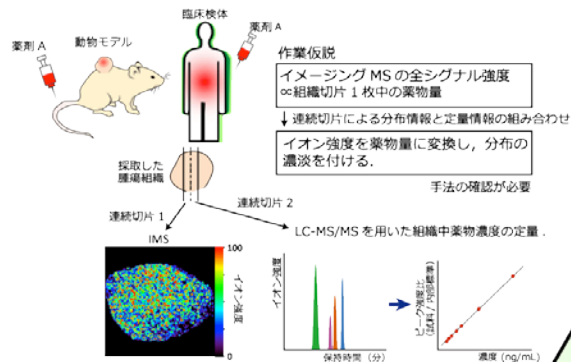


全ゲノム配列解読・分子イメージング技術を組み合わせた 革新的創薬研究手法の開発と個別化医療の実現

国立がん研究センター中央病院, 研究所

目的：全ゲノム配列解読および新規分子イメージング技術であるイメージングマスを活用し新しい抗がん剤開発を含めた治療法、治療戦略を開発する。また、薬物の吸収・分布・代謝・排泄に関わる個人差を探索し、治療効果および副作用を予測し最適な治療法を構築する。

定量イメージングマス法の開発



イメージング結果に薬物量の情報を付加する手法を考案し検証した。

新技術への深い理解と既存のガイドライン等の調査・整理

医薬品開発におけるイメージングマスの活用
+
分析法バリデーションに関するガイドラインの作成



この他に平成9年より医師18名などの豊富な人材交流

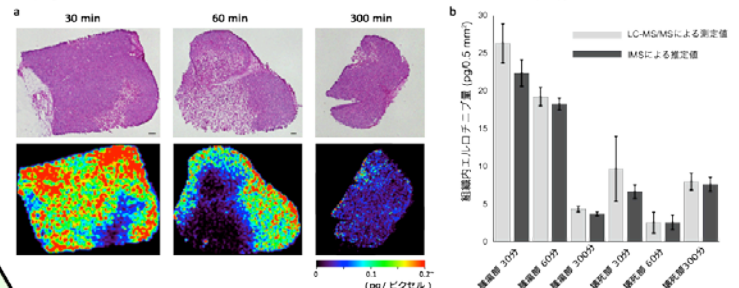
質量顕微鏡による 薬物動態可視化手法の開発

質量顕微鏡



動物モデルならびにヒト検体を用いた既存抗がん剤を可視化を行う技術を開発。

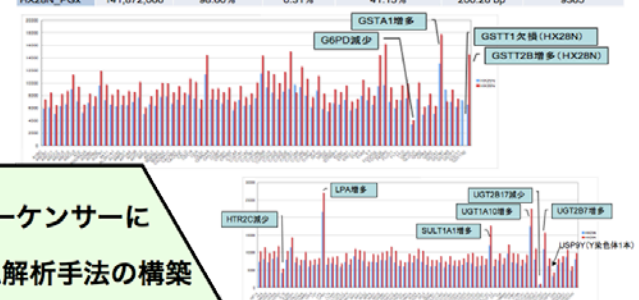
動物モデルにおける定量イメージング法の実証



分子標的薬の腫瘍への取り込みから代謝までが定量的に可視化された。

PGx ターゲットキャプチャテストシーケンス

Samples	Number of Sequence	Mapped Rate	Error Rate	PCR Duplicated	Insert size	Mean of Coverage
HX25N_PGx	110,697,838	98.46%	0.32%	32.76%	201.53 bp	7192
HX28N_PGx	141,872,066	98.60%	0.31%	41.15%	200.26 bp	9365



次世代シーケンサーによる全ゲノム解析手法の構築



MiSeqDx DNA-RNA あるいは DNA-DNA ハイブリダイゼーションを用いた濃縮と解読方法の検討。

定量質量分析イメージング技術の開発

平成25年度までの問題点
薬剤分布の強弱は画像化できるが濃度は不明(右図)



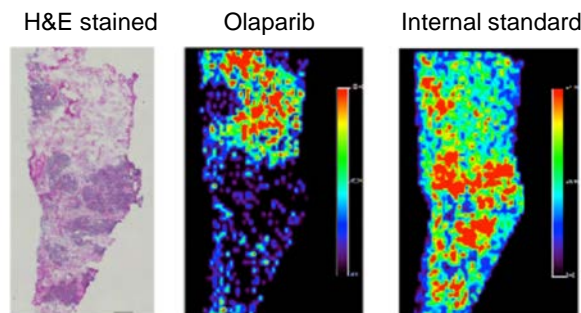
科学的根拠により画像を標準化し、検体間を比較

↓ 連続切片を作成(7μm)

1枚目: LC-MS/MSにて組織全体を定量

2枚目: MALDI Imaging MS(IMS)にて画像化

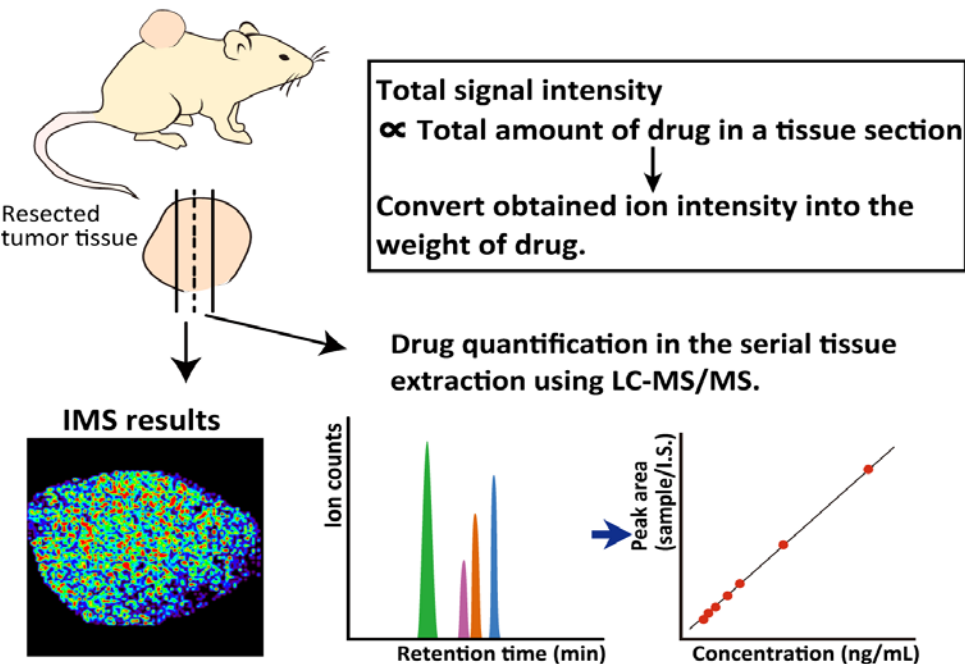
Ovarian Cancer, Breast core needle biopsy



1枚の画像上の濃淡は測定薬物のMSのスペクトル強度である。実際の組織内濃度が不明であるため、複数検体のイメージング画像による相互比較が困難であった

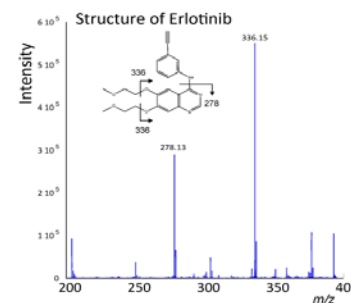
Shimoi T et al. ESMO oral presentation #4410. Sep 27, 2014.

定量MALDI-IMS概要

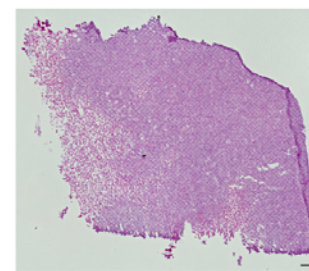


連続切片を用いた定量情報の付加方法

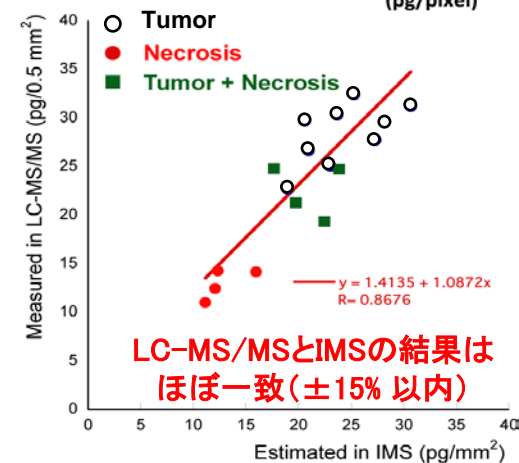
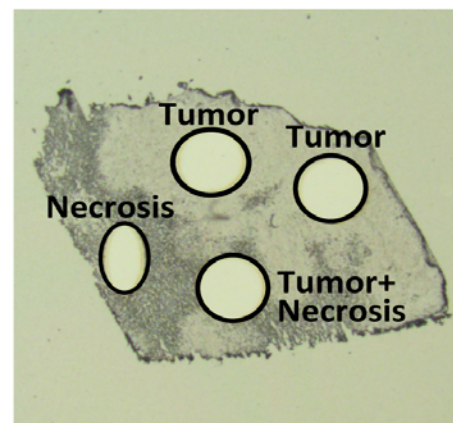
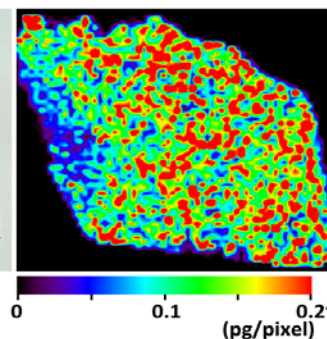
エルロチニブスペクトル



HE染色



イメージング画像



LC-MS/MSとIMSの結果はほぼ一致(±15%以内)

次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析に基づく個別化医療



血液サンプル収集と
DNA抽出



高速シーケンサー解読



結果の評価

解析対象領域の濃縮

データ解析

Gene Name	FUNCTION	Gene Name	FUNCTION	Gene Name	FUNCTION	Gene Name	FUNCTION
ABCB1	Transporter	GSTM3	Enzyme	DRD3	Others	NOS3	Others
ABCC1	Transporter	GSTP1	Enzyme	DTNBP1	Others	NPPA	Others
ABCC2	Transporter	GSTT1	Enzyme	EDN1	Others	NGO1	Others
ABCC4	Transporter	GSTT2b	Enzyme	EPHX1	Others	NR1I2	Others
ABCC6	Transporter	MTHFR	Enzyme	ERCC1	Others	OPRM1	Others
ABCG2	Transporter	NAT1	Enzyme	ESR1	Others	P2RY1	Others
SCN1A	Transporter	NAT2	Enzyme	ESR2	Others	P2RY12	Others
SLC14A2	Transporter	SULT1A1	Enzyme	F7	Others	PCSK9	Others
SLC15A2	Transporter	TPMT	Enzyme	FCGR2A	Others	PON1	Others
SLC19A1	Transporter	TYMS	Enzyme	FCGR3A	Others	PRKCA	Others
SLC22A1	Transporter	UGT1A1	Enzyme	FKBP5	Others	RGS4	Others
SLC22A16	Transporter	UGT2B15	Enzyme	FLOT1	Others	SELE	Others
SLC22A2	Transporter	UGT2B17	Enzyme	FLT1	Others	SELP	Others
SLCO1A2	Transporter	UGT2B7	Enzyme	FTO	Others	SERPINE1	Others
SLCO1B1	Transporter	A1BG	Others	G6PD	Others	SIGLEC12	Others
SLCO1B3	Transporter	ADORA2A	Others	GLCG1	Others	TCF7L2	Others
SLCO2B1	Transporter	ADRB1	Others	GNB3	Others	TH1L	Others
CD274	Immuno	ADRB2	Others	GRIK4	Others	TNF	Others
CTLA4	Immuno	AGTR1	Others	GRIK5	Others	TOMM40	Others
PDCD1	Immuno	AKT1	Others	HIF1A	Others	TPH2	Others
ACE	Enzyme	ALOX5	Others	HLA-B	Others	USP24	Others
ALDH1A1	Enzyme	AMPD1	Others	HMGCR	Others	USP9Y	Others
CDA	Enzyme	APOA4	Others	HTR1A	Others	VDR	Others
CYP1A1	Enzyme	APOB	Others	HTR2A	Others	VEGFA	Others
CYP1A2	Enzyme	APOC3	Others	HTR2C	Others	VKORC1	Others
CYP1B1	Enzyme	APOE	Others	IL1B	Others	XRCC1	Others
CYP2A6	Enzyme	ARG1	Others	IL28B	Others	ZBTB42	Others
CYP2B6	Enzyme	BDKRB1	Others	IMPDH1	Others		
CYP2C19	Enzyme	BDKRB2	Others	KCNJ11	Others		
CYP2C8	Enzyme	CACNA1C	Others	KCNJ6	Others		
CYP2C9	Enzyme	CACNB2	Others	KCNMB1	Others		
CYP2D6	Enzyme	CACNG2	Others	LDLR	Others		
CYP2E1	Enzyme	CALU	Others	LEP	Others		
CYP3A4	Enzyme	CES1	Others	LPA	Others		
CYP3A5	Enzyme	CHRNA4	Others	LPIN1	Others		
CYP4B1	Enzyme	CHST3	Others	LTA	Others		
CYP4F2	Enzyme	COMT	Others	LTA4H	Others		
DPYD	Enzyme	CRHR1	Others	LTC4S	Others		
GSTA1	Enzyme	CRHR2	Others	LUC7L2	Others		
GSTM1	Enzyme	DRD2	Others	MUC21	Others		

酵素類: 35遺伝子
 Transporter: 18遺伝子
 免疫治療関連: 3遺伝子
 その他: 81遺伝子
 合計: 147遺伝子

