

# 臨床シーケンスの実際

—情報解析を中心に—

国立がん研究センター・研究所  
バイオインフォマティクス部門  
加藤 護

# Precision medicine

2015



- これまでの総合
- がん
- オミックス(含、メタボローム)
- マイクロバイオーム
- データの重要性

2016

(from NHK)



(from Obama White House Archives)

*“To enable a new era of medicine through research, technology, and policies that empower patients, researchers, and providers to work together toward development of individualized care.”*

# Cancer genomics

- Cancer genomics – Identifying cancer-related genes and mutations
  - ✓ ICGC – International Cancer Genome Consortium
  - ✓ TCGA – The Cancer Genome Atlas
  - ✓ Individual groups

Table 2 Validated somatic non-synonymous substitutions and small indels in coding regions of a liver cancer genome

Gene	Chr.	Strand	Position	Allele change	Amino acid change	Copy number	Mutant allele (%) in whole-genome sequencing	Mutant allele (%) in whole-exome sequencing	Expression ratio (T/N)	Functional
PLEKHG5	1	-	6,452,224	G>T	Asp>Tyr	N	49.0	27.7	1.86	Deleterious
KIAA1026	1	+	15,294,007	C>A	Ala>Glu	N	45.7	nd	0.15	Tolerated
MYCL1	1	-	40,139,080	T>G	Phe>Cys	N	54.5	nd	1.93	Tolerated
PDE4B	1	+	66,231,185	C>A	Ala>Glu	N	57.1	42.9	0.83	Tolerated
CLCC1	1	-	109,284,236	A>G	Tyr>Cys	N	33.3	39.3	1.61	Deleterious
CNRP1	2	-	68,397,833	C>T	Thr>Met	N	40.0	33.3	1.39	Deleterious
ANKRD36	2	+	97,181,397	A>G	Lys>Glu	N	17.8	nd	9.49	Tolerated
UBR3	2	+	170,511,073	A>C	Glu>Asp	N	57.1	nd	18.10	Tolerated
CUL3	2	-	225,070,790	G>A	Ser>Asn	N	42.9	52.8	12.80	Tolerated
COPS7B	2	+	232,369,129	A>G	Ile>Val	N	44.4	41.5	1.82	Tolerated
RAF1	3	-	12,625,811	A>G	Asn>Ser	N	40.0	50.0	2.31	Tolerated
ITIH3	3	+	52,813,002	A>G	Met>Val	N	43.9	nd	1.25	Deleterious
ERC2	3	-	56,148,636	G>C	Glu>Gln	N	40.0	nd	1.33	Tolerated
TBC1D23	3	+	101,496,868	del AAG	Deletion (E)	N	14.8	nd	4.90	na
ATR	3	-	143,671,657	del AT	Deletion (frame shift)	N	20.0	nd	4.49	na
SLC7A14	3	-	171,701,666	G>A	Ser>Asn	N	52.8	46.3	2.19	Deleterious
PCDH7	4	+	30,333,134	G>A	Arg>His	N	47.1	47.8	1.74	Tolerated
FAM13A	4	-	89,872,188	A>T	His>Leu	N	52.0	47.4	0.85	Tolerated
MFSD8	4	-	129,090,435	A>T	Met>Leu	Loss	62.5	74.3	1.15	Tolerated
DMGDH	5	-	78,375,996	T>A	Leu>Gln	N	50.0	37.6	3.04	Tolerated
PCDH13	5	+	140,244,063	C>T	Pro>Ser	N	45.1	34.8	na	Deleterious
CCDC99	5	+	168,960,950	T>G	Ser>Arg	N	37.1	39.4	13.30	Deleterious
GABRR1	6	-	29,706,345	C>T	Thr>Met	N	42.0	37.8	0.59	Tolerated
CSNK2B	6	+	31,745,659	A>T	Ser>Cys	N	37.3	nd	1.41	Deleterious
MOCS1	6	-	40,003,210	G>T	Ser>Ile	N	34.4	nd	1.54	Tolerated
GPFBP2	6	-	43,699,685	A>T	Glu>Val	N	58.0	56.3	1.36	Tolerated
KHDRBS2	6	-	62,662,692	G>T	Arg>Leu	N	34.1	nd	0.88	Deleterious
SLC29A4	7	+	5,303,324	A>T	His>Leu	N	43.8	nd	7.00	Deleterious
TMFM105	7	-	15,567,887	A>C	Pro>Ala	N	41.2	38.2	1.02	Deleterious

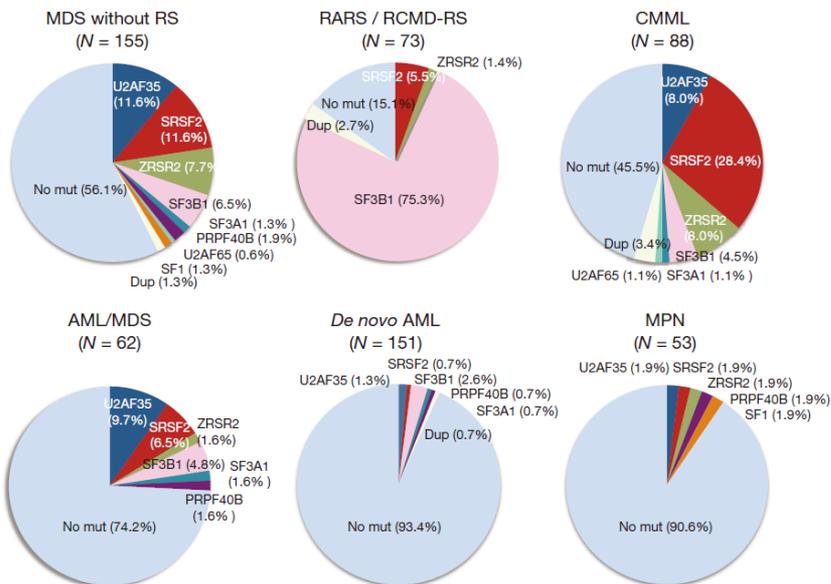
Totoki et al, 2011, *Nat Genet*

Table 1 Significantly mutated genes and their mutation frequency in the validation set

Gene	Chr.	Start	End	CDS length (bp)	Coding indel	Missense	Nonsense	Splice site	Total	P value	q value	Frequency in validation set
TP53	17	7,572,927	7,579,912	1,218	0	11	0	3	14	0	0	NA
ERRF1	1	8,073,270	8,075,679	1,397	1	0	2	0	3	0.00020	0.0034	3.1% (2/65)
ZIC3	X	136,648,851	136,652,229	1,412	0	3	0	0	3	0.00050	0.0041	3.3% (4/120)
CTNNB1	3	41,265,560	41,280,833	2,398	0	3	0	0	3	0.0015	0.0071	NA
GXYLT1	12	42,481,588	42,538,448	1,351	0	3	0	0	3	0.0013	0.0071	0.8% (1/120)
OTOP1	4	4,190,530	4,228,591	1,859	1	2	0	0	3	0.0015	0.0071	0.8% (1/120)
ALB	4	74,270,045	74,286,015	1,882	3	0	0	0	3	0.0022	0.0089	3.3% (4/120)
ATM	11	108,098,352	108,236,235	9,415	1	4	0	0	5	0.0037	0.013	5.0% (6/120)
ZNF226	19	44,674,234	44,681,827	2,424	1	1	1	0	3	0.0043	0.014	3.3% (4/120)
USP25	21	17,102,713	17,250,794	3,260	1	2	0	0	3	0.0051	0.015	0% (0/120)
WWP1	8	87,386,280	87,479,122	2,857	2	1	0	0	3	0.0060	0.016	7.7% (5/65)
IGSF10	3	151,154,477	151,176,497	7,892	0	4	0	0	4	0.0091	0.023	3.3% (4/120)
ARID1A	1	27,022,895	27,107,247	6,934	2	1	0	0	3	0.011	0.026	10% (12/120)
UBR3	2	170,684,018	170,938,353	5,819	0	3	0	0	3	0.018	0.041	0.8% (1/120)
BAZ2B	2	160,176,776	160,335,230	6,643	0	3	0	0	3	0.024	0.050	1.6% (2/120)

Significantly mutated genes with more than two mutations are shown. Chr., chromosome.

Fujimoto et al, 2012, *Nat Genet*



Yoshida et al, 2011, *Nature*

# Gene alterations and drugs

Table 1 | Genomic alterations as putative predictive biomarkers for cancer therapy

Genes	Pathways	Aberration type	Disease examples	Putative or proven drugs
PIK3CA <sup>53</sup> , PIK3R1 (REF. 53), PIK3R2, AKT1, AKT2 and AKT3 (REFS 54,55)	Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)	Mutation or amplification	Breast, colorectal and endometrial cancer	* PI3K inhibitors * AKT inhibitors
PTEN <sup>54</sup>	PI3K	Deletion	Numerous cancers	* PI3K inhibitors
MTOR <sup>57</sup> , TSC1 <sup>54</sup> and TSC2 (REF. 59)	mTOR	Mutation	Tuberous sclerosis and Bladder cancer	* mTOR inhibitors
RAS family (HRAS, NRAS, KRAS), BRAP <sup>58</sup> and MEK1	RAS-MEK	Mutation, rearrangement or amplification	Numerous cancers, including melanoma and prostate cancer	* RAF inhibitors * MEK inhibitors * PI3K inhibitors
Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), FGFR2, FGFR3, FGFR4 (REF. 36)	FGFR	Mutation, amplification or rearrangement	Myeloma, sarcoma and bladder, breast, ovarian, lung, endometrial and myeloid cancers	* FGFR inhibitors * FGFR antibodies
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	EGFR	Mutation, deletion or amplification	Lung and gastrointestinal cancer	* EGFR inhibitors * EGFR antibodies
ERBB2 (REF. 61)	ERBB2	Amplification or mutation	Breast, bladder, gastric and lung cancer	* ERBB2 inhibitors * ERBB2 antibodies
SMO <sup>62,63</sup> and PTCH1 (REF. 64)	Hedgehog	Mutation	Basal cell carcinoma	* Hedgehog inhibitor
MET <sup>64</sup>	MET	Amplification or mutation	Bladder, gastric and renal cancer	* MET inhibitors * MET antibodies
JAK1, JAK2, JAK3 (REF. 66), STAT1, STAT3	JAK-STAT	Mutation or rearrangement	Leukaemia and lymphoma	* JAK-STAT inhibitors * STAT decoys
Discoidin domain-containing receptor 2 (DDR2)	RTK	Mutation	Lung cancer	* Some tyrosine kinase inhibitors
Erythropoietin receptor (EPOR)	JAK-STAT	Rearrangement	Leukaemia	* JAK-STAT inhibitors
Interleukin-7 receptor (IL7R)	JAK-STAT	Mutation	Leukaemia	* JAK-STAT inhibitors
Cyclin-dependent kinases (CDKs; <sup>67</sup> CDK4, CDK6, CDK3), CDKN2A and cyclin D1 (CCND1)	CDK	Amplification, mutation, deletion or rearrangement	Sarcoma, colorectal cancer, melanoma and lymphoma	* CDK inhibitors
ABL1	ABL	Rearrangement	Leukaemia	* ABL inhibitors
Retinoic acid receptor- $\alpha$ (RAR $\alpha$ )	RAR $\alpha$	Rearrangement	Leukaemia	* All-trans retinoic acid
Aurora kinase A (AURKA) <sup>68</sup>	Aurora kinases	Amplification	Prostate cancer and breast cancer	* Aurora kinase inhibitors
Androgen receptor (AR) <sup>69</sup>	Androgen	Mutation, amplification or splice variant	Prostate cancer	* Androgen synthesis inhibitors * Androgen receptor inhibitors
FLT3 <sup>70</sup>	FLT3	Mutation or deletion	Leukaemia	* FLT3 inhibitors
MET	MET-HGF	Mutation or amplification	Lung cancer and gastric cancer	* MET inhibitors
Myeloproliferative leukaemia (MPL)	THPO, JAK-STAT	Mutation	Myeloproliferative neoplasms	* JAK-STAT inhibitors
MDM2 (REF. 71)	MDM2	Amplification	Sarcoma and adrenal carcinoma	* MDM2 antagonist
KIT <sup>72</sup>	KIT	Mutation	GIST, mastocytosis, leukaemia	* KIT inhibitors
PDGFRA and PDGFRB	PDGFR	Deletion, rearrangement or amplification	Haematological cancer, GIST, sarcoma and brain cancer	* PDGFR inhibitors
Anaplastic lymphoma kinase (ALK) <sup>73,73,74</sup>	ALK	Rearrangement or mutation	Lung cancer and neuroblastoma	* ALK inhibitors
RET	RET	Rearrangement or mutation	Lung cancer and thyroid cancer	* RET inhibitors
ROS1 (REF. 75)	ROS1	Rearrangement	Lung cancer and cholangiocarcinoma	* ROS1 inhibitors
NOTCH1 and NOTCH2	Notch	Rearrangement or mutation	Leukaemia and breast cancer	* Notch signalling pathway inhibitors

- Gene alterations and molecularly targeted drugs (Reviewed by Simon et al, 2013)
- 93 molecularly targeted drugs approved by FDA (2017)

- If one assay simply detects these, ...

# Why clinical sequencing?

- Detection of **different mutations in just one assay**
  - *Multiplex PCR, mass spectrometry, FISH*
    - ✓ Mostly, single type and one to several mutations
  - *Next-generation sequencing*
    - ✓ Point mutations, fusions, amplifications, deletions
    - ✓ All exons of ~100 genes (in our case)
    - ✓ Potential for research discovery

Next-generation sequencer



1 G byte / 2 hours

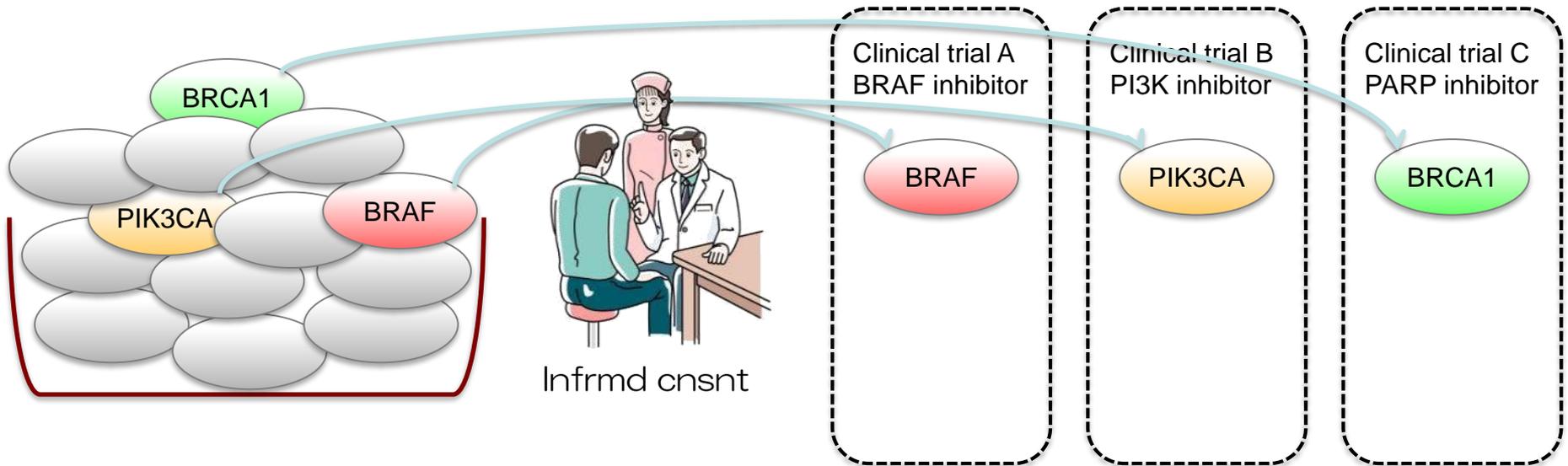
```
@PERI8:15:42
GGCTCATCAAGCTCGCTGCTCCAGGAATGACTGGGAAGGTGGGAAGGAGAGAAGATGCCTGGGT
TCTTCA
+
;(1.9...605344911.452;4<=<A<BB@??=@3;/9/,0&0&,065455)+.4831**-%-(*2{-*
@PERI8:15:43
TCCCCCCCCCAAAATGTTCACTAACTCTGAAACGTGGGTCTCTGACTGGCTCCCCTGCCAGCCAGTC
GACGCATGGTCTGTA
+
-0221111222(16.445,65569355766><079.00&,440++37,,+,*-%-211.411+03,,,,+,411(..++4
...
```

# TOPGEAR Project

- Cancer clinical sequencing in National Cancer Center Tokyo Japan
  - Since 2012



- Stratification for clinical trials



# Platform, target genes



114 mutation (whole exon) • amplification

12 fusion genes

ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

NCC oncopanel ver. 4

# Data from next-generation sequencer

@PERI8:9:45

CCCTCAGCTACGGGGGGGGGGTGGCTTCTTCCTGTTACCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCCTGCT  
GCTGCGCAGCCCCAGAACGGCCGGAGCCATCCCACGCGCTACCGTACCGGCGACATCGATCCAATGATA  
CGCGGCTGAGCACA

+

/0(..0\*\*\*0000000000%02-..(15030111/322-\*\*%-(,03/24)++-22/+++230000.+++2111----%\*\*\*(\*\*-1,1/\*+(-  
\*\*2++\*+\*\*/1,0(0..0.4%+++4223+++4\*.)\*\*\*+\*024%++2+\*\*+,\*

@PERI8:13:44

GGAGGACCGTCGCTTGGTGCACCGCGACCTGGCAGCCAGGAACGGTACTGGTGAACACCGCAGCAT  
GTCAAGATCACAGATTTGGGCTGGCCAAACTCGCGTTGGGTAGCGAAGAGACCGAAGACGTCGCGCCAG  
TCG

+

0,,:3683:0+-..+3(+54707;<89(..69744122+1.44/6;9;2=:<==  
:661:6967+++577%++2++\*./02,45,444/4,13)/413..0)/1)\*\*\*,'

@PERI8:15:42

GGCTCATCAAGCTCGCTGCTTCCAGGAATGACTGGGAAGGTGGGAAGGAGAGAAGATGCGTGGGTTCTT  
CA

+

;(1.9...605344911.452;4<=<A<BB@??=@3;/9/,,0&0&,0654

@PERI8:15:43

TCCCCCCCCCAAATGTTCACTAACTCTGAAACGTGG  
ACGCATGGTCTGTA

+

-0221111222(16.445,65569355766><079.00&,440++37,,+,

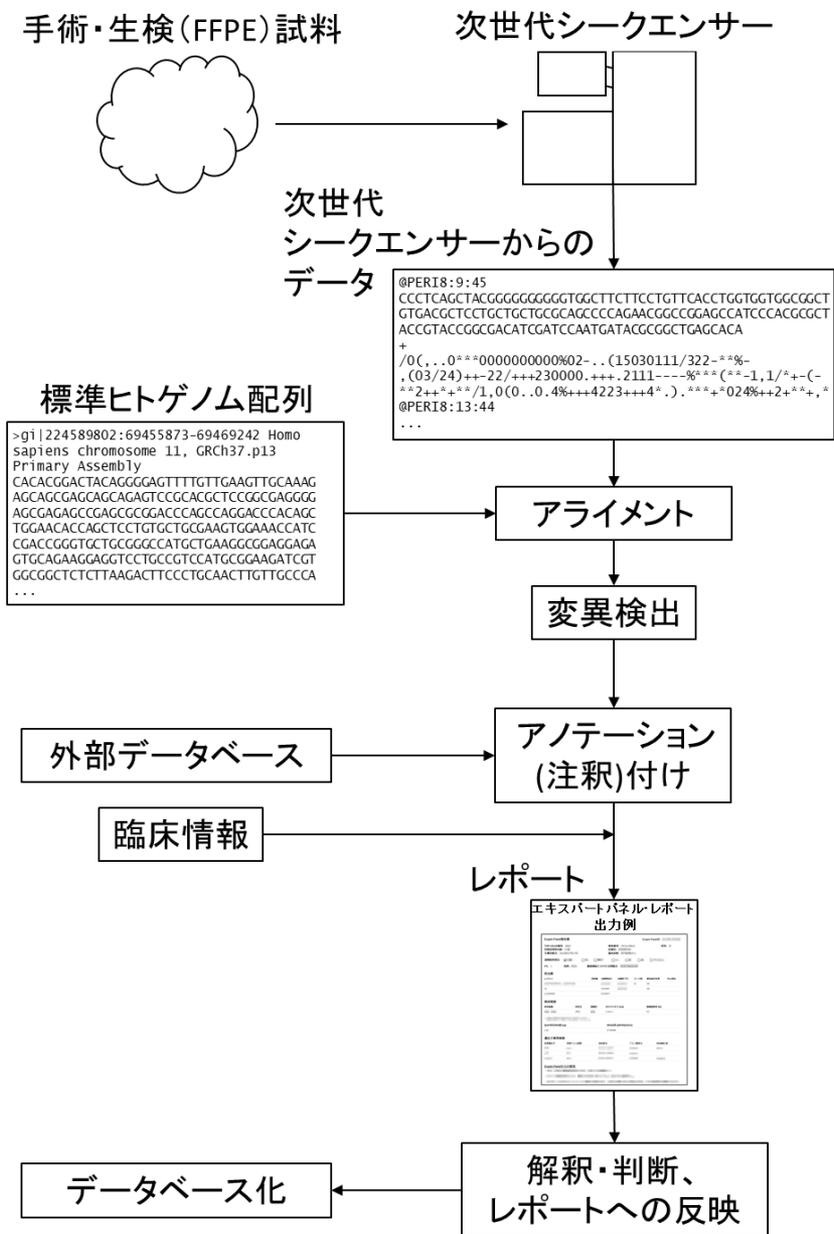
...

- Big data with errors

- FastQ in 5GB per case
- We use a cluster machine with 4 X
  - 20-core 2.4 GHz CPUs
  - 128 GB memory
  - 150 TB storage

# 臨床シーケンスにおける バイオインフォマティクス処理の流れ

図1



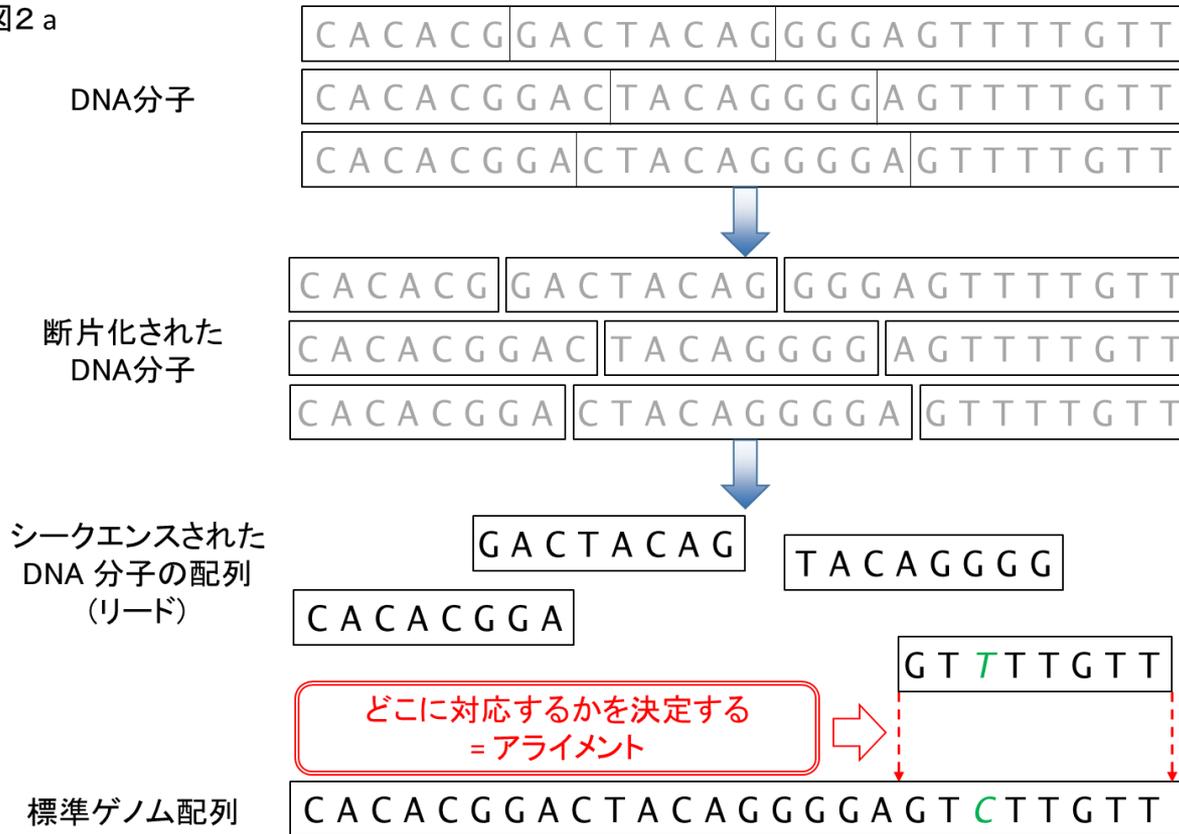
(加藤、「最新がん個別化医療」、  
癌と化学療法、2016)

# Detection of DNA alterations

cisCall

# アライメント

図2 a



アライメントの原理。a. 腫瘍組織から抽出されたDNA分子は（一般に、ランダムな位置で）断片化され、実験に適した長さに基づいて選択された断片化DNA分子がシーケンスされる。断片化され位置情報を失ったDNA分子がシーケンスされているので、このままではリードのゲノム上の位置は分からない。そのため、標準ゲノム配列とリード配列のATGC文字の並びを比較して、最も一致する位置を決めるのが、アライメントである。アライメントの最も単純な方法は、最初に、標準ゲノム配列の左端とリードの左端を並べ何文字中何文字一致しているかを見、一致が悪ければ、さらにリードを一文字分ずらして同様に一致度を見、また一致が悪ければ...を繰り返していく。この方法では効率が悪いので、通常は高速なアルゴリズムを使う。

(加藤、「最新がん個別化医療」、  
癌と化学療法、2016)

# 変異検出

## — 代表的な変異の種類 —

図2

正常

A T G C A T G T A

塩基物質が1つでも違うタイプ  
SNV/indel

A T G **A** A T G T A

DNA 配列のある区画が増えるタイプ  
CNA

A T G C A T **C A T** G T A

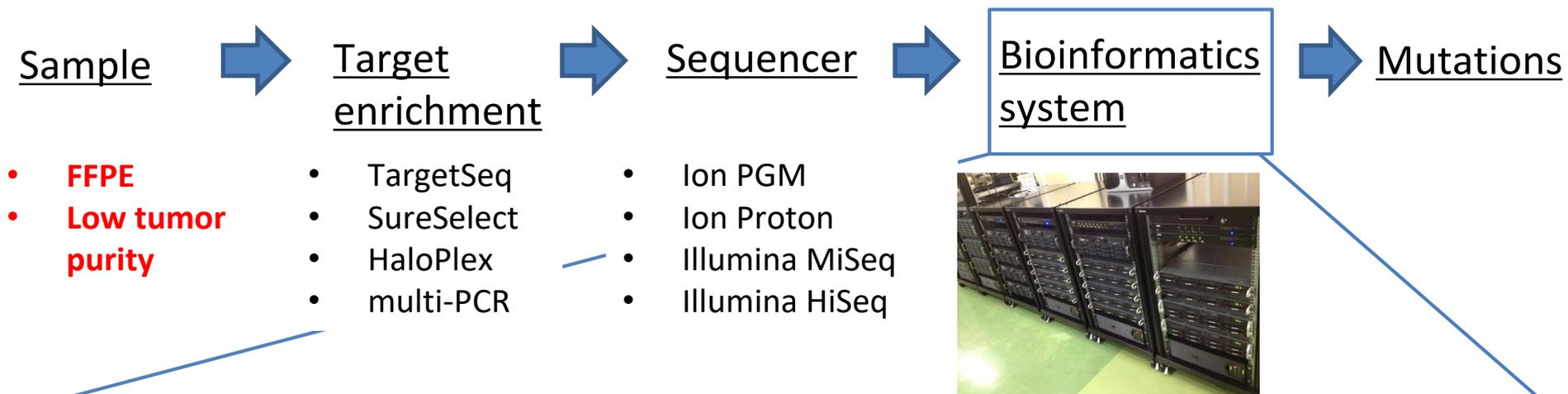
別の遺伝子がくっついてしまうタイプ  
Fusion

A T G C A T T A A C T G C A G

(加藤、「がんのプレシジョン・メディスン」、アンチ・エイジング医学、2017)

# Variant-calling system for clinical sequence

– **cisCall** (Kato et al, *Genome Medicine*, 2018) –



## *cisCall* (clinical sequencing Caller)

- FFPE sequence data

*cisMuton*

**SNV/indel**

*cisFusion*

**Fusion**

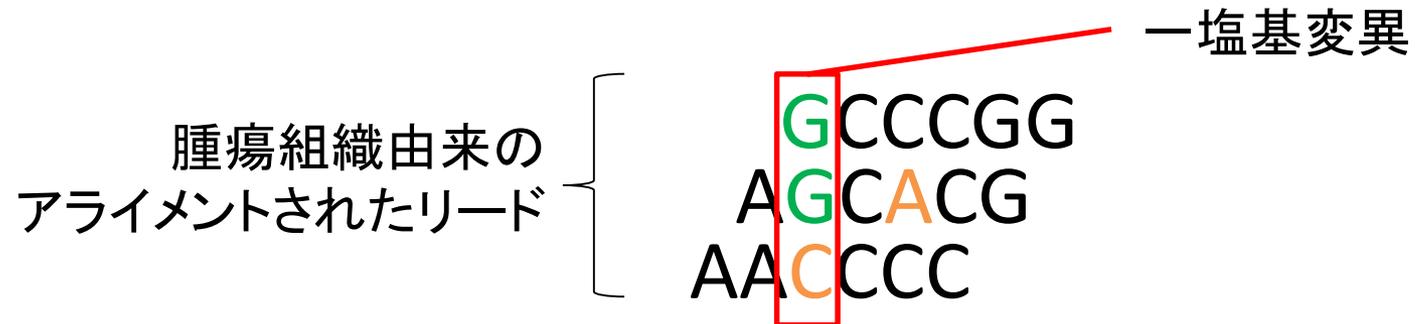
*cisCton*

**CNA**

*cisKnown*

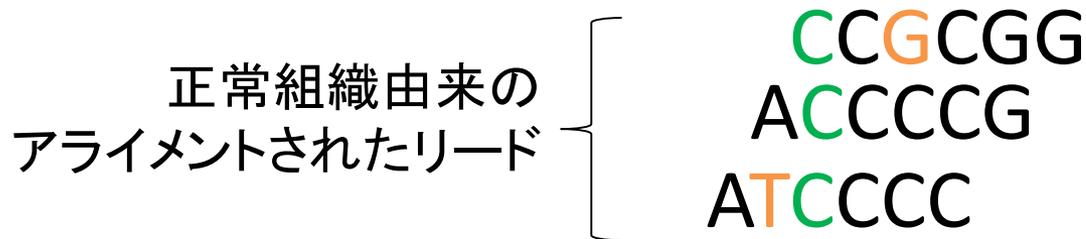
**Known complex variants**

# Principle of the detection method



標準ゲノム配列

....AAAACCCCGGGGTTT....



オレンジ色:エラー

# cisMuton Ver5: SNV/indel calling

- Prep filters: mapping-quality and base-quality filters



- Variant extraction: Fisher's exact test
  - $P$ -value, proportion ratio (~odds ratio), FG count



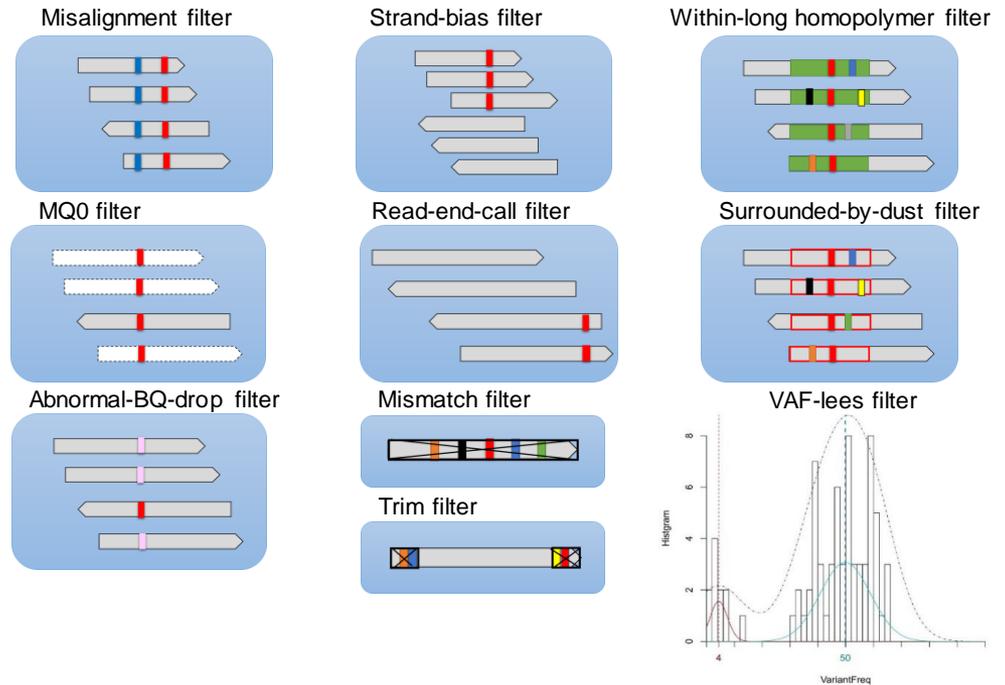
- Noise filter set 1
  - Misalignment filter
  - Strand-bias filter
  - Within-long homopolymer filter
  - MQ0 filter
  - Read-end-call filter
  - Surrounded-by-dust filter
  - Abnormal-BQ-drop filter (for Ion indels only)



- Noise filter set 2
  - Second Fisher filter
    - Erroneous-read filter and trimming filter



- Noise filter set 3
  - VAF-lees filter



(Kato et al, *Genome Medicine*, 2018)

- Main features

1. Elaborated multi-layer filters
2. Takes every chance to use **non-parametric techniques for abrupt FFPE errors**
3. Takes every chance to calculate **internal control values (e.g., error rates) from observed data** for parameter values **for flexibility to various clinical settings**

# Principle of the detection method

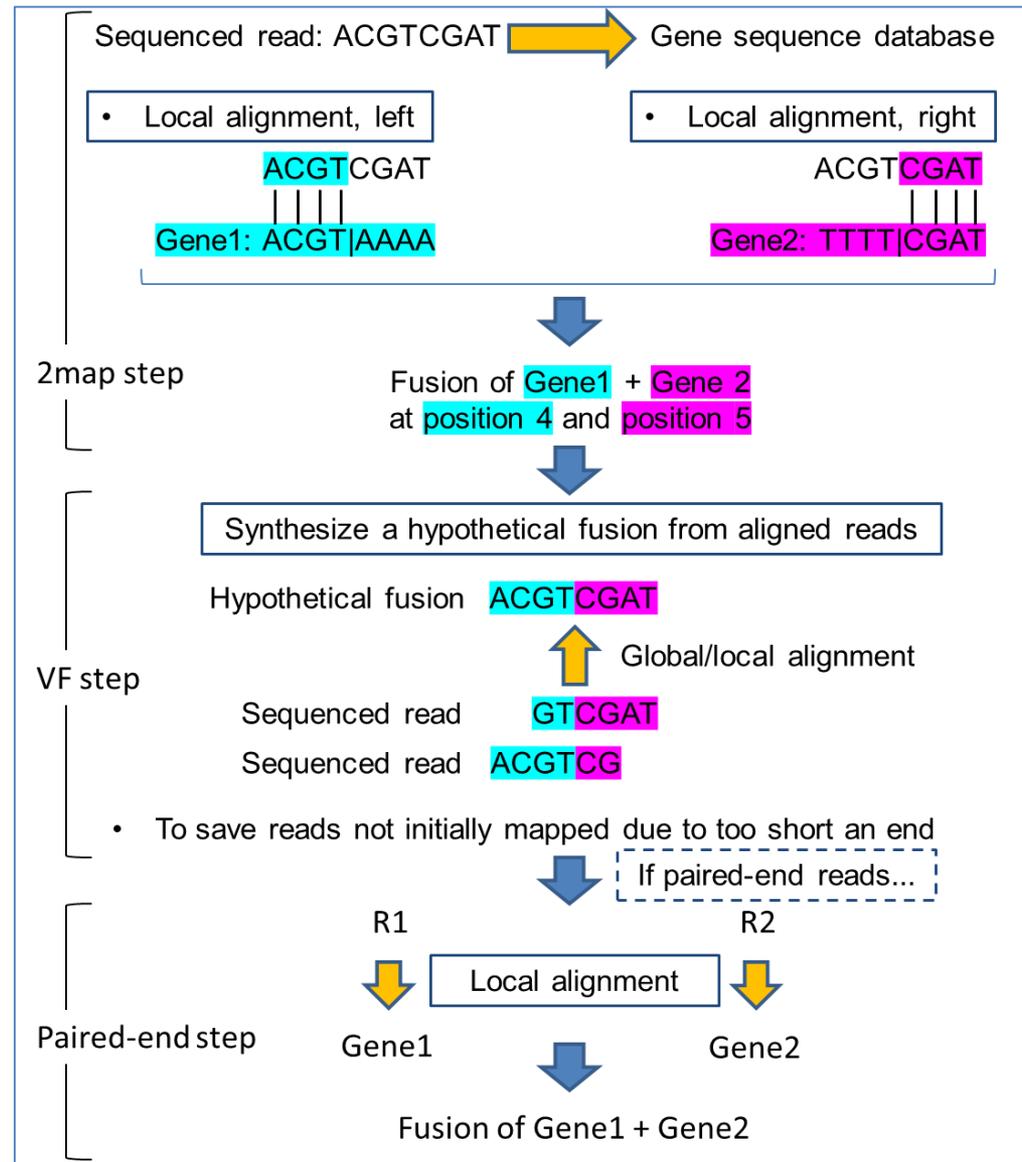
- 遺伝子1に対してアライメントできた



- 遺伝子2に対してもアライメントできた



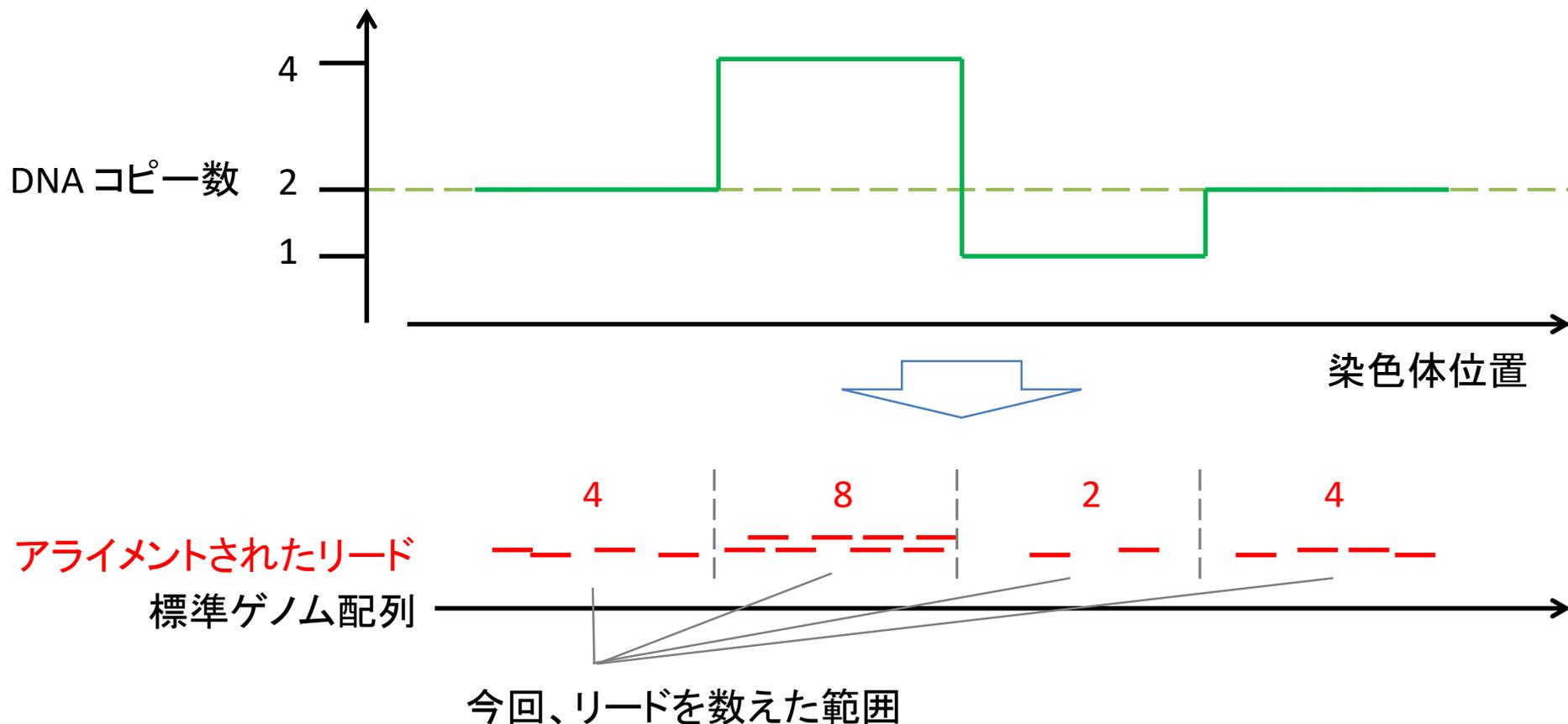
# cisFusion Ver5: fusion gene calling



(Kato et al, *Genome Medicine*, 2018)

# Principle of the detection method

- アライメントされたリードが多ければ、コピー数も多い



# cisCton Ver5: CNA calling

1. Bin definition
  - Definition of the minimum unit for segmentation
  - Typically, the middle points of bed-defined regions
2. GC-content correction
3. Segmentation
  - CBS-based algorithm
  - Non-parametric type of statistic for FFPE
4. Stitching segments
  - Naive CBS takes long computation time
  - Split chromosomes into windows
  - Then, stitch segments using the algorithm for the edge-effect correction in CBS
5. Abortion of abnormal segments
  - For FFPE fluctuations: nullify segments with high fluctuations around the segment median of logR
6. Amplification/deletion decision
  - The baseline regions
    - Excl. known germline CNVs and somatic CNAs
    - Mappability of one
  - Bootstrapping technique for statistical significance

(Kato et al, *Genome Medicine*, 2018)

# cisCall outputs

SNV/indel

Chr, Position, Ref, Obs

Unmatch, Match, Germline

Chr	Start	End	Ref	Obs	Unmatch	Match	Germline
1	11190595	11190595	C	T	204	999	54.97738
1	65311423	65311423	T	C	72	13	50.84034
1	110549659	110549659	G	A	123	999	51.62791
1	115256605	115256605	G	C	102	Inf	44.05941
1	154142069	154142069	C	T	125	Inf	51.45681
1	156851142	156851142	G	A	66	Inf	206
2	111906348	111906348	A	G	71		21.09
3	37070437	37070437	G	A	52		
3	52675907	52675907	A	C	105	Inf	
4	1795720	1795720	C	T	106	Inf	
4	1807272	1807272	C	T	133		
4	55095489	55095490	AG	-	66		
4	55096180	55096180	T	A	71		
4	55099164	55099164	T	G	54		
4	55099865	55099865	-	GAC	73		
4	55100426	55100426	T	-	67		
4	55100489	55100489	G	A	79		
4	55102425	55102425	T	C	80		
4	55102559	55102559	T	A	58		
4	55124591	55124591	A	G	50		
4	55130078	55130078	T	C	68		
4	55130154	55130154	G	A	79		
4	55133726	55133726	T	G	65		
4	55133936	55133936	C	T	83		
4	55133959	55133959	C	T	78		

CNA, fusion genes

Chr	Gene	Unmatched.Log	Unmatched.Ca
15	IGF1 R	0.848472253	Neutral
16	AXIN1	-0.015863448	Neutral
16	CREBBP	0.124616533	Neutral
16	PALB2	-0.328081211	Neutral
17	TP53	-0.852884734	Neutral
17	MAP2K4	0.305506658	Neutral
17	NF1	0.123329601	Neutral
17	ERBB2	2.003989772	Amplification
17	STAT3	-0.451814449	Neutral
17	BRCA1	-0.31211305	Neutral
17	RAD51C	-0.595058397	Neutral
18	SMAD4	0.152026636	Neutral
19	STK11	0.066583685	Neutral
19	KEAP1	-0.314038266	Neutral

Gene1	Gene1:Breakpoint	Gene2	Gene2:Breakpoint	Unmatch
RET	chr1:0:43611109:down	KIF5B	chr1:0:32314854:down	1
ERBB4	chr2:21:2495032:down	BCL2L11	chr2:111901780:up	0
SLC34A2	chr4:25679697:up	AKT3	chr1:243865356:down	0
NOTCH1	chr9:139398332:up	ESRP1	chr8:95702774:down	0
SLC34A2	chr4:25679046:up	BCL2L11	chr2:111884121:up	0

# Annotation & Report

cisInter

# The system flow



Variant-calling system (**cisCall**)

1. Variant info.

2. Experimental info. card

シーケンス情報	試料情報	切り出しの有無
シーケンス情報	試料情報	Qubit測定DNA量 (ug)
シーケンス情報	試料情報	qPCR測定DNA量 (ug)
シーケンス情報	試料情報	DNA品質 (qPCR/Qubit比)
シーケンス情報	測定情報	パネル
シーケンス情報	測定情報	試薬
シーケンス情報	測定情報	使用DNA量 (ug)
シーケンス情報	測定情報	シーケンサー
シーケンス情報	測定情報	シーケンサーラン日
シーケンス情報	測定情報	リードデータ名

3. Patient info. card



患者情報	基礎情報	NA	診療科
患者情報	基礎情報	NA	文書同意日
患者情報	基礎情報	NA	性別
患者情報	基礎情報	NA	同意取得時年齢
患者情報	基礎情報	NA	臨床診断
患者情報	基礎情報	NA	遠隔転移部位
患者情報	基礎情報	NA	臓器機能にかかわる問題点
患者情報	基礎情報	NA	PS

4. Pathological info. card

病理情報	試料情報	組織区分
病理情報	試料情報	採取法
病理情報	試料情報	採取日
病理情報	試料情報	組織型
病理情報	試料情報	腫瘍細胞率 (%)
病理情報	試料情報	炎症細胞
病理情報	検査情報	EGFR 変異

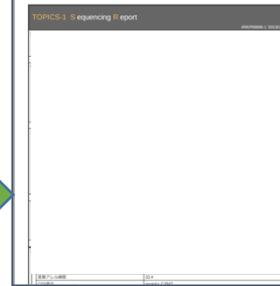
Integration program (**cisInter**)

**Knowledge-based auto-recommendation system** is built-in.

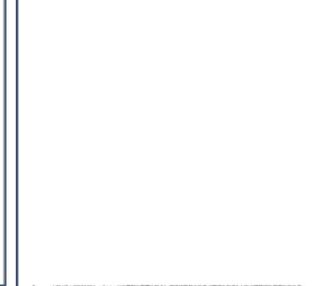
DB visualization (**cisVids**)



シーケンスレポート  
出力例



エキスパートパネル・レポート  
出力例



Expert panel



Certified reports

EMR

## Patient information

大分類	分類	細目	項目	入力値
患者情報	識別情報	NA	患者ID	ABC001
患者情報	識別情報	NA	TOP-GEAR番号	5002
患者情報	識別情報	NA	匿名化番号	
患者情報	識別情報	NA	担当医	A先生

患者情報	基礎情報	NA	診療科	
患者情報	基礎情報	NA	文書同意日	
患者情報	基礎情報	NA	性別	
患者情報	基礎情報	NA	同意取得時年齢	

患者情報	基礎情報	NA		
患者情報	基礎情報	NA		
患者情報	基礎情報	NA		
患者情報	基礎情報	NA		
患者情報	治療情報	1		
患者情報	治療情報	1		
患者情報	治療情報	1		
患者情報	治療情報	1		
患者情報	治療情報	1		
患者情報	治療情報	1		
患者情報	治療情報	1		

## Pathological information

大分類	分類	項目	入力値	大分類	分類	項目	入力値
患者情報	識別情報	患者ID	ABC001	患者情報	識別情報	患者ID	ABC001
病理情報	識別情報	病理ID	-01058	病理情報	識別情報	遺伝子検査室ID	
病理情報	識別情報	担当病理医	良治	病理情報	識別情報	担当検査医	
病理情報	試料情報	検体組織	mach	病理情報	正常組織試料情報	区分	
病理情報	試料情報	組織区分	発巣	病理情報	正常組織試料情報	採取日	
病理情報	試料情報	採取法	手術				
病理情報	試料情報	採取日	3/7/2				
病理情報	試料情報	組織型	化腺癌				
病理情報	試料情報	切片の大きさ					
病理情報	試料情報	腫瘍細胞率(%)	70				
病理情報	試料情報	炎症細胞					

病理情報	検査情報	EGFR 変異	
病理情報	検査情報	EGFR 変異種	
病理情報	検査情報	ALK IHC	
病理情報	検査情報	ALK FISH	
病理情報	検査情報	ALK FISH %	
病理情報	検査情報	HER2 IHC	
病理情報	検査情報	HER2 ISH	
病理情報	検査情報	HER2 ISH シグナル比	
病理情報	検査情報	HER2 ISH コピー数(倍)	
病理情報	検査情報	ER IHC	
病理情報	検査情報	ER IHC %	
病理情報	検査情報	ER IHC AllRed	
病理情報	検査情報	PgR IHC	
病理情報	検査情報	PgR IHC %	
病理情報	検査情報	PgR IHC AllRed	
病理情報	検査情報	KRAS 変異	
病理情報	検査情報	その他	

## Sequencing experiment information

大分類	分類	項目	入力値
患者情報	識別情報	患者ID	ABC001
シーケンス情報	識別情報	遺伝子検査室ID	
シーケンス情報	識別情報	正常検体ID	NA
シーケンス情報	識別情報	シーケンスID	
シーケンス情報	識別情報	シーケンスラー担当者	
シーケンス情報	試料情報	切り出しの有無	
シーケンス情報	試料情報	Qubit測定DNA量(ug)	
シーケンス情報	試料情報	qPCR測定DNA量(ug)	
シーケンス情報	試料情報	DNA品質(qPCR/Qubit比)	
シーケンス情報	正常組織測定情報	パネル	
シーケンス情報	正常組織測定情報	試薬	
シーケンス情報	正常組織測定情報	使用DNA量(ug)	
シーケンス情報	正常組織測定情報	シーケンスラー	
シーケンス情報	正常組織測定情報	シーケンスラー日	
シーケンス情報	正常組織測定情報	リードデータ名	

- Input into Excel from EMR by hands at the present



# cisInter Clinical Sequencing Information Integration Reporting system

**Patient info.**

**Tumor pathological info.**

**Normal tissue info.**

**Tumor sequencing info.**

**Normal sequencing info.**

**Control sequencing info.**

**SNV/indel info.**

**CNA info.**

**Fusion info.**

File Name	Path	Action
患者情報	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\患者情報.xlsx	選択
病理情報	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\病理情報.xlsx	選択
正常組織情報	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\正常組織情報.xl...	選択
腫瘍シーケンス情報	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\腫瘍シーケンス...	選択
正常シーケンス情報	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\正常シーケンス...	選択
コントロールシーケンス情報	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\コントロールシーク...	選択
変異情報(summary.xlsx)	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\summary.xlsx	選択
CNV情報(summary.cnr.lowess.xlsx)	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\summary.cnr.low...	選択
融合遺伝子情報(summary.fusion.xlsx)	C:\Users\furukawa\Desktop\work\CLIAラボ\データ\Varidation\20160218_情報統合\input\L33\summary.fusion...	選択

患者ID: ABC001

実行

# Expert-panel report

These reports are automatically generated.

# Sequenced-variant report

Expert Panel 報告書    Expert Panel 日 :

TOP-GEAR 番号 :  検体番号 :  性別 : 女性  
同意取得時年齢 :  診療科 :  担当医 :  
文書同意日 :  臨床診断 : 卵巣がん、再発  
遠隔転移部位 :  肝  肺  腹膜  リンパ節  骨  脳  その他 (  )

TOPICS-1 Sequencing Report

#REP00050.1 '2014/02/25

患者情報

診断名  
gastric cancer

## Expert Panel からの意見

- TP53 変異 : COSMIC データベースに多数の登録があり、機能欠失変異である可能性が高い。対応する治験薬なし。
- BRCA1 変異 : 短縮型変異であり、機能欠失変異と考えられる。PARP 阻害剤は候補にあがるが、当院に P1 候補薬なし。生殖細胞系列変異の可能性があり、濃厚な家族歴があれば、遺伝相談外来に相談。
- MYC 増幅 : PIM 阻害剤について検討の余地がある。
- CCND1 増幅 : CDK4/6 阻害剤が候補に挙がる。

### Expert Panel からの意見

- TP53 変異 : COSMIC データベースに多数の登録があり、機能欠失変異である可能性が高い。対応する治験薬なし。
- BRCA1 変異 : 短縮型変異であり、機能欠失変異と考えられる。PARP 阻害剤は候補にあがるが、当院に P1 候補薬なし。生殖細胞系列変異の可能性があり、濃厚な家族歴があれば、遺伝相談外来に相談。
- MYC 増幅 : PIM 阻害剤について検討の余地がある
- CCND1 増幅 : CDK4/6 阻害剤が候補に挙がる。

候補となる治験薬 : CDK4/6 阻害剤 (LEE011、LY2835219)、PIM 阻害剤 (AZD1208)    
報告書作成日 : 2014/4/22         確認サイン :

CDS変化	exon7:c.C742T
アミノ酸変化	p.R248W
COSMIC登録番号	COSM10656
COSMIC登録数	679
COSMIC_Status	Confirmed somatic variant
3 遺伝子名	EGFR
変異種類	amplification
物理位置 (染色体 : 塩基番号)	7:55,086,960-55,273,320
遺伝子コピー数比 (補正リード数比)	9.10
変異アレル頻度	-
CDS変化	-
アミノ酸変化	-
COSMIC登録番号	-
COSMIC登録数	-
COSMIC_Status	-

# Latest version of Expert Panel Report

担当医返却レポート							
レポートID: REP00001.1						Expert Panel日	
<b>■ 患者情報</b>							
TOP-GEAR番号	Test08	患者ID		病理ID			
性別	女性	同意取得時年齢	70	文書同意日	2014/04/04		
診療科	乳腺・腫瘍内	担当医	角南 久仁子	臨床診断	腹膜癌		
<b>■ 腫瘍検体情報</b>							
検体組織	採取法	組織区分	腫瘍細胞率(%)				
皮膚	手術	転移巣	40%				
<b>■ 前検査情報</b>							
<b>■ 検体情報</b>							
Qubit測定DNA量(ug)	DNA品質 (qPCR/Qubit比)						
13.80	0.27						
<b>■ 体細胞遺伝子変異情報</b>							
遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	COSMIC ID			
TP53	53.1 (343/646)	exon7:c.T724C	p.C242R	COSM11738			
<b>■ 体細胞遺伝子増幅情報</b>							
遺伝子名	遺伝子コピー数比(補正リード数比)						
<b>■ 体細胞遺伝子再構成(融合)融合情報</b>							
遺伝子名	物理位置						
<b>■ 生殖細胞系遺伝子変異情報</b>							
遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	ClinVar ID			
BRCA1	72.7 (579/796)	exon10:c.2767_2770del	p.923_924>I	RCV000047966			
<b>■ 体細胞変異数</b>							
領域区分		SNV		InDel		合計	
		変異数	変異率(※)	変異数	変異率	変異数	変異率
エキソン	nonsyn	1	2.9個/Mb	0	0	1	2.9個/Mb
	syn	0	0				
非エキソン		7	2.0個/Mb	0	0	7	2.0個/Mb
※ 変異率 = 変異数 ÷ ターゲット領域の(非)エキソン長							
<b>Expert Panelからの意見</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>TP53 p.C242R: COSMICデータベースに多数の登録があり、機能欠失変異である可能性が高い。対応する候補薬なし。</li> <li>BRCA1 frameshift 変異: 機能欠失をもたらす胚細胞系変異である。遺伝相談外来への受診を推奨する。PARP阻害剤が候補に挙がる。</li> </ul>							
候補となる治験薬:							

## Somatic gene aberration:

- Registered in the COMIC
- Truncating mutations in tumor suppressor genes.
- Amplification (Homozygous deletion)
- Gene fusion

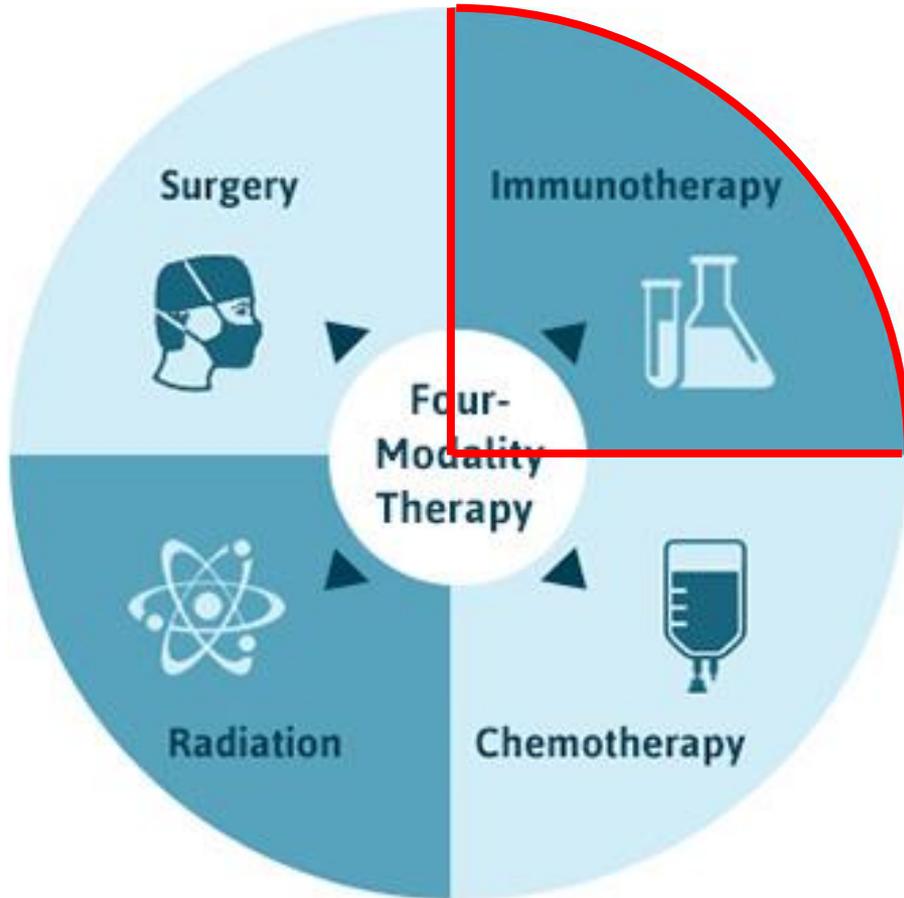
## Germline mutation:

12 genes: APC, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, PTEN, RB1, RET, STK11, TP53, TSC1, VHL

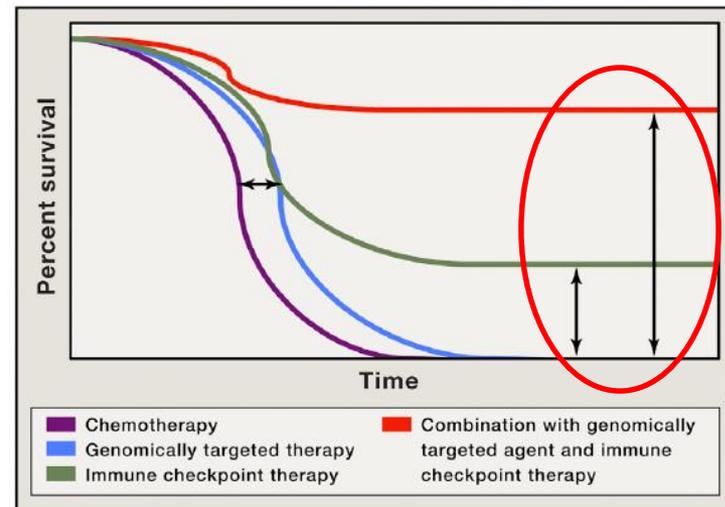
- "Pathogenic" or "Likely pathogenic" in the ClinVar
- Truncating mutation

## Tumor mutation burden:

TMB (tumor mutation burden) is recently included in our report for immune checkpoint therapy



(小野薬品工業)



(Sharma et al, 2015, Cell)

# Technology transfer

Informatics: cisCall & cisInter ➡ 三井情報



国立がん研究センター開発のがん変異抽出プログラムcisCallを用いた  
体細胞変異検出データ解析サービス

**データ解析にお困りではありませんか？**  
**SureSelect NCC oncopanelをご利用の皆様、**  
**データ解析サービスをお手頃な価格でご提供します。**

国立がん研究センターのバイオインフォマティクス部門長 加藤 謙 先生により開発された、がん変異抽出アルゴリズムcisCall (Clinical Sequence Call) system を用いて、正常組織および癌組織から取得したシーケンスデータを比較し体細胞特異的な変異を検出します。cisCallでは、SNV/InDel 検出、融合遺伝子検出、コピー数変化の解析が可能です。検出された変異情報に対して、さらに有用なデータベースからアノテーション情報を付加し、お客様に解析結果をお返しいたします。

**■特徴**

- Agilent technologies 社のSureSelect NCC oncopanel に最適化されたアルゴリズム。
- 新鮮凍結組織だけでなく、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織でも高い精度で変異を検出可能。

**■ご提供いただくデータについて**

癌組織、正常組織から推奨シーケンス条件下で取得されたデータセット (FASTQ 形式もしくは BAM 形式ファイル)

推奨シーケンス条件	
シーケンサー	Illumina 社製 (HiSeq, MiSeq)
組織サンプル	新鮮凍結組織およびFFPE組織
ターゲットエンリッチメント	Agilent SureSelect NCC oncopanel
平均読取り深度	500~1500x

**■価格・納期**

価格：20,000円 (税別) ※癌変異検出率をご確認ください。  
納期：データ受領から約3営業日

**■納品物**

2種類の解析結果報告書を納品いたします。

①SNV/InDel 解析結果 (エクセル形式)

- サンプル名、コントロール名、ゲノムのポジション情報、Ref 塩基とAlt 塩基
- コドンの変化、フレームシフトやアミノ酸置換などの影響
- 検出されたアレル頻度や変異のコール率
- 変異コールのスコアや変異の機能、変異がアミノ酸に与える効果
- DBsnp, COSMIC, 1000genome, HGVD 等の公共DB 情報
- Depth, Mapping 情報

**■変異情報一覧**

Chr	Position	Ref	Alt	Depth	Mapping
1	111,111,111	A	G	100	0.99
2	222,222,222	C	T	200	0.98
3	333,333,333	G	A	150	0.97
4	444,444,444	T	C	120	0.96
5	555,555,555	A	G	180	0.99
6	666,666,666	C	T	140	0.98
7	777,777,777	G	A	160	0.97
8	888,888,888	T	C	130	0.96
9	999,999,999	A	G	170	0.99
10	1,000,000,000	C	T	150	0.98
11	1,111,111,111	G	A	140	0.97
12	1,222,222,222	T	C	130	0.96
13	1,333,333,333	A	G	160	0.99
14	1,444,444,444	C	T	150	0.98
15	1,555,555,555	G	A	140	0.97
16	1,666,666,666	T	C	130	0.96
17	1,777,777,777	A	G	160	0.99
18	1,888,888,888	C	T	150	0.98
19	1,999,999,999	G	A	140	0.97
20	2,000,000,000	T	C	130	0.96
21	2,111,111,111	A	G	160	0.99
22	2,222,222,222	C	T	150	0.98
23	2,333,333,333	G	A	140	0.97
24	2,444,444,444	T	C	130	0.96
25	2,555,555,555	A	G	160	0.99
26	2,666,666,666	C	T	150	0.98
27	2,777,777,777	G	A	140	0.97
28	2,888,888,888	T	C	130	0.96
29	2,999,999,999	A	G	160	0.99
30	3,000,000,000	C	T	150	0.98
31	3,111,111,111	G	A	140	0.97
32	3,222,222,222	T	C	130	0.96
33	3,333,333,333	A	G	160	0.99
34	3,444,444,444	C	T	150	0.98
35	3,555,555,555	G	A	140	0.97
36	3,666,666,666	T	C	130	0.96
37	3,777,777,777	A	G	160	0.99
38	3,888,888,888	C	T	150	0.98
39	3,999,999,999	G	A	140	0.97
40	4,000,000,000	T	C	130	0.96
41	4,111,111,111	A	G	160	0.99
42	4,222,222,222	C	T	150	0.98
43	4,333,333,333	G	A	140	0.97
44	4,444,444,444	T	C	130	0.96
45	4,555,555,555	A	G	160	0.99
46	4,666,666,666	C	T	150	0.98
47	4,777,777,777	G	A	140	0.97
48	4,888,888,888	T	C	130	0.96
49	4,999,999,999	A	G	160	0.99
50	5,000,000,000	C	T	150	0.98

**■マッピング率**

Sample	Mapping Rate (%)
Sample1	98.5
Sample2	98.2
Sample3	98.7
Sample4	98.1
Sample5	98.6
Sample6	98.3
Sample7	98.4
Sample8	98.0
Sample9	98.5
Sample10	98.2

**■読み取り深度**

Region	Min	Max	Avg
Region1	500	1500	1000
Region2	600	1600	1100
Region3	400	1400	900
Region4	700	1700	1200
Region5	550	1550	1050
Region6	650	1650	1150
Region7	450	1450	950
Region8	750	1750	1250
Region9	520	1520	1020
Region10	620	1620	1120

臨床シーケンス+検査 ➡ 

## ニュースリリース

経営・事業

2017年06月05日

### シスメックス、理研ジェネシス、三井情報によるゲノム医療における協業推進に向けた包括提携契約の締結について

シスメックス株式会社 (本社：神戸市、代表取締役会長兼社長：家次 恒 以下「シスメックス」) とシスメックスの子会社である株式会社理研ジェネシス (本社：東京都品川区、代表取締役社長 近藤 直人 以下「理研ジェネシス」)、および三井情報株式会社 (本社：東京都港区、代表取締役社長 小日山 功 以下「三井情報」) は、ゲノム医療における協業推進に向けた包括提携契約を締結しましたのでお知らせします。

ゲノム医療は、次世代シーケンサー<sup>※1</sup>などを用いて個々人のゲノム情報 (以下「遺伝配列情報」) を調べ、その結果をもとに、より効率的・効果的にがんなどの病気の診断と治療、予防などを行うものです。診断や治療に利用することを目的に、高い品質保証下で遺伝子配列情報を高精度に解析する検査は、臨床シーケンス検査と呼ばれるされており、ゲノム医療の推進にとって重要な要素です。

シスメックスは、これまで国立がん研究センター (以下「NCC」) 中央病院内に臨床シーケン斯拉ボ「Sysmex Cancer Innovation Laboratory (以下「SCI-Lab」)」を設置し、次世代シーケンサー、NCCが開発した遺伝子診断パネル<sup>※2</sup>、NCCと三井情報が共同開発した解析プログラムから構成される「がん関連遺伝子パネル検査システム」を用いて患者さんの検体 (がん組織) の網羅的な遺伝子解析を行い、治療方針の決定や投薬の判断などへの活用を目指した研究を実施してきました。

また、シスメックスの子会社であり、国内で初めてCLIA<sup>※3</sup>を取得した実績を持ち、品質管理に強みを有する理研ジェネシスがSCI-Lab の運営を行うことで、国際的な品質保証基準に準拠した信頼性の高い検査を提供してきました。

このたび、シスメックス、理研ジェネシスおよび三井情報は、ゲノム医療における協業推進を目的に包括提携契約を締結しました。

本包括契約の下、2017年2月28日に厚生労働省より体外診断用医薬品の先駆け審査指定制度<sup>※4</sup>として初の対象品目の指定を受けた、「がん関連遺伝子パネル検査システム」の開発に3社で取り組みます。また、理研ジェネシスと三井情報は業務提携契約を締結し、新たながん臨床シーケンス検査受託サービスを開始します。本サービスでは、検体の測定から解析までを国内で実施するため、患者さんへより迅速な検査結果の報告が可能となります。

# Database

cisVids

# The system flow



Variant-calling system (**cisCall**)

1. Variant info.

2. Experimental info. card

シーケンス情報	試料情報	切り出しの有無
シーケンス情報	試料情報	Qubit測定DNA量 (ug)
シーケンス情報	試料情報	qPCR測定DNA量 (ug)
シーケンス情報	試料情報	DNA品質 (qPCR/Qubit比)
シーケンス情報	測定情報	パネル
シーケンス情報	測定情報	試薬
シーケンス情報	測定情報	使用DNA量 (ug)
シーケンス情報	測定情報	シーケンサー
シーケンス情報	測定情報	シーケンサーラン日
シーケンス情報	測定情報	リードデータ名

3. Patient info. card



患者情報	基礎情報	NA	診療科
患者情報	基礎情報	NA	文書同意日
患者情報	基礎情報	NA	性別
患者情報	基礎情報	NA	同意取得時年齢
患者情報	基礎情報	NA	臨床診断
患者情報	基礎情報	NA	遠隔転移部位
患者情報	基礎情報	NA	臓器機能にかかわる問題点
患者情報	基礎情報	NA	PS

4. Pathological info. card

病理情報	試料情報	組織区分
病理情報	試料情報	採取法
病理情報	試料情報	採取日
病理情報	試料情報	組織型
病理情報	試料情報	腫瘍細胞率 (%)
病理情報	試料情報	炎症細胞
病理情報	検査情報	EGFR 変異

Integration program (**cisInter**)

**Knowledge-based auto-recommendation system** is built-in.

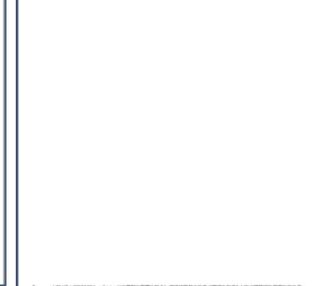
DB visualization (**cisVids**)



シーケンスレポート  
出力例



エキスパートパネル・レポート  
出力例



Expert panel



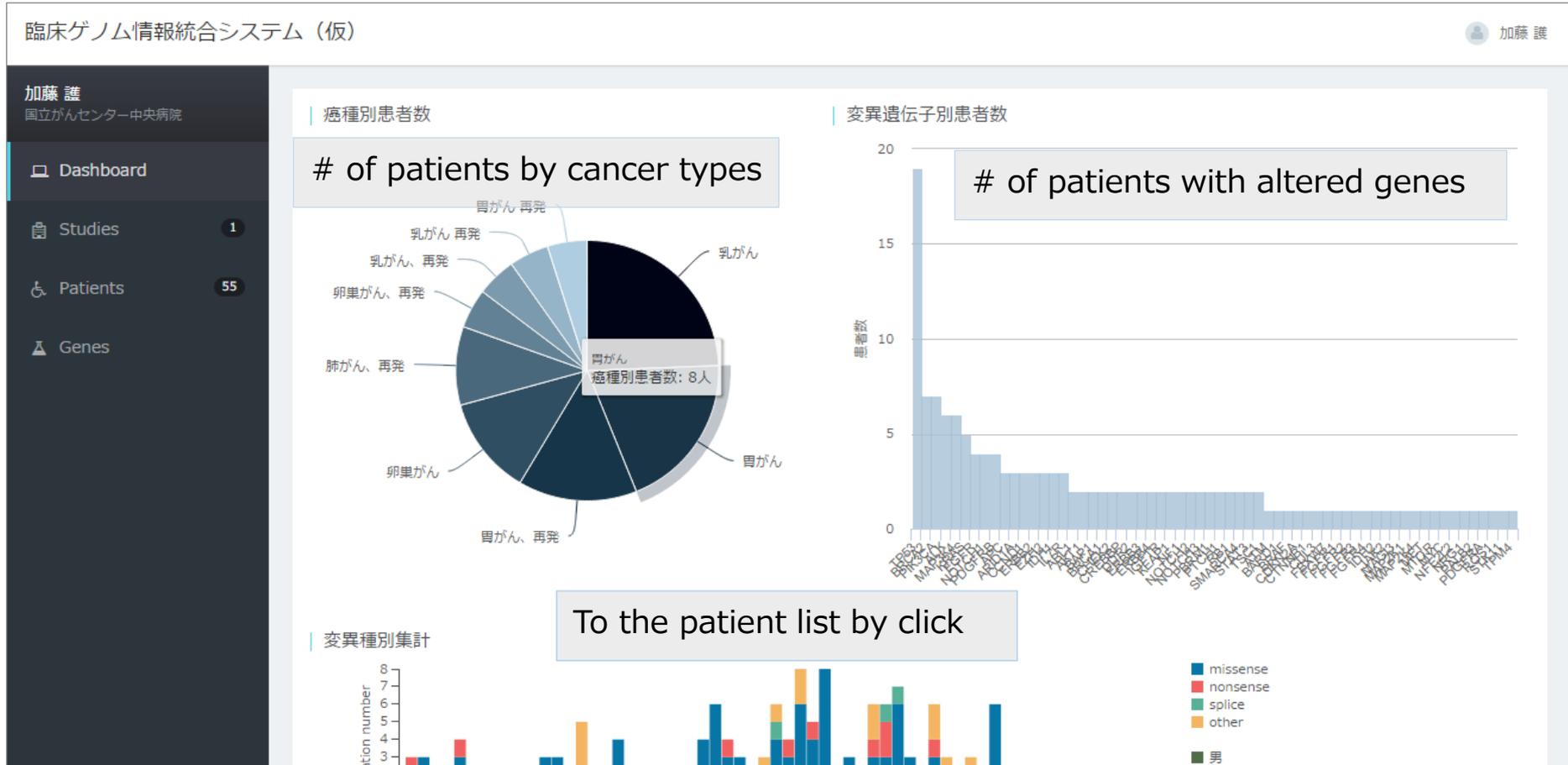
Certified reports



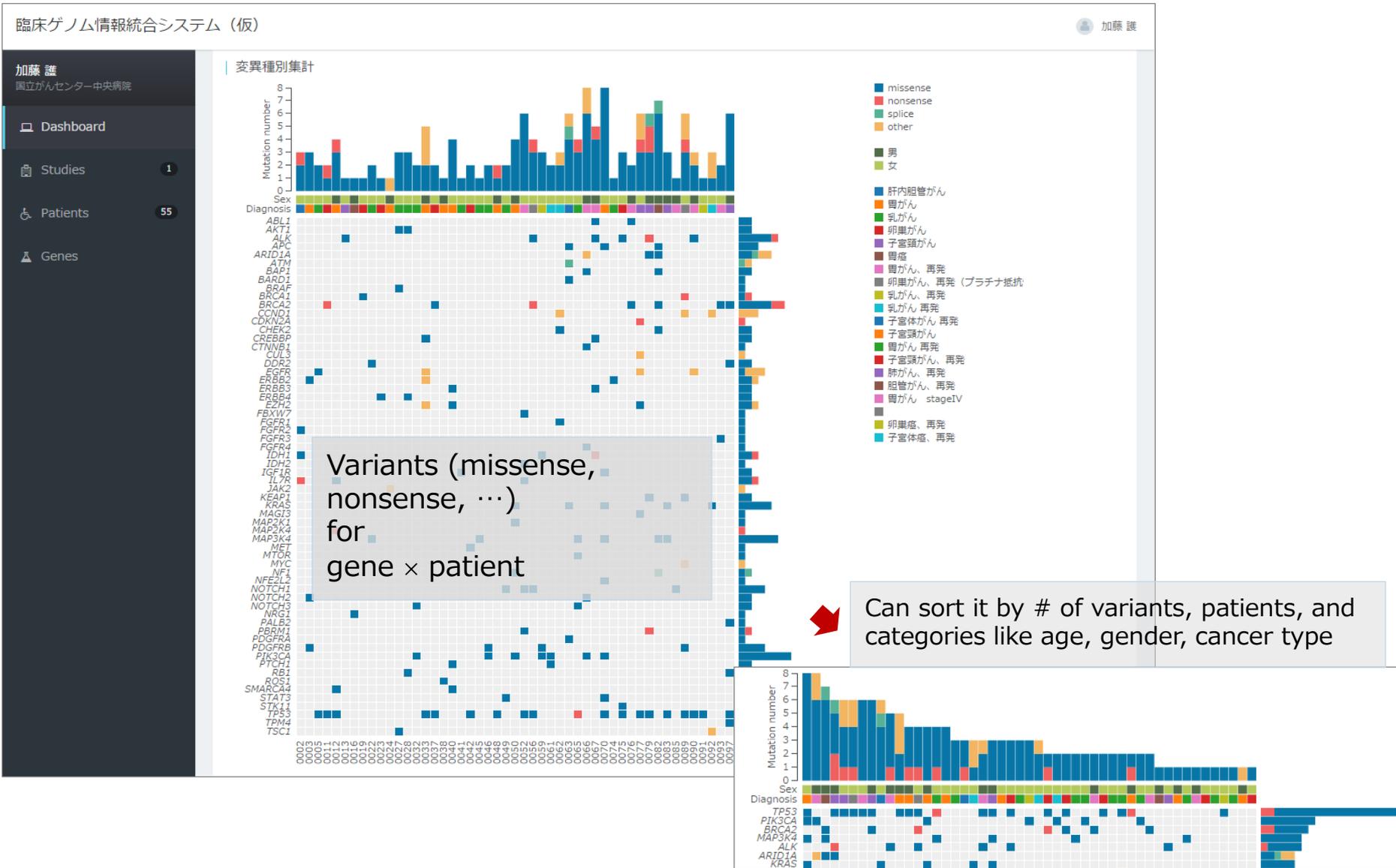
# Database for called variants and clinical information

## cisVids system – Clinical Sequencing Visual Data-Summarization system

### Dashboard #1 – statistics



# Dashboard #2



# Patient list

臨床ゲノム情報統合システム (仮)

加藤 護  
国立がんセンター中央病院

Dashboard  
Studies 1  
Patients 55  
Genes

TOP-GEAR番号	患者実名	患者ID	匿名化患者番号	性別	臨床診断名	変異数	Mutated Genes
					肝内胆管がん	3	FGFR2, IDH1, IL
					胃がん	3	ERBB2, NOTCH2
					乳がん	2	EGFR, TP53
					卵巣がん	2	BRCA2, TP53
					胃がん	4	IL7R, MAP2K4, S
					子宮頸がん	1	ALK
					胃癌	1	NRG1
					卵巣がん	1	BRCA1
					乳がん	2	DDR2, MAP3K4
					卵巣がん	1	ERBB2
					胃がん	1	JAK2
					乳がん	3	AKT1, BRAF, TSC
					乳がん	3	AKT1, ERBB4, R
					乳がん	2	NOTCH3, PIK3C
					胃がん	5	CREBBP, EGFR, I
					卵巣がん	2	BRCA2, TP53
					胃がん	1	ROS1
					胃がん	4	ERBB3, EZH2, P
					乳がん	1	IGF1R
					卵巣がん	2	MET, TP53
					乳がん	1	MAP3K4

To patient details by click

To gene-based info. by click

34

# Gene-based information

臨床シーケンス医療情報システム

Link to COSMIC

NOTCH1

UniProtKB

P46531: Neurogenic locus notch homolog protein 1

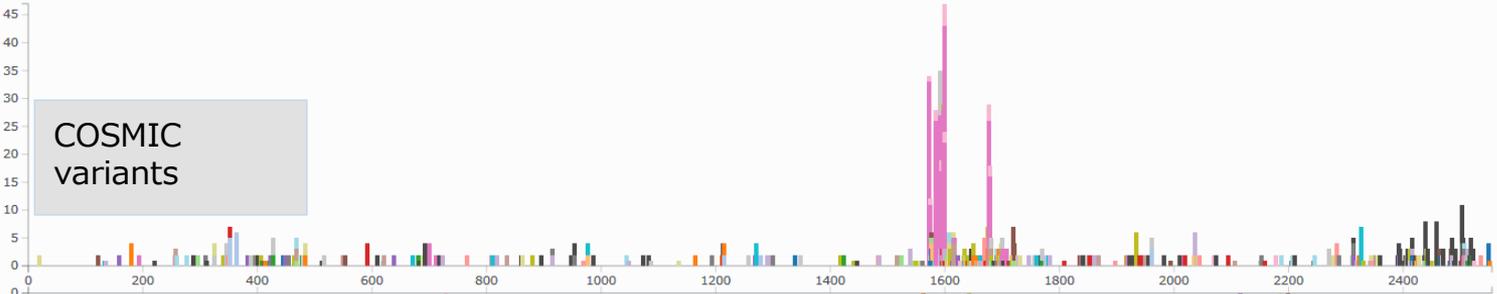
Link to UniProt

Gene function

Function: Functions as a receptor for membrane-bound ligands Jagged1, Jagged2 and Delta1 to regulate cell-fate determination. Upon ligand activation through the released notch intracellular domain (NICD) it forms a transcriptional activator complex with RBP1/RBPSUH and activates genes of the enhancer of split locus. Affects the implementation of differentiation, proliferation and apoptotic programs. Involved in angiogenesis; negatively regulates endothelial cell proliferation and migration and angiogenic sprouting. Involved in the maturation of both CD4+ and CD8+ cells in the thymus. Important for follicular differentiation and possibly cell fate selection within the follicle. During cerebellar development, functions as a receptor for neuronal DNER and is involved in the differentiation of Bergmann glia. Represses neuronal and myogenic differentiation. May play an essential role in postimplantation development, probably in some aspect of cell specification and/or differentiation. May be involved in mesoderm development, somite formation and neurogenesis. May enhance HIF1A function by sequestering HIF1AN away from HIF1A. Required for the THBS4 function in regulating protective astrogenesis from the subventricular zone (SVZ) niche after injury. Involved in determination of left/right symmetry by modulating the balance between motile and immotile (sensory) cilia at the left-right organiser (LRO).

Amino acid mutations of patients and COSMIC (v69)

Variant cluster plot



COSMIC variants

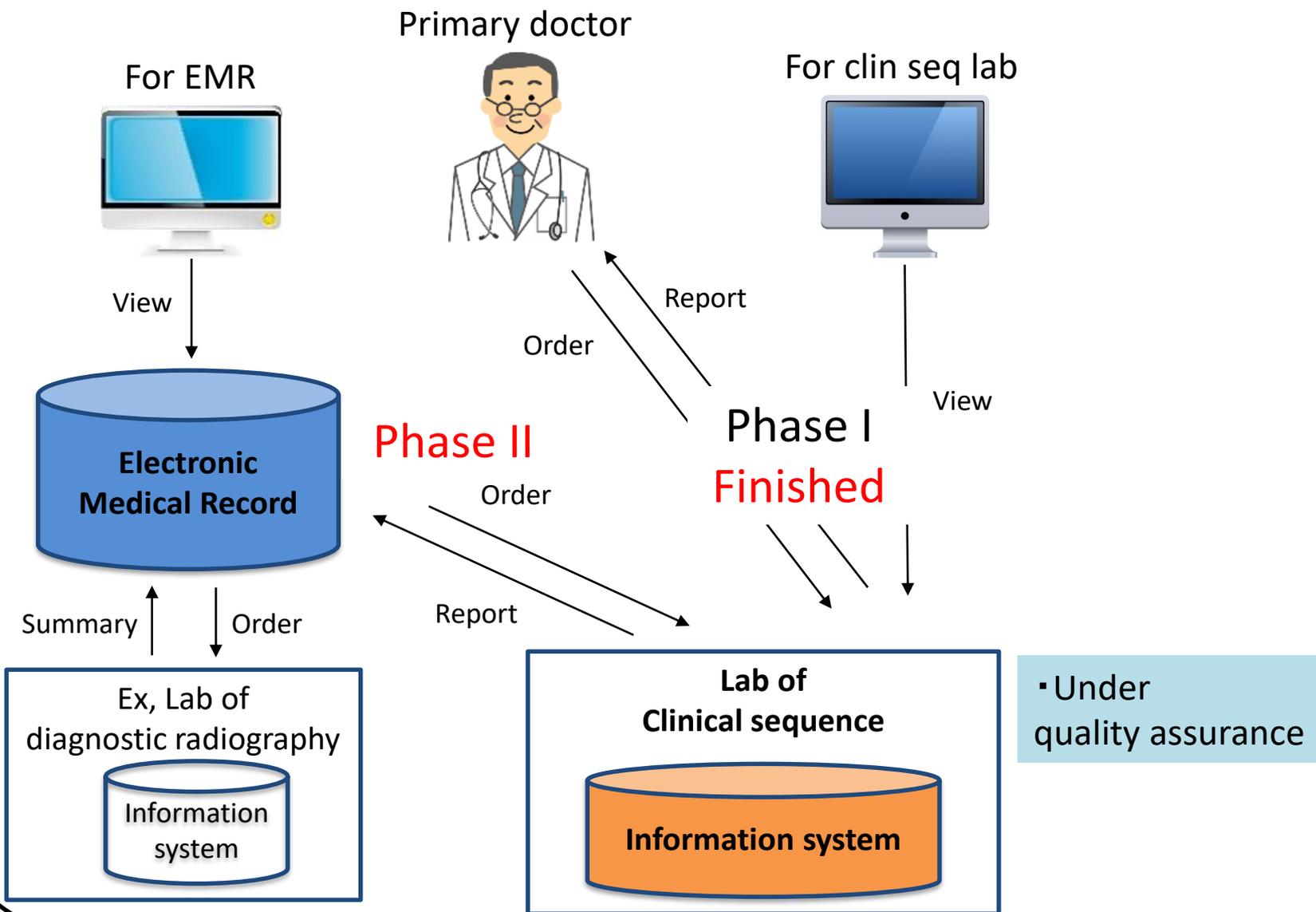
Our clin seq variants

Zooming in



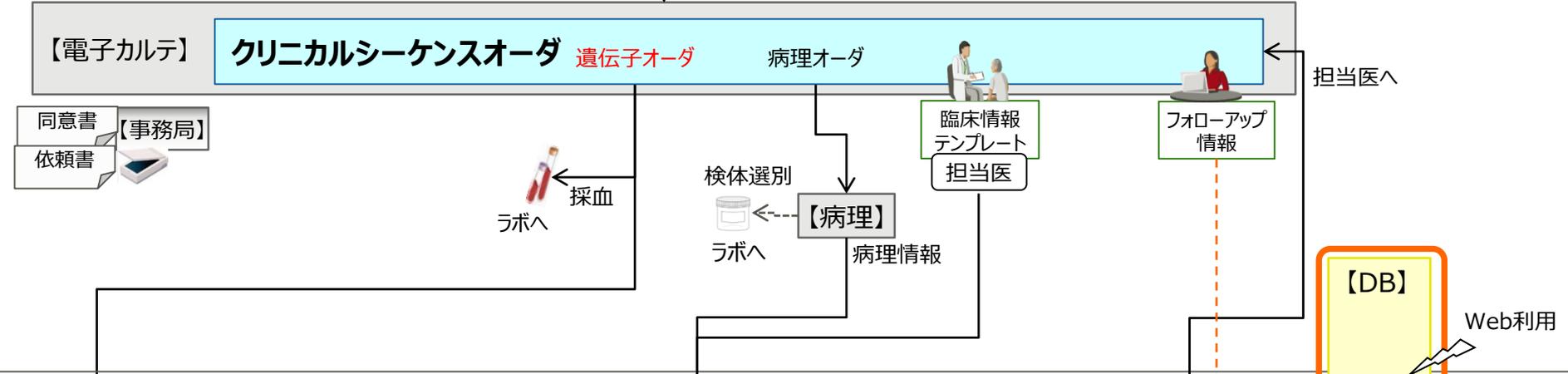
# Connection with Hospital

# Information flow in Hospital

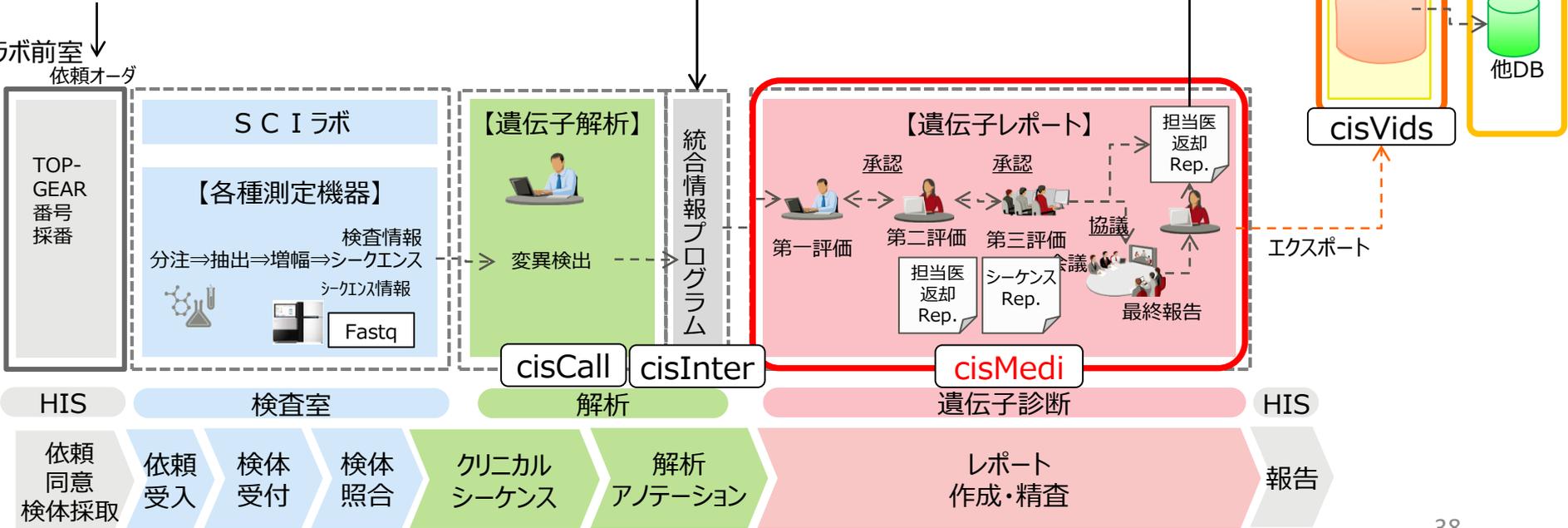


# 臨床シーケンスフロー 全体図

## 臨床領域



## 遺伝子検査部門



## Clinical Sequencing Medical Information system

- For the expert panel (tumor board) - especially for simplified expert panel
- To electronically finalize reports and pass the information into EMR

レポート編集 - Internet Explorer

### Sequencing Report

一次確認 > 二次確認 > 簡易EP > ExpertPanel > 担当医報告

保存/回送 閉じる

詳細レポート 担当医返却レポート 改版履歴

ワークフロー設定

- 患者情報
- 検体情報
- 正常組織検体情報
- シーケンス解析情報
- 正常組織シーケンス解析情報
- データ解析情報
- 遺伝子変異情報

1. ENO1 (p.L432S) nonsynonymous SNV
2. BRAF (p.R178G) nonsynonymous SNV
3. PTEN (p.M1R) nonsynonymous SNV
4. MAP2K1 (p.Y130C) nonsynonymous SNV
5. CREBBP (p.A2265V) nonsynonymous SNV
6. CREBBP (p.T244M) nonsynonymous SNV
7. BRCA1 (p.P871L) nonsynonymous SNV
8. ERBB2 amplification
9. NRG1|AKT3 fusion
10. EGFR|AKT3 fusion

患者情報	
診断名	胃がん
患者ID	ABC001
TOP-GEAR番号	5001

検体情報	
病理ID	OC12-01058
腫瘍検体ID	TG5001T01
腫瘍細胞率 (%)	70%
担当病理医	病理医氏名
DNA調製日	2013/07/02
切り出しの有無	N
Qubit測定DNA量 (ug)	9.84
qPCR測定DNA量 (ug)	3.66
DNA品質 (qPCR/Qubit比)	0.37

正常組織検体情報	
遺伝子検査室ID	G05
正常検体ID	TG50001N01
担当検査医	病理医氏名
区分	血液
DNA調製日	2013/07/03
Qubit測定DNA量 (ug)	9.84

シーケンス解析情報	
パネル	NCC oncopanel v4
試薬	SureSelect
使用DNA量 (ug)	1.0
シーケンサー	MiSeq
シーケンサーラン日	2013/05/15
シーケンサーラン担当者	ラン担当者氏名





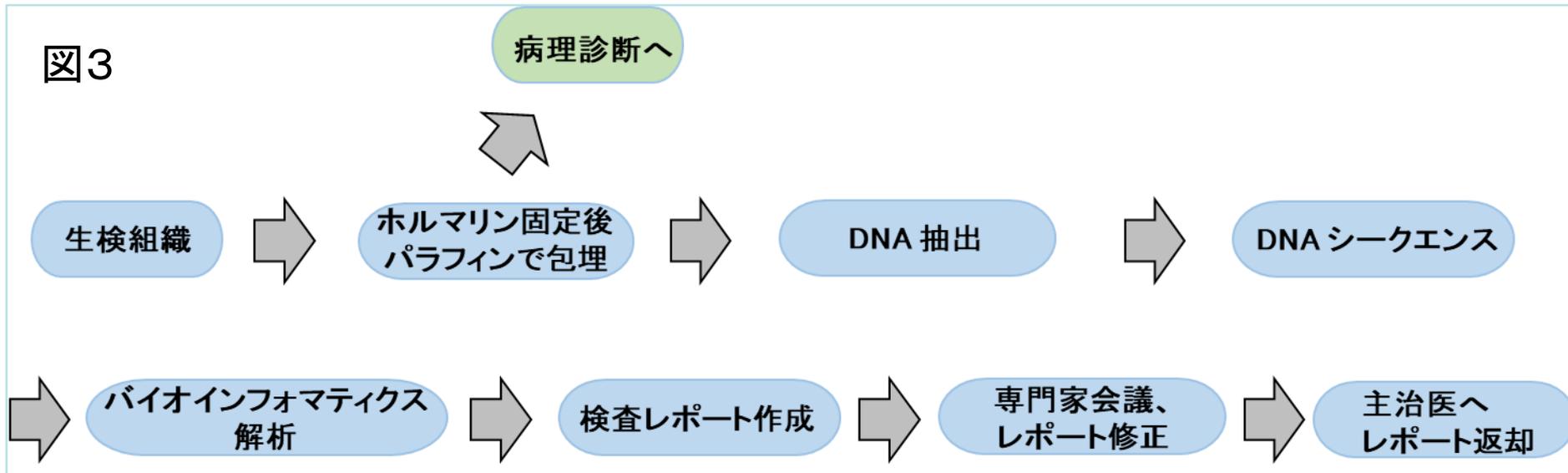
# 情報解析パイプラインの比較

	Foundation Medicine Frampton et al, 2013	MSK-IMPACT Zehir et al, 2017	TOP-GEAR 1 Tanabe et al, 2016; Kato et al, 2018
実施主体	Foundation Medicine 社	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	国立がん研究センター
アライメント	BWA	BWA (MEM)	BWA
SNV/indel検出	COSMIC等のデータベースからの事前分布と、多項分布モデルによるベイズ推定。(少なくとも) 4つのフィルター。Indelに関しては、局所アセンブルによる検出も。その後、上の4つ+3つ程度のフィルター。	Mutect[9], Pindel[10], Somatic Indel Detectorのコール和集合に対し、フィルター(詳細不明)をかける	cisMuton: フィッシャー正確確率検定、位置相関エラーを排除する10個の統計的フィルター
CNA検出	ASCAT[6]に似たアルゴリズム。正規分布でlogRとBAFをモデル化し、Gibbs サンプリングでパラメータ推定。	不明 (インハウス・プログラム)	cisCton: ノンパラメトリック検定によるcircular binary segmentation、abortionフィルター、ブート・ストラッピング検定によるCNA判定
Fusion (rearrangement)検出	異なる場所にマップされるペアエンド・リードを利用して検出。サポートリードの数やマッピングの質によってフィルター。	Delly[11]	cisFusion: BWA SWのシングルエンド・リードに対するローカル・アライメントを利用した判定。ペアエンドによる検出で補強。FFPE試料の不安定性を反映した指標によるフィルター。
レポーティング	不明	MPath (を經由)	cisInter
知識ベース	不明	OncoKB	EPDB (Expert Panel DataBase)
結果蓄積データベース	不明	cBioPortal	cisVids
臨床試験との電子的接続	不明	機関内臨床試験データベースDarwinと接続	無し

(加藤、「ゲノム医療のバイオインフォマティクス・パイプライン」、実験医学、2018)

# 臨床シーケンスの実際

# 臨床シーケンスの流れ



(加藤、「がんのプレジジョン・メディシン」、アンチ・エイジング医学、2017)

DNA 抽出



シーケンス  
(MiSeq)



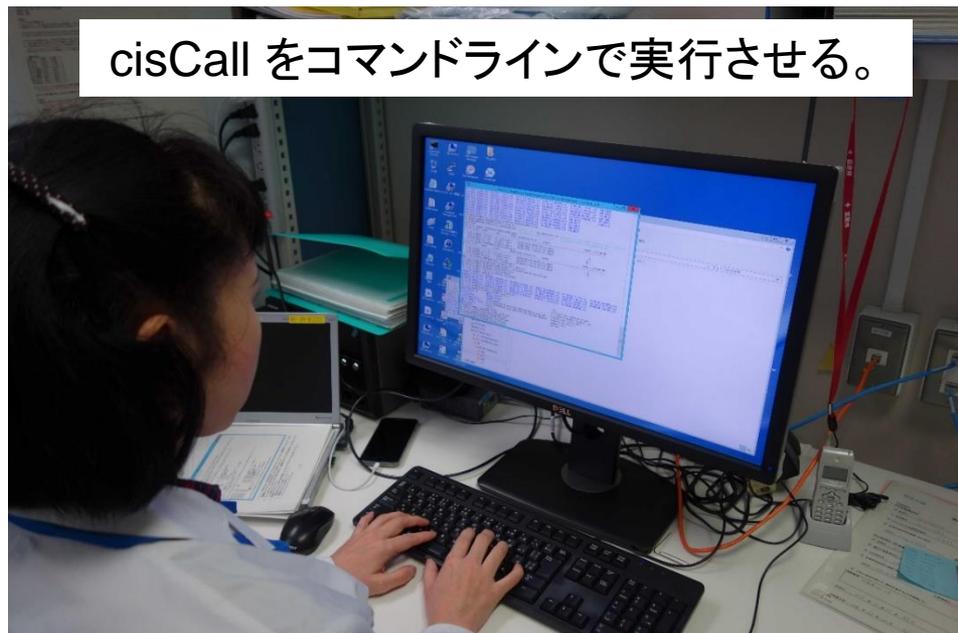
シーケンス  
(NextSeq)



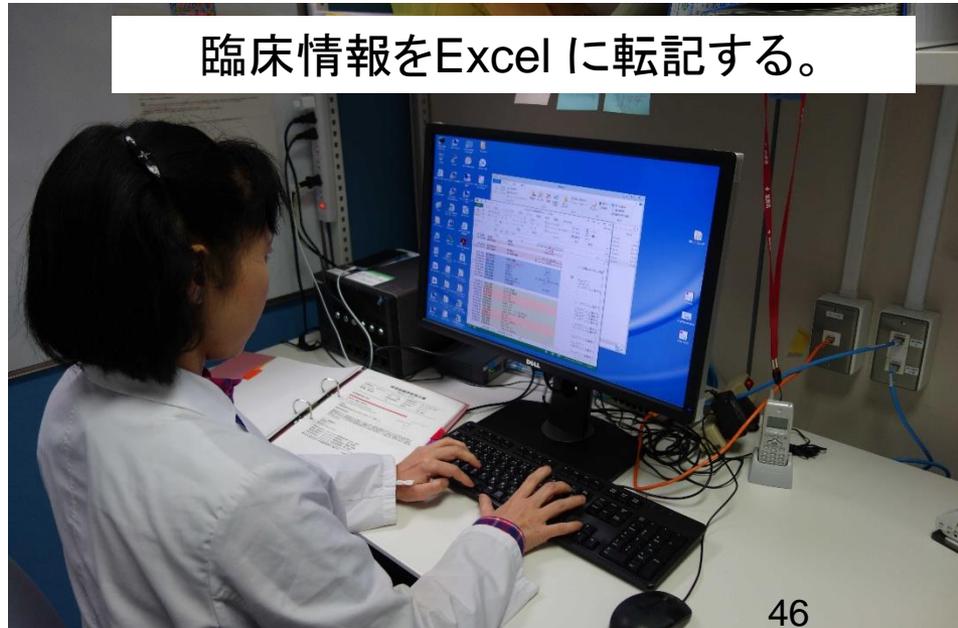
配列データがサーバに送られる。

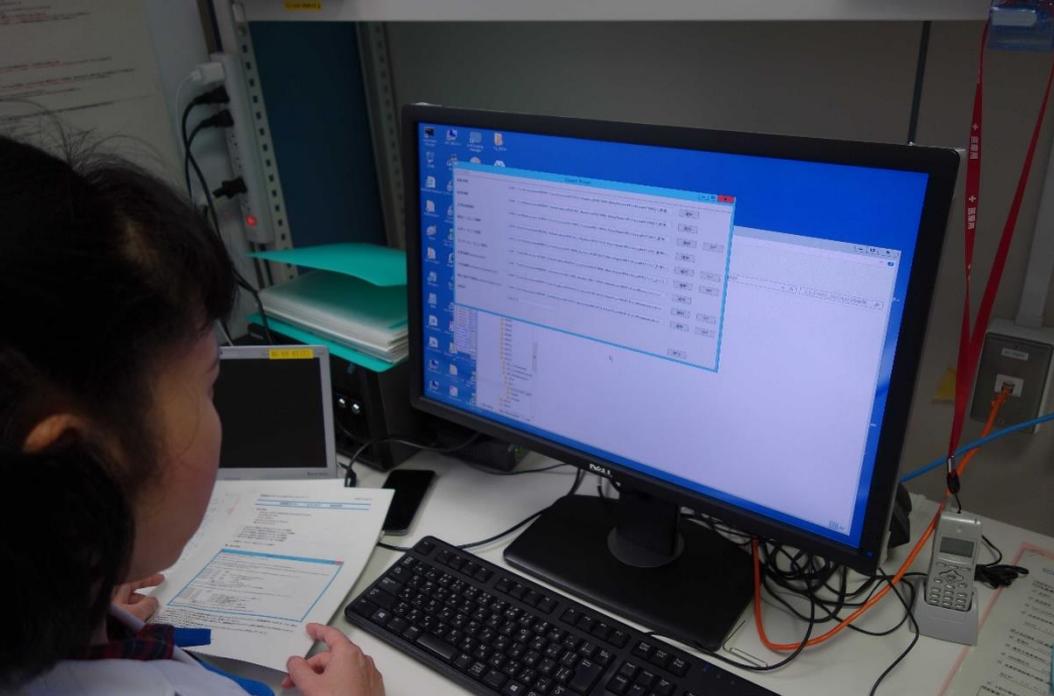


cisCall をコマンドラインで実行させる。



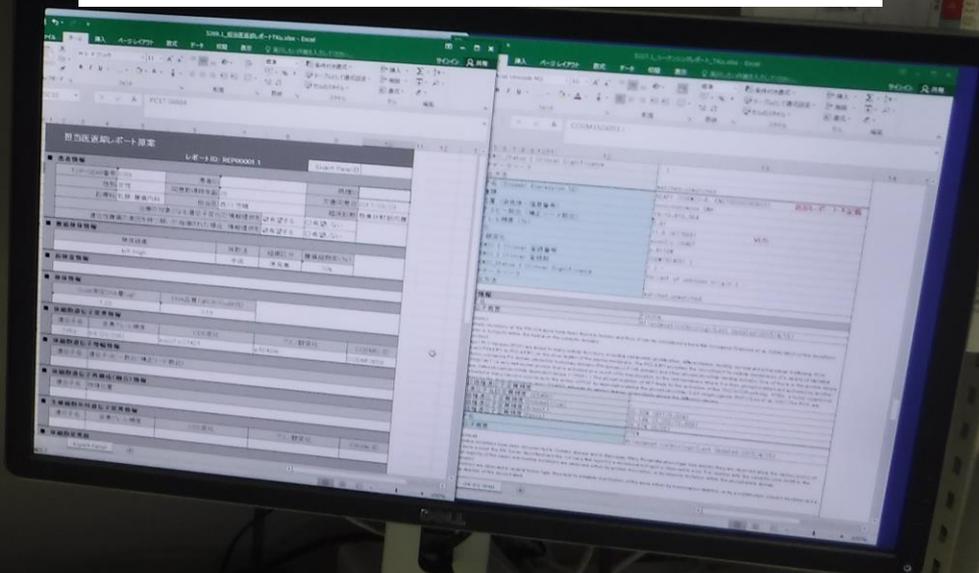
臨床情報をExcelに転記する。



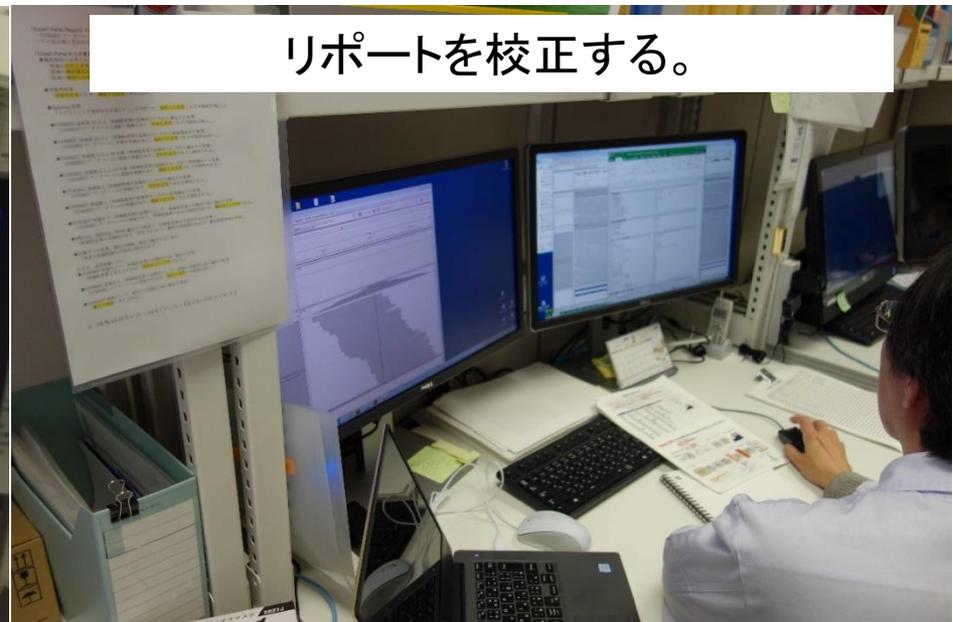


変異情報ファイル(cisCall 出力)  
と  
臨床情報ファイル(Excel)  
の場所(path)を指定して  
cisInter (Java GUI)  
を実行する。

実行の結果、  
2種類のレポートが自動生成される。



レポートを校正する。

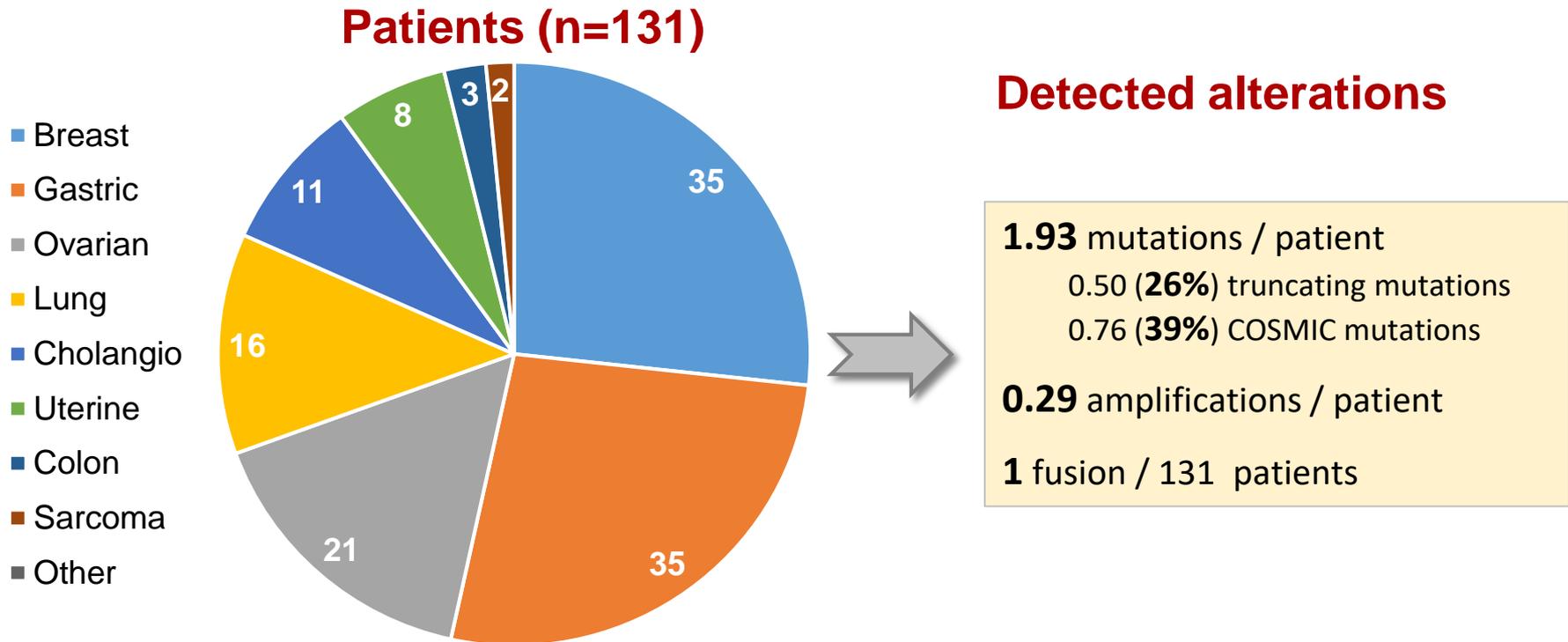


# エキスパートパネル (Tumor Board)



# Census

# TOP-GEAR 1 研究に登録された症例と検出された遺伝子異常



(Tanabe et al, Mol. Cancer, 2016)

# Breakdown of actionable alterations

Altered genes                      Patients                      Candidate drugs                      Trials in NCC?

**Activating mutations (COSMIC DB-registered):**

<i>PIK3CA</i>	15	PI3K inhibitor, AKT inhibitor	Yes
<i>AKT1</i>	2	AKT inhibitor	Yes
<i>ERBB2</i>	2	HER2 inhibitor	No
<i>PDGFRB</i>	2	PDGFR inhibitor	No
<i>DDR2</i>	1	DDR2 inhibitor	No
<i>ERBB3</i>	1	ERBB inhibitor	No
<i>FGFR2</i>	1	FGFR inhibitor	Yes
<i>MAP2K1</i>	1	MEK inhibitor	No

**Inactivating mutations (3' truncation) :**

<i>BRCA2</i>	9	PARP inhibitor	Yes
<i>CDKN2A</i>	4	CDK4/6 inhibitor	Yes
<i>BRCA1</i>	3	PARP inhibitor	Yes
<i>NF1</i>	3	MEK inhibitor	No
<i>PTCH1</i>	2	Hedgehog inhibitor	No
<i>TSC1</i>	2	mTOR inhibitor	No

**Amplifications :**

<i>CCND1</i>	12	CDK4/6 inhibitor	Yes
<i>ERBB2</i>	10	HER2 inhibitor, HER2 antibody	No
<i>EGFR</i>	3	EGFR inhibitor, EGFR antibody	No
<i>MDM2</i>	2	MDM2 inhibitor	Yes
<i>FGFR1</i>	2	FGFR inhibitor, FGFR antibody	Yes



**≥1 in 59 of 131 (45%) patients**

(Tanabe et al, Mol. Cancer, 2016)

# Entry into clinical trials of phase I

Patients with actionable alteration: **59/131 (45%)**

Potentially matched patients: **31/131 (24%)**

Entry to phase 1 trials: **28/131 (21%)**

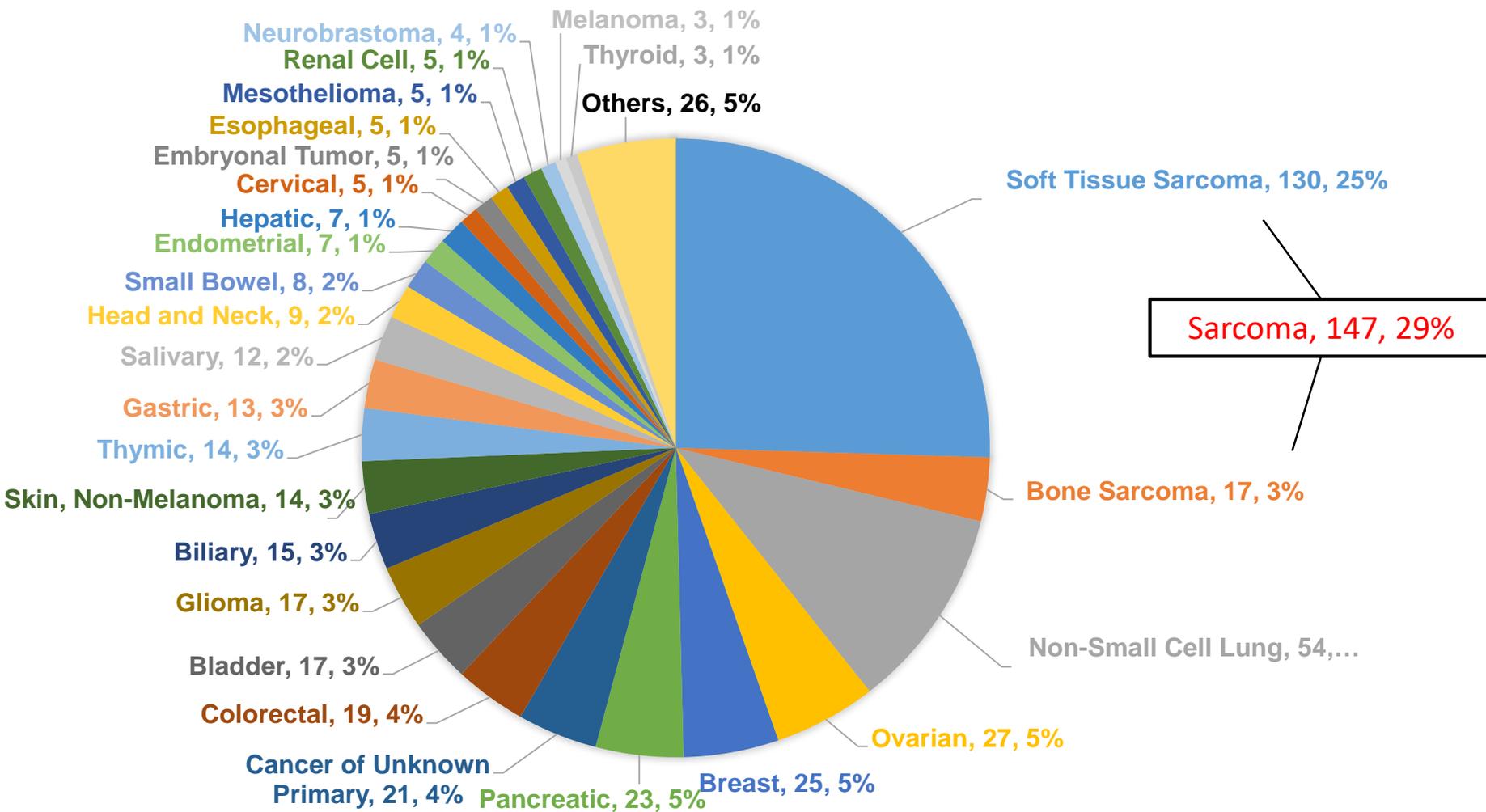
Entry to matched phase 1 trials: **11/131 (8%)**

BRCA1/2	4 cases	PARP inhibitor
PIK3CA	3 cases	PI3K inhibitor, AKT inhibitor
AKT1	1 case	AKT inhibitor
FGFR2	1 case	FGFR inhibitor

Objective response: **3/9 (33%)**

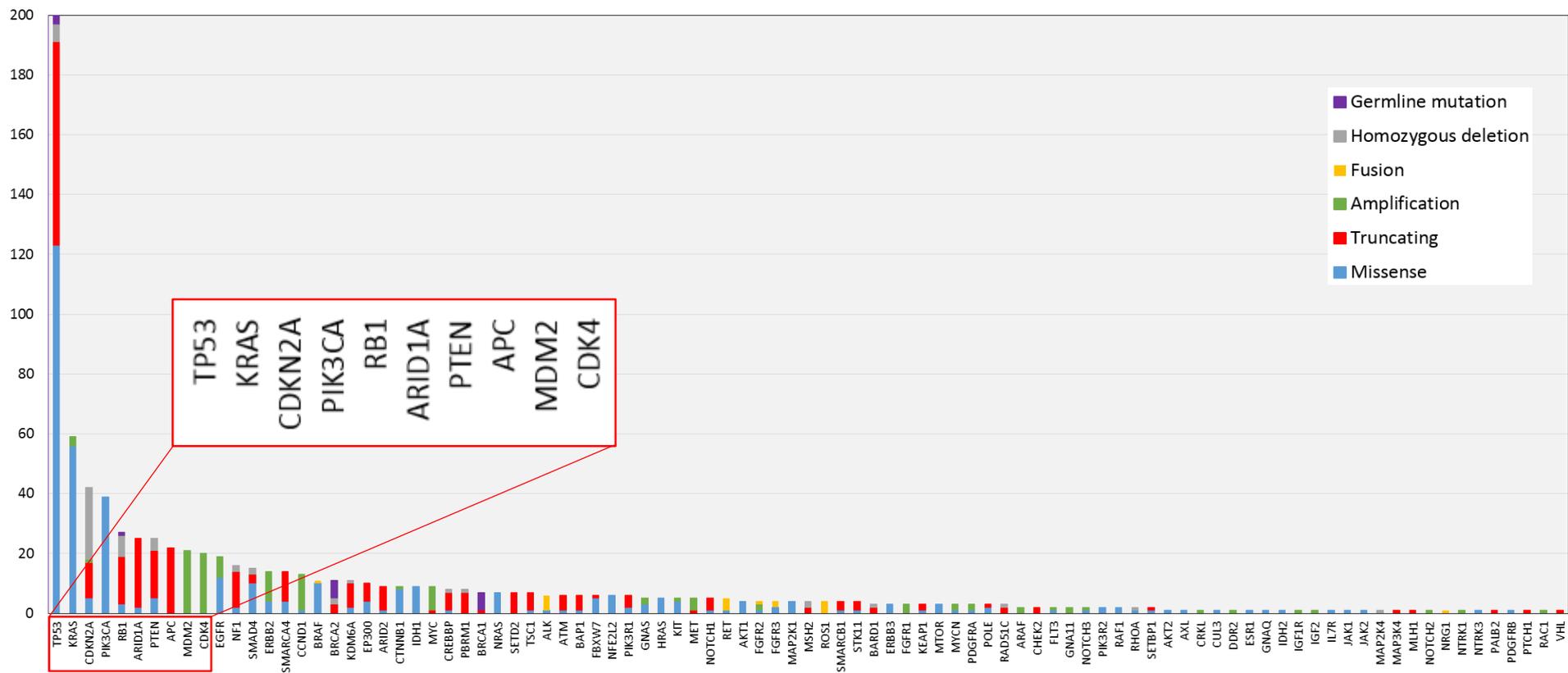
# Top-Gear 2

## Tumor type distribution of 509 analyzed cases



Age: median, 53 y.o.  
(range, 2-86 y.o.)

# Summary of gene aberrations in 509 cases

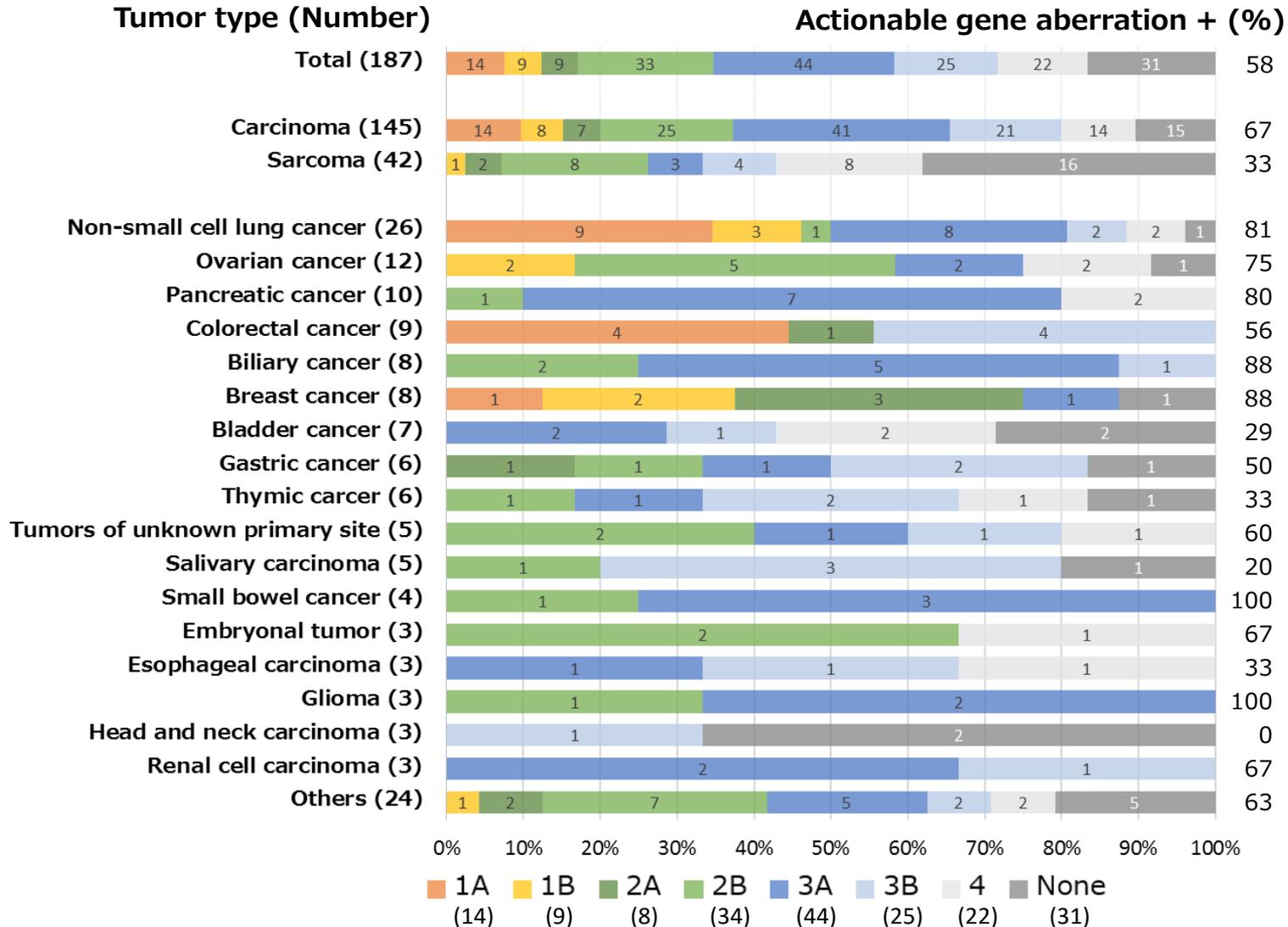


862 gene aberrations reported as pathogenic in Expert Panel Reports

➔ 1.69 gene aberrations / case

# Actionable gene aberrations in first 187 cases

109 (58.2%) cases harbored at least one actionable (1A to 3A) gene aberration



# Patients who received gene aberration-matched therapies

No.	Cancer type	Age	Rare cancer	Actionable gene aberration	Drug	Drug type
1	Ovarian cancer	37	y	<i>KRAS</i> mutation	Pan-RAF inhibitor	Investigational drug
2	Colorectal cancer	69		<i>KRAS</i> mutation	Pan-RAF inhibitor	Investigational drug
3	Colorectal cancer	44		<i>BRAF</i> mutation	Pan-RAF inhibitor	Investigational drug
4	Pancreatic cancer	47		<i>KRAS</i> mutation	Pan-RAF inhibitor	Investigational drug
5	Pancreatic cancer	58		<i>KRAS</i> mutation	ERK inhibitor	Investigational drug
6	Esophageal carcinoma	61		<i>FGFR2</i> amplification	FGFR2 inhibitor	Investigational drug
7	Soft tissue sarcoma	28	y	<i>MDM2</i> amplification	HDM2 inhibitor	Investigational drug
8	Soft tissue sarcoma	54	y	<i>MDM2</i> amplification	HDM2 inhibitor	Investigational drug
9	Non-small cell lung cancer	67		Tumor mutation burden high	Immunocheckpoint inhibitor	Investigational drug
10	Non-small cell lung cancer	42		Tumor mutation burden high	Immunocheckpoint inhibitor	Investigational drug
11	Non-small cell lung cancer	67		<i>RET</i> fusion	Alectinib	Investigational drug
12	Breast cancer	35		<i>HER2</i> amplification	HER2 ADC	Investigational drug
13	Biliary cancer	68		<i>HER2</i> amplification	HER2 ADC	Investigational drug
14	Tumors of unknown primary site	65	y	<i>PIK3CA</i> mutation	TORC1/2 inhibitor	Investigational drug
15	Apocrine adenocarcinoma	70	y	<i>FGFR2</i> fusion	FGFR inhibitor	Investigational drug
16	Inflammatory myofibroblastic tumor	51	y	<i>ALK</i> fusion	Alectinib	Off-label use
17	Mastocytoma	39	y	<i>KIT</i> mutation	Imatinib	Off-label use
18	Non-Small cell lung cancer	36		<i>RET</i> fusion	Lenvatinib	Off-label use
19	Histiocytic sarcoma	18	y	<i>MAP2K1</i> mutation	Trametinib	Off-label use
20	Non-small cell lung cancer	46		<i>ALK</i> fusion	Alectinib	Approved drug
21	Non-small cell lung cancer	51		<i>EGFR</i> mutation (exon 20 ins)	Afatinib	Approved drug
22	Non-small cell lung cancer	54		<i>EGFR</i> mutation (exon 19 del)	Afatinib	Approved drug
23	Non-small cell lung cancer	64		<i>EGFR</i> mutation (exon 19 del)	Gefitinib	Approved drug
24	Non-small cell lung cancer	35		<i>ROS1</i> fusion	Crizotinib	Approved drug
25	Melanoma	60	y	Tumor mutation burden high	Nivolumab	Approved drug



25/187 (13.7%) cases received gene aberration-matched therapies

# Milestones

Since 2012

# Nov. 2015

# Jan. 2016

プレスリリース

ホーム > プレスリリース > 国際基準に準拠した遺伝子検査室を院内開設

ゲノム医療実現を目指した「TOP-GEAR(トッパ-ギア)プロジェクト」

## 国際基準に準拠した遺伝子検査室を院内開設

### 網羅的遺伝子診断を患者さんの治療選択に導入

2015年11月13日

国立研究開発法人国立がん研究センター

[in English](#)

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:堀田知光、所在地:東京都中央区、略称:国がん)は、これまで研究や医薬品の開発段階でしか行われていなかった次世代シーケンサー(ネクストジェネレーション・シーケンサー;NGSとも呼称)を用いた網羅的遺伝子検査を日常診療に導入するため、国際基準に準拠した検査室を中央病院(院長:荒井保明)内に開設しました。同検査室の稼働に伴い、がん患者さんの遺伝子情報を直接治療選択に役立てるための臨床研究「TOP-GEARプロジェクト」第二弾(TOPICS-2試験)を2016年1月より開始し、遺伝子情報に基づくがん診療の確立を目指します。

## 1. 背景

現在、日常診療で行われている遺伝子検査は、特定の薬剤の効果や副作用に関連する特定の遺伝子を調べるもの(コンパニオン診断と呼ばれる)

プレスリリース

ホーム > プレスリリース > 中央病院「遺伝子診療部門」開設

## 中央病院「遺伝子診療部門」開設

全診療科のゲノム診療をサポート、日常診療に本格導入

2016年1月12日

国立研究開発法人国立がん研究センター

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:堀田知光、東京都中央区、略称:国がん)は、がん診療に網羅的な遺伝子診断に基づく診療を本格導入するため、中央病院(病院長:荒井保明)に「遺伝子診療部門」を開設いたしました。

## ゲノム診療の現状

ゲノム診療は大きく分けて、遺伝的にがんになりやすい方への「個別化予防」と、個々のがん患者さんの遺伝子異常に基づく「個別化治療」があります。

「個別化予防」としてのゲノム診療は、これまで当院でも遺伝相談外来で行ってまいりました。反面、「個別化治療」としてのゲノム診療には、検査の品質管理、遺伝子解析情報の臨床的意義付け、患者さんへの伝達方法、情報の取り扱いなど様々な課題が残っており、世界的にも日常診療への本格導入が進んでいません。一方、遺伝子解析技術が進歩し、治療標的となるがんの遺伝子異常も次々と明らかになっており、「個別化治療」としてのゲノム診療を日常診療に導入することが喫緊の課題となっています。

## 中央病院の取り組み

中央病院では、1998年より遺伝相談外来を設置し遺伝性のがんについての相談、遺伝子検査、早期発見等の診療支援、臨床試験への協力などを行ってまいりました。2013年からは個々の患者さんの治療選択における網羅的遺伝子検査の有用性を検証する臨床研究「TOP-GEAR(トッパ-ギア)プロジェクト」を開始し、2015年末には十分な精度管理が担保された網羅的遺伝子検査室を院内に設置、「個別化治療」としてのゲノム診療を開始するための体制整備を進めてまいりました。

「遺伝子診療部門」は、中央病院や研究所など各部門のゲノム診療や研究に関わるメンバーで構成され、専門家チームによる最終診断、解析結果レポートの作成、診療コンサルテーション、遺伝相談外来併診など、中央病院の全診療科をサポートします。同部門の開設により、ゲノム診療を日常診療に本格導入する体制が整いました。

# 2017年 厚生労働省：先駆け審査指定制度

- 「先駆け審査指定制度」とは、世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化すべく、世界に先駆けて開発され、早期の開発段階で有効性が見込まれる医薬品、医療機器等を指定し、各種支援\*による早期の実用化を目指すものです。今回、このうち 医療機器3品目、体外診断用医薬品1品目、再生医療等製品3品目を指定します。

## 体外診断用医薬品・医療機器の指定品目

品目名	品目概要	指定理由
1 <b>がん関連遺伝子パネル検査システム</b>	固形がん患者の腫瘍組織中の DNA における遺伝子の異常(変異、増幅又は融合)の一括検出を目的とした、 <b>DNA シークエンサー診断システム (DNA シークエンサー、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラム)</b> である。複数の遺伝子異常を一括検出することにより、がん患者の遺伝子異常プロファイリングを行い、診療方針決定の補助に用いる。 本システムは、 <b>国立がん研究センターにおいて開発した NCC オンコパネルを元に</b> 、同センターと共同でシスメックス(株)が開発を行っている。	(1) がん関連遺伝子の変異・増幅・融合を網羅的に検査する DNA シークエンサー診断システムであり、がん関連遺伝子の網羅的な測定を目的とした製品は、本邦ではこれまでに承認したものがない。 (2) 固形がんは、生命に重大な影響を及ぼす重篤な疾患である。 (3) 本システムによる遺伝子異常の一括検査は、組織採取による患者負担を大きく軽減させるとともに、遺伝子異常のプロファイリングを行うことにより、個々の患者に対する最適な診療方針の決定に資すると考えられる。 (4) 今後、がん関連遺伝子異常プロファイリングの有用性(がん診療方針決定の補助)を裏付けるために必要な試験を行い、世界に先駆けて日本で承認申請予定。

# 2018年 先進医療認定

中央病院について

診療科案内

受診・相談案内

共通部

[トップページ](#) > 中央病院におけるゲノム医療

## 中央病院におけるゲノム医療

▶ 先進医療Bでの遺伝子検査

「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研

▶ 網羅的遺伝子検査の院内臨床研究

「TOP-GEAR (トップギア) プロジェクト」

▶ 希少がんの研究開発・ゲノム医療を産学共同で推進

「MASTER KEY プロジェクト」

先 - 2  
30.3.8

別紙 2

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山口 俊晴 技術専門委員:

### 先進技術としての適格性

先進医療の名称	個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。  <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 本技術の有用性と限界が正確に被験者に伝わることを確認する必要がある。また、個人情報適切に管理できたかも厳重にチェックしたうえで、保険収載されるべきである。

Future

# Big data on cancer

- ICGC pan-cancer project
- ICGC ARGO



Home Cancer Genome Projects Committees and Working Groups Pol

ICGC Cancer Genome Projects  
Committed projects to date: [78](#)

Sort by:

Biliary Tract Cancer Japan	Biliary Tract Cancer Singapore	Bladder Cancer China
Bladder Cancer United States	Blood Cancer China	Blood Cancer Singapore
Blood Cancer South Korea	Blood Cancer United States	Blood Cancer United States
Bone Cancer France	Bone Cancer United Kingdom	Brain Cancer Canada
Brain Cancer China	Brain Cancer United States	Brain Cancer United States
Breast Cancer China	Breast Cancer European Union / United Kingdom	Breast Cancer France

- 88 project teams
- 50 cancer types
- 25,000 tumor genomes

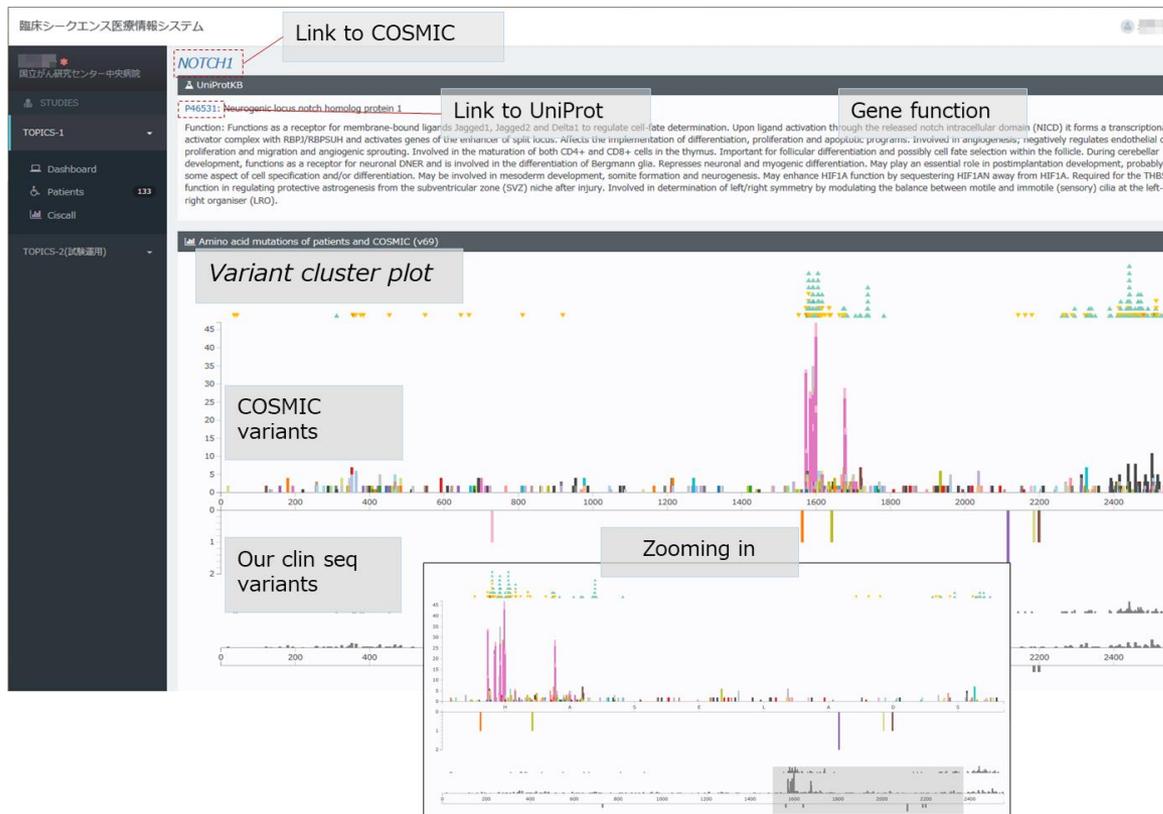
Breast Cancer Mexico	Breast Cancer South Korea	Breast Cancer South Korea
Breast Cancer United Kingdom	Breast Cancer United States	Cervical Cancer United States
Chronic Lymphocytic Leukemia Spain	Chronic Myeloid Disorders United Kingdom	Colon Cancer United States
Colorectal Cancer China	Endometrial Cancer United States	Esophageal Cancer China
Esophageal Cancer United Kingdom	Eye Cancer France	Gastric Cancer China
Gastric Cancer Japan	Gastric Cancer United States	Head And Neck Cancer United States
Head and Neck Cancer Mexico	Head and Neck Cancer United States	Liver Cancer China
Liver Cancer France	Liver Cancer Japan	Liver Cancer United States
Lung Cancer China	Lung Cancer South Korea	Lung Cancer United States
Lung Cancer United States	Malignant Lymphoma Germany	Melanoma Brazil

Nasopharyngeal Cancer China	Non-Hodgkin Lymphoma Mexico	Oral Cancer India
Ovarian Cancer Australia	Ovarian Cancer China	Ovarian Cancer United States
Pancreatic Cancer Australia	Pancreatic Cancer Australia	Pancreatic Cancer Canada
Pancreatic Cancer China	Pancreatic Cancer United States	Pediatric Brain Tumors Germany
Pediatric solid tumor United States	Prostate Cancer Canada	Prostate Cancer China
Prostate Cancer France	Prostate Cancer Germany	Prostate Cancer United Kingdom
Prostate Cancer United States	Rare Pancreatic Tumors Italy	Rectal Cancer United States
Renal Cancer China	Renal Cancer European Union / France	Renal Cancer United States
Renal Cancer United States	Skin Cancer United States	Soft tissue cancer France
Thyroid Cancer China	Thyroid Cancer Saudi Arabia	Uterine Cancer France

Find more marker genes/variants using these data

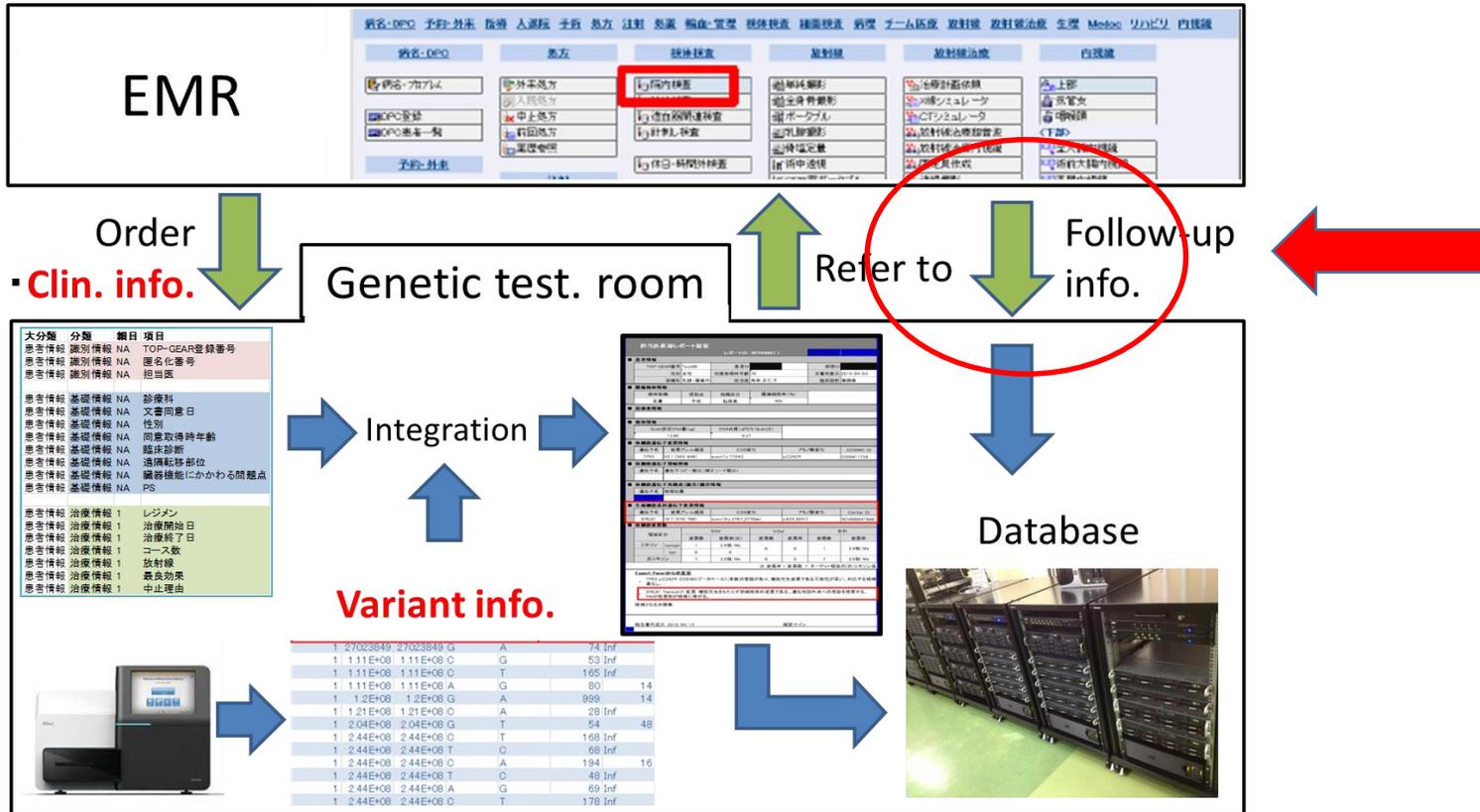
# DB and VUS (variant of unknown significance)

- Patients with actionable alterations: **59/131 (45%)** in TOPGEAR-1...  
➔ **VUS**
- DB: population frequencies of VUSs – clues to VUSs
  - Ethnicity difference



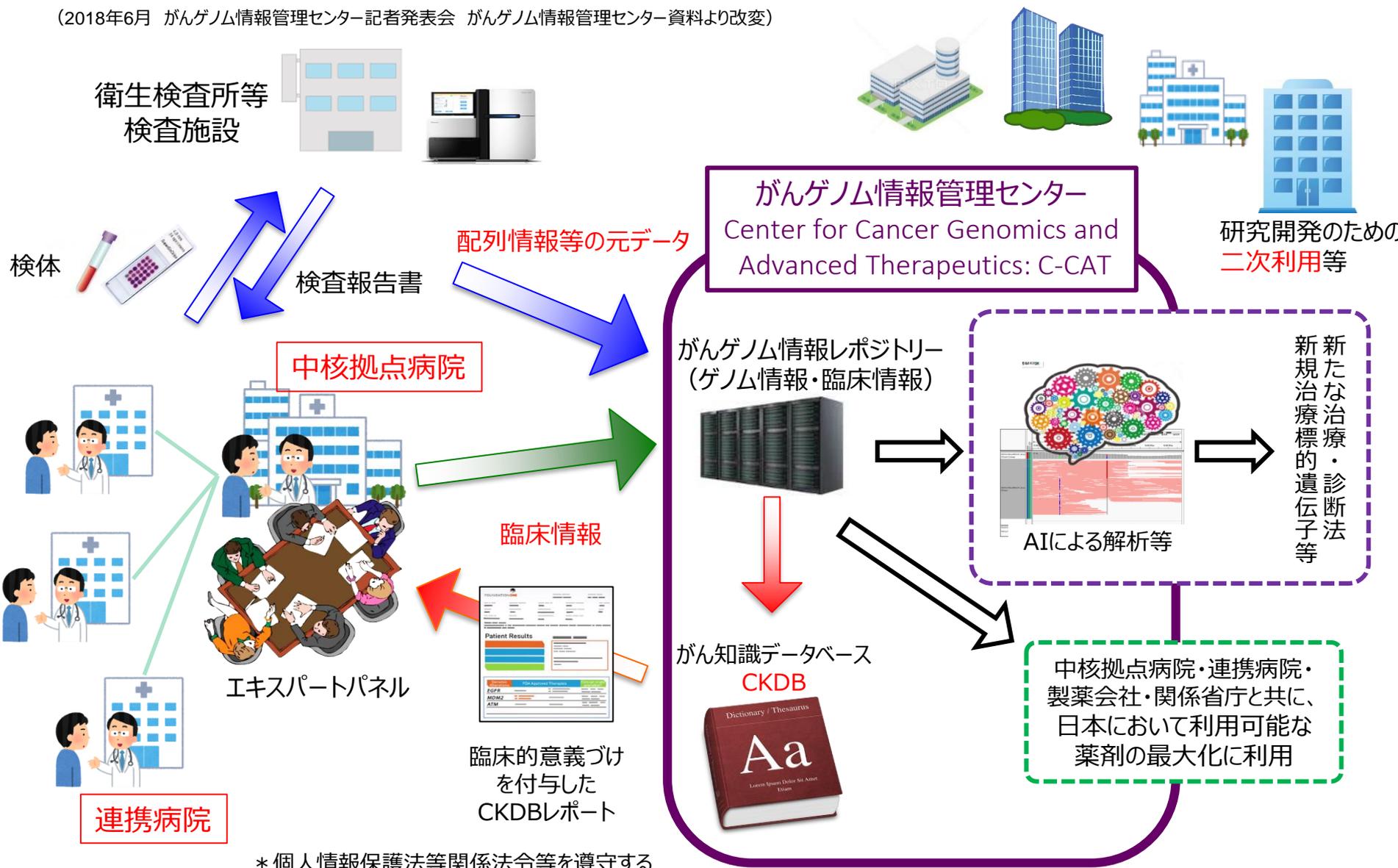
# To find associations with clinical features such as drug response

- Lack of systematic and continuous patient follow-up
- As hypothesis generation for prospective studies



# 2018年 がんゲノム医療 中核・連携体制、および C-CAT (がんゲノム情報管理センター)

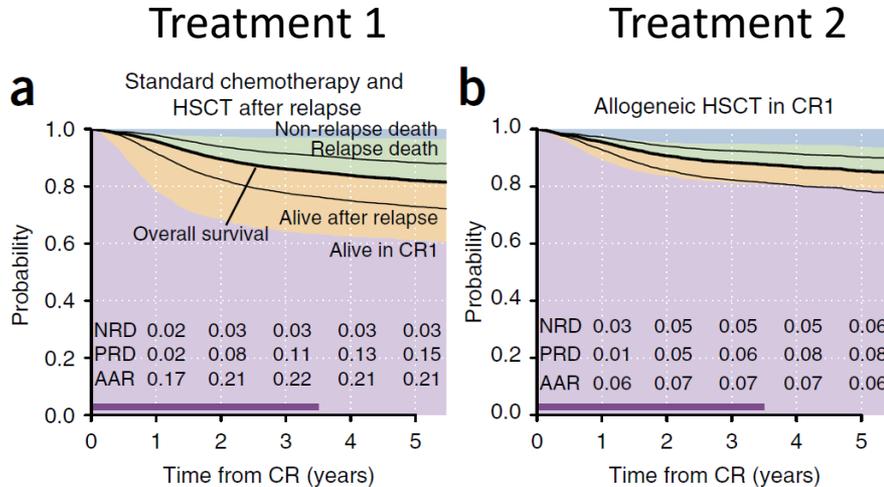
(2018年6月 がんゲノム情報管理センター記者発表会 がんゲノム情報管理センター資料より改変)



# がんゲノム医療で蓄積されるデータの プレシジョン・メディシンへの応用

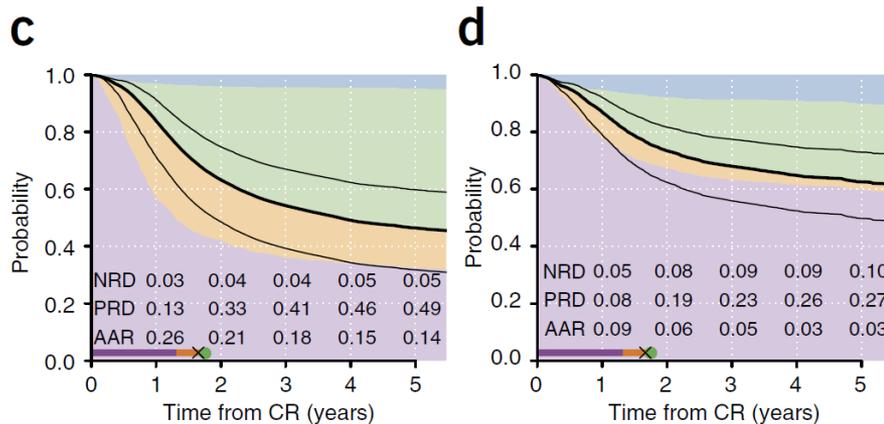
## Patient 1

29-year-old female  
t(8;21)  
ELN favorable



## Patient 2

49-year-old Male  
NK  
NPM1, DNMT3A, IDH1  
ELN favorable  
Allo HSCT in CR2



Actual status/treatment: █ Remission █ Relapse █ Patient alive during/after  
● Patient death after relapse  
× Allogeneic HSCT

- 1,540 acute myeloid leukemia
- 111-gene target sequencing
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT)
  - High treatment-related mortality
  - Decrease relapse though
- Used all 111 genes as variables
- Treatment is also variable
- Treatment is decided based on predicted survival curves

# Interpretation by AI

- IBM Watson (from IBM)



- Watson は、ウェブ上にあるすべてのPubMed アブストラクト 2500 万件以上を「読んで」といわれている。
- 右のように、ドライバー遺伝子および分子標的薬の提案をする。

## TOP-GEAR プロジェクトへの適用例

Drugs Identified Summary

Actionable Alterations	D/P	Approved for Lung Carcinoma	Investigational for Lung Carcinoma	Approved for Other Cancers, Off Label
BRCA2 R2336P	P			Olaparib(AZD-2281)
DDR2 I29V	D			Dasatinib Regorafenib

Molecular Profile Analysis

Gene		
RB1 S888T	Driver Score	0.701
	Mutation Score	0.701
	S888T	
	Evidence	[Brennan_MUT], [Lawrence_MUT], [Vogelstein_MUT], [CGC_MUT]
BRCA2 R2336P	Driver Score	0.65
	Mutation Score	0.65
	R2336P	rs28897743
	Evidence	[Vogelstein_MUT], [CGC_MUT]
DDR2 I29V	Driver Score	0.26
	Mutation Score	0.26

Evidence

Evidence	Description
Vogelstein_ONCOGENE	The gene was classified as an oncogene by Vogelstein et al. Science. 2013 Mar 29;339(6127).
Vogelstein_TSG	The gene was classified as a tumor suppressor gene by Vogelstein et al. Science. 2013 Mar 29;339(6127).
Vogelstein_MUT	The gene is a frequently mutated cancer gene according to Vogelstein et al. Science. 2013 Mar 29;339(6127).
Vogelstein_AMP	The gene was characterized as a cancer gene that is activated by amplification by Vogelstein et al. Science. 2013 Mar 29;339(6127).
Vogelstein_DEL	The gene was characterized as a gene whose deletion promotes cancer by Vogelstein et al. Science. 2013 Mar 29;339(6127).
Lawrence_MUT	The gene is a frequently mutated cancer gene according to Lawrence et al. Nature. 2014 Jan 23;505(7484):495-501.
CGC_AMP	The gene was characterized as a cancer gene that is activated by amplification by the COSMIC Gene Census ( <a href="http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/census">http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/census</a> ).
CGC_MUT	The gene is a frequently mutated cancer gene according to the COSMIC Gene Census ( <a href="http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/census">http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/census</a> ).
Barretina_AMP	The gene was characterized as a cancer gene that is activated by amplification by Barretina et al. Nature. 2012 Mar 28;483(7391):603-7.

# Summary 1

- The next-generation sequencer (NGS) revolutionized cancer genomics, leading to medical application called *clinical sequencing*
- Clinical sequencing or *genome medicine* is one form of *precision medicine*
- Essence of clinical sequencing is **multi-gene test for a repertoire of molecularly targeted drugs**
- Recently, immune checkpoint therapy such as **Nivolumab (Opdivo)** is included in the repertoire
- National Cancer Center Tokyo Japan has started a clinical sequencing project – **TOPGEAR Project – since 2012**
- **Bioinformatics** is needed to process NGS data as well as clinical and medical information in clinical sequencing

# Summary 2

- **Alignment (mapping)** is the first step to process NGS data
- Alteration calling (detection) is the next step:
  - Call **single nucleotide variations (SNVs) and indels**
  - Call **gene fusions**
  - Call **copy number alterations (CNAs)**
- **FFPE samples, ordinarily used in hospitals, cause peculiar errors in NGS data**
  - Different from errors in frozen samples used in research
  - We developed alteration-calling software, *cisCall*, specialized for FFPE samples (Kato et al, 2018, *Genome Medicine*)
- **Bioinformatics helps interpretation** by adding annotations
  - A reporting program, *cisInter*, integrates called variants, clinical and experimental information, and possible interpretations
- Interpretation 1: Variant significance (driver)
  - **Good databases such as COSMIC are needed, but Japan does not have**
  - We made a database system, *cisVids*, which will help accumulating data for the Japanese population
- Interpretation 2: Drug application
  - We use our knowledge-base made by NCC oncologists and genomics scientists
  - **Information in clinical trials is not connected**

# Summary 3

- Expert panel (tumor board) will need to be labor-saving
  - We made a primitive system, *cisMedi*
- Lab system of clinical sequencing should be integrated into HIS (hospital information system), such as in Lab of Diagnostic Radiography
- Clinical sequencing has been more advanced than expected:
- Technology transfer and out-sourcing (NCC Onco-panel System)
  - In-house system will be simplified
- Core-satellite hospital framework & C-CAT
  - Nation-level database
  - Connection to clinical trials
  - Follow-up collection of clinical information
    - Drug response and prognosis
    - Retrospective analysis
- Advanced Medical Care
- Future
  - National Insurance
  - Theoretical precision medicine, AI

# 参考

- ゲノム医療のバイオインフォマティクス・パイプライン  
実験医学、2018, Volume 36
- がんのプレシジョン・メディシン  
アンチ・エイジング医学、2017, Volume 13
- 最新がん個別化医療  
—臨床シーケンスのバイオインフォマティクス—  
癌と化学療法、2016, Volume 43

END