

者に対し、生活習慣や代替療法使用の有無が乳がん予防・予後に与える影響を調べる大規模コホート研究を行うことを計画しているため、本分担研究では、将来の大規模コホート研究で曝露評価として用いることのできる質問票の開発および実現可能性を見るパイロット研究を行う。このパイロット研究によって、日本における代替療法使用の実態が明らかになるとともに、将来のコホート研究によってがん患者がほしい代替療法についての情報をシステムティックに提供することができるようになる。

## B. 研究方法

NCIにおいて共同研究を行い(2003年7月～2004年12月)、extramural divisionのひとつである Division of Cancer Prevention による国家的ながん化学予防薬開発のサポートについて調べる。当該 division の担当者数人をインタビューするとともに、solicitation や protocol review の会議に出席することによって、化学予防薬開発の戦略、方法、実施について調べる。さらに、国内外の多施設共同がん治療臨床試験グループのシステムを調べることによって、がん予防法開発のシステムについて応用できるかを調べる。

生活習慣や代替療法使用のがん予防や再発に対するを調べる研究を行うために、過去に行われた生活習慣の疫学研究や代替療法の調査研究を下に、このコホート研究で用いる生活習慣に関する質問票と代替療法に関する質問票を開発する。また、乳がん患者を対象としてこれらの生活習慣質問票と代替療法質問票の実施可能性を調べるパイロット研究を実施する。

### (倫理面への配慮)

パイロット研究は国立がんセンターの施設倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言ならびに疫学研究の倫理指針に沿って行う。

## C. 研究結果

NCIには大きく分けて intramural division と extramural division がある。ともに臨床、基礎、疫学部門があるが、わが国に存在しないのが extramural division である。NCI 全体の研究費のうち、9割が NCI 以外で行われるがん研究に投下され、それを仕切っているのが extramural division である。研究費は基本的に peer review で採択が決められるので、extramural division は研究費の採択を決定する部門ではなく、各研究機関による研究の進捗管理と進捗の手助け、そしてがん研究の方向付けをする部門である。本報告では extramural division の一つの division of Cancer Prevention (以下 DCP)による化学予防薬開発を紹介する。

まず背景として、日本と大きく異なることは予防薬が健康保険で認められることである。これによって製薬会社に新規予防薬を開発する incentive が生じる(しかし現実には治療薬に比べて製薬会社の incentive はかなり低い)。これを反映して、化学予防薬の開発も DCTD (Division of Cancer Treatment and Diagnosis)で行われている治療薬の開発と同じ仕組みが用いられている。DCPのうち、Chemopreventive Agent Development Research Group が preclinical の開発を担当し、臨床早期開発を Organ Systems Group、後期開発を Community Clinical Oncology Program (CCOP)が担当し、各大学や研究機関、大小の製薬会社、あるいは NCI 自体で考案された予防薬の候補薬剤のその後の開発を援助する。まず、これら候補薬剤に対してまず Preclinical に毒性や in vivo や vitro での効果を調べることになるが、自分ですべてを調べる能力がないところに対しては NCI が代わりに調べてくれる。次にこの中から人間でも効果がありそうなものについて臨床開発を行うわけであるが、これら候補薬剤に対して DCP が研究課題の公募(solicitation)が行う。このシステムは最

近始まったばかりで、これまでの DCP 側から決め打ちで計画を立て募集する方式からよりより緩い形(研究者に計画自体を求める形)で募集を行うようになった。ただし本当の意味での公募ではなく、予防研究に興味と実績のある米国の 6 施設の Consortia に対して、候補薬剤と大まかな臓器を決めて募集を行う方式をとっている。各薬剤に対して数個程度のアイデア(LOI, letter of Intent)の応募があり、これらに対して、「科学的な情報と研究デザイン」「組織、施設、これまでの経験」「登録能力」「予算はあるか」などの面から評価を行う。よい評価を得た LOI にはプロトコールを書く権利が与えられるが、プロトコール作成の段階で reject されることもある。プロトコールが認められれば実際に研究を行うことができる。ここまでが臨床早期開発である。

NCI におけるすべての臨床開発は IND (Investigational New Drug、FDA に対する新薬利用申請)のもとで行われる。IND により、FDA に対して様々な手続きと報告義務が生じ、それを満たすことによって研究の質が保たれるということになる。IND に必要な面倒な手続きは全て NCI がやってくれる。ただし、予防薬の臨床開発は、必ずしも抗がん剤の開発と同じようには進まない。抗がん剤の場合は、かなりの毒性が予測され、腫瘍縮小効果というある程度信頼できる効果の surrogate endpoint (代替指標)があるのに対し、予防薬の場合には、毒性はかなり低い場合が多いものの、罹患の surrogate endpoint となるよい指標や biomarker がないからである。したがって、予防薬に対しては phase I で毒性、phase II で腫瘍縮小効果、phase III で生存を endpoint として RCT を行う、という抗がん剤の典型的なデザインを取ることができない場合が多い。その代わりに、早期開発では毒性に加えて feasibility を調べたり、biomarker を探索したり、妥当性を確認したりすることが必要となる。後期開発でも、罹患を endpoint とした大規模 RCT を組む前に、プラセボや concurrent control を対象とし、biomarker を endpoint とした小規模 RCT を組む場合もある。臨床開発の補助として、LOI の solicitation や protocol の審査を行うだけでなく、薬剤の作成(一部)、貯蔵、shipping、RCT では blinding などを行う(IND なので GMP 対応)。しかし、治療薬に比べより大規模でお金もかかり、対象者をリクルートするのも難しいため、実際に罹患やその surrogate を endpoint とした RCT が行われることはそれほど多くない。これは、年間数百の IND 薬があり、数十の phase III が行われる治療の世界とは大きな違いである。臨床後期開発は数が少ないことと一つ一つが大規模であることから治療分野ほどシステマティックになっていないようで議会の要請とともに計画が進められることもあるようである。

DCP では、早期開発の結果を受けて効果がありそうだったものを臨床後期開発につなげるが、これは Community Clinical Oncology Program (CCOP)が担当する。CCOP は、CCOP と呼ばれる地域の医師や病院が NCI sponsored の臨床試験や予防試験へ対象者をエントリーすること、Research base と呼ばれる多施設共同研究グループや各地のがんセンターが予防研究を計画・実施することをサポートするための grant であり、DCP 内にそれを管理する部門がある。

現在、地域の病院か病院組織で構成された 50 の CCOP と 11 の minority-based CCOP があり、NCI の臨床試験や予防研究に対象者を登録することで grant をもらっている。CCOP 施設は臨床試験、予防試験にそれぞれ年間 50 例以上登録しなければならないが、それを満たすと約 \$1900/例の grant がもらえるため、それを用いて臨床試験や予防研究専属の Nurse、administrative worker の給料などを賄う。CCOP は、多施設共同試験グループや NCI が audit や教育を受け、疾患別グループの会議に参加することにより、治療や data management の質を保つ。CCOP はこれまでに NCI 治療試験に 10 万人、予防試験に 9 万人を登録しており、これらに大きな貢献を行っている。さらには、臨床試験や予防試験に地域の病院組織が参加することによって標準治療や予防の最新情報を学ぶという教育的な側面もあり、これがかなり重要な意味を持つ。

国内外の小規模、大規模がん治療臨床試験グループの実態について調査した。その結果、臨床試験には、研究者グループ、データセンター、独立して研究をモニターする委員会機能が必要であることがわかった。研究者グループと独立委員会は研究者で構成することができるため、デ

ータセンターを自前で持つか委託する必要がある、いずれにしても試験あたりデータマネジメント費用として数百万円(同時に行う試験の数によって変動する)が必要となることが判明した。研究者グループ、データセンター、独立委員会のどの部分が担ってもよいが、研究を円滑に進めるには3つの部門間を調整する事務局機能が重要であることもわかった。事務局は臨床試験について通暁している必要がある、ここの部分がしっかりしていないと業務委託も円滑に行かないことが判明した。

生活習慣や代替療法使用のがん予防や再発に対するを調べる研究を行うために、過去に行われた生活習慣の疫学研究や代替療法の調査研究を下に、このコホート研究で用いる生活習慣に関する質問票と代替療法に関する質問票を開発した。乳がん患者を対象としてこれらの生活習慣質問票と代替療法質問票の実施可能性を調べる研究が、国立がんセンター施設倫理委員会に承認され、現在調査実施中である。

#### D. 考察

NCIの予防薬開発は、個々の研究者が自分たちですべてを担わなければならない日本とは大きな差がある。予算の額や国の事情も異なるため、同じことをする必要はないが、新規候補薬剤から臨床開発まで組織的にサポートを行うという考え方は参考になる。わが国のがん治療開発システムは米国に20-30年遅れているといわれるが、がん治療を世に広め、予防研究を実施するための組織であるCCOPが米国にできたのが1986年であることを考えると、組織的な予防薬開発プロセスとCCOPに対応するNetworkを作る具体的なアクションを早急に取り始めないと予防開発システムの遅れは治療開発システムの差以上のものになってしまうだろう。

がん予防の臨床試験は治療の臨床試験を行うよりもより大きなサンプルサイズを必要とするため、しっかりした組織が必要となるが、組織の形態についてはがん治療の臨床試験組織と同様な形態で運営できるといえる。予防研究のほうが治療研究よりもエンドポイント把握が困難になる、対象者のコンプライアンスを維持するのが難しい、サンプルサイズが大きくなるなどの問題があり、世界的に見ても成功例はなかなかないといえる。

代替療法の質問票の開発は、これらについてのがん予防情報の正確な解釈を支援するための科学的評価に必要な調査項目の設定につながるといえる。また、この研究結果から乳がん患者における生活習慣と代替療法使用の有無の現状、対象者の得たい情報についても知ることができる。

#### E. 結論

治療開発、予防薬開発の先進国である米国の方法を学ぶことによって、わが国において必要なシステムの案を考察できる。本邦は予防薬剤は保険適応にならないが、米国では保険適応となる可能性がある、それに関連して、規制当局の認可の方法が異なる、など違いがある。今後は両国の違いを考慮に入れ、本邦にあてはまるようないくつかのモデルを提案する予定である。

がん予防薬開発においても、治療薬開発と同様な臨床試験組織を作ることによって、臨床試験を行うことができる。しかし、サンプルサイズの増大、エンドポイントの把握、対象者のコンプライアンスの低下など治療の研究よりも困難な点も多く存在するため、治療開発にもまして堅固な組織化が必要である。

代替療法使用のがん予防へ影響や、生活習慣や代替療法のがん予防・再発への効果を調べる

ための大規模コホートを設立する第一歩として、代替療法使用を把握する質問票を開発した。さらに、この質問票ならびにコホート設定の実現可能性を調べるパイロット研究を国立がんセンターにおいて実施中である。このパイロット研究において、乳がん患者の代替療法の使用実態も明らかになるであろう。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(平成 16 年度)

- 1) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, Ohtsu A, Ikeda N, Hyodo I, Saito H, Iwase H, Tsuji Y, Tamura T, Yamamoto S and Yoshida S. Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Chemotherapy against Peritoneal Disseminated Gastric Cancer with Malignant Ascites. A Report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG9603 Trial. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(6)316-322
- 2) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K, on behalf of The Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Gastric cancer surgery: results of morbidity and mortality of a prospective randomized controlled trial (JCOG 9501) comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy *J Clin Oncol* 2004; 22, 2767-2773.
- 3) Ishida K, Ando N, Yamamoto S, Ide H, Shinoda M. Phase II Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil with Concurrent Radiotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group(JEOG)/Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(10)615-619
- 4) Sasazuki S, Inoue M, Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Tsugane S. Green tea consumption and subsequent risk of gastric cancer by subsite: the JPHC Study. *Cancer Causes Control*. 2004 Jun;15(5):483-91.
- 5) Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*. 2004 Jul;45(1):93-104.
- 6) Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Shimada Y, Hyodo I, Koizumi W, Kurihara M, Yoshida S, Yamamoto S. Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancers Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Nov;34(11):654-9

(平成 17 年度)

- 7) Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, Nakagawara A, and Ushijima T. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis with neuroblastomas. *Cancer Research* 2005;65(3):828-34.
- 8) Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases Group. Active and passive smoking and breast cancer risk: observational cohort study. *Int J Cancer* 2005;114(2):317-22.
- 9) Horstmann E, McCabe M S, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, Shoemaker D, Emanuel E J, Grady C. Risks and Benefits of Phase I Oncology Trials: 1991-2002 *New Engl J Med* 2005;352:895-904.
- 10) Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Nashimoto A, Kurita A on behalf of the Gastric Cancer Surgery Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Identification of risk factors for the development of complications following extended and super-extended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92:1103-9.
- 11) Tsubono Y, Otani T, Kobayashi M, Yamamoto S, Sobue T, and Tsugane S for the JPHC Study Group. No Association between Fruit or Vegetable Consumption and the Risk of Colorectal Cancer in Japan: JPHC Study. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1782-4.
- 12) Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Oda I, Takagi T, Mera K, Kagami Y, Itoh K, Tamaki Y, Suzumiya J, Taniwaki M and Yamamoto S. Japanese Multicenter Phase II Study of CHOP Followed by Radiotherapy in Stage I-III, Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Stomach. *Cancer Science* 2005;96, 6.
- 13) Kabuto M, Yamamoto S., et al. A Case-Control Study of Childhood Leukemia and Residential Power-Frequency Magnetic Fields in Japan. *Int J Cancer*
- 14) Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T, Tamura T. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23(28):6829-37, 2005
- 15) Tateishi U, Hasegawa T, Yamamoto S, Yamaguchi U, Yokoyama R, Kawamoto H, Satake M, Arai Y. Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(8):444-52.
- 16) Ishihara J, Yamamoto S, Iso H, Inoue M, Tsugane S. Validity of a self-administered food frequency questionnaire (FFQ) and its generalizability to the estimation of dietary folate intake in Japan. *Nutrition Journal* 2005;4:26.
- 17) Yamamoto S, Tsugane S. Soy and breast cancer prevention : SOY in Health and Disease Prevention, Sugano M (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 2005.

- 18) Hashimoto K, Yamamoto S. Learning from a visit to the JNCI editorial office. Learning from a visit to the JNCI editorial office. 2005;35:162-164.

## 2.学会発表

(平成 16 年度)

- 1) 大谷哲也、岩崎基、山本精一郎、祖父江友孝、花岡知之、井上真奈美、津金昌一郎、飲酒、喫煙と大腸がん罹患リスク:JPHC 研究, 第 14 回日本疫学会学術総会, 2004 年 1 月, 山形

(平成 17 年度)

- 2) Matsumura Y, Hayashi K, Liang CY, Yamaji Y, Marui E, Yamamoto S, Sugishita C, Sugai Y. Relationship between alcohol consumption and cognitive function in the community living elderly people in Japan. Health and Nutrition, Japan. IEA, August, 2005
- 3) Marui Eiji, Liang Chun Yu, Yamaji Yoshio, Matsumura Yasuhiro, Hayashi Kunihiro, Yamaji Yoshio, Yamamoto Seiichiro, Sugai Yuichi, Sugisita Chieko. Daily Life Styles and Intellectual Functions in Community-living Elderly People. IEA, Augsut, 2005

## H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得:なし
- 2.実用新案登録:なし
- 3.その他:なし

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略事業)

(分担)研究報告書

研究課題名:「がん予防薬の薬物動態関連酵素とSNPとの関連データベースの開発」

分担研究者氏名: 日紫喜 光良

所属:産業技術総合研究所 生物情報解析研究センター

研究要旨:ほぼ完全に解読されたヒトゲノム配列に加えて、その他のゲノム情報—例えば遺伝子配列の多様性—についてのデータが充実しつつあり、それらを導入することでがんの化学予防についてのさまざまな知識が統合されると期待される。そこで、がん予防薬と代謝酵素等の遺伝子・タンパク質との間の既知の相互作用(単なる結合だけでなく、他の機構を介した遺伝子・タンパク質の機能の調節も含む)をデータベース化するために、既知のがん予防薬を含む薬剤のリストを、標準的な英語医学生物学用語語彙(Metathesaurus)等から作成し、また、パブリックドメインのヒト遺伝子データベースを複数用いて遺伝子・タンパク質名のリストを作成した。薬剤と遺伝子との関係を文章から収集するための方法を検討した結果、薬剤の分子レベルでの作用についての情報とその表現が多様であるため、当データベースの作成に必要な情報の収集には自動的な情報抽出の手法よりはむしろ人手によるアノテーション(テキストから、必要な情報を有する部分を読み取り、含まれる情報を解読して、テキスト中の根拠とともに記録すること)を採用した。そのために、遺伝子・タンパク質名の辞書に加えて、薬剤と遺伝子・タンパク質との間の分子レベルでの作用を表す用語を定義するとともに、それらの用語を自動的にテキスト中に同定して強調表示する機能をもったアノテーションシステム(アノテータ(アノテーションをおこなう研究者)の作業を容易にするシステム)を開発した。収集した情報を「GenoCache」(Genomics and Cancer Chemoprevention)データベースに収納し、遺伝子を多型情報や既知のパスウェイに関連づけた。

## A 研究目的

ほぼ完全に解読されたヒトゲノム配列に加えて、その他のゲノム情報—例えば遺伝子配列の多様性—についてのデータが充実しつつあり、それらを導入することでがんの化学予防についてのさまざまな知識が統合されると期待される。現時点では、そのような視点から構成されたがんの化学予防についてのWebサイトはまだないと考えている。

本研究ではがん予防薬と代謝酵素等の遺伝子・タンパク質との相互作用(物理的な結合だけでなく、他のメカニズムを介して結果的に遺伝子の機能を調節するものを含む)についての情報の収集をおこなうことによって、がん予防薬の分子メカニズムの研究に寄与するリソースを構築する。そのために、既知のがん予防薬を含む薬剤のリスト、および、遺伝子・タンパク質のリストを作成するとともに、それらを利用して研究者ががん予防薬と遺伝子・タンパク質との間の相互作用についての情報を収集することを支援するシステムを開発する。

## B 研究方法

遺伝子辞書の作成:パブリックドメインのヒト遺伝子データベース(HUGO、LocusLinkならびにUniProt)を用いて、遺伝子のIDとその代表的な名称、ならびに代替の名称を収集した。それらのうち、NCBIのdbSNPに対応のあるものを用い、およそ23,000の遺伝子座に対する遺伝子名を収

集した。

物質語彙の作成:UMLS Metathesaurus には、用語の意味カテゴリー (Semantic Type) が付与されているが、がん予防薬をあらわすものはない。もっとも近いものは、たとえば次の Semantic Type をもつものと考えられる:T121 (Pharmacologic Substance)ならびに T200 (Clinical Drugs)。そこで、がん予防物質についての総説を収集し、その表から物質名を収集した。次に、その名称を MedIDPlus データベースで検索して、対応する物質の CAS registry number を取得した。

がん予防薬の代謝を示唆する文脈の収集:乳がんの再発予防に用いられている Tamoxifen を例にとって、遺伝子との共起文を収集し、そのうちから代謝を示唆するものを選択した。それらの文を参考にして想定される、遺伝子名の周辺の文のパターンを作成し、PubMed 全体に適用した。ノイズが大きく、がん予防物質を効率よく収集するには至らなかった。

分子作用についての語彙の作成:遺伝子転写物やタンパク質の量の増減をあらわすために使うことが可能な語(increase, decrease, up-regulate, down-regulate 等)、タンパク質の作用の増強・減弱をあらわすために使うことが可能な語(inhibit, enhance 等)、タンパク質の作用の種類をあらわす語(phosphorylate 等)についての語彙を作成した。

がん予防物質について記述している可能性のある文書の取得:PubMed データベースをがん予防物質の CAS registry number で検索することによって、がん予防物質について記述している可能性のある文書を取得した。

がん予防薬情報アノテーションシステムの作成:予備的な調査により、がん予防物質と遺伝子との関係は種類が多様であり自動的な収集が困難であることが示唆されたので、文章中の情報の収集を手でおこなう方針を採用した。その作業を能率化するために、テキスト中にあり情報のてがかりとなる語句を強調して認識しやすくするとともに、登録作業を簡略化することが可能な「がん予防薬情報アノテーションシステム」を作成した(図1)。このシステムは、WWW インターフェースを介して、作業員(アノテータ)が、がん予防薬情報を参照・登録する Web サーバアプリケーションとして構成された。

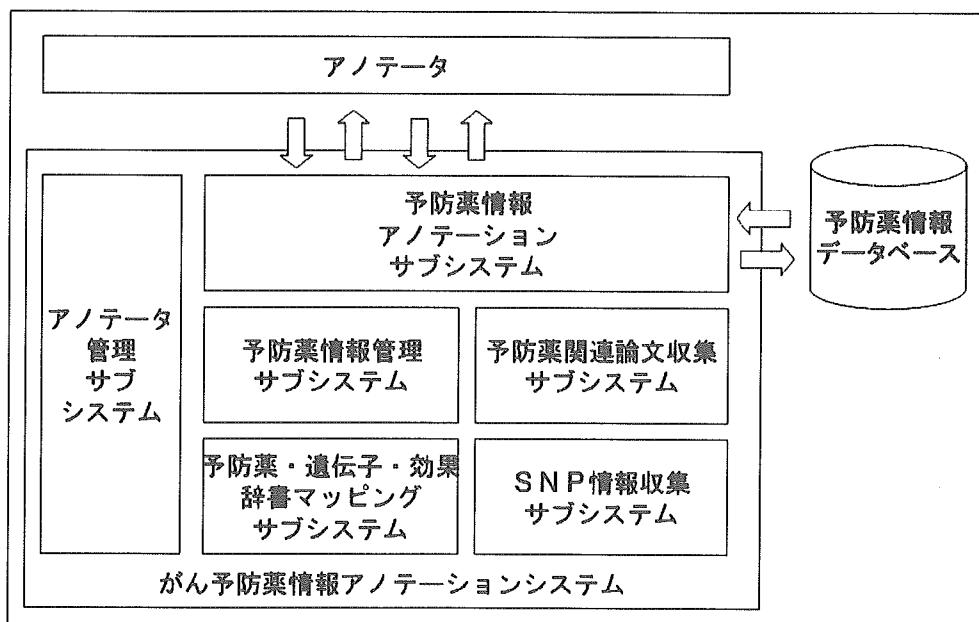


図1. がん予防薬情報アノテーションシステム システム構成図



## C 研究結果

がん予防薬(物質)とゲノム情報との関連についての Web サイトプロトタイプ の作成: 薬剤等によるがん予防(ケモプリベンション)についての総説を参考にして、がん予防薬(物質)とゲノム情報との関連についてまとめた Web サイトを試作した(図2)。その過程から、がん予防薬(物質)の遺伝子・タンパク質の機能への作用についてのデータベースに必要な要素として、物質、物質の効果、実験条件、標的遺伝子・タンパク質の記述が必要であることがわかった。

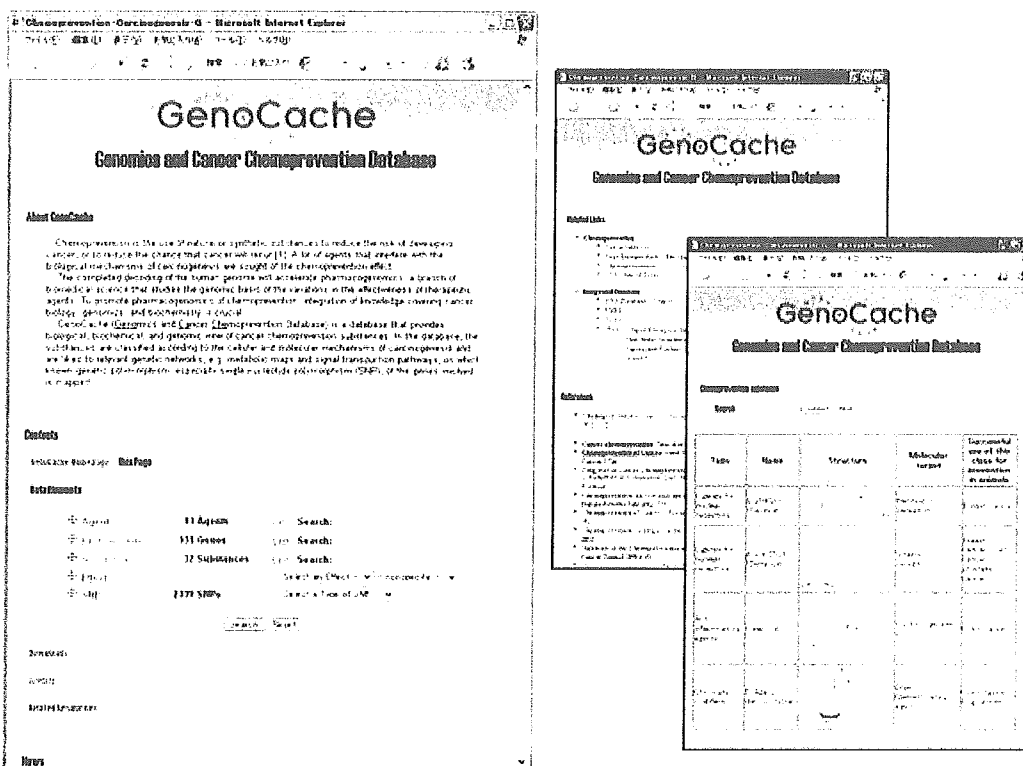


図2. がん予防薬(物質)とゲノム情報との関連についての Web サイト。左: サマリーならびに物質、遺伝子、細胞、パスウェイ等に分類された情報へのリンク。中: 参考文献リストのページ。右: がん予防薬のページ。

がん予防薬情報アノテーションシステム:がん予防薬情報アノテーションシステムは、以下のサブシステムから成る。アノテータは、「アノテータ管理サブシステム」によって、がん予防薬情報アノテーションシステムにアクセスする。アノテータからの要求を受けたがん予防薬情報アノテーションシステムは、「予防薬情報管理サブシステム」に登録されたがん予防薬を対象として、「予防薬関連論文収集サブシステム」、「予防薬・遺伝子・効果辞書マッピングサブシステム」によって、論文の収集および論文に記載された予防薬に関する情報を収集し、「予防薬情報アノテーションサブシステム」によって、収集された情報を参照しつつ、論文からがん予防薬－遺伝子関係情報の抽出・編集・蓄積を実施する。また、「SNP情報収集サブシステム」によって、収集された遺伝子上のSNPを探索し、関連情報と共にがん予防薬と関連付けて蓄積する。

予防薬情報アノテーションサブシステムのクライアント側のユーザインターフェースは図3に示すとおりである。ユーザは、次のような段階を経てアノテーションをおこなう。

1. がん予防薬を選択する
2. 文献をリストから選択する
3. 文をスクロールしながら検討する
4. 文が薬剤の分子レベルの作用について言及しているか判断する

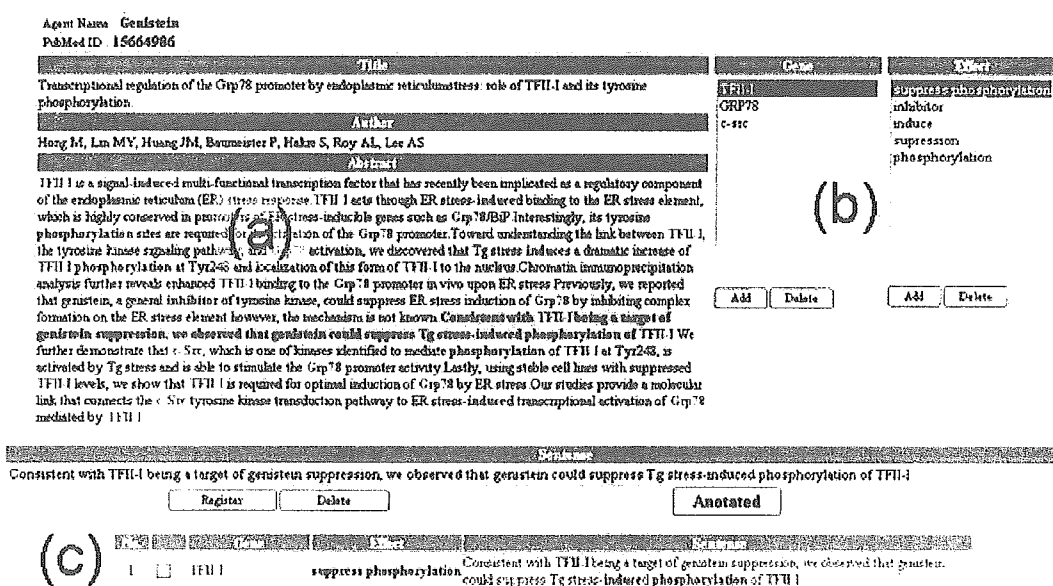


図1. 予防薬情報アノテーションサブシステム画面。(a) 個々の文をスクロールすると、注目する文がハイライトされる。遺伝子/タンパク質名ならびに 効果を表現する用語がマークアップしてある。(b) このテキスト中に同定された遺伝子名称ならびに分子レベルでの作用を表現する単語またはフレーズのリスト。注目する文をスクロールするたびに、もしもその中に含まれる用語があれば、選択状態としてハイライトされる。「Register」ボタンをクリックすると、選択された用語のペアが記録される。(c) 薬剤と遺伝子・遺伝子産物間に作用があると判断された文が表に取り込まれる。

GenoCache データベース:このように蓄積されたデータを検索可能な Web サイト「GenoCache」(Genomics and Cancer Chemoprevention)を構築している。GenoCache データベースの構成要素は大きく分けて物質 DB 検索結果、文献 DB 検索結果、物質の効果の3種類の表から成る。物質 DB 検索結果と個々の文献 DB 検索結果とは CAS Registry Number でリンクされ、文献 DB 検索結果と物質の効果とは PubMed ID でリンクされる。標的遺伝子あるいはタンパク質、ならびにその標的への効果は、物質の効果の表に記述される。標的への効果としては、タンパク質あるいは mRNA 量の増減、リン酸化/脱リン酸化の促進/阻害、酵素反応の基質としての作用、構想反応の阻害薬としての作用、転写因子の転写活性化促進/阻害などがある。また、標的遺伝子/タンパク質は、Entrez Gene ID や Genbank の Accession number を介して dbSNP 等の公共データベースにリンクされる。このサイトは、物質ならびに遺伝子から検索可能である。

#### D 考察

発がんあるいはがんの阻害については、毒性学的観点から個体あるいは組織レベルの多くの知見が蓄積されている。一方で、ほぼ完全に解読されたヒトゲノム配列に加えて、その他のゲノム情報—例えば遺伝子配列の多様性—についてのデータが充実しつつあり、それらを導入することでがんの化学予防についてのさまざまな知識が統合されると期待される。現時点では、そのような視点から構成されたがんの化学予防についての Web サイトはまだないと考えている。

薬剤が作用する、あるいは薬剤を代謝するタンパク質の同定のためには、文章から同定するよりは、もし可能ならば KEGG あるいは BIND といった、分子間の作用についてのデータベースから取得することができれば、ある程度正確な情報がより簡単に入手できるであろう。しかし、どちらのデータベースでも、検討の対象としたがん予防物質の多くについて、同定が困難であった。その他 PubMed, PubChem, OMIM 等のデータベースの検索をおこない比較検討した結果、ChemIDplus が、薬剤の一意な ID(CAS registry number)を得るためにもっとも便利であると判断し、それを手がかりとして PubMed を検索するという方法を選択した。

できるだけ網羅的な遺伝子・タンパク質名称のリストは、文章からの情報の同定に必須である。本研究では、公開された配列ならびに遺伝子データベースだけを用いて遺伝子・タンパク質名称の辞書を作成したが、それ自体が継続性をもって独立に行われるに値する事業であるとも考えられる。

GenoCache データベースにおいては、アノテーションの効率を検討しながら、個々の物質の効果に関連した情報(例えば実験に使用した細胞やがん予防物質の使用方法など)を拡張することも考えられる。

#### E 結論

がん予防薬の遺伝子・タンパク質への作用についての情報を PubMed テキストからデータベース化するためのアノテーションシステムを開発し、情報を収集している。それらの情報は GenoCache (Genomics and Cancer Chemoprevention)データベースに収納された。このデータベースは、がん予防薬の分子メカニズムの研究に寄与するリソースとなることが期待される。また、本研究で収集されるような多様な情報の収集にあたっては、情報へのつながりとなる用語を自動的に同定したあと、それを情報の抽出を自動的に行う情報抽出に用いるよりはむしろ、人手のアノテーションのサポートに用いるアプローチのほうが適していると考えられた。

#### F 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 大久保公策, 日紫喜光良: ポストゲノム時代に高まるバイオ自然言語処理への期待: バイオ自然言語処理最新事情 5.ゲノムデータの機械解釈. 情報処理 (2005) 46(2)

## 2. 学会発表

- 1) 日紫喜光良: 配列データの関連情報: 文献からの抽出と相互運用性. 国立遺伝学研究所共同研究会「生物情報資源の相互運用性」, 2005年3月3日, 三島
- 2) 日紫喜光良, 長田直樹 他: H-Invitational Disease Edition における疾患-遺伝子関連データベースの構築. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月9日, 神戸
- 3) Nagata N, Hishiki T, et al: Cataloguing of Disease-Associated Genetic and Environmental Factors by a Text-mining Approach. ISMB/ECCB 2004, Jul. 31-Aug. 4 (2004), Glasgow, UK
- 4) 日紫喜光良, 小山博史. がん予防薬ターゲット探索のためのサイト「GenoCache」の開発. 第12回日本がん予防研究会. 岐阜. 2005/7/14
- 5) Hishiki, T., Oyama, H.: GenoCache: a Genomics and Cancer Chemoprevention Portal. American Medical Informatics Association (AMIA) 2005 Annual Symposium. Washington D.C., 2005/10/25
- 6) 日紫喜光良, 小山博史: がん予防薬ターゲット探索のためのサイト「GenoCache」の開発. 第25回医療情報学連合大会. 横浜. 2005/11/25

## G 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)

分担研究報告書

遺伝性腫瘍を対象とするがん予防のための e-learning システムの開発

分担研究者 菅野康吉 栃木県立がんセンター研究所 副主幹・医長・特別研究員

研究要旨:がんの易罹患性に関する遺伝的素因の解明によって、高リスク者を対象とする発症予防と早期診断を目指した予防医学が重要となる。現職の医療者が遺伝医療に関する最新の情報を習得する場として、がん予防に関する教育を目的とするインターネットを利用した e-learning システムを開発している。本システムはストリーミングサーバー上にがん予防に関するコンテンツをアップロードしておき、聴取者がインターネットを利用していつでもアクセス可能であると共に、試験問題に回答し、達成度の評価が可能な双方向のシステムとなっている。本年度は日本家族性腫瘍学会主催の家族性腫瘍カウンセラー養成セミナーの講義内容を基に BRCA1・BRCA2 遺伝子変異により生じる遺伝性乳癌・卵巣癌等の遺伝性腫瘍について、散発性腫瘍との違い、疫学、分子遺伝学、診断、治療および予防等についての e-learning システムを構築している。

A 研究目的

がんの易罹患性に関する遺伝的素因の解明によって、高リスク者を対象とする発症予防と早期診断を目指した予防医学が重要となる。医師、看護師等を含む現職の医療者が遺伝医療に関する最新の医学的知識を習得する場として、がん予防に関する教育を目的とするインターネットを利用した e-learning システムを開発している。

B 研究方法

本システムはストリーミングサーバー上にがん予防に関するコンテンツをアップロードしておき、聴取者がインターネットを利用していつでもアクセス可能であると共に、試験問題に回答し、達成度の評価が可能な双方向のシステムとなっている。本年度は欧米において遺伝性腫瘍に関する臨床応用が最も進んでいる疾患である遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)を対象として、文献的考察とエビデンスレベルに関する検討を行った後、日本家族性腫瘍学会の協力を得て、同学会が主催する家族性腫瘍カウンセラー養成セミナーの講義内容を基に BRCA1・BRCA2 遺伝子変異により生じる遺伝性乳癌・卵巣癌等の遺伝性腫瘍について、散発性腫瘍との違い、疫学、分子遺伝学、診断、治療および予防等についての e-learning システムを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献等で報告されている遺伝性腫瘍とがん予防に関する情報を統合し、医師、看護師等の医療従事者向けに提供することを目的として行われる。利用される情報はすべて公知のエビデンスに基づくものであり、個人情報等を含めた倫理的問題は生じないように配慮されている。

C 研究結果

BRCA1 あるいは BRCA2 を Key word として HBOC に関する文献を PubMed で検索した結果、1993 年から 2005 年前半までの間に合計で 4542 報の論文が見いだされた。特に、1999 年から

2001年までは年間400報以上、2002年度以降は年間500報以上の論文が欧米を中心に報告されている。一方、日本から報告されている論文は全期間を通じて31報であり、全体の中に占める比率はわずか0.7%であった。

BRCA1あるいはBRCA2変異陽性例の乳癌あるいは卵巣癌発症に関する危険率(浸透率)推定の方法として、乳癌・卵巣癌多発家系を対象とするFamily-based study、乳癌・卵巣癌罹患症例を対象とするHospital-based study、一般集団を対象とするPopulation-based study等による研究が報告されている。初期の研究ではFamily-based studyが行われていたため、BRCA1への連鎖が確認されている家系では70才までに乳癌あるいは卵巣癌に罹患するリスクはそれぞれ87%、44%と高率であった。一般集団を対象とする研究では、BRCA 1/2の変異が一般集団の2.5%に認められるアッシュケナージ系ユダヤ人を対象とした疫学研究により、70才までに乳癌あるいは卵巣癌に罹患するリスクはそれぞれ56%、16%と報告されている。家族歴と無関係に選択された症例研究のメタアナリシスの結果では、BRCA1/2遺伝子変異に関連した70才までの乳癌の罹患リスクは26%から56%、卵巣癌では4.5%から36%と推定されている。以上の報告より、BRCA1/2遺伝子変異陽性例の乳癌・卵巣癌への罹患リスクは一般集団に比較して高率であることは当然であるが、民族、地域、適用された研究手法等による結果の違いが認められることが明らかとなった。

一方、これまでの報告から抽出された共通の特徴として、BRCA1遺伝子変異陽性例ではBRCA2遺伝子変異陽性例に比べ、発症年齢が低く、乳癌卵巣癌の発症リスクも高い傾向が認められた。乳管内乳癌あるいは境界悪性卵巣腫瘍等の病変ではBRCA 1/2遺伝子変異の陽性率は低い傾向があり、リスク評価の際の基礎的資料となる病歴、家族歴等の調査の際に、病期や組織型等の手術時の情報も考慮すべきと考えられた。

BRCA1/2変異陽性症例では、初発乳癌治療後10年以内の対側乳癌の発症リスクは約40%と報告されている。対側乳癌と卵巣癌の発症予防を目的とする卵巣摘出術の実施が欧米では治療の選択肢として考慮されている。一方、予防的卵巣摘出術実施後20年以内に腹膜に癌を発症するリスクは3.5%と報告されており、低率ではあるが、予防的卵巣切除を行っても、術後に癌を発症するリスクが指摘されている。最近、BRCA1/2遺伝子変異陽性例においても、初発乳癌術後のタモキシフェン内服が対側乳癌発症のリスクを軽減させる可能性が報告されており、今後、予防的内分泌療法が選択肢となる可能性も考えられる。

HBOCに関するこれまでの報告に加え、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、散発性の乳癌卵巣癌の疫学、診断、治療、予防等についても専門家に講義を依頼した。これらの内容を編集したものをストリーミングサーバーを利用して配信可能なシステムとした。各講義の内容をインターネットを通じて受講者が学習可能とし、重要な文献等の資料にもアクセス可能とし、試験問題への回答を通じて達成度評価が可能なシステムを構築中である。

#### D 考察

遺伝性腫瘍は若年での発症、家系内多発、多重多発がんへの罹患等の特徴を示し、がんの一次予防から三次予防までを含めた重要なターゲットと考えられる。日本人を対象とした研究でも、乳癌の約1割に家族歴が認められており、その中には単一遺伝子疾患であるHBOCが含まれているケースが少なからずあるものと推測されるが、医療の現場での関心は未だ低いのが現状である。今回の検討では、研究手法や対象集団の違い等を考慮しても、明らかな遺伝的素因を有する疾患の場合、非常に精度の高いリスク評価が可能となることが明らかとなった。遺伝的素因に関する情報は今後のがん予防を考える上で、極めて重要と考えられる。

一方、日本人を対象とするHBOCに関する情報は全体のわずか0.7%と欧米に比較して余りにも少なく、日本人に関するエビデンスは不十分である。しかし、インターネットを利用した情報検索に

より、誰でも瞬時に世界中の医療情報が利用可能な現在、欧米から流入する圧倒的に大量の情報を適切に紹介することは極めて重要と考えられる。今回の研究では、HBOC等の遺伝性乳癌と散发性の乳癌を比較し、疫学、予防、診断、治療等に関して、専門家の講義をインターネット上で提供するe-learningシステムを構築した。今後はモニターとして、医師、看護師、学生等の限定された医療関係者を対象に公開し、その達成度等の評価を行う予定である。

## E 結論

遺伝性乳癌卵巣癌を対象として、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、疫学、予防、診断、治療等についての情報をe-learningを通じて医療者向けに提供するシステムを構築した。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Iwata T, Sugano K, et al., Frequent immune responses to a cancer/testis antigen, CAGE, in patients with microsatellite instability-positive endometrial cancer. *Clin Cancer Res*, 11(10): 3949-57, 2005
- 2) Chihara Y, Sugano K et al., Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene. *Lab Invest*, 85(7): 895-907, 2005
- 3) Aoki M, Sugano K et al., A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*, 335: 566-74, 2005.
- 4) 佐久間威之、萱野康吉、hMLHIの遺伝子変異が明らかとなったHNPCCの1例。家族性腫瘍、5:45-50、2005
- 5) 村上好恵、萱野康吉、遺伝カウンセリング。消化器外科、28:609-613、2005
- 6) 萱野康吉 NCC-ST-439 XII.腫瘍マーカー。日本臨床、63:681-683、2005
- 7) 萱野康吉 遺伝カウンセリングケースレポート17 網膜芽細胞腫。小児科診療、68:1938-1940、2005
- 8) 萱野康吉 海外論文紹介第67回 リンチ症候群(遺伝性非ポリポーシス大腸癌)のスクリーニング。G. I. Research、13 :75-77、2005
- 9) 萱野康吉 遺伝性大腸癌の遺伝子診断とインフォームド・コンセント。早期大腸癌、9:501-506、2005
- 10) 萱野康吉 家族性がん、遺伝子異常とがん。medicina、60:1888-1892、2005
- 11) 萱野康吉 HNPCC。ゲノム医学、5:95-100、2005
- 12) 萱野康吉 家族性腫瘍 遺伝子診療学-遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望-。日本臨床、65 巻増刊号:191-195、2005

## 2. 学会発表

- 1) 権田憲士、萱野康吉: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム欠失および重複の検出 第8回東北家族性腫瘍研究会 学術集会 平成 17 年 1 月 29 日 仙台国際センター(仙台)
- 2) 萱野康吉:『遺伝性腫瘍の診療と研究』(講演)第8回東北家族性腫瘍研究会学術集会 平成 17 年 1 月 29 日 仙台国際センター(仙台)
- 3) 萱野康吉:急性間欠性ポルフィリン症の発症前診断 第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成 17 年 5 月 28 日 はまぎんホール(横浜)
- 4) 萱野康吉:成人に発症する癌の易罹患性検査(ランチョンセミナー)第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成 17 年 5 月 29 日 はまぎんホール(横浜)
- 5) 権田憲士、萱野康吉、他: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法による MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム欠失および重複の検出 第 11 回日本家族性腫瘍学会学術集会 平成 17 年 6 月 24 日 コラッセ福島(福島)
- 6) Sugano K et al.: Multiinstitutional study for hereditary nonpolyposis colorectal cancer based on genetic counseling clinic in Japan. International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Hilton Newcastle Gateshead(Newcastle)
- 7) 萱野康吉、千原良友、他:膀胱がんにおける A 型血液型抗原の発現と ABO 遺伝子プロモーター領域のメチル化の検討 第 25 回日本分子腫瘍マーカー研究会 平成 17 年 9 月 13 日 北海道厚生年金会館(札幌)
- 8) 権田憲士、萱野康吉、他:アムステルダム基準に合致する遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例における MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム構造異常の解析(ポスター) 第 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 14 日 札幌プリンスホテル国際館パミール(札幌)
- 9) 萱野康吉、他:癌の遺伝カウンセリング実施施設の連携による遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)の遺伝子診断に関する多施設共同研究(ワークショップ) 第 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 15 日 札幌市教育文化会館(札幌)
- 10) 前田耕史、萱野康吉: Allelic imbalance に対する遺伝子検査においてゲノム DNA 量が検査精度に及ぼす影響(ポスター) 第 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 15 日 札幌プリンスホテル国際館パミール(札幌)



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H,	Study of spatial anisotropy in finger' s haptic perception for advanced palpation training	Proc. of Computer Aided Surgery			2006 (To appear)
Hori K, Kuroda T, <u>Oyama H</u> , Ozaki Y, Nakamura T, Takahashi T.	Improving Precise Positioning of Surgical Robotic Instruments by a Three-Side-View Presentation System Telesurgery.	Journal of Medical Systems	Vol29, No6	661-670.	2005.12
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> And Komori M	Interaction Model between Elastic Objects for Haptic Feedback considering Collisions of Soft tissue	Computer Methods and Programs in Biomedicine(Elsevier Science)	Vol. 80, No. 3	216-224	2005
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H,	MVL: Medical VR Simulation Library	Proc. Medicine Meets Virtual Reality 13 (MMVR13)	(MMVR13)	273-276	2005

Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H	Design and Implementation of MVL: Medical VR Simulation Library	ACM SIGGRAPH poster			2005
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H	Shape Perception with Friction Model for Indirect Touch	IEEE proc. of World Haptics		571-572	2005
<u>Oyama H</u> , Watanabe H.	A computational structured guideline for the prevention and early diagnosis of multiple primary esophageal carcinoma.			ISCaP Symposium in Kyoto	2005 (Invitation lecture)
Shinohara N, <u>Oyama H</u> , Matsuya S, <u>Ohe K</u>	A Computational Method for Identifying Medical Complications based on Hospital Information System Data	Proceeding of The 7th China-Japan-Korea Joint Symposium on Medical Informatics		133-134	2005
Katsumura Y, Shinohara N, Matsumoto S, Imamura T, <u>Oyama H</u>	A data mining method for discovering casual relationships between harmful chemicals and clinical symptoms	Proceeding of The 7th China-Japan-Korea Joint Symposium on Medical Informatics,		125-127	2005
Katsumura Y, Shinohara N, Matsumoto S, Imamura T, <u>Oyama H</u>	An estimation of relationship between harmful chemicals in blood and physical observations using data mining,	第25回医療情報学連合大会 (第6回日本医療情報学会学術大会)			2005 11. 24-26.
<u>目紫喜光良</u> , <u>小山博史</u>	がん予防情報の個別最適化検索手法の開発に向けた情報提供プラットフォームの開発."	第12回日本がん予防研究会		34	2005. 7 (岐阜)
<u>目紫喜光良</u> , 田村卓郎, <u>小山博史</u>	がん予防薬ターゲット探索のためのサイト「GenoCache」の開発.	第12回日本がん予防研究会		44	2005. 7 (岐阜)

松谷司郎, 小山博史, 篠原信夫	医療情報処理への時制データベース適用上の技術的課題-ATSQL2とその実装TimeDBを例として-	医療情報学	25(2)	119-130	2005
黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	触診スキルにおける指操作と知覚精度に関する考察	ヒューマンインタフェースシンポジウム	2005 論文集	101-104	2005
黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	間接形状知覚の実験を目的とした仮想環境における摩擦力提示手法	システム制御情報学会	第49回 大会講演 論文集	653-654	2005
黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	触診VRシミュレーションと機能のライブラリ化		第五回 日本VR医 学会学術 大会抄録 集	13	2005
黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	医用VRシミュレーションライブラリMVLによるシミュレータ構築(学術奨励賞 受賞)		日本バー チャルリ アリティ 学会 第10 回大会論 文集	536-537	2005
松谷司郎, 小山博史, 篠原信夫	医療情報処理への時制データベース適用上の技術的課題-ATSQL2とその実装TimeDBを例として-	医療情報学	25(2)	119-130	2005
篠原信夫, 石坂崇, 石井義興, 小山博史, 大江和彦	時制データベースを用いた検体結果データウェアハウスの構築	第25回医療情報学連合大会(第6回日本医療情報学会学術大会)			2005 11. 24-26.
宮井恵理子, 篠原信夫, 松谷司郎, 小山博史	病院情報システムからの電子的個別奨励安全性報告に関する検討,	第25回医療情報学連合大会(第6回日本医療情報学会学術大会)			2005 11. 24-26.