

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

クリニカルシーケンスのための実用的なバイオインフォマティクスプログラムの開発および情報解析に関する研究

2. 研究開発代表者：

国立研究開発法人 国立がん研究センター バイオインフォマティクス部門 部門長 加藤 護

3. 研究開発の成果

臨床シーケンスとは、患者のがん組織試料を次世代シーケンサーによって配列決定し、検出されたがん変異に対する作用薬の知識と突き合わせて、より適切な治療法の提案や臨床試験のよりよい層別化を行うことである。本研究の目的は、1) 臨床シーケンスで使われる低腫瘍率かつホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) がん組織用の変異検出バイオインフォマティクス・アルゴリズムを開発し [平成 26-27 年度]、2) 申請者の所属する国立がん研究センターが独自に実施基盤を構築しつつある臨床シーケンスに適用し [平成 26-28 年度]、3) その結果をもって臨床シーケンスの変異データベースおよび医療情報システムを構築し [平成 27-28 年度]、4) 情報解析を行って日本人のがん変異に関する特徴を調べること [平成 28 年度]である。

我々の平成 26 度における目的は、低腫瘍率かつ FFPE 用の点変異 (SNV/indel)、融合遺伝子、コピー数異常検出のアルゴリズム群を開発する事であり、当初の予定通り、それらを開発し、コンピュータに実装することに成功した。その後、点変異には質量分析法、融合遺伝子には PCR およびサンガー配列決定、コピー数異常には量的 PCR を用いて、少数のサンプルで検証を行い、我々の開発したツールが、低腫瘍率条件下で Sensitivity、Specificity とともに非常に高い水準にあることを確認した。

平成 27 年度においては、アルゴリズムを実装したプログラムの機能改良と性能評価、そして前年度より規模を拡大した実験的検証を実施した。改良後の点変異検出及びコピー数異常検出のプログラムは、研究用として広く使用されている既存アルゴリズムと比較して高い性能を示し、検証においても高水準の Sensitivity、Specificity を示した。また加えて、検出された変異データを臨床情報と統合し、患者情報・集計情報を提示する医療情報システムを開発した。

開発された変異検出プログラムは、国立がん研究センター中央病院の患者試料の臨床シーケンスのデータに適用され、FFPE がん組織から抽出したゲノム DNA 80 例のターゲットシーケンスでプログラムが稼働することが確認された。ここで変異の検出された一部の症例について、質量分析法、量的 PCR, FISH、免疫染色などの結果と突合せを行ったところ、遺伝子変異や遺伝子増幅は一致していたが、遺伝子融合については、一部、不一致も認められ、更なる改修が課題として残った。

【作成上の留意事項】

本報告書は、提出締切り時点（事業年度終了 6 1 日後）の情報として毎年度当機構ホームページ上に公開されます。知的財産関連の情報（*）、個人情報等公開に適さない内容が含まれていないかご注意願います。

(1) 研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとします。

(2) 当該年度の研究班全体の成果が明らかになるように 1600字以内（図表絵等を含めない） で簡潔に記載してください。研究開発期間最終年度の研究班の研究開発代表者は、初年度から最終年度までの全研究開発期間における活動総括概要を作成してください。

4. その他

【作成上の留意事項】

- (1) 日本工業規格A列4番（A4）の用紙を用い、全文を1枚以内でまとめてください。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- (3) 当機構に提出の際はPDFに変換したファイルを送付してください。