

課題番号 : 28指1101

研究課題名 : NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進に関する研究

主任研究者名 : 加藤規弘

分担研究者名 : 矢野 哲、七野浩之、細川真一、矢野秀朗、竹内壯介、成瀬光栄、竹内史比古

キーワード : ゲノム医療、遺伝性疾患、遺伝カウンセリング

研究成果 :

近年、ゲノム医学研究が進展し、その成果を臨床現場に導入すべく、ゲノムの個人差に係る情報（ゲノム情報）を用いた、疾患発症リスクや治療反応性（薬物副作用リスク含む）の予測が試みられる段階になってきた。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から遺伝子多型、ゲノム・プロファイリングへと拡がりつつある。ゲノム医療の実用化に向けた取組みは国際的に進められており、わが国でも国家プロジェクトとして始められることとなった。本研究では、こうした背景を踏まえて、NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進を目的とする。

平成18年から、各種のヒト遺伝学的検査に保険が適用されるようになった。現時点では、疾患の診断等に関わる検査として遺伝性疾患72種、悪性腫瘍組織検査9種（抗腫瘍剤感受性検査含む）及び造血管腫瘍、そしてファーマコゲノミクス（pharmacogenomics: PGx）検査1種が、薬事承認されている。近年、癌などの個別化医療の実践に不可欠なコンパニオン診断薬の開発が注目されているが、薬事承認申請に至るまでには、臨床試験を行い、その結果に基づいて先進医療に申請されることとなる。その他の遺伝学的検査も、薬事法上の承認申請に繋がり得る科学的評価を行うためには、先ず臨床試験及び／ないし先進医療に関わる診療が実施されねばならない。また、個別の遺伝子変異だけでなく、非常に多くの変異・バリエーションをひとまとめにして（ゲノム・プロファイリングとして）遺伝学的検査に活用する試みが始まっている。現状では悪性腫瘍組織のドライバー変異の診断目的が主であるものの、今後、多因子疾患の易罹病性診断目的にも拡がる可能性が高い。安全性、倫理性を確保しつつ、高度な診断技術の臨床応用を促すための、ゲノム医療推進体制の構築と推進は喫緊の課題であり、必要性が高い。

本研究は、ゲノム医療の実用化に向けた、①NCGMメディカルゲノムセンターの「組織・体制」の整備、②研究から診療への「橋渡し」の在り方、③「提供サービス」の明確化と開発研究としての戦略性、の大きく3つの課題から成る。各々についての取り組みの概要は以下の通りである。

- ① 施設全体としてのゲノム医療の診療（臨床応用）／支援／解析部門に必要なスタッフと業務内容を順次整備すべく、メディカルゲノムセンターを「ゲノム臨床応用部門」「ゲノム医療支援部門」「臨床ゲノム解析部門」の3つと、NCGM バイオバンクを包含する組織として立ち上げた。
- ② 保険適用検査と自費検査〔一定の科学的評価が認められているが、保険適用とはなっていないもの〕について、当センターでの対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査・検討した上で、解析・報告のための手順（in house 検査としての標準作業手順、解析結果報告の書式化など）を整理した。
- ③ ゲノム情報の網羅的解析では、診療科の枠を超えた診断・治療が重要となり、様々な疾患の専門家を擁する利点を生かした「全人的」なゲノム／遺伝カウンセリングの体制整備が望まれる。それに際し、高度総合医療を担う病院を擁する点はNCGMの大きな特長である。また当センターは、平成28年度から、日本医療研究開発機構の臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の2次研究班（ゲノム医療の実装と統合データベースの非制限公開）を担当することとなり、同事業とも連携して多施設共同での、臨床ゲノム情報統合データベース整備に着手した。

Subject No. : 28S1101

Title : Construction of clinical implementation system of genomic medicine at NCGM and its promotion

Researchers : Norihiro Kato, Tetsu Yano, Hiroyuki Shichino, Shin-ichi Hosokawa, Hideaki Yano, Sosuke Takeuchi, Mitsuhide Naruse, Fumihiko Takeuchi

Key word : genomic medicine, genetic disease, genetic counseling

Abstract : Recently, genomic medicine has drawn substantial attention as its medical research has developed remarkably and has now come to the stage of applying some of the achievements into the daily medical care, thereby attempting to predict the individual's disease risks and drug responses (including adverse drug reactions) based on his/her genomic information. The range of target diseases is expanding from hereditary disease to multifactorial disease such as cancer, while the range of target data is also expanding from genetic mutations, polymorphisms to genomic profiling, i.e., a set of genetic variants associated with the target diseases. A variety of projects are being undertaken globally to accelerate the implementation of genomic medicine. Under these circumstances, the main purpose of this study is to construct a clinical implementation system of genomic medicine and to promote it at National Center for Global Health and Medicine (NCGM). For these purposes, we set three principal themes: (I) to develop "systems and infrastructures" of Medical Genomics Center (MGC) at NCGM and (II) to establish the institutional system for translating the research achievements into clinical practices and (III) to clarify the scope and range of clinical services and efficient strategies of genomic medicine. The study achievements in this year can be summarized as below.

1. Systems and infrastructures

Four departments were set up for the MGC at NCGM; namely, Department of Genomic Medicine Application, Department of Genomic Medicine Support, Department of Clinical Genomic Analysis and NCGM Biobank. Staff and themes, of which the individual departments are in charge, will be gradually expanded.

2. Translation of research achievements into clinical practices

Current circumstances, under which the genetic testing covered by insurance and medical expenses not covered by insurance are being ordered, were investigated, together with the corresponding activities of genetic counseling. Based on the results thus obtained, basic procedures for next-generation sequencing (NGS) analysis and its reporting were sorted out.

3. Clarification of the scope and range of clinical services related to genomic medicine

In the stage of comprehensive genomic analyses such as whole genome/exome sequencing, cooperation among different hospital departments are required to provide holistic medical services of genetic counseling, involving a variety of disease experts and other professionals. NCGM does have advantages in this point as a hospital providing comprehensive medical care.

Also, the NCGM staff were chosen to participate in the Program for Integrated Database of Clinical and Genomics Information, which is supported by the Japan Agency for Medical Research and Development. We have started to develop the integrated database in collaboration with other medical research institutes from FY2016.

Researchers には、分担研究者を記載する。

(28指1101)「NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進に関する研究」

【研究目的】近年、ゲノム情報を用いた、疾患発症リスクや治療反応性(薬物副作用リスク含む)の予測が試みられる段階となり、わが国でも国家プロジェクトとして始められることとなった。本研究では、NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進を目的とする。

【計画年度】3年研究の1年目

【実施体制】

主任研究者:加藤 規弘

分担研究者:矢野 哲ら計7名

【研究成果】

1) NCGMメディカルゲノムセンター (MGC)の「組織・体制」の整備

施設全体としてのゲノム医療の診療(臨床応用)／支援／解析部門に必要なスタッフと業務内容を順次整備すべく、MGCを「ゲノム臨床応用部門」「ゲノム医療支援部門」「臨床ゲノム解析部門」の3つと、NCGMバイオバンクを包含する組織として立ち上げた。

2) 研究から診療への「橋渡し」の在り方に関する検討

保険適用検査と自費検査について、当センターでの対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査・検討した上で、解析・報告のための手順を整理した。

3) 「提供サービス」の明確化と開発研究としての戦略性の検討

診療科の枠を超えた診断・治療が重要となり、様々な疾患の専門家を擁する当センターの利点を生かした「全人的」なゲノム／遺伝カウンセリングの体制整備に着手した。日本医療研究開発機構の臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携して統合データベースの整備にも着手した。

【今後の計画】3つの課題を継続するとともに、品質管理のための標準作業手順書や倫理的手続きなど、当施設におけるゲノム医療推進体制構築に向けた実務的な準備を進める。

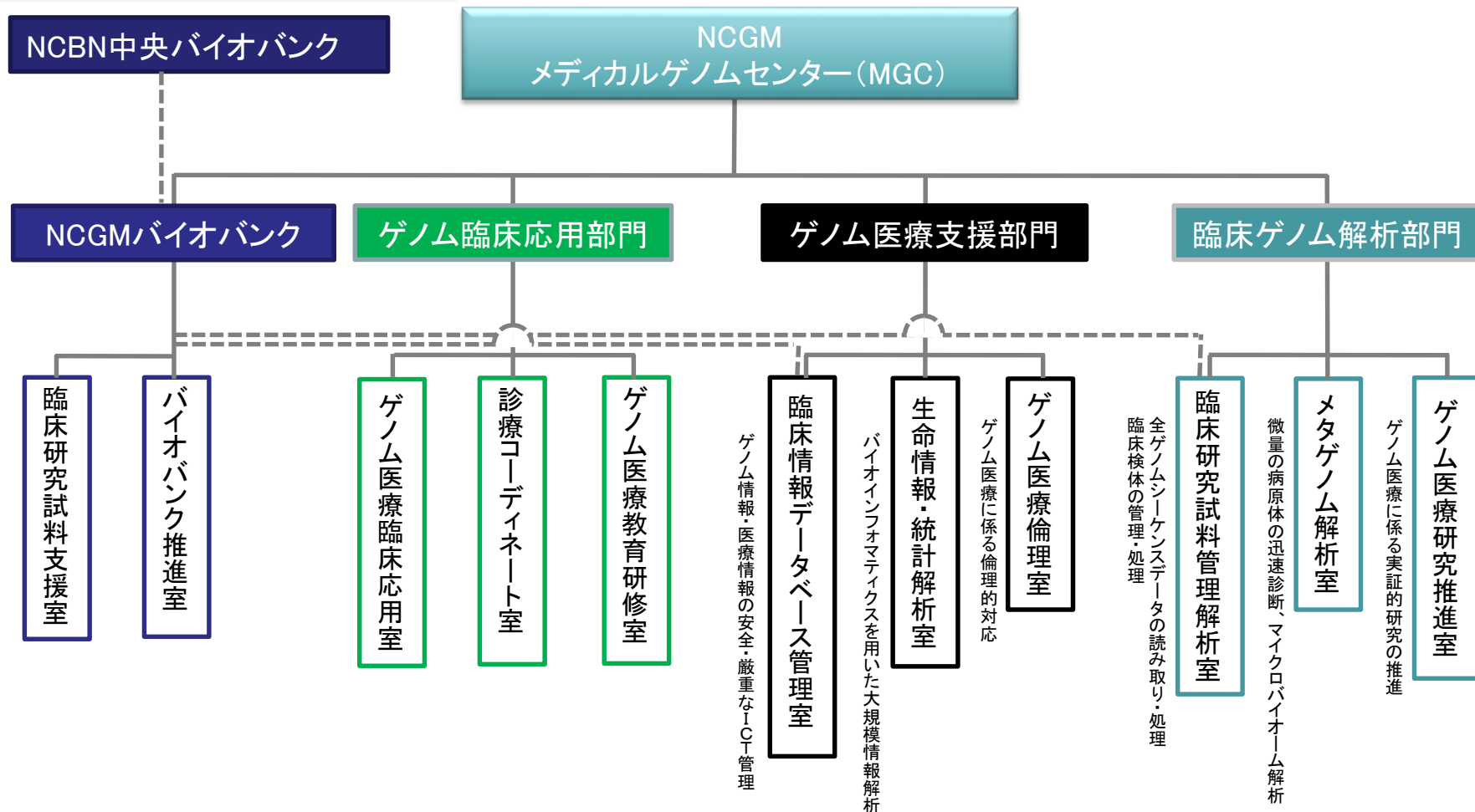
【研究概要】

- 医療ゲノムセンターの立ち上げ
- 遺伝カウンセリング体制の準備
- 遺伝学的検査の解析・報告のための手順整理

課題

- 1) 組織・体制の整備
- 2) 研究から診療への「橋渡し」
- 3) 「提供サービス」等の明確化

- 日本医療研究開発機構の臨床ゲノム情報統合データベース整備事業との連携



課題番号 : 28指1101
研究課題名 : NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進に関する研究
分担研究課題名 : ゲノム医療推進体制構築におけるメディカルゲノムセンター整備の検討
主任研究者名 : 加藤規弘
分担研究者名 : 加藤規弘

キーワード : ゲノム医療、遺伝子診断
研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から遺伝子多型、ゲノム・プロファイリングへと拡がってきている。遺伝学的検査は、保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要となる。本研究は、こうした背景を踏まえて、NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進を目的とした。当センターの診療科として、特に以下の2点に取り組むことを目標としている。

初年度、主に以下の2課題に取り組んだ。

1) 組織・体制

施設全体としてのゲノム医療の診療（臨床応用）／支援／解析部門に必要なスタッフと業務内容を順次整備すべく、メディカルゲノムセンターは「ゲノム臨床応用部門」「ゲノム医療支援部門」「臨床ゲノム解析部門」の3つと、NCGM バイオバンクを包含する組織を構想する。

臨床応用に関しては、近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制等も参考とし、当センターで必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もった上で、逐次準備を進める。また当センターのスタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

2) 研究から診療への橋渡し

保険適用検査と自費検査〔一定の科学的評価が認められているが、保険適用とはなっていないもの〕について、当センターでの対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査・検討した上で、解析・報告のための手順（in house 検査としての標準作業手順、解析結果報告の書式化など）を整理していく。

個人情報保護法等の改正に伴い、一部改正となった「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が平成29年5月30日に施行となった。合わせて「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」も一部改正され、施行となった。これら倫理指針の一部改正に伴い、倫理審査委員会承認済み研究課題の再申請など、必要な施設内の体制整備を行った。さらに初年度において、病院臨床ゲノム診療科及び医療情報管理部門のスタッフが中心となり、個人情報の保護と効率性を両立させるべく、既存の電子カルテの機能を拡張してゲノム医療に適合した機能を開発した。

病院内診療科の主治医からの紹介を経て受診する形ではあるが、複数の診療科（循環器内科、糖尿病内分泌代謝科、整形外科、神経内科、産婦人科、小児科など）からの紹介により、遺伝カウンセリング／遺伝学的検査を開始した。

メディカルゲノムセンターの中では、特に「ゲノム医療支援部門」の生命情報・統計解析室（竹内史比古 室長）とゲノム医療倫理室（山本圭一郎 上級研究員）が各々、次世代シーケンサーでの解析プラットフォームの整備、ゲノム医療に係る倫理的対応の課題整理などを行った。

課題番号 : 28指1101
研究課題名 : 着床前診断 (preimplantation genetic diagnosis; PG) および無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing; NIPT) に向けた医療体制構築と推進に関する研究
主任研究者名 : 加藤規弘
分担研究者名 : 矢野 哲

キーワード : 着床前診断, 出生前遺伝学的検査, 遺伝カウンセリング

研究成果 : 本研究は、ゲノム医療の実用化に向けた、①メディカルゲノムセンターの「組織・体制」の整備、②研究から診療への「橋渡し」の在り方、③「提供サービス」の明確化と開発研究としての戦略性、の3つの課題から成る。その達成目標は、

- ① 施設全体としてのゲノム医療の診療(臨床応用)／支援／解析部門に必要なスタッフと業務内容を整備すること
- ② 必要となる機器類の保有状況・スタッフの余力等を調べ、臨床試験実施の申請を予定している出生前遺伝学的検査に関して、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討すること
- ③ 当センターの様々な疾患の専門家を擁する利点を生かした「全人的」なゲノム・カウンセリングを自施設で行うと共に、データ解釈にも対外的に貢献すること

の3つである。以下、各々の目標について概要を記載する。

1) 組織・体制

産婦人科においては、平成26年10月に当センター産婦人科高度生殖医療センターが開設され、通常の体外受精-胚移植の症例数も増加し軌道に乗ってきた。まずは、今後の出生前遺伝学的検査と遺伝カウンセリングの実施予測を立て、ゲノム医療推進体制の構築に向けた課題の抽出を行っている。近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制を見学し、当施設で必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もり、可能な部分については逐次準備を進めている。当施設スタッフに対して臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、遺伝専門看護職、不妊症専門看護職などの取得を奨励している。平成29年度中に当院産婦人科医師1名が臨床遺伝専門医資格を、また当院助産師1名が不妊症専門看護師資格を取得予定である。

2) 研究から診療への橋渡し

平成28年度から当院中央検査部門では、メディカルゲノムセンターにおけるプレジジョン・メディシンの実施に向けて施設内の体制を整えてきている。外注が適切と考えられる遺伝学的検査については、外注検査委託のシステム・フローを整備している。臨床試験実施の申請を予定している出生前遺伝学的検査に関して、解析の技術的精度、科学的妥当性を予備的に評価・検討している。当センターでの遺伝学的検査のオーダー、患者への結果説明に係る標準作業手順書等を作成している。

3) 戦略性

高度総合医療を担う病院を擁する点は、当院の大きな特長である。ゲノム情報の網羅的解析では、診療科の枠を超えた診断・治療が重要であるが、当院ではそれが可能である。

課題番号 : 28指1101

研究課題名 : 小児疾患のゲノム医療体制構築と推進に関する研究

主任研究者名 : 加藤規弘

分担研究者名 : 七野浩之

キーワード : ゲノム医療、小児診療、遺伝子診断、遺伝カウンセリング

研究成果 :

(1) 研究目的: ゲノム医療の実用化を小児領域で進めるために、メディカルゲノムセンターの小児領域の組織体制を整え、研究から診療への橋渡しの方法やその制限などの検討と、ゲノム医療提供サービスの範囲や診断告知の方法などを検討することを目的とする。

(2) 研究成果:

小児科で施行中の遺伝子診断、遺伝カウンセリングの現状とその問題点、及び、この問題について小児科医が関与すべき課題について検討した。

1) 当科で行った遺伝子診断・遺伝カウンセリングの体制:

当小児科では、臨床遺伝専門医の資格を有する常勤の小児科専門医を2名と非常勤小児科専門医1名を配置し、遺伝子診断および遺伝カウンセリングを行った。遺伝子診断の多くは小児がんに関連したものあるいは重症感染症に関連したものであった。稀ではあるが、先天性代謝異常症や先天奇形症候群などの診断も行った。小児がんに関しては全例の患者で遺伝子診断が行われ、診断および重症度や病期の診断に活用された。難治性川崎病などを遺伝子レベルで解明しようとする全国レベルの臨床研究にも参加した。遺伝カウンセリングは遺伝性疾患や奇形症候群の診断に関連して行われ、月に1~3例を行った。対応する専門家は経験の豊富な臨床遺伝専門医1名が担当し、専属カウンセラーやコーディネーターなどの体制は整っていないため、カウンセリング数には限界があった。今後数の増加を図るためにはカウンセラーなどの組織体制を整備する必要があると考えられた。

2) どのような遺伝学的検討が可能であるか:

小児領域のゲノム診療は非常に広い範囲の疾患をカバーしなければならず、対象を限らざるを得ないのが実情である。当科での遺伝子診断は、一部の遺伝性疾患や奇形症候群の診断に関連する検査および小児がんのがん遺伝子や抑制遺伝子の検索や造血幹細胞移植に関連した成着検査や移植後の感染症診断などが可能であった。また重症感染症でありながら原因微生物が通常の検査では判定できない場合に遺伝子診断を行った。

3) 今後の拡充:

今後は医療実装が比較的早いと見込まれる小児がんや希少疾患・難病及び感染症について、関連する診療科や臨床ゲノム診療科との連携を強化し、診療実績の向上と研究への被験者の参加協力を促していく。特に当院におけるメディカルゲノムセンターの「組織・体制」の整備を小児領域においても重点的に進める必要がある。

また、当小児科では、以前より遺伝性疾患や奇形症候群の本人や家族に対し診療の一環として遺伝相談を行ってきているが、その対象は非常に多岐にわたる。こうした遺伝性疾患や奇形症候群の小児が保持すると予想される成人後の医学的・社会的問題についても今後十分に議論される必要がある。

課題番号 : 28指1101
研究課題名 : 下部消化管外科疾患のゲノム医療実施体制の構築と推進に関する検討
主任研究者名 : 加藤 規弘
分担研究者名 : 矢野 秀朗

キーワード : 遺伝性大腸癌、リンチ症候群、家族性腺腫性ポリポーシス
研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から多型、ゲノム・プロファイリングへと拡がりつつある。コンパニオン診断薬として遺伝学的検査の需要も増加している。保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要である。

こうした背景を踏まえて、本研究では当センターにおけるゲノム医療推進体制構築と推進に関する検討をおこなうことであったが、分担研究者として、特に下部消化管外科領域(主に大腸癌・大腸の消化管間質腫瘍・その他腫瘍)を対象とした研究を行った。

全大腸癌の約5-10%において遺伝性要因が強く関与しているとされている。いわゆる遺伝性大腸癌として日常診療で遭遇する機会が比較的多いのが、リンチ症候群(Lynch syndrome)と家族性線種性ポリポーシス(familial adenomatous polyposis)である。

当センター外科で、アムステルダム基準を満たすリンチ症候群に対して治療を行った患者は1983年以降17家系、18人であった。若年患者が多く、右側結腸大腸癌が多かった。

一方、家族性線種性ポリポーシスに対して治療を行った患者は1989年以降、14人、10家系であった。特に近年ではほぼ全例に対して全結腸切除がおこなわれていた。

いずれも、常染色体優性遺伝で原因遺伝子も同定されているが、他臓器病変も含めたスクリーニング、手術適応、サーベイランス、本人および血縁者への遺伝子カウンセリングの問題など、今後解決すべき課題が明らかとなった。今後、上記患者群においてさらに詳細な検討を試みたい。

また、大腸癌由来の腹膜病変には、通常の大腸癌腹膜播種以外に腹膜偽粘液腫がある。腹膜偽粘液腫は典型的には虫垂腺腫または虫垂がんの穿孔によりゼリー様物質が腹腔内に大量に貯留、増殖する状態(jelly belly)をいい、血行性・リンパ行性転移は起こさず、専ら腹腔内を拡がりゼリーが蓄積する病態で、放置すると死に至る予後不良の希少疾患である。分担研究者は2010年1月より2013年6月までに当センターにおいて27例の腹膜偽粘液腫症例に対し手術を施行し、2014年10月には「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」が厚生労働省より先進医療Bとして新規承認された。2014年11月から臨床研究を開始し2017年2月までに予定75症例の登録を終えた。この原因不明で難治性の腹膜偽粘液腫は、ゲノム医療研究の対象となり得る。当センターは少なくとも東日本においては唯一上記治療を行える施設であり、腹膜偽粘液腫についてはいまだに全国から患者の紹介がある。まだ観察期間は短いものの、治癒切除に至らない症例も少なからずあり、治癒切除後でもすでに術後再発を来した例もある。これらのとくに難治症例において、ゲノム医療研究は今後のブレークスルーを期待できる非常に有望なツールと考えられる。

課題番号 : 28指1101
研究課題名 : NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進に関する研究
分担研究課題名 : 神経内科疾患のゲノム医療推進体制の構築と推進に関する検討
主任研究者名 : 加藤規弘
分担研究者名 : 竹内壯介

キーワード : 神経筋遺伝性疾患、遺伝子診断

研究成果 :

ゲノム情報の診断的活用は臨床現場に導入されつつある。対象疾患は遺伝性疾患から癌などの多因子疾患へと拡がり、対象データも遺伝子変異から遺伝子多型、ゲノム・プロファイリングへと広がってきている。遺伝学的検査は、保険適用と共に先進医療としても実施され、その申請に係る臨床試験が必要となる。本研究は、こうした背景を踏まえて、NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進を目的とした。当センターの診療科として、特に以下の2点に取り組むことを目標としている。

1) 組織・体制

施設全体としてのゲノム医療の診療（臨床応用）／支援／解析部門に必要なスタッフと業務内容を順次整備すべく、メディカルゲノムセンターは「ゲノム臨床応用部門」「ゲノム医療支援部門」「臨床ゲノム解析部門」の3つと、NCGM バイオバンクを包含する組織を構想する。

臨床応用に関しては、近隣医療機関の遺伝カウンセリング体制等も参考とし、当センターで必要となる医療スタッフ、スペース、設備等を見積もった上で、逐次準備を進める。また当センターのスタッフに対して臨床遺伝専門医の取得を奨励し、専門医を増やす。

2) 研究から診療への橋渡し

保険適用検査と自費検査〔一定の科学的評価が認められているが、保険適用とはなっていないもの〕について、当センターでの対象疾患の診療状況と遺伝カウンセリング実施状況を調査・検討した上で、解析・報告のための手順（in house 検査としての標準作業手順、解析結果報告の書式化など）を整理していく。

神経内科疾患には、

- i) 家族性・遺伝性として知られ既に遺伝子診断が確立している疾患（Duchenne 型筋ジストロフィー、Huntington 病、筋強直性ジストロフィー）
- ii) 家族性として知られ複数の責任遺伝子が報告されるものの 遺伝子診断で確定する症例の割合は未だ低い疾患（脊髄小脳変性症、脊髄性筋萎縮症、痙性対麻痺）
- iii) 孤発性疾患と扱われてきたが複数の責任遺伝子と遺伝子多型が報告されつつある疾患（筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病）がある。

今後のゲノム医療の推進には ii), iii) の神経内科疾患に対する遺伝子診断の臨床的有用性向上と普及が重要となる。当センター神経内科では、脊髄小脳変性症・脊髄性筋萎縮症・痙性対麻痺と診断している症例は十数名に及ぶが、そのうち家族歴を有さない症例では殆ど遺伝子診断の実施に至っていない。また筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン病の症例も数多く蓄積されてきたが、未だ遺伝子診断を推奨する流れが構築されていない。

一方、i) の神経難病の一つ、筋強直性ジストロフィーは、常染色体優性遺伝形式を取り、時に血縁者の発症前診断が問題となる。同疾患の発症前診断を希望する者に対して、適切な遺伝カウンセリングを行ったのち、検査の可否判断に係る倫理的手続きについて、本年度に検討した結果、施設内での実施体制を整えることができた。

課題番号 : 28指1 1 0 1
研究課題名 : 難病のゲノム医療実施体制の構築と推進に関する検討
主任研究者名 : 加藤 規弘
分担研究者名 : 成瀬 光栄

研究成果 :

原因が未解明で治療法も未確立な難治性疾患と希少癌の系統的、包括的研究、診療体制の整備は喫緊の課題である。本研究は内分泌代謝領域の代表的疾患群である難治性副腎疾患および希少副腎悪性腫瘍のゲノム医療実施体制の構築とその推進を目的とする。患者数が少なくかつ全国の多数の施設に分散して診療されていることから、診療情報とバイオリソースの効率的、系統的な収集を可能とする疾患レジストリーの確立、整備が必須である。

そこで先ず、全国多施設共同研究ネットワークを活用して各々個別に実施されてきた先行研究 PHEO-J 研究（褐色細胞腫）、現在進行中の AMED 研究 JPAS 研究（原発性アルドステロン症）、NCGM の ACPA-J 研究（クッシング症候群、副腎皮質がん、サブクリニカルクッシング症候群、AIMAH など）（研究代表者：田辺晶代）の疾患レジストリーを、更に統合的に活用可能とするため、研究班間、研究分担者間、登録項目間の調整を行うと共に、今後の包括的な運用の課題整備を行った。

次いで、病態解明や新規バイオマーカー開発に必要なバイオリソースの集積、収集フローを整備するため、前述の研究班において実態に関するアンケート調査を行った。その結果、試料の収集・保管状況は施設間で大きく異なり、既に試料が一定程度保管されている施設から全く保管を行っていない施設まで多様であった。また、血液試料か組織試料かでも収集可能状況は大きく異なり、施設内でのマンパワー、保管冷凍庫の整備状況、資金的裏付けも異なっていた。今後、レジストリーを基盤に試料の収集が可能と考えられるが、欧州副腎腫瘍研究ネットワーク（ENS@T）に準じて、提供可能試料リストのカタログ化とその中央管理を行い、特定テーマに際して要時提供する方式が現実的と考えられた。今後さらに基盤整備を行う予定である。因みに、京都医療センターでは各種副腎腫瘍組織をリスト化し、保管を行っている。

褐色細胞腫では 10 種類以上の遺伝子変異が報告されているが、その臨床的意義は未確立で、また長期に亘る診療体制も確立されていない。そこで、従来から取り組んできた患者会との会合を通じて啓発・協力要請し、NCGM の糖尿病・内分泌代謝内科を窓口とし、臨床ゲノム診療科での遺伝カウンセリング、メディカルゲノムセンターでの解析、インフォマティクスとの役割分担、院内連携による褐色細胞腫のゲノム医療体制の整備にも取り組んだ。今後、患者の担当医・受診病院への働きかけを予定している。

更に、悪性副腎腫瘍（副腎がん、褐色細胞腫・パラガングリオーマ）の早期鑑別診断マーカーの開発を目的として、血中 miRNA の解析も行った。副腎癌、悪性褐色細胞腫と非機能性副腎腺腫の末梢血中における代表的な miRNA (miR-16, 210, 183, 483-5p) を RT-PCR で比較したが、明確な差異を認めず、今後さらに検討の追加が必要である。

まとめ

ゲノム医療実施体制の整備に関連して、既存疾患レジストリーの包括的な活用法、バイオリソース集積・収集体制、褐色細胞腫のゲノム医療体制などの整備にかかる取り組みを行うと共に、血中バイオマーカーに関する基礎的検討を行った

国際医療研究開発費(28指1101)平成28年度報告書

ゲノム医療実施体制構築におけるバイオインフォマティクスに関する検討

竹内史比古・国立国際医療研究センター

• 目的

- 次世代シーケンサの解読結果からの個人ゲノムデータ作成のための、ITシステムの開発

• 背景

- 患者個人のゲノムを解読して疾患原因変異を同定し、診断・治療に活かせるようになりつつある
- ゲノム解読で、シーケンサから出力されるのは短い(150塩基対)配列。変異の網羅的同定に、情報解析が必要
- 各人は多数の変異(数万個とか)を持つので、疾患原因変異の絞り込みにも、情報解析が必要

• 結果

- メンデル遺伝性疾患の遺伝学的検査のためのパイプラインを開発した(詳細は次ページ)
- 所内のサーバで24時間以内に処理できた

• 課題

- がんの体細胞遺伝子検査には別に専用のパイプラインが必要

国際医療研究開発費(28指1101)平成28年度報告書
ゲノム医療実施体制構築におけるバイオインフォマティクスに関する検討
竹内史比古・国立国際医療研究センター

1. シーケンサがFASTQファイル
を出力
2. 標準ゲノム配列へマッピング:
BWA
3. 変異の網羅的同定: GATK
4. 対象領域全体の解読
coverage計算、BAM, VCFファ
イル保管: GGM (GeneBay社)
5. 各遺伝子の解読coverage計
算: BedTools, R
6. 原因変異のフィルタリング: VarSeq
(GoldenHelix社)
 - a. NGS解析のQC
 - Depth >10; Genotype Quality >98;
Quality by Depth >5
 - b. 常染色体上のは、ヘテロ接合
 - c. 一般集団でアレル頻度 <0.01
 - 集団: 1kG全体、1kG東アジア、
ExAC、NHLBI_exome、
HGVD_exome
 - d. タンパク遺伝子に対してLoF (RefSeq)
or predicted damaging (dbNSFP)
→ これらを満たしたものが、候補変異
 - e. ClinVarアノテーションを付加
 - f. VarSeq結果ファイルを保管

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：28指1101

研究課題名：NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進に関する研究

主任研究者名：加藤規弘

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Transancestral fine-mapping of four type 2 diabetes susceptibility loci highlights potential causal regulatory mechanisms.	Horikoshi M et al.	Hum Mol Genet	25(10)	2016
Risk estimates of cardiovascular diseases in a Sri Lankan community.	Ranawaka UK et al.	Ceylon Med J	61	2016
Oxidative Stress Induced Ventricular Arrhythmia and Impairment of Cardiac Function in Nos1ap Deleted Mice.	Sugiyama K et al.	Int Heart J	57(3)	2016
A genome-wide association study of plasma resistin levels identified rs1423096 and rs10401670 as possible functional variants in the Japanese population.	Kawamura R et al.	Physiol Genomics	2016 Sep 23: [Epub ahead of print]	2016
Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity.	Wahl S et al.	Nature	541(7635)	2017
Characterising private and shared signatures of positive selection in 37 Asian populations.	Liu X et al.	Eur J Hum Genet	25(4)	2017
Pseudomyxoma peritonei of a mature ovarian teratoma caused by mismatch repair deficiency in a patient with Lynch syndrome: a case report.	Gohda Y, Noguchi R, Horie T, Igari T, Nakamura H, Ohta Y, Yamaguchi K, Ikenoue T, Hatakeyama S, Yusa N, Furukawa Y, Yano H	BMC Medical Genetics	17(94)	2016年
腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除＋術中腹腔内温熱化学療法	矢野秀朗、合田良政	消化器外科	39(5) 臨時増刊	2016年

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
レジスチン遺伝子プロモーターSNPとは独立して、新たな機能的SNPとして3' の rs1423096とrs10401670を同定した	大澤春彦ら	第59回日本糖尿病学会年次学術集会	京都	2016年5月
ナショナルセンター・バイオバンクネットワークのカタログデータベースの現状とこれから	島貫秀之ら	第36回医療情報学連合大会	横浜	2016年11月
高血圧および関連疾患のゲノム研究	加藤規弘	第39回日本高血圧学会総会	仙台	2016年10月
国内外のバイオバンクの動向やNCBNの取組みについて	加藤規弘	第22回日本薬剤疫学会	京都	2016年11月
卵巣原発腹膜偽粘液腫術後に横行結腸癌を発症したLynch（リンチ）症候群の1例	堀江智子、合田良政、佐藤雄、秀野泰隆、古川洋一、 <u>矢野秀朗</u>	第85回大腸癌研究会	大阪	2016年7月
腹膜偽粘液腫に対する完全減量手術+HIPEC後のCEA 値と予後予測の検討	佐藤雄、合田良政、堀江智子、高屋剛、須田竜一郎、秀野泰隆、 <u>矢野秀朗</u>	第71回日本消化器外科学会総会	徳島	2016年7月
Analysis of pseudomyxoma peritonei derived from a ruptured ovarian teratoma in a Lynch syndrome patient.	Noguchi R, Yamaguchi K, Ikenoue T, <u>Yano H</u> , Gohda Y, Igari T, Nakamura H, Ohta Y, Furukawa Y	第75回日本癌学会総会	横浜	2016年10月
Analysis of the pathogenesis of familial colon cancer by next generation-sequencing.	Furukawa Y, Yamaguchi K, Shimizu E, Komura M, Yamaguchi R, Shibuya T, Imoto S, <u>Yano H</u> , Ikenoue T, Miyano S	第75回日本癌学会総会	横浜	2016年10月
Feasibility and safety of neoadjuvant intravenous and intraperitoneal chemotherapy (NIPS) for colorectal peritoneal metastasis.	<u>Yano H</u> , Gohda Y, Shuno Y, Sato Y	The 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Washington DC, USA	2016年11月

研究発表及び特許取得報告について

--	--	--	--	--

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ