

# 第13回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会

## 全ゲノム解析等に係るAMED研究について

### 目次

1. データベース構築に関する進捗状況
2. エキスパートパネル実施体制構築に関する進捗状況
3. C班（解析班）進捗状況
4. R4年度スケジュール

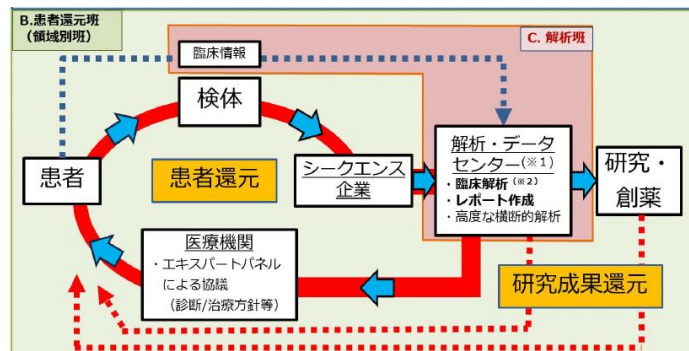
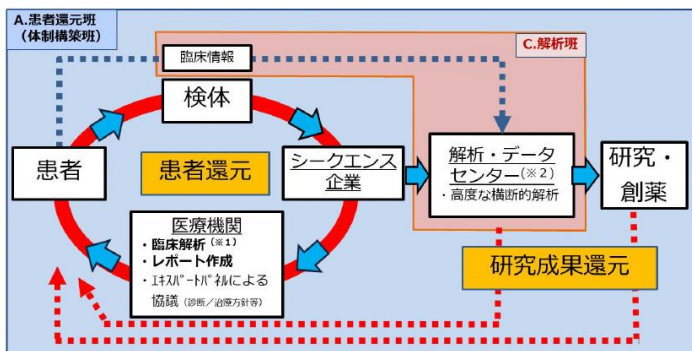
令和5年2月9日

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）  
ゲノム・データ基盤事業部 ゲノム医療基盤研究開発課

# R4年度 AMED研究概要

## ● 患者還元体制について

- ✓ 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。
- ✓ R4年度は、A体制を維持するとともに、分担医療機関を追加し、B体制（解析・データセンター体制）の整備に向けた比較検討を開始する。



## ● 全ゲノムプロジェクト症例内訳とR4年度実施内容

参考1：専門委員会（8/19）資料1-1\_全ゲノム解析等に係る検討状況等について、p18, p19  
 参考2：専門委員会（11/15）資料1-1\_全ゲノム解析等に係る検討状況等について、p11

公募の種類	がん種	代表機関・代表者	令和3年度
A班：患者還元班（体制構築班）	難治がん等	国立がん研究センター 角南久仁子	500症例 (内新規の患者200症例)
	難治がん等	静岡がんセンター 浦上研一	500症例 (内新規の患者200症例)
	難治がん等	がん研有明病院 上野貴之	500症例 (内新規の患者200症例)
B班患者還元班（領域別班）	消化器がん	東京大学 柴田龍弘	1,400症例
	血液がん	京都大学 南谷泰仁	1,400症例
	小児がん	東京大学 加藤元博	1,400症例
	希少がん	東京大学 松田浩一	1,400症例
	婦人科がん	がん研有明病院 森誠一	1,400症例
	呼吸器がん他	国立がん研究センター 河野隆志	1,400症例
C班：解析班		東京大学医科学研究所 井元清哉	A班、B班併せて、9,900症例の解析

令和4年度体制・実施内容			
代表：国立がん研究センター 分担：国立がん研究センター東病院 分担：成育医療研究センター 分担：岡山大学病院	600症例 +a	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症例を追加解析予定。	計 9,900 症例
代表：静岡がんセンター 分担：近畿大学病院	600症例 +a		
代表：がん研有明病院 分担：慶應義塾病院 分担：大阪大学病院	600症例 +a		
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。			
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。

# データベース構築に関する進捗状況 ~A班~ (10/20→1/20) 1\_データベース構築

## ● FASTQデータ受領数 (T/Nペア確定数)

R3年度 > WGS : 1,486 → 1,500<sup>※3</sup>  
 > RNA-seq : 477 → 1,367

## ● データ確定数 (QC完了数) : 塩基数, QV共に確定した数

> WGS : N : 1,487 → 1,499 T : 1,488 → 1,500  
 > RNA-seq : 0 → 499

## ● FASTQデータ受領数 (T/Nペア確定数)

R4年度 > WGS : 227 → 508  
 > RNA-seq : 24 → 24

## ● データ確定数 (QC完了数)

> WGS : N : 94 → 277 T : 96 → 280  
 > RNA-seq : 0

		R3年度				R4年度				
代表機関・代表者		出検数 計画：500症例		FASTQ データ 受領数 (T/Nペア確定数)	データ確定数 (QC完了数) 塩基数, QV	出検数 計画：600+a 症例		FASTQ データ 受領数 (T/Nペア確定数)	データ確定数 (QC完了数) 塩基数, QV	前向き症例の 同意取得数
国立がん 研究 センター	角南 久仁子	WGS	500 (出検完了)	499 → 501	N:500/500,500/500 T:501/501,501/501 <sup>※1</sup>	109 → 389	24 → 39	N:24/24,24/24 T:24/24,24/24	204 → 511	
		RNA-seq	478 → 500 <sup>※2</sup> (出検完了)	477 → 499	499/499	109 → 389	24			
静岡がん センター	浦上 研一	WGS	500 (出検完了)	452 → 499	N:499/499, 499/499 T:499/499, 499/499	418 → 604	0 → 122	N:121/121, 121/121 T:122/122, 122/122	470 → 615	
		RNA-seq	500 (出検完了)	0 → 451		323 → 525	0			
がん研 有明病院	上野 貴之	WGS	500 <sup>※3</sup> (出検完了)	500 <sup>※3</sup>	N:500/500, 500/500 T:500/500, 500/500	299 → 533 <sup>※3</sup>	203 → 347	N:240/240, 132/132 T:187/244, 134/134	342 → 698	
		RNA-seq	500 <sup>※3</sup> (出検完了)	0 → 417		264 → 466	0			

※1 角南班：500症例の中に重複がん（1症例で腫瘍検体が2つ）が2症例含まれるため、腫瘍検体（T）受領数は502の予定。

※2 角南班：低品質RNAについて再提出。

※3 上野班：前回報告の535症例の内、35症例はR4年度の前倒し実施分であるため、R4年度症例としてカウント。

注1：数値は速報値

注2：FASTQデータは、症例IDに基づきペアをカウント（T/Nペア確定数をカウント）

注3：QCは、研究班から提供されたペアリストを元に集計（ペアリストが解析班に届いていない症例は集計には含まれていない）

注4：分割納品によるデータ統合が必要な症例の統合前のものが一部症例に含まれる（それらの症例は塩基数が不足）

# データベース構築に関する進捗状況 ～B班～ (10/20→ 1/20)

### ● FASTQデータ受領数 (T/Nペア確定数)

### ● データ確定数 (QC完了数) : 塩基数, QV共に確定した数

全体 > WGS : 8,161 → 8,352  
> RNA-seq : 4,734 → 5,548

> WGS : N : 7,826 → 8,001 T : 7,884 → 8,061  
> RNA-seq : 0

がん種	代表機関・代表者		出検数 計画：1,400症例		FASTQ データ受領数 (T/Nペア確定数)	データ確定数 (QC完了数) 塩基数, QV	備考
消化器がん	東京大学	柴田龍弘	WGS	1,400 (出検完了)	1,209 → 1,209 <sup>※1</sup>	N:1194/1194, 1194/1194 T:1173/1209, 1209/1209	※1：1社から300症例を受領。 追加シークエンス予定。
			RNA-seq	1,400 (出検完了)	709 → 1,026		
血液がん	京都大学	南谷泰仁	WGS	1,400 (出検完了)	1,315 → 1,397	N:1320/1326, 1326/1326 T:1288/1326, 1325/1326	※2：検体の性質により、 RNAを取得できない症例あり。
			RNA-seq	747 <sup>※2</sup> (出検完了)	747		
小児がん	東京大学	加藤元博	WGS	1,472 (出検完了)	1,375 → 1,469	N:1460/1469, 1429/1469 T:1444/1469, 1429/1469	※3：症例数カウントに変更。 1症例で複数のFASTQデータ がある症例あり。
			RNA-seq	1,015 (出検完了)	909 → 882 <sup>※3</sup>		
希少がん	東京大学	松田浩一	WGS	1,487 <sup>※4</sup> (出検完了)	1,484 → 1,487	N:1477/1487, 1479/1487 T:1497/1511, 1506/1511 <sup>※4</sup>	※4：目標の症例数を達成し た上で、初発・再発解析を 実施した症例あり。 (最大1,558)
			RNA-seq	1,396 (出検完了)	1,351 → 1,336		
婦人科がん	がん研 有明病院	森誠一	WGS	1,400 (出検完了)	1,400 → 1,390 <sup>※5</sup>	N:1367/1390, 1390/1390 T:1269/1390, 1390/1390	※5：同意撤回等により受領 数を修正
			RNA-seq	1,366 (出検完了)	0 → 505		
呼吸器がん他	国立がん研 究センター	河野隆志	WGS	1,400 (出検完了)	1,387 → 1,400	N:1135/1135, 1135/1135 T:1156/1156, 1156/1156	
			RNA-seq	1,149 (出検完了)	932 → 1,052		

注1：数値は速報値

注2：FASTQデータは、症例IDに基づきペアをカウント (T/Nペア確定数をカウント)

注3：QCは、研究班から提供されたペアリストを元に集計 (ペアリストが解析班に届いていない症例はQCの計算は終わっているが集計には含まれていない)

注4：分割納品によるデータ統合が必要な症例の統合前のものが一部症例に含まれる (それらの症例は塩基数が不足)

## EDC入力に関する進捗状況

- 施設の事情により、EDCシステムに直接入力する方法、Excelシートに情報を集めEDCに一括取り込みを行う方法、の2種類の方法により入力を実施。
- 予後などの臨床情報で未確定な情報は、2023年3月1日時点の情報を入力する予定。

## ～A班～ (1/31時点)

班	R3年度			R4年度			備考
	症例数 合計	臨床情報 (基本項目)	臨床情報 (全項目)	症例数 合計	臨床情報 (基本項目)	臨床情報 (全項目)	
角南班	500	500	300	308 <sup>※1</sup>	308	0	※1: 国立がん研究センター中央病院集計分
浦上班	500	500	11	538	178	0	Excelシートに情報を集める作業を実施中
上野班	499 <sup>※2</sup>	499	499	537	401	359	※2: 1例同意撤回

## ～B班～ (10/20→1/20)

班	症例数 合計	臨床情報 (基本項目)		臨床情報 (全項目)		備考欄
柴田班	1,428	475	→ 842	475	→ 817	
南谷班	1,400	1,206	→ 1,356	0	→ 80	
加藤班	1,472	0	→ 24	0	→ 24	
松田班	1,487	304	→ 925	25	→ 198	
森班	1,385	956	→ 1,219	303	→ 1,122	
河野班	1,400	822	→ 900	822	→ 879	

注1: 数値は速報値

注2: 臨床情報(基本項目): 患者の基本情報の入力を完了した数

注3: 臨床情報(全項目): 患者の全臨床情報の入力を完了した数

## エキスパートパネル体制構築班の進捗状況 ～A班～ (10/20→1/20)

項目	角南班	浦上班	上野班	全体
エキスパートパネル実施数	205 → 240	152 → 242	320 → 522	677 → 1,004
WGS解析により検出された診療に関連する遺伝子異常				
Actionable genomic alterationの検出数	115 → 139	72 → 115	194 → 313	381 → 567
生殖細胞系列に開示対象の病的バリアントの検出数	19 → 20	4 → 4	20 → 31	43* → 55

※前回報告の値を修正

## WGSを用いたエキスパートパネルにより得られた成果

## ● 既存の検査では検出できないがんに関与するゲノム異常の検出

- ✓ long insertion/deletion変異 (CDKN2A, CDKN2B, CHEK2, TP53, CDK12, RB1, ARID1Aなど)
- ✓ inversion変異 (BRCA1, RB1)
- ✓ 病的と強く疑えるバリアント (BRCA2)
- ✓ 構造異常や転座・欠失等

## ● 全ゲノム解析の結果が診断や治療に有用であった例

- ✓ 構造異常や融合遺伝子を、多様で診断が難しい希少がん (肉腫等\*) などの診断や予後に活用
  - 頭頸部腫瘍 (篩骨洞) の組織型不明症例において、融合遺伝子の検出によりBiphenotypic sinonasal sarcomaと診断
- ※) 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, 滑膜肉腫, 胞巣状軟部肉腫など
- ✓ 融合遺伝子の確認検査後、推奨薬剤を投与し有効性あり

## ● がん以外の疾患に関与する可能性が高いゲノム異常の検出

- ✓ 生殖細胞系列において非腫瘍関連遺伝子 (循環器疾患等) を検出

## WGSを用いた患者還元

- ✓ 確認検査実施後に実際に治療や治験に結びついた症例: 5症例
- ✓ 基本コホートの研究用CGP検査を実施した症例: 26症例

# C班（解析班）の体制について（令和4年度）

	分担	担当	令和4年度の目標
解析班 (C班) 井元 清哉	集中管理システム	①集中管理チーム ○松田 浩一（東京大学） 日本病理学会 日本衛生検査所協会	WGSデータ、臨床情報、検体および検体情報を紐付けて管理するシステムの構築（ID管理含む）を行う。また、がん組織バンク運営事務局の設置と関係機関との連携体制構築、組織型別サンプル保管手順書の作成、サンプル輸送・処理プロトコル作成、オンラインを活用した試料の登録・匿名化システムの構築、バンキングのための統一ICと研究計画書の作成等を行う。
	ゲノム解析・クラウド基盤・監視	②ゲノム解析チーム ○井元 清哉・片山 琴絵（東京大学）	統一解析パイプラインのクラウドでの比較研究、システム運用とセキュリティ対策の調査研究を実施し事業実施組織に繋げる。また、シーケンズ企業からのデータの受け取りを自動化し解析結果を返却するまでの時間の短縮や、ロングリードシーケンズへの対応等を行う。
	臨床情報等の活用	③臨床情報チーム ○美代 賢吾（国立国際医療研究センター） 新谷 歩・太田 恵子（大阪公立大学）	Web APIを用いてデータ収集が可能な医療情報標準規格であるHL7 FHIRを用い、収集するデータと通信の仕様検討と策定し、A班の3施設からの臨床情報の自動収集を試み、データ共有、基盤研究支援・臨床研究支援システムと連携させ幅広い利活用を目指す。また、電子カルテと臨床データベースへの二重登録を回避できるシステム、臨床研究支援システムの構築等を行う。
		④レポート作成チーム ○間野 博行（国立がん研究センター）	A班と臨床情報チームと連携の上、個々の症例の臨床情報を反映させた、臨床的なエビデンスや有効性が見込まれる治療薬・臨床試験等の必要情報のアノテーションにより患者レポートを作成する。また、関連するアプリケーションの開発等を行う。同時に、SOPや運用体制を確立する。
	データ共有・研究支援システム	⑤データ共有チーム ○白石 友一・河野 隆志（国立がん研究センター）	ゲノムデータ、臨床情報の抽出APIを備えたデータ共有システムおよび、実際に患者レポートのアプリケーション、基盤研究支援のためのポータルサイトのアプリケーションなどをAPIを経由した形式で構築する。
	出口戦略の構築	⑥出口戦略チーム ○山本 昇（国立がん研究センター・中央病院） 吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院） 北野 滋久（がん研有明病院） 鈕持 広和（静岡がんセンター病院）	全ゲノム解析およびオミックス解析対象を戦略的に検討する。承認済み既存薬剤を速やかに臨床的適正のある患者へ届けるシステムを基本コホートとして構築する。更に、戦略コホートとして、全ゲノム解析結果およびオミックス解析等に基づいた新たな個別化医療のための臨床試験をA班と連携し立案し、一部は令和4年度中に症例登録を開始する。また、出口戦略チームとして成果等を共有出来るシステムの構築や、集中管理チーム、臨床情報チームと協力し、全てのコホートにおいて統合的な臨床情報収集・集中管理、臨床試験支援体制の構築を目指す。

担当	進捗状況(10/20 → 1/20)
集中管理 チーム	<p><b>WGSデータ、臨床情報、検体及び検体情報を紐付けて管理するシステムの構築</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>要件定義を完了、機材発注実施済み、委託先企業を決定し、システム構築の作業中。</li> <li>オンラインを活用した試料の登録・匿名化システムの構築の仕様の検討を開始。</li> <li>バンキングのための意向調査を実施。関連機関と連携し、バンク運営体制の構築を実施中。</li> </ul> <p><b>組織型別サンプル保管手順書の作成（臓器別検体取扱SOP作成）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>日本病理学会と連携し、臓器別検体取扱SOPドラフトが完成。SOPの修正作業を実施中。</li> </ul> <p><b>サンプル輸送・処理プロトコール作成</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>サンプル処理プロトコールのドラフトが完成し、NGS 標準手順書策定会議の準備中。</li> <li>日本衛生検査所協会と連携し、NGS解析SOPのドラフト作成作業中。</li> </ul>
ゲノム解析 チーム	<p><b>統一パイプラインを用いたゲノムデータ解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WGS：40症例/日で解析を実施中。WGSの受取はほぼ完了し、RNA-seqを中心に受取進行中。解析結果の返却を実施中。</li> <li>データ受け取りの管理、データの整合性の確認ツールの開発を実施中。採番システムの仕様を検討開始。</li> </ul> <p><b>統一パイプラインのクラウドでの比較研究</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>解析環境の構築、性能・コスト検証を実施中。（複数のクラウドにおいて単純なクラウドドリフトでの性能検証・評価を実施。クラウドネイティブな構成での検証、ストレージシステムの比較について机上検討中）</li> </ul> <p><b>システム運用・セキュリティ対策</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>プロトタイピング、性能・コスト検証を実施中。（コンテナセキュリティ製品を選定し、SIEM、ファイル無害化、不正通信遮断、認証連携の製品調査を実施。選定したCWPP（Cloud Workload Protection Platform）製品をクラウド解析環境にて検証実施予定。他社製品も机上検討実施中。）</li> </ul>
臨床情報 チーム	<p><b>EDCによる臨床情報収集体制の構築</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>改修EDCに一括入力エクセルファイルのアップロード機能を実装。</li> <li>改修EDCの運用開始後も研究者から要望により追加改修を実施中。</li> </ul> <p><b>Web APIを用いたデータ収集体制の検討</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関側システム構成検討は3病院の構成がほぼ完成。</li> <li>FHIR Questionnaire開発の契約手続きが終了し、FHIR Questionnaireを開発中。</li> <li>システムプロトタイプ開発は収集基盤システム及び、医療機関（3病院）側のシステム仕様が確定し、構築中。</li> </ul>
レポート 作成チーム	<p><b>患者レポートの作成</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ゲノム解析チーム-レポート作成チームの間でVCFデータのセキュアな転送を確認し、全ゲノムレポート作成内容の確認を実施中。</li> <li>造血器腫瘍用の臨床試験DBを構築や造血器腫瘍用のパイプライン改変を実施中。</li> </ul>



担当	進捗状況(10/20 → 1/20)
データ共有 チーム	<p><b>ゲノムデータ、臨床情報の抽出APIを備えたデータ共有システムの構築</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・セキュリティ基盤の構築、EDC/ゲノムデータの取り込みに対する課題整理や対策を実施。</li> </ul> <p><b>患者レポート作成との連携</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レポート連携の接続調整を実施中。</li> <li>・例示アプリケーションの構築、内部レビュー実施中。PoC参加ユーザー、施設との連携準備作業を実施中。</li> </ul>
出口戦略 チーム	<p><b>基本コホート</b></p> <p><b>基本コホートの体制構築</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・EDCへ症例登録が開始。研究用CGP検査の出検が可能になり、12月に26検体出検。</li> </ul> <p><b>戦略コホート：ENSEMBLE試験</b></p> <p><b>ENSEMBLE試験の体制構築、症例登録開始</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・jRCT（初回10/31公開 jRCTs031220342）、Clinicaltrials.gov（12/12公開 NCT05646511）。</li> <li>・症例登録が開始され、20例の登録。（1/17時点）</li> </ul> <p><b>ENSEMBLE試験の各種委員会</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・NOM委員会で療効果判定の均一化を実施中。</li> <li>・病理委員会で切除標本の提出方法等のSOPを作成中。</li> <li>・放射線治療委員会で放射線治療の均一化のためのSOP作成完了。各施設の初回症例のみ治療計画の放射線量を報告書で確認。</li> </ul> <p><b>戦略コホート：乳癌のNAC観察研究</b></p> <p><b>乳癌のNAC観察研究の体制構築、症例登録開始</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本観察研究の実施について臨床試験グループ（WJOG）理事会で承認。プロトコールが完成。WJOGで審議予定。</li> </ul> <p><b>戦略コホート：非小細胞肺癌の周術期観察研究</b></p> <p><b>非小細胞肺癌の周術期観察研究の体制構築、症例登録開始</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本観察研究の実施について臨床試験グループ（WJOG）理事会で承認。プロトコール案が完成し、レビューを実施中。</li> </ul>

# R4年度スケジュール

R4年度-I			II			III			IV		
4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
AMED研究班合同会議											
▲ 4/22	▲ 5/26	▲ 6/27	▲ 7/26	▲ 8/29	▲ 9/27	▲ 10/25	▲ 11/28	▲ 12/27	▲ 1/25	▲ 2/28	▲ 3/29
「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」											
	● 5/16		● 7/7	● 8/19			● 11/15			● 2/9	

## ● 今後の会議予定

- 1) AMED研究班合同会議：2月28日（火）15:00~16:00