

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子の解析

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)：

研究代表者

森 正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

主たる共同研究者

山本 健 (九州大学生体防御医学研究所 准教授)

藤 博幸 (九州大学生体防御医学研究所 教授)

渡邊 昌彦 (北里大学医学部 教授)

森谷 亘皓 (国立がんセンター中央病院 医長)

島田 安博 (国立がんセンター中央病院 医長)

工藤 進英 (昭和大学横浜市北部病院 教授)

杉原 健一 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)

望月 英隆 (防衛医科大学校 病院長)

楠 正人 (三重大学大学院医学系研究科 教授)

徳留 信寛 ((独)国立健康・栄養研究所 理事長)

山田 一隆 (社団高野会高野病院 院長)

西村 洋治 (埼玉県立がんセンター 医長)

3. 研究実施概要

(1) 研究のねらい

日本人において発生頻度が急増している大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子を明らかにすることで、大腸癌のテーラーメイド医療を具現化し予後改善に寄与することである。

(2) 研究の概要

研究協力9機関の研究体制を確立し、疫学的要因解析のためのアンケートおよび遺伝子多形解析用の血液サンプルを収集した。大腸発癌あるいは癌進展を規定する因子として腫瘍側因子、宿主側因子、環境側因子の3つの局面が考えられるが、各々について多数例を用いて精密な解析を行ってきた。1)腫瘍側因子には LMD (レーザーマイクロディセクション)とマイクロアレイを用いた癌細胞特異的遺伝子発現解析とゲノム遺伝子変異解析(CGH アレイ解析)を、2) 宿主側因子には遺伝子多型解析を、3)環境側因子には生活習慣のアンケートによる疫学的解析を実施した。

(3) 研究進捗状況

これまでに集積しえた標本のうち症例および SNP の質的問題をクリアし臨床病理学的因子等の情報をすべて揃えた症例(全 4902 例:症例群 1917 例、対照群 2985 例)について解析を実施した。1) 全ゲノム相関解析による大腸癌発症関連遺伝子多型の探索を行い、スクリーニングの結果一つの SNP を同定した。また、2) 大腸癌の症例対照研究を行い、大腸発癌と関連する疫学因子を同定、さらに同定した SNP 遺伝子・環境交互作用を明らかにした。また、3) CGH アレイ解析の結果大腸癌症例はゲノム変異を伴う群と伴わない群とに分類され、特に前者は遺伝子発現と有意に相関した。また各臨床病理学的因子と関連する領域および遺伝子群を同定した。さらに、4) 発現アレイの結果をもとに大腸発癌・進展に関する様々なテーマに取り組み成果を得た。

(4) 主な研究成果

1) 全ゲノム相関解析による大腸癌発症関連遺伝子多型の探索: 欧米で既に報告された 8q24 における遺伝子

多型と大腸癌リスクとの関係について、本解析症例においても明らかにした。また、全ゲノム相関解析の結果、新たに同定された 10p14 領域の多型は欧米により既に報告されていた SNP 近傍に局在した。

2) 大腸発癌に関する疫学因子:20 歳時における BMI、高頻度の肉食、糖尿病の既往が危険因子であり、ビタミン剤内服、白内障の既往、大腸 polyp 切除歴が防御因子である。また、8q24 および 10p14 における SNP と全疫学的因子間における遺伝子-疫学交互作用に関しては、肉食-10p14 間に認められ、10p14 にリスクがない者は、肉を沢山食べることが 2.07 倍の危険因子である。また、糖尿病既往者-10p14 あるいは 8q24 間において認められ、糖尿病既往が 10p14 SNP の認められない者に関して 3.13 倍、8q24 SNP の認められない者において 1.67 倍の危険因子である。

3) 大腸癌症例癌細胞より抽出した全ゲノム CGH 解析により、解析した症例は全領域の大規模なゲノム変異を伴う症例群 110 例とほとんどゲノム変異のみられない症例群 40 例の大きく2つのクラスターに別れることが明らかになった。また、前者においてのみ、臨床病理学的因子との関係を調べ、肉眼型、脈管侵襲、リンパ節転移とそれぞれ強い相関を示す領域を明らかにした。また、144 例についてマイクロサテライト不安定性(MSI)を調べたところ、MSI 陽性 9 例はすべてゲノム変異の見られないクラスターに属していた。P53、K-RAS および B-RAF については特にクラスターとの相関は見られなかった。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究では、大腸癌 2000 例、コントロール 3000 例に健康調査アンケート、血液を用いた DNA 多型解析、手術腫瘍を用いた遺伝子発現解析を行い、大腸癌の発生、進展あるいは抗癌剤治療に感受性の因子解析を行って、得られる疫学情報、遺伝子情報により、より優れた治療法の開発を目指した。

目標症例数を収集し、全ゲノム相関解析を行って大腸発癌に関連する SNP を 10p14 に 5 箇所同定した。また、欧米で報告された 8q24 の遺伝子多型と大腸癌リスクとの関係を日本人の症例で明らかにした。大腸癌に罹患しやすい危険因子を遺伝学的、疫学的および両者の交互作用の面から明らかにする解析では、12 の大項目で疫学的因子を解析し、有意差の認められた疫学因子群と遺伝的因子(10p14、8q24)間で遺伝子-環境交互作用を調べた。その結果、日本人ではリスクとなる遺伝子多型を有すること自体が大腸発癌を規定しうること、非リスクアリルの場合は、糖尿病や肉食頻度という疫学因子が重要な因子となることを明らかにした。以上の結果は、これらの SNP や関連遺伝子の機能解明への手がかりを提供する極めて重要な成果である。また、大腸癌症例癌細胞から抽出した全ゲノムの CGH 解析から、これらの症例が大規模なゲノム変異を伴う群と殆どゲノム変異のみられない群の 2 つのクラスターに分かれることを明らかにした。前者の群では、肉眼型、脈管侵襲、リンパ節転移と強い相関を示す領域が明らかになった。大腸発癌・癌進展機構の解明につながる成果である。

これらの研究成果は、132 編の原著論文(及び 384 件の口頭及びポスター発表)として発表されている。大腸癌に対し、患者のゲノム、癌腫のゲノム、患者の生活習慣を中心とした疫学情報、臨床情報を多施設共同研究により集積し、これらを統合解析して得られた成果は、本研究の目標を達成したものと高く評価する。

##### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

日本人の癌の 5 年生存率を 20%向上させることは国家戦略の大きな柱である。本研究では、発生頻度の高い大腸癌の予後の改善を目標とした。また、やや欧米とは異なった特徴的な分布を示す日本の大腸癌について、環境要因と宿主要因を多面的に検討することは、国際的にも注目される重要な研究課題である。本研究では、食物、栄養要因を含めた生活習慣要因と遺伝子多型などの宿主要因の多面的な比較検討を行った。

多施設共同研究により、大腸癌症例 1917 例、対照 2985 例の生活習慣情報と DNA 試料を収集した大規模な研究は、わが国では初めてであり、極めて有用な研究基盤である。また、本研究で行われた環境・遺伝子交互作用の解析結果は大腸発癌の分子メカニズムの解明につながる重要な成果である。今回の研究で得られた膨大なデータは未だ解析が続けられており、また、今回の成果をもとに、数万人の健常者を対象とした遺伝子多型の解析と糖尿病歴の確認後、数年間の経過観察を行う prospective 研究も計画されている。これらの検討の進展と成果にも期待が持たれる。

#### 4-3. 総合的評価

本研究では、多施設共同研究による、大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子の解明を目的とした。大腸癌症例約 2000 例、対照約 3000 例の生活習慣情報と DNA 試料の収集は、多施設共同研究の貴重な成果である。これらの情報と試料を用いて行われた統合的解析の結果は、大腸癌の新しい予防戦略の提言につながるものと期待できる。最終目標の達成には更に時間を要するものと思われるが、患者のゲノム情報、癌腫のゲノム情報、疫学情報および臨床情報の収集を更に継続して、テーラーメイド医療の早期の実現に注力してもらいたい。