

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野研究成果展開事業

産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-MS)

(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer

Acceleration Transformative Research for Medical Innovation (ACT-MS)

研究開発課題名：(日本語) 肺がんの個別化医療を目指した ACTN4 遺伝子増幅検出機器の開発

(英語) Development of an ACTN4 gene quantification system for the individualized medical treatment of lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野 分野長

山田哲司

所属 役職 氏名：(英語) Tesshi Yamada

Chief, Division of Chemotherapy and Clinical Research,

National Cancer Center Research Institute

実施期間：平成 28 年 10 月 28 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

臨床検体における遺伝子増幅の検出は、病理組織切片を用いた FISH (fluorescence in situ hybridization)法が一般的に用いられており、HER2 では臨床検査として確立している。我々も ACTN4 の遺伝子増幅の検出には FISH 法を用いているが、FISH 法は熟練した技師による顕微鏡下での判読が必要で、客観性や施設間の再現性に問題がある。また暗室での蛍光シグナルの判読は検査者に多大の労力を強いる。さらに、FISH 法は時間や経費がかかり、HER2 に比べ頻度の低い ACTN4 遺伝子増幅検出を臨床検査として実用化するには、従来の FISH 法にかわる、迅速で定量・再現性に優れた技術の開発が必要である。

一方、シスメックスでは、臨床現場で使用可能な、全自動で高感度なクリニカル PCR を開発し、臨床検査機器として 2017 年度の上市を目指していた。クリニカル PCR を用いることで、必要量の検体を装置にセットするだけで、精度管理された遺伝子検査を 2～3 時間で行なうことがで

きる。クリニカル PCR を用いて ACTN4 の遺伝子増幅を検出することが可能となれば、簡便に、高い再現性の担保された検査結果を得ることが可能となる。

本課題においては、肺がんの個別化医療を目指した臨床検査として実用化することを目的として、クリニカル PCR を用いて、簡便・迅速かつ高精度に ACTN4 遺伝子の増幅を検出する技術を開発する。

今年度は、国立がん研究センターとシスメックス株式会社との共同で、クリニカル PCR と FISH 検査の同等性を検討し、両者に高い相関があることを確認した。

#### [Background]

Fluorescence in situ hybridization (FISH) using pathological tissue sections is generally performed to detect gene amplification in clinical specimens, and it is an established clinical test for HER2 gene amplification. As already mentioned we also use FISH to detect gene amplification of ACTN4. However, the results with this method must be interpreted microscopically by a skilled technician, and there are thus problems with objectivity and reproducibility between facilities. Also, interpretation of the fluorescent signal in a darkroom imposes considerable burden on inspectors. Moreover, FISH is time-consuming and expensive, and a new and better clinical test method for practical detection of gene amplification of ACTN4, which is less frequent than HER2 gene amplification, would be highly welcome. To that end, it will be necessary to develop a technique that is rapid, with excellent quantitative and reproducibility characteristics.

#### [Construction of an ACTN4 gene amplification measurement system using clinical PCR]

In this respect, Sysmex Corporation have developed a fully automated, highly sensitive PCR assay of gene levels that can be used in the clinical setting, aiming for commercial launch as a clinical testing apparatus in the fiscal year 2017. The use of clinical PCR enables accuracy controlled gene level testing within 2 to 3 hours by merely setting the necessary amount of specimen in the apparatus. If it becomes possible to detect ACTN4 gene amplification using clinical PCR, it will be possible to conveniently obtain a test result assured of high reproducibility.

#### [Result]

The possible detection of ACTN4 gene amplification using clinical PCR was revealed in a small patient population. It will be necessary to examine a larger patient cohort and confirm the result.

### 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 2 件、国際誌 0 件）

1. 野呂林太郎、山田哲司  
「非小細胞肺癌」  
分子腫瘍マーカー診療ガイドライン 第1版（2016年10月5日）113-119
2. 山田哲司  
「膀胱癌の検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発」  
週間日本医事新報 4832 巻（2016年12月3日）33-40 2016年

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 第2回南東葛肺癌講演会講演（国内・口頭）  
（February 8, 2017; 市川グランドホテル）  
山田哲司  
「早期非小細胞肺癌の個別化治療に向けて」
2. 第14回北里疾患プロテオーム研究会（国内・口頭）  
（March 24, 2017; 北里大学白金キャンパス2号館）  
山田哲司  
「がん克服を目指した臨床プロテオーム研究」

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 日経サイエンス（平成28年11月1日）  
大腸がんの90%が持つ遺伝子変異を標的  
幹細胞を抑制する新規化合物
2. 読売新聞（平成29年2月5日）  
これからの検診 難治がん発見 進む新技術

(4) 特許出願

公開を希望する特許出願情報なし