

平成18年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

政策創薬総合研究

課題番号

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 …… 1
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 …… 12
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 …… 26
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 …… 37
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 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須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 …… 60
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 …… 66
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 …… 79
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 …… 92
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ーの基礎的および応用的研究	川上浩司 …… 101
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 …… 105
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 …… 116
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 …… 126
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 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFc γ 受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村上恭子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵原耕一郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥平桂一郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

KAI3701	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 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼ二量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

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 (財) 先端医療振興財団
臨床研究情報センター
研究者 小島 伸介
研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨: 全身FDG-PET スキャンを用いた癌検診について、ある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を行った。いずれの施設でも現在公表されている癌統計から推察される罹患数を大幅に上回る数の癌患者を発見した。

A. 研究目的: 日本では、癌の年齢調整死亡率においては胃癌、子宮癌はこの30年の間に半減したが、肺癌、大腸癌、乳癌は増加の一端をたどっている。米国では、SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program) によると肺癌、大腸癌、乳癌の死亡率は1980年～1990年から減少に転じている。そしてこの結果は、強力な禁煙政策と食生活の改善、大規模検診の効果と考えられている。こういった背景から診断成績の向上が癌死亡減少のための有効な手段のひとつと考えられ、様々なアプローチで診断成績の向上が図られている。しかしながらわが国の現状と人口高齢化から今後15年間に癌死亡は倍増すると言う予測もあり、癌の一次・二次予防は緊急の課題でもある。

最近、健康志向の機運の高まりからFDG-PET (Positron Emission Tomography: 陽電子放出断層撮影) 検査を用いた癌検診の受診者数は増加の一端をたどっており、PET癌検診の再評価と診断アルゴリズムの更なる向上が期待されている。FDG-PET検査については、米国では保健医療財政局(現在はメディケア・メディケード・サービス(CMS)センター)が1998年に初めて¹⁸F-FDG-PETの保険適用を承認してから、現在その適用範囲は各種の悪性腫瘍の診断・ステージング・再ステージングへと拡大され、加えて乳癌ではステージング・再ステージングと治療モニタリングに適用が拡大されているが、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。2002年4月、わが国でも癌の疑いもしくは

担癌受診者に対して保険適応が認められたこともあり、また新クリスタルの開発と撮影スピード・解像度の向上、PET-CT融合画像の開発や地域へのFDG供給体制の整備により、ますますPET検査の診断能力の向上、コスト低下と受診者の増加が期待されている。

こういった現状に対し、癌死亡者数減少の有効な手段としてのPET検査を用いた癌検診の診断成績向上につながる有用なデータを得ることを目的とした。

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5807例を調査した。(初年度は5816例であったが、前年度よりさらに詳細にデータを検討した結果5807例となった)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4881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(現在も続行中): 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。2004 年 12 月時点 (検診後 5 ヶ月～1 年 4 ヶ月) で、収集できたデータの集計、解析を行った。受診者 1197 例全例の背景因子、診断情報を得た。

平成 17 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連絡を取り確定させた。

平成 18 年度は、PET 新技術を取り入れた検査法を合わせた診断アルゴリズムの比較を行うこととした。また、共有した情報と我々が培ったプロトコル作成支援のためのツールや研究管理のノウハウをあわせ、¹⁸F-FDG-PET やその他の新たな画像検査のプロスペクティブ研究の材料とし、各施設から得られたデータをプロトコルごとに管理し、PET を用いた癌検診施設の間に米国大学放射線画像ネットワーク (American College of Radiology Imaging Network: ACRIN) との連携を視野においたネットワークを構築し情報の共有を行う基盤の整備を行うこととした。

(倫理面への配慮)

この三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、平成 18 年度に詳細にデータを検討した結果、4881 例の無症状で癌病歴のない受診者の年齢は平均 54.7 歳、(標準偏差 10.8 歳) で、男女別症例数は男性 2487 例、女性 2394 例であった。このうち 11.5% (562/4881) で FDG 取り込み異常の所見が得られ、そのうち癌を疑わせる所見は 6.6% (324/4881) であった。さらにこの中から全体の 0.7% (36/4881) に癌が検出された。癌が検出された受診者 36 例のうち、甲状腺癌 16 例、大腸癌 7 例、乳癌 5 例、肺癌 4 例、前立腺癌 2 例、腎細胞癌 1 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 1 例が Stage I であった。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 29.4% (15/51) 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。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 70.6% (36/51)、特異度は 94.0% (4542/4830)、陽性適中率は 11.1% (36/324) と推定された。論文発表 1)

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。

平成 17 年度では、登録後 2 回目検診時に行な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癌が発見されたのが 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。学会発表 3)

平成 18 年度では、前述の 2 つの研究において年齢性別分布を 5 歳区切りで集計し、それを元に財団法人「がんの統計 2005 年版」に示される「悪性新生物罹患数、罹患率および年齢階級別罹患率」と各機関での受診者の年齢性別分布データをもとにがん種ごとの罹患数を推計した。

また、我々が培ったプロトコル作成支援のためのツールであるプロトコルテンプレート（臨床試験計画書のひながた）やスタディデザイナー（パーソナルコンピューター上でのプロトコル作成を支援するツール）に上記の検診研究で得られたノウハウを還元した。

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。また、浜松 PET 検診センターでの全症例の追跡の結果、質の高い調査、特に追跡調査を行える環境を整備し、その結果詳細な背景情報、各種検査の情報を得ることができた。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。さらに 2 年目の受診終了時の中間解析の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。

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、西台クリニックの結果からは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た。

しかし、上記 2 研究でも、財団法人「がんの統計 2005 年版」に示される「悪性新生物罹患数、罹患率および年齢階級別罹患率」と各機関での受診者の年齢性別分布データをもとに推計したがん種ごとの推計罹患数の値からは大きく異なる結果であった。

特に年齢層が高く症例数の多い西台クリニックの結果からは食道癌、胃癌、肝臓癌がある程度発見されることが予想されたにも拘わらず発見例はなかった。これは食道癌、胃癌については PET 検査を含む放射線画像診断自体が不得手の領域であることが知られており、また肝臓癌についてはリスク因子として B 型肝炎・C 型肝炎罹患の既往があり、なおかつこれらの患者は現在の診療水準では CT およびエコー検査であらかじめある程度除外されていることが予想されているため発見数が少ないことが予想され、それを支持する結果であったと考えられる。それから甲状腺癌について予測値より大きくかけ離れて多い数が発見された。甲状腺癌は比較的予後の良い癌であるため、今回の知見が予後のどう影響するのかの検討も今後なされるべきであると考えられる。

また、浜松 PET 検診センターの推計罹患数は、受診年齢層が西台クリニックよりも平均で 10 歳若年であることから全部位でも男性 1.3 例、女性 0.8 例であり、前述の甲状腺癌の発生を除外してもそれより多数の癌症例を検出している。今後、これらの癌発見症例の治療成績と予後を詳細に検討するとともに、癌と診断されなかった群の癌発生と予後についても詳細に検討すべきであると考えられる。

それから、診断アルゴリズムの詳細な検討と比較のためには、受診者のその後の治療歴、癌の有無及び予後の詳細なデータが必要であり、これ以上の検討を行うことができなかった。しかし転帰情報の充実によりこの課題は解決できると考えられるため、今後の詳細な検討により、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。また、がん検診で陰性結果が得られた症例、部分的に異常がみられた症例の詳細な追跡により、癌検診の有効なツールとしての PET 検診の検診結果ごとの至適受診間隔について、何らかの示唆が得られるものと推察される。また、年齢階級ごとの費用効果分析により推奨

される受診年齢について何らかの示唆が得られるものと推察される。

さらに、プロトコル作成支援ツールの内容の充実により、PET 検査における米国大学放射線画像ネットワーク (American College of Radiology Imaging Network: ACRIN) のようなネットワークの構築と多施設共同の画像診断研究グループを形成するための基盤の形成を行うことができたと考える。

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。しかもこの癌のは従来の癌の罹患率の統計データを大幅に上回る数であったことが分かった。今後、PET 施設での予後を詳細に追跡し分析することで、さらに多くの知見が得られるものと考ええる。

また、本研究で得られたノウハウを活用して、癌領域、癌領域以外において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積極的に形成・支援していくことができると考える。

F. 研究発表:

1. 論文発表:

Kojima S., Zhou B., Teramukai S., Hara A., Kosaka N., Matsuo Y., Suzuki H., Torigoe S., Suzuki T., Uno K., Fukushima M. Cancer screening of healthy volunteers using whole-body ^{18}F FDG-PET scans: the Nishidai Clinic study. *Eur J Cancer* Submitted

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 ^{18}F FDG-PET scan in healthy voluntary subjects. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 6072

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 ^{18}F -FDG-PET scan in healthy subjects - Hamamatsu Medical Imaging Center study. *Journal of Clinical Oncology*, 2005

ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 1022

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. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 1025

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

平成18年度

政策創薬総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成19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