

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名 : (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に
基づく治療効果の意義を問う第II相試験
(英 語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis
using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary
site

研究開発担当者 (日本語) 中川 和彦
学校法人 近畿大学 医学部内科学腫瘍内科部門 教授

所属 役職 氏名 : (英 語) Kazuhiko Nakagawa
Department of Medical Oncology, Kindai University,
Faculty of Medicine, Professor

実 施 期 間 : 平成29年4月1日から平成30年3月31日

分担研究 (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に
基づく治療効果の意義を問う第II相試験

開発課題名 : (英 語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis
using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary
site

研究開発分担者 (日本語) 鶴谷 純司
学校法人 近畿大学 医学部内科学腫瘍内科部門 准教授

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Medical Oncology, Kindai University,
Faculty of Medicine, Associate professor

分担研究 (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 II 相試験
開発課題名: (英語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary site

研究開発分担者 (日本語) 西尾 和人
学校法人 近畿大学 ゲノム生物学教室 教授
所属 役職 氏名: (英語) Kazuto Nishio
Department of Genome Biology, Kindai University
Faculty of Medicine, Professor

分担研究 (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 II 相試験
開発課題名: (英語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary site

研究開発分担者 (日本語) 倉田 宝保
関西医科大学第一内科 教授
所属 役職 氏名: (英語) Takayasu Kurata
Kansai Medical University First Department of Internal medicine,
Professor

分担研究 (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 II 相試験
開発課題名: (英語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary site

研究開発分担者 (日本語) 富田 秀太
国立大学法人 岡山大学医歯薬学総合研究科 准教授
所属 役職 氏名: (英語) Shuuta Tomida
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
Okayama University, Associate Professor

分担研究 (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 II 相試験
開発課題名: (英語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary site

研究開発分担者 (日本語) 藤田 至彦
学校法人 近畿大学 ゲノム生物学教室 講師
所属 役職 氏名: (英語) Department of Genome Biology, Kindai University
Faculty of Medicine, Lecturer

分担研究 (日本語) 臨床試験の統計学的事項の解析
開発課題名: (英語) Statistical Analysis in Clinical study for CUP

研究開発分担者 (日本語) 竹内 文乃
学校法人 慶応義塾 医学部 助教
所属 役職 氏名: (英語) Ayano Takeuchi
KEIO UNIVERSITY School of Medicine, Assistant Professor

分担研究 (日本語) 原発不明がん特異的分子標的薬創製に関する基盤研究
開発課題名: (英語) Chemical biology on molecular-targeted chemotherapy towards cancer of unknown primary (CUP)

研究開発分担者 (日本語) 掛谷秀昭
国立大学法人 京都大学大学院薬学研究科 教授
所属 役職 氏名: (英語) Hideaki Takeya
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Professor

分担研究 (日本語) 未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 II 相試験
開発課題名: (英語) Phase II trial of treatment based on gene profiling diagnosis using next generation sequencing for carcinoma of unknown primary site

研究開発分担者 (日本語) 林 秀敏
学校法人 近畿大学 医学部内科学腫瘍内科部門 講師
所属 役職 氏名: (英語) Hidetoshi Hayashi
Department of Medical Oncology, Kindai University,
Faculty of Medicine, Lecturer

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究は、その疾患の特異性故に治療戦略が確立していない癌腫である原発不明癌において、次世代シーケンシング技術 (Next generation sequencing: NGS)を用いた得られた遺伝子情報により原発巣推定を行うことで、治療方針を決定する新しい治療戦略の臨床的有用性を評価する研究である。我々は RNA Sequence による遺伝子発現情報と Target sequence による遺伝子変異情報を統合した情報から原発巣推定を行う新たな原発巣推定アルゴリズムを確立した。このアルゴリズムによる原発巣推定が実際の臨床現場で原発不明癌の治療戦略に有用であるかを検討するために、多施設共同第 2 相臨床試験を計画した。全国 18 施設にて 110 症例の集積を目指して主要評価項目を 1 年生存率とした。平成 26 年 3 月より登録が開始され、平成 28 年 5 月 24 日現在、89 例の症例が登録され、現在も症例登録が継続中である。平成 29 年中には症例登録が完了し 1 年の追跡期間を経て試験結果が公表される見込みであり、本試験の結果により新たな原発不明癌治療戦略の確立が期待される。

Cancer of unknown primary site (CUP) is characterized as a metastatic cancer diagnosed without the primary site. As treatment for specific types of advanced cancer improves, it becomes increasingly that accurate identification of the tissue of origin and subsequent site-specific therapy may result in improved prognosis for patients with CUP. Molecular cancer profiling is a clinically promising diagnostic tool to determine the tissue of origin in patient with CUP. We have now developed integrative algorithm using the next generation sequencer platform to identify gene expression-based cancer classifiers and detect known oncogenic driver mutations. We identified a molecular signature through genome-wide expression profiles and constructed a cancer classifier with weighted-voting system. Multicenter phase 2 clinical trial using this platform for CUP patients is now under investigation in 18 sites to determine the utility of treatment strategy using NGS (UMIN000016794). The primary endpoint is one year survival rate. Recruitment started in March 2014 and 89 patients have been already enrolled. Patient enrollment is plan to be completed within 2017. Based on the results of current study, establishment of a new therapeutic strategy for CUP is expected.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 2 件）

1. Sugiyama, R., Nishimura, S., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H., Takeya, H. Discovery and total synthesis of streptoaminals, antimicrobial [5,5]-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 10278-10282, 2016.
2. Lu, S., Nishimura, S., Ito, M., Tsuchida, T., Takeya, H. Isolation and structure elucidation of cytotoxic saccharothriolides D to F from a rare actinomycete *Saccharothrix* sp. and their structure-activity relationship. *J. Nat. Prod.* 79, 1891-1895, 2016.
3. 四方田悠輔, 掛谷秀昭. がん化学療法の標的としての低酸素誘導因子 HIF 活性化経路. *医学のあゆみ*. 257, 246-248, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 原発不明癌の治療のための標的分子の探索（ポスター）藤田至彦、坂井和子、倉田宝保、寺嶋雅人、林秀敏、中川和彦、西尾和人 日本癌学会学術総会、2016/10/7, 国内
2. Effect of repeatedly measured confounder using joint and conditional modeling. 口頭, Takeuchi A. 2016 Joint Statistical Meetings, Chicago, IL. USA, Jul31-Aug4. 2016. Abstract#307. 国外
3. Takeya, H. Microbial metabolites-prompted chemical biology: Phenotypic screening and a new platform for target identification. The Fifth Symposium of RIKEN-Max Planck Joint Research Center for System Chemical Biology. Berlin, Germany, 2016/4/18.
4. 掛谷秀昭. 創薬ケミカルバイオロジー：生体内微小環境シグナルの制御. 新規素材探索研究会・第15回セミナー. 横浜, 2016/06/03.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

特になし