

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	特任講師	国田朱子

【 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と、②TOPの多機能化を目指して研究開発を進めている。

① RNAパネル検査に適した病理組織検体の取り扱い方法の改良

（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）検体が広く利用されている。FFPE検体作製や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。

（方法）摘出後30分以内の新鮮ブタ肝臓を用いてホルマリン固定濃度（10%・20%）、固定時間（1日・3日・7日）の各条件でFFPE標本を作製し、10 μ m切片一枚からDNA及びRNAを抽出しDIN（DNA）及びDV200（RNA）を指標に品質を評価した。また固定時の検体の大きさ（2mm厚・12mm厚・50mm厚）によるDNA/RNA品質と単位面積当たりの収量を評価した。

（結果）DNA品質は固定濃度10%、固定時間1日が良好でありRNA品質は固定濃度による変化なし、固定時間は1日が最適であり、3日及び7日固定によりDNA同様RNA品質は有意に低下した。一方DNAは、検体が小さい（2mm厚）もので収量が高く高品質であり検体の大きさによる品質変化が大きかった。RNAは検体が大きい（50mm厚）もので収量が高く高品質であり検体の大きさによる品質変化は小さかった。

（考察）DNAとRNAでは固定条件による品質への影響が異なっていた。DNA/RNA双方に適した検体採取の方法として10%中性緩衝ホルマリンにて1日固定し、大きな検体の固定の際には固定不良を避ける為、固定前に十分な固定が行える厚さに切り出す事が重要である。

② 東大オンコパネル（TOP）を用いた先進医療（B）

（背景）日本では、2019年6月からがん遺伝子パネル検査が保険診療として承認されたが、推奨された治療を受けたと報告されている患者は10%以下である。Today OncoPanel（TOP）は、DNAパネルに加えてRNAパネルがあり、新規治療につながる患者が増えることが期待さ

れる。

(方法) 2018年9月から2019年12月までの間に、先進医療Bとして200人の患者が東大オンコパネルを受けた。適格基準は、標準治療のないがん患者またはすでに標準治療が終了したがん患者であった。

(結果) DNAパネルを198人、RNAパネルを191人の患者に実施した。104人は推奨治療のある遺伝子変異があり、14人はtumor mutational burdenが高く、最終的に治療が推奨されたか診断の補助になった患者の割合は61% (120/198人)であった。RNAパネルでは、22人 (11%)で30の融合遺伝子またはMETエクソン14スキッピングが検出され、6人は推奨治療につながり、4人で診断補助となった。13人 (7%)の患者で病的変異の可能性が高い生殖細胞系列バリエーションを認め、遺伝カウンセリングを推奨した。最終的に12人の患者 (6%)が推奨治療を受けた。

(考察) 承認されたがん遺伝子パネル検査と同じ適応の下、TOP DNAパネル、RNAパネルともに意義を認めた。

【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
未染標本の保存温度と保存期間によるDNA/RNA品質に対する影響を検証し、CGP検査の出検までの適切な保存条件を決定する。
- ② TOPの多機能化
令和5年よりTOP前向き研究をランスルー試験の形で開始した。今後は相同組換え修復欠損を中心に従来法と比較して同等性があるか、治療効果予測に有用であるかを検証するために症例を登録していく予定である。

【令和4年度活動実績】

<論文・著書>

■ 和文論文

1. 鹿毛秀宣. がんゲノムにおける代表的なドライバー遺伝子. 糖尿病・内分泌代謝科2022; 55: 73-79

■ 英文論文

1. 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 (Online ahead of print). PMID: 36601953
2. Mizuno S, Ikegami M, Koyama T, Sunami K, Ogata D, Kage H, Yanagaki M, Ikeuchi H, Ueno

- T, Tanikawa M, Oda K, Osuga Y, Mano H, Kohsaka S. High-Throughput Functional Evaluation of MAP2K1 Variants in Cancer. *Mol Cancer Ther* 2023;22:227–239. PMID: 36442478
3. Matsumoto Y, Kage H, Morota M, Zokumasu K, Ando T, Maemura K, Watanabe K, Kawakami M, Hinata M, Ushiku T, Nakajima J, Nagase T. Integrin alpha 2 is associated with tumor progression and postoperative recurrence in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2023;111:200–208. PMID: 36151049
 4. Kimura Y, Jo T, Inoue N, Suzukawa M, Tanaka G, Kage H, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Matsui H. Association Between Systemic Corticosteroid Use and Mortality in Patients with Epiglottitis. *Laryngoscope* 2023;133:344–349. PMID: 35305022
 5. Naito Y, Sunami K, Kage H, Komine K, Amano T, Imai M, Koyama T, Ennishi D, Kanai M, Kenmotsu H, Maeda T, Morita S, Sakai D, Watanabe K, Shirota H, Kinoshita I, Yoshioka M, Mamesaya N, Ito M, Kohsaka S, Saigusa Y, Yamamoto K, Hirata M, Tsuchihara K, Yoshino T. Concordance Between Recommendations from Multidisciplinary Molecular Tumor Boards and Central Consensus for Cancer Treatment in Japan. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2245081. PMID: 36469316
 6. Sunami K, Naito Y, Komine K, Amano T, Ennishi D, Imai M, Kage H, Kanai M, Kenmotsu H, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Saigusa Y, Yoshino T. Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan. *Cancer Sci* 2022;113:3995–4000. PMID: 35976133
 7. Imai M, Nakamura Y, Sunami K, Kage H, Komine K, Koyama T, Amano T, Ennishi D, Kanai M, Kenmotsu H, Maeda T, Morita S, Sakai D, Bando H, Makiyama A, Suzuki T, Hirata M, Kohsaka S, Tsuchihara K, Naito Y, Yoshino T. Expert panel consensus recommendations on the use of circulating tumor DNA assays for patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 2022;113:3646–3656. PMID: 35876224
 8. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Sato Y, Tanaka M, Nagase T. Multiple Brain Metastases in a Patient with ROS1 Fusion-Positive Lung Adenocarcinoma as a Disease Flare due to Crizotinib Cessation Caused by Disseminated Aseptic Inflammation from Crizotinib-Associated Renal Cysts: A Case Report. *Case Rep Oncol* 2022;15:338–344. PMID: 35529295
 9. Kage H, Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Ikegami M, Zokumasu K, Shinozaki-Ushiku A, Nagai S, Aburatani H, Mano H, Oda K. Tumor mutational burden measurement using comprehensive genomic profiling assay. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:925–929. PMID: 35482395
 10. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Iwasaki A, Kato M, Yamazawa S, Abe H, Ushiku T: Microsatellite instability profiles of gastrointestinal cancers: comparison between non-colorectal and colorectal origin. *Histopathology* 2023, 82:466–77. PMID:36254632
 11. Liu PY, Fukuma N, Hiroi Y, Kunita A, Tokiwa H, Ueda K, Kariya T, Numata G, Adachi Y, Tajima M, Toyoda M, Li Y, Noma K, Harada M, Toko H, Ushiku T, Kanai Y, Takimoto E, Liao JK, Komuro I: Tie2-Cre-Induced Inactivation of Non-Nuclear Estrogen Receptor-alpha Signaling Abrogates Estrogen Protection Against Vascular Injury. *JACC Basic*

Transl Sci 2023, 8:55–67. PMID: 36777173

12. 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
13. Tanaka M, Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Yasunaga Y, Akamatsu N, Hasegawa K, Ushiku T: High-grade transformation of pancreatic neuroendocrine tumor associated with TP53 mutations: A diagnostic pitfall mimicking neuroendocrine carcinoma. Pathol Int 2022, 72:411–8. PMID:35698921
14. Tanaka M, Kunita A, Yamagishi M, Katoh H, Ishikawa S, Yamamoto H, Abe J, Arita J, Hasegawa K, Shibata T, Ushiku T: KRAS mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma: Linkage with metastasis-free survival and reduced E-cadherin expression. Liver Int 2022, 42:2329–40. PMID:35833881
15. Suzuki T, Masugi Y, Inoue Y, Hamada T, Tanaka M, Takamatsu M, Arita J, Kato T, Kawaguchi Y, Kunita A, Nakai Y, Nakano Y, Ono Y, Sasahira N, Takeda T, Tateishi K, Uemura S, Koike K, Ushiku T, Takeuchi K, Sakamoto M, Hasegawa K, Kitago M, Takahashi Y, Fujishiro M, Japan GTKPCSGi: KRAS variant allele frequency, but not mutation positivity, associates with survival of patients with pancreatic cancer. Cancer Sci 2022. PMID:35567350
16. Kume A, Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Kondo A, Ushiku T: Enhanced PD-L1 Expression in LMP1-positive Cells of Epstein-Barr Virus-associated Malignant Lymphomas and Lymphoproliferative Disorders: A Single-cell Resolution Analysis With Multiplex Fluorescence Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. Am J Surg Pathol 2022. PMID:35605962
17. Hongo H, Miyawaki S, Teranishi Y, Mitsui J, Katoh H, Komura D, Tsubota K, Matsukawa T, Watanabe M, Kurita M, Yoshimura J, Dofuku S, Ohara K, Ishigami D, Okano A, Kato M, Hakuno F, Takahashi A, Kunita A, Ishiura H, Shin M, Nakatomi H, Nagao T, Goto H, Takahashi SI, Ushiku T, Ishikawa S, Okazaki M, Morishita S, Tsuji S, Saito N: Somatic GJA4 gain-of-function mutation in orbital cavernous venous malformations. Angiogenesis 2022. PMID:35902510
18. Yamashita S, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Ushiku T: Programmed cell death protein 1/programmed death ligand 1 but not HER2 is a potential therapeutic target in gastric neuroendocrine carcinoma. Histopathology 2021, 78:381–91. PMID:32767778

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 鹿毛秀宣, 牛久綾, 石垣和祥, 佐藤悠佑, 田辺真彦, 田中將太, 谷川道洋, 渡邊広祐, 高阪真路, 辰野健二, 牛久哲男, 油谷浩幸, 間野博行, 宮川清, 織田克利. 東大オンコパネ

- ル (TOP) を用いたプレジジョンメディスン (先進医療 B). 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022) セッション P7-1 臨床シーケンスの実践と発展に対する試み
2. シーチェン, 谷川道洋, 鹿毛秀宣, 牛久綾, 曾根献文, 高阪真路, 辰野健二, 大須賀穰, 宮川清, 間野博行, 油谷浩幸, 織田克利. がん遺伝子パネル「Todai OncoPanel」で婦人科がんの分子プロファイリングの探索. 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022) セッション P7-1 臨床シーケンスの実践と発展に対する試み
 3. 堀江真史, 福田健介, 松崎博崇, 田中秀憲, 三上優, 鹿毛秀宣, 齋藤朗, 長瀬隆英, 平石尚久. トランスクリプトーム解析による Asthma-COPD Overlap (ACO) の分子病態の解明. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会 (2022) 特別報告 6
 4. 国田朱子, 牛久綾, 牛久哲男. RNA パネル検査に適した病理組織検体の取り扱い方法の最適化. 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022) セッション P7-4 ゲノム解析に基づく病態研究 (2)
 5. 牛久綾, 国田朱子, 牛久哲男. 胃癌およびその他の消化管癌におけるマイクロサテライト不安定性検査の妥当性の比較. 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022) セッション P15-5 がんゲノム・遺伝学
 6. 鈴木 辰典, 眞杉 洋平, 高松 学, 濱田 毅, 田中 麻理子, 国田 朱子, 中野 容, 立石 敬介, 小池 和彦, 牛久 哲男, 坂元 亨宇, 竹内 賢吾, 北郷 実, 藤城 光弘. 膵癌における Droplet digital PCR を用いた KRAS 変異検出: 多施設コホートにおける臨床検体の解析. 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022) セッション SST2 基礎/臨床研究者から肝胆膵癌への挑戦状
 7. 近藤 篤史, 田中 麻理子, 大澤 一太, 牛久綾, 国田 朱子, 安永 瑛一, 赤松 延久, 小峯 弓子, 鈴木 伸三, 藤城 光弘, 長谷川 潔, 牛久 哲男. TP53 変異付加により悪性度が高まったと考えられる膵神経内分泌腫瘍の進展過程をとらえた剖検例. 第 68 回日本病理学会秋期特別総会 (2022) ポスターセッション 肝胆膵 1

■ 国際学会

1. Kage H, Aoki T, Shinozaki-Ushiku A, Watanabe K, Akiyama A, Isago H, Ishigaki K, Odawara N, Sato Y, Sasaki K, Tanaka S, Tanikawa M, Kato M, Tanabe M, Tatsuno K, Ushiku T, Miyagawa K, Nishimura K, Aburatani H, Oda K. Performance of an artificial intelligence-based annotation algorithm for reporting cancer genomic profiling tests. 2022 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, June 3-7, 2022, Poster 1551.
2. Yoshino T, Sunami K, Naito Y, Amano T, Ennishi D, Imai M, Kage H, Kanai M, Kenmotsu H, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Saigusa Y, Sakai D, Kinoshita I, Kozuki T, Sakashita H, Kohsaka S, Tsuchihara K. Impact of a Learning Program on Treatment Recommendations by Molecular Tumor Boards and an Artificial Intelligence-based Annotation System: A Prospective Study. 2022 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, June 3-7, 2022. Poster 11032.

<講演会・研究集会>

1. 鹿毛秀宣. RNA パネルを持つ TOP の特長と可能性. 聖マリアンナ医科大学病院 がんゲノムステップアップセミナー 2023 年 3 月 7 日
2. 鹿毛秀宣. リキッドバイオプシー. がんゲノム医療コーディネーター研修会 2022 年 12 月 10 日
3. 鹿毛秀宣, 平田真, 吉波哲大. もっと活かそうリキッドバイオプシー. 日本臨床腫瘍学会 第 2 回エキパネ道場 2022 年 11 月 6 日
4. 国田朱子. RNA パネル検査に適した病理組織検体取扱法の検証. 22 世紀医療センターセミナー 2022 年 9 月 21 日

■ 社会活動

1. 鹿毛秀宣. 患者さんたちからいただいたアンケート調査結果. 2022年10月10日市民公開セミナー「がん遺伝子パネル検査のアンケート調査研究」