

(総合研究報告書)

27-A-1 個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究

河野 隆志

国立がん研究センター EPOC トランスレーショナルリサーチ分野

研究の分類・属性

TR・早期開発分野

研究の概要

これまでに当センターで構築された仕組み・解析プラットフォームを活用することで、個別化治療のためのがん試料のシーケンス（クリニカルシーケンス）の体制の整備を行う。具体的には、品質保証されたクリニカルシーケンス体制を中央病院内に構築する。院内、院外（臨床検査企業）で臨床試料ゲノム解析・意義づけ・臨床現場へのレポートを構築・実行する。その実行に基づき、進行がん患者に対する早期治験参加等による治療を行うことで、本邦におけるクリニカルシーケンスの解決すべき点・有用性を追究する。そして、先進医療等への出口展開を求めるとともに、分子標的治療法開発の乏しいがん種等の遺伝子異常プロファイリングを行うことで新たな治験の始動等を狙う。また、国内アカデミア機関で品質保証されたクリニカルシーケンスを行うのに必要な要件を整理し、普及の基盤とする。

研究経費

年 度	研究経費
平成 27 年度	33,151 千円
平成 28 年度	27,402 千円
平成 28 年度繰越分	7,000 千円
平成 29 年度	34,649 千円
総 計	102,202 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・部局名 ・部科名・職名	分担研究課題名
河野 隆志 (研究代表者)	国立がん研究センター 研究所ゲノム生物学研究分野 EPOC TR分野	個別化医療のためのクリニカルシーケンス 基盤整備に関する研究
市川 仁	国立がん研究センター 研究所臨床ゲノム解析部門/EPOC C TR分野	個別化医療のためのクリニカルシーケンス 基盤整備に関する研究
平岡 伸介	国立がん研究センター 中央病院・病理・臨床検査科	個別化医療のためのクリニカルシーケンス 基盤整備に関する研究

加藤 護	国立がん研究センター研究所基盤的臨床開発研究コアセンター・バイオインフォマティクス部門	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
内藤 陽一	国立がん研究センター EPOC 新薬臨床開発分野	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
角南 久仁子	国立がん研究センター 中央病院・病理・臨床検査科	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
久保 崇 (H28.4.1から)	国立がん研究センター EPOC TR分野	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
山本 昇	国立がん研究センター EPOC 新薬臨床開発分野	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
吉田 裕	国立がん研究センター 中央病院・病理・臨床検査科	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
石井 源一郎	国立がん研究センター EPOC・臨床腫瘍病理分野	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究
高橋 秀明	国立がん研究センター EPOC 新薬臨床開発分野・東病院 肝胆膵内科	個別化医療のためのクリニカルシーケンス基盤整備に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

前課題で構築された仕組み・解析プラットフォームを活用し、かつ、前課題での問題点・未解決点を解決することで、品質保証下でのクリニカルシーケンス体制の基盤整備を行う。具体的には、国内アカデミア機関では例のない品質保証下でのクリニカルシーケンスに必要な CLIA 準拠ラボ体制を中央病院内に構築する。院内、院外(臨床検査企業)で臨床試料ゲノム解析・意義づけ・臨床現場へのレポートを構築・実行する。その実行に基づき、進行がん患者に対する早期治験参加・適応外使用/Expand access・患者申出療養等による個別化治療を行うことで、本邦におけるクリニカルシーケンスの有用性を追究する。そして、先進医療、体外診断薬としての承認申請等への出口展開を進めるとともに、分子標的治療法開発の乏しいがん種等の遺伝子異常プロファイリングを行うことで遺伝子異常に基づく新たな治験の始動を狙う。また、国内アカデミア機関で CLIA 準拠クリニカルシーケンスを設立・稼働するための要件を整理し、国内アカデミア機関への普及の基盤とする。必要に応じて、解析システムの改良等を行うことも視野に入れる。

本邦に適した臨床がんゲノム診断体制整備



患者への負担軽減を考え、**バイオバンク等の既存試料の使用を考慮**

全国スクリーニング (SCRUM-Japan) と重複しないがん腫・症例を対象。

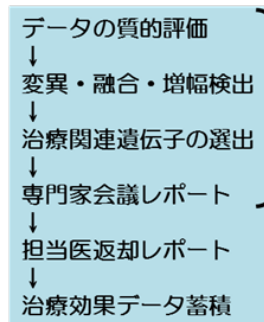
・臨床検査品質ラボ



実行可能性調査済の **全がんパネル**

- ・ NCC oncopanel
- ・ OncoPrint cancer panel

ゲノム診断システム開発



数週間の
ターンアラウンド

時間
短縮

先進医療
の仕組み
を用いて
実稼働へ

遺伝子異常
に基づく
新たな
治験始動

以下の達成を目標とする。

- 院内での品質保証されたクリニカルシーケンスシステム (CLIA 準拠ラボ) の整備
- クリニカルシーケンスの臨床的有用性を検証するための臨床試験プロトコルの作成・稼働
- 院内での品質保証されたクリニカルシーケンスの実行
- 臨床検査企業委託によるクリニカルシーケンスの実行
- クリニカルシーケンスの臨床的有用性の評価、改良
- 出口戦略：国内 CLIA 準拠シーケンス体制の設立・稼働要件の整理、先進医療申請、新たな治験の始動

(研究終了時点の実績要点)

院内の CLIA 準拠ラボが整備され、院内での品質保証されたクリニカルシーケンスが 1 歳以上の各種進行固形がん 353 例に対して行われた。114 個の遺伝子異常を検出する NCC オンコパネル検査では、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会共同で発出された「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン」で定められるエビデンスレベル 1A-3A の遺伝子異常が約半数で検出され、全体の約 10% の症例が遺伝子異常にマッチした投薬が行われた。この臨床的有用性の確認をもとに、本検査は次年度以降、多施設の先進医療 B としての稼働を計画しており、そのプロトコルを作成し、研究倫理審査委員会に提出した。また、同時に厚生労働省先駆け審査指定品目として、シスメックス社と薬事申請の準備を行っている。総じて、品質保証されたクリニカルシーケンスシステムの実装・普及に向け進むとともに、稼働の要件の整理ができた。

研究方法

I. 院内での品質保証されたクリニカルシーケンスシステムの整備

院内 CLIA 準拠ラボシステムの構築：

- ・ 落合淳志統括病理科長とともに、院内 CLIA 準拠ラボでのクリニカルシーケンスシステム稼働のための人員・作業工程確認、それに合致した機器配置等の整備を行う。
- ・ DNA 抽出、定量・定質、シーケンス技術をトランスファーする。
- ・ シーケンスデータ処理システムを設置する。
- ・ データ処理技術をトランスファーする。

なお、申請時点の予定では、院内 CLIA 準拠ラボは、中央病院の 6F に設置され、シスメックス社とともに、ラボ構築・シーケンス稼働を行うことを予定している。また、シーケンスデータの解析・レポート作成については、これまでデータ解析を委託してきた三井情報科学社と共同で体制構築・稼働を行う予定とする。

変異コール・意義づけ・レポート作成システムの作成：

- ・ 陽性例データを用い、EGFR 欠失変異等の complex 変異、遺伝子融合検出の精度を向上させる。
- ・ 遺伝子異常コール・意義づけ・レポート作成プログラムを連動させる。
- ・ シーケンスデータ質評価(QC)システムを構築する。
- ・ Windows PC 稼働システムの構築に着手する。
- ・ 24-A-1 で構築したシステムを用い、データ集計とビューワーへの表示を行う。必要に応じて改良する

II. クリニカルシーケンスの臨床的有用性を検証するための臨床試験プロトコルの作成・稼働

以下に示すような試験を計画し、プロトコルを作成、稼働する。試験は、必要に応じ、変更・追加・中止する。

対象	PI	プラットフォーム	評価項目
多がん種、若年悪性腫瘍(15-39歳)を含む	山本昇 角南久仁子	NCC oncopanel @院内 CLIA 準拠ラボ	1. アクシオナブル遺伝子異常の頻度と種類 2. 分子標的治療を受けた患者の割合(治療選択性の増加) 3. 治療効果・予後 4. 研究のシェーマ
原発不明がん:	内藤誠一	Oncomine cancer panel@サーモフィッシュャーCLIA ラボ等	1. druggable 遺伝子異常の頻度と種類 2. (陽性例数例の)治療効果 3. 新たな治験開始につながる異常の同定 4. 新たな治験の開始

III. 院内での品質保証されたクリニカルシーケンスの実行

ホルマリン固定パラフィン包埋試料等の DNA を解析試料とし、24-A-1 研究で精度・稼働性が検証された NCC oncopanel を用い、シーケンス解析・遺伝子異常コール・意義づけ・レポート作成・担当医への返却を行う。

FFPE組織DNAを用いて、遺伝子変異、増幅、融合を検出
 変異検出の精度:99.2% (128/129変異が正答)
 増幅検出の精度:100% (7/7増幅が正答)
 検体量: DNA質により50-400 ng (解析可能検体割合=88%)

90変異・増幅遺伝子(全エクソン)						10融合遺伝子
ABL1	BRCA2	EZH2	JAK3	NOTCH1	RAC2	ALK
AKT1	CCND1	FBXW7	KEAP1	NOTCH2	RADS1C	RET
AKT2	CDK4	FGFR1	KIT	NOTCH3	RAF1	ROS1
AKT3	CDKN2A	FGFR2	KRAS	NRAS	RB1	FGFR2
ALK	CHEK2	FGFR3	MAP2K1	NRG1	RET	FGFR3
APC	CREBBP	FGFR4	MAP2K4	NTSC2	ROS1	AKT3
ARID1A	CTNNB1	FLT3	MAP3K1	PALB2	SETD2	BRAF
ARID2	CUL3	HRAS	MAP3K4	PBRM1	SMAD4	RAF1
ATM	DDR2	IDH1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4	NOTCH1
AXIN1	EGFR	IDH2	MET	PDGFRB	SMO	NRG1
BAP1	ENO1	IGF1R	MTOR	PIK3CA	STAT3	.
BARD1	EP300	IGF2	MYC	PIK3R1	STK11	.
BIM	ERBB2	IL7R	MYCN	PTCH1	TP53	.
BRAF	ERBB3	JAK1	NF1	PTEN	TSC1	.
BRCA1	ERBB4	JAK2	NFE2L2	RAC1	VHL	.

(概要: 市川 医学のあゆみ Vol. 249 (10), 2014)

国立がん研究センターデザインのパネルキットをカタログ化
Agilent SureSelect NCC OncoPanel V2
 国立がん研究センター 早期・精密臨床研究センターTOPICS試験で使用されている NCC OncoPanel V2 をカタログ製品として、どなたでもご利用いただけるようにしました。
デザインコンセプト
 ・がん関連腫瘍に検出され、既往または将来の分子標的治療において Actionableとなる可能性があると見られる遺伝子を選択
 ・変異・増幅の検出を目的とした 50 遺伝子については、対象遺伝子の全エクソンをターゲット
 ・融合 Fusions の検出用には対象遺伝子の隣接インtron配列をターゲット
 ・FFPE腫瘍を対応した高品質試料を供給
ターゲット遺伝子 **キャプチャサイズ 930 kbp**
 ナンバー: 全エクソン領域 ナンバー: 融合遺伝子領域
 変異: 128 増幅: 7 融合: 10

変異	増幅	融合
ABL1	CDKN2A	EGFR
AKT1	BRCA2	FBXW7
AKT2	CCND1	KEAP1
AKT3	CDK4	FGFR1
ALK	CDKN2A	FGFR2
APC	CHEK2	FGFR3
ARID1A	CREBBP	FGFR4
ARID2	CTNNB1	FLT3
ATM	CUL3	HRAS
AXIN1	DDR2	IDH1
BAP1	EGFR	IDH2
BARD1	ENO1	IGF1R
BIM	EP300	IGF2
BRAF	ERBB2	IL7R
BRCA1	ERBB3	JAK1
	ERBB4	JAK2
		NFE2L2
		RAC1
		VHL

本解析は、非匿名化状態での実行とする。必要に応じて、検体を匿名化し研究所で解析するなど、本稼働のサポートを行う。また、個別同意取得からレポートまで、数週間でのターンアラウンドを目標とする。そのため、CLIA 準拠ラボスタッフと議論し、各工程時間の短縮を図る。また、臨床稼働性を高めるため、エキスパートパネル会議のスリム化についても議論し、実行する。

IV. 臨床検査企業委託によるクリニカルシーケンスの実行

サーモフィッシャー社の CLIA ラボに FFPE 組織を提出し、24-A-1 研究で精度・稼働性が検証された Oncomine Research Cancer Panel を用いたシーケンス解析を委託する(ボリュームディスカウントの結果 25 万円程度/sample: 定価は 36 万円/sample)。臨床稼働性を高めるため、エキスパートパネル会議のスリム化についても議論し、実行する。

Oncomine® Cancer Panel Gene List

Copy Number Variants			
Hotspot genes, n=73 (hotspot coverage)	CDS, n=26 (full gene)	Copy gain, n=49	Fusion drivers, n=22 (183 assays)
ABL1	APC	ACVRL1	ALK
AKT1	ATM	AKT1	RET
ALK	BAP1	APEX1	ROS1
AR	BRCA1	AR	NTRK1
ARAF	BRCA2	ATP11B	ABL1
BRAF	CDH1	BCL2L1	AKT3
BTK	CDKN2A	BCL9	AXL
CBL	FBXW7	BIRC2	BRAF
CDK4	GATA3	BIRC3	CDK4
CHEK2	MSH2	CCND1	EGFR
CSF1R	NF1	CCNE1	ERBB2
CTNNB1	NF2	CD274	ERG
DDR2	NOTCH1	CD44	ETV1
DNMT3A	PIK3R1	CDK4	ETV4
EGFR	PTCH1	CDK6	ETV5
ERBB2	PTEN	CSNK2A1	FGFR1
ERBB3	RB1	DCUN1D1	FGFR2
ERBB4	SMAD4	EGFR	FGFR3
ESR1	SMARCB1	ERBB2	FGFR4
EZH2	STK11	FGFR1	GAS6
FGFR1	TET2	FGFR2	
FGFR2	TP53	FGFR3	
FGFR3	TSC1	FGFR4	
FLT3	TSC2	FLT3	
FOXL2	VHL	GAS6	
GATA2	WT1		
GNA11			
GNAQ			
GNAS			
HNF1A			
HRAS			
IDH1			
IDH2			
IFITM1			
IFITM3			
JAK1			
JAK2			
JAK3			
KDR			
KIT			
KNSTRN			
KRAS			
MAGOH			
MAP2K1			
MAP2K2			
MAPK1			
MAX			
MED12			
MET			
MLH1			
MPL			
MTOR			
MYD88			
NFE2L2			
NPM1			
NRAS			
PAX5			
PDGFRA			
PIK3CA			
PPP2R1A			
PTPN11			
RAC1			
RAF1			
RET			
RHEB			
RHOA			
SF3B1			
SMO			
SPOP			
SRC			
STAT3			
U2AF1			
XPO1			
IGF1R			
IL6			
KIT			
KRAS			
MCL1			
MDM2			
MDM4			
MET			
MYC			
MYCL			
MYCN			
MYO18A			
NKX2-1			
NKX2-8			
PDCC1LG2			
PIK3CA			
PNP			
PPARG			
RP6KB1			
SOX2			
SOX2			
TERT			
TIAF1			
ZNF217			

*For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

Proprietary and Confidential

ThermoFisher
SCIENTIFIC

V. クリニカルシーケンスの臨床的有用性の評価、改良

II に示す臨床試験プロトコルを設立する際に、これまでの TOPICS-1 研究、ABC 研究の結果、利点、問題点、未解決点を議論し、適切なかつ有望な評価点を設定する。必要に応じて、遺伝子解析パネルの変更やシーケンス・情報解析システムの見直し、改良等を行う。SCRUM JAPAN をはじめクリニカルシーケンスを採用する他の開発戦略とも連携し、情報の共有と有効性評価に関するエンドポイントを確立する。

VI. 出口戦略への展開：先進医療申請、同定した遺伝子異常に基づく新たな治験の始動

II に示す臨床試験プロトコルを設立・実行しながら、随時、先進医療申請や遺伝子異常に基づく新たな治験始動について議論し、実行する。国内アカデミア機関で CLIA 準拠クリニカルシーケンスを設立・稼働するための要件を整理する。

研究成果と考察

全期間 (研究終了時)

院内の CLIA 準拠ラボが整備され、院内での品質保証されたクリニカルシーケンスが 1 歳以上の各種進行固形がん 353 例に対して行われた。114 個の遺伝子異常を検出する NCC オンコパネル検査では、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同で発出された「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」で定められるエビデンスレベル 1A-3A の遺伝子異常が約半数で検出され、全体の約 10%の

症例が遺伝子異常にマッチした投薬が行われた。この臨床的有用性の確認をもとに、本検査は次年度以降、多施設の先進医療Bとしての稼働を計画しており、そのプロトコールを作成し、研究倫理審査委員会に提出した。また、同時に厚生労働省先駆け審査指定品目として、シスメックス社と薬事申請の準備を行っている。総じて、品質保証されたクリニカルシーケンスシステムの実装・普及に向け進むことができたと考える。また、本報告書に記すほか、稼働の要件は「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン」「がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件」「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」に反映された。

倫理面への配慮

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、研究倫理審査委員会の承認のうえで研究を進める。包括的同意試料及び個別同意のもと収集される前向き収集試料を解析に供する。院内での解析は非匿名化状態で稼働するため、個人情報の保護については、院内の検査レベルでの取り扱いを行う。また、開発・改良など必要に応じた研究所内での解析は連結可能匿名化にて行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

研究開始以前のもので特記すべきもの

(雑誌論文)

- ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

Kohno T, Ichikawa H, 他 24 名, Yoshida T, Yokota J, Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Medicine*, 2012, 18: 375-377.

Kohno T*, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Sci*, 2013, 104 (11): 1396-1400.

- ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

市川 仁：国内における臨床シーケンスの展開—オリジナル遺伝子パネルNCC oncopanelを用いたクリニカルシーケンシング。医学のあゆみ 249 : 1139-1144, 2014.

土原一哉. 国内における臨床シーケンスの展開. 医学のあゆみ. 249:1133-8, 2014.

土原一哉. ゲノムシーケンス解析の進歩による個別化医療体制構築はどこまで進んだのか. 腫瘍内科 13:146-50, 2014.

土原一哉. わが国におけるクリニカルシーケンスの現状と課題. 腫瘍内科. 14:305-9, 2014.

土原一哉. 生検材料の臨床シーケンスがもたらす新しいがん診療. 病理と臨床. 32:888-94, 2014.

山田 遥子、内藤 陽一. クリニカルシーケンスの現状と課題. 腫瘍内科 2014;13(4):550-5

Naito Y. Utility of 'Clinical' Sequence. *JSM Clin Oncol Res* 2014;2(5):1035.

(書籍)

該当なし

(知的財産権)

国内・国際出願 (公開) : KIF5B 遺伝子と RET 遺伝子との融合遺伝子、並びに該融合遺伝子を標的としたがん治療の有効性を判定する方法 (特願 2011-171256, PCT/JP2012/069799)

(政策提言 (寄与した指針等))

該当なし

(その他)

該当なし

第1年次

(雑誌論文)

- ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

Sunami K, Furuta K, Tsuta K, Sasada S, Izumo T, Nakaoku T, Shimada Y, Saito M, Nokihara H, Watanabe S, Ohe Y, Kohno T. Multiplex Diagnosis of Oncogenic Fusion and MET Exon Skipping by Molecular Counting Using Formalin-fixed Paraffin Embedded Lung Adenocarcinoma Tissues. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(2): 203-212.

- ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

Davies BR, Guan N, Logie A, Crafter C, Hanson L, Jacobs V, James N, Dudley P, Jacques K, Ladd B, D' Cruz CM, Zinda M, Lindemann J, Kodaira M, Tamura K, Jenkins EL. Tumors with AKT1E17K Mutations Are Rational Targets for Single Agent or Combination Therapy with AKT Inhibitors. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(11):2441-51.

(学会発表)

招待講演: Mamoru Kato, Bioinformatics in Cancer Clinical Sequencing. *The 53rd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology*, Kyoto, Japan, October 29-31, 2015.

Mamoru Kato, Bioinformatics for cancer personalized medicine. *Kato Memorial Foundation Session in BioJapan 2015*, Yokohama, Japan, October 15, 2015.

Mamoru Kato, Informatics for cancer clinical sequencing in National Cancer Center, Japan *74rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association*, Nagoya, Japan, October 8-10, 2015.

(書籍)

該当なし

(知的財産権)

該当なし

(政策提言 (寄与した指針等))

該当なし

(その他)

該当なし

第2年次

(雑誌論文)

- ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T, Yoshida H, Kubo T, Kato M, Iwasa S, Ochiai A, Yamamoto N, Fujiwara Y, Tamura K. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer.* 2016, 15(1):73.

Hiraoka N, Ino Y, Yamazaki-Itoh R. (2016) Tertiary lymphoid organs in cancer tissues. *Front Immunol* 7, 244. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00244

Hori S, Shimada K, Ino Y, Oguro S, Esaki M, Nara S, Kishi Y, Kosuge T, Hattori Y, Sakeda A, Kitagawa Y, Kanai Y, Hiraoka N. (2016) Macroscopic features predict outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Virchows Arch in press.

Yoshida H, Shimada K, Kosuge T, Hiraoka N. (2016) A significant subgroup of resectable gallbladder cancer patients has an HER2 positive status. Virchows Arch 468, 431-9.

・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

角南久仁子、河野隆志、市川仁. がん診療における治療選択のためのクリニカルシーケンシング～院内遺伝子検査ラボにおける Laboratory Developing Test 運用について～ 病理と臨床 34 巻臨時創刊号, 2016.

河野隆志、角南久仁子. がんのゲノム医療—進行がんの治療選択のためのクリニカルシーケンシング— Medical Science Digest (2017-2月号), 2017.

加藤 護、「最新がん個別化医療—臨床シーケンスのバイオインフォマティクス」、癌と化学療法、2016, 43 (4), 391-397.

加藤 護、「バイオインフォマティクス解析によるがんバイオマーカー探索の現状と今後の展望」、Pharma Medica、2016, 34, 45-51.

(学会発表)

招待講演:角南久仁子「クリニカルシーケンスによる個別改良の現状と展望」 第57回 日本臨床細胞学会総会春季大会 シンポジウム

招待講演: 河野隆志、角南久仁子、池田貞勝 Educational Program “Case Studies in Clinical Genetics: Cancer” 第13回 国際人類遺伝学会

招待講演: 河野隆志. ゲノム情報に基づいた進行がんの個別化治療. 日本オミックス医療学会シンポジウム 2016.

招待講演: 河野隆志. Adolescent and young adult (AYA) oncology: current management and future collaborative approaches. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会.

招待講演: 河野隆志. がんのプレジジョンメディスン: 現状と課題. NCGM メディカルゲノムセンターセミナー.

久保 崇、吉田 裕、三谷 幸代、篠原 静佳、荒川 えりか、加藤 護、河野 隆志、市川 仁. Development and evaluation of cancer gene panels for NGS-based genomic testing system at the National Cancer Center. 第75回 日本癌学会学術総会

Kuniko Sunami, Hitoshi Ichikawa, Mamoru Kato, Takashi Kubo, Takashi Kohno, Atsushi Ochiai. In-house Clinical Sequencing with Quality Assurance in Academic Institution. 第75回 日本癌学会学術総会

(書籍)

該当なし

(知的財産権)

該当なし

(政策提言 (寄与した指針等))

該当なし

(その他)

該当なし

第3年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

Kohno T. Implementation of “Clinical Sequencing” in Cancer Genome Medicine in Japan (Invited review). *Cancer Science*. 2018, 109(3):507-512.

Mamoru Kato, Hiromi Nakamura, Momoko Nagai, Takashi Kubo, Asmaa Elzawahry, Yasushi Totoki, Yuko Tanabe, Eisaku Furukawa, Joe Miyamoto, Hiromi Sakamoto, Shingo Matsumoto, Kuniko Sunami, Yasuhito Arai, Yutaka Suzuki, Teruhiko Yoshida, Katsuya Tsuchihara, Kenji Tamura, Noboru Yamamoto, Hitoshi Ichikawa, Takashi Kohno, and Tatsuhiro Shibata. A computational tool to detect DNA alterations tailored to formalin-fixed paraffin-embedded samples in cancer clinical sequencing. *Genome Medicine*, in press.

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

角南 久仁子、河野隆志:TOP-GEAR=当院におけるクリニカルシーケンスへの取り組み-, *BioClinca*32(2), 2017.

久保崇、河野隆志. パラフィン包埋標本を用いたがんクリニカルシーケンスの試み. *病理と臨床*, 35: 653-659, 2017.

河野隆志. クリニカルシーケンスによるがんの遺伝子プロファイリング検査と知識ベースの役割. *BioClinica*, 32, 23-28, 2017.

加藤 護、「がんのプレジジョン・メディシン」、*アンチ・エイジング医学*、2017, 13, 663-669

Tsuyoshi Takahashi, Asmaa Elzawahry, Sachiyo Mimaki, Eisaku Furukawa, Rie Nakatsuka, Hiromi Nakamura, Takahiko Nishigaki, Satoshi Serada, Tetsuji Naka, Seiichi Hirota, Tatsuhiro Shibata, Katsuya Tsuchihara, Toshiro Nishida, and Mamoru Kato
Genomic and transcriptomic analysis of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors
Genes, Chromosomes & Cancer, 2017, 56, 303-313.

Hideyuki Hayashi, Takashi Kohno, Hideki Ueno, Nobuyoshi Hiraoka, Shunsuke Kondo, Motonobu Saito, Yoko Shimada, Hitoshi Ichikawa, Mamoru Kato, Tatsuhiro Shibata, Chigusa Morizane, Yasunari Sakamoto, Kazuaki Shimada, Yoshito Komatsu, Naoya Sakamoto, and Takuji Okusaka.
Utility of Assessing the Number of Mutated KRAS, CDKN2A, TP53, and SMAD4 Genes Using a Targeted Deep Sequencing Assay as a Prognostic Biomarker for Pancreatic Cancer
Pancreas, 2017, 46, 335-340.

Cui L, Nakano K, Obchoei S, Setoguchi K, Matsumoto M, Yamamoto T, Obika S, Shimada K, Hiraoka N. (2017) Small nucleolar noncoding RNA SNORA23, upregulated in human pancreatic ductal adenocarcinoma, regulates expression of SYNE2 to promote growth and metastasis of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology* 153, 292-306.

Yoshida H, Shimada K, Hiraoka N. (2017) Infrequent mismatch repair protein loss in gallbladder cancer patients in Japan. *Virchows Arch* 470, 109-12.

Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, Kitagawa M, Hiraoka N. (2017) Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. Am J Surg Pathol 41, 896-905.

Hashimoto T, Yamashita S, Yoshida H, Taniguchi H, Ushijima T, Yamada T, Saito Y, Ochiai A, Sekine S, Hiraoka N. (2017) WNT pathway gene mutations are associated with the presence of dysplasia in colorectal sessile serrated adenoma/polyps. Am J Surg Pathol 41, 1188-97.

Makise N, Yoshida A, Komiyama M, Nakatani F, Yonemori K, Kawai A, Fukayama M, Hiraoka N. (2017) Dedifferentiated liposarcoma with epithelioid/epithelial features. Am J Surg Pathol 41, 1523-31.

(学会発表)

招待講演: 遺伝子情報に基づく肺がん個別化治療. 口演, 河野隆志. Meet the expert in Osaka, 2017/6/9, 国内

進行がん患者の次世代シーケンサー遺伝子パネル検査の開発. 口演, 河野隆志. 第14回DIA日本年会, 2017/11/14, 国内

招待講演: NGS-based multi-gene assay system for precision cancer medicine in Japan. 口演, 河野隆志. 第59回日本小児血液・がん学会学術集会, 2017/11/10, 国内

招待講演: さきがけ申請から考える進行固型がんクリニカルシーケンスの医療実装. 口演, 河野隆志. 第3回クリニカルバイオバンク研究会, 2017/7/8, 国内

招待講演: 次世代シーケンサー多遺伝子アッセイ: 日本に適したがんゲノム医療を目指して. 口演, 河野隆志. Tokyo Breast Cancer Symposium 2017, 2017/7/22, 国内

招待講演: RET oncogene fusion: from discovery to clinical trial and cancer clinic. 口演, 河野隆志. 第76回日本癌学会学術総会, 2017/9/28, 国内

招待講演: 先駆け申請から考える進行固型がんクリニカルシーケンスの医療実装. 口演, 河野隆志. 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017/11/16, 国内

招待講演: ゲノム情報を用いた医療実現に向けての課題-TOP-GEAR プロジェクトの挑戦-. 口演, 角南久仁子、河野隆志. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2017/7/28, 国内

招待講演: Novel Targetable Oncogenes in Lung Cancer. 口演, 河野隆志. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, 2017/10/17, 国内

Sample Processing and Library Preparation for Optimized Clinical Targeted Sequencing from FFPE Cancer Tissues. ポスター, 久保崇、角南久仁子、加藤護、河野隆志、市川仁. 第76回日本癌学会学術総会, 2017/9/30, 国内

招待講演: Biomarker exploration by cancer big-data analysis and clinical sequencing 口頭, Kato M, CREST International Symposium on Big Data Application, 2017/01/11-12, 国内

Total informatics systems for large-scale cancer clinical sequencing, 口頭, Kato M, 76rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2017/09/28-30, 国内

(書籍)

該当なし

(知的財産権)

分担研究者である山本昇(副ワーキンググループ長)、土原一哉(委員)、角南久仁子(委員)は、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同による「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」策定のワーキンググループメンバーとなり、当該ガイドランスを2017/10/17に発出し、遺伝子パネル検査を用いたがんゲノム医療の方針を示した。

<http://www.jsmo.or.jp/about/kanko.html#guideline>

分担研究者である土原一哉は「がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等の指定要件に関するサブワーキンググループ」の構成員として、がんゲノム医療を推進する主幹病院のあり方の検討を進めている。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou.html?tid=474999>

主任研究者である河野隆志は、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同による三学会合同ゲノム医療推進タスクフォースのメンバーとして、次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の実装に関わる諸問題(検査実施や遺伝カウンセリングの保険償還のありかた)について、厚生労働省保健局に要望書を提出した。

分担研究者である市川仁は、本研究で得られたサンプル品質とデータ取得の関係に関する結果を取りまとめ、日本病理学会が刊行する「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」改訂用のデータとして提出した。

<http://pathology.or.jp/news/whats/genome-kitei-170915.html>

(政策提言(寄与した指針等))

該当なし

(その他)

「オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書(日本医療研究開発機構)」中「3-4 がん(FFPE)」, 市川 仁, 金井弥栄: #131-#160, 2017.