

平成17年度

若手研究者奨励研究報告書

平成17年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

HS研究

第1分野

課題番号

KH13301 テーラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究（総合研究報告） 西田基宏 …… 1

KH13301 テーラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究（平成17年度報告） 西田基宏 …… 6

KH13302 再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発 川端健二 …… 10

第2分野

KH23303 腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究 増田智先 …… 15

KH23304 Toll様受容体（TLR3）を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用 中道一生 …… 22

KH23306 吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究 伊澤晴彦 …… 27

KH23307 アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発 大喜多 肇 …… 34

KH23331 寄生性原虫の生育に必要な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究 中野由美子 …… 39

第3分野

KH33308 向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究 橋本亮太 …… 47

KH33309 ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測 小林カオル …… 55

KH33310 薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究 田辺公一 …… 60

KH33332 制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディの基礎的および応用的研究 川上浩司 …… 65

第5分野

KH53312 LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究 伊豫田 淳 …… 69

KH53313 遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発 岡田直貴 …… 74

KH53314 PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究 小島伸介 …… 84

KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅山 隆 …… 89
KH53333	治療ターゲットとしてのFc γ 受容体を介したデング出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 94
エイズ研究		
第1分野		
KA13701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の解明	藤室雅弘 …… 99

創薬等ヒューマンサイエンス研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究

所属 京都大学医学部附属病院
探索医療センター検証部
研究者 小島 伸介

研究要旨：全身 FDG-PET スキャンを用いた癌検診について、1施設でレトロスペクティブ研究を行い、他の施設でプロスペクティブ研究の中間解析（1年目）を行った。いずれの施設でも対象の約7%がPET検査により癌の疑いと診断され、約1%がPET陽性でかつ癌の確定診断を受けた。現在プロスペクティブ研究の登録後1年の集計を終了し各因子との関連を解析中である。

A. 研究目的：日本における癌の発生数は、胃癌および子宮癌では過去30年間で半減したが、肺癌、大腸癌、乳癌などでは生活習慣の変化とともに増加の一途をたどっており、依然主要な死因を構成している。そして癌の征圧戦略には、早期発見・早期治療がますます重要となっている。FDG-PET検査は近年広く癌の診断に用いられるようになり、頭頸部腫瘍の鑑別診断と管理に対する有用性、肺小結節および腫瘍の鑑別診断、乳癌の鑑別診断や病期分類、大腸癌の病期分類などで評価が進み、その有用性が広く認められている。しかし無症状の集団に対する検診については、山中湖クリニックによるレトロスペクティブ研究があったのみで、信頼性の高い検証的研究は未だ行われてこなかった。一方、健康志向の機運の高まりからFDG-PETスキャンを用いた癌検診の受診者数は増加しており、FDG-PETスキャンを用いた癌検診の有効性の検証は急務であった。このため、ある施設で全身FDG-PET検査を用いた癌検診の有効性に関与すると考えられる因子についてレトロスペクティブ調査を行い、また別の施設でこのデータを基礎として、全身FDG-PET検査を用いた癌検診を受診した集団を対象とした、癌による死亡率をエンドポイントとして検証するプロスペクティブコホート研究を計画した。（プロスペクティブ研究は浜松光医学財団 浜松PET検診センター（西澤貞彦所長）によって現在登録後2年目の追跡と検診が実行中である。）

B. 研究方法：レトロスペクティブ研究：西台クリニック（東京都板橋区）において、2002年8月から2003年7月までにPETを含む癌検診を受診した者5816例を調査した。このうち癌の既往のある者、

癌の疑いのある者を、癌のリスクの高い集団として除外し、癌の既往および癌を疑わせる症状を有しない4906例を解析対象とした。受診者は全身PETスキャン、頸部・胸部・腹部ヘリカルCT、骨盤部MRI、血液検査（血球数、生化学検査、腫瘍マーカー：CEA、AFP、CA19-9、PSA（男性）、CA125（女性））、便潜血検査、尿検査を検診プログラムとして受診しており、これらのデータを集計、解析した。

プロスペクティブ研究：浜松PET検診センター（静岡県浜松市）では、2003年8月から2004年7月までに浜松ホトニクス社従業員とその家族から受診希望者を募集した。受診希望者に説明書に従い検診内容を説明し、検診および調査の同意を書面にて確認した後、問診票により背景因子情報を収集、身体測定、全身低線量ヘリカルCT検査、頭部、腹部及び骨盤部MRI検査、血液生化学検査、便潜血検査、腫瘍マーカー検査（CEA、CA19-9、SCC、PSA（男性）、CA125（女性））、全身PETスキャンを行った。検診後、有害事象の発生についてもチェックし、要精査の診断を行った者については精密検査を勧め、後日確定診断情報を調査した。

本年度は登録後2回目検診を受診した1158例の受診者の検診結果を収集し、同時に登録後1年以内の癌の有無についての情報も収集した。検診を受診しなかった39例についても登録後1年以内の癌の有無についての情報について連絡を取り確定させた。

（倫理面への配慮）

この二年間に行った研究はいずれも単一研究機関での研究ではあるが、確定診断や予後情報などの情報取得や、当該施設以外での統計解析などで他の連携施設との情報交換が発生したため、2002年7月に

施行された「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)から定める疫学研究の範疇と考え、この指針に準拠して研究を推進した。

すなわち、「3.研究者等が遵守すべき基本原則」中の「(1)疫学研究の科学的合理性及び倫理的妥当性の確保」に基づき個人の尊厳と人権を尊重した、明確かつ具体的な研究計画書を作成し、当該研究機関の倫理審査委員会での審議を経て、当該研究機関の長の許可を受けた上で研究を行った。

次に「(2)個人情報の保護」に基づき、登録された受診者の情報は、基本的に院内で取り扱われ、収集されたデータの統計解析において、カルテ番号とは別の施設内研究番号を用い匿名化して解析を行った。そのため、受診者名などの直接受診者を識別できる情報が院外に出ることはなかった。

次に、「(3)インフォームド・コンセントの受領」については、西台クリニックでは2002年8月から2003年7月までの1年間の受診者についての後向き研究であったため、研究同意書を取得することは困難であったが、浜松PET検診センターにおいては、研究計画書の計画に基づいて説明を行い、研究の同意を得たうえで情報収集、追跡調査を行った。さらに「(4)研究成果の公表」に基づき、「(2)」の個人情報保護のため研究対象者の匿名化を適切に行ったうえで研究結果を公表した。

C. 研究結果：レトロスペクティブ研究(西台クリニック)では、4906例の無症状で癌病歴のない受診者の年齢は平均55.1歳、(標準偏差10.6歳)で、男女別症例数は男性2495例、女性2411例であった。このうち11.6%(569/4906)でFDG取り込み異常の所見が得られ(表1)、そのうち癌を疑わせる所見は6.8%(333/4906)であった(表2)。さらにこの中から全体の0.9%(42/4906)に癌が検出された。癌が検出された受診者42例のうち、甲状腺癌18例、大腸癌9例、乳癌5例、肺癌4例、前立腺癌2例、腎細胞癌2例、卵巣癌1例、卵巣癌+子宮内膜癌1例であった。このうち大腸癌3例、肺癌2例、乳癌1例、腎細胞癌2例がStage Iであった(表3)。また、PET陰性所見でありながら1年以内に癌の診断を受けた受診者が15例あり、1年以内に癌の診断を受けた受診者全体の26%(15/57)であった。PET検査で癌の疑いがなかった15症例のうち、甲状腺癌4例、肝臓癌1例、肺癌2例、乳癌1例、腎細胞癌3例、前立腺癌3例、膀胱癌1例であった(表4)。偽陰性例を受診後1年以内に癌の診断を受けた者と

みなすと、PET検診の感度は73.7%(42/57)、特異度は94.0%(4558/4894)、陽性適中率は12.6%(42/333)と推定された(表5)。

また、プロスペクティブ研究(浜松PET検診センター)では、2003年7月より2004年8月までに1197例の35歳以上の健常成人に検診を行い、平均年齢は47.3歳(標準偏差7.7歳)であった。男女数はそれぞれ男性838例、女性359例となった。また、既往歴については大腸ポリープの既往のある受診者が83例あり、うち治療済みの者が77例であった。全受診者中の7.8%(93/1197)からPET検査で癌の疑いの診断が得られた。

また本年度行なわれた、登録後2回目検診時に行われた癌の確認において、全体の1.6%(19/1197)から癌の確定診断が得られた。このうち登録時検診でPET陽性例は10例、登録時検診PET以外での異常例は5例、登録時検診では異常がなく別個に癌が発見されたのは3例、2回目検診で異常指摘されがんが発見されたのが1例であった。2回目検診でPET陽性の10例のうち、甲状腺癌が6例、乳癌が2例、前立腺癌が1例、異所性悪性胸腺腫が1例であり、2回目検診でPET陰性であった5例の内訳は、肺癌3例、乳癌1例、前立腺癌1例であった。全く検診で検出されなかった3例の内訳は、胃リンパ腫、胃癌、腎リンパ腫であり、2年目で検出された癌は前立腺癌であった。また、検診で癌を発見した16例のうち、Stage Iのものは10例であった。検診全体での感度は78.9%、PET単独での感度は52.6%であった。

D. 考察：西台クリニックでも浜松PET検診センターでも、同様に全体の約1%の癌をPETにより発見することができた。全症例の追跡の結果、癌を有する症例は19例で、このうちPET検査で発見できたものは10例、検診全体では15例であった。

癌種別の検討では、西台クリニックでも9例、山中湖クリニックでも4例見られた大腸癌が浜松PET検診センターでまったく見られなかったこと、浜松PET検診センター受診者の背景に大腸ポリープの治療歴があり、本年度で1年目の転帰情報を確認できたため、次年度ではさらに詳細な背景情報との関連が明らかになると期待される。

受診者の背景情報としては、西台クリニックでは平均年齢が54.7歳であったのに対し、浜松PET検診センターでは平均年齢は47.3歳とやや若年であった。山中湖クリニックの検診結果は平均年齢52.2

歳と西台クリニックとほぼ同じ年齢であったが、癌の発生数そのものに大きな差がみられるため、今回追跡できなかった集団の情報、および背景因子の違いなどを詳細に検討する必要があると考えられる。また、浜松 PET 検診センターのプロスペクティブコホート研究では現在 2 年目の受診が終了し、その集計を行なった結果検診全体での感度は 78.9%、PET 単独での感度は 52.6%という結果を得ることができた。次年度もできるだけ精密な確定診断情報を収集し、確定診断結果と背景因子や各種検査の情報との関連を検討し、PET 検診の有効性を評価・検証し、診断アルゴリズムの最適化についての示唆を得ることができると期待される。さらに ACRIN(American College of Radiology Imaging Network)をモデルとした PET 検診施設のネットワークを構築し多施設共同の画像診断研究グループを形成するための材料を収集し、これらの情報を共有するとともにさらに多岐に渡るデータを集積、解析する予定である。

E. 結論：西台クリニックでも浜松 PET 検診センターでも、同様に全体の 1%の癌を PET により発見することが出来た。次年度には、PET 施設間のネットワークを構築することでこれらの情報を共有し、さらに多岐に渡るデータを集積、解析する予定である。

F. 研究発表：

1. 論文発表：
該当せず

2. 学会発表：

1) Kojima S., Hara A., Kosaka N., Matsuo Y., Suzuki H., Torigoe S., Suzuki T., Teramukai S., Uno K., Fukushima. M. Cancer screening using whole-body ¹⁸F-FDG-PET scan in healthy voluntary subjects. *Proc ASCO 2004* 23:535, (abstract #6072) 2004.

2) Kojima S., Inubushi M, Ozawa F, Okada H, Tanaka M, Fukunaga Y, Oda E, Teramukai S, Fukushima M, Nishizawa S. Cancer screening trial using whole-body ¹⁸F-FDG-PET scan in healthy subjects - Hamamatsu Medical Imaging Center study. *Proc ASCO 2005* 24:111 (abstract #1022), 2005

3) Nishizawa S, Inubushi M, Okada H, Ozawa F, Kojima S., Teramukai S, Fukushima M. Cancer screening trial to evaluate the efficacy of FDG-PET in healthy subjects - 2-year results of the Hamamatsu Medical Imaging Center study. *Proc ASCO 2006*, 2006 in press

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当せず

2. 実用新案登録
該当せず

3. その他
該当せず

表 1：西台クリニック FDG 取り込み像の異常の割合

FDG 取り込み像	N	%
異常	569	11.6
正常	4337	88.4
合計	4906	100

表 2：西台クリニック FDG 取り込み異常像の分類

PET 画像診断	N	
悪性を疑う FDG 取り込み増加	46	333
悪性を否定できない FDG 取り込み増加	284	
FDG 取り込み低下	1	
FDG 取り込み像の変形	2	
良性と考えられる FDG 取り込み増加	226	
詳細情報が得られず	10	
合計	569	

表 3：西台クリニック 検診陽性（悪性を疑う/否定できない診断）例での癌の確定診断

甲状腺癌	18	全て乳頭癌
大腸癌	9	全て腺癌; Stage 0/I/II/IIIA/IV: 1/2/3/1/1 と多発性結腸癌 1 例
乳癌	5	非浸潤癌 1 例と Stage IIA/IIB/IIIA:2/1/1
肺癌	4	全て非小細胞癌; Stage IA/IIB/IIIA:2/1/1
前立腺癌	2	いずれも腺癌; Jewett stage : C と D
腎細胞癌	2	いずれも Stage I
卵巣癌	1	明細胞癌 / Stage C
重複癌	1	卵巣癌と子宮内膜癌
合計	42	

表 4：西台クリニック 検診陰性（良性/詳細情報なしの FDG 取り込み増加、FDG 取り込み正常）例での癌の確定診断

甲状腺癌	4	乳頭癌 3 例、髄様癌 1 例
腎細胞癌	3	3 例とも明細胞癌
前立腺癌	3	3 例とも腺癌
肺癌	2	いずれも腺癌で Stage I
乳癌	1	吸引細胞診で class V
肝臓癌	1	肝細胞癌、経過の詳細は未報告
膀胱癌	1	移行上皮癌
Total	15	

表5：西台クリニック 検診陽性/陰性と癌あり/なしのクロス集計表

		癌		合計
		陽性	陰性	
検診	陽性	42	291	333
	陰性	15	4558	4573
合計		57	4849	4906

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社