

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：ゲノム医療実現推進プラットフォーム

Platform Program for Promotion of Genome Medicine

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

Genome researches in collaborative groups of multi-institutional clinical studies for cancer patients.

研究開発代表者 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

所属 役職 氏名：臨床研究支援部門 データ管理部部長 福田 治彦

Haruhiko FUKUDA,

Chief, Data Management Division, Clinical Research Support Office,

National Cancer Center Hospital

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 研究全体の統括、連携事務局、統計解析

開発課題名：Management of the project by the JCOG-BBJ collaboration office, statistical analysis

研究開発分担者 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

所属 役職 氏名：臨床研究支援部門 データ管理部部長 福田 治彦

Chief, Data Management Division, Clinical Research Support Office,

National Cancer Center Hospital

分担研究 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

開発課題名：(多施設共同ランダム化比較試験に参加した Stage II/III 進行大腸癌患者を対象とした予後予測および術後補助療法の適正化を目的とした大規模バイオマーカー研究) Colorectal cancer genome research using next generation sequencing.

研究開発分担者 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

所属 役職 氏名：大腸外科 医長 志田 大

Dai SHIDA,

Section head, Department of Colorectal Surgery,

National Cancer Center Hospital

分担研究 胃がんを対象とした JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析研究の実施
開発課題名： (多施設共同ランダム化比較試験に参加した深達度 SS/SE の切除可能な胃癌患者を対象とした予後因子および治療効果予測因子の探索、検証を目的としたバイオマーカー研究)

Gastric cancer genome research using next generation sequencing.
研究開発分担者 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター
所属 役職 氏名： 消化器外科 部長 吉川 貴己
Takaki YOSHIKAWA
Chief, Gastrointestinal Surgery,
Kanagawa Cancer Center

分担研究 JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析の実施 (ターゲットシーケンスの実施)

開発課題名： Next generation sequencing
研究開発分担者 国立大学法人 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
役職 氏名： ゲノム医科学分野 教授 柴田 龍弘
Tatsuhiko SHIBATA,
Professor, Laboratory of Molecular Medicine,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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ことを目的に、平成 28 年度は以下の (1) - (3) を実施した。

(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と密に連携し、調整、支援を行った。JCOG1506A1 の試料収集およびターゲット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。JCOG1001A1 では研究実施計画書、説明文書・同意書の作成支援、試料登録システムの構築等を行った。

(2) 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)

JCOG1506A1 研究実施計画書が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し、平成 29 年 3 月 13 日に試料収集を終了した。東京大学医科学研究所との協議で設定した 2,200 人分の試料収集予定のところ、平成 29 年 3 月 31 日までに 2,242 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。

東京大学医科学研究所では、平成 27 年度に実施した pilot study の結果、遺伝子変異の結果にホ

ホルマリン固定による DNA 変性のためと思われる多数のエラーが含まれていることが判明したため解析結果の正確度・検出感度を上げるべく、DNA の質による選別を行い独自に最適化したホルマリン固定標本用のシーケンス解析プロトコルを用いてライブラリーを作製し、その上で遺伝子を絞り込んだターゲットシーケンスを実施することとした。抽出した全ての DNA の質を評価し、解析可能ながん/正常 DNA (DIN 値>2) をシーケンスの対象とし、まずは 50 人分について体細胞変異を同定した。得られた結果と TCGA (The Cancer Genome Atlas) からの報告を比較したところ、ドライバー遺伝子の頻度に大きな差異が見られなかったことから、検出感度に大きな問題はないと考えられた。更に 335 人分のがん/正常 DNA を用いてライブラリーを作製し、シーケンスも終了した。

(3) 胃がんを対象とした JCOG 試験の既存試料を用いた試料解析研究の実施 (JCOG1001A1)

JCOG 胃がんグループで実施された JCOG1001 (1,204 人) を対象に、まずは 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 として、4 人分のホルマリン固定標本および凍結標本から DNA を抽出し、それぞれ全エクソン解析を行い、変異検出能の評価を進めることとし、全エクソン領域の濃縮およびシーケンスを終了した。

また並行して本試料解析研究 JCOG1001A1 を実施するための研究実施計画書、説明文書・同意書を作成し、平成 29 年 3 月 27 日に研究 (試料登録受付) を開始した。

The objective of this project is to conduct genome researches using the samples of patients registered in JCOG clinical trials, and to realize the personalized medicine in the future based on the genome information. The National Cancer Center and the Institute of Medical Science, the University of Tokyo collaborated and conducted the following (1) to (3) during the fiscal year 2016.

(1) Management of the project by the JCOG-BBJ collaboration office

The JCOG-BBJ Collaboration Office of the National Cancer Center was in charge of the comprehensive management of the project, such as promoting sample collection and target sequencing in JCOG1506A1 and making protocols and informed consent forms and constructing the sample registration web system in JCOG1001A1.

(2) Genome research using samples of colorectal cancer patients registered in JCOG clinical trials (JCOG1506A1)

Initially FFPE samples from 2,200 patients were planned to collect, and collecting samples from a total of 2,242 patients was completed on March 13 in 2017. DNA was extracted from all samples and sent to The Institute of Medical Science, The University of Tokyo by March 31.

The pilot study conducted in 2015 revealed many sequence errors in part of samples because of DNA degradation by formalin fixation. Therefore, criteria for selecting sample and library preparation protocol were optimized.

The quality of DNA was evaluated for all the samples, and the samples with DNA Integrity Number (DIN) of tumor/normal tissue larger than 2 were selected for further analyses. At first,

samples of 50 patients were analyzed for somatic mutations, and the result was compared with that of the Cancer Genome Atlas (TCGA). There was not much difference in the frequency of major driver genes, and the detection sensitivity was judged to be acceptable. Then library preparation and target sequencing has been finishes in was 335 tumor/normal paired samples.

(3) Genome research using samples of gastric cancer patients registered in a JCOG clinical trial (JCOG1001A1)

A pilot study was conducted in samples of four patients to evaluate the DNA quality and to optimize the conditions for target sequencing which will be conducted in the JCOG1001A1 ancillary study using samples of gastric cancer patients registered in the principal trial, JCOG1001. The enrichment and sequencing of the whole-exome region were completed for both formalin-fixed samples and frozen samples to evaluate the mutation detectability and sequence errors.

At the same time, the study protocol and informed consent form were prepared for the study JCOG1001A1. Sample registration was started on March 27 in 2017.

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 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 多施設ランダム化比較試験の臨床情報を用いた次世代シーケンスによる大規模大腸癌ゲノム研究：JCOG1506A1, 口頭, 志田大, 宗像康博, 福島忠男, 尾嶋仁, 村田幸平, 滝口伸浩, 佐藤敏彦, 山上英樹, 正木忠彦, 金光幸秀, 第 71 回 日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
2. JCOG-BBJ 連携バイオバンクの現状と展望, 福田治彦, オーダーメイド医療の実現プログラム「バイオバンクから広がるゲノム医療」, 2017/3/22, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当発表なし

(4) 特許出願

該当特許なし