

25-A-14 バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断の実用化に関する研究
岩崎 基 国立がん研究センター社会と健康研究センター疫学研究部

研究の分類・属性

疫学・予防検診

研究の概要

基礎研究の成果を予防・検診の分野に適用し実用化を目指す橋渡し研究の基盤として、基礎系研究者、疫学・公衆衛生研究者、臨床系研究者等の有機的連携関係を構築し、発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化を目的とする。そのために、現状において実用化が期待出来るバイオマーカーについて、以下の3つのテーマを柱に、その開発とフィールドでの検証を行う。

「1. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化に関する研究」では、ウイルス性慢性肝炎・肝硬変のDNAメチル化異常を指標とした肝発がんリスク診断ツールの実用化の最終段階として、インターフェロン治療の適応決定のために採取した肝生検標本アーカイブを用いた大規模な検証試験を行い、臨床検査としての実用化・普及の根拠を得る。さらに日常の臨床検査として普及させるために医療機器開発企業との共同研究により専用の診断機器を開発する。

「2. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの開発に関する研究」として、アンケート情報にバイオマーカー情報を加えた発がんリスク予測モデルを構築する。特に大腸がんおよび食道がんを取り上げ、遺伝子多型や血漿中バイオマーカーを用いたリスク予測モデルを構築し、その妥当性を検証し実用化を目指す。また第3年次には症例対照研究およびコホート研究の特性を踏まえたリスク予測モデル構築の方法論を確立し、その他の部位のがんおよび全がんの検討に拡大できるようにする。また、発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーの開発と評価として、尿検体から尿路上皮細胞由来のDNAを回収し、健常者と比較して尿路上皮がん既往者の尿路上皮に特徴的なDNAメチル化異常を同定し、前がん状態を反映するDNAメチル化指標としての意義を明らかにする。

「3. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築」として、東京都大島町の40歳から74歳約4200人を対象にした大腸内視鏡介入型の大腸がん検診をベースにした疫学研究を行い、高危険度群の把握のためのリスク予測モデルの外的妥当性の検証、大腸背景粘膜および腫瘍性病変の分子異常を評価するために組織の収集などを行い、発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証および新規バイオマーカー探索のための研究基盤を構築する。

研究経費

年 度	研究経費
平成 25 年度	12,300 千円
平成 25 年度繰越	300 千円
平成 26 年度	12,600 千円
平成 27 年度*	12,600 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
岩崎 基	国立がん研究センター社会と健康研究センター疫学研究部・部長	総括およびコホート研究に基づく発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化および開発に関する研究
山地 太樹	国立がん研究センター社会と健康研究センター疫学研究部・室長	コホート研究に基づく発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化および開発に関する研究
松尾 恵太郎	愛知県がんセンター研究所遺伝子医療研究部・部長	症例対照研究に基づく発がん発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化および開発に関する研究
新井 恵史	慶應義塾大学医学部病理学教室・講師	DNAメチル化異常を指標とした発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化および開発に関する研究
松田 尚久	国立がん研究センター社会と健康研究センター検診開発研究部・部長	バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築
田中 佐智子	滋賀医科大学・社会医学講座医療統計分野・准教授	疫学研究デザイン・統計学的手法に関する検討

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

本研究の目的は、基礎系研究者、疫学・公衆衛生研究者、臨床系研究者等の有機的連携により、発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールを開発し、コホート研究の中で検証して実用化を目指すことである。そのために、現状において実用化が期待出来るバイオマーカーについて、実用化の最終段階にあるテーマ、開発段階にあるテーマ、本研究で得られた成果の検証と新規バイオマーカー探索を可能にする研究基盤の構築をテーマとした3つを柱に研究を行う。各テーマの到達目標は以下のとおりである。

1. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化に関する研究

ウイルス性慢性肝炎・肝硬変の DNAメチル化異常を指標とした肝発がんリスク診断ツールの実用化の最終段階として、インターフェロン治療の適応決定のために採取した 肝生検標本アーカイブを用いて大規模な 検証試験を行い、臨床検査としての実用化・普及の根拠を得る。さらに日常の臨床検査として普及させるために 医療機器開発企業との共同研究により専用の診断機器を開発する。

2. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの開発に関する研究
 - ・ 一般集団における発がんリスクに基づく集団の層別化の可能性を明らかにするために、本研究では特に大腸がんおよび食道がんを取り上げ、遺伝子多型や血漿中バイオマーカーを用いたリスク予測モデルを構築し、その妥当性を検証し実用化を目指す。またこれらの検討を通して、症例対照研究およびコホート研究の特性を踏まえたリスク予測モデル構築の方法論を確立し、その他の部位のがんおよび全がんの検討に拡大できるようにする。
 - ・ 尿検体から尿路上皮細胞由来のDNAを回収し、健常者と比較して尿路上皮がん既往者の尿路上皮に特徴的なDNAメチル化異常を同定し、前がん状態を反映するDNAメチル化指標としての意義を評価する。
3. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築
 東京都大島町の40歳から74歳約4200人を対象にした大腸内視鏡介入型の大腸がん検診をベースにした疫学研究の研究計画を作成し、対象者のリクルートを行う。3年間の研究期間中に見込み参加数の約2100人のうち、約1400人のリクルートを完了する。

(第3年次評価時点の実績要点)

1. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化に関する研究
 - ・ 積水メディカル株式会社との共同研究により小型汎用DNAメチル化診断機器を開発し、国内・国際特許出願が完了し、DNAメチル化を指標とした発がんリスク診断・前がん状態診断ツールを臨床検査として実用化・普及に貢献する成果を得た。
 - ・ 先行研究による、ウイルス性慢性肝炎・肝硬変の肝発がんリスク指標となるDNAメチル化指標の候補からホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体でも検出可能な指標を絞り込み、上記の小型汎用DNAメチル化診断機器と既存の定量的DNAメチル化解析法とで測定し、両者が高い相関を示すことを確認した。
2. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの開発に関する研究
 - 2-1. アンケート情報にバイオマーカー情報を加えた発がんリスク予測モデルの構築
 - ・ 症例対照研究による発がんリスク予測モデルの構築として、愛知県がんセンター病院疫学研究(2001-2005)の症例対照研究において大腸がんに関する遺伝的リスクを考慮したリスク予測モデルを構築した。しかし、福岡大腸がん研究、愛知県がんセンター病院疫学研究(2006-2013)の二つの研究で再現性を検討したところ、期待した結果を得るには至らなかった。一方頭頸部・食道がんに関する遺伝的リスクを考慮したリスク予測モデルの構築は、愛知県がんセンター病院疫学研究(2001-2005)、(2006-2013)の何れの症例対照研究でも非常に優れた予測能力を持つことが示すことが出来た。
 - ・ コホート研究から構築されるコホート内ケースコントロール研究およびケース・コホート研究のデータを用いて発がんリスク予測モデルを構築し、モデルの **discrimination** および **calibration** の評価指標に対する解析手法を確立した。これを大腸がんコホート内ケースコントロール研究のデータセットに適用したところ、既報の生活習慣要因によるリスク予測モデルにゲノム情報を加えることにより予測能が向上することが示された。頭頸部・食道がんのケース・コホート研究でも同様に、性・年齢・喫煙・飲酒の4要因で構成した予測モデルに、ALDH2のrs671多型やrs671多型と飲酒の交互作用項を追加すると予測モデルの **discrimination** が統計学的有意に改善することが観察された。ただし、大腸がん頭頸部・食道がんの何れにおいても、予測能の改善は限定的であった。
 - 2-2. 発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーの開発と評価
 - ・ 非尿路上皮がん症例の正常尿路上皮(C)26検体、尿路上皮がん症例のがん組織(T)46検体・非がん尿路上皮(N)47検体の **Infinium** アレイ解析を行い、NにおいてCに比して有意に異なり、その変化がTに受け継がれるDNAメチル化の変化を示すプローブ2751個を抽出した。これらについて、Nを前がん状態としてCから区別できる指標の絞り込み、パイロシークエンス法による **verification** を行っている。
3. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築
 本研究課題における国立がん研究センター倫理審査委員会での審議・承認を得て、東京都大島町在住の4,665名(40歳から79歳：平成27年4月1日時点)の対象者抽出作業を大島町役場福祉けんこう課により実施し、役場内での対象者リストの作成を完了した。併せて、大島町での生体試料(血液・便)の取扱い方法(採取法・血清及び血漿の分取方法・保管及び輸送方法)と大腸内視鏡検診についてのマ

ニュアルを作成した。また、本研究における検討課題について、以下の3つに絞り込みを行った。1) 大腸がんおよび前がん病変のリスクに関連する血漿・血清バイオマーカーの探索、2) 大腸がんおよび前がん病変のリスクに関連する遺伝子多型の探索、3) 大腸がんおよび前がん病変のリスクに関連する便中バイオマーカーの探索。平成27年度から3年間かけて、生体試料の収集と大腸内視鏡検査および生活習慣に関するアンケート調査を実施し、大腸がんのリスク診断・前がん状態診断ツールの探索的検討を行うが、初年度にあたる平成27年度は、647名の同意取得と血液・便試料の採取が完了した。

(研究終了時点の実績要点)

- ・積水メディカル株式会社との共同研究により小型汎用DNAメチル化診断機器を開発し、国内・国際特許出願が完了し、DNAメチル化を指標とした発がんリスク診断・前がん状態診断ツールを臨床検査として実用化・普及に貢献する成果を得た。
- ・コホート研究から構築されるコホート内ケースコントロール研究およびケース・コホート研究のデータを用いて発がんリスク予測モデルを構築し、モデルのdiscriminationおよびcalibrationの評価指標に対する解析手法を確立した。
- ・症例対照研究およびコホート研究のデータを用いて、大腸がんおよび頭頸部・食道がんのリスク予測モデルを構築した。大腸がんのモデルでは、生活習慣要因にゲノム情報を加えることにより予測能の向上が示唆されたが、再現性が課題となった。一方、頭頸部・食道がんのモデルは、優れた予測能をもつことが再現性を持って示された。
- ・大島町で大腸がんの新規バイオマーカー探索のための生体試料(採血・採便)の収集と大腸内視鏡検査を開始し、初年度にあたる平成27年度は、647名の同意取得と血液・便試料の採取が完了した。

研究方法

基礎研究の成果を予防・検診の分野に適用し実用化を目指す橋渡し研究の基盤として、基礎系研究者、疫学・公衆衛生研究者、臨床系研究者等の有機的連携関係を構築し、発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化を目指す。そのために、現状において実用化が期待出来るバイオマーカーについて、実用化の最終段階にあるテーマ、開発段階にあるテーマ、本研究で得られた成果の検証と新規バイオマーカー探索を可能にする研究基盤の構築をテーマとした3つを柱に研究を行う。

1. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化に関する研究

新井らは、DNAメチル化異常がウイルスの持続感染などに基づく慢性炎症を背景とする発がん過程に前がん段階から寄与することに着目し、DNAメチル化異常を指標とした肝発がんリスク診断法を開発した。本研究においては、この肝発がんリスク診断法の実用化の最終段階として2つの課題に取り組む。第一は、慢性肝障害による経過観察中の症例の豊富な複数の医療機関との共同による、従来にない大規模な検証試験を行い、国内外での臨床検査としての実用化・普及の根拠となる知見を得る。インターフェロン治療の適応を決定する目的等で経過観察中に採取され、病理アーカイブに蓄積されているホルマリン固定パラフィン包埋肝生検標本の未染標本(最終的に数100症例規模を目指す)に対して肝発がんリスク診断を適用し、経過観察中の肝細胞がん発症の有無を高い感度と特異度で見分けることができることを証明する。また追跡調査も行い、実際の肝細胞がんの発生との相関も前向きに証明する。

第二の課題は、臨床検査としての普及にむけて、パイロシーケンシング法とは異なる専用診断機器の開発を行うことである。新井らは、PCT出願にあたり、臨床検査のための診断機器を開発した実績のある国内医療機器開発企業と共同研究契約を締結し、DNAメチル化診断ツールの実用化に向けたデータ交換を既に進めている。我々が解析した同じ検体を、倫理審査委員会の承認を得て厳重に匿名化した上で一時的に同企業に運搬し、開発中の機器を用いてDNAメチル化率を定量して、臨床検査として実施可能な簡便な方法でパイロシーケンシングと同等レベルの診断能力を示すかを検証しながら、同機器の開発・改良を継続して、真の実用化を図る。

2. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの開発に関する研究

2-1. アンケート情報にバイオマーカー情報を加えた発がんリスク予測モデルの構築

一般集団における発がんリスクに基づく集団の層別化の可能性を明らかにするために、症例対照研究として愛知県がんセンターの大規模病院疫学研究(HERPACC)、コホート研究として多目的コホート研究(JPHC study)のデータを用いて、生活習慣情報にバイオマーカー情報を加えたリスク予測モデルを構築する。

すでにHERPACCでは生活習慣要因および遺伝子多型を用いた大腸がんのリスク予測モデルが構築されている。

一方、多目的コホート研究では生活習慣要因を用いた大腸がんのリスク予測モデルが構築されている。まず多目的コホート研究のモデルに遺伝子多型情報を追加し、HERPACC のモデルと比較検討を行う。さらにがん罹患前の血漿中バイオマーカーを加えてモデルの改良・検証を行う。

新規のリスク予測モデルの構築として、喫煙・飲酒などの生活習慣に加え、飲酒に関連する遺伝要因の影響に関してエビデンスが比較的そろっている食道がんについて、HERPACC のデータを用いて生活習慣要因に遺伝子多型を加えたリスク予測モデルを構築し、その外的妥当性を多目的コホート研究で検証し、実用化を目指す。

第2年次までを目処に上記の検討を行い、第3年次はそれまでの検討から症例対照研究およびコホート研究の特性を踏まえたリスク予測モデル構築の方法論を確立し、その他の部位のがんおよび全がんの検討に拡大できるようにする。

2-2. 発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーの開発と評価

新井らは、正常尿路上皮と尿路上皮がん症例の非がん尿路上皮を区別する DNA メチル化プロファイルの同定に成功した。そこで本研究では被験者に殆ど侵襲を与えず十分量の検体が得られる尿検体から尿路上皮細胞由来の DNA を回収し、健常者と比較して尿路上皮がん既往者の尿路上皮に特徴的な DNA メチル化異常の同定を試みる。すでに経尿道的切除術 (TUR) 等で現在はがん巣が切除されているが、第2・第3の発がんの危険を備えた状態にある、経過観察中の尿路上皮がん患者の尿検体を多数収集しており、これに対してがん予防・検診研究センターの検診受診者などの健常者より採取した尿検体を比較に用いる。これらの尿検体から採取した DNA を用いて、Illumina 社 Infinium HumanMethylation 450 BeadArray 等によるゲノム網羅的 DNA メチル化解析を行い、DNA メチル化プロファイルの比較により尿路上皮がん既往者に特徴的な DNA メチル化異常を同定する。次に健常者においてこの DNA メチル化異常が形成される傾向にある者とそうでない者の間で尿路上皮がんのリスク要因を比較することで、前がん状態を反映する DNA メチル化指標としての意義を評価する。さらに慢性肝障害の発がんリスク診断で開発中の診断ツールを用いて、検診受診者を対象とした非侵襲的で低コストな前がん状態診断の実用化を目指す。

3. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築

高危険度群の把握のための発がんリスク診断ツールの外的妥当性の検証、標的臓器の組織を用いた前がん状態診断ツールの妥当性の検証、新規バイオマーカー探索を行うための研究基盤の構築を目的とした研究を行う。

日本人において頻度が高く、前がん病変の評価も可能であることから大腸を対象に研究計画を作成する。松田らは、平成 22 - 24 年度にかけて、東京都新島村をモデルに将来の大腸がん検診体制のあり方を提案するための研究として内視鏡介入型の大腸がん検診 (新島 STUDY) を実施した。このノウハウを生かし、東京都大島町においても 40 歳から 74 歳約 4200 人を対象に大腸内視鏡介入型の大腸がん検診を行う。その際、事前にリスク予測モデルを用いたリスク計算を行うためにアンケート調査および採血・採尿を行う。また大腸背景粘膜および腫瘍性病変の分子異常に基づく高危険度群把握の為の研究を可能とするために組織を収集する。また新規バイオマーカー探索を行うための生体試料としての利用可能性の検討のために便汁も採取する。新島 STUDY の経験から、3 年間のリクルート期間で対象者約 4200 人のうち約 2100 人の参加を見込んでいる。これらの条件を加味して、最終的に一般集団からの発がんリスク診断による高危険度群の絞り込み、便潜血検査、大腸内視鏡検査、大腸背景粘膜および腫瘍性病変の分子異常に基づく前がん状態診断による高危険度群の絞り込みというそれぞれの過程を整理し、個人 (層化された集団) の発がんリスクに応じた予防・検診・医療のシステム構築を視野に入れた研究計画を目指す。第1年次は、関係者と協議を重ね研究計画を作成し、関連施設における倫理審査委員会の承認を得るなどの準備を行う。第2年次および第3年次は対象者のリクルートを行う。

研究成果と考察

全期間 (研究終了時)

1. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの実用化に関する研究

企業と共同で開発を進めていた小型汎用 DNA メチル化診断機器は、研究期間中に国内・国際特許出願が完了し、国立がん研究センター・積水メディカル株式会社の web 上ならびに各メディアへの文書によるプレスリリースを行った。これにより、DNA メチル化を指標とした発がんリスク診断・前がん状態診断ツールを臨床検査として実用化・普及に貢献する成果を得た。

先行研究による、ウイルス性慢性肝炎・肝硬変の肝発がんリスク指標となる DNA メチル化指標の候補を、肝手術検体より擬似的に採取・作製したホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体で測定し、FFPE 検体でも検出可能な指標を絞り込んだ。同指標の DNA メチル化状態を開発中の機器と既存の定量的 DNA メチル化

解析法とで測定し、両者が高い相関を示すことが確認できた。測定する DNA 断片に CpG 配列を多く含むような PCR プライマーの調整や HPLC 法の溶出バッファの改良が、より微細な DNA メチル化の差違の検出を可能にすることが確認された。継続的な技術開発と、開発中の実機を用いた擬似肝針生検検体・慢性障害肝患者の診断残余の検体の解析によって、発がんリスク診断に必要なレベルの DNA メチル化診断が可能になると考えられた。

2. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの開発に関する研究

2-1. アンケート情報にバイオマーカー情報を加えた発がんリスク予測モデルの構築

①症例対照研究による発がんリスク予測モデルの構築

大腸がんに関する遺伝的リスクを考慮したリスク予測モデルの構築を症例対照研究を用いて実施した。愛知県がんセンター病院疫学研究(2001-2005)の症例対照研究では非常に良好な予測モデルを作ることが出来たと考えるが、その再現性を福岡大腸がん研究、愛知県がんセンター病院疫学研究(2006-2013)の二つの研究で検討したが、期待した結果を得るには至らなかった。複数の要因が考えられるが、遺伝子多型の選択法が特に困難な点であると考えた。

一方頭頸部・食道癌に関する遺伝的リスクを考慮したリスク予測モデルの構築は、愛知県がんセンター病院疫学研究(2001-2005)、(2006-2013)の何れの症例対照研究でも非常に優れた予測能力を持つことを示すことが出来た。ほぼ実用域の予測モデルであり、実際の予防介入を検討する段階にあると考える。

②コホート研究による発がんリスク予測モデルの構築

(1) コホート内ケースコントロール研究デザインおよびケース・コホート研究デザインのデータを用いた予測モデル構築のための統計学的方法論の検討

予測モデルの指標はフルコホート研究やケース・コントロール研究に用いられるものしかなかった。そのため、本研究の課題として、ケース・コホート研究やネスティッド・ケース・コントロール研究へ応用可能な手法の開発を行った。具体的には、サンプリング割合の逆数を重みとした重みつき COX 回帰の手法から、10年後がん発症割合の予測値を計算する理論を検証した。更に、がん発症の予測に関する精度を評価するために、ROC 曲線下面積・Increment Discrimination Index (IDI) および Net Reclassification Index (NRI)・HosmerLemshow plot の推定方法を開発した。また、ブートストラップ法を応用し、95%予測区間も同時に検討した。これらの方法は今回応用を行った大腸がん、頭頸部・食道がんなどのがん腫だけではなく、様々な疾患に応用が可能である。

(2) 大腸がんの予測モデル構築

多目的コホート研究において構築した大腸がんのコホート内ケースコントロール研究(症例対照 675 ペア)のデータを用いて、生活習慣要因を用いた大腸がんのリスク予測モデルにゲノム情報を加えた場合に予測能が向上するかという仮説を検討した。ゲノム情報は、先行する GWAS にて報告がある SNPs のうち、本研究対象者で再現性が確認できた 8 SNPs を用いて、per allele の $\log(\text{hazard ratio})$ で重み付した genetic risk score (GRS) を作成した。予測モデルに投入する変数は、基本的に Ma らの先行研究を踏襲し、性別・年齢に加え、飲酒、喫煙、肥満度 (BMI) とした。これを基本モデルとし、さらに GRS を加えたモデルとの間で予測能の比較を行った。モデルの discrimination の評価として、ROC 曲線下面積では有意な改善が見られなかったものの、IDI および NRI で有意な改善が見られ、ゲノム情報を加えることにより予測能が向上することが示された。しかし、その向上の程度は、ゲノム情報を取得して評価に加えるに値するものかどうかは議論の余地がある。

(3) 頭頸部・食道がんの予測モデル構築

多目的コホート研究を基に構築した頭頸部・食道がんのケース・コホート研究において、愛知県がんセンターの症例・対照研究を基に構築した頭頸部・食道がんのリスク予測モデルに含まれている要因(喫煙、飲酒、ALDH2 の rs671 多型)の再現性を確認したところ、ほぼ同様の関連が見られた。性・年齢・喫煙、飲酒の4要因で構成した予測モデルに、ALDH2 の rs671 多型や rs671 多型と飲酒の交互作用項を追加すると予測モデルの discrimination が統計学的有意に改善することが観察されたが、改善の程度が限定的であったことから、頭頸部・食道がんのリスク評価においてゲノム情報が必須の要因であるかは議論の余地がある。

2-2. 発がん高危険度群の把握が可能なバイオマーカーの開発と評価

尿路上皮がんには時間的空間的多発性があり、尿路上皮がん症例の非がん尿路上皮(N)は前がん状態にある

ことから、ヒト組織検体のゲノム網羅的 DNA メチル化解析により、まず N を発がん高危険度群として認識できる指標の確立を目指した。非尿路上皮がん症例の正常尿路上皮(C)26 検体、尿路上皮がん症例のがん組織(T) 46 検体・非がん尿路上皮(N) 47 検体の Infinium アレイ解析を行い、N において C に比して有意に異なり、その変化が T に受け継がれる DNA メチル化の変化を示すプローブ 2751 個を抽出した。これらについて、N を前がん状態として C から区別できる指標の絞り込み、パイロシークエンス法による verification を行っている。

国立がん研究センター中央病院泌尿器科と臨床検査部の協力により、泌尿器科受診患者の尿細胞診用尿の残余を、9 ヶ月間網羅的に収集した。そのうち 546 検体において数十ナノグラム～数マイクログラムの DNA が抽出でき、これらが DNA メチル化診断に必要なバイサルファイト変換・PCR に供し得る品質を有することが確認できた。研究用尿検体収集と同時に行われた尿細胞診ならびに臨床経過から、正常・前がん状態・がんに分けた尿検体は、組織の解析で候補に挙げた指標の評価・絞り込みに有用であると考えられた。

3. バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築

本研究課題における国立がん研究センター倫理審査委員会での審議・承認を得て、東京都大島町在住の 4,665 名（40 歳から 79 歳：平成 27 年 4 月 1 日時点）の対象者抽出作業を大島町役場福祉けんこう課により実施し、役場内での対象者リストの作成を完了した。併せて、大島町での生体試料（血液・便）の取扱い方法（採取法・血清及び血漿の分取方法・保管及び輸送方法）と大腸内視鏡検診についてのマニュアルを作成した。平成 27 年度から 3 年間かけて、生体試料の収集と大腸内視鏡検査および生活習慣に関するアンケート調査を実施し、大腸がんのリスク診断・前がん状態診断ツールの探索的検討を行うが、初年度にあたる平成 27 年度は、647 名の同意取得と血液・便試料の採取が完了した。また、本研究における検討課題について、1) 大腸がんおよび前がん病変のリスクに関連する血漿・血清バイオマーカーの探索、2) 大腸がんおよび前がん病変のリスクに関連する遺伝子多型の探索、3) 大腸がんおよび前がん病変のリスクに関連する便中バイオマーカーの探索、の 3 点に絞り、今後検討を行う予定である。

倫理面への配慮

HERPACC と多目的コホート研究は、それぞれ研究計画書を作成し、調査医療機関や研究機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得て実施している。いずれの研究においても、データは個人識別を行わない連結可能匿名化した状態で扱うことを鉄則とし、個人情報保護と安全管理には厳重に対処している。

多目的コホート研究では、血液サンプルを収集する際に対象者に説明文書を個別配布し、口頭説明を行ったうえで同意を得ている。少なくとも口頭による同意は受けているがすべての地域で文書による同意を得ているわけではない。したがって血液サンプルを利用する場合は、個別に研究計画を作成し倫理審査委員会で承認を得て実施している。HERPACC 研究の参加者に対しては、目的、個人情報の保護、参加拒否による不利益がないこと、いつでも参加を取りやめることが出来ること等を対面による十分な文書説明の上、同意を取得している。コンソーシアム等外部研究への参画を含め、愛知県がんセンターのヒトゲノム倫理審査委員会により承認済みである。

その他、バイオマーカーを用いた発がんリスク診断・前がん状態診断ツールの検証のためのフィールド構築など、新たに研究を実施する際は、ヘルシンキ宣言および関係する指針（「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など）に従い研究計画を作成し、調査医療機関や研究機関の倫理審査委員会の承認を得て実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第 1 年次

(雑誌論文)

・がん研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

1. Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S: JPHC Study Group. Impact of five modifiable lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: results from the JPHC study. *Prev Med.* 2013;57:685-9.

2. Nakagawa T, Hara T, Kawahara T, Ogata Y, Nakanishi H, Komiyama M, Arai E, Kanai Y, Fujimoto H. Prognostic risk

stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy. *J Urol*. 2013;189:1275-1281.

3. Ichikawa K, Fujimori T, Moriya T, Ochiai A, Yoshinaga S, Kushima R, Nagahama R, Ohkura Y, Tanaka S, Ajioka Y, Hirata I, Tanaka M, Hoshihara Y, Kinoshita Y, Sasano H, Iwashita A, Tomita S, Hirota S, Yao T, Fujii S, Matsuda T, Ueno H, Ishikawa Y, Takubo K, Fukushima N, Sugai T, Iwafuchi M, Imura J, Manabe T, Fukayama M. Digestive disease management in Japan: a report on the 6th diagnostic pathology summer fest in 2012. *Digestion*. 2013;88:153-60.

4. Rastogi A, Rao DS, Gupta N, Grisolan SW, Buckles DC, Sidorenko E, Bonino J, Matsuda T, Dekker E, Kaltenbach T, Singh R, Wani S, Sharma P, Olyae MS, Bansal A, East JE. Impact of a computer-based teaching module on characterization of diminutive colon polyps by using narrow-band imaging by non-experts in academic and community practice: a video-based study. *Gastrointest Endosc*. 2013:[Epub ahead of print]

5. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy*. 2013:[Epub ahead of print]

6. Nakajima T, Saito Y, Tanaka S, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisasbe T, Matsuda T, Ishikawa H, Sugihara K. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. *Surg Endosc*. 2013;27:3262-70.

7. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Murakami Y, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology*. 2013;144:551-9.

8. Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Ishihara J, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Shibuya K, Tsugane S. Rice, bread, noodle and cereal intake and colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective Study (JPHC Study). *Br J Cancer*. 2014;110:1316-21.

9. Peters U, Jiao S, Schumacher FR, Hutter CM, Aragaki AK, Baron JA, Berndt SI, Bézieau S, Brenner H, Butterbach K, Caan BJ, Campbell PT, Carlson CS, Casey G, Chan AT, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chen LS, Coetzee GA, Coetzee SG, Conti DV, Curtis KR, Duggan D, Edwards T, Fuchs CS, Gallinger S, Giovannucci EL, Gogarten SM, Gruber SB, Haile RW, Harrison TA, Hayes RB, Henderson BE, Hoffmeister M, Hopper JL, Hudson TJ, Hunter DJ, Jackson RD, Jee SH, Jenkins MA, Jia WH, Kolonel LN, Kooperberg C, Küry S, Lacroix AZ, Laurie CC, Laurie CA, Le Marchand L, Lemire M, Levine D, Lindor NM, Liu Y, Ma J, Makar KW, Matsuo K, Newcomb PA, Potter JD, Prentice RL, Qu C, Rohan T, Rosse SA, Schoen RE, Seminara D, Shrubsole M, Shu XO, Slattery ML, Taverna D, Thibodeau SN, Ulrich CM, White E, Xiang Y, Zanke BW, Zeng YX, Zhang B, Zheng W, Hsu L; Colon Cancer Family Registry and the Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium. *Gastroenterology* 2013;144:799-807.

(学会発表)

1. 新井 恵吏, 坂本 裕美, 尾野 雅哉, 高橋 順子, 宮田 彩香, 藤元 博行, 澁谷 亜矢子, 後藤 政広, 森 泰昌, 山田 哲司, 吉田 輝彦, 金井 弥栄. “CpG アイランドメチル化形質腎細胞がんの多層的オミックス解析” 第73回日本癌学会学術総会、2013年10月4日 (横浜)

2. 田 迎, 新井 恵吏, 後藤 政広, 藤元 博行, 金井 弥栄. “CpG アイランドメチル化形質マーカー遺伝子のDNAメチル化レベルを指標とする腎細胞がんの予後診断法の開発” 第73回日本癌学会学術総会、2013年10月5日 (横浜)

発明の名称 : Methods for assessing risk of hepatocellular carcinoma

発明者 : 金井弥栄、新井恵吏、長塩亮

出願者 : 国立がん研究センター

出願日 : 2013年7月28日 (各国移行)

第2年次

(雑誌論文)

・がん研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

1. Wang H, Burnett T, Kono S, Haiman CA, Iwasaki M, Wilkens LR, Loo LW, Van Den Berg D, Kolonel LN, Henderson BE, Keku TO, Sandler RS, Signorello LB, Blot WJ, Newcomb PA, Pande M, Amos CI, West DW, Bezieau S, Berndt SI, Zanke BW, Hsu L, Lindor NM, Haile RW, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Casey G, Stenzel SL, Schumacher FR, Peters U, Gruber SB, Tsugane S, Stram DO, Le Marchand L: Trans-ethnic genome-wide association study of colorectal cancer identifies a new susceptibility locus in VTI1A. *Nature communications* 2014;5:4613.
2. Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Ishihara J, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Shibuya K, Tsugane S: Rice, bread, noodle and cereal intake and colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective Study (JPHC Study). *Br J Cancer* 2014;110(5):1316-1321.
3. Zhang B, Jia WH, Matsuda K, Kweon SS, Matsuo K, Xiang YB, Shin A, Jee SH, Kim DH, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Zhang Y, Li C, Li B, Guo Y, Ren Z, Ji BT, Pan ZZ, Takahashi A, Shin MH, Matsuda F, Gao YT, Oh JH, Kim S, Ahn YO; Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO), Chan AT, Chang-Claude J, Slattey ML; Colorectal Transdisciplinary (CORECT) Study, Gruber SB, Schumacher FR, Stenzel SL; Colon Cancer Family Registry (CCFR), Casey G, Kim HR, Jeong JY, Park JW, Li HL, Hosono S, Cho SH, Kubo M, Shu XO, Zeng YX, Zheng W. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2014;46(6):533-42.
4. Zhang B, Jia WH, Matsuo K, Shin A, Xiang YB, Matsuda K, Jee SH, Kim DH, Cheah PY, Ren Z, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Ji BT, Pan ZZ, Matsuda F, Gao YT, Oh JH, Ahn YO, Kubo M, Thean LF, Park EJ, Li HL, Park JW, Jo J, Jeong JY, Hosono S, Nakamura Y, Shu XO, Zeng YX, Zheng W. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. *Int J Cancer.* 2014;135(4):948-55.
5. Arai E, Sakamoto H, Ichikawa H, Totsuka H, Chiku S, Gotoh M, Mori T, Nakatani T, Ohnami S, Nakagawa T, Fujimoto H, Wang L, Aburatani H, Yoshida T, Kanai Y. Multilayer-omics analysis of renal cell carcinoma, including the whole exome, methylome and transcriptome. *Int J Cancer.* 2014; 135: 1330-1342.
6. Sato T, Arai E, Kohno T, Takahashi Y, Miyata S, Tsuta K, Watanabe S, Soejima K, Betsuyaku T, Kanai Y. Epigenetic clustering of lung adenocarcinomas based on DNA methylation profiles in adjacent lung tissue: Its correlation with smoking history and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cancer.* 2014; 135: 319-334.
7. Tian Y, Arai E, Gotoh M, Komiyama M, Fujimoto H, Kanai Y. Prognostication of patients with clear cell renal cell carcinomas based on quantification of DNA methylation levels of CpG island methylator phenotype marker genes. *BMC Cancer.* 2014; 14: 772.
8. Uraoka T, Tanaka S, Oka S, Matsuda T, Saito Y, Moriyama T, Higashi R, Matsumoto T. Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study. *Endoscopy* 2014 [Epub ahead of print]
9. Matsuda T, Kawano H, Hisabe T, Ikematsu H, Kobayashi N, Mizuno K, Oka S, Takeuchi Y, Tamai N, Uraoka T, Hewett D, Chiu HM. Current status and future perspectives of endoscopic diagnosis and treatment of diminutive colorectal polyps. *Dig Endosc.* 2014 Suppl 2:104-8.
10. Nakamura F, Saito Y, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T. Potential perioperative advantage of colorectal endoscopic submucosal dissection versus laparoscopy-assisted

colectomy. Surg Endosc. 2014 [Epub ahead of print]

11. Sakamoto T, Matsuda T, Nakajima T, Saito Y, Fujii T. Impact of clinical experience on type V pit pattern analysis using magnifying chromoendoscopy in early colorectal cancer: a cross-sectional interpretation test. BMC Gastroenterol. 2014;14:100.
12. Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo SE, Matsuda T, Imuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. Gut. 2014;63(11):1755-9.
13. Matsuda T, Kawano H, Chiu HM. Screening colonoscopy: What is the most reliable modality for the detection and characterization of colorectal lesions? Dig Endosc. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print]
14. J J Y Sung, S C Ng, F K L Chan, H M Chiu, H S Kim, T Matsuda, S S M Ng, J Y W Lau, S Zheng, S Adler, N Reddy, K G Yeoh, K K F Tsoi, J Y L Ching, E J Kuipers, L Rabeneck, G P Young, R J Steele, D Lieberman, K L Goh. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. Gut. 2015;64:121-32.
15. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Watanabe T, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. J Gastroenterol. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]
16. Oka S, Tamai N, Ikematsu H, Kawamura T, Sawaya M, Takeuchi Y, Uraoka T, Moriyama T, Kawano H, Matsuda T. Improved Visibility of Colorectal Flat Tumors Using Image-Enhanced Endoscopy. Dig Endosc. 2015 Jan 21. [Epub ahead of print]
17. Narukawa T, Hara T, Arai E, Komiyama M, Kawahara T, Kanai Y, Fujimoto H. Tumour multifocality and grade predict intravesical recurrence after nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma without a history of bladder cancer. Jpn J Clin Oncol, 2015; 45: 488-93.
18. Yamanoi K, Arai E, Tian Y, Takahashi Y, Miyata S, Sasaki H, Chiwaki F, Ichikawa H, Sakamoto H, Kushima R, Katai H, Yoshida T, Sakamoto M, Kanai Y. Epigenetic clustering of gastric carcinomas based on DNA methylation profiles at the precancerous stage: its correlation with tumor aggressiveness and patient outcome. Carcinogenesis, 2015; 36: 509-520.

(学会発表)

1. Arai E, Sakamoto H, Ono M, Totsuka H, Takahashi Y, Miyata S, Fujimoto H, Gotoh M, Yamada T, Kanai Y. 'Multilayer omics analyses in CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas' American Association of Cancer Research Annual Meeting 2014. April 8, 2014 (San Diego, California)
2. 新井 恵吏, 坂本 裕美, 尾野 雅哉, 高橋 順子, 宮田 彩香, 藤元 博行, 後藤 政広, 山田 哲司, 吉田 輝彦, 金井 弥栄. "CpG アイランドメチル化形質陽性腎臓明細胞がんの多層的オミックス解析"第 103 回日本病理学会総会、2014 年 4 月 25 日 (広島).
3. 田 迎, 新井 恵吏, 後藤 政広, 藤元 博行, 金井 弥栄. "CpG アイランドメチル化形質陽性腎臓細胞がんの DNA メチル化診断法の開発"第 103 回日本病理学会総会、2014 年 4 月 25 日 (広島).
4. Matsuda T, Fujii T, Sano Y, et al. Japan Polyp Study (UEG Week Top abstracts prize). United European Gastroenterology (UEG) 2014, Vienna.
5. Matsuda T. Characteristics of newly detected advanced neoplasms within 3 years after clean colon, SEED

International Symposium 2014, Spain.

6. Matsuda T, Fujii T, Sano Y, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of adenomatous polyps: Results from the Japan Polyp Study, DDW 2014, USA
7. 松尾恵太郎. “遺伝情報を含めたがん予防研究” 第 85 回日本衛生学会総会、2015 年 3 月 27 日 (和歌山).

第 3 年次

(雑誌論文)

- ・がん研究開発費による成果であることが記載されているもの
1. Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Komori K, Yatabe Y, Shimizu Y, Tanaka H, Matsuo K. A risk prediction model for colorectal cancer using genome-wide association study-identified polymorphisms and established risk factors among Japanese: results from two independent case-control studies. *Eur J Cancer Preve* (in press)
- ・がん研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
1. Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, Sasazuki S, Takachi R, Sakamoto H, Yoshida T, Tsugane S: Dietary heterocyclic amine intake, NAT2 genetic polymorphism and colorectal adenoma risk: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Mar;24(3):613-20.
 2. Schumacher FR, Schmit SL, Jiao S, Edlund CK, Wang H, Zhang B, Hsu L, Huang SC, Fischer CP, Harju JF, Idos GE, Lejbkowitz F, Manion FJ, McDonnell K, McNeil CE, Melas M, Rennert HS, Shi W, Thomas DC, Van Den Berg DJ, Hutter CM, Aragaki AK, Butterbach K, Caan BJ, Carlson CS, Chanock SJ, Curtis KR, Fuchs CS, Gala M, Giocannucci EL, Gogarten SM, Hayes RB, Henderson B, Hunter DJ, Jackson RD, Kolonel LN, Kooperberg C, Kury S, LaCroix A, Laurie CC, Laurie CA, Lemire M, Levine D, Ma J, Makar KW, Qu C, Taverna D, Ulrich CM, Wu K, Kono S, West DW, Berndt SI, Bezieau S, Brenner H, Campbell PT, Chan AT, Chang-Claude J, Coetzee GA, Conti DV, Duggan D, Figueiredo JC, Fortini BK, Gallinger SJ, Gauderman WJ, Giles G, Green R, Haile R, Harrison TA, Hoffmeister M, Hopper JL, Hudson TJ, Jacobs E, Iwasaki M, Jee SH, Jenkins M, Jia WH, Joshi A, Li L, Lindor NM, Matsuo K, Moreno V, Mukherjee B, Newcomb PA, Potter JD, Raskin L, Rennert G, Rosse S, Severi G, Schoen RE, Seminara D, Shu XO, Slattery ML, Tsugane S, White E, Xiang YB, Zanke BW, Zheng W, Le Marchand L, Casey G, Gruber SB, Peters U: Genome-wide association study of colorectal cancer identifies six new susceptibility loci. *Nat Commun*. 2015 Jul 7;6:7138.
 3. Arai E, Gotoh M, Tian Y, Sakamoto H, Ono M, Matsuda A, Takahashi Y, Miyata S, Totsuka H, Chiku S, Komiyama M, Fujimoto H, Matsumoto K, Yamada T, Yoshida T, Kanai Y. Alterations of the spindle checkpoint pathway in clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas. *Int J Cancer*, 2015; 137(11):2589-2606.
 4. Matsuda T, Kawano H, Chiu HM. Screening colonoscopy: What is the most reliable modality for the detection and characterization of colorectal lesions? *Dig Endosc*. 2015;27:Supple1,25-9
 5. Matsuda T, Ono A, Kakugawa Y, Matsumoto M, Saito Y. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45:900-5
 6. Ikematsu H, Matsuda T, Osera S, Imajoh M, Kadota T, Morimoto H, Sakamoto T, Oono Y, Kaneko K, Saito Y.: Usefulness of narrow-band imaging with dual-focus magnification for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Surg Endosc*. 2015;29:844-50
 7. Uraoka T, Tanaka S, Oka S, Matsuda T, Saito Y, Moriyama T, Higashi R, Matsumoto T. Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study. *Endoscopy* 2015;47:444-8
 8. J J Y Sung, S C Ng, F K L Chan, H M Chiu, H S Kim, T Matsuda, S S M Ng, J Y W Lau, S Zheng, S Adler, N

Reddy, K G Yeoh, K K F Tsoi, J Y L Ching, E J Kuipers, L Rabeneck, G P Young, R J Steele, D Lieberman, K L Goh. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut*. 2015;64:121-32.

9. Makazu M, Sakamoto T, So E, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Saito Y. Relationship between indeterminate or positive lateral margin and local recurrence after endoscopic resection of colorectal polyps. *Endosc Int Open*. 2015;3:E252-7
10. Iacopini F, Saito Y, Yamada M, Grossi C, Rigato P, Costamagna G, Gotoda T, Matsuda T, Scozzarro A. Curative endoscopic submucosal dissection of large nonpolypoid superficial neoplasms in ulcerative colitis (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2015;82:734-8
11. Sekiguchi M, Sekine S, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Taniguchi H, Kushima R, Ohe Y, Saito Y. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion. *J Gastroenterol*. 2015 May 5. [Epub ahead of print]
12. Pioche M, Matsumoto M, Takamaru H, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Abe S, Kakugawa Y, Otake Y, Saito Y. Endocuff®-assisted colonoscopy increases polyp detection rate: a simulated randomized study involving an anatomic colorectal model and 32 international endoscopists. *Surg Endosc*. 2015 Apr 11. [Epub ahead of print]
13. Yamada M, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Kuchiba A, Taniguchi H, Sekine S, Kushima R, Ramberan H, Parra-Blanco A, Fujii T, Matsuda T, Saito Y. Investigating endoscopic features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:108-17
14. Sato C, Abe S, Saito Y, So Tsuruki E, Takamaru H, Makazu M, Sato Y, Sasaki H, Tanaka H, Ikezawa N, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Kamiya M, Maeda S, Urano Y. A pilot study of fluorescent imaging of colorectal tumors using a γ -glutamyl-transpeptidase-activatable fluorescent probe. *Digestion*. 2015;91:70-6
15. Oka S, Tamai N, Ikematsu H, Kawamura T, Sawaya M, Takeuchi Y, Uraoka T, Moriyama T, Kawano H, Matsuda T. Improved visibility of colorectal flat tumors using image-enhanced endoscopy. *Dig Endosc*. 2015;27 Suppl 1:35-9
16. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Watanabe T, Sugai T, Sugihara K, Tsuruta O, Hirata I, Hiwatashi N, Saito H, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T; Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol*. 2015;50:252-60
17. Koyanagi YN, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K. Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population. *Eur J Cancer Prev* (in press)

(学会発表)

1. 小柳友理子、伊藤秀美、尾瀬功、細野覚代、田中英夫、松尾恵太郎. ALDH2 遺伝子多型と飲酒歴による頭頸部癌・食道癌リスク予測と累積罹患リスクの算出. 第75回日本癌学会学術総会、2015年10月10日(名古屋)
2. 阿部真紀子、細野覚代、伊藤秀美、尾瀬功、渡邊美貴、田中英夫、松尾恵太郎. 大腸がん発生リスクに対する遺伝子多型の寄与メカニズムの疫学的検討. 第75回日本癌学会学術総会、2015年10月10日(名古屋)
3. Arai E, Tian Y, Gotoh M, Takahashi Y, Ojima H, Kosuge T, Kanai Y. 'Genome-wide DNA methylation analysis in precancerous conditions associated with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection' American Association of

Cancer Research Annual Meeting 2015. April 20 2015 (Philadelphia, Pennsylvania)

4. 新井 恵吏、田 迎、後藤 政広、高橋 順子、尾島 英知、小菅 智男、金井 弥栄. “肝多段階発がん過程におけるエピゲノム異常: ウイルス性肝炎・肝硬変症のゲノム網羅的DNAメチル化解析” 第104回日本病理学会総会、2015年5月2日(名古屋).
5. Matsuda T, et al. Stage and Site Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Large Advanced Adenoma and Cancers – A Prospective Multi-national, Multi-center Study. DDW 2015, Washington
6. Matsuda T, et al. Endoscopic treatment of colorectal neoplasms. MASTERCLASS : Endoscopy in Gastrointestinal Oncology, 2015, Vienna
7. Matsuda T, et al. Assessment of colorectal polyps: Role of virtual and real chromoendoscopy. Portsmouth Advanced Endoscopy Symposium, 2015, Portsmouth

(書籍)

1. 内視鏡医のための大腸ポリープマネジメント～発見・診断・治療からサーベイランスまで: 編集 松田尚久・堀田欣一、日本メディカルセンター

(知的財産権)

発明の名称: 腎細胞癌の予後判定方法

発明者: 金井弥栄、新井恵吏、山田有理子、與谷卓也

出願者: 国立がん研究センター・積水メディカル株式会社

出願日: 2015年3月2日(国内・国際)

出願番号: 特願2015-542099(国内) PCT/JP2015/056108(国際)