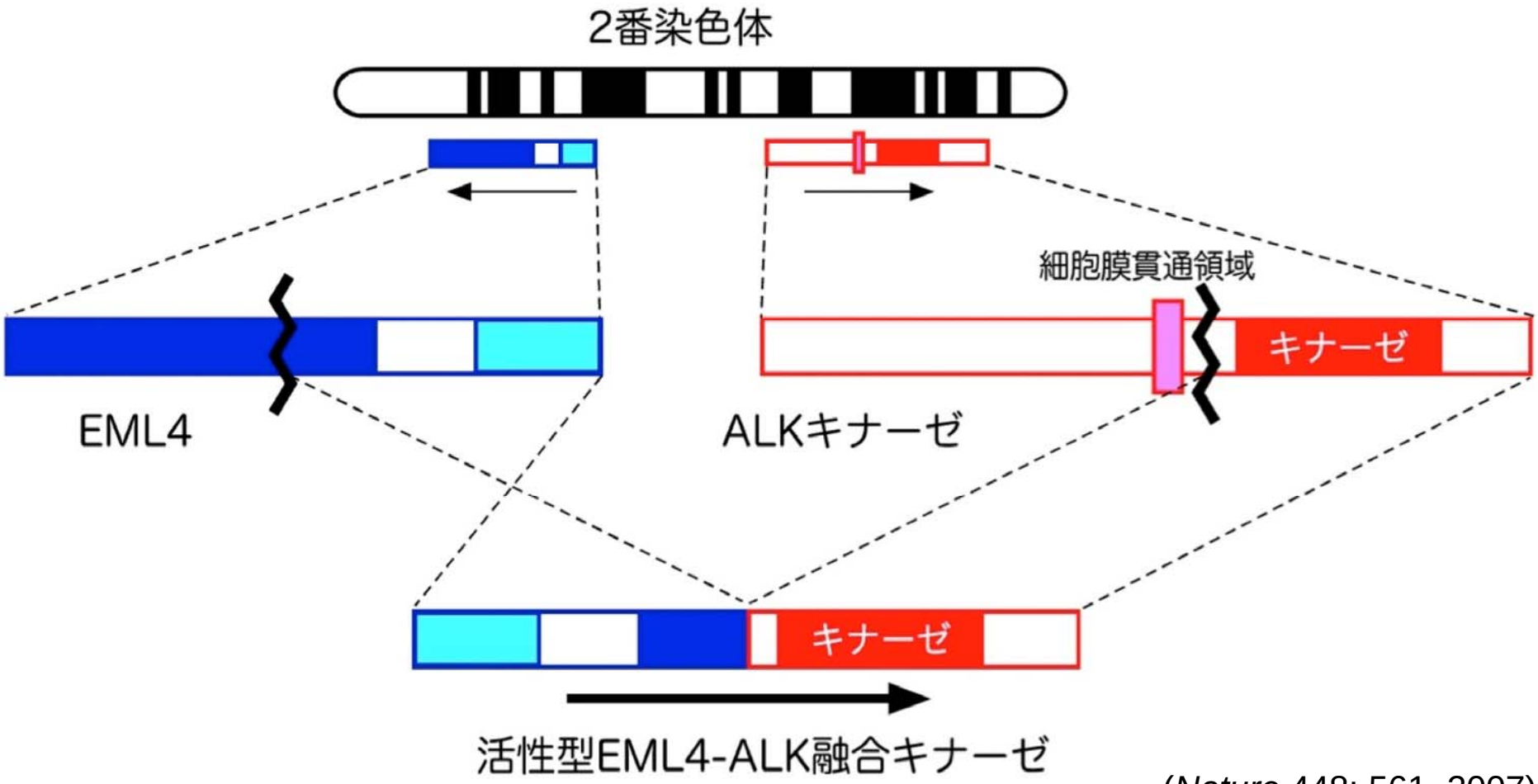
日本における
がんゲノム医療体制の構築

間野　博行
国立がん研究センター研究所
東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

EML4-ALKの発見

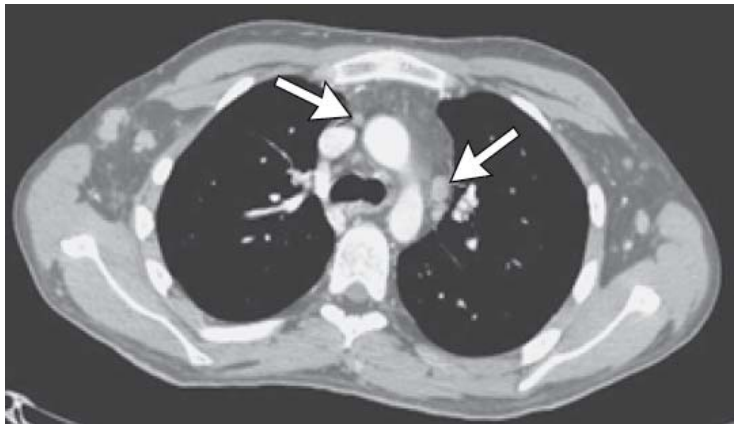


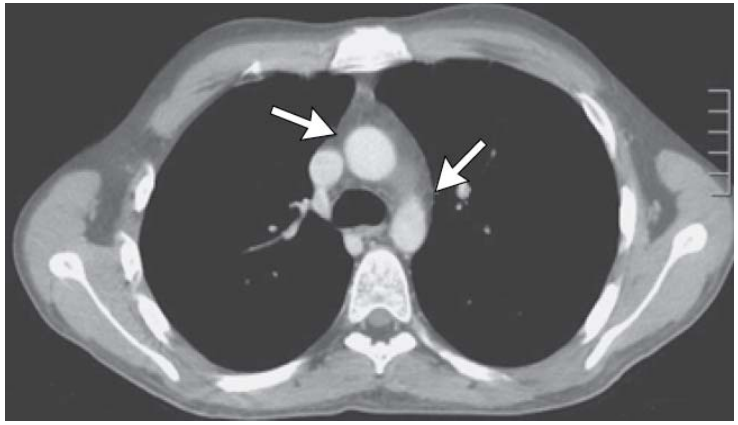
(*Nature* 448: 561, 2007)

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ALKoma

NPM-ALK悪性リンパ腫

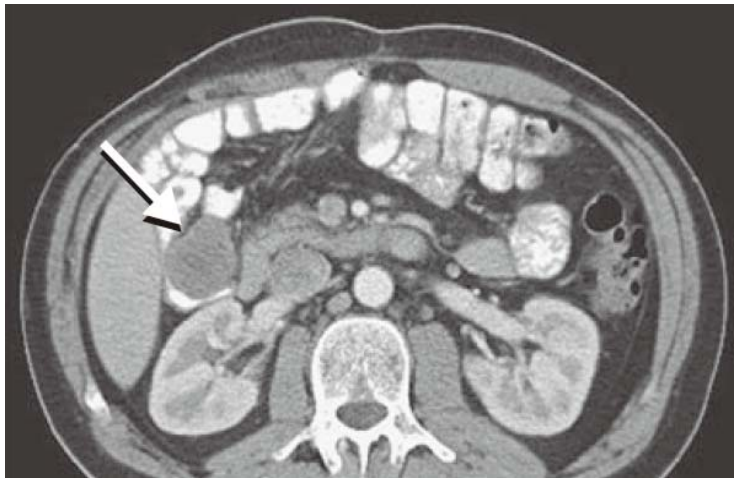


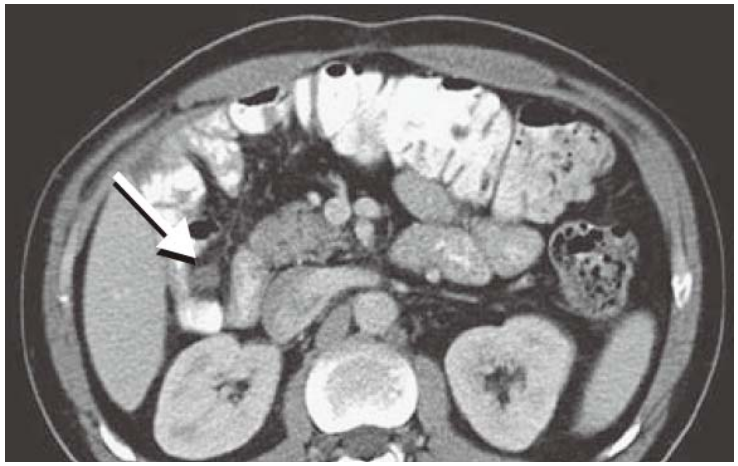


(NEJM 364:775)

ALK阻害剤

RANBP2-ALK IMT

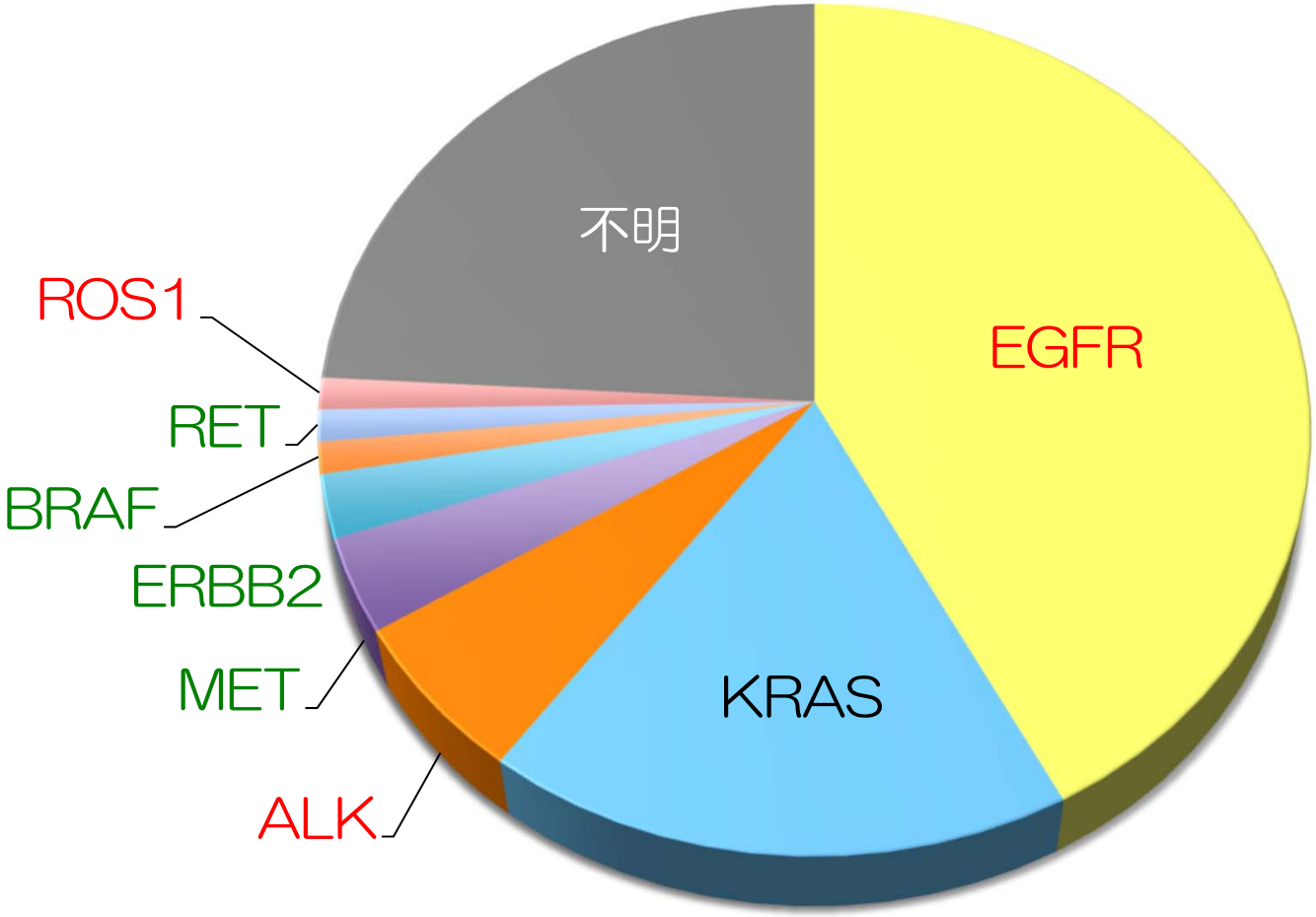




(NEJM 363:1727)

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

肺腺がん原因遺伝子



2008

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

我が国で実践するには？

患者・医師にデータを返して治療介入

→　責任がともなう。安易に研究室で行うべきでない
→　ISO15189/CLIA/CAP基準に準拠した検査室でStandard Operating Procedure (SOP)に基づいて行うべき
→　成果を日本の知財にする

ゲノムデータのうちどの情報が治療介入に有用か

→　ゲノム情報と医学の両者に精通した人材が必要
→　ClinVarやn of oneのようなゲノム変異の知識データベース（knowledge database）を日本にも作る

広い範囲の人材が必要

→　遺伝カウンセラー、医療倫理担当者
→　バイオインフォマティシャン
→　ゲノム看護師

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

家族性腫瘍、遺伝性腫瘍の原因遺伝子

TP53, BRCA1, BRCA2, PTEN, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, CDH1, APC, RB1, RET, VHL, NF1..... など多数

しかも遺伝子毎にがんになりやすさ（相対危険度）が違う

（*TP53*は100倍前後、*BRCA1*は11倍、*NF1*は2.6倍）

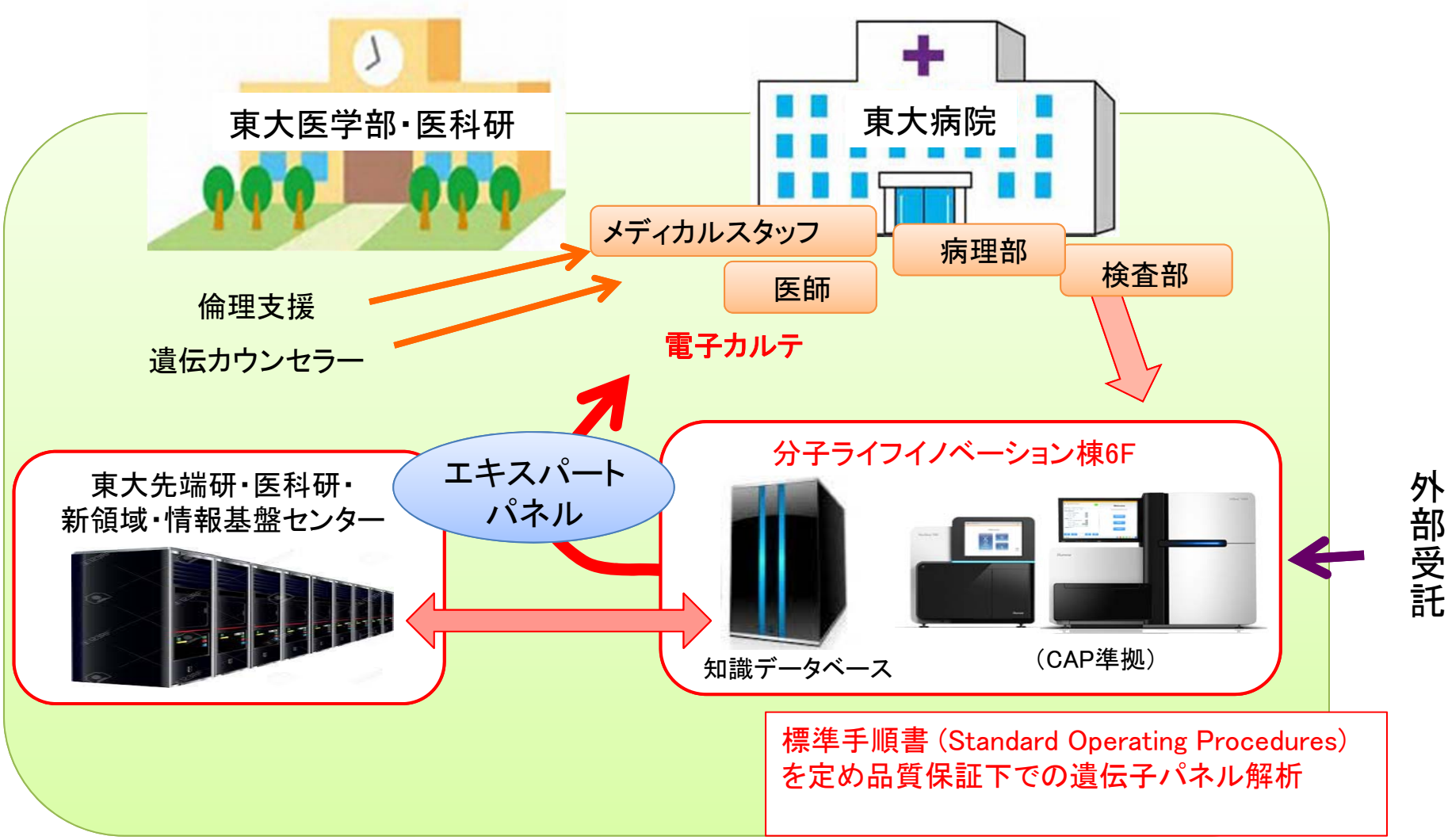
→ どの遺伝子を返却するか？専門の遺伝カウンセラーが必要

これら原因遺伝子のどの変異が実際の発症に寄与するのか不明なことも多い（incidental findingsをどう扱うか）

→ 実際の発症に関連した知識データベースを構築する必要がある

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

東大病院におけるがんゲノム医療

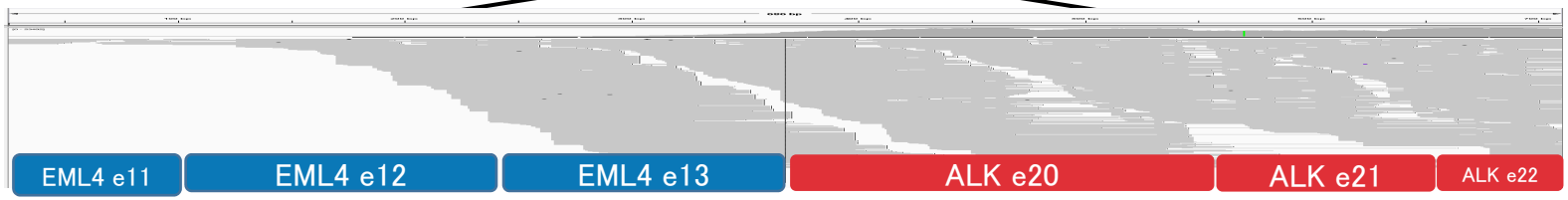


営利目的でのご利用はご遠慮ください。

Todai OncoPanelの開発：融合遺伝子の検出法比較

パラフィン検体

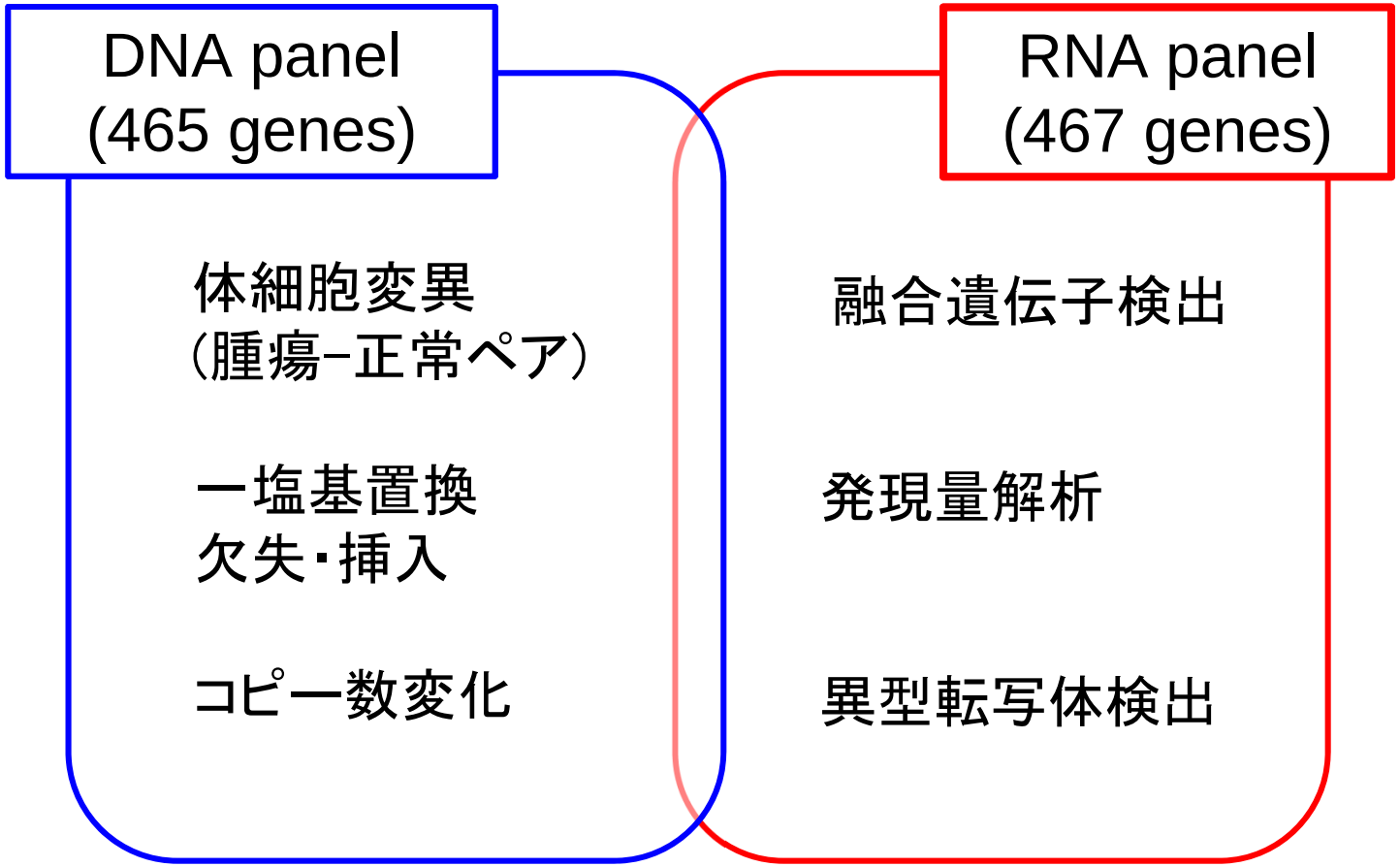
	RNA capture		DNA capture	Anchored multiplex PCR (ArcherDX)
Fusion gene	Illumina RNA access	Agilent SureSelect	Agilent SureSelect	Archer FusionPlex
KIF5B-RET	111	1163	×	×
KIF5B-RET	593	5858	14	×
KIF5B-RET	486	2202	21	5
SLC34A2-ROS1	278	5374	×	13
CD74-ROS1	543	6252	×	×
CD74-ROS1	218	6288	3	×
EML4-ALK V3b	43	429	8	22
EML4-ALK V1	×	576	3	10
EML4-ALK V1	28	×	×	68
EML4-ALK V1	169	5945	4	278
正答率	90%	90%	70%	60%
対象遺伝子数	全ての遺伝子	67	17	53
1サンプルあたりのリード数	2億リード	3千万リード	7千万リード	4百万リード



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

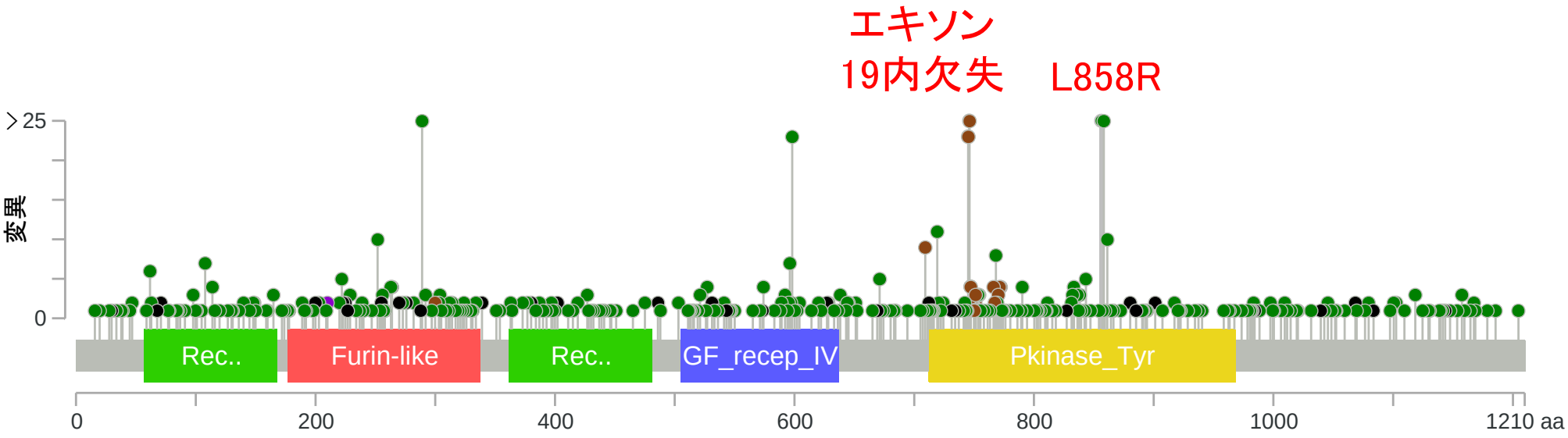
Todai OncoPanel

クリニカルシークエンス



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

EGFRタンパクとがん化変異



>1000種類の非同義変異！

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がんゲノム医療用知識データベース

体細胞変異

生殖細胞系列変異

レベル1：国内保険収載薬に対応する遺伝子変異

レベル2：国内治験薬あるいはFDA承認薬に対応する遺伝子変異

レベル3：既存の知識データベース上に登録の有る薬剤感受性変異

ClinVar*でdrug response, pathogenic +

エキスパートヒアリングで臨床的意義の認められる変異

人工知能：
自然言語処理

レベル4：論文で発がんに関連する活性化変異/不活化変異であると報告されている

レベル5：がんの遺伝子変異データベースであるCOSMIC**で頻度の高い遺伝子変異

*https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/
**http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

東大病院ゲノム医療研究プロジェクト

腫瘍部 → RNA → TOP RNA panel → 融合遺伝子 エキソンスキップ

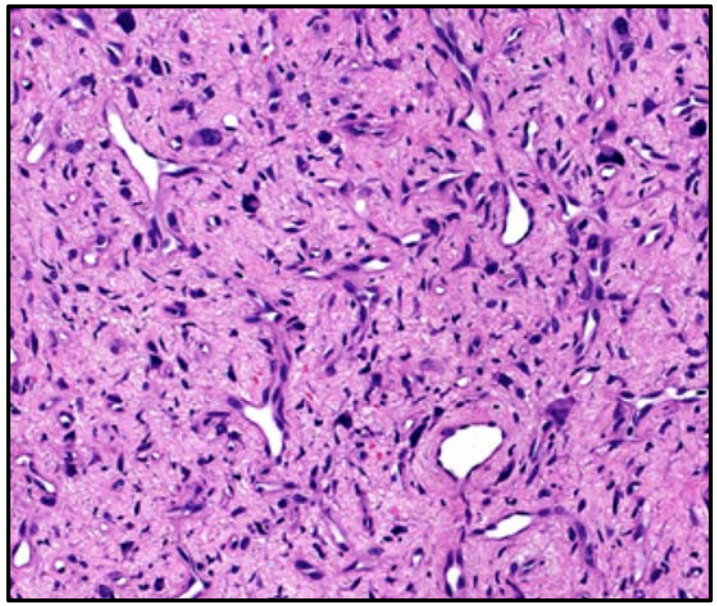
腫瘍部 → DNA → TOP DNA panel → 塩基置換・挿入・欠失・コピー数異常 (somatic/germline)

正常部 → DNA → TOP DNA panel

60代、男性

膝軟部腫瘍

病理診断名：
Myxofibrosarcoma



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

Todai OncoPanel Report

Final Report: 2017/04/13

東大病院 The University of Tokyo Hospital
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
03-3815-5411

ID :

受領日	提出された検体	病理診断	病理番号・検査番号
2017/02/08	腫瘍部:FFPE	Myxofibrosarcoma	
2017/03/08	正常部:FFPE		

オーダー日	レポート日	パネルのバージョン	検体ID
2017/03/08	2017/04/13	TDv3 TRv4	

コメント

Soft tissue angiofibromaにrecurrentに報告されている*AHRR-NCOA2*融合遺伝子が検出されています。(参考文献:Genes Chromosomes Cancer 51:510)

非同義体細胞変異

・該当する非同義体細胞変異は見つかりませんでした。
・総体細胞変異数 : 2
・総体細胞変異頻度 : 0.642 / Mbp

融合遺伝子

遺伝子	融合遺伝子	リード数	発がん性	対応薬剤	対応疾患	Tier
AHRR	*AHRR-NCOA2* (10/12 - 14/23)	310(100.0%)				
NCOA2	*NCOA2-AHRR* (12/23 - 11/12)	75(100.0%)				
NTN4	[illegible]/2/10 - 4/14)	183(98.9%)				

AHRR-NCOA2 融合遺伝子の検出

最終診断：Angiofibroma に変更

増幅遺伝子

遺伝子								
CDK4								
						トラスツズマブ	食道胃がん 乳がん	2
ERBB2	17q12	増幅	3.906	0.966	Oncogenic	ペルツズマブ + トラスツズマブ トラスツズマブエムタンシン ラパチニブ トラスツズマブ ラパチニブ + トラスツズマブ ネラチニブ	乳がん	2

増幅遺伝子および欠失遺伝子

遺伝子	サイトバンド	増幅/欠失	コピー数	LRR	発がん性	対応薬剤	対応疾患	Tier
HIST1H1C	6p22.2	増幅	4.008	1.003				
		増幅	3.967	0.988				
		増幅	3.786	0.921				
		増幅	3.726	0.898				
		欠失	0.377	-2.408				

生殖細胞変異

・該当する生殖細胞変異は見つかりませんでした。

シークエンス結果

推定腫瘍含有量	変異頻度相関係数	検体ID	ユニークリード数	マップリード数	オンターゲットリード数	平均カバレッジ
			24,457,197	24,363,088	10,898,994	356.8
22.0%	0.988		78,210,928	78,017,954	49,137,273	1,700.6
			8,045,280			

・正常部と腫瘍部について、変異頻度の相関係数は0.988であり、同一患者由来であると判断されました。
・染色体異常が少ないため、腫瘍含有量の推定精度が低くなっています。

Tier

Tier 1　国内保険承認薬の標的となる変異
Tier 2　国内治験薬とFDA承認薬の標的となる変異
Tier 3　知識データベース上に登録のある薬剤感受性変異
Tier 4　論文に報告のある活性型変異
Tier 5　知識データベースに高頻度に報告のある変異

注釈

変異の評価:
変異は同一患者由来の正常サンプルに対して検出されます。この検出法は正常サンプルには存在しない体細胞変異を報告します。Allele Frequency (対立遺伝子の頻度)は5%以上、シークエンスカバレッジ(深度)100×以上を検出するようにしています。

コピー数の評価:
遺伝子増幅および欠失の基準は以下の通りです。変化の割合が2倍以上の場合は増幅と報告されます。変化の割合が1/2以下の場合は欠失と報告されます。コピー数変化の程度は腫瘍含有量に影響され、腫瘍が50%以下のサンプルにおいてはコピー数検出力が次第に損なわれていきます。腫瘍含有量の少ないサンプルにおいては検出されるコピー数変化が欠落することは注意して解釈されなくてはなりません。

注意事項

1. 本試験は、がんの診断・治療方針を決定づける唯一の根拠とはなりえず、利用できる臨床的・病理学的な全ての情報をもとに解釈されなければなりません。
2. この検査は東京大学のゲノム医療研究プロジェクトにて開発されました。現在、この検査は臨床研究目的に限り利用することが出来ます。また、CLIA'88の要項を参照し、本プロジェクトでは検査の品質を保証しています。
3. CLIAは米国のthe Clinical Laboratory Improvement Amendment (臨床検査改善法)のことで、全ての臨床検査ラボが守うべき基準を定め、定期的な内部精度管理と外部精度管理により臨床検査室の精度・品質を保持することを目的としています。
4. この検査の性能特性は、東京大学のゲノム医療研究プロジェクトにて、検証中です。

検査と手法

TOP (Todai OncoPanel)では、計467種類の遺伝子の非同義変異のうち体細胞変異・挿入欠失・コピー数異常、計476種類の遺伝子融合、スプライス異常について一度の解析で明らかにすることが可能です。以下の遺伝子などを検査に利用しております。

遺伝子 (TRANSCRIPT ID)	エクソン (アミノ酸範囲)
AKT1 (NM_001014431)	exon3 (16-99)
ALK (NM_004304)	exon23 (1172-1215), exon25 (1248-1279)
BRAF (NM_004333)	exon11 (439-478), exon15 (581-620)
EGFR (NM_005228)	exon18 (688-728), exon19 (729-761), exon20 (762-823), exon21 (824-875)
ERBB2 (NM_004448)	exon8 (301-341), exon19 (737-769), exon20 (770-831)
FGFR2 (NM_000141)	exon7 (250-313), exon9 (362-429), exon12 (521-558)
FGFR3 (NM_000142)	exon7 (247-310), exon9 (359-422), exon18 (759-807)
GNA11 (NM_002067)	exon5 (202-245)
GNAQ (NM_002072)	exon5 (202-245)
GNAS (NM_000516)	exon8 (196-220)
HRAS (NM_001130442)	exon2 (1-37), exon3 (38-97)
IDH1 (NM_005896)	exon4 (41-138)
IDH2 (NM_002168)	exon4 (125-178)
KIT (NM_000222)	exon9 (449-514), exon11 (550-592), exon13 (627-664), exon17 (788-828)
KRAS (NM_033360)	exon2 (1-37), exon3 (38-97), exon4 (97-150)
NRAS (NM_002524)	exon2 (1-37), exon3 (38-97)
PDGFRA (NM_006206)	exon12 (552-596), exon18 (814-854)
PIK3CA (NM_006218)	exon2 (1-118), exon5 (272-353), exon8 (418-468), exon10 (514-555), exon21 (979-1069)
TP53 (NM_000546)	exon4 (33-125), exon5 (126-187), exon6 (187-224), exon7 (225-261), exon8 (261-307), exon10 (332-367)

以下の遺伝子について、生殖細胞変異を計測します。
BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, RB1

遺伝子変異はターゲット遺伝子パネルを用いて、次世代シークエンサーでの超並列シークエンシングによって検出されます。

検査対象:
このアッセイはDNAの遺伝子パネルおよびRNAの遺伝子のパネルにより、たんぱく質をコードするエクソンにおける一塩基変異(SNP)や小さな挿入・欠失 (30塩基以下)、融合遺伝子などを検出します。

感度:
このアッセイは腫瘍細胞の割合が検査サンプルの10%未満の場合に変異を検出できない可能性があります。このアッセイはシークエンスカバレッジ(深度)が100X以下のエクソンについては偽陰性となる危険性があります。

営利目的でのご利用はご遠慮ください。　ICRweb臨床研究入門 https://www.icrweb.jp/

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会の開催について

開催の趣旨等

○ ゲノム情報を解析し最新の医学的知見に基づいて個人の状態により合わせた診療を行うがんゲノム医療を実現するためには、ゲノム情報を効果的に集積し、診療や新たな医薬品等の開発に利活用する仕組みを構築する必要がある。

○ 国内の医療従事者や研究者の力を結集し、最新のがんゲノム医療を国民に提供する仕組みを構築するために必要な機能や役割を検討し、がんゲノム医療の提供体制の具体的な進め方を検討するため、「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」を開催する。

構成員

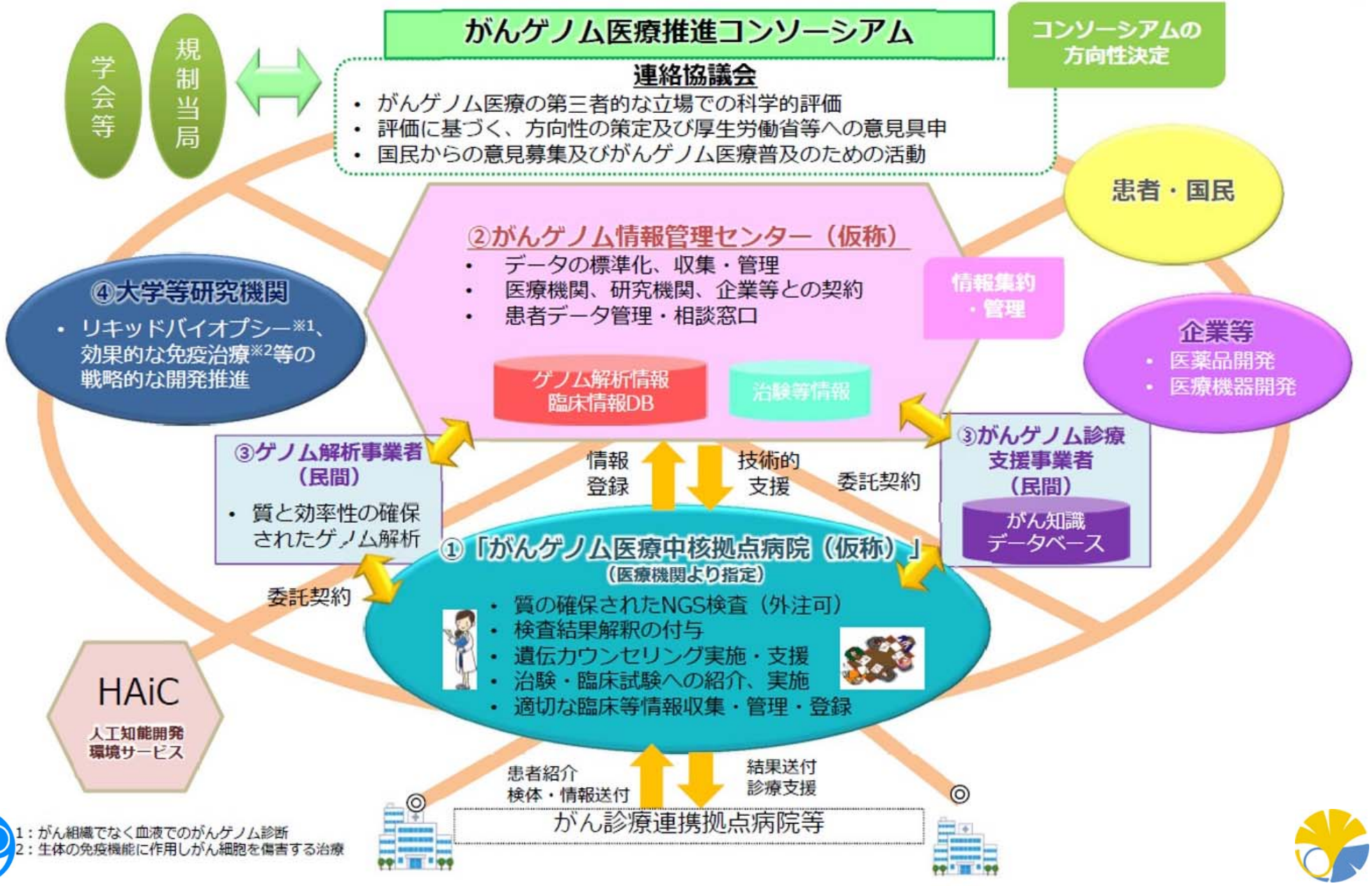
天野　慎介	全国がん患者団体連合会		中西　洋一	九州大学大学院医学研究呼吸器内科学分野
五十嵐　隆	国立成育医療研究センター		西田　俊朗	国立がん研究センター中央病院
加藤　和人	大阪大学大学院医学系研究科	◎	間野　博行	国立がん研究センター研究所
北川　雄光	慶應義塾大学医学部外科学		宮園　浩平	東京大学大学院医学系研究科
杉山　将	理化学研究所　革新知能統合研究センター 東京大学東京大学大学院新領域創成科学研究科	○	宮野　悟	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
直江　知樹	名古屋医療センター		山口　俊晴	がん研有明病院

◎：座長
○：副座長

(厚生労働省HPより、http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou.html?tid=423605)

営利目的でのご利用はご遠慮ください。　ICRweb臨床研究入門　https://www.icrweb.jp/

がんゲノム医療推進コンソーシアム



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

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がんゲノム医療中核拠点病院の設置

① パネル検査を実施できる体制がある（外部機関との委託を含む）

② パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している（一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む）

③ 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である

④ パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している

⑤ パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター」に登録する

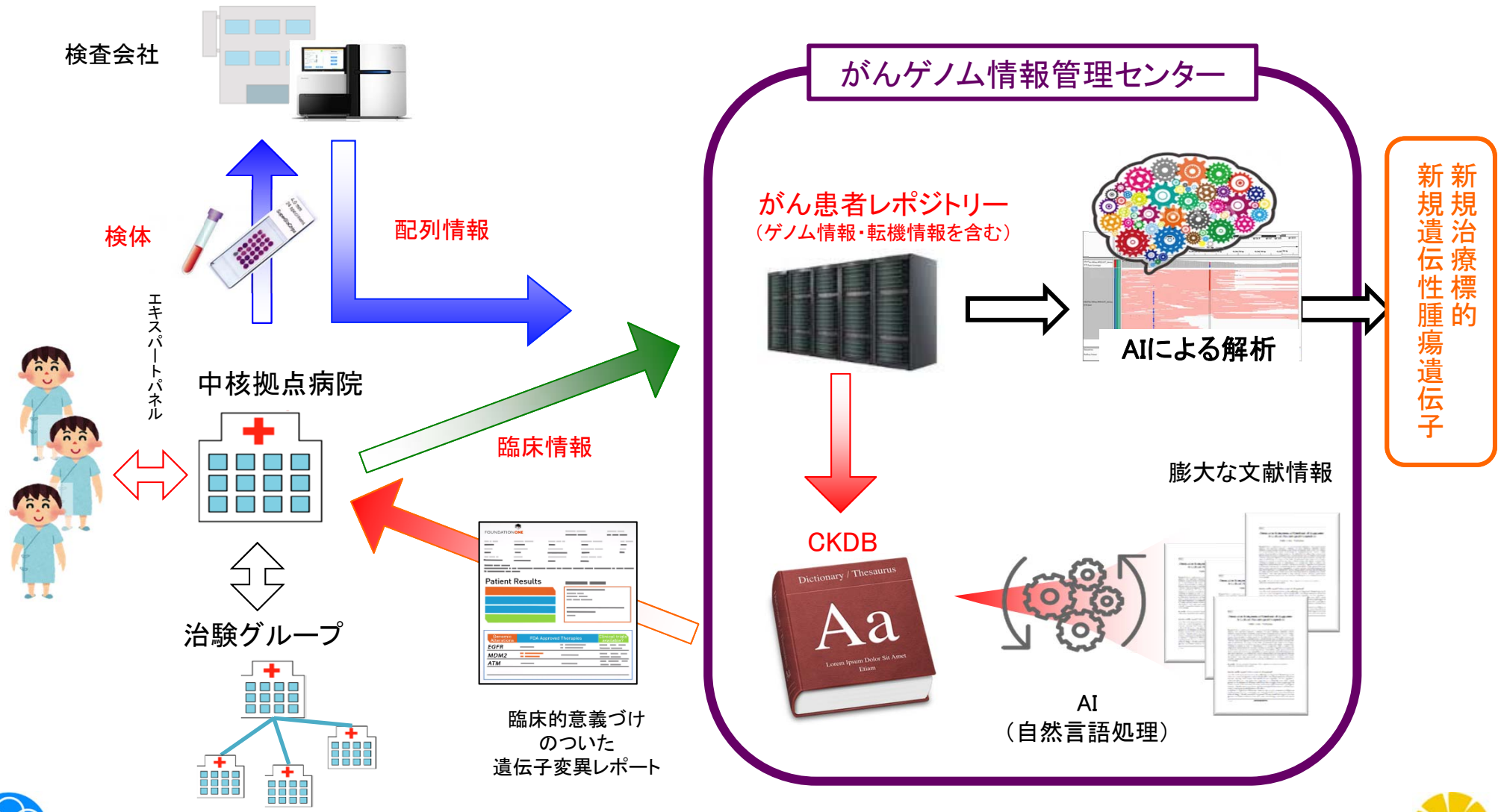
⑥ 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している

⑦ 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している

⑧ 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している

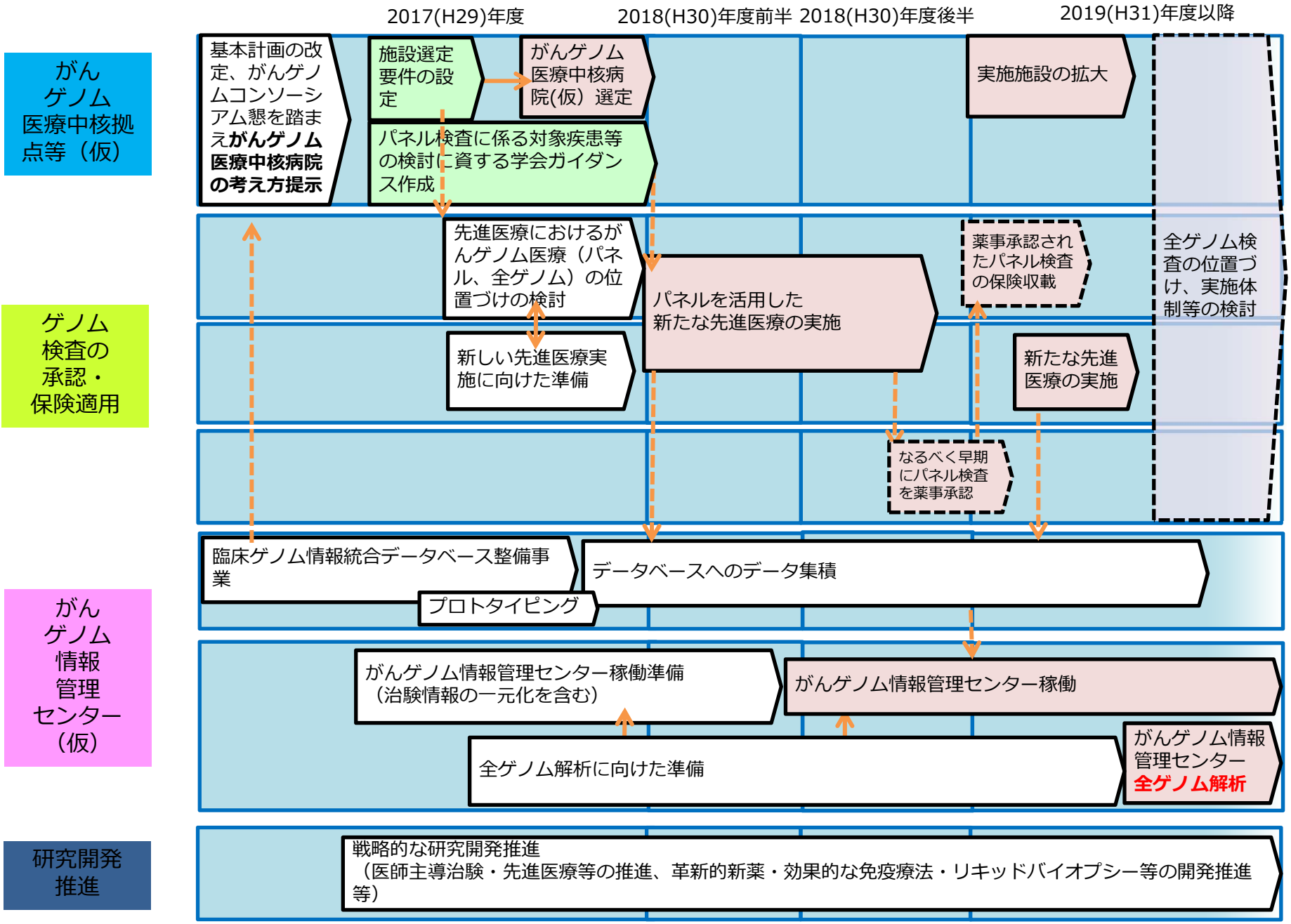
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がんゲノム情報管理センターの設置



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がんゲノム医療実用化に向けた工程表



営利目的でのご利用はご遠慮ください。