講座名	次世代プレジジョンメディシン開発講座		
代表者	特任准教授	渡邊広祐	
構成員	特任講師	国田朱子	
	特任助教	小川弥穂	

【 講座概要 】

がんゲノム医療とは、がん遺伝子パネル検査を行い、遺伝子変異を見つけて新しいがん治療につながる試みのことを指す。東大病院では2016年より東大オンコパネル（TOP）の開発を進めている。DNAパネルのみの従来のがん遺伝子パネル検査と異なり、TOPはDNAパネルとRNAパネルの両方を解析し、また多数の多型プローブを配置することにより詳細なコピー数解析が可能である。次世代プレジジョンメディシン開発講座はTOPのさらなる臨床応用を目指してコニカミノルタ株式会社出資による社会連携講座として2021年4月に開講した。

【 研究内容 】

本講座では、①TOPの有用性の検証とさらなる多機能化、②がん遺伝子パネル検査における病理組織検体の最適化、③早期子宮頸がんにおける腫瘍由来循環HPVDNAの有用性の検証に取り組んでいる。

①TOPの有用性の検証とさらなる多機能化

（背景）TOPは2023年8月に「GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム」として保険収載された。本研究では、保険診療下の実臨床におけるGenMineTOPの有用性を評価することを目的とした。

（方法）がんゲノム情報管理センター（G-CAT）のデータベースに登録された1,356例のGenMineTOPの検査結果を解析対象とした。DNAパネルでは737遺伝子、RNAパネルでは455遺伝子の融合遺伝子、5遺伝子のエクソスキッピング、27遺伝子の発現量を評価した。*NTRK*融合遺伝子については、G-CATより取得したFoundationOne CDx（F1CDx）のデータを用い、がん種や年齢をGenMineTOPとマッチさせた上で、F1CDxにおける検出率のシミュレーションを10,000回実施した。RNA発現量については、コピー数異常やがん種との関連を多変量解析により検討した。

（結果）全体の91.5%の症例で臨床的意義を有するゲノム異常が同定され、そのうち105例で融合遺伝子が検出された。GenMineTOPでは*NTRK*融合遺伝子が11例（0.8%）に検出され、シミュレーションによるF1CDxにおける検出率（中央値0.44%、95%信頼区間0.147~0.739%）と比較して高い検出率を示した。また、診断的意義を有する融合遺伝子は49例で検出された。遺伝子増幅とRNA発現量の相関解析では*MDM2*、*CDK4*、*EGFR*、*ERBB2*で強い相関が認められた一方、*MYC*や*FGFR1*では相関が乏しく、遺伝子増幅の解釈に慎重を要すると思われた。がん種は遺伝子発現量に最も大きな影響を与えており、また一部の変異（*KIT*や*TERT*）や融合遺伝子（*ALK*や*RET*など）も発現増加と関連していた。

(考察・結論) GenMineTOP の RNA パネルは多様な融合遺伝子を検出することができた。特に *NTRK* 融合遺伝子に関しては、F1CDx が *NTRK3* のイントロンプローブを欠いているため、*ETV6-NTRK3* 融合は *ETV6* 側のプローブで検出可能である一方で、他のパートナーとの融合は検出が困難であることが、検出率の差の一因と考えられる。また、RNA 発現量のデータは、今後の検査結果の解釈においてリソースとなり得る。

②がん遺伝子パネル検査における病理組織検体の最適化

(背景) がん遺伝子パネル検査においては、病理診断に用いられるホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体の未染標本が広く使用されている。検体採取から検査前の固定処理までの過程は、核酸の品質やシーケンス成功率に大きく影響を及ぼす為、その最適化が重要である。本研究では、検体の大きさ、固定までの時間 (冷虚血時間)、固定液の濃度、および固定時間が DNA および RNA の収量や品質に与える影響を検証した。

(方法) 摘出後 30 分以内の新鮮ブタ肝臓を使用し、以下の 3 種類の大きさに切り出した検体を作製した。一部の検討には脾臓も用いた。

- (1) 針生検を想定 (2 mm 厚、2 mm × 15 mm)
- (2) 理想的な大きさ (10 mm 厚、12 mm × 10 mm)
- (3) 手術検体を想定 (50 mm 厚、300 mm × 50 mm)

固定前の保存時間 (30 分、3 時間、6 時間、24 時間)、固定液の濃度 (10% および 20% 中性緩衝ホルマリン (NBF))、固定時間 (1 日、3 日、7 日) の条件で FFPE 標本を作製した。(1) および (2) の検体はトレパンを用いて均一な大きさに切り出し、3 片ずつ 1 つのブロックに包埋した (n=3)。(3) の検体は適切な割入れを行わずに固定し、固定後に 5 mm 角に切り出し、3 片ずつ 1 ブロックに包埋した (n=3)。各検体から 10 μm 切片 1 枚を用いて DNA および RNA を抽出し、Qubit 蛍光高度計および TapeStation により収量と品質を評価した。

(結果)

1. 固定時の検体の大きさの検証

50 mm 厚の大きな検体では、DNA の品質および収量の低下が認められたが、RNA の品質および収量の低下は認められなかった。

2. 固定までの時間の検証

肝臓では湿潤状態で保存した場合、24 時間後の固定においても DNA/RNA の品質に顕著な変化は認められなかった。一方、脾臓では 3 時間以降で DNA の品質劣化が確認された。

3. 固定液の濃度の検証

10% NBF と比較して、20% NBF では DNA の品質低下が認められたが、RNA の品質への影響を認められなかった。

4. 固定時間の検証

検体の大きさに関わらず、固定時間が 3 日以上になると DNA および RNA の品質低下が認められた。

(考察・結論) 固定前、固定プロセスが DNA と RNA に異なる影響を及ぼすことが明らかとなった。がん遺伝子パネル検査に適した高品質な DNA および RNA を安定して得るためには、臓器摘出

後3時間以内に10%NBFにより速やかに固定を開始し、大きな検体については固定前に適切に割入れを行うこと、さらに固定時間は1日(24時間)にとどめる事が望ましいと考えられる。

③早期子宮頸がんにおける腫瘍由来循環 HPV DNA の有用性の検証

(背景) 子宮頸がんの95%以上はHPV感染に起因し、特にHPV16型および18型が高頻度に検出される。近年、血液などから非侵襲的にバイオマーカーを測定できる「リキッドバイオプシー」が注目されており、腫瘍由来循環 HPV DNA (ctHPVDNA) は新たなバイオマーカーとして期待されている。本研究では、早期子宮頸がんにおけるctHPVDNAの検出可能性とその臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

(方法) 早期子宮頸がんの手術予定症例109例のうち、腫瘍検体および術前末梢血検体が得られた24例を対象とし、ctHPVDNAの測定を行った。測定には高感度かつ定量性に優れるデジタルPCR (dPCR) を用い、高リスク型HPV (16、18、31、52型) を標的とした型特異的アッセイを設計した。

(結果) 組織DNAでHPV型が判明した22例において、ctHPVDNAの検出率は31.8% (7/22例)であった。ctHPVDNA量は、腫瘍サイズ、病期、再発率とは有意な相関を認めなかったが、脈管侵襲のある症例ではctHPVDNA量が多く、陽性例では脈管侵襲陽性率が高い傾向が見られた

($p=0.069$)。また、リンパ節転移のある症例でもctHPVDNA量が多い傾向がみられ、ctHPVDNA陰性例ではリンパ節転移の陰性率が73%であった。

(考察・結論) ctHPVDNAは局所腫瘍量ではなく、リンパ脈管侵襲の程度を反映している可能性が示唆され、手術前の病勢評価において有用な補助的指標となりうると考えられる。

【 今後の展望 】

①TOPの有用性の検証とさらなる多機能化

本講座では、保険診療の枠組み以外でもTOPの多機能化に向けてTOP2前向き研究を実施しており、DNAパネルにおける相同組換え修復欠損のスコア化、RNAパネルの発現シグネチャー (原発巣推定、免疫チェックポイント阻害薬感受性、予後予測) の有用性の検討等を通して、TOPの多機能化を進める。

②がん遺伝子パネル検査における病理組織検体の最適化

より多様な臓器や腫瘍組織を対象に各臓器に最適な固定前、固定プロセスを検証する。また、臨床検体を用いた検証を進め、プロセスの自動化や標準化を推進し、施設間での再現性向上を目指す。

③早期子宮頸がんにおける腫瘍由来循環 HPV DNA の有用性の検証

症例数を増やした検証を行うとともに、がん遺伝子パネルを用いた分子遺伝学的検討も進め、ctHPVDNAの臨床応用を目指す。

【令和6年度活動実績】

<論文・著書>

■ 和文論文

1. 渡邊 広祐, 鹿毛 秀宣, 織田 克利.

ゲノム医療の現状 : がんゲノム医療におけるRNA解析の意義.

Pharma Medica 41(3) : 186-189, 2024年9月.

2. 渡邊 広祐, 織田 克利.

臨床検査アップデート : 進化するがんゲノムプロファイリング検査—血漿検査とRNAパネルの臨床応用.

Modern Media 70(10) : 312-317, 2024年10月

■ 書籍

1. 小川弥穂, 南谷泰仁.

8. がんゲノム情報に基づくAML診療の現状と展望

EBM血液疾患の治療2025-2026; 中外医学社; 2024年10月. p. 110-114

■ 英文論文

1. Isago H, Watanabe K, Satoh Y, Kurano M.

Correlation between variant call accuracy and quality parameters in comprehensive cancer genomic profiling tests.

Pract Lab Med 2024;39:e00369. doi:10.1016/j.plabm.2024.e00369. PMID:38404524

2. Watanabe K, Kohsaka S, Tatsuno K, Shinozaki-Ushiku A, Isago H, Kage H, Ushiku T, Aburatani H, Mano H, Oda K.

Analysis of quality metrics in comprehensive cancer genomic profiling using a dual DNA-RNA panel.

Pract Lab Med 2024;39:e00368. doi:10.1016/j.plabm.2024.e00368. PMID:38404525

3. Ando T, Ka M, Sugiura Y, Tokunaga M, Nakagawa N, Iida T, Matsumoto Y, Watanabe K, Kawakami M, Sato M, Kage H.

NECTIN2 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in lung adenocarcinoma.

Respir Investig 2024;62(4):582-588. doi:10.1016/j.resinv.2024.04.002. PMID:38678829

4. Kage H, Kohsaka S, Tatsuno K, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Isago H, Ushiku T, Aburatani H, Mano H, Oda K.

Molecular analysis of non-small cell lung cancer using a dual-targeted DNA and RNA comprehensive genomic profiling panel.

Respir Investig 2024;62(5):910-913. doi:10.1016/j.resinv.2024.07.018. PMID:39126824

5. Ka M, Matsumoto Y, Ando T, Hinata M, Xi Q, Sugiura Y, Iida T, Nakagawa N, Tokunaga M, Watanabe K, Kawakami M, Ushiku T, Sato M, Oda K, Kage H.

Integrin- α 5 expression and its role in non-small cell lung cancer progression.
Cancer Sci 2025;116(2):406-419. doi:10.1111/cas.16416. PMID:39581761

6. Matsushita K, Ishige T, Watanabe K, Akahane T, Tanimoto A, Yoshimoto M, Yamakuchi M, Hashiguchi T, Okugawa Y, Ikejiri M, Yamaguchi T, Yamasaki T, Takeda M, Hibi M, Akiyama N, Shimizu K, Hashimoto N, Sato H, Tanaka Y, Amari F; EQA working group of Japan Association for Clinical Laboratory Science (JACLS).

Importance of EQA/PT for the detection of genetic variants in comprehensive cancer genome testing.

Sci Rep 2025;15(1):1036. doi:10.1038/s41598-024-84714-4. PMID:39762492

7. Fujii K, Ueki M, Morishita M, Ikushima H, Isago H, Watanabe K, Oda K, Kage H.
Clinical utility of comprehensive genomic profiling in non-small cell lung cancer: An analysis of a nation-wide database.

Lung Cancer 2025;200:108099. doi:10.1016/j.lungcan.2025.108099. PMID:39842065

8. Xi Q, Kunita A, Ogawa M, Ka M, Tanimoto S, Tsuchimochi S, Nagai S, Matsunaga A, Fukuda T, Watanabe K, Sone K, Shinozaki-Ushiku A, Kawana K, Ushiku T, Osuga Y, Katayama K, Kage H, Oda K.

Cyclin E1 overexpression sensitizes ovarian cancer cells to WEE1 and PLK1 inhibition.

Oncogene 2025 Feb 24. doi:10.1038/s41388-025-03312-4. Epub ahead of print.

PMID:39994376

9. Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Kage H.

A machine learning-based analysis of nationwide cancer comprehensive genomic profiling data across cancer types to identify features associated with recommendation of genome-matched therapy.

ESMO Open 2024;9(12):103998. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103998. PMID:39591805

10. Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Kage H.

Pan-cancer clinical and molecular landscape of MTAP deletion in nationwide and international comprehensive genomic data.

ESMO Open *In press*.

11. Watanabe K, Ogawa M, Shinozaki-Ushiku A, Tsutsumi S, Tatsuno K, Aburatani H, Kage H, Oda K.

Real-world data analysis of genomic alterations detected by a dual DNA-RNA comprehensive genomic profiling test.

Cancer Sci. 2025 Epub ahead of print. doi: 10.1111/cas.70071. PMID: 40140952.

12. Rokutan H, Arai Y, Kunita A, Yamasaki S, Nakamura H, Hama N, Nakayama A, Hosoda F, Totoki Y, Fujishiro M, Seto Y, Shibata T, Ushiku T.

Genomic and Pathologic Profiling of Very Well-Differentiated Gastric Adenocarcinoma of Intestinal Type: A Study With Emphasis on Diffuse-Type Transformation. *Am J Surg Pathol* 2024, 48:652-61. doi:10.1097/PAS.0000000000002222. PMID: 38584451

13. Tanaka M, Takeshita K, Kunita A, Hasegawa K, Ushiku T.

PRKACA/PRKACB Fusions in Pancreatobiliary Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms Including Those With Atypical Morphology: An Analysis of 22 Cases Expanding Morphologic Spectrum. *Am J Surg Pathol* 2024, 48:1032-40. doi:10.1097/PAS.0000000000002259. PMID: 38841868

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 松下 一之, 橋口 照人, 渡邊 広祐, 奥川 喜永, 竹田 真由, 谷本 昭英, 赤羽 俊章, 池尻 誠, 石毛 崇之, 遺伝子・プロテオミクス委員会がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方WG2.

ゲノム医療におけるNGS解析の分析的妥当性と精度管理のためのEQA/PTの必要性.

第56回日本医療検査科学会大会(2024年10月).

2. シーチェン, 鹿毛 秀宣, 小川 弥穂, 国田 朱子, 何 美玲, 松永 麻美, 渡邊 広祐, 曾根 献文, 川名 敬, 大須賀 穰, 織田 克利.

卵巣がん細胞におけるサイクリンE1の過剰発現はWEE1阻害薬の効果予測バイオマーカーとなり得る.

第83回日本癌学会学術総会(2024年9月).

3. 辰野 健二, 堤 修一, 上田 宏生, 渡邊 広祐, 鹿毛 秀宣, 織田 克利, 油谷 浩幸.

臨床がんゲノムプロファイリング検査におけるコピー数異常検出の多層最適化.

第83回日本癌学会学術総会(2024年9月).

4. 渡邊 広祐, 辰野 健二, 堤 修一, Bojan Losic, 上田 宏生, 一條 俊允, 牛久 綾, 鹿毛 秀宣, 牛久 哲男, Donovan Cheng, 油谷 浩幸, 織田 克利.

FFPE検体を用いたマルチオミクスおよびマルチモーダルプロファイリングの有用性.

第83回日本癌学会学術総会(2024年9月).

5. 幅野 愛理, 鹿毛 秀宣, 秋山 奈々, 張 香理, 牛久 綾, 武藤 学, 大熊 裕介, 沖田 南都子, 土原 一哉, 小川 弥穂, 渡邊 広祐, 田辺 真彦, 牛久 哲男, 瀬戸 泰之, 織田 克利.

がん遺伝子パネル検査の患者アンケートにおけるがん種差の検討 —旧厚労科研 瀬戸班—.

第 62 回日本癌治療学会学術集会 (2024 年 10 月)

6. 松永 麻美, 小川 弥穂, 国田 朱子, 林 伸樹, 大熊 勇氣, 小林 理, 中島 隆広, 池田 悠至, 小松 篤史, 齋藤 圭介, 鹿毛 秀宣, 川名 敬, 織田 克利

子宮頸がん症例における dPCR を用いた circulating tumor human papillomavirus (HPV)-DNA の定量

第 66 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2024 年 7 月)

7. 大澤 一太, 永江 玄太, 野中 綾, 近藤 篤, 国田 朱子, 牛久 哲男, 油谷 浩幸, 野中 綾
空間トランスクリプトミクスによる AFP 産生胃癌の細胞間相互作用、腫瘍内不均一性の解析

第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月)

8. 国田 朱子, 牛久 綾, 牛久 哲男

DNA/RNA シーケンスに適した病理組織標本の保存方法の検証

第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月)

■ 国際学会

1. Ueki M, Watanabe K, Morishita M, Fujii K, Ikushima H, Isago H, Oda K, Kage H.

Incidence of pathogenic germline variants and presumed germline pathogenic variants in Japanese lung cancer patients using comprehensive genomic profiling tests.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

2. Morishita M, Fujii K, Ueki M, Ikushima H, Isago H, Watanabe K, Oda K, Kage H.

Real-world data analysis of comprehensive genomic profiling using plasma samples from non-small cell lung cancer patients.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

3. Fujii K, Morishita M, Ueki M, Ikushima H, Isago H, Watanabe K, Oda K, Kage H.

The real-world data of comprehensive genomic profiling tests with tissue specimens from lung cancer patients in Japan.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

4. Tokunaga M, Nakagawa N, Ka M, Sugiura Y, Iida T, Ando T, Watanabe K, Kage H, Kawakami M.

Screening of drug library targeting neural signaling identifies cholecystikinin B receptor as a potential therapeutic target in small cell lung cancer.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

5. Kage H, Aoki T, Shinozaki-Ushiku A, Watanabe K, Akiyama N, Isago H, Ogawa M, Ishigaki K, Kobayashi H, Miyagawa T, Omatsu J, Saito Y, Sasaki K, Sato Y, Sato Y, Suzuki N, Tanaka S, Kato M, Tanabe M, Tatsuno K, Ushiku T, Nishimura K, Aburatani H, Oda K.

Use of artificial intelligence to facilitate reporting of comprehensive genomic profiling tests.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

6. Nakagawa N, Tokunaga M, Ka M, Sugiura Y, Iida T, Ando T, Watanabe K, Liu X, Dmitrovsky E, Kage H, Kawakami M.

KIFC1 inhibition elicits antineoplastic activity in small cell lung cancer by inducing anaphase catastrophe.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

7. Losic B, Tatsuno K, Singan VR, Ueda H, Shinozaki-Ushiku A, Jayakumar V, Hattori E, Ichijo T, Sasa T, Akahori M, Hayashi S, Hsiao E, Feupe S, Vo D, Geier T, Tsutsumi S, Ushiku T, Watanabe K, Oda K, Kage H, Radecki-Grandall J, Cheng DT, Aburatani H.

Integrated multi-omic/modal profiling enables improved characterization of oncogenic processes, with impact to clinical actionability in the GenMineTOP tested population.

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

8. Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Kage H.

A retrospective machine learning-based analysis of nationwide cancer comprehensive genomic profiling data to identify features associated with recommendation of mutation-based therapy.

American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

9. Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Kage H.

A retrospective machine learning-based analysis of nationwide cancer comprehensive genomic profiling data to identify features associated with recommendation of mutation-based therapy.

American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2024, Poster Presentation.

<講演会・研究集会>

1. 国田朱子, 牛久綾, 南雲吉代, 牛久哲男

がん遺伝子パネル検査に適した検体取扱い法の検証

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センターシンポジウム 2025 年 3 月 19 日

2. 小川弥穂

早期子宮頸がんにおける腫瘍由来循環 HPV DNA の有用性の検討

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センターセミナー 2024 年 7 月 18 日

■ 社会活動

がんゲノム医療に関する講義・議論

「東大の研究室をのぞいてみよう！～多様な学生を東大に～」プログラム 2025年3月26日