

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げ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 HPV DNA の有用性の検証に取り組んでいる。

① TOP の有用性の検証とさらなる多機能化

（背景）がん遺伝子パネル検査は治療選択の最適化に加え、遺伝性腫瘍の診断にも寄与する。しかし、腫瘍組織のみを用いるがん遺伝子パネル検査では、生殖細胞系列由来の変異と体細胞変異の区別が困難であり、疑い例に対する確認検査の実施率も低く、遺伝性腫瘍の診断が十分に行われていない。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が、腫瘍／正常対照ペア解析を行うことにより、生殖細胞系列病的変異（germline pathogenic variant: GPV）を直接同定可能であり、本研究ではその実臨床における有用性を検証した。

（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。GPV の検出頻度、遺伝子分布、がん種・年齢・性別との関連を解析した。

（結果）全体では GPV が 73 例（5.4%）に検出された。がん種別の解析では、卵巣、乳腺、膵臓といった遺伝性腫瘍症候群が既知のがん種に加え、軟部組織、中枢神経系、胆道、末梢神経においても 3%以上の頻度で GPVs が検出された。GPV のうち 38.2%は off-tumor（その遺伝子との関連が確立されていない腫瘍）で検出されており、特に *BRCA1/2* 以外の DNA 修復関連遺伝子（*ATM*, *RAD51D* など）は、75%が Off-tumor で検出された。また GPVs が検出された男性患者の 57.9%が 65 歳以上であった。

（考察・結論）GenMineTOP による腫瘍／正常ペア解析は、生殖細胞系列変異と体細胞変異の識別を可能とし、遺伝性腫瘍の診断精度を向上させることが示された。

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 (ctHPV DNA) 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 ctHPV DNA 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) 手術を施行した子宮頸癌 49 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織に対して、PGMY09/11 コンセンサス PCR および 6 種の高リスク HPV 型 (16、18、31、39、45、52) を標的とした型特異的 dPCR により HPV ジェノタイプングを実施した。血漿中セルフリー DNA についても、対応する HPV 型を dPCR で解析した。ctHPV DNA コピー数と臨床病理学的因子との関連を評価した。

(結果) 腫瘍組織における HPV 型は 49 例中 42 例 (85.7%) で同定され、dPCR は PGMY 法と比較して高い検出感度を示した (95.8% vs 77.6%)。血漿 ctHPV DNA は評価可能 42 例中 12 例 (28.6%) で検出され、血漿と腫瘍組織の HPV 型は一致していた。ctHPV DNA コピー数は、リンパ管侵襲 ($p=0.034$) およびリンパ節転移 ($p=0.010$) を有する症例で有意に高値を示したが、腫瘍径、病期、組織型とは相関を認めなかった。また、ctHPV DNA は血漿中 PIK3CA ホットスポット変異よりも一貫して検出され、有用なバイオマーカーである可能性が示唆された。

(考察・結論) ctHPV DNA は、手術施行子宮頸癌における有望な非侵襲的バイオマーカーである。特にリンパ管侵襲やリンパ節転移との関連から、術前リスク層別化や個別化された手術戦略の決定に寄与する可能性が示された。

【今後の展望】

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 の多機能化を進めている。

また、がん遺伝子パネルを用いたがんゲノム医療プラットフォーム研究 (TOP-MOAD-PATH) は、がん遺伝子パネル検査で得られるゲノム情報に加え、臨床情報および病理画像情報を統合したデータ基盤の構築を目的とした多施設共同研究である。現在、2026 年度からの本格実施に向けた準備を進めるとともに、一部の解析については先行的に開始しており、がんの分子病態の解明および新規診断・治療法開発への展開を目指す。

さらに、がん遺伝子パネル検査で検出されたゲノム異常の病理学的意義を明らかにするため、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) および免疫組織化学染色を用いた組織レベルでの検討を行っている。ゲノム異常の腫瘍内不均一性や臨床病理学的特徴との関連を解析し、より精度の高いバイオマーカー開発につなげることを目指している。

【令和 7 年度活動実績】

<論文・著書>

■ 書籍

1. 渡邊広祐, 小川弥穂, 織田克利. (2025) がんゲノムプロファイリング検査. 『産婦人科ゲノム医療の必修知識—図表でわかる基本・検査・治療—』. 大須賀穰, 渡部洋編. 診断と治療社 (東京). 108-113.

2. 小川弥穂, 渡邊広祐, 織田克利. (2025) FoundationOne® CDx. 『産婦人科ゲノム医療の必修知識—図表でわかる基本・検査・治療—』. 大須賀穰, 渡部洋編. 診断と治療社 (東京). 114-119.
3. 渡邊広祐, 小川弥穂, 織田克利. (2025) NCC オンコパネルと GenMineTOP. 『産婦人科ゲノム医療の必修知識—図表でわかる基本・検査・治療—』. 大須賀穰, 渡部洋編. 診断と治療社 (東京). 120-126.
4. 小川弥穂, 渡邊広祐, 織田克利. (2025) リキッドバイオプシー (FoundationOne® Liquid CDx, Guardant360® CDx). 『産婦人科ゲノム医療の必修知識—図表でわかる基本・検査・治療—』. 大須賀穰, 渡部洋編. 診断と治療社 (東京). 127-131.

■ 英文論文

- 1: 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 May;44(19):1375-1386. doi: 10.1038/s41388-025-03312-4. Epub 2025 Feb 24. PMID: 39994376; PMCID: PMC12052589.
- 2: 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 Jul;116(7):1984-1995. doi: 10.1111/cas.70071. Epub 2025 Mar 26. PMID: 40140952; PMCID: PMC12210034.
- 3: Ozaki M, Ikushima H, Suzuki M, Yokoyama A, Fukuda K, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Kato M, Ushiku T, Aburatani H, Oda K, Kage H. Lung Adenocarcinoma Expressing an EML4-ALK Fusion Transcript With Premature Stop Codons and Response to Alectinib: A Case Report. *Thorac Cancer*. 2025 Aug;16(15):e70146. doi: 10.1111/1759-7714.70146. PMID: 40751567; PMCID: PMC12317366.
- 4: Habano E, Ogawa M, Watanabe K, Akiyama N, Chang H, Ka M, Shinozaki-Ushiku A, Tanabe M, Akahori M, Ichijo T, Tsutsumi S, Tatsuno K, Aburatani H, Kage H, Oda K. Germline pathogenic variants detected by GenMineTOP: insight from a nationwide tumor/normal paired comprehensive genomic profiling test, in Japan. *J Hum Genet*. 2026 Jan;71(1):1-11. doi: 10.1038/s10038-025-01389-z. Epub 2025 Sep 9. PMID: 40926019; PMCID: PMC12689426.
- 5: Sato Y, Fujii Y, Nakamura M, Tanai C, Yamada Y, Watanabe K, Kage H, Sunami K, Oda K, Kume H. A Case of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With

RAD54L Mutation Responding to Niraparib. *IJU Case Rep.* 2025 Sep 29;8(6):578–582. doi: 10.1002/iju5.70093. PMID: 41185726; PMCID: PMC12580008.

6: Xi Q, Kunita A, Ogawa M, Kawakami M, Ka M, Nagai S, Duong AQ, Taguchi A, Watanabe K, Fukuda T, Sone K, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Hirota Y, Kage H, Katayama K, Oda K. PLK1 or WEE1 inhibition targets homologous recombination repair proficiency in BRCA1/2 wild-type high-grade serous ovarian cancer. *Cell Death Dis.* 2025 Dec 7;16(1):905. doi: 10.1038/s41419-025-08324-2. PMID: 41354716; PMCID: PMC12727844.

7: Oshima T, Akazawa H, Ishida J, Kadowaki H, Shindo A, Ueda T, Amano Y, Watanabe K, Fujiu K, Kage H, Komuro I. Risk Factors and Prognostic Significance of Non-Perioperative Atrial Fibrillation in Lung Cancer Patients. *Circ Rep.* 2025 Oct 17;7(12):1171–1180. doi: 10.1253/circrep.CR-25-0136. PMID: 41377620; PMCID: PMC12688436.

8. Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Ishigaki K, Kodera S, Takeda N, Fujishiro M, Oda K, Kage H. Prediction model for ctDNA detectability in liquid comprehensive genomic profiling of advanced pancreatic cancer based on Japanese real-world data. *ESMO Open.* 2026 Feb;11(2):106069. doi: 10.1016/j.esmoop.2026.106069. Epub 2026 Feb 12. PMID: 41687215; PMCID: PMC12917527.

9: Sato Y, Fukuda N, Yamamura K, Ito Y, Kobayashi K, Saito Y, Watanabe K, Kage H, Oda K, Takahashi S. Impact of BRAF, TERT, and novel mutations on the efficacy of lenvatinib for advanced papillary thyroid cancer: A national genomic database analysis. *NPJ Precis Oncol.* 2026 Mar 18. doi: 10.1038/s41698-026-01371-8. Epub ahead of print. PMID: 41851192.

10: Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Kodera S, Takeda N, Oda K, Kage H. Modeling the Pretest Probability of Identifying Druggable Mutations in Lung Cancer Using Nationwide Comprehensive Genomic Profiling Data. *JCO Clin Cancer Inform.* 2026 Mar;10:e2500269. doi: 10.1200/CCI-25-00269. Epub 2026 Mar 19. PMID: 41855448.

11: Matsunaga A, Ogawa M, Kunita A, Ikeda Y, Kashiwabara K, Okuma Y, Kobayashi O, Hayashi N, Nakajima T, Xi Q, Ka M, Kamata S, Saito K, Nakanishi Y, Masuda S, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Kage H, Kawana K, Oda K. Type-Specific Detection and Quantification of Circulating Tumor HPV DNA by Digital PCR in

Surgically Resected Cervical Cancer. JGO. 2026 March accepted.

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 渡邊広祐, C-CAT データベースを用いた DNA-RNA ツインパネルの有用性の検討. 第 72 回日本臨床検査医学会学術集会. (幕張メッセ、千葉). 2025 年 8 月.
2. 小川弥穂. 腫瘍由来循環 DNA を用いた急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群の同種造血幹細胞移植後再発予測. 第 87 回日本血液学会学術集会. (神戸国際展示場、兵庫). 2025 年 10 月
3. 幅野愛理, 小川弥穂, 渡邊 広祐, 秋山奈々, 張香理, 牛久綾, 赤堀正和, 一條俊允, 堤修一, 辰野健二, 油谷浩幸, 鹿毛秀宣, 織田, 克利. がん遺伝子パネル検査 GenMineTOP で検出された固形がん患者の Germline Findings の特徴. 第 63 回日本癌治療学会学術集会. (パシフィコ横浜、神奈川). z 臓器別シンポジウム 19. 2025 年 10 月
4. 国田朱子, シー チェン, 小川弥穂, 何美玲, 永井紗恵子, 渡邊広祐, 曾根献文, 牛久綾, 牛久哲男, 廣田泰, 片山和浩, 鹿毛秀宣, 織田克利. Cyclin E1 高発現卵巣がんに対する PLK1 阻害剤 Volasertib の感受性増強効果. 第 83 回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場、福岡). 2025 年 10 月
5. 徳永将勝, 中川夏樹, 何美玲, 杉浦有理子, 飯田崇博, 生島弘彬, 安藤孝浩, 渡邊広祐, 国田朱子, 鹿毛秀宣, 川上正敬. 小細胞肺癌における神経ペプチド受容体の治療標的としての可能性. 第 83 回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場、福岡). 2025 年 10 月
6. 中川夏樹, 徳永将勝, 何美玲, 飯田崇博, 安藤孝浩, 国田朱子, 渡邊広祐, 大田泰徳, Liu Xi, Dmitrovsky Ethan, 鹿毛秀宣, 川上正敬. モータータンパク X を標的とした中心体収束阻害を介した小細胞肺癌に対する新たな治療戦略. 第 83 回日本癌学会学術総会 (福岡国際会議場、福岡). 2025 年 10 月
7. 永井紗恵子, Xi Qian, 小川弥穂, 国田朱子, 何美玲, 矢島寛久, 加登翔太, 玉井佳奈, 山本陽子, 田口歩, 福田友彦, 曾根献文, 廣田泰, 渡邊広祐, 生島弘彬, 加藤元博, 鹿毛秀宣, 織田克利. 子宮体癌における POLE 群と dMMR 群の遺伝子変異プロファイルの比較検討. 第 67 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2025 年 7 月
8. 織田克利, Xi Qian, 国田朱子, 小川弥穂, 永井紗恵子, 松永麻美, 渡邊広祐, 福田友彦, 曾根献文, 川名敬, 片山和浩, 鹿毛秀宣. Cyclin E1 高発現をバイオマーカーとする卵巣がんの治療法開発～PLK1 阻害剤、WEE1 阻害剤～. 第 67 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2025 年 7 月

■ 国際学会

1. Ikushima H, Watanabe K, Aya Shinozaki-Ushiku, Katsutoshi Oda, Hidenori Kage: AI-based predictive tool for detection of ctDNA in pancreatic adenocarcinoma using nationwide comprehensive genomic profiling data. ASCO Annual Meeting (Chicago, IL). May 2025
2. Ikushima H, Watanabe K, Aya Shinozaki-Ushiku, Katsutoshi Oda, Hidenori Kage: AI-

based predictive tool for identifying druggable mutations in lung cancer using nationwide comprehensive genomic profiling data. ASCO Annual Meeting (Chicago, IL). May 2025

3. Watanabe K, Ogawa M, Habana E, Aya Shinozaki-Ushiku, Akahori M, Ichijo T, Tsutsumi S, Tatsuno K, Aburatani H, Kage H, Oda K: Real-world data analysis of somatic mutations using the GenMineTOP, a dual-targeted DNA and RNA comprehensive genomic profiling panel. AACR Annual Meeting (Chicago, IL). April 2025

4. Ikushima H, Watanabe K, Aya Shinozaki-Ushiku, Katsutoshi Oda, Hidenori Kage: Pan-cancer clinical and molecular landscape of MTAP deletion in nationwide and international comprehensive genomic data. AACR Annual Meeting (Chicago, IL). April 2025

5. Habano E, Ogawa M, Watanabe K, Akiyama N, Chang H, Ka M, Shinozaki-Ushiku A, Tanabe M, Akahori M, Ichijo T, Tsutsumi S, Tatsuno K, Aburatani H, Kage H, Oda K: Real-World Data on Germline Pathogenic Variants Using GenMineTOP, a tumor/normal paired comprehensive genomic profiling test, in Japan AACR Annual Meeting (Chicago, IL). April 2025

6. Tokunaga M, Nakagawa N, Ka M, Sugiura Y, Iida T, Ikushima H, Ando T, Watanabe K, Kunita A, Kage H, Kawakami M: Comprehensive screening of drugs targeting neural signaling identifies a neuropeptide receptor as a potential therapeutic target in small cell lung cancer. AACR Annual Meeting (Chicago, IL). April 2025

7. Xi Q, Kunita A, Ogawa M, Ka M, Nagai S, Matsunaga A, Watanabe K, Fukuda T, Sone K, Kawana K, Katayama K, Kage H, Oda K: Cyclin E1 overexpression as a predictive biomarker for PLK1 and WEE1 inhibitor efficacy in ovarian cancer. AACR Annual Meeting (Chicago, IL). April 2025

8. Nakagawa N, Tokunaga M, Ka M, Iida T, Ando T, Kunita A, Watanabe K, Ohta Y, Liu X, Dmitrovsky E, Kage H, Kawakami M: Prevention of centrosome clustering by targeting the motor protein X: A promising therapeutic strategy for small cell lung cancer. AACR Annual Meeting (Chicago, IL). April 2025

9. Xi Q, Kunita A, Ogawa M, Ka M, Nagai S, Watanabe K, Sone K, Katayama K, Kage H, Oda K. Cyclin E1 as a biomarker for G2/M checkpoint-targeted therapies (WEE1 and PLK1 inhibitors) in ovarian cancer. Asian Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting (Tokyo). July 2025

<講演会・研究集会>

第26回 関東ホルモンとがん研究会 ―ホルモン関連がん診療と遺伝医療への展開― 2026年1月
当講座スタッフが事務局として参画（統合ゲノム学分野 織田克利教授：当番幹事）

■ 社会活動

該当なし