

Polymorphismと発症

MTHFR 677C>T

高齢者(75-)とそれ以下の患者でgenotype頻度に有意な差が見られた。

また、40歳以上75歳未満と75歳以上の症例間で、Tアレルの頻度に有意な差が認められた。

(Tアレルを持つと、40歳以上75歳未満症例でOR 3.00となる)

②

年齢区分	genotype	
	CC	CT/TT
40-74	18	37
75-	19	13

Fisher's exact test p = 0.024

Odds Ratio 3.00

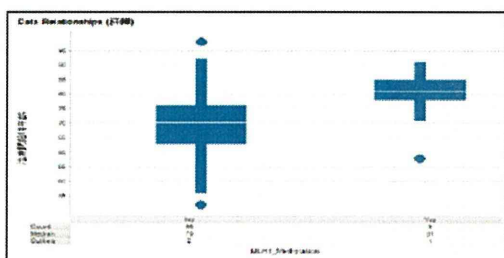
95% CI 1.22-7.41

- b) 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)ががん症例で有意にメチル化頻度が高いこと、

大腸がんゲノム・遺伝子研究

methylation	p-value (t-test)	p-value (chi-squared test)
MLH1	0.009	0.006
CDKN2A	0.067	0.099
APC	0.285	0.198

chi-squared test: 40-74歳と75歳以上で層別化し、methylationの有無との関連を解析



年齢区分	メチル化	
	なし	あり
40-74	65	2
75-	31	7

Fisher's exact test p = 0.01

を見出した。

また、少数症例から病因遺伝子を抽出するための新規手法を見出した

(Homozygosity Mapping on

Homozygosity Haplotype Analysis)。

D. 考察

高齢者ががん症例に特徴的な遺伝子多型、と遺伝子のメチル化が存在すること、はいずれも高齢者ががん治療アルゴリズムの確立に直接に関連する知見ではないが、がん予防法や高齢者に特化した治療薬の開発に資する可能性のある発見と考えられる。

MTHFR 677C>T は、アミノ酸置換によって酵素の活性を低下させ、TTの場合、マイクロサテライト不安定性のリスクが高まるとされている。高齢者ががん症例ではTアレルが少なく、Tアレルを持つと、がん発症リスクが低いという報告もあり、その生物学的意義について検討を計画している。

MLH1 遺伝子は、その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し発癌抑制の欠陥となることが知られており、メチル化されている症例は、治療開始年齢(発症年齢)が有意に高く、層別化した解析でも、75歳以上の症例で有意にメチル化が認められた。加齢とともにミスマッチの修復能低下し、MLH1 遺伝子とそのメカニズムに深くかかわっている可能性がある。

E. 結論

大腸がんA群試料を用いたゲノム・遺伝子解析を進め、臨床情報との照合研究から高齢者がんに特徴的な遺伝子多型と遺伝子のメチル化が存在することを見出した。その生物学的・臨床的意義については検証研究の進展を待たねばな

らないが、予防や治療法の開発に結び付く可能性もうかがわれた。

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) 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
- 2) 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.
- 3) 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.

2. 学会発表

- 1) 岡崎康司 核にコードされた遺伝子異常によるミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(MRCD)の系統的探索 第53回日本先天代謝異常学会総会 千葉 2011.11.25
- 2) 岡崎康司 神経細胞機能に着目した、ミトコンドリア呼吸鎖異常を起こす遺伝子変異の系統的な探索 “未来へのバイオ技術” 勉強会 月例会、文部科学省革新的細胞解析研究プログラム「セルイノベーション」勉強会 講演 東京 2011.5.16

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

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
(胃がん症例における前向き研究とヒトゲノム・遺伝子解析研究)

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に限定する）。

3. 倫理面への配慮）

3.1 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。

3.2 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。

3.3 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。

3.4 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。

3.5 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)

3.6 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)

3.7 資料/試料の保管と廃棄

2研究で内容・対応が異なるので、別の研究計画書に詳細を記載する。

3.8 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

本研究は兵庫医科大学倫理委員会において倫ヒ 126 号として平成 21 年 12 月 7 日付で承認された。同年 12 月 18 日より症例登録を開始したが、平成 23 年 12 月 31 日時点で前向き研究 81 症例、ヒトゲノム遺伝子解析研究 67 症例（目標症例数 60 例であったが、年齢などの不均衡のため追加収集）の症例登録および検体収集を行った。高齢者生体機能及び併存症に基づく病態・予後の特性、高齢者腫瘍の生物学的・分子生物学的特性解析について、平成 24 年 2 月 15 日現在、解析中である。解析項目はがん遺伝子 (KRAS, ERBB2, CCNE) がん抑制遺伝子 (TGFR2, APC, CDH1, TP53) および薬物療法関連遺伝子多型・変異である。併せて臨床情報の解析を行っている。

D. 考察

臨床検体と臨床情報の収集は順調に終了した。ヒトゲノム遺伝子解析研究についても、ほぼ予定通りに症例集積を終えた。しかし、生物学的・分子生物学的特性解析に関しては、昨年の中日本大震災後の影響も含めて、社会的な制約もあり胃がんにおける遺伝子解析作業が滞ることとなった。

E. 結論

本研究で得られた大腸がんの解析から、高齢者での 5-FU/CDDP に対する感受性は若年者と異なることが示された。その結果を踏まえて、公開データベースをもとに引き続き胃がんに対するデータ解析を継続する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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; 29(12): 1547-1555.
- 3) Takahashi 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.
- 4) 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.

- 5) 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]
- 6) 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.
- 7) Sasako M: Gastric Cancer Eastern Experience. Surg Oncol Clin N Am. 2012; 21(1): 71-77.

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
(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 北里大学医学部外科 科長（教授）

研究要旨 大腸癌の治療は病期ごとに最適化されつつあり、各病期でのハイリスク因子に関する情報は治療方針決定のために重要である。今回北里大学病院で治療を受けた大腸癌の予後解析を行った。臨床病理学的因子のみならず遺伝子解析（K-ras, HOPX メチル化）も加えた。病期 II においては輸血症例の予後が不良でありハイリスク患者であった。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 メチル化の検出症例がハイリスク症例であった。また、若年結腸癌に限った場合、K-ras 変異は stage III ハイリスク症例の選択に役立つ可能性が示唆された。今後はこれら予後因子を用いてノモグラムを作成し実際の診療における目安として検証を行い、ハイリスク患者に対しては新規治療法を用い、予後改善を行うべく適切な臨床治療研究を企画する必要がある。また、高齢大腸癌の特徴である K-ras 変異あるいはその経路の活性化は PRL-3 遺伝子発現を誘導し肝転移に関連する可能性があることが強く示唆され PRL-3 分子を標的とした新規治療法開発研究を進めていきたいと考えている。ノモグラムとこれら新規治療標的との関連から患者選択に関する考察を今後進めていきたい。

A. 研究目的

大腸癌の治療は各病期ごとに最適化されつつあり、各病期でのハイリスク因子に関する情報は治療方針決定のために重要である。

B. 研究方法

北里大学病院で治療を受けた大腸癌の予後解析を行った。臨床病理学的因子のみならず遺伝子解析（K-ras, HOPX メチル化）も加えた。

（倫理面への配慮）

遺伝子研究に関しては本研究の倫理委員会に研究計画書を提出し、患者取扱いの倫理面に十分配慮した内容であることを確認・承認済みである。

C. 研究結果

大腸癌の予後因子：病期 II 症例においては術後縫合不全症例の予後が不良でありハイリスク患者である可能性を示した（Katoh H et al, J Gastrointest Surg, 2011）。病期 III 症例においては、腹腔内洗浄細胞診（CY1）（Katoh H et al, Br J Surg, 2010）、術前閉塞（Katoh H et al, Ann Surg Oncol, 2011）、原発巣 DNA を用いた HOPX メチル化の検出症例（Katoh H et al, Cancer, submission）がハイリスク症例である可能性を明らかにした。一方、術前 CEA 値, K-ras 変異は各病期のハイリスク症例とはならなかった（Katoh H et al, Anticancer Res, 2009; Onozato W et al, J Surg Oncol,

2011)。ただし若年結腸癌に限った場合、K-ras 変異は stage III ハイリスク症例の選択に役立つ可能性が示唆された。われわれは、K-ras 変異陰性の若年結腸癌は予後良好なサブグループであり(全体の約 10%にあたる)、これらを除く通常の大腸癌(いわゆる高齢者の大腸癌)では K-ras 変異が治療標的であると考えた。

そこで 2011 年は K-ras 変異を遺伝子組み換えで取り除いた大腸癌細胞株を用いて基礎実験を行った。

通常の大腸癌の最も特徴的である肝転移再発について、その原因遺伝子と考えられている PRL-3 遺伝子について K-ras 変異との関係について調べた。K-ras 抑制剤は物理的に開発不可能ということが知られており、下流の重要標的分子の同定とその臨床応用は急務である。

臨床的検討としては PRL-3 発現は大腸癌のリンパ節転移と強い関係にあることをこれまでに示してきたが(Hatate et al, Oncol Rep, 2008)、今回その関係は遺伝子増幅解析によっても支持された。

つまり、Stage II までの大腸癌では PRL-3 遺伝子増幅が 10%程度しか見られないのに対して、Stage III 大腸癌では 35%に遺伝子増幅が認められ、大腸癌のリンパ節転移の機序を説明する変化として大きな役割を果たしていると考えられた。一方、基礎的検討の結果 K-ras 変異によって PRL-3 遺伝子発現が著しく亢進し癌の転移能を向上させることが示唆されている。われわれは、胃癌および食道癌で PRL-3 遺伝子抑制が劇的に浸潤転移能を抑制することを発表しているため(Ooki A et al, Int J Cancer, 2010, Ooki A et al, BMC Cancer, 2011)、今後は PRL-3 inhibitor による転移大腸癌の抑制実験を行い治療標的としての可能性を追求する。

D. 考察

大腸癌の各病期のハイリスク患者の選択を行った。今後はこれら予後因子を用いてノモグラムを作成し実際の診療における目安として検証を行いたい。

高齢大腸癌の新規治療として PRL-3 分子を用いた Preclinical Study を進め今後ノモグラム作成で得られるリスクに応じて治療選択を行えるようにしたい。

E. 結論

大腸癌の各病期毎のハイリスク患者を選択することができた。ハイリスク患者に対しては今後新規治療法を用い、予後改善を行うべく適切な臨床治療研究を企画する必要がある。

F. 健康危険情報

今回の一連の研究において健康危険情報は該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
2. 学会発表
- 1) 中村隆俊, 小野里航, 佐藤武郎, 池田篤, 内藤正規, 小倉直人, 大木暁, 渡邊昌彦: 高齢者腹腔鏡下結腸癌手術の腫瘍学的アウトカムの検討(64歳以下と75歳以上の比較). 第53回日本消化器病学会大会, 2011, 福岡, (日本消化器病学会雑誌 108 巻臨時増刊号 A872 頁, 2011.09)
 - 2) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小野里航, 小倉直人, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌腹膜転移症例に対する治療アルゴリズムの妥当性の検討: 第66回日本消化器外科学会総会, 2011, 名古屋, (日本消化器外科学会雑誌 66 回, 351 頁, 2011.07)
 - 3) 池田篤, 佐藤武郎, 小倉直人, 内藤正規, 筒井敦子, 三浦啓寿, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 右側結腸癌の標準術式 OS・HALS・LAC より安全な領域リンパ節の完全郭清をめざして 術前血管走行の評価: 第66回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻9号 612 頁, 2011.09)
 - 4) 内藤正規, 小倉直人, 筒井敦子, 三浦啓寿, 池田篤, 佐藤武郎, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 横行結腸癌の鏡視下手術当院における横行結腸癌に対する腹腔鏡下手術の現状. 第66回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻9号 604 頁, 2011.09)
 - 5) 中村隆俊, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 池田篤, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 腹腔鏡下結腸癌手術の術後合併症および長期予後の検討: 第24回日本内視鏡外科学会総会, 2011, 大阪, (日本内視鏡外科学会雑誌 16 巻7号 334 頁, 2011)
 - 6) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌腹膜転移に対する至適治療法の検討. 第111回日本外科学会定期学術集会, 2011, 紙上開催, 日本外科学会雑誌 112 巻臨増 1-2, 726 頁, 2011.05)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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.
- 10) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 大木暁, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 4 号 261 頁, 2011. 04
- 11) 中村隆俊, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 池田篤, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 高齢者腹腔鏡下結腸癌手術の腫瘍学的アウトカムの検討 (64 歳以下と 75 歳以上の比較). 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011, 名古屋, (日本癌治療学会誌 46 巻 2 号 565 頁, 2011. 09)
- 12) 佐藤武郎, 内藤正規, 池田篤, 小倉直人, 筒井敦子, 三浦啓寿, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略. 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011, 名古屋, (日本癌治療学会誌 46 巻 2 号 497 頁, 2011. 09)
- 13) 小倉直人, 筒井敦子, 三浦啓寿, 内藤正規, 池田篤, 中村隆俊, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 大腸癌肝転移の治療戦略. 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 9 号 704 頁, 2011. 09)
- 14) 筒井敦子, 中村隆俊, 三浦啓寿, 佐藤武郎, 池田篤, 内藤正規, 小倉直人, 渡邊昌彦: 維持透析中の大腸癌患者における腹腔鏡下手術の検討. 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 9 号 726 頁, 2011. 09)
- 15) 佐藤武郎, 内藤正規, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 中村隆俊, 大木暁, 渡邊昌彦: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略. 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011, 名古屋, 503 頁, 2011. 07)
- 16) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小倉直人, 三浦啓寿, 筒井敦子, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌腹膜転移症例における治療成績の検討～妥当な治療戦略の確立を目指して～. 第 76 回大腸癌研究会, 2012, 栃木

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
特記なし

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
(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 伊藤志門、愛知県がんセンター中央病院、呼吸器外科医長

研究要旨

高齢者肺癌と非高齢者肺癌の生物学的悪性度の差異を検討するため、75才以上の非小細胞肺癌根治切除症例（高齢者群）について、同時期に手術を施行した65歳未満の症例（非高齢者群）と比較検討した。がんの生物学的悪性度の指標として、術後無再発期間を用いた。単変量解析では、高齢者群のハザード比は1.24（95%信頼区間 0.78–1.96, $p=0.36$ ）であり、両群間に有意差を認めなかった。しかし、高齢者群と非高齢者群では、性別（男性 77% vs 56%）、喫煙歴（あり 67% vs 56%）、病理病期（I/II/III 以上 68/18/14% vs 54/20/25%）、組織型（扁平上皮癌 27% vs 15%）と、患者背景に大きな差異を認めた。そこでこれらの因子について多変量解析を用いて調整したところ、術後無再発生存期間における高齢者群のハザード比は1.93（95%信頼区間 1.18–3.16, $p=0.0089$ ）となった。以上より、同様の臨床背景を有する非小細胞肺癌であっても、高齢者では生物学的悪性度がより高い可能性が示された。

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。そのためには、高齢者の癌と非高齢者の癌との臨床的・生物学的な違いを明らかにする必要がある。

従来、癌の生物学的悪性度の評価は全生存や癌特異的生存の長短をもとに論じられてきた。しかしこれらには、癌の生物学的悪性度のみでなく、治療内容や治療反応性も影響する。そこで本年度は、肺癌の臨床医（外科）としての分担研究者の立場を活かし、肺癌根治手術後の術後無再発期間を指標とすることで、より正確に高齢者肺癌の生物学的悪性度を評価することを目的として解析をおこなった。

B. 研究方法

術後補助化学療法がほとんどおこなわれていない1995年1月～2001年12月に、当科で肺葉切除術以上の根治術を施行した非小細胞肺癌患者のうち、75歳以上の高齢者44名と65歳未満の非高齢者305名を後方視的に検討した。両群の患者背景を χ^2 検定を用いて比較するとともに、術後無再発生存期間を、比例ハザードモデルを用いて比較・検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では既に治療を受けられた患者を匿名性を保って後ろ向きに解析しており、倫理的な問題点はないと考えられる。

C. 研究結果

全 349 名の患者背景を表 1. に示す。性別では、高齢者群において有意に男性の割合が多かった。すなわち、非高齢者群では 56%が男性であったのに対し、高齢者群では男性は 77%を占めた。また、高齢者群において喫煙者の割合が多い傾向にあった。すなわち、非高齢者群では 56%が喫煙者であったのに対し、高齢者群では喫煙者は 67%を占めた。

表 1. 患者背景

臨床因子	高齢者 (n = 44)	非高齢者 (n = 305)	p値
性別			
男性/女性	34/10	172/133	0.0085
喫煙歴			
喫煙/非喫煙/不明	29/14/1	170/134/1	0.15
病理病期			
IA/IB/II/III, IV	6/24/8/6	56/110/62/77	0.10
組織型			
非扁平上皮癌/扁平上皮癌	32/12	259/46	0.04

病理病期では、I 期の占める割合は非高齢者群で 54%、高齢者群で 68%と、非高齢者群でより進行した病期の患者が多い傾向にあった。組織型においても、扁平上皮癌の割合は、非高齢者群で 15%、高齢者群で 27%と有意な差異を認めた。術後無再発生存期間の検討では、単変量解析では高齢者群のハザード比は 1.24

(95%信頼区間 0.78–1.96, p=0.36) であり、両群間に有意差を認めなかった。しかし、上述の通り高齢者群と若年者群では患者背景に大きな差異があるため、これらの因子について多変量解析を用いて調整したところ、術後無再発生存期間における高齢者群のハザード比は 1.93 (95%信頼区間 1.18–3.16, p = 0.0089) となった (表 2)。

表 2. 患者背景で調整した術後無再発期間

患者背景	術後無再発期間		
	ハザード比	95% 信頼区間	p値
年齢			
高齢者 vs 非高齢者	1.93	1.18–3.16	0.0089
性別			
女性 vs 男性	1.06	0.65–1.73	0.81
喫煙歴			
喫煙 vs 非喫煙	0.84	0.51–1.38	0.49
病理病期			
IA vs III, IV	0.10	0.05–0.18	< 0.0001
IB vs III, IV	0.17	0.11–0.25	< 0.0001
II vs III, IV	0.32	0.21–0.49	< 0.0001
組織型			
非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	1.51	0.95–2.38	0.08

D. 考察

今回の検討により、高齢者非小細胞肺癌手術例は、非高齢者と比較して、その患者背景が異なることが明らかとなった。この原因として、第一に、手術症例選択におけるバイアスが挙げられる。高齢者群では、病理病期 I 期の割合が高く、非高齢者であれば手術治療が考慮されるであろう進行肺癌であっても、高齢による合併症リスクの増加などを理由に、手術適応外とされた可能性がある。

しかし、男性の割合が高い・扁平上皮癌の割合が高い、といった高齢者非小細胞肺癌手術例の特徴は、この手術症例選択バイアスでは説明ができない。このため、このような臨床的特徴は、高齢者非小細胞肺癌本来の特徴と考えられる。

今回の検討において、このような患者背景を調整した上で、高齢者非小細胞肺癌の生物学的悪性度は、非高齢者より高いという結果が得られた。もちろん、高齢者では免疫力の低下などのため、癌細胞の増殖を抑制する力が低下しておりこのような結果が得られた可能性も否定はできないが、いずれにせよ、高齢者非小細胞肺癌は、非高齢者と比してより早く進行をきたす可能性が示された。高齢者非小細胞肺癌において、全身状態を考慮しながらの積極的な治療が、患者予後を大きく改善する可能性がある。

ただ、本検討は単一施設の後方視的検討であり、患者選択バイアスの存在は避け

られず、その意味で結果の解釈には慎重であるべきである。今後の他施設での検討や、実際の治療結果も含めた大規模な症例の蓄積およびその解析、すなわち本研究班全体の結果が期待される。

E. 結論

高齢者非小細胞肺癌の生物学的悪性度は、非高齢者と比して高い可能性がある。高齢者非小細胞肺癌の治療戦略を考える上で、この点を考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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]

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（H21-3次がん一般-010）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 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 教授

研究要旨:75歳以上の後期高齢者に対する化学療法の適応は明確には定まっておらず、特に80歳以上では臨床的判断が困難である。80歳以上の超高齢者の化学療法の実態を調査した。聖マリアンナ医科大学での超高齢者における化学療法の実態を調査したところ、腫瘍内科が治療方針決定に関与した抗がん剤治療歴のない切除不能・再発消化器がん症例は38人であった。そのうち、18人に対して化学療法が施行され(Cx群)、20人はbest supportive careが選択された(BSC群)。両群の患者背景を比較したところ、Performance Status(PS)2以上はCx群 vs BSC群で11% vs 35%、重篤な合併症を有する患者は28% vs 60%であった。Cx群において、標準の治療レジメンで開始した患者は11%(2人)であり、89%(9人)の患者では初回治療から減量されていた。Cx群での治療中止理由は、原病増悪50%、有害事象50%であった。治療開始後30日以内の中止を42%に認め、そのうち80%は有害事象によるものであった。

A. 研究目的

75歳以上の後期高齢者のなかでも、治療選択に苦慮する80歳以上のがん患者に対する化学療法の実態を明らかにする。

患者への介入研究ではなく、個人情報の取り扱いには十分注意している。また、倫理審査委員会の承認を得ている。

B. 研究方法

- ・施設内のretrospectiveな調査研究。
- ・対象はH22年7月に聖マリアンナ医科大学に腫瘍内科が設立されて以降、腫瘍内科を受診した抗がん剤治療歴のない切除不能・再発消化器がん患者38例。
- ・化学療法を選択した症例と選択しなかった症例の患者背景を比較する。
- ・化学療法施行例での臨床経過を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究班の後ろ向き研究であるため、

C. 研究結果

化学療法が施行され(Cx群、n=18)およびBest Supportive Care(BSC群、n=20)の患者背景(Cx/BSC)は、原発巣として食道/胃/大腸/胆/膵/その他が1/5/1/3/7/1および3/7/4/2/1/3であり、performance status 0/1/2/>3が16/2/0および13/0/7、重篤な合併症の有/無は、5/13および12/8であった。Cx群においてそれぞれの臓器に対する標準治療が50%に選択されたが、他の50%では胃癌に対するS-1単独療法や胆道癌に対するgemcitabine単独療法など、標準的なプラ

チナ製剤を使用されていなかった。また、標準用量を用いた症例は 2 例のみであった。治療が中止された 12 例中、原病増悪よるものが 6 例、有害事象によるものが 6 例であったが、重篤でないにもかかわらず有害事象中止の 4 例が化学療法開始から 30 日以内の中止であった。さらに、2 次化学療法が施行された症例は 2 例のみであった。

D. 考察

超高齢者における化学療法治療は、PS、重篤な合併症の有無などを考慮して施行されており、レジメン、用量、スケジュールは多くの症例で慎重に選択、調整されていたにもかかわらず、治療継続性に問題があると考えられる。

E. 結論

80 歳以上の超高齢者においては、化学療法開始後に有害事象を経験することで治療を中止することが多く、治療前の十分な説明と治療に対する理解が重要であると思われる。

F. 健康危険情報

健康被害はない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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]
- 6) 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.
 - 7) 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]
 - 8) 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]
 - 9) 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]
 - 10) 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]
 - 11) 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]
 - 12) 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]
- ## 2. 学会発表
- 1) 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学、伊澤直樹、中島貴子、水上拓郎、堀江良樹、平川麻美、津田享志、新井達広、朴成和、高齢者に対する化学療法の実態、2012年日本臨床腫瘍学会総会に抄録提出

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

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 大江裕一郎 国立がん研究センター東病院 副院長

研究要旨 高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を目的とし、2011年3月31日までに登録を行ったIII期およびIV期の肺がん症例79例から前向きに臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報の収集を行った。さらに、2011年3月31日までに登録を行った60例の遺伝子ゲノム解析研究を実施した。

A. 研究目的

高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を目的とし、今後展開されるべき多様な臨床試験の証明仮説の設定、対象症例の決定などに資する基盤情報のデータベースを構築し、様々な治療の可能性と限界を明らかにするとともに、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。

B. 研究方法

III期およびIV期の肺がん症例を対象に、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。

（倫理面への配慮）

本研究における患者調査においては、症例報告書等における対象被験者の記載は被験者識別コードで特定し、第三者であるデータセンターならびに中央事務局

では患者個人を識別できないようにしている。さらに前向き研究および遺伝子解析研究では文書による同意を取得する。

C. 研究結果

前向き研究では、40-64歳、65-74歳、75-79歳、80歳以上の各群にそれぞれ30例合計120例を登録する予定であったが、それぞれ27例、30例、17例、5例の登録が2011年3月31日までに実施された。本年度は登録を行ったIII期およびIV期の肺がん症例79例から前向きに臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報の収集を行った。さらに、遺伝子ゲノム解析研究では、40-64歳、65-74歳、75歳以上の各群にそれぞれ20例合計60例の登録予定あったところ、それぞれ18例、20例、22例の登録が2011年3月31日までに実施された。本年度は登録された60例の追跡調査を実施した。

D. 考察

治療法の進歩や高齢化が急速に進行していることもあり80歳以上の肺がん患者に対して治療を施すことも近年増加しているが、前向き研究でも、2011年3月31

日までの80歳以上の高齢者の登録は5例のみであった。現在でも、治療対象となる80歳以上の患者が極めて少ないことが明らかとなった。

E. 結論

本研究により高齢者のがん治療アルゴリズムが構築されれば、高齢者に対してより効果的、安全かつ経済的ながん治療が提供できると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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]
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
 - 9) 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.
 - 10) 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]
 - 11) 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]
 - 12) 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]
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T.