

ポスター

ポスター16

医療データ分析6（バイオ・ゲノム・がん登録）

2018年11月24日(土) 16:20 ～ 17:20 K会場(ポスター、HyperDemo) (2F 多目的ホール)

[3-K-4-3] ゲノム医療の実装に向けた診断支援ユーザーインターフェースと情報基盤の検討

○高野 良治¹, 宮本 青², 北島 正人³, 赤堀 光希¹, 石浦 浩之⁴, 辻 省次^{5,6}, 大江 和彦⁵ (1.富士通株式会社 第二ヘルスケアソリューション事業本部, 2.富士通株式会社 TCフロンティアセンター, 3.株式会社富士通九州システムズ ソーシャルICTソリューション部, 4.東京大学医学部附属病院 神経内科, 5.東京大学大学院 医学系研究科, 6.国際医療福祉大学 医学研究科)

【背景・課題】 次世代型 DNAシーケンサーの普及に伴い日常診療の中で患者のゲノム情報の活用が始まっている。一方、同時に診断に資する情報の抽出・管理や機微な取り扱いなど検討すべき課題も顕在化されてきた。①膨大なバリエーションからの病因変異絞り込み 最大数十万箇所にも及ぶバリエーションから、臨床所見や生物・医学的知識情報を用いて 病因や治療法に関係する変異を絞り込む必要がある。②頻繁に更新される知識情報への対応 バリエーション解釈用の知識 DBは定期的に更新されるため、最新情報の臨床意義を加味して 検査結果の返却を検討する必要がある。③ゲノム情報の品質や信頼性の確保 解析パイプラインやアノテーションのID・バージョントレーサビリティなど 情報の品質・精度管理を行う必要がある。④二次的所見への対応 事前に想定されていなかった疾病に関する病因因子が検出された場合、その情報をルールに基づき安全かつ適切に扱う必要がある。【目的・方法】 今後のクリニカルシーケンスや全ゲノム検査の臨床現場での普及を見据えて、研究基盤ではなく実臨床に耐えうる診断支援システムの要件や要素技術を整理・抽出し、それらの臨床的有用性を検証することを目的として、アジャイル形式のプロトタイピングによる 概念実証を行った。冒頭の課題解決に向けて医療情報や臨床検査システムの観点で 必要なデータ項目を洗い出し、それらを適切かつ効率的に医療者に提示することが可能かを検証した。【結果・考察】 ゲノム情報を様々な条件で検索・絞り込み可能なプロトシステムを構築した。 検索やフィルター条件をマスター設定・登録可能なインターフェースを実装することで 施設固有の方針に柔軟に対応可能とし、従来の表計算ソフトや紙ベースの運用に比べて 担当者の負担を軽減できるようになると考えられた。今後は他の診療基盤と併せて 病院情報システムの中での連携や利活用の仕組みを最適化していきたい。

ゲノム医療の実装に向けた診断支援ユーザーインターフェースと情報基盤の検討

高野 良治^{*1}、宮本 青^{*2}、北島 正人^{*3}、赤堀 光希^{*1}、石浦 浩之^{*4}、辻 省次^{*5,*6}、大江 和彦^{*5}

*1 富士通株式会社 第二ヘルスケアソリューション事業本部、*2 富士通株式会社 TC フロンティアセンター、
*3 株式会社富士通九州システムズ ソーシャル ICT ソリューション部、*4 東京大学医学部附属病院 神経内科、
*5 東京大学大学院 医学系研究科、*6 国際医療福祉大学 医学研究科

Rapid prototyping of genomic diagnostic platform and user-interface for clinical decision support toward precision medicine.

Takano Ryohji^{*1}, Miyamoto Sei^{*1}, Kitajima Masato^{*2}, Akahori Kouki^{*1},
Ishiura Hiroyuki^{*3}, Tsuji Shoji^{*4,*5}, Ohe Kazuhiko^{*4}

*1 Fujitsu Limited, *2 Fujitsu Kyushu Systems Limited, *3 The University of Tokyo Hospital,
*4 Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo,
*5 Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare.

With the advance of DNA sequencing technology, patient genomic information has been leveraged in daily clinical practice. At the same time, several fundamental issues still remain unresolved, including massive genomic data processing, update, security and quality control as clinical testing. Here, we prototyped an efficient management system of genomic variants that helps annotate with biomedical knowledges, identify the causal or driver mutations and report testing outcomes with traceability metrics in the hospital information system. By employing agile techniques, we explored and verified the potential efficiency and possibility in a clinical setting, optimizing the interface as a clinical decision support system.

Keywords: Genomic testing, Variants annotation, Data traceability, Precision medicine, Prototype system.

1. 緒論

次世代型 DNA シーケンサーの普及に伴い日常診療の中で患者のゲノム情報の活用が始まっている。一方同時に、診断に資する情報の抽出・管理方法や機微な情報の取り扱い方など、検討すべき課題も顕在化してきている。

1.1 膨大なバリエーションからの病的変異絞り込み

数十万箇所から最大数千万箇所に基づくバリエーションから、臨床所見や生物・医学的アノテーション情報を用いて疾患の原因となるバリエーションを的確かつ効率的に絞り込む必要がある。

表 1 一患者あたりのゲノム情報のイメージ

バリエーション情報					アノテーション情報			
Chr.No.	Position	Ref	Alt	Genotype	HGVS name	Gene	Disease	Drug
1	17722363	G	A	G/A	c.204G>A	PADI6	-	-
1	20931474	G	A	G/A	p.Ala70Thr	CDA	-	-
1	21786068	C	T	C/T	c.134C>T	NBPF3	-	-
3	113890815	C	T	C/T	p.Gly9Ser	DRD3	Schizophrenia	Cannabidiol
3	119631814	A	G	G/G	c.60A>G	GSK3B	-	-
3	120647041	G	A	G/A	p.Gly161Arg	HGD	Alkaptonuria	Nitisinone
16	10115488	C	G	G/G	c.415C>G	GRIN2A	-	-

... 以下、数十万～数千万行 ...

1.2 頻繁に更新されるアノテーション情報対応

バリエーション解釈用のアノテーション情報や知識情報は定期的に更新されるため、常に最新の臨床意義を加味して検査結果の返却を検討する必要がある。

1.3 ゲノム情報の品質や信頼性の確保

解析パイプラインやアノテーション用のデータベース(以降 DB)に関するバージョンや ID のトレーサビリティなど情報の品質・精度管理を行う必要がある。

1.4 二次的所見への対応

事前に想定されていなかった疾病や生殖細胞系列に関する原因因子が検出された場合、その情報を二次的所見としてルールに基づき安全かつ適切に扱う必要がある。

2. 目的

臨床現場における、今後のクリニカルシーケンスや全ゲノム検査の普及を見据えて、研究基盤ではなく実臨床に耐える診断支援システムの要件や要素技術を整理・抽出し、それらの臨床的有用性を検証することを目的として、アジャイル形式のプロトタイピングによる概念実証を行った。

3. 方法

図 1 にクリニカルシーケンスの処理フローの概要を示す。

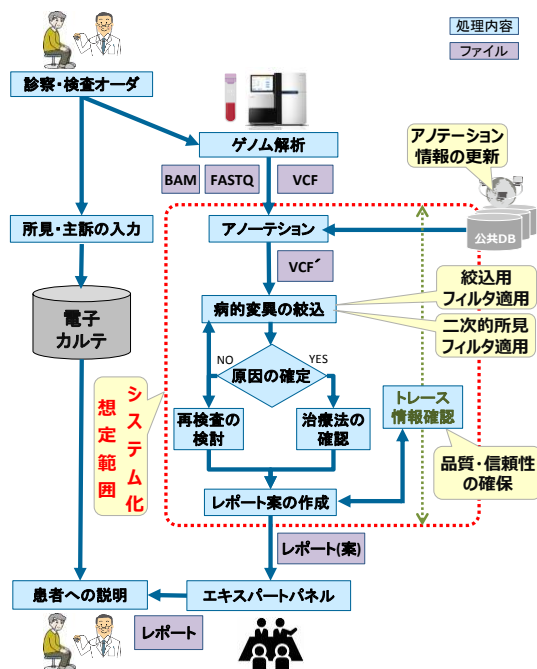


図 1 クリニカルシーケンスとシステム化の想定範囲

我々はこの中で、患者のバリエーション情報を VCF(Variant Call Format)ファイル形式で受け取った後、疾患の原因となるバリエーションを検討し、レポート案をエクスポートパネルに提供するまでの処理をシステム化の対象と捉えた。(図1中の赤点線の範囲内)。小規模な遺伝子パネル検査や研究グレードの検査であれば、従来の表計算ソフトベースでの運用も考えられるが、今後の対象患者数の増加、保険診療への対応、全ゲノム検査への拡張等を考えた場合、この範囲の処理のシステム化を検討することは、臨床シーケンスの処理フロー全体の効率化にとって重要と考えられる。

3.1 アノテーション情報の付与と管理

VCF ファイルに記載された膨大な患者のバリエーション情報の臨床意義を解釈するため、既存の様々な DB に収集されているアノテーション情報を付与し、それらをゲノム情報 DB にユニークに格納することで、患者のバリエーション情報を効率的に検索することを可能とし、これを、病的変異の絞込を行うための体系的な基盤とした(図 2)。

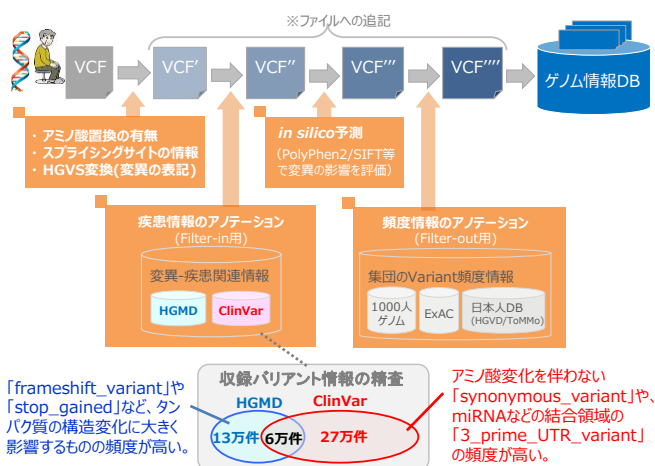


図 2 アノテーション情報の付与と管理

また、精緻なアノテーション基盤の整備は病的変異を特定する際に偽陰性や偽陽性の観点から検査結果に影響を及ぼす大きな要素と考えられるため、バリエントと各種疾患との直接的な関係に関する重要な情報がまとめられている HGMD と ClinVar に関して、登録されているバリエント、遺伝子、疾患などの観点で相違を精査した。両 DB が相補的であることを確認した上で、アノテーションに用いる DB として採用した。

3.2 病的変異の絞込み

ゲノム情報に基づく医療提供のためには、疾患の原因となっているバリエーションを特定する必要がある。このバリエーション候補の絞り込みに、集団中の頻度や、データとしての信頼性、論文に記載されている疾患との関連情報などから、病的変異を的確に絞り込む必要がある。効率的に病的変異を絞り込むためには、より多様な観点での絞り込み方法をユーザに提供することが重要であると考え、次の 9 種類の観点(①既知の病的変異、②品質情報、③頻度情報、④変異種別、⑤遺伝子名、⑥病原性指標値、⑦疾患名、⑧症状名、⑨接合子・遺伝形式)により絞り込みを行うためのインターフェースを検討した。

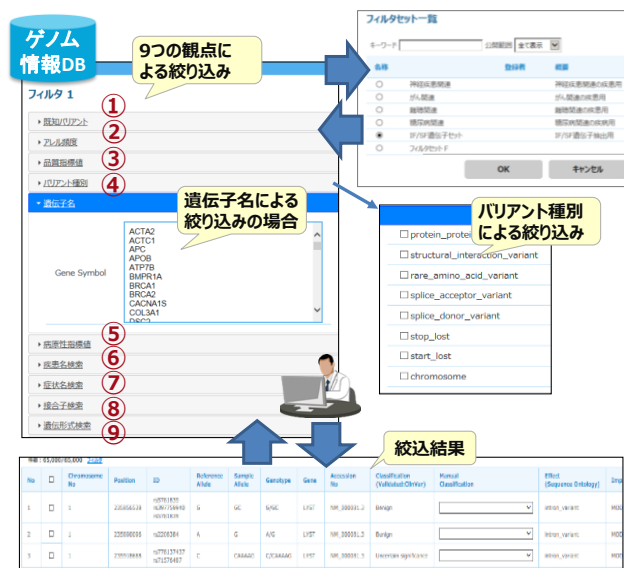


図 3 多様な観点による絞込検索を行うための GUI 検討

この結果、絞込検索条件のフィルタ設定画面を中心とした GUI を開発した。ユーザは絞込条件をフィルタセットを活用して設定し、絞り込まれた結果を確認しながら、より最適な絞込方法を検討することが可能となる。

フィルタで設定した絞込検索条件は、名前をつけて保存することが可能なため、このフィルタを診療科や疾患ごとに設定することで、異なる目的(疾患)における病的変異の絞込も、より容易に行うことが可能になる。さらに、二次的所見とすべきバリエーションの条件もフィルタとして登録しておくことで、患者に返すべき対象疾患の原因バリエーションに関する情報と、それ以外の疾患の原因となり得る二次的所見の情報をマスクするなど区別して対応することが可能となる。

3.3 ゲノムレポートの作成

フィルタを用いたバリエントの絞込結果を確認し、それが疾患の原因として妥当なバリエントである場合、そのバリエントに関する情報を用いて、エキスパートパネルに供するレポート(案)を作成する。



図4 ゲノムレポートの作成・管理

レポートには ClinVar や HGMD の病原性分類の情報や、集団中における頻度情報、遺伝形式など、絞り込んだバリエント

負担を軽減することが可能になると考えられた。今後は生殖細胞系列のセキュリティレベルや、他科共有と安全性に配慮したアクセスコントロール、医師用だけでなく患者用のレポートコンテンツの検討等を行っていく予定である。

3.4 ゲノム情報の精度・品質管理

ゲノム情報に基づく診断結果は、その際に用いるアノテーション情報やパラメーター、絞込み条件によって変化し得る。よって、これら診断結果に影響しうる情報をシステム内部で管理し、作成したレポートごとに、それらをトレーサビリティ情報として提示可能とした(図 5)。

レポート: PRT00001-1

通知欄 (2件)

匿名ID情報

匿名ID: 0000000001

性別: 男性

年齢: 47歳

バリエーション情報 編集

No	Chromosome	Position	ID	Reference Allele
1	1	17222363	cs003126809730232	G
2	1	20931474	cs00367507000297	G
3	1	21786068	cs003804909737842	C
4	3	79176116	cs08156138872800	G
5	3	113890815	rs6280	T
6	3	119631814	cs0468735751367	A
7	16	3304626	cs04550044197818	C
8	40	4343346	rs2230739	T
9	16	10115488	cs344716389756332	C

トリーザビリティ情報

バリエーション解析情報

No.	バリエーション項目	ターム&DB名	バージョン
1	ワイルドタイプ	GRCh37hg19	GRCh37.75
2	ワイルドタイプ	BWA MEM	v0.7.12
3	バリエーションターム	GATK	v3.7

アソシエーションターム-ワイルドタイプDB名情報

No.	アソシエーションターム-ワイルドタイプDB名	バージョン	インストール日
1	SeqEM/SeqTools	4.36	2017/12/24
2	SeqEM/子線図アソシエーションDB(GRCh37)	GRCh37.75	2017/10/3
3	Cleaver	20171231	2017/12/24
4	HQMD	2017.04	2017/12/24
5	EvaK	0.3	2017/12/27
6	bioSNP	BLD 150	2017/7/10
7	1000 Genomes	phases3	2016/8/18
8	日本人ゲノム 東亜HBB TMMs	v3	2016/10/14
9	日本人ゲノム HQMD	2.1	2017/08/2
10	bioSNP	v3.5.6	2015/2/3
11	bioSNPFP	2.9a	2016/2/3
12	genomAD	2.0.2	2017/10/3

検査/配付結果確認情報

No.	検査/配付結果項目	検査/配付検査項目
1	バリエーション読み込み	フルゲノム
2	バリエーション検査	Cleaver 20171231 CLNSG
3	バリエーション検査	

図5 トレーサビリティの確保

また例えば、病的変異を絞り込んだ際の検索条件はフィルタ名として提示し、そのフィルタの詳細条件を確認可能としている。これらトレーサビリティの情報をレポートごとに明示することで、ゲノム情報を用いた診断の根拠が明確になり、ゲノム医療の信頼性を確保することが可能となると考えられる。

4. 結果

患者のゲノムバリエント情報とそのアノテーション情報を DB に一元的に集約し、ゲノム医療専用のフィルタ検索条件の設定を中心とした GUI を開発することで、膨大なバリエント情報からの効率的な病的変異の特定を容易にした。またフィルタを二次的所見に対して登録しておくことで、対象とする疾患のバリエント(一次的所見)と、二次的所見に関するバリエントを区別して管理することを可能にした。

診断を左右し得る情報をレポートごとにトレースできるように可視化することで、頻繁に更新されるアノテーション情報の差分管理を容易にし、ゲノム情報を用いた医療の品質や信頼性を確保するための一助とすることができた。

5. 考察

変異の絞込みに対してフィルタ条件を設定・マスタ登録可能なインターフェースおよび、アノテーションやゲノムレポート作成に対してトレーサビリティを担保する仕様とすることで、高度に専門的なゲノム検査の精度管理や実運用に関する課題に対応していくことが可能なシステムになると考えられた。これらの実装により施設固有の方針にも柔軟に対応することができ、従来の表計算ソフトベースの運用と比べても担当者の

