

| | |
|---------|---------------------------------|
| 案件名 | チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子についての研究 |
| 派遣専門家 | 江石義信 |
| 所属機関 | 東京医科歯科大学 大学院人体病理学分野・教授 |
| 相手国研究機関 | チリ大学(University of Chile) |

チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子についての研究

(平成 24 年 8 月 ~ 9 月)

東京医科歯科大学は2010年1月より、Clinica Las Condes (以下、CLC)および、チリ保健省間で「大腸癌診断国家プログラム及びパイロット ステージ プロジェクトの実施に関する協定」を締結し、チリにおける大腸癌の早期予防・発見と治療に向けての取り組みを開始した。これに伴い、チリ保健省と15の地方自治体、CLCをはじめとする4つの病院、また本学やチリ大学などの4大学が参加するColo Red(大腸ネットワーク)が形成され、バルバライト、プンタ・アレナス、サンティアゴで年間1万9000人を対象とした大腸癌検診プロジェクト PROYECTO DE PESQUISA DE CÁNCER COLORRECTAL(以下、PRENEC)を2012年3月より実施している(図1)。本案件はこのPRENECより得られる検体を使用しチリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子に関する研究を行うことを目的としている。

2012年8月20日から24日の期間、以下の活動に従事し、一定の結果を得た。

1. 研究に用いる大腸がん検体の採集方法の教授

大腸癌手術で採取される大腸癌新鮮組織検体の採集方法をチリ側カウンターパートであるCLCロペス医師研究室に教授することで、病理診断に影響のない部分での組織の採集法、および凍結切片作成法等の病理学的手法を中心に、本案件に必須となるシステム化された検体採取方法を確認した。

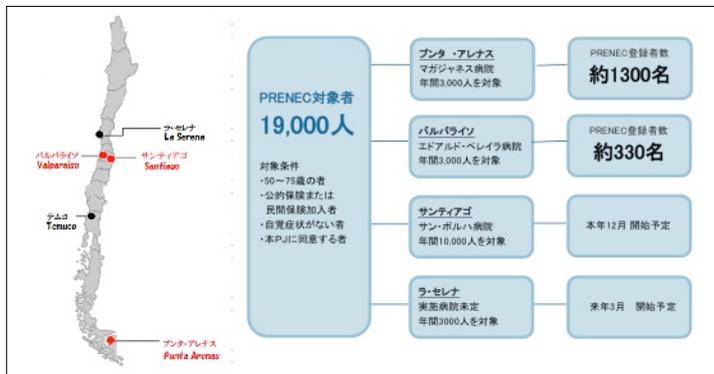


図1 各地域におけるPRENECの進捗状況

| 症候群 | 家族数 | 検査済 | 変異あり |
|-------------------|-----|-----|------|
| FAP | 39 | 36 | 34 |
| AFAP(※) | 30 | 18 | 0 |
| Peutz-Jeghers 症候群 | 12 | 8 | 7 |
| Cowden症候群 | 1 | 1 | 1 |
| 若年性ポリポシス | 1 | 1 | 0 |
| 過形成ポリポシス | 1 | 1 | 0 |
| TOTAL | 84 | 65 | 42 |

※AFAP=Attenuated FAP

| Lynch症候群 | 家族数 | 検査済 | 変異あり |
|-----------|-----|-----|------|
| アムステルダム基準 | 23 | 21 | 19 |
| ベセスダ基準 | 42 | 29 | 3 |
| TOTAL | 65 | 50 | 22 |

図2 遺伝性大腸癌家系の遺伝子変異検索結果

2. 今後展開される具体的な研究内容についてのディスカッション

現在まで、ロペス医師の研究室では、遺伝性の大腸癌に対する遺伝子変異の検討がされており、すでに一部の家系においてはその原因遺伝子が特定された(図2)。今後は、原因遺伝子の未だ不明な遺伝性大腸癌家系の検索や、チリにおける非遺伝性大腸がん患者の遺伝子背景の検索に向けて、協力していく予定であり、その具体的手法、研究計画について担当研究員であるクラウディア・ウルタード博士、ゴンサロ・シルバ博士とディスカッションを行い(写真)、研究の方向性の共有を行った。



写真 ミーティングの様子

写真 CLCの腫瘍学・分子遺伝子学研究所にて

右からシルバ博士、ウルタード博士、河内医師(東京医科歯科大学)、見坊純氏(通訳)、江石教授、小林長期専門家)

| | |
|---------|---|
| 案件名 | チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子についての研究 |
| 派遣専門家 | 江石義信・関根正喜 |
| 所属機関 | 東京医科歯科大学 大学院人体病理学分野・教授 東京医科歯科大学 医学部附属病院 病理部・臨床検査技師 |
| 相手国研究機関 | チリ大学(University of Chile) |

チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子についての研究

(平成 25 年 1 月)

本案件の目的は、チリ大腸癌ネットワーク(Colo Red)によって展開される2万人を対象とした大腸癌検診プロジェクト PROYECTO DE PESQUISA DE CÁNCER COLORRECTAL(以下、PRENEC)より得られる検体を使用し、チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子を解明することにある。

1. 現在の活動状況

プンタ・アレナスのマガジャネス病院をモデル拠点として、末梢血サンプルおよび大腸組織検体の採取に関するプロトコルの整備、保存・輸送方法の徹底によりPRENEC検体の収集が進行している。プンタ・アレナスでは予定の3,000名のうち現在までに2,080名を対象として便潜血反応検査を施行しており、本研究では 図1 に示す通り、大腸内視鏡を施行する対象者より末梢血サンプル、検査の結果腫瘍を認めた患者より病理組織標本(診断に用いたホルマリン固定パラフィン包埋ブロック)、大腸癌と診断され内視鏡的切除あるいは手術を施行した患者より、可能であれば新鮮凍結組織を採取することになっている。また、バルパライソのエドアルド・ペレイラ病院では、既に約450名を対象として便潜血反応検査が施行され、その便潜血反応陽性率、腫瘍陽性率、癌陽性率はほぼプンタ・アレナスと同様に推移しており、この割合から今後行われる各拠点を合計した 20,000人の対象者から得られる各検体数を類推すると、末梢血サンプル約2,000例、病理組織標本約1,000例、大腸癌症例約100例に及ぶものと考えられる。

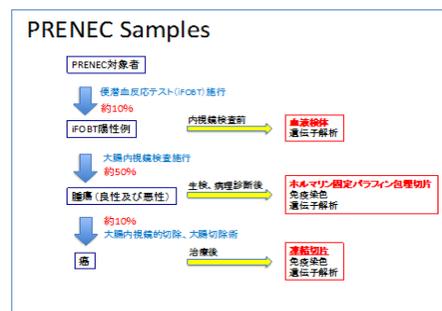


図1 検体採集プロトコール

2. 2013年1月短期専門家(江石、関根)の活動

2013年1月21日～25日の期間以下の活動に従事し、一定の結果を得た。

① チリ国カウンターパートである Dr.ロペスの実験室にて病理学的手法の技術指導

具体的には HE 標本作成に伴う基本的な手技および免疫染色法に必要な環境の整備を行った。(写真 1)

② 関係機関の研究者との研究の進捗状況についてのミーティング

現地各機関の研究者、および小林専門家が現在の研究の進捗状況をプレゼンテーションし、今後の研究の方針の決定と現状の把握を行った(写真 2)。



写真1 研究室での指導風景



写真2 研究ミーティングの様子

| | |
|---------|--------------------------------|
| 案件名 | チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子に関する研究 |
| 派遣専門家 | 小林真季 |
| 所属機関 | 東京医科歯科大学 人体病理学分野・助教 (※) |
| 相手国研究機関 | チリ大学(University of Chile) |

※派遣時の役職

チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子に関する研究

(平成 24 年 7 月 ~平成 25 年 6 月)

1. 目的

本案件の目的は、チリ大腸癌ネットワーク(Colo Red)によって展開される 2 万人を対象とした大腸癌検診プロジェクト PROYECTO DE PESQUISA DE CÁNCER COLORRECTAL (以下、PRENEC)より得られる検体を使用し、チリにおける大腸癌の環境的および遺伝学的危険因子を解明することにある。

2. 現在の活動状況

(1) PRENEC 検体を用いた研究

PRENEC は、無症状の参加者に対し便潜血反応テスト (iFOBT)を施行し、陽性であった対象者に大腸内視鏡検査を行うことで、チリにおける大腸癌の早期発見を目指している。現在チリ最南部の州都プンタ・アレナスのマガジャネス病院をモデル拠点として、末梢血検体および大腸組織検体の採取に関するプロトコールの整備、保存・輸送方法の徹底により PRENEC 検体の収集が進行している。

本研究では図 1 に示す通り、PRENEC 参加者のうち、大腸内視鏡を施行する対象者より末梢血検体、検査の結果腫瘍を認めた患者より病理組織標本(診断に用いたホルマリン固定パラフィン包埋組織切片)、大腸癌と診断され内視鏡的切除あるいは手術を施行した患者より、可能であれば新鮮凍結組織を採取することになっている。現在まで、参加者 2198 名に対し iFOBT テストを施行し、うち 153 名に大腸内視鏡検査を行っている。病理診断がなされたものは、表 1 に示す結果となっている。末梢血検体は 12 月より収集しそれぞれの対象者より、



図 1 プンタアレナス実施状況

| 病理診断 | 151 | 100% |
|--------|-----|--------|
| 腫瘍性病変 | 120 | 79.50% |
| 腺癌(悪性) | 34 | 22.50% |
| 悪性リンパ腫 | 1 | 0.70% |
| 腺腫(良性) | 85 | 56.30% |
| 非腫瘍性病変 | 31 | 20.50% |

表 1 病理診断結果

53 例(状態の良好なもの)、病理組織標本は 151 例、新鮮凍結組織は 4 例を処理、保存している。これらに対し順次遺伝学的検討を行っており、7 月より PRENEC が開始されるサンティアゴ、今後 PRENEC の開始が見込まれるラセレナ、アントファガスタ、オソルノの検体に対しても同様の検討を行う予定である。

(2) 現地研究者との共同研究および指導

現地カウンターパートである Lopez 医師との研究に加え、関係機関の所属研究者と共同研究および研究手法の指導を行っている。

- ① ホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を用いた免疫染色法の指導:

クリニカ・ラスコンデス Hurtado 博士、カトリカ大学 Corvalan 医師の研究室にて免疫染色法、評価法の指導を行っている(図2)。

② 組織マイクロアレイ(Tissue Micro Array)の作製法の指導:

カトリカ大学Melendez博士の依頼により、大腸癌組織の組織マイクロアレイ(図3)の作製法を指導している。



図2 左より、遺伝子変異解析担当 Hurtado 博士、iFOBT 担当 Wielandt 研究員と



図3 組織マイクロアレイブロック(上)、標本(下)

以上、チリにおける大腸癌の遺伝的背景の解明と、研究レベルの向上を目指し今後も活動していく予定である。