

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2004～2009

課題番号：16061101

研究課題名（和文）がんの診断と疫学・化学予防

研究課題名（英文）Diagnosis, Epidemiology, and Chemoprevention of Cancer

研究代表者

中村 祐輔（NAKAMURA YUSUKE）

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70217909

研究成果の概要（和文）：日本人のがんの要因探索とがん予防指針の策定を目指し、日本人の生活習慣と遺伝的素因に対応した新しいがん予防方法を科学的に構築していくための大規模集団を対象とした分子疫学コホート研究を実施するため、共同研究として全国規模の研究組織を構築した。これまでに、9地域での収集作業を開始し、平成 22 年 3 月末時点で、約 48,000 人からの試料を収集した。ヒトゲノム・プロテオミクス研究で得られた成果を基盤に、個々のがんの発生と悪性形質獲得にいたる病態の詳細を解明する研究が継続して実施された。また、遺伝子発現解析や SNP などの遺伝子多型研究を体系的かつ網羅的に実践することによって、個人によって異なるがんの性質や、がんになりやすさの体質を科学的に解明し、個々の患者に至適の予防法や治療法を提供できる研究を推進した。疫学に関しては、科学的根拠に基づいて開発された標準的な研究方法論を用い、作業仮説の実証に適した地域と対象者を選び、系統的、かつ継続的な研究を推進させている。

また、遺伝子多型などゲノム情報を考慮した個々人の発がんリスクを評価する分子疫学研究、特に、日本と文化的・遺伝学的背景を共有する、あるいは異なった特性を有するアジア太平洋諸国における民族疫学研究を進めている。さらに、発がんリスクを示す生体指標を開発するために、がん民族疫学の分野とも連携しながら研究を進め、幅広い臓器について高危険群の発がんメカニズムと代理指標を検討した。

研究成果の概要（英文）：To investigate genetic factors and establish the policy how to prevent cancer, we constructed a large cohort study by participation of multi centers in Japan. By March 31, 2010, we have enrolled nearly 48,000 individuals from nine locations in Japan and have been seeking the genetic factors and environment factors, and also investigating their interactions. In addition, we have performed systematic genomics and proteomics analysis to investigate genes involved in development and progression of cancer. Through the genome-wide expression profile analysis and genome-wide association analysis using SNPs, we identified genes susceptible to cancers and those characterizing individual cancers. Such information can be applied for the establishment of personalized medicine. Furthermore, through molecular epidemiological approaches in which we compared the differences between Japanese population and other Asian populations, we attempted to identify the factors that make differences in the cancer incidence among these countries.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	3,000,000	0	3,000,000
2005年度	1,100,000	0	1,100,000
2006年度	1,600,000	0	1,600,000
2007年度	1,600,000	0	1,600,000
2008年度	1,600,000	0	1,600,000
2009年度	1,300,000	0	1,300,000
総計	10,200,000	0	10,200,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 基礎医学

キーワード： オーダーメイド医療・分子標的・民族疫学・プロテオミクス・化学予防・

SNP

1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノム研究やプロテオミクス研究が急速に進展し、それらの情報を基盤に個々の患者のがんの発生と増殖、浸潤や転移、薬剤耐性などの悪性形質獲得にいたる病態の詳細な把握が可能になりつつある。また、SNPなどの遺伝子多型研究を体系的かつ網羅的に実践することによって、発がんリスクなど、これまで体質と呼ばれてきたものを科学的に解明することも必要である。これらの情報は個々の患者にもっとも適切な予防法や治療法を提供する基盤となるものと期待されている。また、研究成果をナノテクノロジーに代表する新しい技術と積極的に融合することによって、新しいがんの分子診断法の開発、オーダーメイド医療実践への応用、がんの発症前診断技術の確立、さらに、エビデンスに基づくがん化学予防の推進へとつなげることも可能になる。

2. 研究の目的

本研究領域は、がんの予防やオーダーメイド医療の基礎研究から臨床応用につながる研究を包括的に取組み、これらを有機的に連携させることによって、がんの予防を進めると共に、QOLの高いがんの治療の基盤を構築することを目的とするものである。発がんリスクなど体質や個々のがんの個性を科学的に解明し、体質にあった予防やオーダーメイド医療の基礎研究から臨床応用につながる研究を推進する。

3. 研究の方法

研究項目X00：総括班

計画研究の立案並びに評価を行う。また、基礎研究の成果をがんの診断・治療・予防などに役立てるため、領域内、および、領

域間の研究者間の連携をはかる。

研究項目Y00：分子疫学コホート研究支援班

がん遺伝子環境相互作用を検討するために大規模コホート研究をわが国で実施する。コホートは10地域程度を設定する。支援班では共通の問題について対応し、コホート研究に成功した地域に優先的に研究費を配分する。中央事務局で検体の保存および生体指標の測定を行う。

研究項目A01：がんの個性の分子診断

ヒトゲノム・プロテオミクス研究で得られた成果を基盤に、個々のがんの発生と悪性形質獲得にいたる病態の詳細を解明し、発がんリスクなど、これまで体質と呼ばれてきたものを科学的に解明し、新しいがんの分子診断法の開発、オーダーメイド医療実践への応用法、がんの発症前診断技術、がん化学予防に資する情報基盤の構築を目指す。また、ナノテクノロジーに代表される先端科学技術の導入、ならびに新しい技術分野との積極的な連携研究を推進し、実地の臨床に応用可能な個人のがんに最良の治療法を提供するためのがんの個性の分子診断法を確立する。

研究項目A02：オーダーメイド医療への新戦略

遺伝子発現解析やSNPなどの遺伝子多型研究を体系的かつ網羅的に実践することによって、個人によって異なるがんの性質や、がんになりやすさの体質を科学的に解明し、個々の患者に至適の予防法や治療法を提供できる。本研究分野では、ゲノム構造、機能、タンパク情報を併せた包括的生命情報

を基盤にがんの予防やオーダーメイド医療の基礎研究から臨床応用につながるがんの実践的トランスレーショナル研究の展開を視野に入れた研究を推進する。

研究項目 A 0 3 : がんの民族疫学

ヒトがんの発症には種々の生活環境への繰り返し暴露（環境要因）と遺伝的背景による感受性（宿主要因）が重要な役割を果たしている。これらの要因は異なる民族で共通して見られることも、特異的に見られることもありうる。ここでは、日本と文化的・遺伝学的背景を共有する、あるいは異なった特性を有する民族アジア太平洋諸国における民族疫学研究と、日系ブラジル人移民研究により、日本国内で得られない発がん要因に関する新知見を探索検証する。

研究項目 A 0 4 : がんのリスク評価と化学予防

発がんリスクを示す生体指標には、遺伝子多型による遺伝的素因とリスクの変化を反映する代理指標とがある。がん化学予防では、がんの発生をエンドポイントとした長期間にわたる大規模予防介入研究が困難になってきているため、がん発生に代わりうる代理指標の開発が必要である。本分野ではがん発症前の人々のリスクを評価するための生体指標の探索検証を行う。他の分野の研究グループとも連携しながら研究を進め、幅広い臓器について高危険群を特定し、がん化学予防による効果の評価を代理指標の変動により検討を行う。

4. 研究成果

研究項目 Y 0 0 分子疫学コーホート研究の支援に関する研究

日本多施設共同コーホート研究（J-MICC Study）では9施設にて平成22年3月末時点で、約48,000人からの試料を収集した。分担研究者の古野が実施しているコーホート研究（登録数10,000人）はJ-MICC Studyとほぼ同じ生活歴調査と検体収集をしていることから、J-MICC研究と連合し、その検体が名古屋大学に移送された。平成20年度には10地区の検体4,677検体について108の遺伝子多型の測定を実施し平成21年度にその結果と生体指標との関連を解析した。

研究項目 A 0 1 : がんの個性の分子診断

稲澤は、網羅的ゲノム・エピゲノム解析から SMYD2、ITCH などの増幅標的遺伝子や ANGPTL2 などの癌抑制遺伝子、癌抑制性マイクロRNA を同定した。油谷は、遺伝子発現プロファイルとコピー数解析から新規治療標的（ROB01、TLR3）を含む癌関連遺伝子（Sp5、LIN28B、Notum）の同定および症例

層別化を進めた。石岡は、網羅的 p53 変異の機能情報を国際 TP53 変異データベースに統合し、さらに早期乳癌の予後予測法、乳癌および大腸癌関連遺伝子変異の機能評価法を開発した。村上は、細胞接着分子 CADM1/TSLC1 を含む新規がん抑制経路を同定し、肺がん、腎がんなど多くの腫瘍の浸潤、転移に重要な役割を果たすことを明らかにした。瀬戸は、悪性リンパ腫の分子病態を研究し、各病型に特徴的なゲノムコピー異常様式を明らかにするとともに、原因遺伝子 MALT1、TNFAIP3 などを発見した。坂元は、肝細胞がん多段階発がん過程・膵がん神経浸潤モデルに着目した発現解析から CAP2 などの早期がんマーカー、SNGG などの神経浸潤関連分子・予後不良因子を見出した。野口は、乳癌組織を用いた遺伝子発現プロファイルおよび細胞周期プロファイル解析によって、乳癌の予後および化学療法感受性を高精度に診断し得るシステムを作成した。神奈木は、癌に出現する細胞接着能を持つ糖鎖の発現誘導遺伝子を検索して FUT7、UGT1、ST30、SIALIN 等を同定し、それらの癌における転写誘導機構を解明した。岡本は、高精度遺伝子配列検出プローブとその利用法を開発し、がん化に関する遺伝子多型や DNA メチル化を短時間・高精度に検出するシステムを作製した。

研究項目 A 0 2 : オーダーメイド医療への新戦略

高橋は、網羅的発現解析により肺腺癌新分類法や高精度予後予測法を開発し、マイクロRNA（let-7、miR-17-92）や新規転移関連遺伝子 CIM 等の関与を見出した。古川は、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析により同定された、がんに対する分子標的治療薬開発の新規ターゲット分子である SMYD3 や C10orf3 などの機能解析を行った。杉山は、微小残存白血病細胞を検出する WT1mRNA 定量検査を開発し、保険採用された。また、WT1 ペプチドがん免疫療法を開発し、欧米にも広がり、製剤化が進んでいる。戸口田は、肉腫の腫瘍バンクを形成するとともに、紡錘形細胞肉腫の転移に関連する新規蛋白を単離、機能解析を行い、細胞骨格にリンクした分子であることを見出した。中川原は、自作 cDNA ミニチップによる神経芽腫の予後予測法と網羅的ゲノムアレイ解析による新しいリスク分類を開発し、さらに神経芽腫の ALK 遺伝子変異を見出した。堀井は、抗がん剤感受性に関わる遺伝子を特定し、それらのうち AURKA や IGF2 のノックダウンにより、それぞれ Taxane や CDDP の感受性を高められることを見出した。

研究項目 A O 3 : がんの民族疫学

田島は、韓国、中国、愛知県の3か所で大腸・乳がんの環境・宿主要因に関する症例対照研究を実施し、三国における大腸・乳がんの発生リスクに関する環境・宿主相互作用を総合的にまとめるための情報を構築している。徳留は、インドネシアで胃癌罹患率が低いのは、ピロリ菌感染率が低いためであることを示し、タイ、コンケンでの結腸がん発症に、葉酸脱水素酵素が関連していることを示唆した。秋葉は、アジア地域などの肺がん、食道がん、乳がん、HPV DNA の宿主細胞 DNA への組み込みを確認した。HPV 感染と、がん抑制遺伝子発現や放射線との関連を検討した。津金は、日系ブラジル人を対象とした乳がんの症例対照研究にて、イソフラボン摂取によるリスク低下を観察し、さらにエストロゲン受容体 β 遺伝子多型との間に相互作用を示唆する結果を得た。

研究項目 A O 4 : がんのリスク評価と化学予防

浜島は、血清 p53 抗体値に関連する遺伝子多型を一般日本人住民において探索し、IL-8 の-251AA 型で抗体値が高い者が多いことを見出した。湯浅は、胃癌においてカルシウムチャンネル遺伝子 CACNA2D3 のメチル化頻度は高く、予後因子となりうることを示した。山口は JSPFAD プロジェクトを継続して行い、末梢血リンパ球中の HTLV-1 ウイルス量の多いキャリアから ATL が発症していることを見出した。赤座は、エコー産生能獲得を指標とした大豆イソフラボン製剤投与と二重盲検試験を継続し、エコー産生者の糞便培養により、ダイゼイン-エコー変換能を有するグラム陽性桿菌 (NATTS 株) を単離した。森脇は、レチノイド核内受容体 RXR のリン酸化修飾がヒト肝発癌に及ぼす影響を明らかにし、リン酸化 RXR を標的とする非環式レチノイドを用いた肝発癌化学予防の有効性を示した。新津は、大腸の ACF を標的とした NSAIDs、COX-2 阻害剤の二重盲検試験を継続すると共に、潰瘍性大腸炎患者の ACF の遺伝子解析を行ない、ACF が dysplasia-carcinoma sequence の前病変であることを明らかにした。平成 20 年度から加わった田原は、がん患者におけるテロメア G-tail 長が有意に短いことを示し、テロメア末端構造の不安定化とがんリスクとの関係を明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

①K. Tamura, A. Makino, F. Hullin-Masuda, T. Kobayashi, M. Furihata, S. Chung, S. Ashida, T. Miki, T. Fujioka, T. Shuin, Y. Nakamura, and H. Nakagawa: Novel lipogenic enzyme ELOVL7 involves in prostate cancer growth through saturated long-chain fatty acid metabolism. *Cancer Research*, 69:8133-8140, 2009

②T. Ueki, J.-H. Park, T. Nishidate, K. Kijima, K. Hirata, Y. Nakamura, and T. Katagiri: Ubiquitination and downregulation of BRCA1 by ubiquitin-conjugating enzyme E2T overexpression in human breast cancer cells. *Cancer Research*, 69:8752-8760, 2009

③A. Takano, N. Ishikawa, R. Nishino, K. Masuda, W. Yasui, K. Inai, H. Nishimura, H. Ito, H. Nakayama, Y. Miyagi, E. Tsuchiya, N. Kohno, Y. Nakamura, and Y. Daigo: Identification of Nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. *Cancer Research*, 69:6694-6703, 2009

④Y. Kamatani, S. Wattanapokayakit, H. Ochi, T. Kawaguchi, A. Takahashi, N. Hosono, M. Kubo, T. Tsunoda, N. Kamatani, H. Kumada, A. Puseenam, T. Sura, Y. Daigo, K. Chayama, W. Chantratita, Y. Nakamura, and K. Matsuda: A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nature Genetics*, 41:591-595, 2009

⑤M. Hosokawa, K. Kashiwaya, M. Furihara, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, Y. Shinomura, K. Imai, Y. Nakamura, and H. Nakagawa: Overexpression of cysteine proteinase inhibitor cystatin 6 promotes pancreatic cancer growth. *Cancer Science*, 99:1626-1632, 2008

⑥C. Fukukawa, H. Hanaoka, S. Nagayama, T. Tsunoda, J. Toguchida, K. Endo, Y. Nakamura, and T. Katagiri: Radioimmunotherapy of human synovial sarcoma using a monoclonal antibody against FZD10. *Cancer Science*, 99:432-440, 2008

⑦A. Shimo, C. Tanikawa, T. Nishidate, K. Matsuda, M.-L. Lin, J.-H. Park, T. Ohta, K. Hirata, M. Fukuda, Y. Nakamura, and T. Katagiri: Involvement of KIF2C/MCAK overexpression in mammary carcinogenesis. *Cancer Science*, 99:62-70, 2008

⑧M. Kanehira, T. Katagiri, A. Shimo, R. Takata, T. Shuin, T. Miki, T. Fujioka,

and Y. Nakamura: Oncogenic role of MPHOSPH1, a cancer-testis antigen specific to human bladder cancer. *Cancer Research*, 67:3276-3285, 2007

⑨T. Yamabuki, A. Takano, S. Hayama, N. Ishikawa, T. Kato, M. Miyamoto, T. Ito, H. Ito, Y. Miyagi, H. Nakayama, M. Fujita, M. Hosokawa, E. Tsuchiya, N. Kohno, S. Kondo, Y. Nakamura, and Y. Daigo: Dikkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Research*, 67:2517-2525, 2007

⑩N. Ishikawa, A. Takano, W. Yasui, K. Inai, H. Nishimura, H. Ito, Y. Miyagi, H. Nakayama, M. Fujita, M. Hosokawa, E. Tsuchiya, N. Kohno, Y. Nakamura, and Y. Daigo: Cancer-testis antigen lymphocyte antigen 6 complex locus K is a serologic biomarker and a therapeutic target for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Research*, 67:11601-11611, 2007

⑪J. -H. Park, M. -l. Lin, T. Nishidate, Y. Nakamura, and T. Katagiri: PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase, a putative cancer/testis antigen with an oncogenic activity in breast cancer. *Cancer Research*, 66:9186-9195, 2006

⑫R. Hamamoto, F. P. Silva, M. Tsuge, T. Nishidate, T. Katagiri, Y. Nakamura and Y. Furukawa: Enhanced SMYD3 expression is essential for the growth of breast cancer cells. *Cancer Science*, 97:113-118, 2006

⑬M. Tsuge, R. Hamamoto, F. P. Silva, Y. Ohnishi, K. Chayama, N. Kamatani, Y. Furukawa, and Y. Nakamura: A variable number of tandem repeats polymorphism in an E2F-1 binding element in the 5' flanking region of SMYD3 is a risk factor for human cancers. *Nature Genetics*, 37:1104-1107, 2005

⑭C. Furukawa, Y. Daigo, N. Ishikawa, T. Kato, T. Ito, E. Tsuchiya, S. Sone, and Y. Nakamura: Plakophilin 3 oncogene as prognostic marker and therapeutic target for lung cancer. *Cancer Research*, 65:7102-7110, 2005

[学会発表] (計 5 件)

①2010年2月5日 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. Waikoloa, Hawaii, USA “From cancer genomics to cancer treatment” 中村祐輔

②2008年10月30日 第67回日本癌学会学術総会・第46回日本癌治療学会合同企画名古屋国際会議場 「がんゲノム研究からトランスレーショナルリサーチへ」 中村祐輔

③2007年10月4日 第66回日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜 「がんゲノム研究からがん分子標的治療薬開発に向けて」 中村祐輔

④2006年9月29日 第65回日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜 “From cancer genomics to cancer clinic” 中村祐輔

⑤2005年9月14日 第64回日本癌学会学術総会 北海道厚生年金会館 特別講演 「個別化治療の現状と展望」 中村祐輔

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 祐輔 (NAKAMURA YUSUKE)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 70217909

(2) 研究分担者 無

(3) 連携研究者

(H20年度より。19年度まで全員分担者)

稲澤 譲治 (INAZAWA JOHJI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号: 30193551

浜島 信之 (HAMAJIMA NOBUYUKI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30172969

油谷 浩幸 (ABURATANI HIROYUKI)
東京大学・先端科学技術研究センター・教授
研究者番号：10202657

上田 龍三 (UEDA RYUZO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20142169

高橋 隆 (TAKAHASHI TAKASHI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50231395

田島 和雄 (TAJIMA KAZUO)
愛知県がんセンター・研究所・所長
研究者番号：30150212

津金 昌一郎 (TSUGANE SHOICHIRO)
国立がん研究センター・予防研究部・部長
研究者番号：40179982

宮園 浩平 (MIYAZONO KOHEI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90209908