

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

希少がん（悪性脳腫瘍）の個別適正化治療のための
TRI(Translational Research Informatics)システムの
構築に関する研究

(H18-3次がん一般-008)

平成18年度－20年度 総合研究報告書

研究代表者 成田 善孝

平成21（2009）年 4月

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

希少がん（悪性脳腫瘍）の個別適正化治療のための
TRI(Translational Research Informatics)システムの
構築に関する研究

(H18-3次がん一般-008)

平成18年度－20年度 総合研究報告書

研究代表者 成田 善孝

平成21（2009）年 4月

目 次

I. 総合研究報告	
希少がん（悪性脳腫瘍）の個別適正化治療のための	1
TRI(Translational Research Informatics)システムの構築に関する研究	
成田 善孝	
(資料1) TRI システムの概要	9
(資料2) Chromosome viewer (Microarray data 解析ソフト)の概要	24
(資料3) マイクロアレイ発現データ	27
(資料4) 病理画像・FISH画像の数値化の研究	40
(資料5) 悪性脳腫瘍の髄液・組織プロテオミクス研究の確立	45
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
III. 研究成果の刊行物・別刷	57

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）

総合研究報告書

希少がん（悪性脳腫瘍）の個別適正化治療のための
TRI(Translational Research Informatics)システムの構築
研究代表者 国立がんセンター放射線治療部医長
成田善孝

研究要旨

悪性脳腫瘍である神経膠腫(Glioma)や中枢神経系悪性リンパ腫(PCNSL)の予後改善を目的として、患者背景・画像情報・病情報・遺伝子発現プロファイル・プロテオームデータ・治療結果などの質の高い臨床情報を収集した統合化データベース[TRIシステム]を作成した。マイクロアレイによる遺伝子発現データとともに、HE染色・免疫染色などの病理標本の全画像・MRI所見・臨床経過をデジタル化し、BIOPRISMソフトウェアを用いてデータベースを構築した。従来の多施設データベースと異なり、臨床経過や画像診断・治療内容・病情報など200項目にわたる詳細なデータベースであることが特徴である。

Gliomaのマイクロアレイデータベースとしては国内最大であり、これをもとに悪性脳腫瘍の診断や放射線化学療法感受性をはじめとした治療効果を予測する遺伝子の探索を行った。

マイクロアレイ解析の他に、髄液蛋白のプロテオミクス解析法(2D-DIDE)を確立し、中枢神経系悪性リンパ腫の髄液中の診断マーカーの検索も行った。

これまで蓄積されたデータを広く公開し、今後も様々なgliomaの新しい診断・治療法の開発に活用されることが期待される。

研究代表者

成田 善孝

国立がんセンター中央病院
放射線治療部医長

齋藤 彰

日本電気(株) NEC中央研究所
ソリューション開発研究本部
ビジネスイノベーション
ハイITセンター 主幹研究員

研究分担者

渋井 壮一郎

国立がんセンター中央病院
脳神経外科医長

秋葉 幸範

日本電気(株) NEC中央研究所
ソリューション開発研究本部
ビジネスイノベーション
ハイITセンター 主任研究員

西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター
包括的がんセンター
脳・脊髄腫瘍科教授

高橋 広夫

中部大学応用生物学部
応用生物化学科講師

浅井 昭雄

関西医科大学医学部
脳神経外科教授

武笠 晃丈

東京大学医学部附属病院
脳神経外科講師

中西 幸浩

国立がんセンター研究所
病理部第一組織病理部医長

研究協力者

吉田 輝彦

国立がんセンター研究所
疾病ゲノム解析・情報部部長

前島 亜希子

国立がんセンター
中央病院臨床検査部

田伏 洋

日本電気(株) NEC中央研究所
ソリューション開発研究本部
ビジネスイノベーションセンター

滝中 徹

日本電気(株) NEC中央研究所
ソリューション開発研究本部
ビジネスイノベーションセンター
ハイITセンター

奥泉 盛司

NECソフト株式会社
医療ソリューション事業部

A. 研究目的

悪性脳腫瘍に代表される希少がんは、症例が少なく、肺癌や消化器癌に比べて治療効果の予測、標準的治療の確立や新規治療法の開発が極めて困難である。特に悪性脳腫瘍の中で最も多い膠芽腫Glioblastomaは、平均生存期間が1年半程度であり、あらゆるがんの中でも極めて予後が悪い。本研究は希少がんとして悪性脳腫瘍を対象とし、臨床情報・画像情報・病理解情報・マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現プロファイル・プロテオームについてのデータを収集し、放射線化学療法の感受性をはじめとした治療効果を予測するTRIシステムを構築し、新規症例の個別適正化した治療法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

悪性脳腫瘍を対象とし、国立がんセンター・埼玉医科大学・杏林大学・東京女子医科大学・東京大学など多施設で集められた凍結腫瘍組織、匿名化臨床情報、画像情報、病理解情報(HE染色・免疫染色・FISH標本)をデジタル化し、凍結腫瘍組織・髄液より得られたマイクロアレイによる腫瘍遺伝子情報、プロテオーム情報をデータベース化した。

これらの蓄積した情報をもとに、診断・治療効果の予測・治療上の問題点を明らかにするTRI(Translational Research Informatics)システムを、日本電気NECバイオインフォーマティクス部門と共同で開発をすすめた。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては国立がんセンター、試料提供施設、NECの倫理審査委員会の承認を得て行った。試料は全て国立がんセンター中央病院において厳重に管理・連結可能匿名化し、第三者

は元より、遺伝子情報解析担当者、TRIシステム開発担当者にも個人情報と連結した遺伝子・臨床情報が渡ることなく、プライバシーと人権は高度に擁護された。また腫瘍のゲノム解析については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて行った。

C. 研究結果

(1) Gliomaの遺伝子発現解析とTRIシステムの構築

3年間で多施設共同施設から250症例のGliomaをはじめとする悪性脳腫瘍凍結標本を集め、国内最大の悪性脳腫瘍のマイクロアレイデータ(Affymetrix HG-U133)を作成した。遺伝子発現データとともに、HE染色・免疫染色などの病理標本の全画像・MRI所見・臨床経過をデジタル化し、BIOPRISMソフトウェアを用いてデータベースを構築した。従来の多施設データベースと異なり、臨床経過や画像診断・治療内容・病理解情報など200項目にわたる詳細なデータベースであることが特徴である。遺伝子発現は我々が開発した、症例ごとの発現の差異を染色体上にマッピングするChromosome viewerを用いて参照できるようにした。

マイクロアレイデータは膨大なため、得られる解析結果が妥当なものかどうか判断することが時に困難である。対象群と比較群のそれぞれの集団を均一化(マッチング化)するシステムを新たに追加した。これまでは、膠芽腫の生存期間の長短や放射線化学療法の感受性の有無による遺伝子発現の差異を検出することが主な解析法であった。悪性脳腫瘍には他の癌に見られるステージングがないため、集団の均一化を行うのは困難であった。当システムでは、例えば、まず生存期間の長短による遺伝子発現の差異を検出し、続いて、対象集団と比較集団の臨床経過・MRI画像・病理画像を画面に表示し、腫瘍発生部位別や年齢層別、あるいは病理画像で血管新生の多い症例のみを抽出して、遺伝子発現の差異を検出するなど、自在な解析が可能となった。

参考

(資料1) TRI システムの概要

(資料2) Chromosome viewer

(Microarray data 解析ソフト)の概要

(2) マイクロアレイ遺伝子発現解析

—MGMT遺伝子発現と生存期間

MGMT遺伝子はアルキル化剤により架橋形成されたDNAを修復するため、腫瘍におけるMGMT遺伝子の高発現がGliomaにおけるアルキル化剤に対する耐性獲得の機序と考えられる。MGMT遺伝子はプロモーター領域のメチル化により調節されている。我々はメチル化のある症例やMGMT遺伝子の発現が低い症例は化学療法に対する反応がよく、MGMT遺伝子の発現がGliomaの化学療法に対する予測因子であることを報告した。一方でMGMTの遺伝子発現が低いにもかかわらず、化学療法に対する感受性が低く予後不良である症例があり、その機序を解明するために、MGMT遺伝子の発現が低いにも関わらず生存期間の短い症例で高発現している遺伝子を抽出した。生存期間12ヶ月、MGMT発現値6を閾値として、長期生存かつMGMT低発現のControl群、短期生存かつMGMT高発現のCase群を検討したところ、短期生存期間かつMGMT高発現の群で、JUNなどの癌遺伝子や血管新生関連の遺伝子IL6STが亢進していることが明らかとなった。

Gliomaは悪性度によりgrade 1-4に分類される。通常成人で見られるastrocyte系のgliomaはdiffuse astrocytoma (DA) grade 2, anaplastic astrocytoma (AA) grade 3, glioblastoma (GBM) grade 4である。

Gliomaは、grade 2 → grade 3 → grade 4とGBMに悪性転化(progression)していくことが知られている。それぞれの悪性転化に関する遺伝子を同定するために、DA, AA, GBMのそれぞれの遺伝子発現の差異を比較した。Grade 3 → grade 4ではCyclin B1/B2, aurora kinaseなどのcell cycleに関する遺伝子や、IAPなどのアポトーシス抵抗性の遺伝子、またIL-8などの血管新生遺伝子の抗発現が見られた。Grade 2 → grade 3においては、cell cycle関連遺伝子や、血管新生遺伝子、アポトーシス抵抗性遺伝子の発現の差はあまり見られなかった。

Oligodendroglioma (grade 2)の中には、染色体1p, 19qのLOHが見られる症例があり、放射線や化学療法に感受性があることが報告されてきた。我々のFISH法による検討により、Glioblastomaにおいても1p, 19qのLOHのある症例はACNUをはじめとした化学療法に感受性があることを報告した。AstrocytomaとOligodendrogliomaの症例をMicroarrayにより比較し、Chromosome viewerを用いて、Oligodendrogliomaの感受性に関与している遺伝子を探索した。

Oligodendrogliomaにおいては、Astrocytomaと比較して33個の遺伝子の有意な発現の変化が

見られたが、うち14個が染色体1p上に存在し、発現が低下していた。Oligodendrogliomaにおいては、1pの中でも1p34にある遺伝子が化学療法等に感受性があることが報告されている。染色体1p上の遺伝子、発現の差異・遺伝子の機能検索の結果から、1p34.1上の遺伝子PTPRFなどもその責任候補遺伝子と考えられる

参考

(資料3) マイクロアレイ発現データ

(3) 病理画像の数値化と遺伝子発現解析

病理画像から遺伝子発現を推定することを目的として、病理画像を数値化し、その数値化された腫瘍の遺伝子発現との相関を検証した。

浜松ホトニクス社製のデジタルスライド画像読み取り装置NDPを使用し、HE染色・CD31/3/20/68およびMIBの免疫染色画像を取得して以下の解析を行った。

- ①細胞密度(cellularity)として単位領域内の細胞核数の平均値、最大値、分散など8項目
 - ②MIBの染色情報 免疫染色された細胞数、未染色細胞数、比率など10項目
 - ③Oligo細胞の比率2項目
 - ④CD31に関する染色情報 10項目
 - ⑤CD3に関する染色情報 8項目
 - ⑥CD20に関する染色情報 4項目
 - ⑦CD68に関する染色情報 8項目
 - ⑧Pleomorphismに関する核の形態情報9項目
 - ⑨各種細胞のクロマチン構造情報 100項目
- 合計159項目の情報である。取得されたデジタル画像をもとに10倍を中心とし、細胞核の情報は40倍の画像で解析を行った。解析については自動細胞核抽出プログラム・免疫染色については発色剤であるDABの色素分析プログラムを構築し、自動にて全領域を対象とした計測と目視により、最も各症例の特徴を有した領域を数枚選択した上での画像計測を実施したしかし免疫染色などについては、非腫瘍組織については実行されておらず、欠損値もあり、統計処理可能な条件のもと選択利用を行った。これらの数値化された情報をもとに、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った。

Pleomorphismにおける平均値を目的変数として遺伝子発現との相関を検討したところ、選択された遺伝子はLOC100131053, DYNC1H1, SLC25A27, ELF5, CD84, EPS8L3, STAT5Bであった。

一方Pleomorphismの分散値を目的変数とした場合については、KLHL1, CASC4, SERGEF, BAIAP2L1, CDH8, STK24, ANXA11が選択され、R2乗値は0.79であった。

CD68の最大染色率を目的変数にしたステップ

ワイズ回帰分析では、RGS3, LAMA5, TUBA3C, TUBA3D, ARG1, PVRL1, AJAP1, ATP7A, ARHGEF11, HTR7P, EXOC5が選択されR²乗値は0.94であった。CD68の平均染色率ではCFHR5, TBC1D1, C2orf3, LAMA5, KIAA2019, CHST3, BRD8, LAG3が選択され、モデルのR²乗値は0.93であった。

参考

(資料4) 病理画像・FISH画像の数値化の研究

(4) 髄液蛋白のプロテオミクス技術の確立

—中枢神経系悪性リンパ腫の診断マーカーへの応用

平成18・19年度の研究で、髄液蛋白のプロテオミクス解析法(2D-DIGE)を確立した。髄液中のタンパク量は組織に比較して濃度が低く、また含まれるたんぱくの種類も低いことを特徴とするため、プロテオミクス解析により、悪性腫瘍の中で、神経膠腫の次に難治性である中枢性悪性リンパ腫(PCNSL)の新規の腫瘍マーカー候補を探索した。2D-DIGE法により、Fibrinogen、Haptoglobin、Hemopexin、 α 1-antitrypsin、 α 1-antichymotrypsinやComplement component 3などの血漿タンパク質などの炎症性の血漿タンパク質が顕著に増加していること、またApo EやTransthyretinがやや減少する傾向が見られることが明らかになった。

この結果をもとに、国立がんセンター中央病院で診断・治療をおこなったPCNSL患者の髄液検体をもちいて、 β 2 microglobulin, sol IL-2 R, IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10など多数のサイトカイン・炎症性蛋白のスクリーニングをELISA法で検証した。検体はPCNSLの患者は26名・Glioma/転移性脳腫瘍など他の腫瘍性疾患37名・腫瘍が疑われて入院したが、髄液検査のみで腫瘍が認められなかったコントロール患者7名。

β 2 microglobulinはcontrol (n=7)では、中央値1.2 (0.8-1.4)であったが、PCNSLでは3.3 (0.7-3.3)と高値で、88% (23/26)が1.5以上であった。IL-10は、controlでは検出されず、PCNSLでは中央値が15.5で、81% (21/26)の症例が陽性であった。IL-10は他の腫瘍性疾患37例中陽性だったものはわずかに3例で特異性も高かった。Soluble IL-2 receptorもcontrolでは検出されず、PCNSLでは中央値が155で、62% (16/26)の症例が陽性であった。Sol-IL-2Rは他の腫瘍性疾患37例中陽性だったものは3例であった。またVCAM-1はcontrolでは53であったが、PCNSLでは116と高く、77% (20/26)の症例で80以上であった。 α 1 antitrypsinはcontrolでは0.7であったが、PCNSL

では1.9と高く、65% (17/26)の症例で80以上であった。

参考

(資料5) 悪性脳腫瘍の髄液・組織プロテオミクス研究の確立

(5) Glioma組織のプロテオミクス解析

Gliomaのなかで、もっとも悪性であるGlioblastoma (GBM) を特徴づけるタンパク質の検出をめざし、2D-DIGE法によりnon-GBM由来の組織とプロテオーム比較を行った。GBM/non-GBMの発現量比が1.7倍以上あるいは1/1.7以下で、かつ $p < 0.05$ となるスポットを選択した。GBMで発現が増加あるいは減少するスポットが、それぞれ71個、29個、見出された。GBMにおいて発現が増加するタンパク質にはAlbumin、TransferrinやApoAIなど血漿タンパク質が見られた。さらにVimentin、MoesinあるいはAnnexin 5などが明らかに増加していることが観察された。これらのタンパクは、GBMにおける免疫染色の特異的のマーカーと一致していた。

参考

(資料5) 悪性脳腫瘍の髄液・組織プロテオミクス研究の確立

D. 考察

(1) TRIシステムの発展

TRIシステムにより、治療を行った過去の症例や遺伝子・蛋白研究を無駄にすることなく、網羅的に収集・蓄積された臨床および遺伝子・病理などのバイオ情報を長期にわたり基盤的に蓄積可能となる。

3年間の研究により国内最大のGliomaのマイクロアレイデータベースを蓄積することができた。これらのデータは今後も広く他の研究者にも公開し、gliomaの新しい診断・治療法の開発に貢献することが期待される。

TRIシステムは治療法の探索・予後推測などを強力に支援し、個々の患者に最適化された治療法の開発が期待される。TRIプロジェクトは脳腫瘍をモデルに本研究を行ったが、他の癌種にも応用可能である。

(2) マイクロアレイ遺伝子発現解析

Glioblastomaにおいて、MGMTの高発現が化学療法感受性と関係していることを報告してきたが、MGMTが高発現しているにもかかわらず予後不良の症例では、血管新生因子や癌遺伝子が発現していることが明らかとなった。最近VEGF抗体などが海外の臨床試験が行われているが、現

在の標準的治療薬であるアルキル化剤であるテモゾロマイドの投与に比べ、VEGF抗体やVEGF阻害剤などの血管新生抑制剤の投与が予後を改善することが報告されている。

マイクロアレイの解析結果から、アルキル化剤抵抗性の症例においては、血管新生因子であるIL-6が高発現していることが明らかとなった。Glioblastomaにおいては、mutant EGFRが高発現しており、そのシグナル伝達経路についても研究を行い、mutant EGFRを発現する腫瘍においては、IL-6が分泌されていることをこれまでの研究で明らかにしてきた。IL-6抗体はトシリズマブとして国内で開発され骨髄腫やリュウマチなどの治療にもちいられているが、今後脳腫瘍の治療薬としても用いられる可能性がある。

Gliomaは、grade 2 → grade 3 → grade 4とGBMに悪性転化していくことが知られ、grade 2 → grade 3の変化は3-4年、grade 3 → grade 4の変化は2-3年程度を要する。

Grade 3→4の悪性転化においては、IL-8などの血管新生遺伝子やCyclin Bの高発現が見られ、Grade 4であるglioblastomaの高い増殖性や血管の発達性と関連がある。これらの悪性転化に関する遺伝子発現を分子標的薬などにより抑制することにより、それぞれの病態の進行を遅らせる治療法の開発が期待される。

(3) 病理画像の数値化と遺伝子発現解析

マイクロアレイによる遺伝子発現の多くは、生存期間や再発期間、治療感受性などとの相関を調べることが多いが、病理画像から遺伝子発現を推定することを目的として、病理画像を数値化し、その数値化された腫瘍の遺伝子発現との相関を検証した。

グレードについての解析について考察する。Glioblastomaであれば自動的にグレード4になる。Glioblastomaであるとの診断には腫瘍内に壊死部分があるか、pseudopalisading構造などがあれば自動的に診断される。一方Anaplasticがあればグレード3になるが、どの程度の退形成性で判断するのか、またグレード4への条件などを探る意味でのステップワイズの回帰分析を行った。その結果として採用された項目としてはMIBの染色率とPleomorphismの分散値であった。Mibの染色率が高ければ本来細胞の分裂が優勢であり、結果として細胞密度が高くなるはずであり、両者の測定値も高い相関をしめすはずであるが、0.37程度であり優位に高相関を示すものではなかった。また細胞核の大きさ、形状といった個別の測定値ではなく、これらの測定値の分散値が説明するのに有益な値となっ

ている。

Oligo細胞の成分が多い症例ほど薬剤感受性あるいは放射線感受性が高いとの傾向を解析した。Oligo細胞を含む症例は昨年からの細胞の密度が高いことが示されている。今回の回帰分析でもMIBの染色率が説明項目として選択されており、Oligo成分を含む症例が分裂能力が高く、この分裂期を阻害するような薬剤あるいは放射線治療であるなら、感受性が高いことを示すことになる。またCD31の染色率も選択されており、分裂に伴う血管の新生も高いと考えるならば意味を持つと思われる。一方CD68が選択されているが、CD68はマクロファージを選択的に染色する。Oligo成分が多いとなぜマクロファージの浸潤が多いのかは不明である。

遺伝子発現における解析では主として画像の計測値をフェノタイプとした解析を実施した。オントロジーをベースとして、機能別に選択した遺伝子のみで解析実施した場合、あるいは注目する遺伝子のみを選定して解析を行う場合などさまざまな方法論が考えられる。今回はこれらの考慮を行わず、5000個単位に解析を行い、選択された遺伝子を集積しながら反復する方法を使用した。

これまでのところ病理画像から遺伝子発現を推定するアルゴリズムはいまだ開発途中であるが、本研究をもとに、病理画像から化学療法剤の効果予測因子であるMGMT遺伝子の発現を推定する技術の開発が期待される。

(4) 髄液蛋白のプロテオミクス

解析

中枢性悪性リンパ腫PCNSLは急激に腫瘍が脳実質内に広がり、急性水頭症をきたし意識障害が進行する。大量メソトレキセートなどの抗がん剤が有効であり、緊急に治療を開始する必要がある疾患である。診断は手術的に腫瘍組織を生検することであるが、手術による出血のリスクが他の悪性脳腫瘍に比べて高いことが問題となっている。

これまでに、PCNSLでは髄液中の $\beta 2$ microglobulinの上昇が報告され、PCNSLを疑わせる診断マーカーとされてきたが、特異性が低く、他の腫瘍性疾患や髄膜炎などの炎症疾患でも上昇することが知られている。

Soluble IL-2 receptorは、PCNSL患者の血液でも上昇することが知られ、再発などのマーカーとして用いられているが、当院での検討では2% (5/23)しか高値を示さず、78%は正常範囲であった。PCNSLで鑑別となるGlioblastomaでは13例中13例とも正常範囲であったため、Glioblast

omaとの鑑別には有用と考えられる。血中のSoluble IL-2 receptorは全身のLymphomaやSarcomatosisなどの炎症性疾患でも上昇することが知られているため、診断マーカーとしては特異性にかけていた。

IL-10は今回81%の症例で高値であった。しかもcontrolでは検出されないこと、他の腫瘍性疾患でも陽性例はわずかに8%であったことから、PCNSLの髄液診断マーカーとして有用であると考えられた。IL-10は腫瘍細胞から分泌されている可能性があり、樹状細胞等の抗原提示能を低下させるなど腫瘍免疫能を低下させる機能が知られており、PCNSLの腫瘍免疫抑制能にも関連している可能性があると考えられた。

E. 結論

国内最大のGliomaの遺伝子データベースを作成し、プロテオームデータ・臨床情報・病理情報・画像上からなる統合的なTRIシステムの基礎を築いた。Gliomaのみならず、他の癌種へも応用可能である。これまでに蓄積したデータを広く公開し、今後も様々なgliomaの新しい診断・治療法の開発に活用されることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 2006

- 1) Narita Y, Shibui S., Cases with Carcinomatous Meningitis and Cerebral Infarction Jpn. J. Clin. Oncol., October 2006; 36: 676.
- 2) Mishima K, Nishikawa R.et al., Increased expression of podoplanin in malignant astrocytic tumors as a novel molecular marker of malignant progression. Acta Neuropathol 111:483-488,2006
- 3) Mishima K, Nishikawa R.et al., Podoplanin expression in primary central nervous system germ cell tumors: a useful histological marker for the diagnosis of germinoma. Acta Neuropathol 2006
- 4) Batistatou A, Nakanishi Y, et al., Charalabopoulos K. Involvement of dysadherin and E-cadherin in the development of testicular tumors. Br J Cancer. 2005 Dec 12; 93(12):1382-7.
- 5) Batistatou A, Nakanishi Y, et al., Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma. Virchows Arch. 2006; 448 (6):763-767.
- 6) Kyzas PA, Nakanishi Y, et al., Charalabopoulos K. Dysadherin Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association

With Lymphangiogenesis and Prognostic Significance. Am J Surg Pathol. 2006 Feb; 30(2):185-193.

- 7) Nishizawa A, Nakanishi Y, et al., Muir-Torre Syndrome with intriguing squamous lesions: case report and review of the Literature. Am J Dermatopathol 2006; 28: 56-59.
- 8) Eguchi T, Nakanishi Y, et al., Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: Analysis of 464 surgically resected cases. Modern Pathol 2006; 19: 475-480.
- 9) Huang JF, Nakanishi Y, et al., Primary hepatocellular carcinoma detected long after tumor markers and lymph metastases. Beyond our vision? Dig Dis Sci 2006; 51(3): 610-615.
- 10) Izumi T, Nakanishi Y, et al., Prognostic significance of dysadherin expression in epithelioid sarcoma and its diagnostic utility in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. Mod Pathol 2006; 19(6): 820-831.
- 11) Usui T, Nakanishi Y, et al., Expression status of RUNX1/AML1 in normal gastric epithelium and its mutational analysis in microdissected gastric cancer cells. Int J Oncol 2006; 29: 779-784.
- 12) Takada H, Nakanishi Y, et al., Genomic loss and epigenetic silencing of very-low-density lipoprotein receptor involved in gastric carcinogenesis. Oncogene 2006; 25: 6554-6562.
- 13) Sentani K, Nakanishi Y, et al., squamous cell carcinoma presenting with systemic arterial embolism. Pathol Int 2007 (in press).
- 14) 成田善孝: 脳腫瘍に対する抗腫瘍薬の基礎(解説)脳神経外科速報(0917-1495)16巻7号 642-648,2006
- 15) 成田善孝: 肺癌の脳転移に対する治療 呼吸器科 10巻4号 Page320-327 (2006)
- 16) 渋井壮一郎: 脳腫瘍全国統計による頻度と治療成績. 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫(編)「EBMに基づく脳神経疾患の基本的治療方針」改訂第2版. P74-78,メジカルビュー社, 2006
- 17) 渋井壮一郎: 治療成績の読み方. 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫(編)「EBMに基づく脳神経疾患の基本的治療方針」改訂第2版. P70-73,メジカルビュー社, 2006.
- 18) 西川亮. 頭蓋内胚細胞腫瘍の最新知見. 脳神経外科速報 16:129-135, 2006
- 19) 西川亮. 中枢神経胚細胞腫瘍治療の基本方針. 脳神経外科ジャーナル 15:171-176, 2006
- 20) 西川亮. 乏突起膠腫. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針, 改訂2版(田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫編), pp.68-70, メジカルビュー社, 2006
- 21) 西川亮. neurofibromatosis. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針, 改訂2版(田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫編), pp.126-127, メジカルビュー社, 2006
- 22) 西川亮. 転移性脳腫瘍. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針, 改訂2版(田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫編), pp.132-137, メジカルビュー社, 2006

2. 論文発表 2007

1. Aoki, T., Nishikawa, R., et al., Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asia ns., *Int J Clin Oncol*, 12:241-249, 2007
2. Hu, B., Nishikawa, R., et al., Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway., *Oncogene*, 26:557-5586, 2007.
3. Jarzynka, M.J., Nishikawa, R., et al., E LMO1 and Dock180, a bipartite Rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion., *Cancer Res.*, 67:7203-7211, 2007
4. Izumi T, Nakanishi Y, et al., Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: Special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression., *Am J Surg Pathol*, 31(1): 85-94, 2007.
5. Nobeyama Y, Nakanishi Y, et al., Silencing of tissue factor pathway inhibitor-2 gene in malignant melanomas., *Int J Cancer*, 121: 301-307, 2007.
6. Batistatou A, Nakanishi Y, et al., In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin., *Br J Cancer*, 96(9): 1404-1408, 2007.
7. Nakayama R., Takahashi H. et al., Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma., *Mod. Pathol.*, 20:749-759, 2007.
8. Takahashi H., Honda H. et al., New cancer diagnosis modeling using boosting and projective adaptive resonance theory with improved reliable index., *Biochem. Eng. J.*, 33:100-109, 2007
9. 成田善孝, 新しい神経疾患治療薬の動き グリオーマ, *Clinical Neuroscience*, 25巻1号:124-1246, 2007.
10. 成田善孝, 転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応, *脳神経外科ジャーナル*, 16巻11号:820-827, 2007.
11. 成田善孝, 悪性神経膠腫に対する長期Temozolomide投与例の検討, *脳神経外科速報*, 印刷中, 2008
12. 成田善孝, 血液脳関門と化学療法, 消化器がん化学療法2008, 市倉隆編集, 東京, 日本メディカルセンター, 71-77, 2008
13. 渋井壮一郎, 疫学からみた脳腫瘍の実態, 渋井壮一郎(編)脳腫瘍, がん看護 実践シリーズ1, p4-12, メヂカルフレンド社(東京), 2007
14. 渋井壮一郎, 悪性脳腫瘍に対する新しい治療, *医学のあゆみ*, 222:953-954, 2007
15. 渋井壮一郎, 脳腫瘍の診断, *がん看護*, 12:396-400, 2007
16. 渋井壮一郎, 脳腫瘍の放射線治療・化学療法, *がん看護*, 12:416-419, 2007
17. 西川亮, グリオーマにおけるテモゾロミド療

法, In: *Annual Review 神経2008*, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明 編集, pp. 96-100, 中外医学社, 2008

18. 西川亮, 頭蓋頸椎移行部病変の症候と治療法・治療指針 膠芽腫(脳幹, 延髄, 上位頸髄), *Clinical Neuroscience*, 25:1360-1362, 2007

3. 論文発表 2008

1. Yonemori K., Narita Y., Shibui S., et al. Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol*. 2008 Nov;90(2):223-8.
2. 成田善孝 渋井壮一郎. 脳神経脊髄症状に対する緊急処置. 癌と化学療法. 2008;35(13):2301-6.
3. 成田善孝, 渋井壮一郎. 悪性脳腫瘍のTRIシステムの構築. *日本コンピュータ外科学会誌*. 2008;10(3):449.
4. 成田善孝, 渋井壮一郎. 悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討. *脳神経外科速報*. 2008;18(4):496-503.
5. Miyakita Y, Shibui S: Three cases of sub-scalp tumor presenting with protrusion of the head, *Jpn J Clin Oncol* 38 : 323, 2008
6. Yonemori K, Shibui S: Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast, *J Neurooncol* 90: 223-228, 2008
7. 成田善孝, 渋井壮一郎: 悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討, *脳神経外科速報* 18: 496-503, 2008
8. 成田善孝, 渋井壮一郎: 脳神経脊髄症状に対する緊急処置, 癌と化学療法 35 : 2301-2306, 2008
9. 渋井壮一郎: がん薬物療法学, 基礎・臨床研究のアップデート・XI. 各臓器癌に対する薬物療法 脳腫瘍, *日本臨牀* 67: 557-562, 2009
10. 渋井壮一郎: 悪性神経膠腫の化学療法, *脳神経外科エキスパート 前頭葉・側頭葉* 伊達編, 中外医学社, 東京, 2008, p163-158
11. Iwakawa R, Nishikawa R, et al. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 14:3746-3753, 2008
12. Wakabayashi Nishikawa R, et al. A multicenter phase I trial of interferon-β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA study). *Jpn J Clin Oncology* 38:715-718, 2008
13. Hayatsu N, Nishikawa R, et al. Podocalyxin expression in malignant astrocytic tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 374:394-398, 2008
14. Kato Y, Nishikawa R, et al. Increased expression of highly sulfated keratan sulfate synthesized in malignant astrocytic tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 369:1041-1046, 2008
15. 西川亮. Temozolomide(TMZ)を長期間投与することの有効性と危険性. *脳* 21 12:44-49, 2009
16. 西川亮. グリオーマにおけるテモゾロミド療法. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明 編集. *Annual Review 神経2008*, 中外医学社, 東京, 2008, pp. 96-100.
17. 西川亮. 新しい化学療法. 寺本明他編, *グリオー*

ーマ その最新知見. メジカルビュー社, 東京, 2009, pp.74-79

18.浅井昭雄, 河本圭司, 放射線照射による脳障害: Brain and Nerve 60: 123-129, 2008

19.Maeshima AM et al. Histological evaluation of the effect of smoking on peripheral small adenocarcinomas of the lung. J Thorac Oncol, 3: 698-703, 2008

20.Maeshima AM et al. Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical, and FISH analyses. Cancer Sci, 99: 1760-8, 2008

21.Maeshima AM et al. Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. Cancer Sci, 100: 54-61, 2009

22.Sentani K, Maeshima AM et al. Follicular lymphoma of the duodenum: a clinicopathologic

analysis of 26 cases. Jpn J Clin Oncol, 38: 547-52, 2008

23.Ando M, Maeshima AM et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland showing marked ciliation suggestive of its pathogenesis. Pathol Int, 58: 741-4, 2008

24.Kawamura, T. Takahashi, H. et al., Proposal of newly gene filtering method, BagPART, for gene expression analysis with small samples., J.Biosci. Bioeng. 105(1), 81-84, 2008.

25.Takahashi, H., Kobayashi, T. et al., Knowledge-based Fuzzy Adaptive Resonance Theory and Its Application to the Analysis of Gene Expression in Plants., J.Biosci. Bioeng. 106(6), 587-593, 2008

資料 1

TRI (Translational Research Informatics) システムの概要

日本電気 (株) NEC 中央研究所 ソリューション開発研究本部

齋藤 彰 秋葉 幸範

NEC ソフト株式会社 医療ソリューション事業部 ライフサイエンス担当

奥泉 盛司

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

成田善孝

1. 導入目的

平成 18-20 年度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
研究課題「希少がん（悪性脳腫瘍）の個別適正化治療のための TRI (Translational
Research Informatics) システムの構築」

本システムは、国立がんセンター中央病院を初めとした多施設共同研究施設内で収集した臨床情報と患者情報を管理し、遺伝子発現データおよび解析結果と関連付けて保存することで、トランスレーショナルリサーチインフォマティクス (TRI) 情報基盤の構築を目的とする。

マイクロアレイ解析結果に基づいた各染色体毎に発現情報を表示するソフトウェア ChromosomeViewer (以下 CV) と連携して、患者情報および臨床情報を容易に検索することを可能とし、治療効果や予後に関する情報と発現データとの関連付けによって TRI システムを実現する。NEC プロテオミクス研究センターにて実施されたプロテオーム解析結果を登録し、検体情報や実験条件等より関連付けて登録、検索する機能を提供する。

これらのシステムは、将来的な他のシステムとの連携を踏まえ、十分なセキュリティーや拡張性を備えたシステムであることが要求される。

2. 要求仕様

本システムではデータ管理システムとして、十分な導入実績を持つ NEC BIOPRISM CompastPlus モデルをベースに以下のシステム要件に基づいた専用設計とネットワーク構築を行う。

2-1. 退院サマリー管理機能 (専用スキーマ)

- 1) 臨床情報として退院サマリーを登録、管理できること。
- 2) 臨床情報として1患者につき経時的な時間の情報に従って、複数の退院サマリーを管理できること。
- 3) 新しい臨床情報に関するスキーマが生じた場合に、柔軟にその入力項目を変更、拡張できること。例えば、新たな化学療法剤の投与実績が追加された場合、今まで入力選択枝を具えていなかった場合において、その選択枝や項目を追加できること。
- 4) 患者に関するID情報および関連して登録された臨床情報を一覧表示できること。
- 5) 患者に関するID情報や臨床情報を検索キーとして患者情報を検索できること。

2-2. MRI、病理スライド画像管理機能（専用スキーマ）

- 1) 患者情報に関連付けてMRIおよび病理スライド画像を保存できること。
- 2) 登録した画像のファイル名称にて検索できること。

2-3. 解析データ管理機能（CV用カスタマイズ）

- 1) CVによって作成されたコンテンツを解析結果として登録、管理できること。
- 2) 解析結果を一覧表示できること。
- 3) 解析結果を登録日やコメントによって検索できること。

2-4. CV連携機能（カスタマイズ）

- 1) 匿名化IDに関連して、システム画面上より関連する患者情報および臨床情報を表示できること。
- 2) 本システムに入力した退院サマリーを、CV画面上より参照して表示できること。
- 3) 本システムに入力したMRI画像や病理スライド画像を、CV画面上より表示できること。
- 4) 遺伝子発現データをCVコンテンツに関連付けて登録できること。

2-5. プロテオームデータ管理機能

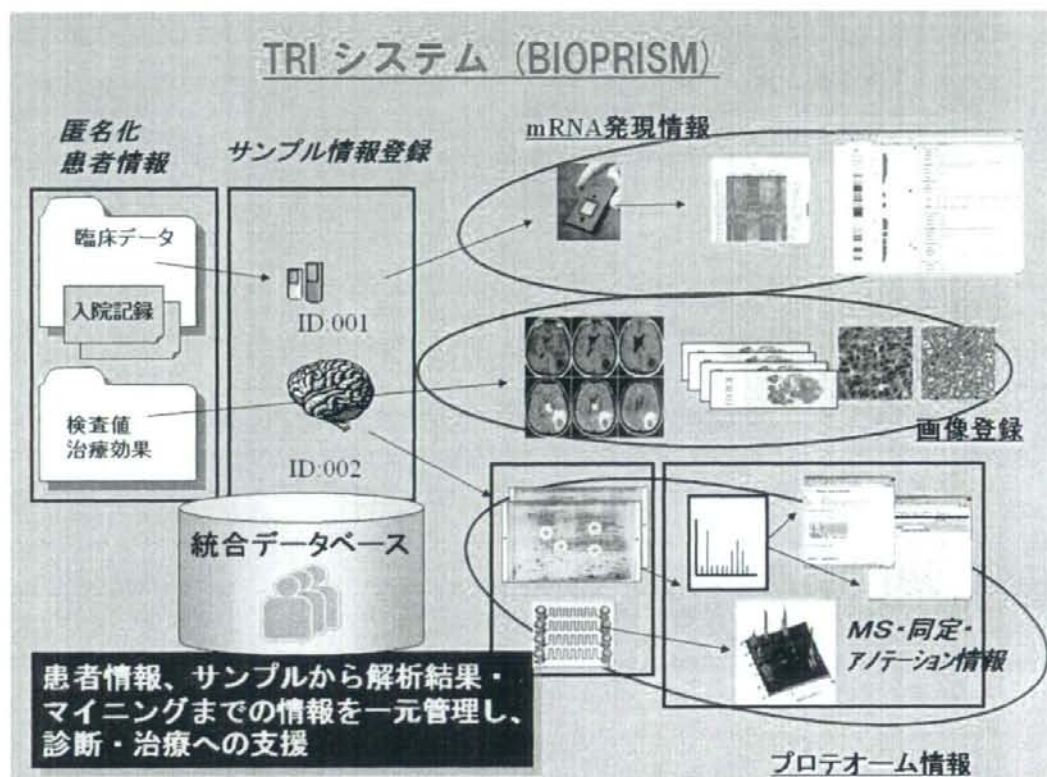
- 1) 2D-DIGE法による画像データ、スポットデータを取り込んで検体情報と関連付けて保存できること。
- 2) 3. BIOPRISM Compact Plus 標準機能一覧の項目に具体的な機能を列記する。

2-6. セキュリティ機能

- 1) ユーザIDおよびパスワードによるアクセス制限が可能であること。
- 2) システムメンテナンス等による外部作業者が臨床情報等の重要な情報を閲覧できないように情報に暗号化によって保護されていること。

2-7. システムの拡張性

- 3) 将来的な拡張を考慮して、WEB ブラウザーによって臨床情報を閲覧、管理することが出来ること。
- 4) データのバックアップを作成し、別の媒体等に保存できること。



3. BIOPRISM Compact Plus 標準機能一覧

3-1. サンプル管理機能

- ・名前による管理機能
- ・サンプル名による検索
- ・コメント入力

3-2. 解析データ管理・利用機能

- ・プロジェクト管理
- ・実験シート
 - 解析データ種類選択
 - 実験結果更新情報表示

- 任意の添付ファイル登録

- ・実験の検索
- ・実験条件登録
- ・解析データ登録・表示
- ・GEヘルスケア社 Decyder 2D-DIGE 解析ソフト連携
- ・ABI社 Voyager MALDI-TOF-MS 連携
- ・Bruker社 UltraFlex MALDI-TOF-TOF MS 連携
- ・公共DBリンク表示
- ・解析結果検索と統合表示

3-3. 実験室支援機能

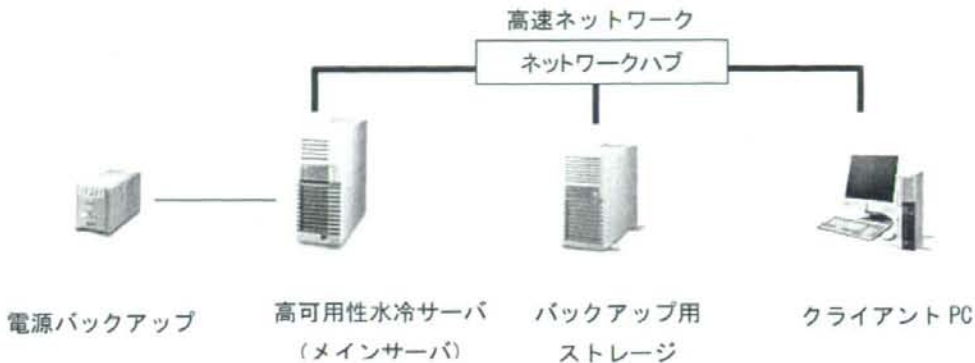
- ・ポータルページ
- ・ポータル掲示情報編集
- ・機器予約スケジューラ

3-4. システム管理機能

- ・ユーザ管理・権限管理
- ・研究グループ管理
- ・アクセスログ管理

4. システム構築

システム構成図を以下に示す。設置環境（成田先生居室）を考慮して静音設計の水冷式サーバとバックアップ用ストレージを高速ネットワークにて接続する。



データのバックアップは定期的に行う。成田先生居室に設置されている場合、バックアップ用ストレージについて騒音を考慮して必要な場合のみ電源を入れる。

5. ソフトウェア詳細

ソフトウェアの詳細について、画面を参照し説明する。

5-1. 退院サマリー管理機能

患者ごとに複数の退院サマリーを登録可能

・チェックボックスをチェックすると詳細を表示する。

・データのタイプに従って、臨床情報を入力する。

No.	0004
入院回数	4
ID	5004
1回目入院日付	5001
1回目入院日付	2007年01月01日
入院回数	40
入院時年齢	41
退院回数	41
入院日	2007年02月27日
退院日	2007年02月28日
病科	脳神経科
病室	脳神経科
医師	佐藤先生
入院日	2007年01月01日
退院日	2007年01月01日
入院	0
1回目	2007年01月01日
退院時EPS	70
生年月日	1964年05月07日
死亡日	
生後(歳)	2
生存期間	2
生存	生存
退院日付	2007年02月27日

【退院サマリーの登録機能】

退院サマリーに関する臨床情報をそれぞれの入力型に従って登録する。退院サマリーは患者ごとに複数登録できる。患者情報は一意の患者番号（カルテIDなど）によって管理され、プロジェクトIDや研究グループを紐付けることが可能である。臨床情報の入力ミスを軽減するために、データの入力型（例えばテキストや日付け型）の規定や入力値の選択枝の規定、入力範囲（例えば1以上10以下の数値）を規定することが可能である。

【退院サマリーの編集機能】

患者ごとの退院サマリーは必要に応じて編集可能である。同じ患者に別の日の退院サマリーの追加が必要になった場合でも柔軟に追加できる。

【退院サマリーマスター情報登録】

退院サマリーの登録内容をマスター情報として登録できる。マスター情報は随時変更可能である。また、退院サマリー内の項目を削除すると登録済みデータも表示されない。

【退院サマリー一覧】

No.	登録日	患者番号	患者情報	退院サマリー	発生日	登録進捗
1	2007/02/23	5002	2006/01/27	退院サマリー-100001	02/20	0
			2006/04/12	退院サマリー-100001	0/20	0
			2006/06/21	退院サマリー-100001	0/20	0
			2007/01/06	退院サマリー-100001	05/20	0
			2007/02/29	MD連携-100001	0/40	0
2	2007/02/28	5002	2006/12/02	退院サマリー-100001	0/20	0
			2007/02/02	退院サマリー-100001	0/20	0
3	2007/02/28	5002		退院サマリー-100001	0/20	0
4	2007/02/28	5002		退院サマリー-100001	0/20	0
				MD連携	0/40	0
5	2007/02/23	C2042000				
6	2007/02/22	F2032000				
7	2007/02/22	K2000001			0/20	1

患者情報を一覧して、登録済みの退院サマリーをデータの発生日と併せて表示する。

登録対象の臨床データの登録進捗を表示する。

詳細な臨床データは各退院サマリーのリンクをクリックして表示させる

登録済みの患者情報は一覧画面によって一覧できる。それぞれの患者情報へ容易に参照できるように、1クリックでアクセスできるように構成した。また、一覧画面には患者番号ごとに登録されている臨床情報を一覧できるため、登録漏れや重複登録を回避することが可能である。一覧画面において、登録日および患者番号によってソートして表示される。

また、登録された患者情報および臨床情報は患者の検索機能によって検索できるので、本画面で目的の患者情報を絞りこむことができる。

【退院サマリーの検索】

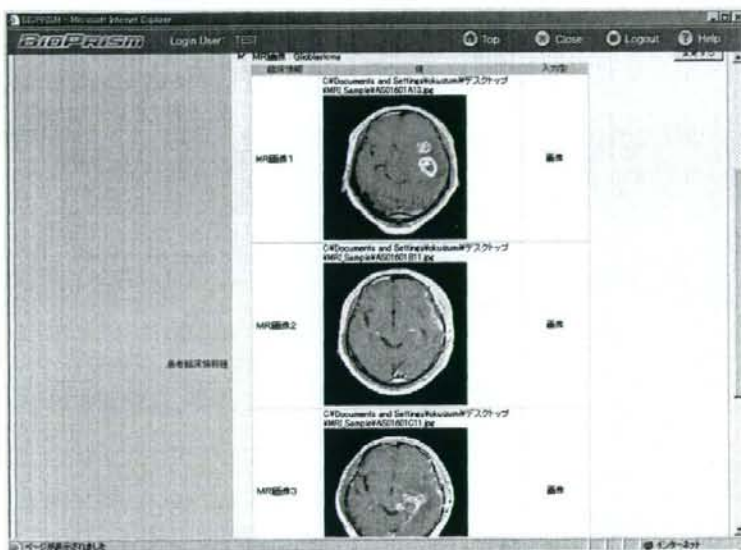
TRI システムでは、退院サマリーに登録した情報から患者を検索し特定する。そして、患者情報と解析結果情報は患者匿名化 ID によって紐付いており、解析結果検索機能によって TRI システムを実現する。

退院サマリーの検索機能では、登録された患者サマリーの各項目に登録されたテキスト情報、数値情報、選択枝情報を検索キーとして用いることができる。この検索キーは一回の指定で複数選択することが出来るので、例えば、生存期間が 1 2 ヶ月以上かつ薬剤とし CBDCA を投与した患者を検索できる。その患者に関する退院サマリーや詳細情報や MRI 画像を併せて表示することが可能である。

患者情報は実験に用いられた検体情報に関連付けて保存されるため、患者番号からプロテオーム実験などに用いた結果を速やかに検索できるため、TRI システムとして理想的な環境を提供する。

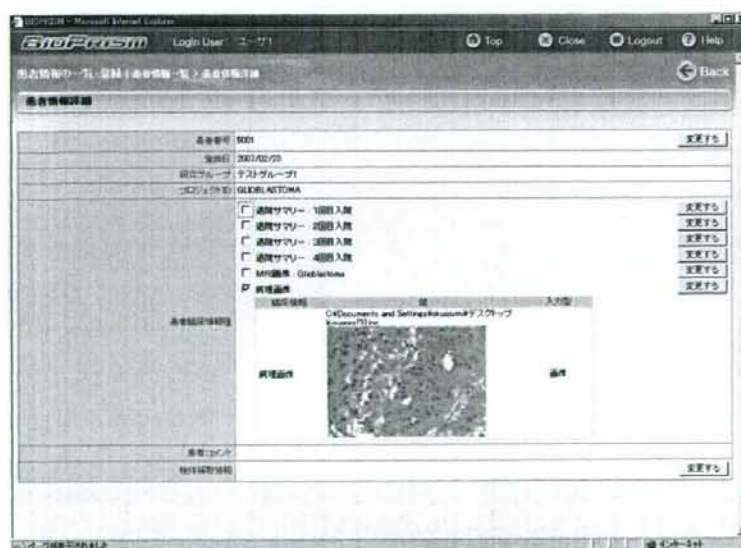
5-2. MRI、病理スライド画像管理機能

【MRI 画像の登録】



退院サマリーを登録した患者ごとに MRI 画像を登録する。本システムに登録された MRI 画像は患者匿名化 ID によって関連付けられ、3 枚まで CV 上で自動的に表示される。退院サマリートの登録情報から、患者を検索して対応する MRI 画像を表示することができる。

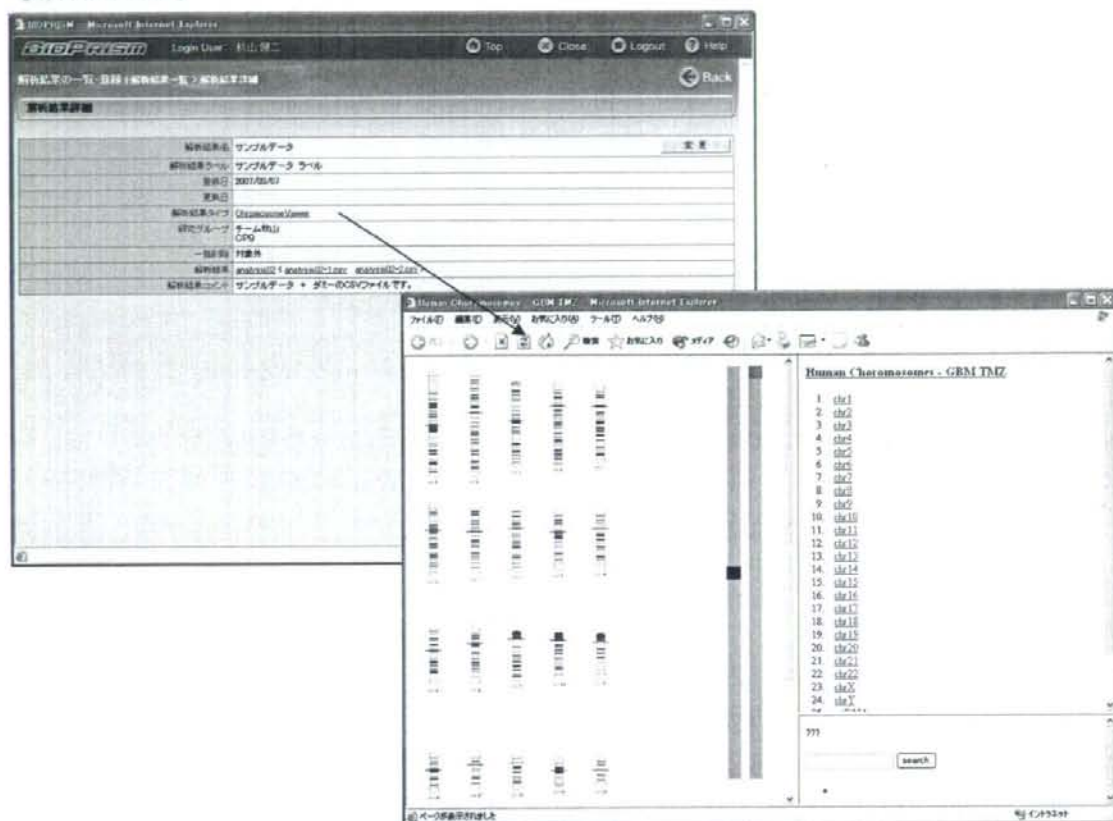
【病理画像登録】



退院サマリーを登録した患者ごとに病理画像を登録できる。同様に退院サマリーの登録情報から、患者を検索して対応する病理画像を表示することができる。

5-3. 解析データ管理およびCV連携機能

【解析結果登録】



CV コンテンツなどの解析結果に名称やコメントを入力して登録できる。CV コンテンツは個別のフォルダにて構成されるが、本システムの登録する際に、基になるCSVデータファイルと併せ一括して登録するため、データ管理が容易となる。解析結果タイプとしてChromosomeViewerを登録し、ChromosomeViewerリンクをクリックするとCVをポップアップにて表示できる。また、同時に登録されたCSVデータファイルは解析結果として一覧でき、対象結果ファイル名をクリックするとデータファイルをダウンロードあるいは表示することができる。