

# 第9回ゲノム医療協議会

---

2022年8月3日（水） 15:00-16:30

## 遺伝性腫瘍の研究と診療における「コントロール」ゲノム

1. 基本的な利用・・・断面的なレファレンス・コントロールとして
2. より高度な利用・・・縦断的な一般集団コホートとして

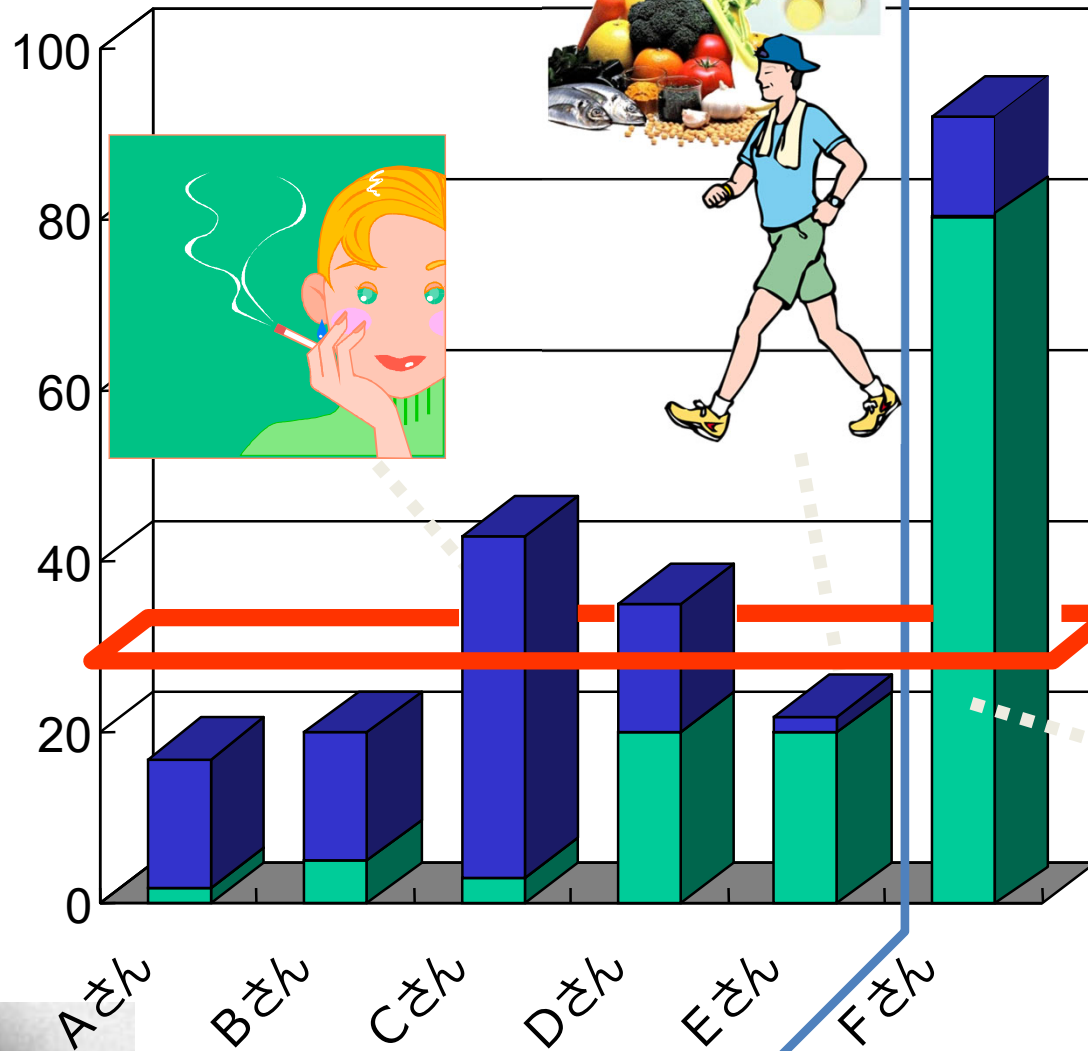
参考人：吉田 輝彦

国立がん研究センター中央病院  
遺伝子診療部門長

# 正常細胞（持って生まれた体質）のゲノム解析に基づく個別化予防

クサリの副作用（効がん剤の薬物有害反応等）も基本的にも同様

ある年齢までに、そのがんになる確率（liability）（%）

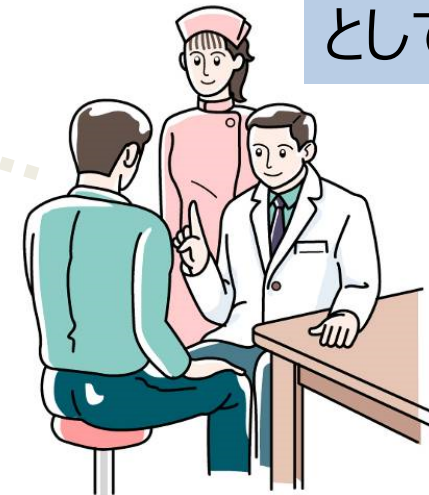


変動・修正しうるリスク

■ 生活習慣・環境因子  
■ 遺伝素因

固定・安定したリスク

遺伝医療  
として臨床導入



- ① 複数ある遺伝素因と、② 生活習慣・背景疾患等の後天的要因の探索と検証、
- ③ 及びそれらの交互作用の解析と、④ 以上の知見の個別化された検診、化学予防、生活習慣・行動変容等への応用法の開発・有用性検討の段階、一部はDTC検査



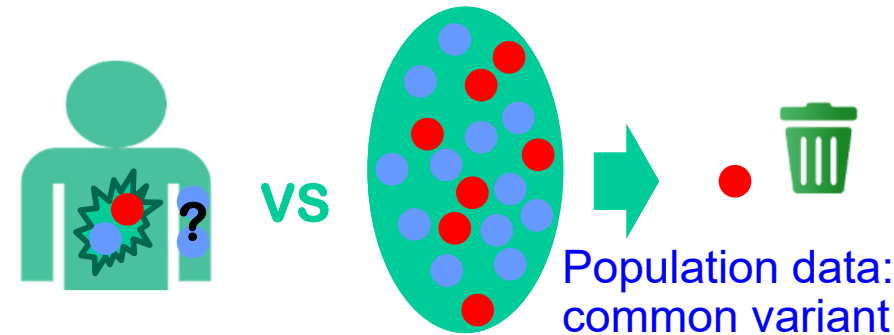
# コントロール群分類案（研究の類型） 7/15/2022 改訂

## ● 類型A: Common disease、somatic :

がん組織のみ、またはliquid biopsy解析により検出された変異の評価。

【例】当該変異がコントロール群ではcommonバリエーション（構造バリエーションを含む）として知られていれば、体細胞変異候補から除く。

バリエーション頻度情報主体

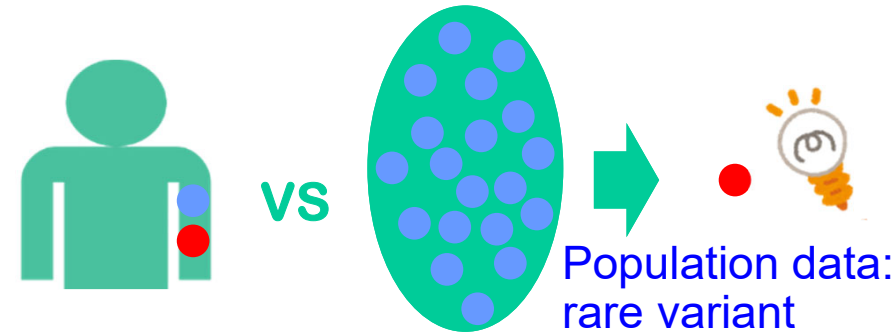


## ● 類型B : Rare disease、germline :

当該rareバリエーション（構造バリエーションを含む）の日本人集団中のアレル頻度等々を評価。

【例】ACMG/AMPガイドライン2015のBS1/ PM2/ PS4基準適用。

バリエーション頻度情報主体



第1グループ

(ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに対する最終報告書)

第2グループ

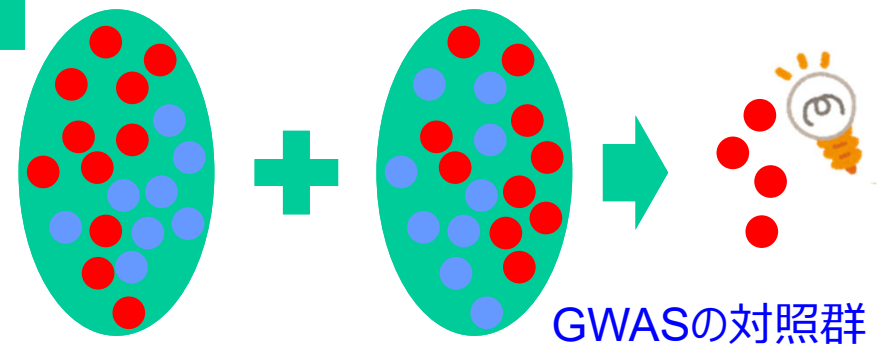
## ● 類型C : Common disease、germline :

多くの遺伝素因を総合的に同定 :

Polygenic Risk Scoreや、GWASのメタ解析等。

【例】調整因子は性・年齢・喫煙歴・飲酒歴程度の最小限として統一感を優先し、heterogeneityが小さい研究どうしを統合。

限られた臨床情報等でも大規模データにより有用

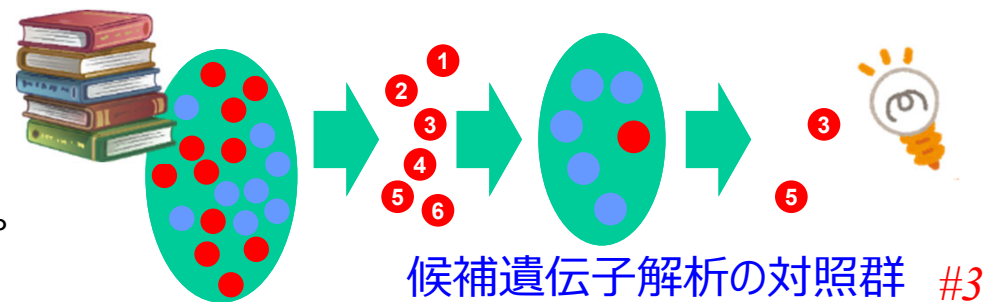


## ● 類型D : Common disease、germline :

少数の候補遺伝素因を検証的に同定 :

【例】先行研究・他DB等の候補バリエーションを、背景因子や生活習慣病の病歴等で調整・層別化しながら多段階検証。

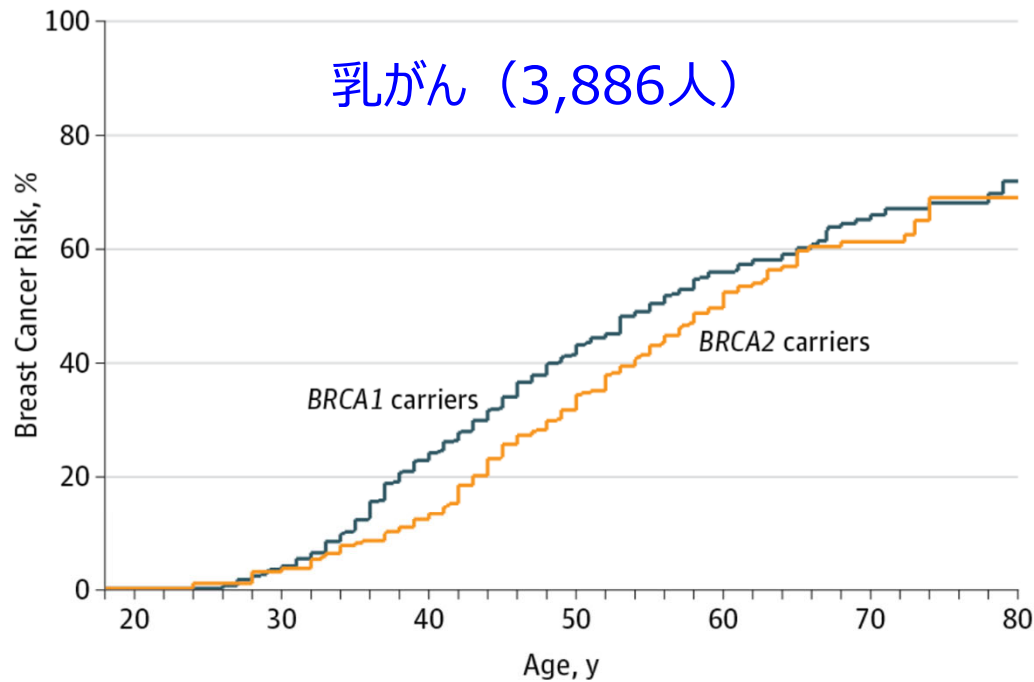
より詳細な臨床情報等が必要



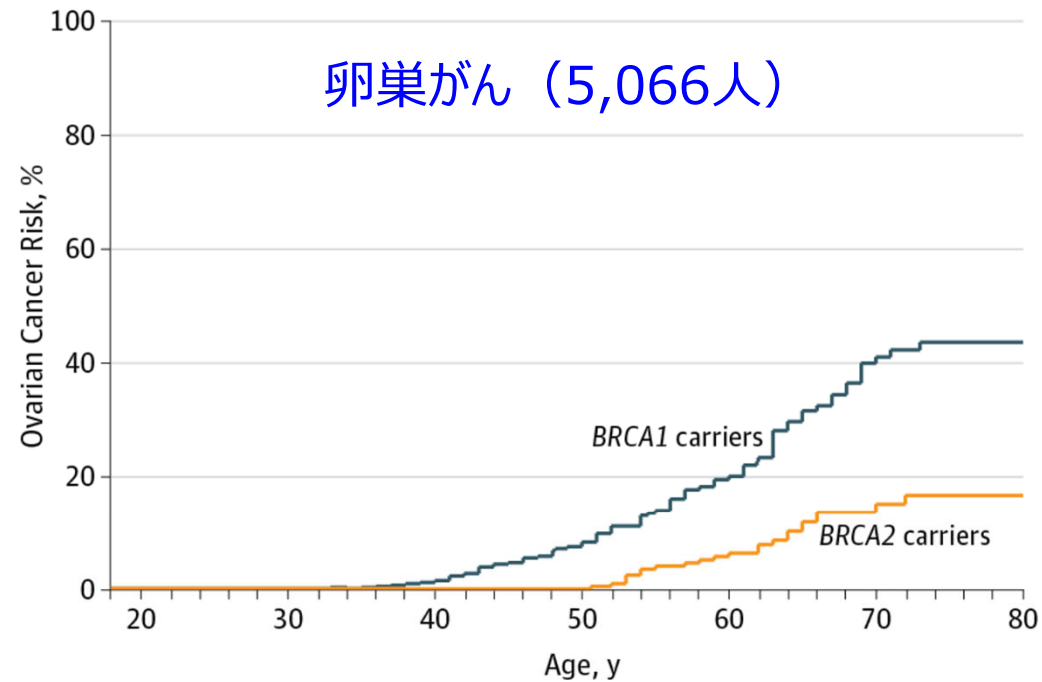


# BRCA1またはBRCA2に変異をもつ方の乳がん・卵巣がんの累積罹患リスク

**A** Cumulative risk of first breast cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



**B** Cumulative risk of ovarian cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



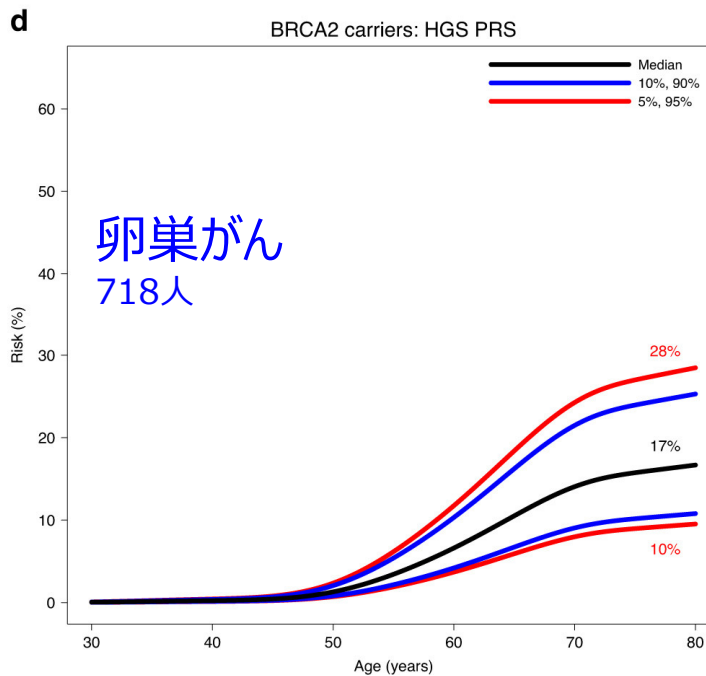
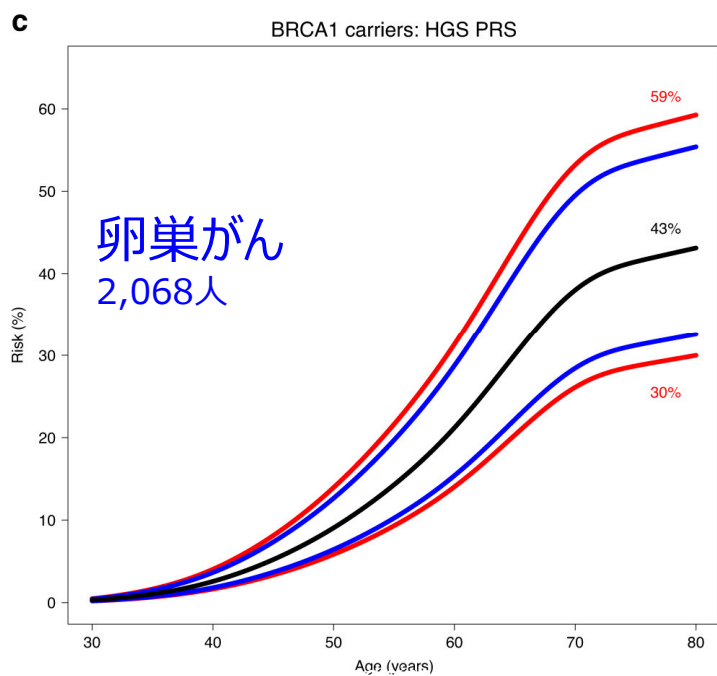
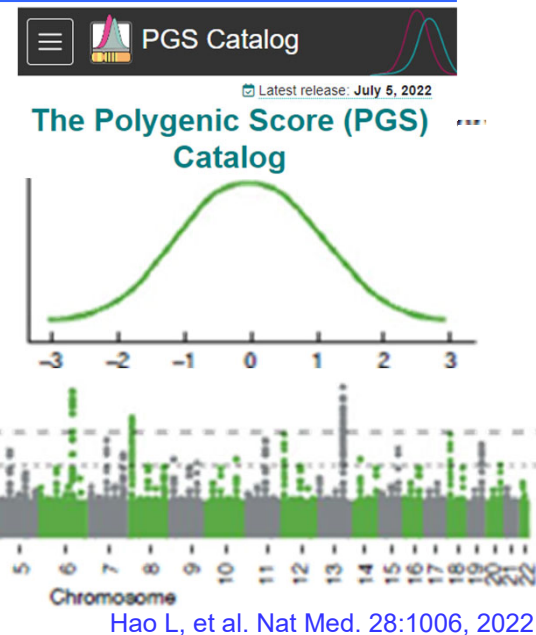
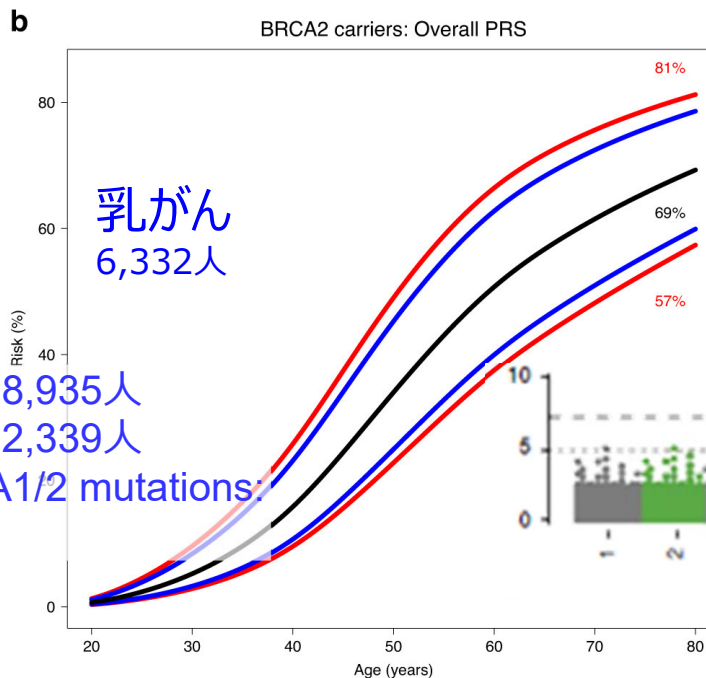
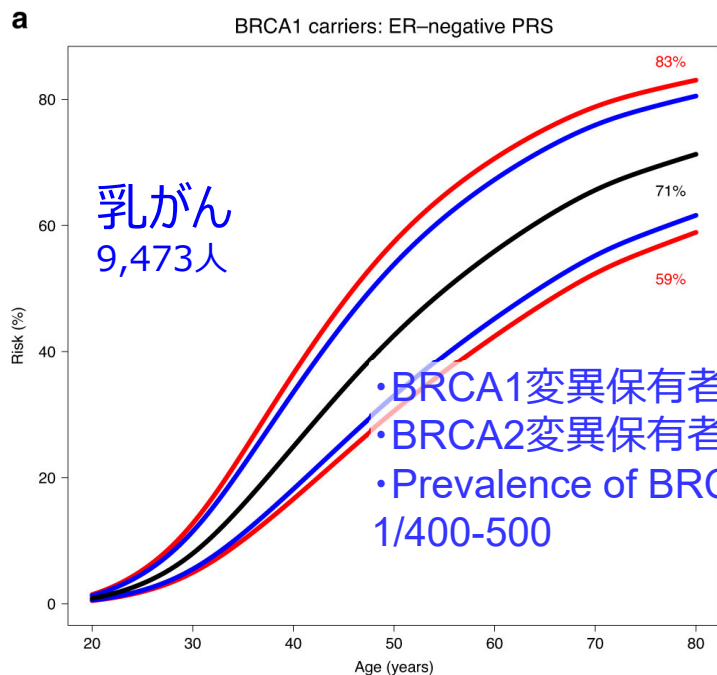
No. at risk								
	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80+	
<i>BRCA1</i>	53	340	404	273	138	41	13	
<i>BRCA2</i>	30	160	267	204	110	35	21	

No. at risk								
	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80+	
<i>BRCA1</i>	53	420	544	243	131	54	23	
<i>BRCA2</i>	30	190	371	230	157	59	28	

Estimated Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer in Mutation Carriers. Kaplan-Meier estimates of cumulative risks of breast and ovarian cancers. In the breast cancer analysis, women were censored at risk-reducing bilateral mastectomy. In the ovarian cancer analysis, women were censored for risk-reducing salpingo-oophorectomy. Number at risk indicates the number of women who remained at risk at the end of the 10-year age category (eg, in panel A, there were 138 women with *BRCA1* mutations still at risk of breast cancer at the end of the age 50-60 years period). The earliest follow-up started at age 18 years.

# BRCA1またはBRCA2に変異をもつ方の乳がん・卵巣がんの累積罹患リスク (PRS考慮)

Barnes DR, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. Genet Med. 22:1653-1666, 2020.  
 ※Validation in a prospective cohort for the first time.



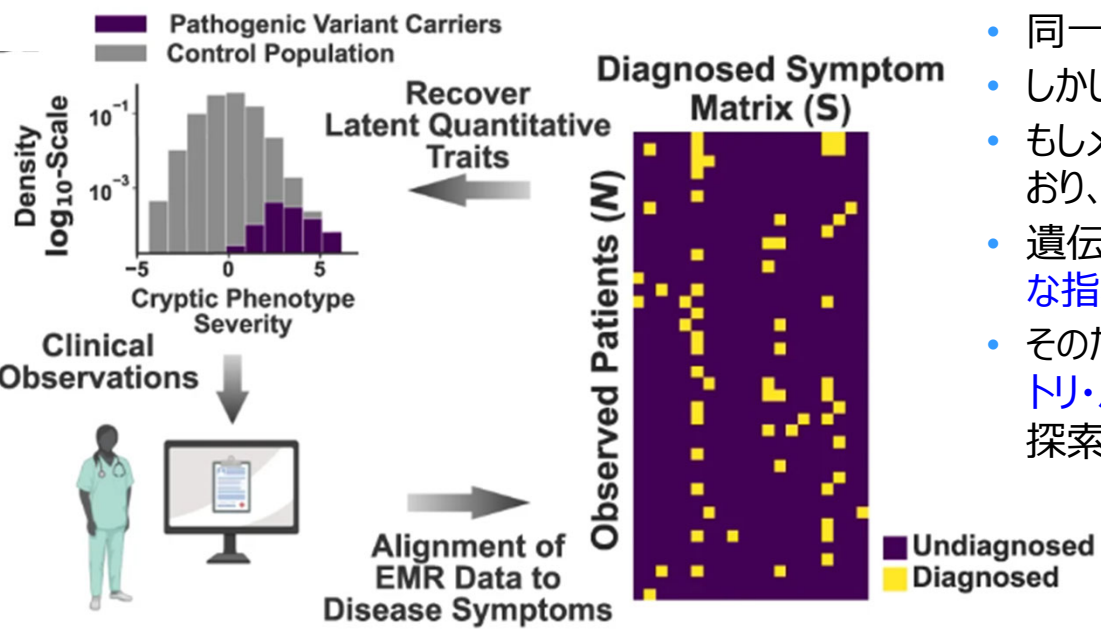
PRSs were constructed as the **weighted sum** of alleles for **313 SNPs** for breast cancer and **30 SNPs** for epithelial ovarian cancer, thus the PRS for each participant,  $i$ , was calculated as:

$$PRS_i = \sum_{j=1}^N \beta_j g_{ij}$$

where  $g_{ij}$  is the **genotype** or imputed dosage for variant  $j$  observed for individual  $i$  and  $\beta_j$  is **weight** for the  $j^{th}$  SNP.

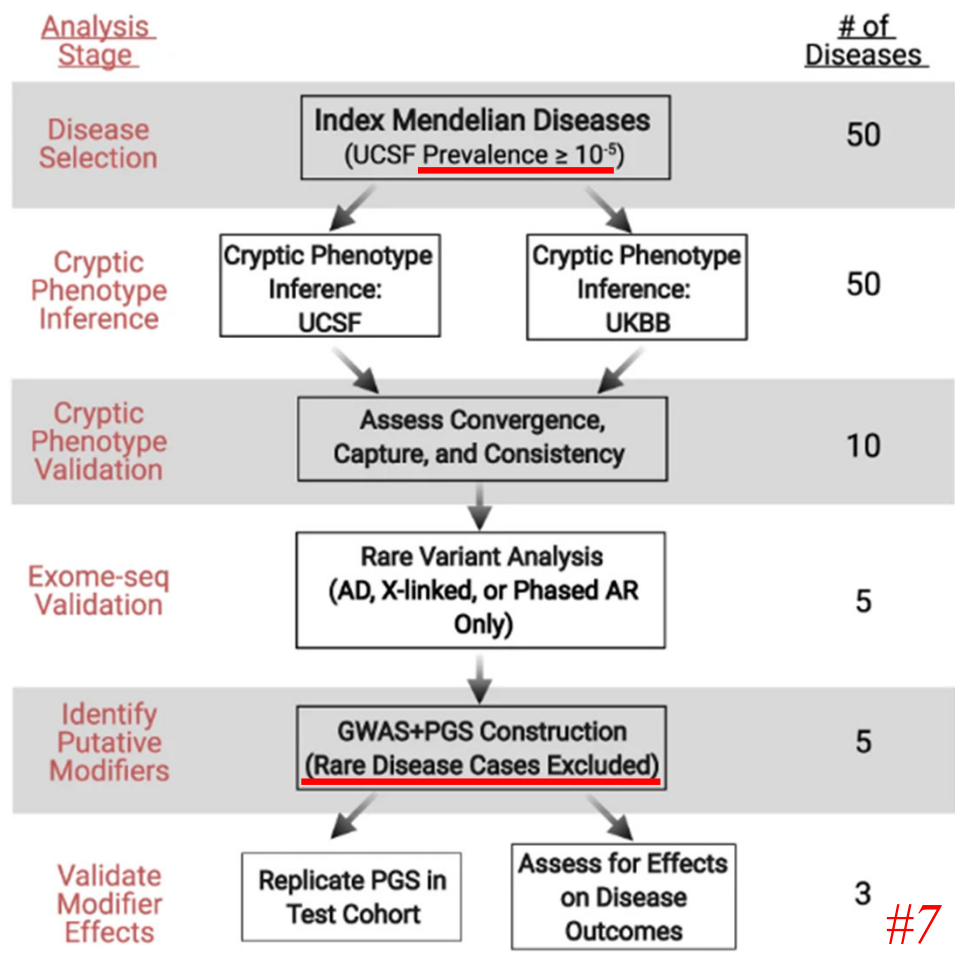
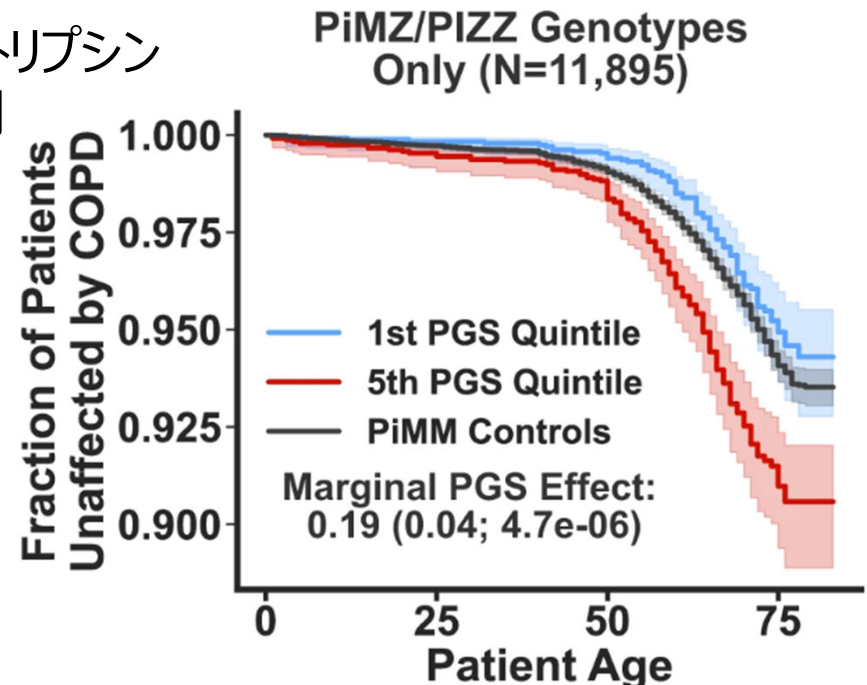
# メンデル遺伝病の表現型（重症度）を修飾するCommon Variant同定の戦略

- 同一バリエーションのメンデル遺伝病でも表現型は個人により多様性に富む。
- しかし希少疾患であるため、通常の症例対照研究は困難。
- もしメンデル遺伝病とは一般集団の表現型の分布の中の偏り集団を示しており、同じ遺伝素因により規定されるのなら、十分な検出力を確保できる。
- 遺伝性疾患の複雑な表現型を、重症度に最もよく相関する単一の定量的な指標Cryptic Phenotypeとして集約できるメンデル遺伝病を見出した。
- そのために構造化（ICD-10）された臨床情報を持つ2つの大規模レジストリ・バイオバンク（UCSFの120万人、UK biobankの50万人）を用いて探索・検証し、メンデル遺伝病の重症度のmodifierとなるPRSを構築した。



Blair DR, et al. Common genetic variation associated with Mendelian disease severity revealed through cryptic phenotype analysis. Nat Comm. 27 June 2022

## α1-アンチトリプシン 欠乏症の例



# PRSの臨床へのトランスレーションに向けて、患者還元の前向き研究も始まっている

Hao L, et al. Development of a clinical polygenic risk score assay and reporting workflow. Nat Med. 28:1006-1013, 18 April 2022.

Brief Summary:  
This trial will determine the clinical effectiveness of polygenic risk score testing among patients at high genetic risk for at least one of six diseases (coronary artery disease, atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, colorectal cancer, breast cancer, or prostate cancer), measured by time-to-diagnosis of prevalent or incident disease over 24 months.

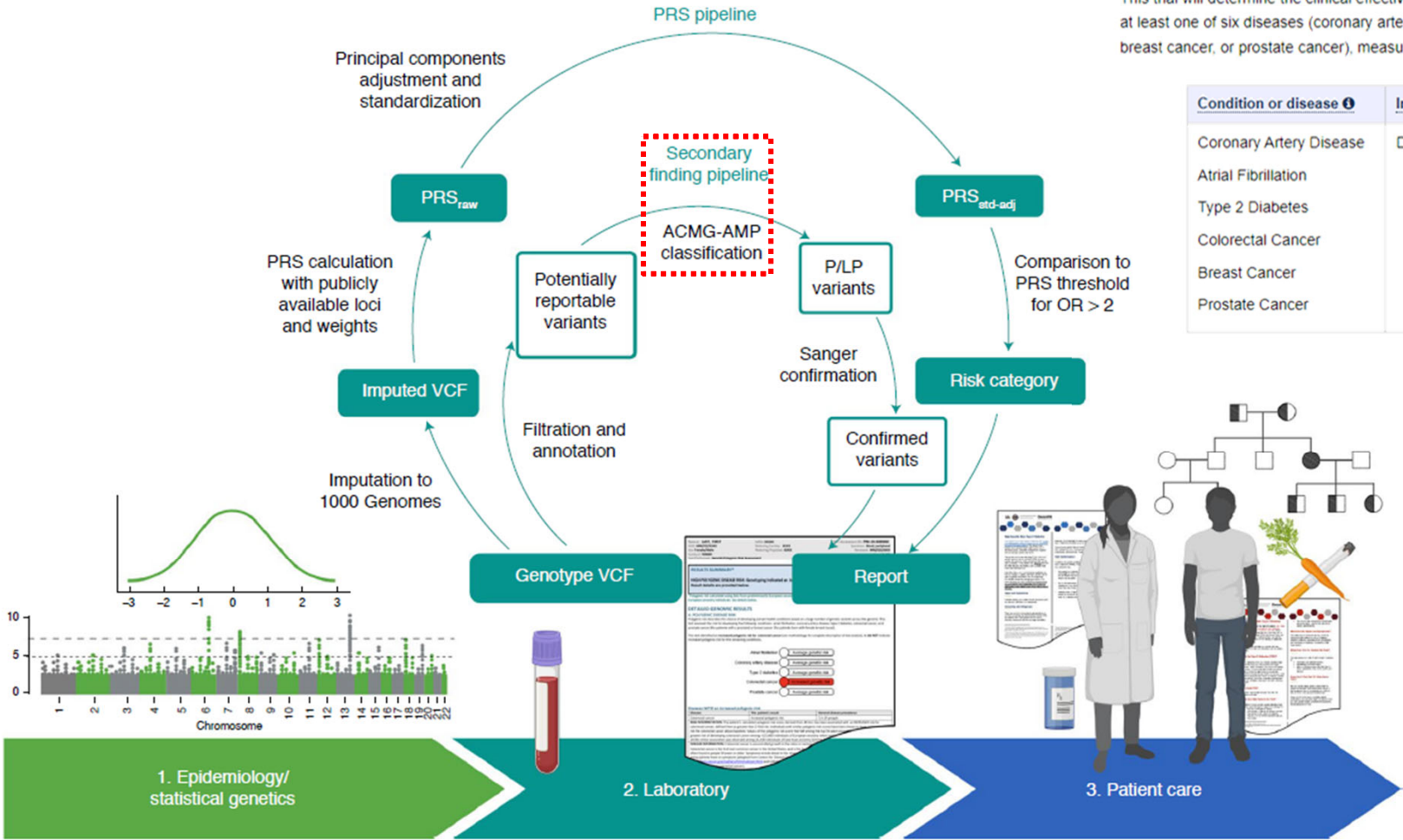
Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
Coronary Artery Disease	Diagnostic Test: Polygenic risk score (PRS)	Not Applicable
Atrial Fibrillation		
Type 2 Diabetes		
Colorectal Cancer		
Breast Cancer		
Prostate Cancer		

The Genomic Medicine at VA Study (GenoVA)

Sponsor:  
Harvard Medical School (HMS and HSDM)

Collaborator:  
VA Boston Healthcare System

NIH U.S. National Library of Medicine  
ClinicalTrials.gov



PRSの開発と検証

分析的妥当性、臨床的妥当性の評価  
PRSの計算、解釈、報告のためのパイプライン構築

患者ケア

Fig. 1 Translation of PRS from discovery to the clinic, including a clinical PRS laboratory pipeline for prospectively collected samples. In phase 1, PRS are developed, validated and compared to optimize performance in large populations. In phase 2, a clinical laboratory chooses publicly available PRS to implement and develop an analytically and clinically valid assay. A parallel pipeline annotates and filters variants for potentially actionable pathogenic and likely pathogenic variants in the ACMG SF v2.0 secondary finding gene list. In phase 3 the treating physician uses the whole patient context to interpret the significance of the PRS for the patient's health and healthcare management. #8



# いわゆる「コントロール群」の臨床・ゲノム情報の利活用に関する提言（案）

	主な用途	ユーザーとして期待する方向性
「正常対照」 データとして	<ul style="list-style-type: none"> <li>多因子疾患の症例対照研究。</li> <li>単一遺伝子病のrare variant（構造バリエーション含む）の評価。</li> <li>がん体細胞構造異常のデータ解析のリファレンス（腫瘍組織のみの解析）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本全国を包含するバリエーション（構造バリエーション含む）・ハプロタイプ情報提供。</li> <li>元データの提供：新たなゲノム領域に注目した解析、新プログラム開発等。</li> <li>ゲノムデータ解析visiting環境において、海外サービスの利用や、一定のセキュリティの元で各研究機関の計算環境・国内の既存スパコン等からのアクセスを許容。</li> <li>必要に応じて、調整因子・層別化因子等の追加入手。</li> </ul>
「一般集団」 コホートとして	<ul style="list-style-type: none"> <li>多因子疾患のコホート研究。</li> <li>生活習慣・環境要因との相互作用。</li> <li>介入研究の基盤。</li> <li>単一遺伝子病のmodifier PRS構築。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ゲノムデータとその解析環境については上記のとおり。</li> <li>構造化されたより高度な臨床情報・予後情報へのリンクと追跡。</li> <li>追加サンプリングとオミックス解析。</li> </ul>

- Caseは現行の国民皆保険の中でBig Data化が可能（但し、遺伝性腫瘍パネル検査は保険未収載）
- しかしControl/ 住民コホートは国の生命科学・医学系研究開発基盤としての維持が必要。
- ゲノム情報は分散管理でもよいが、メタデータを一元的に集約し、必要な情報にアクセス可能に。
- 鍵となるのは臨床・予後情報の構造化とアクセス・共有。次の時代の医療と研究開発の生命線となる国全体の取組みとして推進すべき（「骨太方針2022」の医療・介護分野でのDX、電子カルテ情報の標準化等）
- そのためにも安心・信頼できる情報共有・利活用の仕組み（PPIや法的整備を含む）が重要。