

200924049A

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

高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データ
ベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定に関する研究
(H21-3次がん-一般-010)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成22(2010)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

高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定に関する研究

(H21-3次がん一般-010)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成22(2010)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と 必須情報及びその推定モデルの策定に関する研究 -----	1
西山 正彦	
(資料1) 研究計画書 —全体計画— -----	16
(資料2) 研究計画書 —後ろ向き研究— -----	34
(資料3) 研究計画書 —前向き研究— -----	50
(資料4) 研究計画書 —ゲノム遺伝子解析研究— -----	89
II. 分担研究報告	
1. ゲノム・遺伝子解析 -----	121
岡崎 康司	
2. 胃がん外科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析 -----	126
笹子 三津留	
3. 大腸がん外科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析 -----	129
渡邊 昌彦	
4. 肺がん外科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析 -----	132
光富 徹哉	
5. 胃がん内科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析 -----	135
朴 成和	
6. 肺がん内科療法治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析 -----	138
大江 裕一郎	
7. 大腸がん内科療法治療戦略モデルの策定及び非がん患者（対照群）の 情報・検体収集及び解析 -----	142
中森 正二	
8. 情報解析（疫学的・ゲノム疫学的解析）・アルゴリズム開発研究 -----	144
岩崎 基	
9. 情報解析（バイオインフォマティクス）・アルゴリズム開発研究 -----	146
坊農 秀雅	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	149
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	159

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）

総括研究報告書

高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と 必須情報及びその推定モデルの策定

研究代表者 西山 正彦 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 教授

研究要旨

本研究では、高齢者がん治療アルゴリズムの構築を大目的とし、1) 高齢者がん医療に関わる情報データベース（ガイドポスト・データベース）を構築し、2) これを利用して、高齢者がん症例における各種治療法の有用性の検証と治療リスク予測指標、臓器予備能、治療応答の初期推定モデルを策定することを目的とする。今年度は研究初年度であり、まずは、高齢者がん治療に影響を及ぼす諸要因を明らかにして、治療上の意思決定に資する客観的・科学的指標の候補と解析手法、解析対象となる症例数を確定した。これをもとに、研究計画、実施体制を確立し、研究計画書を策定、倫理委員会の承認を経て、症例登録を開始した。具体的には、平成21年度からの3年間で、1) 後ろ向き、前向きに、高齢者がん症例の臨床情報、アンケート調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築し、2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者及び高齢者がん症例の生理的特性、高齢者腫瘍の特性、治療応答特性を策定し、3) 有効な治療の候補、臓器予備能、治療リスク、効果の推定初期モデルを確立することとした。期間内に後ろ向き研究：胃、大腸、肺の3がん腫各320例、非がん症例960例（循環器疾患、呼吸器疾患、糖尿病・腎障害各320例）、計1,920例；前向き研究：胃、大腸、肺の3がん腫各240例、計720例、ヒトゲノム遺伝子解析研究720例、総計3,360例の解析を行うこととした。

分担研究者

岡崎 康司

埼玉医科大学・教授

笹子 三津留

兵庫医科大学・上部消化管外科・教授

渡邊 昌彦

北里大学・教授

光富 徹哉

愛知県がんセンター中央病院・胸部外科・

副院長兼部長

朴 成和

静岡県立静岡がんセンター・消化器内科・

部長

大江 裕一郎

国立がんセンター東病院・通院治療部長

中森 正二

独立行政法人国立病院機構 大阪医療セ

ンター・総括診療部長

岩崎 基

国立がんセンター がん予防・検診研究

センター・予防研究部・室長

坊農 秀雅

情報・システム研究機構

ライフサイエンス統合データベースセン

ター・特任准教授

A. 研究目的

高齢化社会の到来、高齢者医療費の高騰により、医療保健上また医療経済上きわめて重要となった高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を大目的とし、

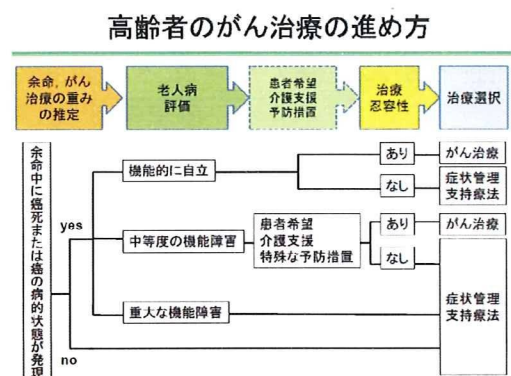
- 1) 高齢者がん医療に関わる情報データベース（ガイドポスト・データベース）を構築し、
- 2) これを利用して、高齢者がん症例における各種治療法の有用性の検証と治療リスク予測指標、臓器予備能、治療応答の初期推定モデルを策定する。

具体的には、高齢者のがん治療関連情報とともに、治療に大きな影響を及ぼす、①短い余命、②生理機能の低下、③様々な疾患の併存、④認知機能の低下、⑤社会・経済的自立の制限、⑥著明な個体差・多様性、などの“高齢者であることによる”身体的、社会的特性に関わる情報を収集し、構築したデータベース（ガイドポスト・データベース）を利用して、高齢者がん治療アルゴリズムの骨格となる4ステップ[①余命の推定からみたがん治療の重みづけ→②老人病評価→③治療忍容性評価→④治療選択]における decision making に必要不可欠な、

- a) 生体機能および併存症病態からみた一般高齢者の余命
- b) 同等な生体機能および併存症病態を有するがん症例の病態出現時期と予後
- c) 有用な高齢者がん治療オプション
- d) 老人病評価及び重要臓器（循環器、呼吸器、糖尿病・腎）の予備能
- d) がん治療に対する忍容性（治療リスク）
- e) 治療応答（効果、合併症・有害事象）の予測・推定

に資する客観的・科学的指標（初期推定

モデル）の同定を目指す。



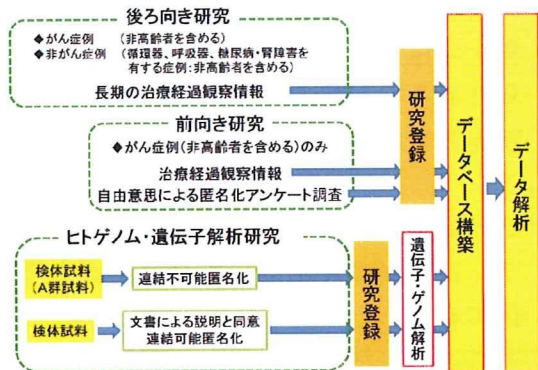
B. 研究方法

本研究では、1) 後ろ向き、前向きに、臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築し、2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者及び高齢者がん症例の生理的特性、高齢者腫瘍の特性、治療応答特性を策定し、3) 有効な治療の候補、臓器予備能、治療リスク、効果の推定初期モデルを確立する。後ろ向き研究では、胃、大腸、肺の3がん腫各320例、非がん症例960例（循環器疾患、呼吸器疾患、糖尿病・腎障害各320例）；前向き研究では胃、大腸、肺の3がん腫各240例、総計2,640例の情報収集を目指す。平成21年度には、有効なデータベース構築のために収集すべき情報、及び治療決定に資する客観的・科学的指標の候補および解析手法を確定して、研究を開始し、平成22年度には、全研究の症例登録を完了させて情報解析へと移行、初期証明仮説の設定を目指す。平成23年度には、情報収集を継続しつつ、これを用いて設定仮説の妥当性検証を行い、最終的仮説を示して研究を総括する。

具体的方法論は以下のごとくである。

1. 基盤情報データベース（ガイドポスト・データベース）の構築

以下の3研究（個別計画書参照）に分けて関連情報の収集を進め、これを統合してデータベースを構築する。



1) 後ろ向き研究（疫学研究：患者調査）

2002年9月1日から2005年8月31日までの間に治療を行ったがん症例（非高齢者を含める）及び非がん症例（循環器、呼吸器、糖尿病・腎障害を有する症例：非高齢者を含める）を対象とし、複数の医療機関に依頼して患者調査を行い、5年以上（死亡例では死亡時まで）の長期の治療経過観察情報を収集する。

2) 前向き研究（疫学研究：患者調査および任意アンケート調査）

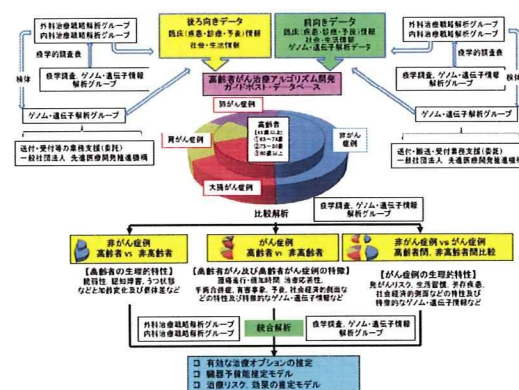
2009年9月1日以降（研究参加施設倫理委員会承認後）新たに治療を開始するがん症例（非高齢者を含める）のみを対象とし、複数の医療機関に依頼して患者調査を行い、治療経過観察情報を収集する。また、本人または代諾者の自由意思による匿名化アンケート調査を行い、高齢者の生理的、社会・経済的特性に関わる情報を収集する。

3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究

高齢者がん症例または高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を明らかにするため、下記、a, bの2種にわけ、対応可能な医療機関より提供可能な試料（/資料）

のみを収集し、遺伝子発現/多型/変異/メチル化解析を行う。（遺伝子発現解析は可能な場合のみ網羅的遺伝子発現解析も含み、遺伝子異常解析は既知のもののみ限定する）。

a. 試料提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られ、連結不可能匿名化により個人情報保護が確立されている保管試料（A群試料）またはその試料を用いて解析され、研究参加各施設で連結



不可能匿名化データベース化されているゲノム遺伝子解析情報のうち本研究の対象となる解析情報資料

b. 提供者の文書による提供の承認を得て、連結可能匿名化された新規採取試料

2. 情報解析

データベースを利用し、後ろ向き及び前向き（コホート）研究データ及びヒトゲノム・遺伝子解析データを用いて、1) 非がん症例を対象とした年齢階層別比較解析（横断研究）、2) 各がん症例を対象とした症例症例研究（ケースオンリー研究）、3) がん症例と非がん症例を対象とした症例対照研究を行い、高齢者がん治療アルゴリズムの骨格となる、①余命の推定からみたがん治療の重みづけ→②老人病評価→③治療忍容性評価→④治療選択、

の各ステップでの decision making に必要不可欠な、余命、臓器予備能、治療リスク、治療効果などの初期推定モデル(ないしは臨床情報予測因子)を策定する(国立がんセンター/がん予防検診センター)。また、バイオインフォマティクスにより、これに関連するゲノム・遺伝子情報を策定する(大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンター)。

後ろ向き研究にて仮説を設定し、前向き研究により検証・補正する。

(倫理面への配慮)

本研究は、各々独立した、①5年以上(死亡例では死亡時まで)の長期の治療経過観察情報を収集する後ろ向き研究(疫学研究)、②研究参加施設倫理委員会承認後に新たに治療を開始するがん症例(非高齢者を含める)を対象とし、治療経過観察情報と本人または代諾者の自由意思による匿名化アンケートによりその社会・経済的特性に関わる情報を収集する前向き研究(疫学研究)、及び、③ a) 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報(死者に係るものを含む)のみを用いる研究(A群試料)と b) 連結可能匿名化された新規採取試料および臨床情報を用いる研究とからなるヒトゲノム・遺伝子解析研究、3研究によって構成される。後ろ向き研究、前向き研究については、「疫学研究に関する倫理指針」に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、関連諸規則すべてを遵守して研究を実施する。また、全研究計画について、研究参加全施設の倫理審査委員会の承認のもとにこれを実施する(埼玉医科大学平成21年10月19日付全研究承認; 静岡県立がんセンター平成21年10月8日付後ろ向き研究承認; 大阪医療センタ

ー平成21年11月4日付後ろ向き研究承認; 兵庫医科大学平成21年12月1日付全研究承認; 国立がんセンター平成21年12月7日付後ろ向き研究承認; 平成21年12月21日付国立病院機構呉医療センター・中国がんセンターヒト遺伝子ゲノム解析研究承認; 平成22年2月5日付北里大学医学部・病院全研究承認; 平成22年2月5日付愛知県がんセンター中央病院全研究承認済み)。

C. 研究結果

1) 高齢者がん治療に影響を及ぼす諸要因の抽出

高齢者がん治療の現状を調査し、治療の有効性・安全性に大きな影響を及ぼす、①短い余命、②生理機能の低下、③様々な疾患の併存、④認知機能の低下、⑤社会・経済的自立の制限、⑥著明な個体差・多様性、などの諸要因を確認し、データベース構築のために収集すべき諸データを決定した。また、DMKN, ASPRV1 が、がんの進行度と関連して発現することを新たに示唆し、腫瘍の生物学的/分子生物学的特性の解析対象として追加した。

2) 治療上の意思決定に資する客観的・科学的指標の候補と解析手法の確定

高齢者がん治療アルゴリズムの骨格をなす4ステップ(①余命推定によるがん治療の重みづけ→②老人病評価→③治療忍容性評価→④治療選択)での意思決定に資する、a) 生体機能および併存症病態からみた高齢者余命、b) 高齢者がん症例の病態出現時期と予後、c) 有効ながん治療法、d) 老人病評価及び重要臓器(循環器、呼吸器、糖尿病・腎)の予備能、d) 治療忍容性、e) 治療応答、の予測・推定に資する客観的・科学的指標(ゲノム・遺伝子マーカー、初期推定モデルを含む)の候補およびその解析手法

を確定した。

3) 研究計画、実施体制の確立

上記2項目の成果に基づき、後ろ向き研究(疫学研究:患者調査)、前向き研究(疫学研究:患者調査および任意アンケート調査)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、の3研究の詳細を確定し、研究計画書を作成、倫理審査委員会へ申請した(資料1, 2, 3)。

4) 症例登録の開始

11月より登録が開始され、平成22年4月9日現在の登録数は下記のごとくである。倫理審査委員会承認直後より、各施設から順調に登録が進んでおり、このままで推移すれば平成22年度中には予定全症例の登録が終了する見込みである。

	予定登録数	登録数
①後ろ向き研究	1,920	358
(非がん症例)	960	253
(がん症例)	960	105
②前向き研究	720	34
③ゲノム遺伝子解析研究	720	502
(A群試料)	540	488
(新規採取試料)	180	20
計	3,360	894

5) 高齢者肺がん特性の後ろ向き検討

高齢者肺癌の臨床病理学的特徴を明らかにするため345例の肺癌手術切除症例を用いて、臨床病理学的因子、およびEGFR, KRAS, HER2, TP53, ALK 遺伝子変異と年齢の関係について後ろ向きに検討した。その結果、高齢者の肺癌の特徴として男性優位、喫煙者有意、細気管支肺胞上皮癌が少ない、KRAS 変異が多く、ALK, HER2 変異が少ないことが示唆された。

5) 高齢者胃がん治療特性の後ろ向き検討

静岡県立がんセンターの施設内の検討により、比較試験により切除不能再発胃癌に対する標

準治療となったS-1+CDDP 併用療法のS-1 単独療法に対する上乗せ効果は小さく(全生存期間のハザード比0.98)、非高齢者よりも血液毒性が強いことが示され、S-1 単独療法の毒性は、高齢者と非高齢者で大きな差がなく、S-1+CDDP 併用療法およびS-1 単独療法のメリットとデメリットのバランスが、高齢者と非高齢者で異なることが示唆された。

D. 考察

今年度は研究初年度であり、まずは、高齢者ががん治療に影響を及ぼす諸要因を明らかにして、治療上の意思決定に資する客観的・科学的指標の候補と解析手法を確定した。これをもとに、研究計画、実施体制を確立して、症例登録を開始した。この過程で明らかになったことは、高齢者ががん治療を捉えるとき、医療上・医学上の問題点とともに、その社会的・経済的側面への十分な配慮が不可欠だという点である。

本邦は高齢化社会である。65歳以上の人口はすでに全人口の20%を超え、その医療費も国民全体の52%を占めている。がんは加齢とともに増加し、人口高齢化の進む国々では、様々ながん腫の初診時年齢(中央値)が65歳を超え、65歳以上のがん罹患者数は実に全がん罹患者数の63%を占めており(厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録研究班」1996~2000年のデータ)、医療費も高齢者全体の12%が新生物に対するものとなっている(厚生労働省平成18年度国民医療費の概況参考資料)。高齢者ががんは国家的、全世界的な医療課題であり、その治療指針の確立は急務である。

しかしながら、高齢者のがん治療にはきわめて複雑な背景がある。余命が短く、生理的機能の低下があり、しかも、それら臓器機能や予備能には著明な個体差が

認められる。同一がん種、同一ステージ、十分な臓器機能が治療前検査で確認された症例であったとしても、治療に対する応答にはきわめて大きな差が認められる。これに、様々な併存症、認知機能障害、うつ、社会的・経済的な問題などの高齢者に特徴的な要素が加わる。加齢は疾病ではないが、高齢者には高齢であることそのものによる健康リスクがあり、そのリスクを正確に客観的に評価できる決定的な指標はない。このため、長きにわたり、高齢者ががん治療は、個別に対応すべきものとされ、臨床研究の対象外とされてきた。

しかしながら、医療進歩の利益は年齢に関わらず享受されねばならない。高齢者の特性に配慮した独自の治療アルゴリズムの構築が強く求められるようになり（高齢者腫瘍学）、近年、欧米を中心に、高齢者を対象とした臨床研究が積極的に実施されるようになってきた(2007 Educational book, Am Soc Clin Oncol)。しかしながら、いまだエビデンスの蓄積は少なく、その治療アルゴリズムも、またその構築のためのビジョンも確定されるには至っていない。

本邦の研究の遅れは明らかで、臨床研究以前に高齢者がんを対象とした専門的な公共データベースも整備されておらず、その特性の検討どころか治療実態すら十分に把握されているとは言いがたい。一刻も早く、高齢者がん症例の臓器機能、脆弱性、併存症の評価に基づき、前向き臨床研究を行ってエビデンスを蓄積し、高齢者医療の専門医のコンセンサスを得て、治療アルゴリズムを確定していかなければならない。

こうした議論のもと、本研究の具体的・特徴的な計画が確定した。本研究では、1) 後ろ向き、前向きに、高齢者がん

症例の臨床情報、アンケート調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築し、2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者及び高齢者がん症例の生理的特性、高齢者腫瘍の特性、治療応答特性を策定し、3) 有効な治療の候補、臓器予備能、治療リスク、効果の推定初期モデルを確立することとした。後ろ向き研究で仮説を設定し、前向き研究でこれを検証する。平成21年度からの3年間で後ろ向き研究：胃、大腸、肺の3がん腫各320例、非がん症例960例(循環器疾患、呼吸器疾患、糖尿病・腎障害各320例)、計1,920例；前向き研究：胃、大腸、肺の3がん腫各240例、計720例、総計2,640例の解析を目指す。また、将来の高齢者がん医療に向けての基盤となるゲノム・遺伝子解析情報を収集し、公共活用データベースを構築するのみではなく、近年のゲノム医学(ゲノム薬理学)研究の急速な進展を背景に、個別治療選択のためのバイオマーカーの示唆をも試みることにした。バイオマーカーにより「無意味な治療を回避し、効果的かつ安全な治療を症例個々に選択する」、このことは臓器機能の個体差、治療応答の個性が際立つ高齢者にとって最も適した治療戦略と考えられる。

本研究は、公共基盤情報データベースの構築を通じてその研究基盤を確保・提供するとともに、治療リスク、治療効果の客観的・科学的予測・推定指標を示唆・確定することにより、高齢者がんの標準的治療、治療アルゴリズムの確立への道を切り開くものといえる。有効かつ安全な治療の確定は高齢者医療の、また、医療費増加の問題の解決に貢献する、意義ある、また発展性のある研究と考えている。

E. 結論

研究初年度として、まずは、高齢者がん治療に影響を及ぼす諸要因を明らかにして、治療上の意思決定に資する客観的・科学的指標の候補と解析手法を確定した。また、過去の施設内諸例の検討を行い、高齢者がんの特性に関して、いくつかの示唆を得た。これらをもとに、研究計画、実施体制を確立して、症例登録を開始した。平成22年度中には、全症例の登録が終了する見込みであり、後ろ向き研究の進行(情報解析)に伴い、平成22年度中には治療アルゴリズムの確立に資するいくつかの仮説の設定に至る予定である。

F. 健康危険情報

健康被害はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

臨床研究の初年度であり、研究課題そのものの成果発表には至っていないが、計画立案に関連した研究における主な発表論文は以下のごとくである。

1. Ninomiya Y, Sugahara-Yamashita Y, Nakachi Y, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Nishiyama M: Development of a rapid culture method to induce adipocyte differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394(2):303-308.
2. Arifin M, Tanimoto K, Putral AC, Hiyama E, Nishiyama M, Hiyama K: Carcinogenesis and cellular immortalization without persistent inactivation of p16/Rb pathway in lung cancer. *Int J Oncol.* 2010; 36:1217-1227.
3. Nishiyama M, Eguchi H: Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61(5):402-407.
4. Nishiyama M, Eguchi H: Recent advances in Cancer chemotherapy: Current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61(5):367-368.
5. Fumoto S, Tanimoto K, Hiyama E, Noguchi T, Nishiyama M, Hiyama K: EMP3 as a candidate tumor suppressor gene for solid tumors. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(7):811-822.
6. Nishiyama M, Wada S: Docetaxel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009; 12(3):132-141.
7. Kaji S, Murayama K, Nagata I, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohtake A, Iwasa H, Nishiyama M, Okazaki Y, Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M, Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S, Katayama A, Sugimoto S, Fujimoto Y, Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K: Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab.* 2009; 97(4):292-296.
8. Mizuno Y, Tokuzawa Y, Ninomiya Y, Yagi K, Yatsuka-Kanesaki Y, Suda T, Fukuda T, Katagiri T, Kondoh Y,

- Amemiya T, Tashiro H, Okazaki Y: miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b. FEBS Lett. 2009;583(13):2263-2268.
9. Fujita K, Ando Y, Yamamoto W, Miya T, Endo H, Sunakawa Y, Araki K, Kodama K, Nagashima F, Ichikawa W, Narabayashi M, Akiyama Y, Kawara K, Shiomi M, Ogata H, Iwasa H, Okazaki Y, Hirose T, Sasaki Y: Association of UGT2B7, ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2010; 65(2):251-258.
 10. Nomura J, Maruyama M, Katano M, Kato H, Zhang J, Masui S, Mizuno Y, Okazaki Y, Nishimoto M, Okuda A: Differential Requirement for Nucleostemin in Embryonic Stem Cell and Neural Stem Cell Viability. Stem Cells, 2009; 27(5): 1066-1076.
 11. Fukagawa T, Katai H, Saka M, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, Sano T, Sasako M: Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. World J Surg, 2010; 34(3):563-568.
 12. Matsuda I, Hao H, Zozumi M, Koishi K, Matsumoto T, Kaibe N, Fujiwara Y, Sasako M, Hirota S: Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas with massive central calcification in an old man. Pathol Res Pract. 2009 Aug 10. [Epub ahead of print]
 13. Katoh H, Yamashita K, Sato T, Ozawa H, Nakamura T, Watanabe M: Prognostic significance of peritoneal tumour cells identified at surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2009;96(7):769-777.
 14. Kikuchi M, Mikami T, Sato T, Tokuyama W, Araki K, Watanabe M, Saigenji K, Okayasu I: High Ki67, Bax, and thymidylate synthase expression well correlates with response to chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancers: proposal of a logistic model for prediction. Br J Cancer. 2009;101(1):116-123.
 15. Tomida S, Takeuchi T, Shimada Y, Arima C, Matsuo K, Mitsudomi T, Yatabe Y, Takahashi T: Relapse-related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis. J Clin Oncol. 2009;27(17):2793-2799.
 16. Varella-Garcia M, Mitsudomi T, Yatabe Y, et al.: EGFR and HER2 genomic gain in recurrent non-small cell lung cancer after surgery: impact on outcome to treatment with gefitinib and association with EGFR and KRAS mutations in a Japanese cohort. J Thorac Oncol, 2009; 4: 318-325.
 17. Suda K, Onozato R, Yatabe Y, Mitsudomi T: EGFR T790M mutation: a double role in lung cancer cell survival? J Thorac Oncol, 2009; 4: 1-4.
 18. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T:

- Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol*, 2009; 4: 5-11.
19. Mitsudomi T, Yatabe Y: Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009; 277(2):301-308.
 20. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T: Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2009; 4: 22-9.
 21. Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatooka S, Mitsudomi T: Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010;139(4):1001-1006. Epub 2009 Sep 5.
 22. Fukui T, Katayama T, Ito S, Abe T, Hatooka S, Mitsudomi T: Clinicopathological features of small-sized non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis. *Lung Cancer*, 2009; 66(3):309-313.
 23. Koizumi W, Boku N, Yamaguchi K, Miyata Y, Sawaki A, Kato T, Toh Y, Hyodo I, Nishina T, Furuhashi T, Miyashita K, Okada Y: Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009 Oct 14. [Epub ahead of print]
 24. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: randomised phase 3 study *Lancet Oncology*, 2009; 10(11): 1063-1069.
 25. Ono A, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yasui H, Yamazaki K, Yoshino T, Taku K, Kojima T: Activity of S-1 in Advanced or Recurrent Gastric Cancer Patients after Failure of Prior Chemotherapy, Including Irinotecan + Cisplatin or Fluorouracil (Except S-1). *Jpn J Clin Oncol*, 2009; 39(5): 332-335.
 26. Yasui H, Yoshino T, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Kojima T, Machida N: Retrospective analysis of S-1 monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to fluoropyrimidine and irinotecan or to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin. *Jpn J Clin Oncol*,

- 2009; 39(5): 315-320.
27. Imazawa M, Kojima T, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yasui H, Yamazaki K, Taku K: The efficacy of sequential methotrexate and 5-fluorouracil (MTX/5FU) by oral intake in advanced gastric cancer patients with severe peritoneal dissemination. *Gastric Cancer*, 2009; 12(3): 153-157.
 28. Shimoyama R, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Kojima T, Machida N, Todaka A, Tomita H, Sakamoto T, Tsushima T: Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin. *Gastric Cancer*. 2009; 12(4): 206-211.
 29. Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Sawada JI: Close Association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1*28, *6 or *60 Haplotype and its Apparent Influence on SN-38 Glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos*, 2009;37: 272-276.
 30. Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T: Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer*, 2009; 65: 219-222.
 31. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ikeda H: Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol*, 2009;91:433-437.
 32. Kawaishi M, Fujiwara Y, Fukui T, Kato T, Yamada K, Ohe Y, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Nokihara H, Watabe T, Shimoda Y, Arao T, Nishio K, Tamura T, Koizumi F: Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol*, 2009; 4: 208-213.
 33. Tatewaki N, Maekawa K, Katori N, Kurose K, Kaniwa N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Nokihara H, Sekine I, Tamura T, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Genetic variations and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTT1 and GSTM1, in a Japanese patient population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2009; 24: 118-126.
 34. Tanai C, Nokihara H, Yamamoto S, Kunitoh H, Yamamoto N, Sekine I, Ohe Y, Tamura T: Characteristics and outcomes of patients with advanced non-small-cell lung cancer who declined to participate in randomised clinical chemotherapy trials.

- Br J Cancer, 2009; 100: 1037-1042.
35. Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T: Comparative chemotherapeutic efficacy in non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence and stage IV disease. *J Thorac Oncol*, 2009; 4: 518-521.
 36. Yamamoto N, Tamura T, Kurata T, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N: A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009; 65: 79-88.
 37. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, Teramukai S, Ohe Y, Kubota K, Williamson SK, Gautschi O, Lenz HJ, McLeod HL, Lara PN Jr, Coltman CA Jr, Fukuoka M, Saijo N, Fukushima M, Mack PC. Japanese-US Common-Arm Analysis of Paclitaxel Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Model for Assessing Population-Related Pharmacogenomics. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3540-3546.
 38. Jida M, Toyooka S, Mitsudomi T, Takano T, Matsuo K, Hotta K, Tsukuda K, Kubo T, Yamamoto H, Yamane M, Oto T, Sano Y, Kiura K, Yatabe Y, Ohe Y, Date H, Miyoshi S: Usefulness of cumulative smoking dose for identifying the EGFR mutation and patients with non-small-cell lung cancer for gefitinib treatment. *Cancer Sci*, 100: 1931-1934.
 39. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Tanai C, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T: Gender Difference in Treatment Outcomes in Patients with Stage III Non-small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2009; 39: 707-712.
 40. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009; 361: 947-957.
 41. Sai K, Saito Y, Maekawa K, Kim SR, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Sawada JI, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Minami H: Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/ pharmacodynamics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009 Sep 22. [Epub ahead of print]
 42. Yamada K, Nakao M, Fukuyama C, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Ohki E, Hashimoto J, Tamura T: Phase I study of TLR9 agonist PF-3512676 in combination with carboplatin

- and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2009 Sep 14. [Epub ahead of print]
43. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Kurose K, Sugiyama E, Katori N, Kaniwa N, Hasegawa R, Hamaguchi T, Eguchi-Nakajima T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Yamamoto N, Nokihara H, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Matsumura Y, Okuda H, Sawada J: Genetic polymorphisms of copper- and platinum drug-efflux transporters ATP7A and ATP7B in Japanese cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2009; 24: 565-574.
 44. Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J: Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis*. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
 45. Okauchi Y, Nammo T, Iwahashi H, Kizu T, Hayashi I, Okita K, Yamagata K, Uno S, Katsube F, Matsuhisa M, Kato K, Aozasa K, Kim T, Osuga K, Nakamori S, Tamaki Y, Funahashi T, Miyagawa J, Shimomura I: Glucagonoma diagnosed by arterial stimulation and venous sampling (ASVS). *Intern Med*, 2009;48(12):1025-1030.
 46. Ono M, Matsubara J, Honda K, Sakuma T, Hashiguchi T, Nose H, Nakamori S, Okusaka T, Kosuge T, Sata N, Nagai H, Ioka T, Tanaka S, Tsuchida A, Aoki T, Shimahara M, Yasunami Y, Itoi T, Moriyasu F, Negishi A, Kuwabara H, Shoji A, Hirohashi S, Yamada T: Prolyl 4-hydroxylation of alpha-fibrinogen: a novel protein modification revealed by plasma proteomics. *J Biol Chem*, 2009;284(42):29041-29049.
 47. Akita H, Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y, Bepler G: Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene*, 2009;28(32):2903-2909.
 48. Osumi D, Takahashi M, Miyoshi E, Yokoe S, Lee SH, Noda K, Nakamori S, Gu J, Ikeda Y, Kuroki Y, Sengoku K, Ishikawa M, Taniguchi N: Core fucosylation of E-cadherin enhances cell-cell adhesion in human colon carcinoma WiDr cells. *Cancer Sci*, 2009;100(5):888-895.
 49. Sasazuki S, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Plasma levels of C-reactive protein and serum amyloid A and gastric cancer in a nested case-control study: Japan

- Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis*, 2010;31(4):712-718. Epub 2010 Jan 18.
50. Hasebe T, Tamura N, Okada N, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Tsuda H, Shibata T, Sasajima Y, Iwasaki M, Kinoshita T: p53 expression in tumor-stromal fibroblasts is closely associated with the nodal metastasis and outcome of patients with invasive ductal carcinoma who received neoadjuvant therapy. *Hum Pathol*. 2009 Oct 14. [Epub ahead of print]
 51. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Retrospective comparative study on clinical outcome of endoscopic resection of early gastric cancer treated by traditional and expanded National Cancer Center (NCC) criteria. *Br J Surg*. (in press)
 52. Nakazato T, Bono H, Matsuda H, Takagi T: Gendoo: functional profiling of gene and disease features using MeSH vocabulary. *Nucleic Acids Res*. 2009 Jul 1;37(Web Server issue):W166-9. Epub 2009 Jun 4.
2. 学会発表
1. Wada S, Tanimoto K, Hiyama K, Eguchi H, Nishiyama M, : Possible drug targets screened as key genes in immortalization mechanisms specific for cancer cells. 100th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res, Denver, CO, USA, 2009.
 2. Tanimoto K, Nakamura H. Fumoto S, Hiyama E, Eguchi H, Nishiyama M, Hiyama K: Molecular mechanisms of degradation of the pVHL, tumor suppressor gene product, by a novel oncogenic protein, UBE2S. 100th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res, Denver, CO, USA, 2009.
 3. Fumoto S, Tanimoto K, Otani K, Ohtaki M, Noguchi T, Hiyama E, Eguchi H, Narahara H, Nishiyama M, Hiyama K: Identification of novel drug-response determinants for 5-FU and CDDP in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). 100th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res, Denver, CO, USA, 2009.
 4. Yamamoto Y, Komatsu M, Fumoto S, Tanimoto K, Hiyama K, Otani K, Ohtaki M, Suzuki M, Nishiyama M, Hirata E, Fujiwara H, Kudo Y: Selection of novel marker genes that predict a response to paclitaxel and carboplatin(TC) therapy in ovarian cancer. 100th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res, Denver, CO, USA, 2009.
 5. Ikeda R, Yoshida K, Satou Y, Takahashi M, Une Y, Yamamoto W, Tanimoto K, Hiyama K, Sasaki Y, Nishiyama M: Randomized phase II/III study of docetaxel/S-1 (DS-1) versus CDDP/5FU (FUP) in advanced or recurrent gastric cancer: Updated phase II results. 45th Annual Meeting of Am. Soc. Clin. Oncol, Orlando, FL, USA, 2009.

6. Takemoto H, Tomita N, Murata K, Fukunaga M, Okamura S, Ohue M, Ishida H, Tanimoto K, Hiyama K, Nishiyama M: Optimal patient selection for CPT-11 chemotherapy in colorectal cancer: Quantitative prediction of tumor response and overall survival using expression data of novel marker genes. 45th Annual Meeting of Am. Soc. Clin. Oncol, Orlando, FL, USA, 2009.
7. 西山正彦: バイオマーカー研究と Multi-gene pharmacogenomics. ランチョンセミナー5, 第 68 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2009.
8. 西山正彦: がんトランスレーショナルリサーチ: Drug-Diagnostic Co-Development Study. 講演 5, 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム, 埼玉, 2009.
9. Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Onozawa Y, Fukutomi A, Yamazaki K, Yasui H, Taku K, Machida N.: Safety and Efficacy of S-1 and S-1 plus Cisplatin for Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. Am. Soc. Clin. Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, USA, 2010
10. Ohe Y et al. Phase III, Randomized, Open-label, First-Line Study of Gefitinib vs Carboplatin/Paclitaxel in Selected Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (IPASS): Evaluation of Recruits in Japan. 45th Annual Meeting of Am. Soc. Clin. Oncol, Orlando, FL, USA, 2009.
11. 大江裕一郎: がん治療 Update 支持療法. 教育講演. 第 47 回日本癌治療学会総会, 横浜, 2009.
12. 大江裕一郎: 非小細胞肺がんの薬物療法. 教育講演, 第 50 回日本癌治療学会総会, 東京, 2009.
13. Kaminuma E, Kodama Y, Saruhashi S, Konno T, Mochizuki T, Bono H, Sugawara H, Okubo K, Takagi T, Nakamura Y: DDBJ Read Archive and DDBJ Read Annotation Pipeline: An Archive Database and an Analytical Tool for Next-Generation Sequence Data T003/P120. The 20th International Conference on Genome Informatics (GIW2009), Yokohama, 2009.
14. 小野浩雅, 坊農秀雅, 加野浩一郎: ブタ成熟脂肪細胞および顆粒層細胞における脱分化ならびに多能性獲得機構の統合トランスクリプトミクス (Integrated transcriptomics for dedifferentiation and acquisition of multipotency in porcine mature adipocytes and follicular granulosa cells). 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009
15. 坊農秀雅, 白石幸太郎, 大久保公策, 高木利久: 次世代シーケンサーによる配列としての発現データの解析パイプラインと可視化手段の開発 (Practical analysis pipeline and visualization tools for transcript sequences as gene expression data). 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
16. 仲地豊, 徳澤佳美, 水野洋介, 坊

- 農秀雅、岡崎康司 Identification of non-coding transcripts during mouse adipocyte/osteoblast differentiation 4P-0251 [ポスター] 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
17. 八木研, 徳澤佳美, 山下泉, 仲地豊, 二階堂愛, 坊農秀雅, 二宮裕一, 八塚由紀子, 穂田真澄, 茂木浩未, 若菜茂晴, 野田哲生, Sablitzky F, 荒井重紀, 黒川理樹, 福田亨, 片桐岳信, Schoenbach C, 須田立雄, 水野洋介, 岡崎康司: Genome network analyses reveal Id4 as a molecular switch promoting mouse osteoblast differentiation. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
18. 山本泰智, 山口敦子, 坊農秀雅, 高木利久: Text-Related Services in DBCLS. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
19. Bono H: Functional analysis pipeline of transcript sequences as gene expression data. 第7回がんとハイポキシア研究会, 京都, 2009.
20. Bono H, Okubo K, Takagi T: Functional organization of transcript sequences as gene expression data. GENOME INFORMATICS, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2009.
21. Bono H, Kaminuma E, Kodama Y, Nakamura Y, Okubo K, Takagi T: Systematic organization of gene expression data in Japan. 12th Internatl MGED Meeting, focusing on translational genomics and high throughput sequencing, Phoenix, AZ, USA, 2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
国際特許出願
西山正彦: 出願番号
PCT/JP2010/001772, 発明の名称
「イリノテカンの感受性判定方法及びその利用, 出願日 2010. 3. 12
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【資料1】

平成21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)
研究計画書

—全体計画—

高齢者がん治療アルゴリズム開発のための
ガイドポスト・データベースの構築と
必須情報及びその推定モデルの策定
(H21-3次がん一般-010)

Ver. 1.0.0 平成21年5月26日

Ver. 1.0.1 平成21年7月08日

Ver. 1.0.2 平成21年8月05日

Ver. 1.0.2 平成21年8月28日

Ver. 1.0.2 平成21年9月8日

目次

1. 背景（研究の必要性、特色、意義及び予想される結果）	3
2. 目的	4
3. 研究デザインおよび研究計画	4
4. 対象症例及び解析対象試料	10
5. 症例の登録	12
6. データベースの構築・管理	12
7. 倫理的事項	12
8. 試験期間および予定症例数	13
9. 研究者および参加施設	14
10. 学会等での公表及び知的財産権の帰属先	17
11. 研究資金の調達法	17
12. 問い合わせ、苦情等の連絡先	17
13. 参考文献	18