

同意書（保管用）

課題名：「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-ゲノム・遺伝子解析研究-」

研究責任者 ○○ ○○殿

研究責任者 西山 正彦殿

私 _____（患者）は、_____（医師）から、この研究に関する説明を別紙（患者さまに対する説明書）により、次のことについて説明を受けました。

1. 遺伝子解析研究について
2. 研究の目的
3. 研究の対象者、同意者、代諾者
4. 遺伝子解析研究の方法
5. 共同研究機関名・研究責任者
6. 予測される研究結果と危険、利益・不利益
7. プライバシーの保護の方法、個人情報管理者
8. 研究結果の公表
9. 遺伝子解析情報・臨床情報の開示について
10. 遺伝子解析研究の期間
11. 研究試料・臨床情報の保管・廃棄について
12. 遺伝カウンセリングについて
13. 試料等の提供は任意であり、提供に同意しないことにより不利益を受けないこと
14. 同意はいつでも撤回できること、撤回により不利益を受けないこと
15. 遺伝子解析研究にかかる費用
16. 知的財産権について
17. 将来のゲノム・遺伝子解析を含む医学研究のため試料と臨床情報を保管・使用すること
18. 研究に関する問い合わせ先・連絡先

私は以上のことを十分に良く理解したうえで、自分自身の意思によりこの研究に参加することに同意します。さらに、

1. 提供する検体がこの遺伝子解析研究に利用されることに同意します。
（ ）はい （ ）いいえ
2. 本研究の遺伝子解析に提供した検体は、ゲノム遺伝子解析研究を含む将来の新たな医学的研究に利用されること、そのために本研究終了後も提供試料を保存することに同意します。
（ ）はい （ ）いいえ
3. 遺伝子解析結果は原則開示されないことを理解しましたが、万一健康や病気に関する重大な情報が明らかになった時には、その遺伝子情報の開示を、
（ ）希望します （ ）希望しません
4. 3. で希望しますと印をつけられた場合、不安や悩みの相談をするためのカウンセリングシステムの利用を、
（ ）希望します （ ）希望しません

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名(自署) _____ 印

(患者が有効なインフォームドコンセントを与えることができないときのみ)

代諾者氏名(代諾者自署) _____ 印 (患者本人との続柄: _____)

説明者(署名) _____ 印

同意取り消し文書（保管用）

課題名：「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-ゲノム・遺伝子解析研究-」

研究責任者 ○○ ○○殿

研究責任者 西山 正彦殿

私は、この研究に関する説明を担当医師 _____ から、別紙（説明文書 「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-ゲノム・遺伝子解析研究-」へのご協力のおかげ）によって受け、上記ゲノム・遺伝子解析研究への参加に同意しました。さらに、

- 提供する検体がこの遺伝子解析研究に利用されること
 - 提供した検体は、ゲノム・遺伝子解析研究を含む将来の新たな医学研究のために本研究終了後も保管され使用されること
- について同意し、

また、万一健康や病気に関連する重大な情報が明らかになったときにはその遺伝子情報の開示を

- 希望する
- 希望しない

遺伝子情報の開示を希望しますと印をつけた場合、不安や悩みの相談をするためのカウンセリングシステムの利用を、

- 希望する
- 希望しない

として、

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日に同意文書に署名いたしましたが、

- 本ゲノム・遺伝子解析研究への参加同意を撤回します。
- 提供する検体がこの遺伝子解析研究に利用されることの同意を撤回します。
- 提供した検体は、将来の新たな医学研究のために本研究終了後も保管され使用されることの同意を撤回します。

万一健康や病気に関連する重大な情報が明らかになったときには、その遺伝子情報の開示を

- 希望します
- 希望しません

遺伝子情報の開示を希望しますと印をつけた場合、不安や悩みの相談をするためのカウンセリングシステムの利用を、

- 希望します
- 希望しません

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名（自署） _____ 印

患者さんが署名出来ない場合

代諾者氏名（代諾者自署） _____ 印 続柄 _____

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）
分担研究報告書

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
(ゲノム・遺伝子解析)

研究分担者 岡崎 康司 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 教授

研究要旨 高齢者がん治療アルゴリズム開発に資するヒトゲノム・遺伝子情報について検討し、収集すべき情報、情報管理、検体の収集・保管、解析方法などの具体案を確定した。また、文献および自己解析結果をもとに必要最小限のサンプル数について策定し、A群試料として胃、大腸、肺がん各々につき180例、新規採取試料を180例の計720例のゲノム遺伝子解析を行うこととした。現在、試料および臨床情報の収集が進められており、次年度よりヒトゲノム・遺伝子解析研究を開始する予定である。

A. 研究目的

高齢者がん治療アルゴリズムの確立を目指し、治療選択の客観的指標となりうるヒトゲノム・遺伝子情報について検討し、収集すべき情報、情報管理、検体の収集・保管、解析方法などを具体化して研究計画を策定する。また、次年度以降に予定されるヒトゲノム・遺伝子解析のための試料および臨床情報の収集を進める。

B. 研究方法

文献および自己解析結果をもとに高齢者がん治療の選択に関し、効果・有害事象を予測しうる客観的指標としてのヒトゲノム・遺伝子情報を抽出する。また、その検証に関し、高齢者特有の個体差を想定し、効率よく結論に至るための解析方法、必要サンプル数を設定する。また、その収集と解析を行うための倫理的側面についても検討し、これらを反映させたヒトゲノム遺伝子解析研究の計画を確定し、後ろ向き研究、前向き研究とは独立した

計画書を作成する。

(倫理面への配慮)

該当する倫理指針に沿った研究計画を策定し、倫理審査委員会の承認を得たのちに研究を開始する。

C. 研究結果

高齢者がん治療の選択に関し、効果・有害事象を予測しうる客観的指標としてのヒトゲノム・遺伝子情報を以下のごとく策定し、解析計画書を作成した(資料3)。

1) 腫瘍の生物学的/分子生物学的特性に関連するゲノム・遺伝子解析情報

腫瘍組織検体を用い、下記遺伝子異常について解析し、高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を策定する。遺伝子異常が認められたものについては可能な範囲で同一臓器正常組織検体での解析も行う。体細胞変異はPCRによるDNA断片の増幅を行い、直接塩基配列決定法により決定し、メチル化はCOBRA (Combined bisulfite restriction analysis) 法により半定量的な解析を行う。組織切片か

らの標的（腫瘍）細胞の回収にはレーザーマイクロダイセクションシステムを用いる。

遺伝子	遺伝子異常	解析対象
<i>CTNNB</i> (β -catenin)	点突然変異	大腸がん
<i>ERBB</i> (<i>EGFR</i>)	遺伝子増幅/再構成/変異	肺腺がん
<i>CMYC</i>	遺伝子増幅	肺がん
<i>KRAS</i>	点突然変異	大腸がん, 胃がん, 肺がん,
<i>ERBB2</i>	遺伝子増幅/変異	胃がん
<i>CCNE</i> (<i>Cyclin E</i>)	遺伝子増幅	大腸がん, 胃がん
<i>AURKA</i> (<i>Aurora-2</i>)	遺伝子増幅	大腸がん
<i>TGFBR2</i> (<i>TGFβ-RII</i>)	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>APC</i>	失活変異(メチル化)	大腸がん, 胃がん
<i>RB</i>	失活変異	肺がん
<i>CDH1</i> (<i>E-cadherin</i>)	失活変異(メチル化)	胃がん
<i>MLH1</i>	失活変異(メチル化)	大腸がん, 肺がん
<i>TP53</i>	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>P16</i>	失活変異	大腸がん
<i>EGFR</i>	Exon 18-21 mutationsなど	大腸がん, 胃がん, 肺がん

また、上記に加え、がんの進行度と関連して発現することが示唆されている2遺伝子DMKN, ASPRV1の腫瘍組織における発現量をReal-time RT-PCR法により解析する。

2) 薬物療法の有害事象（副作用）、効果に関わる遺伝子多型・変異情報

血液ないしは組織検体を用い、薬物療法の治療応答に関連することが示唆されている下記ゲノム・遺伝子情報について解析する。遺伝子多型解析は、末梢血リンパ球よりゲノムDNAを抽出し、PCR増幅後のアガロースゲル電気泳動、PCR増幅断片の制限酵素消化後のアガロースゲル電気泳動、TaqMan® Probeを用いたReal-time

PCR法、あるいはDNA直接塩基配列決定法により解析する。また、腫瘍および正常組織におけるmRNA発現量は、Real-time RT-PCR法により解析する。

【有害事象】

血液検体を用い、薬物療法（薬剤）の有害事象との関連が示唆されている下記ゲノム・遺伝子多型につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子	関連する遺伝子多型	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>CYP2A6</i>	*2, *4, *5, *6, *7, *9, *10, *11, *12, *17 など	テガフル
<i>CYP2C8</i>	*3, *4,	パクリタキセル, テガフル
<i>CYP3A4</i>	*2, *4, *5, *6, *V,	パクリタキセル, ドセタキセル, ビンカアルカロイド, エトポシド, イリノテカン, トポテカン, ゲフィチニブ
<i>CYP3A5</i>	*1, *3, *6 など	イホスファミド, タモキシフェン, パクリタキセル
<i>UGT1A1</i>	*6, *7, *28,	イリノテカン
<i>DPYD</i>	*2A	5-フルオロウラシル
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 3435C>T	イリノテカン
<i>ABCC1</i>	2012G>T	ドキシソルピシン
<i>ABCC2</i>	1271A>G, 3972C>T	メソトレキセート, イリノテカン

【効果】

腫瘍組織検体を用い、薬物療法（薬剤）の効果との関連が示唆されている下記ゲノム・遺伝子多型につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子異常が認められたものについては可能な範囲で同一臓器正常組織検体での解析も行う。

遺伝子	関連する遺伝子多型	対象薬物療法 (薬剤)
<i>GSTP1</i>	105 A>G, *B,	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTP3</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTA1</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTM1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTT1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>NQO1</i>	*2, *3, 609C>T, 465C>T	キノン系抗がん剤 (マイトマイシン C など)
<i>MTHFR</i>	677C>T, A1298A>C,	メソトレキセート, 5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	6 bp insertion in 3' UTR, 3R VNTR in 5' UTR, G>C in 3R VNTR allele in 5' UTR (3RG)	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	128G>C, 1299G>T	ビンクリスチン, ドキソルビシン
<i>XRCC1</i>	194C>T, 399G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>ERCC1</i>	118C>T など	プラチナム併用療法
<i>ERCC2/XPL</i>	312G>A	オキサリプ

		ラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>XRCC3</i>	241T>C	プラチナム併用療法

3) 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子発現情報

腫瘍組織検体を用い、薬物療法 (薬剤) の効果との関連が示唆されている下記遺伝子の発現につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子	関連する遺伝子発現	対象となる薬物療法 (薬剤)
<i>GSTP</i>	低発現→高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>DPYD</i>	低発現→高感受性	5-フルオロウラシル
<i>OPRT</i>	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	低発現→高感受性	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>EGFR</i>	低発現→低感受性	ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ
<i>TOP1</i>	低発現→低感受性	イリノテカン
<i>Her2/neu</i>	低発現→低感受性	ハーセプチン
<i>ABCB1</i>	低発現→高感受性	ドキソルビシン, ビンクリスチン, イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	低発現→高感受性	ビンクリスチン, ドキソルビシン
<i>ABCC2</i>	低発現→高感受性	メソトレキセート, イリノテカン
<i>ABCG2</i>	低発現→高感受性	トポテカン, メソトレキセート
<i>ERCC1</i>	低発現→高感受性	シスプラチン, オキサリ

		プラチン
<i>BCL-2</i>	低発現→低感受性	5-フルオロウ ラシル

4) 網羅的遺伝子発現解析情報

腫瘍組織検体を用い、アジレント社製オリゴDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、高齢者がんに特異的で、腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子ないしは遺伝子発現プロフィールを新たに策定する。

5) 追加解析

網羅的遺伝子発現解析により、高齢者がんで特異的な発現を示す遺伝子及び薬物療法において腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子が策定された場合、また、新たにこれらに関わる重要な遺伝子が示唆された場合、倫理委員会にその旨申請し、承認を受けて、それら遺伝子の解析を追加する。

D. 考察

様々な制約の中で高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うためには、A群試料を用いた後ろ向き研究、新鮮摘出腫瘍を用い他前向き研究の長所・短所を踏まえたうえで、相補的に情報を収集・解析する必要があり、これを踏まえた研究計画とガイドポスト・データベースの構築が必要と考えられた。具体的には、まず比較的容易に収集可能な後向きの情報を基にデータベースを構築し、探索的な後向き研究を行うこととした。その後、十分な情報が得られた時点で、前向き研究を行うこととした。

E. 結論

高齢者がん治療アルゴリズム開発を目的としたヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うための計画案を具体化し、研究計画書を策定した。また、試料・臨床情報の収集を開始した。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表：

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Suzuki M, Sugimoto A, Harashima A, Otani T, Yamamoto M, Nakamura S, Yamasaki F, Nishiyama M, Okazaki Y, Kibata M: Novel mechanisms of suppressor activity exhibited by cytotoxic regulatory T cell lines, HOZOT. *Exp Hematol*, 2009;37(1):

- 92-100.
5. 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 M, 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.
 6. 岡崎康司 : さまざまな SNP 診断技術の比較 メディカルバイオ 7月別

冊 オンサイト DNA 診断 個別化医療を可能にする迅速 SNP 診断技術 : Smart Amp 法 第2章 基礎技術編 2-1 P32-37 オーム社 (2009)

2. 学会発表 : なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

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
構築と須情報及びその推定モデルの策定に関する研究
（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）

研究分担者 笹子三津留 兵庫医科大学上部消化管外科 主任教授

研究要旨

がんは遺伝子の異常により起こる疾患であるが、加齢とともに増加する傾向があり、人口高齢化の進む国々ではがん罹患患者の多くを高齢者が占める。本邦でも全がん罹患患者数の63%は65歳以上である。一方で胃がんは世界的には減少傾向にある国もあるが、わが国の罹患数は男性1位・女性2位の疾患である。したがって人口構成が超高齢化傾向にある中では高齢者胃がんの治療アルゴリズム開発が必須である。しかし残念ながらそのようなものは現在確立されていない。われわれは高齢者がん治療アルゴリズム開発の中で、胃がん領域の前向き研究（疫学研究：患者調査および任意アンケート調査）とヒトゲノム・遺伝子解析研究のための臨床検体と臨床情報の収集と解析を分担して高齢者胃がんの治療アルゴリズム開発を目指している。

A. 研究目的

高齢者胃がんの治療アルゴリズム開発

B. 研究方法

1. 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12月7日以降新たに治療を開始する胃がん症例（非高齢者を含める）のみを対象とした患者調査を行い、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。

2. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

高齢者胃がん症例または高齢者胃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、試料（/資料）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）。

（倫理面への配慮）

遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

「疫学研究に関する倫理指針」

「臨床研究に関する倫理指針」

本研究は、各々独立した、①胃がん症例（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、② 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、2研究によって構成される。

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。
研究参加者の保護

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂）に従って本研究を実施する。

プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本実施計画書を遵守する。

施設倫理審査委員会（IRB）の承認

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および研究参加者への説明文書が施設の倫理審査委員会（IRB：

institutional review board）に承認されなければならない。また、本研究は、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適切な審査を受けて承認され、その内容を逸脱することが無いように実施されなければならない。

説明と同意（インフォームド・コンセント）

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」に示された説明と同意（インフォームド・コンセント）に関する事項を遵守する。

（2研究で内容・対応が異なるので、個別の研究計画書に詳細を記載）

個人情報の保護（遺伝子解析情報、臨床情報の匿名化の方法）

前向き研究（コホート研究）では、兵庫医科大学での連結可能匿名化の後、情報をデータセンターに送付する。また、前向き研究における患者調査/アンケート調査は、本人またはその代諾者の自由意思によって同意を得た者のみを対象に行い、第三者は直接患者を識別することができないよう、患者調査では各研究参加施設に個人情報管理者（または個人情報分担管理者）を置いて連結可能匿名化し、またアンケート調査では、研究者が、被験者識別コード（研究登録番号）を記載して、直接手渡し、郵送にてこれを収集する。

新鮮摘出組織ならびに血液試料および臨床情報を用いるヒトゲノム・遺伝子解析研究については、遺伝子解析情報については連結可能匿名化により個人情報を保護する。（対象となるヒトゲノム・遺伝子解析研究個別計画書に個人情報管理者を含め、個別計画書に詳細を記載）

資料/試料の保管と廃棄

研究で内容・対応が異なるので、個別の研究計画書に詳細を記載する。

遺伝情報の開示、遺伝カウンセリング、及び提供試料の保管と廃棄

ヒトゲノム・遺伝子解析研究のみが対象となるので、個別計画書に詳細を記載する。

C. 研究結果

兵庫医科大学倫理委員会では倫ヒ 126 号として平成 21 年 12 月 7 日付で本研究が承認された。同年 12 月 18 日より症例登録を開始したが、平成 22 年 1 月 19 日時点で前向き研究 9 症例（研究期間全体で多施設と併せて 240 症例予定）、ヒトゲノム遺伝子解析研究 4 症例（同 60 症例予定）の症例登録および検体収集を順調に進めている。

D. 考察

現在のところ、研究開始後実質 1 ヶ月であり臨床検体と臨床情報の収集を行っている。しかしながら、前向き研究におけるアンケート回収と疫学研究に関して実施上の問題は無い。また、ヒトゲノム遺伝子解析研究においても臨床検体の収集と輸送システムの安定性は確認された。個人情報の管理や被験者の感想に関しても今のところはなんら問題を認めない。順調に症例登録と解析が進むものと推測される。

E. 結論

研究の進行は順調であり研究期間内に有

用な結論が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukagawa T, Katai H, Sasako M:
Isolated Tumor Cells in Lymph Nodes
of Patients with Gastric Cancer. Ann
Surg Oncol. 2009 Oct 10. [Epub ahead
of print]
2. 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]

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
(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)

研究分担者 渡邊 昌彦 北里大学 教授

研究要旨 本邦は高齢化社会である。近年大腸がんは増加傾向にあり、女性では2003年に癌死の1位、男性では4位となっている。また、さまざまな抗がん剤の開発や治療法の発展とともに大腸癌の長期予後も改善しつつある。しかし、高齢者に対する癌治療の方針は各施設によってまちまちである。本研究は高齢者の癌治療アルゴリズムの構築を大目的とし、高齢者癌と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、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。この初期推定モデルを策定することにより、高齢者に対する過剰な治療を軽減し、高齢者のQOLの改善が図れると推定される。

A. 研究目的

本研究の目的は、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、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にある。

B. 研究方法

本研究は3つの研究に分けそれぞれ比較検討を行う。

1) 後ろ向き研究

平成21年度からの3年間に診断治療された大腸癌320例の検討を行なう。患者基盤情報として、年齢、性別、身長・体重、PS (ECOG Grade 0-4)、バイタルサイン、既往歴・併存症を調査。治療開始前の情報として、大腸癌の診断確定日、ステージ分類、病変部位（原発巣、転移巣）、主訴、治療法及び治療開始日、治療効果、その後の経過、合併症や有害事象併存症重傷度、予後、血液検査データの検討を行なう。また、高齢者特有の全身状態（視

覚聴覚障害の有無、生活状況（うつ、認知症、ADL）もあわせて調査する。

2) 前向き研究

当施設の倫理委員会承認後より、大腸癌と診断され治療を受け承諾が得られた240例に対して検討を行なう。検討項目は前記の後ろ向き研究に準じて患者情報の調査を行なう。治療開始前にアンケート調査を行い、治療後または研究終了直前に再度アンケート調査を行なうことで、治療による個々での状況の変化を把握することができる。

3) ゲノム解析研究

当施設の倫理委員会承認後より、大腸癌の診断にて手術をうけた患者の腫瘍組織検体を用い、遺伝子異常について解析し、高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を策定する。遺伝子解析は、1) 薬物療法の有害事象（副作用）に関わる遺伝子多型情報、2) 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子多型・変異情報、3) 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子発現情

報, 4) 網羅的遺伝子発現解析情報について行なう。

このデータベースを利用して、

- 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)を策定する。

(倫理面への配慮)

連結不可能匿名化されて提供される試料を用いる研究では、すでに試料提供時に取得され同意の範囲内でヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用することができるが、新規採取試料を用いる研究については、その試料提供についての説明と同意の取得を必須としている。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に関しては、第三者は直接患者を識別することはできない。新規採取試料を用いる研究では、連結可能匿名化により個人情報を保護する。

本研究は、「ヘルシンキ宣言」, 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」, 「疫学研究に関する倫理指針」, 「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し行なわれている。

C. 研究結果

2002年9月より2005年8月の3年間に大腸癌の診断にて手術を施行した症例は831例であった。そのうち40歳以上の症例は817例(98.3%)であった。各年齢層における症例数では、40-65歳が373例、

65-75歳が291例、75-80歳が155例であった。前向き研究においては現在症例の集積を行なっているところである。

D. 考察

低侵襲な腹腔鏡下手術が導入され、患者に対する負担は軽減してきている。また入院期間においても術後の合併症がなければ7日前後となってきている。特に高齢者において低侵襲な手術は効果的であり、術後せん妄や廃用症候群の発生率は低下してきている。特に今後の前向き研究にて、術前後の患者状態を詳細に検討することで、高齢者に対する手術治療の安全性と有用性が評価されるものと考えられる。さらにゲノム解析を行なうことで、治療前に強い副作用の発現の可能性を指摘できるようになれば、無意味な治療や負担のかかる医療を削減することができると思われる。

E. 結論

高齢者では癌進行に伴う Oncologic Emergency の状態で来院されることが多く、手術治療は年齢を問わず必要不可欠である。しかし、手術後の補助化学療法に関してはエビデンスが得られていない。安全性と有用性の確立のために本研究の成果が期待される。

F. 健康危険情報

特に認められていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当する項目はない。

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）
分担研究報告書

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に関する研究
（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）

研究分担者 光富徹哉 愛知県がんセンター中央病院 胸部外科部長

研究要旨

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あげられた。

A. 研究目的

本研究班の大目的は高齢者の癌治療アルゴリズムの構築である。分担研究者は肺癌の臨床医としてこの研究に参加したが、本年度は初年度でもあり後ろ向き解析によって分子遺伝学的にみた高齢者肺癌の特徴を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

当院での手術症例345例を用いて、の異常を検出し、臨床病理学的事項、およびEGFR, KRAS, HER2, TP53, ALK 遺伝子変異と年齢の慣例について後ろ向きに検討した。組織学的には腺癌294, 細気管支肺胞上皮癌20, 扁平上皮癌21, その他10例であった。

（倫理面への配慮）

本研究でとりあつかうのは体細胞変異であるが、以前から当院では手術患者において、検体の研究目的の使用について包括的同意を取得している。

C. 研究結果

345例の症例の年齢を<49, 50-64, 65-74, 75-84, 85-の五段階に分けたときの患者数は23, 147, 135, 40, 0であった。年齢中央値は65才であった。男性179例の年齢中央値は67才（平均65.6）に対して女性166例の中央値は63才（平均61.7）で女性が有意に若かった。

組織学的分布との関連をみると、いずれいの年齢群でも80%以上は腺癌であり大きな偏りはなかった。一方細気管支肺胞上皮癌20例中16例は65才未満であった。症例がすくないものの扁平上皮癌は全例50才以上であったが、75才未満が20/21であった。

喫煙状況との関係をみると、65才未満では非喫煙者が半数以上であるのに対して、65-74才では43.8%, 75-84才が45.9%であった。

病理病期との関連をみるために各年齢群におけるI期症例の割合をみると4つの年齢群別に、60%, 64%, 62%, 64%と差を認めなかった。

遺伝子変異に関しては全例での検討はできていないが、各年齢群別の頻度は以

下のようなである。

年齢	KRAS	EGFR	HER2	ALK	TP53
N	314	343	109	345	326
全体	12%	44%	4%	3%	31%
-50	5%	26%	22%	0%	33%
51-64	11%	47%	2%	5%	33%
65-74	13%	44%	2%	1%	30%
75-84	17%	41%	0%	0%	24%

50才未満の症例は23例、75才以上の症例は40例と少なく、またALK、HER2遺伝子変異頻度も少ないが、これらの遺伝子変異は若年者に多い。一方、KRAS遺伝子変異は年齢と共に頻度が増す傾向にあった。一方、EGFRは50才未満の症例に少なく、TP53は75才以上の症例に少ない傾向があった。

D. 考察

今回の解析に用いた集団はかならずしも連続手術症例ではないため潜在的にバイアスがかかっている可能性はある。しかしながら、年齢を反映するいくつかの興味深い特性が浮かび上がってきたといえる。若年者側に女性、EGFR変異、非喫煙、腺癌が多い傾向にあり、逆にKRAS、喫煙、非腺癌などは高齢者に多い傾向があった。また、ALKは若年者におおいことがすでに報告されているが今回の検討もそれを裏付けた。HER2に関しては変異頻度がすくないので確定的なことは言いにくいだが、若年に多く、高齢者に少ないというのは新しい知見であると思われた。

E. 結論

345例の手術症例を後ろ向きに解析をおこなって高齢者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あげられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

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に関する研究
(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)

研究分担者 朴 成和 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科部長

研究要旨

本研究班の後ろ向き研究に登録を開始した。前向き研究は現在倫理審査委員会にて審査中である。施設内の検討では、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かった。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。

A. 研究目的

高齢者に対する適切な化学療法の確立を目的として、消化器がん領域において当研究班に参加している。施設内の検討では、高齢者化学療法の問題点を具体的に抽出する。

B. 研究方法

- ・当研究班の研究に参加する。
- ・当院における切除不能・再発胃癌を有する高齢者において、S-1療法とS-1+CDDP療法の効果毒性を検討し、SPIRITS試験と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究班の後ろ向き研究も倫理審査委員会の承認を得て開始している。これに伴い施設ホームページに公開し参加拒否の機会をつくるなど、倫理面へ配慮している。自施設の後ろ向き検討も同様の手順にて行った。

C. 研究結果

当研究班の後ろ向き研究に登録を開始した。2002年9月1日より2005年8月31

日までに胃癌、大腸癌症例のうち、40歳以上65歳未満227例、65歳以上75歳未満173例、75歳以上80歳未満32例、80歳以上4例が当院にて初回化学療法を施行されているが、このうち適格規準を満たす症例を登録予定である。遺伝子研究を伴う前向き研究は倫理審査委員会にて審査中である。

当院にて化学療法を施行した70歳以上の切除不能・再発胃癌症例(S-1単独療法37例、S-1+CDDP療法21例)の後ろ向き検討では、70歳以上の高齢者が17%しか含まれていないSPIRITS試験と比較して、S-1+CDDP併用療法のS-1単独療法に対する上乗せ効果が小さく(背景因子を調整した多変量解析によるハザード比0.98)、S-1+CDDP併用療法の血液毒性が高度であった(grade 3以上の白血球減少33%、貧血43%)。一方、S-1単独療法の毒性には大きな差はなかった。

D. 考察

SPIRITS試験のサブセット解析においても70歳以上ではS-1+CDDP併用療法の

S-1 単独療法に対するハザード比は 0.95 であり、自施設の結果と同様であり、高齢者では毒性が強いことが確認された。一方、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。

E. 結論

通常の臨床試験では高齢者の情報が乏しく、その結果を高齢者に応用することの問題点が示唆された。

F. 健康危険情報

健康被害はない

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.

3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
- ##### 2. 学会発表
1. 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. *Gastrointestinal Cancers*

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきものなし