

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
希少がん診療・相談支援におけるネットワーク構築に資する研究
（分担研究報告書）

「がん全ゲノム解析研究との連携」

研究分担者 角南 久仁子 国立がん研究センター中央病院臨床検査科 医長

研究分担者 平田 真 国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門 部門長

研究要旨

本研究分担課題の研究目的は、AMED革新がん『がん全ゲノム解析等による実践的個別化医療体系構築と拡充をめざした多施設共同研究』と連携して、希少がんにおける全ゲノム解析の臨床的有用性について検討し、全ゲノム解析を希少がん医療に還元するための体制構築を目指すことである。上記研究で同意取得された希少がん325症例について、アクションナブル遺伝子変異の集計を行った。また、他の研究分担医療機関での同意取得と解析を行い、希少がんにおける全ゲノム解析実施体制の全国展開に向けた検討を進めた。

A. 研究目的

AMED革新がんで推進している全ゲノム解析事業『がん全ゲノム解析等による実践的個別化医療体系構築と拡充をめざした多施設共同研究』と連携して、希少がんにおける全ゲノム解析の臨床的有用性について検討し、全ゲノム解析を希少がん医療に還元するための体制構築を目指す。

B. 研究方法

・希少がん症例における全ゲノム解析の実施
AMED革新がんの全ゲノム解析研究班では、全ゲノム解析の臨床的有用性が示唆されている悪性骨軟部腫瘍や脳腫瘍などを中心に患者登録を進める。また、本研究班に分担研究者として参加している北海道大学、岡山大学などの医療機関もAMED全ゲノム解析班に参加している。こうした医療機関との連携体制の構築を進める。

・希少がん症例における全ゲノム解析のアクションナブル遺伝子変異の検討
アクションナブル遺伝子変異として治療、診断、生殖細胞系列関連の所見に大別して、検出された遺伝子変異情報の取りまとめを行う。

（倫理面への配慮）

本研究においては個人識別符号となる生殖細胞系列の全ゲノム情報を取り扱っている。検体、情報の取り扱いにおいては容易に個人を特定できない様匿名加工を行い、研究参加者にその取扱いや結果開示については十分な説明を行っている。

C. 研究結果

・これまでAMED革新がんで全ゲノム解析を実施した症例のうち、希少がん該当する325症例についてアクションナブル遺伝子変異などの集計を行った。これらについて、全ゲノム解析、RNAシーケンズ解析の結果からレポートを作成した。また、研究分担医療機関との班会議やメールベースでの連絡等から、連携体制の構築を進めた。

・希少がん症例における全ゲノム解析のアクションナブル遺伝子変異の検討

アクションナブル遺伝子変異として治療、診断、生殖細胞系列関連の所見に大別して、検出された遺伝子変異情報を集計した。全ゲノム解析の結果から治療に結びつく可能性のある所見としてキナーゼの融合遺伝子の検出や、診断補助となる所見として各種肉腫における特徴的な融合遺伝子の検出を確認した。全ゲノム解析が診断に寄与した所見を約22%の症例で確認した。また、生殖細胞系列においても約7%で遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的バリエーションを確認した。

D. 考察

がん遺伝子パネル検査では検出困難で、全ゲノム解析を実施して初めて検出されるアクションナブルな遺伝子変異は、希少がんにおいてより高頻度に検出されている。R7年度以降も引き続きの検討を行い、研究分担医療機関と連携しながら、希少がんにおける全ゲノム解析の実施体制構築を進める予定である。

E. 結論

AMED革新がんで推進する全ゲノム解析研究班と連携して、希少がんにおける全ゲノム解析の臨床的有用性の検討を進めた。全ゲノム解析の患者還元体制は構築されつつある。今後、実施施設の拡充なども検討予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsukawa M, Tomozawa C, Nakamura Y, Fujisawa T, Kimura K, Hiraoka Y, Yamashita R, Kosugi S, Sakurai A, Imoto I, Nishigak

- i M, Hirata M, Kuwata T, Yoshino T. Establishment of a comprehensive set of fact sheets for cancer predisposition genes for medical oncologists practicing cancer genome profiling. *Int J Clin Oncol*. 2025 Apr 4. doi: 10.1007/s10147-025-02746-w. (in press)
2. Nakahara M, Ushiyama M, Tanabe N, Gotoh M, Sakamoto H, Yoshida T, Hirata M. Multi-gene panel analysis in BRCA1/2-negative patients suspected of hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Real-world data from a single institution. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024 Sep;50(9):1591-1597. doi: 10.1111/jog.16026. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39077936
 3. Nakamura W, Hirata M, Oda S, Chiba K, Okada A, Mateos RN, Sugawa M, Iida N, Ushiyama M, Tanabe N, Sakamoto H, Sekine S, Hirasawa A, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium; Tsujimoto SI, Shiba N, Ito S, Yoshida T, Shiraishi Y. Assessing the efficacy of target adaptive sampling long-read sequencing through hereditary cancer patient genomes. *NPJ Genom Med*. 2024;9(1):11. doi: 10.1038/s41525-024-00394-z.
2. 学会発表
1. Nakamura W, Hirata M, Oda S, Sugawa M, Mateos RN, Chiba K, Okada A, Sakamoto Y, Sakamoto H, Shiraishi K, Kohno T, Yoshida T, Shiraishi Y. Estimating divergence times of founder mutations in cancer predisposition genes in the Japanese population using shared haplotype regions (Estimating divergence times of founder mutations using shared haplotype regions). 13th AACR-JCA Joint Conference. 口演. 2025/2/1-5. Hawaii, USA.
 2. Sanomachi T, Ushiyama M, Goto M, Cho H, Tanabe N, Watanabe T, Matsukawa M, Oda S, Odaka Y, Koyama T, Sakamoto H, Sugano K, Yoshida T, Hirata M, NCCH LFS Board. Association analysis of affected cancers with subtype of TP53 gene pathogenic variants in Li-Fraumeni syndrome. *ASHG Annual Meeting 2024*. ポスター. 2024/11/5-9. Denver, USA.
 3. 平田 真. 肉腫におけるゲノム医療の進歩 がん遺伝子パネルにおけるgermline findingsとその対応. 第39回日本整形外科学会基礎学術集会. 口演. 2024/10/17. 東京.
 4. 平田 真. Action Plan for Whole Genome Analysis and Genomic Medicine in Cancer. 日本人類遺伝学会第69回大会. 口演. 2024/10/10-12. 札幌.
 5. 小田 智世. 久保 崇, 千葉 健一, 中村 航, 松川 愛未, 友澤 周子, 小山 隆文, 田尾 佳代子, 成田 善孝, 松井 啓隆, 吉田 輝彦, 白石 友一, 角南 久仁子, 平田 真. Identification of large insertion of SVA transposon in BRCA2 by whole genome and long-read sequencing: a case report. 日本人類遺伝学会第69回大会. ポスター. 2024/10/10-12. 札幌.
 6. 小田 智世, 久保 崇, 吉田 朗彦, 千葉 健一, 白石 友一, 戸田 雄, 小山 隆文, 山本 昇, 小林 英介, 角南 久仁子, 平田 真. 全ゲノム解析を実施して生殖細胞系列CDK4病的バリエントを検出した脂肪肉腫の1例. 第83回日本癌学会学術集会. ポスター. 2024/9/19-21. 福岡
 7. 中村 航, 平田 真, 小田 智世, 須川 正啓, マテオス・ラウル, 千葉 健一, 岡田 愛, 坂本 祥駿, 坂本 裕美, 白石 航也, 河野 隆志, 吉田 輝彦, 白石 友一. 日本人集団に見られるがん感受性変異における創始者変異の多様性の推定. 第83回日本癌学会学術集会. 口演. 2024/9/19-21. 福岡.
 8. 平田 真. 骨・軟部腫瘍の基礎研究の新展開 骨・軟部腫瘍のゲノム研究の新展開 全ゲノム解析の臨床実装に向けて. 第57回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 口演. 2024/7/11. 福井
 9. 佐野町 友美, 牛尾 美年子, 後藤 政広, 張 萌琳, 田辺 記子, 渡辺 智子, 松川 愛未, 小田 智世, 小高 陽子, 小山 隆文, 坂本 裕美, 菅野 康吉, 吉田 輝彦, 平田 真. NCCH LFS Board. Li-Fraumeni症候群におけるTP53遺伝子病的バリエントのサブタイプ別の罹患がん関連解析. 第30回遺伝性腫瘍学会学術集会. 口演. 2024/5/31-6/1. 仙台.
 10. 小田 智世, 久保 崇, 吉田 朗彦, 千葉 健一, 白石 友一, 戸田 雄, 小山 隆文, 山本 昇, 小林 英介, 角南 久仁子, 平田 真. 全ゲノム解析を実施して生殖細胞系列CDK4病的バリエントを検出した脂肪肉腫の1例. 第30回遺伝性腫瘍学会学術集会. 口演. 2024/5/31-6/1. 仙台
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
なし