

保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査のビッグデータの利活用

日本人のがん患者 **6** 万例の
リアルワールドデータ(C-CATデータ)を使って研究しませんか？

国立がん研究センター
がんゲノム情報管理センター (C-CAT) センター長
研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長

河野隆志

がん遺伝子パネル検査データの登録数

がん遺伝子パネル検査の保険収載後、
検査数は増加傾向です

C-CAT登録数累計



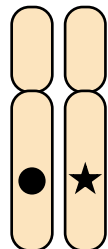
保険診療開始の2019年6月1日から
2023年8月27日まで

60,119
人

NCCオンコパネル: 124遺伝子の変化を一度に検査できる

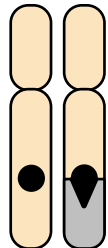
変異・増幅 対象遺伝子 (124遺伝子)					融合対象遺伝子 (13遺伝子)
ABL1	CDK12	HRAS	MTAP	POLE	AKT2
ACTN4	CDKN2A	IDH1	MTOR	PRKCI	ALK
AKT1	CHEK2	IDH2	MYC	PTCH1	BRAF
AKT2	CREBBP	IGF1R	MYCN	PTEN	ERBB4
AKT3	CRKL	IGF2	NF1	RAC1	FGFR2
ALK	CTNNB1	IL7R	NF2	RAC2	FGFR3
APC	CUL3	JAK1	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	NRG1
ARAF	DDR2	JAK2	NOTCH1	RAF1/CRAF	NTRK1
ARID1A	EGFR	JAK3	NOTCH2	RB1	NTRK2
ARID2	ENO1	KDM6A/UTX	NOTCH3	RET	NTRK3
ATM	EP300	KEAP1	NRAS	RHOA	PDGFRA
AXIN1	ERBB2/HER2	KIT	NRG1	ROS1	RET
AXL	ERBB3	KRAS	NT5C2	SETBP1	ROS1
B2M	ERBB4	MAP2K1/MEK1	NTRK1	SETD2	
BAP1	ESR1/ER	MAP2K2/MEK2	NTRK2	SMAD4	
BARD1	EZH2	MAP2K4	NTRK3	SMARCA4/BRG1	
BCL2L11/BIM	FBXW7	MAP3K1	PALB2	SMARCB1	
BRAF	FGFR1	MAP3K4	PBRM1	SMO	
BRCA1	FGFR2	MDM2	PDGFRA	STAT3	
BRCA2	FGFR3	MDM4	PDGFRB	STK11/LKB1	
CCND1	FGFR4	MEN1	PIK3CA	TP53	
CCNE1	FLT3	MET	PIK3R1	TSC1	
CD274/PD-L1	GNA11	MLH1	PIK3R2	TSC2	
CDK4	GNAQ	MSH2	PMS2	VHL	
CDK6	GNAS	MSH6	POLD1		

変異



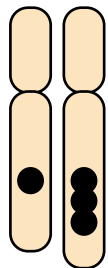
EGFR
BRAF

融合



EML4-ALK
KIF5B-RET
CD74-ROS1

増幅



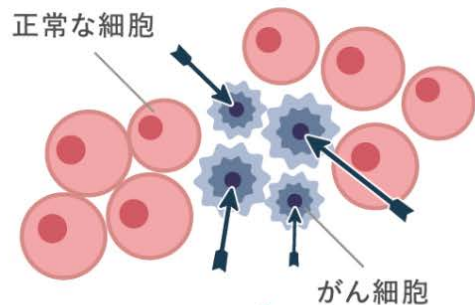
HER2/ERBB2
MYCN

がんゲノム医療とは？

がん細胞のゲノムを調べて最適な治療法を選ぶ

がん細胞のゲノムを調べ、どの遺伝子に変化が起こっているのかを知り、それぞれの患者さんのがんがどのような性質のがんなのか、どのような治療法が適しているのかを選択してがんの治療を行う。

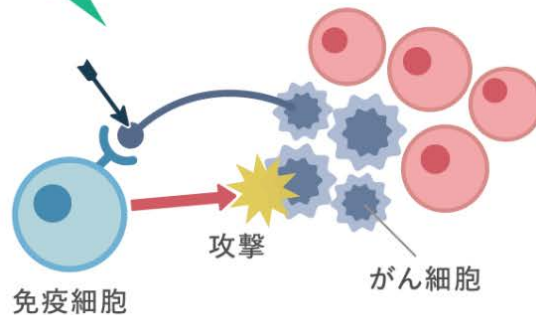
阻害薬（分子標的薬）



特定の遺伝子の変化を
標的として作用

免疫チェックポイント阻害薬

免疫細胞の働きにブレーキがかかる
ことを阻止し、免疫細胞を活性化



遺伝子パネル検査に基づくがんゲノム医療 令和元年6月より保険診療として開始



担当医による
遺伝子パネル検査の
インフォームドコンセント



試料の採取・選択



次世代シーケンサー
による遺伝子の変化
を検出



エキスパートパネル
(専門家会議)
遺伝子変化情報の
意義付け



担当医による結果説明
→治療

遺伝子パネル検査(がん遺伝子パネル検査):

1度に多数のがんにかかわる遺伝子の変異を調べる検査。全国のがんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院で、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）に対し、保険診療として行うことができる。

エキスパートパネル:

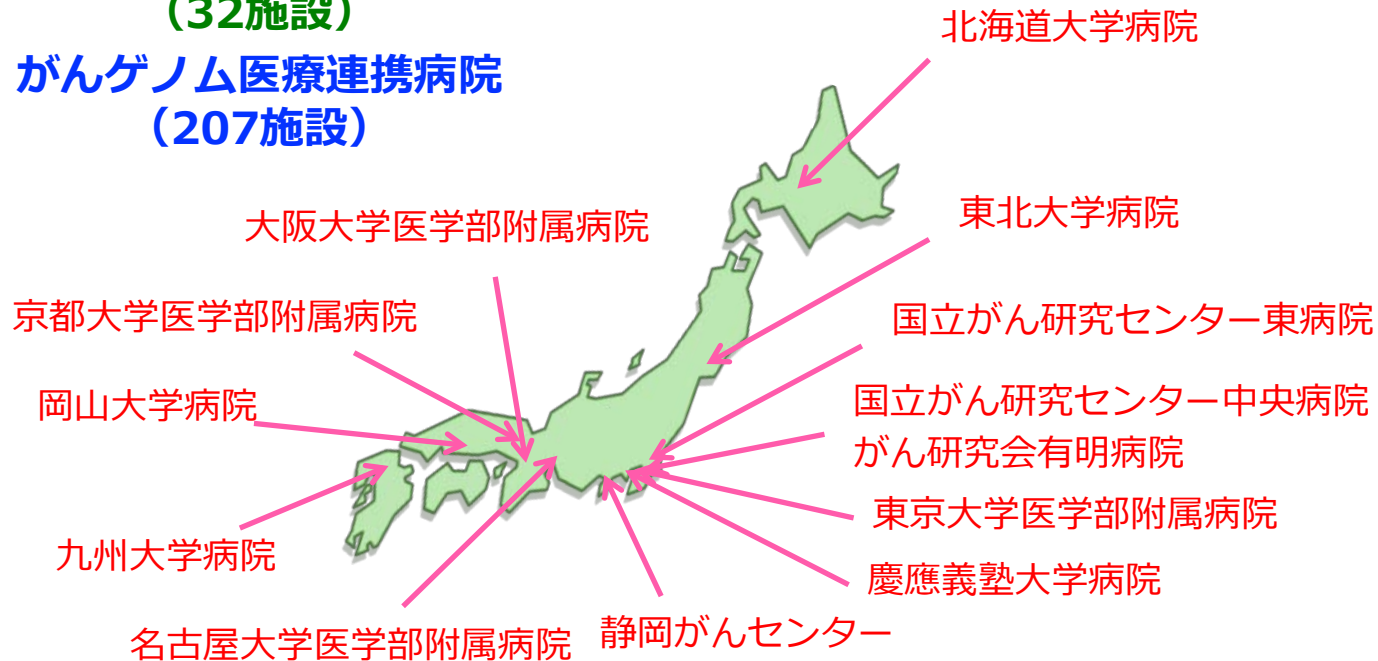
各分野の専門家が集まり、**解析結果の意義づけと、治療法の提案**を行う会議。**担当医、がん治療の専門医、臨床検査を担当する医師、検体を見極める病理医、ゲノムの専門家、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーらが参加する。**

日本のがんゲノム医療を担う252の医療機関

がんゲノム医療拠点病院
(32施設)

がんゲノム医療連携病院
(207施設)

がんゲノム医療中核拠点病院
(13施設)



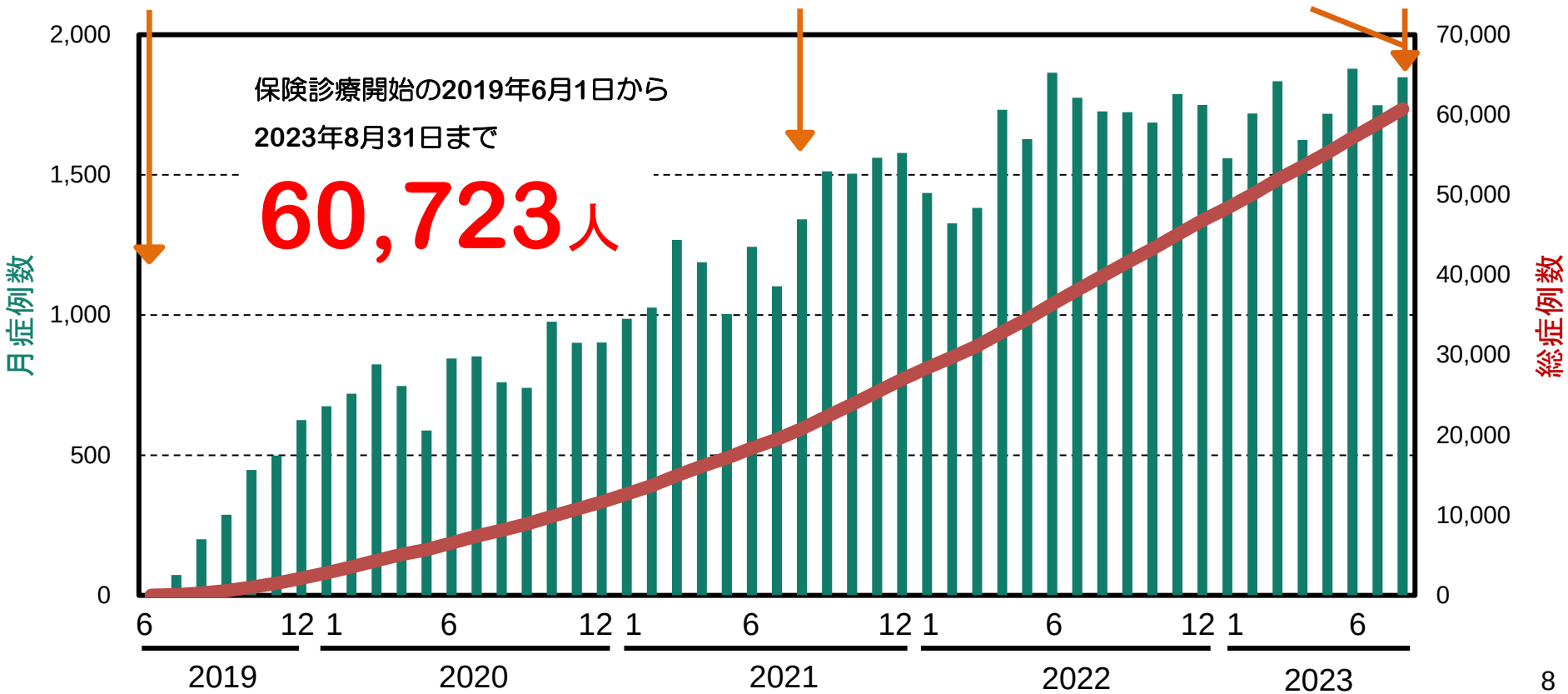


C-CAT登録数推移

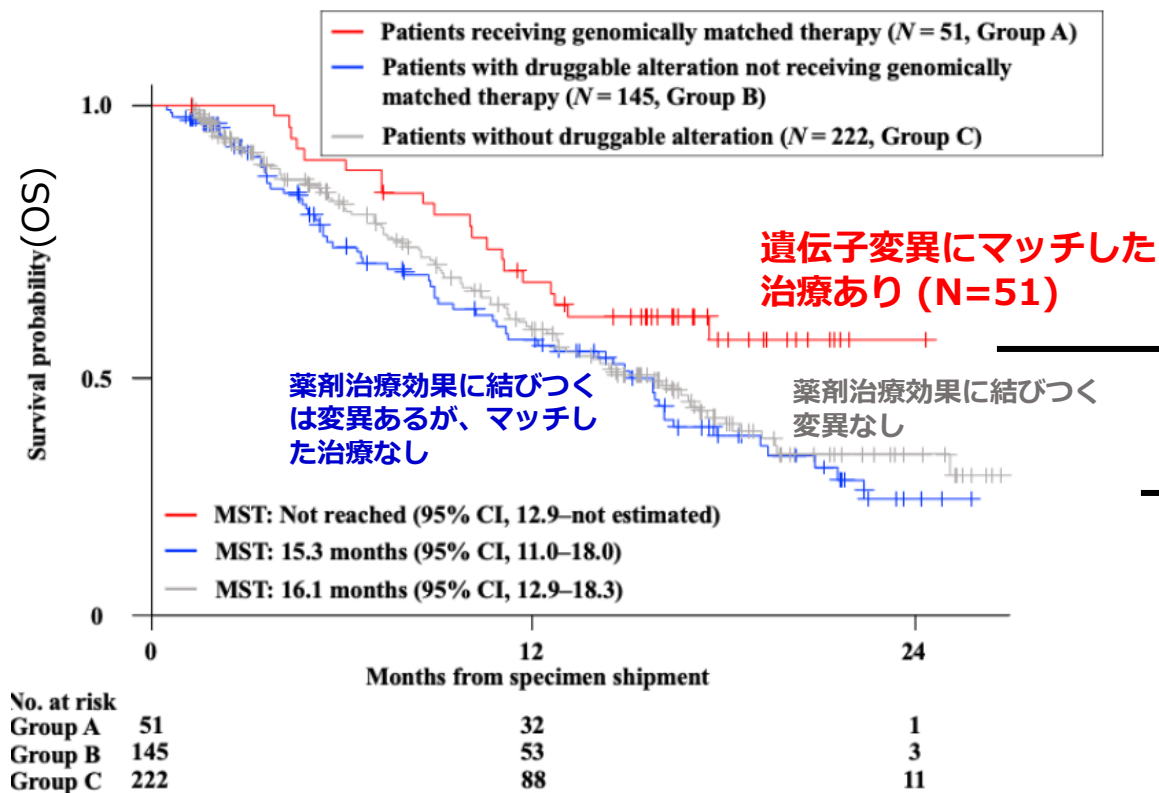
FoundationOneCDx
+ NCCオンコパネル

FondationOne LiquidCDx

G360CDx GenMineTOP



遺伝子パネル検査後に**遺伝子変異にマッチした治療**を受けることで生存予後が延長する
NCC中央病院で2019/6～2020/7までにEPを行った418例

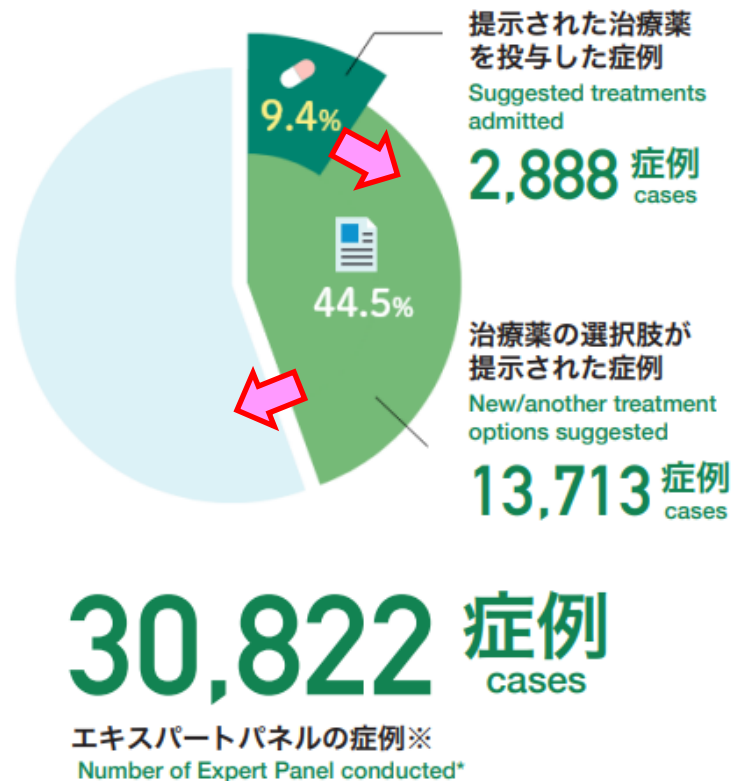
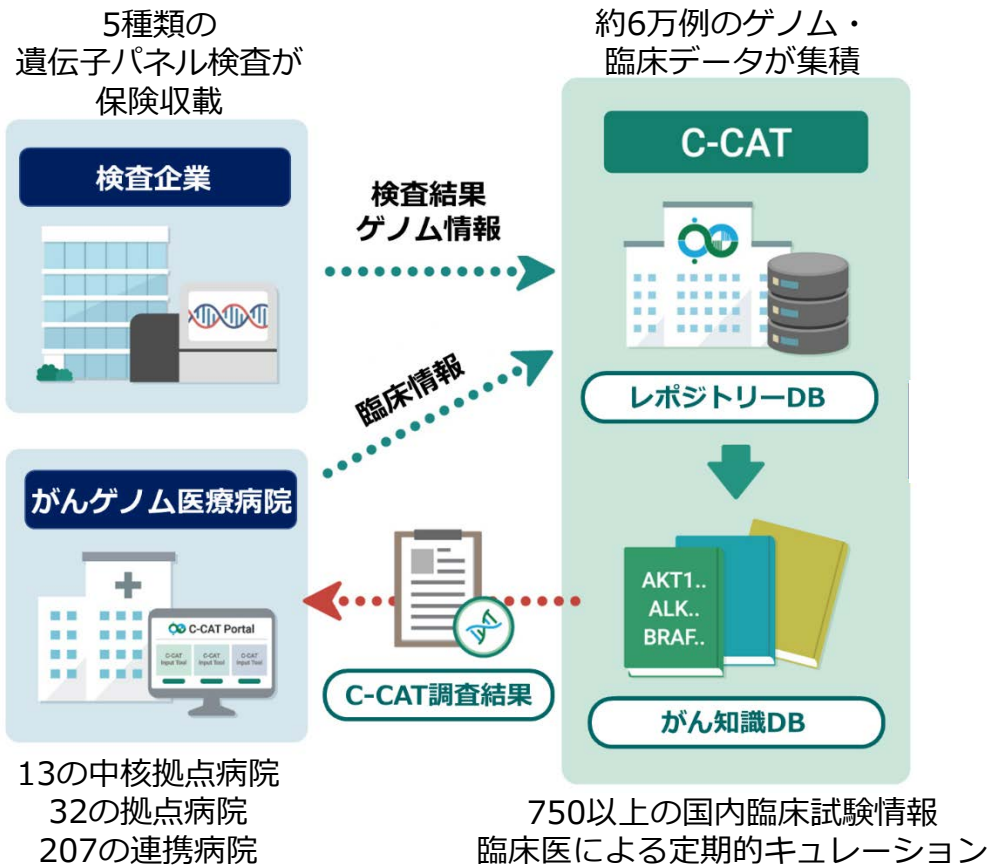


がんゲノム医療の出口：
大半[36例: 70.6%]が**治験**

$P=0.03$

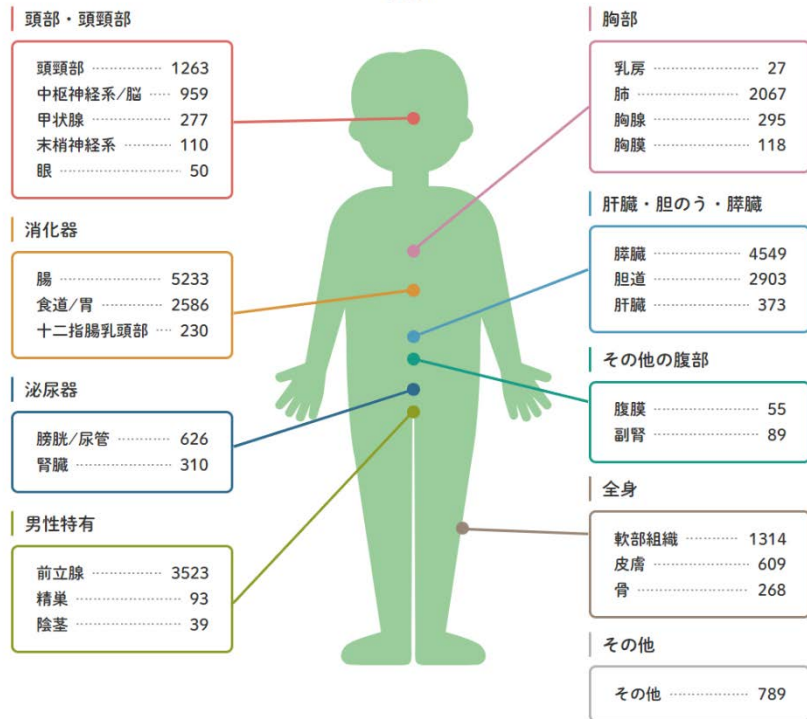


遺伝子パネル検査を基盤とした日本のがんゲノム医療

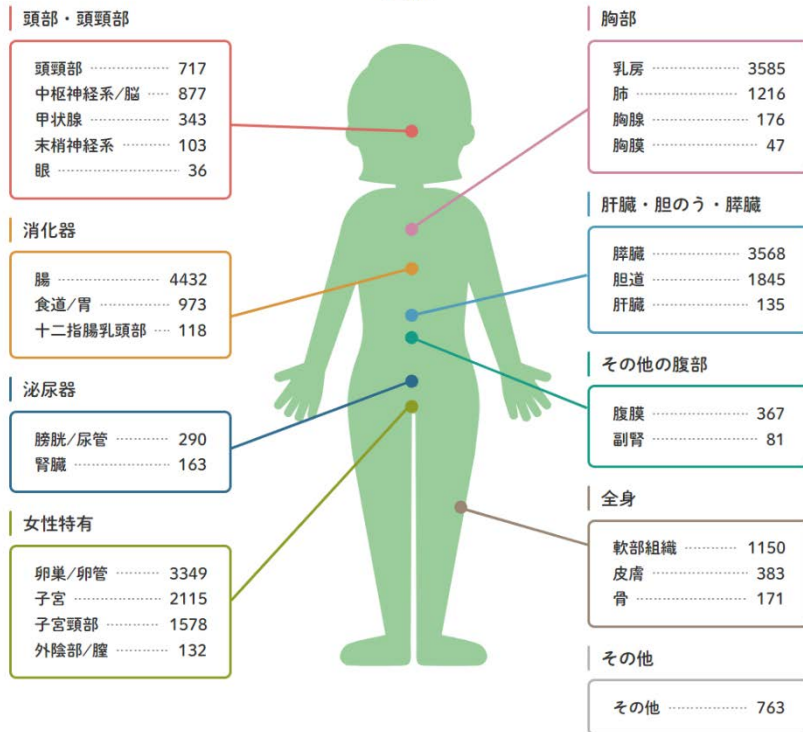


難治性のがんのデータが集積されている

男性



女性



(単位=件)

※2023年8月17日時点

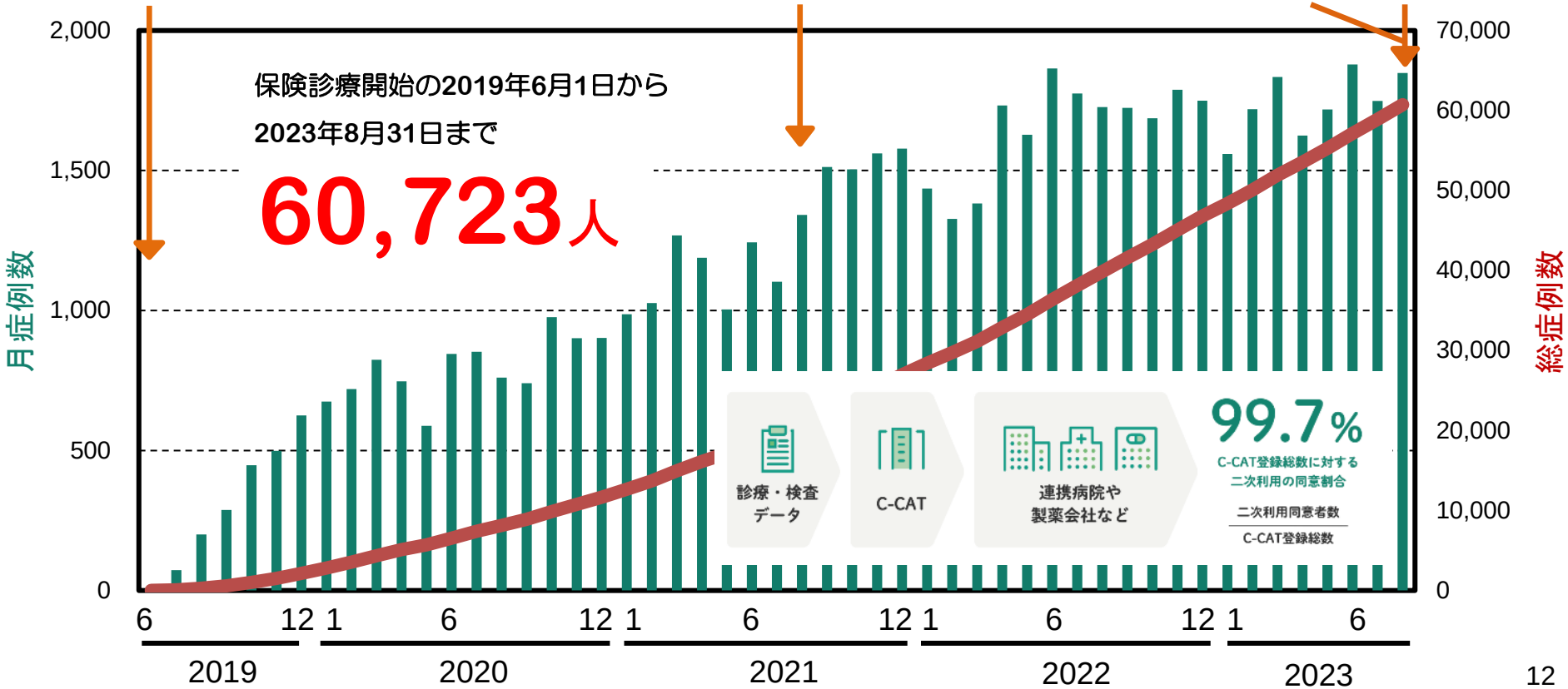


C-CAT登録数推移

FoundationOneCDx
+ NCCオンコパネル

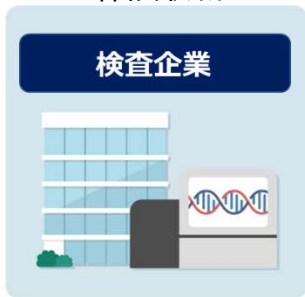
FondationOne LiquidCDx

G360CDx GenMineTOP



遺伝子パネル検査を基盤とした日本のがんゲノム医療の体制

3種類の
遺伝子パネル検査が
保険収載



検査結果
ゲノム情報



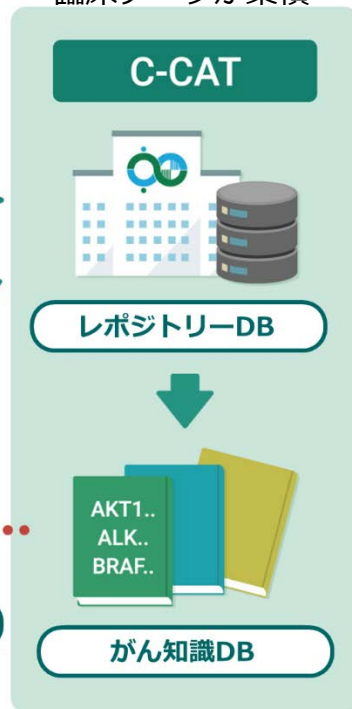
臨床情報



C-CAT調査結果

13の中核拠点病院
32の拠点病院
207の連携病院

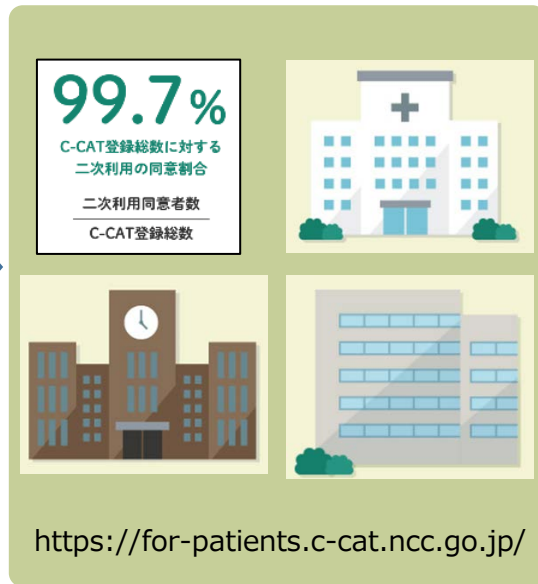
約6万例のゲノム・
臨床データが集積



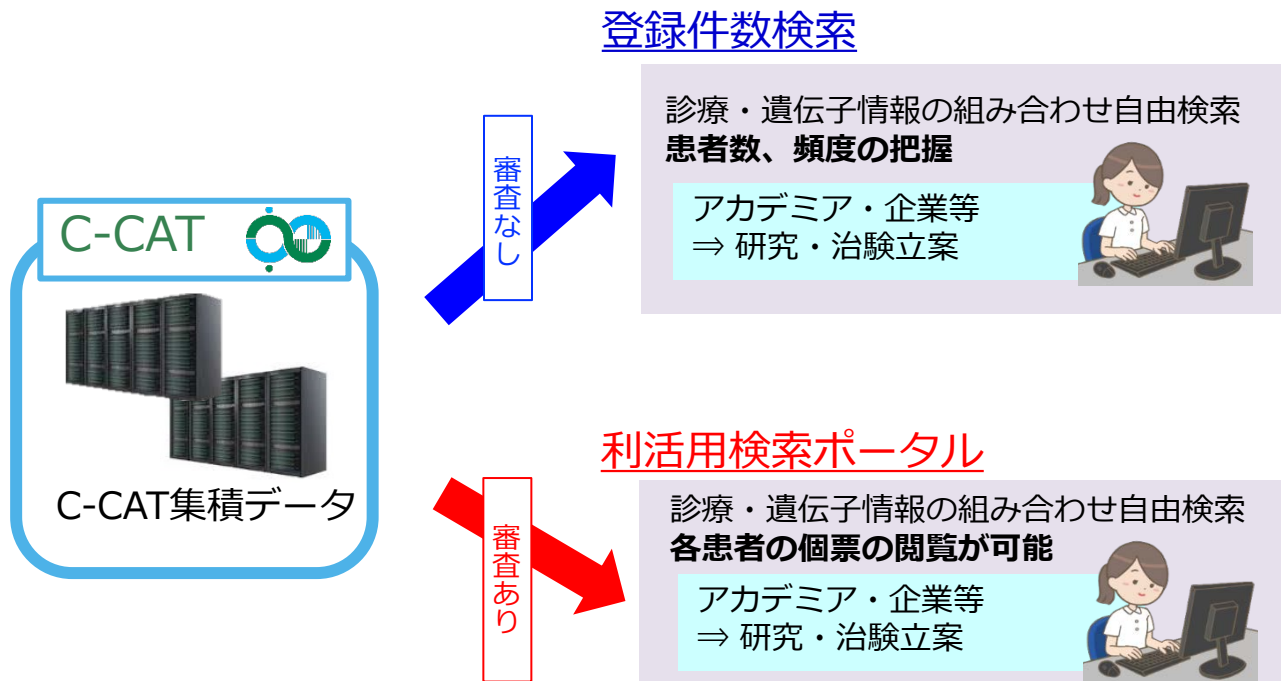
750以上の国内臨床試験情報
臨床医による定期的キュレーション

データ
利活用
2021年10月
より開始

学術研究や
医薬品等の開発を目的に
製薬企業を含む約70の
施設・グループがデータを利用



2023.9.1時点データ



所属、名前、e-mailの登録で がん種や遺伝子でのC-CATデータ検索を 行っていただけます

登録データの事前確認が可能です

登録件数検索では、利活用検索ポータルと同様に診療情報と保険検査での遺伝子変異の結果の組み合わせ検索ができます。ただし、検索結果は該当症例の件数のみが表示されます。利活用検索ポータルの利用検討にぜひお役立てください。

登録件数検索を利用する

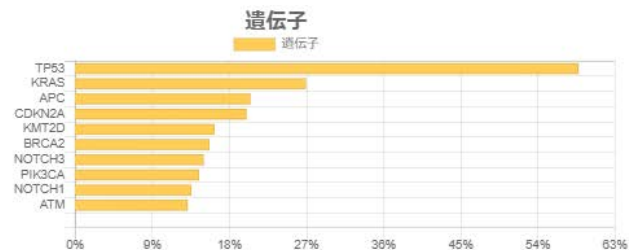


C-CATデータの利活用について

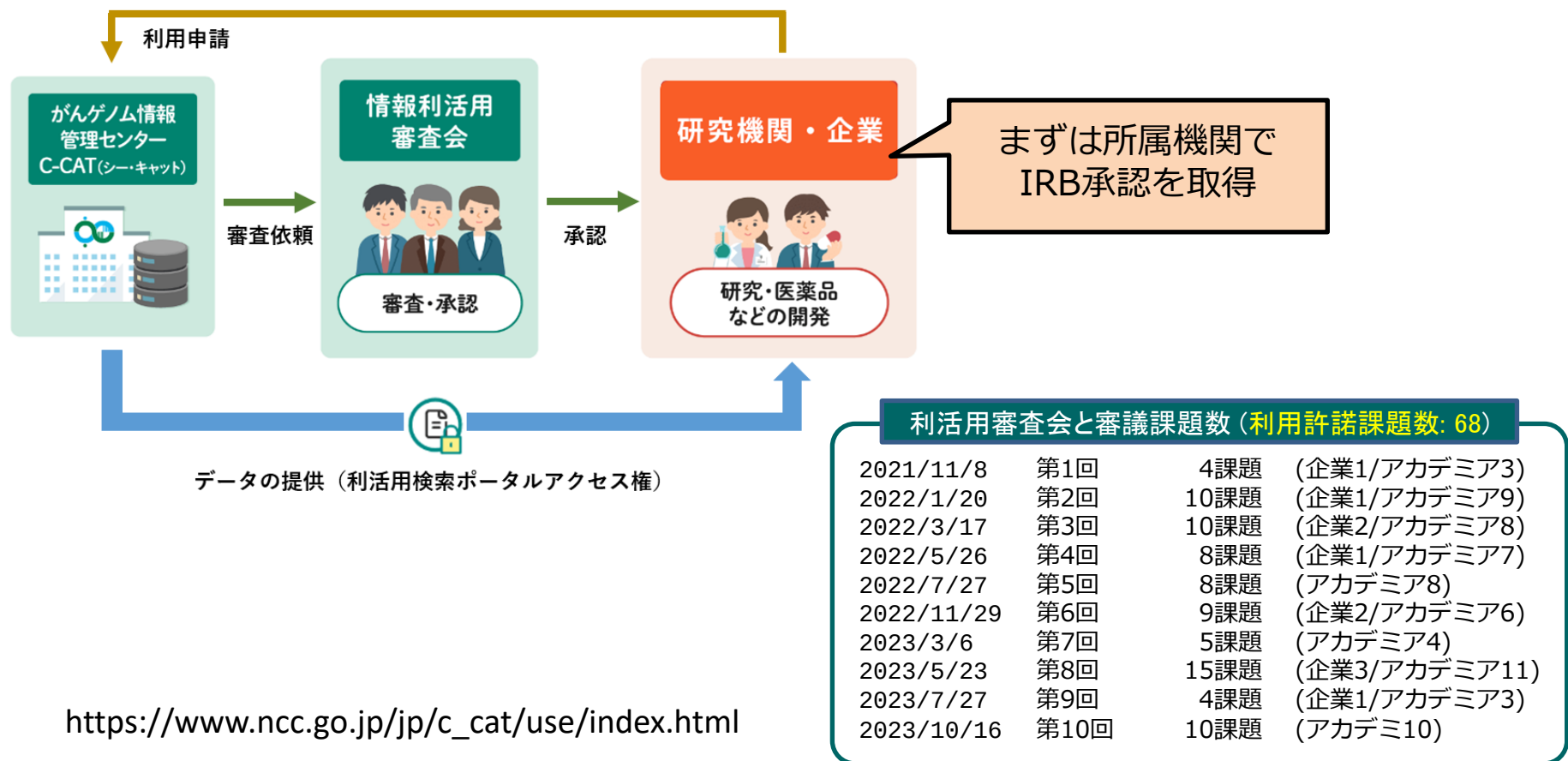
C-CATでは、保険診療によるがん遺伝子パネル検査の結果と対応する各患者さんの診療情報を個別同意のもと集約・保管しています。

診療を目的とした一次利活用に加え、利活用（第三者提供）に同意された情報については、学術研究や医薬品等の開発を目的とする二次利活用として利用していただくことができます。利活用の方法等についてご紹介します。

検索の1例：RET融合陽性149例の特徴と使用薬剤



C-CATデータの研究利用の申請



利活用検索ポータル: 自身のPCから二次利用同意した全登録患者のC-CATデータの閲覧ができる

利用施設

検索・閲覧できる項目

- ・ **臨床情報**: 施設名、年齢、性別、がん種、薬剤、治療ライン、治療期間、腫瘍縮小効果、有害事象、転帰など
- ・ **保険検査で報告される遺伝子変化の情報**: 体細胞・生殖細胞系列変異、MSI、TMBなど

成果・知財は利用者に帰属



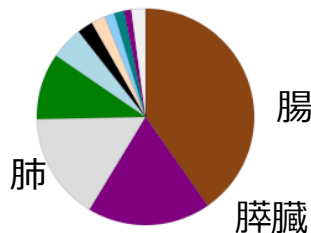
インター
ネット
(TLS1.2通信)

C-CAT

グローバルIP
アドレス登録

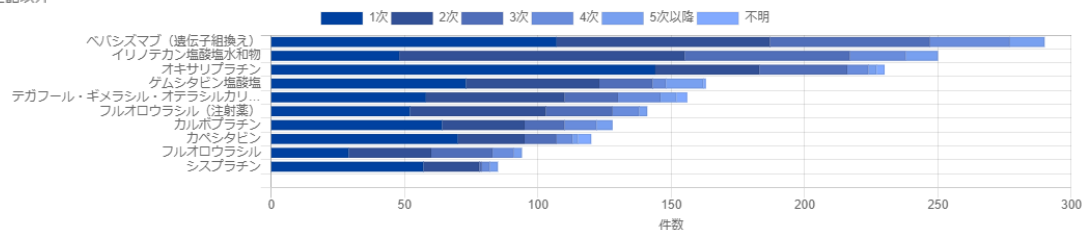
がん種

腸 膵臓 肺 胆道 卵巣/卵管 その他 子宮 食道/胃
子宮頸部 ファーター嚢大部 (ファーター乳頭部) 上記以外



検索例: KRAS G12C変異を持つ症例57,103件中665件がヒット

使用されている薬剤



遺伝子変異、診療情報の詳細ページへ

登録ID	施設ID	中核拠点病院コード	連携病院コード	年齢	性別	ECOG PS	登録日▼	検査機関
□	がん種 (OncoTree LEVEL1) Biliary Tract (BILIARY_TRACT)_胆道	病理診断名 Metastatic carcinoma	薬剤名 (EP後) ゲムシタビン塩酸塩シスプラチン・デガフル・ギメ...	69	女	0	2020/10/26	NCC OncoPanel
登録ID	施設ID	中核拠点病院コード	連携病院コード	年齢	性別	ECOG PS	登録日▼	検査機関
□	がん種 (OncoTree LEVEL1) Bladder/Urinary Tract (BLADDER)_膀胱/尿路	病理診断名 Urothelial carcinoma,G3	薬剤名 (EP後) ゲムシタビン塩酸塩シスプラチン・ベムプロリスマブ...	62	男	1	2020/10/20	NCC OncoPanel

米国 Project Genie データベースとの違い

Project	C-CAT	Genie
国	日本	米国、その他
保険検査	Yes	Yes & No
がん種	固形がん	固形がん
例数 (2023 Sept)	60k (18k/year)	167k (16k/year)
利活用の開始	2021-	2017-
ゲノム情報	遺伝子パネル	遺伝子パネル
診療情報		
薬剤名	+	-
治療効果	+	-
有害事象	+	-
治療期間	+	-
OS	+	+
転帰	+	+
アカデミアの利用	可（審査あり）	可（審査なし）
企業の利用	可（審査あり）	可（審査なし）
元データの利用	いずれ可	不可
WEBサイト	https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/	https://genie.cbioportal.org/login.jsp



医療施設よりC-CATに提供される診療情報

診断

登録/検査

Expert Panel (EP)

転帰

- [5] 患者背景情報
- 5-1: 病理診断名
 - 5-2: 診断日
 - 5-3: 喫煙歴有無
 - 5-4: 喫煙年数
 - 5-5: 1日の本数
 - 5-6: アルコール多飲の有無
 - 5-7: ECOG PS
 - 5-8: 重複がん有無(異なる臓器)
 - 5-9: 重複がん部位第1-7階層
 - 5-10: 重複がん部位(その他)
 - 5-11: 重複がん活動性
 - 5-12: 多発がん有無(同一臓器)
 - 5-13: 多発がん活動性
 - 5-14: 家族歴有無
 - 5-15: 家族歴-続柄
 - 5-16: 家族歴-がん種
 - 5-17: 家族歴-罹患年齢

- [7] 薬物療法 (EP前)
- 7-1: 薬物療法実施の有無
 - 7-2: 治療方針
 - 7-3: 承認薬併用試験への該当
 - 7-4: 治療ライン
 - 7-5: 実施目的
 - 7-6: 実施施設
 - 7-7: レジメン名**
 - 7-8: 薬剤名 (一般名)**
 - 7-9: 文字列入力 (一般名)
 - 7-10: 薬剤名 (商品名)
 - 7-11: 文字列入力 (商品名)
 - 7-12: レジメン内容変更情報
 - 7-13: 投与開始日**
 - 7-14: 投与終了日**
 - 7-15: 継続中
 - 7-16: 終了理由
 - 7-17: 最良総合効果**

- [8] 有害事象 (EP前)
- 8-1: Grade3以上有害事象の有無
 - 8-2: 発現日
 - 8-3: CTCAEv5.0 名称英語
 - 8-4: CTCAEv5.0 名称日本語
 - 8-5: CTCAEv5.0 コード
 - 8-6: CTCAEv5.0 最悪Grade



治療ライン毎に入力

- [4] 検体情報
- 4-1: 検査区分
 - 4-2: 検査種別
 - 4-3: 検査種別 (その他)
 - 4-4: 検体識別番号
 - 4-5: 試験番号
 - 4-6: 新規/再出検の識別
 - 4-7: 再出検査前の検体識別番号
 - 4-8: 検体種別
 - 4-9: 検査種別 (その他)
 - 4-10: 腫瘍細胞含有割合
 - 4-11: 検体採取日 (腫瘍組織)
 - 4-12: 検体採取方法
 - 4-13: 検体採取方法 (その他)
 - 4-14: 検体採取部位
 - 4-15: 具体的な採取部位
 - 4-16: 具体的な採取部位(その他)
 - 4-17: 検体採取日 (非腫瘍組織)
 - 4-18: 解析不良の有無
 - 4-19: 解析不良の理由
 - 6-1: 登録時転移の有無
 - 6-2: 登録時転移の部位
 - 6-3-1~6-7-1: 肺/乳/消化器/肝/皮膚がんの分子特性 (例: ROS1, PD-L1(IHC))

- [9] 薬物療法 (EP後)
- 9-1: EP開催日
 - 9-2: EPの結果治療薬の選択肢が提示された
 - 9-3: レジメン実施の有無
 - 9-4: レジメン入力希望
 - 9-5: 提示された治療薬を投与した
 - 9-6: 治療方針
 - 9-7: 承認薬併用試験への該当
 - 9-8: 治療ライン
 - 9-9: 実施施設
 - 9-10: レジメン名**
 - 9-11: 薬剤名 (一般名)**
 - 9-12: 文字列入力 (一般名)
 - 9-13: 薬剤名 (商品名)
 - 9-14: 文字列入力 (商品名)
 - 9-15: (初回) 投与量
 - 9-16: 単位
 - 9-17: 用法
 - 9-18: レジメン内容変更情報
 - 9-19: 投与開始日**
 - 9-20: 投与終了日**
 - 9-21: 継続中
 - 9-22: 提示された治療薬を投与しなかった理由
 - 9-23: 身長
 - 9-24: 体重
 - 9-25: 終了理由
 - 9-26: 最良総合効果**
 - 9-27: 増悪確認日

- [11] 転帰情報
- 11-1: 転帰
 - 11-2: 最終生存確認日
 - 11-3: 死亡日
 - 11-4: 死因

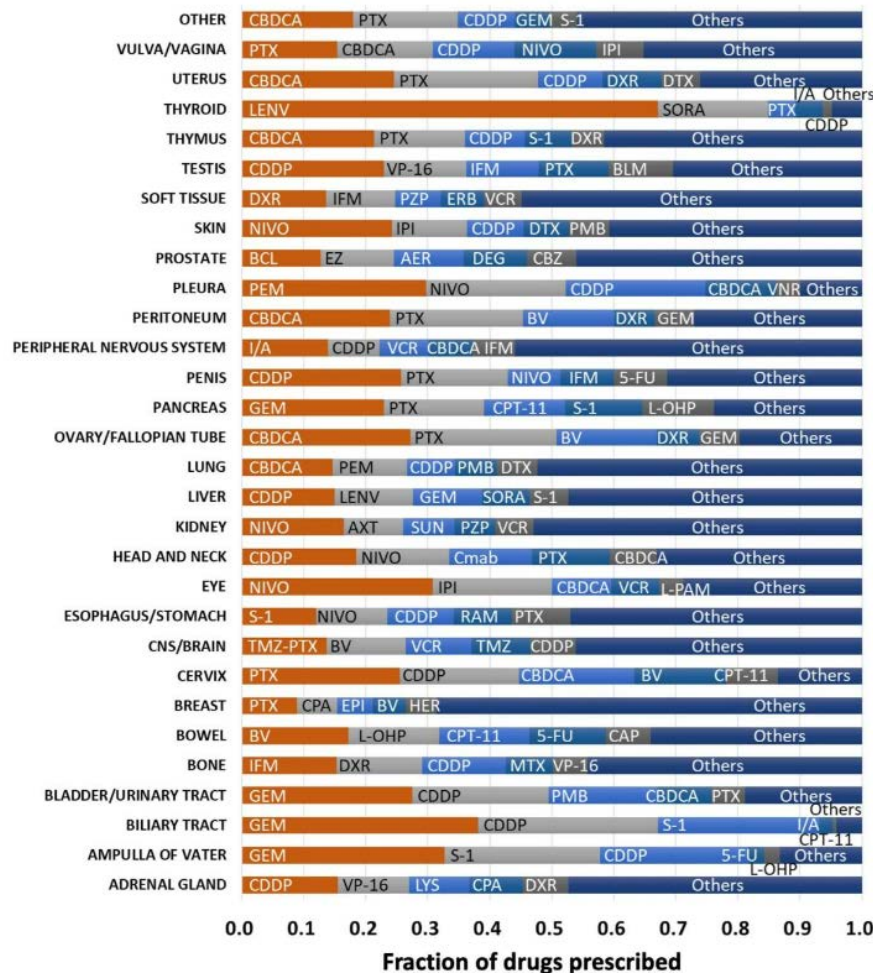
- [10] 有害事象 (EP後)
- 10-1: Grade3以上有害事象の有無
 - 10-2: 発現日
 - 10-3: CTCAEv5.0 名称英語
 - 10-4: CTCAEv5.0 名称日本語
 - 10-5: CTCAEv5.0 コード
 - 10-6: CTCAEv5.0 最悪Grade



治療ライン毎に入力

項目はがんゲノム医療中核拠点会議で決定

日本人の各種固形がんで用いられている抗がん薬



AXT, axitinib; BV, bevacizumab; BCL, bicalutamide; BLM, bleomycin hydrochloride; CBZ, cabazitaxel acetate; CAP, capecitabine; CBDCA, carboplatin; Cmax, cetuximab; CDDP, cisplatin; CPA, cyclophosphamide hydrate; DEG, degarelix acetate; DTX, docetaxel hydrate; DXR, doxorubicin; EZ, enzalutamide; EPI, epirubicin hydrochloride; ERB, eribulin mesilate; VP-16, etoposide; 5-FU, fluorouracil; GEM, gemcitabine hydrochloride; IFM, ifosfamide; I/A, investigational agent; IPI, ipilimumab; CPT-11, irinotecan hydrochloride hydrate; LENV, lenvatinib mesilate; L-PAM, melphalan; MTX, methotrexate; LYS, mitotane; NIVO, nivolumab; L-OHP, oxaliplatin; PTX, paclitaxel; PZP, pazopanib hydrochloride; PMB, pembrolizumab; PEM, pemetrexed sodium hydrate; RAM, ramucirumab; SORA, sorafenib tosilate; SUN, sunitinib malate; TS-1, tegafur/gimeracil/oteracil potassium; TMZ, temozolomide; HER, trastuzumab; VCR, vincristine sulfate; VNR, vinorelbine ditartrate.

よく分かる
がんゲノム医療とC-CAT

C-CATの取り組み

C-CAT登録状況

よくある質問

C-CAT資料室

C-CAT登録データの提供先

課題管理番号	調査・研究タイトル	主たる研究機関	利用目的
CDU2022-009N	遺伝性腫瘍関連遺伝子と臨床情報・治療効果の関連解析	理化学研究所	これまで、バイオバンク・ジャパンから取得したDNAおよび臨床情報をもとに、BRCA1やBRCA2をはじめとした遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的バリエーションが、どのように各がん種のリスクや臨床情報に関連するかを解析しています。C-CATのデータも利用することで、更に体細胞変異や治療効果との関連について明らかにする予定です。
CDU2022-008N	がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) データを利用した転移再発乳癌の網羅的観察研究	東北大学病院	がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) に登録された乳癌症例データを使用し、乳癌の遺伝子変異と治療内容などから予後予測因子・治療効果予測因子を網羅的に探索し、予後改善のために特に影響力のある要因について解析することを目的としています。
CDU2022-007N	リキッドバイオプシーにより検出される遺伝子変異の特性と意義に関する研究	熊本大学病院	2021年8月より、血液を使ったがん遺伝子パネル検査(リキッドバイオプシー)が行われるようになりました。この検査では、がん細胞の遺伝子異常だけでなく、主に加齢に伴う血液細胞の遺伝子変化が同時に検出されることがあり、がん遺伝子パネル検査の結果解釈が困難となる場合があります。本研究では、どのような種類のがんで、どのようなタイミングで採血を行うと、血液細胞由来の遺伝子変化が検出されやすくなるか明らかにし、最適な検査方法の確立を探ります。
CDU2022-006N	日本でのがん遺伝子パネル検査におけるlength biasの実態を解明する	都立駒込病院	保険制度上、進行がんの診断後すぐにはがん遺伝子パネル検査を受けられず、標準的な治療を終えるまで待機期間が必要です。この期間中に病状が悪化した進行の早い患者さんはパネル検査を受けることができません。結果としてパネル検査を受けた患者さんは比較的低リスクを傾向がみられます。この現象をlength biasといえます。本研究は日本におけるlength biasの実態を明らかにすることを目的とします。

CDU2022-005N	遺伝子検査の結果を踏まえた肺癌を中心とした進行癌の治療反応性の検討	山形大学医学部附属病院	がんゲノム検査を通じて、多くの患者さんのデータが得られはじめています。そのなかには、遺伝子の変化のデータや、通常の治療への反応に関するデータなどが含まれています。この検討では、その得られたデータのなかで、どのような遺伝子変化があるときにどのような薬剤でどのような効果が得られているか?という点についての検討を行います。当院からは肺癌の機体が多いため、肺癌を中心に検討を行う予定です。	CDU2021-004N	医薬品等の開発促進や創薬産業研究計画立案のための調査	中外製薬株式会社	患者さんに合う医薬品等をより早く開発するため、治療を実施する医療機関を選択する際にC-CATデータを参照したり、データ調査結果を利用し治療対象患者さんが存在する医療機関へ迅速に治療情報を紹介することで、治療期間の短縮や治療成功確率の向上を目指します。また、創薬・育薬の課題解決につながるようなデータベース研究を立案できないかC-CATデータを通じて診療実態を調査し、新規治療法や診断法の創造につなげます。
CDU2022-004N	がんゲノムプロファイリング検査によるRAS-RAF経路に対する治療の探索	京都第二赤十字病院	本研究ではがんゲノムプロファイリング検査によりRAS-RAF経路に対する治療を提案できる症例について検討し、すでに一部のがん種に適用がある薬剤の適用拡大の可能性について探索します。RAS-RAF経路に関する分子としてRAS (KRAS, NRAS, HRAS)、RAF (BRAF, CRAF)、MEK、ERK、Rb、NF-1に対する遺伝子変異を検討します。	CDU2021-003N	C-CATデータを用いた、特定の遺伝子異常と肺癌に対する薬物療法の治療効果についての検討	京都府立医科大学付属病院	がんゲノム医療や遺伝子検査ががんの診療にも利用されるようになり、遺伝子変異の種類によって治療選択を考慮する機会になりました。しかし、実際には遺伝子異常と適切な治療薬との関係は、ほとんど分かっていません。今回、肺癌における遺伝子異常と化学療法の効果・有害事象との関連をビッグデータから解析し、新たな治療選択の根拠となる知見を発見したいと考えています。
CDU2022-003N	がん遺伝子解析パネルによるリアルワールドデータを用いた網羅的病態解析	国立がん研究センター研究所	本研究は、日本における全がん種の各疾患単位の遺伝子異常プロファイルを明らかにし、各遺伝子異常プロファイルと治療反応性や予後などの臨床因子との関連について検討を行います。また、海外の同様のデータと比較することにより、遺伝子異常プロファイルの人間間での違いを明らかにすることを目的とします。	CDU2021-002N	genetic ancestry analysis と、日本におけるがんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) を用いた、胸部腫瘍の遺伝子変異の人間差に関する検討	順天堂大学医学部附属順天堂医院	悪性腫瘍の罹患率や死亡率は人種による違いがあり、また、悪性腫瘍自体の遺伝子変異も人種ごとに違いがあります。胸部腫瘍での遺伝子変異の人間差に関する検討は少ないため、今回、C-CATにより集積された、国内で実施したがん遺伝子パネル検査のデータ、および、海外のデータを用いて、胸部腫瘍の遺伝子変異の人間差を明らかにすることを目的とします。また、C-CATの臨床情報もあわせて検証し、予後因子等も明らかにしたいと考えています。
CDU2022-001N	がんゲノムプロファイリング検査情報の二次活用による遺伝的背景の頻度分布の探索的研究	東京大学医学部附属病院	がんの発症には様々な原因が考えられていますが、遺伝的影響が一部関与する(遺伝性腫瘍)ことがわかっています。この研究は、今までにはがん遺伝子パネル検査を受けた方から集積された検査結果と臨床情報を用い、がんの発症と遺伝的背景との関係を確認します。得られた結果は、これらのがん遺伝子パネル検査の結果の判定に役立つ情報になると期待されます。	CDU2021-001N	がん遺伝子パネル検査の実用状況および臨床の有効性の観察研究	国立がん研究センター中央病院	本研究では、がん遺伝子パネル検査を実施した際にみられる「各がん種における遺伝子変異の頻度」や「遺伝子変異に対応する治療薬」を調べた「治療効果」等を検討します。今後の研究や薬の開発にも寄与することが期待されます。地域差、人種差などを検討するために、国内外のがん関連データベースとの比較検討も行います。



Publication using C-CAT Data

cancers **Head & Neck cancer** **MDPI**

Article

Comprehensive Genomic Profiling Reveals Clinical Associations in Response to Immune Therapy in Head and Neck Cancer

Rika Noji^{1,2,3}, Kohki Tohyama⁴, Takuma Kugimoto², Takeshi Kuroshima^{2,5}, Hideaki Hirai^{2,6}, Hirofumi Tomioka², Yasuyuki Michi^{2,6}, Akishika Tanaka², Kazuchika Ohno², Yosuke Arizumi², Eichiro Onishi^{4,6}, Mitsukuni Suenaga¹, Takehiko Mori^{1,7}, Ryuichi Okamoto², Ryoichi Yoshimura⁸, Masahiko Miura^{4,9}, Takahiro Asakage¹, Satoshi Miyake¹, Sadakatsu Ikeda^{1,3}, Hiroyuki Harada² and Yoshihito Kano^{1,3,*}

Pancreatic cancer **The Japanese Society of Gastroenterology**

ORIGINAL ARTICLE — LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Genomic landscape and clinical features of rare subtypes of pancreatic cancer: analysis with the national database of Japan

Tomoki Sakakida^{1,2}, Takeshi Ishikawa^{1,2,3}, Toshifumi Doi^{1,2}, Ryuichi Morita^{1,2}, Seita Kataoka¹, Hayato Miyake¹, Kanji Yamaguchi¹, Michihisa Moriguchi¹, Yoshio Sogame¹, Hiroaki Yasuda¹, Masahiro Iwasaku¹, Hideyuki Konishi¹, Koichi Takayama^{2,3}, Yoshito Itoh¹

British Journal of Cancer **Endometrial cancer** **www.nature.com/bjc**

ARTICLE OPEN **Check for updates**

Molecular Diagnostics

Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer

Yuka Asami^{1,2}, Mayumi Kobayashi Kato^{1,2}, Kengo Hiranuma^{1,4}, Maiko Matsuda¹, Yoko Shimada¹, Mitsuya Ishikawa², Takafumi Koyama², Masaaki Komatsu², Ryuu Hamamoto², Minoru Nagashima², Yasuhisa Terao², Atsuo Itakura², Takashi Kohno², Akihiro Sekizawa², Koji Matsumoto², Tomoyasu Kato¹, Kouya Shirashi^{1,5} and Hiroshi Yoshida^{4,6}

ESMO **ORIGINAL RESEARCH** **ESMO OPEN** **SCIENCE FOR OPTIMAL CANCER CARE**

Thymic cancer

Genomic characterization of thymic epithelial tumors in a real-world dataset

K. Kurokawa¹, T. Shukuya¹, R. A. Greenstein², B. G. Kaplan³, H. Wakelee⁴, J. S. Ross^{1,5}, K. Miura¹, K. Furuta¹, S. Kato¹, J. Suh¹, S. Sivakumar¹, E. S. Sokol¹, D. P. Carbone⁶ & K. Takahashi¹

RESEARCH ARTICLE **Soft tissue sarcoma** **WILEY**

BRAF mutations and concurrent alterations in patients with soft tissue sarcoma

Hiroshi Kobayashi¹, Liuzhe Zhang¹, Koichi Okajima¹, Yuki Ishibashi¹, Toshihide Hirai¹, Yusuke Tsuda¹, Masachika Ikegami², Hidenori Kage^{3,4}, Aya Shinozaki-Ushiku^{4,5}, Katsutoshi Oda^{4,6}, Sakae Tanaka¹

JJCO **Japanese Journal of Clinical Oncology** **Japanese Journal of Clinical Oncology** **ADVANCE ACCESS PUBLICATION DATE: 24 JUNE 2023** **ORIGINAL ARTICLE** **OXFORD**

Salivary gland carcinoma

Original Article

CDK12 alterations and ARID1A mutations are predictors of poor prognosis and therapeutic targets in high-grade salivary gland carcinoma: analysis of the National Genomic Profiling Database

Kenya Kobayashi^{1,*}, Yuki Saito¹, Hidenori Kage², Osamu Fukuoka¹, Koji Yamamura¹, Toshiyuki Mukai¹, Katsutoshi Oda³ and Tatsuya Yamasoba¹

Cancer Science / Early View

ORIGINAL ARTICLE | **Open Access** | **Check for updates**

Selection bias due to delayed comprehensive genomic profiling in Japan

Taichi Tamura, Masachika Ikegami, Yusuke Kanemasa, Makiko Yamota, Akiko Furusawa, Ryohei Otani, Chiaki Saita, Ichiro Yonese, Tomoko Onishi, Hiroshi Kobayashi, Toru Akiyama, Tatsu Shimoyama, Tomoyuki Aruga, Tatsuro Yamaguchi ... See fewer authors

First published: 12 November 2022
https://doi.org/10.1111/cas.15651

Internal Medicine **Colorectal cancer**

[CASE REPORT]

Comprehensive Cancer Genomic Profiling of Liver Metastasis Led to the Unexpected Identification of Colorectal Cancer

Hideaki Miyamoto^{1,2}, Fumi Kawakami^{1,2}, Sakiko Abe¹, Hiroki Sugita¹ and Hirotsugu Matsui^{1,4}

CANCER DISCOVERY

ABOUT | ARTICLES | FOR AUTHORS | ALERTS | NEWS | CANCER HALLMARKS | WEBINARS | 10TH ANNIVERSARY

Volume 12, Issue 11
1 November 2022

PERSPECTIVE | NOVEMBER 02 2022
C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan

CANCER DISCOVERY

Check for updates

Author & Article Information
Cancer Discov (2022) 12 (11): 2509–2515

Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer

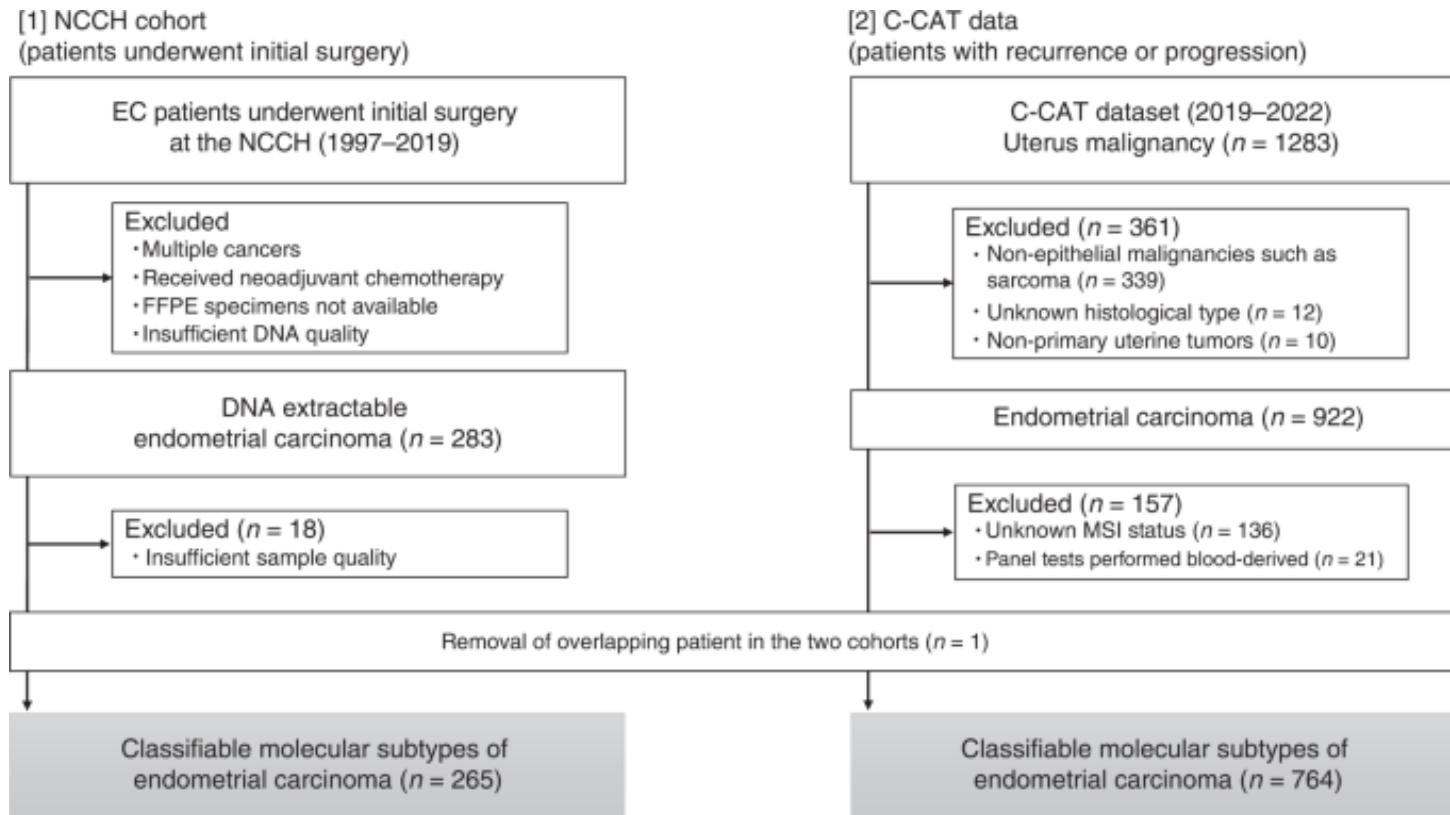
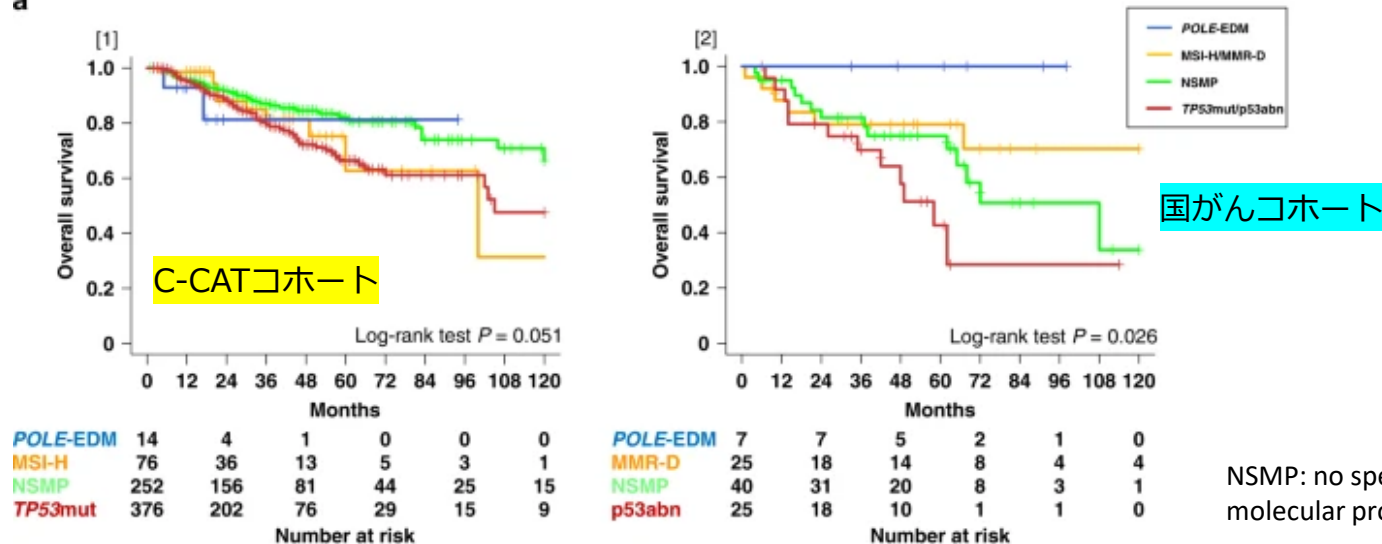
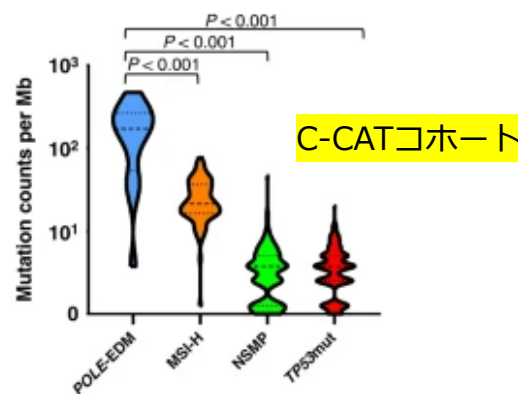


Fig. 4: Patient outcomes and therapeutic targets in the C-CAT cohort.

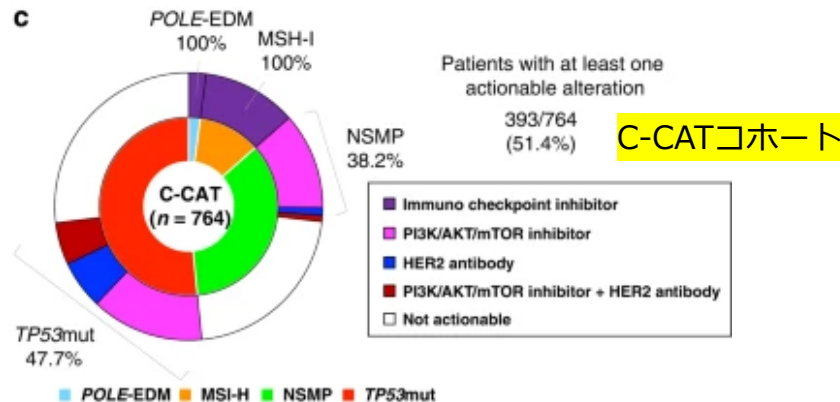
a



b



c

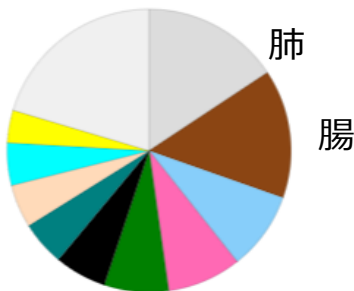


C-CATデータ利用施設

	データ利用施設数	のべ課題数
中核拠点病院 (全13施設)	10	23
拠点病院 (全32施設)	9	14
連携病院 (全203施設)	14	19
他のアカデミア	2	3
企業	10	10

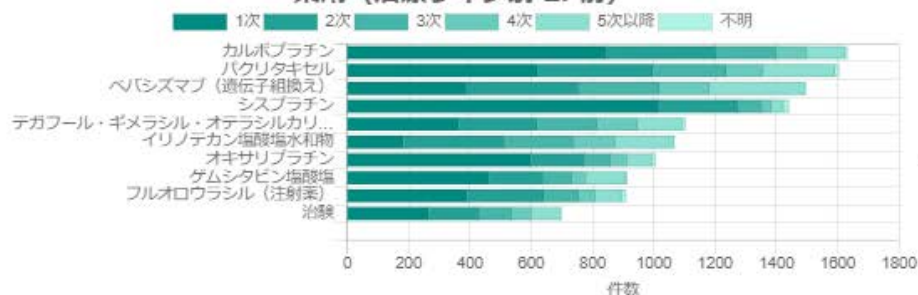
腫瘍変異負荷が高い症例: 5,082例 遺伝子パネル検査後に免疫チェックポイント阻害薬が選ばれている

肺 腸 食道/胃 乳房 胆道 その他 子宮頸部 子宮 前立腺
膀胱/尿路 上記以外

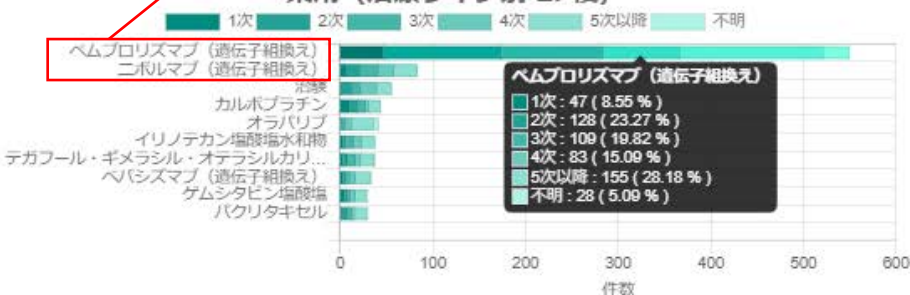


免疫チェックポイント阻害薬

薬剤 (治療ライン別-EP前)



薬剤 (治療ライン別-EP後)



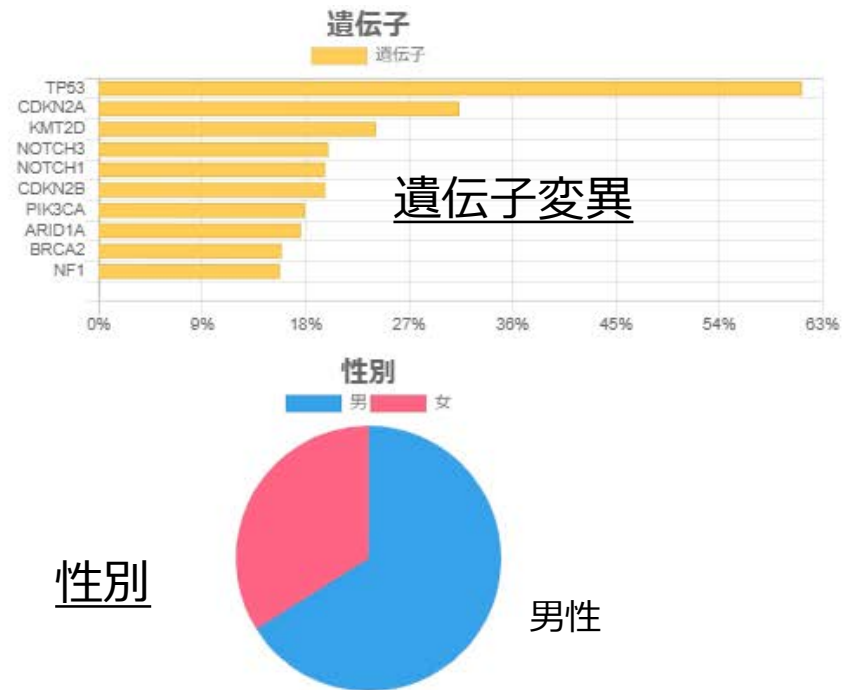
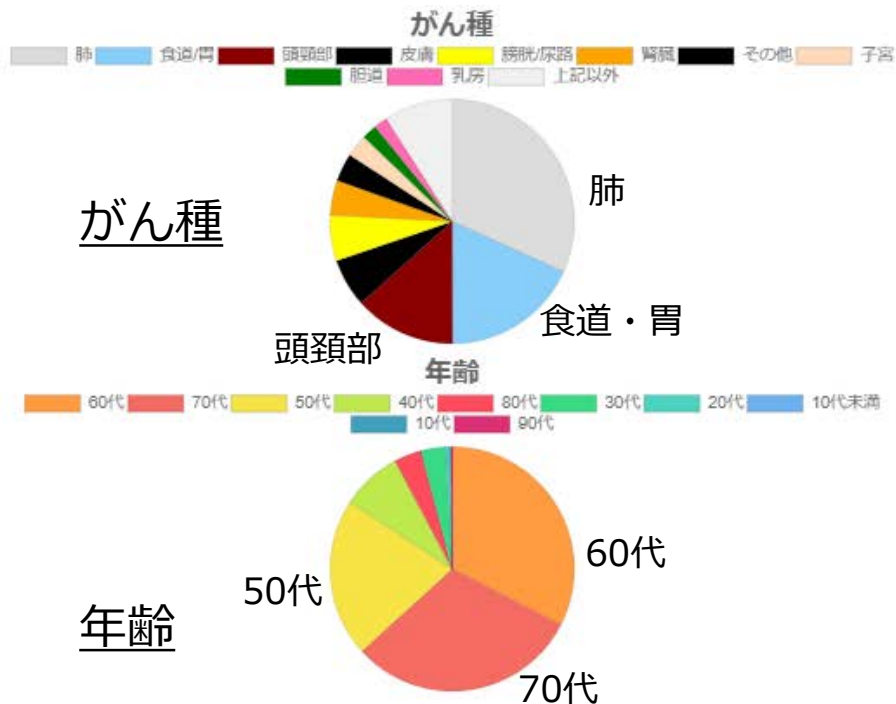
ベムプロリスマブ (遺伝子組換え)

1次:	47 (8.55 %)
2次:	128 (23.27 %)
3次:	109 (19.82 %)
4次:	83 (15.09 %)
5次以降:	155 (28.18 %)
不明:	28 (5.09 %)

C-CAT利活用検索ポータルで「TMB-high or TMB $\geq$ 10」で検索



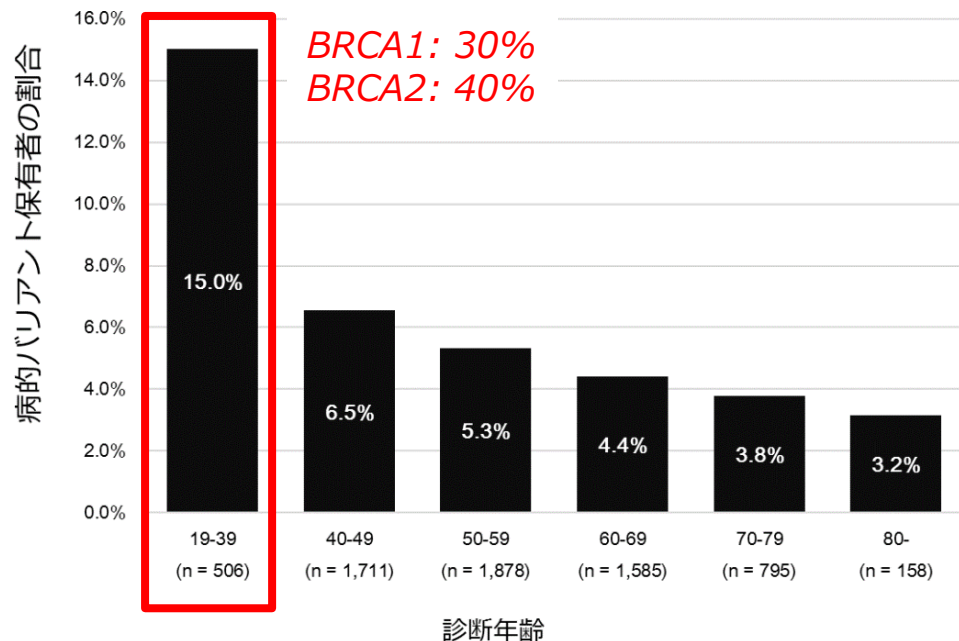
免疫チェックポイント阻害治療に効果を示した患者1,407例のがん種、遺伝子変異



C-CAT利活用検索ポータルで薬剤名「ニボルマブ or ペンプロリズマブ」、治療効果「CR or PR」で検索

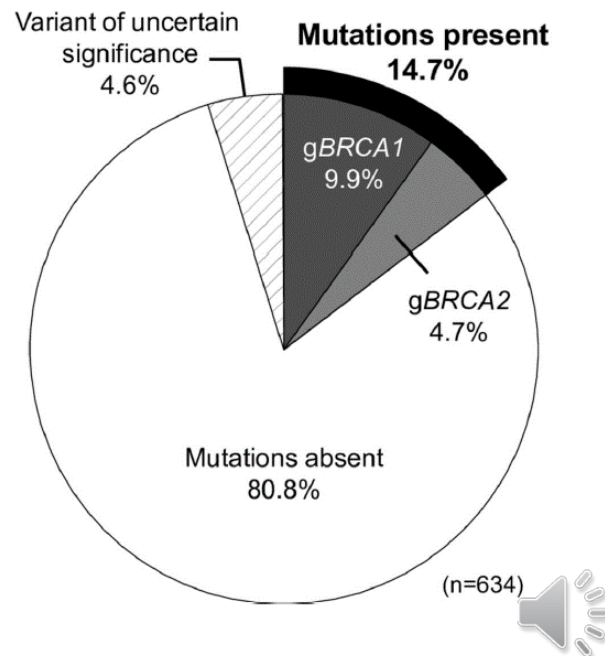
日本人でも欧米人と同程度に生殖細胞系列遺伝子変異が検出される

乳がんの原因とされる11遺伝子について、
7,000人の日本人乳がんの血液DNAを解析



Momozawa et al, Nat Comm, 2018

BRCA1/2遺伝子について、
634人の日本人卵巣がんの血液DNAを解析



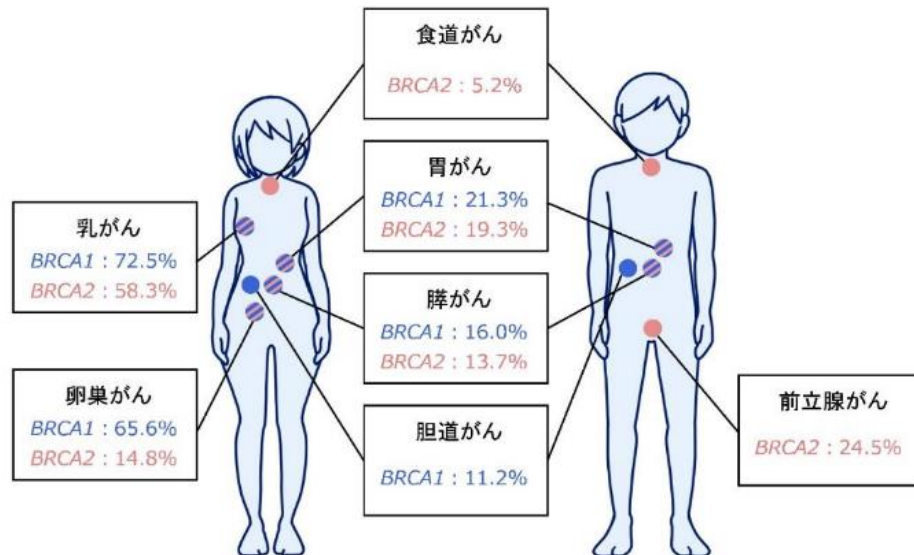
Enomoto et al, Int J Gyn Can, 2019

10万人以上を対象としたBRCA1 / 2遺伝子の14がん種を横断的解析 アジアに多い3がん種へのゲノム医療の可能性

2022年4月15日

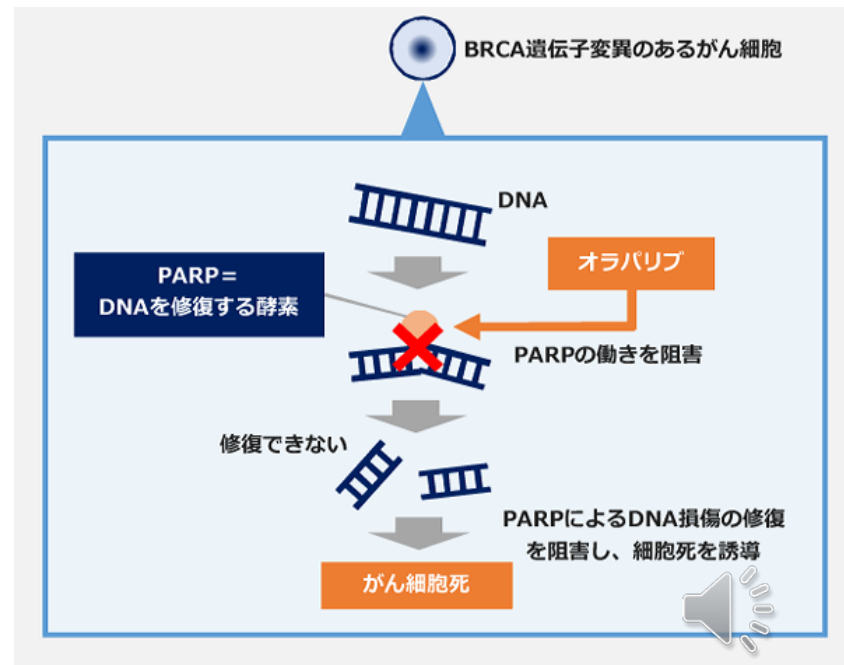
理化学研究所、東京大学、愛知県がんセンター
国立がん研究センター、佐々木研究所附属杏雲堂病院、昭和大学病院
岡山大学、秋田大学、日本医療研究開発機構

本研究で明らかにした病的バリエント保持者の85歳までの累積罹患リスク



※記載が無い部位のがんのリスクが無いという訳ではありません

BRCA1/BRCA2変異がんは、PARP阻害剤による治療に効果を示す



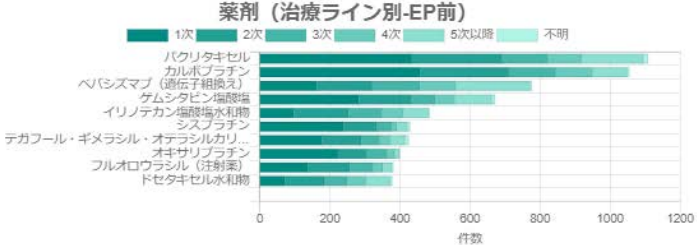
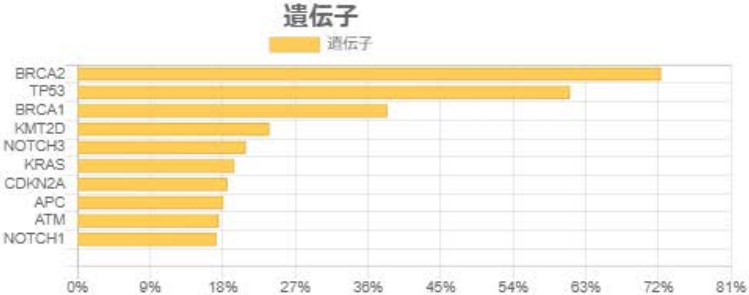
Momozawa et al, *JAMA Oncol*, 2022

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2022/0415/index.html



BRCA1/2病的変異症例: 2,339例

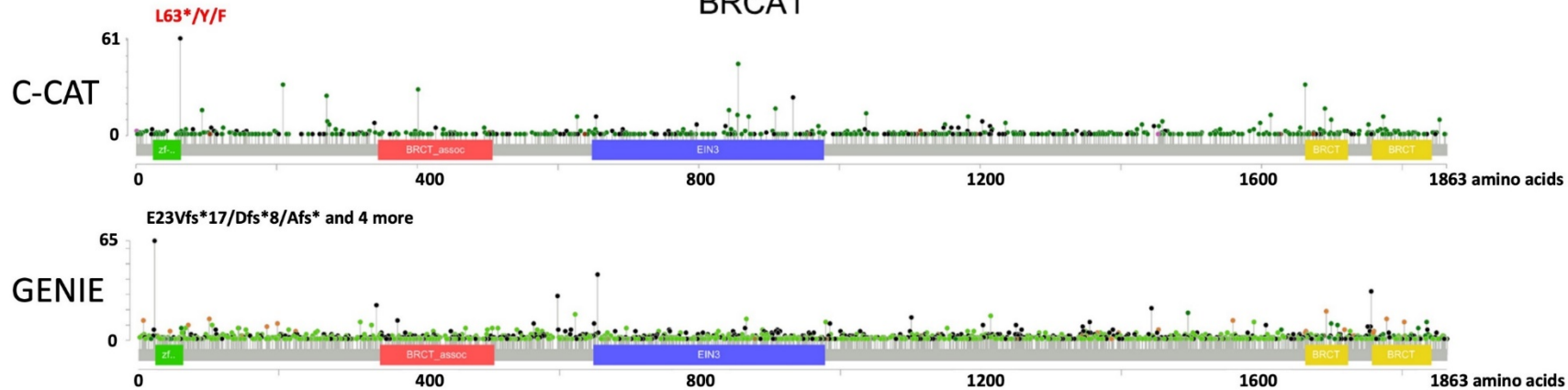
遺伝子パネル検査後にPARP阻害薬が選ばれている



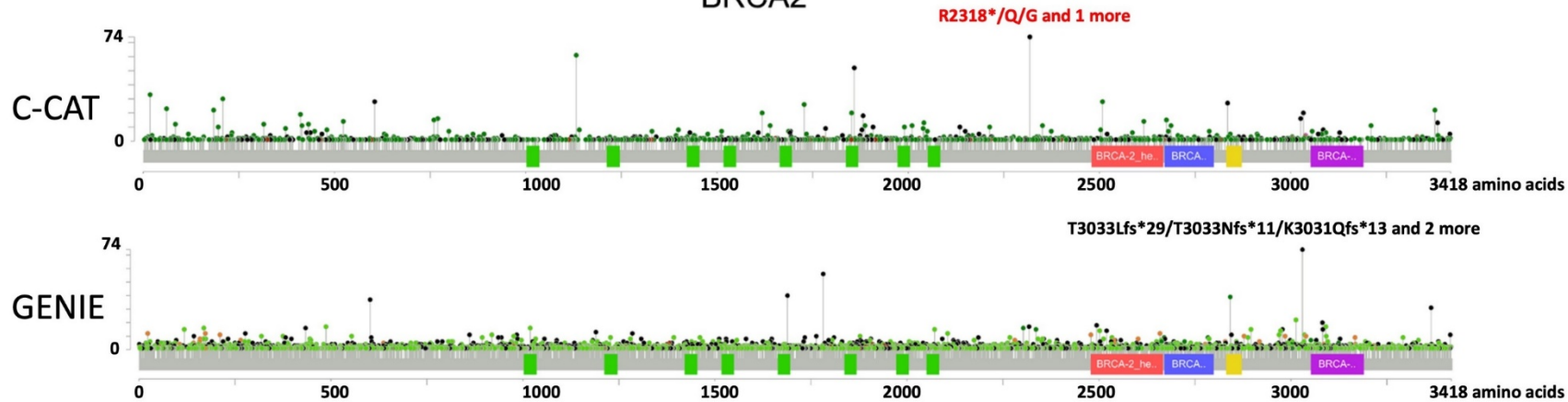
C-CAT利活用検索ポータルで「BRCA (部分一致) + エビデンスF変異」で検索

C-CAT集積データからみえる「日本人特異的BRCA1/2変異」

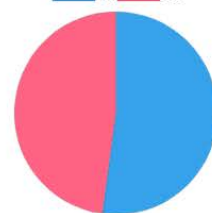
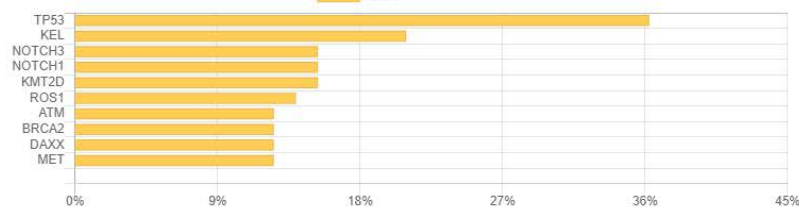
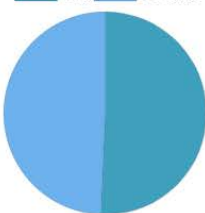
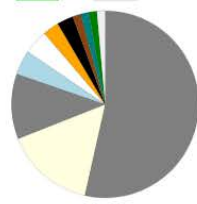
BRCA1



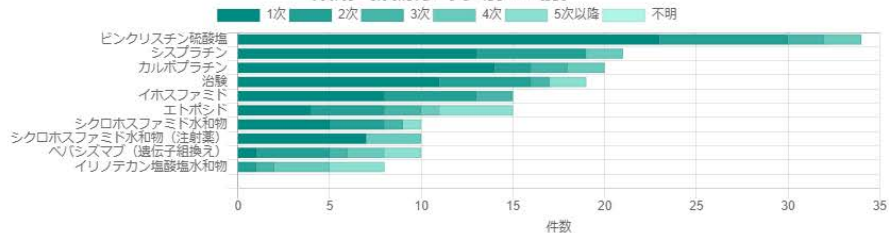
BRCA2



遺伝子パネル検査後に遺伝子変異にマッチした治療を受けた小児がん (n=71)

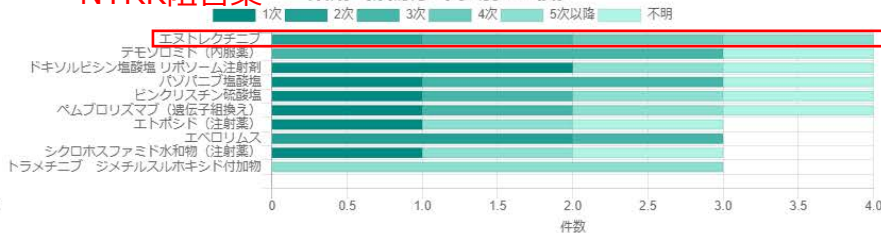


薬剤 (治療ライン別-EP前)



NTRK阻害薬

薬剤 (治療ライン別-EP後)



基礎的な研究への利用例

医療施設で入力いただく患者さんの診療情報

分類	項目*
患者基本情報	病院コード、性別、年齢、がん種区分等
検体情報	遺伝子パネル検査、腫瘍細胞割合、採取部位等
患者背景	病理診断名、全身状態、家族歴、転移等
パネル検査前後の 治療情報	薬剤名、開始／終了日 最良総合効果、有害事象等
転帰	転帰、最終生存確認日、死亡日、死因

保険検査で報告される遺伝子の変化

申請機関の
倫理審査



情報利活用
審査会の審査

想定される利用機関

- ・がんゲノム医療中核拠点病院等（無償）
- ・アカデミア（公的研究費研究は無償）
- ・製薬企業等の企業（有償）

検索項目（組み合わせ可能）

- ・がん種
- ・検査で報告される遺伝子変化
- ・治療薬剤名
- ・治療効果、有害事象



遺伝子変化と診療情報からなるビッグデータの解析



今まで知られていない遺伝子変化と治療効果の結び付きの発見



新しい治療標的の同定

治療薬剤の効きやすさを予測するバイオマーカーの開発



ビッグデータの解析により、治療薬に対する新しいバイオマーカーや治療標的の発見が促進される

がんゲノム医療中核拠点病院等の臨床研究への利用例

医療施設で入力いただく患者さんの診療情報

分類	項目*
患者基本情報	病院コード、性別、年齢、がん種区分等
検体情報	遺伝子パネル検査、腫瘍細胞割合、採取部位等
患者背景	病理診断名、全身状態、家族歴、転移等
パネル検査前後の 治療情報	薬剤名、開始／終了日 最良総合効果、有害事象等
転帰	転帰、最終生存確認日、死亡日、死因

保険検査で報告される遺伝子の変化

申請機関の
倫理審査

情報利活用
審査会の審査

想定される利用機関

- ・がんゲノム医療中核拠点病院等 (無償)
- ・アカデミア (公的研究費研究は無償)
- ・製薬企業等の企業 (有償)

検索項目 (組み合わせ可能)

- ・がん種
- ・検査で報告される遺伝子変化
- ・治療薬剤名
- ・治療効果、有害事象



がん種や遺伝子変化で検索



対象がん種での遺伝子変化の頻度や病態の把握
(情報利活用審査会の許諾により施設IDや登録ID*の閲覧が可能)



特定の遺伝子変化が陽性の症例データの共有
臨床研究・臨床試験の立案・実施

*登録ID:

C-CATへの患者データ登録時に
発番される匿名化コード
(研究対象症例の登録IDの閲覧は
許諾されたがんゲノム医療中核
拠点病院等のみ可能となります)



疾患研究
グループ

がんゲノム医療中核拠点病院等によるデータの共有により、臨床研究や臨床試験が活性化される

医療施設で入力いただく患者さんの診療情報

分類	項目*
患者基本情報	病院コード、性別、年齢、がん種区分等
検体情報	遺伝子パネル検査、腫瘍細胞割合、採取部位等
患者背景	病理診断名、全身状態、家族歴、転移等
パネル検査前後の治療情報	薬剤名、開始／終了日 最良総合効果、有害事象等
転帰	転帰、最終生存確認日、死亡日、死因

申請機関の
倫理審査

情報利活用
審査会の審査

保険検査で報告される遺伝子の変化

想定される利用機関

- ・がんゲノム医療中核拠点病院等（無償）
- ・アカデミア（公的研究費研究は無償）
- ・**製薬企業**等の企業（有償）

検索項目（組み合わせ可能）

- ・がん種
- ・検査で報告される**遺伝子変化**
- ・治療薬剤名
- ・治療効果、有害事象



開発中の薬剤の標的となる遺伝子変化で検索

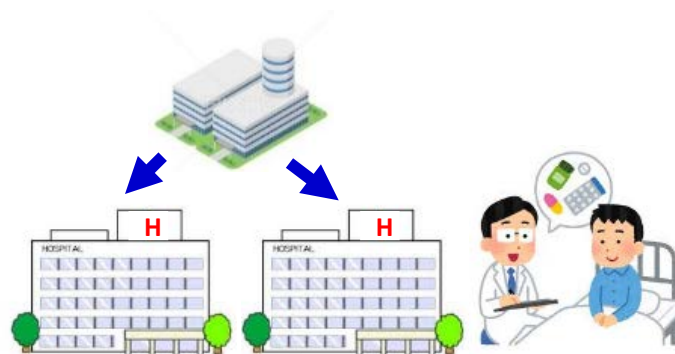


各がん種での遺伝子変化の頻度や患者数の把握
(情報利活用審査会の許諾により施設IDの閲覧が可能)



治験の立案

がんゲノム医療中核拠点病院等へのコンタクトなど
(立案やコンタクトにC-CATは関与しません)



特定の遺伝子変化が陽性の患者さんの把握が容易になり、治験が盛んにおこなわれるようになる

企業によるC-CATデータの利活用



CDU2023-018N	医薬品の開発促進と開発計画立案のための調査	アムジェン株式会社	CDU2022-037N	医薬品等の開発促進及びPortfolio開発のための調査	日本イーライリリー株式会社
--------------	-----------------------	-----------	--------------	------------------------------	---------------



JAPAN



CDU2021-004N	医薬品等の開発促進や創薬育薬研究計画立案のための調査	中外製薬株式会社	CDU2023-017N	医薬品等の治験促進およびデータベース研究立案のための調査	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
--------------	----------------------------	----------	--------------	------------------------------	---------------------



CDU2022-038N	医薬品等の開発促進や創薬研究計画立案のための調査	メルクバイオファーマ株式会社	CDU2022-020N	医薬品等の創薬開発促進のための調査	エーザイ株式会社
--------------	--------------------------	----------------	--------------	-------------------	----------



CDU2022-022N	C-CATデータを用いたがん領域における遺伝子変異の実態調査および新規開発の推進に向けた調査	ノバルティスファーマ株式会社	CDU2022-010N	分子標的薬の開発及び既承認薬の市場性調査	バイエル薬品株式会社
--------------	--	----------------	--------------	----------------------	------------

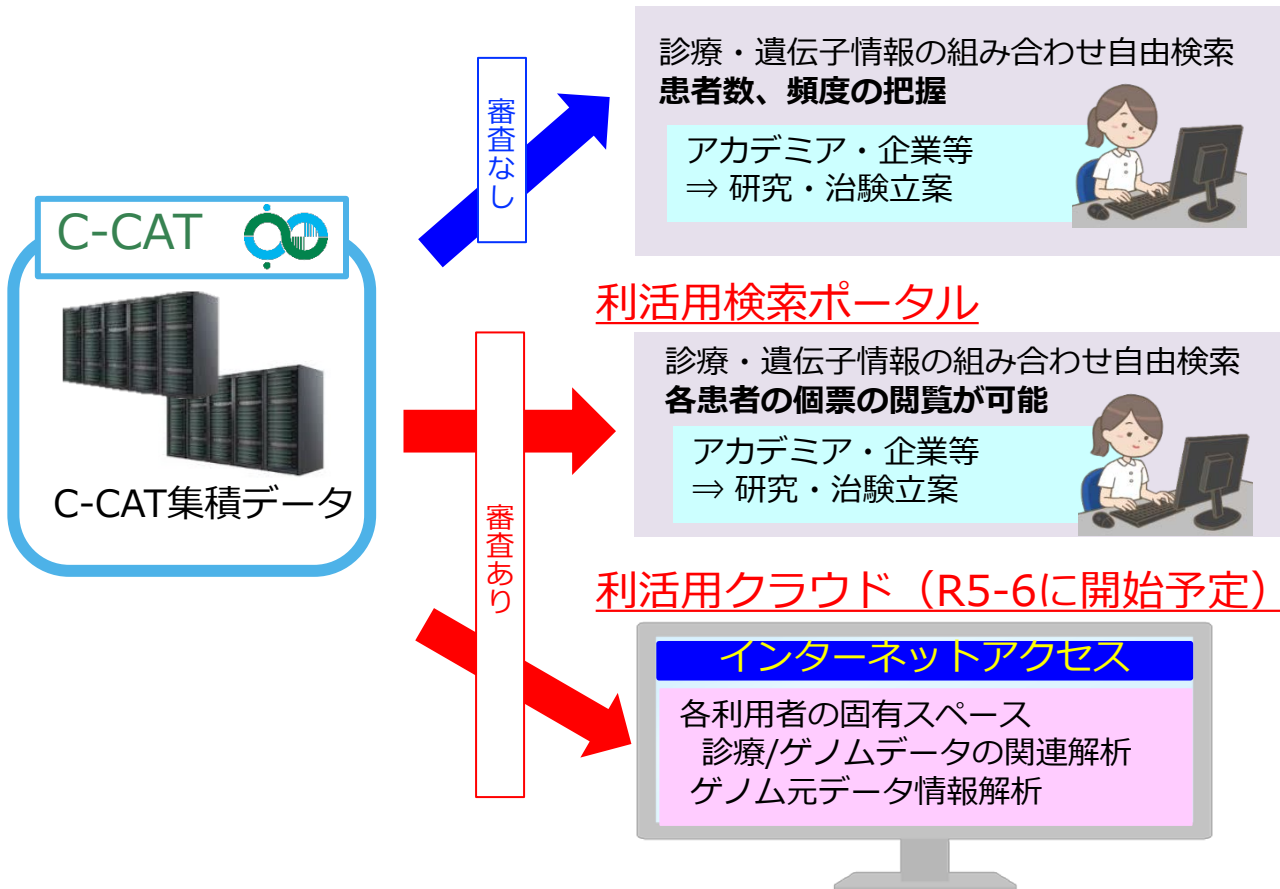


CDU2023-011N	日本のがんゲノム医療における血液検体を用いたリキッドバイオマーカー検査の使用実態の解明	MSD株式会社	CDU2023-022N	C-CATデータを用いたNCCオンコパネルの治療方針・効果に与える影響、及びがん領域遺伝子異常の探索的研究	シスメックス株式会社
--------------	---	---------	--------------	---	------------



C-CATデータの研究・開発への利活用

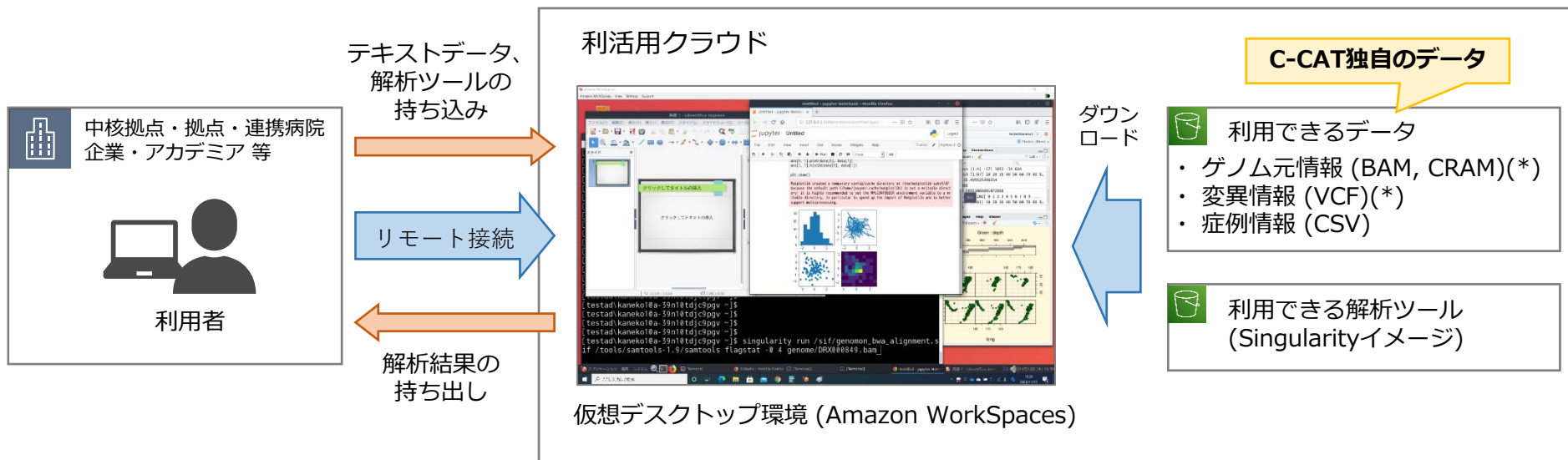
登録件数検索



C-CATの提供する利活用クラウド (R5-6開始予定)

利活用で収集した遺伝子パネル検査のゲノム元情報や変異情報(*)を解析するための仮想デスクトップ環境を、がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院、企業、アカデミア向けに提供

(*)C-CATによる独自パイプラインで生成したもの



仮想デスクトップ環境内にゲノム元情報や変異情報をダウンロードし、C-CATが準備した解析ツールを使って、解析を行うことができます。

利用者自身が準備したテキストデータや解析ツールを持ち込んで、ゲノム元情報や変異情報を解析する仕組みも用意されています。

C-CAT

ジーノ



間野博行
小芦尚人
高阪真路
大熊裕介
白石友一
温川恭至
柴田太郎
沖田南都子
中田はる佳

吉田輝彦
鈴木達也
玉井郁夫
加藤護
田尾佳代子
福田博政
大江裕一郎
土原一哉
河野隆志

クロモ



本発表に際し、以下の方々に一同深く感謝申し上げます。

- C-CATへのデータ登録、利活用にご同意いただいた患者さん
- 診療情報等のデータ登録にご協力いただいたがんゲノム医療病院の方々
- 遺伝子パネル検査のデータを登録くださった検査企業の方々

保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査のビッグデータの利活用

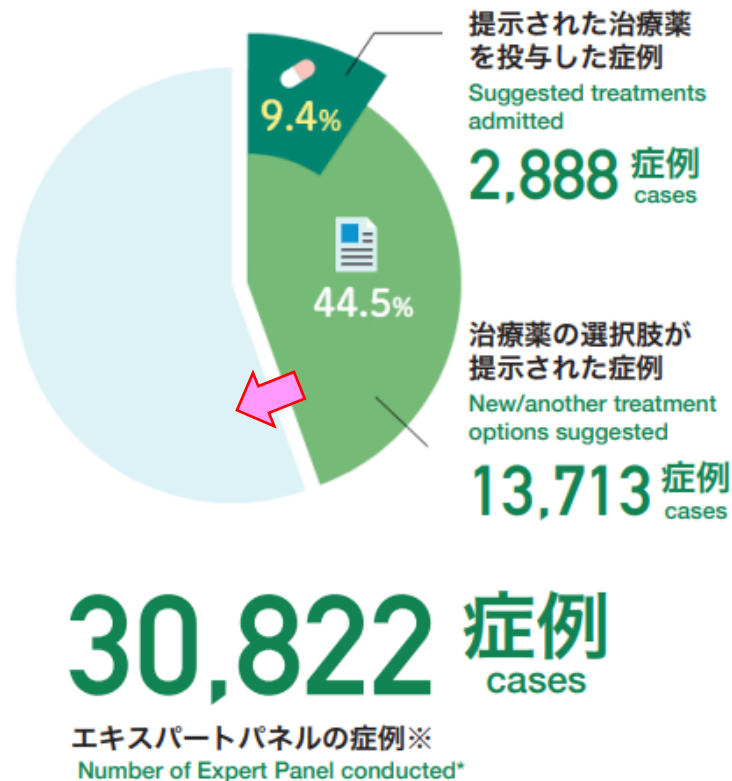
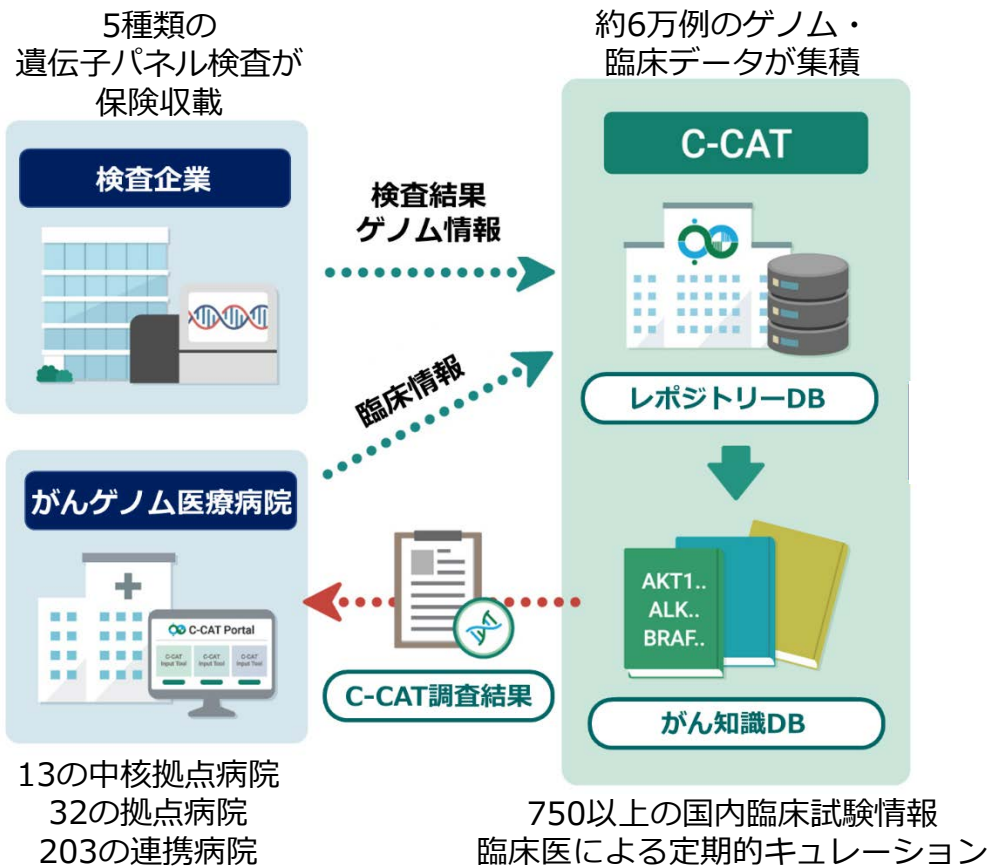
日本人のがん患者 **6** 万例の
リアルワールドデータ(C-CATデータ)を使って研究しませんか？

国立がん研究センター
がんゲノム情報管理センター (C-CAT) センター長
研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長

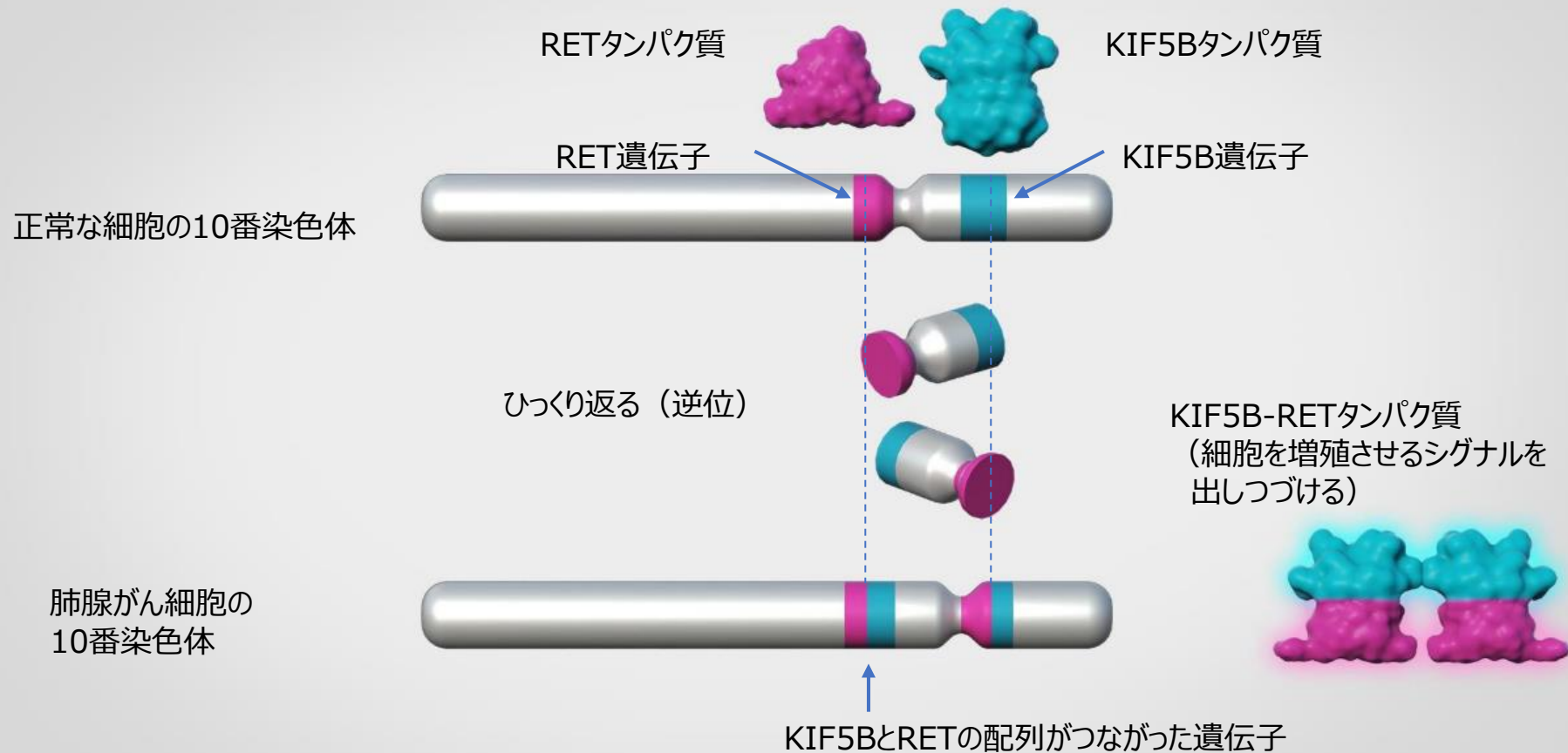
河野隆志



遺伝子パネル検査を基盤とした日本のがんゲノム医療



肺がんにおける治療標的“RET融合遺伝子”



肺腺がんにおけるRET融合遺伝子の同定→セルペルカチニブの開発・実装

In 2012, **nature medicine**

KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma¹⁾
Takashi Kohno^{1,15}, Hitoshi Ichikawa^{2,15}, Yasushi Totoki^{1,3},

RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer²⁾
Kengo Takeuchi^{1,2}, Manabu Soda³, Yuki Togashi^{1,2},

Identification of new *ALK* and *RET* gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies³⁾
Doron Lipson^{1,9}, Marzia Capelletti^{2,9}, Roman Yelensky¹,

Genome Research
www.genome.org

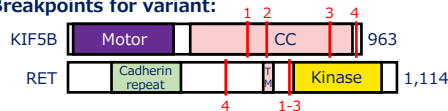
A transforming *KIF5B* and *RET* gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing⁴⁾
Young Seok Ju,^{1,2} Won-Chul Lee,^{1,3} Jong-Yeon Shin,^{1,4} Seungbok Lee,^{1,3}

<方法>

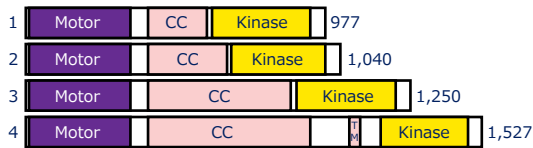
日本人肺腺癌患者30例の全RNA解析を行い、1例にRET遺伝子とKIF5B遺伝子の融合が生じていることを発見した。さらに289例を加え、計319例の肺腺癌サンプルを対象にRT-PCRおよびサンガーシーケンシングを行い、6例（1.9%）にKIF5B-RET融合遺伝子を同定した。

- 野生型KIF5BおよびRETタンパク質の概略図、ならびにKohnoらの研究で同定された4つの融合体の概略図¹⁾

Breakpoints for variant:

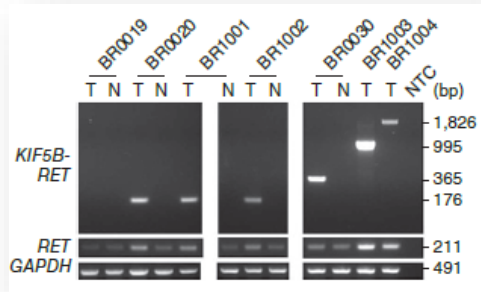


KIF5B-RET fusion variants



CC: コイルドコイル, TM: 膜貫通

- RT-PCRによる肺腺癌におけるKIF5B-RET融合の検出¹⁾



GAPDH: コントロール

BR0019: 融合陰性の肺腺癌

BR0020, BR1001, BR1002, BR0030, BR1003, BR1004: 融合陽性の肺腺癌

NTC: デンプレーのないコントロール

T: KIF5B-RET融合

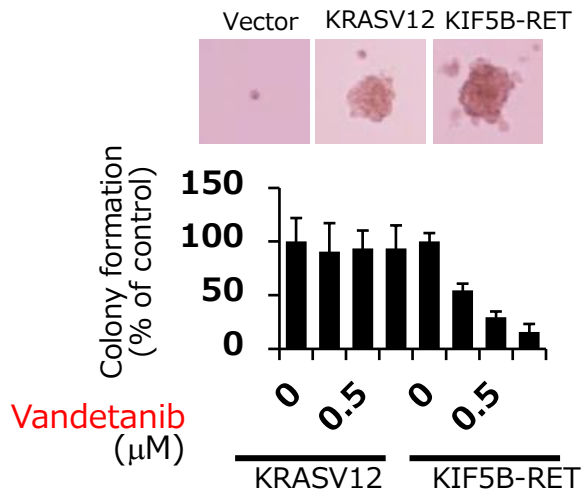
N: 対応する非癌性肺組織

- 1) Kohno T, et al. Nat Med. 2012; 18: 375-377.
- 2) Takeuchi K, et al. Nat Med. 2012; 18: 378-381.
- 3) Lipson D, et al. Nat Med. 2012; 18: 382-384.
- 4) Ju YS, et al. Genome Res. 2012; 22: 436-445.

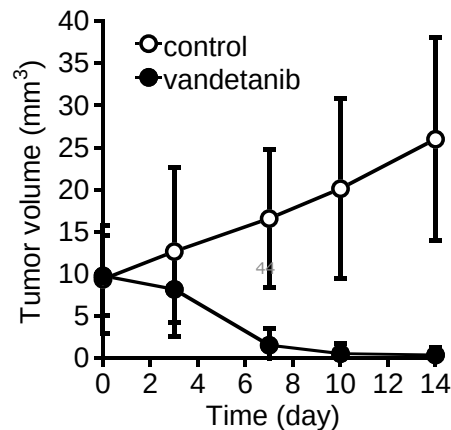
RET融合遺伝子のがん化活性と阻害薬による抑制



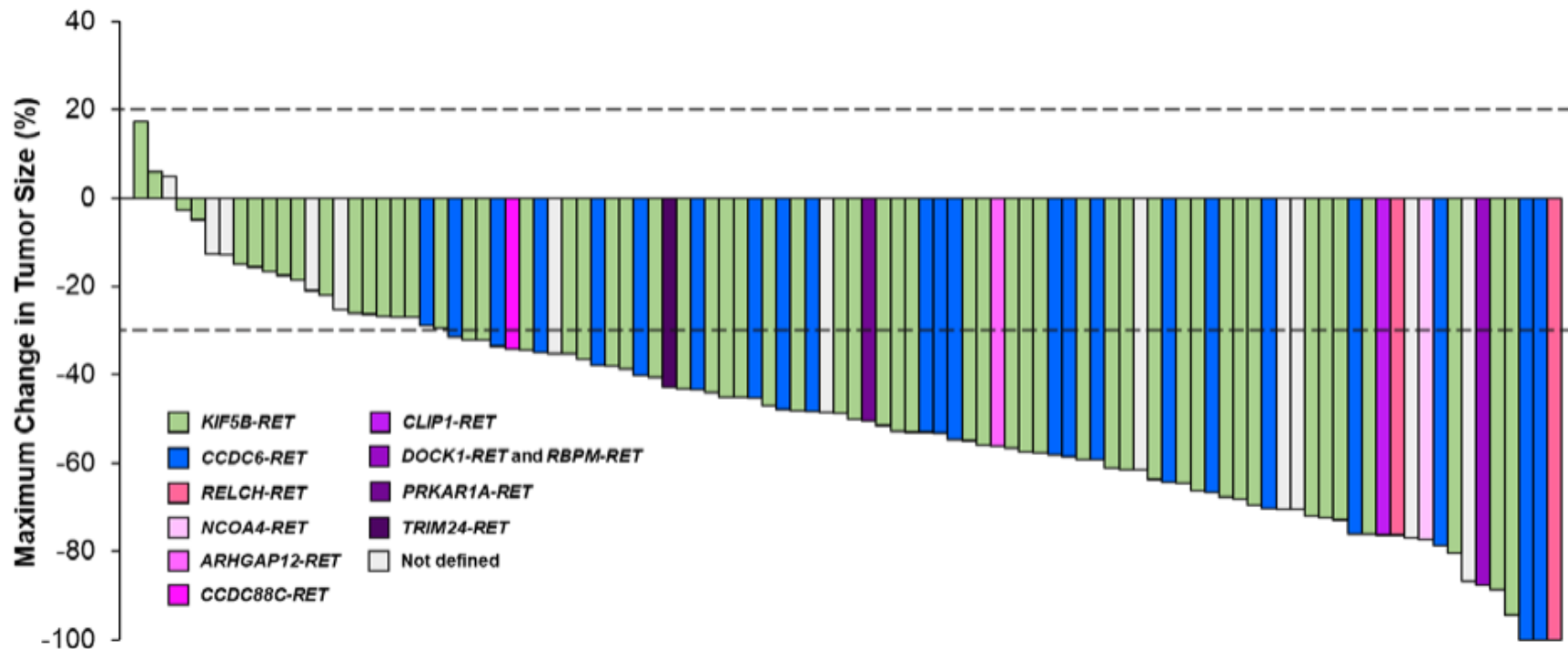
NIH3T3細胞の軟寒天中
増殖の抑制



RET融合陽性肺腺がん
細胞株の増殖抑制



RETキナーゼたんぱく質を強力に阻害する阻害薬セルパカチニブ



Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive NSCLC

PHASE 1–2 TRIAL

144

Patients with RET fusion–positive non–small-cell lung cancer

Objective response
(complete or partial response)

Safety

Previous
Platinum-Based
Chemotherapy

(N=105)

64%

(67 patients)

95% CI, 54 to 73

ENROLLED SEPARATELY

Previously
Untreated

(N=39)

85%

(33 patients)

95% CI, 70 to 94



Twelve of 531 patients in overall cohort (2%) discontinued because of drug-related adverse events.

The median duration of response was 17.5 mo.

非小細胞肺癌におけるRET融合遺伝子* セルベルカチニブの作用機序と薬理作用

*レットヴィモカプセル(セルベルカチニブ)の効能・効果: RET融合遺伝子陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌



監修: 国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長 河野 隆志 先生

抗悪性腫瘍剤／RET[®] 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤
創薬、処方箋医薬品*

薬価基準未収載

レットヴィモ[®] カプセル40mg
カプセル80mg
セルベルカチニブカプセル

発売準備中

注) RET: rearranged during transfection *注意:医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

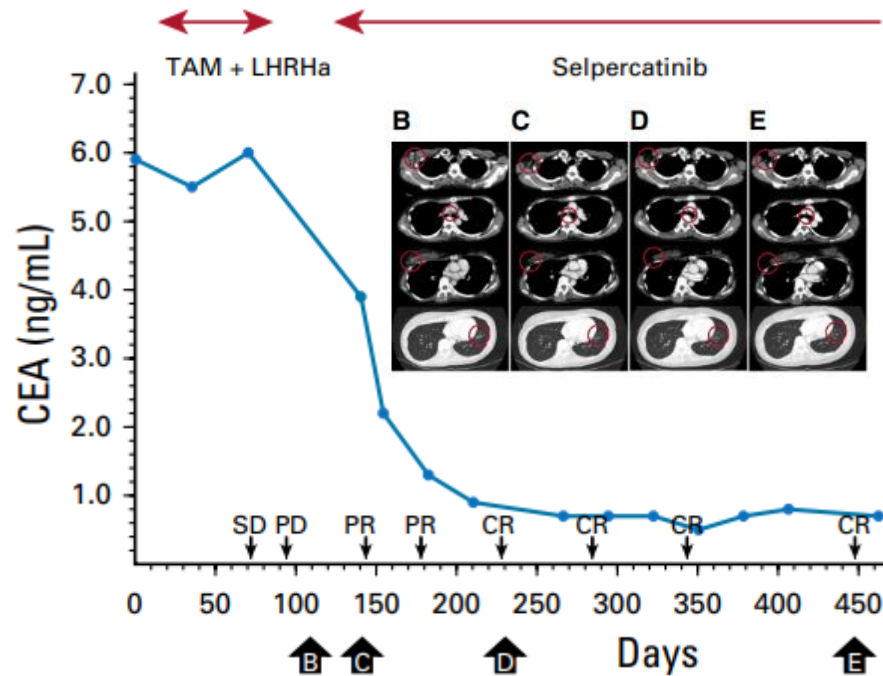
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

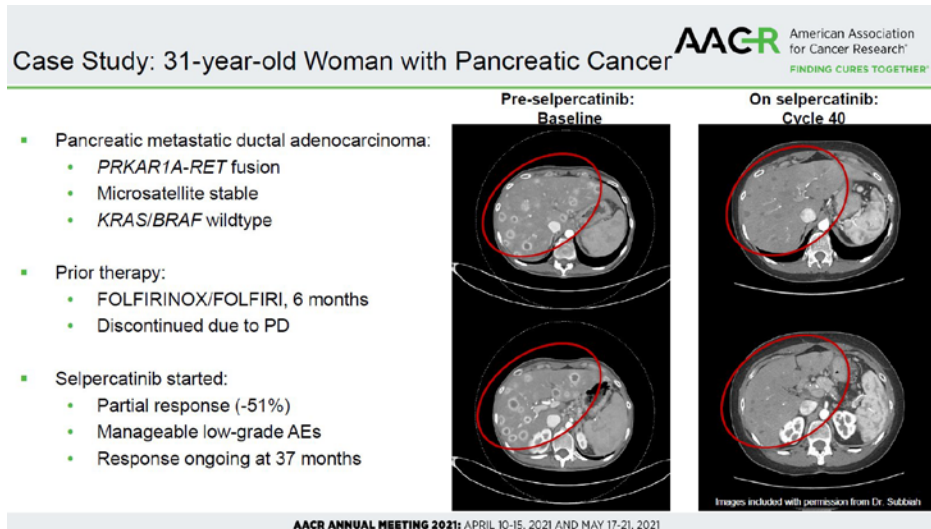
Pan-cancerの治療標的としてのRET遺伝子融合

乳がんでの奏効



Watanabe et al, JCO Prec Oncol, 2021

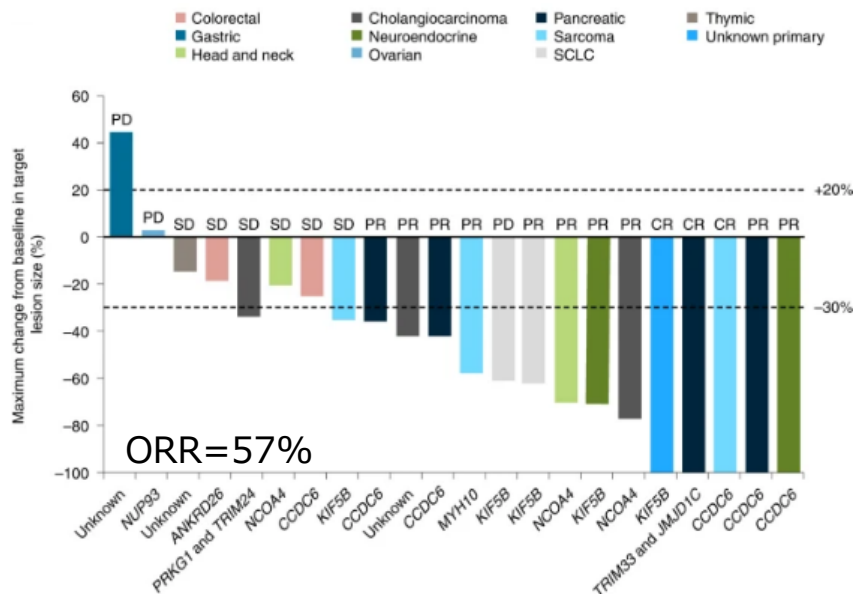
膵臓がんでの奏効



Subbiah et al, AACR, 2021

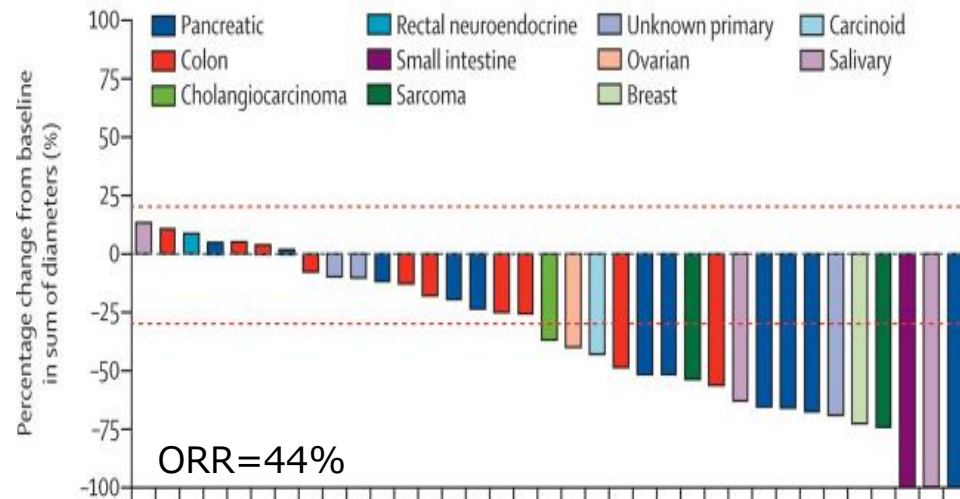
Pan-cancerの治療標的としてのRET遺伝子融合

Pralsetinib



Subbiah et al, *Nat Med*, 2022

Selpercatinib



Subbiah et al, *Lancet Oncol*, 2022

RETキナーゼ阻害薬セルパカチニブ/レットヴィモが保険収載された

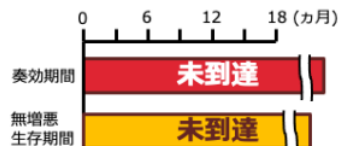


RET融合遺伝子陽性
非小細胞肺癌
(未治療)

レットヴィモ

奏効率

85%



N Engl J Med. 2020;383:813-824.

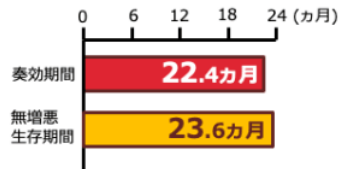


RET変異を有する
甲状腺髄様がん
(未治療)

レットヴィモ

奏効率

73%



N Engl J Med. 2020;383:825-835.

RET融合遺伝子陽性非小細胞肺癌と診断された39名の人々が一次治療としてRET阻害薬「レットヴィモ」治療を受けることによって85%の人が治療に奏効した。

がん対策！

未治療のRET変異を有する甲状腺髄様がんの人々がRET阻害薬「レットヴィモ」治療を受けることによって73%の人が治療に奏効し、22.4か月治療に奏効した。

がん対策！

市販後調査
非小細胞肺癌におけるRET融合遺伝子*
セルパカチニブの作用機序と薬理作用

非小細胞肺癌におけるRET融合遺伝子*
セルパカチニブの作用機序と薬理作用

監修：国立がん研究センター研究科 ゲノム生物学研究分野 分科長 河野 隆志 先生
監修：国立がん研究センター研究科 ゲノム生物学研究分野 分科長 河野 隆志 先生

1. 概要
本報告は、現時点で十分な有効性・安全性が確認されたがん治療法に十分な有効性・安全性を持つ医薬品のもとで、本報告の目的と達成される結果についてのみに基づくものである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。

2. 禁忌（次の患者に投与しないこと）
本剤の成分に対しアレルギー反応等の重篤な過敏反応の既往のある患者

日本イーライリール株式会社

市販後調査
甲状腺癌におけるRET遺伝子異常*
セルパカチニブの作用機序と薬理作用

甲状腺癌におけるRET遺伝子異常*
セルパカチニブの作用機序と薬理作用

監修：国立がん研究センター研究科 ゲノム生物学研究分野 分科長 河野 隆志 先生
監修：国立がん研究センター研究科 ゲノム生物学研究分野 分科長 河野 隆志 先生

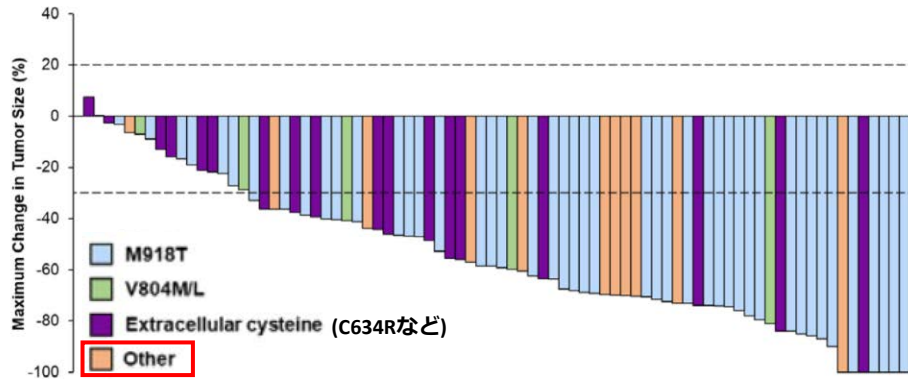
1. 概要
本報告は、現時点で十分な有効性・安全性が確認されたがん治療法に十分な有効性・安全性を持つ医薬品のもとで、本報告の目的と達成される結果についてのみに基づくものである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。

2. 禁忌（次の患者に投与しないこと）
本剤の成分に対しアレルギー反応等の重篤な過敏反応の既往のある患者

日本イーライリール株式会社

RET阻害剤セルパカチニブとRET遺伝子変異

LIBRETTO試験



Wirth et al, NEJM, 2020

Table 19.15: Examples of RET activating mutations per LIBRETTO-001 protocol

Exon	RET mutation
5	V292M, G321R
8	A510V, E511K, C515S, C531R, G533C
10	V591I, R600Q, K603E/Q, Y606C, C609F/G/R/S/W/Y, C611F/G/R/S/W/Y, C618F/G/R/S/W/Y, C620F/G/R/S/W/Y
11	C630R/Y, D631Y, E632K, C634F/G/R/S/W/Y, S649L, K666E/M
13	E768D, R770Q, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F/N
14	V804L, V804M, Y806C, E819K, R833C, R844Q, R866W, M848T
15	L881V, A883F/S/T/V, R886W, S891A, S904F
16	S904C/F, G911D, R912P, M918T, E921K, S922P, T930M
Complex	D631del, E632-L633del, D898-E901del, E632-A639> HR
Other	Because the list of published activating <i>RET</i> mutations is constantly being updated, other mutations (e.g. other complex mutations, overlapping deletions, substitutions with different amino acids at the same site) may be eligible if a compelling rationale is provided by the Investigator and approved by the Sponsor.

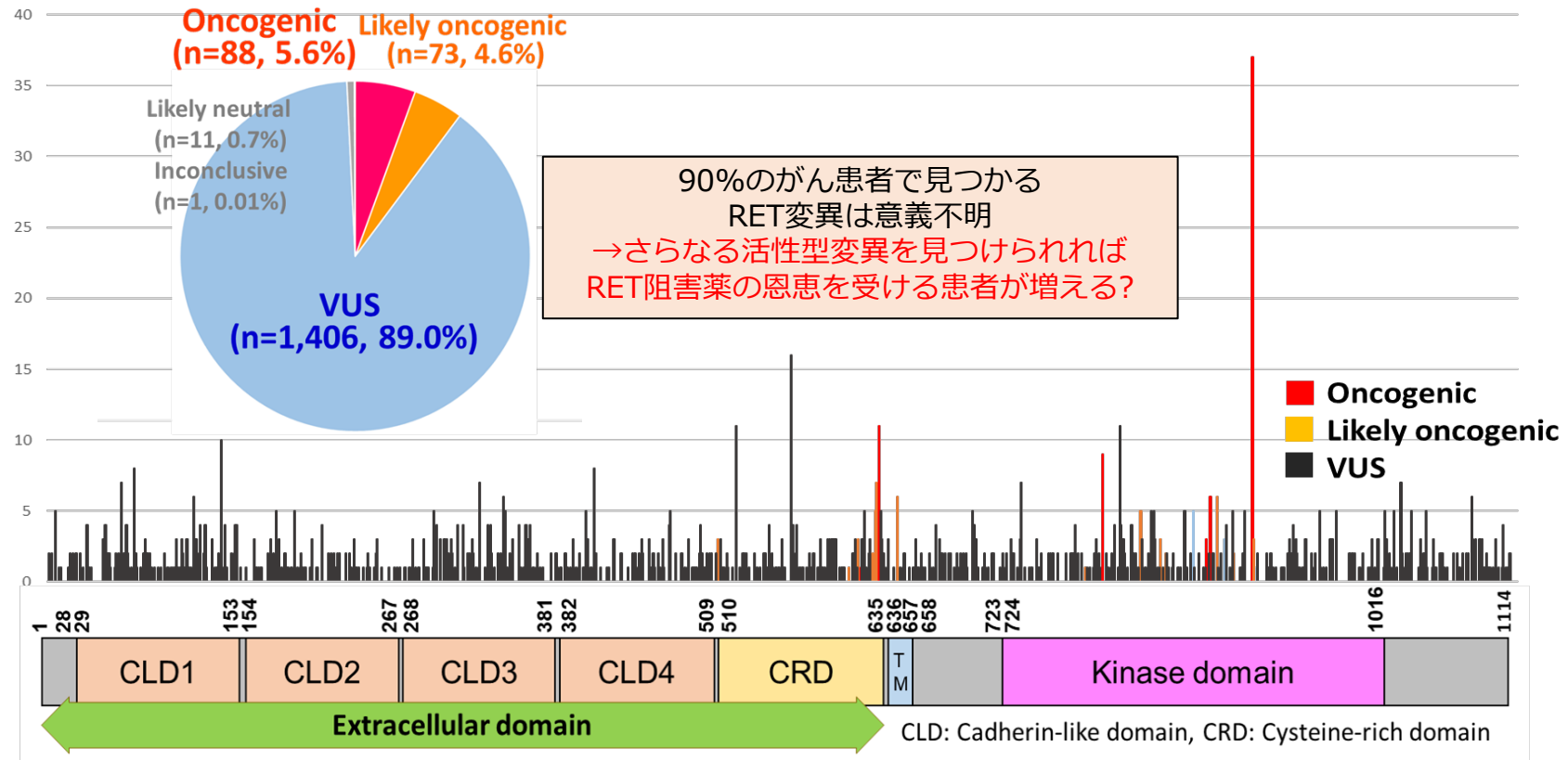
Source: Applicant's Table 11-2-Appendix B, LIBRETTO-001 Clinical Protocol LOXO-RET-17001 [18 October 2018]

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213246Orig1s000TOC.cfm

がんゲノム医療現場では意義不明変異(VUS)を主体とする遺伝子変異が検出される
→VUSを効率よく意義付けする仕組みが必要
→インシリコ解析の導入が必要

各種がんでRET遺伝子に生じる変異の8割以上は意義不明 (GENIE DB)

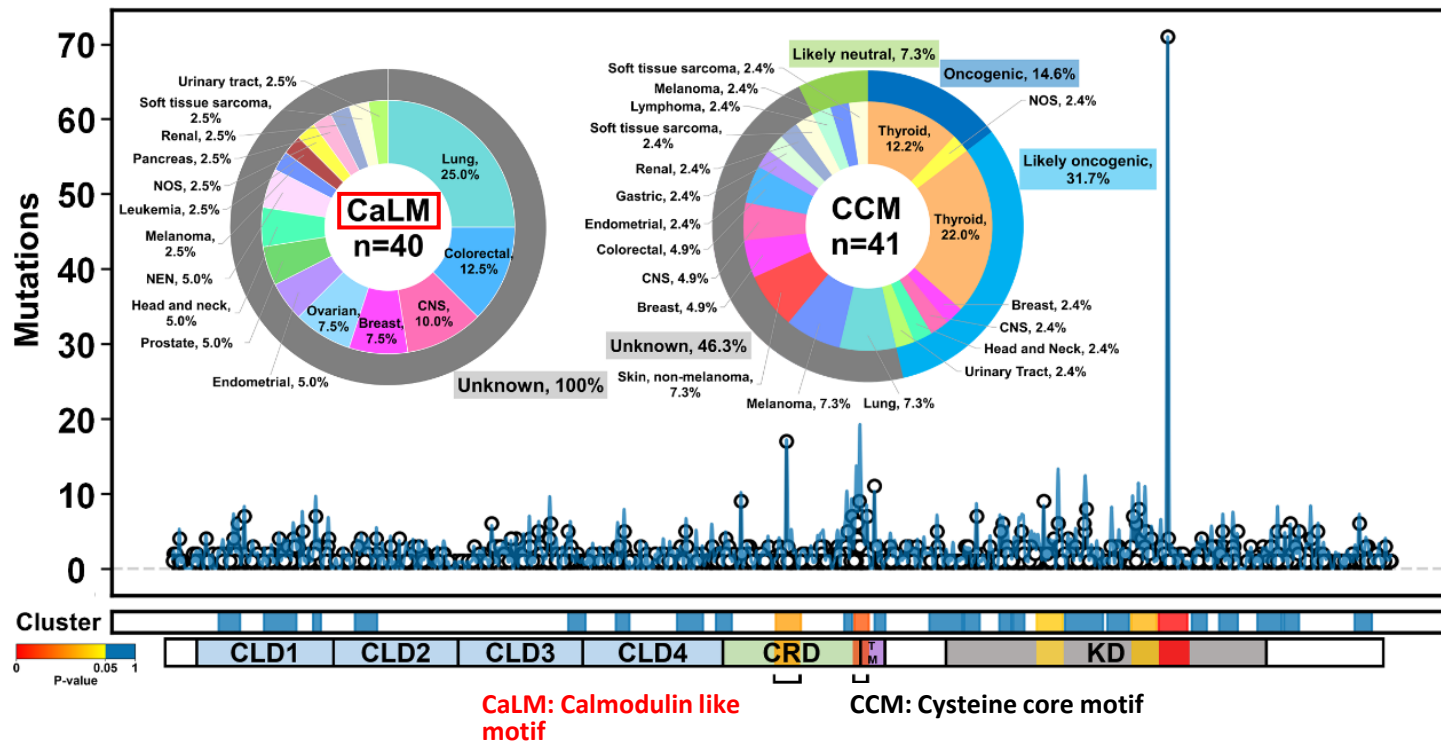
がんゲノム医療現場では遺伝子パネル検査で様々なRET変異が報告されている



発がん過程でPositive selectionされたRET遺伝子変異群の同定

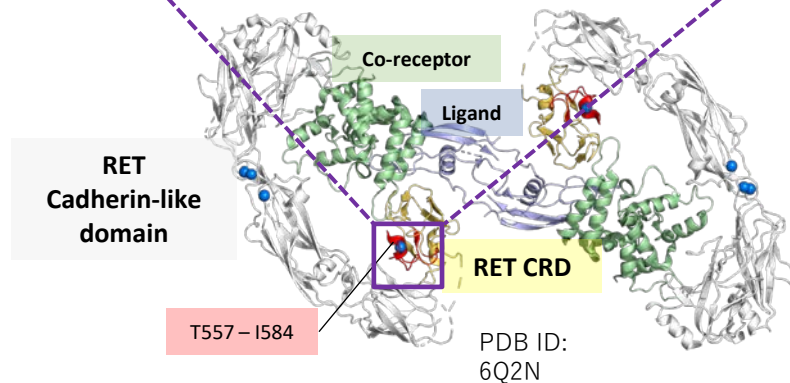
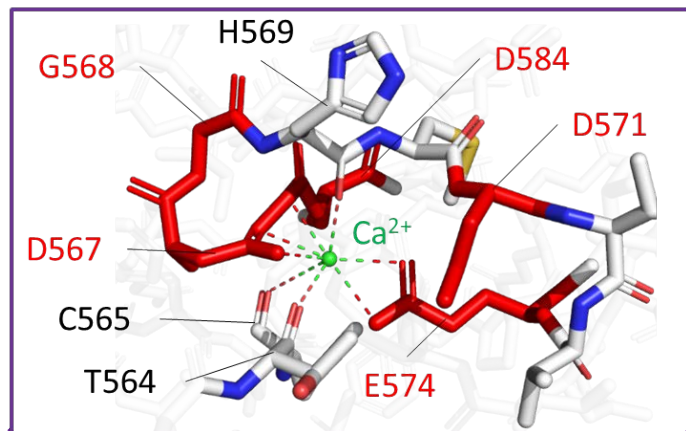
OncoDriveCLUSTLプログラム解析

A total of 71,756 variants obtained from GENIE cohorts (version 7; 79,720 tumors) were tested against a background mutation rate model based on the mutational trinucleotide context generated from 9,104 samples from TCGA.



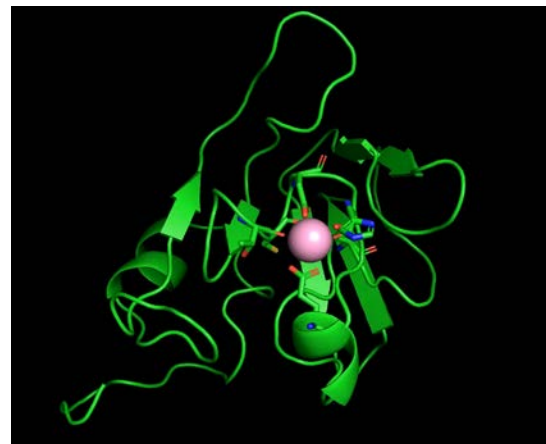
Calmodulin Like Motif (CaLM) 変異は3次元的にクラスターしている

Ca²⁺結合領域 (Calmodulin like motif)

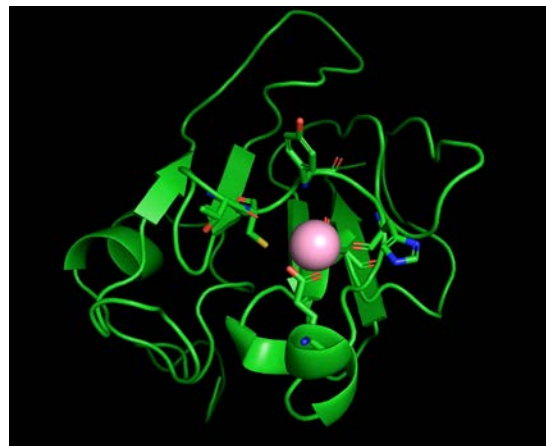


分子動力学シミュレーション

正常型

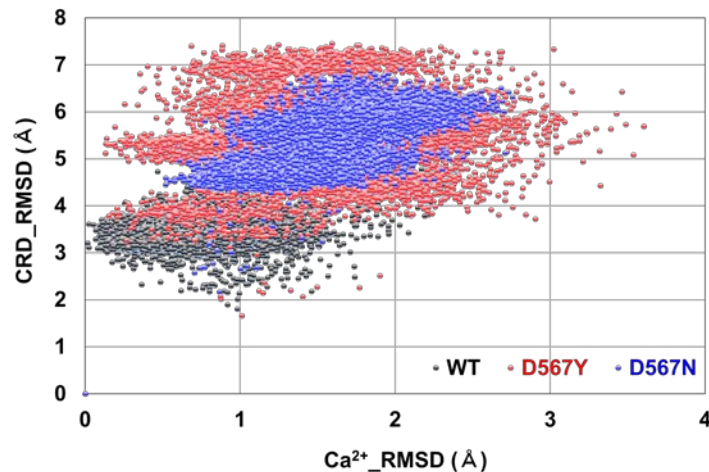
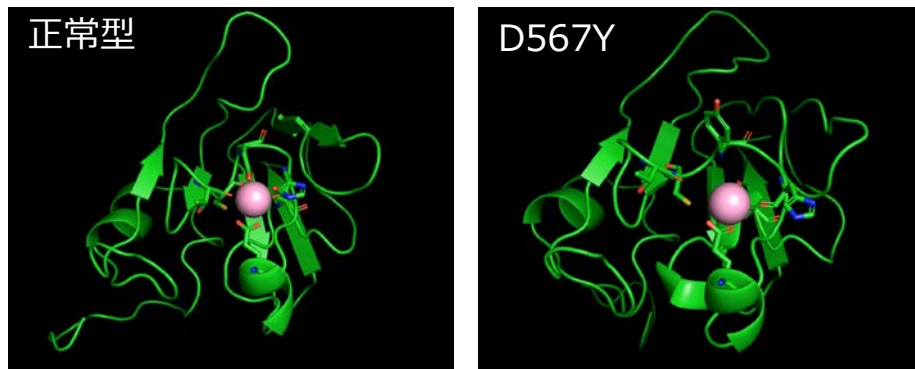


D567Y
変異体

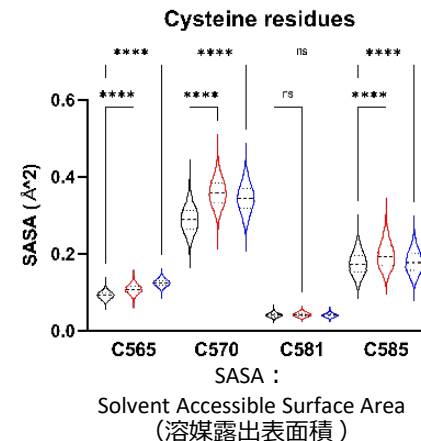
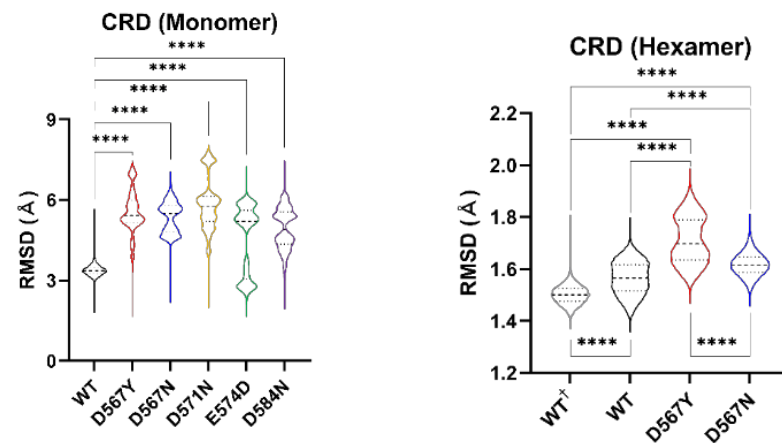


MDシミュレーション: タンパク質ドメインの可動性増大をもたらす変異の同定

RETキナーゼのCa結合モチーフ (CaLM) の意義不明変異は
可動性上昇をもたらすことをMDシミュレーションで推定

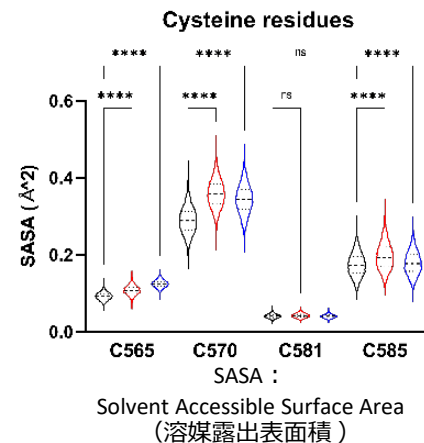
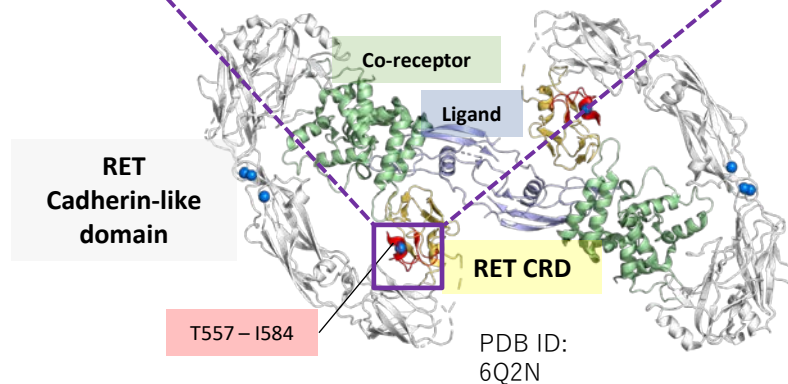
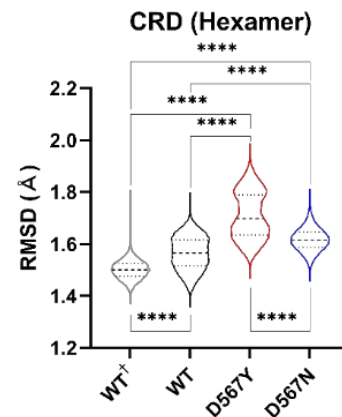
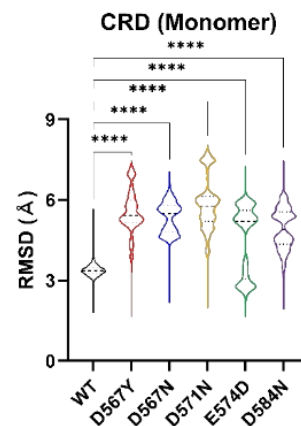
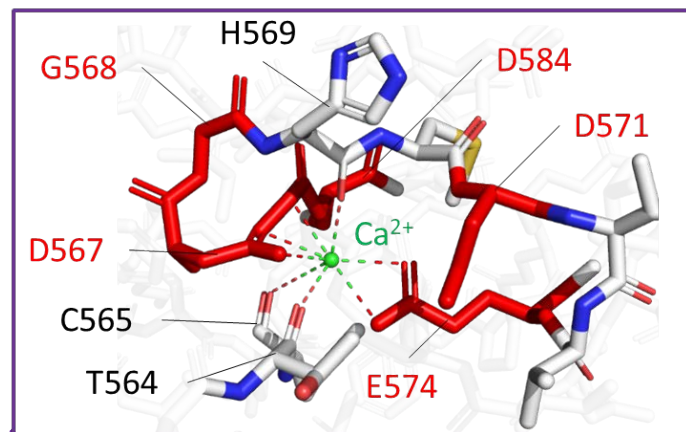


RMSD(構造ずれの平均二乗偏差)



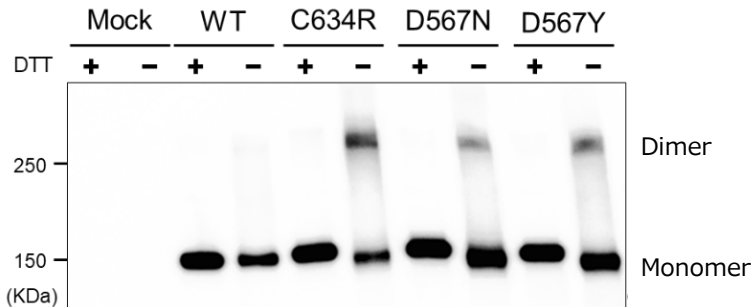
MDシミュレーション: タンパク質ドメインの可動性増大をもたらす変異の同定

Ca²⁺結合領域 (Calmodulin like motif)

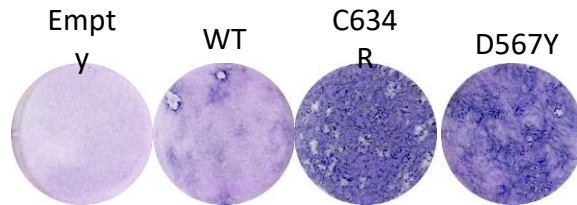


CaLM変異は異常な分子間S-S結合を介したRETの恒常的二量体化を促す

分子間s-s結合により、恒常的二量体化 (活性化) が生じる

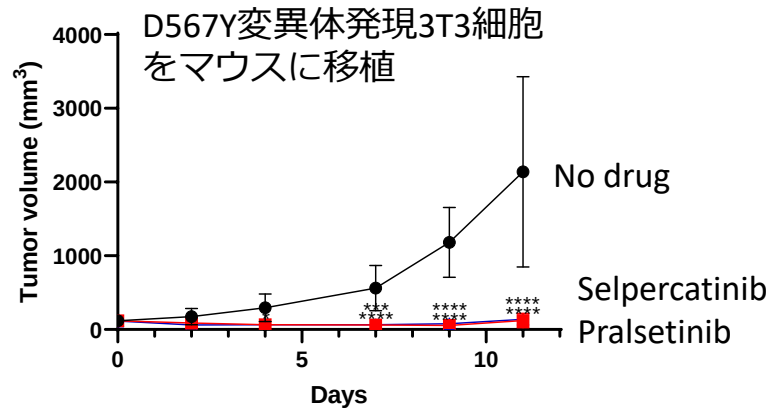
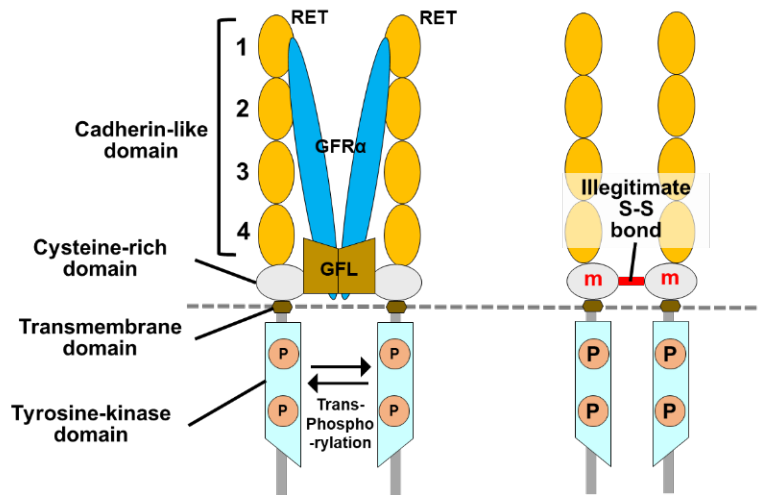


変異体はがん原性を持ち、既存のRET阻害薬で
増殖抑制できることを証明
NIH3T3細胞の形質転換能



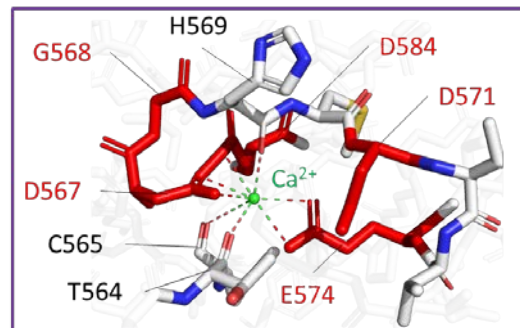
Physiological activation

CaLM mutation

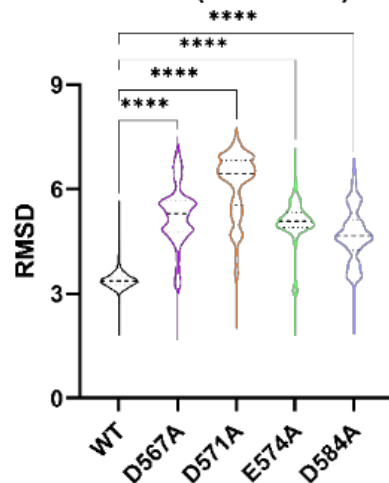


Tabata, Nakaoku et al, **Cancer Res**, 2022

MDシミュレーション条件の検証：人工Ala変異体

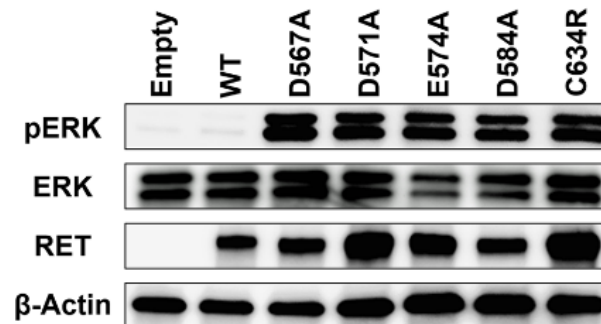


CRD (Monomer)

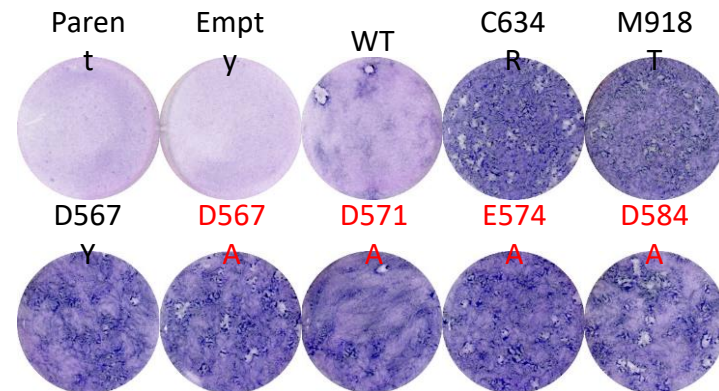


人工的Ala置換体

シグナル
伝達能

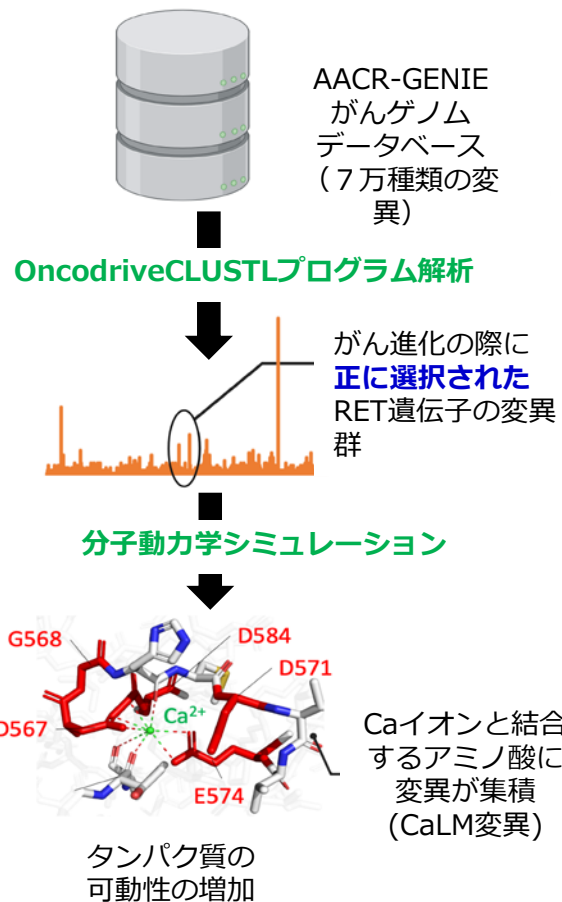


NIH3T3細胞の
形質転換能

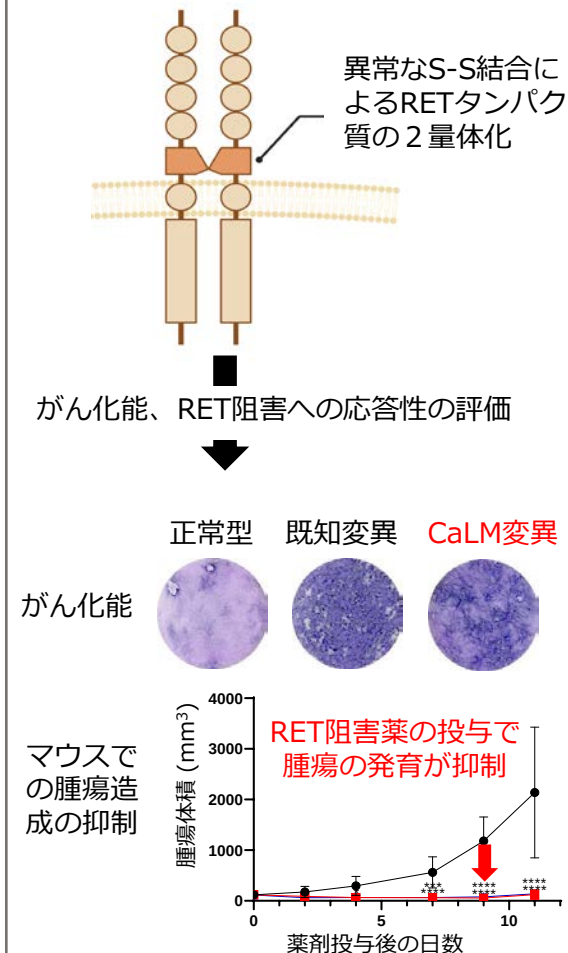


*In silico*解析を用いた VUSの 意義付けストラテジー

インシリコ解析による 意義不明変異の意義推定



キナーゼ活性化、既存薬に対する 治療応答性の評価



所属、名前、e-mailの登録で
がん種や遺伝子でのC-CATデータ検索を
行っていただけます

登録データの事前確認が可能です

登録件数検索では、利活用検索ポータルと同様に診療情報と保険検査での遺伝子変異の結果の組み合わせ検索ができます。ただし、検索結果は該当症例の件数のみが表示されます。利活用検索ポータルの利用検討にぜひお役立てください。

登録件数検索を利用する



C-CATデータの利活用について

C-CATでは、保険診療によるがん遺伝子パネル検査の結果と対応する各患者さんの診療情報を個別同意のもと集約・保管しています。

診療を目的とした一次利活用に加え、利活用（第三者提供）に同意された情報については、学術研究や医薬品等の開発を目的とする二次利活用として利用していただくことができます。利活用の方法等についてご紹介します。

検索の1例：RET融合陽性128例の特徴と使用薬剤

