

ー千里ライフサイエンス新適塾ー
「難病への挑戦」第32回会合

「肺がん、消化器がんの新薬開発をめざした

がんゲノムスクリーニングプロジェクト SCRUM-Japan」

講師 土原 一哉（つちはら かつや）
（国研）国立がん研究センター
先端医療開発センター
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野
分野長

日時 2017年11月27日（月） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）

懇親会 6階 603・604号室 （19:00～20:00）

コーディネーター

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

肺がん、消化器がんの新薬開発をめざした がんゲノムスクリーニングプロジェクトSCRUM-Japan

(国研)国立がん研究センター 先端医療開発センター
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野
分野長 土原 一哉

ドライバー特異的な効果を示す分子標的薬が薬物療法の柱となるなか、従来「非小細胞肺癌（NSCLC）」などひとくくりにされていた集団が多様なドライバー遺伝子異常によって層別化されることが明らかとなった。こうした開発対象の細分化は新薬開発の障壁となり、その解決のため大規模なスクリーニングの必要性が議論されている。NSCLCにおけるRET融合遺伝子陽性例の治療開発を目的に2013年に国立がん研究センター東病院呼吸器内科を中心にLC-SCRUMがスタートした。2年あまりで全国193施設から登録された1536例より34例のRET融合遺伝子陽性例を同定しうち19例が医師主導第II相臨床試験（LURET試験）に登録され、適格17例中9例に奏効が認められ主要評価項目を満たした。この成功をふまえ消化器グループGI-SCREENとの協調、製薬企業15社との共同研究によりマルチプレックス遺伝子解析に基づく系統的ながんゲノムスクリーニングSCRUM-Japanの第一期プロジェクトが2015年2月にスタートした。

2017年3月までに肺がん（非扁平上皮非小細胞癌、扁平上皮癌）は245施設から2131例、消化器がん（大腸癌、胃癌、食道癌、肝胆膵癌、消化管間質腫瘍）は19施設から2667例の計4798例を登録し、がん関連143遺伝子の変異、増幅、転座の情報および登録時に加え追跡調査による治療経過、転帰情報を収集している。これらのデータはデータマネージャーによる品質管理のもとデータベースに格納され、各施設および参加企業の研究者は対象症例の詳細検索が可能なデータポータルを介して制限共有している。研究事務局は国内で実施中の治験の情報を収集しウェブで公開するとともに、バイオマーカー陽性例には担当医に個別に治験情報を連絡している。

全国規模のネットワーク、精度管理されたゲノム中央診断、産学が即時にデータ共有できるデータベースなどSCRUM-Japanには多くの特色があるが、最大の目的はprecision medicineのための治験基盤の構築である。これまでに各種治験に150例以上が登録されているが、2017年4月からの第二期のプロジェクトにおいてより強力な治験推進を目標にする。治験参加の可能性が高い症例を優先した適格規準の見直し、企業治験に加え参加医療機関の医師主導治験のサポートの強化、承認申請に利用可能な疾患レジストリとしての機能強化を図る。希少フラクション対象の単一アームの第II相試験で有効性の検討を行う際、対照群の設定に難渋することが多い。治験に参加しなかったスクリーニング陽性例の予後情報をヒストリカルコントロールとして活用することを目指しAMED臨床研究・治験推進研究事業の一環として、収集データのCDISC標準へ

のマッピングや、電子カルテと連動した症例情報収集システムの開発に取り組んでいる。SCRUM-Japan で収集される良質な臨床ゲノムデータは共同研究者のみならず、広くアカデミアに公開することで新しいシーズ探索の基盤としても期待される。SCRUM-Japan で収集したデータの一部は AMED が整備する臨床ゲノム情報統合データベースに寄託され公開される予定である。

【講師略歴】

1993 年 金沢大学医学部医学科卒業
2000 年 東京医科歯科大学大学院医学系研究科修了
2000 年 Postdoctoral Fellow, Ontario Cancer Institute/University Health Network, University of Toronto, Canada
2005 年 国立がんセンター東病院 臨床開発センター がん組織生理機能解析プロジェクト 室長
2013 年 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター トランスレーショナルリサーチ分野 分野長
2015 年 現職

【学会活動等】

・東京大学大学院新領域創成科学研究科 客員教授
・日本癌学会 評議員
・日本臨床腫瘍学会 会員，学術集会部会委員
・AMED プレシジョンメディスン推進基盤構築研究 研究開発代表者
・AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業がん領域 研究開発分担者
・AMED 医薬品開発に利活用する疾患登録システム（患者レジストリ）の研究開発 研究開発分担者
ほか

【主要論文】

1. 大津敦，後藤功一，吉野孝之，岡本渉，土原一哉. SCRUM-Japanの現状と将来展望. 癌と化学療法. 2017 Aug;44(8):621-626.
2. Nukaga S, Yasuda H, Tsuchihara K, Hamamoto J, Masuzawa K, Kawada I, Naoki K, Matsumoto S, Mimaki S, Ikemura S, Goto K, Betsuyaku T, Soejima K. Amplification of EGFR Wild-Type Alleles in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Confers Acquired Resistance to Mutation-Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Cancer Res. 2017 Apr 15;77(8):2078-2089.
3. Takahashi T, Elzawahry A, Mimaki S, Furukawa E, Nakatsuka R, Nakamura H, Nishigaki T, Serada S, Naka T, Hirota S, Shibata T, Tsuchihara K, Nishida T, Kato M. Genomic and transcriptomic analysis of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. Genes Chromosomes Cancer. 2017 Apr;56(4):303-313.

4. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, Mimaki S, Tada S, Makinoshima H, Ishii G, Udagawa H, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Nagai K, Goto K, Tsuboi M, Tsuchihara K. Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res*. 2017 Feb 1;23(3):757-765.
5. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Matsumoto S, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Ishii G, Nomura S, Sato A, Ohtsu A, Ohe Y, Goto K. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):42-50.
6. Mimaki S, Totsuka Y, Suzuki Y, Nakai C, Goto M, Kojima M, Arakawa H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Kinoshita M, Matsuda T, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Kubo S, Nakamori S, Esumi H, Tsuchihara K. Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis*. 2016 Aug;37(8):817-826.
7. Makinoshima H, Takita M, Saruwatari K, Umemura S, Obata Y, Ishii G, Matsumoto S, Sugiyama E, Ochiai A, Abe R, Goto K, Esumi H, Tsuchihara K. Signaling through the Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Axis Is Responsible for Aerobic Glycolysis mediated by Glucose Transporter in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutated Lung Adenocarcinoma. *J Biol Chem*. 2015 Jul 10;290(28):17495-504.
8. Suzuki A, Matsushima K, Makinoshima H, Sugano S, Kohno T, Tsuchihara K, Suzuki Y. Single-cell analysis of lung adenocarcinoma cell lines reveals diverse expression patterns of individual cells invoked by a molecular target drug treatment. *Genome Biol*. 2015 Apr 3;16:66.
9. Suzuki A, Makinoshima H, Wakaguri H, Esumi H, Sugano S, Kohno T, Tsuchihara K, Suzuki Y. Aberrant transcriptional regulations in cancers: genome, transcriptome and epigenome analysis of lung adenocarcinoma cell lines. *Nucleic Acids Res*. 2014 Dec 16;42(22):13557-72.
10. Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, Tada S, Ishii G, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Matsumoto S, Takahashi A, Morise M, Nakamura Y, Ochiai A, Nagai K, Iwakawa R, Kohno T, Yokota J, Ohe Y, Esumi H, Tsuchihara K, Goto K. Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9(9):1324-31.
11. Suzuki M, Makinoshima H, Matsumoto S, Suzuki A, Mimaki S, Matsushima K, Yoh K, Goto K, Suzuki Y, Ishii G, Ochiai A, Tsuta K, Shibata T, Kohno T, Esumi H, Tsuchihara K. Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo. *Cancer Sci*. 2013 Jul;104(7):896-903.