



日本医療検査科学会第54回大会

遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

がんゲノム医療におけるNGS解析の精度管理を目的とした臨床検体によるproficiency testingと施設間連携の構築

千葉大学医学部附属病院 検査部・臨床検査科
(兼) 遺伝子診療部/がんゲノムセンター/超音波センター

松下 一之

2022年10月7日 13:20 ~ 13:40

背景



「ゲノム解析なくして、医療なし」といわれる国といわれる「骨太方針」が示された。本技術セミナーでは遺伝子・プロテオミクス委員会WG4で計画しているゲノム医療のPT (proficiency testing) /EQA (external quality assessment)と人材育成について概説する。病理、遺伝医療部門との連携の必要性、シングルセル解析などの医療実装などのゲノム診療体制構築の課題についても検討した。

日本医療検査科学会第54回大会

COI(利益相反)開示
筆頭発表者名：松下 一之

演題発表に関連し開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



ゲノム医療におけるPT/EQA

1. 精度管理 (PT/EQA)の必要性。
2. 人材育成。
3. まとめ。

ゲノム医療におけるPT/EQA

1. 精度管理(PT/EQA)の必要性。

2. 人材育成。

3. まとめ。

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

2022年10月7日13:20-13:40
がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

各都道府県知事 殿

健発0801第18号
令和4年8月1日

がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について

がんゲノム医療中核拠点病院および拠点病院の指定要件について

(1) 診療機能

外部機関による技術能力についての施設認定（以下「第三者認定」という。）を受けた臨床検査室を有すること。

(2) 診療従事者

臨床検査を行う部門の人員について、以下の要件を満たすこと。

ア がん遺伝子パネル検査に関する臨床検査医学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が配置されていることが望ましい。

イ がん遺伝子パネル検査における血液検体等の取り扱いに関する専門的な知識及び技能を有する常勤の臨床検査技師が配置されていることが望ましい。

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

がん・難病ゲノム医療・研究の当面の目標

「ゲノム解析なくして、医療なし」

- ①全診療科への普及(予防・早期発見・治療)
(ゲノム情報と臨床情報のリンク、オンライン診療・コンサルの保険適用)
- ②保険適用診療・検査の拡大目標設定
(「5年以内でMRI並みに」など、「病名不明疾病」も対象に。)
- ③情報公開徹底の下、多様で開かれた研究の促進
(国、民間の英知・財源フル动员、創薬推進、制度・予算の内容・時間軸)
- ④プライバシー保護の下、開かれたデータベース構築
(デジタル化・標準化・国際化・AI活用、個人情報保護、患者オーナーシップ)
- ⑤国によるゲノム関連産業育成支援
(健全かつオープンな競争)促進
- ⑥人材育成等による質の向上
(教育、臨床遺伝専門医・遺伝カウンセラー等々専門職育成)
- ⑦国際協調の推進
(日米韓、アジア・太平洋地域等)
- ⑧遺伝子差別禁止の法定、国民理解の促進

令和4年度
全ゲノム解析等・実行計画の推進（64億円）
厚生労働省

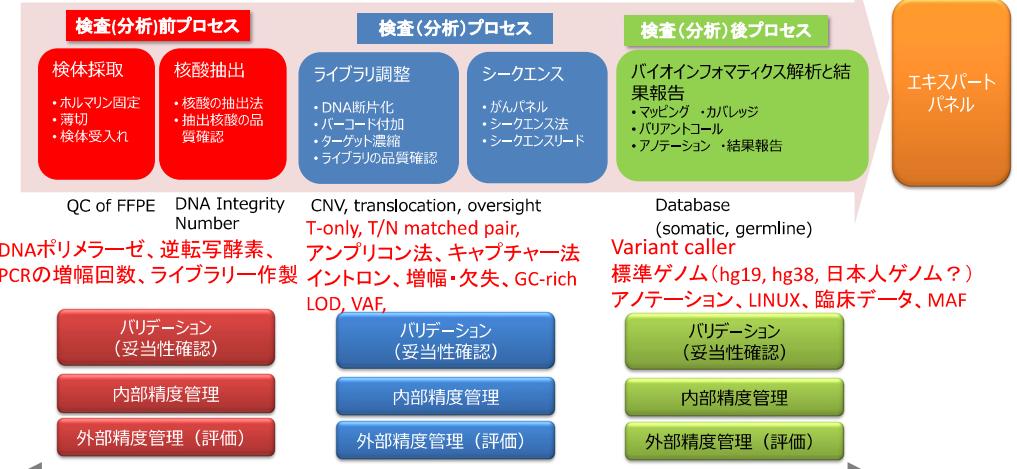
2022年10月7日13:20-13:40
がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

がん遺伝子パネル検査のフローチャート

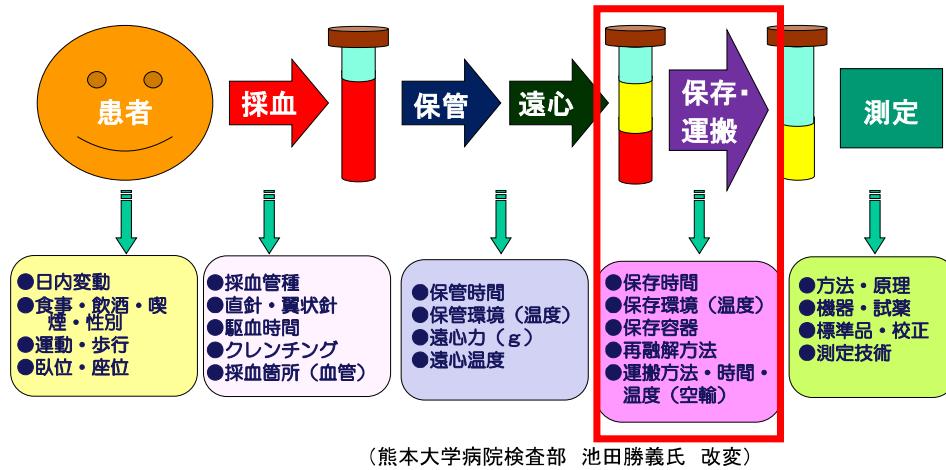
がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する
基本的考え方(第2.0版)
臨床検査振興協議会

2019.5.31

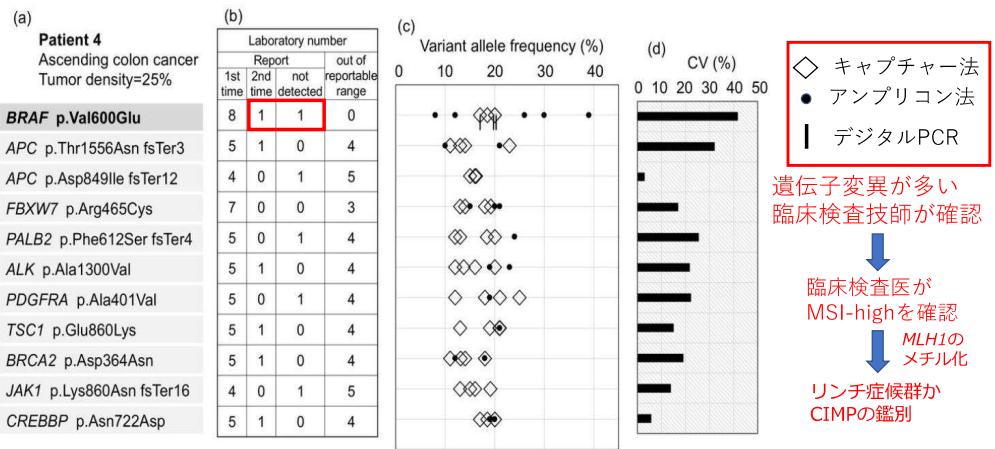


リキッドバイオプシーに影響を及ぼす要因のPT/EQA

血液: 生誕から採血時までのゲノム・エピゲノム・プロテオーム・メタボローム変化が蓄積。



共通のヒト癌組織、血液検体を用いたPT多施設共同研究

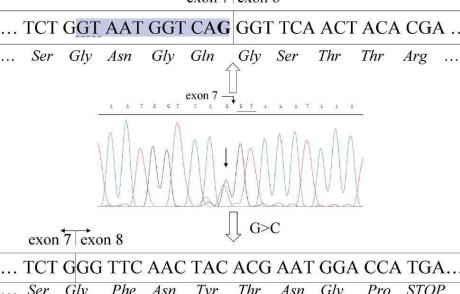


Maekawa M, et al. Precision cancer genome testing needs proficiency testing involving all stakeholders. Sci Rep. 2022 Jan 27;12(1):1494.

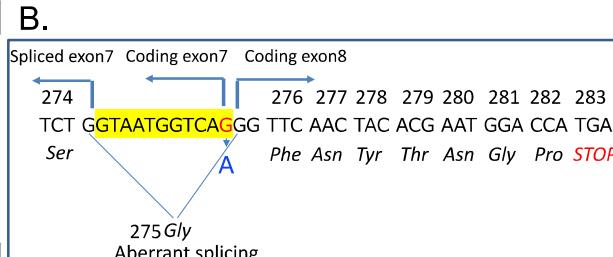
APC: c.834G>A, p.Q278Qは実際にはスプライシング異常が起こっている

A. c.834G>A (DNAレベル)
r.824_835del (RNAレベル)
p.Asn276PhefsTer8 (蛋白質レベル)

274 275 276 277 278 279 280 281 282 283
exon 7 exon 8

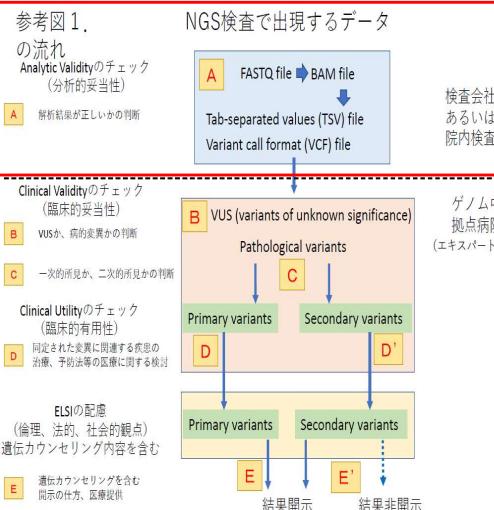


APC: c.834G>A, p.Q278Qは実際にはスプライシング異常により p.Asn276PhefsTer8となっていた。



エキソン/イントロンの認識配列
AG/GURAGU or YAG/G
R=purine, A,G
Y=pyrimidine, C, U

CGP(Cancer Gene Panel)検査における検査部門の役割



別表2. がんゲノム医療エキスパートパネル構成員と役割

	◎: 中心となる構成員、○: 議論に参加して欲しい構成員、△: 場合による
がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
① 病院等の整備に関する指針におけるエキスパートパネルの構成要件	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
② がんゲノム医療におけるエキスパートパネルの構成要件	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
③ 参加者は要件ではないと思われる	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
検査部門 (臨床検査医・臨床検査技師) が担う	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)

別表2. がんゲノム医療エキスパートパネル構成員と役割

	◎: 中心となる構成員、○: 議論に参加して欲しい構成員、△: 場合による
がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
A 解析結果が正しいかの判断	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
B VUSか、病的意義かの判断	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
C 一次的所見か、二次的所見かの判断	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
D 同定された変異に関する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)
E 遺伝カウンセリングを含む ELSIの配慮 (倫理、法的、社会的立場)	がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)

*説明
CBC
がん診療に携わる看護師
がん診療に携わる臨床検査技師・臨床検査医

△: がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)

◎: がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)

○: がんゲノム医療中核拠点 (エキスパートパネル)

「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン」最初がん細胞のみしか調べない場合は、がん細胞の割合なども二次的所見の判断に必要

Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families

BMC Medicine 2008, 6:10 doi:10.1186/1741-7015-6-10

Gunilla Kanter-Smoler

遺伝学的検査報告書

受付番号: PCA34 | 受付日: 2022/8/5 | 報告日: 2022/9/1

患者情報 既名化番号: T1031605 | 年齢: 66 | 性別: M

提出医 遺伝子診療部 松下一之 先生

検査名 家族性腫瘍症候群

検査領域 APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53, VHL のコード領域
※上記の遺伝子の内、本検査で解釈できない領域
PMS2(NM_000535) c.2446_2509 (Exon 15, Codons 816-863)

検体 実硝血
方 法 基因配列解析(大量並列シーケンス法、参照配列: hg19)
※コピー数バリアントについては検出できない可能性があります。

結果 結果として、結果には集団中のアレル頻度が1%以下(gnomAD)のバリアントのみを病的として記載しています。

Gene Symbol	Zygosity	Nucleotide Change	Predicted Protein Change
MSH2 (NM_000251.2)	Heterozygous	c.942+3A>T	※下記参照

検出されたバリアント(c.942+3A>T)は、MSH2 遺伝子のイントロン 5 の 3番目に位置しており、mRNA の正常なスプライシングに影響を及ぼす可能性があります。実硝血 RNA を調べたところ、エクソン 5 がスキップするスプライシング異常が生じていることを確認しました(t793_942del、下図)。このスプライシング異常により、蛋白質の in-frame deletion (p.Val266_Gln314del)が生じることが考えられます。また、データベース(ClinVar)には、「Pathogenic」として登録されており、リンチ症候群との関連が報告されています(Liu B, et al. Cancer Res. 1994;54:4599-4. | South CD, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100:277-81.)。また、本邦においても同じバリアントが認められております(Kuwabara K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2018;48:514-21.)。以上より、検出されたバリアント(c.942+3A>T)はリンチ症候群の原因と考えられます。

問い合わせ先: 本報告書の内容を学会や論文で報告される場合には、事前に下記までご相談ください。
〒280-8577 千葉県千葉市中央区茨島 1-8-1 Tel 043-222-7171 ext. 6221
千葉大学医学部附属病院 検査部 石毛泰之、西村基、松下一之

13

MSH2 c.942+3A>T

- 本バリアントはリンチ症候群のうちMuir-Torre症候群が高頻度であることが報告されているが本症例では皮脂腺腫瘍は認めなかつた

The Frequency of Muir-Torre Syndrome Among Lynch Syndrome Families

Christopher D. South, Heather Hampel, Ilene Comeras, Judith A. Westman, Wendy L. Frankel, Albert de la Chapelle

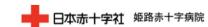
families with MSH2 mutations ($P = .302$). Families who carried the c.942+3A>T MSH2 gene mutation had a higher frequency of Muir-Torre syndrome than families who carried other mutations in the MSH2 gene (75% vs 25%; $P = .026$). Muir-Torre

been rigorously pursued in cancer genetics Lynch syndrome. In this observational the skin lesion has microsatellite instability

Table 2. MSH2 gene mutation-positive family members with Muir-Torre syndrome

Proband	Relationship of mutation-positive family member to proband	Sex of mutation-positive family member	MSH2 gene mutation in family	Skin diagnosis (age, y)	Visceral malignancy diagnosis (age, y)
1	Self	Male	c.1147C>T	Sebaceous adenoma (55)	Colon (51)
2	Brother*	Male	c.2038C>T	Sebaceous adenoma (52, 54)	None
3	Self	Male	c.5870C>C	Sebaceous adenoma (40)	None
4	Father†	Male	c.942+3A>T	Keratoacanthoma (87)	Small bowel (33), colorectal (45)
5	Maternal great uncle†	Male	c.942+3A>T	Keratoacanthoma (48)	Colon (41)
6	Brother	Male	c.942+3A>T	Sebaceous adenoma (67)	Uterus (43), colon (63)
7	Sister	Female	c.942+3A>T	Sebaceous adenoma (42)	Uterus (43), colon (47)
8	Self	Female	c.942+3A>T	Keratoacanthoma (63)	Endometrial (64), colon (71)
9	Self	Male	c.942+3A>T	Keratoacanthoma (56)	Colon (58)
10	Self	Male	Exon 1-6, deletion	Keratoacanthoma (50)	Colon (60)

* Denotes presumed mutation carrier.



日本赤十字社 姫路赤十字病院

岡山大学 平沢晃先生より

エキスパートパネルでの検討

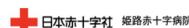
TP53 c.743G>A R248Q (アレル頻度90.3%)

- リー・フラウメニ症候群が報告されている病的バリアント
- ChompretのTP53スクリーニング検査の基準
- リー・フラウメニ症候群の可能性

• MSI-High TMB 38Mut/Mb

家系図を鑑みてリンチ症候群の可能性もあるしかしMMR遺伝子のバリアントは報告されず

→TP53とMMRを同時に検出するためMGPTを考慮



日本赤十字社 姫路赤十字病院



岡山大学病院

岡山大学 平沢晃先生より

Interpretation:	Pathogenic
Review status:	★★★ (Most reviewed by expert panel)
Submission:	55 (Most recent: Jan 7, 2022)
Last updated:	2022-01-07
Accession:	VCV000012356.27
Variation ID:	12356
Description:	single nucleotide variant

表1. 古典的LFS診断基準とChompretの基準
古典的LFS診断基準

- (以下の全てを満たす)
- 発端者が45才未満で肉腫を発症
 - 第1度近親者が45才未満でがんを発症
 - 第1度あるいは第2度近親者が45才未満でがんと診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症

ChompretのTP53スクリーニングの基準

- 【家族歴】
(以下の全てを満たす)
- 発端者が46才未満でLFSコア腫瘍（乳がん、骨軟部肉腫、副腎皮質がん、胚腫瘍）に罹患
 - 第1度あるいは第2度近親者が少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍の既往歴を有する。
 - 発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する。

- 【多重基準】
・発端者が多癡がん（両側乳がんを除く）に罹患し、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFSコア腫瘍を発症
【稀少がん】
・副腎皮質がん、胰島細胞がん、退形癌型横紋筋肉腫の患者
・家族歴は問わない
【若年乳がん】
・31才以下の乳がん患者

MSH2 と副腎皮質癌

- Raymondらの報告では副腎皮質癌患者のうち3.2%がMMR遺伝子病的バリアントを有していた。本症例と同バリアント症例の報告あり(2013年)
- Challisは2世代にわたり副腎皮質癌に罹患したMSH2 バリアントを持つ家系を報告している(2016年)

Adrenocortical Carcinoma Is a Lynch Syndrome–Associated Cancer

Victoria M. Raymond, Jessica N. Everett, Larissa V. Furtado, Shanna L. Gustafson, Chelsy R. Jungbluth, Stephen B. Gruber, Gary D. Hammer, Elena M. Stoffel, Joel K. Greenson, Thomas J. Giordano, and Tobias Else

Table 3. Characteristics of Patients With ACC and LS and Results of MSI and IHC Screenings for LS in ACC Tumors									
Group and Probant	Sex	Age at Diagnosis (years)	Right or Left Side	ACC Stage	MSI	IHC	Germine Mutation	Other LS Cancer History*	Family History of LS-Cancer in First-Degree Relatives and Their Ages (years)
Group 1 Probant 1	M	52	Right	III	MSI: Absence of MLH3/MSH6; MSH2: c.2131C>T:p.R711X	—	SeDCa, 53	—	Amsterdam I
Probant 2	M	47	Right	II	MSI: Absence of MLH3/MSH6; MLH3: c.2367T>C:p.T74P	—	—	—	Amsterdam I
Probant 25	M	39	Right	II	MSI: Normal	MSH6: c.571G>A:p.S71C	—	—	P-CRC, 45
Group 2 Probant 4	F	42	Right	I	MSI: Absence of MLH3/MSH6; MSH2: c.2141C>G:p.S71C	—	SeDCa, 47	P-CRC, Ias 40+	—
Probant 6	F	23	Left	III	MSI: —	MSH2: c.942+3A>T	SeDCa, 49	M-OrCa, S4; MA-CRC, 83	—

NOTE: Group 1 refers to patients recruited from the Amsterdam cohort of the adrenocortical carcinoma study. Group 2 refers to patients identified through review of the Cancer Genetics Registry. ACC = adrenocortical carcinoma; IHC = immunohistochemistry; MSI = microsatellite instability; LS = Lynch syndrome; SeDCa = secondary adrenocortical carcinoma; P-CRC = primary CRC; M-OrCa = metastatic ovarian carcinoma; M = male; F = female; Ias = intermediate age at diagnosis; —, not available.

Figure 1. Pedigree of family with the germline MSH2 mutation. NM, carriers of the mutation; NN, wild-type individuals.

Familial Adrenocortical Carcinoma in Association With Lynch Syndrome

Benjamin G. Challis,* Narayanan Kandasamy,* Andrew S. Powson, Olympia Koulouri, Anand Kumar Annamalai, Lisa Happerfield, Alison J. Marker, Mark J. Arends, Serina Nik-Zainal, and Mark Germline

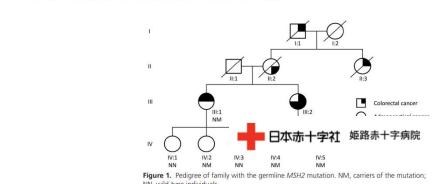


Figure 1. Pedigree of family with the germline MSH2 mutation. NM, carriers of the mutation; NN, wild-type individuals.

岡山大学 平沢晃先生より

c.942+3A>Tは当院の皮膚科でも同じバリアントを経験しました。Codingはc.942+3A>Tですが、スプライスドナーサイトであり、RNAレベルでr.793_942delバリアント、蛋白質レベルではp.Val265_Q314del (exon 5 skipping)になります。患者さんの末梢血RNAを調べて、exon 5 skippingを確認しました。

FMI : MSH2 splice site 942+3A>T(アレル頻度98.2%)修正報告。

MSH2 splice site 942+3A>Tバリアント周辺のシーケンスですが、下記のような配列になっております。

Ref: AG GTAAAAAAAAAAAAAGGGT
Alt: AG GTTAAAAAAAAAAAAAGGGT

この場所はMSI検査ではBAT26というマーカーの位置になっており、MSI-H癌ではpoly A stretchの繰り返し回数が大きく変化します。また、ホモポリマー領域でありNGSの精度が落ちる場所もあります(特にmapping)。したがって、癌組織のみを扱うF-1では多数のindel variantを認めたはずで偽陽性の可能性を考えたものと思います。

千葉大学病院 遺伝子検査室 石毛崇之

既存生体試料（残余検体）を業務として臨床検査（ゲノム解析）の性能評価（PT/EQA）に用いる必要性と倫理。

NGSを用いた解析の性能評価（ヒト検体の必要性）

国内のNGS検査は、院内化されておらず、検査現場（医療機関）は結果の検証ができない。

1. 体細胞遺伝子検査

アーチファクトを除去する取組を検査立ち上げ時に内部精度管理（IQC）として行う。

FFPE固定に伴う塩基修飾の度合いとDNA抽出時・DNAシーケンシング時のそうした予期される問題への対応。

ハイリスクバリアントを定量的に抽出して、そのそれぞれの検出能力を解析系の評価に用いる。

外部精度管理調査（EQA）のための材料は必ずしも患者検体でなくとも人工合成核酸の代用が可能。

企業は申請時に承認機関からデータを求められるために実検体での測定が必要。

NGSでのバリアントコールエラーは**Methods-based Proficiency Test**という流れ。

シーケンスプラットフォーム固有の限界をIQCで見極めて、EQAとProficiency Testで確認する。

FFPE検体からの解析には塩基修飾の程度も問題になる。

体細胞遺伝子検査のProficiency Testは生殖系列の遺伝学的検査よりも重要。

用いている方法の精度がゲノムのどの領域でどの程度であるかを把握・公開しておくことは重要。

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

既存生体試料（残余検体）を業務として臨床検査（ゲノム解析）の性能評価に用いる必要性と倫理。



NGSを用いた解析の性能評価（ヒト検体は必要か？）

2. 生殖細胞系列遺伝子検査

NGSの精度管理では実患者検体を用いることは標準とはされていない。

Analyte-specificではなく、**Methods-based Proficiency test**がNGSの場合には推奨されている。

既知サンプルDNAの配列確認と定期的な標準ゲノムDNAを用いたパネルデータでIQCを行う。

ヒトシーケンスデータが公開されているため新規検査の立ち上げでも、残余実検体を用いて精度管理が必要となる場合は極めて稀。

CNVやもっと大きなゲノム構造変化を検査にする場合にはヒト検体が必要。

短鎖リード型のNGSでSNVと短いIn/Delの検出を検査対象としている限りは、NISTなどから配布されている

複数種類の配列既知の標準ヒトゲノムで、少なくとも内部的な精度管理には十分。

欧米のように今後長鎖リード型のNGSが検査に導入されるともっと大きな課題となりうる。

臨床検査を終了した既存試料（残余検体）の研究、業務、教育のための使用についての考え方

1. 臨床検査を終了した既存試料（残余検体）の研究、業務、教育のための使用について –日本臨床検査医学会の見解– 2021年改訂

2. AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 「遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討」（永井班）提言

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

III. 臨床検査を終了した既存試料(残余検体)の「業務」および「教育」目的使用に関する基本的考え方

[業務]：精度管理、統計解析、基準範囲の設定、異常値検体の精査、新試薬と現有試薬の比較、測定法の改良と評価など。臨床的有用性が確立された遺伝子関連検査などを含む。生命・医学系指針ガイダンスの第1章第2項「用語の定義」の解説では、たとえば自らの機関において提供される医療の質の確保のため検査の精度管理目的で施設内のデータを集積・検討することは研究目的でない医療の一環とみなすことができ、この指針でいう「研究」に該当しないものと判断してよいとされている。また保健事業に関して、例えば検診の精度管理のために当該検診で得られたサンプル・データ等の一部又は全部を関係者・関係機関間で共有して検討することは、保健事業の一環とみなすことができ、「研究」に該当しないものと判断してよいとされている。

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

日本医療検査科学会 遺伝子・プロテオミクス委員会 2022年度 WG4 (PT/EQA) のメンバー

委員

		PT/EQA参加意向施設
松下一之	千葉大学医学部附属病院 検査部 (WG長)	○
中谷 中	伊賀市立上野総合市民病院	○(with奥川先生)
東田修二	東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部	ディスカッション
末岡榮三朗	佐賀大学医学部 臨床検査医学	
橋口照人	鹿児島大学病院 検査部 (アドバイザー)	○
奥川喜永	三重大学医学部附属病院 ゲノム医療部	○
中條聖子	H.U.フロンティア株式会社	
竹田真由	藤田医科大学病院 がんセンター	
山口敏和	株式会社ビー・エム・エル	○
福井崇史	株式会社ファルコバイオシステムズ	
吉本倫子	システムズ株式会社	○(+関連3社)
日比正彬	株式会社エス・アール・エル	○
酒井 名朋子	Invitae Japan (インヴィテ ジャパン) 株式会社	○
アドバイザー		
新井田要	金沢医科大学病院 ゲノム医療センター	○
松井啓隆	熊本大学大学院生命科学研究部	ディスカッション
石毛崇之	千葉大学医学部附属病院 検査部	○(パイロット検体の作製)

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業

「遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討」

(永井班) 提言

「遺伝子パネル検査の分析学的同等性評価に係る留意点について」

2022年3月17日 (木)

現状では、既承認CGP 同士又は既承認CGP とCDxとの分析学的同等性を評価した公表文献等、エキスパートパネルでの議論に資する公開情報は限定的である。

臨床検体での測定が可能であることを担保するため、CGP であっても、標準物質で全ての分析性能評価を完結させて遺伝子パネルの承認申請を行うことは適切ではなく、複数組織由来の臨床検体での測定が可能であることを評価するための臨床検体適合性試験も実施すべきだと考えられる。それに加え、現状では、臨床検体（臨床試験由來の検体に限定されない）を用いた検査のvalidation（何らかの対照法との一致率評価）も承認申請に際して必要とされているが、科学的な観点からこのような臨床検体でのvalidationが今後も必要とされるべきか否かについて本提言に記載した。

本提言では議論の対象外としているが、市販後の外部精度評価により、継続的に精度管理に努めていくことも望まれる。

標準物質でカバーされない遺伝子のCDx としての承認申請の際には、臨床検体を用いたLOD 評価及び真度試験（同等性試験としての同等性評価を兼ねる）が必要であると考えられる。

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

PT/EQA方法

試料：細胞株由来DNA（変異は合成遺伝子をスペイクインまたは細胞株同士を混合）

※マッチドペアの場合は擬似的に「細胞株由来DNA」を正常細胞由来とし、「細胞株由来DNA+合成遺伝子」を腫瘍細胞とする。

評価遺伝子： 固形腫瘍において比較的頻度が高く、バリエントのHotspotがある遺伝子。

- EGFR exons 18-21
- KRAS codons 12, 13, 59, 61, 117, 146
- BRAF codon 600
- PIK3CA codons 542, 545, 1047

評価方法

- 検出されたバリエントおよびその頻度 (% Variant allele frequency)

※一致しなかった場合に検体が適当であったかどうかの判断基準：施設間の一致率が80%以上であれば適、それ未満であれば不適とする。

懸念点

DNAのみ (RNA無し) で実施可能か？

CELL	MSI	EGFR	KRAS	NRAS	BRAF	PIK3CA	TP53
Caco2	MSS	WT	WT	WT	WT	WT	WT
Colo205	MSS	WT	WT	WT	WT	WT	c.742C>T (p.Arg248Trp) %VAF 98
DLD1	MSI	WT	c.380G>A (p.Gly133Asp) %VAF 91	WT	WT	c.1683G>A (p.Glu565Lys) %VAF 48	c.722C>T (p.Ser241Phe) %VAF 47
HCT116	MSI	WT	c.380G>A (p.Gly133Asp) %VAF 49	WT	WT	c.3140A>G (p.Ile1047Arg) %VAF 49	WT
HT29	MSS	WT	WT	WT	c.1799T>A (p.Val600Glu) %VAF 34	WT	c.818G>A (p.Arg279His) %VAF 65
LoVo	MSI	WT	c.380G>A (p.Gly133Asp) %VAF 85	WT	WT	WT	WT
RKO	MSI	WT	WT	WT	c.1799T>A (p.Val600Glu) %VAF 67	c.3140A>G (p.Ile1047Arg) %VAF 48	WT
SW48	MSI	c.2280G>A (p.Gly718Ser) %VAF 38	WT	WT	WT	WT	WT
SW480	MSS	WT	c.380G>T (p.Gly133Val) %VAF 100	WT	WT	WT	c.818G>A (p.Arg279His) %VAF 99
WiDr	MSS	WT	WT	WT	c.1799T>A (p.Val600Glu) %VAF 99	WT	WT

ゲノム医療におけるPT/EQA

1. 精度管理(PT/EQA)の必要性。
2. 人材育成。
3. まとめ。

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

2022年10月7日13:20-13:40
がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

ゲノム医療における課題について 2

1. 日本における医療情報の共有状況。
病院内利用(事務処理)の段階。医師業務一患者サービスは発展途上。
病院間・患者アクセス、データ2次利用にはHL7などの標準化システムの導入が必要。
臨床検査、病理、臨床遺伝(遺伝カウンセリング)、ゲノム、バイオインフォマティクスの人材育成。
2. 国際標準、諸外国の状況。
米国(HIPAA, HITECH, GINA, CLIAなどの関連法が整備)。HL7 FHIRの導入。EPIC, Cerner。
諸外国もインセンティブと強制施策(罰則規定含む)の組み合わせ。HL7 FHIRの導入。
日本では改正個人情報保護法、改正医療法。出口より入口規制。HL7 FHIRの導入未。
3. 標準化が必要な情報の選択。
病名、検査、処方の3つの標準化コードが必須。厳選した必要項目の抽出。HL7 FHIRの導入。
4. 2次利用の方法。
世界的に電子化された診療データを用いる新しい形の治験が模索されている
HL7 FHIRと検査データを親和性を高める(コード化、項目の抽出)→EPIC, Cernerを参考にする?

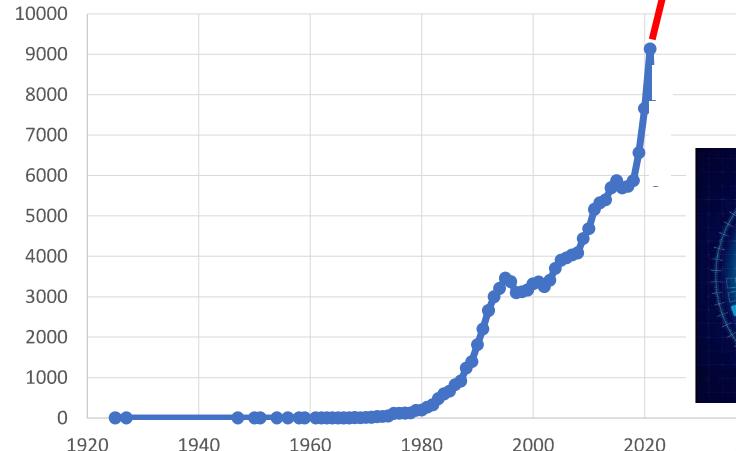
「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」

一般社団法人日本衛生検査所協会
遺伝子検査受託倫理審査委員会

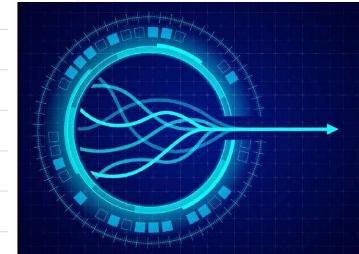
検査従事者の水準・資格	(1)検査従事者の水準	(1)実務担当者に求められる要件	(2)検査従事者の資格 (学会等による資格)	(2)資格制度を提供する学会等 (学会等による資格)
				①検査項目別・担当者別スキルマップの整備 ②バイオインフォマティクススキル(NCBI等検索) ③ITスキル(NCBI等検索) ④英語読解力

平成25年5月23日 策定
平成30年12月1日 改定
令和3年4月1日 改定

Single cell sequencing : Pubmed



Cell
Leading Edge
Select
Tumor biology gets smart
Cell 185, July 21, 2022



2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

ゲノム医療におけるPT/EQA

1. 精度管理(PT/EQA)の必要性。
2. 人材育成。
3. まとめ。

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

全ゲノム解析等に係る検討状況について

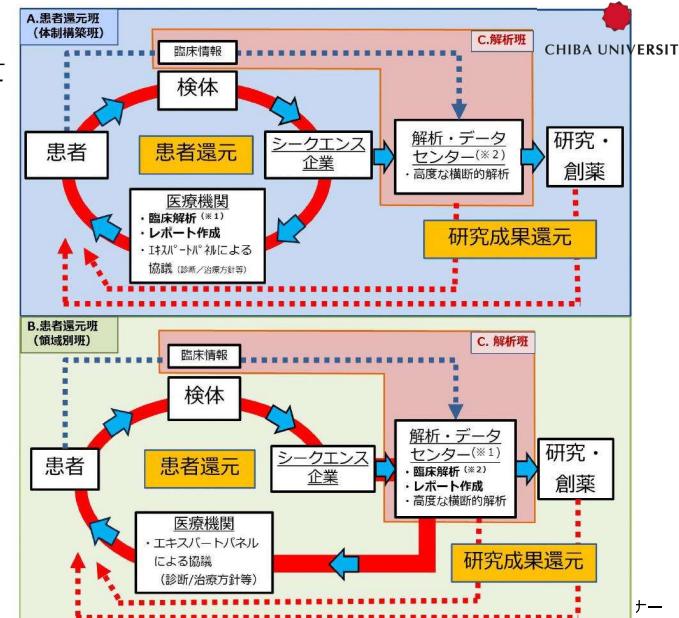
令和3年9月17日

厚生労働省

第5回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会	資料
令和3年9月17日	1

2022年10月7日13:20-13:40

がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之



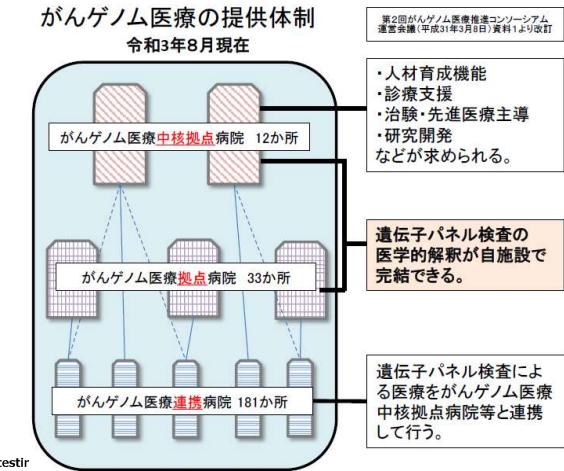
「全ゲノム解析等に係る厚生労働科学研究班」からの報告

CHIBA UNIVERSITY

令和3年9月17日

全ゲノム解析を基盤としたがんゲノム医療の実装に向けた患者還元、解析・データセンター、ELSI体制構築についての研究班

がんゲノム医療の提供体制 令和3年8月現在



第2回がんゲノム医療推進コンソーシアム
運営会議(平成31年3月8日)資料より抜粋

人材育成機能

- ・診療支援
- ・治験・先進医療主導
- ・研究開発などが求められる。

遺伝子パネル検査の 医学的解釈が自施設で 完結できる。

遺伝子パネル検査による 医療をがんゲノム医療 中核拠点病院等と連携 して行う。

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー

2022年10月7日13:20-13:40

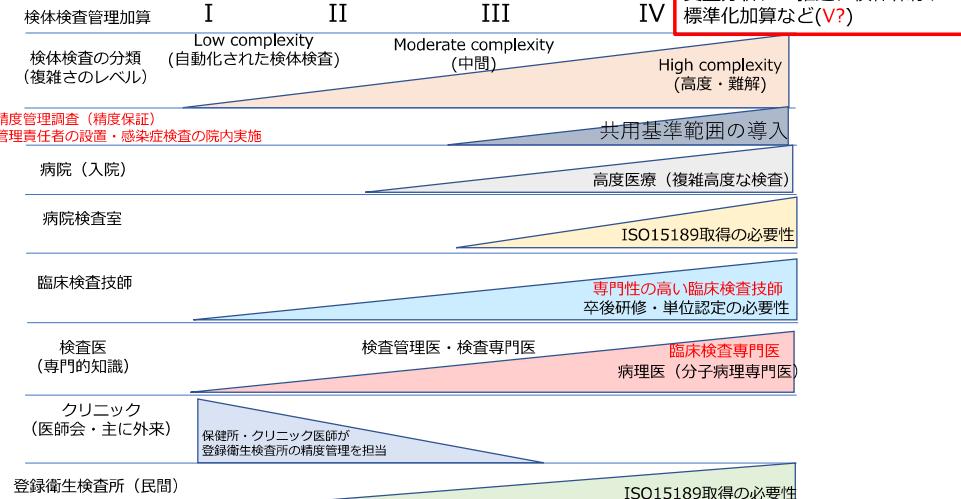
がんゲノム医療におけるproficiency testing 松下一之

ゲノム診療は総合診療体制が不可欠である



検体検査の精度管理のための検査診断体制の再構築（案）

登録衛生検査所、病院検査室、臨床検査技師、検査管理医、臨床検査専門医の連携・協働
どのように保険点数、加算の要望を出すか？



CHIBA UNIVERSITY

ゲノム検査、臨床検査値の共有化
品質分析、AI推進、検体保存、
標準化加算など(V?)

第30回 日本遺伝子診療学会大会

第8回 クリニカルバイオバンク学会シンポジウム 合同学術集会

2023年7月28日(金)・29日(土)

三井ガーテンホテル千葉

会長 松下 一之 千葉大学医学部附属病院 検査部・臨床検査科
(兼) 遺伝子診療部 / がんゲノムセンター / 和音波センター

<https://jsgdt-cbs2023.may-pro.net/>

次世代医療を切り拓く
ゲノムリテラシーの
共有と継承

事務局
千葉大学医学部附属病院 検査部・臨床検査科
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-6-1

運営事務局
株式会社マイプロジェクト
〒104-0033 東京都中央区新川15-19-多摩町長崎ビル6階
E-mail: jsgdt-cbs2023@may-pro.net



Take Home Messages

1. 遺伝子関連検査の検査精度維持にはCAPサーベイに加えて既存試料（残余検体）を**技能試験 (proficiency tests: PT) として活用する必要性**が高まっている。
2. **ゲノムリテラシー**を持ち**ゲノム医療**に対応できる臨床検査現場の**人材育成**が急務です。
3. 複雑かつ高度な**ゲノム解析**は**CLIA**では**high complexity**に分類されている。既存試料（残余検体）を技能試験 (proficiency test) に用いるための**規制やルール**を確立する必要がある。

2022年10月7日13:20-13:40
がんゲノム医療におけるproficiency testingと施設間連携 松下一之

日本医療科学検査学会第54回大会
遺伝子・プロテオミクス委員会技術セミナー