

20118010A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成24(2012)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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成24(2012)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	24
	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	28
	伊藤 志門	
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	31
	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	35
	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	39
	中森 正二	
8.	がん患者情報・検体収集及び病理学的解析	41
	谷山 清己	
9.	「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムの開発」に資する 後向き研究	45
	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	49
	坊農 秀雅	
III.	研究成果の刊行物に関する一覧表	53
IV.	研究成果の刊行物・別刷	65

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を検証する、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。今年度は最終年度にあたり、新たに、後ろ向き研究（非がん94例）、前向き研究130例、ゲノム・遺伝子研究（新規試料96例）を登録、3年間にわたる症例の登録を終了した。最終的な登録数は、後ろ向き研究1,599例 [がん835例, 非がん764例]、前向き研究361例、ゲノム・遺伝子研究[A群試料630標, 新規試料250例]、計2,840例となった(対目標症例数比:84.5%)。登録症例の臨床情報、社会・生活情報、ゲノム遺伝子解析情報、アンケート結果はすべて中央にて再検証し、データベース（前向き研究、新規試料のデータは今年度末公開予定）として研究者向けに公開した (<http://bit.ly/yamachodb>; マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析データは<http://mercury.dbcls.jp/yamacho/db/genome/>に公開)。

これらを用い、本年度は高齢者特性と治療予後の関連解析を中心に情報解析を進め、高齢者がん診療アルゴリズムを確立するための初期証明仮説の設定を目指した。その結果、がん患者の高齢者特性（医療者治療前評価）のうち、その脆弱性評価における「同年齢と比較した健康状態」の良不良、認知障害の有無、ADL評価における「食事」、「トイレ」、「更衣」、「排尿・排便の自制」の自立性、IADL評価における「買物」、「食事準備」、「家事」、「洗濯」、「移送」の可否が、大腸がん患者の予後と密接に関連することが示唆された。すでに設定に至った初期仮説「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」や腫瘍組織の *GSTP1*, *OPRT* の発現解析による術後補助療法の選択の可能性の示唆などと合わせ、高齢者大腸がんの治療選択アルゴリズムの具体的構築に結びつく結果といえる。また、70歳以上の高齢者胃がんにおけるS-1単独とS-1+cisplatin両薬物療法の効果に差はなく、後者では血液毒性が高頻度となるものの、両者ともにその副作用は十分管理可能であることも明らかとなった。高齢者胃がんにおいては、年齢と薬物療法によるリスク・ベネフィットバランスがレジメンによって異なることが示唆されており、そうしたなかS-1単独とS-1+cisplatinはともに貴重な治療オプションとなろう。一方、手術療法に関しても、80歳以上の肺がん、75歳以上の大腸がんにおいて、適切な症例選択がなされれば手術が優先されるべきことが示唆された。

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

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

伊藤 志門

愛知県がんセンター中央病院・呼吸器外科医長

朴 成和

聖マリアンナ医科大学・臨床腫瘍学・教授

大江 裕一郎

国立がん研究センター東病院・副院長

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。

初年度(平成21年度)には研究計画を確定し、後ろ向き研究を開始する。2年間にわたり症例登録を推し進め、最終年度(平成23年度)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

新たに、後ろ向き研究(非がん94例)、前向き研究130例、ゲノム・遺伝子研究(新規試料96例)を登録、3年間にわたる症例の登録を終了した。最終的な登録数は、後ろ向き研究1,599例[がん835例、非がん764例]、前向き研究361例、ゲノム・遺伝子研究[A群試料630標、新規試料250例]、計2,840例となった(対目標症例数比：84.5%)。臨床情報の検証、ゲノム遺伝子解析をもとにアンケート結果とともにデータベース(下表平成24年2月15日現在、前向き研究、新規試料のデータは今年度末公開予定)を構築し、

研究者向け公開した

(<http://bit.ly/yamachodb>; マイクロアレイ網羅的遺伝子発現データは <http://mercury.dbcls.jp/yamacho/db/genome/> に公開)。

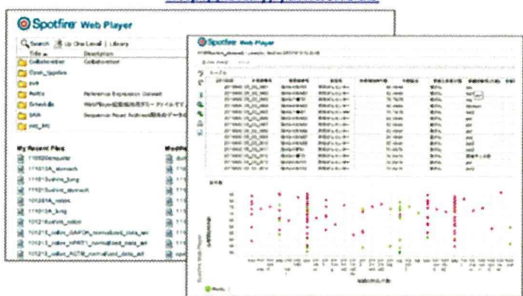
登録症例とデータベース (平成 24. 2. 15 現在)

項目(向き)	主疾患	登録症例		Database UP症例数						計
		計	臨床情報	遺伝子data			アンケート			
				観	発現	多型	アレイ			
後	がん	胃	171	166						826
		大腸	314	313						
		肺	350	347						
	膵臓	385	357							
	呼吸器	49	764	49						
前	膵臓・腎	膵臓	330	300						706
		腎	81	0						
		膵臓	106	361	0					
ゲノム	新規	大腸	61	0	0	0	0	0	64	310
		膵臓	174	0					85	
	A群	膵臓	122	0	0	0	0	0	161	
		胃	187	182	62	60	42			
		大腸	228	630	217	106	106	95		
	膵臓	215	107	0	107	0				
	計	2840	2840	2038	168	273	137		310	

対目標症例数: 84.5%

臨床情報/ゲノム・遺伝子解析情報

<http://bit.ly/yamachodb>



マイクロアレイ・データベース

<http://mercury.dbcls.jp/yamacho/db/genome/>

Index of /yamacho/db/genome			
Name	Last modified	Size	Description
Parent Directory	23-Jan-2012 16:34	53M	
A_colon_cancer.tar.gz	23-Jan-2012 16:34	22M	
A_colon_cancer_data	23-Jan-2012 16:34	27M	
A_gastric_cancer.tar.gz	23-Jan-2012 16:34	13M	
A_gastric_cancer_data	23-Jan-2012 16:34	66K	
about_microarraydata	23-Jan-2012 16:34	48K	
read_me.pdf	23-Jan-2012 16:34		

2) 情報解析と初期仮説の設定

本年度は高齢者特性と治療予後を中心に情報解析を進め、高齢者がん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。がん患者の高齢者特性(医療者治療前評価)と予後との解析において、脆弱性評価における同年齢と比較し

た健康状態の良不良、認知障害の有無、ADL 評価における食事、トイレ、更衣、排尿・排便の自制の自立性、IADL 評価における買物、食事準備、家事、洗濯、移送の可否が大腸がん患者の予後と関連することを明らかにした。

老人病評価

予後に影響する高齢者特性(客観評価)

【総合解析結果】

解析項目	解析対象数	無	有
		HR	95%CI
脆弱性	226	1 (ref)	0.91 (0.54-1.51)

【個別解析結果】相互調整なし

解析項目	解析対象数	無	有
		HR	95%CI
健康状態	227	1 (ref)	2.08 (1.24-3.51)
運動障害	227	1 (ref)	0.83 (0.48-1.44)
歩行障害	227	1 (ref)	1.17 (0.69-1.97)
労働作業制限	227	1 (ref)	1.36 (0.78-2.36)
手指運動機能障害	225	1 (ref)	0.80 (0.37-1.72)

【総合解析結果】相互調整あり

解析項目	解析対象数	無	有
		HR	95%CI
健康状態	225	1 (ref)	2.37 (1.17-4.78)
運動障害	225	1 (ref)	0.36 (0.12-1.08)
歩行障害	225	1 (ref)	1.86 (0.58-6.00)
労働作業制限	225	1 (ref)	0.88 (0.39-2.00)
手指運動機能障害	225	1 (ref)	0.85 (0.35-2.03)

【解析結果】

解析項目	解析対象数	無	有
		HR	95%CI
うつ	225	1 (ref)	1.16 (0.40-3.38)
認知障害	227	1 (ref)	2.22 (1.10-4.48)

【総合解析結果】

解析項目	解析対象数	自立	要支援
		HR	95%CI
ADL	224	1 (ref)	1.15 (0.61-2.17)

【個別解析結果】相互調整なし

解析項目	解析対象数	自立	要支援
		HR	95%CI
食事	227	1 (ref)	2.17 (1.00-4.69)
トイレ	223	1 (ref)	2.61 (1.33-5.15)
更衣	227	1 (ref)	2.49 (1.27-4.91)
入浴	227	1 (ref)	1.45 (0.72-2.92)
排便	226	1 (ref)	1.16 (0.61-2.21)
排尿・排便自制	224	1 (ref)	2.81 (1.34-5.91)

【総合解析結果】

解析項目	解析対象数	可	不可
		HR	95%CI
ADL	180	1 (ref)	2.02 (1.09-3.74)

【個別解析結果】相互調整なし

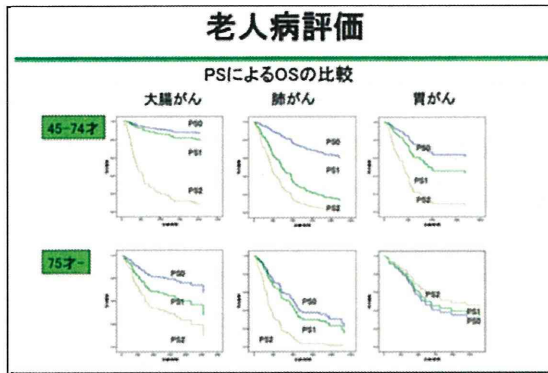
解析項目	解析対象数	可	不可
		HR	95%CI
電話	226	1 (ref)	3.15 (0.91-10.95)
買物	197	1 (ref)	2.68 (1.39-5.18)
食事準備	194	1 (ref)	2.92 (1.50-5.68)
家事	186	1 (ref)	2.31 (1.19-4.49)
洗濯	186	1 (ref)	2.52 (1.28-4.96)
移送	222	1 (ref)	2.63 (1.30-5.32)
服薬管理	227	1 (ref)	2.12 (0.82-5.48)
財産管理	225	1 (ref)	0.55 (0.08-3.99)

* 結果はすべて、性(M,F)・年齢(65-74, 75-79, 80-)・stage(0, 1, 2, 3, 4)で調整。

また、パフォーマンスステータスと予後の間にも密接な関連性が示された。PS0-2 に比較し、PS3 以上の予後は有意に不良であり、また、PS0-2 においても 0, 1, 2 の間では予後の差が認められた。例外として 75 歳以上の胃がんで、PS0-2 の間で予後に違いを認めなかった。ただ、そう

ではあっても、PS3以上の症例の予後との相違は明確であった。

の名称「3剤併用抗がん剤の感受性判定マーカー」、出願日2011/12/02



老人病評価

PSによるOSの比較

年齢	大腸がん			肺がん			胃がん		
	PS0	PS1	PS2	PS0	PS1	PS2	PS0	PS1	PS2
45-74才	1,000	800	600	1,000	800	600	1,000	800	600
75才+	1,000	800	600	1,000	800	600	1,000	800	600

また、治療の可否を決定する客観的指標として治療前血液検査値が有用か否かの検討も行った。結果、総蛋白、アルブミン値の低下、肝機能障害、低ナトリウム血症、炎症（CRP 増加）、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9 の増高）が予後と関連することが明らかとなった。

D. 考察

研究最終年度となる今年度は、追加 320 例の登録をもって全ての登録を終了し、計 2,840 例を対象として、データベースを構築した。

対目標症例数比は 84.5%であったが、後ろ向き非がん症例呼吸器および胃がん症例の集積が予想外に進まなかったため、一部の解析の信頼性に課題が生じる結果となった。また、前年度までと同様、80 歳以上高齢者ががん治療例の登録は少なく、やはり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ものと考えられた。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となる。

データベースは、臨床情報の検証、ゲノム遺伝子解析をもとに2つのサイトで研究者向け公開している。まだ、情報集積中である前向き研究、新規採取検体のゲノム遺伝子解析研究のデータはアップされていない。検証、解析が終了し次第アップし、一般公開へと進む予定である。

しかしながら、そうした制限はあるものの、構築されたデータベースを用いた情報解析により引き続き興味深い結果が示唆された。

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がん症例の治療は個別に対応すべきものとされてきた。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

Measurement	65-74		75-74		75+	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
白血球 (10 ⁹ /L)	1.17	(0.87-1.56)	1.00	(0.73-1.36)	1.18	(0.77-1.72)
赤血球 (10 ⁶ /μL)	0.98	(0.89-1.07)	0.98	(0.83-1.16)	0.98	(0.79-1.21)
Hb (g/L)	0.87	(0.89-1.42)	1.00	(0.84-1.22)	0.75	(0.59-1.01)
血小板 (10 ⁴ /μL)	0.75	(0.49-1.12)	0.82	(0.59-1.06)	1.16	(0.81-1.65)
T-Bil (mg/dL)	1.27	(0.89-1.80)	1.00	(0.81-1.18)	1.22	(0.89-1.66)
TPP (g/dL)	0.74	(0.54-1.01)	0.81	(0.59-1.09)	0.88	(0.59-1.29)
Alb (g/dL)	1.20	(0.99-1.46)	0.80	(0.59-1.09)	0.74	(0.52-1.05)
AST (U/L)	1.68	(1.22-2.27)	1.00	(0.85-1.17)	1.29	(0.89-1.84)
ALT (U/L)	1.76	(1.22-2.52)	1.41	(0.89-2.08)	1.20	(1.00-1.46)
ALP (U/L)	1.24	(0.81-1.90)	1.07	(1.18-2.06)	1.49	(1.09-2.02)
LDH (U/L)	1.20	(1.09-1.31)	1.04	(0.89-1.20)	1.26	(0.87-1.87)
CRP (mg/L)	0.86	(0.59-1.25)	0.80	(0.61-1.11)	0.87	(0.64-1.18)
Crea (mg/dL)	0.87	(0.57-1.33)	0.79	(0.59-1.06)	1.14	(0.89-1.52)
BUN (mg/dL)	1.07	(0.59-1.90)	0.85	(0.61-1.18)	0.77	(0.61-0.98)
K (mg/dL)	1.01	(0.87-1.16)	1.14	(0.89-1.46)	0.82	(0.59-1.14)
Cl (mg/dL)	1.21	(0.81-1.82)	0.91	(0.61-1.31)	0.89	(0.74-1.06)
UA (mg/dL)	1.07	(0.89-1.29)	0.70	(0.54-0.91)	0.70	(0.59-0.83)
Ca ²⁺ (mg/dL)	1.08	(0.81-1.34)	1.14	(0.81-1.61)	1.08	(1.00-1.17)
CEA	1.40	(1.09-1.80)	1.04	(1.09-1.07)	1.46	(0.89-2.39)
CA19-9	1.29	(0.89-1.86)	1.29	(0.89-1.76)	1.29	(1.14-1.47)

3) 検証に資する薬剤応答性予測系の設定

下記、新規設定した薬剤応答予測系につき外国特許を申請した。

➡ 西山正彦、江口英孝、和田智:外国特許出願番号PCT/JP2011/077890, 発明

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あるとされてきた。これに、様々な併存症、認知機能障害、うつ、社会的・経済的な問題などの高齢者に特徴的な要素が加わることになる。

本年度は主に高齢者であることによる特性に焦点をあて、治療予後との関連解析を進め、高齢者がん診療アルゴリズムを確立するための初期証明仮説の設定を試みた。結果、様々な、大腸がん患者の高齢者特性（医療者治療前評価）評価項目において、①脆弱性評価における同年齢と比較した健康状態の良不良、②認知障害の有無、③ADL 評価における食事、④トイレ、⑤更衣、⑥「排尿・排便の自制的自立性、⑦IADL 評価における買物、⑧食事準備、⑨家事、⑩洗濯、⑪移送、の可否が大腸がん患者の予後と関連することが明らかとなった。

ただ、数学的には、これら 11 種類もの項目評価は、実に 2^{11} とおりのヴァリエーションを生むことになる。また、元来、客観評価とはいえ、不特定の担当医療者（主に医師、看護師）が判定するもので、再現性に関してやや劣る指標でもある。多岐にわたり信頼性にもやや欠ける指標ということでは臨床での汎用は難しい。ところが、これら一見複雑そうに見える高齢者の脆弱性、ADL（日常生活動作）、IADL（手段的日常動作）の評価も、おおまかパフォーマンスステータス (PS) 単独でも代替しうることが示唆された。PS と認知症の有無だけの評価であれば、実臨床でも広範な適用が可能である。

ただ、同一 PS においても予後に個体差はある。これに対して、数種の血液検査値が指標として有用であるとの示唆も得た。総蛋白、アルブミン値の低下、肝機能障害、低ナトリウム血症、炎症 (CRP 増加)、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9 の増

高) である。腫瘍マーカーに関しては、ほぼステージと関連するため予後指標となることは矛盾しない。また、全身栄養状態を示す総蛋白、アルブミン値の低下、予備能低下を示唆する肝機能障害、代謝異常にかかわる低ナトリウム血症、そして炎症 (CRP 増加)、いずれも、理論的にも肯えるものである。

すでに設定に至った初期仮説「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」や腫瘍組織の *GSTP1*, *OPRT* の発現解析による術後補助療法の選択の可能性の示唆などと合わせ、高齢者大腸がんの治療選択アルゴリズムの具体的構築に結びつく結果といえる。

同時に有用ながん治療も次第に明らかとなってきた。70 歳以上の高齢者胃がんにおける S-1 単独と S-1+cisplatin の薬物療法の効果に差はなく、後者では血液毒性が高頻度となるものの、両者ともにその副作用は十分管理可能であることが朴らによって示された。高齢者胃がんにおいては、年齢と薬物療法によるリスク・ベネフィットバランスがレジメンによって異なることが示唆されており、S-1 単独と S-1+cisplatin はともに貴重な治療オプションとなりうるものと考えられる。一方、手術療法に関しても、80 歳以上の肺がん、75 歳以上の大腸がんにおいて、適切な症例選択がなされれば手術が優先されるべきことが示唆されている。有用な治療は複数ある。現在、そうした治療法の中から個々にとって最良の治療を選ぶ、そのための客観的選択指標を策定中である。こうした初期証明仮説の蓄積のもと、既存のガイドラインに具体的な治療法や選択基準を明示するかたちの新規治療アルゴリズム案の設定を試みて

おり、その検証研究の積み上げによって、従来の高齢者がん治療の概念が覆される可能性がある。

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、多くの検証研究へとつなぎ、高齢者がん治療アルゴリズムの確立を目指したい。

E. 結論

計 2,840 例の登録をもって3年間の研究を終了し、検証、解析の終了したのべ 2,348 例の臨床情報、アンケート回答結果、ゲノム遺伝子情報をデータベース化して研究者向け公開した。これを利用して行った高齢者特性に特に焦点をあてた情報解析により、高齢者大腸がん症例に関して、PS、認知症の有無、血液検査所見、等で治療適応を決定できる可能性が示された。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、上記指標に基づいた適応選択を行い、年齢にかかわらず若年者同様の標準的治療を行うこととおおむね同等な治療利益と安全性が得られることが示唆された。

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) Sano H, Wada S, Eguchi H, Osaki A,

Saeki T, Nishiyama M: Quantitative prediction of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: novel marker genes and prediction model using the expression levels. *Breast Cancer* 2012; 19(1): 37-45.

- 2) Hagiwara K, Morino H, Shiiharal J, Tanaka T, Miyazawa H, Suzuki T, Kohda M, Okazaki Y, Seyama K, Kawakami H: Homozygosity Mapping on Homozygosity Haplotype Analysis to Detect Recessive Disease-Causing Genes from a Small Number of Unrelated, Outbred Patients. *PLoS One* 2011; 6(9): e25059
- 3) Ohte S , Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Namba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T: A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407(1): 213-218.
- 4) Hishida T, Nozaki Y, Nakachi Y, Mizuno Y, Okazaki Y, Ema M, Takahashi S, Nishimoto M, Okuda A: Indefinite Self-Renewal of ES Cells through Myc/Max Transcriptional Complex-Independent Mechanisms. *Cell Stem Cell* 2011; 9(1): 37-49.

- 5) Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, Takahashi N, Tsuburaya A, Miyashita Y, Morita S, Nakao A, Sakamoto J, Sasako M: A Randomized Phase II Trial to Test the Efficacy of Intra-peritoneal Paclitaxel for Gastric Cancer with High Risk for the Peritoneal Metastasis (INPACT Trial). *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(2): 283-286.
- 6) Iinuma H, Watanabe T, Mimori K, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Matsuda K, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M: Clinical Significance of Circulating Tumor Cells, Including Cancer Stem-Like Cells, in Peripheral Blood for Recurrence and Prognosis in Patients with Dukes' Stage B and C Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 20(12): 1547-1555.
- 7) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Kinoshita T, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N, Shirao K, Sano T, Sasako M: Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67(6): 1423-1428.
- 8) Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Nakajima T, Kinoshita T, Kobayashi O, Arai K, the Gastric Cancer Surgical Study Group in the Japan Clinical Oncology Group: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer* 2011; 14(3): 212-218.
- 9) Kosaka Y, Mimori K, Fukagawa T, Ishikawa K, Etoh T, Katai H, Sano T, Watanabe M, Sasako M, Mori M: Clinical Significance of Molecular Detection of *Matrix metalloproteinase-1* in Bone Marrow and peripheral Blood in Patients with Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011 Jul 15. [Epub ahead of print]
- 10) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y: Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4387-4393.
- 11) Sasako M: Gastric Cancer Eastern Experience. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012; 21(1): 71-77.
- 12) Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Waraya M, Kawamata H, Nishimiya H, Nakamura K, Watanabe M. Therapeutic potential of PRL-3 targeting and clinical significance of *PRL-3* genomic amplification in gastric cancer. *BMC Cancer* 2011 Apr 6; 11:122.
- 13) Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Prognostic significance of

- preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9): 2432-2441.
- 14) Sato T, Ozawa H, Hatate K, Onosato W, Naito M, Nakamura T, Ihara A, Koizumi W, Hayakawa K, Okayasu I, Yamashita K, Watanabe M. A Phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer: clinical feasibility and response rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(3): 677-683.
- 15) Kaneda M, Yokoi K, Ito S, Niwa H, Takao M, Kondo R, Arimura T, Saito Y. The value of pleural lavage cytology examined during surgery for primary lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2012 Jan 4. [Epub ahead of print]
- 16) Boku N. Past and Present Achievements, and Future Direction of the Gastrointestinal Oncology Study Group (GIOSG), a Division of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(12): 1315-1321.
- 17) Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29(6): 1449-1458.
- 18) Doi T, Murakami H, Ohtsu A, Fuse N, Yoshino T, Yamamoto N, Boku N, Onozawa Y, Hsu CP, Gorski KS, Friberg G, Kawaguchi T, Sasaki T. Phase I study of conatumumab, a pro-apoptotic death receptor 5 agonist antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(3): 733-741.
- 19) Hamaguchi T, Shirao K, Ohtsu A, Hyodo I, Arai Y, Takiuchi H, Fujii H, Yoshida M, Saito H, Denda T, Koizumi W, Iwase H, Boku N; Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group. A phase II study of biweekly mitomycin C and irinotecan combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0109-DI Trial). *Gastric Cancer* 2011; 14(3): 226-233.
- 20) Satoh T, Yamaguchi K, Boku N, Okamoto W, Shimamura T, Yamazaki K, Shi X, Mishima H. Phase I results from a two-part Phase I/II study of cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2011 May 25. [Epub ahead of print]
- 21) Izawa N, Wu W, Sato K, Nishikawa H, Kato A, Boku N, Itoh F, Ohta T. HERC2 interacts with Claspin and regulates DNA origin firing and replication fork progression. *Cancer Res* 2011; 71(17): 5621-5625.

- 22) Tomita H, Yasui H, Boku N, Nakasu Y, Mitsuya K, Onozawa Y, Fukutomi A, Yamazaki K, Machida N, Taku K, Todaka A, Taniguchi H, Tsushima T. Leptomeningeal carcinomatosis associated with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2011 Aug 17. [Epub ahead of print]
- 23) Satoh T, Yamada Y, Muro K, Hayashi H, Shimada Y, Takahari D, Taku K, Nakajima TE, Shi X, Brown KH, Boku N. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]
- 24) Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Machida N, Yamazaki K, Yasui H, Fukutomi A, Todaka A, Taniguchi H, Onozawa Y, Taku K. Comparison of safety and efficacy of S-1 monotherapy and S-1 plus cisplatin therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 25) Kanda T, Nishida T, Wada N, Kobayashi O, Yamamoto M, Sawaki A, Boku N, Koseki M, Doi T, Toh Y, Kakeji Y, Sugiyama T, Komatsu Y, Kikuchi S, Ogoshi K, Katai H, Miyachi K, Hirota S, Ohtsu A. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 26) Satoh T, Omuro Y, Sasaki Y, Hamamoto Y, Boku N, Tamura T, Ohtsu A. Pharmacokinetic analysis of capecitabine and cisplatin in combination with trastuzumab in Japanese patients with advanced HER2-positive gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 Nov 25. [Epub ahead of print]
- 27) Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, Hatake K, Ohtsu A. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer* 2011 Dec 17. [Epub ahead of print]
- 28) Taira T, Ishii G, Nagai K, Yoh K, Takahashi Y, Matsumura Y, Kojima M, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Takashima H, Inoue H, Ohe Y, Ochiai A. Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2011 Dec 6. [Epub ahead of print]
- 29) Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T. Risk Factors for Treatment-Related Death Associated with Chemotherapy and

- Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(1): 177-182
- 30) Naito Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Yoh K, Ohe Y. Phase II study of nedaplatin and docetaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Oncol* 2011; 22(11): 2471-2475.
- 31) Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto H, Yasumoto K, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte Growth Factor Expression in *EGFR* Mutant Lung Cancer with Intrinsic and Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in a Japanese Cohort. *J Thorac Oncol* 2011; 6(12): 2011-2017.
- 32) Makino Y, Yamamoto N, Sato H, Ando R, Goto Y, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Sugiyama E, Yokote N, Tamura T, Yamamoto H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study on amrubicin and amrubicinol in Japanese patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 Nov 1. [Epub ahead of print]
- 33) Shimada Y, Niho S, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K. Clinical features of unresectable high-grade lung neuroendocrine carcinoma diagnosed using biopsy specimens. *Lung Cancer*. 2012; 75(3): 368-373.
- 34) Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, Itoh Y, Jiang H, Duffield E, McCormack R, Saijo N, Mok T, Fukuoka M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum: From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/Paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(1): 115-121.
- 35) Nyberg F, Ogiwara A, Harbron CG, Kawakami T, Nagasaka K, Takami S, Wada K, Tu HK, Otsuji M, Kyono Y, Dobashi T, Komatsu Y, Kihara M, Akimoto S, Peers IS, South MC, Higenbottam T, Fukuoka M, Nakata K, Ohe Y, Kudoh S, Clausen IG, Nishimura T, Marko-Varga G, Kato H. Proteomic biomarkers for acute interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese lung cancer patients. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22062. Epub 2011 Jul 20
- 36) Nyberg F, Barratt BJ, Mushiroda T, Takahashi A, Jawaid A, Hada S, Umemura T, Fukuoka M, Nakata K, Ohe Y, Kato H, Kudoh S, March R, Nakamura Y, Kamatani N. Interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: genome-wide analysis of genetic data. *Pharmacogenomics*. 2011 Jul; 12(7): 965-975.
- 37) Goto Y, Sekine I, Tanioka M, Shibata T, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kikkawa H, Ohki E, Tamura T.

- Figitumumab combined with carboplatin and paclitaxel in treatment-naïve Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2011 Jul 13. [Epub ahead of print]
- 38) Katori N, Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Yomota C, Kawanishi T, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada JI, Kunitoh H, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Yamamoto N, Okuda H, Tamura T. Genetic variations of orosomucoid genes associated with serum alpha-1-acid glycoprotein level and the pharmacokinetics of paclitaxel in Japanese cancer patients. *J Pharm Sci* 2011 Jun 2. doi: 10.1002/jps.22648. [Epub ahead of print]
- 39) Okamoto I, Yamamoto N, Kubota K, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Yamaya H, Ono K, Nakagawa K. Safety and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2011 May 3. [Epub ahead of print]
- 40) 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; 6(4):796-800.
- 41) Suyama K, Naito Y, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Nishiwaki Y, Ohe Y. Development of Cushing's Syndrome During Effective Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Intern Med* 2011; 50(4): 335-338.
- 42) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T. Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 953-959.
- 43) 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* 2011; 67(4): 911-917.
- 44) Matsubara J, Honda K, Ono M, Sekine S, Tanaka Y, Kobayashi M, Jung G, Sakuma T, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Okusaka T, Kosuge T, Tsuchida A, Shimahara M, Yasunami Y, Chiba T, Yamada T. Identification of adipophilin as a potential plasma biomarker for colorectal cancer using label-free quantitative mass spectrometry and protein microarray. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2195-2203.
- 45) 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., 2011; 188-200.
- 46) Yamamoto H, Sekimoto M, Oya M, Yamamoto N, Konishi F, Sasaki J, Yamada S, Taniyama K, Tominaga H, Tsujimoto M, Akamatsu H, Yanagisawa A, Sakakura C, Hato Y, Matsuura N: OSNA-Based Novel Molecular Testing for Lymph Node Metastases in Colorectal Cancer Patients: Results from a Multicenter Clinical Performance Study in Japan. *Surg Oncol* 2011; 18(7): 1891-1898.
- 47) Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Sakamoto H, Yoshida T, Tsugane S. Association between Plasma 25-hydroxyvitamin D and Colorectal Adenoma according to Dietary Calcium Intake and Vitamin D Receptor Polymorphism. *Am J Epidemiol* 2012; 175(3): 236-244.
- 48) Takachi R, Tsubono Y, Baba K, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Tsugane S, For The Japan Public Health Center-Based Prospective Study G. Red meat intake may increase the risk of colon cancer in Japanese, a population with relatively low red meat consumption. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2011; 20(4): 603-612.
- 49) Kusano C, Iwasaki M, Kaltentbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(6): 1064-1069.
- 50) Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Tsugane S. Plasma Isoflavones and the Risk of Lung Cancer in Women: A Nested Case-Control Study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(3): 419-427.
- 51) Kawano S, Ono H, Takagi T, Bono H. Tutorial videos of bioinformatics resources: online distribution trial in Japan named TogoTV. *Brief Bioinform* 2011 Jul 29. [Epub ahead of print]
- 52) Yamamoto Y, Yamaguchi A, Bono H, Takagi T. Allie: a database and a search service of abbreviations and long Forms. *Database (Oxford)*. 2011 Apr 15; 2011: bar013.
- 53) Ono H, Oki Y, Bono H, Kano K. Gene expression profiling in multipotent DFAT cells derived from mature adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407(3): 562-567.

2. 学会発表

- 1) Suzuki O, Murata K, Fukunaga M, Takemoto H, Ohue M, Ikeda R, Wada S, Eguchi H, Tomita N, Watanabe M, Ishida H, Nishiyama M: Exploration for possible predictive biomarkers for individual response to mFOLFOX6 in colorectal cancer

- patients. 102nd Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Orlando, FL, USA, 2011.4.5.
- 2) Suzuki T, Wada S, Eguchi H, Wakiya K, Adachi J, Mishima K, Nishikawa R, Nishiyama M: Identification of molecules involved in PpIX accumulation in brain tumor induced by oral administration of 5-ALA. 102nd Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Orlando, FL, USA, 2011.4.5.
 - 3) Sato T, Nakamura T, Naito M, Ogura N, Ikeda A, Ooki A, Onozato W, Watanabe M: Two cases of unresectable colorectal cancer with long-term survival treated by UFT/CPT11. International Surgical Week, 2011, Japan, (World J Surg. 2011 ; 35: S157. 2011)
 - 4) Nakamura T, Onozato W, Watanabe M: Laparoscopic surgery for colon cancer in obese patients: a case-matched control study. International Surgical Week, 2011, Japan, (World J Surg. 2011 ; 35: S151. 2011)
 - 5) Tanaka M, Kuraoka K, Sakane J, Nishimura T, Tanaka M, Tatushima J, Saitou A, Taniyama K. Auto-Analysis of Immunohistochemical Findings for Breast Cancers Using Specified Software and Virtual Microscopy. 2011 ASCP Annual Meeting /WASPaLM XXVI World Congress. 2011.10.22, Las Vegas (USA)
 - 6) Tokunaga M, Noda S, Nishi A, Itou Y, Takashita C, Taniyama K, Kamiike W. Alpha-smooth Muscle Actin as an Immunocytochemical Marker of Infarcted Breast Lesions. The 10th Korea-Japan Joint Meeting for Diagnostic Cytopathology. 2011.11.5, Chungnam (Korea)
 - 7) Taniyama K. Liquid Based Cytology for Uterine Cervix in Japan and HPV in Asia with special reference to HPV genotyping, p16/p21 expression and DNA methylation XVI Indo-U.S. International Cme, 2011.2.13 Allahabad (India) 特別講演
 - 8) Taniyama K. Next 10 Years for Further Collaboration and Achievement. The 10th Korea-Japan Joint Meeting for Diagnostic Cytopathology. 2011.11.5 Chungnam (Korea) 特別講演
 - 9) Hidemasa Bono, Akinori Yonezawa Technology development for database integration to make use of huge amount of public biological data. Genome Informatics, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA 2011.11.2-5
 - 10) Hiromasa Ono, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono RefEx: Reference Expression Dataset for comparative transcriptomics. Genome Informatics, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA 2011.11.2-5
 - 11) Takeru Nakazato, Tazro Ohta, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono SRAs: The Survey of Read ArchivesGenome Informatics, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA 2011.11.2-5
 - 12) Hiromasa Ono, Tazro Ohta, Yuki Naito, Takeru Nakazato, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono Practical

approach to make biological sense
of huge amount of public data for
transcripts QMB 2011& QMB
Bioinformatics, Rydges Hotel
Queenstown, NewZealand
2011. 8. 29-9. 2

- 13) 坊農秀雅、和田智、江口英孝、西山正彦 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 第70回日本癌学会学術総会 名古屋 2011. 10. 3-5

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

井上聡、井上公仁子、森圭介、米谷新、神田将和、岡崎康司：特願2011-97651 (国内)，発明の名称「加齢黄斑変性易罹患性の判定方法及び判定キット」2011. 4. 25

2. 実用新案登録

なし

3. その他

外国特許出願

西山正彦、江口英孝、和田智：外国特許出願番号PCT/JP2011/077890，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2011/12/02

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、MTHFR 遺伝子多型 677C>T に関し、高齢者（75歳以上）とそれ以下の症例で genotype 頻度に有意な差が認められること（Tアレルの頻度に有意な差）、プロモーター部のメチル化によりミスマッチ修復機能が欠損するとされる MLH1 遺伝子において、高齢者（75歳以上）がん症例で有意にメチル化頻度が高いこと、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	解析対象
CTNFB (β -catenin)	3q21.3-q22	点突然変異	大腸がん
ERBB (EGFR)	7q12-q13	遺伝子増幅/再構成/変異	肺癌がん
CMYC	8q24	遺伝子増幅	肺癌がん
NRAS	12p12.1	点突然変異	大腸がん、胃がん、肺癌がん
ERBB2	17q21	遺伝子増幅/変異	胃がん
CCNE (Cyclin E)	19q12	遺伝子増幅	大腸がん、胃がん
AURKA (Aurora-2)	20q13	遺伝子増幅	大腸がん

がん抑制遺伝子			
遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	解析対象
TGFBR2 (TGF- β -RII)	3q22	失活変異	大腸がん、胃がん
APC	5q24.1	失活変異(メチル化)	大腸がん、胃がん
RB	13q14.2	失活変異	肺癌がん
CDH1 (E-cadherin)	16q22.1	失活変異(メチル化)	胃がん
MLH1	3p21.3	失活変異(メチル化)	大腸がん、肺癌がん
TP53	17q13.1	失活変異	大腸がん、胃がん
P16	9q21	失活変異	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, *V	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, トボチカン, ゴフィチニブ
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	2012G>T	ドキソルビシン
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, *B	シスプラチン, オキサリプラチン
GSTP3	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
GSTA1	*B	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, 485C>T	キノン系抗がん剤 (マイトマイシンC など)
MTHFR	677C>T, A1298A>C	メソトレキセート, 5-フルオロウラシル
TMS	6 bp insertion in 3' UTR, 3R VNTR in 5' UTR, G>C in 3R VNTR allele in 5' UTR (3RD)	5-フルオロウラシル, カベシタピン
EGFR	Exon 18-21 mutations など	ゴフィチニブ, 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	1286G>C, 1299G>T	ビンクリスチン, ドキソルビシン
ABCC1	194C>T, 399G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどフラチナム併用療法
ERCC1	118C>T など	フラチナム併用療法
ERCC2/XPB	312G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどフラチナム併用療法
ERCC3	241T>C	フラチナム併用療法

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）
GSTP	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
DPYD	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
TMS	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	ゴフィチニブ, 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
Her2/neu	低発現→低感受性	ハーセプチン
ABCB1	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
ABCC1	低発現→高感受性	ビンクリスチン, ドキソルビシン
ABCC2	低発現→高感受性	メソトレキセート, イリノテカン
ABCC3	低発現→高感受性	トボチカン, 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
BC2-2	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
BCP1	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) MTHFR 遺伝子多型 677C>T に関し、高齢者（75 歳以上）とそれ以下の症例で genotype 頻度に有意な差が認められること（T アレルの頻度に有意な差）、

大腸がんゲノム・遺伝子研究

polymorphism	p-value (chi-squared test)
ABCB1 3435C>T	0.23
ABCG2 3972C>T	0.67
ABCB1 1236C>T	0.91
UGT1A1 c.211G>A	0.228
UTG1A1 c.1456T>G	多型検出せず
DPYD IVS14+1G>A	多型検出せず
GSTP1 Ile105Val	0.412
NQO1 R139W	0.799
CYP2C8 Lys399Arg	多型検出せず
CYP3A4 664T>C	多型検出せず
CYP3A4 I118V	多型検出せず
CYP2A6 -48T>G	0.831
NQO1 P187S	0.494
CYP2C8 Arg139Lys	多型検出せず
CYP3A5 c.219-237G>A	0.169
CYP2A6 1799T>A	多型検出せず
ABCC1 Arg433Ser	多型検出せず
CYP3A5 711G>A	多型検出せず
CYP3A4 P218R	0.443
CYP2A6 V365M	多型検出せず
CYP2C8 Ile264Met	多型検出せず
CYP2A6 R128Q	多型検出せず
CYP2C8 277Frameshift	多型検出せず
KRCC1 R399Q	0.73
MTHFR 1298A>C	0.55
MTHFR 677C>T	0.0346
KRCC1 R194W	0.0619
ERCC1 118C>T	0.871
ERCC2 Lys751Gln	0.34
ERCC2 Asp312Asn	0.787
KRCC3 Met241Thr	0.784
KRCC1-1499delGGCC	0.159