

200807009B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

食道癌生検標本の遺伝子発現プロファイル解析による  
放射線化学療法感受性予測の臨床導入を目指した基盤的研究

平成18年度 ～ 平成20年度

総合研究報告書

研究代表者 嶋田 裕

平成21 (2009) 年 4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

食道癌生検標本の遺伝子発現プロファイル解析による放射線化学療法感受性  
予測の臨床導入を目指した基盤的研究

嶋田 裕

(資料)

1. プロトコール概略
2. Webシステム
3. 検体送付システム
  - 3-1 搬送システム
  - 3-2 検体採取用資材
4. 参加施設
5. 登録症例推移
6. 遺伝子解析ヒートマップ図
7. 期待される食道癌のテーラーメイド治療

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### III. 研究成果の刊行物・別刷

食道癌生検標本の遺伝子発現プロファイル解析による放射線化学療法感受性

予測の臨床導入を目指した基盤的研究（H18-ファーマコ-一般-003）

研究代表者 嶋田 裕 富山大学消化器・腫瘍・総合外科 准教授

研究要旨

食道癌は未だ予後不良の難治癌で、治療成績向上の為に集学的治療が不可欠であるが、生検による治療前診断に有効な評価法が未だ存在しない。本研究ではNEDOにて開発された高感度マイクロアレイチップを使用し、生検標本の遺伝子解析プロファイルによる食道癌の化学放射線療法感受性予測に関する多施設共同研究（26施設）を行った。倫理委員会の承認、先端医療振興財団の承認を受け、プロトコールを登録した（登録番号：R000000579，試験ID：UMIN00000479）。検体搬送システムの確立、web登録システムの確立を経て2007年4月より症例登録を開始し、2009年3月までに17例の登録が得られた。これらの症例については既に25Kchipで遺伝子解析を行った。平成20年度はJCOG9907の結果から化学放射線療法の治療成績が術前化学療法後の食道切除に劣ることが判明し、登録対象患者が激減した。適応患者の拡大の為に、施設数の拡大を行い、元来化学放射線療法の適応であるT4M1を追加対象として症例登録を促し4例のサンプル採取がなされ解析可能症例は21例である。今後1年間の登録期間延長とT4M1を含むことにより解析可能症例を集積したい。

共同研究者

福島雅典	京都大学医学研究科	臨床試験管理学
松井茂之	京都大学医学研究科	生物統計学
辻本豪三	京都大学薬学研究科	ゲノム創薬科学
平岡真寛	京都大学医学研究科	放射線医学
千葉勉	京都大学医学研究科	消化器内科学
加藤健	国立がんセンター中央病院	第一領域外來部
篠田雅幸	愛知がんセンター中央病院	食道外科

A. 研究目的

食道癌は未だ予後不良の難治癌で、治療成績向上の為に集学的治療が不可欠であるが、現時点では有用な指標が無い。従って化学放射線療法の副作用と手術療法の大いなる侵襲を回避すべき患者を選択できず、効果的な医療費の使用とはなっていない。近年の化学放射線治療は食道癌の治療に新たな治療法選択の可能性をもたらしたが、不適切な患者への化学放射線療法の施行や過度の化学放射線療法への期待から治癒できた患者が治癒不可能となる場合や副作用で重篤な状態となる患者が少なからず存在する。現在までの画像診断ならびに少数の遺伝子解析では化学放射線療法感受性予測には限界が

有り新たな解析法が望まれてきた。マイクロアレイは遺伝子の網羅的解析を可能としたが、治療前にこれらの予測を行うには生検標本による解析が不可欠である。本研究ではNEDOにて開発された高感度マイクロアレイチップを使用して、食道生検標本による食道癌化学放射線療法感受性の責任遺伝子群を網羅的・体系的に明らかにし、化学放射線感受性予測アルゴリズムを作製する。このアルゴリズムを用いて化学放射線療法感受性予測を前向き臨床試験で検証し、臨床応用につなげる。

この研究により、化学放射線療法の効果がないと予測された場合は副作用のある化学放射線療法を回避して根治切除を行い、化学放射線療法の効果が期待できる患者では侵襲の大いなる手術を回避できる。このことは患者個

別のテーラーメイド治療が具現化することとなり、効果的な医療費の使用がなされ、患者への負担を軽減し、社会全体の医療費が削減できることとなる。化学放射線療法感受性の責任遺伝子群の解明が行われれば、分子標的治療のターゲットとして有用である。また胃癌、大腸癌などの他の消化癌における生検標本や増加が著しい肺癌、乳癌の針生検による治療選択にも応用できる。

## B. 研究方法

①申請者を中心とした参加施設（共同研究者3施設ならびに研究協力者23施設）でインフォームドコンセントの基に生検標本を採取し、連結可能匿名化する。②化学療法、放射線療法を標準的プロトコール(CDDP+5Fu)により行われた stage2,3 (nonT4)患者を対象とする。③患者を先端医療振興財団の臨床研究情報センターに Web で登録し管理する。④検体を解析担当施設に送付し、マイクロアレイで解析する。⑤症例集積が不十分であり研究協力施設の拡大と対象患者の拡大 (T4 and /or M1) を行う。⑥検体のロスを出るだけ少なくする為に、検体採取方法、保存方法、検体送付のマニュアルを作成し、検体取り扱いの説明会を開催する。⑦検体採取と解析にあたってはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等に従って実行する。

<マイクロアレイと解析方法>①各施設のサンプルの RNA の質を申請者の施設で検討し、質が保証された検体について解析する。②癌と正常の判別チップで正しく癌と正常を判別する。③NEDO プロジェクトでの情報を参考に作成した次世代高感度チップを使用し、化学放射線感受性予測に適した遺伝子群を選別する。④このアレイは従来比、百倍程度の高感度が得られており、生検標本の遺伝子増幅なしに検討する。⑤当初は9Kチップでの解析であったが、その後開発された25Kチップにてマイクロアレイ解析を行う。⑥解析法は各種統計学的手法を使った遺伝子抽出、およびそれらの遺伝子の発現情報による人工神経回路と機械学習などを使用するが、新たに登録可能な少数症例数に応じた予測システムにて解析する。

## <倫理面への配慮>

①研究者代表者の施設で継続研究に向けて2009年3月に研究期間の継続、さらには遺伝子解析の対象症例に対象症例に T4 and/or M1 を含めることの承認を得た。今後各施設において順次承認を受ける。

②現在まで、共同研究者および研究協力者において倫理委員会へのプロトコール申請が行われており、主任研究者施設以外の26施設で承認されている。

③患者にとっては臨床研究のための生検標本採取となる苦痛を伴う内視鏡検査を受けて貰わなくてはならないことから、その為の説明書および同意書を別個に作成して、生検に伴う危険性についての説明と試験に参加しなくても不利益が生じないことに同意を得ている。

④遺伝子解析指診に沿って、インフォームドコンセントを行い、各施設の検体は匿名化し、遺伝子解析担当施設に送付し、一括して同じ条件で解析する。

⑤臨床情報研究センターで Web 登録による各種臨床試験の管理を行い、個人情報管理のシステムを構築している。遺伝子情報と臨床情報は独立して解析され、解析者には個人情報はマスクされた状態で解析される。

## C. 研究結果

食道癌の化学放射線療法プロトコール概要を以下のごとくとした。1) stage2,3 (nonT4)で化学療法、放射線療法を標準的プロトコール (CDDP 70mg/m<sup>2</sup> day1, day 29, 5-FU 700mg/m<sup>2</sup> day 1-4, day 29-32+照射 60Gy または CDDP 75mg/m<sup>2</sup> day1, day 29, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> day 1-4, day 29-32 + 照射 50.4Gy) により行われた患者を対象とした。

2006年7月22日に京都大学の承認を受けた。ついで、2006年8月28日に登録番号:R000000579, 試験ID:UMIN000000479としてUMINに臨床試験の登録を行い、2007年2月に公開した。最終的に2006年12月26日にプロトコールを確定し、Web登録システムも2007年4月に完成した。

倫理委員会の承認を受けた施設から施設登録および新規ユーザー登録を行い、現在まで26施設が登録されている。平行して、検体の採取、保存、搬送システムの構築を行い、施設登録が終了した施設から各施設で担当者が具体的な取り扱い方について説明会を行った。

2008年3月まで13例が登録されたが、JCOG9907の結果から化学放射線療法の治療成績が術前化学療法後の食道切除に劣ることが判明し、登録対象患者が激減した。このため平成20年度は4例の登録で、2009年3月時点での全登録数は17例にとどまった。これらの症例については既に25Kchipで遺伝子解析を行った(図1)。適応患者の拡大の為に、施設数の拡大を行い、さらには元来化学放射線療法の適応であるT4 and/or M1を追加対象として症例登録を促し4例のサンプル採取がなされ現時点での解析可能症例は21例である。

共同研究施設にアンケート調査を行い、stage2,3(nonT4)とT4/M1(lymph)の登録可能症例数を集積し、今後の方針を検討した。その結果、stage2,3(nonT4)についてはこれまでの症例を無駄にしないためにも1年の登録期間の延長を行うが、そこで登録を打ち切り解析すること。T4/M1については別個に集積すること。Stage2,3とT4/M1の中で感受性予測として解析可能な症例があれば、取りまとめて解析することとなった。

技術的な問題として、9Kチップからその後開発された25Kとなり、ゆがみなどの問題が生じたが、ハイブリチンエッセンスやハイブリチン法に修正を加えることによりほぼ解消した。

統計解析手法では、当初予定された登録症例数を大幅に下回ることから50例以下の症例でも、解析可能となるようにアルゴリズムの開発を行うこととなった。

## D. 考察

平成18年度はプロトコールの作成、倫理委員会の承認、プロトコールの登録、検体登録システムの作成をほぼ終了した。平成19年度は登録を開始し13例の登録が得られ、さらなる登録が期待されたが、平成20年度は4例の登録に留まり全登録数は17例に留まった。少しでも多くの症例集積を目指すために、参加施設の増加を検討するとともに、対象患者の拡大を図り遺伝子解析可能症例は21例となったが、未だ解析に十分な症例数ではない。25kチップでの解析は行っていることから、今後1年間の登録期間延長とT4M1への対象拡大に

より解析可能症例を集積したい。

#### E. 結論

生検標本の遺伝子解析プロファイルによる食道癌の化学放射線療法感受性予測に関する多施設共同研究を開始し、現在まで17例の登録と21例の遺伝子解析可能症例が得られた。今後の研究継続にて解析可能となるものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

本研究において、現在までの治療症例では特に重篤な副作用等は発生していない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimada Y, Tsujimoto G et al. cDNA microarray analysis of esophageal cancer: Discoveries and prospects.

Gene Thorac CardioVasc Surgery.

In press 2009

2) Iriyama T, Shimada Y et al. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. EMBO Journal. Advance online publication 12 February 2009

3) Ito T, Shimada Y et al. PTTG1 increases cell motility and promotes lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma.

Cancer Res, 68: 3214-3224, 2008

4) Ortiz C, Shimada Y et al.

Gankyrin oncoprotein overexpression as a critical factor for tumor growth in human esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its clinical significance.

Int J Cancer, 122: 325-332, 2008

5) Ito T, Tsujimoto G, Shimada Y et al. An ultrasensitive new DNA microarray chip provides gene expression profiles for preoperative esophageal cancer biopsies without RNA amplification. Oncology 2007, 73:366-375

6) Shimada Y and Sato F. Molecular factors related to metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus 4, 7-18, 2007

7) Tanaka E, Shimada Y et al. The suppression of Aurora-A/STK15/BTAK expression enhances chemo-sensitivity to Docetaxel in human esophageal

squamous cell carcinoma.

Clin Cancer Res 13: 1331-1340. 2007

8) 嶋田 裕, 辻本豪三, ほか. 食道癌化学放射線療法感受性予測チップの開発と実用化に向けた取り組み. パイオテクノロジージャーナル 7: 315-320, 2007

9) 嶋田 裕, ほか. 食道癌に対する化学(放射線)療法久保田哲朗, 大村健二 編 オンコロジー臨床ガイド 消化器癌化学療法 南山堂 p130-135, 2007

10) 嶋田 裕, 松本繁巳, 森田周子, 王孔志, 森川司朗, 藤元治朗 胸部食道早期癌 外科治療 96: 399-405, 2007

11) Kondo K, Shimada Y et al. Cisplatin-dependent upregulation of death receptors 4 and 5 augments induction of apoptosis by TNF-related apoptosis-inducing ligand against esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer 118:230-42, 2006

12) Umeoka S, Shimada Y, et al Esophageal Cancer: Evaluation with triple-phase Dynamic CT-Initial Experience. Radiology 239: 777-783, 2006

13) Kan T, Shimada Y. et al. New specific gene expressions in squamous cell carcinoma of esophagus using representational difference analysis and cDNA microarray. Oncology 70 : 25-33,2006

14) 嶋田裕 分子生物学を考慮した食道癌3領域郭清の適応 外科治療 95 : 337-342, 2006

15) Kanai M, Shimada Y, Chiba T, Fukushima M et al. Retrospective analysis of 27 consecutive patients treated with decetaxel/nedaplatin combination therapy as a second line regimen for advanced esophageal cancer. Int J Clin Oncol 2007, 12: 224-227

16) Matusi S, Fukushima M, Ogawa O. Genomic characterization of multiple clinical phenotypes of cancer using multivariate linear regression models. Bioinformatics 23:732-738,2007

17) Matsui S, Yamanaka T, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr, Crowley J. Clustering of significant genes in prognostic studies with microarrays: application to a clinical study for multiple myeloma. Statistics in Medicine 2008; 27(7):1106-1120.

18) Matsui S, Zeng S, Yamanaka T, Shaughnessy J.

- Sample size calculations based on ranking and selection in microarray experiments. *Biometrics* 2008; 64(1): 217-226.
- 17) Takahara Y, Tsujimoto G et al. Pharmacogenomics of cardiovascular pharmacology: development of an informatics system for analysis of DNA microarray data with a focus on lipid metabolism. *J Pharmacol Sci.* 107:1-7,2008
- 18) Kawanishi H, Tsujimoto G et al. Secreted CXCL1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 14:2579-87, 2008.
- 19) Ruike Y, Tsujimoto G et al. Global correlation analysis for micro-RNA and mRNA expression profiles in human cell lines. *J Hum Genet.* 53:515-23,2008
- 20) Awakura Y, Tsujimoto G, et al. Microarray-based identification of CUB-domain containing protein 1 as a potential prognostic marker in conventional renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 134:1363-9, 2008
- 21) Tsuchiya S., Okuno Y. and Tsujimoto G. (2008) MicroRNAs and discovery of new targets. In Innocenti, F. (ed.), *Genomics and Pharmacogenomics in Anticancer Drug Development and Clinical Response.* Humana Press, Totowa, NJ.
- 22) 辻本豪三. IT 創薬が鍵となるゲノム創薬戦略. テクノカレント No.458 2008. 世界経済情報サービス
- 23) 辻本豪三. IT 創薬. ファルマシア Vol.44 No.6:520-522 2008. 日本薬学会
- 24) 土屋創健、清水一治、辻本豪三. DNA チップ/マイクロアレイ臨床応用の実際. 遺伝子医学 MOOK 10: 182-186 2008. メディカルドゥ
- 25) 佐藤史顕、清水一治、辻本豪三. トランスクリプトーム解析に基づくがん科学治療法の最適化とゲノム創薬. 医薬ジャーナル Vol.44 No.12:104-108, 2008. 医薬ジャーナル社
- 26) Nagino K, Tsujimoto G et al. U1transensitive DNA chip : gene expression profile analysis without RNA amplification. *J Biochem* 139:697-703, 2006
- 27) Kawanishi H, Tsujimoto G, et al. High throughput comparative genomic hybridization array analysis of multifocal urothelial cancer. *Cancer Sci* 97:746-752,2006
- 28) Nishimura Y, Hiraoka M et al. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiother Oncol.* 2009 Jan 21. (In press)
- 29) Kenjo M, Hiraoka M et al. et al. Radiation therapy for Esophageal cancer in Japan; Results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, in press
- 30) 板坂 聡、平岡真寛 ほか. 食道癌の放射線治療 (Radiation Therapy for Esophageal Cancer). 外科治療 99 巻 4 号 371-6, 2008
- 31) Muto M, Chiba T et al. Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol.* 2009, 44:13-25.
- 31) Takashima A, Kato K, et al. Chemosensitivity of patients with recurrent esophageal cancer receiving perioperative chemotherapy. *Dis Esophagus.* 2008 21: 607-611.
- 32) Nakajima TE, Kato K, et al.:A phase I trial of 5-fluorouracil with cisplatin and concurrent standard-dose radiotherapy in Japanese patients with stage II/III esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 39:37-42.
- 33) 波戸岡俊三、篠田雅幸 特集 食道(癌)手術における術中トラブル対処法 肺損傷 手術 62:917-923, 2008
- 31) Shinoda M Clinical Aspects of Multimodality Therapy for Resectable Locoregional Esophageal Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*12:234-241,2006
2. 学会発表
- 1) 嶋田 裕、篠田雅幸、加藤健、辻本豪三、ほか 食道癌生検標本の網羅的遺伝子発現解析によるリンパ節転移診断の試み 第 62 回日本食道学会 東京 2008. 6. 21
- 2) 嶋田 裕、篠田雅幸、加藤健、辻本豪三、ほか 食道癌生検標本の遺伝子プロファイル解析による化学放

放射線感受性予測研究とその問題点

第63回日本消化器外科学会総会 札幌 2008.7.17

3) 嶋田裕, 篠田雅幸, 加藤健, 辻本豪三, 福島雅典, 他  
食道癌生検材料を用いたリンパ節転移と化学放射線療法  
感受性予測の試み

第67回日本癌学会学術総会 名古屋 2008.10.30

4) 嶋田裕, 篠田雅幸, 加藤健, 平岡真寛, 千葉勉, 辻  
本豪三, 松井茂之, 福島雅典 ほか stageII・III 食道癌  
に対する治療選択のための化学放射線療法感受性予測の  
臨床試験 (中間経過)

第46回日本癌治療学会総会 名古屋 2008.11.1

5) Shimada Y, Shinoda M, Kato K, Tsujimoto G,  
Predicting lymph node metastasis by DNA microarray  
analysis of preoperative endoscopic biopsy specimens  
from esophageal cancer patients.

UICC World Cancer Congress Geneva 2008.8.30

6) 嶋田裕, ほか 本学における食道癌に対する集学的  
治療のレトロスペクティブな検証

第70回日本臨床外科学会総会 東京 2008.11.27

7) 嶋田裕, 篠田雅幸, 加藤健, 辻本豪三, 他 食  
道癌生検標本の網羅的遺伝子発現解析によるリンパ節転  
移診断. 第45回日本癌治療学会 京都 2007, 10.25

8) 嶋田裕, 篠田雅幸, 加藤健, 辻本豪三, 松井茂之,  
福島雅典 他 Stage II・III 食道癌に対する治療選  
択のための化学放射線療法感受性予測の臨床試験.

第61回日本食道学会横浜 2007, 6.22

9) 田中英治, 嶋田裕, 他 食道癌における  
Aurora-A/STK15/BTAK 発現抑制による Taxotere 感受性の  
増強. 第62回日本消化器外科学会 東京 2007, 7.20

10) Shimada Y, Tsujimoto G, New establishment of  
diagnostic algorithm of esophageal cancer and high  
sensitivity oligo chip. Annual meeting of AGA. Los  
Angeles 2006, 5.24

11) Shimada Y Induction of microarray in  
esophageal cancer. 16th World congress of the  
International Association of Surgeons &  
Gastroenterologists. Madrid 2006, 5.26

12) 嶋田裕, 辻本豪三, ほか 食道癌における分子生  
物学の臨床応用の現状と今後の戦略. 第60回日本  
食道学会 東京 2006, 7.1

13) 松井茂之, がんの分子診断研究: FDR は有用か?  
2008年度日本計量生物学会年会特別セッション「多重検  
定の新展開: false discovery rate (FDR) とその周辺」.  
2008年6月5日. 筑波

13) Tsujimoto G, Okuno Y, Terasawa K, Tuchiya S.  
Comprehensive analysis of microRNA target networks.  
The Uehara Memorial Foundation Symposium-2008, Hyatt  
Regency Tokyo Japan, June 30-July 2, 2008.

13) Tsujimoto G. Free fatty acid receptor GRP120:  
Function and pharmacology. Mexico-Japan Workshop 2,  
February 25, 2009

14) 辻本豪三 (オーガナイザーおよびシンポジスト):  
「ゲノム創薬研究: ケモゲノミクス研究への展開」、第  
118回日本薬理学会関東支部会・第10回応用薬理シ  
ンポジウム、星薬科大学、6月7日、2008

15) 辻本豪三 (教育講演) 「テーラーメイド医療の展望」  
第25回TDM学会学術大会、タワーホール船堀、6月21  
日、2008

16) 辻本豪三 ゲノム科学で変わる医療、創薬 ナ  
ノバイオ EXPO2008 東京 2.13 2007

17) 辻本豪三 ゲノムテクノロジーで変わる医療  
第68回応用物理学会学術講演会 北海道 2007, 9.7

18) 辻本豪三 ゲノム科学が変える医療、創薬  
薬学セミナー2007 札幌 2007, 6.9

19) 辻本豪三 ゲノム創薬-現状と戦略-  
第27回日本医学会総会 大阪 2007, 4.8

20) 辻本豪三 ゲノム創薬: 胃炎などの多因子疾患克服ア  
プローチ 第45回北海道臨床腎臓研究会  
札幌 2006, 6.2

18) 辻本豪三 バイオインフォマティクスを活用した創  
薬. 第38回日本動脈硬化学会 東京 2006, 7.14

19) 平岡真寛 ほか 第62回日本食道学会学術集会  
2008年6月21日. 当院における食道癌の放射線治療成  
績

20) 平岡真寛 ほか 第21回日本放射線腫瘍学会  
2008年10月16日 食道癌に対する根治的放射線治療の  
治療成績の検討

21) 平岡真寛 ほか 食道癌に対する放射線治療で長期

CR維持後に再発をきたした4例 第61回日本  
食道学会学術集会 横浜 2007, 6, 22

22) 天沼裕介、千葉勉 他 当院における stage II/III胸  
部食道扁平上皮癌に対する術前化学療法 of 検討。  
2009. 3. 20 第7回 日本臨床腫瘍学会学術集会

20) 宮本心一、千葉勉 ほか 表在食道癌に対するフ  
ード型双極ナイフの有用性 京滋食道疾患研究会 京  
都 2006, 7, 22

21) 加藤健 他 食道原発低分化神経内分泌癌 28 症例  
の検討. 第62回日本食道学会 2008年 連続パネルデ  
ィスカッション「超難治癌の克服」

22) 加藤健 他「食道癌のトピックスー基礎から臨床  
までー」食道癌における化学放射線療法 of 最近  
第67回 日本癌学会総会学術集会 腫瘍別シンポジウ  
ム1 名古屋 2008. 10. 30

23) Kotani N., Kato K. et al., Poorly Differentiated  
Neuroendocrine Carcinoma of the Esophagus.: An  
Analysis of 32 Cases. ASCO-GI 2009

#### H. 知的財産の出願・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



## 多施設共同研究臨床試験概要

臨床病期Stage2-3 (T4を除く) 食道扁平上皮癌

インフォームドコンセント

内視鏡下生検による腫瘍組織検体の採取及び正常検体の採取  
(病理検査以外に腫瘍部2カ所、正常部1カ所)

登録 登録予定症例数: 160例, 登録期間: 3年間

CDDP70mg/m<sup>2</sup> day1, day29, 5Fu700mg/m<sup>2</sup> day 1-4, day 29-32+照射60gy  
OR  
CDDP75mg/m<sup>2</sup> day1, day29, 5Fu1000mg/m<sup>2</sup> day 1-4, day 29-32+照射50.4gy  
化学放射線療法終了後に効果を認めた症例ではCDDP+5Fuによる化学療法を2コース追加する

効果判定(1年以上の腫瘍消失)

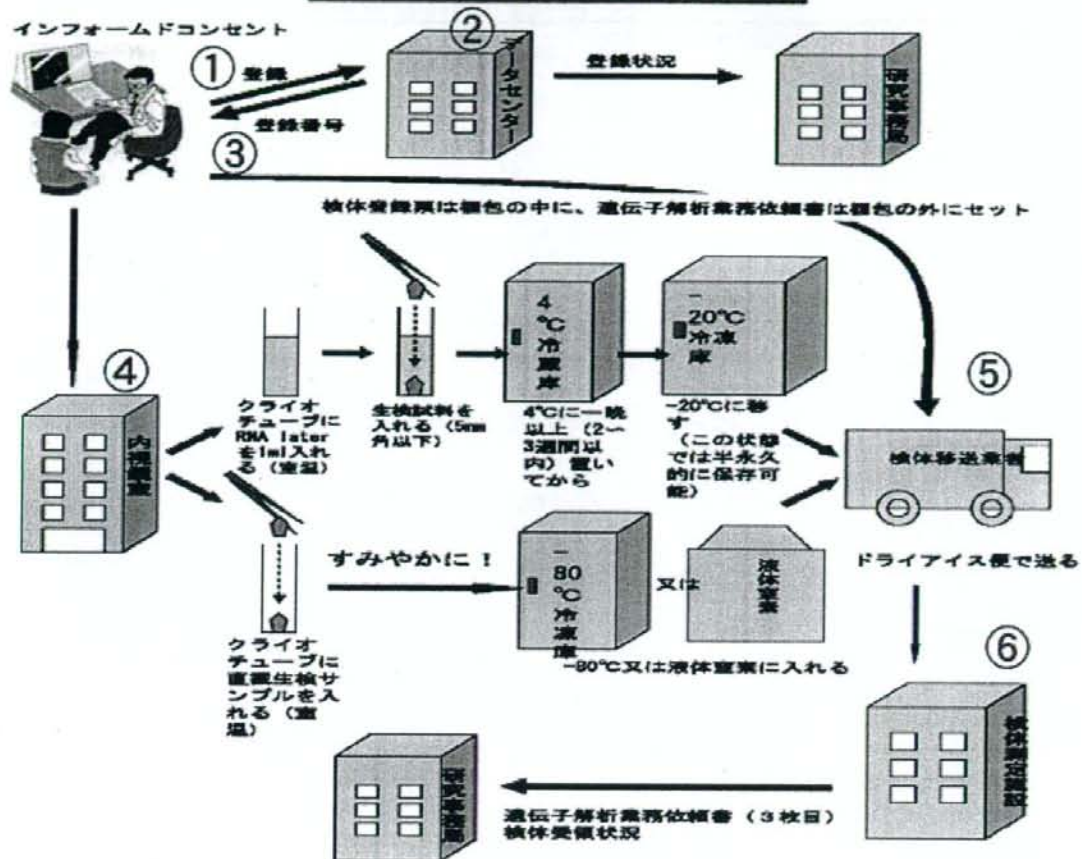
遺伝子プロファイル解析

バイオインフォマティクスによる化学放射線療法感受性予測アルゴリズムの作成





## 搬送システムの構築



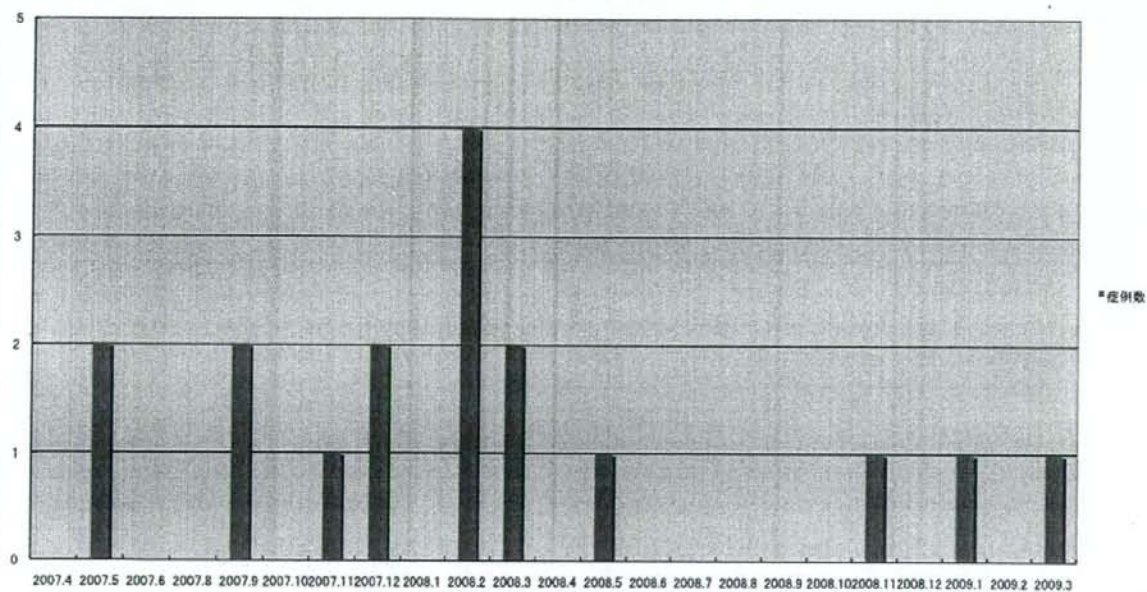


## 参加施設

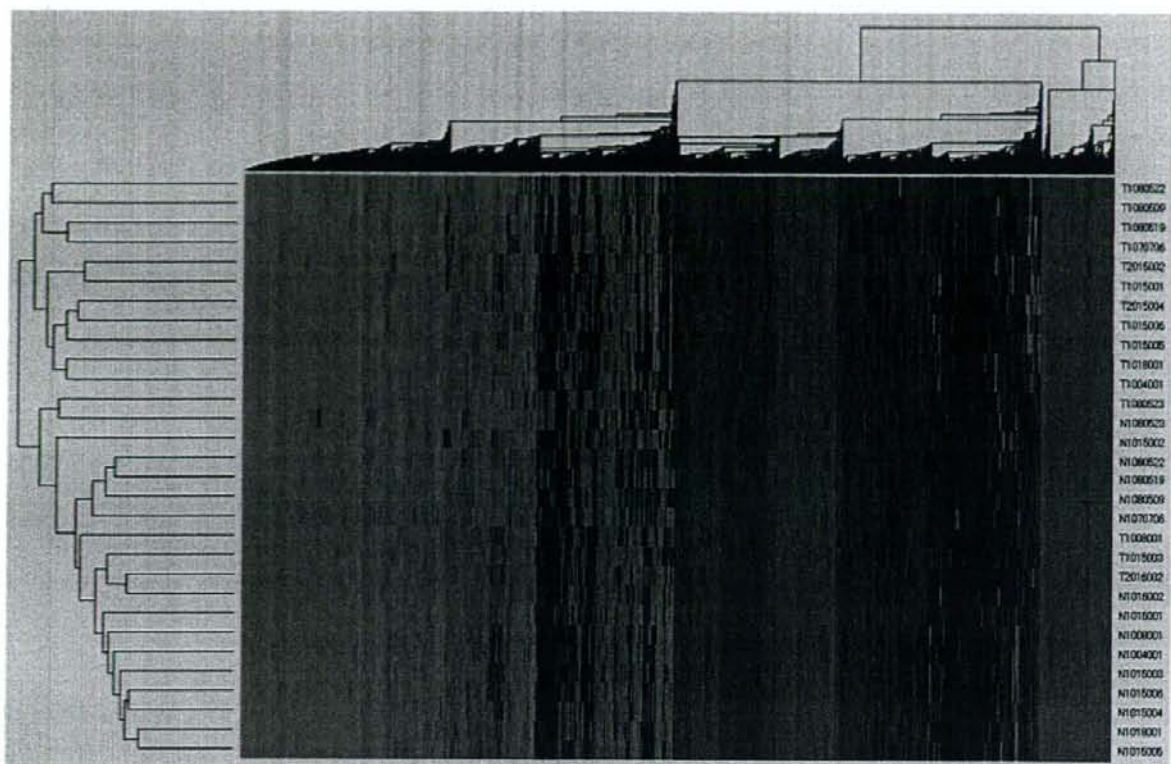
- 001 久留米大学病院 集学治療センター
- 002 群馬大学大学院 病態総合外科学
- 003 兵庫医科大学 第一外科
- 004 京都大学医学部附属病院 放射線治療科
- 005 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 消化器外科
- 006 岩手医科大学 外科
- 007 山形大学 第一外科・放射線治療科
- 008 山形大学医学部 消化器・一般外科
- 009 新潟大学医歯学総合病院 放射線科
- 010 川崎医科大学 消化器外科
- 011 広島市立安佐市民病院 外科
- 012 国立がんセンター東病院 消化器内科
- 013 愛知県がんセンター中央病院 胸部外科
- 014 近畿大学医学部 外科
- 015 国立がんセンター中央病院 消化器内科
- 016 近畿大学医学部附属病院 放射線腫瘍科
- 017 鹿児島大学医学部歯学部附属病院 消化器外科
- 018 大阪府立成人病センター 消化器内科
- 019 新潟県立がんセンター新潟病院 外科
- 020 東京女子医科大学 消化器外科学
- 021 大阪医科大学附属病院 第2内科
- 022 大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科
- 023 琉球大学 第1外科
- 024 富山大学 第二外科
- 025 千葉大学先端応用外科
- 026 北里大学消化器内科
- 027 慶應義塾大学外科

## 5. 登録症例推移

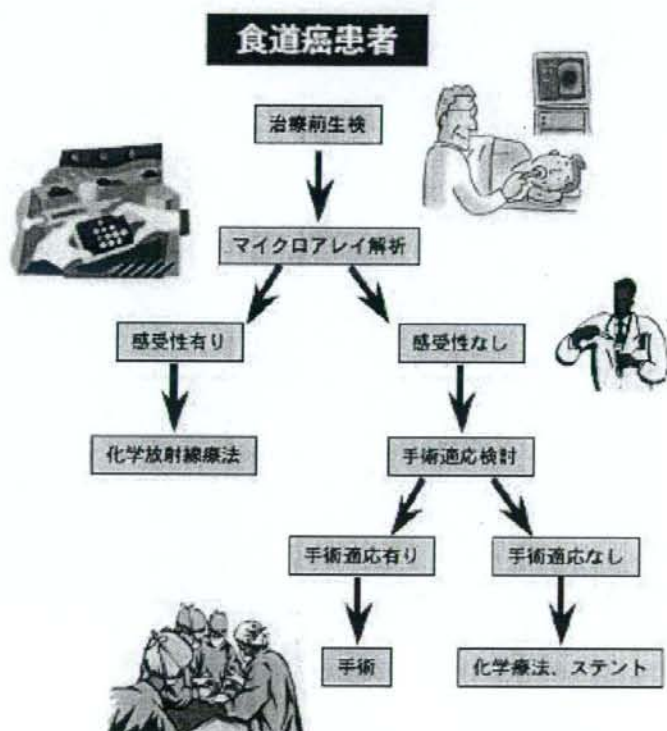
症例数



6. 遺伝子解析ヒートマップ図



## 本臨床試験終了後に可能となる個別化治療



他疾患へ応用可能



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル	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
加藤 健	食道癌 JCOG レジナル	有吉 寛	エビデンスに基づいた 癌化学療法ハンドブック	メディカル レビュー社	日本	2008	228-233

## 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
Iriyama T, Takeda K, Shimada Y, et al	ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis.	The EMBO Journal		1-11	2009
Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, Hori K, Yukawa Y, Morita S, Miyamoto S, Chiba T	Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract.	J Gastroenterol.	44	13-25	2009
Ito T, Shimada Y et al	PTTG1 increases cell motility and promotes lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma.	Cancer Res	68	3214-3224	2008
Ortiz C, Shimada Y et al.	Gankyrin oncoprotein overexpression as a critical factor for tumor growth in human esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its clinical significance.	Int J Cancer	122	325-332	2008
Ruike Y, Ichimura A, Tsuchiya S, Shimizu K, Kunimoto R, Okuno Y, Tsujimoto G	Global correlation analysis for micro-RNA and mRNA expression profiles in human cell lines	J Hum Genet	53	515-523	2008
Awakura Y, Nakamura E, Tsujimoto G, et al	Microarray-based identification of CUB-domain containing protein 1 as a potential prognostic marker in conventional renal cell carcinoma.	J Cancer Res Clin Oncol	134	1363-1369	2008

Takahara Y, Kobayashi T, <u>Tsujimoto G</u> , et al.	Pharmacogenomics of Cardiovascular Pharmacology: Development of an Informatics System for analysis of DNA Microarray Data with a Focus on Lipid Metabolism.	J Pharmacol Sci	107	1-7	2008
Kawanishi H, Matsui Y, <u>Tsujimoto G</u> , et al	Secreted CXCL1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of bladder cancer .	Clin Cancer Res	14	2579-2587	2008
<u>Matsui S</u> , Yamanaka T, et al	Clustering of significant genes in prognostic studies with microarrays : Application to a clinical study for multiple myeloma.	Statistics in Medicine	27	1106-1120	2008
<u>Matsui S</u> , Shu Zeng, et al	Sample Size Calculations Based on Ranking and Selection in Microarray Experiments	Biometrics	64	217-226	2008
Saito Y, Takisawa H, <u>Kato K</u> , et al	Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy.	Gastrointestinal Endoscopy	67	355-359	2008
Tanaka E, Hashimoto Y, Ito T, Kondo K, Higashiyama M, Tsunoda S, Ortiz G, Sakai Y, Inazawa J, <u>Shimada Y</u>	The suppression of Aurora A/STK15/BTAK expression enhances chemo-sensitivity to Docetaxel in human esophageal squamous cell carcinoma.	Clin Cancer Res	13	1331-1340	2007
<u>Matsui S</u> , Ito M, Nishiyama H, Uno H, Kotani H, Watanabe J, Guilford P, Reeve A, <u>Fukushima M</u> , Ogawa O	Genomic characterization of multiple clinical phenotypes of cancer using multivariate linear regression models.	Bioinformatics	23	732-738	2007
Ito T, <u>Tsujimoto G</u> , <u>Shimada Y</u> , et al.	An ultrasensitive new DNA microarray chip provides gene profiles for preoperative esophageal cancer biopsies without RNA amplification.	Oncology	73	366-375	2008

Kanai M, <u>Shimada Y</u> , <u>Chiba T</u> , <u>Fukushima M</u> , et al.	Retrospective analysis of 27 consecutive patients treated with decetaxell/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer.	Int J Clin Oncol	12	224-27	2007
<u>Shimada Y</u> , and Sato F.	Molecular factors related to metastasis of esophageal squamous cell carcinoma.	Esophagus	4	7-18	2007
Umeoka S, Koyama T, Togashi K, Saga T, Watanabe G, <u>Shimada Y</u> , Imamura M.	Esophageal Cancer :Evaluation with triple-phase Dynamic CT-Initial Experience	Radiology	239	777-783	2006
Kondo K, Yamasaki S, <u>Shimada Y</u> , et al	Cisplatin-dependent upregulation of death receptors 4 and 5 augments induction of apoptosis by TNF-related apoptosis-inducing ligand against esophageal squamous cell carcinoma.	Int J Cancer	118	230-242	2006
Kan T, Yamasaki S, Kondo K, Teratani N, Kawabe A, Kaganoi J, Imamura M, <u>Shimada Y</u>	New specific gene expression in squamous cell carcinoma of esophagus using representational difference analysis and cDNA microarray	Oncology	70	25-33	2006
Nagino K, Nomura O, Takii Y, Myomoto A, Ichikawa M, Nakamura F, Higasa M, Akiyama H, Nobumasa H, Shiojima S, <u>Tsujimoto G</u>	Ultrasensitive DNA chip : gene expression profile analysis without RNA amplification.	J Biochem	139	697-703	2006
Kawanishi H, Takahashi T, Ito M, Watanabe J, Higashi S, Kamoto T, Habuchi T, Kadowaki T, <u>Tsujimoto G</u> , Nishiyama H, Ogawa O.	High throughput comparative genomic hybridization array analysis of multifocal urothelial cancer.	Cancer Sci	97	746-752	2006
<u>Shinoda M</u>	Clinical Aspects of Multimodality Therapy for Resectable Locoregional Esophageal Cancer.	Ann Thorac Cardiovasc Surg	12	234-241	2006
板坂 聡, <u>篠田雅幸</u> et al	食道癌の放射線治療 (Radiation Therapy for Esophageal Cancer)	外科治療	99	371-6	2008