

(平成 27 年度研究報告書)

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。

平成 27 年度研究経費

12,600 千円

研究班の組織

第3年次

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
松本美野里	国立がん研究センター・中央病院・内視鏡科・医員	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
関口 正宇	国立がん研究センター・中央病院・内視鏡科・医員	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

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、大腸がんと頭頸部・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、パイロシーケンシング法による **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診を開始し、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。

第3年次

(到達目標)

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
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検証試験において、DNA メチル化異常の評価を行い、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判別できることを証明し、臨床検査としての実用化・普及の根拠を得る。開発中の専用の診断機器を用いて、我々が解析した同じ検体の分析を行い、診断能の比較とそれに基づく機器の改良を経て、実用的な機器を開発し、特許出願を行うことを目標とする。
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
 - ・大腸がんおよび食道がんにおける検討を通して、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、成果として発表する。さらに、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。大腸がん・食道がんのリスクモデルにおいて、遺伝子環境要因交互作用の可能性を踏まえて再度検討する。
 - ・健常者におい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 79 歳、4,665 人を対象とした大腸内視鏡介入型の大腸がん検診をベースとした疫学研究において、対象者のリクルートを開始し、大腸がんの新規バイオマーカー探索のための生体試料収集（採血・採便・採尿）を行う。目標対象者数は 700 人とする。

(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
開発中の小型汎用 DNA メチル化診断機器は国内・国際特許出願に至り、2015 年 3 月にプレスリリースを行った。
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
 - ・大腸がん症例対照研究では遺伝的リスクスコアを含めた予測モデルはそれほど有効ではないことが示された。頭頸部・食道がんに関しては遺伝的リスクスコアを含めた予測モデルが非常に有効なものであることが示された。
 - ・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によるデータから、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。
 - ・多目的コホート研究において、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の予測能の向上について評価したところ、ROC 曲線下面積では有意な改善が見られなかったものの、**Increment Discrimination Index (IDI)** および **Net Reclassification Index (NRI)** で有意な改善が見られた。

- ・ 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が、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・コホート研究ではほぼ同様に再現された。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、改善の程度は限定的であった。
 - ・ 尿路上皮がんの前がん状態診断候補となる、健常者と尿路上皮がん患者の非がん尿路上皮で異なるDNAメチル化状態を示すCpG部位を抽出した。尿検体を用いた診断の実現に向け、尿路上皮がん症例・健常人の尿検体の準備と指標候補のブラッシュアップを進めている。
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
- ①国立がん研究センター倫理審査委員会での承認取得、②東京都大島町在住の4,665名(40歳~79歳)の対象者抽出作業と対象者リストの作成、③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作成、④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に関する検討項目を決定し、調査を開始した。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。

研究成果と考察

第3年次評価時点

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

開発中の小型汎用DNAメチル化診断機器は国内・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。当該機器を用いて肝発がんリスク指標候補のDNAメチル化状態を測定し、パイロシーケンス法とよく相関することを確かめている。肝発がんリスク診断においては、検出すべきDNAメチル化の差は大きくないことが予想され、より高感度の測定法開発が望まれる。小型汎用DNAメチル化診断機器の原理であるHPLC法の溶出バッファの改良を行い、より小さなDNAメチル化の変化が検出可能になった。

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

大腸がんに関しては、愛知県がんセンター病院疫学研究検体(2006-2013)を用い、2001-2005の症例対照研究の結果を検証する研究を行った。リスクモデルは十分な再現性を得ることが出来なかった。この背景には遺伝子多型の選択法などの問題が存在すると考えられる。アジア人ベースのGWAS研究の結果が蓄積されており、それらを加えた新たな遺伝的リスクスコアの構築の可能性を探索中である。

頭頸部食道癌に関しては、愛知県がんセンター病院疫学研究(2001-2005)で作成したモデルが、完全に2006-2013の症例対照研究でも再現されROC解析におけるAUCも0.8以上を得るモデルが構築された。

②コホート研究による大腸がん予測モデルの作成

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)において、先行するGWASにて報告があるSNPsの再現性の確認を行い、予測モデルに投入するSNPsの選択を行った。昨年度にも一度作業を行ったが、その後、新たに複数のGWASが報告されたため再検討した。GWASで同定された43SNPsのうちSNP chipに情報があつた36SNPsを解析対象とし、大腸がんリスクを検討した。有意水準15%を基準に先行研究の結果が再現された12SNPsから、連鎖不平衡が高い領域のSNPsを絞り、最終的に8SNPsを選択した。リスクアレルの個数に対して、per alleleのlog(hazrd ratio)で重み付したgenetic risk score (GRS)を作成し、予測モデルに投入する変数とした。

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。ハザード比の推定は、サンプリング確率の逆数で重み付したCox回帰分析により算出した。モデルのdiscriminationの評価指標として、ROC曲線下面積、Increment Discrimination Index (IDI)、Net Reclassification Index (NRI)を算出した。データ全体を用いて算出した場合と、データを10分割したクロスバリデーションによる評価も実施した。またcalibrationの評価は、予測確率の10分位によって10群に分

類し適合度検定を行った。

データ全体を用いた解析において、GRSを加えたモデルのROC曲線下面積は、基本モデルに比べ改善の傾向は見られたものの統計的に有意な結果ではなかった。一方、IDIおよびNRIについては、GRSを加えたモデルにおいて有意な改善が観察された。クロスバリデーションにおいても、これを支持する結果が得られた。また、calibrationの評価として適合度検定を行ったが、有意にモデルの当てはまりが悪いという結果ではなかった。

これまでの一連の検討により、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によるデータから、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。これを大腸がんのリスク予測モデルに適用したところ、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コホート研究による頭頸部・食道がん予測モデルの作成

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（症例：140名、サブコホート対照：11,724名）において、本研究班の第2年次に愛知県がんセンターの症例・対照研究（症例：630名、非がん対照：1260名）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）と頭頸部・食道がんとの関連を再評価し、コホート研究に基づく頭頸部・食道がんのリスク予測モデルに含めるべき要因の検討を行った。統計解析は、サンプリング割合で重み付けしたCOX比例ハザード回帰モデルを用いて、頭頸部・食道がんのリスク比を推定した。推定するリスク比は、性・年齢（連続変数）・調査地域で調整し、喫煙・飲酒・rs671多型は相互に調整した。追跡開始前のがんに罹患していた302名と、喫煙・飲酒・rs671多型の何れかが欠損値となっていた998名を除外した。

喫煙および飲酒と頭頸部・食道がんとは正に関連していた。ALDH2のrs671多型と頭頸部・食道がんとの間に、統計学的有意な関連は見られなかったが、飲酒との間に統計学的有意な交互作用を持って頭頸部・食道がんに関連していた。

続いて、性・年齢・喫煙・飲酒の4要因で構成した予測モデル（Model 0）を基準とし、ALDH2のrs671多型を追加した予測モデル（Model 1）とALDH2のrs671多型およびrs671多型と飲酒の交互作用項を追加した予測モデル（Model 2）のdiscriminationをROC曲線下面積、Increment Discrimination Index (IDI)、Net Reclassification Index (NRI)を用いて評価した。ROC曲線下面積は、Model 0に比べ、Model 1、Model 2ともに大差が無い様に思われたが、Model 0を基準としたIDIとNRIの評価では、Model 1、Model 2ともに統計学的有意なdiscriminationの改善が見られ、その程度はModel 2で大きかった。

本研究から得られた成果をまとめると、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が、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・コホート研究でほぼ同様に再現された。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

尿路上皮がんの組織検体の収集を継続し、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)29検体・非がん尿路上皮(N)30検体のInfiniumアレイ解析を追加した。前年度に解析した検体と合わせて、C26検体・N47検体・T46検体のメチロームデータから、Welch-T検定でNとCで10%以上の差で有意に異なり、かつYonkheere-Terpstra検定でC、N、Tと段階的に有意に変化するDNAメチル化異常を示すプローブを2751個抽出した。これらのDNAメチル化異常は、前がん状態であるNに存在し、その前がん状態に生じたがんTに受け継がれることから、前がん状態に形成されるDNAメチル化異常であると考えられる。2751個のプローブについてROC解析を行い、Nを前がん状態としてCから区別できる指標を絞り込み、パイロシークエンス法によるverificationを行っている。

過去に9ヶ月間にわたり網羅的に収集しDNA抽出した尿546検体の臨床情報調査を行った。少なくとも前がん状態の尿路由来の検体が251検体あり、同一症例から複数回採取された例が125症例あった。絞り込んだDNAメチル化指標をこれらの尿検体で解析し、前がん状態の尿路由来の検体を診断できることを確かめる。

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）についてのマニュアルを作成した。大島町役場主導で行った事前調査では、本年度約800名の本研究への参加希望が得られた。実際に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診を開始したところ、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。

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、個人情報の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:Suppl 1,25-9
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)