

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02692

研究課題名(和文) がんクリニカルシーケンスにおけるVUS変異の生物学的・臨床的意義の解明

研究課題名(英文) Research on Biological and Clinical Significance of VUS in Cancer Clinical Sequencing

研究代表者

武藤 学 (Muto, Manabu)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40360698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：がんクリニカルシーケンス検査で大腸癌症例から検出した病的意義の不明なHER2変異(G776S変異)に関し生物学的機能を検証した。本症例ではHER2変異と共にAPC変異が検出された。癌細胞株に対するHER2 G776S発現ベクターを用いた実験で、同ベクターを単独で導入してもHER2下流シグナル活性化や細胞の表現型に変化はなかった。一方APCの機能喪失を同時に誘導すると同変異は強いcancer progressionを示した。汎HERチロシンキナーゼ阻害剤であるアファチニブはHER2 G776Sを導入した大腸癌細胞株の異種移植片の増殖を抑制したことからこの変異は治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんクリニカルシーケンス検査で標的治療になりうる遺伝子変異が見つかる一方、病的意義の不明な遺伝子変異：VUS (Variant of Unknown Significance) が多く検出される。本研究では大腸癌患者で検出されたHER2のVUSを検証したが、APCの機能欠損を同時に伴うことで発がん能に影響することが示され、また治療標的となることも示された。本研究成果はVUSが他の遺伝子変異と相互作用する可能性も考慮する必要があることを示唆しており、これらの研究成果はがんクリニカルシーケンスによるPrecision Medicineの発展に貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the biological functions of a HER2 mutation (G776S mutation) of unknown pathological significance, which was detected together with APC mutation in a case of colorectal cancer by clinical sequencing. Transfection of the HER2 G776S mutation alone slightly increased HER2 kinase activity, but did not activate HER2 downstream signaling or alter the cell phenotype. However, the HER2 G776S mutation was shown to have strong oncogenic potential when accompanied by loss of APC function. In addition, afatinib, a pan-HER tyrosine kinase inhibitor, suppressed tumor growth in xenografts of HER2 G776S-transfected colon cancer cell lines. These findings suggest that this HER2 mutation may be a potential therapeutic target.

研究分野：消化管がん、分子生物学、がんゲノム

キーワード：VUS HER2 APC 大腸がん アファチニブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

個々の患者のがん組織で起きている様々な遺伝子変化を網羅的に解析する「がんクリニカルシーケンス」は検出された遺伝子変化に合わせた治療選択を可能にしている。一方で、データベースにない生物学的・臨床的意義の不明な遺伝子変異 (Variants of Uncertain Significance, VUS) が多数見つかることが明らかになっている。その多くは、生物学的にがん化には何の影響も与えていないと考えられるが、中には、遺伝子の機能に影響を及ぼすと予想される変異もみつかることがある。しかし、現時点では治療法の選択に活用されることはなく、このような VUS の取り扱いは「がんクリニカルシーケンス」における大きな課題になっている。

この研究では、大腸癌の症例から APC 変異と共に検出された HER2 変異 (G776S 変異) に着目した。この HER2 変異は報告数が少なく病的意義は不明であったが、同じアミノ酸部位の変異にはドライバー遺伝子変異として登録されているものもあった。HER2 G776S 変異に関して、その生物学的機能解析や HER2 を標的とした治療薬の効果について検討した。また、大腸癌の約 70-80% で認める APC の変異とこの HER2 変異との相互作用を検証した。

2. 研究の目的

大腸癌における HER2 G776S 変異の病的意義を明らかにし、この変異に対する HER2 標的治療の可能性を検討すること。

3. 研究の方法

1) HER2 G776S 変異の機能評価

野生型 HER2 と変異型 HER2-G776S 発現ベクターを作成し、数種類の細胞株 (HeLa, FHC, CACO-2, COLO-320) にこれらをトランスフェクションした。これらの樹立細胞において HER2 のリン酸化やキナーゼ活性、HER2 の下流シグナルの活性、細胞の足場非依存的増殖能などの変化を検討した。

2) HER2 G776S 変異と APC 機能の相互作用

APC 変異との相互作用を調べるため、APC 欠損細胞と APC 強制発現細胞を樹立し、APC の機能が HER2 シグナル経路に及ぼす影響を調べた。

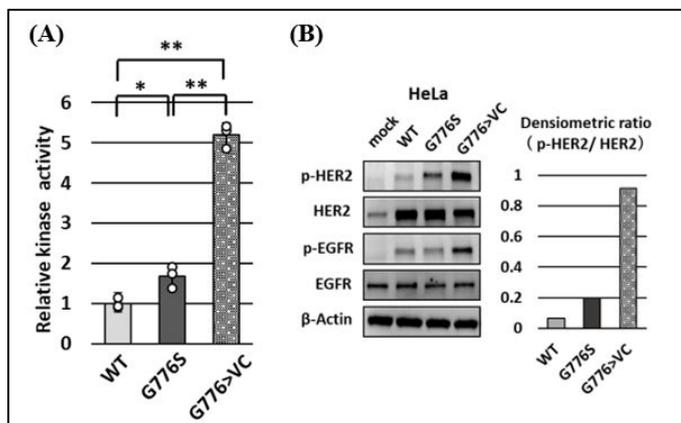
3) HER2 G776S への HER2 標的治療の有効性

HER2 G776S を導入した大腸癌細胞を用いてマウス異種移植モデルを樹立し、HER2 チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を評価した。

4. 研究成果

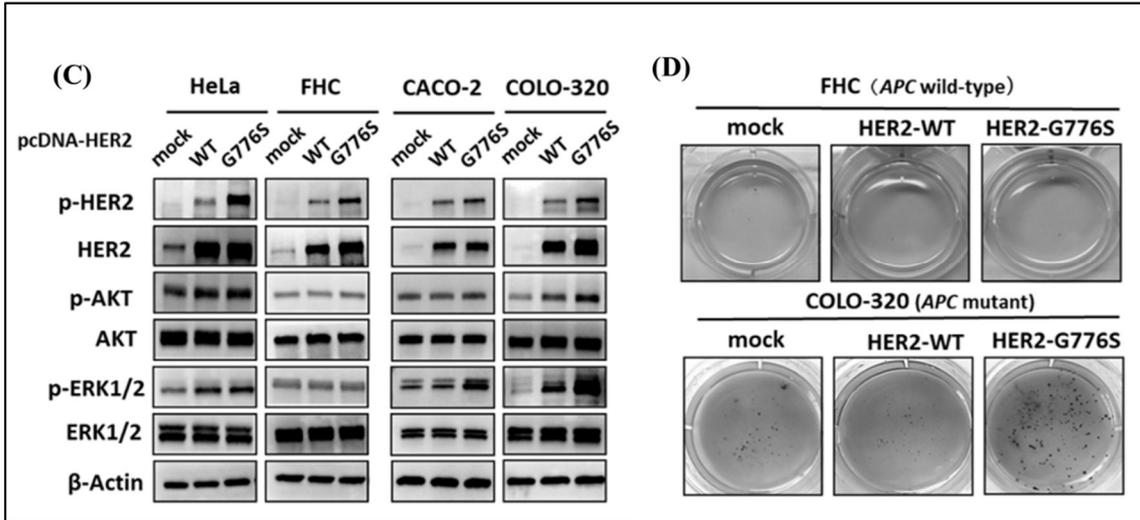
1) HER2 G776S 変異の機能評価

(A)(B)HER2-G776S 変異の発現は野生型 HER2 と比較して、HER2 キナーゼ活性を増加させ (A)、リン酸化 HER2 を亢進させた (B)。しかし、既知のドライバー変異である HER2 G776>VC と比較するとその活性は弱かった。



(C) 数種類の細胞株 (HeLa、FHC、CACO-2、COLO-320) に HER2-G776S を導入した。野生型 APC を持つ細胞 (HeLa 細胞、FHC 細胞) では、HER2 下流のシグナルである ERK や AKT のリン酸化を亢進させなかった。一方、APC に変異がある細胞 (CACO-2、COLO-320) に HER2-G776S を発現させると HER2 下流シグナルの活性化、特に ERK リン酸化を亢進させた。

(D) APC に変異のある COLO-320 へ HER2 G776S 変異を導入すると細胞の足場非依存的増殖能を促進した。

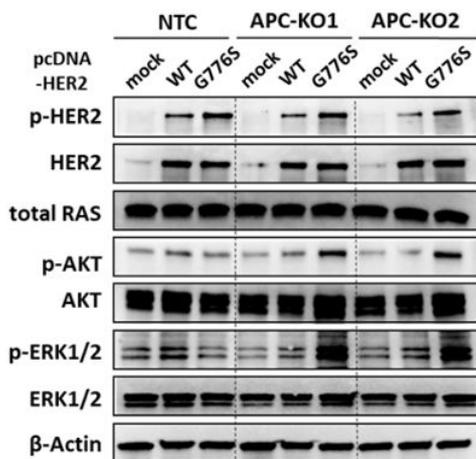


2) HER2 G776S 変異と APC 機能の相互作用

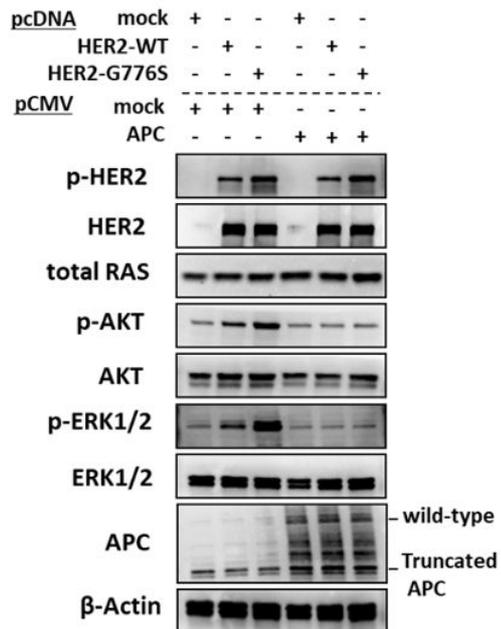
(A) HER2 G776S 変異と APC の機能の関係を検証するため、CRISPR-Cas9 法を用いて APC ノックアウト HeLa 細胞を樹立した。HER2 G776S 変異の導入は APC ノックアウト細胞において HER2 下流の ERK 経路の強い活性化を起こした。

(B) APC 変異をもつ COLO-320 細胞に HER2-G776S 変異を導入すると HER2 下流シグナルの活性化がみられたが、APC 発現ベクターを用いて野生型 APC を強制発現させると HER2 下流シグナルの活性化は抑制された。

(A)

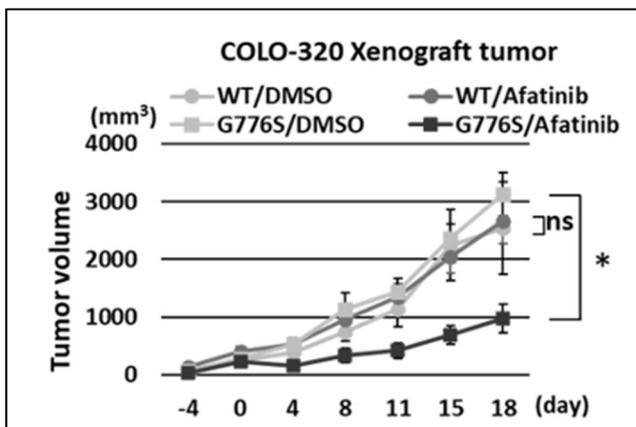


(B)



3) HER2 G776S への HER2 標的治療の有効性

野生型 HER2 または HER2 G776S を安定発現させた COLO-320 細胞をヌードマウスに移植し、異種移植モデルを作成した。汎 HER チロシンキナーゼ阻害剤であるアファチニブを経口投与すると、HER2 G776S 導入腫瘍で増大が抑制された。



以上の結果から、HER2 G776S 変異単独での発がん能は低い、APC の機能喪失を伴うことで HER2 G776S 変異は強い発がん能を有し、HER2 標的治療の対象となりうることが示唆された。これらの知見はがんクリニカルシーケンスによる Precision Medicine の発展の一助になるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Yusuke Amanuma, Takahiro Horimatsu, Shinya Ohashi, Masashi Tamaoki, Manabu Muto.	4. 巻 33
2. 論文標題 Association of local complete response with prognosis after salvage photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Endosc.	6. 最初と最後の頁 355-363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/den.13730.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takizawa K, Ono H, Hasuike N, Takashima A, Minashi K, Boku N, Kushima R, Katayama H, Ogawa G, Fukuda H, Fujisaki J, Oda I, Yano T, Hori S, Doyama H, Hirasawa K, Yamamoto Y, Ishihara R, Tanabe S, Niwa Y, Nakagawa M, Terashima M, Muto M	4. 巻 24
2. 論文標題 A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer.	6. 最初と最後の頁 479-491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-020-01134-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Naohiro Yoshida, Hisashi Doyama, Tomonori Yano, Takahiro Horimatsu, Noriya Uedo, Yoshinobu Yamamoto, Naomi Kakushima, Hiromitsu Kanzaki, Shinichiro Hori, Kenshi Yao, Ichiro Oda, Chikatoshi Katada, Chizu Yokoi, Ken Ohata, Kenichi Yoshimura, Hideki Ishikawa, Manabu Muto.	4. 巻 70
2. 論文標題 Early gastric cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut.	6. 最初と最後の頁 67-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/gutjnl-2019-319631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Naomi Kakushima, Naohiro Yoshida, Hisashi Doyama, Tomonori Yano, Takahiro Horimatsu, Noriya Uedo, Yoshinobu Yamamoto, Hiromitsu Kanzaki, Shinichiro Hori, Kenshi Yao, Ichiro Oda, Satoshi Tanabe, Chizu Yokoi, Ken Ohata, Kenichi Yoshimura, Hideki Ishikawa & Manabu Muto.	4. 巻 55
2. 論文標題 Near-focus magnification and second-generation narrow-band imaging for early gastric cancer in a randomized trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 1127-1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01734-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo T, Matsubara J, Pham Nguyen Quy, Fukuyama K, Nomura M, Funakoshi T, Doi K, Sakamori Y, Yoshioka M, Yokoyama A, Tamaoki M, Kou T, Hirohashi K, Yamada A, Yamamoto Y, Minamiguchi S, Nishigaki M, Yamada T, Kanai M, Matsumoto S, Muto M.	4. 巻 112
2. 論文標題 Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naive advanced cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 296-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14674.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shigeyuki Matsumoto, Mitsugu Araki, Yuta Isaka, Fumie Ono, Kenshiro Hirohashi, Shinya Ohashi, Manabu Muto, Yasushi Okuno.	4. 巻 119
2. 論文標題 E487K-induced disorder in functionally relevant dynamics of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophys J.	6. 最初と最後の頁 628-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2020.07.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitani Y, Kanai M, Kou T, Kataoka S, Doi K, Matsubara J, Ohashi S, Matsumoto S, Muto M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Cancer of unknown primary with EGFR mutation successfully treated with targeted therapy directed by clinical next-generation sequencing: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer.	6. 最初と最後の頁 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07640-4.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirohashi K, Ohashi S, Amanuma Y, Nakai Y, Ida T, Baba K, Mitani Y, Mizumoto A, Yamamoto Y, Kikuchi O, Matsubara J, Yamada A, Miyamoto S, Seno H, Matsuda T, Muto M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Protective effects of Alda-1, an ALDH2 activator, on alcohol-derived DNA damage in the esophagus of human ALDH2*2 (Glu504Lys) knock-in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis.	6. 最初と最後の頁 194-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz091.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katada C, Yokoyama T, Yano T, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Kubota Y, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Kakushima N, Matsuo Y, Ishikawa H, Yokoyama A, Muto M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between macrocytosis and metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection in men with early esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus.	6. 最初と最後の頁 149-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-019-00685-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima K, Fujii S, Komatsuzaki R, Komatsu M, Takahashi M, Kojima T, Daiko H, Minashi K, Chiwaki F, Muto M, Sasaki H, Yano T.	4. 巻 56
2. 論文標題 CD24 and CK4 are upregulated by SIM2, and are predictive biomarkers for chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 835-847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.4963.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Takizawa K, Yano T, Oda I, Shimizu Y, Nakanishi H, Koike T, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Katagiri A, Yamanouchi T, Matsuo Y, Kawakubo H, Kobayashi N, Ishikawa H, Muto M.	4. 巻 41
2. 論文標題 The Alcohol Use Disorders Identification Test and the risk of metachronous cancer after endoscopic resection of esophageal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis.	6. 最初と最後の頁 1049-1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Yukie Nakai, Tomomi Ida, Tomoki Saito, yuki Kondo, Yoshihiro Yamamoto, Yosuke Mitani, Trang H. Nguyen Vu, Keita Fukuyama, Hiroshi Tsukihara, Norihiko Suzuki, Manabu Muto.	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthetic Lethality with Trifluridine/Tipiracil and Checkpoint Kinase 1 Inhibitor for Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther.	6. 最初と最後の頁 1363-1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0918.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kiichiro Baba, Motoo Nomura, Shinya Ohashi, Takuya Hiratsuka, Yukie Nakai, Tomoki Saito, Yuki Kondo, Keita Fukuyama, Osamu Kikuchi, Atsushi Yamada, Junichi Matsubara, Kenshiro Hirohashi, Yosuke Mitani, Ayaka Mizumoto, Manabu Muto.	4. 巻 10
2. 論文標題 Experimental model for the irradiation-mediated abscopal effect and factors influencing this effect.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 440-453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihiro Yamamoto, Masashi Kanai, Tadayuki Kou, Aiko Sugiyama, Eijiro Nakamura, Hidehiko Miyake, Takahiro Yamada, Masakazu Nishigaki, Tomohiro Kondo, Hiromi Murakami, Masako Torishima, Shigemi Matsumoto, Shinji Kosugi, and Manabu Muto.	4. 巻 65
2. 論文標題 Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 125-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0681-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Quy Pham Nguyen, Kanai Masashi, Fukuyama Keita, Kou Tadayuki, Kondo Tomohiro, Yamamoto Yoshihiro, Matsubara Junichi, Hiroshima Akinori, Mochizuki Hiroaki, Sakuma Tomohiro, Kamada Mayumi, Nakatsui Masahiko, Eso Yuji, Seno Hiroshi, Masui Toshihiko, Takaori Kyoichi, Minamiguchi Sachiko, Matsumoto Shigemi, Muto Manabu	4. 巻 24
2. 論文標題 Association Between Preanalytical Factors and Tumor Mutational Burden Estimated by Next Generation Sequencing Based Multiplex Gene Panel Assay	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 e1401-e1408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2018-0587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 武藤 学	4. 巻 39
2. 論文標題 がんゲノム医療の臨床実装と課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 京都市立病院紀要	6. 最初と最後の頁 20(130)-23(133)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 武藤 学	4. 巻 47
2. 論文標題 わが国のがんゲノム医療の現状と課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 197-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 武藤 学	4. 巻 25
2. 論文標題 日本におけるprecision medicineの現状と展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 9-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 森 由希子、金井雅史、武藤 学	4. 巻 34
2. 論文標題 OncoPrime™ (オンコプライム) について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 乳癌の臨床	6. 最初と最後の頁 425-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ファム ゲン キー、金井雅史、武藤 学	4. 巻 269
2. 論文標題 Hypermutationがんの特徴と治療戦略	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 225-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama Akira, Ohashi Shinya, Muto Manabu, et al	4. 巻 565
2. 論文標題 Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 312 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-018-0811-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Funakoshi Taro, Miyamoto Shin'ichi, Kakiuchi Nobuyuki, Nikaido Mitsuhiro, Setoyama Takeshi, Yokoyama Akira, Horimatsu Takahiro, Yamada Atsushi, Torishima Masako, Kosugi Shinji, Yamada Hidetaka, Sugimura Haruhiko, Haga Hironori, Sakai Yoshiharu, Ogawa Seishi, Seno Hiroshi, Muto Manabu, Chiba Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Genetic analysis of a case of Helicobacter pylori-uninfected intramucosal gastric cancer in a family with hereditary diffuse gastric cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-018-00912-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sunami Kuniko, Muto Manabu, et al	4. 巻 109
2. 論文標題 Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (Edition 1.0)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2980 ~ 2985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13730	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Tomohiro, Nomura Motoo, Otsuka Atsushi, Nonomura Yumi, Kaku Yo, Matsumoto Shigemi, Muto Manabu	4. 巻 24
2. 論文標題 Predicting marker for early progression in unresectable melanoma treated with nivolumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 323 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1345-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Tomohiro, Kanai Masashi, Kou Tadayuki, Sakuma Tomohiro, Mochizuki Hiroaki, Kamada Mayumi, Nakatsui Masahiko, Uza Norimitsu, Kodama Yuzo, Masui Toshihiko, Takaori Kyoichi, Matsumoto Shigemi, Miyake Hidehiko, Okuno Yasushi, Muto Manabu	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 19817-19825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Hiromasa, Toyooka Shinichi, Ninomiya Takashi, Matsumoto Shigemi, Kanai Masashi, Tomida Shuta, Kiura Katsuyuki, Muto Manabu, Suzawa Ken, Desmeules Patrice, Kris Mark G., Li Bob T., Ladanyi Marc	4. 巻 23
2. 論文標題 Therapeutic Potential of Afatinib for Cancers with ERBB2 (HER2) Transmembrane Domain Mutations G660D and V659E	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 150 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2017-0345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計58件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tomohiro Kondo, Quy Pham Nguyen, Junichi Matsubara, Keita Fukuyama, Motoo Nomura, Taro Funakoshi, Mari Funakoshi, Hitomi Sakamoto, Kanami Ashida, Kumi Mukai, Shinji Uemoto, Yoshiharu Sakai, Hiroshi Seno, Sachiko Minamiguchi, Hironori Haga, Shinji Kosugi, Masashi Kanai, Shigemi Matsumoto, Manabu Muto
2. 発表標題 Comprehensive genomic profiling for chemotherapy-naive advanced gastrointestinal malignancies
3. 学会等名 ASCO 2020 Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Quy Pham Nguyen, Masashi Kanai, Tadayuki Kou, Tomohiro Kondo, Yoshihiro Yamamoto, Junichi Matsubara, Akinori Hiroshima, Hiroaki Mochizuki, Tomohiro Sakuma, Keita Fukuyama, Shigemi Matsumoto, Manabu Muto
2. 発表標題 Association between sample characteristics and tumor mutational burden estimated by next-generation sequencing-based multiplex gene panel assay
3. 学会等名 2019 ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitani Y, Ohashi S, Kikuchi O, Muto M.
2. 発表標題 HER2-G776S mutation triggers colorectal cancer progression through loss of APC function.
3. 学会等名 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堅田 親利、横山 顕、武藤 学.
2. 発表標題 食道表在扁平上皮癌内視鏡切除後に発生する異時性頭頸部食道癌とAlcohol Use Disorders Identification Test(AUDIT)の関連.
3. 学会等名 第62回日本消化器病学会大会 内W7-4.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 学.
2. 発表標題 食道・大腸の発がんメカニズム.
3. 学会等名 第32回広島消化管病態機能研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松浦 倫子、鼻岡 昇、堅田 親利、藤井 誠志、横山 徹爾、坂本 泰理、郷田 憲一、石原 立、加納 孝一、門馬 久美子、大森 泰、武藤 学、林 隆一.
2. 発表標題 頭頸部表在癌全国登録調査 - 内視鏡診断の検討-.
3. 学会等名 第99回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堅田 親利、堀松 高博、武藤 学.
2. 発表標題 本邦における喫煙・飲酒状況の評価を含めた食道内視鏡検査の現状-Japan Endoscopy Database(JED)による検討-.
3. 学会等名 第99回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加納 孝一、鼻岡 昇、堅田 親利、藤井 誠志、郷田 憲一、石原 立、門馬 久美子、大森 泰、武藤 学、林 隆一.
2. 発表標題 頭頸部表在癌全国登録調査 - 内視鏡診断の検討.
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 学、横山 顕礼、大橋 真也.
2. 発表標題 頭頸部・食道における発癌メカニズム.
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療の臨床実装と課題
3. 学会等名 第29回京都市立病院地域医療フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 保険診療下でのがんゲノム医療
3. 学会等名 第32回北海道癌治療研究会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 ゲノム医療など新たな医療開発を目指して
3. 学会等名 DIA Global Oncology Development 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 腫瘍抗原の観点から
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療の臨床実装と課題
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療とリアルワールドデータ
3. 学会等名 第2回医療と介護の総合展
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 繁巳、金井 雅史、近藤 知大、ファミゲン クィ、武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療中核病院（大学病院）におけるエキスパートパネルの経験から
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学、金井 雅史、鶴山 竜昭、松本 繁巳、豊岡 伸一、秋田 弘俊、松原 久裕、西原 広史、末岡 榮三朗、池田 貞勝
2. 発表標題 わが国におけるクリニカルバイオバンクネットワークの構築
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三谷 洋介、大橋 真也、齋藤 伴樹、武藤 学
2. 発表標題 大腸癌患者から検出されたHER2 VUSのcell-based assayを用いた機能解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田 貞勝、高橋 健太、高嶺 恵理子、横堀 潤子、熊木 裕一、坂下 博之、秋田 弘俊、松原 久裕、西原 広史、武藤 学、櫻井 淳、荒金 尚子、平川 晃弘、三宅 智
2. 発表標題 HER2遺伝子の増幅を認める進行性固形癌患者を対象としたトラスツズマブ+ベルツズマブ併用療法の第2相試験
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成田 翔子、後藤 悌、大熊 ひとみ、平川 晃弘、沖田 南都子、鋤柄 多美恵、金井 雅史、武藤 学、米盛 勸、中村 健一、藤原 康弘
2. 発表標題 TACKLE試験：ALK遺伝子転座または活性化型変異を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験 (NCCH1712)
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天谷 洋介、米盛 勸、大熊 ひとみ、成田 翔子、平川 晃弘、沖田 南都子、鋤柄 多美恵、金井 雅史、武藤 学、中村 健一、藤原 康弘
2. 発表標題 ROCK試験 (NCCH1709)：ミスマッチ修復機能異常のある希少がんに対するニボルマブ単剤療法の第 相試験
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤 知大、金井 雅史、松原 淳一、ファミンゲン キー、高 忠之、宇良 敬、山口 大介、宇座 徳光、吉村 通央、山田 崇弘、南口 早智子、増井 俊彦、高折 恭一、松本 繁巳、武藤 学
2. 発表標題 Prospective study of oxaliplatin-based chemotherapy in homologous recombination deficient advanced pancreatic cancer
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福山 啓太、金井 雅史、松本 繁巳、近藤 知大、ファミンゲン キー、武藤 学
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査における同一変異に対する注釈の経時変化
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福山 啓太、金井 雅史、松本 繁巳、近藤 知大、ファミンゲン キー、佐久間 朋寛、望月 洋明、武藤 学
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査における日本人SNPの影響
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ファミンゲン キー、金井 雅史、高 忠之、近藤 知大、山本 佳宏、松原 淳一、広島 明宣、望月 洋明、佐久間 朋寛、福山 啓太、松本 繁巳、武藤 学
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査により推定された遺伝子変異量 (TMB) と検体特徴との関連
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大熊 ひとみ、米盛 勸、鋤柄 多美恵、平川 晃弘、棟方 理、沖田 南都子、清水 俊雄、柴田 大朗、川井 章、山本 昇、伊豆津 宏二、武藤 学、秋田 弘俊、馬場 英司、中村 健一、間野 博行、西田 俊朗、藤原 康弘
2. 発表標題 MASTER KEYプロジェクト：希少がんを対象としたレジストリ研究とバスケット型臨床試験
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪森 優一、金井 雅史、金 永学、吉田 博徳、小笹 裕晃、平井 豊博、武藤 学
2. 発表標題 OncoPrint Lung cfDNA Assayを用いたドライバー遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌の遺伝子変異の検討
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 佳宏、金井 雅史、高 忠之、山田 崇弘、西垣 昌和、近藤 知大、武藤 学
2. 発表標題 腫瘍組織のみを用いた次世代シーケンス検査で検出されるTP53変異の二次的所見可能性と臨床的意義
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 日本の実臨床におけるがんゲノム医療
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学、金井 雅史、須賀 淳子、芦田 佳奈美、向井 久美、松本 繁巳
2. 発表標題 がんゲノム医療中核病院と連携病院：京都大学病院における取り組み
3. 学会等名 第5回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井 雅史、近藤 知大、Pham Nguyen QUY、松本 繁巳、武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム中核拠点病院の取り組み
3. 学会等名 第5回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 ゲノム医療の展望
3. 学会等名 第5回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療の臨床実装
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Quy Pham Nguyen, Masashi Kanai, Tadayuki Kou, Tomohiro Kondo, Yoshihiro Yamamoto, Junichi Matsubara, Akinori Hiroshima, Hiroaki Mochizuki, Tomohiro Sakuma, Keita Fukuyama, Shigemi Matsumoto, Manabu Muto
2. 発表標題 Association between sample characteristics and tumor mutational burden estimated by next-generation sequencing-based multiplex gene panel assa
3. 学会等名 2019 ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitani Y, Ohashi S, Muto M, et al.
2. 発表標題 Cell-based functional analysis of a HER2 VUS identified by clinical NGS in a colorectal cancer patient.
3. 学会等名 WIN 2019 Symposium. Paris. 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療の社会実装の現状と課題
3. 学会等名 第5回遺伝子・染色体研修会「遺伝子染色体検査の基礎とがんゲノム医療の実装」 特別講演
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitani Y, Ohashi S, Muto M, et al.
2. 発表標題 Precision cancer treatment targeting VUS: A case of a rare HER2 mutation in colorectal cancer.
3. 学会等名 Annual Global Academic Programs Conference 2018. Stockholm. 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 京都大学(がんゲノム医療中核拠点病院)における取り組み
3. 学会等名 日本遺伝子診療学会：遺伝子診断・検査技術推進フォーラム 公開シンポジウム2018 「ゲノム医療の社会実装」第3部
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療の臨床実装
3. 学会等名 第32回日本プライマリ・ケア連合学会近畿地方会 教育講演6
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム医療について
3. 学会等名 第5回日中教育交流会 分科会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 Cancer Precision Medicineの現在と未来
3. 学会等名 第57回日本臨床細胞学会秋期大会 特別講演3
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 学
2. 発表標題 がんゲノム研究から、ゲノム医療へ：がんゲノム解析のピットフォール
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会 学術セミナー28 司会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 学、豊岡 伸一、松原 久裕、秋田 弘俊、三宅 智、北川 雄光、末岡 榮三郎
2. 発表標題 臨床ゲノムと臨床情報の統合データベース事業
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会 SSY1-4
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 食道癌における医療開発
3. 学会等名 第20回広島放射線治療研究会 特別講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三谷 洋介、大橋 真也、中村 英二郎、武藤 学
2. 発表標題 クリニカルシーケンス検査により大腸癌患者から検出された稀なHER2変異 (G776S) の機能解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 P-2119
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんクリニカルシーケンス
3. 学会等名 第28回遺伝医学セミナー 講義4トピックス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤 知大、野村 基雄、大塚 篤司、野々村 優美、加来 洋、松本 繁巳、武藤 学
2. 発表標題 Melanoma inflammation index(MII)for predicting early progression in unresectable melanoma treated with nivolumab
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 P3-158
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんゲノム医療のこれから
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 PAP ランチョンセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 京都大学拠点のがんプロプランにおけるゲノム医療教育について
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 SY4-2
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんゲノム医療実現に向けた取り組みと課題～クリニカルシーケンス・エキスパートパネルの進め方～
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 MeS-8 司会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんクリニカルシーケンスの臨床実装とがん診療の今後
3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会 WS3-1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 臨床医が考えるPrecision medicine
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会 WS-14-1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんゲノム医療の臨床実装について
3. 学会等名 第2回富山県がんゲノム医療研修会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 京大病院がんセンターにおけるBiobank and Informatics for Cancer(BIC)ProjectとPrecision Cancer Medicineの取り組み
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会 S3-1
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんゲノム医療の臨床応用について
3. 学会等名 第28回がん臨床研究フォーラム シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんクリニカルシーケンスの現状と今後
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会 IL-16
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんゲノム医療時代の腫瘍内科の在り方
3. 学会等名 第9回腫瘍内科医会セミナー パネリスト
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤学
2. 発表標題 がんゲノム医療の現状と課題
3. 学会等名 第9回腫瘍内科医会セミナー 基調講演
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	奥野 恭史 (Okuno Yasushi) (20283666)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	大橋 真也 (Ohashi Shinya) (20435556)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	三谷 洋介 (Mitani Yosuke)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------