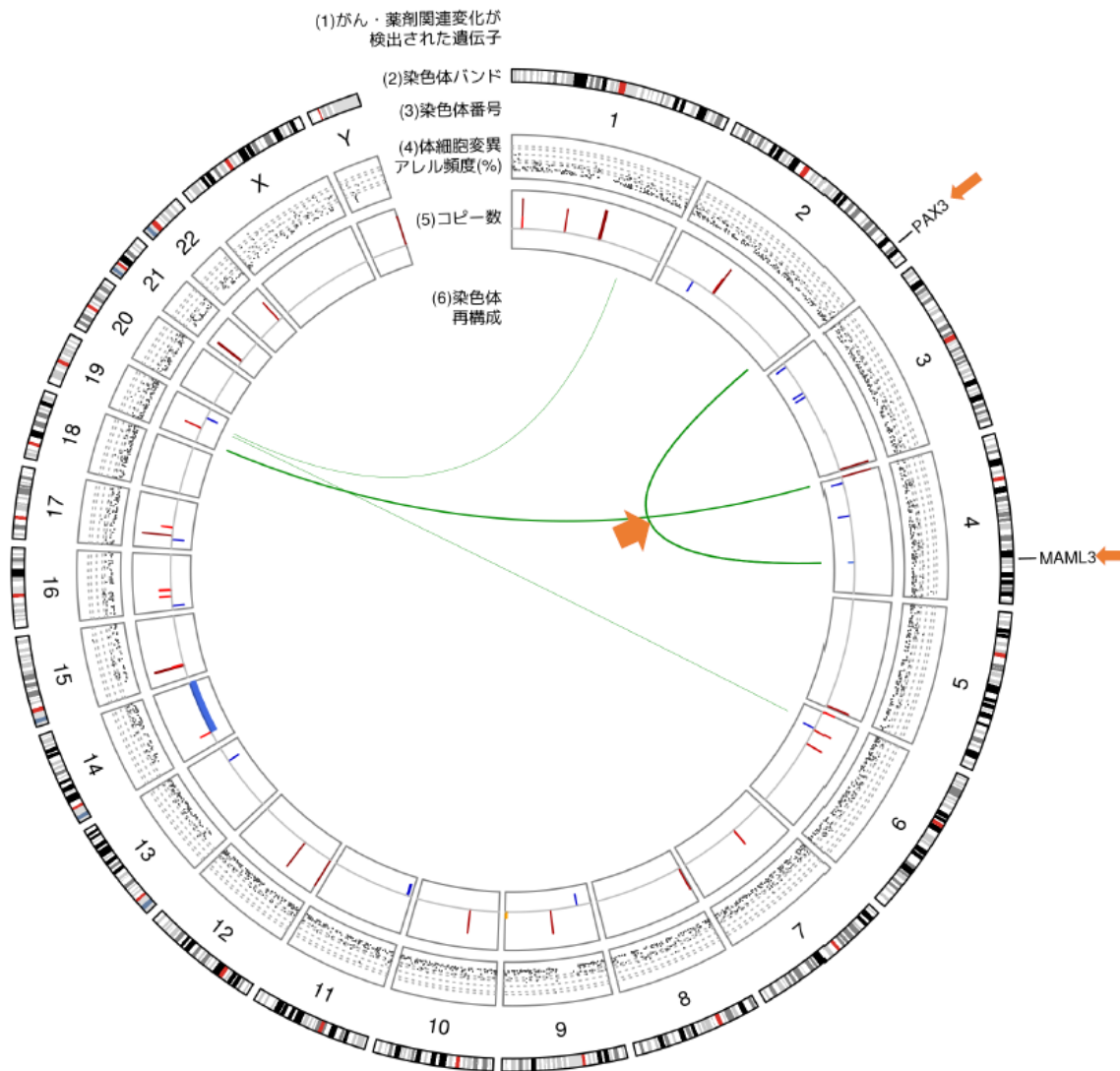
6月報告 ・ 52症例 (EPが推奨する保険承認薬なし : 20症例、EPが推奨する保険承認薬あり : 32症例)

(2) 特筆する結果(全ゲノム解析等により初めて検出できたゲノム異常,エキスパートパネルにより実際に患者還元できた症例の紹介など)

- ・ 頭頸部腫瘍 (篩骨洞) で組織型不明が、*PAX3-MAML3* 検出により、Biphenotypic sinonasal sarcoma と診断できた。

• Biphenotypic sinonasal sarcomaにおけるPAX3-MAML3の検出

4-1. 全ゲノム解析結果の全体像 (Circos plot)



参考:論文・学会発表などの補足資料

- **学会発表(演題登録)**

1) 2022年日本癌学会 演題登録

Title: Attempt for the implementation of whole-genome sequencing approach into oncological practice in Shizuoka Cancer Center

(がん全ゲノム解析の臨床活用に向けた静岡がんセンターにおける解析およびエキスパートパネル実施体制の構築)

(3) エキスパートパネルを実際に行ってみて生じた問題点、改善・協議が必要な事項

1. 角南班

- ・コピー数異常解析
- ・非コード領域変異の意義付け
- ・確認検査の進め方、解析方法など（特にlarge deletion, 構造異常などの遺伝子異常）
- ・結果報告書掲載基準の検討

2. 浦上班

- ・エキスパートパネルの効率化（EPの要件の確認）

3. 上野班

- ・医療者や患者にとって分かりやすいレポートの作成、患者に理解しやすい結果開示の在り方
- ・エキスパートパネルの負担軽減、レポート作成の効率化
- ・確認検査の在り方
- ・全ゲノム解析結果の妥当性の評価（TMB、MSIなど）

がん全ゲノム解析等における患者還元に関する研究
領域番号：1-7

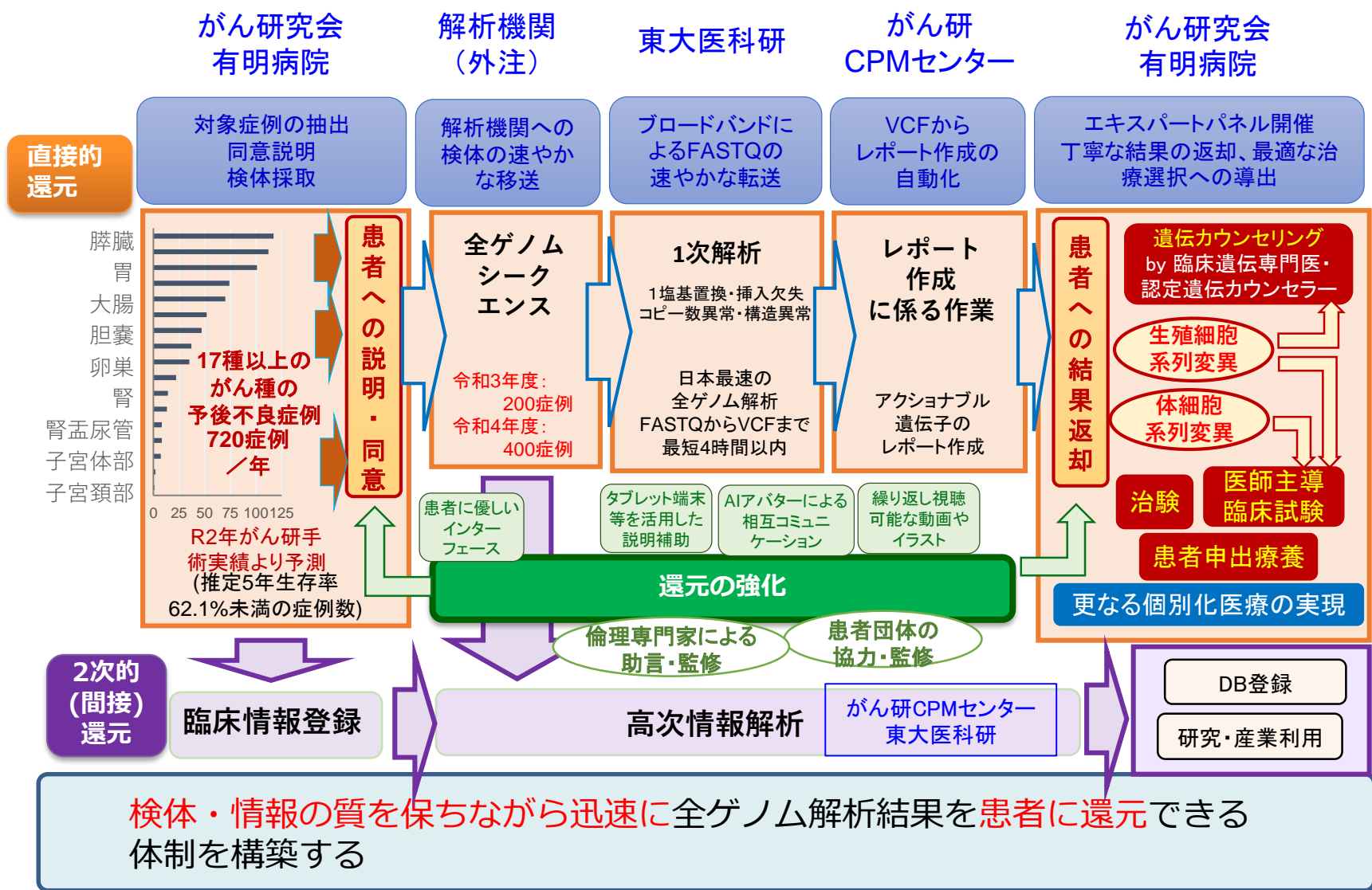
全ゲノム情報等の高精度かつ迅速な 患者還元を通じた高度化 がんプレシジョン医療の実践

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)

研究プロジェクトマネジメント責任者： 深田 一平
(ゲノム診療部、乳腺センター 乳腺内科 医長)

がん研究会 還元班（上野班）の概要



がん研究会 還元班

R3の実績と R 4 の解析予定症例数

検体種別	解析件数	
	R3の実績	R4の予定症例数
前向き 検体	同意取得:287件 出件数 :235件 ↓ R4年度も上乗せ 検体の出検を継続	同意取得/出検:600症例 +進捗状況により上乗せの可能性 <div style="border: 1px dashed blue; padding: 5px; display: inline-block;"> がん研 : 400件 慶應義塾病院 : 100件 大阪大学病院 : 100件 </div> } 追加 (分担)
既存検体	出件 :300件	-

想定する対象症例のがん種とステージ

(※5年生存率62.1%未満を目安として設定)

領域	対象がん種(Stage)	がん研での推定最大症例数(年間)
整形外科領域	骨肉腫 (ⅡA以上) 軟部肉腫 (Ⅱ以上)	計100例
泌尿器領域	腎細胞がん (淡明細胞型) 膀胱/尿路上皮がん(T3以上) 尿管がん	30例 50例 40例
大腸外科領域	結腸がん(Ⅱ以上) 上部直腸がん(Ⅱ以上)	計100例
呼吸器外科領域	小細胞がん(ⅡA以上) 非小細胞がん (ⅡA以上)	50例
肝胆膵外科領域	肝細胞がん、胆道がん、膵がん(全てのstage) 根治術不能例も	計250例
食道外科領域	進行がん	50例
胃外科領域	一部のⅡ、Ⅲ、一部のⅣ	70~80例
頭頸部領域	上顎、中下咽頭喉頭 (Ⅲ以上) 口腔 (Ⅲ以上) 舌 (Ⅲ以上/LNメタ)、 甲状腺 (未分化)、希少癌 (唾液腺癌など)	計100例
乳腺外科領域	(Ⅲ)以上 or 領域リンパ節転移陽性	50例
婦人科領域	子宮体がん (Ⅲ以上) 卵巣がん (Ⅲ以上) 卵管がん腹膜がんも	130例 160例 -

※分担研究機関において、脳外科領域疾患の追加を検討中

がん研究会 還元班の令和4年度の方針

全ゲノム情報の恩恵を高精度かつ迅速に患者還元するために、下記の項目の実践を目指す。

1) 直接的還元

- エキスパートパネルでの検討を踏まえた丁寧かつ着実な患者還元を実践
- 分担医療機関との緊密な連携による研究拡大を推進
- 進捗状況を踏まえながら同意取得症例数の上乘せを検討
- 出口戦略についてAMEDや各班との連携した対応を検討

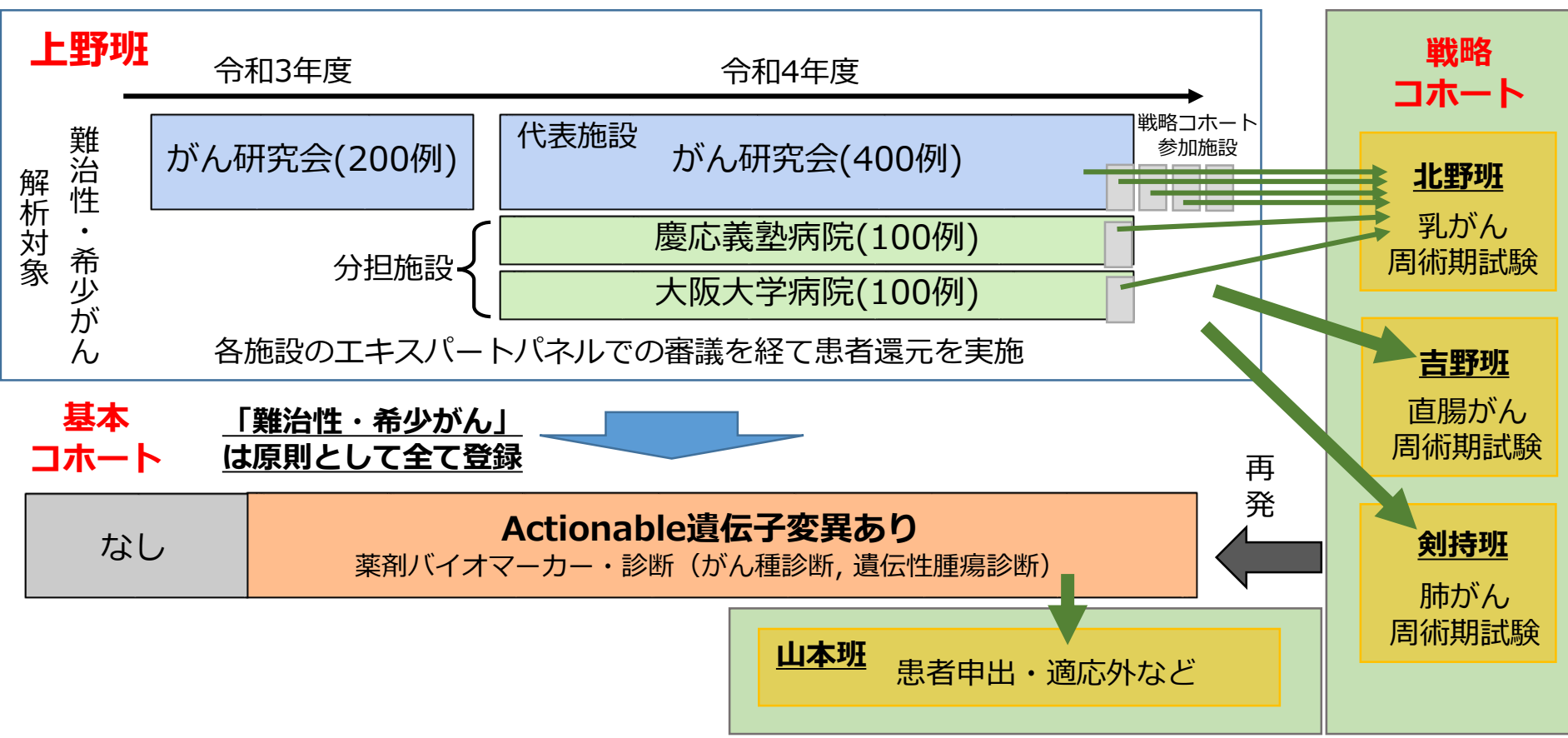
2) 2次的(間接的)還元

- EDC入力開始に備えた臨床情報収集の継続
- 2次的還元を目的とするがん研内の情報解析チームとの連携

3) 還元の強化

- ICT/AI技術(AIアバター)を用いた説明資料コンテンツ作成を継続
- 外来での補助説明用スペース確保などの環境整備を検討

がん研究会 還元班から基本・出口コホートへの誘導



がん研有明病院 上野班	令和4年4月（4/20時点）	令和4年5月（5/20時点）	令和4年6月（6/20時点）
前向き症例の同意取得数	31	75	116
WGS出検数 RNA-seq出検数	WGS : 33/600 RNA : 33/600	WGS : 83/600 RNA : 83/600	WGS : 118/600 RNA : 118/600
エキスパートパネル実施数	74	74	118
Actionable genomic alterationの検出数	42	42	71
生殖細胞系列に開示対象の病的バリエーションの検出数	6	6	12

※令和3年度からの累積数を記載

(1)実際に患者還元に至った症例数: 29例（4/20）→ 46例（5/20）→ 69例（6/20）

【somatic】再発治療を実施しており、本研究結果により確認検査の実施を考慮し得る症例

結腸がん：KRAS（MEK阻害剤）、乳がん：FGFR1増幅（FGFR阻害剤）、乳がん：PIK3CA（PI3K阻害剤）

膀胱がん：FGFR3（FGFR阻害剤→治験pre-Scr検査で確認済み）

【germline】

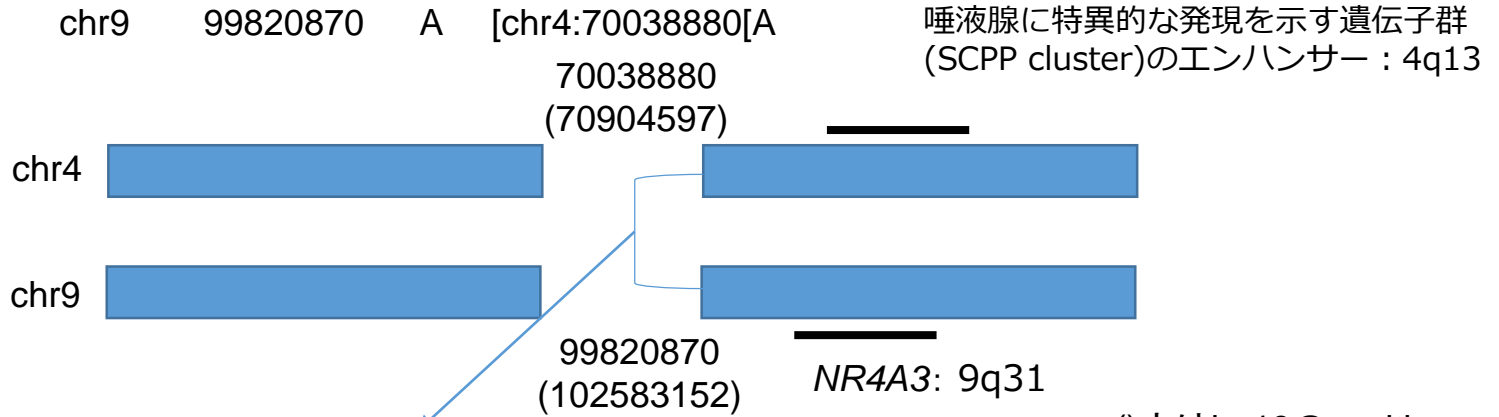
臨床遺伝医療部（遺伝外来）受診：2例 → 2例とも確認検査を実施済み

(2) 特筆する結果(全ゲノム解析等により初めて検出できたゲノム異常,エキスパートパネルにより実際に患者還元できた症例の紹介など)

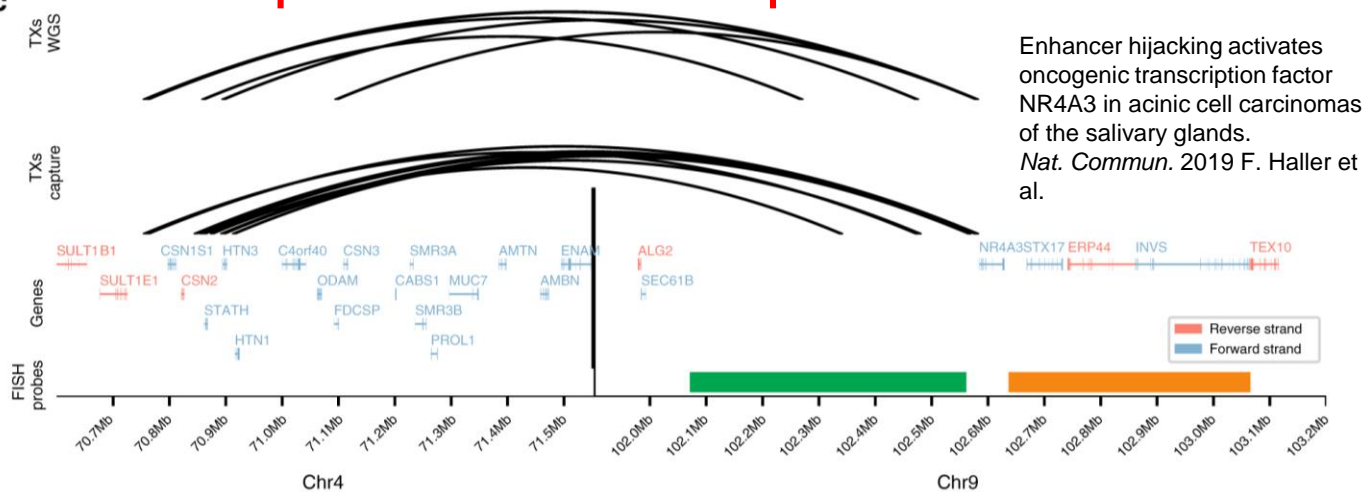
- ・耳下腺腫瘍(acinic cell carcinoma)におけるNR4A3 enhancer hijackingの診断
- ・平滑筋肉腫におけるRB1やCDK12などの構造異常の検出
- ・germlineにおける非腫瘍関連遺伝子の検出：KCNQ1（QT延長症候群）、DSG2(不整脈源性心筋症)

耳下腺腫瘍(acinic cell carcinoma)におけるNR4A3 enhancer hijackingの診断

構造解析にて
4番染色体と9番染色体
の転座を検出
[t(4;9)(q13;q31)]



c



参考:論文・学会発表などの補足資料

1) 【産経新聞】

2022年5月24日 朝刊 第14面

『がん患者の遺伝子ごとに治療 全ゲノム解析計画、臨床研究が好調』

2) 【第30回 日本乳癌学会学術総会】

2022年7月1日

シンポジウム9「ゲノム医療の現在と未来－それぞれの役割」

上野貴之 高度がんゲノム医療へ向けた取組み

(3) エキスパートパネルを実際に行ってみて生じた問題点、改善・協議が必要な事項

1. 角南班

- ・コピー数異常解析
- ・非コード領域変異の意義付け
- ・確認検査の進め方、解析方法など (特にlarge deletion, 構造異常などの遺伝子異常)
- ・結果報告書掲載基準の検討

2. 浦上班

- ・エキスパートパネルの効率化

3. 上野班

- ・医療者や患者にとって分かりやすいレポートの作成、患者に理解しやすい結果開示の在り方
- ・エキスパートパネルの負担軽減、レポート作成の効率化
- ・確認検査の在り方
- ・全ゲノム解析結果の妥当性の評価 (TMB、MSIなど)
- ・EDC入力の効率化、負担軽減 (追記)