資料２２

第１回　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会
議事次第

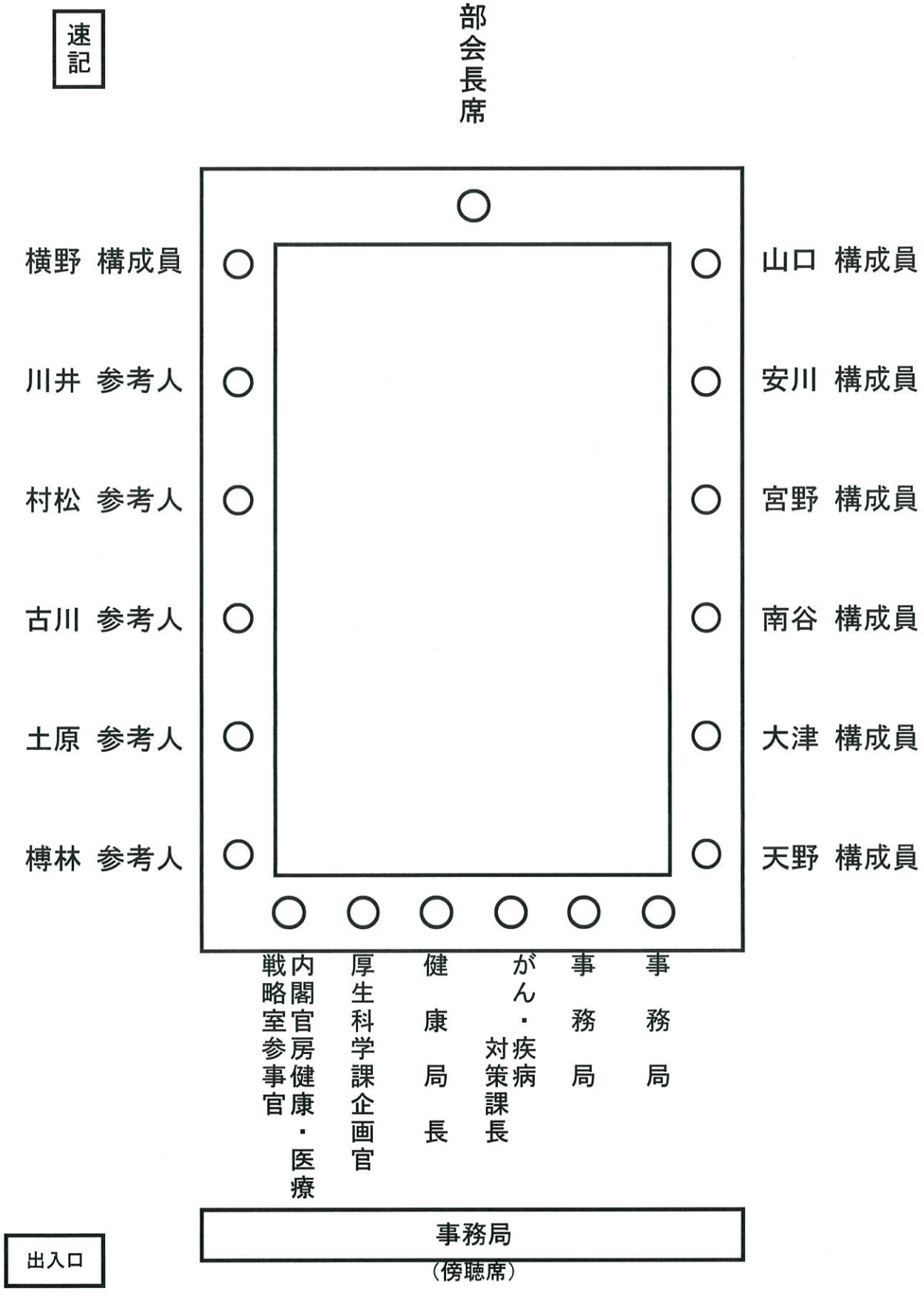
日　時：令和元年 10 月 16 日（水）　10：00～12:30
場　所：全国都市会館　３階　第１会議室

１　開　会
２　議　題
（１）　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会の開催について
（２）　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する実行計画の策定等について
（ア）山口構成員提出資料について
（イ）有識者ヒアリング
① 希少がんについて（国立がん研究センター希少がんセンター　川井章先生）
② 小児がんについて（名古屋大学附属病院小児科　村松秀城先生）
③ 遺伝性腫瘍について（東京大学医科学研究所　古川洋一先生）
④ 海外の取り組みについて（国立がん研究センター東病院　土原一哉先生）
⑤ 創薬について（神戸大学大学院医学研究科　樽林陽一先生）
（ウ）構成員からの意見表明
（３）　その他

【資料】
資料１　　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会　開催要綱
資料２－１　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する実行計画の策定等について
資料２－２　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する実行計画の策定に向けた論点について
資料３　　山口構成員提出資料
資料４－１　川井参考人提出資料
資料４－２　村松参考人提出資料
資料４－３　古川参考人提出資料
資料４－４　土原参考人提出資料
資料４－５　樽林参考人提出資料
参考資料１　がん領域の全ゲノム解析等に関する専門家ヒアリングまとめ等
参考資料２　がんの全ゲノム解析等について（案）

第１回がんに関する全ゲノムの解析等の推進に関する部会
座席表

令和元年１０月１６日（水）１０：００～１２：３０
全国都市会館　３階　第１会議室
（東京都千代田区平河町２－４－２）



第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年10月16日	1

「がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会」
開催要綱

1．趣旨

国は、第３期がん対策推進基本計画（平成30年３月閣議決定）において、ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制を段階的に構築することとしており、がんゲノム医療提供体制を整備してきた。こうした中、令和元年６月に閣議決定された「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）」において、国は、「がん・難病等のゲノム医療を推進する。（中略）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。」とした。

このような背景を踏まえ、がんに関する全ゲノム解析等の推進について専門的に議論するため、「がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会」（以下「部会」という。）を開催することとする。

2．検討事項

（１）がんの全ゲノム解析等の目的、必要性、対象疾患、症例数、運営体制、体制整備
（２）その他がんの全ゲノム解析等に関し必要な事項

3．その他

（１）本部会は、「がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議」の開催要綱第５条に基づき開催する。
（２）本部会は、健康局長が別紙の構成員・オブザーバーの参集を求めて開催する。
（３）本部会には、構成員の互選により部会長を置き、部会を統括する。
（４）本部会には、必要に応じ、別紙構成員以外の有識者等の参集を依頼することができるものとする。
（５）本部会は、原則として公開とするが、個人情報の保護等の事情により、公開することが適切でない場合については、部会長の判断により、会議、議事録及び資料を非公開とすることができる。
（６）本部会の庶務は、関係各局・各課の協力を得て、健康局がん・疾病対策課が行う。
（７）本部会の検討結果は、「がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議」に報告する。
（８）この要綱に定めるもののほか、本部会の開催に必要な事項は、部会長が健康局長と協議の上、定める。

別紙

「がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会」
構成員名簿

天野　慎介	全国がん患者団体連合会　理事長
大津　敦	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院　病院長
柴田　龍弘	東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野　教授
南谷　泰仁	京都大学大学院医学研究科・医学部　腫瘍生物学　特定准教授
宮野　悟	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長
安川　健司	日本製薬工業協会 副会長
山口　建	静岡県立静岡がんセンター　総長
横野　恵	早稲田大学社会科学部　准教授

（五十音順・敬称略）

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年10月16日	2-1

がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する実行計画の策定等について

厚生労働省健康局がん・疾病対策課

1. 背景・経緯

全ゲノム解析等に関する実行計画の策定について

○**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**

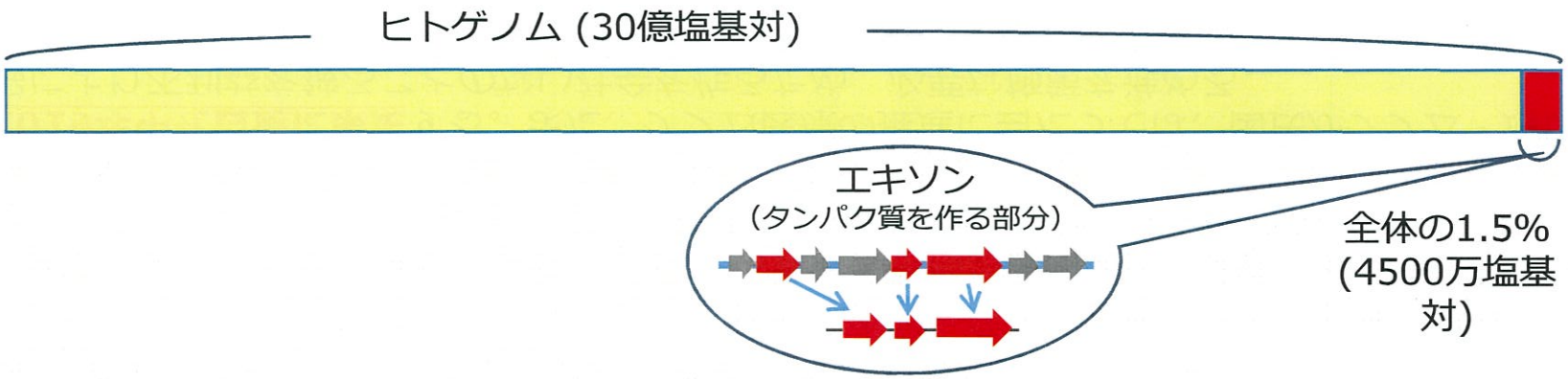
（令和元年6月21日閣議決定）

がん・難病等のゲノム医療を推進する。がんについては、その克服を目指した全ゲノム医療の実現に向け、質の高い全ゲノム情報と臨床情報を、患者同意及び十分な情報管理体制の下、国内のがんゲノム情報管理センターに集積し、当該データを、関係者が幅広く創薬等の革新的治療法や診断技術の開発等に分析・活用できる体制を整備し、個別化医療を推進する。難病等については、より早期の診断の実現に向けた遺伝学的検査の実施体制の整備や、遺伝子治療を含む全ゲノム情報等を活用した治療法の開発を推進する。このため、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。

○**経済財政運営と改革の基本方針2019**（令和元年6月21日閣議決定）

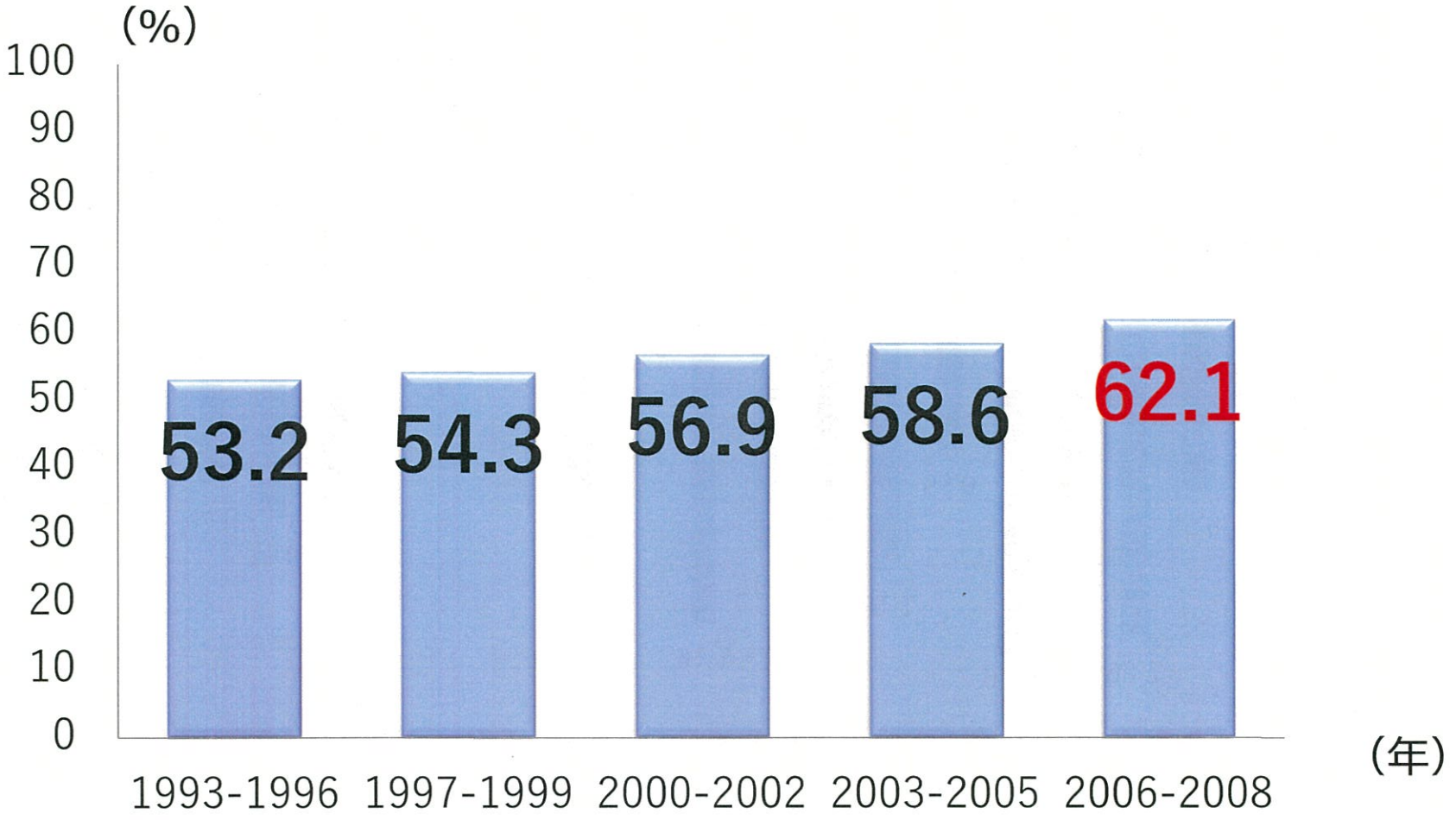
ゲノム情報が国内に蓄積する仕組みを整備し、がんの克服を目指した全ゲノム解析等を活用するがんの創薬・個別化医療、全ゲノム解析等による難病の早期診断に向けた研究等を着実に推進するため、10万人の全ゲノム検査を実施し今後100万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、**数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019年中を目途に策定**する。また、ゲノム医療の推進に当たっては、国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るため、必要な施策を進める。

ゲノム検査の種類



がんゲノム検査の種類	単一遺伝子検査（コンパニオン診断）	遺伝子パネル検査	全エキソン検査	全ゲノム検査
対象	• がんに関連する**1つの遺伝子**	• がんに関連する**複数の遺伝子**（100～500箇） • **200万塩基対**	• **全ての遺伝子領域**（約25,000箇） • **4500万塩基対**	• **全てのゲノム領域**（全ての遺伝子（約25,000箇）と全ての遺伝子以外の領域） • **３０億塩基対**
治療との関連	• 対応する**治療薬が確立**している遺伝子	• **対応している薬物療法が確立していない遺伝子も含む**	• **対応している薬物療法が確立していない遺伝子が大半**を占める	• **機能がわかっていない領域が大半**を占める
臨床的有用性	• 確立しており、遺伝子変異に対応する治療薬もある	• 臨床応用できるレベルに到達しており、遺伝子変異に対応する治療薬も一部あり（多くは保険適用外・未承認薬）	• 全エキソン検査で新しい発見は求めにくく、臨床上の有用性はパネル検査とほぼ同じ(既に3万人に及ぶがん患者の全エクソン解析済み)	• 既知の部分（コンパニオン診断やパネル検査）以外は研究中。 • 遺伝子パネル検査や全エクソン解析で判らなかったがんの原因が明らかになると期待される
臨床現場での活用	• 既に一部保険適用	• NCCオンコパネルシステム、FoundationOne CDxの２品目が2019年6月に保険収載	• 研究進行中	• 研究進行中

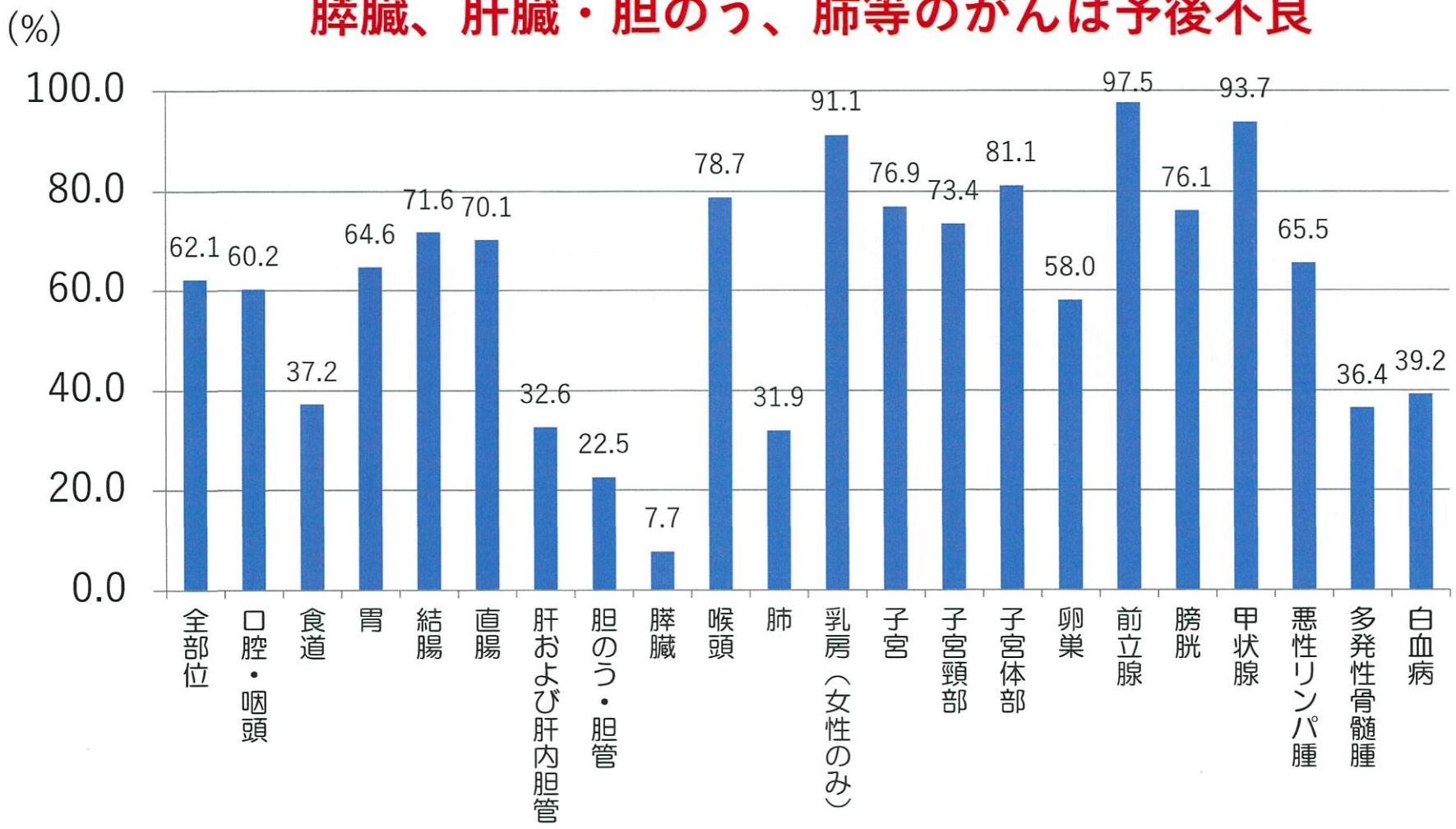
がんの５年相対生存率　（全がん）の推移



（出典）　地域がん登録に基づき独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターが集計

部位別の５年相対生存率（%）
（地域がん登録　2006-2008年診断例）

膵臓、肝臓・胆のう、肺等のがんは予後不良

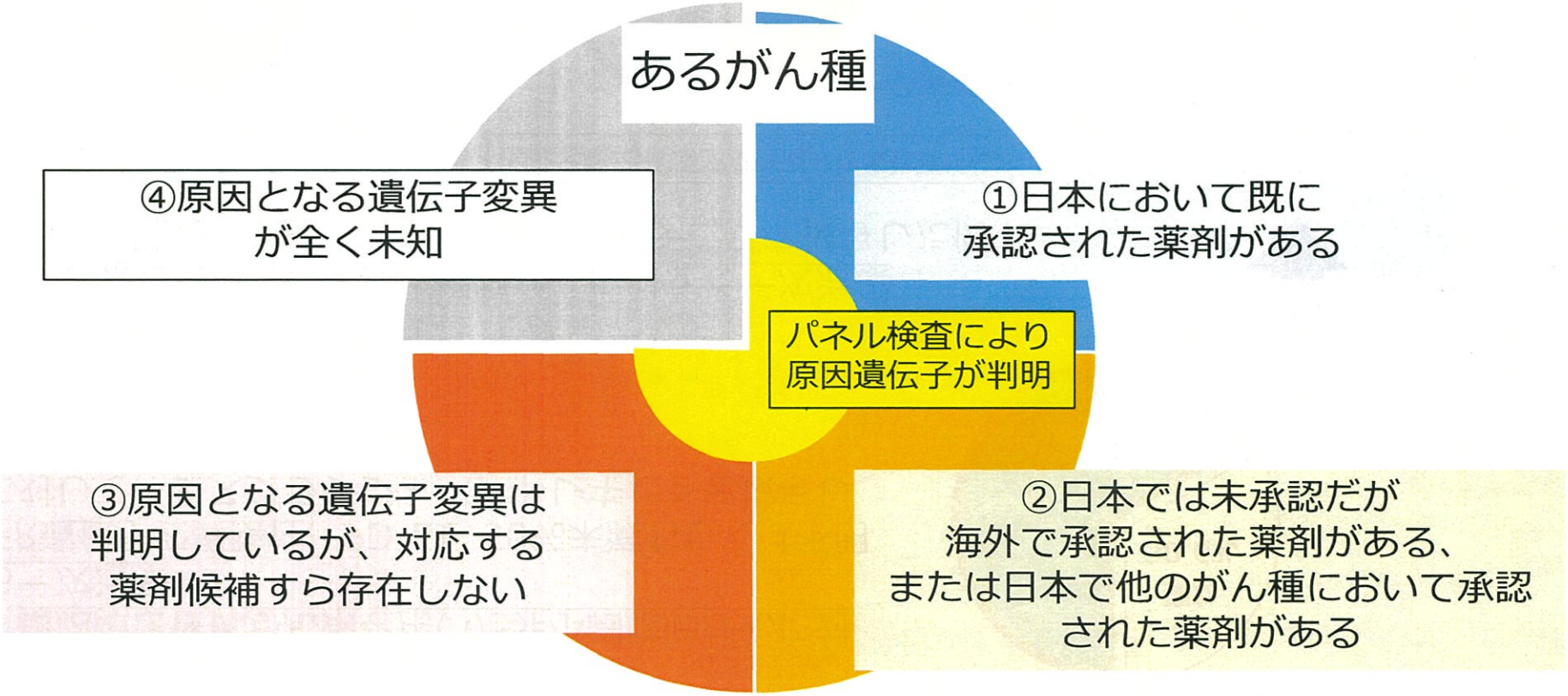


※５年相対生存率とはあるがんと診断された人のうち5年後に生存している人の割合が、日本人全体*で5年後に生存している人の割合に比べてどのくらい低いかを示す。

出典：国立がん研究センターがん対策情報センター

なぜ**全ゲノム解析等が**必要なのか？

課題①：がんにおいては、原因遺伝子変異の解析や、対応する薬剤開発の進行状況が、部位によって大きく異なり、また、原因となる遺伝子変異が未知な部位も存在する。



全ゲノム解析により新たな「がん遺伝子」が同定されると、新たな診断や治療法の開発につながり、**④から③の分類に移行することで④の割合が小さくなっていく**可能性がある。
（③の割合が増え、さらに海外で遺伝子変異に対応する薬剤が開発されれば②の割合が増え、本邦で該当薬剤の開発・承認が進めば①の割合が増える）

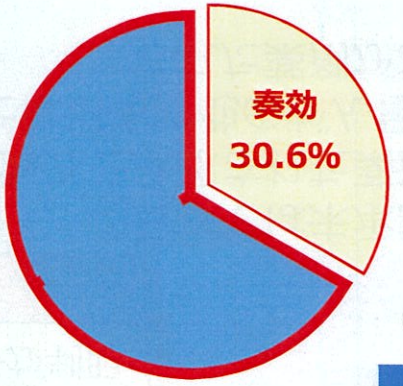
なぜ全ゲノム解析等が必要なのか？

課題②：細胞障害性抗がん剤と分子標的薬のいずれも、全ての症例において、奏効が得られるわけではない。

例）Ⅳ期非小細胞肺がんにおける薬物療法の奏効率

① **細胞障害性抗がん剤**を用いた非小細胞肺がんに対する一次治療

EGFR遺伝子変異陰性、PD-L1　50%未満もしくは不明例に対して、シスプラチン＋ペメトレキセドを投与した例；

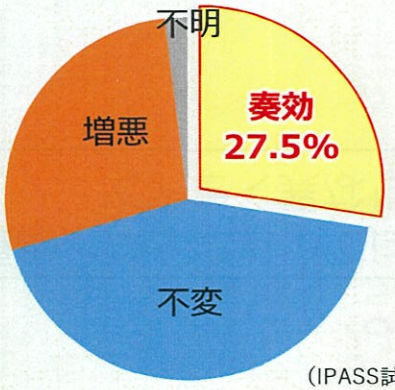


（JMDP試験; J Clin Oncol.2008.）

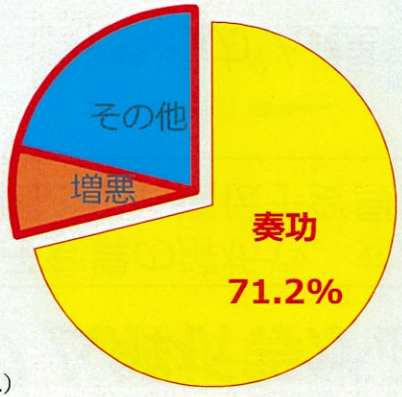
② **分子標的薬**を用いた非小細胞がんに対する一次治療

EGFR遺伝子変異陽性例に対して、ゲフィチニブを投与した例；

全ての非小細胞肺がん



EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺がん



（IPASS試験; N Engl J Med..2010.）

・がん細胞の特性
・薬剤代謝酵素の個人差
等が治療薬の効果発現の差に関与している可能性

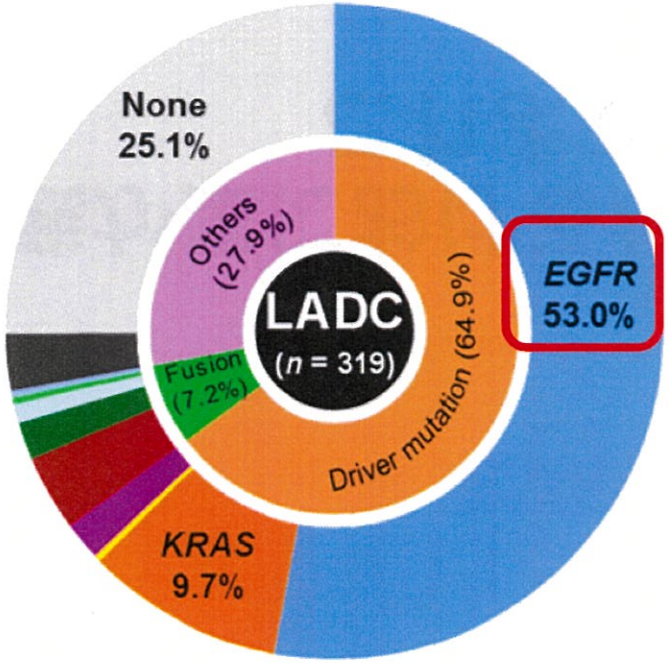
全ゲノム･全エクソン解析等が必要

なぜ **日本で**全ゲノム解析等が必要なのか？

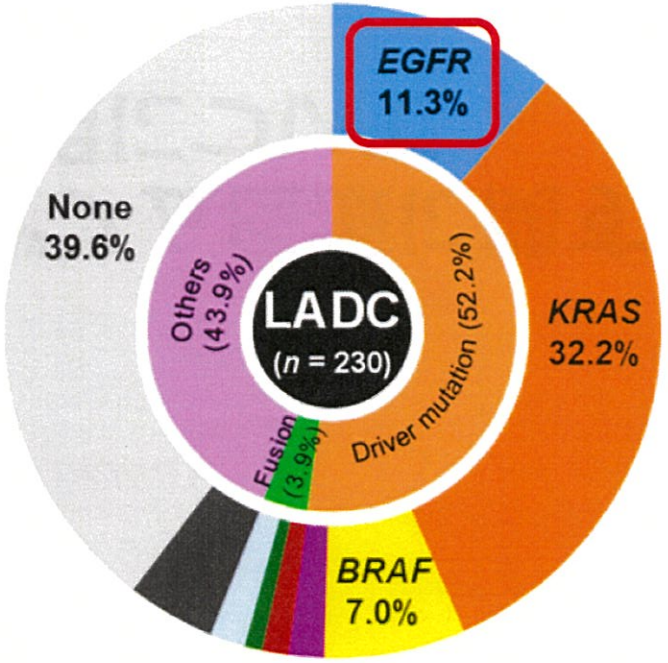
課題③：遺伝子変異の発現率が人種によって異なるがん種が存在することがわかっているが、日本人の大規模全ゲノム配列データベースが構築されていない。

例:肺腺がんのEGFR遺伝子変異の人種差

日本
国立がん研究センター
バイオバンク



米国
TCGAプロジェクト

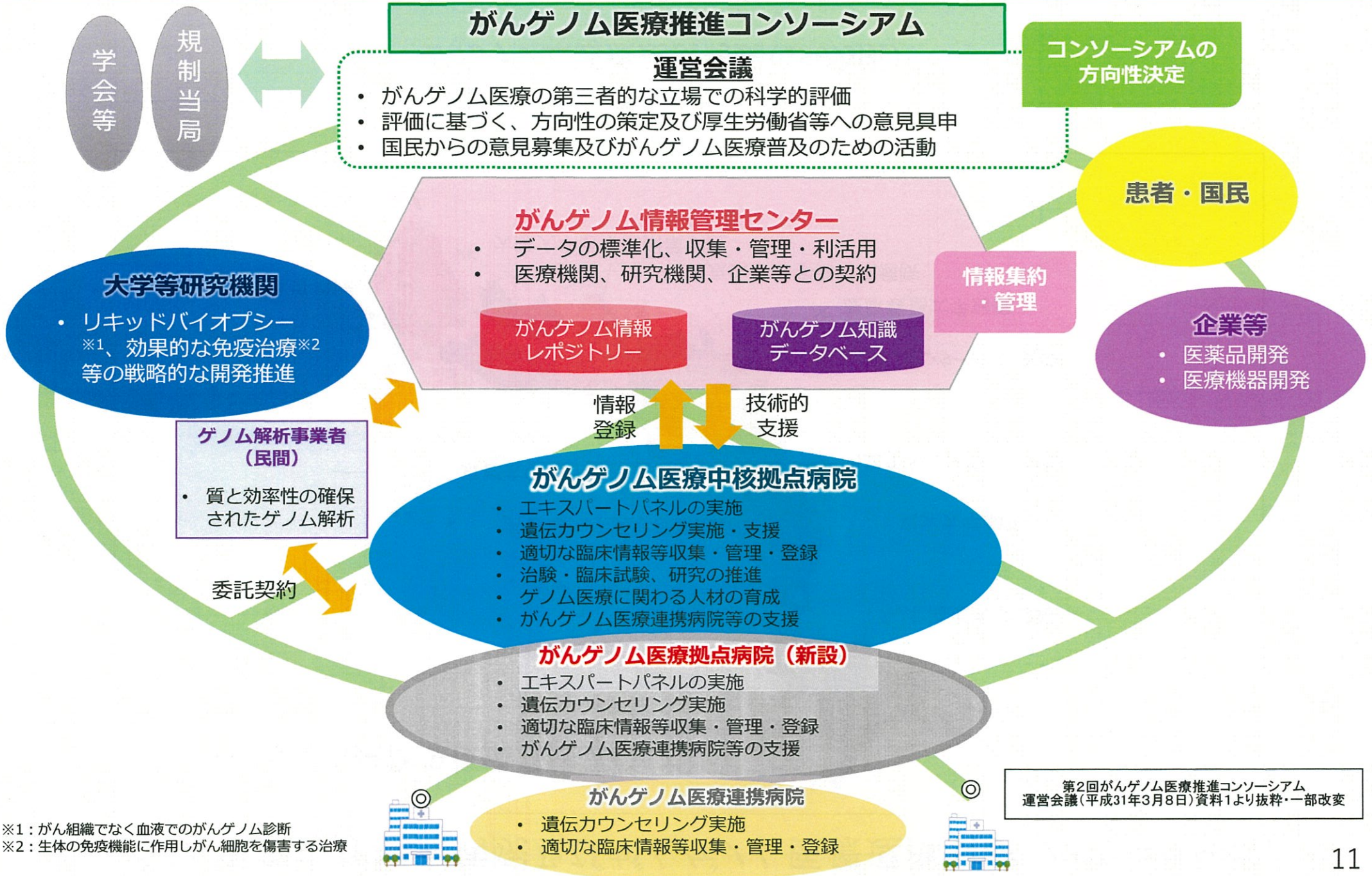


Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. Cancer Sci. 2016 Jun;107(6):713-20.

第6回データヘルス特命委がんゲノム・AI等WG資料より抜粋第6回データヘルス特命委がんゲノム・AI等WG資料より抜粋

２.我が国におけるがんゲノム医療に関する
これまでの取組について

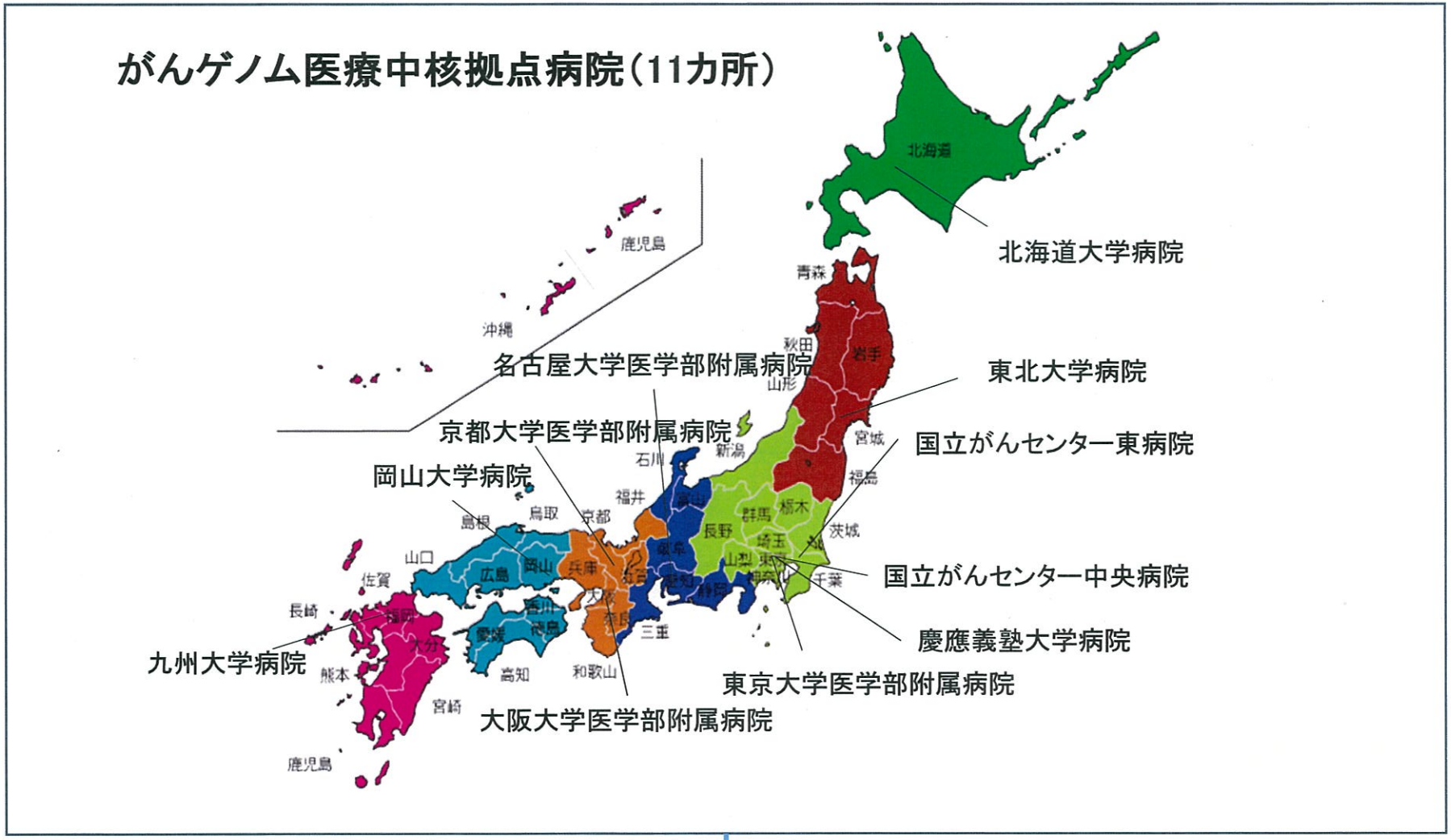
がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割



※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

第2回がんゲノム医療推進コンソーシアム
運営会議（平成31年3月8日）資料1より抜粋・一部改変

がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療連携病院（2019年4月時点）



色分けは地方厚生局の地域ブロックに基づく

令和元年9月19日指定

がんゲノム医療拠点病院（34カ所）

地域厚生局ブロック	都道府県	がんゲノム医療拠点病院	地域厚生局ブロック	都道府県	がんゲノム医療拠点病院
北海道	北海道	北海道がんセンター	東海北陸	石川県	金沢大学附属病院
東北	青森県	弘前大学医学部附属病院		静岡県	静岡県立静岡がんセンター
	山形県	山形大学医学部附属病院		愛知県	愛知県がんセンター
関東信越	茨城県	筑波大学附属病院		三重県	三重大学医学部附属病院
	埼玉県	埼玉県立がんセンター	近畿	大阪府	大阪国際がんセンター
		埼玉医科大学国際医療センター			近畿大学病院
	千葉県	千葉県がんセンター			大阪市立総合医療センター
	東京都	がん研究会有明病院		兵庫県	兵庫県立がんセンター
		東京都立駒込病院			神戸大学医学部附属病院
		東京医科歯科大学医学部附属病院			兵庫医科大学病院
		国立成育医療研究センター	中国四国	広島県	広島大学病院
	神奈川県	神奈川県立がんセンター		香川県	香川大学医学部附属病院
		東海大学医学部付属病院		愛媛県	四国がんセンター
		聖マリアンナ医科大学病院	九州	福岡県	久留米大学病院
	新潟県	新潟大学医歯学総合病院			九州がんセンター
	長野県	信州大学医学部附属病院		長崎県	長崎大学病院
東海北陸	富山県	富山大学附属病院		鹿児島県	鹿児島大学病院

がんゲノム医療連携病院（156カ所）

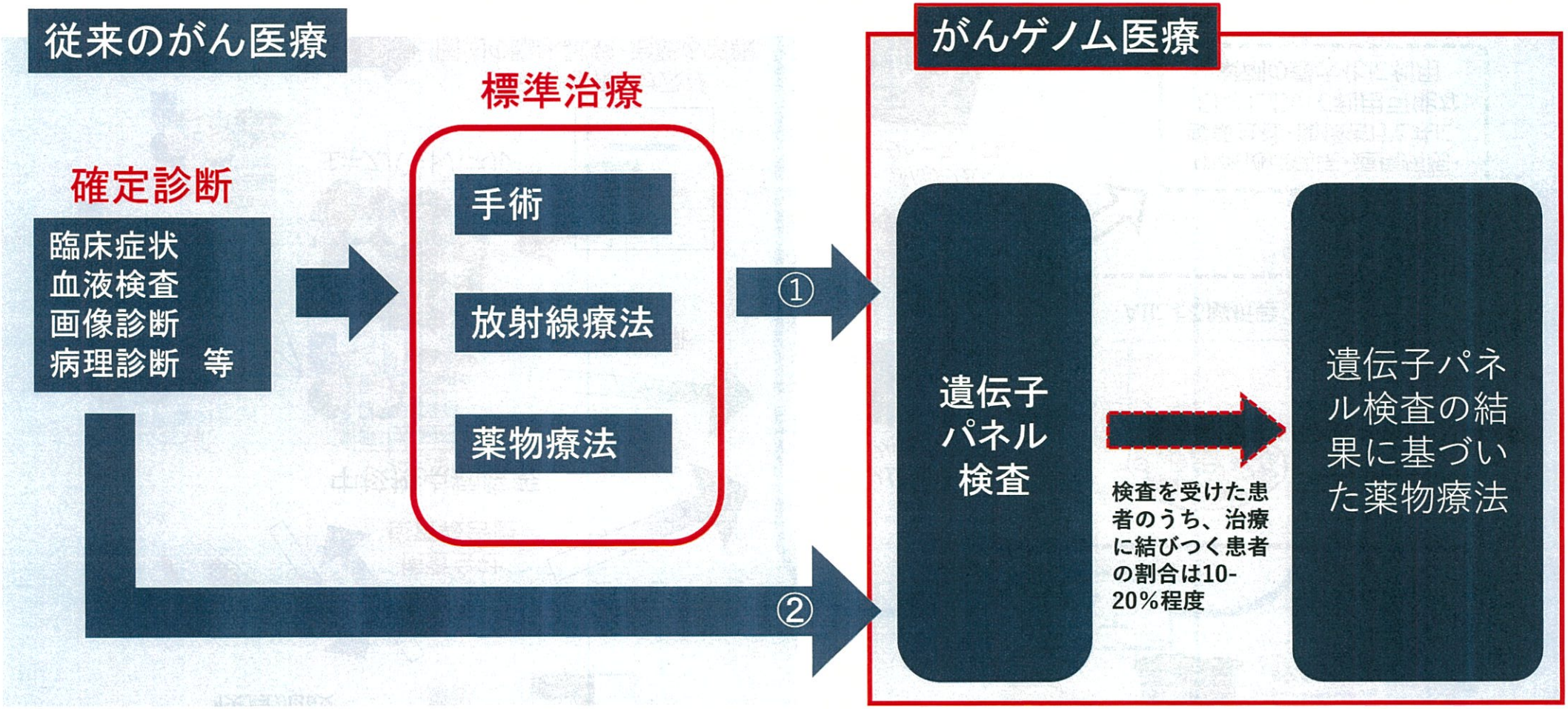
平成31年4月時点

都道府県	がんゲノム医療連携病院
北海道	札幌医科大学附属病院
	北海道がんセンター
	函館五稜郭病院
	旭川医科大学病院
	市立函館病院
	恵佑会札幌病院
青森県	弘前大学医学部附属病院
	青森県立中央病院
岩手県	岩手医科大学附属病院
宮城県	宮城県立がんセンター
秋田県	秋田大学医学部附属病院
山形県	山形大学医学部附属病院
福島県	福島県立医科大学附属病院
茨城県	筑波大学附属病院
	茨城県立中央病院
栃木県	栃木県立がんセンター
	獨協医科大学病院
	自治医科大学附属病院
群馬県	群馬県立がんセンター
埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター
	埼玉医科大学総合医療センター
	埼玉県立がんセンター
	埼玉県立小児医療センター
	獨協医科大学埼玉医療センター
千葉県	千葉県がんセンター
	千葉大学医学部附属病院
	亀田総合病院
東京都	杏林大学医学部付属病院
	聖路加国際病院
	帝京大学医学部附属病院
	東京医科大学病院
	東京医療センター
	東邦大学医療センター大森病院
	東京都立駒込病院
	東京女子医科大学東医療センター
	国立成育医療研究センター
	順天堂大学医学部附属順天堂医院
	東京医科歯科大学医学部附属病院
東京都	日本医科大学付属病院
	東京慈恵会医科大学附属病院
	NTT 東日本関東病院
	虎の門病院
	国立国際医療研究センター病院
	日本大学医学部附属板橋病院
	がん研究会有明病院
	武蔵野赤十字病院
	日本赤十字社医療センター
	東京都立多摩総合医療センター
神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
	北里大学病院
	東海大学医学部付属病院
	神奈川県立がんセンター
	横浜市立大学附属病院
	神奈川県立こども医療センター
	横浜市立市民病院
新潟県	新潟大学医歯学総合病院
	新潟県立がんセンター新潟病院
富山県	富山大学附属病院
	富山県立中央病院
石川県	金沢大学附属病院
	金沢医科大学病院
福井県	福井大学医学部附属病院
山梨県	山梨県立中央病院
	山梨大学医学部附属病院
長野県	信州大学医学部附属病院
	長野赤十字病院
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院
	木沢記念病院
	岐阜県総合医療センター
	岐阜市民病院
	大垣市民病院
	岐阜県立多治見病院
	聖隷三方原病院
静岡県	浜松医科大学医学部附属病院
	静岡県立静岡がんセンター
	総合病院聖隷浜松病院
	浜松医療センター
	静岡県立総合病院
愛知県	愛知県がんセンター中央病院
	名古屋市立大学病院
	安城更生病院
	公立陶生病院
	豊橋市民病院
	名古屋第一赤十字病院
	名古屋第二赤十字病院
	藤田医科大学病院
	名古屋医療センター
	愛知医科大学病院
	豊田厚生病院
三重県	三重大学医学部附属病院
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院
	滋賀県立総合病院
京都府	京都府立医科大学附属病院
	京都第一赤十字病院
	京都市立病院
	京都医療センター
	京都桂病院
	京都第二赤十字病院
大阪府	関西医科大学附属病院
	大阪医療センター
	大阪医科大学附属病院
	大阪市立総合医療センター
	大阪赤十字病院
	大阪急性期・総合医療センター
	市立東大阪医療センター
	大阪国際がんセンター
	近畿大学医学部附属病院
	大阪市立大学医学部附属病院
	大阪労災病院
兵庫県	神戸市立医療センター中央市民病院
	神戸大学医学部附属病院
	兵庫医科大学病院
	姫路赤十字病院
	兵庫県立がんセンター
	関西労災病院
奈良県	奈良県立医科大学附属病院
	近畿大学医学部奈良病院
和歌山県	日本赤十字社和歌山医療センター
	和歌山県立医科大学附属病院
鳥取県	鳥取大学医学部附属病院
	鳥取県立中央病院
島根県	島根大学医学部附属病院
	島根県立中央病院
岡山県	倉敷中央病院
	川崎医科大学附属病院
広島県	広島市民病院
	県立広島病院
	広島大学病院
	呉医療センター
	安佐市民病院
	福山市民病院
山口県	徳山中央病院
	山口大学医学部附属病院
	岩国医療センター
徳島県	徳島大学病院
香川県	香川県立中央病院
	香川大学医学部附属病院
愛媛県	愛媛大学医学部附属病院
	四国がんセンター
高知県	高知大学医学部附属病院
	高知医療センター
福岡県	久留米大学病院
	九州医療センター
	福岡大学病院
	北九州市立医療センター
	九州がんセンター
	産業医科大学病院
佐賀県	佐賀大学医学部附属病院
	佐賀県医療センター好生館
長崎県	長崎大学病院
熊本県	熊本大学医学部附属病院
大分県	大分大学医学部附属病院
宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
鹿児島県	相良病院
	鹿児島大学病院
沖縄県	琉球大学医学部附属病院

※色付きは令和元年9月19日指定のがんゲノム医療拠点病院

遺伝子パネル検査を用いたがん医療の流れ

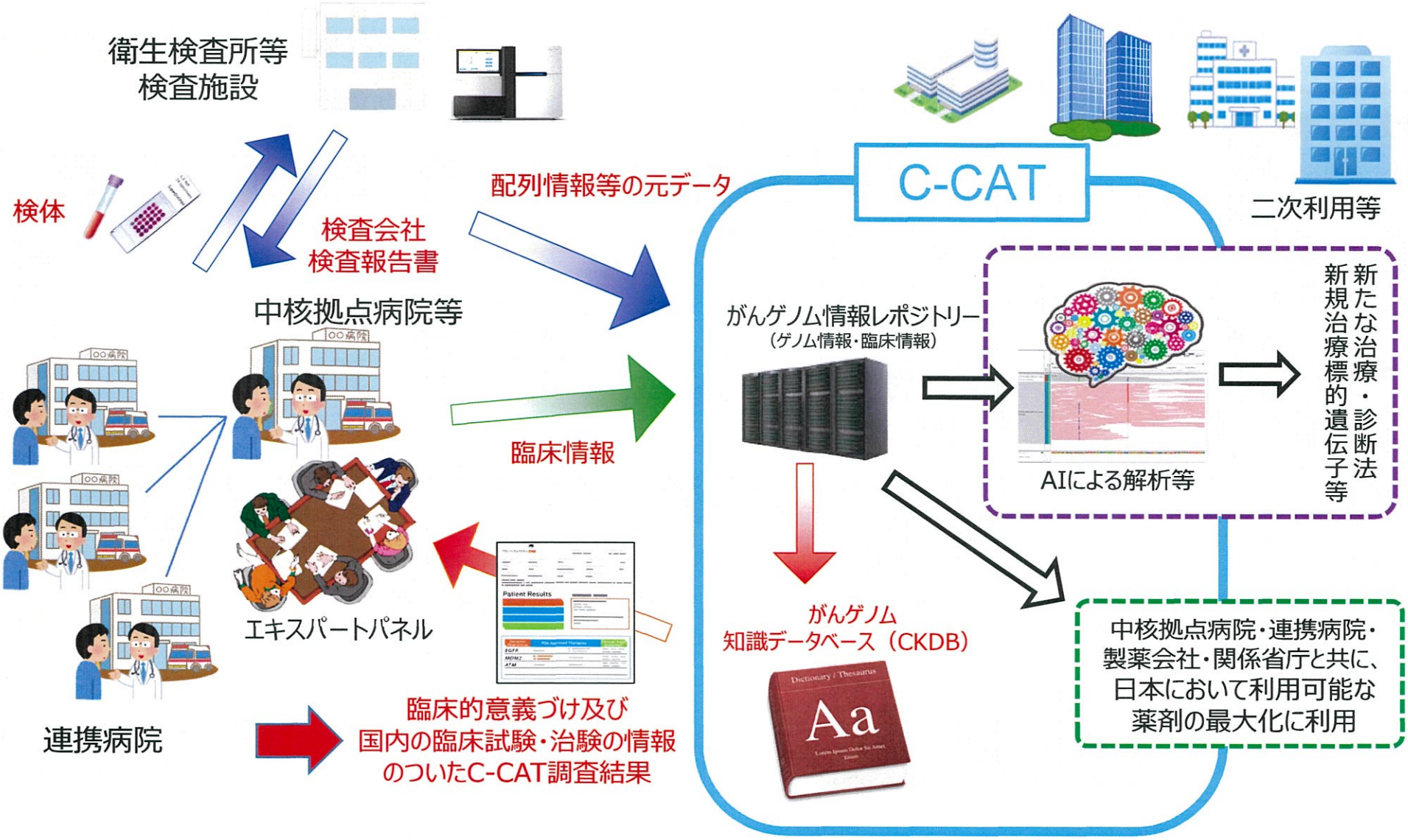
第12回がん診療提供体制のあり方に関する検討会	資料 2-1 一部改編
令和元年６月12日	



遺伝子パネル検査（※）の対象となる患者は、①又は②を満たし、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者。
①局所進行若しくは転移が認められ**標準治療が終了となった**固形がん患者（終了が見込まれる者を含む。）
②**標準治療がない**固形がん患者
（※）遺伝子パネル検査…遺伝子変異を一度に数十から数百解析し、抗がん剤の選択に役立てる検査。

がんゲノム情報管理センター

（国立がん研究センターに設置：Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT）



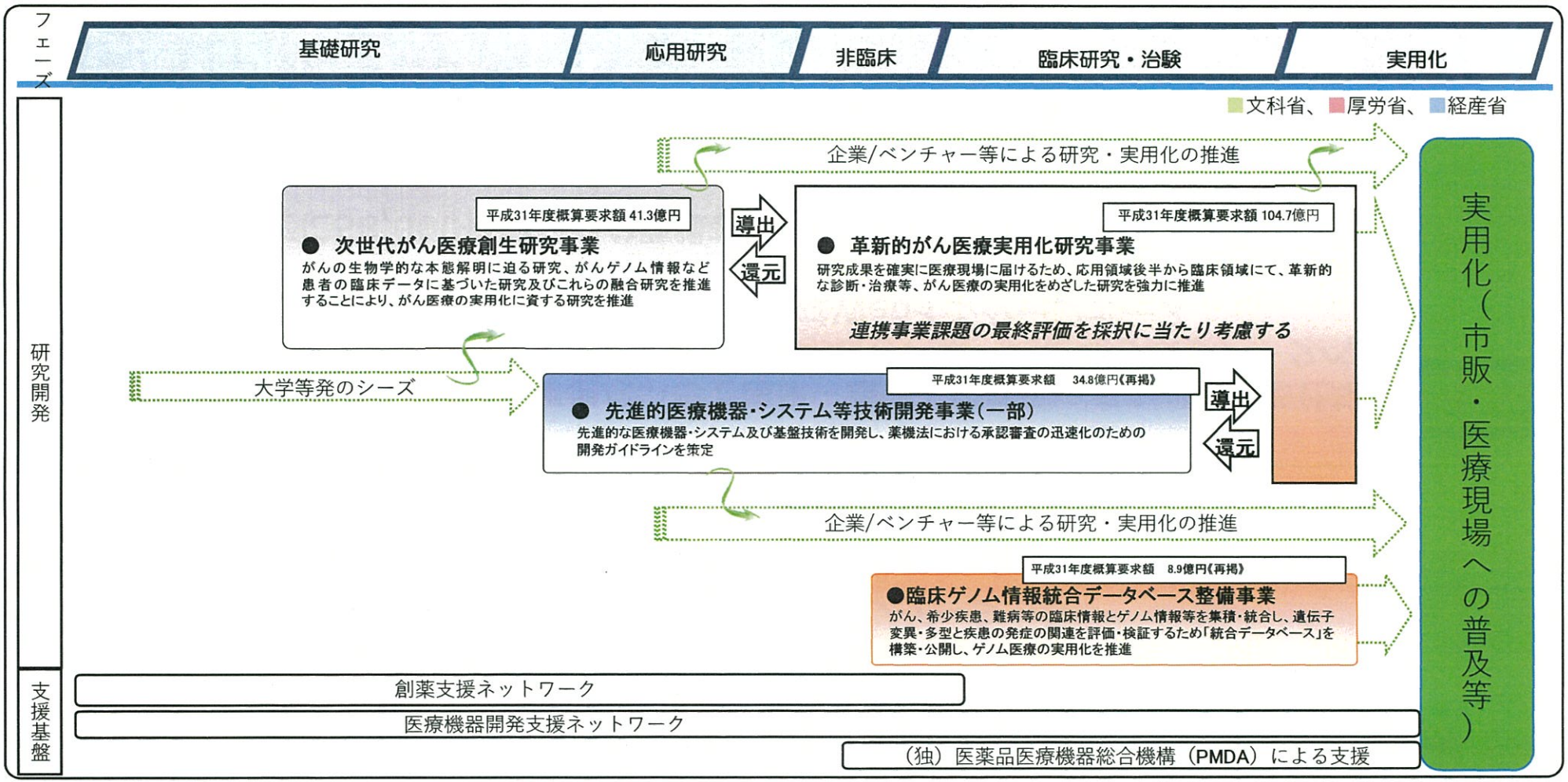
個人情報保護法等関係法令等を遵守する

データセキュリティに関して法令と3省3ガイドラインを遵守

6. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト

日本医療研究開発機構対象経費
平成31年度概算要求額 190億円（一部再掲）

「がん研究１０か年戦略」に基づいて、基礎研究の有望な成果を厳選し臨床研究等へ導出することや、臨床研究で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元することで、医薬品・医療機器開発をはじめとするがん医療の実用化を加速する。



【2020年までの達成目標】

○ 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
○ 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
○ 小児がん、希少がん等の治療薬に関して１種類以上の薬事承認・効能追加
○ いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
○ 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立（３件以上のガイドラインを作成）

臨床ゲノム情報統合データベース（MGeND)整備事業

主な目的：
各疾患領域における研究で得られた遺伝子変異・多型情報及びその臨床的意義を国内で広く共有し、創薬や個別化医療実現のための研究を推進

収集するデータ：個別の研究の解析結果及びそのアノテーション

公開・共有形態：全部公開

主な成果：
- **国内11拠点から個人を特定できない形で臨床・遺伝子変異データを収集する仕組み**
- **異なる疾患領域の臨床・遺伝子変異データを統合し、統一的に取り扱うデータベース**
- **臨床・遺伝子変異データの検索・閲覧が可能なWebインターフェース**

令和3年末までに58,000件のデータ登録を見込んでいる。

		がん	難病	感染症	認知症
全ゲノム解析	約2,000	－	797	361	920
全エクソーム	約19,000	58	17,827	－	1,276

（検体）

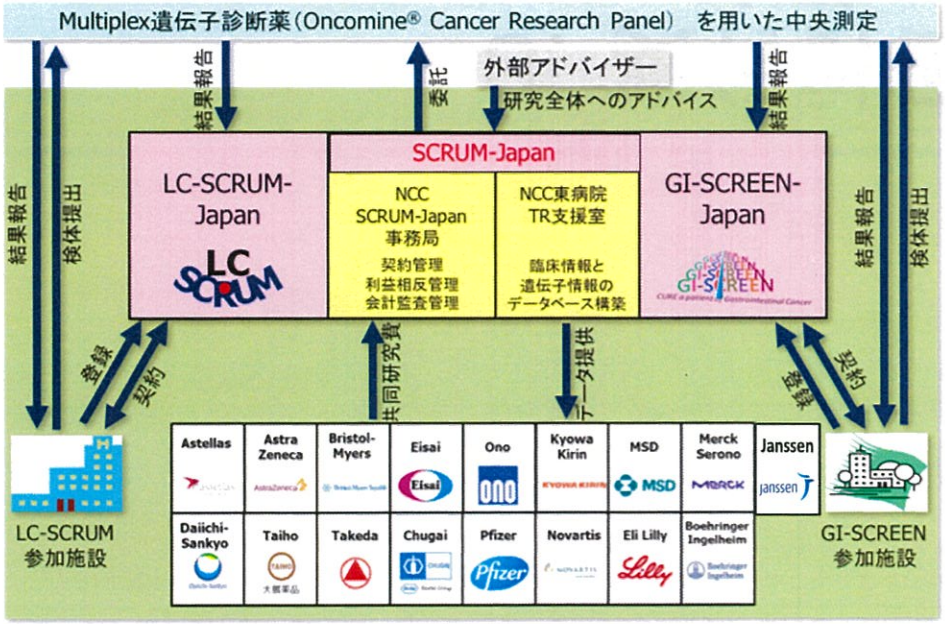
SCRUM-Japan（産学連携全国がんゲノムスクリーニング）
(Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan)

注) 国立がん研究センターHP:http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/outline/index.htmlを基に作成

【概要】

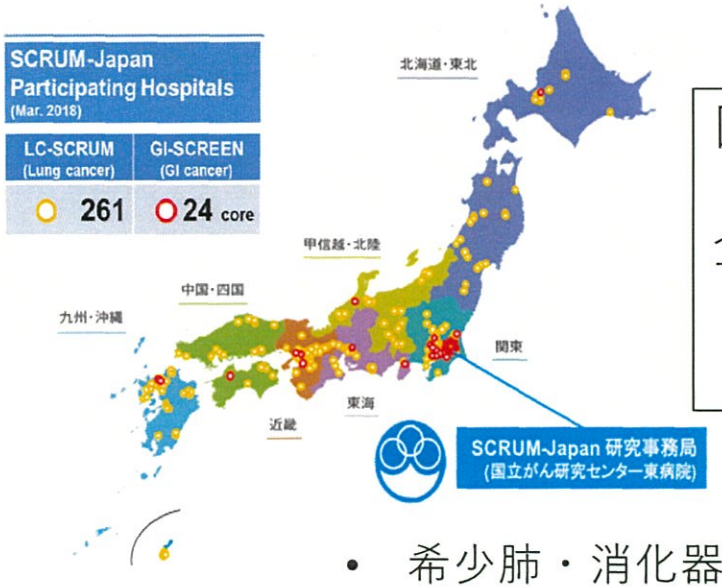
- 国立がん研究センターが事業主体となり、全国250施設の参加医療機関において、同意を得られた患者が無償でがん遺伝子異常のスクリーニング検査を受けることができる取組
  - ・患者は、検査で見つかった遺伝子異常を対象とする新薬の治験に参加可能
  - ・企業は、同センターからの情報・データベースを活用し、医薬品の創薬・効率的開発試験実施可能
- 厚生労働省は、同センターに対し、情報・データベースの構築等について研究費の補助し、産学連携を推進

製薬企業17社との共同研究



＊LC：肺がん　GI：消化器がん

全国250以上の医療機関が参加・　1万例を超える登録



51の関連治験

医師主導治験	18
企業治験	33
内資	13
外資	20

- 300例以上の治験登録実績
- 希少肺・消化器がん治療薬5剤・コンパニオン診断薬6剤の承認、学会ガイドラインに貢献

3. 実行計画の策定に向けた今後の検討の進め方

検討会の位置付け及び委員

検討事項

- がん・難病の全ゲノム解析に関し、対象疾患・症例数・体制整備・運営整備等について検討
- 検討した内容をもとに実行計画の案を作成

がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議

がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

役割	氏名	所属・役職
臨床の有識者	山口　建	静岡県立静岡がんセンター 総長
	大津　敦	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 病院長
基礎の有識者	柴田　龍弘	東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野　分野長
	南谷　泰仁	京都大学大学院医学研究科・医学部　腫瘍生物学　特定准教授
倫理の有識者	横野　恵	早稲田大学社会科学部　准教授
情報科学の有識者	宮野　悟	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長
患者代表	天野　慎介	全国がん患者団体連合会理事長
製薬協代表	安川　健司	日本製薬工業協会 副会長 ※アステラス製薬　代表取締役社長CEO

難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会

役割	氏名	所属・役職
有識者	◎水澤　英洋	国立精神・神経医療研究センター理事長・総長 ※疾病対策部会指定難病検討委員会委員長
	菅野 純夫	-東京医科歯科大学難治疾患研究所非常勤講師 ※日本学術会議基礎生物学委員会・統合生物学委員会・基礎医学委員会合同 ゲノム科学分科会　委員長
	○松原　洋一	国立成育医療研究センター　研究所　所長 ※日本人類遺伝学会理事長
倫理の有識者	神里　彩子	東京大学　医科学研究所　先端医療研究センター生命倫理研究分野　准教授　※倫理の専門家
情報科学の有識者	鎌谷　洋一郎	東大大学院複雑ゲノム解析分野 教授
患者代表	森　幸子	日本難病・疾病団体協議会代表理事 ※日本難病・疾病団体協議会代表
製薬協代表	三津家　正之	日本製薬工業協会 副会長 ※田辺三菱製薬 代表取締役社長

検討状況を報告

政府内	省内
ゲノム医療協議会 経済財政諮問会議　等	がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 データヘルス改革推進本部　等

今後の検討スケジュール

第１回

○背景（基本情報、検討会設置の経緯等を含む）
○ヒアリング（必要性・目的、対象疾患、症例数）
○論点を提示した上での議論
－必要性・目的
－対象疾患
－症例数

第２回　以降

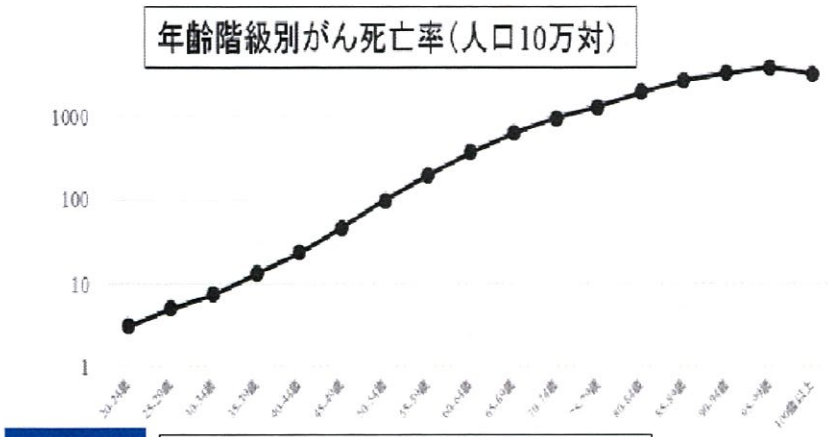
○第１回目の議論を踏まえた、対象疾病、数値目標に関する検討
○ヒアリング（運営体制など）
○論点を提示した上での議論
－運営体制
－体制整備

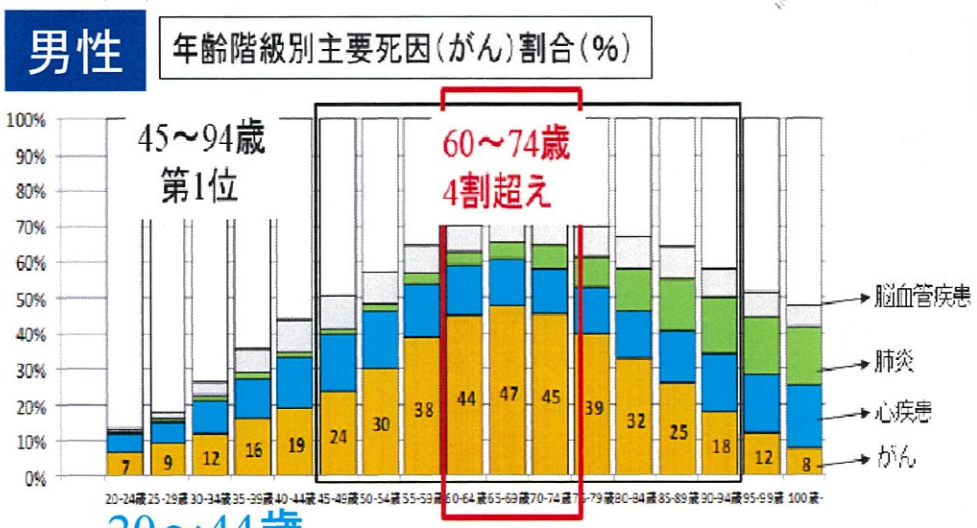
○全ゲノム解析等の実行計画に関する案の提示（がん・難病合同開催）

（参考）

年齢階級別がん死亡率と主要死因割合（2016年）

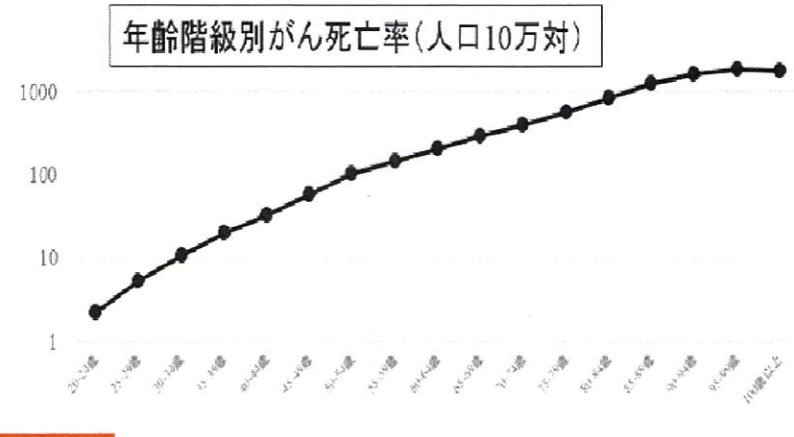
男性

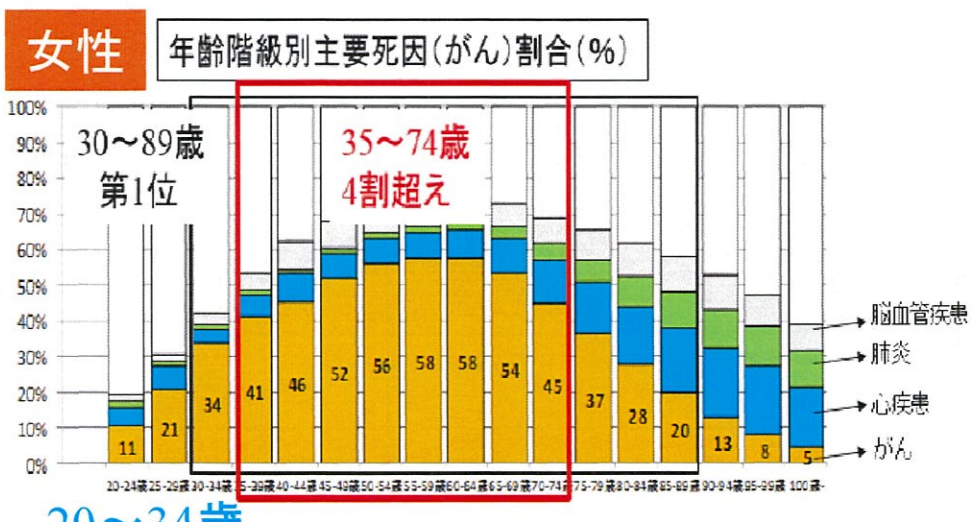




20～44歳
第1位：自殺

女性





20～34歳
第1位：自殺

厚生労働省人口動態統計

働き盛り世代の重要な死因！

高齢になると死因としての重要性が相対的に低下

国立がん研究センター中央病院　中釜斉先生よりご提供

おもな抗がん剤開発

黒：殺細胞性薬
青：ホルモン薬
緑：分子標的薬
緑：免疫チェックポイント阻害剤

1950～70年代

- ブスルファン（1957）
- シクロホスファミド（1962）
- マイトマイシンC（1963）
- 5-FU（1967）
- ビンクリスチン（1968）
- ビンブラスチン（1969）
- メトトレキサート（1968）
- ブレオマイシン(1969)
- シタラビン（1971）
- ドキソルビシン（1975）
- プロカルバジン(1978)
- メルファラン（1979）

1980～90年代

- ニドラン(1980)
- タモキシフェン（1981）
- シスプラチン（1983）
- イホマイド（1985）
- IFN-β（1985）
- ダカルバジン（1986）
- エトポシド（1987）
- エピルビシン（1989）
- カルボプラチン（1990）
- メルカプトプリン（1991）
- BCNU wafer (1993)
- イリノテカン（1994）
- トレチノイン（1995）
- パクリタキセル（1997）
- ドセタキセル（1997）
- ゲムシタビン（1999）
- TS-1（1999）

2000年代

- フルダラビン（2000）
- アナストロゾール（2001）
- リツキシマブ（2001）
- トラスツズマブ（2001）
- ゲフィチニブ（2002）
- エキセメスタン（2002）
- カペシタビン（2003）
- レザフィリン（2004）
- オキサリプラチン（2005）
- イマチニブ（2005）
- レトロゾール（2006）
- テモゾロミド（2006）
- ボルテゾミブ（2006）
- ペメトレキセド（2007）
- エルロチニブ（2007）
- ベバシズマブ（2007）
- ニロチニブ（2007）
- セツキシマブ（2008）
- スニチニブ（2008）
- ソラフェニブ（2008）
- サリドマイド（2009）
- ラパチニブ（2009）
- ダサチニブ（2009）

2010年以降

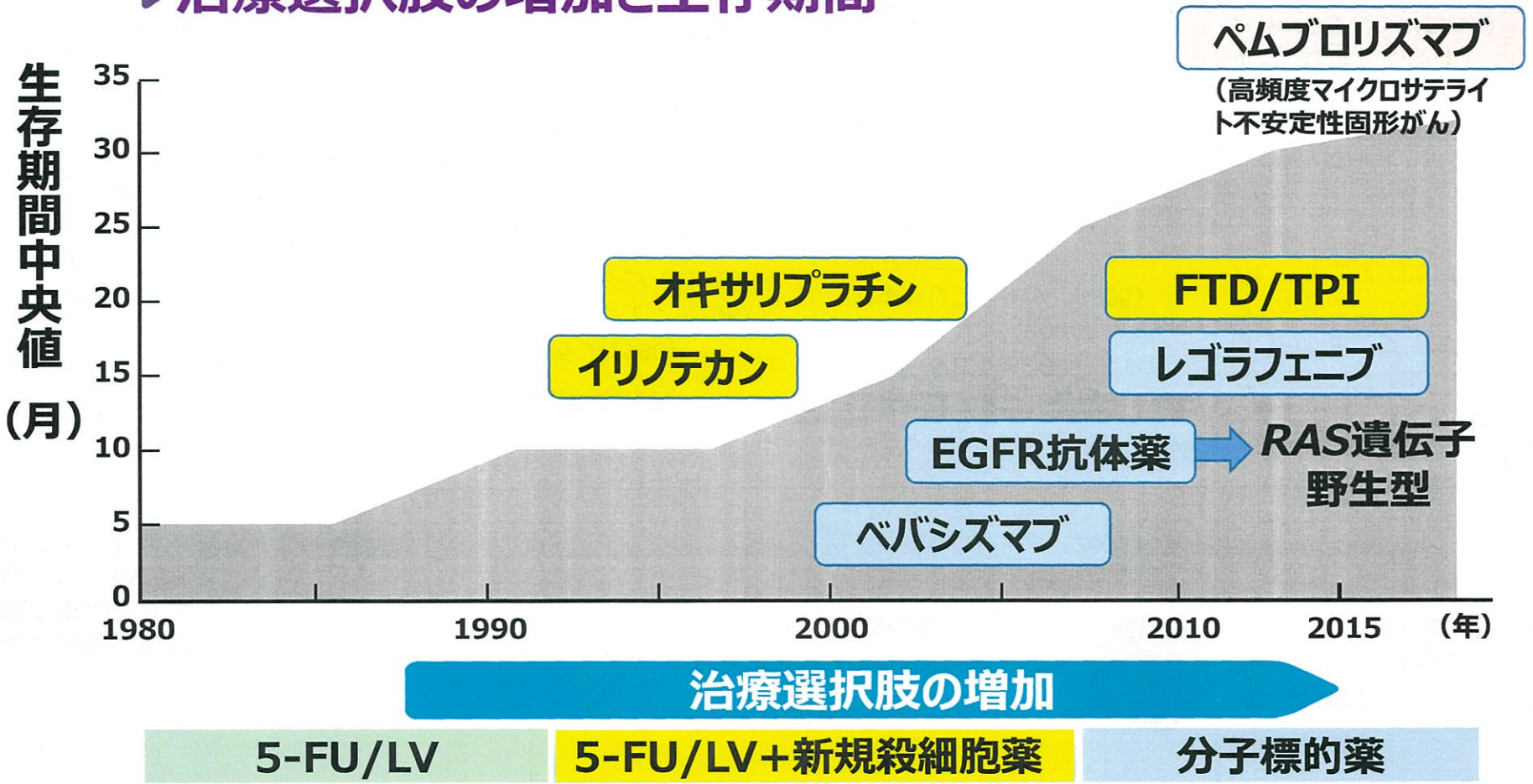
- ベンダムスチン（2010）
- エベロリムス（2010）
- テムシロリムス（2010）
- パニツムマブ（2010）
- エリブリン（2011）
- クリゾチニブ（2012）
- アキシチニブ（2012）
- パゾパニブ（2012）
- オファツムマブ（2013）
- ペルツズマブ（2013）
- レゴラフェニブ（2013）
- アファチニブ（2014）
- アレクチニブ（2014）
- T-DM1（2014）
- ニボルマブ（2014）
- ベムラフェニブ（2014）
- ラムシルマブ（2015）
- レンバチニブ（2015）
- イピリムマブ（2015）
- トラベクテジン（2015）
- オシメリチニブ（2016）
- セリチニブ（2016）
- ベキサロテン（2016）
- ダブラフェニブ（2016）
- トラメチニブ（2016）
- ペンブロリズマブ（2016）

（updated, 31/Dec/2016）

国立がん研究センター中央病院　山本昇先生よりご提供

切除不能大腸がん：平均寿命は6倍に

▶治療選択肢の増加と生存期間



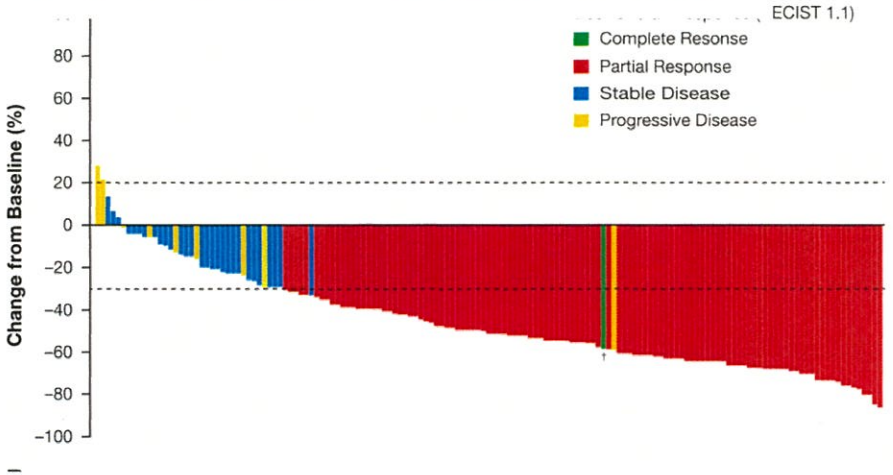
治療薬が増えたことで切除不能大腸がんの生存期間は延長してきた

国立がん研究センター中央病院　中釜斉先生よりご提供

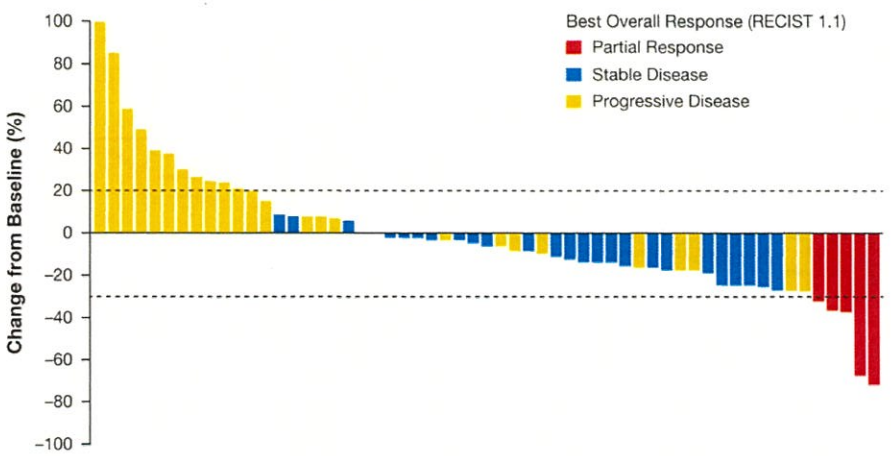
Recondo G Jr, et al.: World J Gastrointest Oncol. Jul 15;6(7):211-224. 2014より改変

ALK陽性の進行肺腺がん症例に対する、
クリゾチニブ(ALK阻害剤)とドセタキセル(化学療法剤)

クリゾチニブ（ALK阻害剤）



ドセタキセル（化学療法剤）



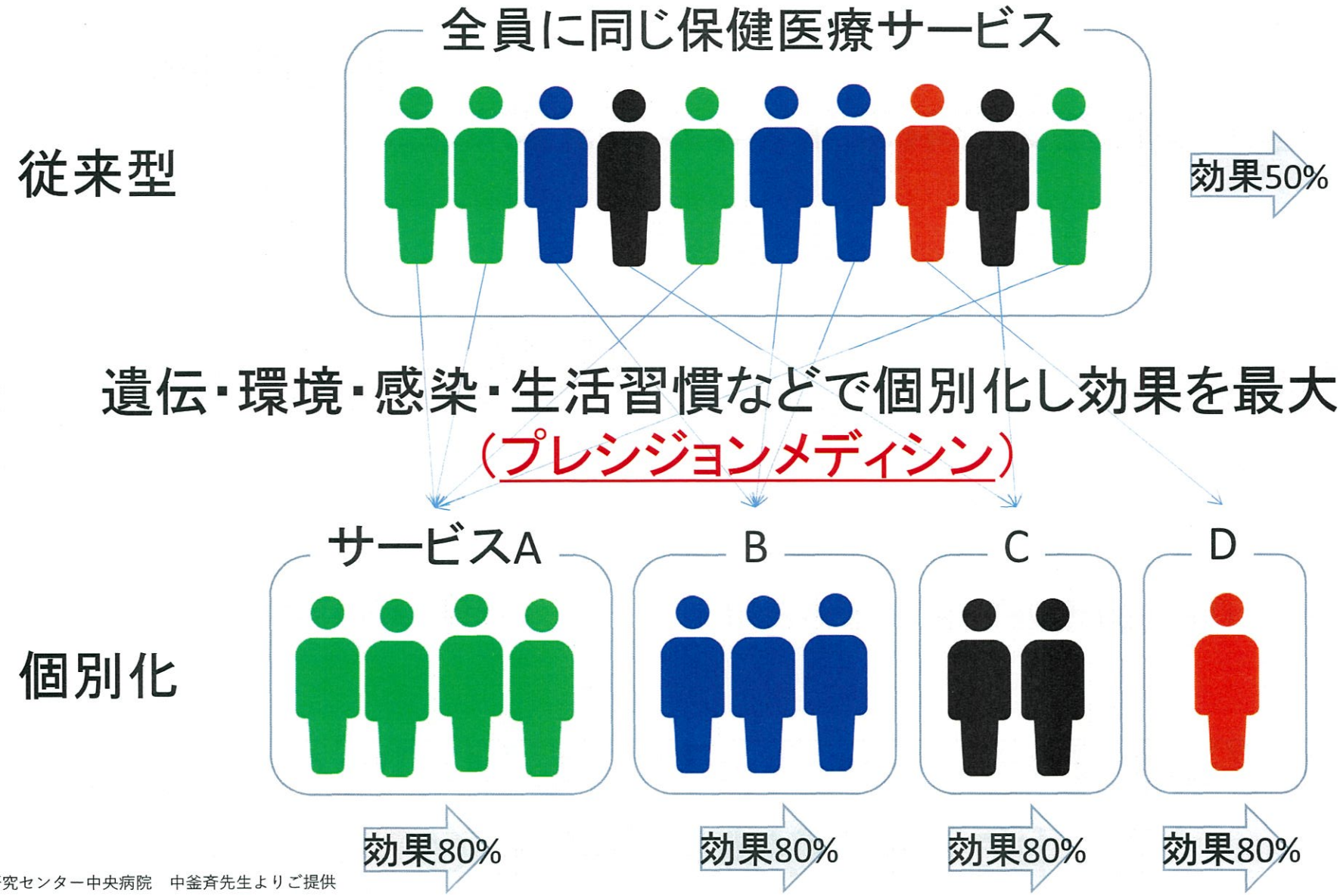
- クリゾチニブではドセタキセルに比して奏効例が多い
- 治療反応性のバラツキが小さい

→ *ALK*-陽性に絞り込むことで、治療効果の予測などのバラツキを減らすことが出来ている

(Shaw *et al*, NEJM 2013]

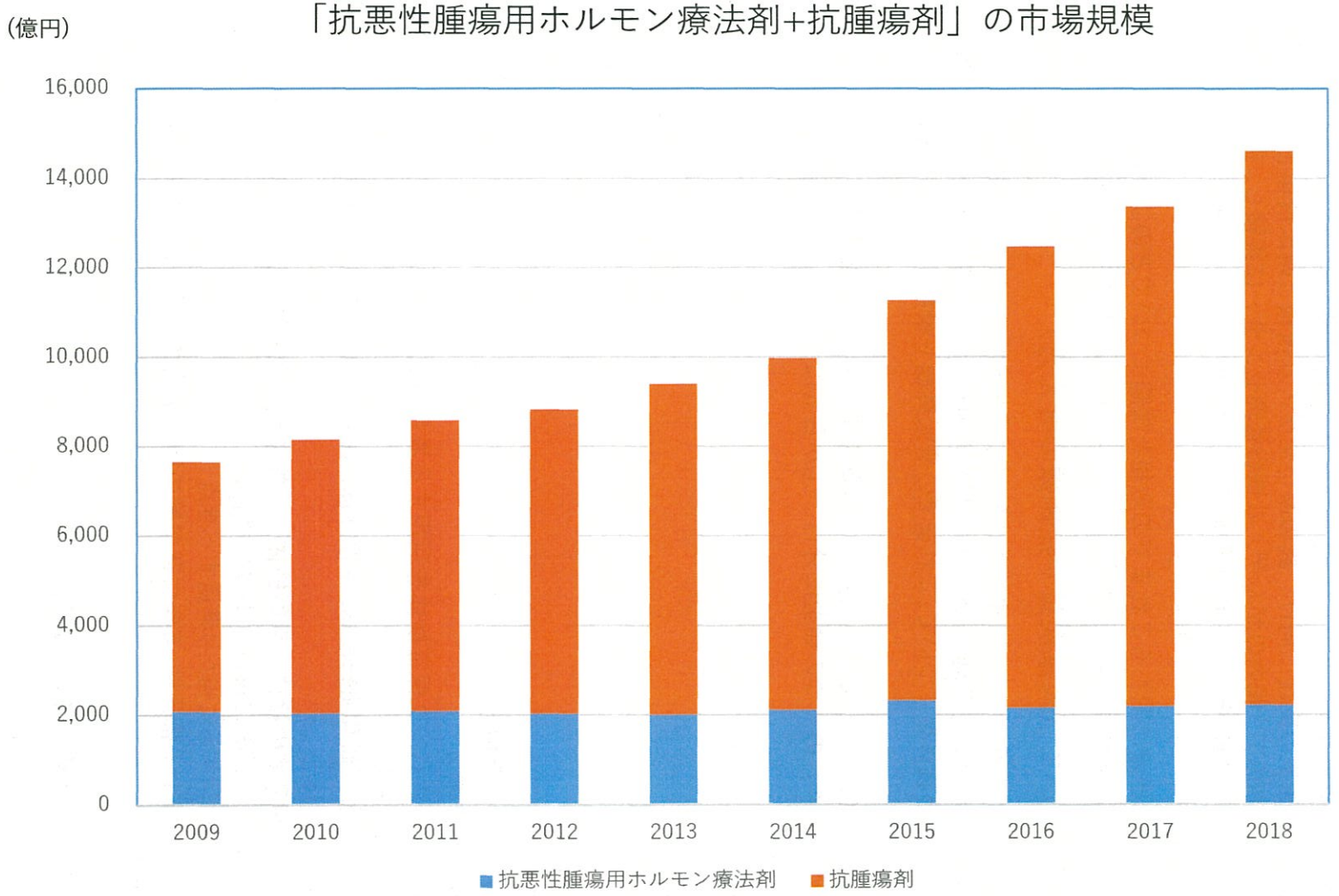
国立がん研究センター中央病院　中釜斉先生よりご提供

個別化保健医療サービス
“効率化、最適化”



国立がん研究センター中央病院　中釜斉先生よりご提供

「抗悪性腫瘍用ホルモン療法剤+抗腫瘍剤」の市場規模



出所：Copyright ©2019 IQVIA. JPM 2009－2018年度データを基に作成 無断転載禁止

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年 10 月 16 日	2-2

がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する実行計画の策定に向けた論点について

1. がん領域における全ゲノム解析等の必要性・目的について

○ がんのゲノム医療に関し、「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）において、「その克服を目指した全ゲノム医療の実現に向け、質の高い全ゲノム情報と臨床情報を、患者同意及び十分な情報管理体制の下、国内のがんゲノム情報管理センターに集積し、当該データを、関係者が幅広く創薬等の革新的治療法や診断技術の開発等に分析・活用できる体制を整備し、個別化医療を推進する」とされている。

○ がんのゲノム医療に関するこれまでの取組と課題についてどのように考え、またがん領域における全ゲノム解析等の必要性及び目的について、どのように考えるか。

2. 数値目標について（対象疾患や症例数の考え方）

○ がん領域における全ゲノムデータ基盤の整備に当たって、その対象疾患や症例数に関する数値目標の設定の考え方を整理する際には、**がんの中から対象疾患に優先順位をつけつつ、全ゲノム解析等を行う検体数について、これまでの研究実績や統計学的な観点も踏まえて検討してはどうか**。

○ 上記を考えるに当たっては、これまでの有識者ヒアリングの内容を踏まえ、がんを以下の（１）から（４）の４つの類型に分け、①から⑥について、それぞれ検討してはどうか。

【がんの類型】
（１）罹患数の多いがん
（２）希少がん
（３）小児がん
（４）遺伝性のがん

【検討事項】
① 対象疾患
② がん種当たりの目標症例数
③ 確保可能な症例数
（既存のバイオバンク保存検体を活用する場合の数、新規に検体を収集する場合に一年間に見込まれる数）
④ 対象の明確化 （新鮮凍結検体、生検検体、血液、FFPE の可能性等）
⑤ 採取すべき検体
（例：標準治療前の検体（手術検体）、標準治療後の検体、小児がんや遺伝性のがんにおける両親など血縁者の検体（トリオ検体））
⑥ 優先順位を検討するに当たり考慮すべき点
（例:日本における罹患数、5年生存率等の標準治療の成果、海外での研究を含む既存の知見の程度）

3. 人材育成・体制整備について

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年 10 月 16 日	3

がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

2019年10月16日（水）
厚生労働省健康局 がん・疾病対策課

静岡がんセンター 山口 建

がん全ゲノム解析等の推進

- 意義・課題・海外状況 -

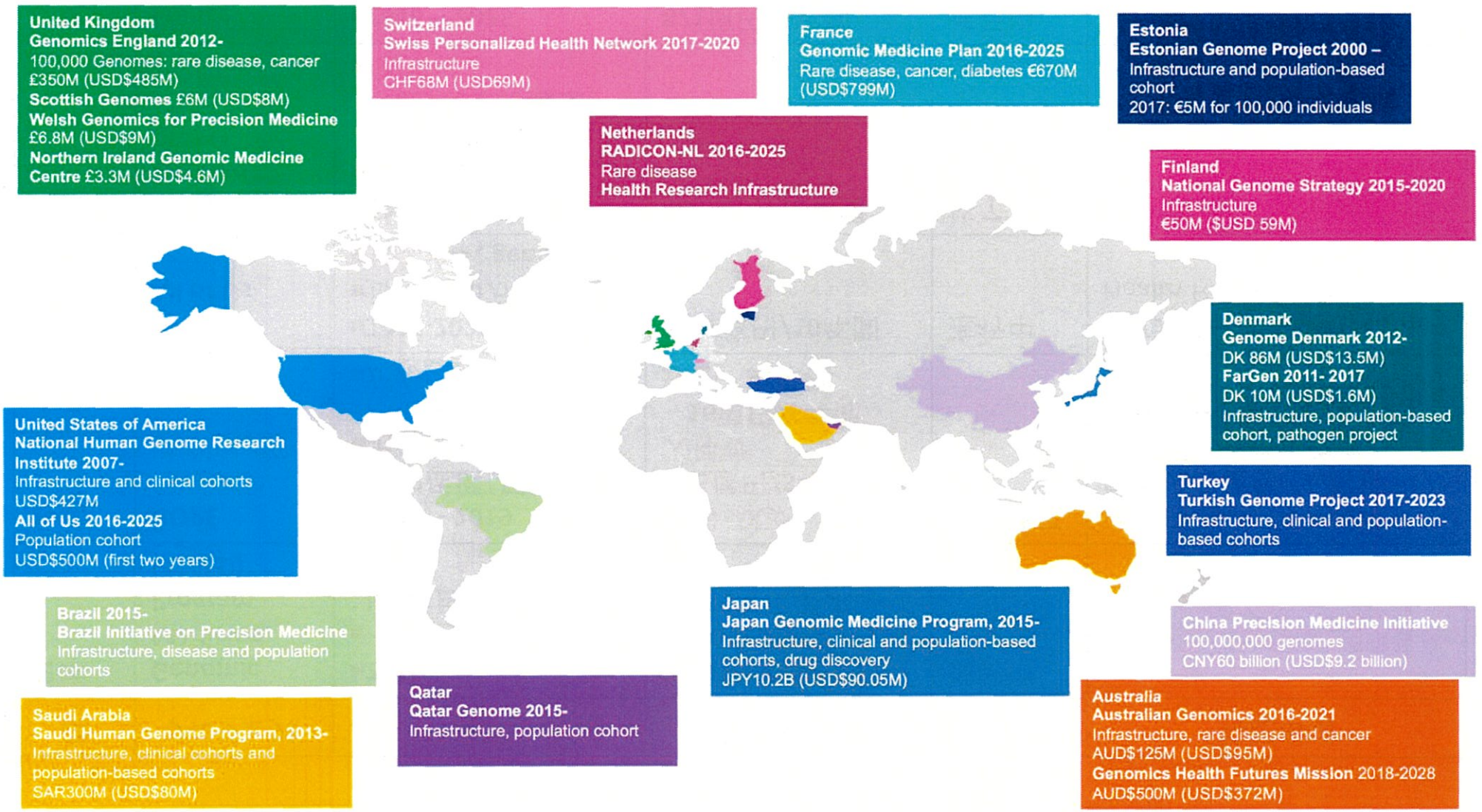
がんの全ゲノム解析等の推進（意義）

- 臨床応用
  - 日本人がん全ゲノムデータベースの確立
  - がんゲノム診療への貢献
- 研究・開発
  - 研究開発（本態解明、診断・治療技術）
  - がんの遺伝的素因の解明

がんの全ゲノム解析等の推進（課題）

- 海外先行事例・既報告データの活用
- 海外先行事例との差別化：「日本国民」
- 試料収集体制の構築：「FF？」
- 測定・解析体制の構築：「センター化？」
- がんゲノム診療技術の構築：「使い分け」
- 生命倫理的対応：「二次的所見」

海外の国家主導ゲノムプロジェクト



(Stark Z. et al, AJHG 2019)

国家支援ゲノム医療イニシアチブ Ⅰ

国	プロジェクト	概要	予算	状況	特記事項
日本	Genomic Medicine Program (AMED)	■2015～ ■インフラ、臨床コホート、住民コホート、創薬	2017年度（論文） 100億円/年 （2019年度要求 150～200億円/年）	進行中	
静岡	HOPE	■2014～2019 ■5000症例（新鮮試料） ■全エクソン、全発現、パネル、融合遺伝子 ■がん	機器・試薬 15億円/5年間 人件費 16億円/5年間 総額　31億円	ほぼ終了	30万円/症例（4種解析） 5000人の全ゲノム解析 改良がんパネル作成 解析サービス（SRL・SCL）
米国	NHGRI & All of Us	■2016-2025 ■目標：100万人 ■全ゲノム、genotyping	2632億円/10年間	進行中	ゲノムデータ・EHR(Electric Health Record)統合
英国	Genomics England	■2013～2021 ■目標：10万人 がん（2.6万人）、 希少疾患、感染 ■全ゲノム	460億円/10年間	終了	10万円/検体（全ゲノム） ゲノム医療ガイダンス NHS保険医療 100万～500万症例目標
フランス	France Genomic Medicine Plan	■2016～2025 ■目標：11万人＋α（希少疾患6万人、がん5万人、糖尿病） ■全ゲノム・全エクソン	871億円/5年間 （企業出資300億円）	進行中	

国家支援ゲノム医療イニシアチブ II

国	プロジェクト	概要	予算	状況	特記事項
中国	Precision Medicine Initiative	■2015～2030 ■目標：1億人	1兆円/15年間	進行中	1万円/症例
	10万ゲノムプロジェクト	■2017～	15億円/5年間	進行中	
オーストラリア	オーストラリアゲノミクス	■2014～2021 ■全ゲノム、全エクソン、パネル ■がん、希少疾患	100億円/8年間	進行中	ゲノム検査結果をナショナルヘルスレコードへ統合
	ゲノミクスヘルス未来ミッション	■2018～2027 ■がん、希少疾患、生活習慣病	391億円/10年間	進行中	
エストニア	エストニアゲノムプロジェクト	■2000～ ■目標：10万人 ■全ゲノム、全エクソン、GWAS		進行中	ゲノムデータ・EHR統合
フィンランド	ナショナルゲノム戦略	■2015～2020	62億円/6年間	進行中	ゲノムデータとEHR統合のための国家標準データベースとITインフラ構築
イスラエル	ゲノム・個別化医療政策	■2019～2023 ■目標：10万人以上 ■全エクソン 85，000人 ■全ゲノム　15，000人	306億円/5年間 （うちシークエンス 86億円）	開始	8.6万円/症例

国家支援ゲノム医療イニシアチブ III

国	プロジェクト	概要	予算	状況	特記事項
シンガポール	シンガポールプレシジョンメディスン	■2017～2026 ■目標：100万人 ■全ゲノム		進行中	がんシークエンス中核拠点
韓国	個別化医療政策（3重点領域、7イニシアチブ）	■2016-2021 ■目標：10万人のゲノム情報	62億円/5年間	進行中	がんパネル保険償還開始 100万人ゲノムプロジェクト検討中
サウジアラビア	サウジヒトゲノムプロイジェクト	■2013～ ■目標：10万人のシークエンス ■パネル ■病因遺伝子、遺伝病	88.5億円/?年間	進行中	
アラブ首長国連邦（ドバイ）	ドバイゲノミクス	■2018～ ■目標：300万人 ■全ゲノム ■遺伝病		進行中	ドバイスローガン「常に世界の他都市よりも先んじる」
トルコ	トルコゲノムプロジェクト	■2017～2023 ■目標：10万人 ■希少疾患、がん、神経疾患	63億円/7年間	進行中	

Genomics Englandの現況

1. シークエンス価格の低下（1000ドル弱）
2. 10万人ゲノムプロジェクトは成功裏に終了
    1. 112,198のシークエンスが終了（83,690が希少疾患、28,508ががん）
    2. 86,944の検査結果（65,393が希少疾患、21,551ががん）をNHSに送付
    3. がんのうち～50%が治療の可能性や臨床研究参加の可能性
    4. 希少疾患のうち20-25%がActionable
3. がんのWGSは主にFFPEで実施。今後はFFを推奨
4. 10万人の後、WGSはNHS Genome Medicine Serviceの中で引き続き行われる。5年間で百万人を目指す。最終的に5百万人
5. 困難であったこと
    1. 11箇所のサテライトでの試料採取。2年間、動かなかった
    2. FFの試料採取システムは構築できなかった。今後、構築できるか検討

がんにおけるパネル検査と全ゲノムの適用

(National Genomic Test Directory for Cancer, UK)

がんの種類	償還可能検査数	うちパネル検査	うち全ゲノム	全ゲノムの適用疾患
固形がん(成人)	46	22	0	なし
固形がん(小児)	267	65	1	すべての小児がん
肉腫	52	12	1	小児・成人の肉腫すべて
神経腫瘍	63	26	1	小児の神経腫瘍のみ
血液腫瘍	177	42	4	すべての急性骨髄性白血病 急性未分化型白血病 急性リンパ性白血病 その他 分化系統不明瞭白血病 混合型白血病 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍

- 2019年1月、全ゲノムは4月開始
- 全ゲノムは、保険償還はするが研究目的の要素が強く、結果はパネル検査で返却
- 全ゲノムは、新鮮凍結サンプルから得られた腫瘍DNAを使用
- 一般の遺伝病に比べて、がんの全ゲノムは大変難しい

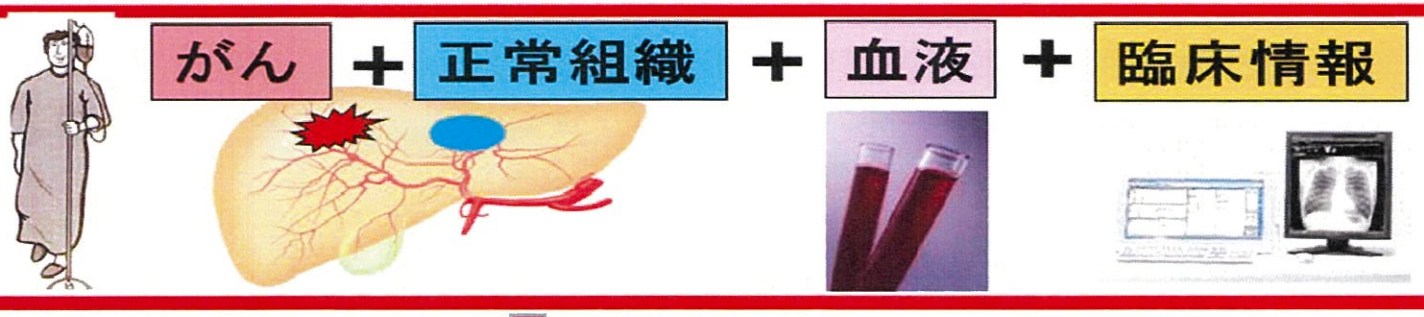
プロジェクトHOPEの経験

- 試料収集・測定・解析 -

プロジェクトHOPE概要

Yamaguchi ,K., et al,
Biomed Res 2014

6,654症例登録



次世代シーケンサー 11台・Microarray

全ゲノム、エクソーム、パネル、融合遺伝子、全遺伝子発現

体細胞系列

【がんの特性】
ドライバー変異
薬剤有効性
腫瘍変異総数
Signature
ゲノム構造変化

生殖細胞系列

【患者の体質】
遺伝性腫瘍
遺伝性腫瘍遺伝子変異
非がん性遺伝病・保因者
薬物代謝酵素多型
（クローン性造血）

Liqiud biopsy

cfDNA

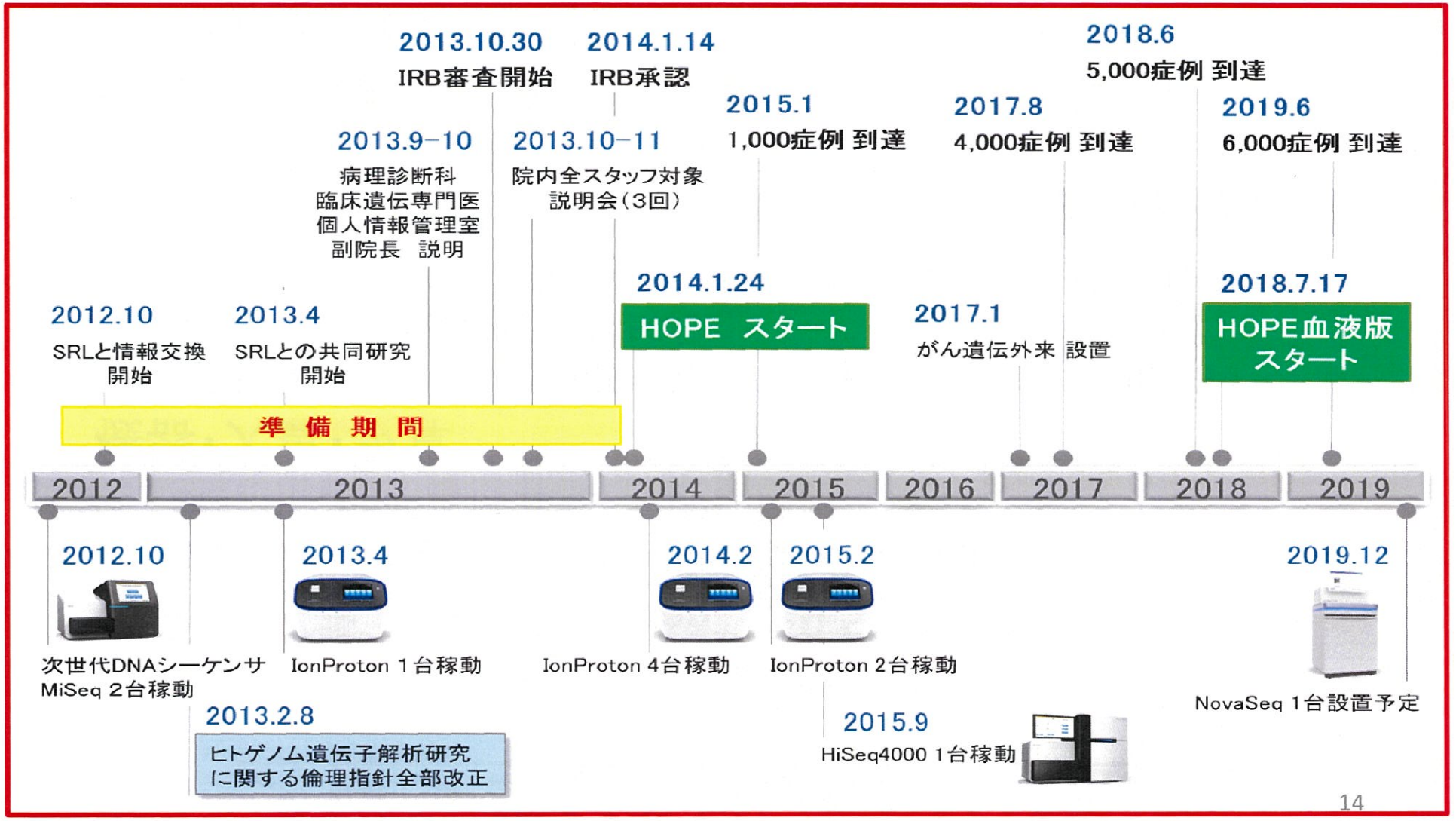
【新規・繰り返し分析可】
全試料の保管
データベース構築

プロジェクトHOPEの現況

1. 単一医療機関（+SRL）⇒ オミックス + 臨床
2. 手術標本 ⇒ FF（Fresh Frozen）～0.5 g（血液あるいは正常組織と比較）
    1. 腫瘍摘出手術の1/3（年間1000症例強）、Stage 2～3が多い
    2. 現時点で6500症例登録、5700症例測定終了
3. 機器・人員・予算
    1. NGS 11台（プロトン7台、HiSeq4000 1台、NextSeq 1台、MiSeq 2台）
    2. 専従 40名、医療スタッフ 約450名
    3. 予算は6年間総額で、機器費 6.2億円、消耗品費 17.5億円（人件費含まず）
4. 全例をエクソーム、パネル、融合遺伝子、全遺伝子発現で解析
    1. 全ゲノム解析を少数例について実施
5. DNA・RNA・plasma・残FFを保管
    1. 新規・繰り返し解析可能
6. 5000症例データを全国エキスパートパネルに提供予定
7. SRL・静岡がんセンター共同検査機構（2018年9月）
    1. がん遺伝子パネルの開発、ゲノム検査受託

プロジェクトHOPEの実践

（準備期間 1.5年、1,000症例/年x5年間）

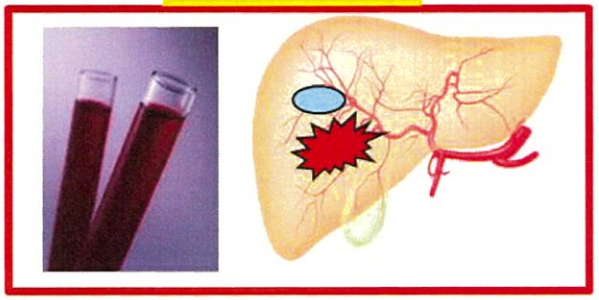


試料収集と測定・解析体制の構築

必要要員数

専従：40名、医療スタッフ：450名

試料採取



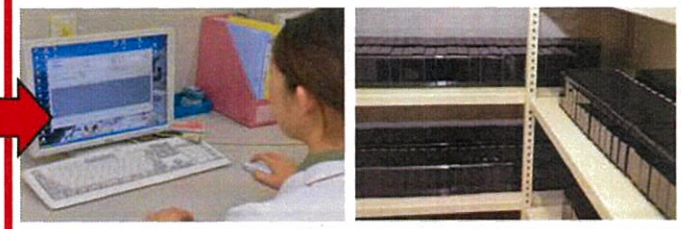
匿名化

SC1U2YZMZA01

測定



結果解析



臨床データ突合



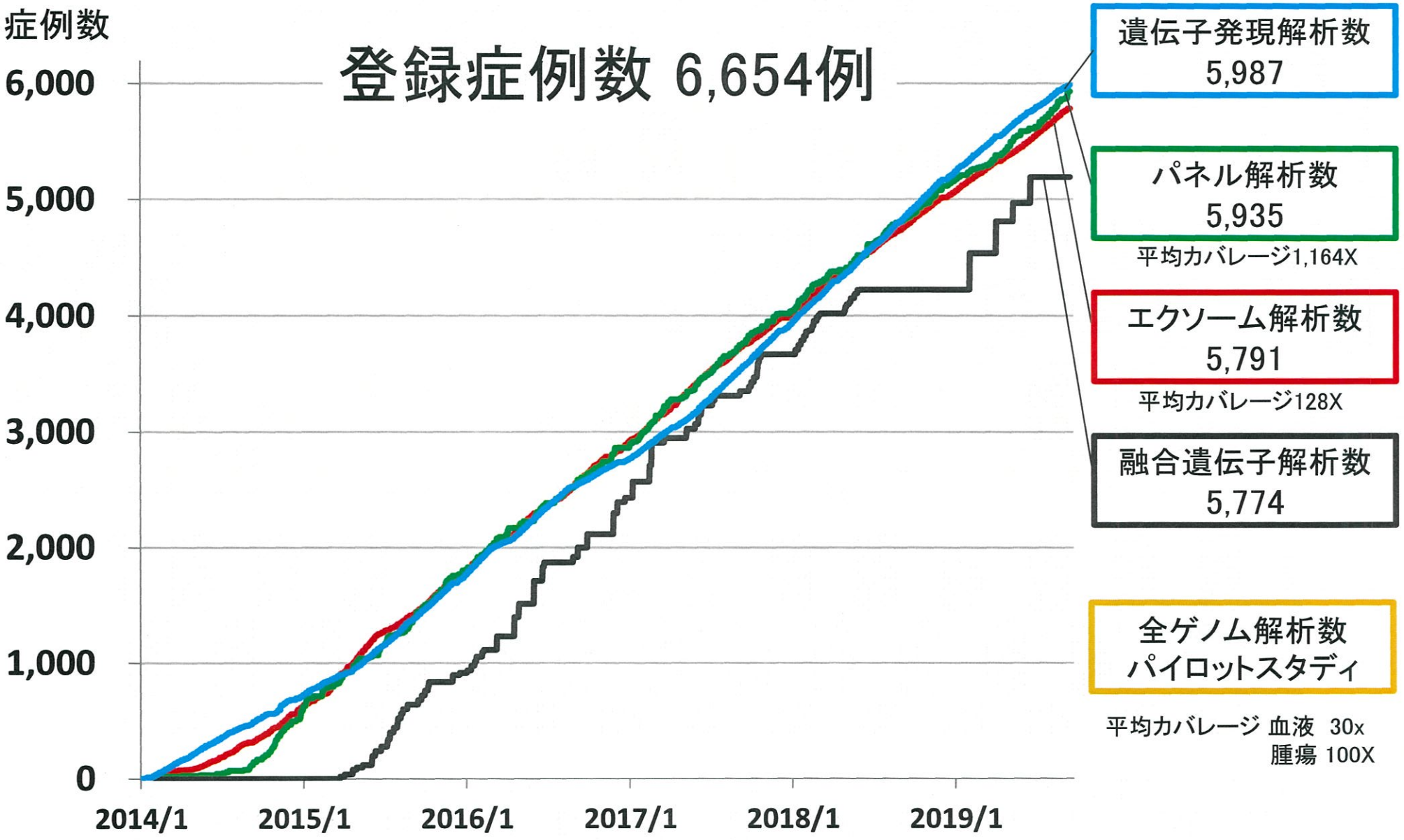
専門家会議



説明・治療



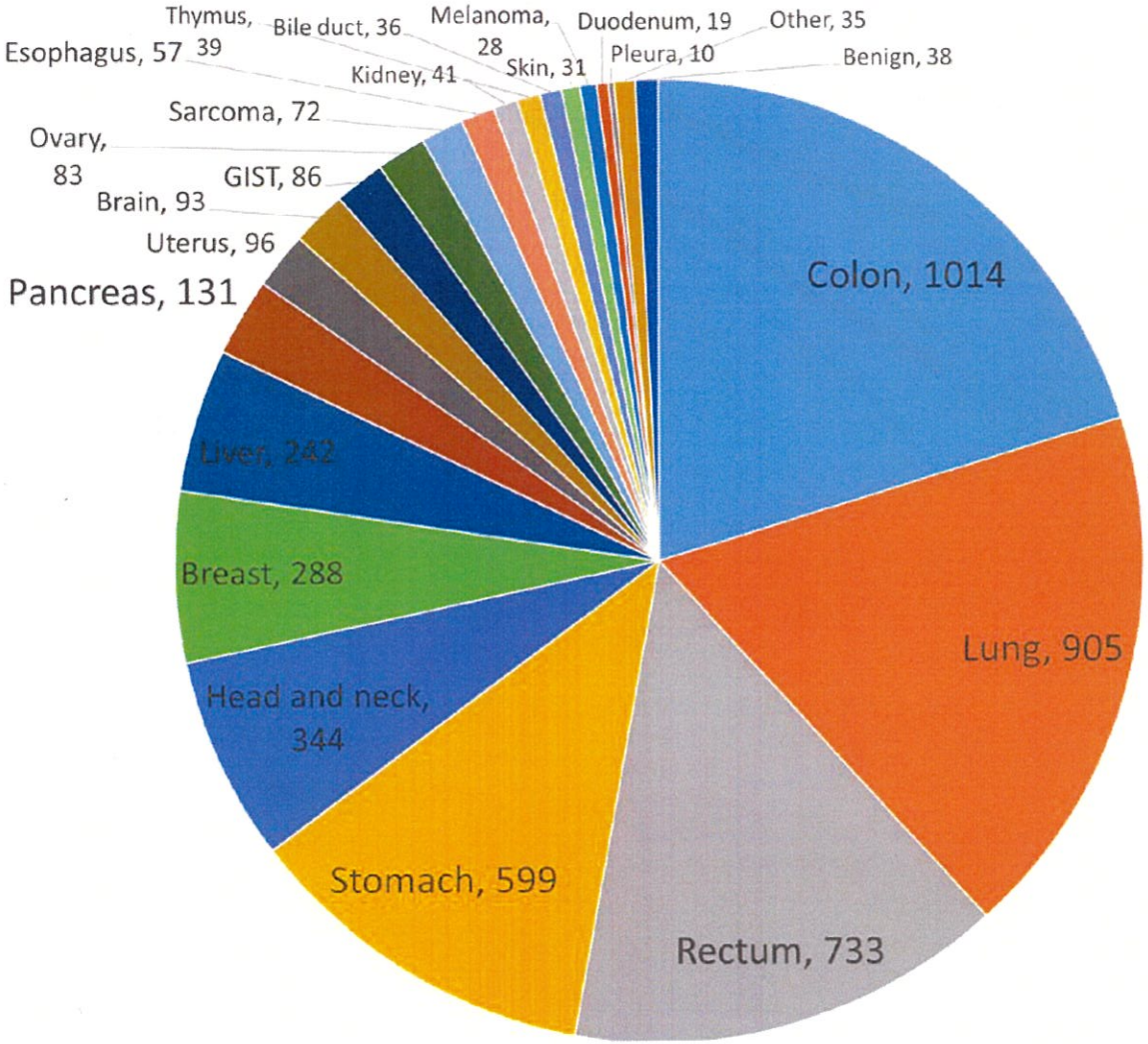
HOPE症例数・解析数（2014/1/24～2019/10/8）



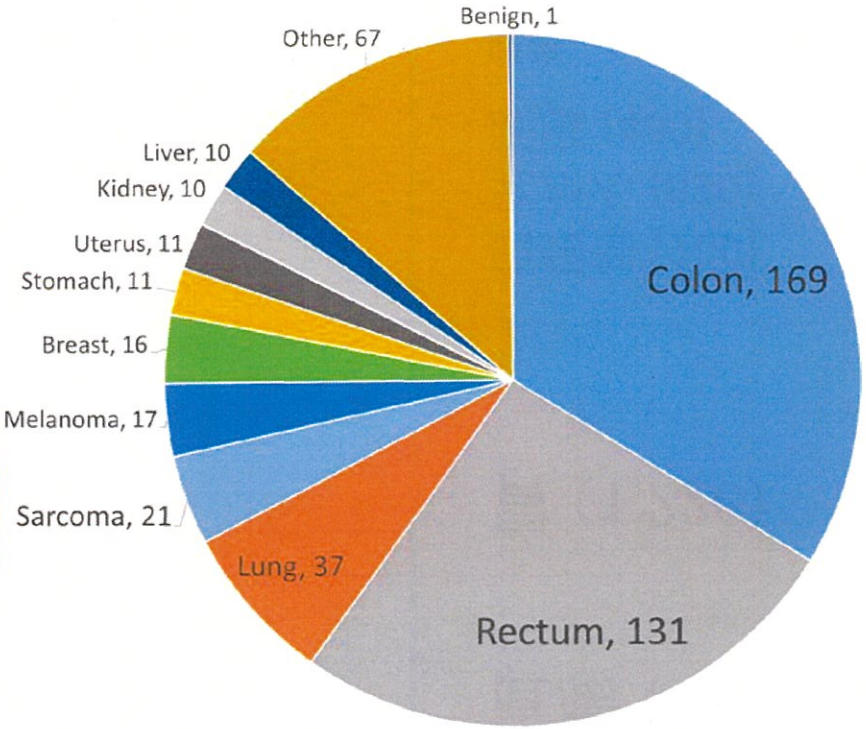
開始から　5年8ヶ月

Project HOPEの対象症例

Primary tumor :
5020 sample (4857 case)

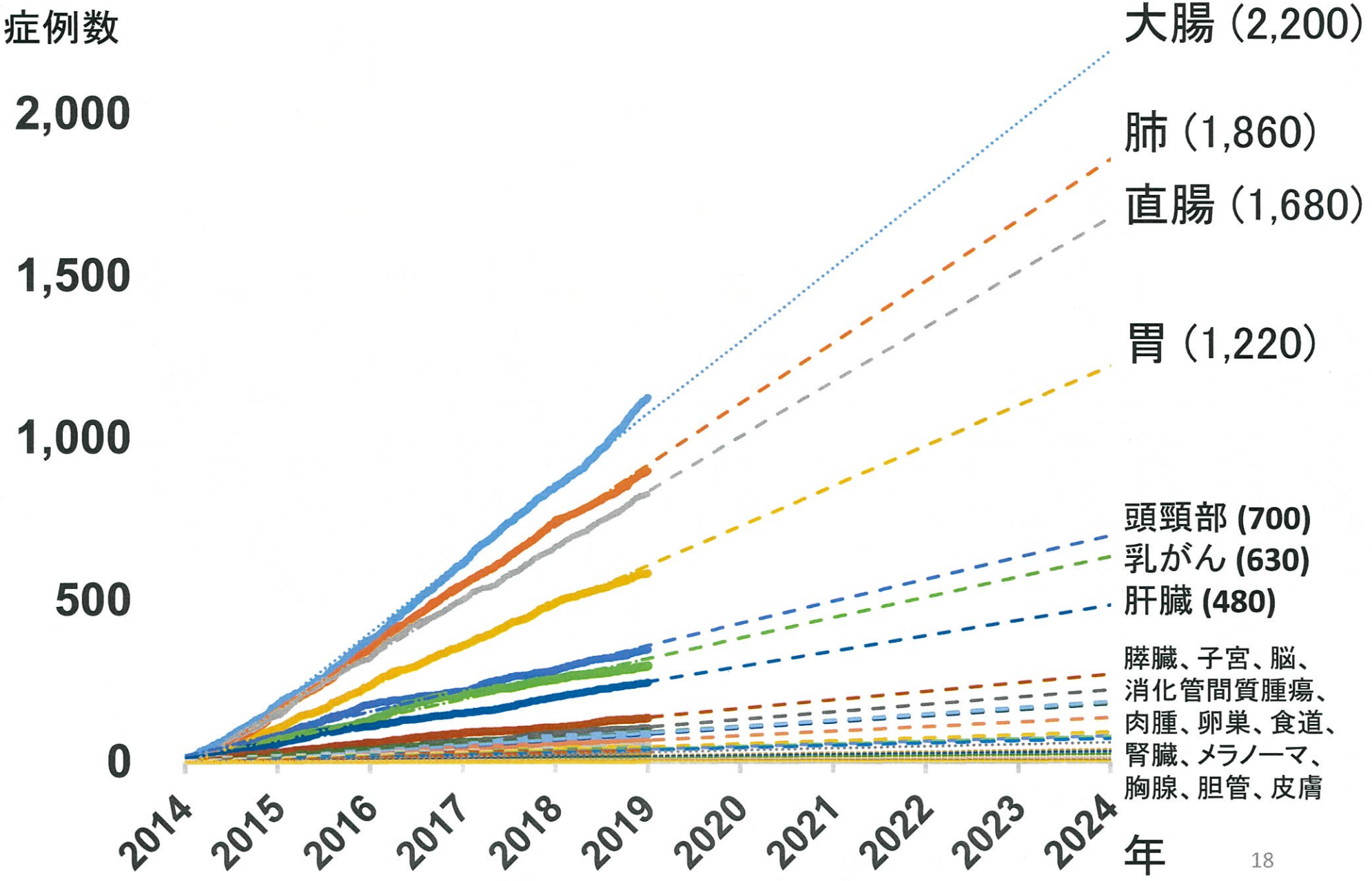


Metastatic tumor :
501 sample (457 case)



Primary tumor + Metastatic tumor : 5521 sample (5143 case)

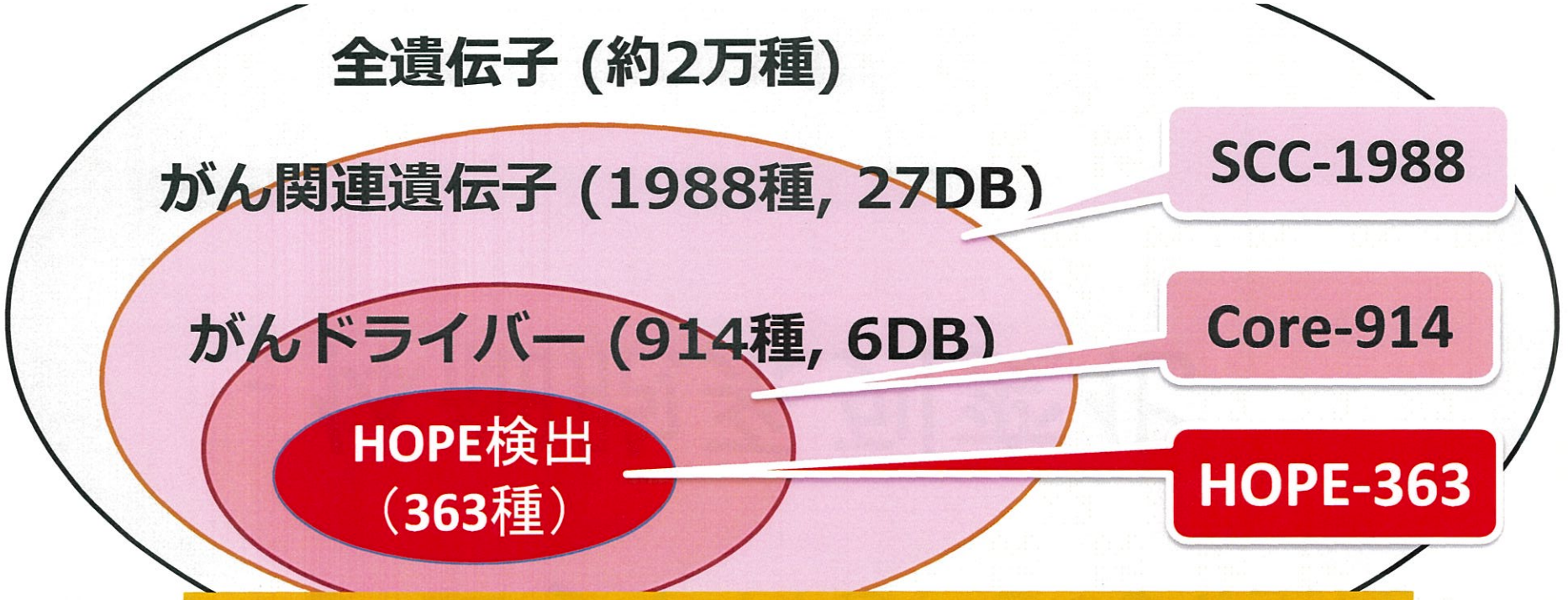
10年後のHOPE累計症例数（がん種別予想）



プロジェクトHOPEの経験

- 体細胞系列変化 -

細胞がん化の遺伝子変化

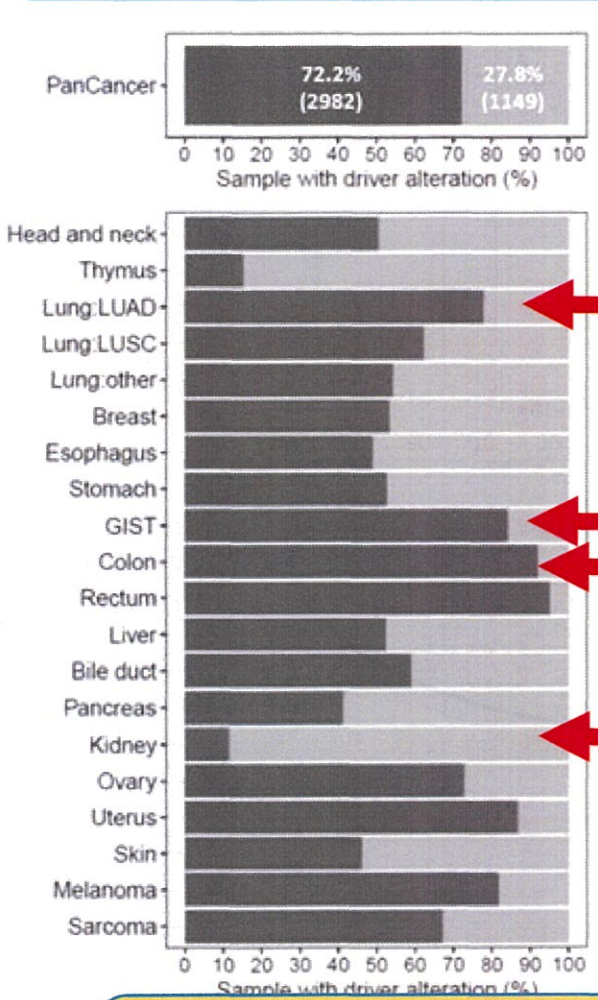


【病的意義の分類】

- 確実（Pathogenic, Tier1）
- 可能性大（Likely pathogenic, Tier2）
- 可能性あり（Possibly pathogenic, Tier3）
- 不明（Variant of Unknown Significance）
- 可能性なし（Benign）

ドライバー遺伝子と分子標的薬（プロジェクトHOPE）

【ドライバー遺伝子検出】



Driver alteration
- Detected
- not found

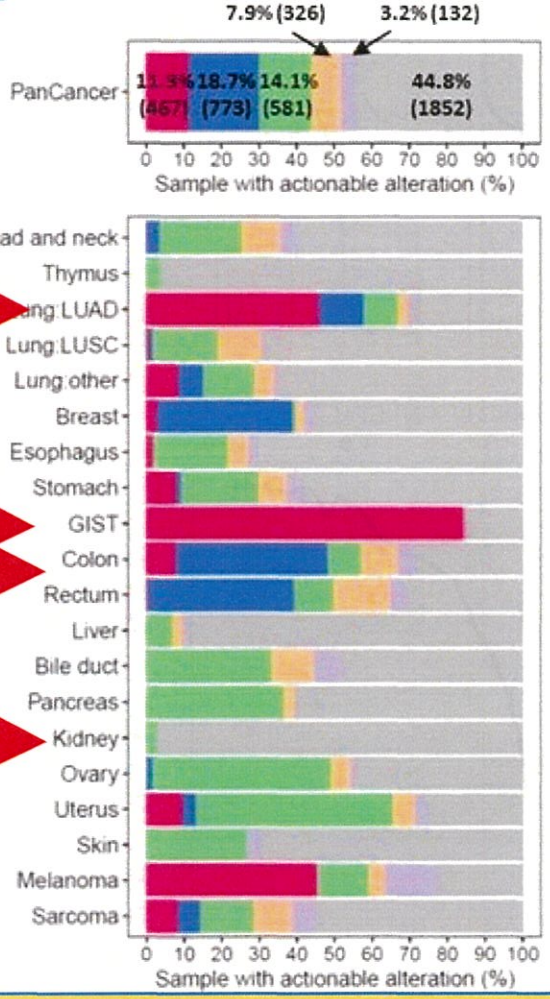
肺腺がん

GIST

大腸がん

腎がん

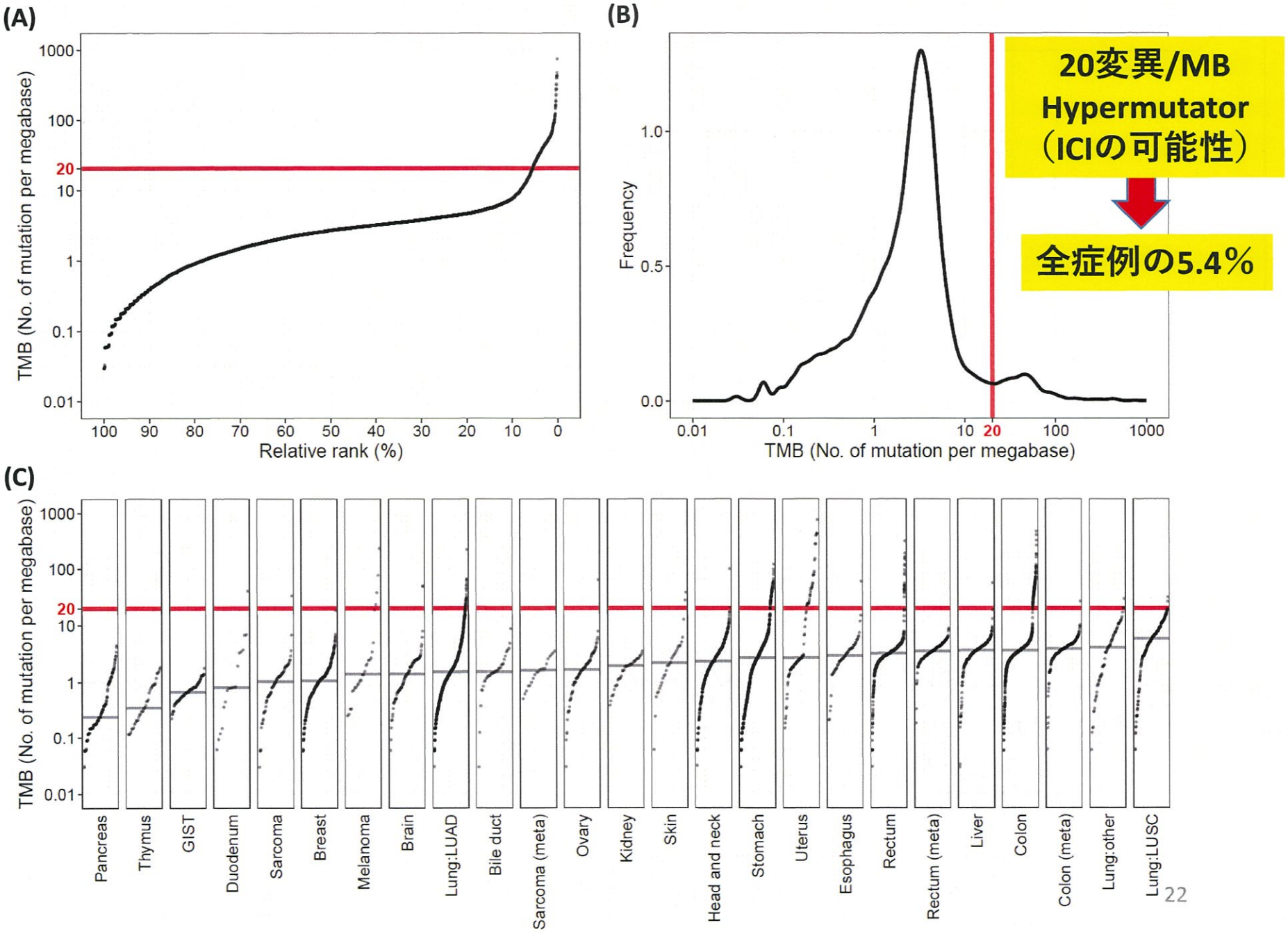
【有効薬剤存在】



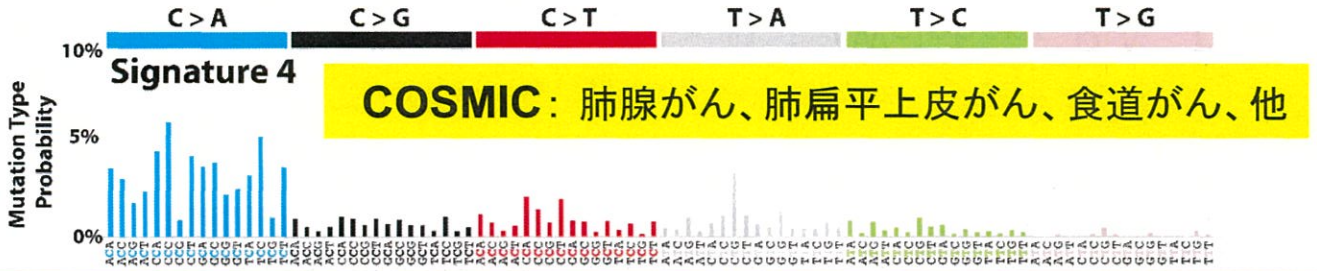
Evidence level of actionable alteration
- A (approved, same cancer) (druggable)
- B (clinical trial, same cancer)
- C (approved/clinical trial, other cancer)
- D (case report, any cancer)
- E (pre-clinical, any cancer)
- not found

- ドライバー検出 ～72%
- 世界で承認された、がん種一致の治療薬存在 ～11%

Tumor Mutation Burdenと免疫治療



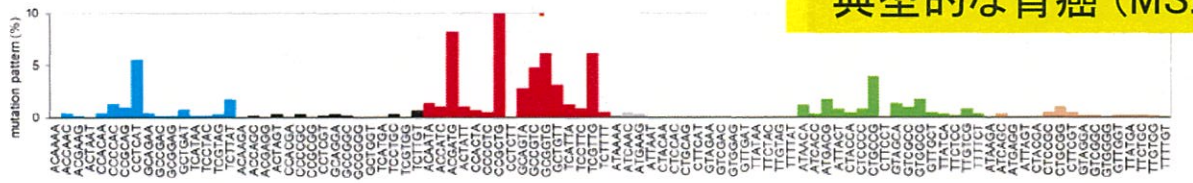
Mutational Signatureに基づく原発巣推定



COSMIC：肺腺がん、肺扁平上皮がん、食道がん、他



対象症例　原発性胃がんと診断された症例

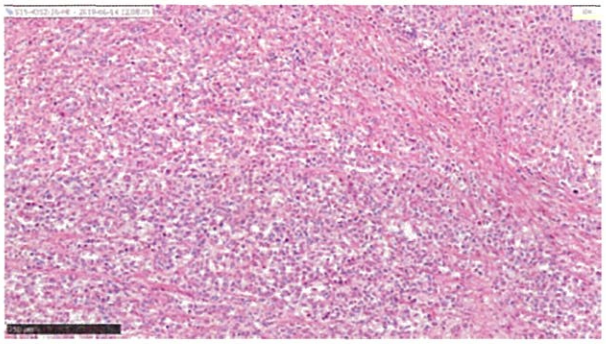


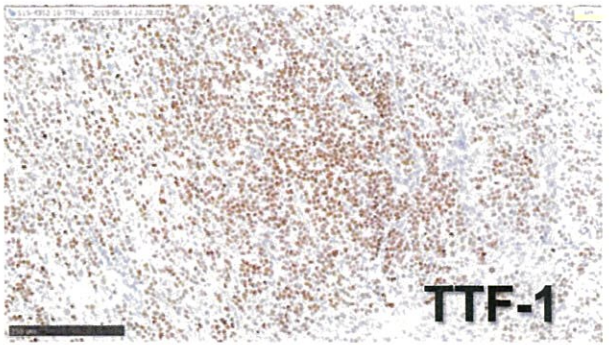
典型的な胃癌（MSI）

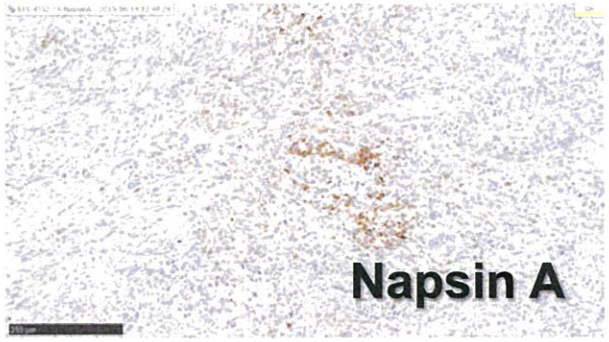
【ゲノム診断】

- 臨床診断：原発性胃がん、肺腺がんの既往
- ゲノム解析（エクソーム）：**hypermutator**
- **Signature**：肺がんの可能性
- 免疫染色：肺腺がんマーカー陽性
- 腫瘍特異的変異：既往の肺腺がんと類似

【胃癌の病理組織像】







がんの染色体不安定性

【正常細胞】

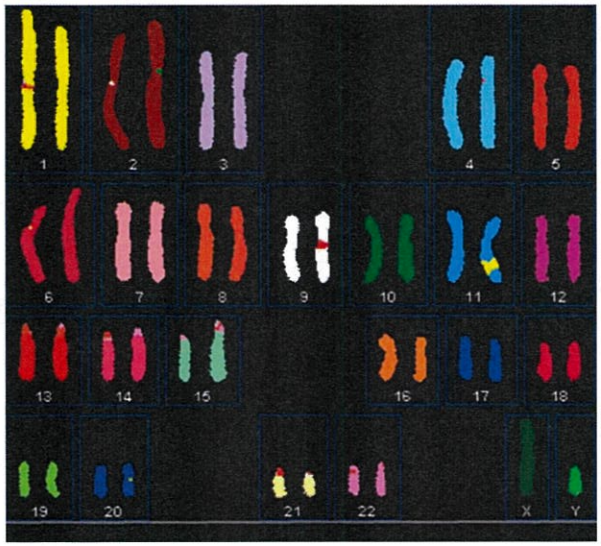


Figure 1.11b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

【がん細胞】

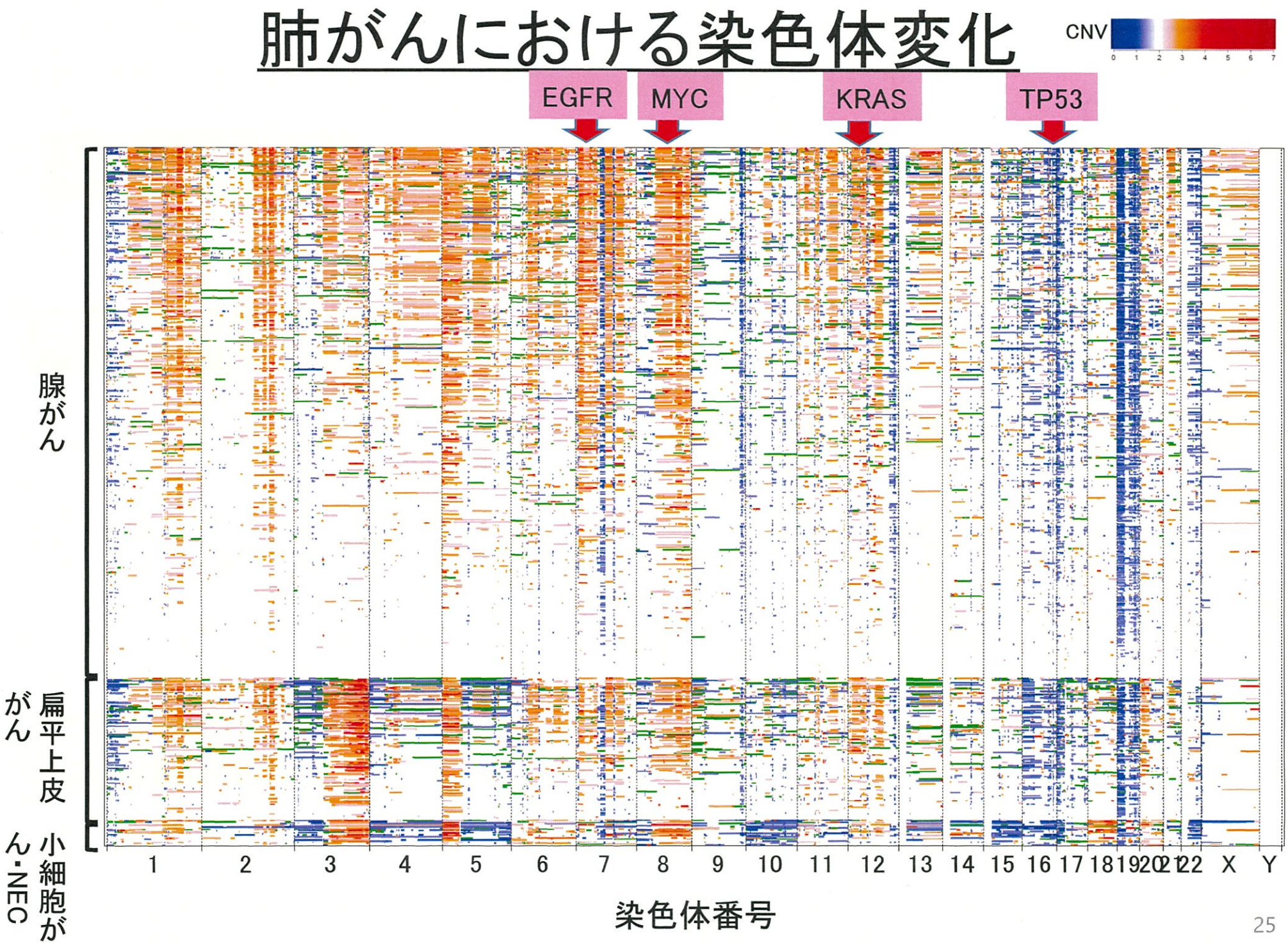


Figure 1.11c The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

（Weinberg, R.A., The Biology of Cancerより引用）

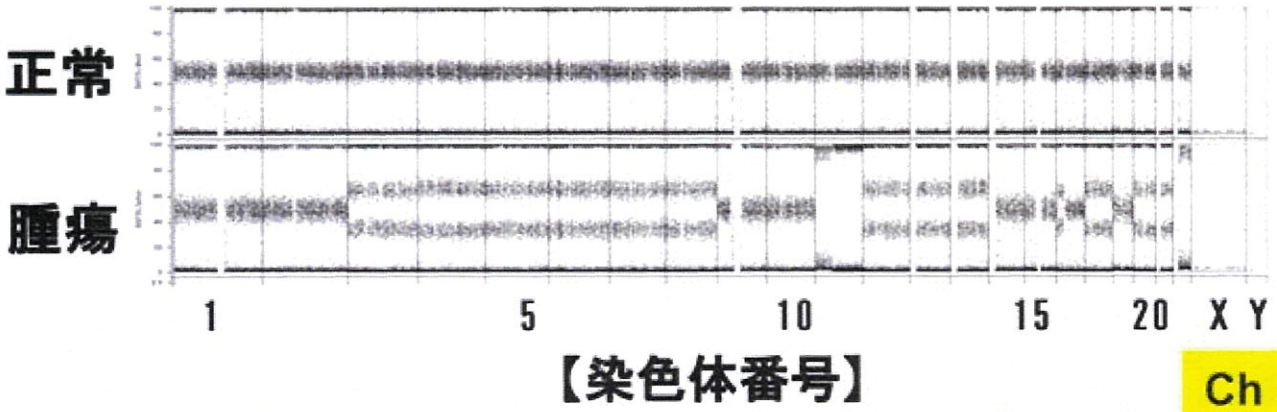
24

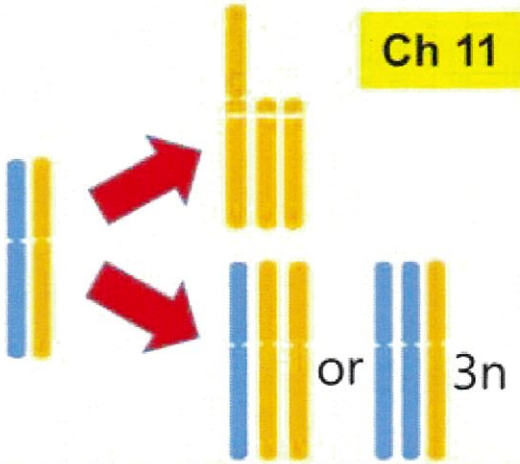
肺がんにおける染色体変化



ゲノム・染色体不安定性
（全ゲノム解析と他の方法との比較）

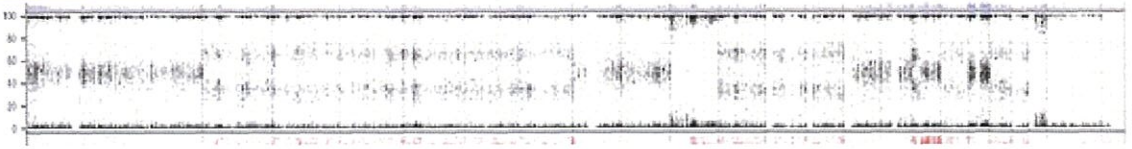
全ゲノム解析



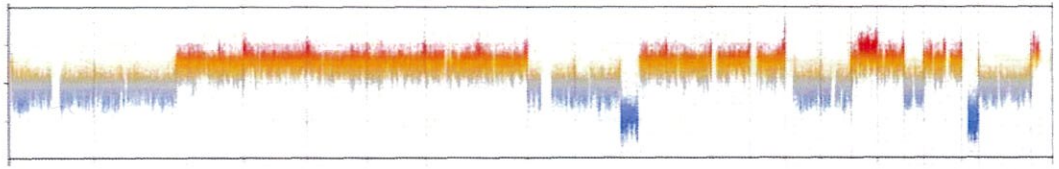


Ch 3～8, 12～14,17,18, 20～22

全エクソーム解析



アレイCGH解析



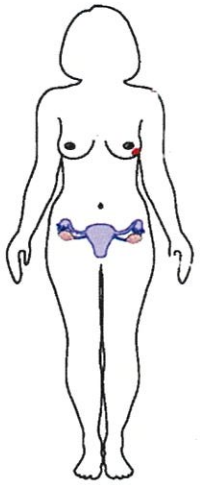
全ゲノム解析の手法

Short-read
or
Long-read

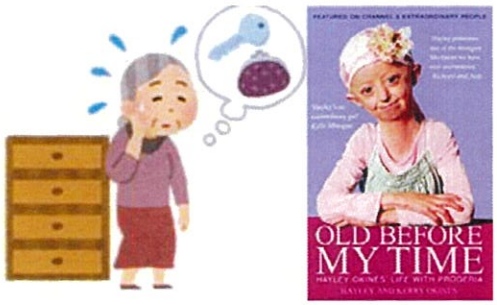
プロジェクトHOPEの経験

- 生殖細胞系列変化 -

生殖細胞系列の解析



- 遺伝性腫瘍症候群（優性25疾患） ⇒ 1.0%
- 遺伝性腫瘍症候群関連遺伝子変化（優性25疾患）＆ 確定診断なし ⇒ 8.1%
- 非がん性遺伝病（優性10疾患） ⇒ 0.3%



- 単一遺伝子劣性遺伝病（2277疾患）
  - 遺伝性アルツハイマー病易罹患性 ⇒ 高リスク 1%、保因者 15%
  - 遺伝性早老症 ⇒ 発病 0%、保因者 0.3%

予測医療
発症前診断、予防的治療、早期発見、早期治療

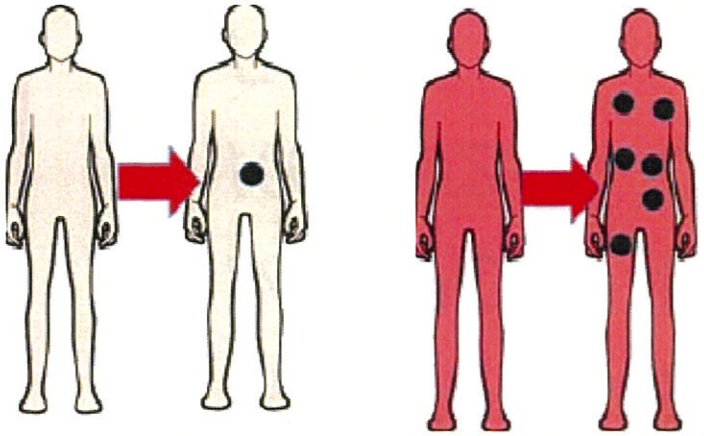
遺伝性腫瘍症候群

リ・フラウメニ症候群（*TP53*生殖細胞系列変異）

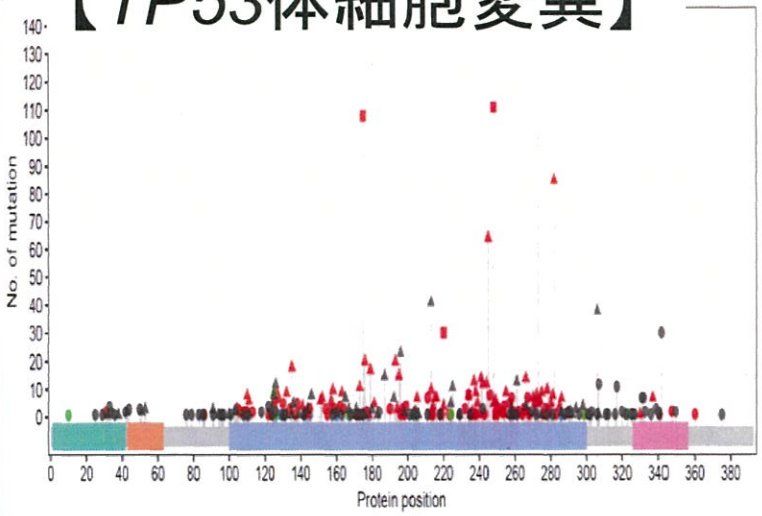
重要

日本国民標準ゲノムDBの整備

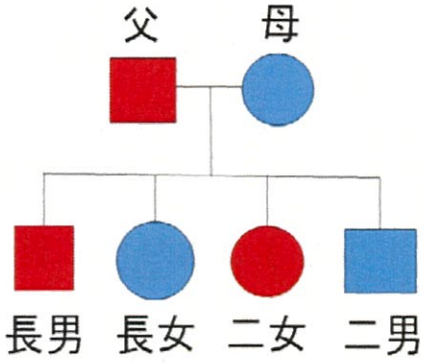
【一般腫瘍】【遺伝性腫瘍】



【*TP53*体細胞変異】



【優性遺伝】



【TP53変異】（HOPE 1,685症例）

p.E11Q 17例
p.V31I 29例

↓

IARC p53 DB 病的変異

【*TP53*遺伝子多型】

変異	HOPE	東北	京都	欧米
E11Q	1.0%	不明	0.4%	0.003%
V31I	1.7%	0.7%	0.5%	0.003%



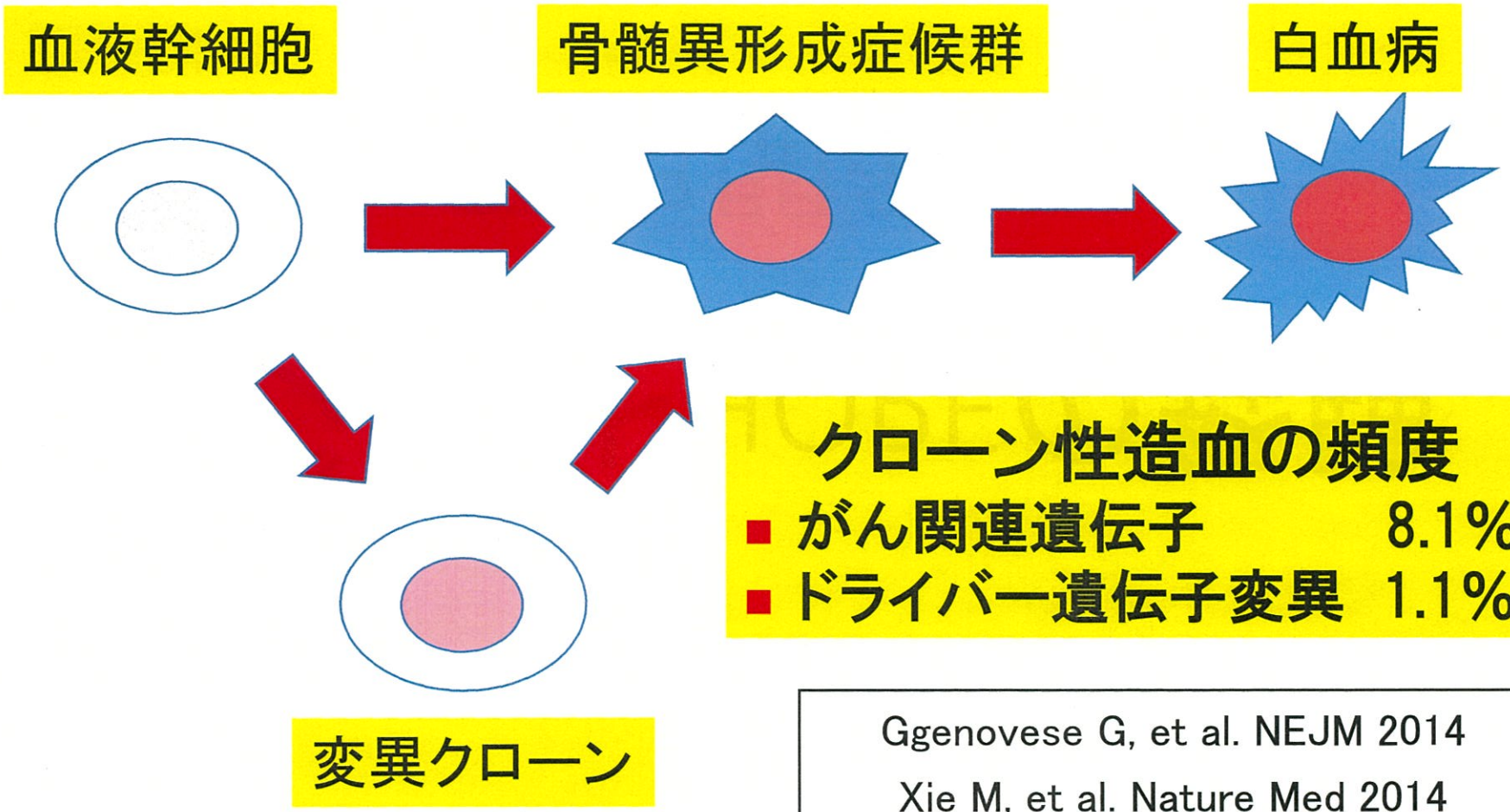
非がん性遺伝病（二次的所見）

- 対象：**34遺伝子、10疾患**（米国臨床遺伝学会推奨）
- 頻度：**11 / 4046症例 (0.3%)**
- 内訳：

MYH7	肥大型心筋症 (3例)	突然死のリスク
MYBPC3	肥大型心筋症（1例）	
KCNH2	QT延長症候群 (1例)	
FBN1	マルファン症候群 (1例)	
TNNT2	心筋症 (1例)	
GLA	Fabry症候群 (1例)	
LDLR	家族性高コレステロール血症 (3例)	

30

クローン性造血
(Clonal Hematopoiesis)



クローン性造血の頻度

- がん関連遺伝子　8.1%
- ドライバー遺伝子変異　1.1%

Ggenovese G, et al. NEJM 2014

Xie M, et al. Nature Med 2014

プロジェクトHOPEの経験

- 研究開発 -

融合遺伝子の検出

- SCC-Fusion V.1
  - 完全既知融合遺伝子 491種 ⇒ 全例の1.8%に検出
- SCC-Fusion V.3
  - ALK, RET, ROS1, NTRK関連 新規パートナー検出法（5’/3’ imbalance assay）
  - 約4,000症例より融合遺伝子未検出 30症例を選択
  - 19症例（63%）で新規融合遺伝子を検出
  - 現パネル等では薬剤有効症例 0.5%を見落とす？
- 全ゲノム解析による新規融合遺伝子検出を期待

（Kamada, et al. 日本癌学会 2019）

全ゲノム解析の効果予測

体細胞系列

- ドライバー変化 72%
- 分子標的薬選択 11%
- TMB: 0 – 751 Hypermutator 5.4%
- Signature解析
- Clonal hematopoiesis 8.1%
- ゲノム構造異常 遺伝子間・転写調節・イントロン変化

患者と がん組織の解析



生殖細胞系列

- 遺伝性腫瘍症候群 1.0%
- 遺伝性腫瘍関連 遺伝子変化 8.1%
- 非腫瘍性優性遺伝病 0.3%（ACMG推奨10疾患）
- 非腫瘍性劣性遺伝病 保因者 2277疾患検討中
- 薬物代謝酵素多型 10%程度

全ゲノム解析等の推進に関する技術的課題

1. 新鮮凍結組織推奨（Fresh Frozen）

⇒手術標本。収集の難易度はFFPEより遙かに高い

⇒静岡がんセンター 1000症例/年 ⇒ 60施設以上

2. 測定精度の低下（Coverage, Depths）

⇒パネル 1000x、エクソーム 150x、全ゲノム 100x

3. 労力・時間・費用

⇒800症例/NGS/10億円（定価）/人/年 x 38組 x 5年間

4. 解析技術高度化

⇒スーパーコンピュータ、AI

がん全ゲノム解析等の推進

- 具体的な進め方（たたき台）-

がん全ゲノム解析等の推進（1）

1. **既存全ゲノム解析の情報収集**
2. **パイロットスタディ（2019年度開始、2～3年間）**
    1. 固形がん（1～2万症例）
        1. 解析終了後FFサンプルの再解析
        2. 保存新鮮凍結腫瘍組織（臨床情報含む）
        3. バイオプシー、FFPE？
        4. リキッドバイオプシーなど
    2. 血液系悪性腫瘍
    3. 生殖細胞系列のみ
        1. 遺伝性腫瘍症候群コホート
        2. 東北メディカルメガバンクなど

がん全ゲノム解析等の推進(2)

3. 試料採取ネットワーク構築

1. Fresh Frozenで年間3万症例(500症例 X 60施設？)
2. 体制整備に最低2年間
3. 連携体制：手術室、病理、個人情報管理、倫理審査委員会、同意取得、遺伝カウンセリング、他
4. 400名以上の医療スタッフが参加(静岡がんセンター)

4. がん全ゲノム解析センター

1. NGS、血液40x、腫瘍100x
2. 800症例/NGS/10億円/人/年 x 38組 x 3～5年間
3. 技術者 30名以上(Genomics England 250名)
4. 解析システム・データ統括

がん全ゲノム解析等の推進（3）

5. 臨床データとの突合・臨床応用

1. 試料採取ネットワークの医療機関
2. 診療への応用

6. 研究開発

1. データの利用システム

7. 生命倫理

1. データの利用に関する取り決め（患者同意）
2. 生殖細胞系列解析による二次所見への対応（試料採取ネットワーク医療機関）

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年10月16日	4-1

がんの全ゲノム解析
『希少がん』

国立がん研究センター希少がんセンター
国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
川井　章

希少がんの定義

定量的定義

- 罹患率（発生率）が人口10万人当たり6例未満

定性的定義

- 数が少ないが故に、診療・受療上の課題が他のがんに比べて大きい

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」
（2015年3月～8月）



『狭義の希少がん』

臨床病理学的に**従来から一つの疾患として認識**されているがんであって、その発生頻度がまれなもの

『希少サブタイプ』

従来、臨床病理学的に一つの疾患として認識されていたがんの中から、共通した**分子異常によって新たに括られた**希少な疾患群

Cancer Science 109:1731-1737,2018.

診療実態から見た“希少がん”

“Type I”

Rare Cancer in common disease

腫瘍**以外**の疾患が多数を占める診療科における希少がん

例：肉腫,眼腫瘍,悪性黒色腫など

- ✓ 医師は“がん”に**unfamiliar**
- ✓ がんが疑われれば専門医への紹介が比較的行われやすい



「・・・これはうちでは**診ることができません**。専門の先生に診てもらってください。」

・・・集約化が有効？

＝『狭義の希少がん』

“Type II”

Rare Cancer in common cancer

腫瘍性疾患が多数を占める診療科における希少がん

例：GIST,小腸がん, **希少サブタイプ**など

- ✓ 医師は“がん”に**familiar**
- ✓ Common cancerに準じた治療（sub-optimal）が行われやすい

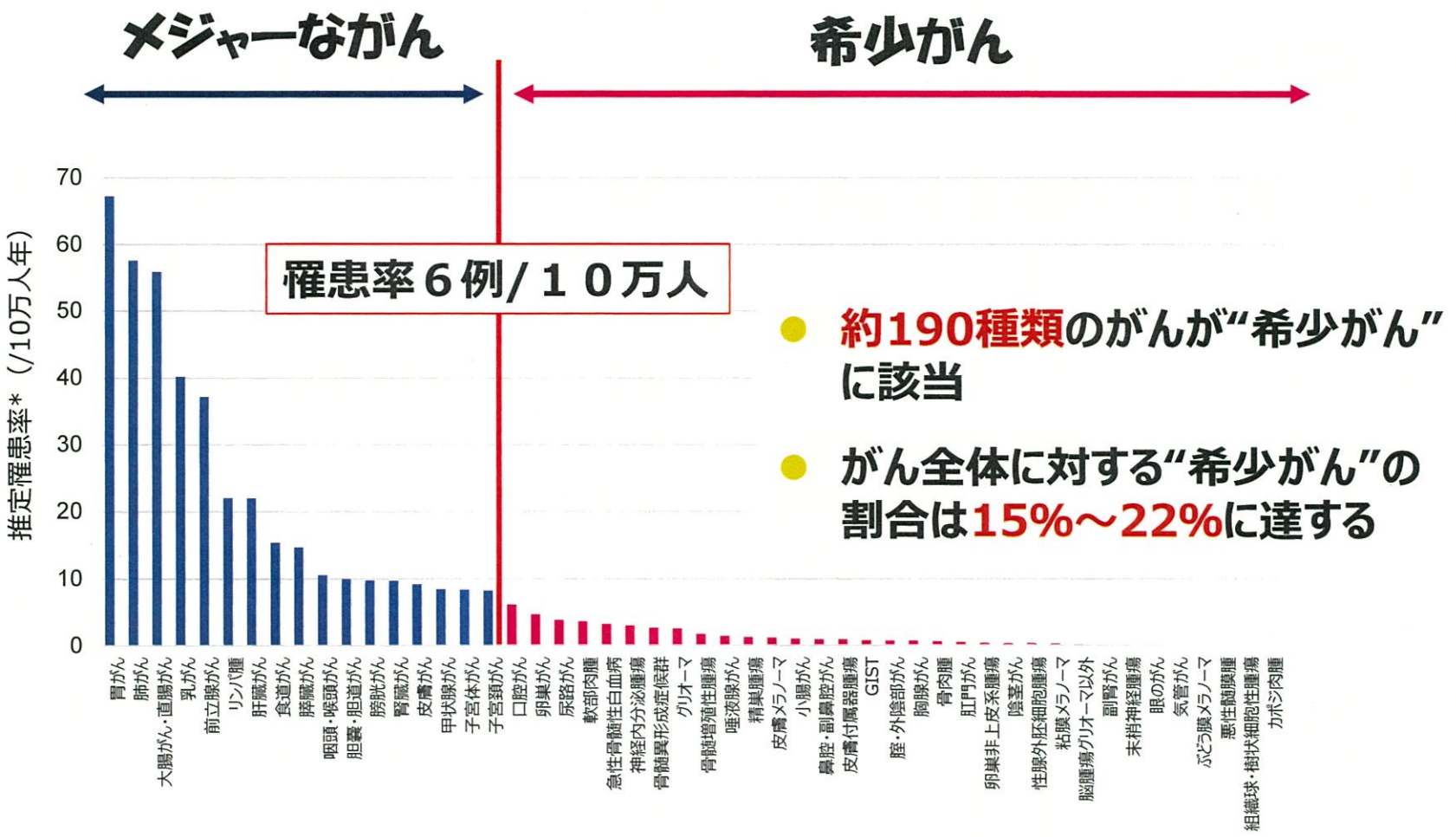


「・・・手術はできそうです。とりあえず、同じ臓器の**類似の病気に準じて**治療しましょう。」

・・・ガイドラインが有効？

＝『狭義の希少がん』
＋『希少サブタイプ』

希少がん（狭義）



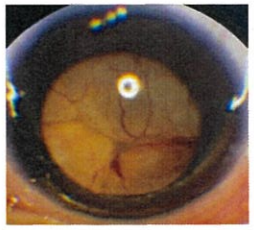
- **約190種類**のがんが“希少がん”に該当
- がん全体に対する“希少がん”の割合は**15%～22%**に達する

＊ 院内がん登録（2008～11）より推定した全国推定罹患率

希少がんの種類

診断・組織名（約190種類）

部位・組織名	（/10万人年）	部位・組織名	（/10万人年）
末梢神経・脳神経のグリオーマ	0.01	骨肉腫	0.59
中耳の上皮性腫瘍	0.03	GIST	0.72
悪性髄膜腫	0.04	悪性中皮腫	0.75
ぶどう膜のメラノーマ	0.05	小腸の上皮性腫瘍	0.98
末梢神経・脳神経の非グリオーマ	0.07	皮膚メラノーマ	1.13
眼と付属器の上皮性腫瘍	0.07	神経内分泌細胞腫瘍	2.97
卵巣の非上皮性腫瘍	0.33	軟部肉腫	3.60
肛門の上皮性腫瘍	0.46	腎盂・尿管・尿道の上皮性腫瘍	3.80



網膜芽細胞腫



脂肪肉腫



メラノーマ

Type I & Type II

希少がん医療の課題

- 経験の不足
- 教育・訓練の不足
- 不適切な診断・治療
- 情報の不足
- 臨床研究の不足
- 基礎研究の不足

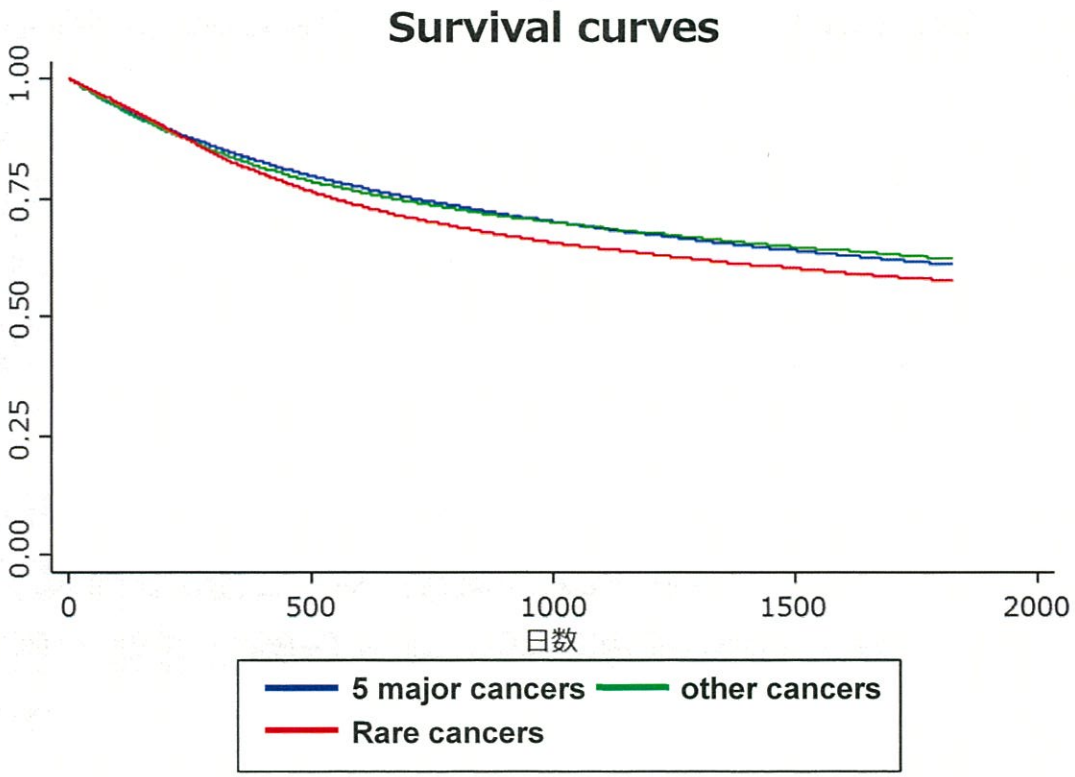
希少がん医療における不足・不適切

5-year relative survival

- All common cancers **63.4%**
  (95% CI 63.3 to 63.4)
- All rare cancers **48.5%**
  (95%CI 48.4 to 48.6)

Lancet Oncol. 18:1022-39,2017.

希少がんの治療成績は不良



T. Higashi "The Committee on Medical Care and Social Support for Rare Cancers" (2015)

がんゲノム解析

ゲノム解析によりわかること

- 遺伝子異常の同定 ⇒ 腫瘍発生に関与する分子経路異常の探索
- 治療標的となりうる遺伝子異常の同定 ⇒ 治療法の開発
- ゲノム異常の同定 ⇒ 発がん要因の解明と予防法の開発

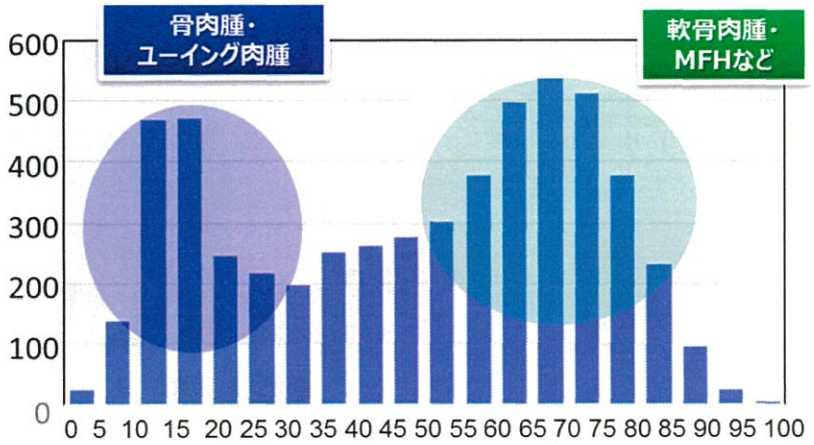
希少がんにおいてはさらに、「**希少がんは、なぜ希少なのか？**」

- 非常に起こりにくいゲノム異常が原因となっている？
- 非常に数が少ない細胞が標的となっている？
- 発がん要因への暴露の差？

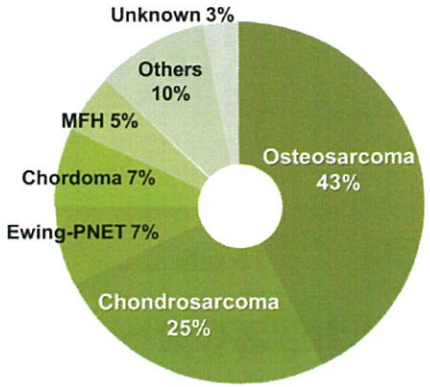
第2回希少がん対策専門部会.資料６.柴田委員 (2016.12.9.)より

希少がんの全ゲノム解析例　軟骨肉腫・ユーイング肉腫

悪性骨腫瘍の発症年齢



全国骨・軟部腫瘍登録一覧表（2006-15）

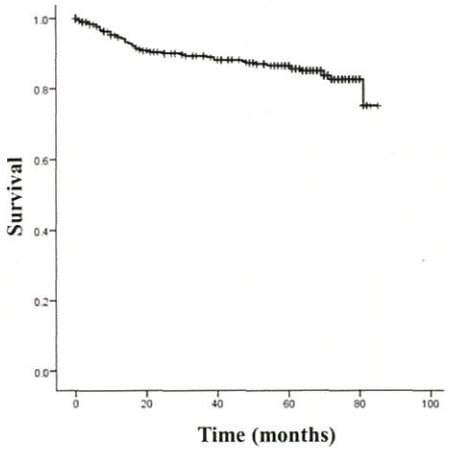


悪性骨腫瘍の組織型

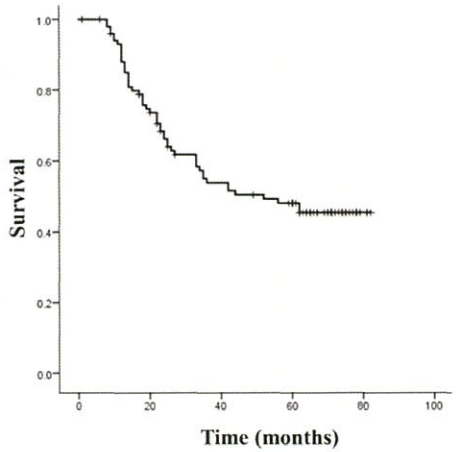
国内における発生数/年

診断名	2012	2013	2014	2015
骨肉腫	171	207	166	200
軟骨肉腫	138	104	119	132
ユーイング肉腫	26	27	30	44

全国骨・軟部腫瘍登録一覧表より



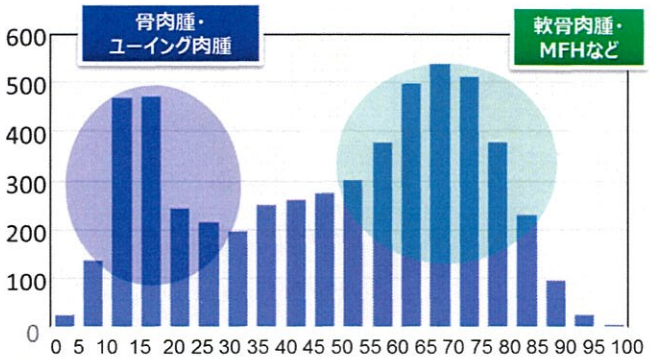
軟骨肉腫
(n=323)



ユーイング肉腫
(n=102)

軟骨肉腫の全ゲノム解析

悪性骨腫瘍の発症年齢



全国骨・軟部腫瘍登録一覧表（2006-15）

Research

Unique mutation portraits and frequent *COL2A1* gene alteration in chondrosarcoma

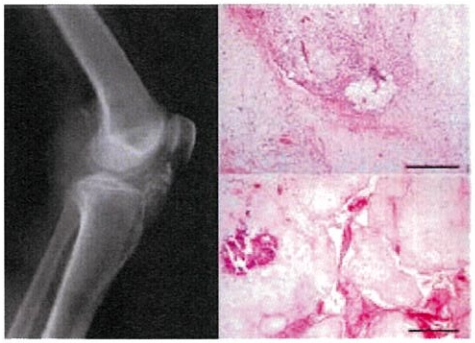
Yasushi Totoki,[1] Akihiko Yoshida,[2] Fumie Hosoda,[1] Hiromi Nakamura,[1] Natsuko Hama,[1] Koichi Ogura,[3] Aki Yoshida,[4] Tomohiro Fujiwara,[3] Yasuhito Arai,[1] Junya Toguchida,[5] Hitoshi Tsuda,[2] Satoru Miyano,[6] Akira Kawai,[3] and Tatsuhiro Shibata[1]

[1]Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan; [2]Division of Pathology and Clinical Laboratories, [3]Division of Musculoskeletal Oncology, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan; [4]Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, 700-8558, Japan; [5]Department of Tissue Regeneration, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, 606-8507, Japan; [6]Laboratory of DNA Informatics Analysis, Human Genome Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Minato-ku, Tokyo, 108-8639, Japan

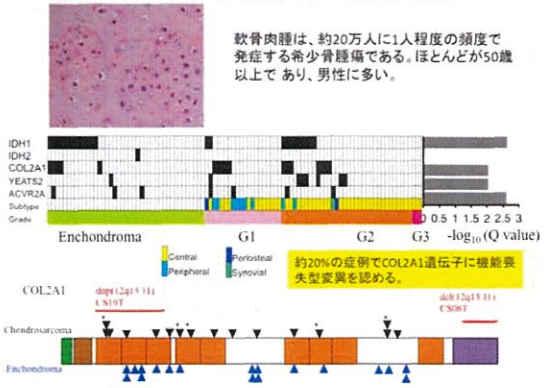
Totoki Y, *et al.* Genome Res. 24; 1411-20. 2014.

● **10症例の軟骨肉腫検体の全ゲノム解析を行い、体細胞ゲノム異常の包括的な同定を行った。** 国内数施設による研究

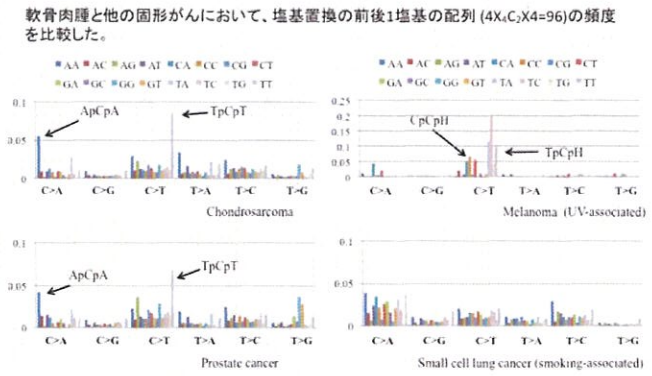
軟骨肉腫



軟骨肉腫全ゲノム解析による新規ドライバー遺伝子の同定



軟骨肉腫全ゲノム解析による新たなゲノム変異相似性の発見

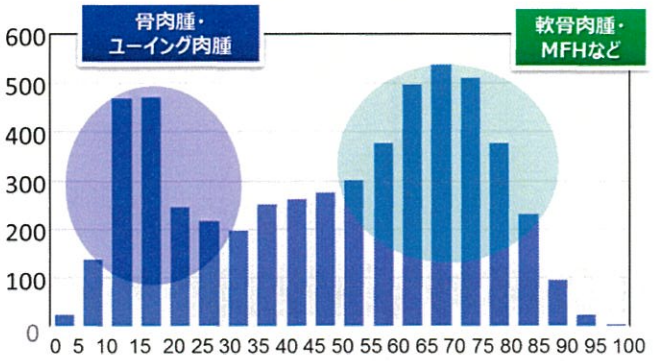


● **約20%の症例で、軟骨細胞の分化に重要な働きをしているCOL2A1遺伝子のゲノム異常を認めた。**

● **軟骨肉腫における体細胞変異のパターンは、悪性黒色腫や肺がんとは異なり、前立腺がんと強い相似性を示した。**

ユーイング肉腫の全ゲノム解析

悪性骨腫瘍の発症年齢



全国骨・軟部腫瘍登録一覧表（2006-15）

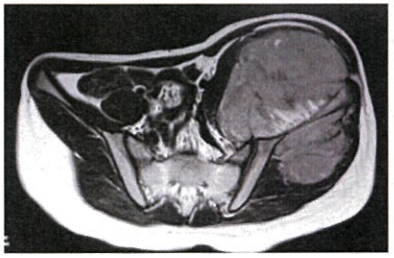
Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors

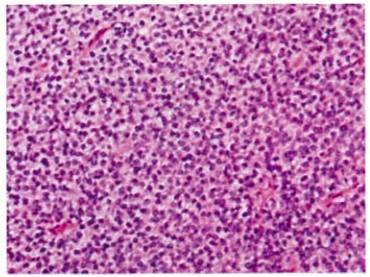
Nathaniel D Anderson[1,2], Richard de Borja[#1], Matthew D Young[#3], Fabio Fuligni[#1], Andrej Rosic[1], Nicola D Roberts[3], Simon Hajjar[1,**], Mehdi Layeghifard[1], Ana Novokmet[1,**], Paul E Kowalski[1], Matthew Anaka[1], Scott Davidson[4], Mehdi Zarrei[5], Badr Id Said[1], L. Christine Schreiner[1], Remi Marchand[1], Joseph Sitter[1], Nalan Gogkoz[6], Ledia Brunga[1], Garrett T Graham[7], Anthony Fullam[3], Nischalan Pillay[8,9], Jeffrey A Toretsky[7], Akihiko Yoshida[10], Tatsuhiro Shibata[11,12], Markus Metzler[13], Gino R Somers[2,14], Stephen W Scherer[1,5,15,16], Adrienne M Flanagan[9,10], Peter J Campbell[3,17], Joshua D Schiffman[18], Mary Shago[2,4], Ludmil B Alexandrov[19], Jay S Wunder[20,21], Irene L Andrulis[6,15], David Malkin[1,22,23,*], Sam Behjati[3,24,*], and Adam Shlien[1,2,4,*]

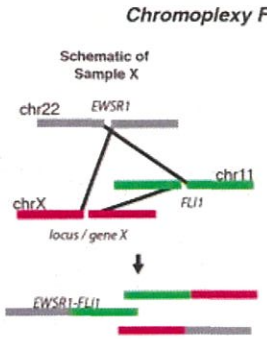
Anderson ND, *et al.* Science. Aug; 361 (6405). 2018.

- **50症例のユーイング肉腫検体の全ゲノム解析を行い、染色体構造異常ならびに体細胞変異を同定した。** 国際共同研究

ユーイング肉腫



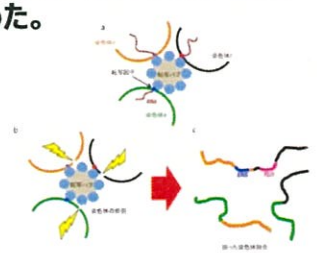




Chromoplexyの1例

- **40%以上のユーイング肉腫症例において、連環染色体断裂融合（Chromoplexy)によってEWS-FLI1等の融合遺伝子が形成されている。**

- **連環染色体断裂融合によって発症したユーイング肉腫は、その他のものに比べて有意に予後不良であった。**
- **原発巣と再発腫瘍の全ゲノム解析の結果、ユーイング肉腫における再発腫瘍は、非常に早期から存在し、原発巣から枝分かれして進化を遂げていることが明らかとなった。**



Chromoplexy発症機序のモデル

希少がんの全ゲノム解析

- 臨床上の課題
  （患者数、予後不良、標準治療の有無）
- 生物学的・疫学的特徴
  （発がん機序、人種差、予防）
- 研究の実績
- 検体収集の可能性
  （既存試料の有無、発生数）
- 共同研究体制の有無

軟骨肉腫	ユーイング肉腫
国内数施設	国際共同研究
10症例	50症例
腫瘍・正常ペア	腫瘍・正常ペア
他の腫瘍	原発巣と再発腫瘍
Totoki Y, *et al.* Genome Res. 24; 1411-20. 2014.	Anderson ND, *et al.* Science. Aug; 361 (6405). 2018.

希少がん全ゲノム解析の候補（案）

がん種(大分類)	がん種名	全国の年間予想発生数	国内におけるゲノム共同研究体制の有無	疫学的特長	標準治療(薬物療法)	解析可能な凡その数
軟部肉腫	全体	4000	有①			1000
	粘液線維肉腫	200	有①			100
	類上皮肉腫	30	有①		なし	20
	血管肉腫	60	有①			30
	類上皮血管内皮腫	100	有①		なし	20
	Solitary fibrous tumor	300	有①		なし	40
	線維形成性小細胞腫瘍/DSRCT	50	有①		なし	20
	胞巣状軟部肉腫	30	有①		なし	20
	明細胞肉腫	30	有①		なし	20
	CIC-rearranged sarcoma	不明	有①		なし	10
	BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcor	不明	有①		なし	10
	SMARCA4-deficient thoracic sarcoma	不明	有①		なし	10
	血管周囲類上皮細胞腫瘍 PEComa	不明	有①		なし	30
	デスモイド	200	有①			100
	内膜肉腫	不明	無		なし	5
	子宮内膜間質肉腫(ESS)	100	無			10
	GIST	2000	有②			200
骨の肉腫	全体	700	有①			200
	骨肉腫	250	有①			100
	軟骨肉腫(含亜型)	120	有①		なし	40
	脊索腫	40	有①		なし	30
成人グリオーマ						
	膠芽腫	2000	有③			
	Grade III 悪性神経膠腫	2000	有③			
	Grade II 神経膠腫	1000	有③			
希少な頭頸部悪性腫瘍						
	唾液腺導管癌	500	有④			
	上咽頭癌	500	無	日本人に多い		
	頭頸部粘膜悪性黒色腫	30	無			
	唾液腺癌(含腺様嚢胞癌)	1000	無			
希少な胸部悪性腫瘍						
	胸腺がん	500	無			
	浸潤性胸腺腫	不明	無			
	胸膜中皮腫	1200	無			
希少な腹部悪性腫瘍						
	腹膜中皮腫	100	無		なし	
	神経内分泌癌	500	有⑤			
	十二指腸乳頭部癌	2500	有⑤			
	直腸原発神経内分泌腫瘍	4000	無	日本人に多い		
	小腸腺癌	300	無			
	NUT midline carcinoma	不明	無		なし	
	職業性胆管癌	5	なし			
希少な泌尿器・後腹膜腫瘍						
	精巣腫瘍	100	無			
	副腎癌	300	無			
	尿膜管癌	300	無			
	集合管(ベリニ管)癌	50	無			
	肉腫様腎癌	50	無			
希少な皮膚悪性腫瘍						
	末端黒子型黒色腫	1800	無	日本人に多い		
	乳房外Paget病	1000	無	日本人に多い		
	皮膚付属器腺がん	不明	無	日本人に多い		
	メルケル細胞がん	100	無	近年増加		
希少な血液腫瘍						
	骨髄異形成症候群	5000	有⑥			
	急性リンパ芽球性白血病	2000	無			
	成人T細胞白血病	1000	有⑥			
	節外性NK/T細胞リンパ腫	600	有⑥			
小児がん	全体	2500	有⑦			
	小児造血器腫瘍	1000	有⑦			
	小児固形腫瘍(脳腫瘍以外)	1000	有⑦			
	小児脳腫瘍	500	有⑦			
	網膜芽細胞腫	70	無			60

希少がん全ゲノム解析の規模感

軟部肉腫全体　～1,000

骨の肉腫全体　～200

個々の肉腫　10～100

・・・・

網膜芽細胞腫　～60

① 骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム
② GIST研究会
③ JCOG脳腫瘍グループ(NCCRI)
④ 唾液腺導管癌多施設共同研究会
⑤ AMED関連共同研究
⑥ 国がん・がん研・京大など
⑦ JCCG

国立がん研究センター
希少がんセンター

多施設共同研究体制の整備



第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年10月16日	4-2

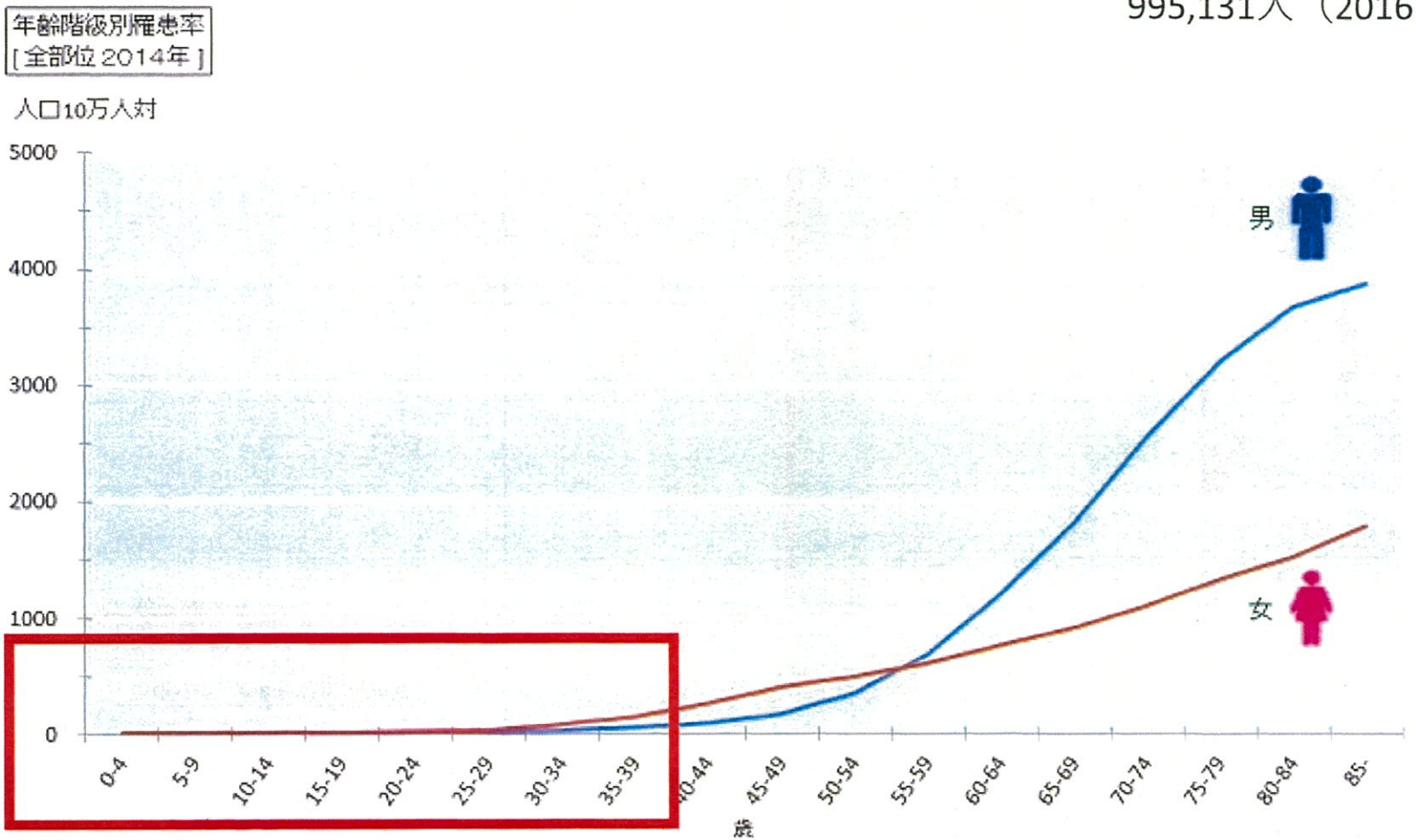
小児がんについて

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
村松秀城

令和元年10月16日（水）10:00～13:00
@全国都市会館　３階　第1会議室

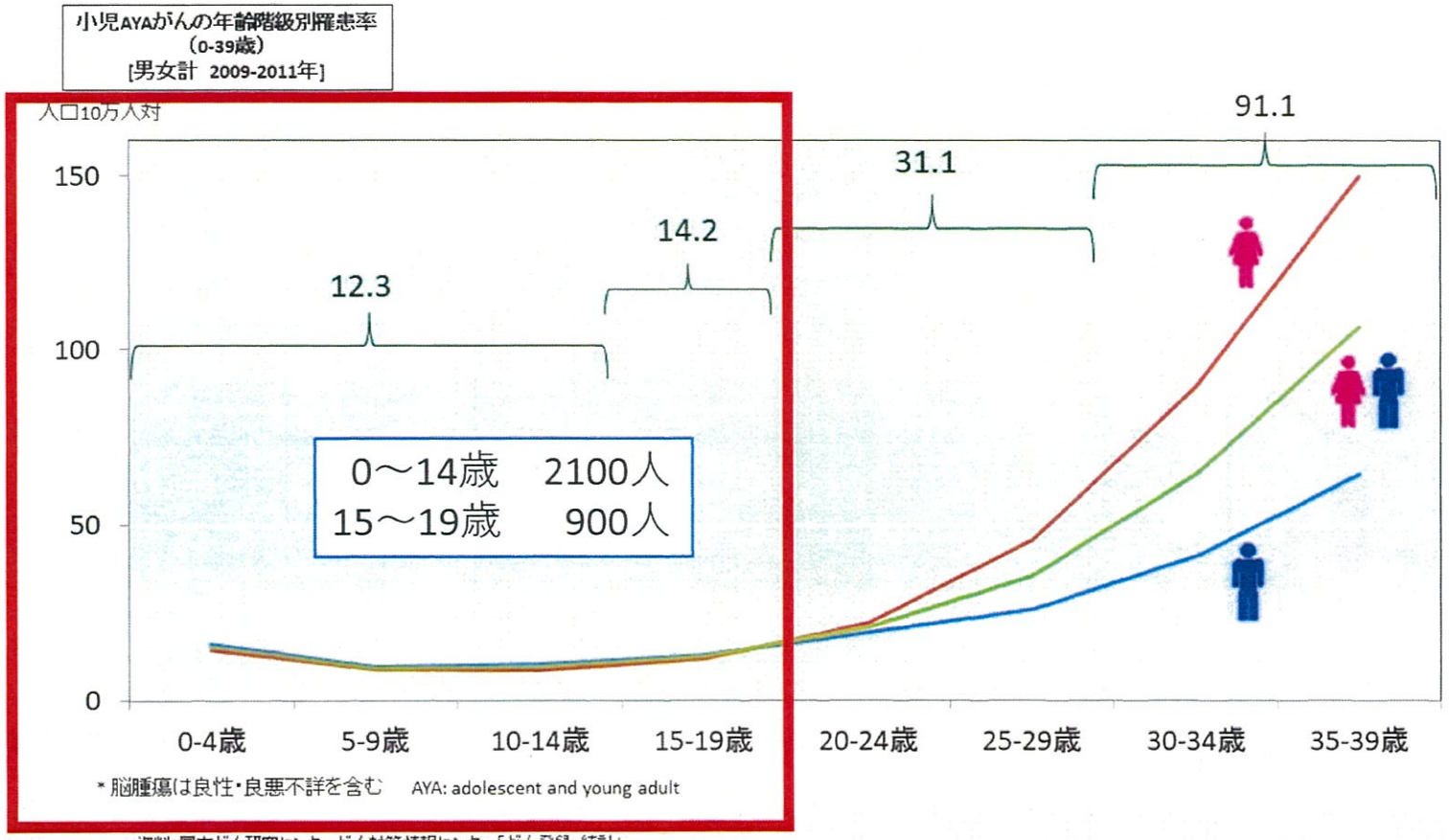
全年齢でのがん罹患数
およそ１００万人/年

995,131人（2016年）



資料：国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
Source: Cancer Information service, National Cancer Center, Japan

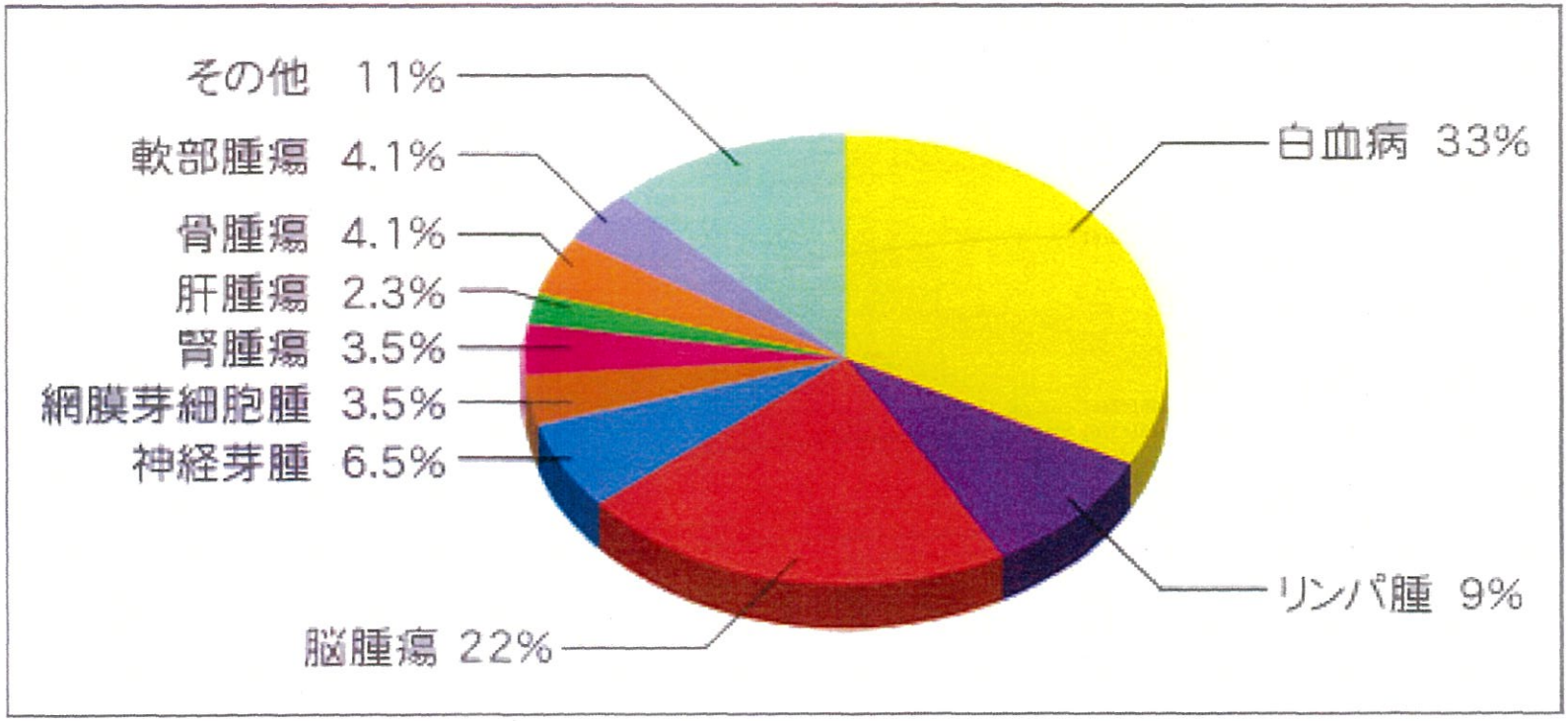
小児がん罹患数
およそ3000人/年



資料:国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
Source : Cancer Information Services, National Cancer Center , Japan

おそらく半数以上が中央診断に検体が提出されている。

小児がんは、
固形腫瘍 60%＋血液腫瘍 40%



国立がん研究センター
小児がん情報サービス ganjoho.jp

小児急性リンパ性白血病は、**層別化治療**の有効性を実証した

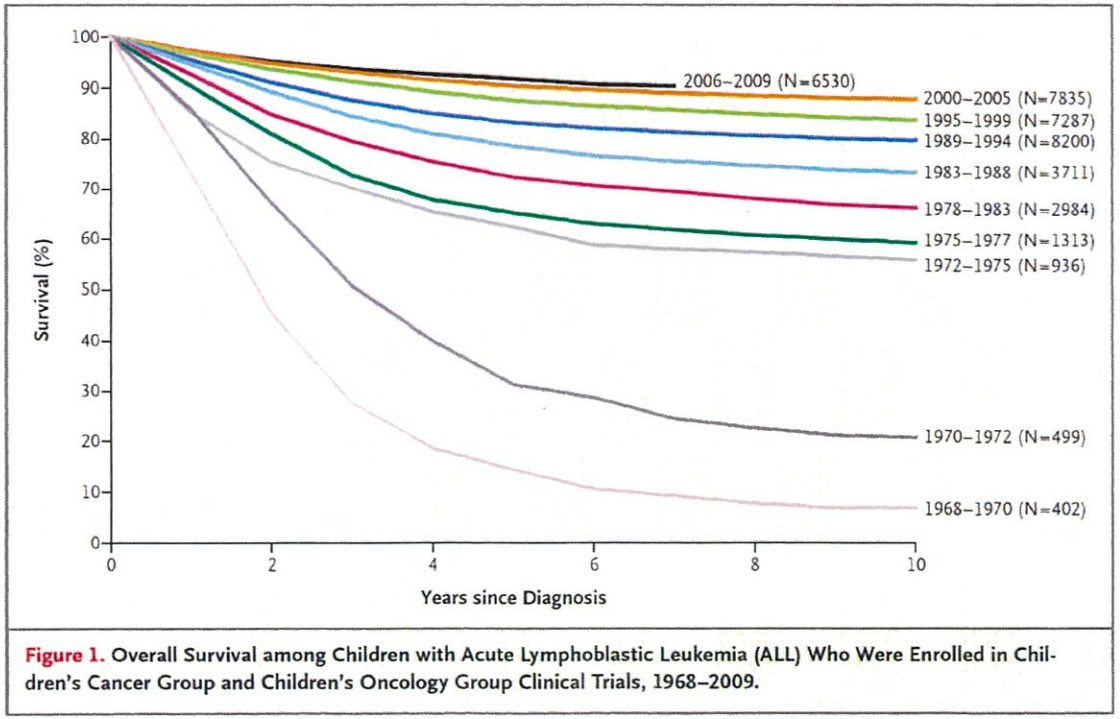
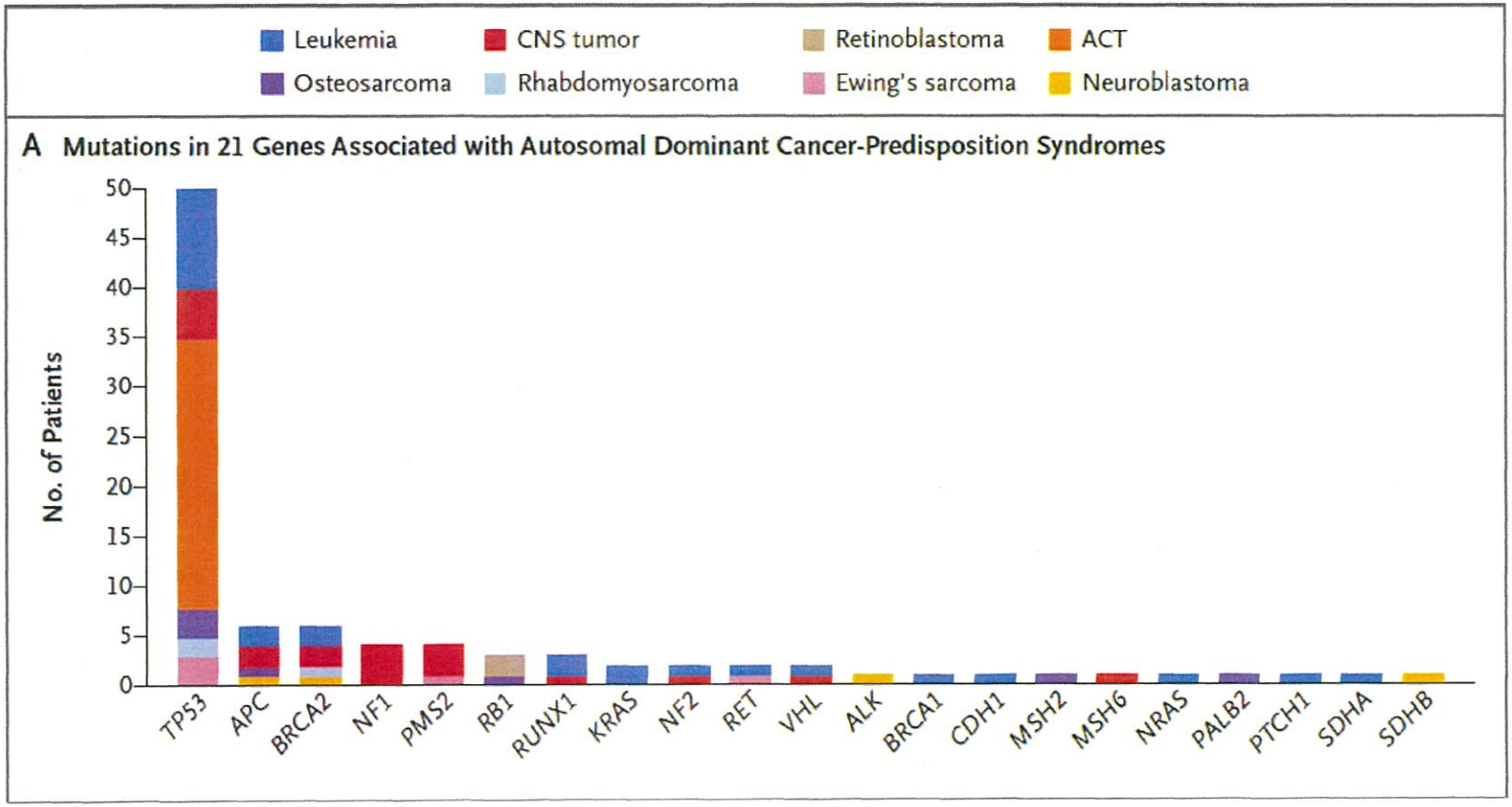


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968–2009.

N Engl J Med. 2015 Oct 15;373(16):1541-52

各種のリスク因子（遺伝子変異のタイプ・治療反応性など）に基づく
既存薬の組み合わせ・強度を工夫した**層別化治療**を行うことで、
劇的な治療成績の向上が達成しうる。

小児がんでは、
がん素因（Cancer Predisposition）に
関連する遺伝子変異が比較的多く見つかる



N Engl J Med. 2015 Dec 10;373(24):2336-2346.

小児分野における全ゲノム検査の活用



少女の希少白血病 ▶ 名大で原因遺伝子特定

ゲノム解析が命を救う

名古屋小児がん基金のイベントで、笑顔を見せる高橋舞花ちゃん（中央）＝名古屋市中村区で

村松秀城 名大小児科講師

2018年7月31日　中日新聞

4歳の少女　まれな白血病（JMML）

↓

網羅的遺伝子解析（全RNAシーケンス）

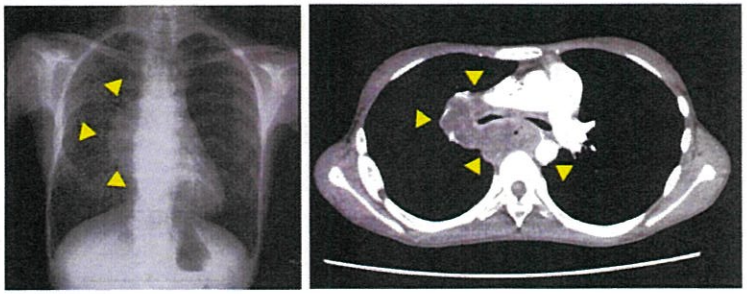
↓

事前に予想不可能な、肺がんで見られる
ALK遺伝子転座が見つかった

↓

肺がんの薬が劇的な効果を示した

村上、村松ら、Blood, 2018



15歳の少女の巨大な縦郭腫瘍

↓

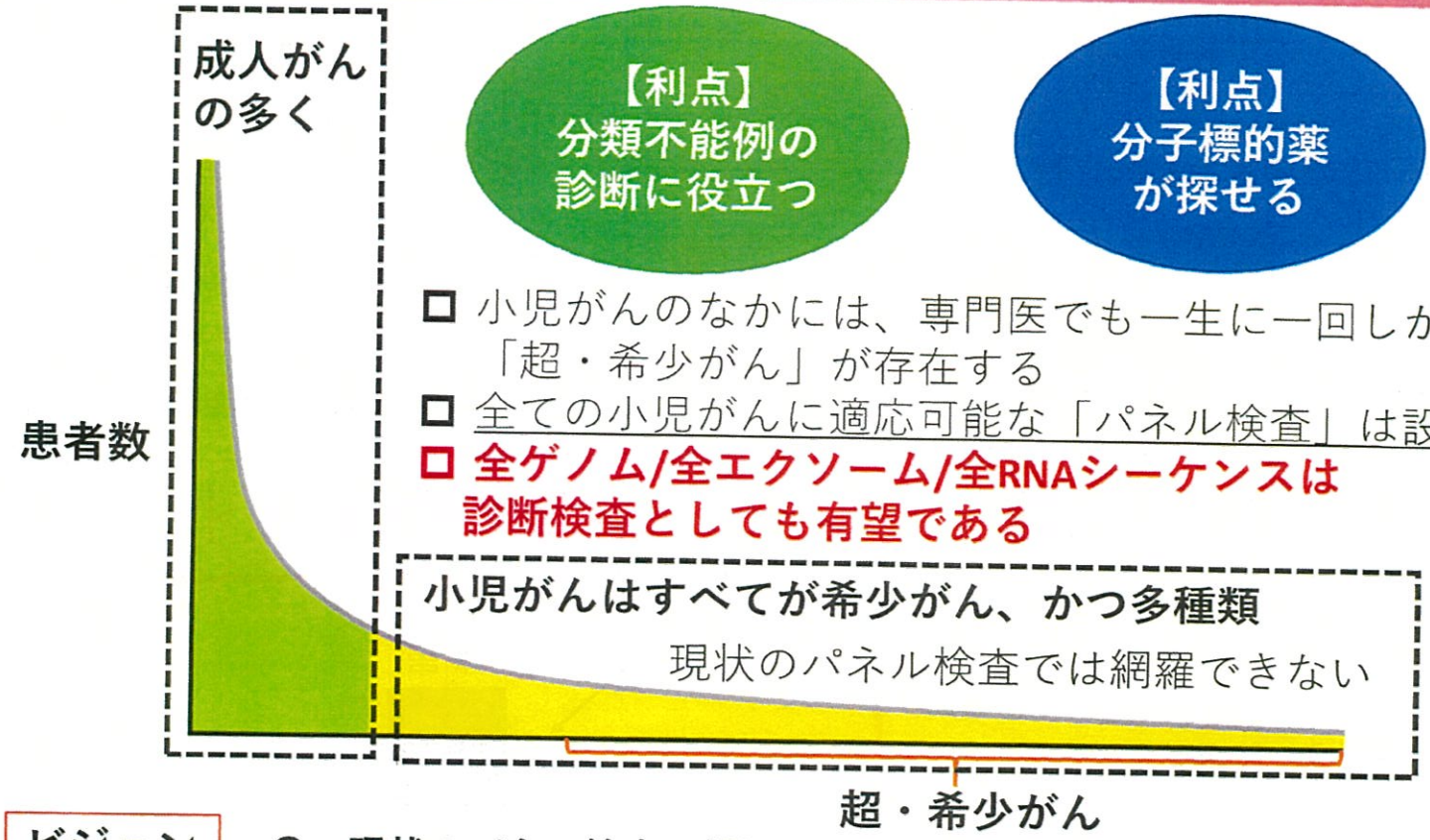
通常の方法では診断できず途方に暮れる

↓

全ゲノム解析で新規融合遺伝子
正しい診断（SMARCA4異常縦郭腫瘍）に

治療困難例や診断困難例に役立つ可能性が示唆

網羅的ゲノム解析を活用した研究の方向性



- 小児がんのなかには、専門医でも一生に一回しか出会わない「超・希少がん」が存在する
- 全ての小児がんに適応可能な「パネル検査」は設計困難
- **全ゲノム/全エクソーム/全RNAシーケンスは診断検査としても有望である**

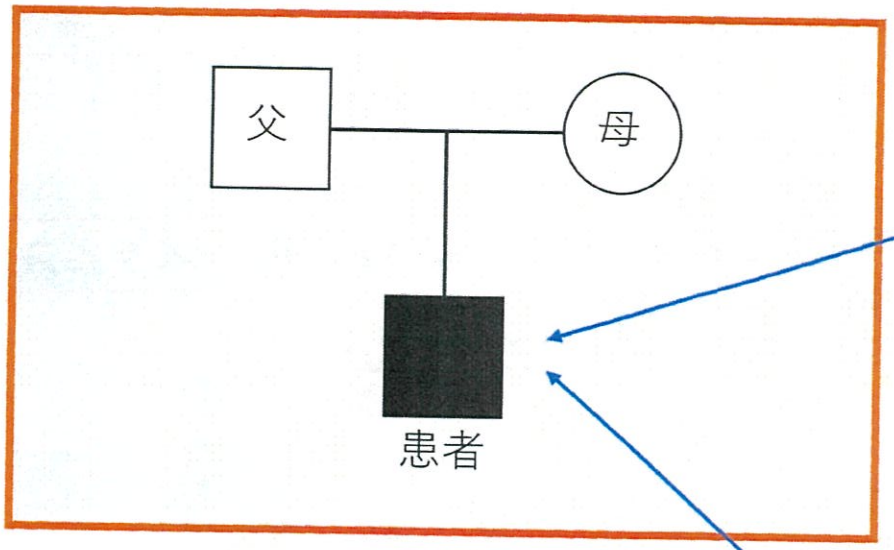
ビジョン

● **現状のパネル検査で網羅できない超・希少がんを多数含む小児がんを対象に全ゲノム解析を行い、超・希少がん患者においても、ゲノム医療の恩恵を受けられるように臨床応用を目指す。**

必要となるシステム等

●全ゲノム情報の扱いに関する**法的整備（究極の個人情報）**
●全ゲノム解析の**コストダウン**

8



経時的検体

末梢血 cfDNA （固形がん）
骨髄細胞 （血液腫瘍）

- 治療内容に関わらず、診断時・６か月後・１年後に検体収集

トリオWGS解析

末梢血（患者本人＋父＋母）

- 遺伝学的素因の解析に極めて有用（ex. IRUD)
- 先行する大規模がんゲノム解析プロジェクトでは十分に行われていない（新規性あり）

腫瘍/正常検体WGS解析

腫瘍検体	新鮮凍結検体・FFPE	（固形がん）
	末梢血・骨髄細胞	（血液腫瘍）
正常検体	末梢血	（固形がん）
	口腔粘膜・唾液	（血液腫瘍）

- 体細胞変異を正確な評価には腫瘍検体、正常検体の両者を比較する必要がある。
- 腫瘍検体については、腫瘍の多様性を評価するために、可能か限り十分なdepthを担保したデータを得ることが望ましい。

小児がんの海外先行事例：米国 St. Jude PeCan Data Portal

About St. Jude PeCan Data Portal

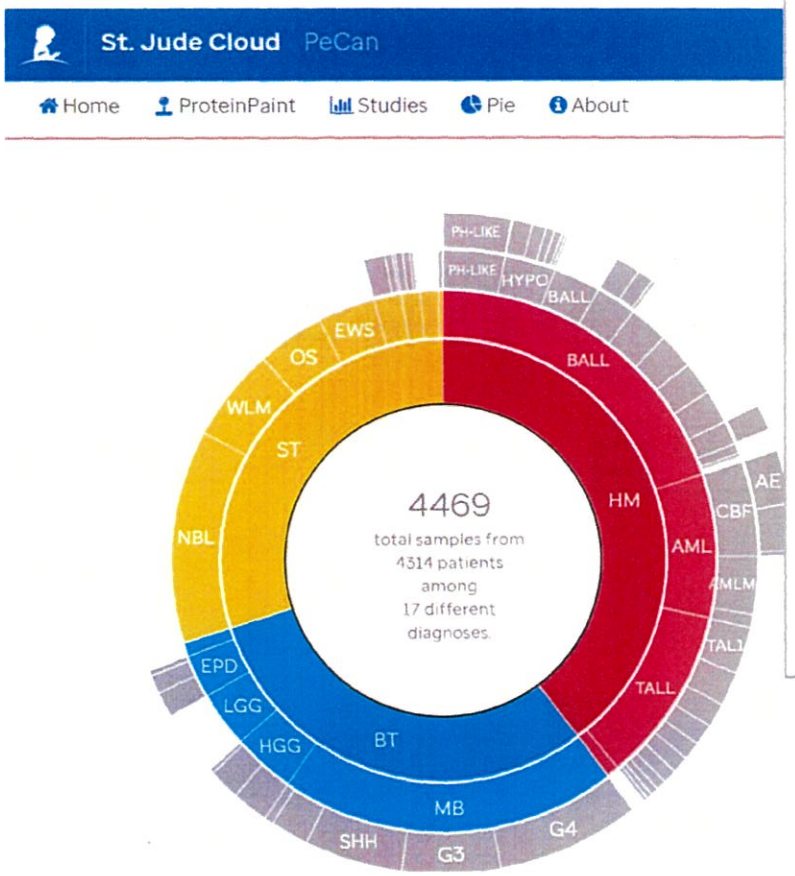
PeCan provides interactive visualizations of pediatric cancer mutations across various projects at St. Jude Children's Research Hospital and its collaborators.

- 稀な腫瘍は網羅されていない
- 分類不能例も不十分

➡やるべきことは残されている

Data Summary

SAMPLES	PATIENTS	DIAGNOSES	GENES	MUTATIONS
4,469	4,314	17	15,622	55,874



Unbiasedな小児がんの（ほぼ）全例解析は

- シーケンスコストの低減
- 症例数の相対的な少なさ
- 多施設共同研究グループの存在

ゆえに、実行可能であると考えられる。

疫学的な面からも、強烈なデータが得られる可能性が高い。

日本のみならず、世界の小児がん研究の基盤的財産となりうる。



https://pecan.stjude.cloud/home

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会
令和元年10月16日（水）
厚生労働省健康局がん・疾病対策課

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年 10 月 16 日	4－3

日本における
遺伝性腫瘍の遺伝学的検査の現状

2019年 10月 16日

東京大学医科学研究所
古　川　洋　一

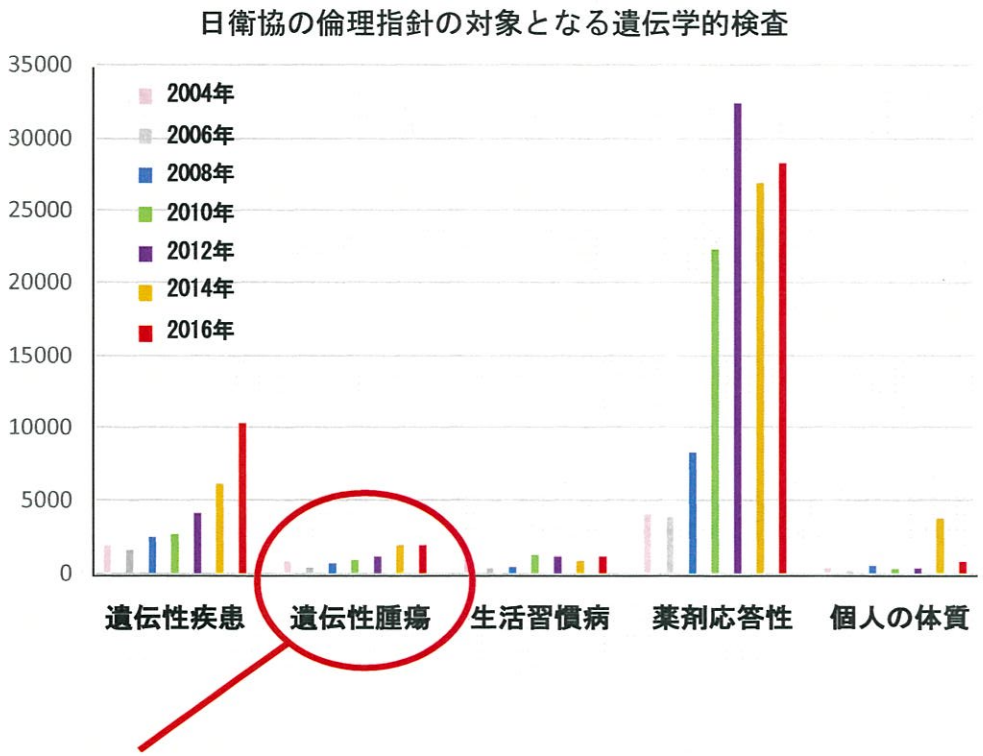
本日の説明内容

1. 日本における遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査の現状
2. 主な遺伝性腫瘍と頻度
3. 一般がん患者における遺伝性腫瘍の頻度と拾い上げ方法

   （HBOC, Lynch症候群, FAPを中心に）
4. 原因遺伝子の構造異常
5. 二次的所見として診断される遺伝性腫瘍
6. 海外での遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査とガイドライン
7. BBJが保有するがん患者DNA検体数と家族歴あり検体数

日本における遺伝学的検査の実施状況

第９回遺伝子・染色体検査アンケート調査報告書
（2018年５月，日本衛生検査所協会）



増えつつあるが年間約1,100件（2016年）
このうち保険での検査は100件以下
（RB：1件、RET：90件）

保険収載された
遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査

網膜芽細胞腫及び甲状腺髄様癌
Ｄ006-4 遺伝学的検査（(1)イ―②）
（5,000点）

BRCA1/2遺伝子検査（ＨＢＯＣ）
Ｄ006-2 造血器腫瘍遺伝子的検査，
Ｄ006-4 遺伝学的検査
（20,200点）

本品は、全血から抽出したゲノムDNA中の生殖細胞系列のBRCA1又はBRCA2遺伝子変異を検出し、オラパリブの乳癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。

（推定適用患者数（使用目的上の適用対象となる患者数）：9,014 人／年）

遺伝性腫瘍を診断する意義

患者さんにとって

- 適切な治療選択
- より正確な経過・予後の予測
- 適切なフォローアップ・サーベイランス
- リスクを低減する予防的治療の選択

家族・近親者にとって

- 遺伝性腫瘍に関する正しい情報の提供（遺伝カウンセリング）
- 発症前診断と適切なサーベイランス（2次予防：早期発見）
- 予防的医療の選択（1次予防）

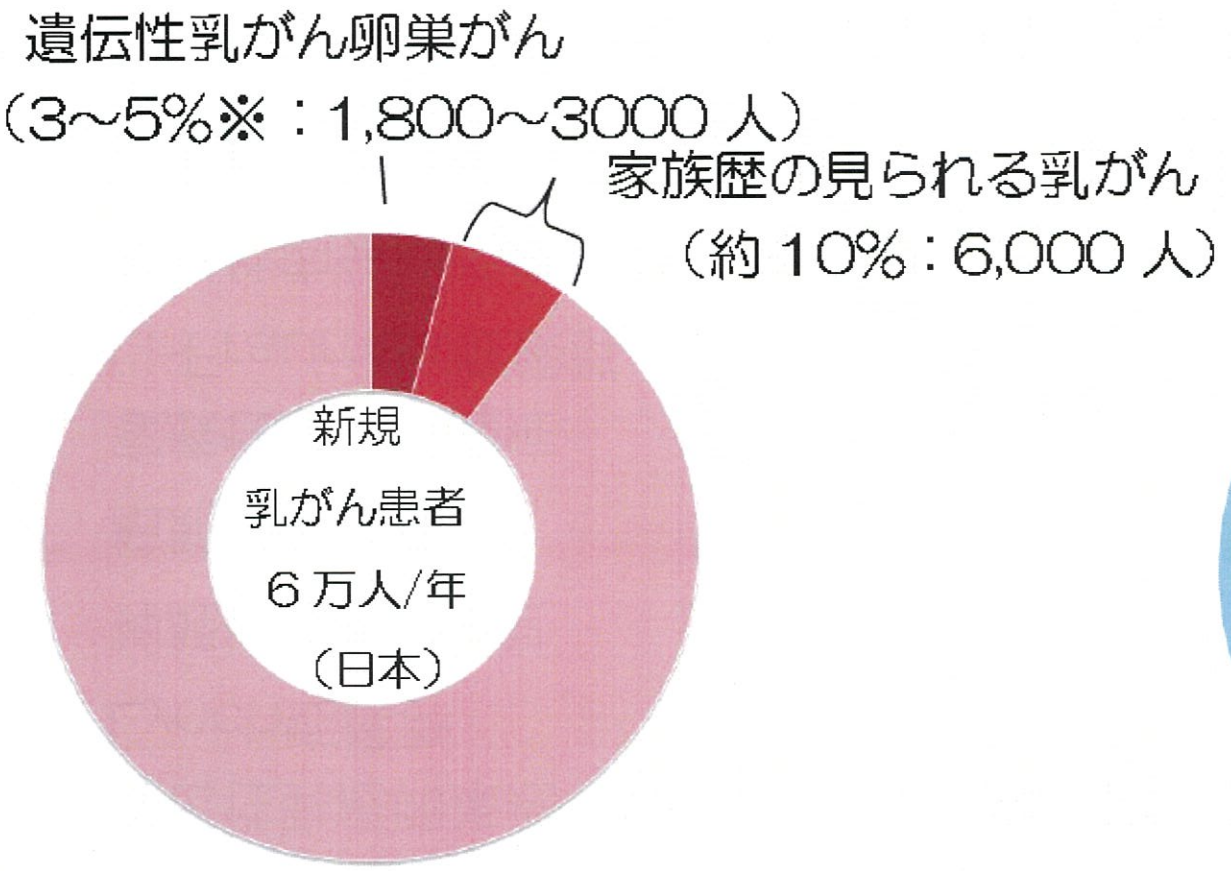
主な遺伝性腫瘍 (17疾患25遺伝子)

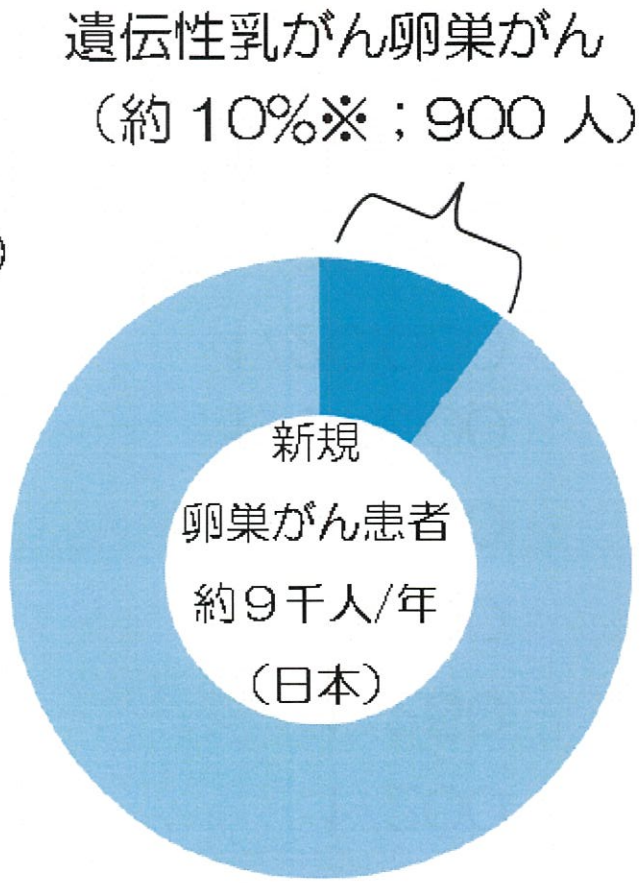
疾患名	遺伝	主な腫瘍発生臓器・腫瘍	遺伝子
リンチ症候群	AD	大腸癌，子宮内膜癌，胃癌	*MSH2, MLH1, PMS2, MSH6,*
家族性大腸腺腫症	AD	大腸腺腫，胃・小腸ポリープ、軟部腫瘍	*APC*
MYH関連ポリポーシス	AR	大腸腺腫	*MYH*
若年性ポリポーシス	AD	消化管ポリープ	*SMAD4, BMPR1A*
ポイツ・イェーガース症候群	AD	消化管ポリープ（過誤腫），消化器癌，乳癌，子宮がん	*STK11*
PTEN過誤腫症候群	AD	消化管ポリープ、甲状腺腫瘍，乳癌，子宮内膜癌	*PTEN*
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	AD	乳癌，卵巣癌，前立腺癌、膵がん	*BRCA1, BRCA2*
リ・フラウメニ症候群	AD	乳癌，軟部肉腫・骨肉腫，副腎皮質癌，	*p53*
フォンヒッペル・リンドウ病	AD	中枢神経・網膜血管芽腫，腎癌，褐色細胞腫	*VHL*
網膜芽細胞腫	AD	網膜芽細胞腫，骨肉腫，軟部肉腫，乳癌	*RB1*
神経線維腫症2型	AD	前庭神経鞘腫，脊髄腫瘍，髄膜腫	*NF2*
遺伝性パラガングリオーマ	AD	頭頸部パラガングリオーマ,褐色細胞腫	*SDHD , SDHAF2 , SDHC , SDHB*
結節性硬化症	AD	中枢神経腫瘍、腎血管筋脂肪腫，肺リンパ脈管筋腫症	*TSC1, TSC2*
WT1関連ウィルムス腫瘍	AD	ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）	*WT1*
多発性内分泌腫瘍症1型	AD	副甲状腺過形成，膵内分泌腫瘍，下垂体腫瘍	*MEN1*
多発性内分泌腫瘍症2型	AD	甲状腺髄様癌，褐色細胞腫	*RET*
家族性甲状腺髄様癌	AD	甲状腺髄様癌	*RET*

一般集団における遺伝性腫瘍の頻度

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）および遺伝性乳癌	1/200
Lynch症候群	1/250
神経線維腫症1型	1/3,500
結節性硬化症	1/6,000
家族性大腸腺腫症	1/17,000
Li-Fraumeni症候群	1/20,000
多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）	1/30,000
多発性内分泌腫瘍症2型（MEN2）	1/35,000
遺伝性網膜芽細胞腫	1/38,000
von Hippel-Lindau病	1/38,000
Cowden症候群	1/100,000

遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）の頻度





資料：日本HBOCコンソーシアムより

日本人乳がん患者における乳がん関連遺伝子変異

Gene	No. of pathogenic variants	Cases(n=7,051)	Controls(n=11,241)	P-value*	OR	(95% CI)
		No. of carriers (%)	No. of carriers (%)			
BRCA2	85	191 (2.71)	19 (0.17)	9.87×10^{-58}	16.4	(10.2–28.0)
BRCA1	55	102 (1.45)	5 (0.04)	3.71×10^{-36}	33.0	(13.7–103.8)
PALB2	21	28 (0.40)	5 (0.04)	5.79×10^{-8}	9.0	(3.4–29.7)
TP53	13	16 (0.23)	3 (0.03)	5.93×10^{-5}	8.5	(2.4–45.6)
PTEN	12	11 (0.16)	1 (0.01)	2.16×10^{-4}	17.6	(2.6–753.3)
CHEK2	17	26 (0.37)	13 (0.12)	4.31×10^{-4}	3.2	(1.6–6.8)
NF1	8	8 (0.11)	0 (0.00)	4.86×10^{-4}	Inf	(2.7–Inf)
ATM	27	22 (0.31)	17 (0.15)	0.031	2.1	(1.0–4.1)
CDH1	2	2 (0.03)	0 (0.00)	0.149	Inf	(0.3–Inf)
NBN	3	1 (0.01)	3 (0.03)	1.000	0.5	(0.0–6.6)
STK11	1	0 (0.00)	1 (0.01)	1.000	0.0	(0.0–62.1)
Sum	244	404# (5.73)	67 (0.60)	2.87×10^{-102}	10.1	(7.8–13.4)

Momozawa Y et al. Nat Commun. 2018 Oct 4;9(1):4083.

- 一般乳がん患者ののの4.16%に、BRCA1/2の病的バリアントが同定された
- 一般乳がん患者の5.73%に、遺伝性腫瘍原因遺伝子に病的バリアントあり

遺伝学的評価実施クライテリア（1）

- 研究で同定されたものも含め，既知の癌易罹患性遺伝子の病的/病的疑いバリアントが家系内に同定されている者
- 腫瘍の遺伝子解析（tumor testing）で既知の癌易罹患性遺伝子の病的/病的疑いバリアントが家系内に同定された者
- 以下の癌に罹患した者（年齢を問わない）
  - 卵巣癌
  - 膵癌
  - 転移性前立腺癌
  - アシュケナジーユダヤ人を先祖に持つ者の乳癌または高悪性度前立腺癌（GS≧7）
- 以下のいずれかに該当する乳癌
  - 若年発症乳癌（50歳以下）
  - 60歳以下のトリプルネガティブ乳癌
  - ひとりに2つ以上の原発乳癌
  - 年齢を問わない乳癌があり，以下のいずれかに該当
    - ◇ 以下を満たす3度近親以内の血縁者が1人以上いる
      - -50歳以下の乳癌
      - -浸潤性卵巣癌
      - -男性乳癌
      - -膵癌
      - -高悪性度（GS≧7）または転移性前立腺癌
    - ◇ 3度近親以内の2名以上の血縁者に乳癌

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Ver.2 2019

遺伝学的評価実施クライテリア（2）

- 以上の条件を満たさないが1度近親もしくは2度近親者が以下のいずれかを満たす場合
  - 45歳以下の乳癌
  - 卵巣癌
  - 男性乳癌
  - 膵癌
  - 転移性前立腺癌
  - ひとりに2つ以上の原発乳癌
  - 家系図の同じ側（父方もしくは母方）に2人以上の原発乳癌，少なくとも1人は50歳以下で診断
- 家系図の同じ側（父方もしくは母方）の既往歴または家族歴で以下の３つ以上が該当（特に若年-50歳以下，ひとりの多発癌も含む）
  - 乳癌，肉腫，副腎皮質癌，脳腫瘍，白血病　（⇒Li-Fraumeni syndrome）
  - 大腸癌，子宮内膜癌，甲状腺癌，腎癌，皮膚病変，大頭症，または消化管過誤腫性ポリープ　（⇒Cowden disease）
  - 小葉癌（乳癌），びまん性胃癌　（⇒ CDH1 guidelines, Genes）
  - 乳癌，胃癌または過誤腫性ポリープ，卵巣性索腫瘍，膵癌，精巣セルトリ細胞腫瘍，または小児皮膚色素沈着　（⇒ STK11 guidelines, Genes）

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Ver.2 2019

HBOCコンソーシアムのかんたんチェック

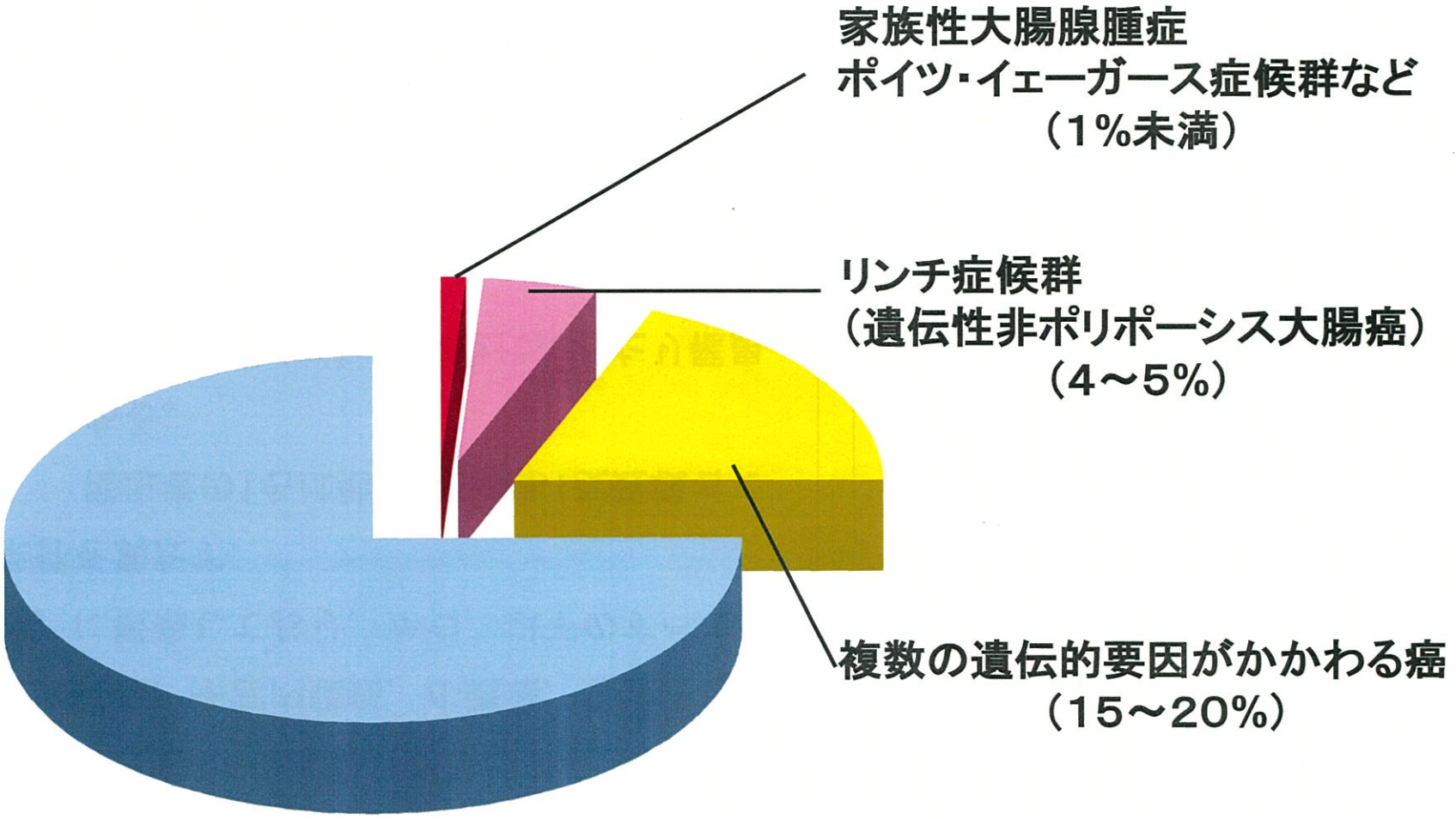
母方、父方それぞれの家系について、以下の質問にお答えください。あなた自身を含めたご家族の中に該当する方がいらっしゃる場合に、□にチェックを入れてください。

- □ 40歳未満で乳がんを発症した方がいますか？
- □ 年齢を問わず卵巣がん（卵管がん・腹膜がん含む）の方がいらっしゃいますか？
- □ ご家族の中でお一人の方が時期を問わず原発乳がんを2個以上発症したことがありますか？
- □ 男性の方で乳がんを発症された方がいらっしゃいますか？
- □ ご家族の中でご本人を含め乳がんを発症された方が3名以上いらっしゃいますか？
- □ トリプルネガティブの乳がんといわれた方がいらっしゃいますか？
- □ ご家族の中にBRCAの遺伝子変異が確認された方がいらっしゃいますか？

上記の質問に一つでも該当する項目があれば、あなたが遺伝性乳がん卵巣がんである可能性は一般よりも高いと考えられます

日本HBOCコンソーシアムHPより

大腸癌における遺伝的要因



約4分の1は遺伝的要因が関与している

リンチ症候群拾い上げのための臨床基準

アムステルダム II 診断基準（1999）

少なくとも3人の血縁者がリンチ症候群関連癌（大腸癌，子宮内膜癌，小腸癌，腎盂・尿管癌）に罹患しており，かつ，以下のすべての条件を満たす.

1. 罹患者の1名は他の2名の第1度近親者である。
2. 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる。
3. 罹患者の1名は50歳未満で診断されている。
4. 家族性大腸腺腫症が除外されている。
5. 腫瘍が癌であることが病理学的に確認されている。

改定ベセスダガイドライン（2004）

1 50歳未満の大腸がん患者

2 同時性・異時性の大腸またはHNPCC関連腫瘍（大腸、子宮体、腎盂・尿管、小腸、胃、卵巣、膵臓、胆管・胆嚢、脳、皮膚・皮脂腺腫瘍）を有する患者(年齢に無関係）

3 MSI-H型の病理組織像（腫瘍内浸潤リンパ球、Crohn様炎症細胞浸潤、粘液・印環がん、髄様増殖パターン）を呈する60歳未満の大腸がん患者

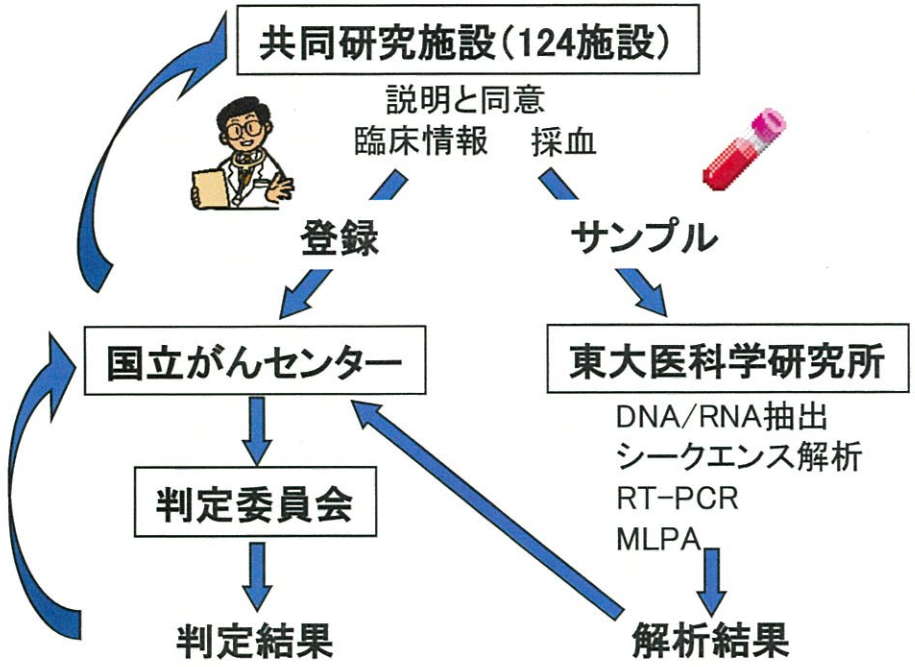
4 第一度近親者に1人以上のHNPCC関連腫瘍患者をもち、そのうちの少なくとも一人は50歳未満である大腸がん患者

5 第一度近親者に2人以上のHNPCC関連腫瘍患者を持つ大腸がん患者(年齢に無関係）

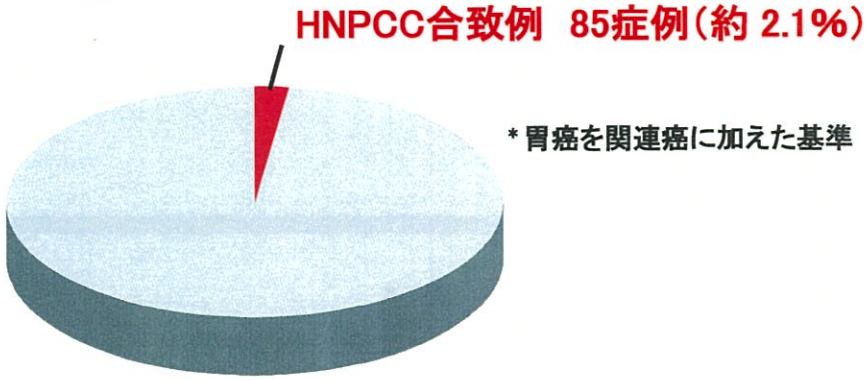
Umar et al. JNCI 96, 2004

HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクト

プロジェクト概要（2002年9月2008年10月）

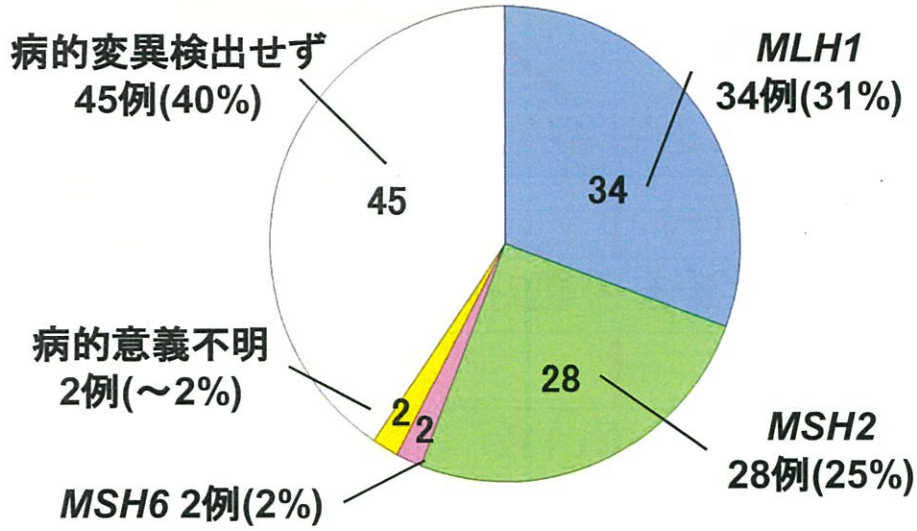


修正アムステルダム基準*を満たす大腸癌
（ 4030症例： 2002年9月～2004年4月）

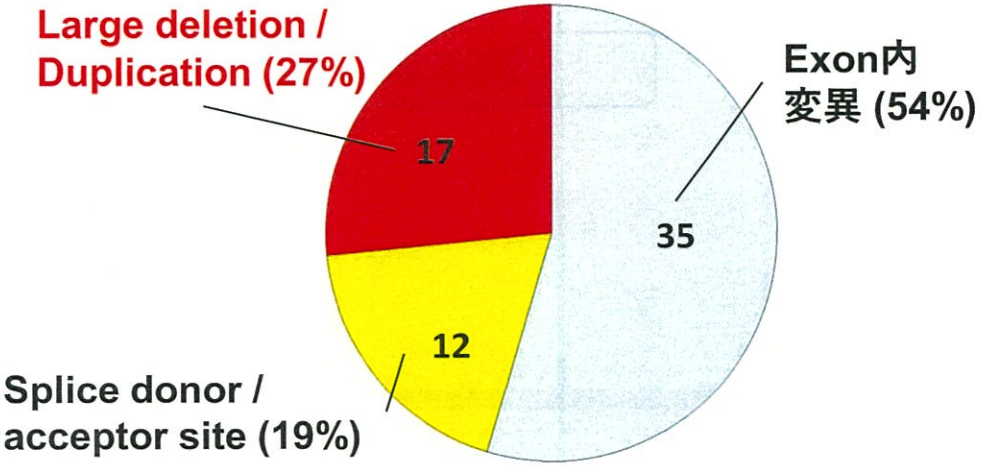


*胃癌を関連癌に加えた基準

遺伝子変異頻度と原因遺伝子 （64例/111例）

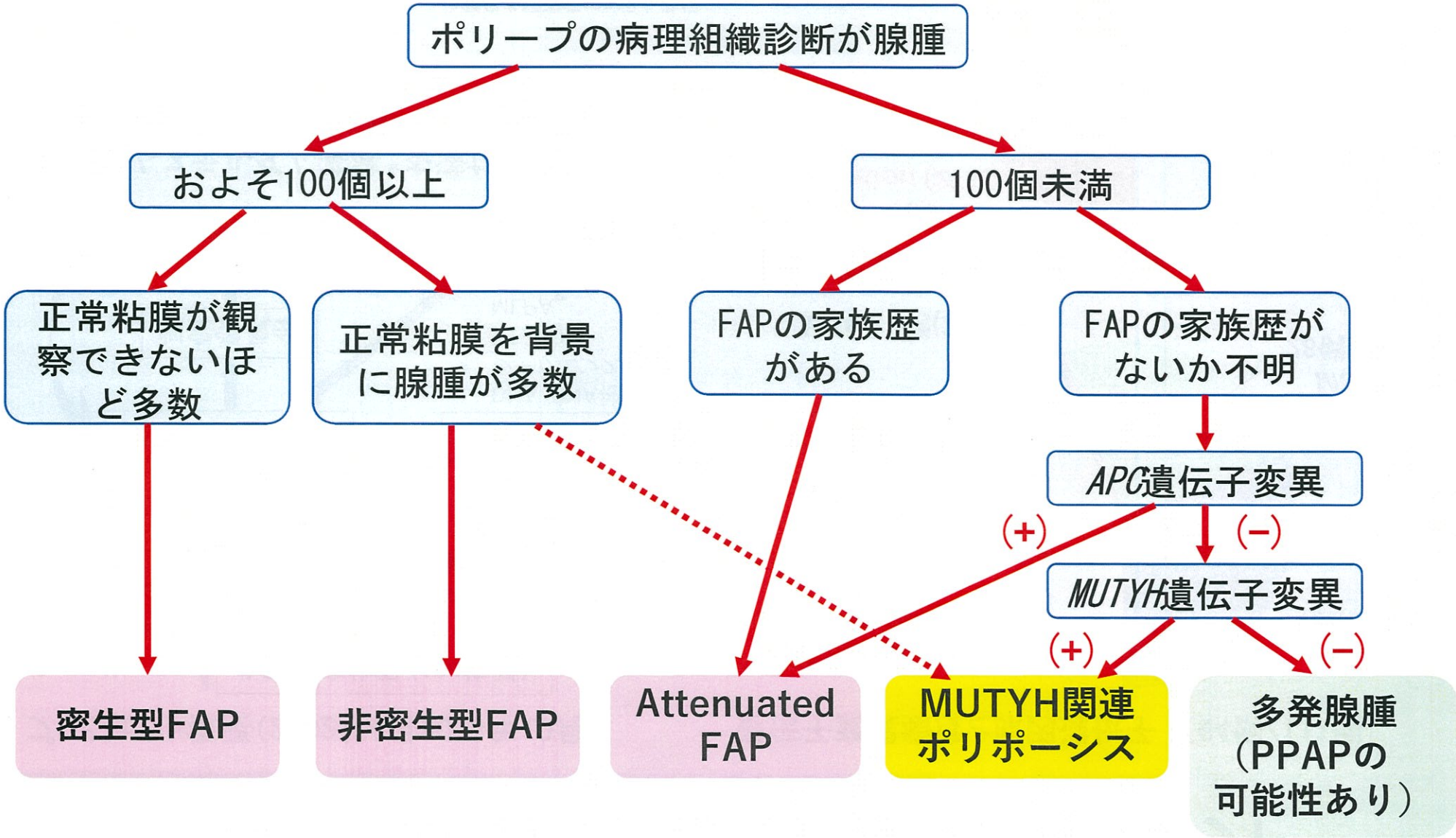


遺伝子変異のタイプ、存在部位



Ikenoue T. et al. J Hum Genet. 2019 Oct 7. doi: 10.1038.

FAP診断のフローチャート



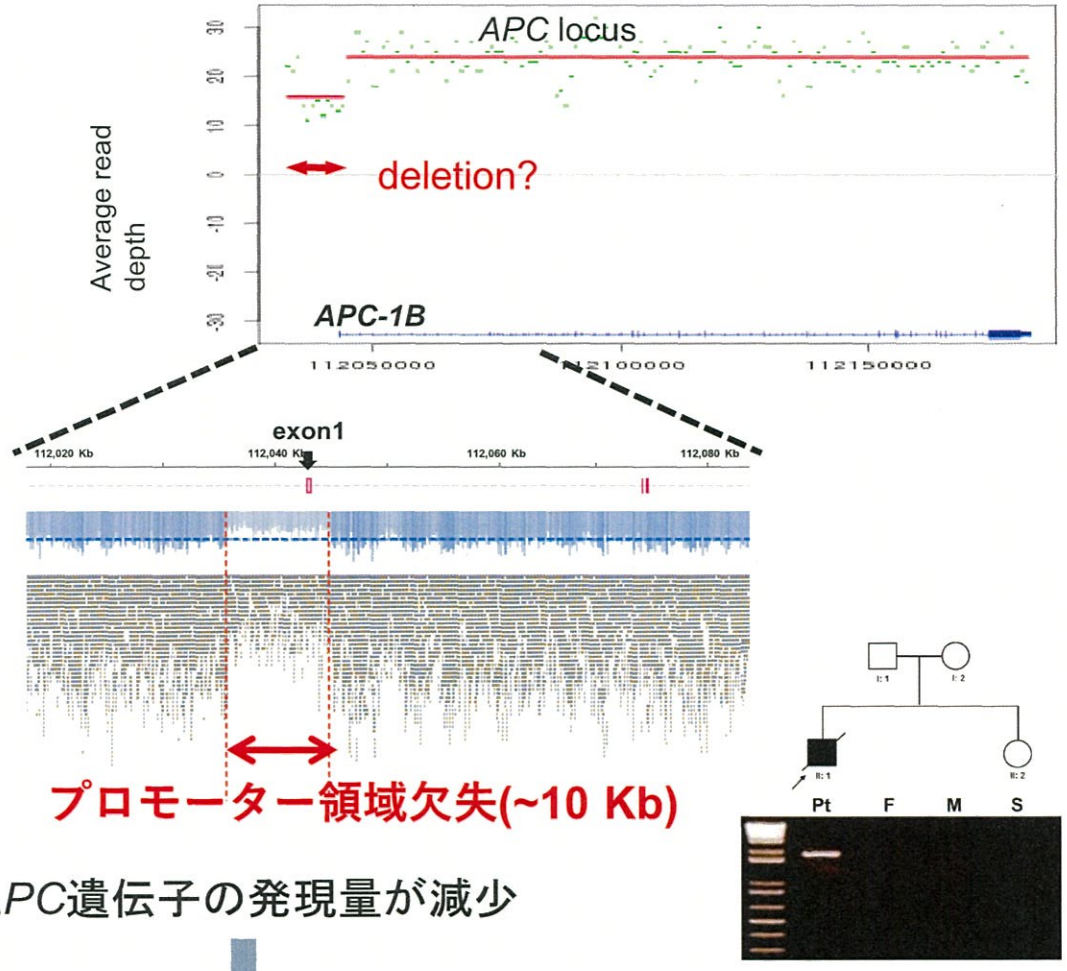
全ゲノム解析による病的構造異常の同定

(A) *APC*遺伝子の遺伝子変化

Types	Variants
intronic	c.136-53T>C
intronic	c.729+88T>C
synonymous	c.1458T>C, p.Y486Y
synonymous	c.1635G>A, p.A545A
synonymous	c.4479G>A, p.T1493T
synonymous	c.5034G>A, p.G1678G
synonymous	c.5268T>G, p.S1756S
nonsynonymous	c.5465T>A, p.V1822D
synonymous	c.5880G>A, p.P1960P

病気の原因となる遺伝子変化なし

(B) *APC*遺伝子および周辺の構造異常



*APC*遺伝子の発現量が減少

病気の原因

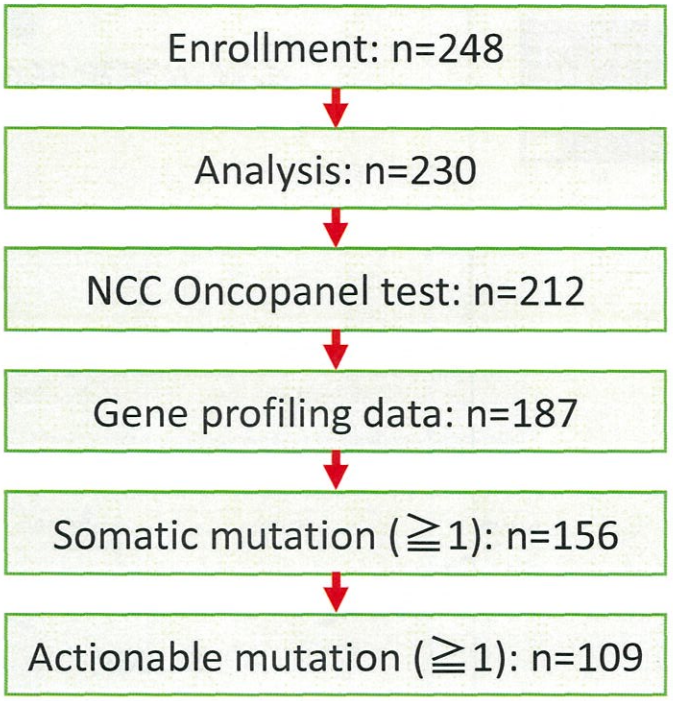
両親にはない突然変異

Yamaguchi K et al. Sci Rep. 2016 May 24;6:26014.

NCCオンコパネル検査における二次的所見

Mutations and copy number alterations for all exons					Fusions
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD - L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

114遺伝子中13が遺伝性腫瘍関係遺伝子（ACMG）



Secondary findings: 6/187 (3.2%)

4 cases *BRCA1/2* mutation (HBOC)

1 case: *MSH2* mutation (Lynch syndrome)

1 case: *TP53* mutation (Li/Fraumeni syndrome)

Sunami K et al. Cancer Sci. 2019 Apr; 110(4): 1480–1490.

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言
がん遺伝子パネル検査を中心に　改訂版(20190327版)

(4)開示すべき二次的所見

① **治療法・予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、病的変異であることが確実であるものに限ること**

② **精度や確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としないこと**

③ **開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されているACMG（American College of Medical Genetics and Genomics）recommendations9)で指定されている59 遺伝子が参考となること(注9) など**

がん遺伝子パネル検査二次的所見開示遺伝子案　(Ver1.2_20190121版)

遺伝子名	疾患名	日本での(未発症者)サーベイランス等の記載#
BRCA1	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	遺伝性乳癌卵巣癌症候群診療の手引き2017年版
BRCA2		
MLH1	Lynch症候群	遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年(大腸癌研究会)
MSH2		
MSH6		
PMS2		
APC	家族性大腸腺腫症	
MEN1	多発性内分泌腫瘍症１型	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック2013年
RET	多発性内分泌腫瘍症２型	
RB1	網膜芽細胞腫	小児がん診療ガイドライン2016第5章網膜芽細胞腫
VHL	Von Hippel Lindau病	VHL病診療ガイドライン

・本リストは要請に基づいて、2019年4月からの保険診療化に対応できるようにリスト化した暫定案であり、Actionabilityは今後、ワーキンググループによって科学的に評価される。
・上記のリストの遺伝子変異が腫瘍部組織のみの検査で検出され、生殖細胞系列変異が疑われる場合は積極的にシングルサイト検査を考慮することが推奨される。

海外における遺伝性腫瘍遺伝子検査の変化

単一遺伝子解析 → 遺伝子パネル解析 → エクソーム解析
全ゲノム解析？

myriad
WHEN DECISIONS MATTER

GeneDx
an OPKO Health Company

など

MYRIAD myRisk®
Hereditary Cancer

fulgent

Ambry Genetics®
A Konica Minolta Company

CENTOGENE
THE RARE DISEASE COMPANY

INVITAE

BreastHealth UK
Part of CHECK4CANCER

LabCorp

color

など

American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility

Robson ME, et al. Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3660-7

1. **<u>がんゲノム解析における生殖細胞系列変異の活用</u>**
   偶発的・二次的所見に対するベストプラクティスの開発の必要性

2. **<u>遺伝性腫瘍関連遺伝子のマルチ遺伝子パネル検査における課題</u>**
   マルチ遺伝子パネル検査の依頼、リスク評価における専門家の関与の必要性

3. **<u>遺伝子検査における品質保証</u>**
   検査に関する適切な規制・管理

4. **<u>腫瘍専門医の教育</u>**
   がんリスク評価および遺伝性腫瘍患者の健康管理に関係する腫瘍専門医および医療専門家の継続的な教育を推奨

5. **<u>ハイリスクグループに対する適切な健康管理・医療サービスの提供</u>**
   遺伝性腫瘍患者あるいはがんの遺伝的要因が疑われる個人に対するがんリスク評価と健康管理・予防医療サービスの普及

遺伝性腫瘍の全ゲノム解析における検討事項

遺伝性腫瘍の診断に関する課題

1. 拾い上げ方法
    - がんパネル（プロファイル）検査の二次所見として
    - 臨床情報を基にした対象者の選別

      BBJが保有する検体を用いる利点

      既に多数のがん患者の末梢血DNAが収集され、DNAが保管されている

      BBJが保有する検体を用いる欠点

      患者の家族歴に関する情報が不均一・不十分？

      新たに検体を収集する利点

      目的に応じた拾い上げ方法が選択的可能

      新たに検体を収集する欠点

      検体収集に時間と・コストがかかる
2. 検査体制（保険収載・品質管理）
3. 人材育成
4. 医療提供（治療・予防）
5. データベース・データの利活用

リンチ症候群患者の遺伝子・臓器別腫瘍発生頻度

臓器	*MLH1* or *MSH2*	*MSH6*	*PMS2*	General Population
大腸がん	52～82 %	10～22 %	15～20 %	4.5 %
子宮内膜がん	25～60 %	16～26 %	15 %	2.7 %
前立腺がん	～30 %	～30 %	NR	11.6 %
卵巣がん	11～20 % (*MLH1*) 15～24 % (*MSH2*)	average or increased	average or increased	1.3 %
胃がん	6～13 %	< 3 %	increased	< 1 %
肝・胆道がん	1～4 %	NR	increased	< 1 %
泌尿器がん	1～7 %	< 1 %	increased	< 1 %
小腸がん	3～6 %	NR	increased	< 1 %
脳腫瘍	1～3 %	NR	increased	< 1 %
皮脂腺腫瘍	1～9 %	NR	NR	< 1 %
膵がん	1～6 %	NR	NR	< 1 %

NR: not reported

第1回　がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年10月16日	4-4

海外の取り組み
英国10万ゲノムプロジェクト

国立がん研究センター　先端医療開発センター/東病院
土原　一哉

100,000ゲノムプロジェクト（英国）

2012年　キャメロン首相がプロジェクトを発表

2013年　実施主体であるGenomics Englandが民間企業として設立

パイロット運用（がんと希少疾患あわせて5,000件）開始

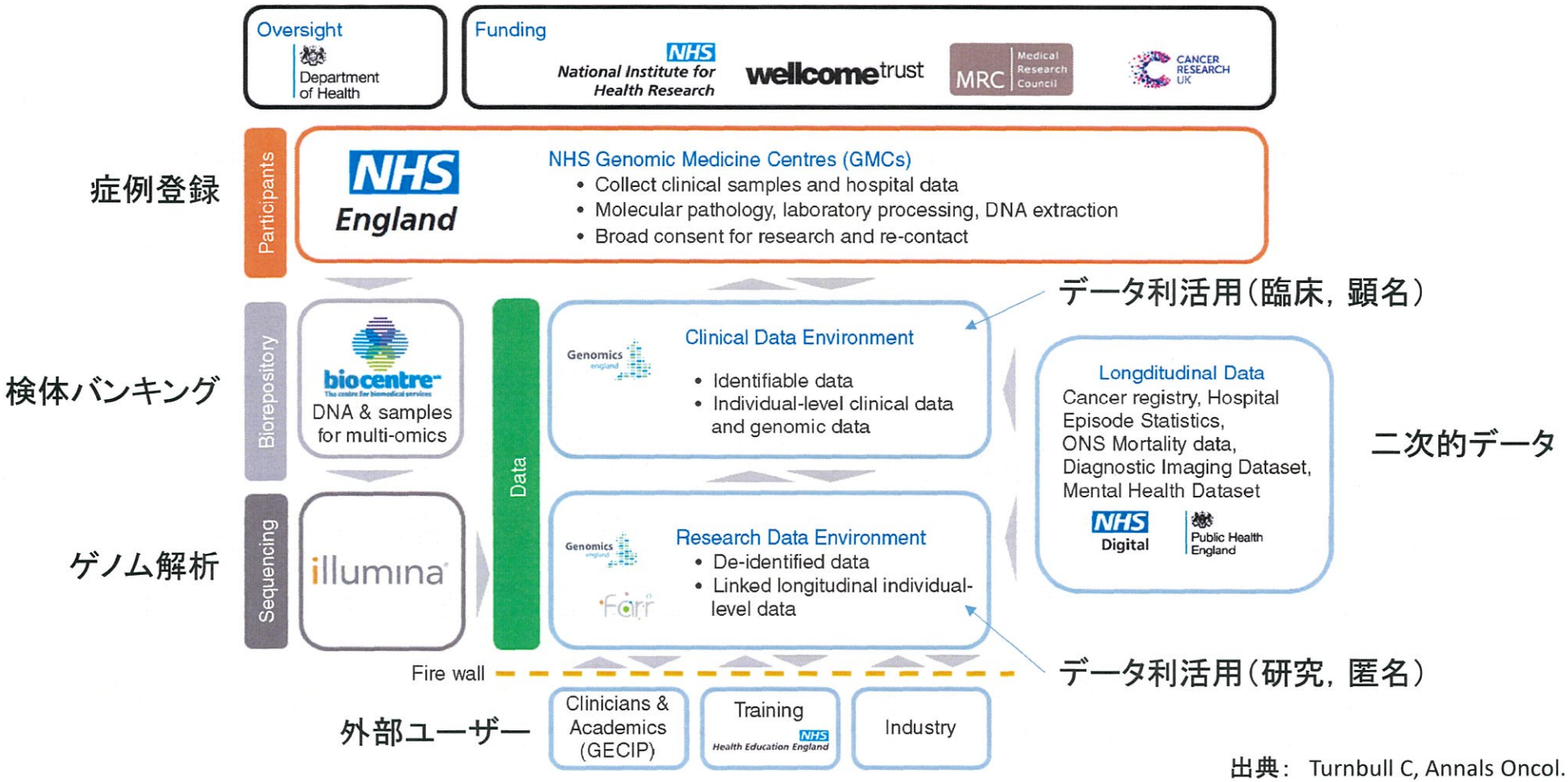
2015年　本格運用開始

2016年　ゲノム解析レポートの返却開始

2018年　10万ゲノム解析達成

2019年　次期プロジェクトとして5,000,000ゲノムプロジェクトを発表

サンプルとデータの流れ



出典： Turnbull C, Annals Oncol. 2018

研究利用可能なデータセット

Data Release 7 (2019年7月31日)

Genomics Englandの"Research Environment"において許諾されたユーザーのみが使用可能
データのダウンロードは許されていない

ゲノムデータ

Genomes	**101,162 genomes** • **26,488** Cancer • **74,674** Rare Disease	**Primary clinical data**	**90,643 participants** • **17,682** Cancer • **72,961** Rare Disease

臨床情報

Secondary data

- NHSD - Hospital Episode Statistics (HES)
- NHSD - Diagnostic Imaging Dataset (DID)
- NHSD - Patient Reported Outcome Measures (PROMs)
- NHSD - Mental Health Services Data Set (MHSDS)
- NHSD - Office for National Statistics (ONS)
- PHE - Systemic Anti-Cancer Therapy Data Set (SACT)

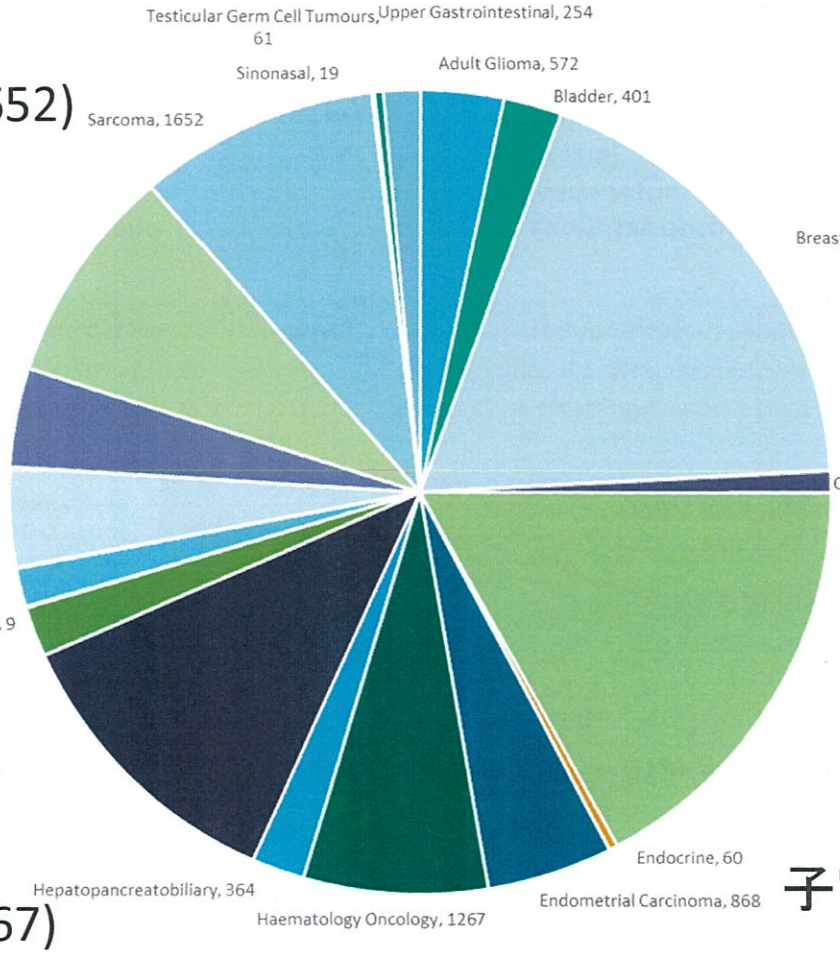
National Health Service の各種情報がひもづく

Clinically interpreted data & QC	• **30,157 families** with Tier 1, 2 and 3 variants from interpretation pipeline • **8,227 families** with GMC exit questionnaires • **54,216** tiered and quality checked rare disease genomes; **24,568** quality checked cancer genomes	**New Datasets**	• **Exomiser output table** • PHE - National Radiotherapy Dataset (**RTDS**) • PHE - Cancer Registration (**AV**) tables • PHE - Cancer waiting times (**CWT**) • PHE - Lung Cancer Data Audit (**LUCADA**) • PHE - Diagnostic Imaging Dataset (**DID**)

出典: https://www.genomicsengland.co.uk/100000-genomes-for-approved-researchers/ 2019年10月9日閲覧

解析されたがん種

総計 17488例時点での解析



肉腫 (1652)

腎がん (1519)

前立腺がん (694)

卵巣がん (697)

肺がん (2043)

造血器腫瘍 (1267)

乳がん (3244)

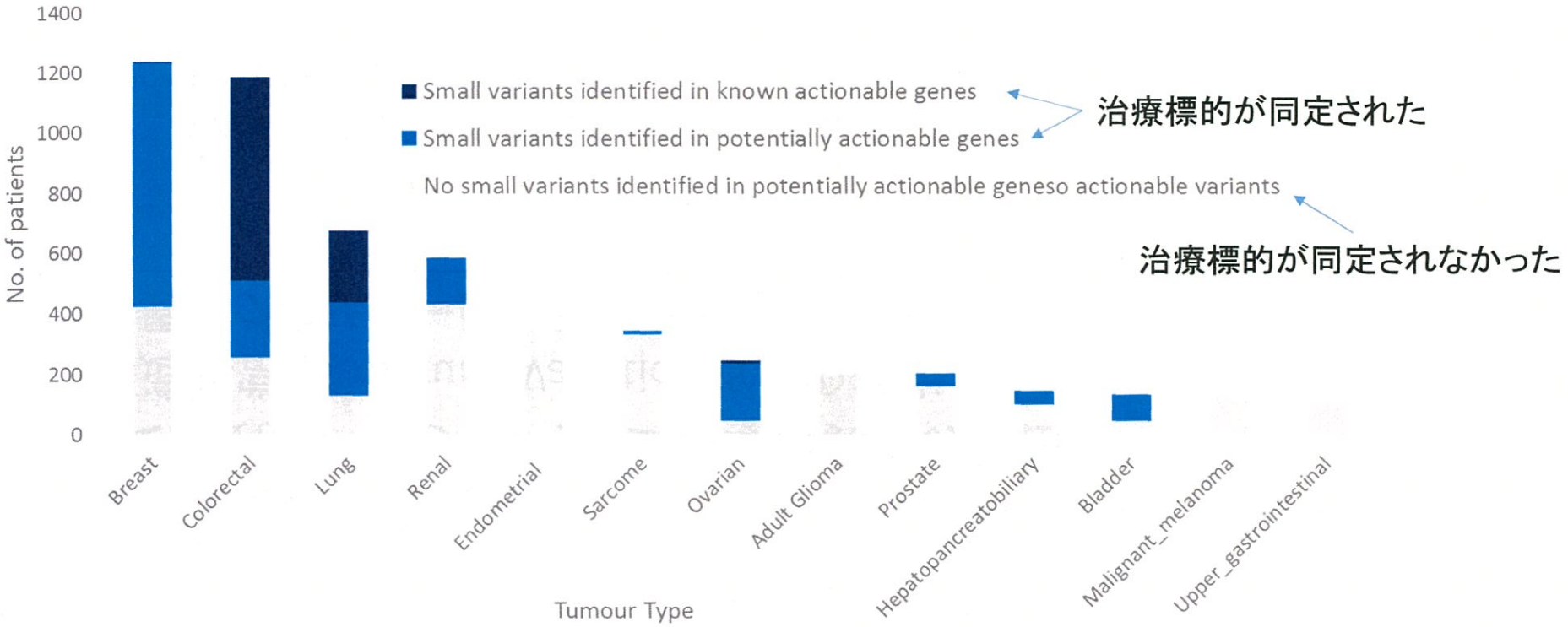
大腸がん (2980)

子宮内膜がん (868)

出典： https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/ 2019年10月9日閲覧

同定された治療標的となるゲノム異常

136個の治療標的となりうる遺伝子に異常を同定した症例の割合
5700例中、約半数で標的となりうるゲノム異常が同定された
遺伝子パネル検査に対する全ゲノム解析の優位性は？



出典： https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf 2019年10月9日閲覧

全ゲノム解析の臨床的有用性

正確な腫瘍変異負荷 (Tumor Mutation Burden, TMB) の算出
アミノ酸をコードしないゲノム領域の異常の検出
構造異常 (Structural Variation, SV) の検出
変異シグネチャーによる発がん原因の推定

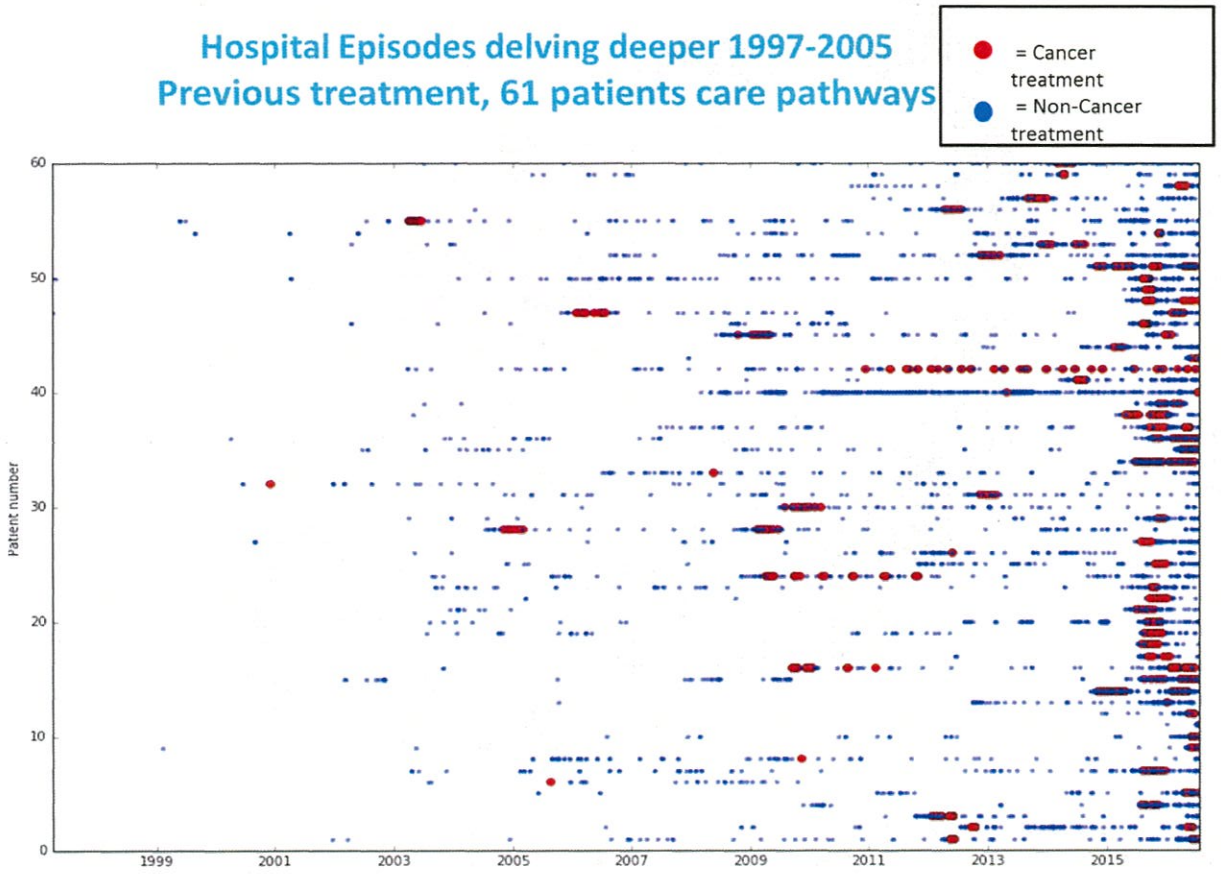
↓

最近の多遺伝子パネル検査で検出可能になりつつある
治療標的、予後診断マーカーとしてのエビデンスはこれから

↓

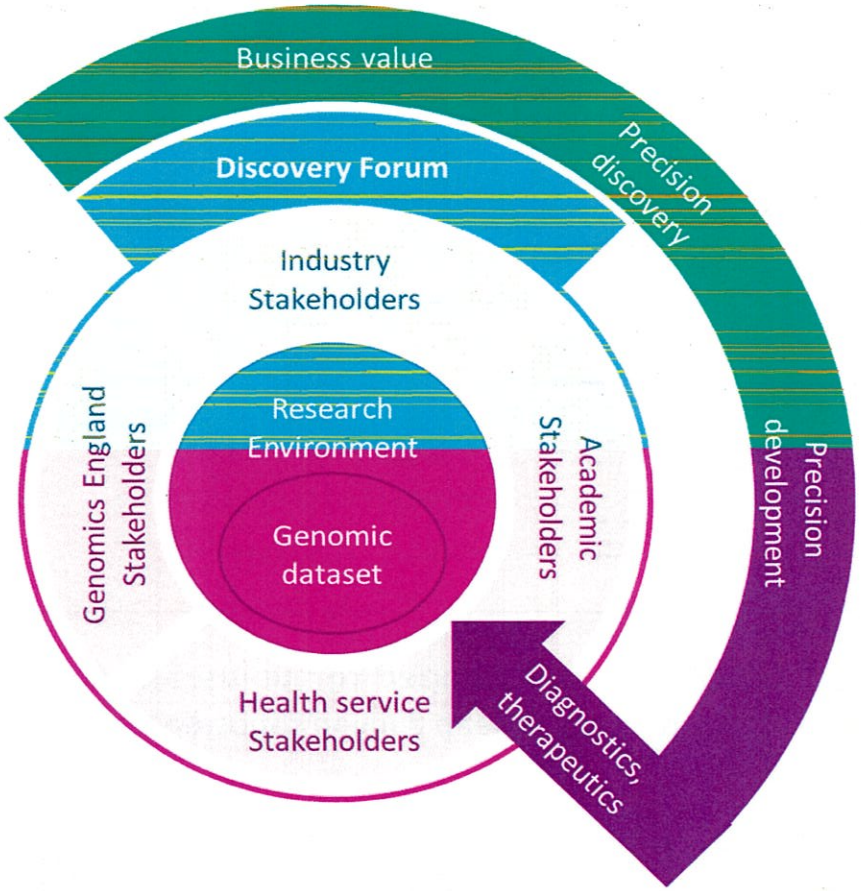
充実した臨床情報、バンキングされた検体を用いたマルチオミクス解析と組み合わせれば、探索的研究のリソースとして魅力的

経時的・標準化された臨床情報がひもづく



出典： https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/ 2019年10月9日閲覧

Discovery Forumを通じたゲノム産業の育成



収集された臨床ゲノムデータを安全に民間で利活用を行う“Discovery Forum”を組織
100以上の企業が参加
企業ユーザーはGenomics Englandが用意したサーバー内で匿名化されたデータにアクセスして解析を行い、その結果のみを外部に持ち出せる
クリーニングされたデータが順次利用可能となり、今後利活用が進むと期待されている

出典：https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/ 2019年10月9日閲覧

英国における次期プロジェクト

英国保健省は次の目標として、500万ゲノムを掲げた（英国人口の約10%をカバー）

NHSの50万ゲノム（疾患ゲノム）とUK Biobankの50万ゲノム（健常人）を対象としたプロジェクトを第一陣として開始

がん領域では、希少がん、小児がん、遺伝性腫瘍、治療抵抗性症例の解析を重点的に実施

ゲノム以外のオミクス解析、ライフログの収集、AIによる診断開発などのプロジェクトも推進

出典：https://www.path.org.uk/wp-content/uploads/2019/08/WG-Caulfield.pdf/ 2019年10月9日閲覧

日本でがん全ゲノム解析を推進するにあたって:

現時点では臨床的有用性<<研究リソースとしての価値

- 目先の有用性のみにとらわれない、将来への投資

  検体バンキングの充実、経時的なサンプリング、re-contactが可能な質の高い臨床情報の確保、ゲノム・情報学に秀でた人材の育成

- インパクト・スピード感をもった症例集積(=アンメットニーズの把握)

  希少性の高い疾患(希少がん、遺伝性腫瘍など):国際的なデータ統合は必須

  日本でしか得られない疾患データ(東アジア好発がん、環境発がん):日本がリードすべき領域

  がんゲノム医療の境界を拡げる:早期がん、手術後再発・治療抵抗性獲得・(死亡)までの長期的なフォローアップ症例:世界との競合

  研究のトレンドに乗り遅れない柔軟なターゲット選定:目標は変化してもよい

- 国際的、学際的、産学連携を見据えたデータシェアリング
- ゲノムデータ、臨床データの標準化
- すぐれた基礎研究、TRとのタイアップ

がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

全ゲノム解析時代の創薬戦略

説明資料

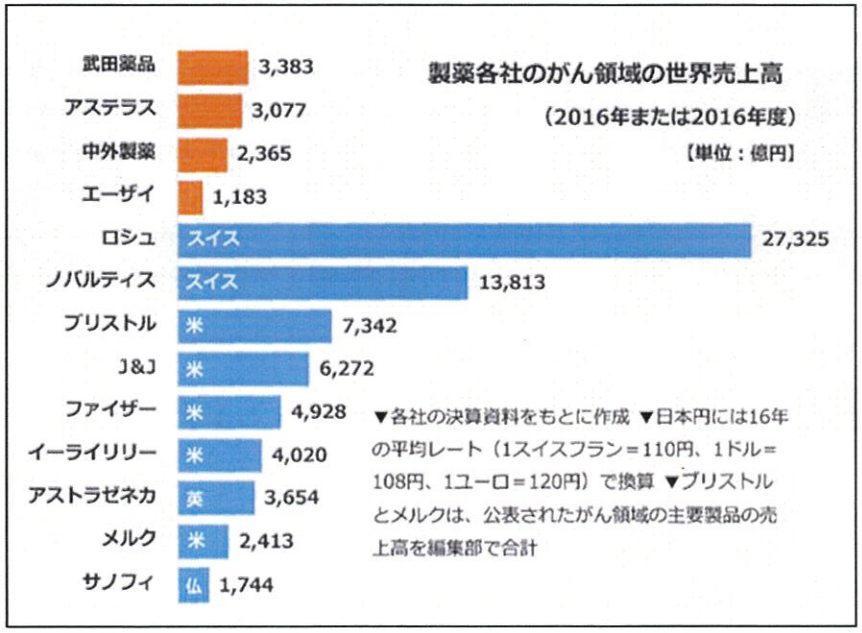
神戸大学医学研究科　椹林陽一

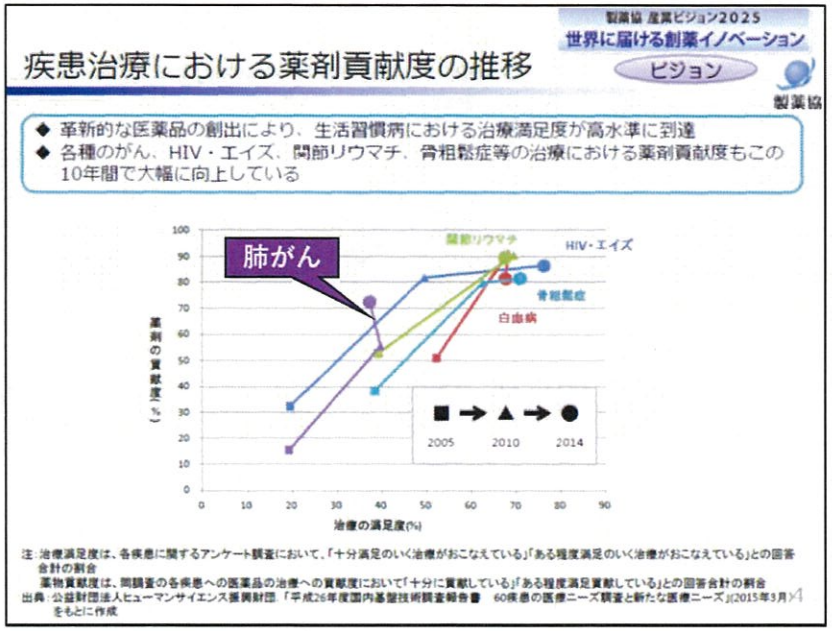
２０１９．１０．１６

がん治療薬市場の概要

日本人の2人に1人ががんに罹患、4人に1人ががんで死亡

- 日本のがん治療薬市場サイズ：約1.5兆円（2023年予測　富士経済研究所）
- 世界のがん治療薬市場サイズ：約16兆円（2021年予測　米クインタイルスIMS）
- 製薬企業の研究開発意欲が極めて高い領域





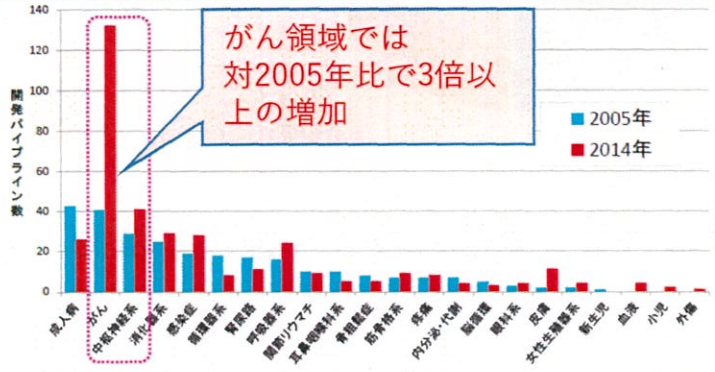
主ながん治療薬と最近の開発状況

アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する医薬品開発状況

製薬協 産業ビジョン2025
世界に届ける創薬イノベーション
ビジョン1

製薬協

製薬協会員会社の医薬品開発状況では、アンメットメディカルニーズの高いがん、中枢神経系領域で、近年多くの医薬品が開発されている



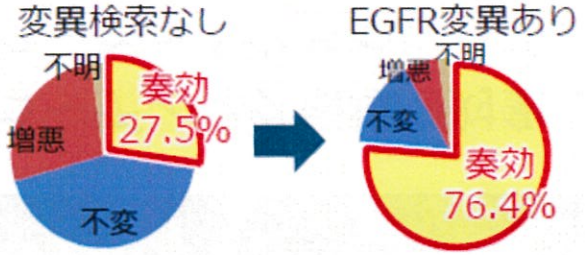
注：製薬協常任理事会社を対象
出所：各社公表資料および各社への聞き取り（製薬協調べ）

10

分子標的薬ラッシュ

ゲフィチニブ（イレッサ®）

肺腺がんのうち、EGFR※遺伝子変異がある例では奏効率が大幅に上昇。
→無効例への投与が回避。



※epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体

国内製薬企業が販売する主ながん領域の製品売上高

社名横はがん領域全体の売上高（カッコ内は前年比）。単位：億円、%

製品名	適応	16年度売上高			
		日本	前年比	世界	前年比
武田薬品工業	*為替影響などを除く実質ベース 3,383億円（7.5%）				
ベルケイド	多発性骨髄腫	—	—	1,376	▲ 15.1
リュープロレリン	前立腺がん など	486	▲ 9.7	1,142	▲ 8.2
アドセトリス	悪性リンパ腫	33	5.2	301	9.1
ニンラーロ	多発性骨髄腫	—	—	294	617.1
ベクティビックス	大腸がん	188	2.1	—	—
アステラス製薬				3,077億円（▲4.1%）	
XTANDI	前立腺がん	234	▲ 10.6	2,521	0.0
エリガード	前立腺がん	—	—	159	▲ 9.6
タルセバ	肺がん など	—	—	352	▲ 24.7
ゴナックス	前立腺がん	45	15.9	—	—
中外製薬				2,365億円（2.2%）	
アバスチン	大腸がん など	921	▲ 1.8	—	—
ハーセプチン	乳がん など	341	4.3	—	—
リツキサン	リンパ腫 など	321	10.7	—	—
ゼローダ	大腸がん など	123	10.8	—	—
タルセバ	肺がん など	115	▲ 0.9	—	—
パージェタ	乳がん	119	12.3	—	—
アレセンサ	肺がん	119	48.8	156	83.5
カドサイラ	乳がん	83	13.7	—	—
大塚ホールディングス					—
ロンサーフ	大腸がん	39	16.5	301	220.6
ティーエスワン	胃がん など	269	▲ 8.4	—	—
アブラキサン	乳がん など	207	0.2	—	—
ユーゼル	大腸がん	97	▲ 7.5	—	—
ユーエフティ	大腸がん など	65	▲ 13.5	—	—
エーザイ				1,183億円（▲0.1%）	
ハラヴェン	乳がん など	78	14.2	373	▲ 7.1
レンビマ	甲状腺がん	27	75.5	215	87.0
小野薬品工業					—
オプジーボ	肺がん など	1,039	391.3	—	—
カイプロリス	多発性骨髄腫	20	—	—	—

オプジーボは旧薬価

各社の決算資料をもとに作成

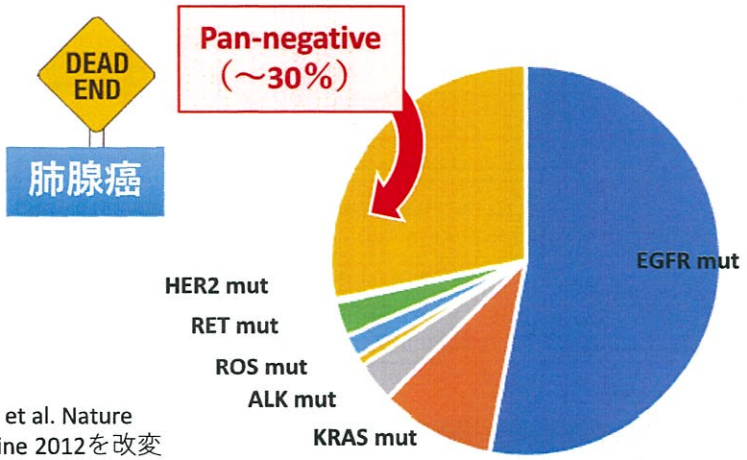
全ゲノム配列解析はターゲットスペースを拡大

◆従来のコーディング領域を対象としたエクソーム解析では創薬の手がかりとなる創薬ターゲットが見つかっていないがんが数多く残されており、キナーゼ阻害薬および免疫チェックポイント阻害に続く新薬開発が行き詰まっている。

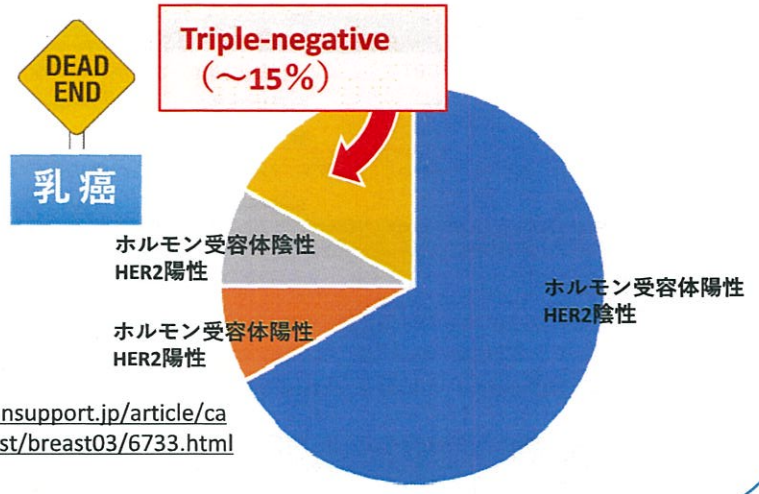
◆全ゲノム配列の解析により新たながん化メカニズムや薬剤耐性機序の解明が加速され、ターゲット探索空間が大幅に広がることが期待されることから、米・欧・中では政府主導による大規模な研究が進められている。

➢ ドライバー変異、発現制御、ＤＮＡ立体構造、免疫チェックポイント、多因子複合他

創薬ターゲットが解明されていないため新薬開発が進んでいないがんの例



Kohno et al. Nature Medicine 2012を改変



https://gansupport.jp/article/cancer/breast/breast03/6733.html
出典

主要各国の取り組み状況

ゲノム医療に関する主要国の取組

	ゲノム医療計画の概要	対象領域等	ゲノム医療計画の予算	全ゲノム情報解析拠点	統合ゲノムデータ集積拠点	臨床的意義の解析
米国	【GM Program】 期間：2007年～現在 規模：不明	・がん ・希少疾患 ・新生児スクリーニング ・ファーマコゲノミクス　等	2015年度予算* 1.33億ドル （約160億円） *過去数年間の平均で算出	Programごとに複数の拠点 （Broad研究所 Washington大学 Baylor医科大学 他）	ネットワーク型の拠点（ClinGen） （構成機関：North Carolina大学、Stanford大学、Geisinger Inst.他）	ネットワーク型の拠点（ClinGen）において解析し、企業との共同研究等に利用
	【PMI】 期間：2016年～ （2015年1月に発表） 規模：100万人	・がん （その他の疾患にも長期的に応用） ・ファーマコゲノミクス　等	2016年度予算案 2.15億ドル （約260億円）	未定	未定	未定
英国	【Genomics England】 期間：2013～2017年 規模：10万人	・がん ・希少疾患 ・感染症 等	2013～2017年で 3.1億ポンド （約600億円） ※医療情報（EHR）連携基盤構築費用（約75億円）等は別	Sangerセンター （解析はillumina社と提携）	Sangerセンターにて解析データを保管	参加コンソーシアムを公募
ドイツ	米国・英国のようなゲノム医療計画は公表されていない。 ＊ゲノム研究事業（2007年より、メディカルゲノムリサーチプログラム）にて、がん、神経系疾患、心血管病、炎症・感染症を対象とした解析を実施（全ゲノム情報解析拠点はMax Planck分子遺伝学研究所）					
フランス	米国・英国のようなゲノム医療計画は公表されていない。 ＊ゲノム研究事業（2011～2014年度、希少疾患計画）にて、がん、希少疾患を対象とした解析を実施（全ゲノム情報解析拠点は、希少疾患5機関、がん9機関）					

ゲノム医療に関する諸外国の取組について 平成27年7月15日 厚生労働省より抜粋

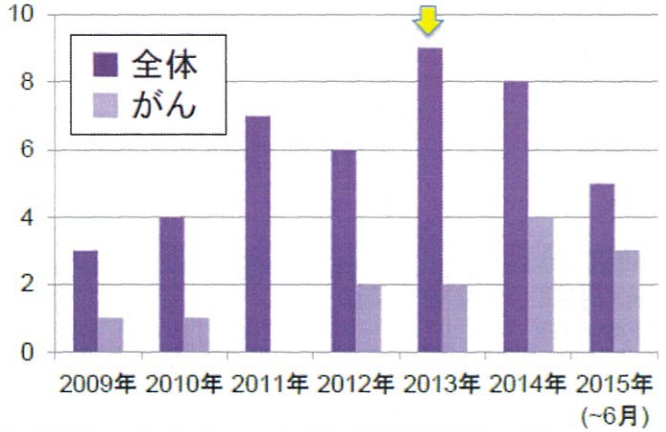
加藤構成員提供資料を基に作成

ゲノム研究手法の推移

ゲノム研究の手法的推移と国際的課題

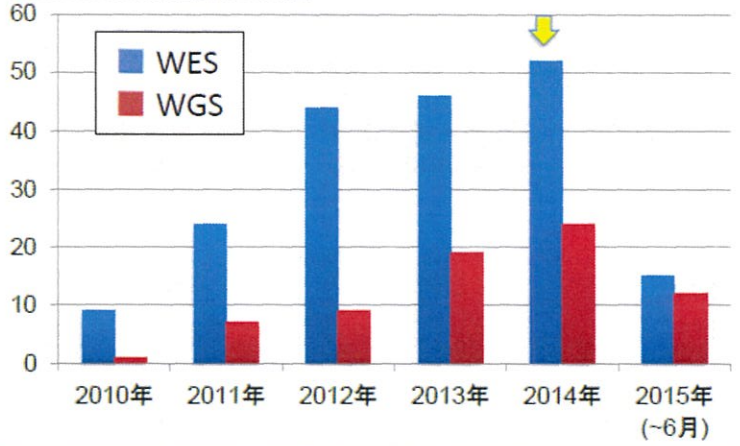
ゲノムワイド関連解析（GWAS）による
大規模メタアナリシス

GWASカタログ（www.genome.gov/gwastudies）を中心に検索



全エクソームシーケンス解析（WES）
全ゲノムシーケンス解析（WGS）

Nature Genetics 掲載論文で検索



「⇩」は、Top Journal での論文採択のピーク。手法のトレンドは、おおむねGWAS → WES → WGSと推移。

ゲノム研究の手法がWGSにシフトしていくにつれて、膨大なゲノム情報が必要となることから、国内外の研究施設が産学官共同により取り組む必要がある。

データ共有のための国際的なルール作り・仕組み作りが、喫緊の課題となっている。

ゲノム医療に関する諸外国の取組について 平成27年7月15日 厚生労働省より抜粋

加藤構成員提供資料を基に作成

がん全ゲノム配列解析が拓く新たながん創薬アプローチ

全ゲノム解析を起点とする新たながん化メカニズム解明や創薬ターゲットの探索には府省連携による人工知能（AI）の進展・革新が必須

全ゲノム配列解析（30億塩基対）

技術革新

- NGS（低コスト化）
- オミックス解析
- 医療情報ICT

- DNA 3D構造解析
- がん関連遺伝子解析
- エピゲノム解析
- タンパク質発現解析
- 病理・医用画像情報
- 科学論文・治験情報等

人工知能(AI)を活用した解析・結果解釈

- 膨大なゲノム情報から特徴量（原因遺伝子等）を抽出するAI
- 異なる種類の複雑なデータから患者をクラスタリングするAI
- 膨大な数の科学論文から知識を自動抽出する自然言語処理技術
- ゲノム等オミックス解析結果の解釈を支援する大規模知識ベース
- 様々な生体分子の相互作用の推論を支援する知識ベース
- 全ゲノム配列を中核とした疾患統合DBのオープンソース化

革新的新薬のターゲット発見

- 遺伝子変異
- 多因子複合
- 層別化バイオマーカー
- 精緻立体構造
- エピゲノム修飾

先進創薬技術

- ◆**抗体医薬**：高機能化、生産技術進化
- ◆**低・中分子医薬品**： 標的解析、分子設計スパコン活用
- ◆**核酸医薬**：miRNA、siRNA、アンチセンスほか
- ◆**細胞治療**：iPS, CAR-Tほか

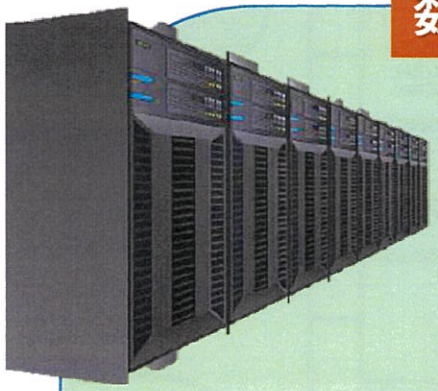
国民のがん医療の質向上

- ◆ アンメットニーズ解消
  - ➢ 難治性がん
  - ➢ 既存薬剤無効/耐性がん
- ◆ 個別化医療の充実・進展

製薬産業の成長・競争力強化

- ◆新薬探索（薬効評価・安全性評価）
- ◆ドラッグリポジショニング
- ◆臨床治験の効率化（時間・コスト・成功率）

WGSベース創薬に必要なゲノム・臨床等情報の収集



数だけではなく、“質の良い”データを収集することが重要

○症例数＞500 ／1癌種
（深層学習解析の場合）

○がん遺伝子配列情報
（生検／切除がん）

○正常遺伝子配列
（末梢リンパ球／口腔粘膜等）

- **WGS**
- **WES**
- **Epigenome**
- **RNA-seq**
- **ChiP-seq**
- **Proteomics**

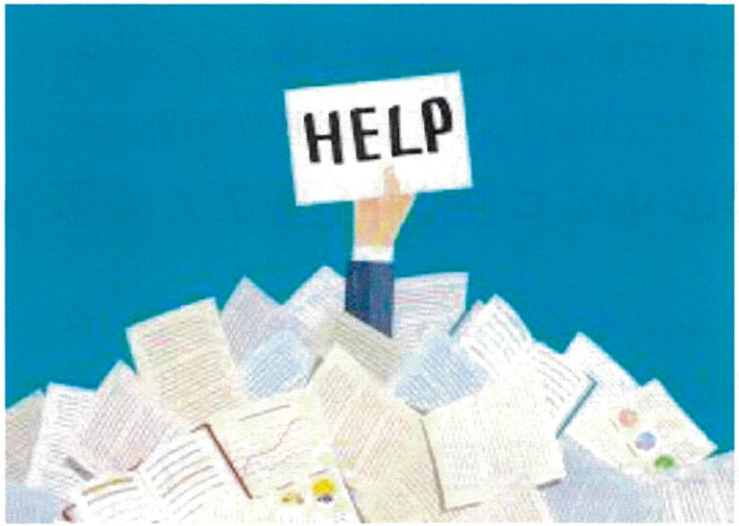
必須測定項目

患者の基本情報	年齢、性別、パフォーマンスステータス（PS）、喫煙歴、既往歴（特に異時性多発がん） 臨床的ステージング（TNM分類、Stage） 治療前生検結果（病理診断レポート） 遺伝子変異検索結果（変異遺伝子名、変異部位）
初回治療が根治的治療	初回治療前検査内容（腫瘍マーカを含む血液検査、 初回治療開始日時、終了日時 初回治療 = 外科手術 ・初回治療に術前放射線治療が含まれるケースは除く ・病理診断レポート（特に、病理学的ステージング、病理学的残存の有無、組織型、遺伝子変異、可能であれば背景肺情報） ・遺伝子変異検索結果（変異遺伝子名、変異部位） ・術後補助療法の有無、その内容 初回治療 = 化学放射線治療 ・放射線治療処方線量 ・化学療法の内容（同時併用、逐次併用）
初回治療が延命を目的した化学療法	再発後治療と同様
再発後治療の場合	再発診断日時、再発形式（局所、領域、遠隔） 再発診断時PS 再発治療開始日時、終了日時 再発治療内容（レジメン名、投与予定コース数、投与実施コース数） 治療効果判定日 治療効果判定内容
転帰	NCCHにおける最終診断日 最終診断時の生存情報 他院からの情報も含む最終診断日と生存情報

◆ PRISM「新薬創出を加速する人工知能の開発」で収集している情報（資料提供：国立がん研究センター）

電子化知識の洪水

解析結果を解釈し、創薬標的の推論を効率化するAIと知識ベースが必要



- PubMed (NIH) 2,600万件
- がんに関する論文 20万件超 （2016）
- 薬の特許件数 1,500万件超（2015）
- 5,448,850 coding mutations are reported by human reading of 25,807 papers（COSMIC）

自然言語処理技術

膨大な科学論文や治験情報等から知識を自動抽出



科学論文
特許情報・治験情報
電子カルテほか

データベース

人工知能・知識ベース

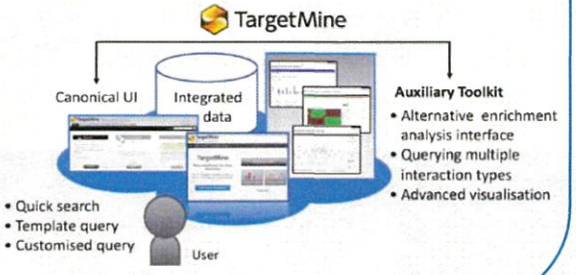
解析結果の解釈・推論を効率化

Watson for Genomics

IBM Watson

TargetMine

疾患や生体分子間相互作用に関する大規模知識ベース（医薬健栄研）



全ゲノム配列解析時代の体制整備

◆「がんゲノム医療推進コンソーシアム計画」に沿ったインフラ整備

- 「がんゲノム情報管理センター」の早期設置@国立がんセンター
- ゲノムデータの標準化・収集・管理
- 国民からの意見募集及びがんゲノム医療普及のための活動

◆ゲノムデータ、医療データの利活用推進

- 「データの囲い込み」問題の解決➡ オープンソース化
- データサイエンティストがゲノム情報、医療情報にアクセスしやすい環境・仕組み作り

◆ 全ゲノム配列解析コストの低減

- 現状の国内委託で“1000ドルゲノム”は無理！？➡　ゲノム解析システムの国産化が必要
- ゲノム解析のコスト高は日本におけるゲノム創薬の弱み

◆産学官医連携の推進

- がんゲノム医療中核拠点病院：質の良いゲノム・臨床等情報収集、人材育成
- 産業界：医薬品開発、医療機器開発、ＡＩ開発（ＩＴ系企業）
- アカデミア：戦略的な研究事業への参画

主要国全ゲノム情報解析拠点の整備状況

ゲノム医療に関する主要国の取組（まとめ）

＜全ゲノム情報解析拠点の整備＞

○ **米国**のGenomic Medicine Programでは、複数の拠点でゲノムコホート研究を進めており、既存のゲノムコホートを有機的に連携させている（**ネットワーク型**）。

○ **英国**のGenomics Englandでは、全ゲノム情報の解析から統合ゲノム情報の集積までを一つのセンターにて実施している（**拠点型**）。

＜政府主導のゲノム医療計画＞

○ **米国**では、2015年1月に、**100万人以上のボランティアからなるゲノムコホートの設立**等を含む、ゲノム情報を活用した個別化医療の実現に向けた計画（PMI）を発表した。

○ **英国**では、英国保健省（DH）の主導により、2013年から2017年までの5か年計画として、**約10万人を対象に**、官民連携によるがん、希少疾患等についてのゲノム情報の解析・研究を行っている（Genomics England）。

⇒ 我が国においても、全ゲノム情報をどのように利用するかを意識したデータの蓄積、正確な医療情報との効率的な突合に必要な仕組みの導入を行うべきではないか。

ゲノム医療に関する諸外国の取組について 平成27年7月15日 厚生労働省より抜粋

参考資料
（医薬基盤・健康・栄養研究所の取り組み）

新薬創出を加速する人工知能の開発

- ◆ 内閣府・厚労省・文科省による府省横断型連携プロジェクト
- ◆ パンネガティブ肺癌と特発性肺線維症の新規創薬ターゲット発見
- ◆ 元施策とアドオンによる２階建構造

（内閣府ＨＰ抜粋）
官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）は、平成28 年12 月に総合科学技術・イノベーション会議と 経済財政諮問会議が合同で取りまとめた「科学技術イノベーション官民投資拡大イニシアティブ」に基づき、 600 兆円経済の実現に向けた最大のエンジンである科学技術イノベーションの創出に向け、官民の研究開発投 資の拡大等を目指して、平成30 年度に創設される制度です…

事業経費 2
（アドオン）

事業経費 1
（元施策）

新薬創出を加速する人工知能の開発

内閣府：官民研究開発投資拡大プログラム
Public/Private R&D Investment Strategic Expansion
PrograM：PRISM（2018・2019）
医薬基盤・健康・栄養研究所／JST／理研

厚生労働省：新しい日本のための優先課題推進枠
医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）
（2017.4～2022.3）

元施策の加速・充実化＊
（参画機関）
- 医薬・健・栄研

（代表機関）
- JST
- 理研
- 産業界

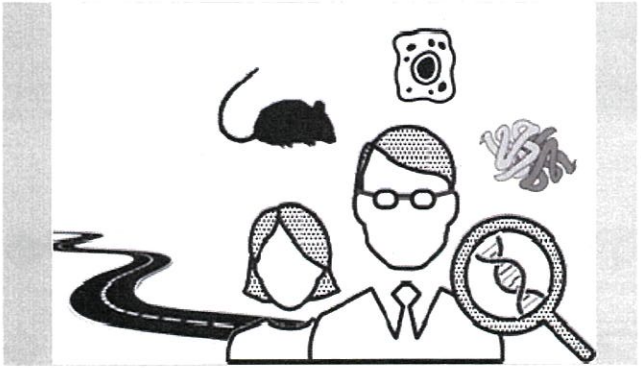
＊必要に応じて課題を決定

人工知能によるターゲット探索の効率化

従来の研究手法

動物実験や限定的な臨床研究のデータと先行論文等から、研究者が病気の原因を推定し、創薬標的を選択

(膨大な実験量、長期にわたる基礎研究、患者での臨床試験の成功確率が低い)



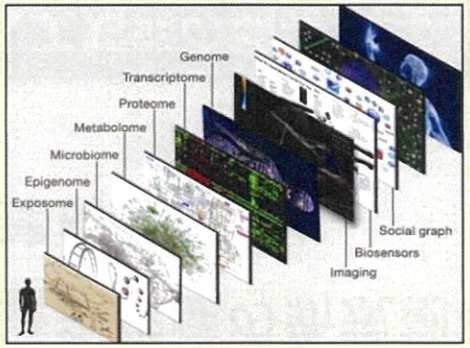
- 先行研究レポート検索・精読
- 細胞・動物を用いた実験
- ＧＷＡＳ
- シングルオミックス
- 統計的手法による仮説検定

ＰＲＩＳＭが目指す新しいアプローチ “AI導入による研究者の標的探索能力拡張”

”患者”の全ゲノム解析を始め網羅的オミックスデータ、医用画像、診療データの解析、論文要旨からの情報抽出、分子間相互作用の推論等の様々な場面でAIを活用し、標的探索能力を大幅に拡張（Augmentation）

（実験量減少・時間短縮・成功確率増加）

人智・人力を超えた大量データ



- 患者（N＞1500）
- 全ゲノム解析（～500）
- エピゲノム解析、RNA、タンパク質等
- 医用画像、電子カルテ

ＡＩ導入による能力拡張

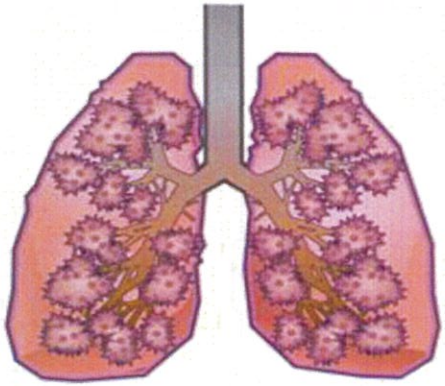


- ゲノム解析アルゴリズム
- 患者層別化アルゴリズム
- パスウエイ推論
- 自然言語処理
- 知識ベース

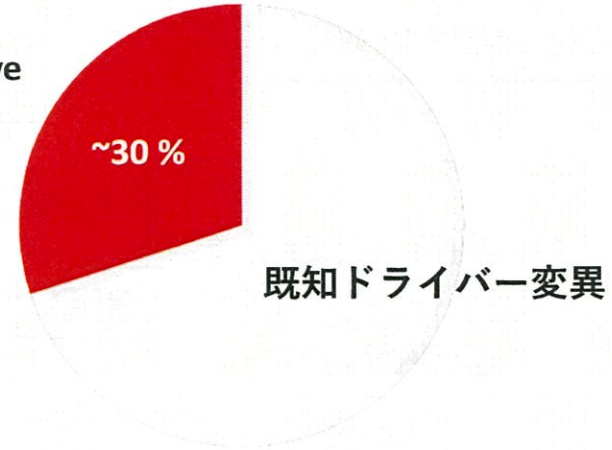
特発性肺線維症と肺がん

特発性肺線維症
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

パンネガティヴ肺腺癌
Lung Cancer



Close Association ?



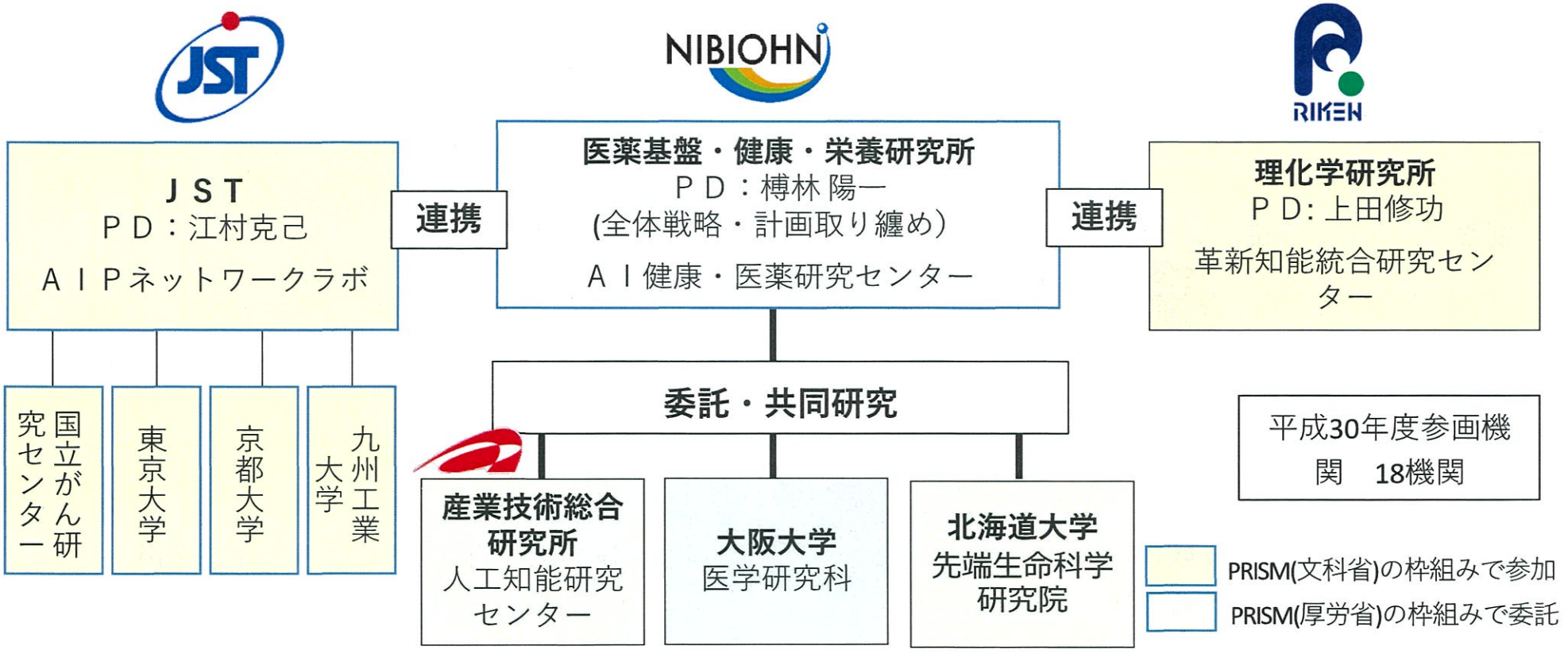
A condition in which the lungs become scarred and breathing becomes increasingly difficult.

Cause is unknown, but it usually affects people around 70-75 years of age and is rare in people under 50.

there's currently no treatment that can stop or reverse the scarring of the lungs.

20~30 % of patients with IPF develop lung cancer, with a risk nearly five times as high as that of the general population

事業実施体制


JST
NIBIOHN
RIKEN
JST
PD：江村克己
AIPネットワークラボ
連携
医薬基盤・健康・栄養研究所
PD：樽林陽一
(全体戦略・計画取り纏め)
AI健康・医薬研究センター
連携
理化学研究所
PD: 上田修功
革新知能統合研究センター
委託・共同研究
国立がん研究センター
東京大学
京都大学
九州工業大学
産業技術総合研究所
人工知能研究センター
大阪大学
医学研究科
北海道大学
先端生命科学研究院
平成30年度参画機関　18機関
PRISM(文科省)の枠組みで参加
PRISM(厚労省)の枠組みで委託

プロジェクトの全体構成

対象疾患：特発性肺線維症（IPF）＋ 肺がん

	元施策（厚労省）	PRISM アドオン（厚労省・文科省）	
データ収集	**ＩＰＦデータ取得** ・診療情報計画的取得 ・患者の網羅的オミックス情報取得 NIBIOHN	**ＩＰＦデータ取得** ・マルチオミックス解析 ・臨床データ自動取得システム構築 NIBIOHN	**肺がんデータ取得** ・全ゲノム配列 ・エクソーム配列 ・エピゲノム/RNA/プロテオーム NIBIOHN ・ChiP-seq
		ＡＩ（自然言語処理） 自由記載のカルテ等から診療情報を自動抽出 JST AI	
データ解析	**ＡＩ（ＩＰＦ）** ・患者を層別化する新しいアルゴリズムを開発 NIBIOHN AI	**ＡＩ（ＩＰＦ／肺がん）** ・新NP問題がある状況でも使える深層学習を開発 NIBIOHN JST RIKEN ・患者を層別化し機能分子を特定するアルゴリズムを開発 AI	
結果解釈仮説創出	**ＡＩ（知識ベース）** ・生体分子に関わる統合データウェアハウス（TargetMine）の拡充 NIBIOHN AI	**ＡＩ（知識ベース）** NIBIOHN ・疾患や生体分子に関わる知識を論文から自動抽出する技術の開発 ・生体分子間の相互作用を推定する技術の開発 ・生体分子に関わる統合データウェアハウス（TargetMine）拡充 JST AI	
仮説検証	**疾患モデル（ＩＰＦ）** ・検証実験に使用する疾患モデルの作成 ・検証用ツール物質取得 NIBIOHN	**ＡＩ（検証ツール）** ・創薬標的候補と結合する仮説検証を目的とした実験用ツール物質(化合物・交代)の効率的な分子設計と検証実験 JST AI	

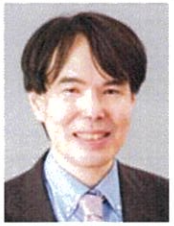
平成30年度
研究代表者・参画機関

医薬基盤・健康・栄養研究所
研究代表者：水口賢司
ＡＩ健康・医薬研究センター
長



IPF・肺がんデータ取得・
データ解析

肺がんデータ取得・
データ解析



国立がん研究センター研究所
研究代表者：浜本隆二
がん分子修飾制御学分野
分野長

理化学研究所
研究代表者: 上田修巧
革新知能統合研究センター
副センター長



IPF・肺がんデータ解析

検証ツール設計
（抗体）



東京大学大学院
研究代表者：津田宏治
メディカル情報生命大規模知
識発見分野
教授

京都大学大学院
研究代表者：黒橋禎夫
情報学研究科
教授



自然言語処理

情報自動検索・抽出



産業技術総合研究所
研究代表者：高村大也
人工知能研究センター
研究チーム長

九州工業大学大学院
研究代表者：山西芳裕
情報工学研究院
教授



検証ツール設計
（低分子・中分子）

エクソソーム
オミックス解析



北海道大学大学院
研究代表者：西村紳一郎
先端生命科学研究院
教授

大阪大学医学研究科
研究代表者：熊ノ郷 淳
呼吸器・免疫内科学
教授



ＩＰＦ臨床情報収集

新薬創出を加速する人工知能の開発

◆一つの目標を共有して、様々な領域の専門家が領域を超えて緊密にコラボするステージを創造している唯一の医療領域での人工知能開発事業

◆人工知能（AI）を使いこなし、自らの研究機能を拡張(augmentation)できる医師や生命科学系研究者の育成が鍵

◆ゲノム情報を中核とした疾患統合データベースのオープンソース化

医学・生物学のドメイン知識を持つデータサイエンティストの育成





第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	参考資料1
令和元年10月16日	

がん領域の全ゲノム解析等に関する専門家ヒアリングまとめ等

事務局によるがん領域の全ゲノム解析等に関する専門家ヒアリングまとめ

1.全ゲノム解析等の必要性について	○網羅的に全ゲノムを解析することで、**日本人の遺伝的背景等を含めた包括的な病態解明**が可能。 ○全ゲノム解析では、パネル検査や全エキソン解析で解読できない**イントロン領域や構造異常等の検出**が可能。ロングリード解析の併用により、さらに精緻化が可能である。イントロン領域で発現調節因子等の異常が見つかれば、**新たな治療法の発見や、副作用の少ない治療薬の選択**等に結びつく可能性がある。 ○日本人の大規模全ゲノム配列データベースを作ることで、**俯瞰的な視点で新たな発見をすることが可能となる**ほか、国際共同治験に入りやすくなるなどにより**医薬品開発が活性化**することが期待される。 ○変異シグネチャー解析など**新たな発がん要因の解明やゲノム情報に基づくがん予防に関しても貢献する**ことが期待される。 ○今後のゲノム医療においては、**ネオアンチゲンやがん特異的ＴＣＲ導入Ｔ細胞療法の開発が期待**され、その観点からは全エクソン解析でも十分な情報が得られる。
2.対象疾患と数値目標について	○これまで研究が進められてきた**罹患数の多いがん種と希少がんは、目的を別に検討する**必要がある。 ○がん種により異なるが、罹患数の多いがんは**がん種又はがん種の亜分類あたり1000例から2000例程度**必要ではないか。 ○これまでICGC等の国際的プロジェクトにおいては、未治療の症例の検体を中心に研究が進められてきたが、**病期の進展や薬物治療後の検体をタイムラインに沿って臨床情報とともに集める**ことで、治療抵抗性獲得のメカニズムの解明や創薬基盤となるのではないか。 ○DNAに加え、**トランスクリプトーム（RNA）**を合わせて解析することも考えられる。 ○はじめから10万症例を目指して動き出すのではなく、**まずは少数のがん種でパイロット的に開始**し、その経験を踏まえて段階的に体制作りをするべき。
3.運用・体制整備・データ利用について	○ゲノム解析やデータ管理については、**がん・難病等をまとめて拠点化・集約化するべき。**拠点においては、データの囲い込みにつながらないように、インフォマティシャンやメソドロジーの専門家を配置してデータを蓄積する機能に特化すべき。 ○データ利用については、クラウド化などを想定し、**外部の研究者がアクセスできる環境**を整えるべき。 ○ゲノム解析は企業への委託を検討しても良いのではないか。 ○既存のバイオバンクと協力すべき。 ○将来的な拡張性を考え、**検体を適切に保存しておくこと**は重要。

※　東京大学先端研　油谷先生、東京大学医科研　柴田（龍）先生、東京大学医科研　宮野先生、京都大学　小川先生・南谷先生、成育医療センター　松原先生、名古屋大学　近藤先生他4名、がんプレシジョン医療研究センター所長　中村先生、C-CAT　間野先生・河野先生、よりヒアリングを行い、事務局にて作成。

事務局ヒアリングに基づく数値目標等のイメージ

【対象とするがん種の考え方】

- 罹患数の多いがん種（**○がん種について、○症例を目標にする**）
  ①原因となる遺伝子やゲノム異常が判明していないがん
  ②原因となる遺伝子やゲノムの異常がある程度わかっているが、薬物療法の耐性機序がわかっていないがん
  等について、分類して、重点的に収集する検体や臨床情報を考えるべきではないか。

- 希少がん（**○がん種 について、○症例を目標にする**）
  頻度の多い遺伝子変異情報の収集とともに、罹患数の多いがん種の①と同様の考え方で収集する検体や臨床情報を考えるべきではないか。

- 小児がん（**○がん種 について、○症例を目標にする**）
  希少がんに関する考え方に加え、本人の検体のみならず、親の検体も収集することも考慮すべきではないか。

- 遺伝性腫瘍（**○がん種 について、○症例を目標にする**）
  希少がんに関する考え方に加え、本人の検体のみならず、親の検体も収集することも考慮すべきではないか。

【数値目標】

○万症例、○万検体を目標にする

【行程の考え方】

新規検体収集等に係る体制が整うまでの間は、**質の高い臨床情報とともに保存されている既存検体**を用いて、パイロットスタディとして全ゲノム解析等を実施し、新規に検体を収集する際の留意点等についてさらに検討を進めてはどうか。

がん種の例

罹患数の多いがん※1（24種）		希少がん※2（40種）			小児がん※3（10種）
口腔・咽頭	子宮（再掲）	卵巣、卵管の上皮性腫瘍	悪性中皮腫	中枢神経、松果体の非グリオーマ	脳・脊髄腫瘍
食道	子宮頸部	腎盂、尿管、尿道の上皮性腫瘍	GIST	眼と付属器の上皮性腫瘍	神経芽腫群
胃	子宮体部	軟部肉腫	外陰、膣の上皮性腫瘍	末梢神経、脳神経、自律神経、傍神経節の非グリオーマ	網膜芽腫
大腸（結腸・直腸）（再掲）	卵巣	急性骨髄性白血病	胸腺の上皮性腫瘍	気管の上皮性腫瘍	腎腫瘍
結腸	前立腺	神経内分泌腫瘍	鼻咽頭の上皮性腫瘍	ぶどう膜のメラノーマ	肝腫瘍
直腸	膀胱	骨髄異形成症候群	骨肉腫	悪性髄膜腫	骨腫瘍
肝および肝内胆管	腎・尿路（膀胱除く）	中枢神経のグリオーマ	肛門の上皮性腫瘍	組織球、樹状細胞性腫瘍	軟部腫瘍
胆嚢・胆道	脳・中枢神経系	中咽頭の上皮性腫瘍	子宮の上皮間葉系の混合性腫瘍	胎盤のトロンホブラスト性腫瘍	胚細胞腫瘍
膵臓	甲状腺	骨髄増殖性腫瘍	卵巣の非上皮性腫瘍	カポジ肉腫	白血病
喉頭	悪性リンパ腫	大唾液腺の上皮性腫瘍	陰茎の上皮性腫瘍	中耳の上皮性腫瘍	悪性リンパ腫
肺・気管	多発性骨髄腫	精巣、精巣上体の上皮性腫瘍	性腺外胚細胞腫瘍	末梢神経、脳神経、自律神経のグリオーマ	
骨・軟部	白血病	皮膚メラノーマ	胎芽性腫瘍		
皮膚		小腸の上皮性腫瘍	粘膜のメラノーマ		
乳房		鼻腔、副鼻腔の上皮性腫瘍	骨髄異形成/骨髄増殖性疾患		

※１　院内がん登録における部位分類コードを参照
※２　※３　小児血液・がん学会の登録対象疾患とされている腫瘍を、院内がん登録における部位分類コードで整理

罹患数の多いがんの罹患率と5年生存率

基本的ながん※1（24種）	粗罹患率（人口10万対）※2	年齢調整罹患率（人口10万対）※2	粗死亡率※3	5年生存率（%）※4
口腔・咽頭	17.0	9.5	6	
食道	20.4	10.2	9.3	44.4
胃	106.1	48.2	36.3	71.6
大腸（結腸・直腸）（再掲）	124.6	61.4	40.7	72.9
結腸	82.6	38.5	28.4	
直腸	41.9	22.9	12.3	
肝および肝内胆管	33.7	14.7	21.8	40.0
胆嚢・胆道	18.0	6.8	14.6	
膵臓	32.0	14.1	27.5	9.6
喉頭	4.2	2.0	0.7	
肺・気管	98.8	44.4	59.5	40.6
骨・軟部	—	—		
皮膚	19.3	8.2	1.3	
乳房	75.3	52.3	11.5	92.5
子宮（再掲）	43.1	33.3	10.3	
子宮頸部	17.3	14.5		75.3
子宮体部	25.0	18.6		82.1
卵巣	20.5	15.9	7.4	
前立腺	145.3	68.3	19.8	98.6
膀胱	18.5	7.7	7	69.5
腎・尿路（膀胱除く）	23.0	11.9		
脳・中枢神経系	4.9	3.6	2.2	
甲状腺	14.8	11.2		
悪性リンパ腫	27.0	14.4	10.1	
多発性骨髄腫	5.9	2.7		
白血病	10.9	7.2	6.9	

※１　院内がん登録における部位分類コードを参照
※２　全国がん登録2016年速報より作成
※３　人口動態統計（2017年）より作成
※４　院内がん登録集計2009-2010より作成

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	参考資料2
令和元年10月16日	

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倍のシークエンス、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-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。全国のがん拠点に問い合わせる。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 x 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っていない症例

（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プシ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） 生殖細胞系列を扱うため、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