

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター 研究推進部 部長 福田 治彦
研究開発課題名	がん多施設共同臨床試験グループにおける試料解析研究の実施

1. 研究開発の目的

本課題では、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の中核機関である国立研究開発法人国立がん研究センター（以下、国立がん研究センター）が国立大学法人東京大学医科学研究所（以下、東京大学医科学研究所）と連携して包括的な試料収集・保管体制の整備を行うとともに、連携して行う試料解析研究の一環として、これまでに行われた JCOG 試験の登録患者の既存試料を用いて試料解析研究を実施し、ゲノム情報に基づくがんの個別化医療の実現を目指す。

2. 研究開発の概要

(1) 研究全体の統括、連携事務局、統計解析

研究全体の統括を行うとともに、本課題の連携を密としつつ円滑に運営していくため、国立がん研究センターに連携事務局を設置し、本課題の総合的な管理を行う。

また、以下の（2）、（3）に示す東京大学医科学研究所で実施した試料解析の情報と、JCOG データセンターが保有する臨床情報とを統合して統計解析を行う。

(2) 食道がんを対象とした JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析研究の実施 - JCOG0502A1 -

JCOG 食道がんグループで実施された JCOG0502 登録患者（379 人）を対象に、血液試料、保存病理組織（がん部位、正常部位）を収集、DNA を抽出し、東京大学医科学研究所と連携した試料解析研究 JCOG0502A1 を実施する。具体的には、がんゲノムおよび正常 DNA のエクソームシーケンスを実施し、得られた解析データ（塩基置換や塩基欠失などの DNA profile）を、JCOG データセンターが保有する臨床情報と統合して「化学放射線療法群を対象とした遺伝子変異ステータスと完全奏効割合との関連の検討」を行う。

(3) 大腸がんを対象とした JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析研究の実施 - JCOG1506A1 -

JCOG 大腸がんグループで実施された 4 試験（JCOG0205：1,101 人、JCOG0212：701 人、JCOG0404：1,057 人、JCOG0910：1,564 人）の登録患者を対象に、保存病理組織（がん部位、正常部位）の収集を開始する。収集された組織サンプルより DNA を抽出し、東京大学医科学研究所と連携した試料解析研究 JCOG1506A1 を実施する。

具体的には、JCOG1506A1 の研究実施計画書を東京大学医科学研究所と協議して作成し、倫理審査委員会（IRB）審査の承認を得た医療機関から順次、試料収集を開始する。また JCOG1506A1 の準備と並行して、保存病理組織から抽出した DNA の質やターゲットシーケンスの諸条件等を事前検討するための pilot study を実施する。

JCOG1506A1 は登録患者総数が計 4,423 人と大規模な研究であるため、シーケンス解析にはすぐには着手せず、平成 27 年度は参加医療機関の IRB の審査・承認と試料収集に注力し、1,200 人分の試料収集を目指す。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

（1）研究全体の統括、連携事務局、統計解析

本課題を国立がん研究センターで実施するにあたり、東京大学医科学研究所および理化学研究所と密に連携し、調整、支援を行った。

JCOG0502A1 の試料収集およびエクソームシーケンスが円滑に進むよう、東京大学医科学研究所と協議を重ね研究の進捗管理を行った。JCOG1506A1 では研究実施計画書、説明文書・同意書の作成支援と試料登録システムの構築を行い、2015 年 12 月 9 日に試料登録を開始した。

（2）食道がんを対象とした JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析研究の実施 - JCOG0502A1 -

2015 年 11 月 30 日までに 135 人分の保存病理組織を収集し、DNA を抽出して東京大学医科学研究所に送付した。

（3）大腸がんを対象とした JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析研究の実施 - JCOG1506A1 -

保存病理組織（がん部位、正常部位）から抽出した DNA の質やターゲットシーケンスの諸条件等を検討する pilot study を実施するとともに、研究実施計画書、説明文書・同意書を作成し、倫理審査委員会で承認された医療機関から順次試料収集を開始、2016 年 3 月 18 日までに 935 人分の保存病理組織を収集、DNA を抽出し、東京大学医科学研究所に送付した。

（4）JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析の実施

既存試料を用いたエクソームシーケンスおよびターゲットシーケンスを実施した。

① JCOG0502A1

2015 年 11 月 30 日までに収集された保存病理組織由来 DNA を用いてエクソームシーケンスを実施した。

本研究のシーケンスは平成 26 年度に開始したため、平成 27 年度も国立研究開発法人理化学研究所と連携のもと、127 人分の FFPE 保存病理組織から抽出した DNA を用いて NGS ライブラリーの作成を行い、エクソームシーケンスを実施した。残り 8 人分の試料は、DNA が少量または不良であったためゲノム解析が実施できなかった。シーケンスデータから変異探索を行った結果、1 つの腫瘍につき平均約 2,800 個の体細胞変異候補が検出され、59 人について TP53 遺伝子の体細胞変異候補を検出した。

② JCOG1506A1

pilot study として全エクソームシーケンスによるエラー率について検討を行った。同一患者の凍結組織試料および FFPE 保存病理組織から DNA を抽出後、それぞれ全エクソームシーケンスを実施しその結果を比較したところ、FFPE 保存病理組織から抽出した DNA のシーケンスデータには擬陽性が多数含まれることが判明した。そのため、JCOG1506A1 ではターゲットシーケンスを行うこととし、TCGA 等の大規模なゲノム解析結果を参照しながら、解析対象とすべき遺伝子リストの選定を進めた。