

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	鹿毛秀宣	
構成員	特任准教授	渡邊広祐	
	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、①がん遺伝子パネル検査における病理組織検体の最適化、②TOPの有用性の検証とさらなる多機能化に取り組んでいる。

①（背景）がん遺伝子パネル検査の検体として病理診断で使用さ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利用されている。FFPE検体作製や検体保存、DNA/RNA抽出工程はシーケンスの成否に大きく影響する為、がん遺伝子パネル検査の為の最適化が必要である。本研究ではFFPE検体の保存期間や薄切後の未染標本の保存温度や保存期間によるDNA/RNAの収量や品質への影響を検証した。

（方法）2018-2021年の当院手術検体ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体20症例の未染標本を各温度（室温・4℃・-30℃・-80℃）にて1年間保存後DNA/RNAを抽出し室温保存した核酸との品質を比較した。また本症例のFFPE検体の保存期間によるDNA・RNA双方の収量や品質への影響をQubit蛍光高度計、TapeStation, qPCRにより評価した。

（結果）DNA/RNA収量は室温保存にて1年経過後も変化は認められなかった。一方DNA/RNA品質は双方共に経時的に低下したが4℃以下の低温保存により核酸品質低下が防止された。またFFPE検体の保存期間が1年以内の検体と比較して1年以上の検体ではDNA, RNA共に薄切当日の抽出においても品質低下が認められた。RNAはDNAよりも経年劣化が顕著であった。

（考察）パネル検査に適したFFPE検体は1年以内に作製された新しい標本であり、出検直前の薄切（1ヶ月以内）が適切である。出検までに1ヶ月以上が見込まれる場合は薄切後の未染標本を4℃以下で低温保存する事によりDNA/RNA双方の品質低下を防止できることが示された。

②（背景）Today OncoPanel（TOP）は、DNAパネルに加えてRNAパネルがあり、DNAパネルのみでは検出されなかったドライバー変異が同定され、Precision Medicineの発展につながる事が期待される。TOPは先進医療Bの結果も踏まえ、2023年8月1日よりGenMineTOPとして保険適用と

なっている。さらなる TOP の多機能化に向けて、TOP2 前向き研究をランスルー試験の形で開始するとともに、これまでのデータをもとに RNA パネルの有用性についての検討を行った。

(方法) MET exon 14 スキッピングや融合遺伝子の検出率が RNA パネルにより上がるかを明らかにすることを目的に、TOP で解析した非小細胞肺癌 61 例と G-CAT データベース (本邦のがん遺伝子パネル検査のデータベース) に登録されている非小細胞肺癌 1,514 例と比較した。

(結果) 61 例のうち、*EML4-ALK*、*KIF5B-RET*、*CD47-MET*をはじめ、15 の融合遺伝子 (25%) が検出された。TOP における MET exon 14 スキッピング・融合遺伝子は、61 例中 5 例 (8.1%) で陽性であり、G-CAT データベース (1,514 例中 39 例、2.6%) に比べ、有意に高頻度であった ($p=0.009$)。

(考察) TOP RNA パネルにより、非小細胞肺癌において、MET のドライバー変異を高頻度に検出し得ることが示された。

【今後の展望】

①がん遺伝子パネル検査における病理組織検体の最適化

検体摘出から固定までの時間 (冷虚血時間) の遅延による DNA/RNA 品質に対する影響を検証し臨床現場に即した固定前プロセスの最適化を行う。

②TOP の有用性の検証とさらなる多機能化

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。

【令和5年度活動実績】

<論文・著書>

■ 英文論文

1. Kondo A, Shinozaki-Ushiku A, Rokutan H, Kunita A, Ikemura M, Yamashita H, Seto Y, Nagae G, Tatsuno K, Aburatani H, Koinuma D, Ushiku T: Loss of Viral Genome with Altered Immune Microenvironment During Tumour Progression of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma. *J Pathol* 2023. PMID:36806225
2. Xi Q, Kage H, Ogawa M, Matsunaga A, Nishijima A, Sone K, Kawana K, Oda K. Genomic landscape of endometrial, ovarian and cervical cancers in Japan from database in the Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 27;16(1):136. doi: 10.3390/cancers16010136.
3. Watanabe, K., Kohsaka, S., Tatsuno, K., Shinozaki-Ushiku, A., Isago, H., Kage, H., Ushiku, T., Aburatani, H., Mano, H., & Oda, K. (2024). Analysis of quality metrics in comprehensive cancer genomic profiling using a dual DNA-RNA panel. *Practical laboratory medicine*, 39, e00368.
4. Iwasawa O, Miyagawa T, Omatsu J, Matsuda KM, Awaji K, Yamada D, Kage H, Oda K, Sato S. Mutational landscape of advanced extramammary Paget disease with comprehensive

- genomic profiling tests: A cohort study in a Japanese real-world setting. *J Am Acad Dermatol* 2024;90:842–845. PMID: 38072126
5. Tsuda Y, Okajima K, Ishibashi Y, Zhang L, Hirai T, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Tanaka S, Kobayashi H. Clinical genomic profiling of malignant giant cell tumor of bone: A retrospective analysis using a real-world database. *Med Int (Lond)*. 2024;22:4:17 PMID: 38476985
 6. Kage H, Akiyama N, Chang H, Shinozaki-Ushiku A, Ka M, Kawata J, Muto M, Okuma Y, Okita N, Tsuchihara K, Kikuchi J, Shiota H, Hayashi H, Kokuryo T, Yachida S, Hirasawa A, Kubo M, Kenmotsu H, Tanabe M, Ushiku T, Muto K, Seto Y, Oda K. Patient survey on cancer genomic medicine in Japan under the national health insurance system. *Cancer Sci*. 2024;115:954–962 PMID: 38273803
 7. Sunami K, Naito Y, Saigusa Y, Amano T, Ennishi D, Imai M, Kage H, Kanai M, Kenmotsu H, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Hirata M, Ito M, Kozuki T, Sakashita H, Horinouchi H, Okuma Y, Takashima A, Kubo T, Hironaka S, Segawa Y, Yakushijin Y, Bando H, Makiyama A, Suzuki T, Kinoshita I, Kohsaka S, Ohe Y, Ishioka G, Yamamoto K, Tsuchihara K, Yoshino T. A Learning Program for Treatment Recommendations by Molecular Tumor Boards and Artificial Intelligence. *JAMA Oncol*. 2024;10:95–102 PMID: 38032680
 8. Saito Y, Kage H, Kobayashi K, Yoshida M, Fukuoka O, Yamamura K, Mukai T, Oda K, Yamasoba. TERT promoter mutation positive oral cavity carcinomas, a clinically and genetically distinct subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2023;45:3107–3118 PMID: 37815002
 9. Ohara K, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Teranishi Y, Shinya Y, Ishigami D, Hongo H, Takayanagi S, Tanaka S, Shinozaki-Ushiku A, Kohsaka S, Kage H, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tatsuno K, Saito N. Case report and literature review: exploration of molecular therapeutic targets in recurrent malignant meningioma through comprehensive genetic analysis with Todai OncoPanel. *Front Neurol*. 2023;14:1270046 PMID: 38073632
 10. Kobayashi K, Saito Y, Kamogashira T, Kage H, Fukuoka O, Yamamura K, Mukai T, Oda K, Yamasoba T. Survival analysis of high-grade salivary gland carcinoma adjusted for length bias due to delay in comprehensive genomic profiling. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53:1092–1093 PMID: 37781750
 11. Kobayashi H, Zhang L, Okajima K, Ishibashi Y, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Tanaka S. BRAF mutations and concurrent alterations in patients with soft tissue sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2023;62:648–654 PMID: 37293958
 12. Kato H, Kimura S, Taguchi M, Sunouchi T, Hoshino Y, Hidaka N, Edvige Foligno N, Koga M, Manaka K, Tamiya H, Kawakami M, Kage H, Yasunaga Y, Nangaku M, Makita N, Ito N. FGF23-related hypophosphatemia in a patient with small cell lung cancer: a case report and literature review. *Endocr J*. 2023;70:1005–1013. PMID: 37468265

13. Fujii K, Fukuda K, Kawakami M, Mitani A, Tanaka G, Kage H. Lung Adenocarcinoma Size Decrease after SARS-CoV-2 Vaccination during Long-Term Pembrolizumab Treatment: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2023;16:907-911. PMID: 37900823 (corresponding author)
14. Kobayashi K, Saito Y, Kage H, Fukuoka O, Yamamura K, Mukai T, Oda K, Yamasoba T. CDK12 alterations and ARID1A mutations are predictors of poor prognosis and therapeutic targets in high-grade salivary gland carcinoma: analysis of the National Genomic Profiling Database. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53(9):798-807. PMID: 37357968
15. Fujita K, Arai R, Shoji S, Saito R, Nomura M, Hotta T, Asahina H, Kawakami M, Nakachi I, Hasegawa Y, Okafuji K, Suzuki A, Miyanaga A, Sunaga N, Nagashima H, Ikeda N, Watanabe S, Nagai Y, Furuta M, Kage H, Arai D, Fukuhara T, Nakayama M, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K. Detection of multiple druggable mutations of lung cancer from cytology specimens by MINTS: An advanced medicine A trial. *Cancer Sci* 2023;114:3342-3351. PMID: 37139543
16. Matsubara J, Mukai K, Kondo T, Yoshioka M, Kage H, Oda K, Kudo R, Ikeda S, Ebi H, Muro K, Hayashi R, Tokudome N, Yamamoto N, Muto M. First-Line Genomic Profiling in Previously Untreated Advanced Solid Tumors for Identification of Targeted Therapy Opportunities. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2323336. PMID: 37459099
17. Kage H, Oda K, Muto M, Tsuchihara K, Okita N, Okuma Y, Kikuchi J, Shiota H, Hayashi H, Kokuryo T, Sakai D, Hirasawa A, Kubo M, Kenmotsu H, Akiyama N, Shinozaki-Ushiku A, Tanabe M, Ushiku T, Miyagawa K, Seto Y. Human resources for administrative work to carry out a comprehensive genomic profiling test in Japan. *Cancer Sci* 2023;114:3041-3049 PMID: 37165760
18. Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Ishigaki K, Sato Y, Tanabe M, Tanaka S, Tanikawa M, Watanabe K, Kato S, Akagi K, Uchino K, Mitani K, Takahashi S, Miura Y, Ikeda S, Kojima Y, Watanabe K, Mochizuki H, Yamaguchi H, Kawazoe Y, Kashiwabara K, Kohsaka S, Tatsuno K, Ushiku T, Ohe K, Yatomi Y, Seto Y, Aburatani H, Mano H, Miyagawa K, Oda K. Clinical utility of Todai OncoPanel in the setting of approved comprehensive cancer genomic profiling tests in Japan. *Cancer Sci* 2023;114:1710-1717 PMID: 36601953

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 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検体の固定方法の検証. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
2. 松永麻美, 国田朱子, 鹿毛秀宣, 池田悠至, 中西陽子, シー チェン, 和田孝人, 牛久綾, 牛久哲男, 川名敬, 織田克利. デジタル PCR を用いた子宮頸癌における cell-free tumor human papillomavirus の定量. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
3. 大澤一太, 永江玄太, 国田朱子, 牛久哲男, 油谷浩幸. 空間トランスクリプトミクスによる AFP 産生胃癌における腫瘍間質多様性の解析. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)

4. 岩崎 晶子, 国田 朱子, 牛久 綾, 牛久 哲男. 部分的に MSI を示す胃癌 8 例の臨床病理学的特徴. 第 112 回日本病理学会総会 (2023)
5. 牛久 綾, 岩崎 晶子, 近藤 篤史, 国田 朱子, 鯉沼 代造, 牛久 哲男. 胃癌・前癌病変の新知見 胃癌の分子サブタイプ転換と腫瘍免疫環境変化. 第 112 回日本病理学会総会 (2023)
6. 山本 周, 鯉沼 代造, 国田 朱子, 牛久 哲男. 家族性大腸腺腫症をモデルとした胃腫瘍発生における腸上皮化生の意義に関する研究. 第 112 回日本病理学会総会 (2023)
7. 田中 麻理子, 濱田 毅, 国田 朱子, 長谷川 潔, 牛久 哲男. 若年発症膵癌の臨床病理学的特徴. 第 112 回日本病理学会総会 (2023)
8. シーチェン, 鹿毛秀宣, 松永麻美, 西島明, 曾根献文, 織田克利. C-CAT データベースを用いた婦人科がんにおける腫瘍変異頻度とマイクロサテライト不安定性. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
9. 何美玲, 松本容子, 安藤孝浩, シーチェン, 飯田崇博, 中川夏樹, 徳永将勝, 前村啓太, 渡邊広祐, 川上正敬, 織田克利, 鹿毛秀宣. 非小細胞肺癌におけるインテグリン $\alpha 5$ の発現と機能の解析. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
10. 中川夏樹, 徳永将勝, 飯田崇博, 何美玲, 安藤孝浩, 前村啓太, 渡邊広祐, 鹿毛秀宣, 川上正敬. KIF1C を標的とした過剰中心体収束阻害による小細胞癌に対する治療戦略の可能性. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
11. 徳永将勝, 中川夏樹, 飯田崇博, 何美玲, 安藤孝浩, 前村啓太, 渡邊広祐, 鹿毛秀宣, 川上正敬. 神経内分泌タイプの小細胞癌におけるコレシストキニン B 受容体の治療標的としての可能性. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
12. 辰野健二, 堤修一, 上田宏生, 鹿毛秀宣, 織田克利, 油谷浩幸. がんゲノムプロファイリング検査でのマイクロサテライト不安定性の評価. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023)
13. 鹿毛秀宣. 非小細胞肺癌診療における遺伝子検査の位置づけ 2023. 第 64 回日本肺癌学会学術総会 (2023)

■ 国際学会

1. Kage H, Kohsaka S, Tatsuno K, Shinozaki-Ushiku A, Isago H, Watanabe K, Kato M, Ushiku T, Miyagawa K, Nagase T, Nakajima J, Aburatani H, Mano H, Oda K. Detection of METexon 14 skipping and fusions in non-small cell lung cancer by comprehensive genomic profiling using a dual targeted DNA/RNA panel. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2023 Poster Presentation #256, Orlando, FL, April 14-19, 2023
2. Oda K, Kage H, Muto M, Tsuchihara K, Okita N, Okuma Y, Kikuchi J, Shiota H, Hayashi H, Kokuryo T, Sakai D, Hirasawa A, Kubo M, Kenmotsu H, Akiyama N, Chang H, Shinozaki-Ushiku A, Tanabe M, Ushiku T, Muto K, Miyagawa K, Seto Y. Real-world surveillance from cancer patients about their experience of comprehensive genomic profiling tests in Japan. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2023 Poster Presentation #3225, Orlando, FL, April 14-19, 2023
3. Matsubara J, Mukai K, Kage H, Oda K, Kudo R, Ikeda S, Ebi H, Muro K, Hayashi R, Tokudome

N, Yamamoto N, Muto M. Prospective trial of comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve cancer (FIRST-Dx trial). European Society for Medical Oncology 2023 Poster Presentation 68-5, Madrid, Spain, October 20-24, 2023

<講演会・研究集会>

1. 国田朱子、牛久綾、南雲吉代、佐久間慶、牛久哲男. 固定前・固定プロセスが核酸品質に与える影響. 国立がん研究センター東病院合同研究発表会 2023年7月11日
2. 小川弥穂、松永麻美、国田朱子、牛久綾、渡邊広祐、鹿毛秀宣、牛久哲男、織田克利. 早期子宮頸がんにおける血中循環腫瘍 HPV DNA の臨床的有用性の検討. 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センターシンポジウム 2024年3月21日
3. 鹿毛秀宣. TOP 先進医療の実施. 22世紀医療センターセミナー 2023年5月25日

■ 社会活動

1. 「がん遺伝子パネル検査の実態調査研究に基づく日本のがんゲノム医療推進に向けた提言書」を公表 (2023年5月)
2. オンライン市民公開講座「がんゲノム医療」に関する全国調査・提言報告会 (2023年7月22日)