

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」  
平成16年度採択研究代表者

森 正樹

(九州大学 生体防御医学研究所 教授)

## 「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」

### 1. 研究実施の概要

日本人の癌の生存率向上は重要な課題である。本研究の目的は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、もって予後改善に寄与することである。解析は腫瘍側因子、宿主側因子、環境側因子の3面から多数例を用いて精密に行うことが、本研究の特徴である。腫瘍側因子にはmicrodissection, cDNAmicroarrayを用いた遺伝子発現解析と遺伝子変異解析を、宿主側因子には遺伝子多型解析を、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用いる。具体的には次の3つの柱を構築する：①大腸癌発生に関する疫学的要因、遺伝子多型の解明を患者2000例、対照3000例で行う。②大腸癌の予後を左右する肝転移とリンパ節転移に関わる腫瘍側因子の解析を500例で、宿主側因子の解析を1000例で行う。さらに③抗癌剤の感受性に関わる因子の解析のために、腫瘍側、宿主側および環境側因子の解析を400例で行う。

本研究遂行のためには、日本最高レベルの診療技術を有し、診療レベルに偏りのない施設の協力が不可欠であるため、最高レベルの患者資料を提供できる7施設を選抜した。本研究で得られる結果は大腸癌のテーラーメイド医療のエビデンス（基盤情報）になる。

本研究は①臨床研究に関する倫理指針、②疫学研究に関する倫理指針、③ヒトゲノム・遺伝子解析に関する指針に準拠し、その根幹であるヘルシンキ宣言を尊重し、厳正かつ科学的に行う。本研究は多施設共同研究であり、それぞれの機関の倫理委員会の認可・管理のもとで研究を進める。

初年度平成16年には研究協力7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平成17年3月時点で250例収集した。腫瘍側の因子解析のためのアンケートおよび腫瘍サンプルは50例収集した。多形解析対象遺伝子を約400選択し、そのうち100遺伝子については実際に平均3箇所解析対象多形部位を決定しPCRプライマー等々を設計合成した。現時点でのサンプル収集スピードでは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については平成17年度中には1000例収集可能である。またサンプルが500例

に達した時点で、タックマンPCR法による多形解析をスタートさせる予定である。また腫瘍サンプルについてもLMD法による腫瘍細胞のみの回収法の確立、DNA、RNAの高効率回収法、高精度の核酸品質検定等々が可能となり、マイクロアレイ発現解析、アレイCGH法によるゲノム解析を行っている。

## 2. 研究実施体制

### ○ 九州大学生体防御医学研究所 細胞機能制御学部門グループ (森 正樹)

#### ○ 研究実施項目と概要

##### ・ 研究実施項目

1. 大腸癌DNA・RNA標本の蒐集・データベース作成
2. 大腸癌患者におけるSNPs解析
3. 大腸癌患者におけるDNAマイクロアレイ法による発現プロファイル・データベース作成

##### ・ 概要

1. 当研究所を含めた各施設からのDNA・RNAサンプル蒐集と臨床病理学的データベース構築
2. データ管理およびセキュリティ・チェック
3. SNPs、遺伝子変異および発現プロファイルの統合的解析とデータベース化

### ○ 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門グループ (山本 健)

#### ○ 研究実施項目と概要

##### ・ 研究実施項目

1. 大腸がん患者、検診被検者検体を対象とした候補遺伝子SNP解析とデータベース構築
2. 新しい診断用SNP解析システムの開発

##### ・ 概要

1. 候補遺伝子におけるcSNPあるいは遺伝子領域内のマーカーSNPをタイピングし、統計遺伝学解析を行って、日本人において、大腸がん発症・進展・抗がん剤感受性を規定する遺伝子多型を同定し、これらをデータベース化する。
2. 上記大腸がん関連遺伝子多型を同定した後に、これらを集中的に高効率でタイピングするシステムを、ビーズアレイなどの技術を用いて確立させる。

### ○ 北里大学外科グループ (渡邊 昌彦)

#### ○ 研究実施項目と概要

##### ・ 研究実施項目

1. 日本人SNPsデータベースの作成
2. 大腸癌患者におけるSNPs解析

##### ・ 概要

1. 大腸癌の治療及び患者サンプル蒐集
2. 臨床病理学的事項のデータベース化
3. 過去に抗癌剤治療を受けた患者のデータベース化と治療効果判定

○ 国立がんセンター中央病院外科グループ (森谷 宜皓)

○ 研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
  1. 日本人SNPsデータベースの作成
  2. 大腸癌患者におけるSNPs解析
- ・ 概要
  1. 大腸癌の治療及び患者サンプル蒐集
  2. 臨床病理学的事項のデータベース化
  3. 過去に抗癌剤治療を受けた患者のデータベース化と治療効果判定

○ 昭和大学横浜市北部病院消化器センターグループ (工藤 進英)

○ 研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
  1. 大腸癌検診被検者によるSNPsデータベースの作成
  2. 大腸癌患者におけるSNPs解析
- ・ 概要
  1. 大腸癌検診被検者サンプル蒐集および生活習慣アンケート実施
  2. 大腸癌の治療及び患者サンプル蒐集生活習慣アンケート実施
  3. 臨床病理学的事項のデータベース化
  4. 過去に抗癌剤治療を受けた患者のデータベース化と治療効果判定

○ 東京医科歯科大学外科グループ (杉原健一)

○ 研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
  1. 大腸癌検診被検者によるSNPsデータベースの作成
  2. 大腸癌患者におけるSNPs解析
- ・ 概要
  1. 大腸癌検診被検者サンプル蒐集および生活習慣アンケート実施
  2. 大腸癌の治療及び患者サンプル蒐集生活習慣アンケート実施
  3. 臨床病理学的事項のデータベース化
  4. 過去に抗癌剤治療を受けた患者のデータベース化と治療効果判定

○ 防衛医科大学第1外科グループ (望月英隆)

○ 研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
  1. 大腸癌検診被検者によるSNPsデータベースの作成
  2. 大腸癌患者におけるSNPs解析
- ・ 概要
  1. 大腸癌検診被検者サンプル蒐集および生活習慣アンケート実施
  2. 大腸癌の治療及び患者サンプル蒐集生活習慣アンケート実施
  3. 臨床病理学的事項のデータベース化
  4. 過去に抗癌剤治療を受けた患者のデータベース化と治療効果判定

○ 三重大学第2外科グループ (楠 正人)

○ 研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
  1. 大腸癌検診被検者によるSNPsデータベースの作成
  2. 大腸癌患者におけるSNPs解析
- ・ 概要
  1. 大腸癌の治療及び患者サンプル蒐集生活習慣アンケート実施
  2. 臨床病理学的事項のデータベース化
  3. 過去に抗癌剤治療を受けた患者のデータベース化と治療効果判定

○ 名古屋市立大学大学院医学研究科予防・社会医学専攻健康科学・環境生態学講座健康増進・予防医学分野グループ (徳留信寛)

○ 研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目  
健康調査表の作成・疫学的解析・統計解析
- ・ 概要
  1. 大腸癌発症に関与する生活習慣についての疫学的健康調査
  2. 調査表・遺伝子データベースの統合的管理
  3. 疫学データ・遺伝子データの統合的統計解析

3. 主な研究成果の発表

(1) 論文発表

- Utsunomiya, T., Ogawa, K., Yoshinaga, K., Ohta, M., Yamashita, K., Mimori, K., Inoue, H., Ezaki, T., Yoshikawa, Y., and Mori, M. Clinicopathologic and prognostic values of apolipoprotein D alterations in hepatocellular carcinoma. Int J Cancer, 2005.
- Ohta, M., Tanaka, F., Yamaguchi, H., Sadanaga, N., Inoue, H., and Mori, M.

The high expression of Fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients. *Int J Oncol*, *26*: 41-47, 2005.

- Ogawa, K., Utsunomiya, T., Mimori, K., Tanaka, F., Inoue, H., Nagahara, H., Murayama, S., and Mori, M. Clinical significance of human kallikrein gene 6 messenger RNA expression in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, *11*: 2889-2893, 2005.
- Nishida, K., Mine, S., Utsunomiya, T., Inoue, H., Okamoto, M., Udagawa, H., Hanai, T., and Mori, M. Global analysis of altered gene expressions during the process of esophageal squamous cell carcinogenesis in the rat: a study combined with a laser microdissection and a cDNA microarray. *Cancer Res*, *65*: 401-409, 2005.
- Nagahara, H., Mimori, K., Ohta, M., Utsunomiya, T., Inoue, H., Barnard, G. F., Ohira, M., Hirakawa, K., and Mori, M. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res*, *11*: 1368-1371, 2005.
- Mimori, K., Ogawa, K., Okamoto, M., Sudo, T., Inoue, H., and Mori, M. Clinical significance of enhancer of zeste homolog 2 expression in colorectal cancer cases. *Eur J Surg Oncol*, *31*: 376-380, 2005.
- Masuda, T. A., Kataoka, A., Ohno, S., Murakami, S., Mimori, K., Utsunomiya, T., Inoue, H., Tsutsui, S., Kinoshita, J., Masuda, N., Moriyama, N., and Mori, M. Detection of occult cancer cells in peripheral blood and bone marrow by quantitative RT-PCR assay for cytokeratin-7 in breast cancer patients. *Int J Oncol*, *26*: 721-730, 2005.
- Yoshinaga, K., Inoue, H., Utsunomiya, T., Sonoda, H., Masuda, T., Mimori, K., Tanaka, Y., and Mori, M. N-cadherin is regulated by activin A and associated with tumor aggressiveness in esophageal carcinoma. *Clin Cancer Res*, *10*: 5702-5707, 2004.
- Yamashita, K., Tanaka, Y., Mimori, K., Inoue, H., and Mori, M. Differential expression of MMP and uPA systems and prognostic relevance of their expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, *110*: 201-207, 2004.
- Yamaguchi, H., Tanaka, F., Ohta, M., Inoue, H., and Mori, M. Identification of HLA-A24-restricted CTL epitope from cancer-testis antigen, NY-ESO-1, and induction of a specific antitumor immune response. *Clin Cancer Res*, *10*: 890-896, 2004.
- Utsunomiya, T., Okamoto, M., Hashimoto, M., Yoshinaga, K., Shiraishi, T., Tanaka, F., Mimori, K., Inoue, H., Watanabe, G., Barnard, G. F., and Mori,

- M. A gene-expression signature can quantify the degree of hepatic fibrosis in the rat. *J Hepatol*, *41*: 399-406, 2004.
- Utsunomiya, T., Inoue, H., Tanaka, F., Yamaguchi, H., Ohta, M., Okamoto, M., Mimori, K., and Mori, M. Expression of cancer-testis antigen (CTA) genes in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, *11*: 934-940, 2004.
  - Taura, K., Naito, E., Ishii, Y., Mori, M. A., Oguri, K., and Yamada, H. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) inhibitor alpha-naphthoflavone interferes with UDP-glucuronosyltransferase (UGT) activity in intact but not in permeabilized hepatic microsomes from 3-methylcholanthrene-treated rats: possible involvement of UGT-P450 interactions. *Biol Pharm Bull*, *27*: 56-60, 2004.
  - Sagara, Y., Mimori, K., Yoshinaga, K., Tanaka, F., Nishida, K., Ohno, S., Inoue, H., and Mori, M. Clinical significance of Caveolin-1, Caveolin-2 and HER2/neu mRNA expression in human breast cancer. *Br J Cancer*, *91*: 959-965, 2004.
  - Ogawa, K., Utsunomiya, T., Mimori, K., Tanaka, Y., Tanaka, F., Inoue, H., Murayama, S., and Mori, M. Clinical significance of elongation factor-1 delta mRNA expression in oesophageal carcinoma. *Br J Cancer*, *91*: 282-286, 2004.
  - Mimori, K., Tanaka, Y., Yoshinaga, K., Masuda, T., Yamashita, K., Okamoto, M., Inoue, H., and Mori, M. Clinical significance of the overexpression of the candidate oncogene CYP24 in esophageal cancer. *Ann Oncol*, *15*: 236-241, 2004.
  - Mimori, K., Ueo, H., Kuroki, T., Shiraishi, T., Creer, S., Taylor, S., Ishii, H., and Mori, M. Prediction of 5'-deoxy-5-fluorouridine sensitivity in colorectal cancer cases by thymidine phosphorylase activity and preliminary identification of susceptibility related genes. *Oncol Rep*, *12*: 19-23, 2004.
  - Mimori, K., Yamashita, K., Ohta, M., Yoshinaga, K., Ishikawa, K., Ishii, H., Utsunomiya, T., Barnard, G. F., Inoue, H., and Mori, M. Coexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and epidermal growth factor (EGF) receptor in colorectal cancer: an EGF receptor tyrosine kinase inhibitor is effective against MMP-7-expressing cancer cells. *Clin Cancer Res*, *10*: 8243-8249, 2004.
  - Haraguchi, N., Inoue, H., Mimori, K., Tanaka, F., Utsunomiya, T., Yoshikawa, K., and Mori, M. Analysis of gastric cancer with cDNA microarray. *Cancer Chemother Pharmacol*, *54 Suppl 1*: S21-24, 2004.