

厚労科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究年度終了報告書

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の標的治療に関する  
患者申出療養に関する研究

研究分担者 油谷浩幸・東京大学先端科学技術研究センター

研究要旨

がん全ゲノム解析計画を実践するにあたり、近年性能が向上しているロングリード解析技術を臨床検体解析に用いるにあたり、パイロット研究としてフィージビリティの検討およびショートリード解析データとの統合を行うための腫がん由来細胞 DNA を用いたデータ収集を行った。

がん全ゲノム体制班においてデータ共有 WG を組織し、全ゲノムデータ利活用および共有ルール、その実行体制に関して検討を行い、がん全ゲノム解析等連絡調整会議へ報告した。

A. 研究目的

- 1) ロングリード技術を用いたがん全ゲノム解析のフィージビリティ検討
- 2) 全ゲノムデータ利活用および共有ルール、その実行体制に関する検討

B. 研究方法

1) ロングリード解析

患者由来腫がん細胞株および患者末梢血白血球から抽出されたゲノム DNA は小川研究室（京都大学）より提供された。ゲノム DNA 検体の品質は Femo Pulse System (Agilent) によって行った。ロングリード解析はナノポアシーケンシング解析を PromethION (Oxford Nanopore) を用いて実施した。

2) がん全ゲノム体制班におけるデータ共有 WG

全ゲノムデータを共有・活用するための考え方、インフラ等についての検討を行うべく、学界及び産業界のメンバー11名（油谷浩幸、井元清哉、柴田龍弘、小川誠司、加藤護、浦上研一、宮野悟、森誠一、河野隆志、白石友一、白神昇平）によってワーキンググループを構成した。令和2年9月15日、18日、10月16日、11月16日、25日、12月1日、令和3年1月18日、25日の計8回開催した（いずれもオンライン開催）。

(倫理面への配慮)

検体収集、データ解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施された。

## C. 研究結果

### 1) ロングリード解析

ショートリード技術ではマッピング不可能なゲノム領域におけるゲノム変異、とりわけ構造変異(増幅、欠失、転座、逆位など)情報を取得することにより、発がんおよび悪性化に関わる新たなドライバーイベントの同定が期待されている。近年ベースコール精度およびスループットの向上が著しいナノポア解析を実施した。

検体に用いた患者由来膵がん細胞は三次元培養にて樹立されたオルガノイド細胞株8例および当該患者末梢白血球から抽出されたゲノムDNAである。ゲノムDNAサイズは概ね50kb前後であったが、一部検体はより大きなサイズまで含まれていた。DNAの断片化はg-TUBE(Covaris)あるいは細径シリンジによるフラグメンテーションを用いて行った。前者は断片化されない分子の残存も観察されたが、安定してデータが得られた。

PromethION フローセルを用いた解析で、全検体で1ランあたり30Gb以上の塩基情報が得られ、最大110Gb、すなわち30Xゲノムの情報収集が可能であることが確認された。

腫瘍 平均 51.4Gb (37.0~72.2) 配列長 (N50) 7.2kb

末梢血 平均 58.3Gb (30.7~110.4) 配列長 (N50) 9.1kb

PCR増幅がないため、コピー数変化は鋭敏に検出可能であった。

### 2) がん全ゲノム体制班におけるデータ共有WG

主に下記のトピックについて検討を行った。

- ・データ等の管理・運営体制のあり方について検討
- ・データの二次利活用の制度を整備、構築
- ・産学連携体制、情報共有体制の構築に向けた検討
- ・知的財産等の考え方

大規模全ゲノム解析研究において先行する英国Genomics EnglandとNHS Genomic Medicines Service, および米国All of Usについて調査を行い、とりわけ企業によるデータ利活用の状況について調査した。以下の項目についてがん全ゲノム解析等連絡調整会議においてレポートを行った。

#### データ共有を行う基盤

- ・データセンターは本事業で収集される全ゲノムデータの利活用をすすめる一方、先行解析で収集され

る全ゲノムデータをレファレンスとした全ゲノムデータの医療応用について検討する。そのために visiting 型のデータ利用基盤を準備し、データアクセスを管理する。すなわち、運営組織のあり方として、データ・試料の収集解析は国営の基盤が実施し、産業利用に係る機能は活用促進機関が担う。

- ・プロジェクト全体解析の進捗をモニタリングできるようなステアリング機能を有する「事務局」を設ける。

#### データ回付

- ・回付に際しては、1) 臨床検査グレードですべてのプロセスを実施するか、2) 得られた結果を NGS 以外の臨床検査によって確認する。

- ・回付する情報については現行のがんパネル検査の結果とも比較検証しながら選定する

- ・データの解釈に必要なレファレンス情報として、各がん種について日本人のがんゲノム情報が先行解析で収集されることが求められる。

- ・全例を患者還元とするかどうかは慎重な議論が必要である。現在は日本人がんの全ゲノムデータベースが存在しないこともあるため、解釈が困難であることから、当面は回付内容について限定することが望ましい。

- ・現行のパネル検査よりリード深度が薄いことや凍結検体を用いることから、パネル検査を用いたがんゲノム医療と同様な治療選択に関わるデータを取得できるとは限らない。また、データ解釈に相当な日数を要することから、治療方針に決定のために用いることは現行では推奨されない。

- ・全ゲノム情報の患者還元のロジスティクスを含め十分な検討が必要であり、体制整備を検討する研究班の設置が望ましい

- ・先行解析検体はバイオバンクの既存検体を用いた解析であるので、本格研究とは異なる扱いが必要である。説明同意文書で企業単独利用が許容される検体の解析を積極的に推奨する。

#### データ共有ルール

- ・データリリース時から 3 年後に順次公的 DB 公開

- ・データセンター内に Data Access Committee を設置する

- ・コンソーシアム企業にはがん種グループと同時期にゲノム・臨床情報を共有可能とする一方、論文公表は 3 年後まで不可とするが、特許申請には制限は設けない。

#### D. 研究危険情報

特になし

#### E. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成31年厚生労働省告示第48号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。