

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、清松知充、岡崎敦子、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75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。また平成30年度から、がんゲノム医療の遺伝子パネル検査が先進医療として開始されることとなった。これは悪性腫瘍組織のドライバー変異の診断目的であるものの、生殖細胞系列変異についても、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。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 当センター内で遺伝学的検査／解析を行うための体制を整備し、平成29年11月より施設内遺伝学的検査の試験運用を開始した。その際、遺伝子パネル検査と whole exome sequencing (WES) で産出される大規模データの処理、及び臨床的注釈付けに関しては「ゲノム医療支援部門」と「臨床ゲノム解析部門」のスタッフ（分担研究者の竹内と岡崎）が協力して「解析パイプライン」の整備に取り組んだ。また日常診療として遺伝情報を安全に格納し、関連診療科との情報の授受を安全かつ効率的に行うために、ICT 企業と協力して「ゲノム患者カルテ」を開発し、平成29年8月より臨床ゲノム科で運用を開始した。
- ② 特発性心筋症、致死性不整脈、家族性高コレステロール血症、マルファン症候群、多発性内分泌腺腫症、褐色細胞腫、筋ジストロフィーなどについて、解析の技術的精度、科学的妥当性の評価・検討を行い、被検者への報告書フォーマットを作成した。関連する専門診療科と臨床ゲノム科及びメディカルゲノムセンターとの連携を円滑にすべく、メディカルゲノムセンター運営委員会を月1回開催し、個別疾患症例の検討（専門家パネルの役割）やクリニカル・シーケンスに関わる諸課題検討のために、平成29年7月より臨床ゲノム連絡会も開催している。
- 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、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。大きく、希少・難病、がん、出生前遺伝学的検査を対象として「提供サービス」の明確化と開発研究としての重点化を行った。特に希少・難病では、医療実装として脊髄性筋萎縮症に関する保険適用薬の投与とグローバル治験への参加を行うと共に、臨床研究として腹膜偽粘液腫に関する患者登録と原因解明に向けた研究基盤の整備を行った。また、がんゲノム医療連携病院の指定のための準備を行った。

Subject No. : 28S1101

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

Researchers : Norihiro Kato, Tetsu Yano, Hiroyuki Shichino, Tomomichi Kiyomatsu, Atsuko Okazaki, Fumihiko Takeuchi

Key word : genomic medicine, genetic disease, genetic counseling

Abstract : Recently, genomic medicine has drawn substantial attention as its 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 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 such 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 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

Trial operation of intra-facility genetic testing was initiated in November 2017, where the staff of Medical Genomics Center cooperated to set up analytical pipelines for processing of large-scale genomic data and clinical interpretation of gene-panel testing and whole exome sequencing results. In addition, an electric medical record system compatible with genomic medicine was developed in collaboration with the ICT (information and communication technology) company and implemented in the clinical setting in November 2017 at NCGM.

2. Translation of research achievements into clinical practices

For a variety of genetic diseases (e.g., idiopathic cardiomyopathy, fatal arrhythmia, familial hypercholesterolemia, pheochromocytoma), technical (or analytical) validity as well as scientific validity were evaluated and the format of genetic testing report was prepared. To facilitate the cooperation between the associated clinical divisions and Medical Genomics Center, the working committee was organized and held regularly, plus the clinical conference of genomic medicine was set up to resolve issues related to clinical sequencing.

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

Largely, three areas (i.e., hereditary disease, cancer and non-invasive prenatal genetic testing) were designated as high-priority areas at NCGM; for example, spinal muscular dystrophy was placed as a disease of great interest for clinical application. An institutional system was prepared for gene-panel testing in cancer genomic medicine, which was expected to start in FY2018.

Researchers には、分担研究者を記載する。

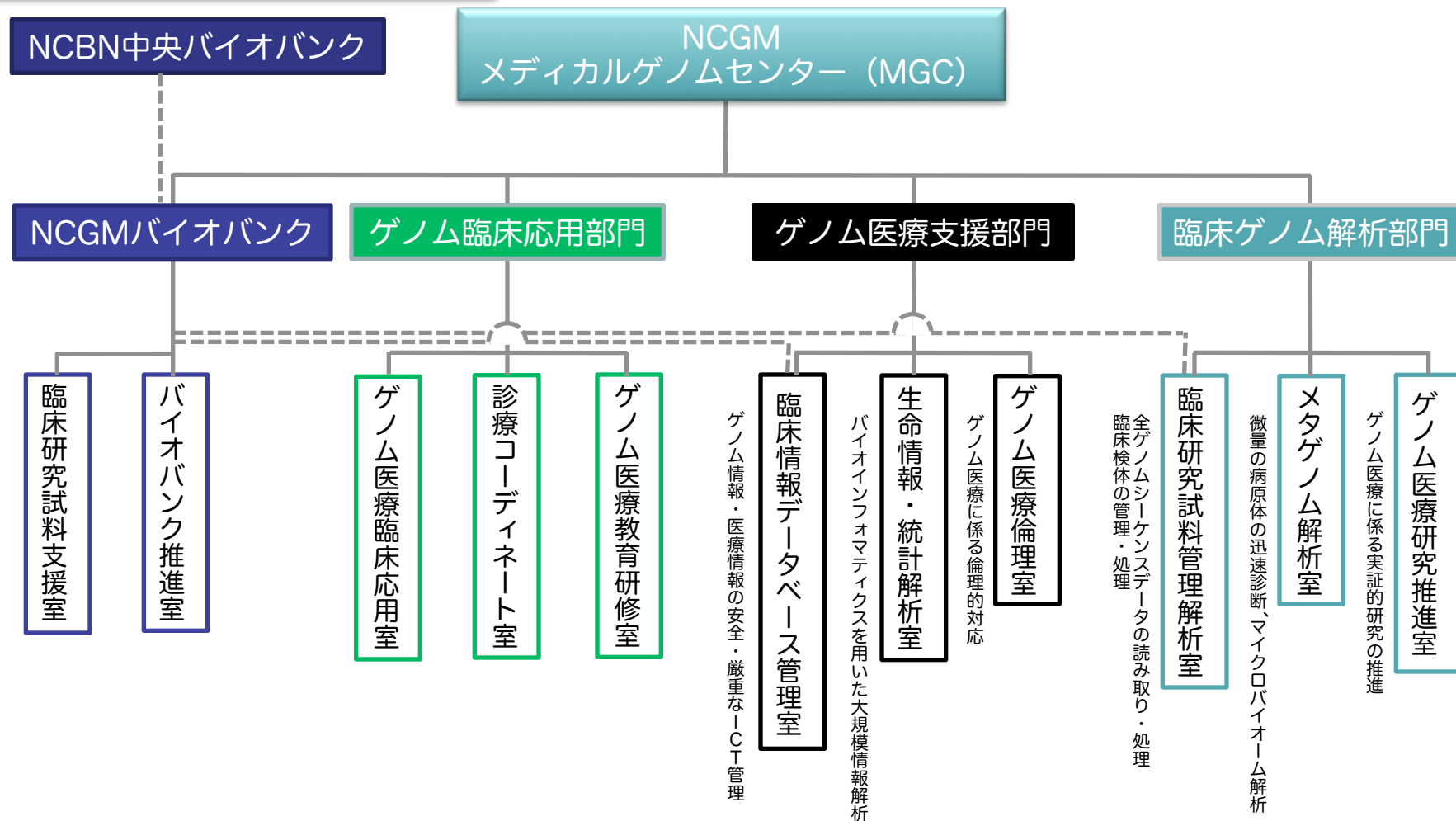
(28指1101)「NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進に関する研究」	
<p>【研究目的】近年、ゲノム情報を用いた、疾患発症リスクや治療反応性(薬物副作用リスク含む)の予測が試みられる段階となり、わが国でも国家プロジェクトとして始められることとなった。本研究では、NCGMにおけるゲノム医療実施体制の構築と推進を目的とする。</p>	<p>【計画年度】3年研究の2年目</p> <p>【実施体制】 主任研究者:加藤 規弘 分担研究者:矢野 哲ら計5名</p>
<p>【研究成果】</p> <p>1)NCGMメディカルゲノムセンター (MGC)の「組織・体制」の整備</p> <p>当センター内で遺伝学的検査／解析を行うために「解析パイプライン」等を整備し、平成29年11月より施設内遺伝学的検査の試験運用を開始した。日常診療として遺伝情報を安全に格納し、関連診療科との情報の授受を安全かつ効率的に行うために、ICT企業と協力して「ゲノム患者カルテ」を開発し、平成29年8月より運用を開始した。</p> <p>2)研究から診療への「橋渡し」の在り方に関する検討</p> <p>様々な遺伝性疾患について解析の技術的精度、科学的妥当性の評価・検討を行い、被検者への報告書フォーマットを作成した。解析・報告のための手順を整理した。</p> <p>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</p> <p>大きく、希少・難病、がん、出生前遺伝学的検査を対象として「提供サービス」の明確化と開発研究としての重点化を行った。がんゲノム医療連携病院の指定のための準備を行った。</p>	
<p>【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。</p>	

【研究概要】

- In house検査／解析のためのインフラ・体制整備
- 遺伝学的検査の解析・報告のための手順整理
- 特定の遺伝性疾患に関する治験、治療の開始

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



国際医療研究開発費（28指1101）平成29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
- 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、情報解析が必要

- 結果

- 個人ゲノムデータの臨床的解釈について、要件を整理した
- 要件を満たすITシステムとしてVarSeqを選定した
- 精度と処理能力を実際の罹患者データで評価した

- 課題

- DNA解読から遺伝子検査レポート作成までの一連の流れについて、品質保証と処理能力の評価が必要

国際医療研究開発費（28指1101）平成29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. 個人ゲノムデータの臨床的解釈の要件: DNA変異のアノテーション・フィルタリングができること
 - NGS解析のQC
 - 一般集団のアリル頻度によるフィルタリング
 - タンパク遺伝子に及ぼす影響（LoF, missense）でのフィルタリング
 - ClinVarアノテーションの付加
2. 要件を満たすITシステムとしてVarSeqを選定した
3. 処理能力と精度を実際の罹患者データで評価した
 - 全エクソーム解読
 - 3検体ずつ x 8回実施
 - 計算時間約1日
 - ターゲット領域の8割5分以上を高信頼度で解析できた
 - TruSight One 大規模パネル解読
 - 3検体ずつ x 2回実施
 - 計算時間約12時間
 - ターゲット領域の8割5分以上を高信頼度で解析できた

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3課題に取り組むことを目標としている。2年度目は、各課題に対して以下のように取り組んだ。

1) 組織・体制

センター病院臨床ゲノム科の外来機能整備とともに、当センター内で遺伝学的検査／解析を行うための体制も整備した。具体的には、遺伝子パネル検査を従来からの次世代シーケンサーで実施するとともに、新たに導入した次世代シーケンサーで全エクソーム・シーケンス (WES) を実施できる体制も整えて、平成29年11月より施設内遺伝学的検査の試験運用を開始した。その際、遺伝子パネル検査とWESで産出される大規模データの処理、及び臨床的注釈付けに関してはメディカルゲノムセンターの「ゲノム医療支援部門」と「臨床ゲノム解析部門」のスタッフ (分担研究者の竹内と岡崎) が協力して「解析パイプライン」の整備を進めた。難病などの遺伝性疾患の発症前診断に関して従来の研究用の倫理審査委員会だけでは十分な対応が困難であることから、診療用の「病院倫理委員会」を平成29年7月に新設する運びとなった。また日常診療として遺伝情報を安全に格納し、関連診療科との情報の授受を安全かつ効率的に行うために、ICT企業と協力して「ゲノム患者カルテ」を開発し、平成29年8月より臨床ゲノム科で運用を開始した。

2) 研究から診療への橋渡し

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、解析の可否を整理した。高度総合医療を担う病院を擁する関係上、疾患専門性の強い他のナショナルセンターとは事情が異なるものの、今後、市中病院にゲノム医療が展開する上でモデル・システムを提供できることが利点であり、それを目指して「橋渡し」を行う。小児疾患・先天代謝障害や家族性腫瘍の他、循環器疾患 (協力研究者 廣井)、神経・筋疾患 (協力研究者 竹内壯介)、内分泌疾患 (協力研究者 田辺) の専門家の協力のもと、特発性心筋症、致死性不整脈、家族性高コレステロール血症、マルファン症候群、多発性内分泌腺腫症、褐色細胞腫、筋ジストロフィーなどについて、解析の技術的精度、科学的妥当性の評価・検討を行い、被検者への報告書フォーマットを作成した。関連する専門診療科と臨床ゲノム科及びメディカルゲノムセンターとの連携を円滑にすべく、メディカルゲノムセンター運営委員会を月1回開催し、さらに個別疾患症例の検討 (専門家パネルの役割) やクリニカル・シーケンスに関わる諸課題検討のために、平成29年7月より臨床ゲノム連絡会を開催している。

3) 提供サービスの明確化

大きく、希少・難病、がん、出生前遺伝学的検査を主な対象として「提供サービス」の明確化と開発研究としての重点化を行った。特に希少・難病では、医療実装として脊髄性筋萎縮症に関する保険適用薬の投与とグローバル治験への参加を行うと共に、臨床研究として腹膜偽粘液腫に関する患者登録と原因解明に向けた研究基盤の整備を行った。また、がんゲノム医療連携病院の指定のための準備を行った。

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年度に当院助産師1名が不妊症専門看護師資格を取得した。平成30年度に当院産婦人科医師1名が臨床遺伝専門医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。すでに、着床前診断や無侵襲的出生前遺伝学的検査を施行するための手技は完成している。

4) 平成29年度の業績

高本真弥：出生前診断の現状と課題 保健の科学 第59巻(4) 231-235 2017年

高本真弥, 定月みゆき, 中西美紗緒, 大石 元, 矢野 哲：遺伝学的異常を有する児の分娩歴のある妊婦への一般診療における対応 第3回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 2017年12月 兵庫

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には、①メディカルゲノムセンター内で小児診療が行えるように整備すること、および②研究から診療への「橋渡し」の在り方を検討すること、そして③「提供サービス」を明確化し、あらたに開発研究しなければならないことを明確にすることなどの課題を検討することが必要である。本研究では、NCGMにおける小児に対するこのようなゲノム医療実施体制の基盤構築と推進を目的とした。

(2) 研究成果:

遺伝学的検討は小児臨床現場ですで行われ始めているが、個々の事例では医学的な意味が明らかとなる場合とそうでない場合とがあり慎重な対応が必要である。明らかな異常が必ずしも治療や予後の改善には結びつかないこと、いまだ未確立の領域のため結果の意味付けに不明なことが多々あること、遺伝学的にも常に多様性を考慮した対応を必要としていることなどの多くの問題点がある。しかし、こうした状況を考慮してもなお遺伝学的検討により得られる知見は重要なものであり、いくつかの疾患では遺伝学的検討が実際の治療と密接に関連するものも出始めている。脊髄性筋萎縮症(SMA)に対しては、責任遺伝子および類縁遺伝子の定量的評価を行って、それを基に根治療法を行う薬剤が開発された。本分担研究では、今年度は、SMAを主として取り上げ、その治療を行うことを基に医療体制を整えることを行った。

1) 組織・体制: 初年度の準備を基に、新たに臨床ゲノム科に臨床遺伝専門医を迎え、小児科と協力して診療および研究の体制を整えた。また小児科からは新規に臨床遺伝専門医取得を目指して研修を開始した医師が1名いる。

2) 研究から診療への橋渡し: SMAについては保険承認を受けた薬ができたため、ゲノム診断を基に適応症例を臨床ゲノム科から紹介を受け、患者に対して根治療法を2例に行った。その他の対象疾患についても遺伝カウンセリングを実施し、またゲノム検査を行った。とくに小児がんについては腫瘍検体によるゲノム診断を実施し、予後と密接に関連する異常が見られた場合には治療の増強などを行った。並行して臨床ゲノム科と協力して、当センター内で検査・解析する遺伝学的検査の検討を行った。

3) 戦略性: 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を自施設で行うために、臨床遺伝専門医資格の取得を推奨した。また臨床ゲノム科のカウンセラーとの協力を開始した。

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一層強化し、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。

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)と家族性腺腫性ポリポーシス(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、家族性腺腫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。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が施行され、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症例の登録を終えている。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全国から患者の紹介がある状況となっている。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、治癒切除後の早期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、バイオバンク整備とともにこれを進めていく。

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
分担課題名/ゲノム医療実施体制構築におけるデータベースに関する検討
主任研究者名 : 加藤 規弘
分担研究者名 : 岡崎 敦子

キーワード : ゲノム医療、データベース、遺伝統計学的手法
研究成果 : 本分担研究では当センターにおけるゲノム医療を支えるデータベースの構築を目的とし、平成 29 年 6 月末の時点で、日本人患者のデータを臨床的解釈するのに適した、利便性の高い臨床ゲノム情報統合データベースのプロトタイプを作成し、ホームページ上で公開済みである（対象疾患：米国 ClinGen Actionability Working Group のキュレーション済みの疾患に日本人で重要と考えられる疾患を加えた計 70 疾患）。さらに個別疾患変異の同定及び新規疾患変異を同定するための遺伝統計学的手法に対する論文発表 2 本および総説 1 本の執筆、国際学会の workshop での発表を行った。1 年目に整備したゲノム解析基盤を医療実装と研究開発の両者に効率的に利活用し、自施設の約 200 検体および共同研究施設 2 施設の計 1000 検体のゲノム解析を行った。さらに最先端のゲノム医療を支えるデータベース・解析プラットフォームを提供する米国 Fabric Genomics 社のシステムを、クラウド上に患者情報のアップロードを必要としない“Stand-alone”型で国内で初めて導入する体制整備・それに必要なハードウェアの整備を行いゲノム解析基盤への統合を行った。

[論文]

1. [Imai-Okazaki A](#), Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Nakaya A, Ott J. HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing. *Hum Mutat.*2017;38:1796-1800.
2. [Imai-Okazaki A](#), Kishita Y, Kohda M, Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Hirono K, Ichida F, Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C, Nichiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. Barth Syndrome: Different Approach to Diagnose. *J Pediatr.* 2018;193:256-260.

[総説]

1. [Imai-Okazaki, Atsuko and Ott, Jurg](#) (January 2018) Genetic Linkage Mapping. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005360.pub2

[学会発表]

1. Incorporation of Originally-Developed Statistical Genetics Methods into a Clinical Sequencing Platform to Improve Efficiency and Quality of Variant Annotation
[Atsuko Imai-Okazaki](#)¹, Fumihiko Takeuchi¹, Reiko Arakawa¹, Kengo Miyo¹, Kayoko Saito¹, Jurg Ott², Norihiro Kato¹
¹National Center for Global Health and Medicine, Japan; ²Rockefeller University, USA
Keysyone Symposia:One Million Genomes: From Discovery to Health (G1), June 4-8, 2018, Hannover, Germany

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
Phase I study of perifosin monotherapy in patients with recurrent or refractory neuroblastoma	Matsumoto K, <u>Shichino H</u> , Kawamoto H, Kosaka Y, Chin M, Kato K, Mugishima H	Pediatr Blood Cancer. 2017 Nov;64(11)	64(11).	2017年
Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: Assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography.	Okuma H, Noto N, Tanikawa S, Kanezawa K, Hirai M, Shimozawa K, Yagasaki H, <u>Shichino H</u> , Takahashi S.	J Cardiol	70(4)、396-401	2017年
Moyamoya syndrome in a pediatric patient with congenital human immunodeficiency virus type 1 infection resulting in intracranial hemorrhage.	Yamanaka J, Nozaki I, Tanaka M, Uryuu H, Sato N, Matsushita T, <u>Shichino H</u> .	J Infect Chemother.	24(3)220-223	2018年
HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing.	Imai-Okazaki A, Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, <u>Okazaki Y</u> , Nakaya A, Ott J.	Hum Mutat	38:1796-1800.	2018年
Barth Syndrome: Different Approach to Diagnose	<u>Imai-Okazaki A</u> , Kishita Y, Kohda M, Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Hirono K, Ichida F, Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C, Nichiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y.	J Pediatr.	193:256-260.	2018年

研究発表及び特許取得報告について

Underestimated amoebic appendicitis among HIV-1-infected individuals in Japan.	Kobayashi T, Watanabe K, <u>Yano H</u> , Murata Y, Igari T, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S	J Clin Microbiol	55:313-320	2017年
--	--	------------------	------------	-------

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
遺伝学的異常を有する児の分娩歴のある妊婦への一般診療における対応	高本真弥, 定月みゆき, 中西美紗緒, 大石 元, 矢野 哲	第3回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会	兵庫	2017年12月
効率・効果的な診療とプライバシーを両立したゲノム診療用電子カルテ機能の開発	山内玲, 美代賢吾, 宮本恵成, 長澤直人, 奥村恭平, 石割大範, 小南亮太, 中川陽介, 加藤規弘	第18回日本医療情報学会学術大会	大阪	2017年11月
個人情報保護に配慮したゲノム医療対応電子カルテシステムの開発	宮本恵成, 美代賢吾, 山内玲, 長澤直人, 奥村恭平, 加藤規弘	第62回日本人類遺伝学会	神戸	2017年11月
ゲノム医療を支える統合データベースの構築	加藤規弘	日本オミックス医療学会シンポジウム	東京	2017年6月

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
出生前診断の現状と課題	高本真弥	保健の科学	第59巻 (4) 231-235	2017年
Genetic Linkage Mapping. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. Genetic Linkage Mapping. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.	Imai-Okazaki A and Ott J			2018年1月
ゲノム医療を支える統合データベースの構築	加藤規弘	BIO Clinica	第32巻 (6) 18-22	2017年6月
「特殊な大腸腫瘍・腫瘍様病変」虫垂腫瘍	矢野秀朗, 合田良政, 秀野泰隆	臨床消化器内科	第32巻 (7) 252-256	2017年6月

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
該当なし				

※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