

201019012A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成23（2011）年3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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成23(2011)年3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	
II.	分担研究報告	
1.	ゲノム・遺伝子解析 -----	16
	岡崎 康司	
2.	胃がん症例における前向き研究とヒトゲノム・遺伝子解析研究 -----	20
	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 -----	23
	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 -----	25
	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 -----	30
	朴 成和	
6.	肺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 -----	33
	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 -----	37
	中森 正二	
8.	がん患者情報・検体収集及び病理学的解析 -----	40
	谷山 清己	
9.	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 -----	43
	岩崎 基	
10.	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 -----	47
	坊農 秀雅	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	51
IV.	研究成果の刊行物・別刷 -----	63

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 先端医療開発センター センター長

研究要旨

本研究では、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、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する、とともに3) 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（平成21年度）末に開始された症例登録を押し進め、後ろ向き研究 [がん835例, 非がん670例(目標各960例)]、前向き研究 [231例(目標720例)]、ゲノム・遺伝子研究 [A群試料630例(目標540例), 新規試料154例(目標180例)]、計2,520例(目標3,360例)の登録が終了（平成23.2.14現在）、今年度中に後ろ向き研究、ゲノム・遺伝子研究の2研究で全登録が完了する見込みとなった。目標症例数に達したことから順次情報解析を開始し、大腸がんに関し、a) 年齢によらず、診断stageが高く、手術根治度が低い程、予後が悪い傾向にあること、b) 術後化学療法においては年齢による交互作用が示唆され、高齢者はむしろこれを行わない場合に予後が悪い傾向にあること、c) 高齢者ではむしろ併存症を有する症例で予後が良い傾向にあること、などを明らかとした。また、同じく大腸がんのゲノム・遺伝子解析（A群試料）により、a) プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の *GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していること、b) 加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異率は有意に高まるが、予後には大きく影響しないこと、などを見出し、「高齢者であっても、また併存症を有していても管理が十分に行われている症例では若年者と同様な手術、術後化学療法などの治療がなされるべき」との初期証明仮説の設定に至った。さらに、CPT-11（塩酸イリノテカン）、mFOLFOX6（5-Fluorouracil/ Leucovorin/ Oxaliplatin 併用療法）に関し、複数遺伝子による効果予測系を設定、特許を申請した。肺がん、胃がんにおいても同様な解析が進行中であり、80才以上の肺がんであっても適切な症例選択がなされれば手術療法が推奨されることや胃がんにおいては、年齢と化学療法によるリスク・ベネフィットバランスが化学療法レジメンによって異なることなどが示唆された。

分担研究者

岡崎 康司

埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター
一・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・外科学・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

国立がん研究センター東病院・呼吸器腫
瘍科・呼吸器内科長

中森 正二

独立行政法人国立病院機構大阪医療セン
ター・外科・総括診療部長

谷山清己

国立病院機構呉医療センター・中国がん
センター・臨床研究部・臨床研究部長

岩崎 基

国立がん研究センター・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

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の治療アルゴリズムの構築を大目的とし、死亡率高位3がん腫を対象に、後ろ向き及び前向きに臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報、及びゲノム疫学、ゲノム薬理学的解析情報を収集して

- 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を検証して、その可能性と限界を明確化し、
- 3) 臓器予備能、治療リスク、治療効果の初期推定モデルの確立を目指す。

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・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；ゲノム遺伝子解析研究では A 群試料胃，大腸，肺の 3 がん腫各 180 例，新規試料各 60 例、総 3,360 例の情報収集を目指す。

本年度（平成 22 年度は、初年度（平成 21 年度）の研究計画の確定と、後ろ向き研究の開始を受け、症例登録を推し進め、目標症例数に達したのから順次情報解析を開始し、大腸がんに関し初期証明仮説を設定した。

次年度（最終年度：平成 23 年度）には、情報収集を継続しつつ、証明仮説の設定と妥当性検証を行い、研究の総括に至る。

（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している。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している

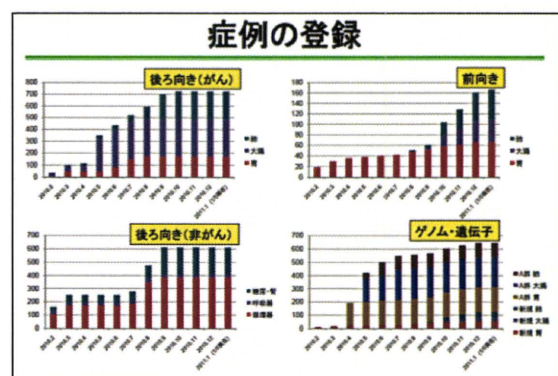
（埼玉医科大学平成 21 年 10 月 19 日付全

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；国立がん研究センター平成 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・中国がんセンター遺伝子ゲノム遺伝子解析研究承認；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) 症例登録、ゲノム・遺伝子解析、および研究者用データベースの構築

平成 23. 2. 14 現在、後ろ向き研究 [がん 835 例，非がん 670 例(目標各 960 例)]、前向き研究 [231 例(目標 720 例)]、ゲノム・遺伝子研究 [A 群試料 630 例(目標 540 例)，新規試料 154 例(目標 180 例)]、計 2,520 例(目標 3,360 例)が登録され、今年度中に後ろ向き研究、ゲノム・遺伝子研究の 2 研究で全登録が終了する見込みとなった。



登録が終了した研究については、その臨床情報にゲノム遺伝子解析情報を付加し、TIBCO Spotfire Web Player を利用したデータ共有サーバーを立ち上げ、研究者用データベースを構築した。ここでは、データが散逸することなくその後の統合

データベース構築で人手をかけず大部分をコンピュータで自動処理できるように配慮するとともに、データの注釈付けが容易に行うことができ、さまざまなデータの可視化を行って有効なデータ解析が行える機能を加えた。

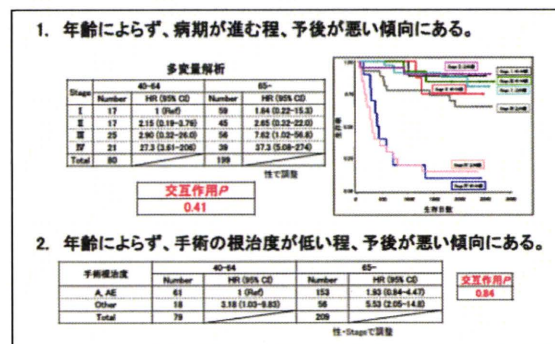
2) 情報解析と初期仮説の設定

上記の登録終了を受けて情報解析を進め、大腸がんに関し、その高齢者診療アルゴリズムを確立するための初期証明仮説を設定した。

①大腸がん後ろ向き研究：生存時間及び多変量解析

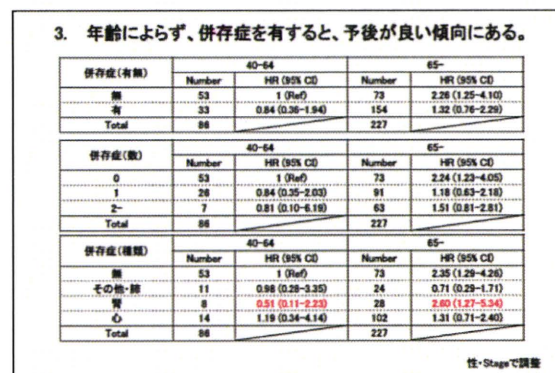
Stage、併存疾患の有無、数、種類、手術の根治度、術後化学療法などの影響につき年齢での層別化も含めて生存時間を検討し、

a) 年齢によらず、Stageが高い程、また手術の根治度が低い程、予後は悪い傾向にあること、

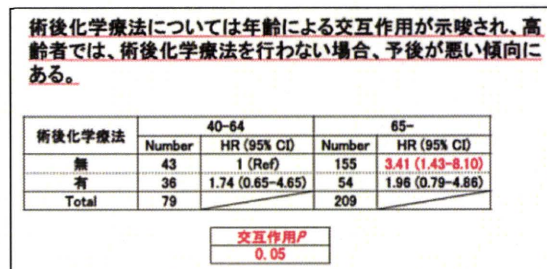


予期に反し、

b) 併存症を有する症例の予後が良い傾向にあること、



c) 高齢者では術後化学療法を行わない場合、予後が悪い傾向にあること、



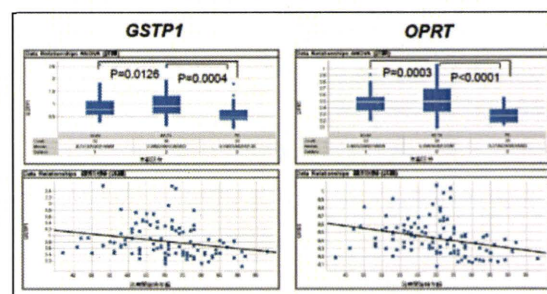
などを明らかにした。

これらの結果に基づき、a) 若年者同様、大腸がんでは高齢者においても、手術、薬物療法の治療効果が認められる。b) 大腸がん術後薬物療法は、若年者よりも高齢者の予後の改善に貢献する。c) 大腸がんでは、年齢を問わず、それらが十分管理されている状況であれば、併存疾患の存在は治療成績の低下には結びつかない。との初期証明仮説を設定した。前向き研究で検証する。

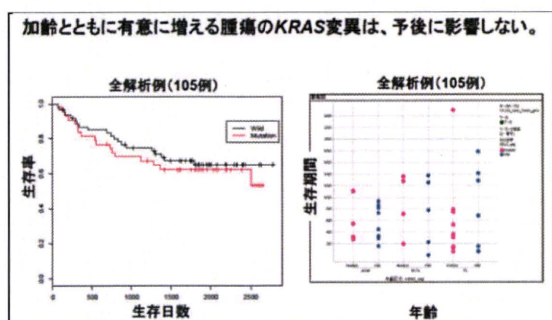
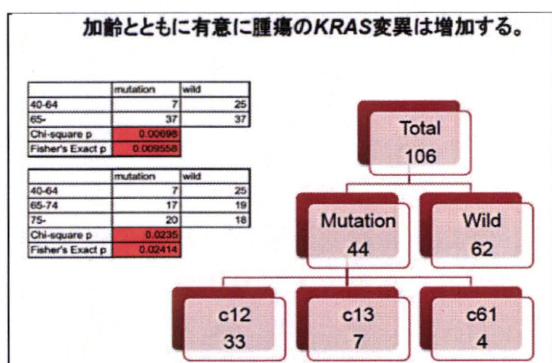
②大腸がんゲノム・遺伝子解析

A群試料を用いたゲノム・遺伝子解析を推し進め、臨床情報との照合研究から

a) プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の *GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していること、



b) 加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異率は有意に高まるが、予後には大きく影響しないこと



などを見出した。

このことは、現時点における大腸がん術後補助化学療法が、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬を中心とするものであり、若年者よりも高齢者の予後の改善に貢献するという解析結果や、胃がんにおける朴らの解析結果（胃がんのS-1+CDDP併用療法において、a)高齢者ではCDDPの上乗せ効果が少なく、血液毒性が強い、b) S-1単独療法の毒性は非高齢者と大差ない）を説明しうるものともいえる。また、高齢者にEGFRやそのチロシンキナーゼ阻害剤が有効である可能性をも示唆する。さらには、高齢者に共通する特性として、一部データを用いた昨年度の、肺がんにおける光富らの報告（高齢者肺がんの特徴として、a)男性優位、b)喫煙者有意、c)細気管支肺胞上皮がんが少ない、d)KRAS変異が多く、e)ALK, HER2変異が少ない）を支持するものともいえる。

また、切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の治療成績の検討において、

70歳以上と同様に75歳以上においても5-FU単独よりも、FOLFOX, FOLFIRI療法などの併用群の方が良好であったこと、病期Ⅱにおいては輸血症例の予後が不良であり、病期Ⅲ症例においては、腹腔内洗浄細胞診(CY1)、術前閉塞、原発巣DNAを用いたHOPXメチル化の検出例がハイリスク例である可能性が高いこと、若年結腸癌に限った場合、K-ras変異がstageⅢハイリスク症例の選択に役立つ可能性があること、なども示唆されており、治療の積極的な導入の可能性や有効な治療法の選択へ向けての科学的解析情報が着実に蓄積されつつある。

③複数遺伝子の発現量解析による薬剤応答性予測系の設定

CPT-11(塩酸イリノテカン)、mFOLFOX6(5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin併用療法)に関し、複数遺伝子による効果予測系を設定、特許を申請した。

④肺がん、胃がんにおける解析

大腸がんと同様な解析が進行中で、80才以上の肺がんであっても適切な症例選択がなされれば手術療法が推奨されることや、胃がん化学療法においては、年齢と化学療法によるリスク・ベネフィットバランスは化学療法レジメンによって異なることなどが示唆された。後者の仮説のもととなった解析では、初回化学療法としてS-1単独療法が施行された切除不能再発胃癌症例153例において、76歳以上ではベースの腎機能が低下しており、grade 3以上の白血球減少、貧血の出現頻度が高いこと、相対薬剤強度も低く、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間とも不良であったことが明らかとなっている。

D. 考察

初年度の大半が、研究計画の確定、倫理審査を含めた実施体制の確立に費やされ

たことから、今年度が本格的な症例登録の実質上の開始年度といえる。

症例の登録は急速に進み、平成 23. 2. 14 現在、計 2, 520 例(目標 3, 360 例)が登録されており、今年度中に後ろ向き研究、ゲノム・遺伝子研究の 2 研究で全登録が終了する見込みである。初年度の倫理審査による遅れを取り戻し、ほぼ計画通りに進んでいると判断している。

この過程で明らかになったことは、徐々に増加しているとはいえ、80 歳以上の高齢者のがん治療例の登録が予想外に少ないという点である。本邦の高齢化社会の実情からして、80 歳以上の高齢者のがん症例が極端に少ないとは考えにくく、研究に参加している医療施設の症例には、その受診前に紹介医や本人家族によるなんらかの選択が行われている、すなわち選択バイアスが存在する可能性がある。より現実的な治療アルゴリズム仮説の設定には、参加施設の拡大が必要になるかもしれない。

しかしながら、そうした限界があったとしても、大腸がんの後ろ向き、A 群試料を用いたゲノム・遺伝子解析によって示された結果は実に興味深いものとなった。

高齢者は、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、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とされてきた。これに、様々な併存症、認知機能障害、うつ、社会的・経済的な問題など的高齢者に特徴的な要素が加わることになる。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、長きにわたり高齢者がん症例の治

療は個別対応すべきものとされてきた。

しかしながら、大腸がん症例に対する年齢層別化による生存時間解析では、手術、薬物療法などの治療に関し、高齢者においても若年者同様の治療効果が得られ、逆に、術後薬物療法においては、若年者よりも高齢者でより大きく予後の改善に貢献している可能性さえ示された。

特に後者では、ゲノム遺伝子研究により、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の *GSTP1*、*OPRT* の発現が加齢とともに有意に減少することも明らかとなっている。また、治療制限因子とされてきた併存疾患についても、年齢によらず、併存症を有する症例の予後が有しない症例よりも良い傾向にあるという、予想外の結果も示された。

これらは、高齢者のがん治療において、それらが十分に管理されている状況であれば、併存疾患の存在は必ずしも治療成績低下の原因とはならず、若年者同様、標準的治療を選択すべきことや、その治療選択においてバイオマーカー解析が有用である可能性を示唆しており、十分な検証が必要ではあるが、従来の高齢者がん治療の概念を覆す可能性がある。高齢者がん治療に新たな展開をもたらすものとなるかもしれない。

今後、公共基盤情報データベースの開示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、高齢者がん治療アルゴリズムの確立への道を切り開いていきたい。

E. 結論

高齢者大腸がん症例に関して、従来の一般的概念と異なり、高齢者であっても、併存疾患が十分に管理されている状況で

あれば、若年者同様、標準的治療を行い、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬を中心とする術後保持化学療法はむしろ積極的に展開すべきことを示唆するいくつかの新知見を得た。

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大きく貢献する。上記結果は、探索段階を超えるものではないが、具体的な治療指針の決定へむけての第一歩となろう。

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) 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.
- 2) 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: 303-308.
- 3) Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, Hagiwara K : A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics.* 2010; 11 Suppl 7: S5.
- 4) Tokuzawa Y, Yagi K, Yamashita Y, Nakachi Y, Nikaido I, Bono H, Ninomiya Y, Kanasaki-Yatsuka Y, Akita M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Sablitzky F, Arai S, Kurokawa R, Fukuda T, Katagiri T, Schönbach C, Suda T, Mizuno Y, Okazaki Y : Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis, acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS Genet.* 2010;6: e1001019
- 5) Iseki H, Takeda A, Andoh T, Takahashi N, Kurochkin IV, Yarmishyn A, Shimada H, Okazaki Y, Koyama I: Human Arm protein lost in epithelial cancers, on chromosome X 1 (ALEX1) gene is transcriptionally regulated by CREB and Wnt/beta-catenin signaling. *Cancer Sci.* 2010; 101:1361-1366.
- 6) Nojima J, Kanomata K, Takada Y, Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Takada T, Tsukui T, Yamamoto TS, Sasanuma H, Yoneyama K, Ueno N, Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, Katagiri T: Dual roles of smad proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem.* 2010; 285:15577-15586.
- 7) Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Mizuno Y, Okazaki Y, Tanaka Y, Matsushita S: Curdlan induces

- DC-mediated Th17 polarization via Jagged1 activation in human dendritic cells. *Allergol Int.* 2010; 59:161-166.
- 8) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology.* 2010; 11(5): 439-449.
- 9) The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group: Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *JAMA,* 2010; 303(17): 1729-1737.
- 10) Fukagawa T, Katai H, Saka H, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, Sano T, Sasako M: Significance of Lavage Cytology in Advanced Gastric Cancer Patients. *World J Surg.* 2010; 34: 563-568.
- 11) Sasako M, Inoue M, Lin J-T, Khor C, Yang H-K and Ohtsu A: Gastric Cancer Working Group Report. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40(Supplement 1): i28-i37.
- 12) Katoh H, Yamashita K, Guoqin Wang, Satoh T, Nakamura T, Watanabe M: Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* (in press) 2011.
- 13) Katoh H, Yamashita K, Guoqin Wang, Satoh T, Nakamura T, Watanabe M: Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastroenterol Surg.* 2011;15: 120-129.
- 14) Onozato W, Yamashita K, Yamashita K, Kuba T, Kato H, Nakamura T, Satoh T, Watanabe M: Genetic alterations of K-ras may reflect prognosis in stage III colon cancer patients below 60 years of age. *J Surg Oncol.* 2011; 103:25-33.
- 15) Yoshida K, Yatabe Y, Park J, Ogawa S, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K, Mitsudomi T, Hida T: Clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients screened for epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:527-535.
- 16) Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kuwano H, Yatabe Y, Mitsudomi T: Analysis of ERBB4 mutations and expression in Japanese patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5:1859-1861.
- 17) Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T: Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29:49-60.
- 18) Suda K, Murakami I, Katayama T, Tomizawa K, Osada H, Sekido Y, Maehara Y, Yatabe Y, Mitsudomi T: Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors

- in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5489-5498.
- 19) Mitsudomi T, Yatabe Y: Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J.* 2010;277:301-308,
 - 20) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-128.
 - 21) Mitsudomi T: Advances in target therapy for lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:101-106,
 - 22) Kitamura A, Hosoda W, Sasaki E, Mitsudomi T, Yatabe Y: Immunohistochemical detection of EGFR mutation using mutation-specific antibodies in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:3349-3355.
 - 23) Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, Azuma K, Hattori S, Kashihara M, Aizawa H, Basaki Y, Kuwano M, Kage M, Mitsudomi T, Ono M: Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res.* 2010; 16:3163-3170.
 - 24) Katayama T, Matsuo K, Kosaka T, Sueda T, Yatabe Y, Mitsudomi T: Effect of gefitinib on the survival of patients with recurrence of lung adenocarcinoma after surgery: a retrospective case-matching cohort study. *Surg Oncol.* 2010; 19:e144-149.
 - 25) 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;139:1001-1006.
 - 26) Ishiguro F, Fukui T, Mori S, Katayama T, Sakakura N, Hatooka S, Mitsudomi T: Serum carcinoembryonic antigen level as a surrogate marker for the evaluation of tumor response to chemotherapy in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;16:242-247.
 - 27) Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, Akiyama H, Nagayasu T, Tsuboi M: Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after

- response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e69-e71.
- 28) Fukui T, Mitsudomi T: Small peripheral lung adenocarcinoma: clinicopathological features and surgical treatment. *Surg Today.* 2010;40:191-198.
- 29) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med.* 2010; 363:1734-1739.
- 30) Sakamoto T, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Machida N, Todaka A, Tomita H, Tsushima T, Taniguchi H, Hamauchi S: Comparison of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin regimen administered every 2 or 4 weeks in pretreated patients with unresectable or recurrent gastric cancer: retrospective analysis. *Int J Clin Oncol.* 2010;15:287-293.
- 31) Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuike N, Matsuoka M, Ono H, Boku N, Nishimura T. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;95:240-244.
- 32) Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Machida N, Yamazaki K, Yasui H, Taku K, Fukutomi A, Onozawa Y: Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2010;13: 245-250.
- 33) Hironaka S, Yamazaki K, Taku K, Yokota T, Shitara K, Kojima T, Ueda S, Machida N, Muro K, Boku N: Phase I Study of Docetaxel, Cisplatin and S-1 in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:1014-1020.
- 34) Tanai C, Yamamoto N, Ohe Y, Takahashi T, Kunitoh H, Murakami H, Yamamoto N, Nakamura Y, Nokihara H, Shukuya T, Baldwin JR, Koshiji M, Tamura T: A phase I study of enzastaurin combined with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;7:1068-1074.
- 35) Ichinose Y, Seto T, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yamada Y, Takeda K, Saijo N, Hotta T: Randomized phase 2 dose-finding study of weekly administration of darbepoetin alpha in anemic patients with lung or ovarian cancer receiving multicycle platinum-containing chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:521-529.
- 36) Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Tamura T, Yamada Y, Ohe Y, Yoshida T,

- Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H: Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:222-233.
- 37) Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y, Saijo N, Nishiwaki Y: Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol.* 2010;9:1435-1438.
- 38) Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, Ichinose Y, Mitsudomi T, Mok TS, Ohe Y, Park K, Wu YL: Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40 (Suppl 1): i7-12.
- 39) Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Tsuta K, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yokota J, Kunitoh H: Association of DNA Repair Gene Polymorphisms With Response to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4945-4952.
- 40) Sato Y, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Minami H, Laird NM, Katori N, Saito Y, Ohnami S, Sakamoto H, Sawada J, Saijo N, Yoshida T, Tamura T: Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol.* 2010;6:132-138.
- 41) Saito Y, Yamamoto N, Katori N, Maekawa K, Fukushima-Uesaka H, Sugimoto D, Kurose K, Sai K, Kaniwa N, Sawada JI, Kunitoh H, Ohe Y, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H, Tamura T: Genetic polymorphisms and haplotypes of POR encoding cytochrome P450 oxidoreductase in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]
- 42) Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, Ohe Y, Nishiwaki Y. Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis. *J Thorac Oncol.* 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 43) Ikura Y, Mita E, Nakamori S: Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress. *Pathology.* 2011;43:167-168.
- 44) Kamiyama S, Ichimiya T, Ikehara Y, Takase T, Fujimoto I, Suda T, Nakamori S, Nakamura M, Nakayama F, Irimura T, Nakanishi H, Watanabe M, Narimatsu H, Nishihara S: Expression and the role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma. *Glycobiology.* 2011;21:235-246.
- 45) Matsubara J, Honda K, Ono M, Tanaka Y, Kobayashi M, Jung G, Yanagisawa K, Sakuma T, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T,

- Okusaka T, Kosuge T, Tsuchida A, Shimahara M, Yasunami Y, Chiba T, Hirohashi S, Yamada T: Reduced plasma level of CXC chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20:160-171.
- 46) Murakoshi Y, Honda K, Sasazuki S, Ono M, Negishi A, Matsubara J, Sakuma T, Kuwabara H, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Okusaka T, Kosuge T, Shimahara M, Yasunami Y, Ino Y, Tsuchida A, Aoki T, Tsugane S, Yamada T: Plasma biomarker discovery and validation for colorectal cancer by quantitative shotgun mass spectrometry and protein microarray. *Cancer Sci.* 2010 Dec 3. [Epub ahead of print]
- 47) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, Ioka T, Yamao K, Ohkawa S, Boku N, Komatsu Y, Nakamori S, Iguchi H, Ito T, Nakagawa K, Nakachi K: Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2010 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 48) Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, Tsukuda K, Doihara H, Miyoshi S, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T: Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Jul 1. [Epub ahead of print]
- 49) Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, Baba H, Mori M: Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci.* 2010; 101:293-299.
- 50) Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, Fujitani K, Iwasa Y, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T: Survival analysis of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:97-101.
- 51) Taniyama K, Morii N, Kuraoka K, Saito A, Nishimura T, Sakane J, Harada M, Tanaka M, Takahashi H, Miyamoto K, Kato H: Topoisomerase II-alpha index predicts the efficacy of anthracycline-based chemotherapy for breast cancers. In: *HER2 and Cancer*. S. I. Williams et al., eds., Nova Science Publishers, N.Y. (in press) 2011.
- 52) Taniyama K, Jhala DN, Katayama H, Kuraoka K, Naito Z, Rangdaeng S, Gong G, Lai CR, Chang A, Jhala NC: Multinational comparison of diagnostic clues for uterine cervical lesions among cytotechnologists in Asian countries. *Diag Cytopathol.* 2010 Aug 20; [Epub ahead of print]
- 53) Morii D, Miyagatani Y, Nakamae N, Murao M, Taniyama K: Japanese experience of Hydrogen Sulfide: the suicide craze in 2008. *J*

- Occupational Med Toxicol. 2010; 5:28.
- 54) Shono F, Inui S, Motoshita J, Taniyama K, Takagi S: Primary mucinous carcinoma of the skin with plasmacytoid cells. *J Dermatol.* 2010;37:767-769.
- 55) Kuraoka K, Takehara K, Oshita S, Saito A, Taniyama K: Acantholytic squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Pathol Int.* 2010;60: 245-246.
- 56) Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Takachi R, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan public health center-based prospective study. *Int J Cancer.* 2010 Nov 30. [Epub ahead of print]
- 57) Ma E, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Inoue M; Shoichiro Tsugane; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. 10-Year risk of colorectal cancer: development and validation of a prediction model in middle-aged Japanese men. *Cancer Epidemiol.* 2010;34:534-541.
- 58) Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res.* 2010;70:5430-5437.
- 59) Ma E, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: High dietary intake of magnesium may decrease risk of colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr.* 2010;140:779-785.
- 60) Okada N, Hasebe T, Iwasaki M, Tamura N, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kanai Y, Kinoshita T. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 2010;41:960-970.
- 61) Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Sasajima Y, Kinoshita T, Tsuda H: p53 expression in tumor-stromal fibroblasts forming and not forming fibrotic foci in invasive ductal carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 2010;23:662-672.
- 62) Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: Isoflavone intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:722-728.

2. 学会発表

- 1) Eguchi H, Wada S, Tanimoto K, Hiyama K, Nishiyama M: A possible target key molecule for treatment of pancreatic cancer, screened as cancer specific immortalization associated gene. 101st Annual Meeting of Am Assoc

- Cancer Res, 2010, Washington, USA.
- 2) Wada S, Eguchi H, Tanimoto K, Hiyama K, Nishiyama M: Functional analysis of SFRS10: a novel molecular target for anti-cancer drug. 101st Annual Meeting of Am Assoc Cancer Res, 2010, Washington, USA.
 - 3) Fumoto S, Tanimoto K, Otani K, Ohtaki M, Noguchi T, Hiyama E, Nishiyama M, Hiyama K: Identification of a novel prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma. 101st Annual Meeting of Am Assoc Cancer Res, 2010, Washington, USA.
 - 4) Takemoto H, Murata K, Tomita N, Fukunaga M, Watanabe M, Ohue M, Ikeda R, Tanimoto K, Hiyama K, Nishiyama M: Pharmacogenomic analysis for prediction of individual response to mFOLFOX6 in colorectal cancer. 46th Annual Meeting of Am Soc Clin Oncol, 2010, Chicago, USA.
 - 5) Nishiyama M, Murata K, Takemoto H, Ohue M, Ikeda R, Wada S, Hideaki E, Tomita N, Watanabe M: Identification of predictive biomarkers for individual response to mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. 35th ESMO Congress, 2010, Milan, Italy.
 - 6) Kato H, Yamashita K., Ooki A, Waraya M, Kawamata H, Nakamura K, Nishimiya H, Watanabe M: HOPX is epigenetically and cancer-specifically silenced tumor suppressor gene candidates in colorectal cancer (International session, English Workshop) . 69th Annual Meeting of Jpn Cancer Assoc, 2010, Osaka.
 - 7) Ohe Y, Nishiwaki Y, Yokoyama A, Kawahara M, Takeda K, Shibata T, Tamura T, Saijo N, Hukuoka M: Safety and Efficacy Trial of Cisplatin (P) with Vinorelbine (V) Followed by Gefitinib (G) and Concurrent Thoracic Radiotherapy (TRT) for Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC). Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0402. 46th Annual Meeting of Am Soc Clin Oncol, 2010, Chicago, USA.
 - 8) Ono H, Okubo K, Takagi T, Bono H: RefEx: Reference Expression Dataset for Functional Curation of Transcriptomes. Biocuration 2010, 2010, Tokyo.
 - 9) Bono H, Ono H, Okubo K, Takagi T: RefEx: Reference expression dataset for practical use of gene expression data. Genome Informatics, 2010, Hinxton, UK.
 - 10) Nakazato T, Bono H, Takagi T: Functional indexing and curation of next-generation sequencing data. Genome Informatics, 2010, Hinxton, UK.
 - 11) Kodama Y, Kaminuma E, Mochizuki T, Bono H, Sugawara H, Takagi T, Okubo K, Nakamura Y. DDBJ Omics Archive with web-based read annotation pipeline: Data repository and high-throughput

analysis for quantitative
information from
next-generation sequencers
MGED13: High Throughput
Sequencing, Genome Informatics,
2010. 9. 15-19, Hinxton (UK)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願

- 1) 西山正彦、江口英孝、和田智:外国特許出願番号 2010-270634, 発明の名称「3剤併用抗がん剤の感受性判定マーカー」, 出願日 2010. 12. 3

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

研究代表者 西山正彦と共同して、大腸がん A 群試料のゲノム・遺伝子解析と臨床情報との照合研究を行った。結果、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の *GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していること、加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異率は有意に高まるが、予後には大きく影響しないこと、を明らかにした。

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、高齢者がんに特徴的なヒトゲノム・遺伝子情報、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する。

B. 研究方法

1) 腫瘍の生物学的/分子生物学的特性に関連するゲノム・遺伝子解析情報解析

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。

がん遺伝子

がん遺伝子			
遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	発症対象
<i>CTNNB1 (β-catenin)</i>	3q21.3-p22	点変異発現	大腸がん
<i>ENB1 (ENB)</i>	7q12-q13	遺伝子増幅/再編成/変異	膵臓がん
<i>CDIC</i>	6q24	遺伝子増幅	膵がん
<i>KRAS</i>	12p12.1	点変異発現	大腸がん、膵がん、膵がん
<i>ENB2</i>	17q21	遺伝子増幅/変異	膵がん
<i>CCNE1 (Cyclin E)</i>	19q12	遺伝子増幅	大腸がん、膵がん
<i>ANKK4 (Anura-D)</i>	20q13	遺伝子増幅	大腸がん

がん抑癌遺伝子			
遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	発症対象
<i>TGFBR2 (TGFβ-R1)</i>	3p22	点変異	大腸がん、膵がん
<i>APC</i>	5q24.1	点変異 (メチル化)	大腸がん、膵がん
<i>RB</i>	13q14.2	点変異	膵がん
<i>CDH1 (E-cadherin)</i>	16q22.1	点変異 (メチル化)	膵がん
<i>MLH1</i>	3p21.3	点変異 (メチル化)	大腸がん、膵がん
<i>TP53</i>	17q12.1	点変異	大腸がん、膵がん
<i>P18</i>	9q21	点変異	大腸がん

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) 薬物療法治療応答に関連するゲノム・遺伝子解析情報解析

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。

①薬物療法の有害事象（副作用）に関わる遺伝子多型情報

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

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

遺伝子	関連する遺伝子多型・変異	対象となる薬物療法（薬剤）
GSTP1	105 A>G, *8	シスプラチン, オキサリプラチン
GSTP2	*8	シスプラチン, オキサリプラチン
GSTA1	*8	シスプラチン, オキサリプラチン
GSTM1	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
GSTT1	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
MDR1	*2, *3, 609C>T, 465C>T	キノン系抗がん剤（マイタマイシンG など）
MTHFR	677C>T, A1298A>C	メソトレキセート, 5-フルオロウラシル
T7RS	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, カベシタピン
EGFR	Exon 18-21 mutations など	ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ
ABCB1	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
ABCC1	1206>G, 1299G>T	ビンクリスチン, ドキシソルピシン
ABCC2	1940>T, 3996>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
ERCC1	118C>T など	プラチナム併用療法
ERCC2/XPD	3126>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
ERCC2	241T>G	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

遺伝子	関連する遺伝子発現	対象となる薬物療法（薬剤）
GSTP1	低発現-高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
DPYD	低発現-高感受性	5-フルオロウラシル
OPRT	低発現-低感受性	5-フルオロウラシル
T7RS	低発現-高感受性	5-フルオロウラシル, カベシタピン
EGFR	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
TOP1	低発現-低感受性	イリノテカン
Her 2/neu	低発現-低感受性	ハーセプチン
ABCB1	低発現-高感受性	ドキシソルピシン, 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
ABCC1	低発現-高感受性	ビンクリスチン, ドキシソルピシン
ABCC2	低発現-高感受性	メソトレキセート, イリノテカン
ABCC2	低発現-高感受性	トポテカン, メソトレキセート
ERCC1	低発現-高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
BCL-2	低発現-低感受性	5-フルオロウラシル
AKM1	低発現-高感受性	ジェムシタピン (ジェムシタピン/シスプラチン)

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など本研究に関連する法規、指針のすべてを遵守し、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[埼玉医科大学倫理審査委員会平成 21 年 10 月 19 日付承認（申請番号 582）、埼玉医科大学組換え DNA 実験安全委員会平成 22 年 1 月 13 日付承認第 862 号および平成 22 年 12 月 1 日付承認第 938 号など]。

C. 研究結果

大腸がん A 群試料を用いたゲノム・遺伝子解析を推し進め、臨床情報との照合研究から

a) 高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在すること、

高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在する。

gene	ANOVA_p-value	regression_p-value
ABCB1	6.87E-01	6.95E-01
ABCC1	4.94E-01	7.06E-01
ABCC2	3.18E-01	3.67E-01
ABCG2	1.89E-03	1.24E-01
ALAD	7.81E-01	3.42E-01
C20orf43	2.14E-01	2.16E-01
DPYD	3.71E-01	3.67E-01
GDA	8.16E-01	7.23E-01
GSTP1	3.75E-04	1.16E-02
OPRT	9.47E-07	1.16E-03
RRM1	1.02E-01	2.55E-02
TMEM18	2.85E-01	1.62E-01
TOP1	8.87E-01	7.91E-01
TYMS	5.05E-01	3.12E-01
UGT2B10	3.50E-01	3.34E-01

b) プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の GSTP1、OPRT の発現が、加齢とともに減少していること、