

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02795

研究課題名（和文）分子標的治療耐性化メカニズムの網羅的探索

研究課題名（英文）Comprehensive search for mechanisms of resistance to molecularly targeted therapies

研究代表者

高阪 真路（Kohsaka, Shinji）

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長

研究者番号：00627119

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：がん遺伝子の網羅的機能解析として、68遺伝子、243バリエーションのがん化能評価を行った。更に分子標的薬に対する243バリエーションの薬剤感受性を評価し、分子標的薬に対する耐性マーカーを複数同定した。また、mRNAやタンパク質リン酸化の解析を行い、耐性化のメカニズムを評価した。併用療法による耐性化解除の検討として、MAP2K1変異の組み合わせによりがん化した発がんモデルを用いて、最適な併用療法を評価した。リキッドバイオプシーを用いた薬剤耐性化メカニズムの解明として、血漿中に存在する cfDNAよりターゲットシーケンス解析を行い、耐性・奏効性と関連するバイオマーカーの同定を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究開発において構築されたナレッジデータベースはゲノム医療に活用され、本国における臨床試験の促進につながると共に、新規治療標的およびバイオマーカーの同定が進むことが期待される。特に複数のドライバー遺伝子のがん化や腫瘍の進展に寄与することは単剤での治療反応性の低下に寄与していることが考えられるため、本研究で開発した網羅的機能解析プラットフォームを用いて、高精度な大規模データを取得していくことが、がんゲノム知識データベースの充実ならびに真の個別化医療の実践につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：As a comprehensive functional analysis of oncogenes, we evaluated the oncogenic potential of 68 genes and 243 variants. Furthermore, we evaluated the drug sensitivity of the 243 variants to molecularly targeted drugs and identified several resistance markers to molecularly targeted drugs. In addition, mRNA and protein phosphorylation were analyzed to evaluate the mechanism of resistance. To overcome resistance by combination therapy, we evaluated the optimal combination therapy using a carcinogenesis model in which a combination of MAP2K1 mutations caused carcinogenesis. To elucidate the mechanism of drug resistance using liquid biopsy, target sequencing analysis was performed using cfDNA present in plasma to identify biomarkers associated with resistance and response.

研究分野：がんゲノム

キーワード：ゲノム医学 薬剤耐性 がん遺伝子 ハイスループット機能解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんゲノム研究が進むにつれて意義付け不明の変異: VUS が多く発見された。遺伝子型 (genotype) が、がん細胞にどのような表現型 (phenotype) を付与するかを評価することは、がんの診断や治療に重要である。ハイスループット遺伝子変異機能解析により大規模な VUS の機能データベースを構築することは、個々の患者への最適な治療法の提供につながると同時に、がんの生物学の理解を深めることで新たな治療法の開発につながる。がん遺伝子発見の過程では、体細胞変異が変異の過剰出現 (over-representation) を目安にスクリーニングされ、検証としてタンパク質の立体構造予測、細胞への変異遺伝子導入、遺伝子改変マウス作成などで形質獲得能の評価が行われる。例えば米国の Pan-cancer Atlas project では、1 万検体以上に及ぶ The Cancer Genome Atlas (TCGA) のエクソームデータの全てを複数のアルゴリズムを用いて統合的・統一的に解析し、33 種類の腫瘍型における 299 種類の癌ドライバー遺伝子の同定とその機能解析の成果を発表した (Bailey MH, et al. *Cell*, 2018)。

一方で治療の過程で新たに生じる変異についての意義付けはまだ多くの部分が不明である。それは治療によりがんのヘテロジェネイティーの複雑化が進み、多くのサブクローンが生じるためと、治療後耐性期の検体採取が困難なために大規模の解析がされていないことが要因である。本研究ではハイスループット遺伝子変異機能解析法により、分子標的耐性機序はどれくらいのバリエーションがあるのか、そしてそのメカニズムは薬剤やがん種によってどう違うのかを網羅的に解析し、明らかにする。

### 2. 研究の目的

本研究ではがん遺伝子の機能を様々な背景の細胞に導入し評価を行い、がん遺伝子のもたらす悪性化メカニズムを解明し、分子標的治療法の開発へむけた分子プロファイリングの基盤を構築することを目的とする。研究代表者はこれまでに変異遺伝子をハイスループットに機能解析することを可能にする新しいがん遺伝子機能解析法、mixed all nominated mutants in one method (MANO 法)を開発し、VUS を網羅的に機能解析することで新規治療標的およびバイオマーカーの同定に成功している。本法を用いて EGFR の 101 種類の非同義変異に対してがん化能を評価したところ 80 種類が活性型変異と判定され、各変異体の EGFR 阻害薬に対する感受性試験を行い、新規耐性変異を同定した (図 1) (Kohsaka S, et al. *Sci Transl Med*, 2017)。この手法を用いることで同時に 100 種類以上の遺伝子変異体の増殖能の強さや薬剤感受性を評価することが可能である。特にがん遺伝子の中には通常培養下で細胞増殖能に影響しない場合があるため、各遺伝子の機能評価に最適の培養条件を検討する必要があるが、MANO 法は多数の融合遺伝子を同時に条件検討できるため非常に有用である。更に MANO 法は他のドライバー遺伝子の機能解析にも適応することが可能であり、ERBB2 遺伝子に関しても同様の機能解析を行った。興味深いことに ERBB2 においても、様々な変異パターンによって薬剤感受性が変わることが明らかとなった (Nagano M, et al., *Clin Cancer Res*, 2018)。

### 3. 研究の方法

#### (1) がん遺伝子の網羅的機能解析

本研究では右表に示す 68 種類、243 バリエーションのがん遺伝子の機能解析を行う。まずマウス線維芽細胞 3T3 細胞に融合遺伝子を導入し、3T3 focus formation assay 及び MANO 法での cell competition assay によるがん化能評価を行う。さらに、肺がん細胞株、乳がん細胞株、メラノーマ細胞株に遺伝子を導入し、表現型の変化を focus formation assay および soft agar colony formation

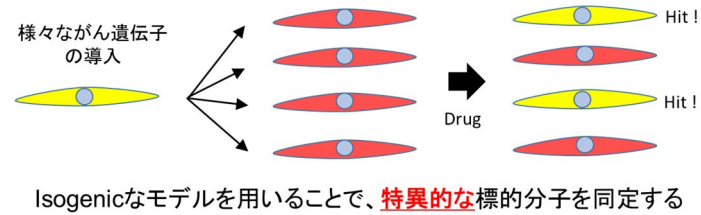
assay で評価する (図 1)。

(2) MANO 法を用いた分子標的薬耐性化メカニズムの解明  
用意する細胞株はいずれも特定の遺伝子経路に依存している細胞であり、依存したシグナル伝達経路を阻害する分子標的薬に対する感受性を示す。EGFR 変異陽性肺がん PC9、EML4-ALK fusion 陽性肺がん H2228、PIK3CA 変異陽性乳がん MDA-MB-361、BRAF 変異陽性メラノーマ A375 にがん遺伝子 243 バリ

表: 機能解析する肉腫融合遺伝子

ACVR1	CCNE1	EZH2	KLF4	MYCN	PTEN	TSC2
AKT1	CDK4	GNA11	KRAS	MYOD1	RAC1	USP8
AKT2	CSF1R	GNAQ	MAP2K2	NFE2L2	RAF1	WT1
AKT3	CTNNB1	GNAS	MAP2K4	NKX2-1	RET	EGFR
ALK	DDR2	H3F3A	MAPK1	NRAS	RHOA	FGFR1
AR	EPAS1	HRAS	MDM2	NTRK1	SMO	FGFR2
ARAF	ERBB2	IDH1	MDM4	PDGFRA	STAT5B	FGFR3
BMPR1A	ERBB3	IDH2	MET	PIK3CA	TBL1XR1	MAP2K1
BRAF	ERBB4	JUN	MITF	PIK3CB	TERT	
CASP8	ESR1	KIT	MYC	PLCG1	TP53	

図 1



アントを導入して、各分子標的薬に対する薬剤感受性実験を MANO 法を用いて行う。取得された分子標的薬耐性バリエーションを個別に細胞株に導入し、薬剤耐性化を検証する。耐性バリエーションを導入した細胞と親株とを薬剤投与下で mRNA 発現解析、タンパク質リン酸化解析し、耐性化のメカニズムを評価する。各薬剤で複数の耐性バリエーションが発見されると予想され、それぞれの耐性メカニズムを比較することで、耐性化の網羅的評価を行う。

### (3) 併用療法による耐性化解除の検討

耐性バリエーションの中で分子標的薬があるものがあれば、併用治療の可能性が示唆される。二つのバリエーションを導入した細胞に様々な濃度で二剤併用を行い、併用効果があるかの判定を行う。これまでに EGFR 遺伝子 284 バリエーションに対し、第二世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 afatinib と第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 osimertinib との併用効果を判定し、各バリエーションにおける相乗効果を評価した。

### (4) リキッドバイオプシーを用いた薬剤耐性化メカニズムの解明

患者由来のがん組織検体を用いて、BRAF 遺伝子(V600E/K)変異陽性悪性黒色腫における BRAF/MEK 阻害薬耐性機序、あるいは EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における EGFR 阻害薬胎生期所を解明することを目的とし、新たな分子標的薬の併用療法などといった新規の治療戦略の基盤なるデータを得ることを目指す。

末梢血及び病変部組織(生検検体・手術検体または過去に保存された FFPE ブロック等)より、DNA/RNA を得る。これらの検体を用いて cfDNA/RNA 解析を行い、臨床効果及び臨床病理学的諸因子等の臨床情報との関連性を検討する。

## 4. 研究成果

がん遺伝子の網羅的機能解析として、68 遺伝子、243 バリエーションについて、マウス線維芽細胞株にがん遺伝子を導入し、focus formation assay 及び MANO 法によるがん化能評価を行った。さらに、様々ながん細胞株にがん遺伝子を導入し、表現型の変化を focus formation assay および soft agar colony formation assay で評価した。MANO 法を用いた分子標的薬耐性化メカニズムの解明として、様々ながん細胞株にがん遺伝子 243 バリエーションを導入して、各分子標的薬に対する薬剤感受性を MANO 法を用いて評価したところ、分子標的薬に対する耐性マーカーが複数同定された (図 2)。また、取得された薬剤耐性バリエーションを個別に細胞株に導入し、耐性化

を検証した。さらに薬剤投与下で mRNA の発現解析、タンパク質リン酸化の解析を行い、耐性化のメカニズムを評価した。併用療法による耐性化解除の検討として、複数のバリエーションの組み合わせを遺伝子導入した細胞株を用意し、薬剤併用試験のアッセイ系を確立した (Ikeuchi H, et al. in revision, 2024)。

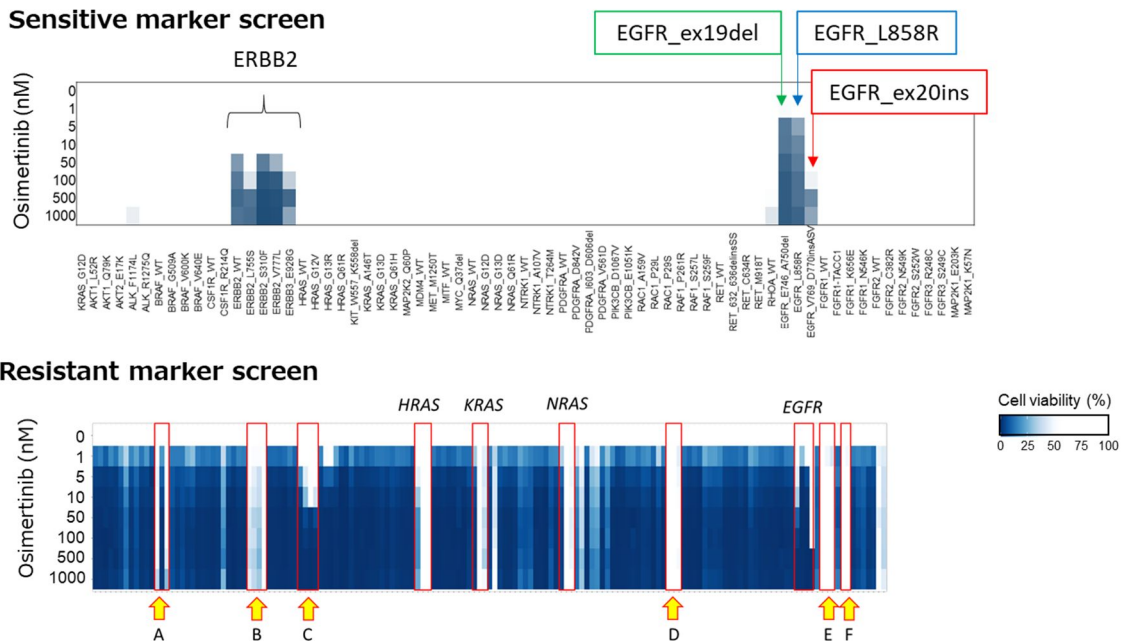


図2 がん遺伝子横断的な薬剤スクリーニング

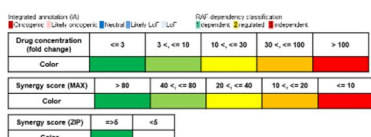
上図: 3T3 に 68 遺伝子 243variants を導入し、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である osimertinib を投与した時の薬剤感受性評価。8 濃度 (1nM から 1uM)、薬剤投与後 day 4 で回収。下図: PC-9 (EGFR ex19del 陽性肺癌) に MANO 法パネルに搭載されたバリエーションを導入し、osimertinib を投与した。

さらに、MAP2K1 の複数のがん遺伝子の組み合わせによりがん化した発がんモデルを用いて、薬剤併用試験による最適化薬剤の組み合わせおよび最適濃度の評価し、論文発表を行った (Mizuno S, et al. Mol Cancer Ther., 2023)。

Variants of MAP2K1	EC50 (fold change)										RAF-dependency classification										Synergy score (over EC50)																		
	MEK inhibitor					BRAF inhibitor					V			D			E			VC			V			DT			EB			E			B				
	C	3	10	30	100	V	D	E	V	D	E	MAX	ZIP	viability	MAX	ZIP	viability	MAX	ZIP	viability	MAX	ZIP	viability	MAX	ZIP	viability	MAX	ZIP	viability	MAX	ZIP	viability							
GFP	1.71	1.41	1.1	1	1	1	1	1	1	1	1	2.48	-1.1	100	6.56	-0.52	100	6.92	-0.46	100	6.92	-0.46	100	6.92	-0.46	100	6.92	-0.46	100	6.92	-0.46	100	6.92	-0.46	100	6.92	-0.46	100	
L42_R57del	33.16	3.67	3.09	10.07	4.48	3.58							42.66	-0.81	100	18.85		1.32	10	48.54	1.26	10	48.54	1.26	10	48.54	1.26	10	48.54	1.26	10	48.54	1.26	10	48.54	1.26	10		
L42F	29.36	4.7	23.93	12.3	20.97	40.33							22.24	1	100	42.09	24.14	2.93	10	18.94	10.61	3.33	50	18.94	10.61	3.33	50	18.94	10.61	3.33	50	18.94	10.61	3.33	50	18.94	10.61	3.33	50

VC: vemurafenib and cobimetinib  
V: vemurafenib  
C: cobimetinib  
DT: dabrafenib and trametinib  
D: dabrafenib  
T: trametinib  
EB: encorafenib and binimetinib,  
E: encorafenib,  
B: binimetinib

図3 MAP2K1 バリエーションにおける併用療法



BRAF 変異を有するメラノーマ細胞株に様々な MAP2K1 バリエーションを導入し、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法の相乗効果を判定した。MAP2K1 バリエーションの種類によって併用効果が異なることが明らかとなった。

リキッドバイオプシーを用いた薬剤耐性化メカニズムの解明として、末梢血及び病変部組織（生検・手術検体または過去に保存された FFPE ブロック等）より、DNA/RNA を抽出し、血漿中に存在する cfDNA/RNA を精製し、ターゲットシーケンス、トランスクリプトーム解析を行い、耐性・奏効性と関連するバイオマーカーの同定を行った。特に、がん化やがん細胞の増殖に関連する *MDM2* 遺伝子の増幅を有する内膜肉腫の患者に対して MDM2 阻害剤（ミラデメタン）の有効性を評価する第 1b/2 相医師主導治験を実施し、投与前後の腫瘍組織および血液検体の遺伝子解析を行い、MDM2 阻害剤の有効性と耐性に関連する遺伝子異常を初めて同定した（図 4）（Koyama T, et al. *Cancer Discov.*, 2023）。

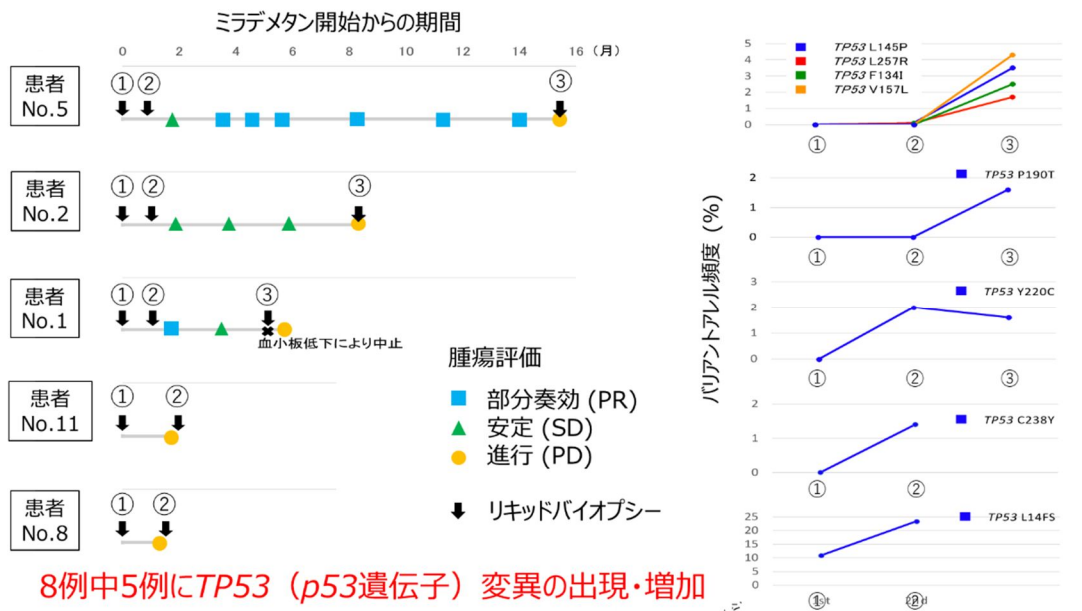


図4 リキッドバイオプシーを活用した薬剤耐性機構の解明

MDM2 阻害剤の投与された 10 名の患者のうち 8 名で、治療開始時、2 サイクル目開始時、病勢進行時に血中 ctDNA (circulating tumor DNA) を順次採取した。ctDNA の *TP53* 変異は、治療開始時には 1 名で検出されたが、病勢進行時には 5 名の患者で検出された。No.5 の患者においては *TP53* 変異の ctDNA におけるパリアントアレール頻度は、疾患の進行とともに増加し、MDM2 阻害薬耐性化の過程で *TP53* 変異サブクローンの割合が高まることが判明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Okuma HS, Yoshida H, Kobayashi Y, Arakaki M, Mizoguchi C, Inagaki L, Pei Jye V, Malik Bin Ismail A, Fen Soo Hoo H, Yusak S, Severino B Imasa M, Nguyen Huy T, Thai Anh T, Kohsaka S, Mano H, Yonemori K, Nakamura K, Yatabe Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular pathology quality control in Southeast Asia: Results of a Multiregional Quality Assurance Study from MASTER KEY Asia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Sci	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) 10.1111/cas.15790	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 該当する
1. 著者名 Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Ishigaki K, Sato Y, Tanabe M, Tanaka S, Tanikawa M, Watanabe K, Kato S, Akagi K, Uchino K, Mitani K, Takahashi S, Miura Y, Ikeda S, Kojima Y, Watanabe K, Mochizuki H, Yamaguchi H, Kawazoe Y, Kashiwabara K, Kohsaka S et al.	4. 巻 114
2. 論文標題 Clinical utility of Todai OncoPanel in the setting of approved comprehensive cancer genomic profiling tests in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1710-1717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15717	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 Hayashi T, Kishi M, Takamochi K, Hosoya M, Kohsaka S, Kishikawa S, Ura A, Sano K, Sasahara N, Suehara Y, Takahashi F, Saito T, Suzuki K, Yao T; Tokyo Metropolitan Innovative Oncology Research Group (TMIG)	4. 巻 82
2. 論文標題 Expression of paired box 9 defines an aggressive subset of lung adenocarcinoma preferentially occurring in smokers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 672-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naito Y, Sunami K, Kage H, Komine K, Amano T, Imai M, Koyama T, Ennishi D, Kanai M, Kenmotsu H, Maeda T, Morita S, Sakai D, Watanabe K, Shirota H, Kinoshita I, Yoshioka M, Mamesaya N, Ito M, Kohsaka S, Saigusa Y, Yamamoto K, Hirata M, Tsuchihara K, Yoshino T	4. 巻 5
2. 論文標題 Concordance Between Recommendations From Multidisciplinary Molecular Tumor Boards and Central Consensus for Cancer Treatment in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open	6. 最初と最後の頁 2245081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2022.45081	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 Mizuno S, Ikegami M, Koyama T, Sunami K, Ogata D, Kage H, Yanagaki M, Ikeuchi H, Ueno T, Tanikawa M, Oda K, Osuga Y, Mano H, Kohsaka S	4. 巻 22
2. 論文標題 High-throughput functional evaluation of MAP2K1 variants in cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 227-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-22-0302	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 Kohsaka S, Tada Y, Ando M et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of novel prognostic and predictive biomarkers in salivary duct carcinoma via comprehensive molecular profiling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NPJ Precis Oncol	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-022-00324-1	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 Kohno T, Kato M, Kohsaka S, Sudo T, Tamai I, Shiraishi Y, Okuma Y, Ogasawara D, Suzuki T, Yoshida T, Mano H	4. 巻 12
2. 論文標題 C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Discov	6. 最初と最後の頁 2509-2515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-22-0417	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 Nejo T, Takayanagi S, Tanaka S, Shinozaki-Ushiku A, Kohsaka S, Nagata K, Yokoyama M, Sora S, Ushiku T, Mukasa A, Aburatani H, Mano H, Saito N	4. 巻 15
2. 論文標題 Primary Intracranial Spindle Cell Sarcoma, DICER1-Mutant, with MDM2 Amplification Diagnosed on the Basis of Extensive Molecular Profiling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Med Insights Case Rep	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) 10.1177/11795476221131189	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 Tabata J, Nakaoku T, Araki M, Yoshino R, Kohsaka S, Otsuka A, Ikegami M, Ui A, Kanno SI, Miyoshi K, Matsumoto S, Sagae Y, Yasui A, Sekijima M, Mano H, Okuno Y, Okamoto A, Kohno T	4. 巻 82
2. 論文標題 Novel Calcium-Binding Ablating Mutations Induce Constitutive RET Activity and Drive Tumorigenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 3751-3762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-22-0834	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 Kawakita D, Nagao T, Kohsaka S et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Survival benefit of HER2-targeted or androgen deprivation therapy in salivary duct carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ther Adv Med Oncol	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) 10.1177/17588359221119538	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 K, Naito Y, Komine K, Amano T, Ennishi D, Imai M, Kage H, Kanai M, Kenmotsu H, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Saigusa Y, Yoshino T	4. 巻 113
2. 論文標題 Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3995-4000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15517	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 Chiba Y, Sudo K, Kojima Y, Okuma H, Kohsaka S, Machida R, Ichimura M, Anjo K, Kurishita K, Okita N, Nakamura K, Kinoshita I, Takahashi M, Matsubara J, Kusaba H, Yonemori K, Takahashi M	4. 巻 22
2. 論文標題 A multicenter investigator-initiated Phase 2 trial of E7090 in patients with advanced or recurrent solid tumor with fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene alteration: FORTUNE trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-09949-8	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 Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Zhang L, Ishibashi Y, Ikegami M, Tsuda Y, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S	4. 巻 62
2. 論文標題 Dramatic response to entrectinib in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor harboring novel SNRNP70-NTRK3 fusion gene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai S, Nishihara H, Suzuki T, Nishio K, Taniguchi H, Tsuchihara K, Nakamura K, Takamatsu R, Ueno T, Aburatani H, Kohno T, Kohsaka S	4. 巻 113
2. 論文標題 Recommendations related to the analytical equivalence assessment of gene panel testing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3282-3290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15513	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 Imai M, Nakamura Y, Sunami K, Kage H, Komine K, Koyama T, Amano T, Ennishi D, Kanai M, Kenmotsu H, Maeda T, Morita S, Sakai D, Bando H, Makiyama A, Suzuki T, Hirata M, Kohsaka S, Tsuchihara K, Naito Y, Yoshino T	4. 巻 113
2. 論文標題 Expert panel consensus recommendations on the use of circulating tumor DNA assays for patients with advanced solid tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3646-3656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15504	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 Fukuhara S, Oshikawa-Kumade Y, Kohsaka S et al.	4. 巻 113
2. 論文標題 Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2763-2777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15427	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 Takamochi K, Hara K, Hayashi T, Kohsaka S, Takahashi F, Suehara Y, Shimokawa M, Suzuki K	4. 巻 168
2. 論文標題 Clinical relevance of PD-L2 expression in surgically resected lung adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 50-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2022.04.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kage H, Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Ikegami M, Zokumasu K, Shinozaki-Ushiku A, Nagai S, Aburatani H, Mano H, Oda K	4. 巻 52
2. 論文標題 Tumor mutational burden measurement using comprehensive genomic profiling assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 917-921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi A, Rokutan H, Oda K, Tanikawa M, Tanimoto S, Sone K, Mori M, Tsuruga T, Kohsaka S, Tatsuno K, Shinozaki-Ushiku A, Miyagawa K, Mano H, Aburatani H, Ushiku T, Osuga Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Genetic diagnosis of pseudomyxoma peritonei originating from mucinous borderline tumor inside an ovarian teratoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Med Genomics	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12920-022-01188-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 Ando T, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Tatsuno K, Tsutsumi S, Nagayama K, Nakajima J, Kohsaka S, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Composite Clonal Analysis Reveals Transition of NSCLC Subtypes Through Accumulation of Gene Mutations: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JTO Clin Res Rep	6. 最初と最後の頁 100277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2022.100277	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 Saigusa N, Hirai H, Kohsaka S, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 The Role of the EZH2 and H3K27me3 Expression as a Predictor of Clinical Outcomes in Salivary Duct Carcinoma Patients: A Large-Series Study With Emphasis on the Relevance to the Combined Androgen Blockade and HER2-Targeted Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Oncol	6. 最初と最後の頁 779882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.779882	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Odintsov I, Ortiz MV, Khodos I, Mattar MS, Lui AJW, Kohsaka S, de Stanchina E, Bender JLG, Ladanyi M, Somwar R.	4. 巻 82
2. 論文標題 CIC-Mediated Modulation of MAPK Signaling Opposes Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Response in Kinase-Addicted Sarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 1110-1127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-21-1397	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 該当する

1. 著者名 Ikegami M, Kohsaka S, Hirose T, Ueno T, Inoue S, Kanomata N, Yamauchi H, Mori T, Sekine S, Inamoto Y, Yatabe Y, Kobayashi H, Tanaka S, Mano H.	4. 巻 4
2. 論文標題 MicroSEC filters sequence errors for formalin-fixed and paraffin-embedded samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02930-4	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 Jo H, Yagishita S, Hayashi Y, Ryu S, Suzuki M, Kohsaka S, Ueno T, Matsumoto Y, Horinouchi H, Ohe Y, Watanabe SI, Motoi N, Yatabe Y, Mano H, Takahashi K, Hamada A.	4. 巻 21
2. 論文標題 Comparative Study on the Efficacy and Exposure of Molecular Target Agents in Non-small Cell Lung Cancer PDX Models with Driver Genetic Alterations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 359-370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-21-0371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kishikawa S, Hayashi T, Saito T, Takamochi K, Sasa K, Suehara Y, Takahashi F, Sasahara N, Kohsaka S, Suzuki K, Yao T.	4. 巻 480
2. 論文標題 Distinct properties of pure- and mixed-type high-grade fetal lung adenocarcinomas by genetic profiling and transcription factor expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 609-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03247-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Ishibashi Y, Ikegami M, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB1 Fusion in an Adult Patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Orthop	6. 最初と最後の頁 9434222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9434222	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 Takamochi K, Hara K, Hayashi T, Kohsaka S, Takahashi F, Suehara Y, Suzuki K.	4. 巻 161
2. 論文標題 Programmed death-ligand 1 expression and its associations with clinicopathological features, prognosis, and driver oncogene alterations in surgically resected lung adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 163-170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.09.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa N, Kohsaka S, Kurokawa K, Shinno Y, Takeda Nakamura I, Ueno T, Kojima S, Kawazu M, Suehara Y, Ishijima M, Goto Y, Kojima Y, Yonemori K, Hayashi T, Saito T, Shukuya T, Takahashi F, Takahashi K, Mano H.	4. 巻 112
2. 論文標題 Highly sensitive fusion detection using plasma cell-free RNA in non-small-cell lung cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 4393-4403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15084	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 Nakamura IT, Kohsaka S, Ikegami M, Ikeuchi H, Ueno T, Li K, Beyett TS, Koyama T, Shimizu T, Yamamoto N, Takahashi F, Takahashi K, Eck MJ, Mano H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Comprehensive functional evaluation of variants of fibroblast growth factor receptor genes in cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NPJ Precis Oncol	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-021-00204-0	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 該当する

1. 著者名 Nagano M, Kohsaka S, Hayashi T, Ueno T, Kojima S, Shinozaki-Ushiku A, Morita S, Tsuda M, Tanaka S, Shinohara T, Omori Y, Sugaya F, Kato H, Narita Y, Nakajima J, Suzuki K, Takamochi K, Mano H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NPJ Precis Oncol	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-021-00201-3	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 Sunami K, Bando H, Yatabe Y, Naito Y, Takahashi H, Tsuchihara K, Toyooka S, Mimori K, Kohsaka S, Uetake H, Kinoshita I, Komine K, Takeda M, Hayashida T, Tamura K, Nishio K, Yamamoto N; Working Group of a Joint Task Force of Three Academic Societies for the Promotion of Cancer Genomic Medicine.	4. 巻 112
2. 論文標題 Appropriate use of cancer comprehensive genome profiling assay using circulating tumor DNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3911-3917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15022	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 Sano K, Hayashi T, Suehara Y, Hosoya M, Takamochi K, Kohsaka S, Kishikawa S, Kishi M, Saito S, Takahashi F, Kaneko K, Suzuki K, Yao T, Ishijima M, Saito T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Transcription start site-level expression of thyroid transcription factor 1 isoforms in lung adenocarcinoma and its clinicopathological significance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pathol Clin Res	6. 最初と最後の頁 361-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cjp2.213	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 K, Naito Y, Aimonio E, Amano T, Ennishi D, Kage H, Kanai M, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Yoshino T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Correction to: The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01897-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura IT, Ikegami M, Hasegawa N, Hayashi T, Ueno T, Kawazu M, Yagishita S, Goto Y, Shinno Y, Kojima Y, Takamochi K, Takahashi F, Takahashi K, Mano H, Kohsaka S.	4. 巻 112
2. 論文標題 Development of an optimal protocol for molecular profiling of tumor cells in pleural effusions at single-cell level	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2006-2019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14821	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 Ikeuchi H, Hirose T, Ikegami M, Takamochi K, Suzuki K, Mano H, Kohsaka S.	4. 巻 41
2. 論文標題 Preclinical assessment of combination therapy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in a highly heterogeneous tumor model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2470-2479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-022-02263-4	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19件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Shinji Kohsaka
2. 発表標題 Development of a comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from FFPE specimens
3. 学会等名 2023 Joint Winter Meeting with RSM (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 RNA解析が拓く新たながんゲノム医療
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鹿毛 秀宣、牛久 綾、石垣 和祥、佐藤 悠佑、田辺 真彦、田中 將太、谷川 道洋、渡邊 広祐、高阪 真路、辰野 健二、牛久 哲男、油谷 浩幸、間野 博行、宮川 清、織田 克利
2. 発表標題 東大オンコパネル (TOP) を用いたプレジジョンメディシン (先進医療 B)
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 育子、高阪 真路、上野 敏秀、高橋 史行、高橋 和久、間野博行
2. 発表標題 FGFR 遺伝子変異のがん化能および薬剤感受性に対する網羅的解析
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池内 洋史、松野 悠介、池上 政周、小島 進也、大熊 ひとみ、小島 勇貴、米盛 勸、谷田部 恭、吉岡 研一、間野 博行、高阪 真路
2. 発表標題 網羅的薬効予測マーカー探索プラットフォームの構築
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳垣 充、荒川 歩、上野 敏秀、大熊 ひとみ、池上 徹、間野 博行、高阪 真路
2. 発表標題 小児固形がんにおける循環腫瘍 DNA を用いたリキッドバイオプシーの臨床的有用性の検討
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊田 英恵、河村 踊子、長谷川 延彦、上野 敏秀、小山 隆文、米盛 勸、大江 裕一郎、山本 昇、太田 禎生、間野 博行、高阪 真路
2. 発表標題 遺伝子プロファイリングを目指した Ghost Cytometry によるcirculating tumor cell 分取実験
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川 延彦、窪田 大介、高木 辰哉、齋藤 剛、岩田 慎太郎、川井 章、高阪 真路、間野 博行
2. 発表標題 ユーイング肉腫における診断・治療モニタリングツールとしての血漿中の cell-free RNA の可能性
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 梶 康一、高阪 真路、秀 拓一郎、田賀 哲也
2. 発表標題 人工微小環境ポリマーアレイによる新規セルフエノミクスの創出とがん層別化法の開発
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 がんゲノム医療におけるRNAシーケンスの活用法
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 シングルセル解析の臨床応用
3. 学会等名 第7回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 がんゲノム医療が加速する研究開発
3. 学会等名 第73回日本電気泳動学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 リキッドバイオプシーの実践
3. 学会等名 第19回日本婦人科がん会議（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 がん遺伝子プロファイリング検査におけるリキッドバイオプシーの最適化
3. 学会等名 第 63 回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 循環腫瘍細胞を用いた遺伝子プロファイリング検査の構築
3. 学会等名 第 63 回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 BRCA機能的スクリーニングとHBOC診療の個別化
3. 学会等名 第 2 回 JOHBOC 学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 がんゲノム医療におけるリキッドバイオプシーの有用性と現状
3. 学会等名 第80日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Kohsaka
2. 発表標題 High throughput functional analysis for the clinical annotation in cancer genome medicine
3. 学会等名 1stJCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高阪真路
2. 発表標題 がんゲノム医療におけるリキッドバイオプシーの有用性と現状
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会春期大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高阪真路	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 234
3. 書名 がんゲノム病理学	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------