

2019年10月30日
神戸大学計算科学教育センター
計算生命科学の基礎IV

バイオメディカルインフォマティクス概論



三菱スペース・ソフトウェア株式会社

関西事業部バイオメディカルインフォマティクス開発部

部長 谷嶋成樹

1

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

あなたの研究を次世代へ
Into the Next Generation

GenomeJackは

次世代シーケンスデータ向けに開発されたソフトウェアです

GUIで簡単解析、BAMファイルの情報もサクサク表示可能な

GENOME JACK

Resource

hg19.sorted

192.168.99.223

Reference

- Reference.fa
- Reference.blast
- Reference.bowtie2
- Reference.cs.bowtie
- Reference.bowtie
- Reference.bwa
- Refseq Genes
- Chromosome Band
- hg19_refGene.gtf

data

- MCF7_RNA-seq
 - normal_1.fastq
 - normal_2.fastq
 - MCF-7_1.fastq
 - MCF-7_2.fastq
- FastQC
 - normal_1.zip
 - normal_2.zip
 - MCF-7_1.zip
 - MCF-7_2.zip
- Refseq Genes
- Chromosome Band
- hg19_refGene.gtf

chr1

Position: chr1: 12,632 - 20,605

chr1 Length: 248,240,621
Display: 7,974

hg19_refGene.gtf

normal_1.bam

normal_1.bam

Misc tools

Mapping (Pair) tools

QC tools

RNA-Seq tools

Mapping (Single) tools

Utility tools

tophat2_se

tophat_pe

bowtie2

ゲノムブラウザ
フリーソフトウェア
ダウンロード
“GenomeJack”で検索

2

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

がんと診断されたら、 まずは「がん遺伝子検査」を

従来の抗がん剤治療は、がんを発症した臓器別に抗がん剤が処方されていましたが、

同じ臓器のがんでも患者さんごとにがんの原因となる遺伝子異常が異なるため、

効果的な薬も患者さんそれぞれであることが分かってきました。

そこで効果的な治療の選択肢を広げるため、近年注目を集めているのが『がん遺伝子検査』。

がん患者さんの腫瘍から採取した遺伝子を調べ、遺伝子異常を特定することで、

一人ひとりに合った効果的な治療法を選択することが可能になります。

がん遺伝子検査のメリット
治療の選択肢が広がる

がんの
個性が
わかる

効果的な
治療薬の情報
が得られる

治験の
情報が
得られる

がん遺伝子解析サービス【プレジジョン】

Ple_{SS}ision

(Pathologists edited, Mitsubishi Space Software supervised clinical sequence system for personalized medicine)

がんと診断されたら、
まずは
「がん遺伝子検査」を



ご自由に
お持ちください

がん遺伝子解析サービス【プレジジョン】

Ple_{SS}ision

三菱スペース・ソフトウェアご紹介



Our Activities

活躍フィールド

三菱スペース・ソフトウェア (MSS) は9つのフィールドで展開しています。



1962年 会社設立
1992年 バイオ分野進出(農水省DNAバンク)
1999年 バイオ事業関西地区に拡張 Paracel社製品取り扱い
2000年 タカラバイオドラゴンジェノミクス

2003年 MEDLINEシステム MedRodeo
配列DB BioINTEGRA
創薬DB BioElephant

2010年 NGSゲノムブラウザ開発
GenomeJack Free/製品版

2014年 世界初iPS細胞を用いた細胞治療の臨床研究において当社も貢献
(Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. N Engl J Med 2017;376:1038-46.)

2016年 初の国内完結型がんクリニカルシーケンス
北大病院 クラーク検査開始(西原広史特任教授)

2017年 6月 PleSSision 検査開始(外注型) 於北海道がんセンター
11月 慶應義塾大学検査開始(西原広史教授)

2018年 全症例がんゲノムスクリーニングPleSSision-Rapidプロジェクト開始

2019年 PleSSision Exome(全遺伝子解析)サービス開始

10月 1万人がんエキソーム研究開始



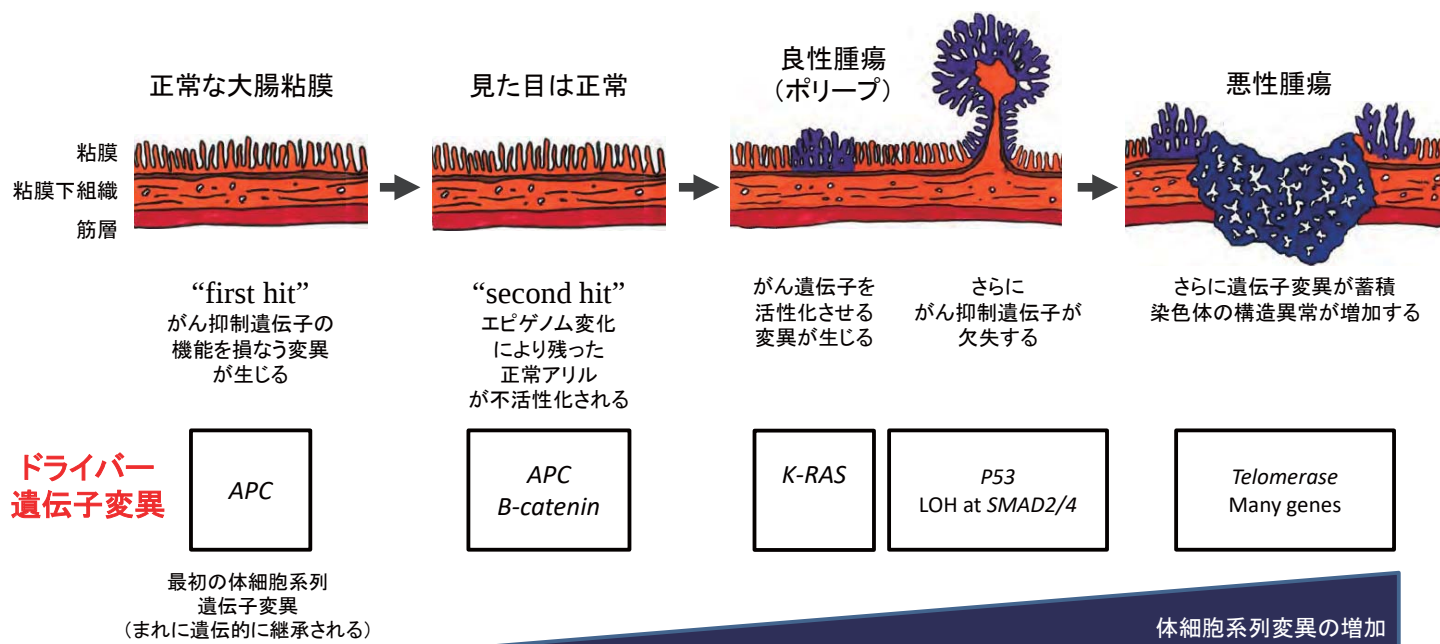
慶大病院、がんゲノム医療で最適な薬選択 160遺伝子を解析
2017/11/4付日本経済新聞 夕刊
慶應病院にてがんゲノム外来が開設され、PleSSision検査が
始まったことが報道された。



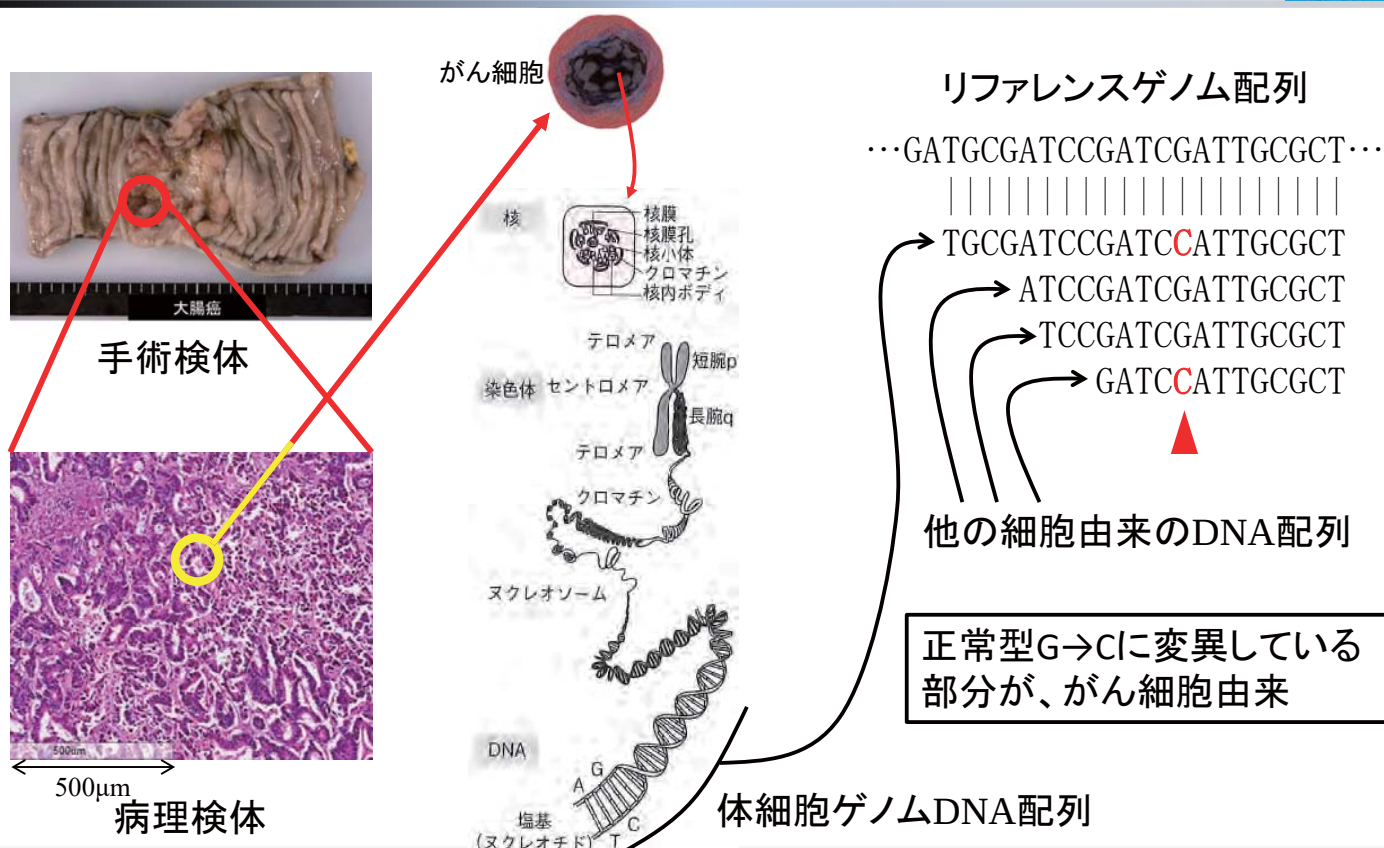
がんゲノム変異とは？

多段階発がん説に基づくドライバー遺伝子変異

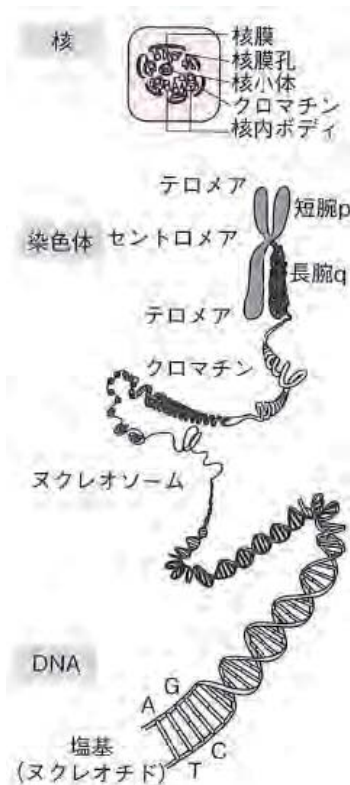
大腸癌の発症メカニズムの例: 40~50年以上の体細胞ゲノム変異の蓄積



体細胞ゲノム配列の解読

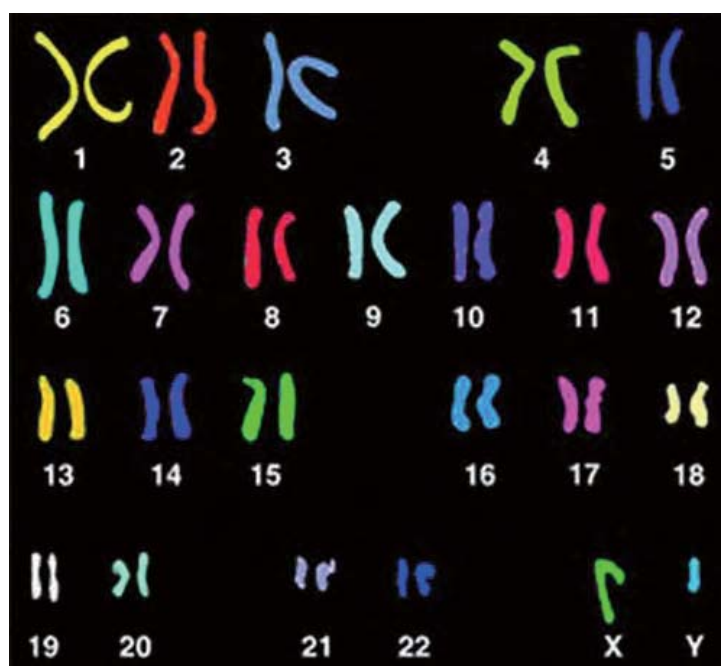


がんゲノムに何が起こってるのか？

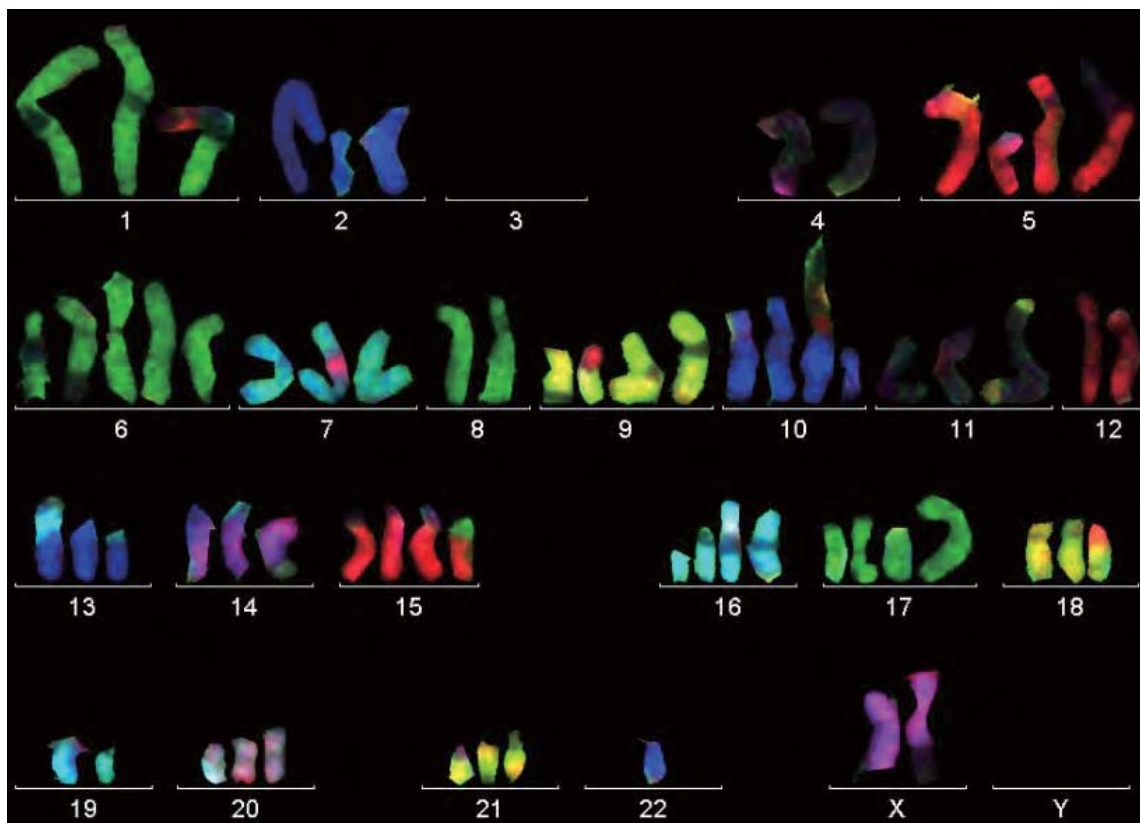


- ゲノム不安定性
 - 染色体構造変異→コピー数変異
 - エピゲノム変化
 - 染色体構造の劇的な変化 Chromathripsis, Kataegis
- ゲノム修復機構の喪失
 - ミスマッチ修復機構の喪失
 - MSI(Microsatellite Instability)
 - Hypermuted, Ultramutated
 - HRD(Homologous Recombination Deficiency)
- 増殖機構の亢進
 - Oncogeneの活性化
- 細胞死機能、増殖制御機構の喪失
 - Tumor Suppressor Geneの不活性化

正常細胞の染色体検査(Karyotype)



HELA細胞(元は子宮頸がん)のKaryotype



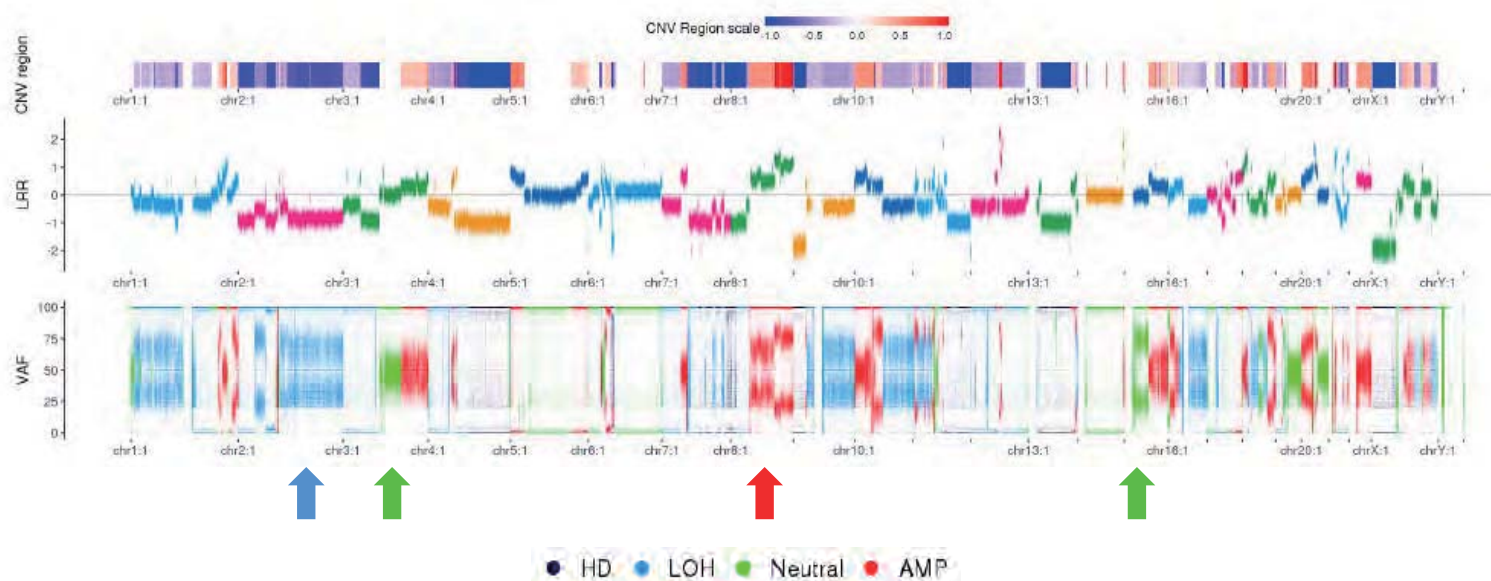
11

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

全ゲノム解析で見たがん細胞のコピー数変異

平均深さ x57 がん細胞の含有率47%



縦軸; CNV region, 検出されたCNV領域, LRR; Log R Ratio, VAF; Variant Allele Frequency
縦軸; 染色体1~22/X/Y, ゲノムポジション

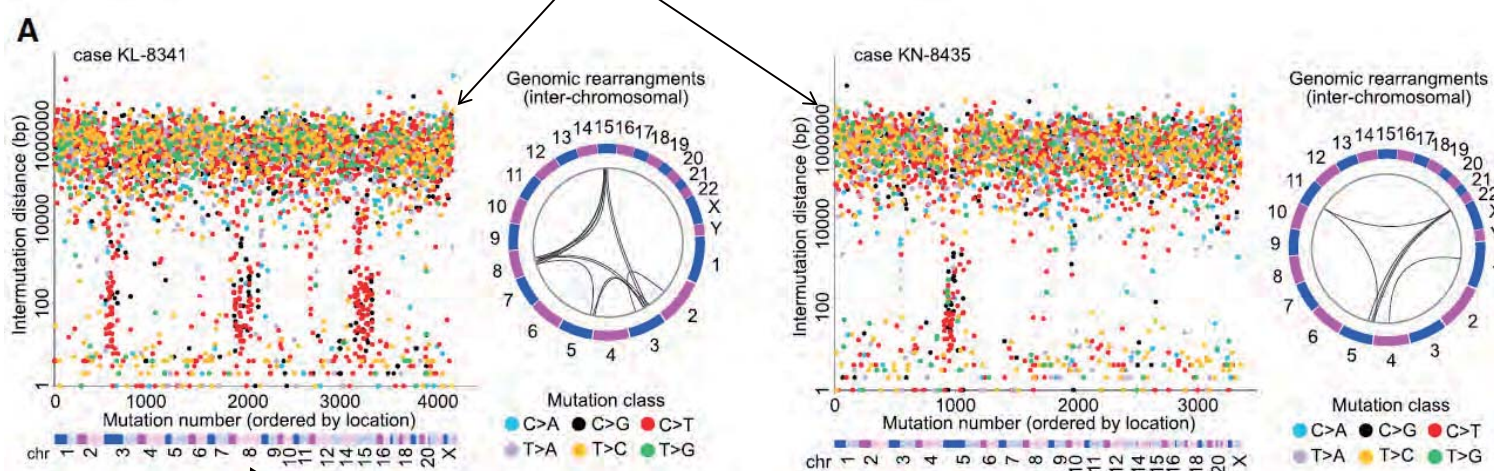
12

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

ChRCCにて観測された Kataegis

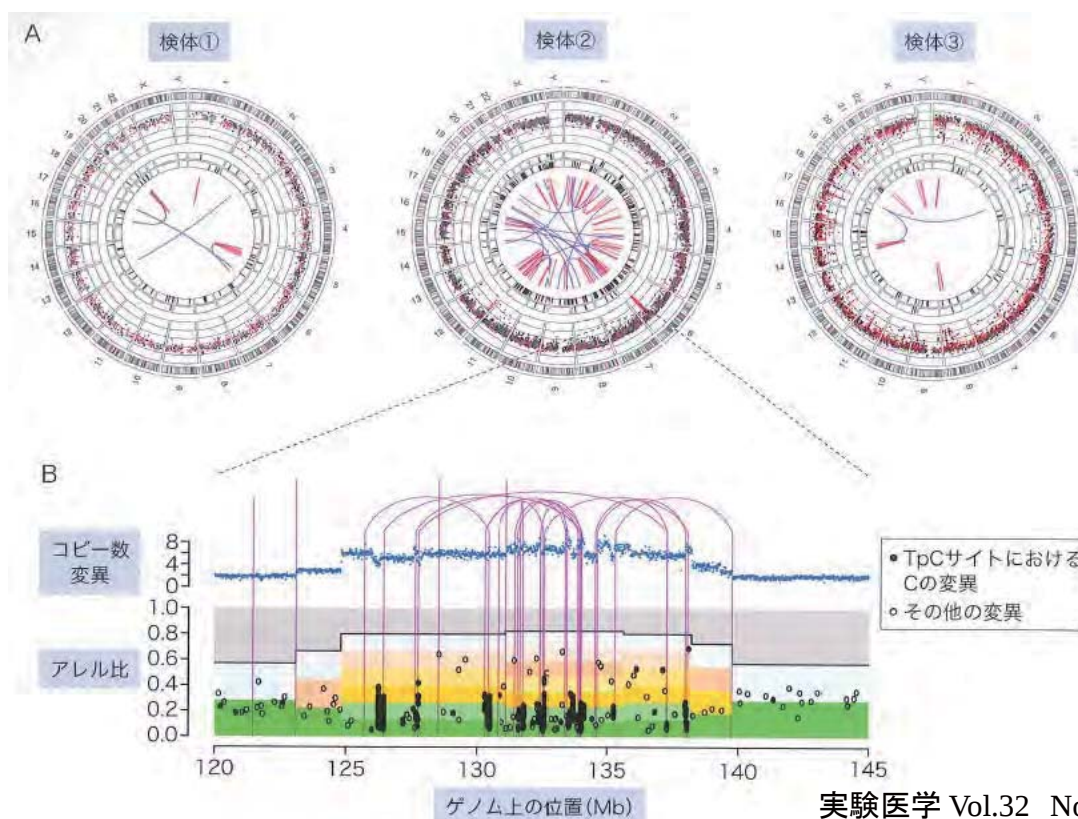
Rain Fall Plot: 横軸はゲノムポジション、縦軸はSomatic Mutationの間隔
平均Mutation Rateを示す帯



Cabel F. D, et. al, Cancer Cell, 2014

染色体 Translocationを伴う部位にC>T/G>A変異のクラスターが見られる

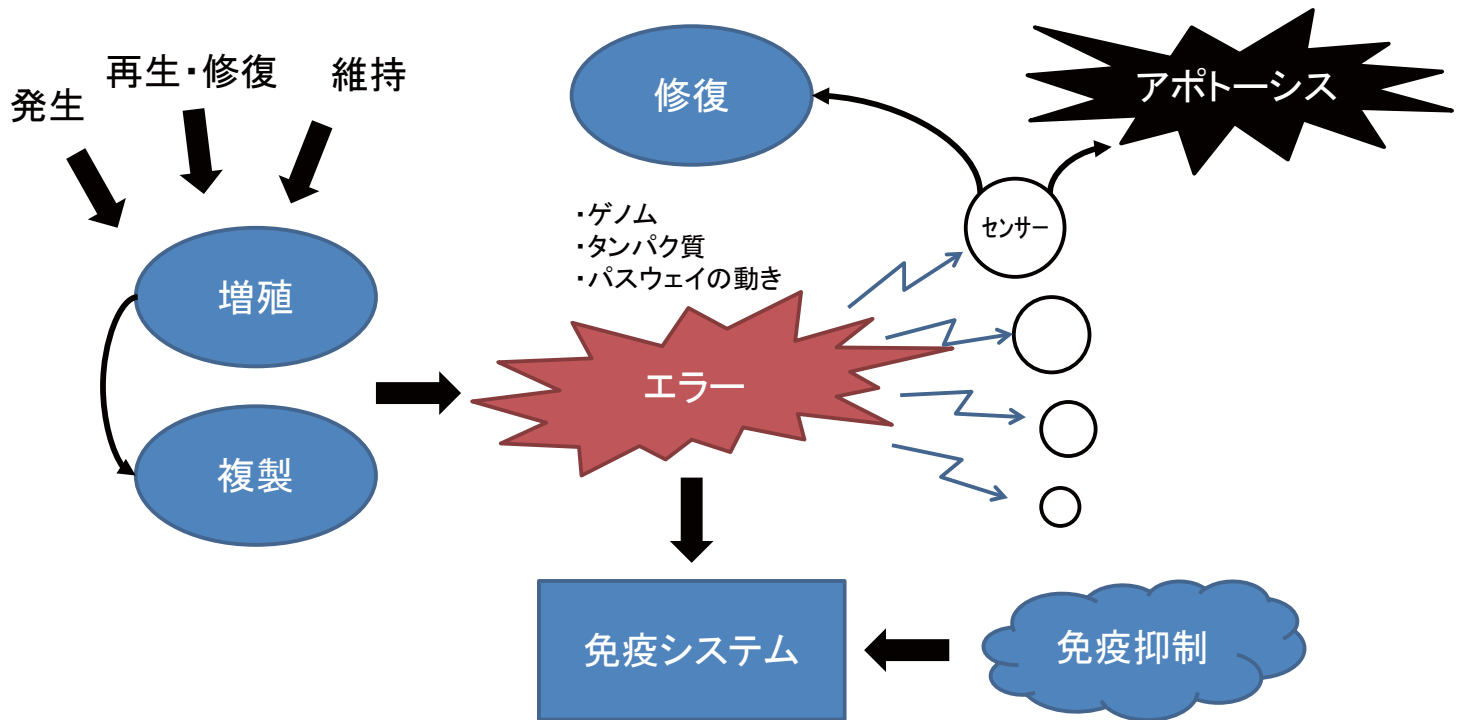
Chromothripsis (検体②)



実験医学 Vol.32 No.12(増刊)2014

バイオフィォマティションの理解

・ 生体の恒常性



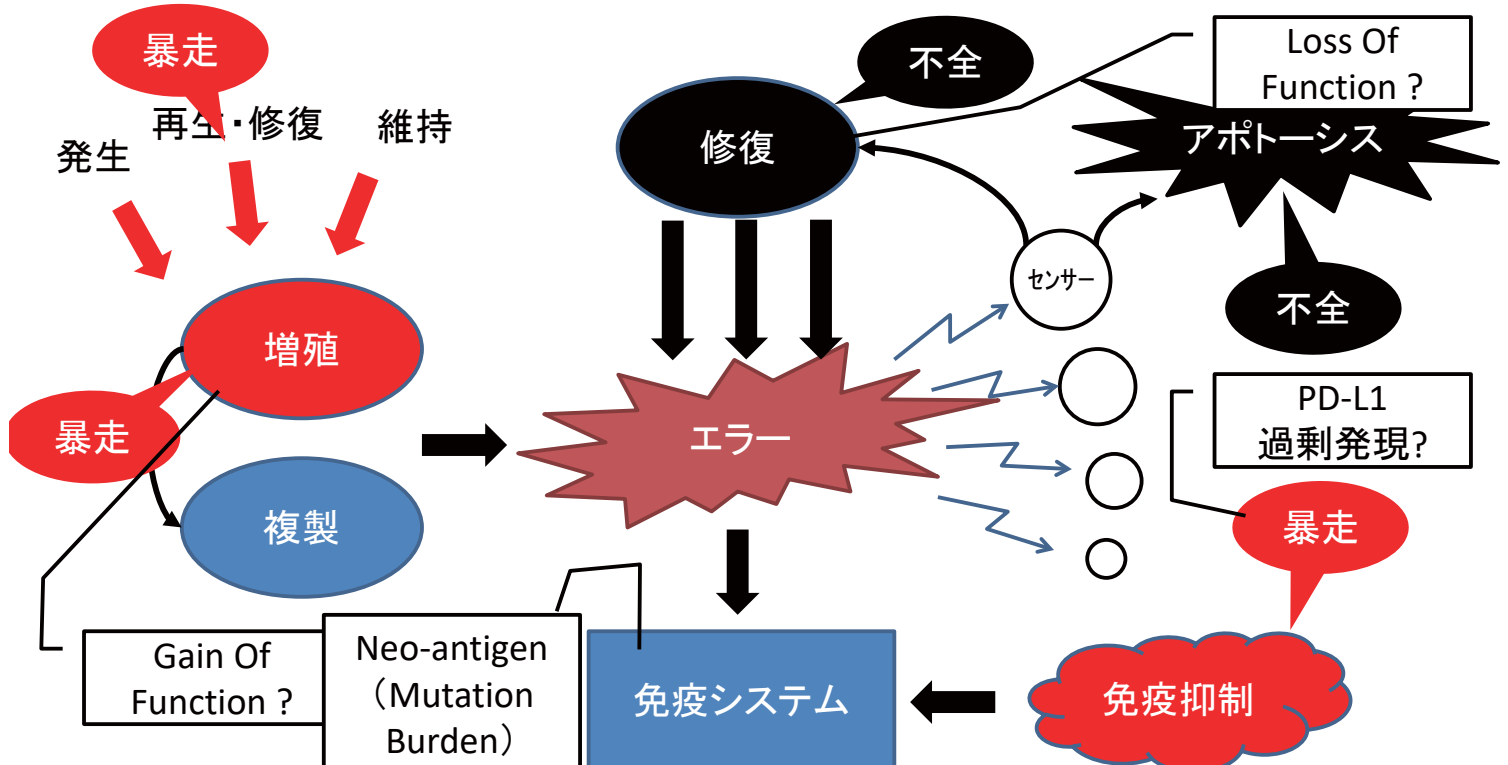
15

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

何故がんになるのか？（バイオフィォマティションの理解）

・ 設計図(ゲノム)の後天的な変異により、暴走または機能不全

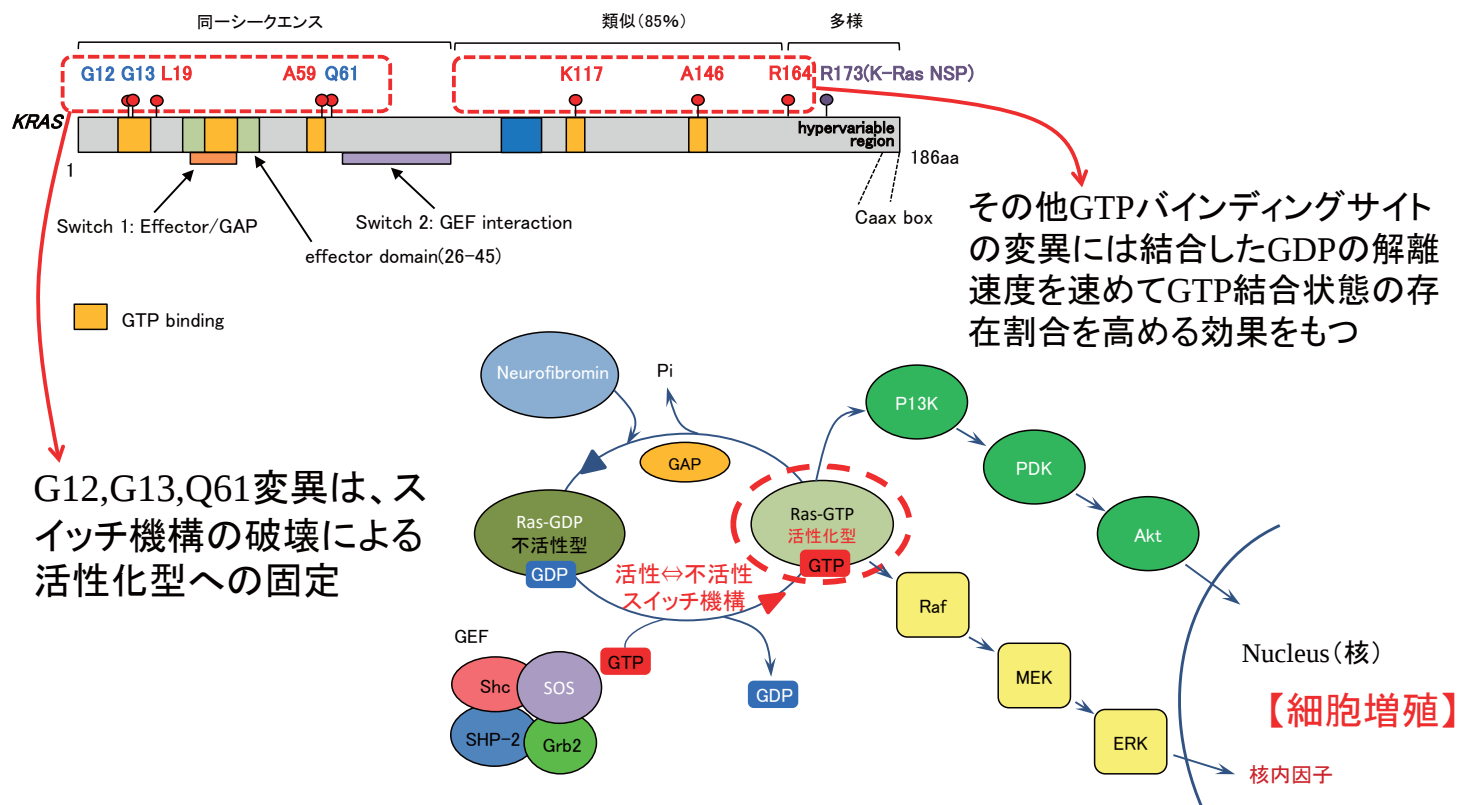


16

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

KRAS遺伝子のGain Of Functionの例

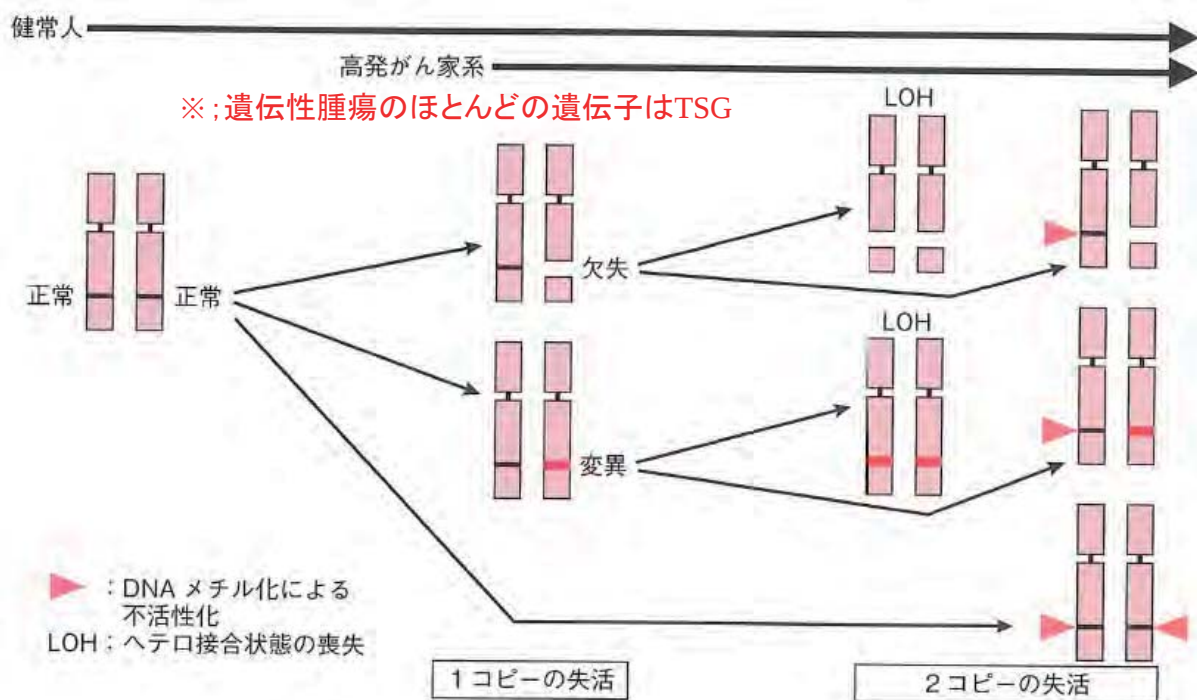


17

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

がん抑制遺伝子 Single hit or Two Hits ?



注意; DNA-Seq法においてはメチル化は検出できないため、すべての2コピー失活を検出することは困難である。

18

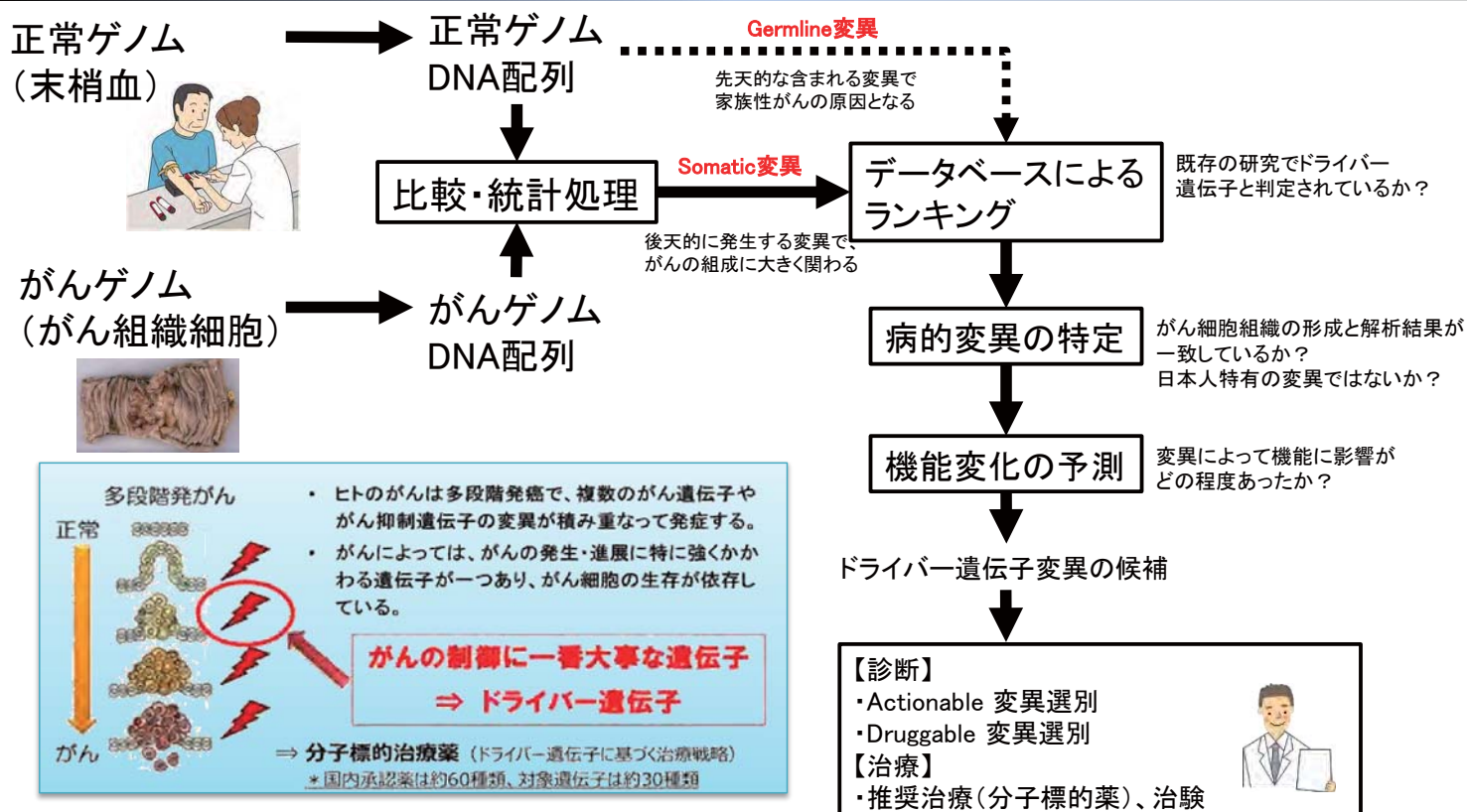
COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

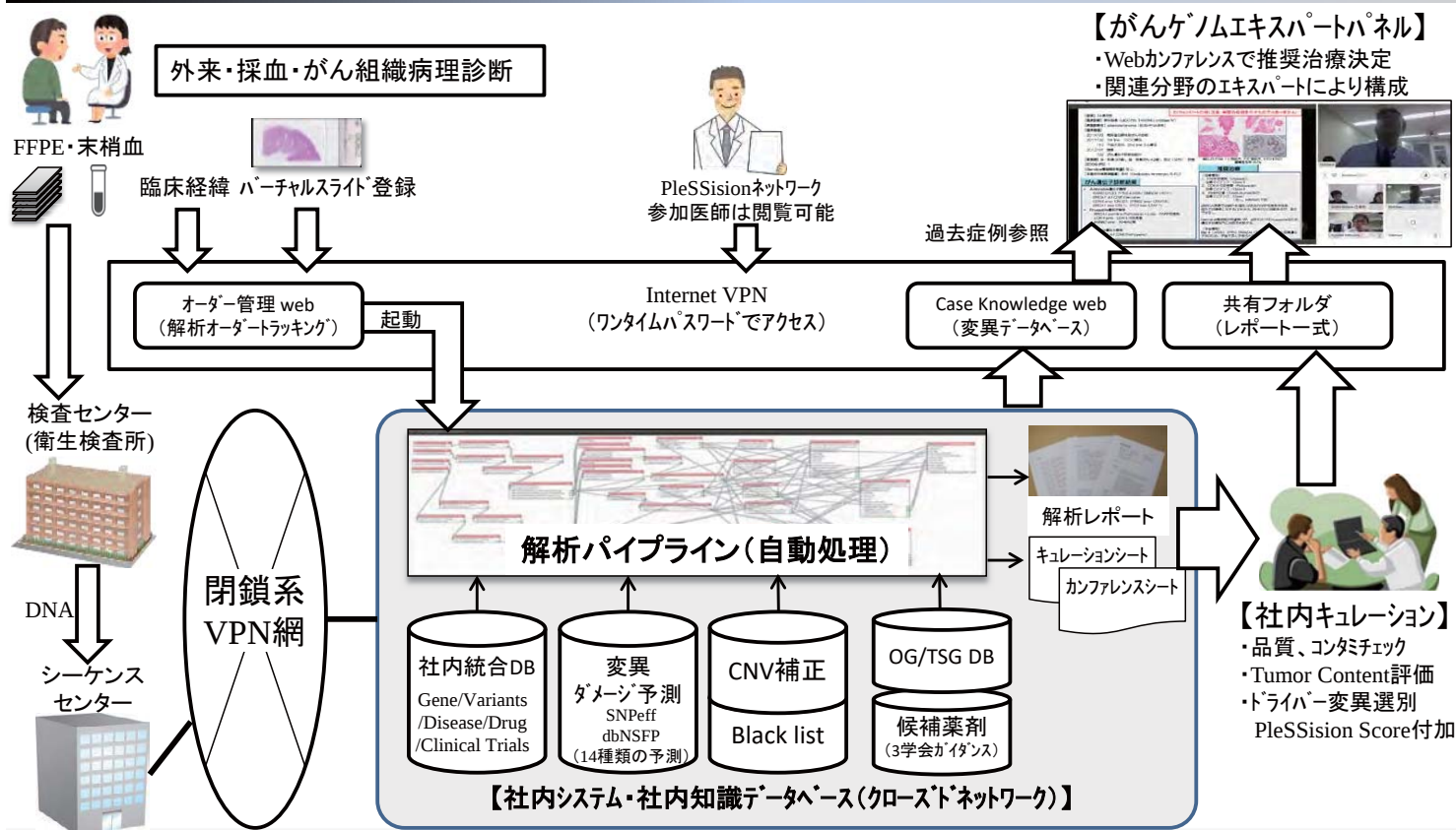
がんゲノム解析の バイオインフォマティクス



がんゲノム解析検査(プレジジョン検査)の原理



がんゲノム検査:PleSSision検査のワークフロー

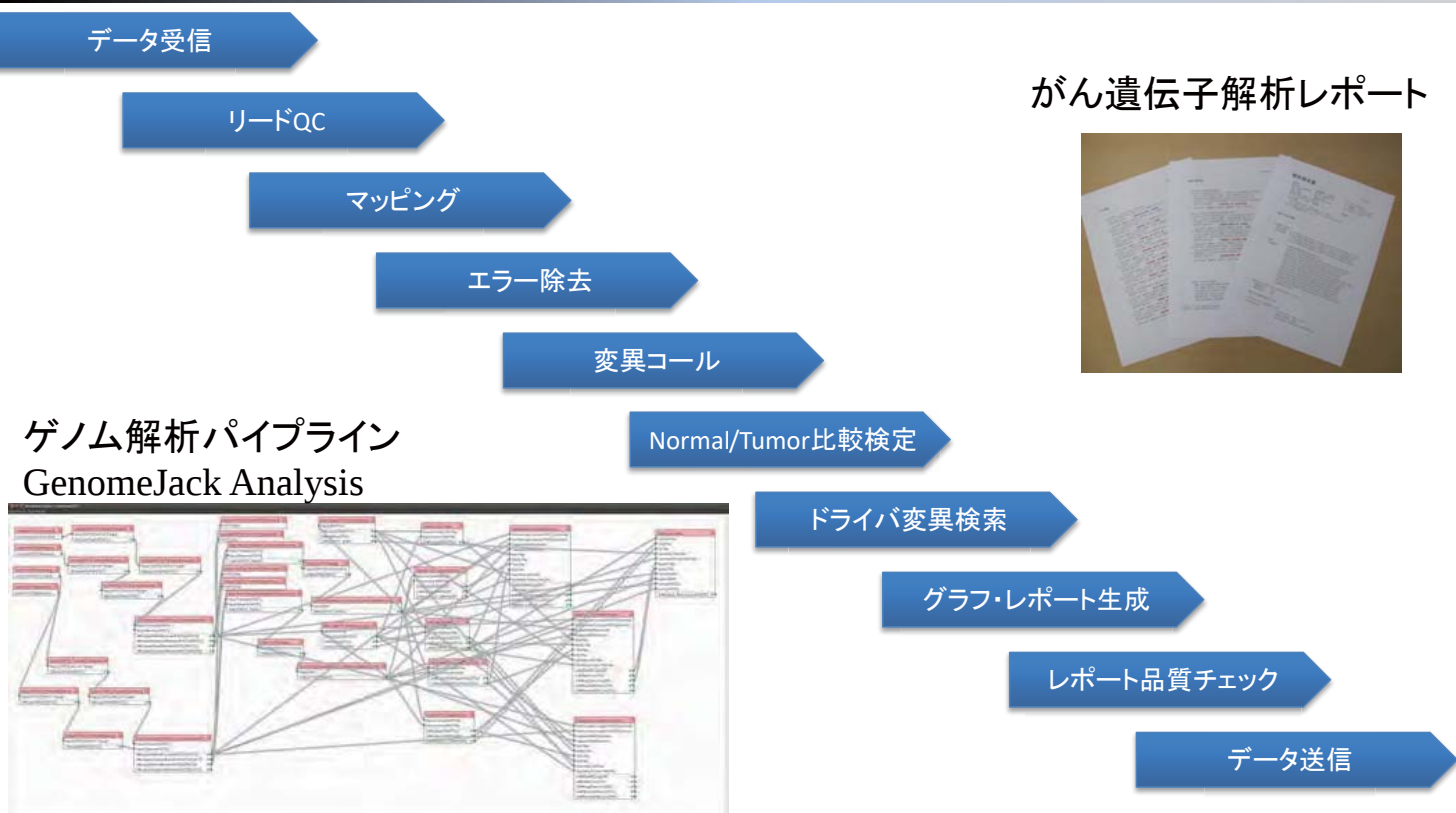


21

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

がんゲノムパネル検査のデータ解析パイプライン



22

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

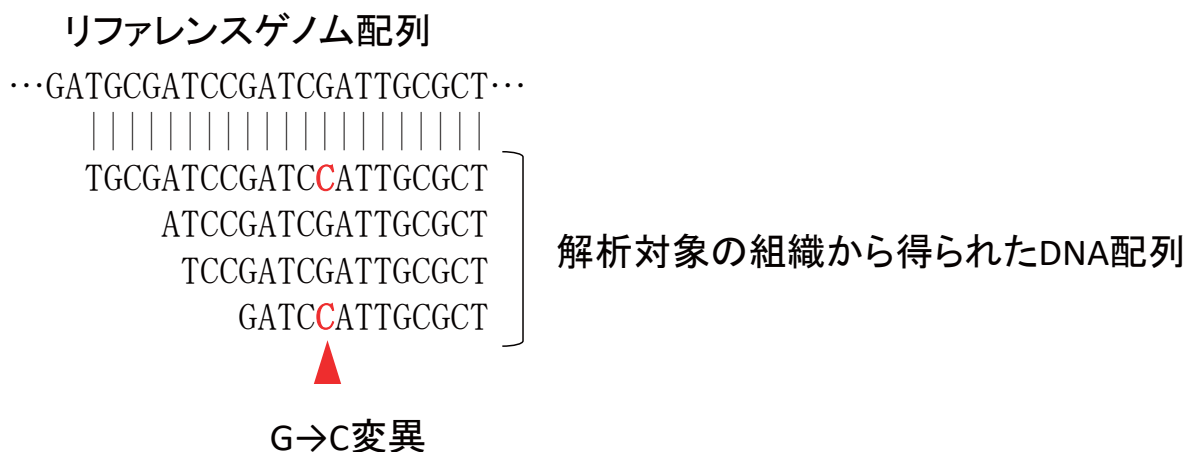
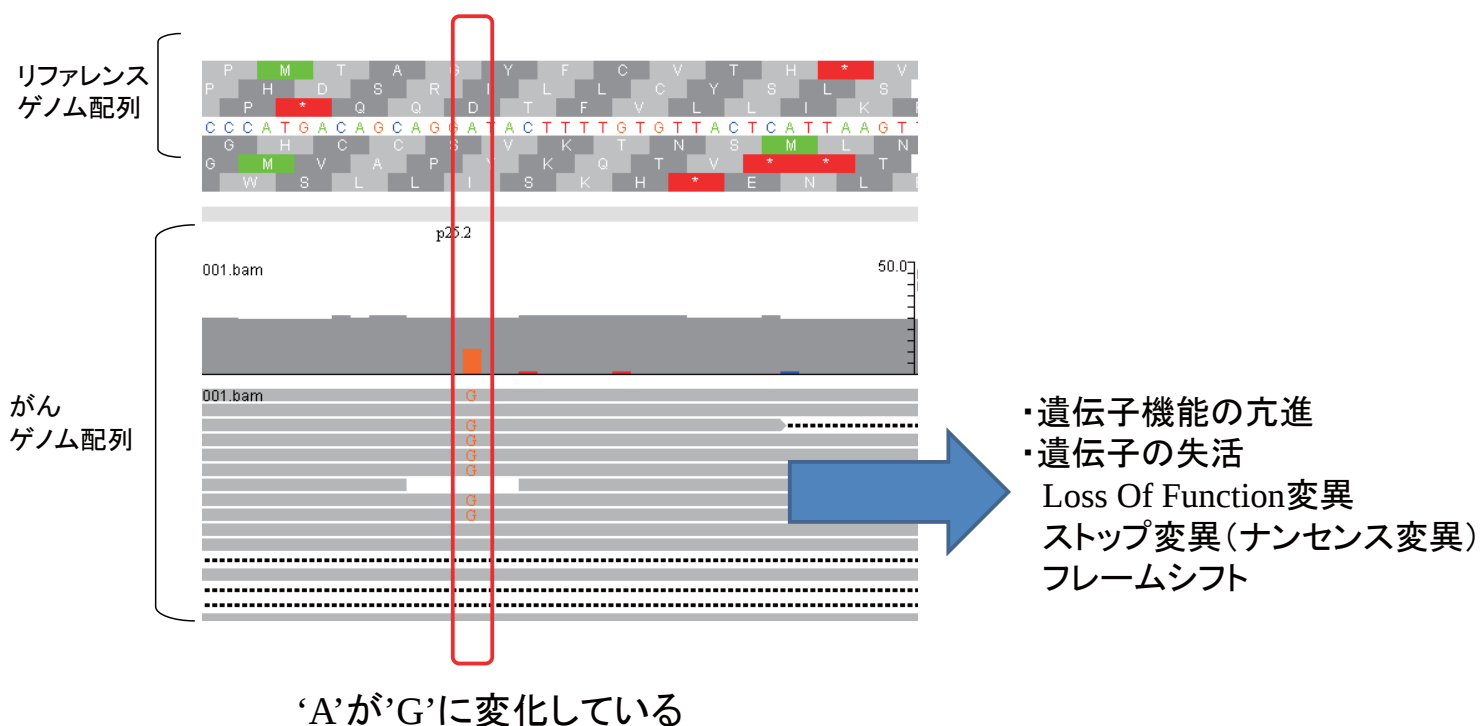


図1 マッピング／アライメント

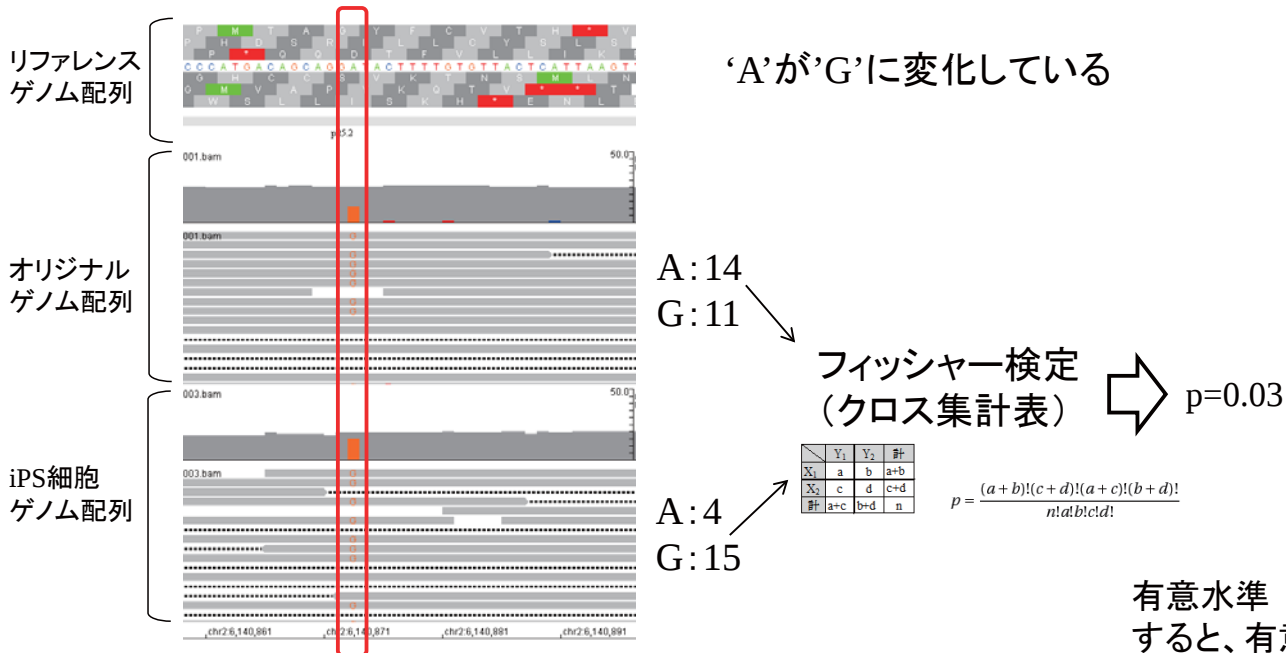
ゲノム点変異(SNV)

- リファレンスゲノムへのリードマッピングにより得る

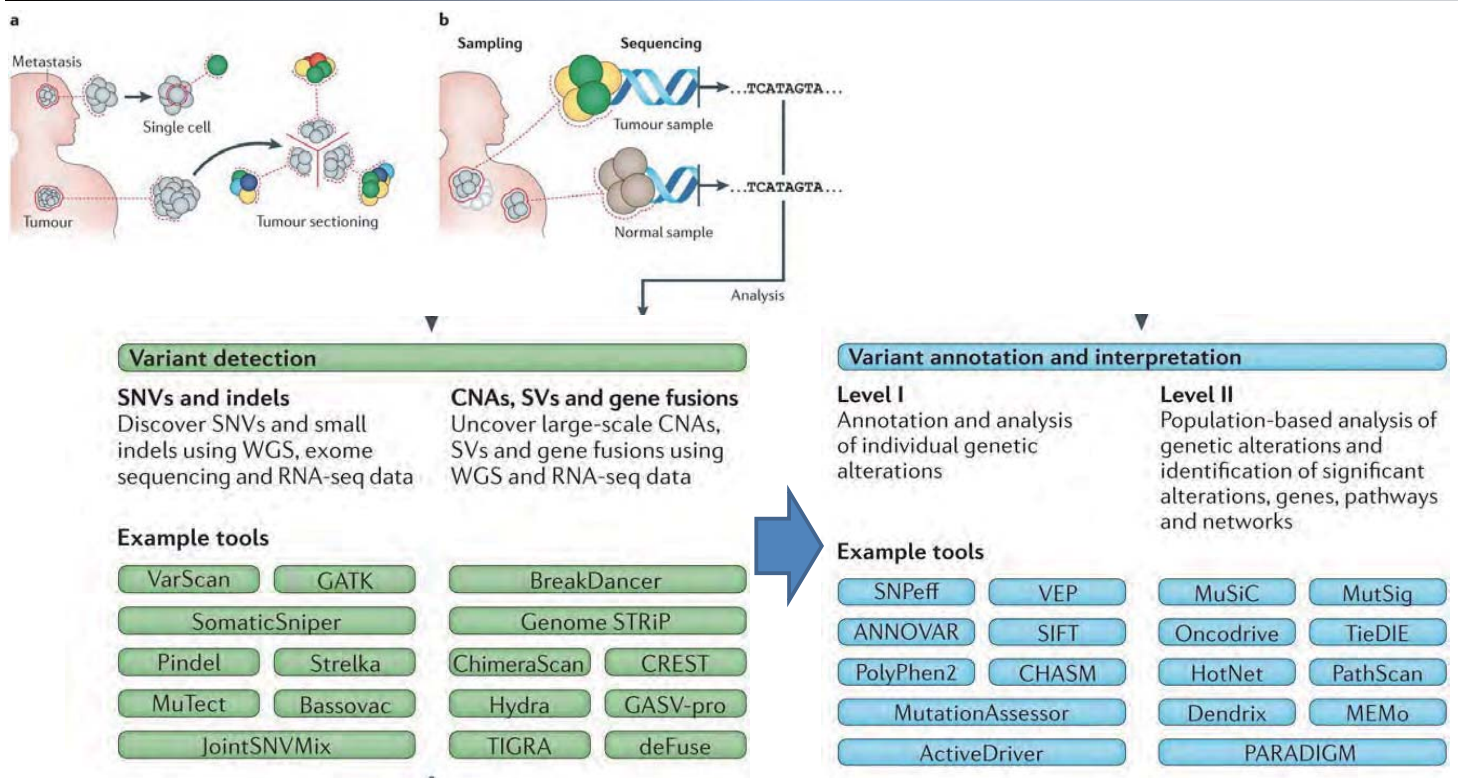


Somatic Mutationの検出

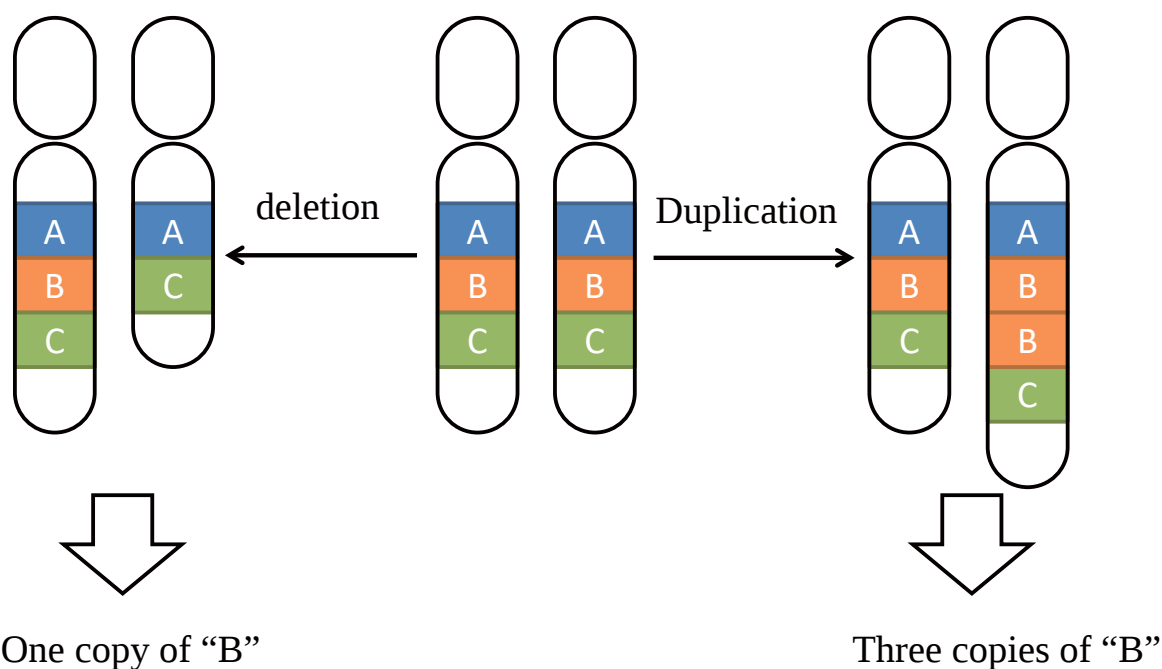
- （例）フィッシャーの正確性検定によりP値を算出



解析パイプライン、ツールの例



リードマッピングの局所的な増減を検知して”B”のコピー数を検出する



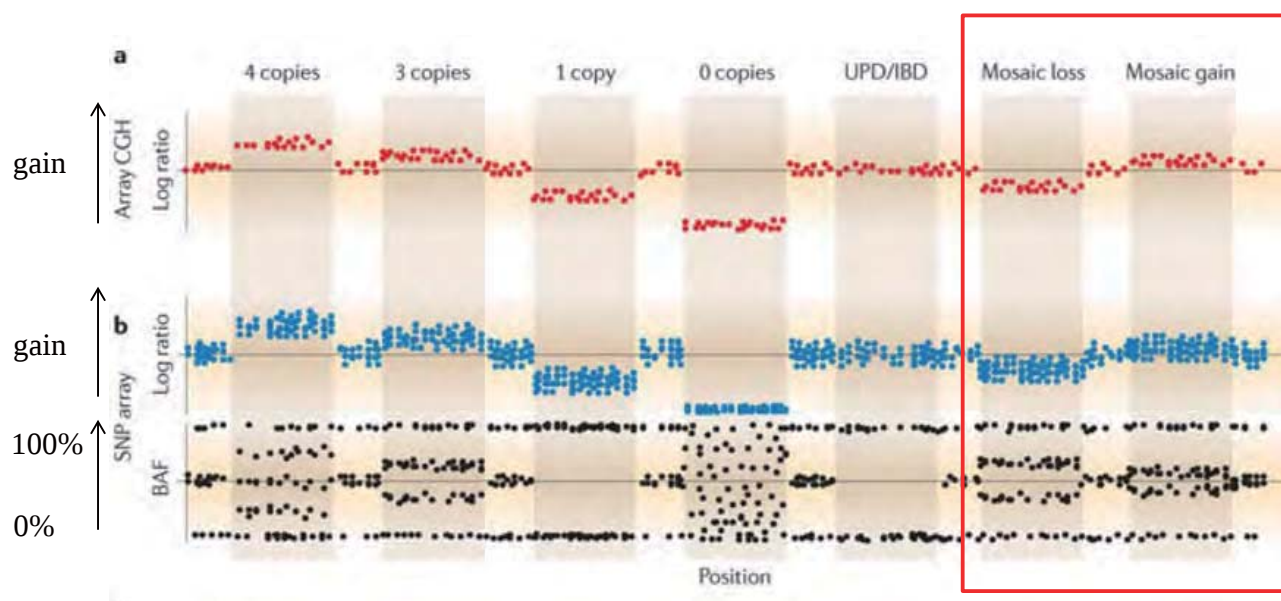
27

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

CNV Mosaic Loss , Mosaic Gain

マイクロアレイの場合



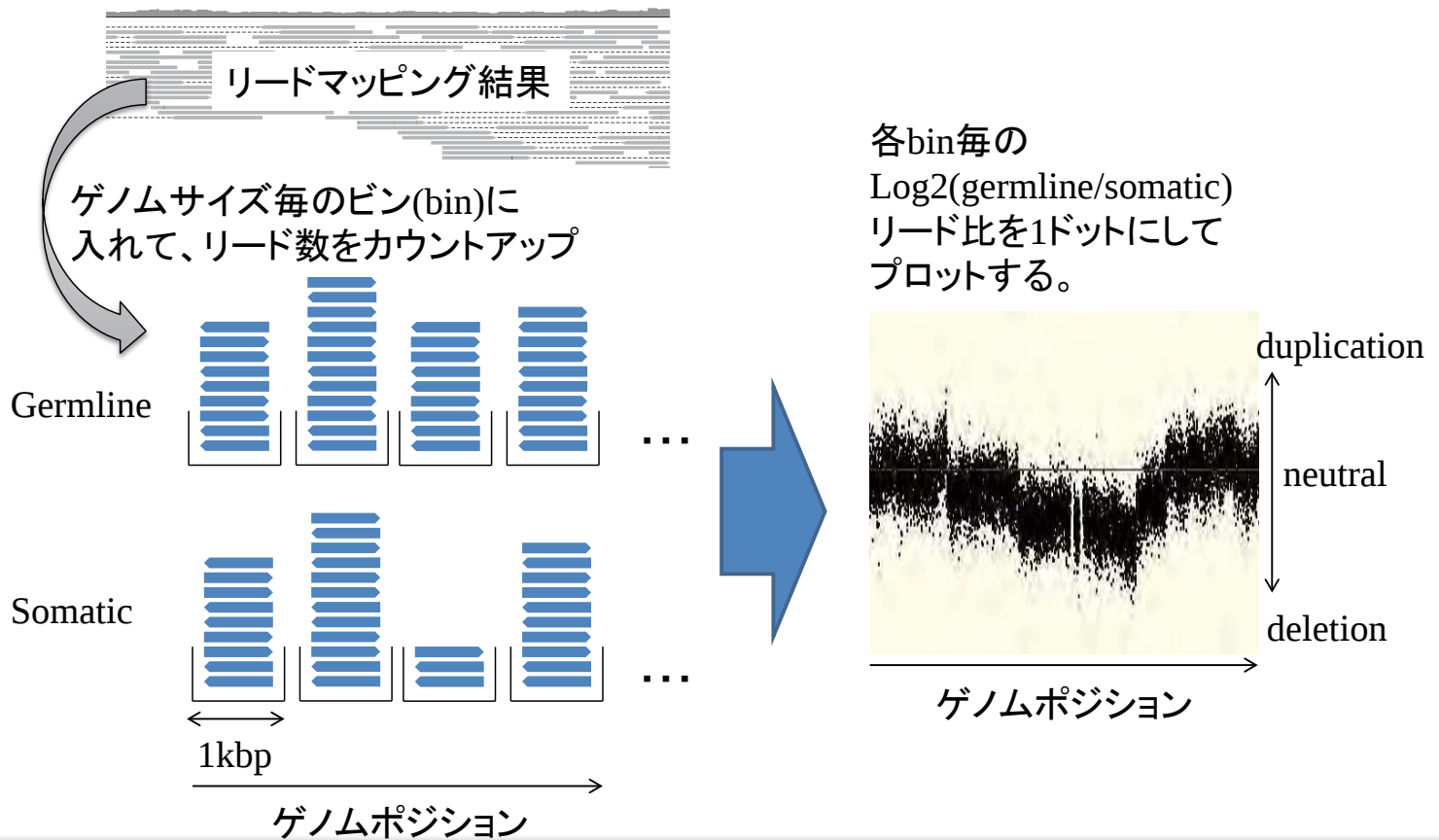
Can A. et al. *Nat Rev Gen* 12, 363-376 (May 2011)

28

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

CNV検出方法



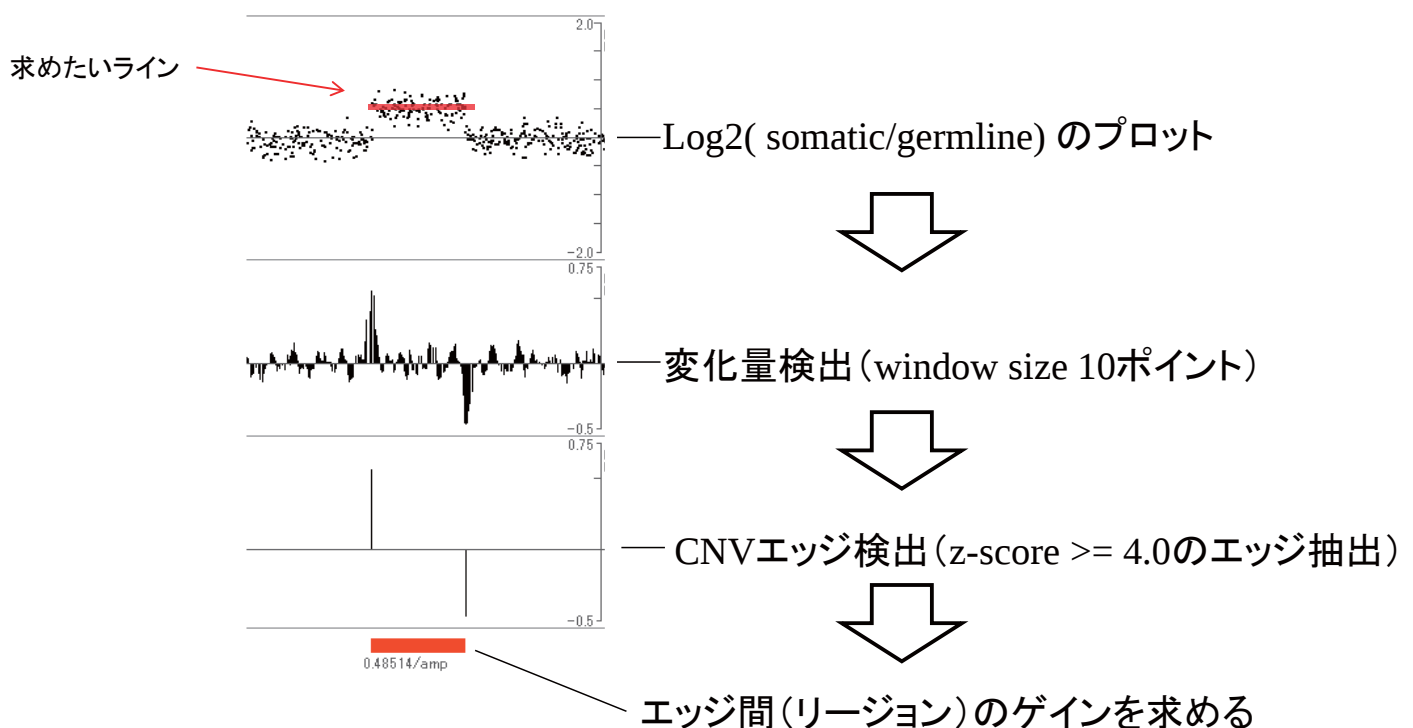
29

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

CNVコール アルゴリズム(1)

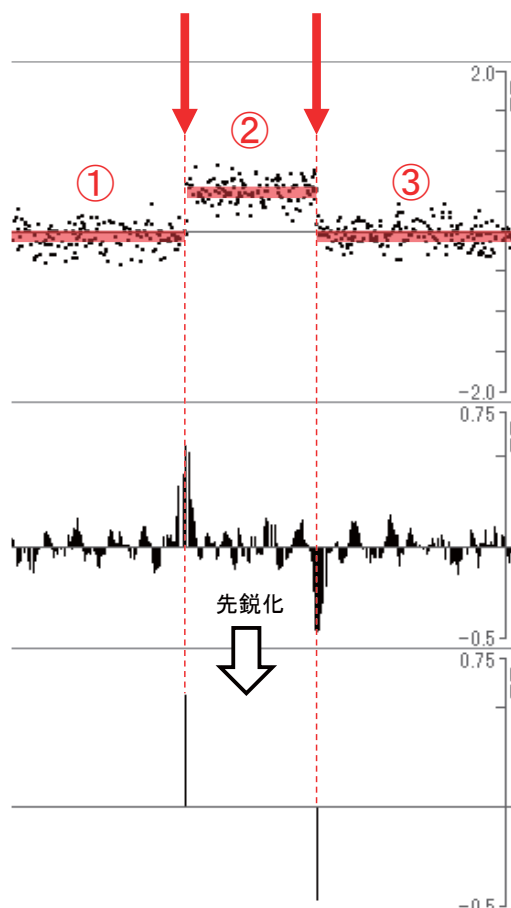
Log2値の差分によりゲイン変化点(エッジ)を求める簡易法



30

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK



Binary Segmentation アルゴリズム

Log2比が「上がって下がる」または「下がって上がる」2点を探してCNVリージョンを求める

①→②、②→③のゲイン変化が有意に変動しているものを抽出する。

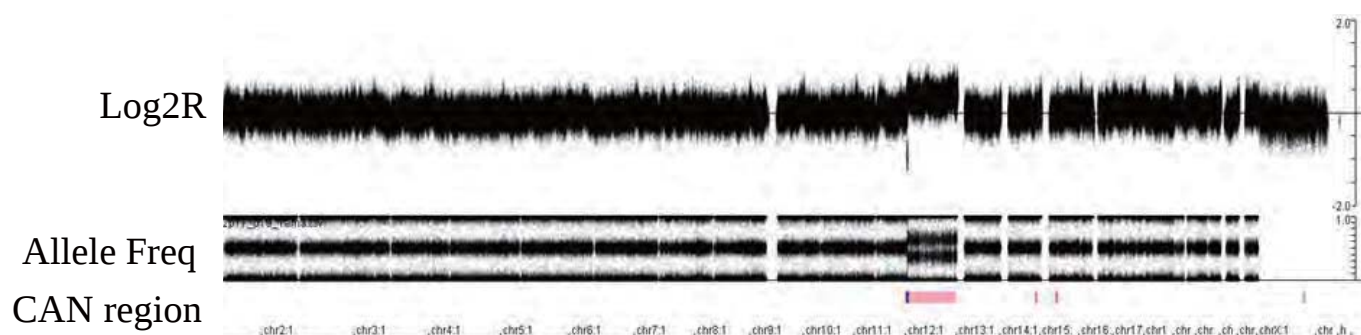
【抽出方法】

- ・総当たりで上位5%を抽出する
- ・大津のアルゴリズム等で閾値を求めて分割する (画像の二値化でよく用いられるアルゴリズム)

Whole Genome Sequencing による 12番トリソミーのCNV検出例(全染色体表示)

サンプル Origin : Normal
 CNV : Somatic Cells

Karyotype : 47,XY,+12[20]



大津のアルゴリズムによって検出

FFPE対応コピー数補正アルゴリズム

DNA断片化が激しく従来はCNV計測が難しかったFFPEサンプルの解析が可能になった

サンプルプール
数十～100サンプル以上のdepth分布

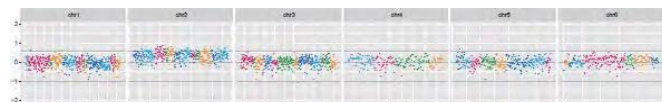
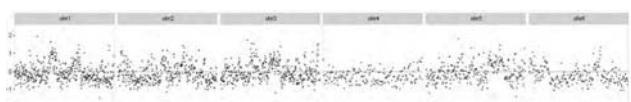
ばらつきが多いプローブを除去

FFPEノイズ成分を抽出

がん細胞計測値
(未補正)

補正

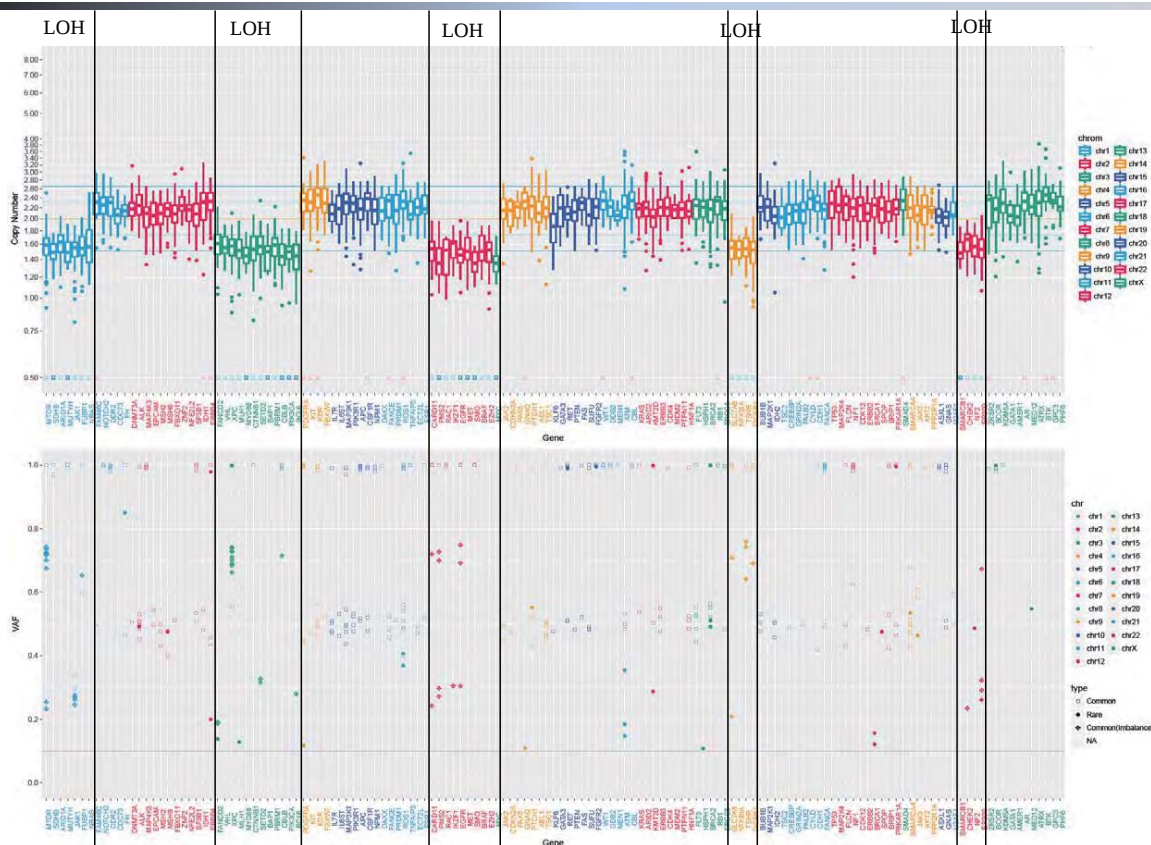
補正後予測値
遺伝子毎のCN値



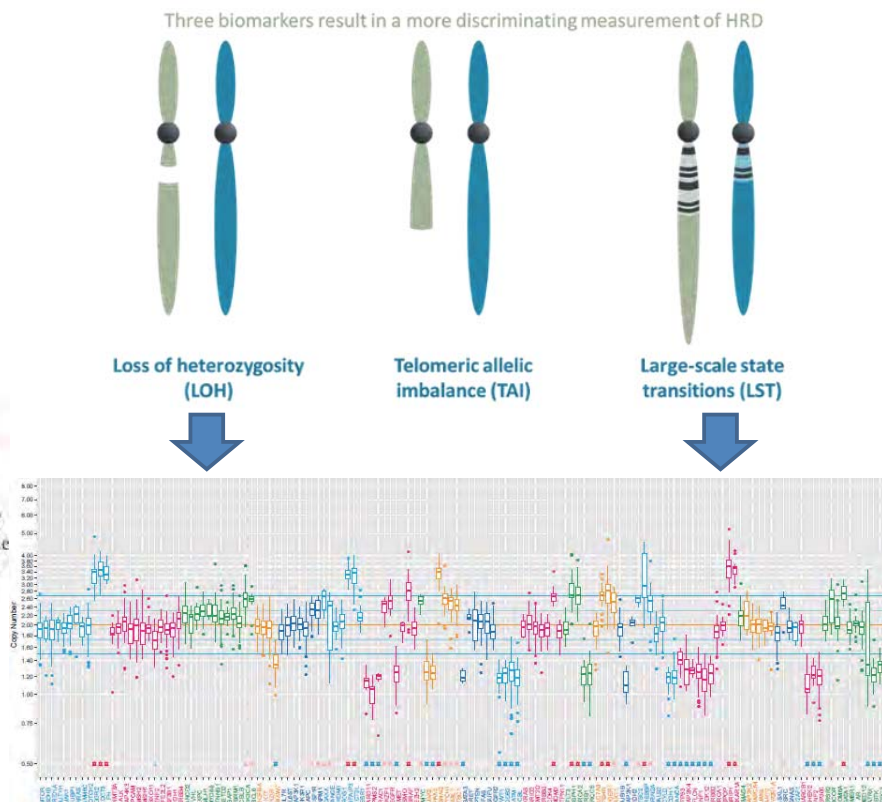
NGSパネル解析におけるFFPEサンプルのCNA解析例

コピー数

SNPの
アレル
頻度



MITSUBISHI
SPACE
SOFTWARE



GENOME JACK

MITSUBISHI
SPACE
SOFTWARE

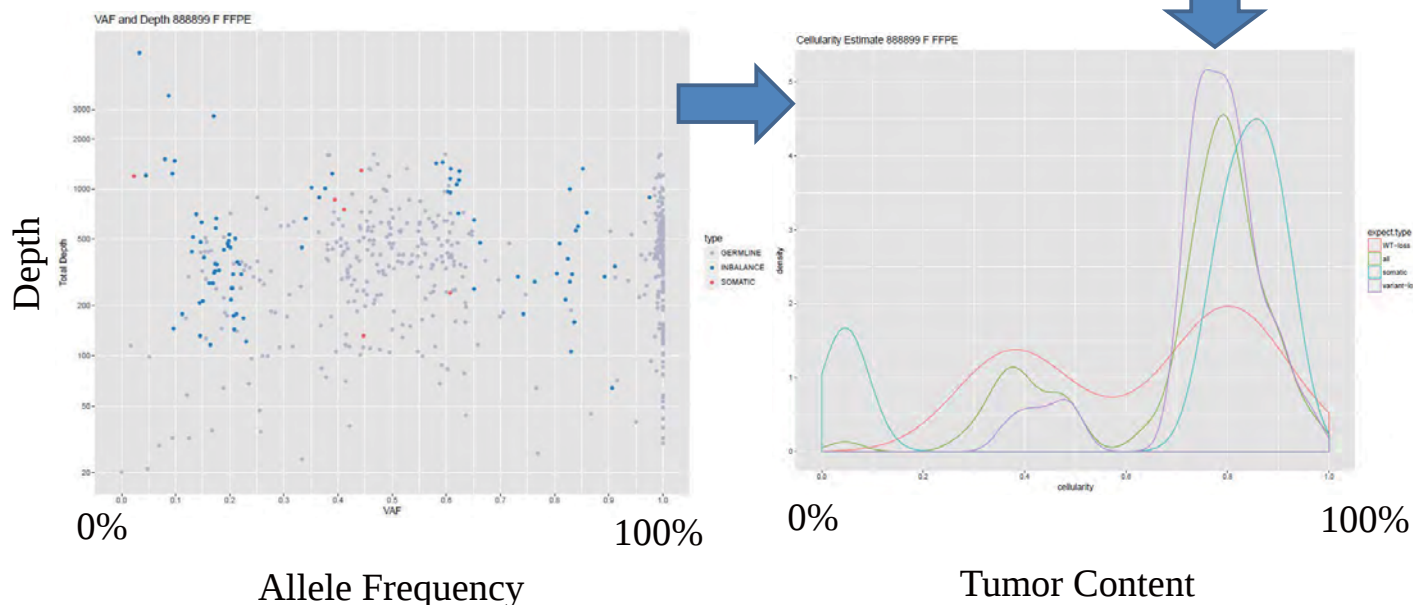


Tumor content 推定

病理医の判定: 80%

- Germline変異のインバランス
- Somatic変異のVAF

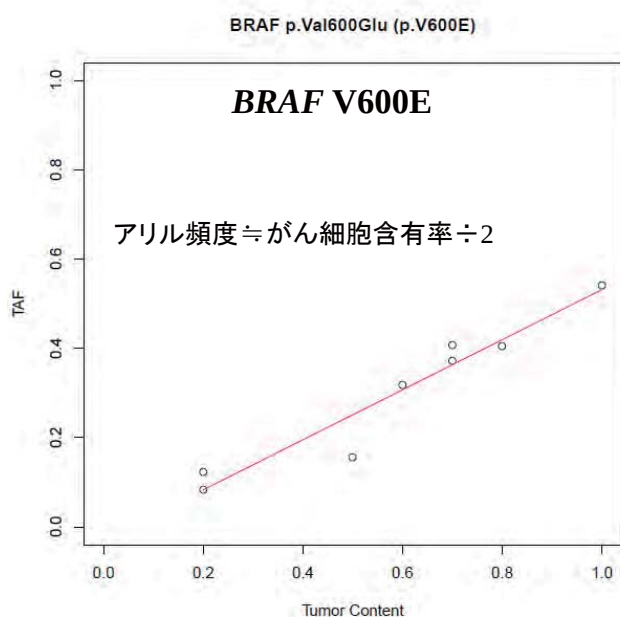
予測値79%



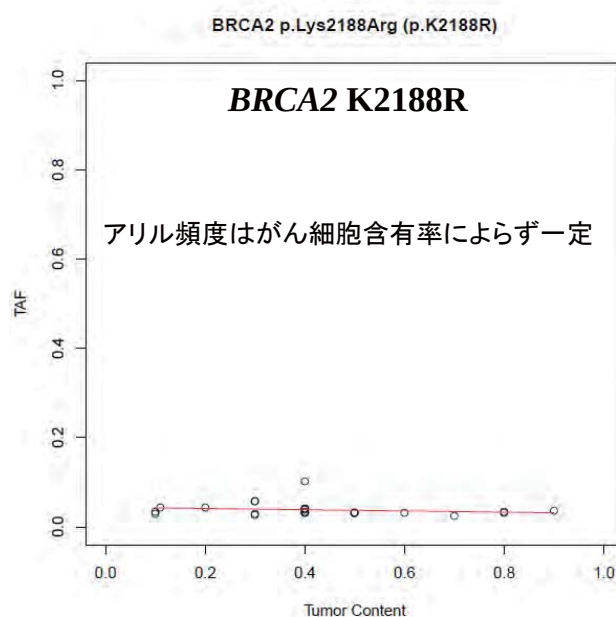
ブラックリスト: 検出アリル頻度が一定である

がん細胞含有率によらず一定のアリル頻度を示す変異をカタログ化して、フィルターとして活用する。
(当該ポジションの場合、二項検定にてエラー判定する)

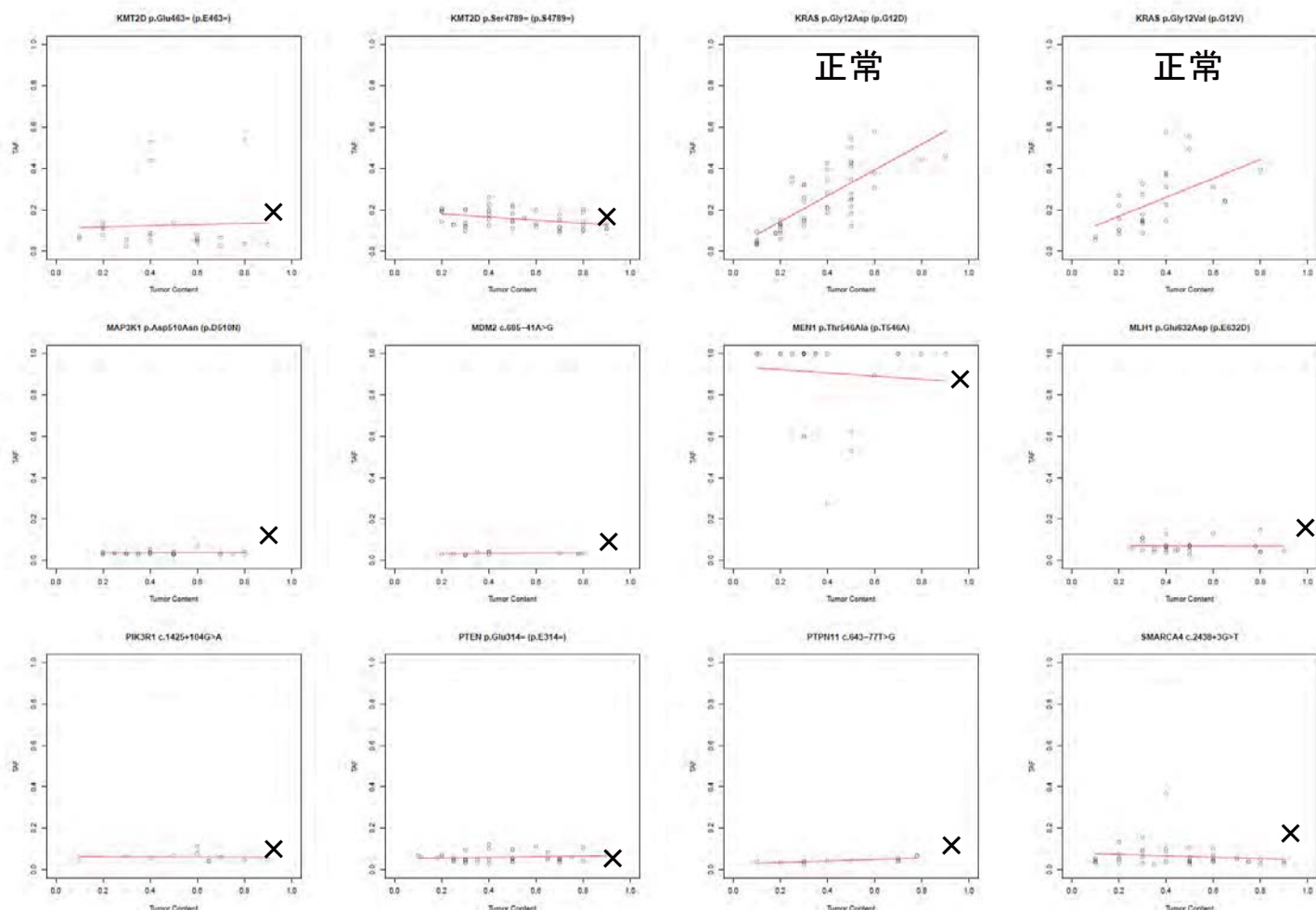
正常



エラー検出例



横軸: がん細胞含有率、縦軸: アリル頻度



PleSSision検査による ドライバー遺伝子変異の解釈

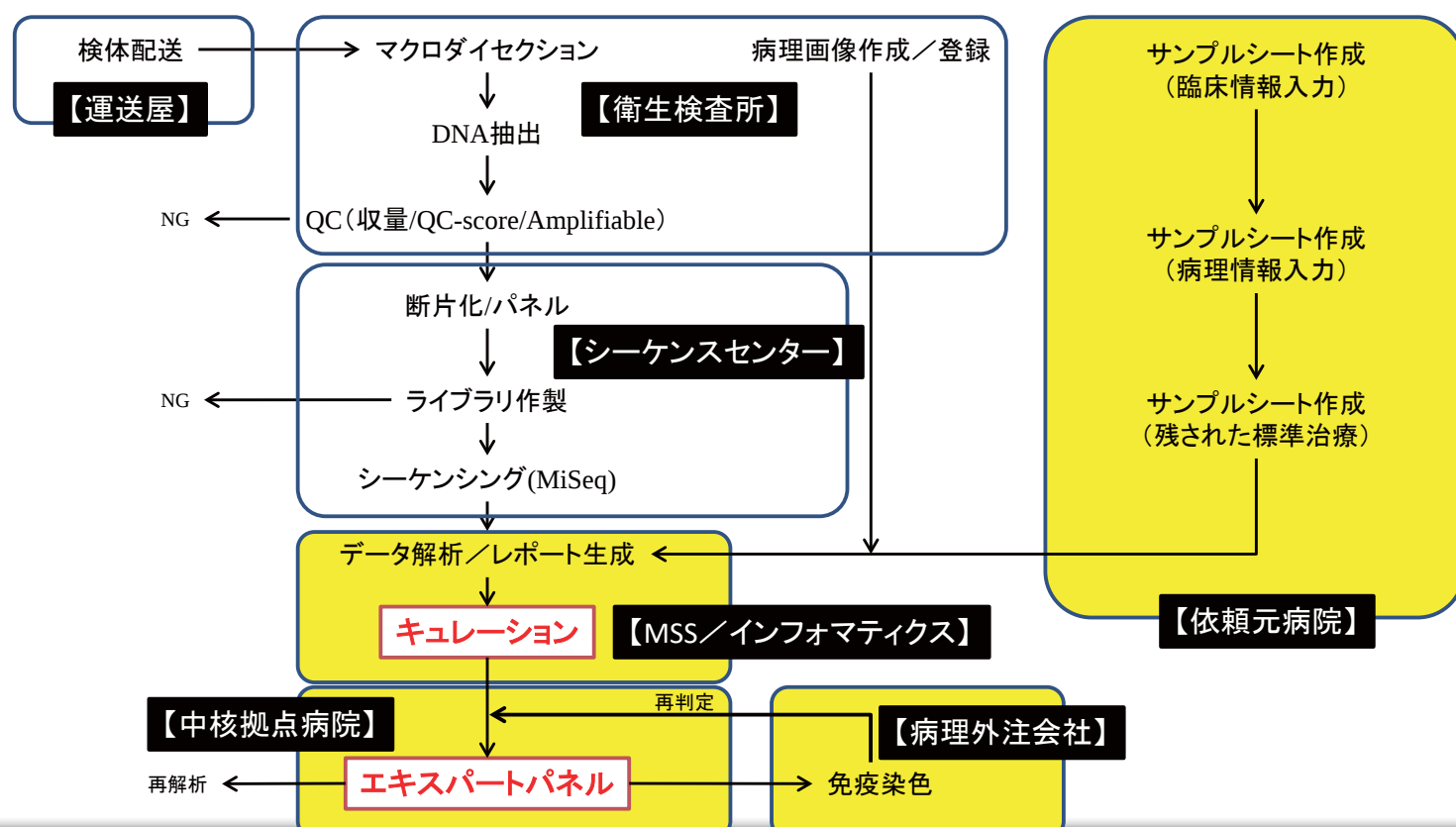
(Pathologists edited, Mitsubishi Space Software supervised clinical sequence system for personalized medicine)



- Amplicon-Seq法によるパネルシーケンス＋独自の解析パイプライン

大分類	小分類	仕様
基本仕様	遺伝子数	160遺伝子
	ターゲットサイズ	744,835 bp
	Somatic Call方法	Normal/Tumorペア解析
	CNV解析	160中147遺伝子
	融合遺伝子	なし
TMB関連	MMR遺伝子変異	5遺伝子
	TMB計測	Mb当たりの変異数
	MSI計測	対応
HRD関連	HRD遺伝子変異	8遺伝子
	CNB計測(プローブ遺伝子数)	対応(133)
ドライバー遺伝子	COSMIC Census(tier1)	152遺伝子
	COSMIC Census(tier2)	2遺伝子
遺伝性腫瘍	ACMG IF gene	21遺伝子
	ACMG IF gene(腫瘍関連)	21遺伝子
その他	がん細胞含有率	予測可能

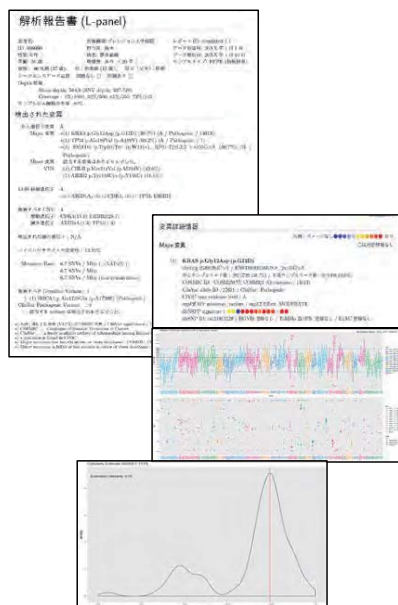
エキスパートパネルに至るワークフロー



アウトプットレポートの構成図①+②+③

①解析報告書

検査に関するすべての情報が記載されている
ただし、検体不良に起因するエラーはそのままレポートされている



②キュレーションシート

スコア (PLS:PleSSision Score) に基づきドライバー候補とVUSのみ記載される。
Benignおよび検体不良に起因するエラーは除去される

スコア (知識データベース参照)
ドライバー候補、修正されたTMB
含有率で補正されたCN値、etc

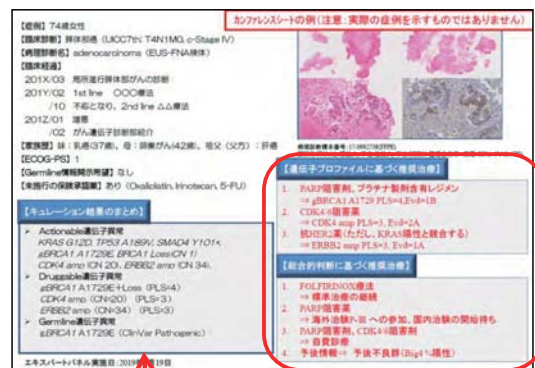
Gene	PLS Score	Driver	Benign	Sample
TP53	0.95	Yes	No	Sample 1
EGFR	0.85	Yes	No	Sample 1
PIK3CA	0.75	Yes	No	Sample 1
CDKN2A	0.65	Yes	No	Sample 1
PTEN	0.55	Yes	No	Sample 1
BRCA1	0.45	Yes	No	Sample 1
BRCA2	0.35	Yes	No	Sample 1
MLH1	0.25	Yes	No	Sample 1
MSH2	0.15	Yes	No	Sample 1
MSH6	0.05	Yes	No	Sample 1

候補薬剤リスト
国内治験リスト

Drug	Indication	Status
PD-1 inhibitor	Advanced solid tumor	Phase III
CTLA-4 inhibitor	Advanced solid tumor	Phase III
CDK4/6 inhibitor	Advanced solid tumor	Phase III
PARP inhibitor	Advanced solid tumor	Phase III

③カンファレンスシートの雛形

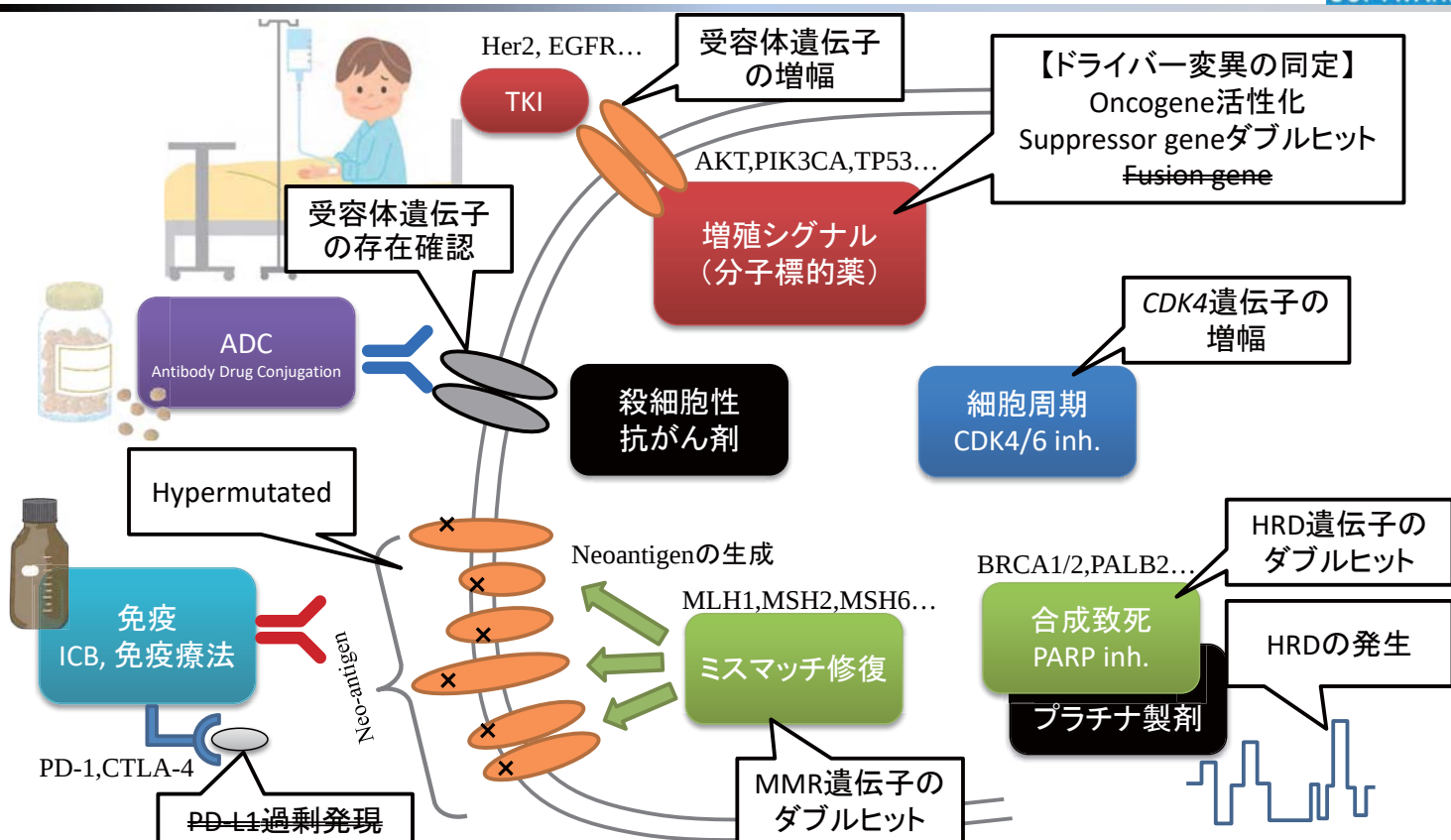
臨床経過を追加して、カンファレンスに必要な情報をまとめたシート。
ゲノムに関しては、ドライバー候補のみ記載 (ActionableとDruggable)



この部分に関しては
エキパネ時に医師が記入

キュレーションシートの
内容をここに凝縮

PleSSision検査で知り得る事項



検出された変異がドライバー候補かどうか？

- Mutation
 - e.g., *ERBB2* G309E
- **Oncogenic**
 - Yes/No
- **Effect**
 - Gain of function / Loss of function
- Cancer type
- Drug
- Evidence Level
- Citation
 - PMID
- CIViC
 - <https://civic.genome.wustl.edu/>
 - DL可能、CCライセンス
- OncoKB
 - <http://oncokb.org/>
 - DL可能、CCライセンス(非営利)
- JAX-CKB
 - <https://ckb.jax.org/>
 - DL不可、CCライセンス(営利有償ライセンス)
- CANCER GENOME INTERPRETER
 - <https://www.cancergenomeinterpreter.org/>
 - DL可能、CCライセンス

遺伝性疾患については、ClinVar, HGMD, DisGeNET等も参考になる。

コンピュータによる変異ダメージ予測(dbNSFP)

- データベースに無いVUSの評価を支援する

BRCA2 p.G2748D ClinVar Pathogenic



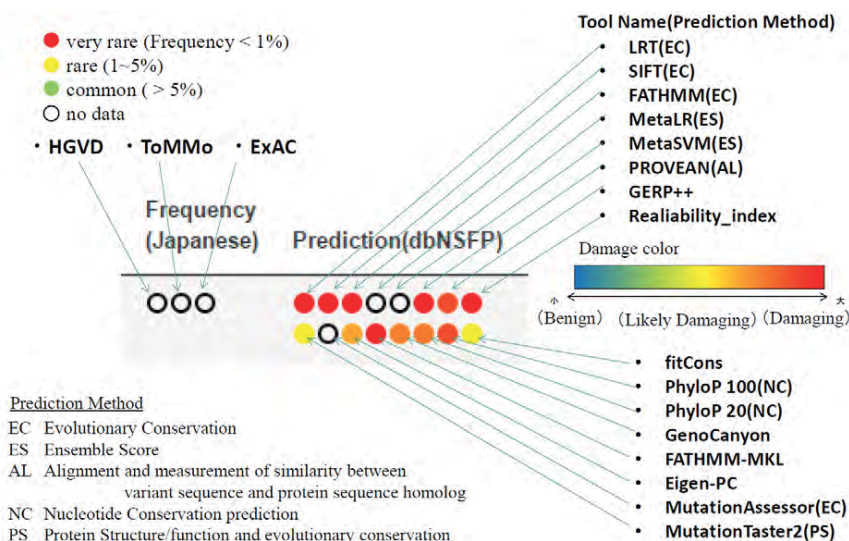
アリル頻度が低いまたは無登録
かつ
半数以上の手法でダメージ有と予測

BRCA2 p.N991D ClinVar Benign



Common SNP
または
ほとんどの手法でダメージ無しと予測

変異ダメージ予測ソフトウェア結果の集合をシグナル表示
dbNSFP Signature



dbNSFP は、<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>

MetaLR_rankscore
MetaSVM_rankscore
phyloP20way_mammalian_rankscore
phyloP100way_vertbrate_rankscore
integrated_fitCons_score_rankscore
GenoCanyon_score_rankscore
Eigen-PC-raw_rankscore
GERP++_RS_rankscore
SIFT_converted_rankscore
PROVEAN_converted_rankscore
fathmm-MKL_coding_rankscore
FATHMM_converted_rankscore
MutationAssessor_rankscore
MutationTaster_converted_rankscore

[illegible]

○ Excepted mutation
(dbNSFP supports only nonsynonymous mutation)

1. Liu X, Jian X, and Boerwinkle E. 2011. dbNSFP: a lightweight database of human non-synonymous SNPs and their functional predictions. *Human Mutation*. 32:894-899.
2. Liu X, Wu C, Li C and Boerwinkle E. 2016. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Non-synonymous and Splice Site SNVs. *Human Mutation*. 37:235-241.
3. Dong C, Wei P, Jian X, Gibbs R, Boerwinkle E, Wang K* and Liu X*. (2015) Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Human Molecular Genetics* 24(8):2125-2137. *corresponding authors

MITSUBISHI
SPACE
SOFTWARE

dbSNP ID: rs121913529 / HGVD: 登録なし / ToMMo 2kJPN: 登録なし / ExAC 登録なし

変異のスコアリング PleSSision Score および エキスパートパネル



エキスパートパネルに至るタイムライン



グループ	施設	第一週							第二週							第三週							第四週						
		月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日
グループ1	病院	▲発送							サンプルシート																				
	衛生検査所	▲検体着×日																											
		【DNA抽出】																											
	シーケンスセンター	▲DNA入着×日																											
		【QCライブラリ調製シーケンシング】																											
									▲シーケンスデータ送信																				
	MSS								▲受信→データ解析(MSS×日)																				
									▲キュレーション																				
																▲開催案内													
																▲エキスパートパネル(17時～)													
																▲エキスパートパネル(16時～)													
グループ2	病院	▲発送							サンプルシート																				
	衛生検査所	▲検体着×日																											
		【DNA抽出】																											
	シーケンスセンター	▲DNA入着×日																											
		【QCライブラリ調製シーケンシング】																											
									▲シーケンスデータ送信																				
	MSS								▲受信→データ解析(MSS×日)																				
									▲キュレーション																				
																▲開催案内													
																▲エキスパートパネル(17時～)													
																▲エキスパートパネル(16時～)													

診療ガイドライン1.0
エビデンスレベル

Tumor Contentの病理との整合性確認
コンタミネーションのチェック
 +
 → ナリッジベース (CIViC, COSMIC, etc) + 予測ツール
 → CN値 + アリル頻度 + SNV VAFのインバランス
 +
TMB(Tumor Mutation Burden)評価ツール
MSI(Microsatellite Instability)評価ツール



検出変異キュレーション
(バイオインフォマティクス)

**MITSUBISHI
SPACE
SOFTWARE**



遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス（1.0版）

2017年10月11日（第1.0版）

治療効果	エビデンスレベル分類	エビデンスレベルに基づく対応例
1A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として 薬事承認 された遺伝子異常	コンパニオン診断の結果もふまえ承認された 治療薬の使用 を考慮
1B	当該がん種においてコンパニオン診断薬として FDAで承認 された遺伝子異常 当該がん種においてバイオマーカーによる患者選択を行う 前向き臨床試験もしくはメタ解析データ により臨床的有用性が得られている遺伝子異常	十分な科学的根拠があり、治験・先進医療・適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の 保険外併用療養費制度の利用 を考慮する
2A	当該がん種において、 前向き臨床試験のサブグループ解析 により臨床試験有用性を示す結果が得られている遺伝子異常	科学的根拠があり、治験・先進医療・適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の 保険外併用療養費制度の利用 を考慮する
2B	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは臨床的有用性を示す結果が得られている遺伝子異常	科学的根拠があり、治験・先進医療・適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の 保険外併用療養費制度の利用 を考慮する
3A	科学的知見に基づく 症例報告 等により臨床的有用性との関連が報告されている遺伝子異常	ヒトへの投与の報告があることを踏まえ、患者の治験等の状況を踏まえて、エキスパートパネルでの議論を経て結果返却。科学的根拠は十分ではないが、 治験・先進医療等の考慮をしてもよい
3B	In vitro及びin vivoでの薬力学的評価 により治療効果との関連が報告されている遺伝子異常	一定の科学的根拠があるが、ヒトへの投与がないことから、 原則結果を返却しない が、近い将来エビデンスレベルが上がるが見込まれる
4	がんに関与することが知られている遺伝子異常	現時点で治療選択に関する科学的根拠はないが将来のために情報の蓄積を行う

53

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

PleSSision ScoreとPleSSision Criteriaのマトリックスで治療推奨レベル決定



Target Strength(PleSSision Score)

（1つの検査で検出された複数のドライバー候補のどれを選ぶか？）

がん診療ガイドンス
（1.0版）
2017年10月11日

治療エビデンスレベル↑

1A
1B
2A
2B
3A
3B
4

Tolerant	Weak	Strong	Very Strong
1	2	3	≥4
		当該治療を 推奨	当該治療を 強く推奨
	他に選択肢が無い場合に推奨		
	直接治療薬には結びつかないが、予後マーカーなどに活用できる領域		
治療薬は推奨しない			

54

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

エキスパートパネルに必要な臨床情報

- キュレーションおよびエキスパートパネル時に参照すべき情報
 - 過去の奏効例(たとえばプラチナ感受性あり)
 - 既知の遺伝子検査結果
 - その他、以下の例を参照

年齢:42歳 性別:女性
紹介元医療機関:尼崎大学病院 乳腺外科 塚口先生
検査申込医療機関:尼崎大学病院

臨床診断名:乳癌
病理診断名:Ductal carcinoma ステージ:4
既知の遺伝子異常:ER:- PR:- HER2:- BRCA1/2:陰性
現病変:肝臓
ECOG PS: 0
検体:201x+2年12月 肝転移生検
がん細胞含有率:80%(病理)

【臨床経過】

201X年3月 健康診断で指摘
201X年7月 NAC(〇〇〇)施行、判定はPR
201X+1年12月 乳癌手術 香榎園大学病院にて
201X+1年12月 Adj ゼロータ半年
201X+2年12月 肝転移を指摘(生検施行)
→ PTx + Bev 予定

未施行の保険承認内治療:

AC, EC, GEM, S-1, VNB, CBDCA, エリブリン, Capecitabine

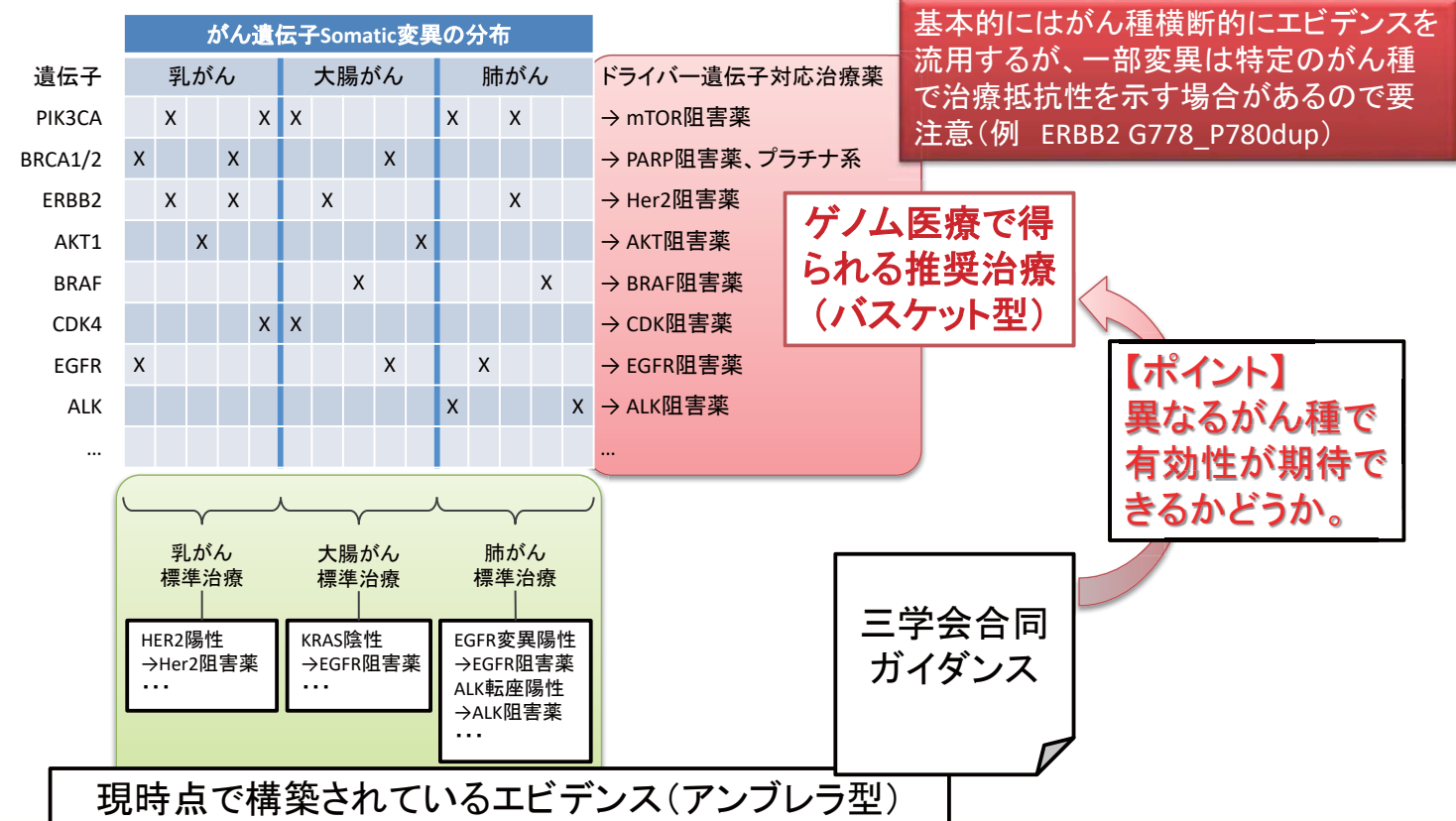
【家族歴】母:乳癌、叔母(母方):乳癌、叔母(母方):卵巣癌

【喫煙歴】あり BI=2000

【既往歴(悪性腫瘍)】なし

【Germline情報開示希望】有り

エビデンス解釈上の問題



原発巣と転移巣の比較

Site		Primary	Metastatic	Primary	Metastatic	Primary	Metastatic	Primary	Metastatic
		左卵巣	腹腔内播種	子宮頸部	肺	前立腺	肝臓	十二指腸	肝臓
TMB(SNV/Mb)		4.0	1.3	17.5	17.5	2.7	4.0	4.0	10.7
MSI		9.0	10.5	32.6	28.2	9.4	9.8	22.8	21.0
MMR	MLH1								
	BRCA2								
HRD	ATM								
	TP53								
TSG	MED12								
	ASXL1								
	FBXW7								
	SPOP								
	APC								
	PBRM1								
	STK11								
	FLT3								
	AKT1								
	AKT2								
	IL7R								
	MET								
	MTOR								

TMB/MSIは転移巣の方が高い傾向がある

ドライバー変異は、保存されている

新エビデンスレベル分類改定案 (2019年10月現在)

【治療効果に関するエビデンスレベル分類 (エビデンスレベル)】

基準	日本三学会	米国三学会	造血器腫瘍	改定案原案
当該がん種、国内承認薬がある遺伝子異常	1A		A	A
当該がん種、FDA承認薬がある遺伝子異常	1B	A	A	A
当該がん種、ガイドライン記載されている	1B	A	A	A
当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある	2A	B	B	B
異なるがん種、国内またはFDA承認薬あり	2B	C	C	C
異なるがん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある				C
(がん種に関わらず) 規模の小さい臨床試験で有用性が示されている		C	D	C
臨床試験の選択基準に使用されている		C	C	-
(がん種に関わらず) 症例報告で有用性が示されている	3A		D	D
前臨床試験 (in vitroやin vivo) で薬剤の治療効果との関連が報告されている	3B	D	D	E
がんに関与することが知られている	4			F
薬剤耐性変異				R

【薬剤への到達性の指標 (アクセシビリティ)】

- 1 当該疾患で国内承認薬あり
- 2 当該疾患で国内臨床試験あり
- 3 他疾患で国内承認薬あり (適応外)
- 4 当該疾患で海外臨床試験あり
- 5 FDA承認 (疾患問わず)
- 6 上記以外

- ・ 具体例
乳がんにおけるBRCA変異 A-1
大腸がんにおけるERBB2増幅 B-2
膵がんにおけるBRCA変異 C-3

エキパネまでに準備すべきデータ

- 治療エビデンスの例
 - CTBまでにMSSが準備
- カンファレンスシートの例
 - CTBで完成

【治療エビデンス】

■ 同一癌腫

id	molecular_profile	evidence_type	amp_ca s_asco evidenc ce_level	C-CAT evidenc e	Associa ted with drug resistan ce	PleSision Site
15187	PTEN loss	Actionable	C	C		Kidney

■ 他癌腫

id	molecular_profile	evidence_type	amp_ca s_asco evidenc ce_level	C-CAT evidenc e	Associa ted with drug resistan ce	PleSision Site
12185	PTEN R130Q	Actionable	B	B		Head and Neck
2287	CDK4 amp	Actionable	B	B		Sarcoma

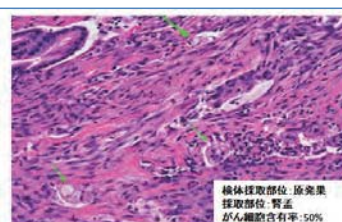
■ 薬剤耐性 resistance no benefit

id	molecular_profile	evidence_type	amp_ca s_asco evidenc ce_level	C-CAT evidenc e	Associa ted with drug resistan ce	PleSision Site
3782	PTEN loss	Actionable	C	C		Prostate
5067	PTEN loss	Actionable	C	C		Advanced Solid Tumor

【カンファレンスシート】

症例番号: 099005984500 (NCCOP)

年齢: 68歳 性別: 男性 がん種別: 腎 転移部位: リンパ系
 検査申込医療機関: 三愛大学病院 既知の遺伝子異常:
 担当医: 三愛 太郎 病理診断名: 腎臓原路上皮癌
 登録日: 2019/9/17 検体種別: FFPE
 PS: 0 検体採取日: 2015/1/26 (手術)
 臨床経過:
 2015/1/26 手術 (腎全摘)
 2016/7/7-2016/11/25 術後補助療法: GC療法、最良総合効果PR
 本人希望により中止。有罪事象あり
 2017/1/11-2017/4/30 術後補助療法: キーノート療法、最良総合効果PR
 無効中止
 2018/5/18- 術後補助療法: GC療法、最良総合効果PR
 継続中



【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. Carboplatin + Paclitaxel + Temsirolimus C-3
⇒ PTEN LOF に対して Head and Neck で P2 のエビ
デンスあり (PMID: 28961834)。Imatinib
2. ⇒ CTNNB1 gain of function C-3
⇒ Palbocicb C-3
⇒ CDK4 amp
3. 薬剤抵抗性のエビデンスあり
PTEN loss ⇒ everolimus
CDK4amp/MDM2 amp ⇒ ICI

【総合的判断に基づく推奨治療】

1. 治療法1
⇒
2. 治療法2
⇒

【キュレーション結果のまとめ】

▶ Actionable 遺伝子異常
 CTNNB1 S45F (PLS=3), PTEN R130* (PLS=2/3), ARID2
 p.E1247* (PLS=2/3)
 CDK4 amp (PLS=3), MDM2 amp (PLS=3)
 ▶ Drugable 遺伝子異常
 CTNNB1 S45F, PTEN R130*
 ▶ Germline Variants
 なし

temsirolimus	carboplatin	paclitaxel	temsirolimus, paclitaxel, carboplatin, and tazarotene (tazarotene) (PMID: 28961834).
			In a Phase II trial, treatment with tazarotene (paclitaxel) improved median progression free survival of liposarcoma patients with CDK4 amplification (PMID: 23569312).
			In a Phase I clinical trial, 8 patients with metastatic, castration- resistant prostate cancer harboring a loss of PTEN did not respond to MK-2206 therapy, but prolonged stable disease was observed in 2 patients (PMID: 26187616).
			In a Phase I trial, SAR260301 demonstrated acceptable safety, but undesirable pharmacokinetics, and resulted in no response in patients with advanced solid tumors harboring PTEN loss (J

エキスパートパネルで論議すべき内容

- 検体とデータ品質に関する問題
- 変異の生物学的意義づけ(がん化能など形質獲得への寄与)
 - Two hitセオリー、heterogeneityなども考慮した意義付け
- 変異と患者個人の臨床情報に基づく理想的な推奨治療と優先度
- 国内の事情(薬剤への到達可能性)も加味した推奨治療と優先度
- 予後に関するエビデンスの解釈
- 生殖細胞系列の遺伝子異常の意義付けと対応策

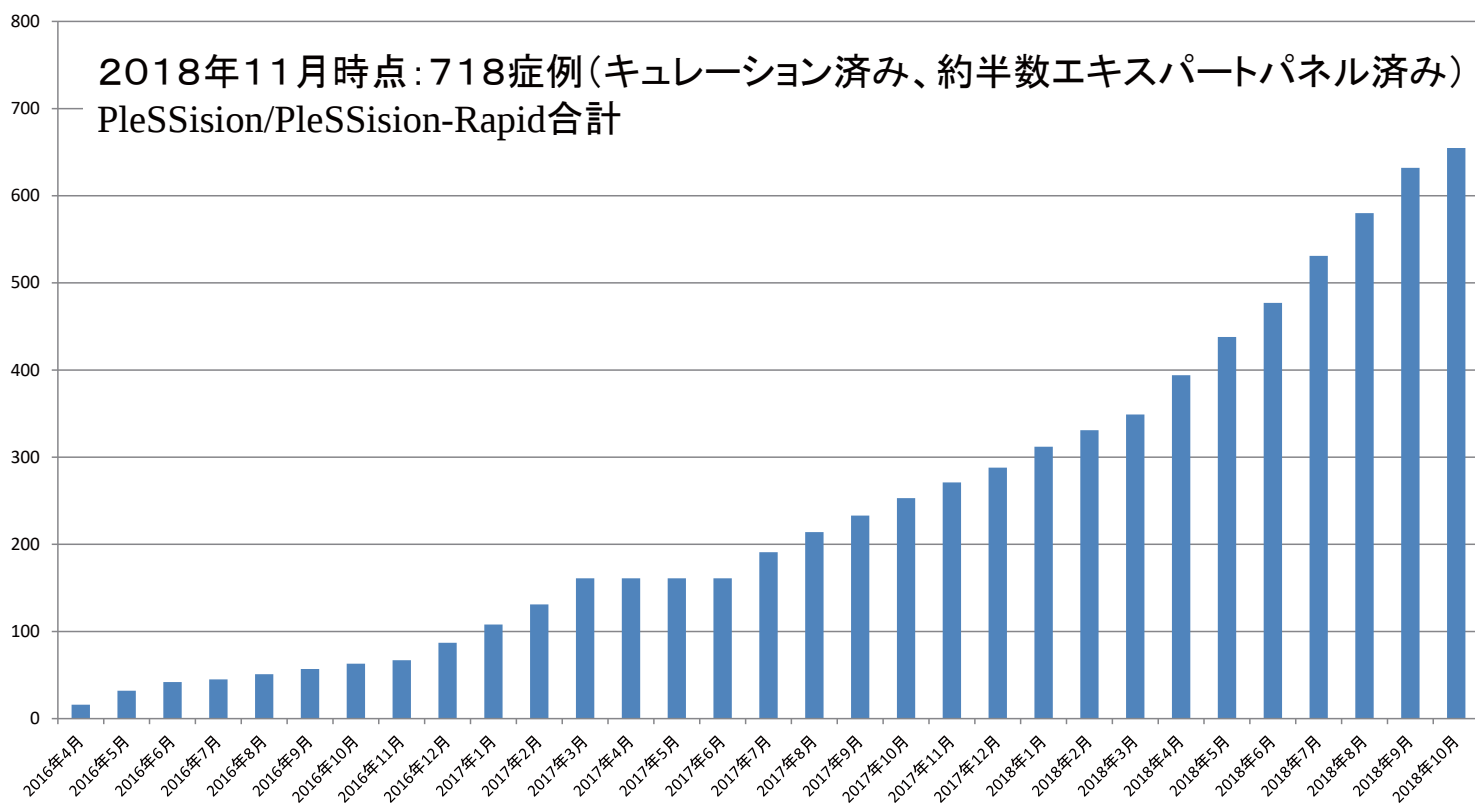
61

62

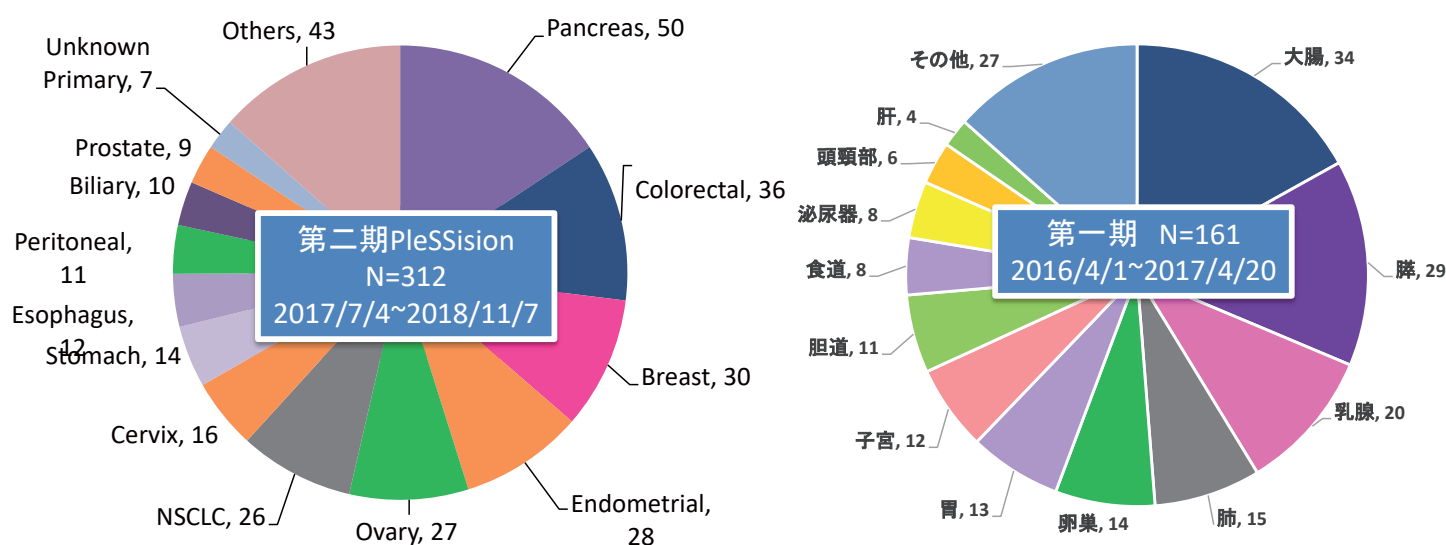
免疫チェックポイント阻害薬の ゲノムバイオマーカー

文献	遺伝子異常	効果	NCCオンコパネル (114遺伝子)	FoundationOne CDx (324遺伝子)	PleSSision (160遺伝子)	099005984500
1	<i>ARID1A</i>	Positive	○	○	○	-
2	<i>ARID2</i>	Positive	○	×	○	ARID2 p.E1247*(PLS=2.5)
3	<i>PBRM1</i>	Positive	○	○	○	-
4	<i>ADAR1</i>	Positive	×	×	×	-
5	<i>SERPINB3/4</i>	Positive	×	×	×	-
6	<i>PTPN2</i>	Positive	×	×	×	-
7	<i>JAK1/2</i>	Negative	○	○	○	-
8	<i>PTEN</i>	Negative	○	○	○	PTEN R130*(PLS=2.5)
9	<i>STK11/LKB1</i>	Negative	○	○	○	-
10	<i>B2M</i>	Negative	×	×	×	-
11	<i>APLN</i>	Negative	×	×	×	-
			55%	50%	55%	

がんゲノム医療の現状



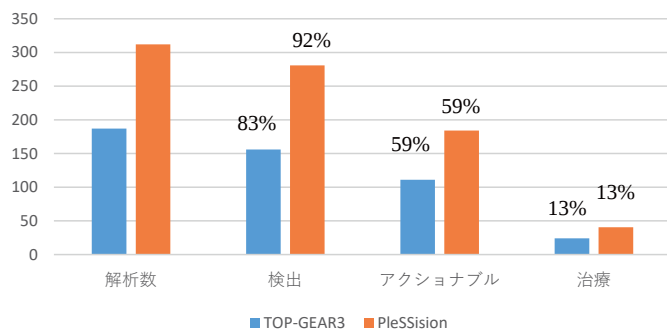
PleSSision検査 症例数



実際に治療につながる患者、薬剤の効果は？

Genotype Matched Treatmentの効果

がんゲノム医療の実施例



実際に治療した結果(ベストレスポンス)

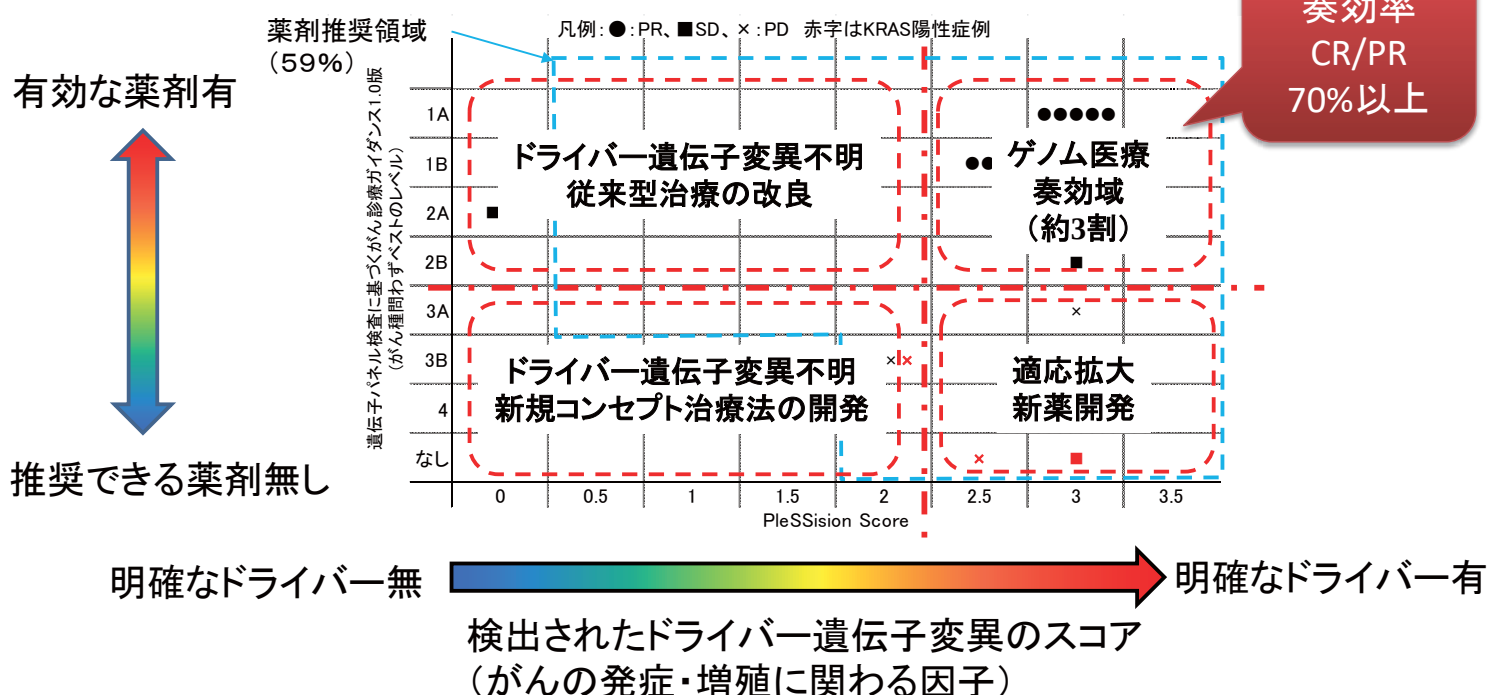
	TOP-GEAR 乳がんのみ24症例	PleSSision
奏効割合 (PR+CR)	38%	38%
病態制御率 (CR+PR+SD)	未発表	73%

標準治療不応の患者層としては良好な効果

日経バイオテクオンライン 2019年10月28日の記事をベースに谷嶋がまとめたもの

スコアによりがん種横断的な患者の層別化

ドライバー変異とGenotype-matched Therapy結果から得られた患者層別化マップ

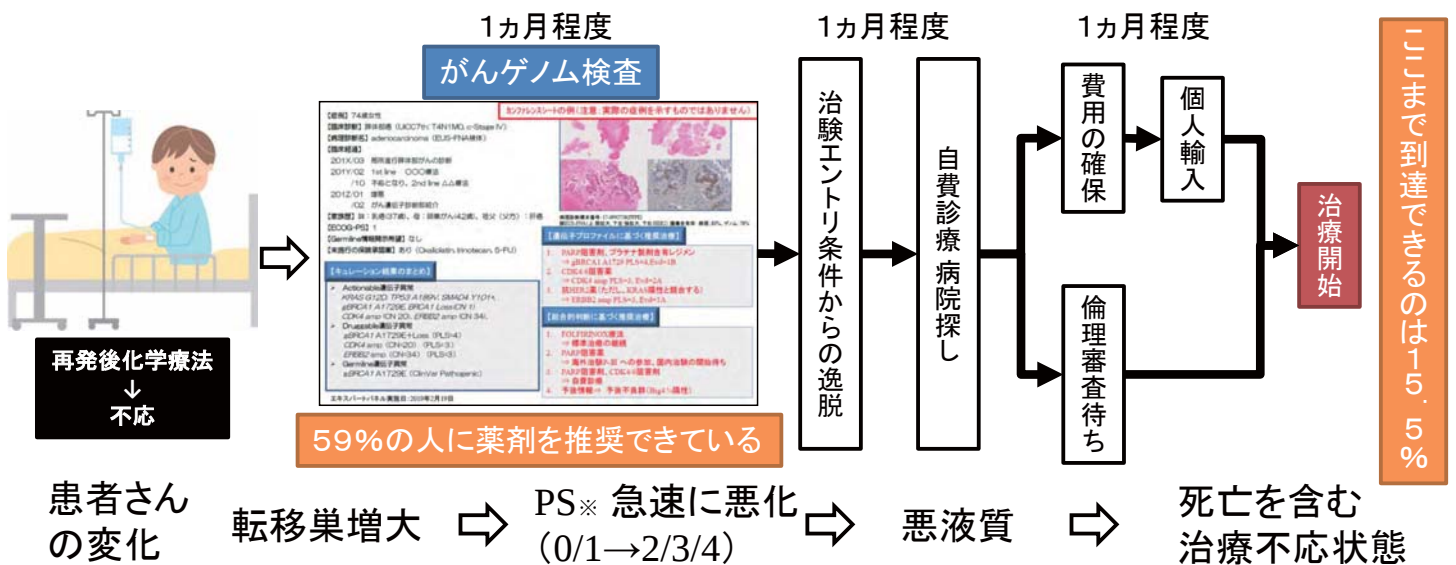


今後の展開

がんゲノム医療の問題点



- 標準治療終了後の適応では治療までの到達率が低い



※;
ECOG PS(Performance Status)
0: 日常生活支障なし
1: 歩行、軽作業可能
2: 歩行可能で、身の回りはすべて可能だが、日中の50%以上はベッド
3: 限られた身の回りのことのみ
4: まったく動けない

治療を待たずに状態が急速に悪化、治療に至らず

再発後化学療法→不応までの治療はゲノムで最適化されない

低コストスクリーニング検査 PleSSision Rapid を実現

PleSSision検査実績(約1000件)



【実績データによる改良】

- ・薄読みによるコストダウン
- ・がん検体だけによるコストダウン
- ・レポート完全自動化によるコストダウン

3万円
/症例

【PleSSision Rapid中間評価】
約4割の患者さんに、奏効
期待値7割の分子標的薬を
推奨できている

慶應大学病院で臨床研究として実証中

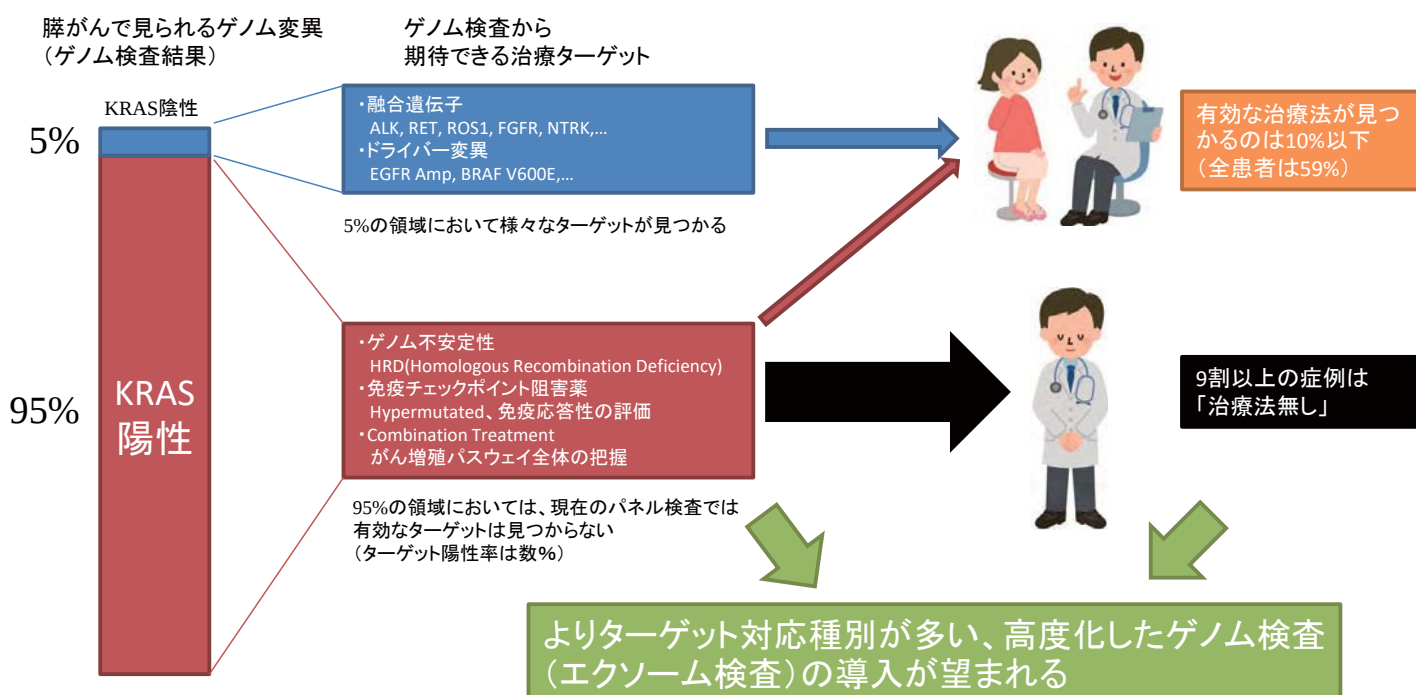
慶應義塾大学病院における、がんゲノム医療



慶應	症例数	%	慶應	症例数	%
Actionable	47	71	Total	49	
Druggable	25	38	TMB-H	10	20
Total	66				

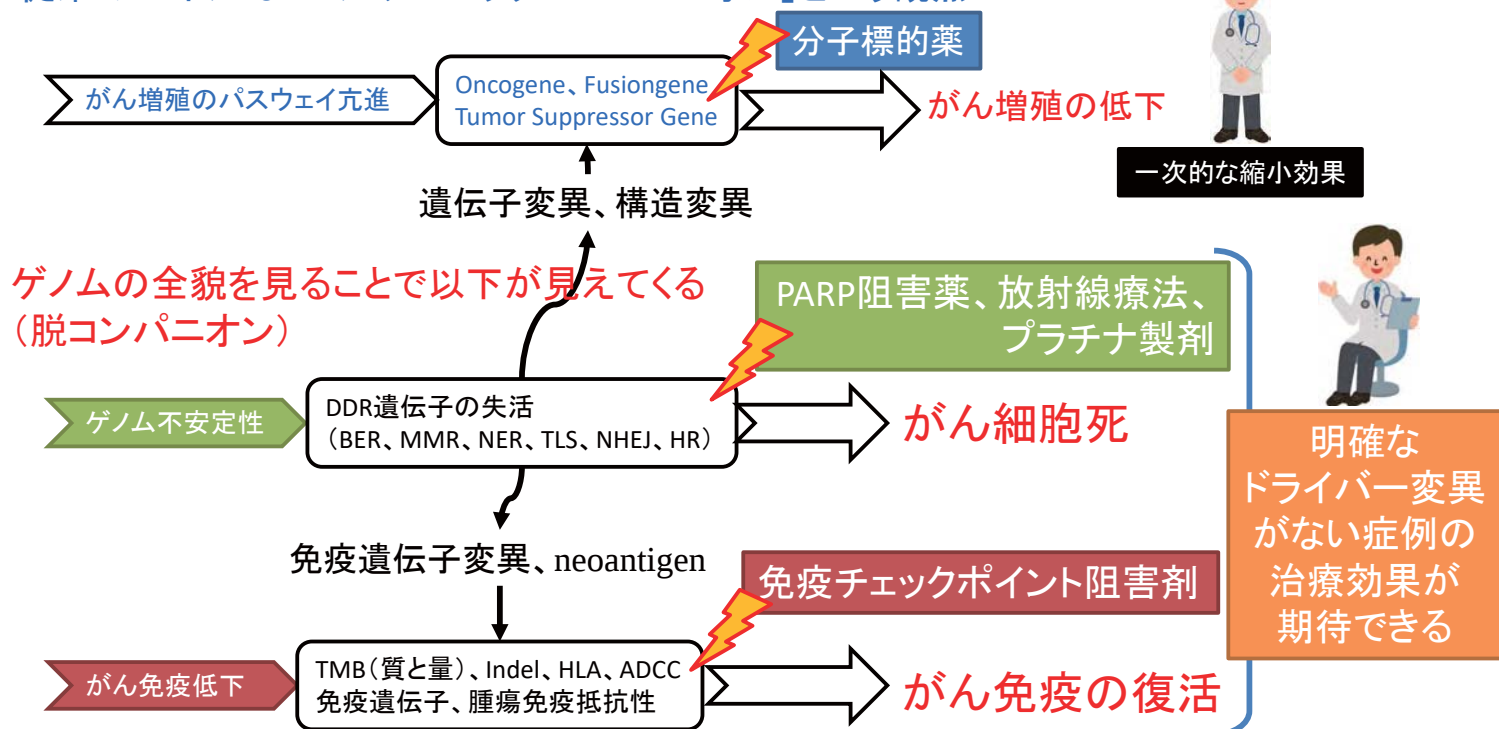
現時点で全新患(100万人)に適応したとして総額300億円→単価1万円程度までコストダウン可能
→近い将来総額100億円の検査コストで全国民を対象とするゲノム医療体制が完成する。

難治性がん(膵がんの場合)は9割以上「治療なし」



高度ゲノム検査PleSSision Exome紹介

従来のパネルは「マルチプレックスコンパニオン」という観点



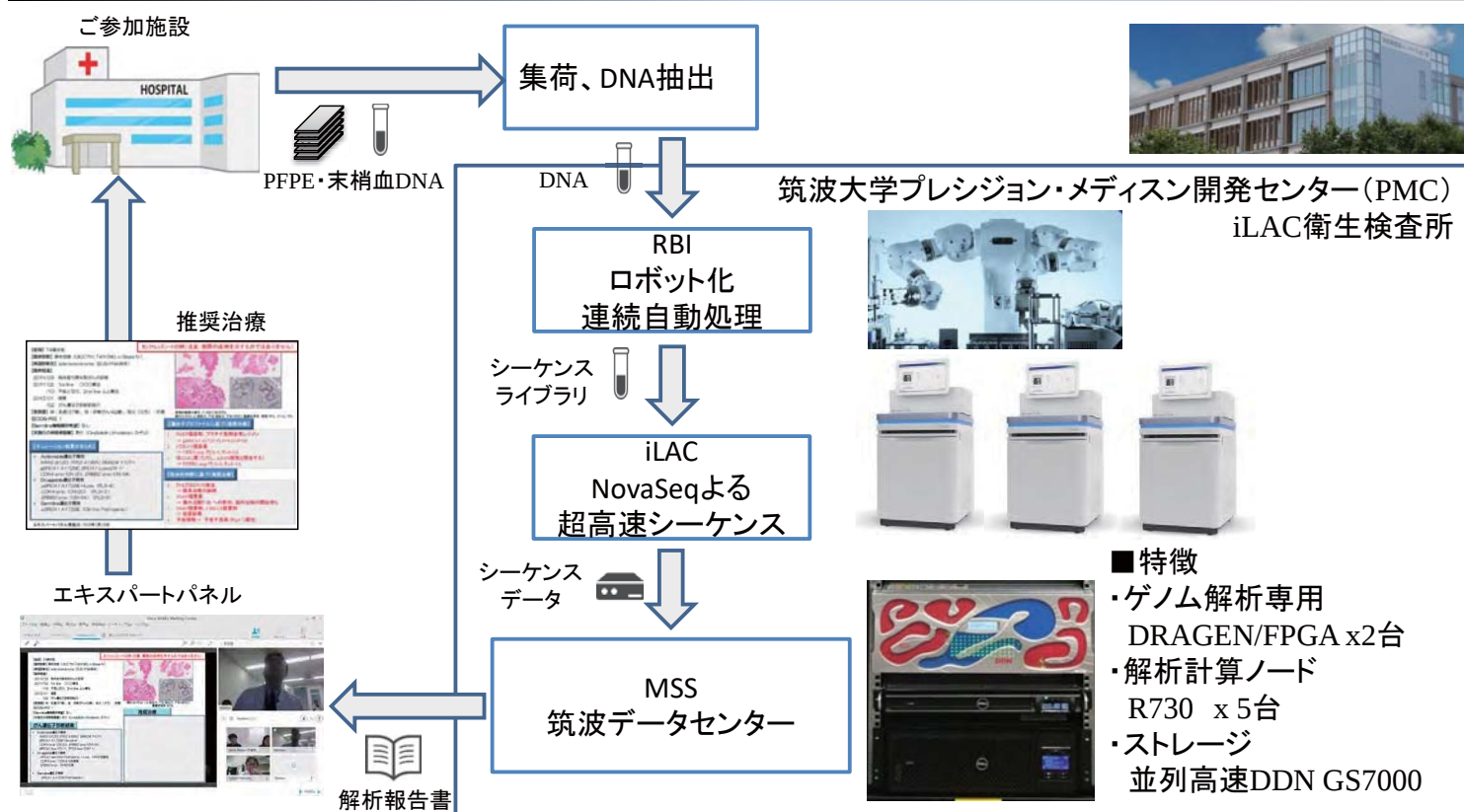
PleSSision Exomeは2019年3月11日に慶應大学病医院でスタート

73

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

筑波データセンター立ち上げ（2019年10月）



74

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

超高速ゲノム専用プロセッサ DRAGEN

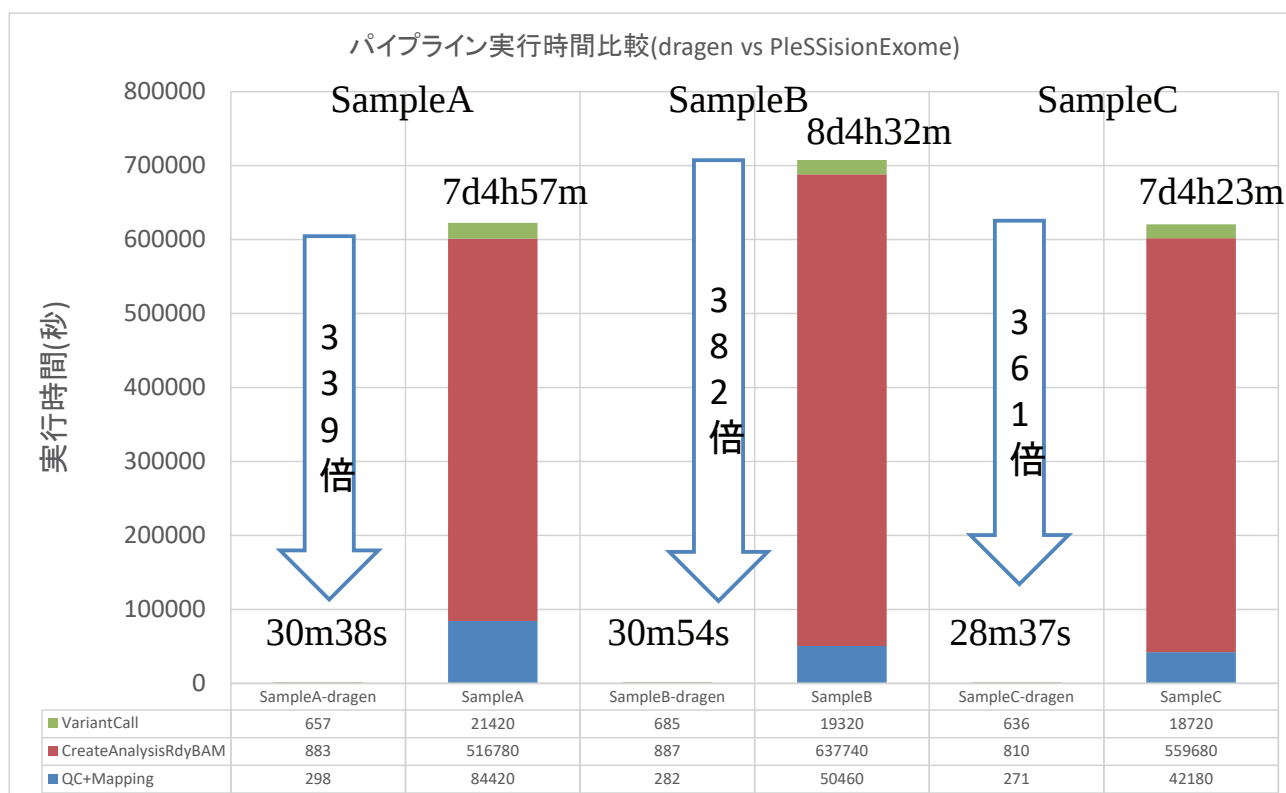


75

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

通常システムとの比較(24core/256GB x4 node)



76

COPYRIGHT 2019, MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD. ALL RIGHTS RESERVED

GENOME JACK

- がんゲノム変異、推奨治療の知識ベース構築
⇒ これはもはやオールドファッション
- Molecular Cancer Board, Clinical Board, Expert Panelで得られた暗黙知を形式知とした知識ベースの構築
 - 複数の治療エビデンス、否定的エビデンスからどのように推奨治療が決定されたか
 - 推奨治療から実際に行われた治療のギャップはなぜ発生したか
 - そもそも、薬剤推奨されて実際に治療されなかった理由はなにか
 - 適用外使用などの条件、治療場所をどのように決めるか
 - ...
- その症例、医療機関に依存して発生する問題解決を支援するシステムが望まれる

おわり

ご清聴ありがとうございました。

ご質問、コメントをお願いいたします。

