

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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 中森 正二（国立病院機構大阪医療センター 統括診療部長）

**研究要旨** 医療保健上また医療経済上きわめて重要となった高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を目的とし、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（ガイドポスト・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し、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めざすために、後ろ向き研究により、研究臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報を収集できるよう、倫理委員会に代わる院内受託研究審査委員会の承認のもと、5年以上の経過観察が可能であった非がん患者の臨床データを収集した。

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

1) 後ろ向きに、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する。  
2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者症例の生理的特性、治療応答特性を策定する。

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。

情報収集は、後ろ向きに、2002年9月から2005年の8月までの非がん症例960例を目標とし、臨床情報に関しては、包括的的老人病評価や高齢者総合機能評価情報も可能な限り収集する。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、疫学、ゲノム疫学、ゲノム薬理学的解析によって構成されることから「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究計画については、施設の倫理委員会に代わる受託研究審査委員会における承認を得た。

#### C. 研究結果

倫理委員会に代わる施設内受託研究審査委員会に研究計画書を提出、平成21年11月4日に研究計画の承認を得た。その後、

院内外来受付に公示文書を掲示し、電子カルテシステムから、2002年9月から2005年の8月まで外来受診患者960名を無作為に抽出し、病名、治療法、治療応答性、臓器予備能を調査収集した。しかしながら、呼吸器障害を持つ対象例については、診療録上の不備が多く目的症例数に達しなかった。

#### D. 考察

後ろ向き研究であり、研究計画書審査は、倫理指針に基づく、迅速審査で承認を得ることが可能であった。また、患者説明文書も公示文書の提示のみで可能となり、個々の症例で文書を持って説明の上、同意文書を得る必要がなかった。電子カルテシステムは2006年4月からの開始であり、症例の臨床データの収集は、紙カルテを参考にする必要があり、予想より労力が必要となった。また、後ろ向き解析のために、初診5年後の予後に関する調査が不明となる場合も多く、目標の960例を調査するためには、その数倍の症例を調査する必要があった。さらに、診療録は存在しても必要事項の記載が確実にされていない場合もあり、抽出した目標数の960例全例の臨床データの収集は不可能であった。

#### E. 結論

非がん症例960例の情報の収集がほぼ終了した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) 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.

#### 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

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。

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  
(がん患者情報・検体収集及び病理学的解析)

研究分担者 谷山 清己

独立行政法人国立病院機構 呉医療センター中国がんセンター 臨床研究部 部長

### 研究要旨

連結不可能匿名化してゲノム遺伝子解析研究（A群試料）に登録された検体につき、組織型等の記載の不備なものに関し、病理組織学的に検討して、これを補足、確定、検証した。

#### 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

試料提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られ、連結不可能匿名化により個人情報保護が確立されている保管試料（A群試料）で下記要件を満たす症例（死亡例も含む）よりの採取試料を登録する。

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られている症例
- 2) 2002年9月1日以降にがん治療（最善支持療法を含む）が行なわれた症例

- 3) 上記治療の開始時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 提供対象となる保管試料について、患者本人ないしはその代諾者からヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む他の研究への提供に対し、文書による同意が得られている症例
- 5) 年齢、性別、ステージ、予後（5年以上:死亡例では死亡時まで）が明らかな症例、ないしは年齢、性別、ステージ、治療内容、治療応答\*、予後（5年以上:死亡例では死亡時まで）が明らかな症例
- 6) 登録検体の病理組織学的検証

#### (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」に則り、関連諸規則すべてを遵守して研究を実施する。また、全研究計画について、独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター倫理審査委員会の承認のもとにこれを実施する（平成21年12月11日付承認 受付番号21-44）。

## C. 研究結果

遺伝子ゲノム解析研究につき、連結不可能匿名化して登録されたA群試料のうち、組織型等の記載の不備なものに関し、病理組織学的に検討して、これを補足、確定、検証した。

## D. 考察

データベース化に必要な情報を提供しえた。

## 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

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

### 2. 学会発表

- 1) 倉岡和矢、齋藤彰久、田中美帆、原田美恵子、坂根潤一、西村俊直、谷山清己、辰島純二、高橋裕代、朴 美和、宮本和明、木下尚弘、加藤大典 乳癌における Topoisomerase II $\alpha$  指数とアントラサイクリン系抗癌剤効果との関連 第100回広島がん治療研究会 広島市 2011.3.26
- 2) 倉岡和矢、齋藤彰久、三隅啓三、竹中千恵、原田洋明、山下芳典、谷山清己 肺腫瘍 日本病理学会中国四国支部学術集会 (第105回スライドカンファレンス) 香川県木田郡 2011.6.25
- 3) 坂根潤一、田中美帆、西村俊直、田中正純、齋藤彰久、倉岡和矢、辰島純二、谷山清己 Fluorescence in situ hybridization (FISH) 検査の実際～診断を支える臨床検査技師の技術とその問題点～ 第44回中国四国医学検査学会 徳島市 2011.11.6
- 4) 齋藤彰久、倉岡和矢、竹中千恵、原田洋明、山下芳典、河村智一、谷山清己 胸膜腫瘍 日本病理学会中国四国支部学術集会 (第106回スライドカンファレンス) 岡山市 2011.10.29
- 5) 倉岡和矢、齋藤彰久、坂根潤一、谷山清己 Virtual slide と画像解析ソフトを用いた乳癌免疫組織化学的解析自動化の評価 第100回日本病理学会 横浜市 2011.4.28
- 6) 坂根潤一、宮本和明、浦岡直礼、阿南勝宏、坂本直也、仙谷和弘、倉岡和矢、大上直秀、谷山清己、安井弥子

- 宮頸部病変における DNA メチル化異常の検討 第 100 回日本病理学会  
横浜市 2011. 4. 28
- 7) 谷山清己 デジタルパソロジーの普及に向けて ～バーチャルスライドシステムの運用と適応 (ランチョンセミナー) 第 100 回日本病理学会  
横浜市 2011. 4. 28
- 8) 西村俊直、坂根潤一、原田美恵子、戸田 環、藤本貴美子、辰島純二、齊藤彰久、倉岡和矢、谷山清己 大腸癌の術中腹腔細胞診の評価と予後について (大腸癌の予後推測に成り得るか) 第 52 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) 福岡市  
2011. 5. 21
- 9) 谷山清己、倉岡和矢、齊藤彰久、加藤大典、宮本和明、木下尚弘、高橋裕代、吉川幸伸、上池 歩 HER2 判定、Ki67 指数、TOP2a 指数の評価—自動化と標準化 第 19 回日本乳癌学会学術総会 仙台市 2011. 9. 2
- 10) 倉岡和矢、齊藤彰久、坂根潤一、宮本和明、加藤大典、谷山清己 バーチャルスライドと画像解析ソフトを用いた乳癌免疫組織化学自動解析 第 70 回日本癌学会学術総会 名古屋市 2011. 10. 3
- 11) 坂根潤一、宮本和明、浦岡直礼、阿南勝宏、坂本直也、仙谷和弘、倉岡和矢、大上直秀、谷山清己、安井弥子 宮頸部液状細胞診におけるエピジェネティックな異常 第 70 回日本癌学会学術総会 名古屋市  
2011. 10. 4
- 12) 倉岡和矢、田中美帆、齊藤彰久、坂根潤一、西村俊直、辰島純二、宮本和明、高橋裕代、木下尚弘、加藤大典、谷山清己 乳癌免疫組織化学的解析自動化 ; Virtual Slide と画像解析ソフトを用いた検討 第 65 回国立病院総合医学会 岡山市  
2011. 10. 8
- 13) 西村俊直、坂根潤一、田中正純、田中美帆、松本義文、戸田 環、藤本貴美子、宇田川 学、辰島純二、齊藤彰久、倉岡和矢、富永春海、谷山清己 大腸癌術中腹腔細胞診 508 例の細胞診断と予後について 第 65 回国立病院総合医学会 岡山市  
2011. 10. 8
- 14) 田中正純、西村俊直、坂根潤一、田中美帆、松本義文、児玉陽子、下畦幹枝、井上美鈴、宇田川 学、辰島純二、倉岡和矢、齊藤彰久、谷山清己 当センター・病理診断科におけるホルマリン対策について 第 65 回国立病院総合医学会 岡山市  
2011. 10. 8
- 15) 高松 滋、角 智美、中川智博、和田貴美子、藤本貴美子、辰島純二、谷山清己 全自動尿中有形成分分析装置 UF-1000i の運用 第 65 回国立病院総合医学会 岡山市  
2011. 10. 8
- 16) 坂根潤一、西村俊直、藤本貴美子、田中正純、宇田川 学、辰島純二、齊藤彰久、倉岡和矢、宮本和明、谷山清己 子宮頸部病変進行における DNA メチル化異常 第 50 回日本臨床細胞学会 (秋期大会) 東京都  
2011. 10. 23
- 17) 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

- |  |  |
|--|--|
| <p>XXVI World Congress. 2011.10.22,<br/>Las Vegas (USA)</p> <p>18) Tokunaga M, Noda S, Nishi A, Itou<br/>Y, Takashita C, <u>Taniyama K</u>, Kamiike<br/>W. Alpha-smooth Muscle Actin as an<br/>Immunocytochemical Marker of<br/>Infarcted Breast Lesions. The 10th<br/>Korea-Japan Joint Meeting for<br/>Diagnostic Cytopathology.<br/>2011.11.5, Chungnam (Korea)</p> <p>19) <u>谷山清己</u> 「病理診断は、楽しくて<br/>大切」 香川大学医学部附属病院<br/>特別講義 香川県 2011.2.3</p> <p>20) <u>谷山清己</u> ホルマリン対策の実際—<br/>日本病理学会アンケート結果を踏ま<br/>えて— 日本病理学会中国四国支部<br/>学術集会（第104回スライドカンフ<br/>ァレンス） 特別講演 宇部市<br/>2011.2.19</p> <p>21) <u>Taniyama K.</u> Liquid Based Cytology<br/>for Uterine Cervix in Japan and HPV<br/>in Asia with special reference to<br/>HPV genotyping, p16/p21 expression<br/>and DNA methylation XVI Indo-U.S.<br/>International Cme, 2011.2.13<br/>Allahabad (India) 特別講演</p> <p>22) <u>谷山清己</u> 医療における病理診断科<br/>の役割 広島大学医学部授業 広島<br/>市 2011.5.12</p> <p>23) <u>Taniyama K.</u> Next 10 Years for<br/>Further Collaboration and<br/>Achievement. The 10th Korea-Japan<br/>Joint Meeting for Diagnostic<br/>Cytopathology. 2011.11.5 Chungnam<br/>(Korea) 特別講演</p> | <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他<br/>なし</p> |
|--|--|

#### 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

## 「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

研究分担者 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

### 研究要旨

「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」において後向きコホート研究のデザインで収集されたデータを用いて、「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムの開発」に資することを目的に、大腸がん患者の治療開始時における20項目の臨床検査値が、予後に与える影響について検討した。検討した臨床検査値のうち、40-64歳の大腸がん患者に比べ、65歳以上の高齢大腸がん患者で予後により強く関連していたのは、アルブミンであった。続いて、65歳以上の高齢大腸がん患者における治療開始時の高齢者特性と予後との関連を検討した（以下、個別解析と呼ぶ）。個別解析で検討した高齢者特性は、脆弱性に関連する5項目、うつ症状の有無、認知症の有無、ADLに関連する6項目、IADLに関連する8項目である。脆弱性、ADL、IADLについては、関連する項目に1つ以上該当する症例群と全く該当しない症例群の2群に分けて、更に予後との関連を検討した（以下、統合解析と呼ぶ）。個別解析の結果、高齢大腸がん患者の予後と関連していることが示唆されたのは、脆弱性の1項目（自己評価に基づく健康状態）、認知症の有無、ADLの4項目（食事・トイレ・更衣・排尿排便自制）、IADLの5項目（買い物・食事準備・家事・洗濯・移送）であった。ADLとIADLについては、関連する項目の過半数で高齢大腸がん患者の予後との関連が示唆されたが、統合解析で関連がみられたのはIADLのみであった。昨年度の研究で、65歳以上の高齢大腸がん患者においても、40-64歳の大腸がん患者に対する治療アルゴリズムが適応できる可能性が示唆された。これに本研究の結果を加味し、「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムに重要な影響を及ぼすのは、年齢よりも治療開始時におけるアルブミン値を指標とした全身状態と高齢者特性である」との基本的検証仮説を提唱して、本研究の結論とする。今後、本研究から得られた仮説を、現在進行中の大腸がん前向き研究において検証する計画である。

### A. 研究目的

「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムの開発」に資する基本的検証仮説を得ることを目的に、1) 大腸がん患者の治療開始時における20項目の臨床検査値が予後に与える影響と、2) 65歳以上の高齢大腸がん患者の治療開始時にお

ける高齢者特性が予後に与える影響とについて検討する。

### B. 研究方法

本研究では「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」において、すでに症例の収集が終了した大腸がんの後向きコホート研究のデータを用いた。

研究目的1)については、本研究の協力医療機関である、北里大学・静岡県がんセンター・呉医療センターの3医療施設で、2002年9月1日から2005年8月31日までの期間に治療を行った大腸がん症例(313例)を対象とし、治療開始時に測定した20項目の臨床検査値と予後との関連を、40-64歳の症例群と65歳以上の症例群とに層別化して比較検討した。

研究目的2)については、前述の大腸がん症例(313例)のうち、65歳以上の高齢大腸がん患者(227例)を対象とし、治療開始時の高齢者特性と予後との関連を検討した(以下、個別解析と呼ぶ)。個別解析で検討した高齢者特性は、脆弱性に関連する5項目、うつ症状の有無、認知症の有無、ADLに関連する6項目、IADLに関連する8項目である。脆弱性、ADL、IADLについては、関連する項目に1つ以上該当する症例群と全く該当しない症例群の2群に分けて、更に予後との関連を検討した(以下、統合解析と呼ぶ)。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、「複数の医療機関において、当該疾病の患者の診療情報を収集・集計し、解析して新たな知見を得たり、治療法等を調べたりする研究」(疫学研究)にあたるため、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、関連諸規則を遵守して研究を実施している。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(連結不可能匿名化)し、対照表を作成しないことになっており、第三者は直接患者を識別できないようになっている。

### C. 研究結果

治療開始時に測定した20項目の臨床検査値と予後との関連について、大腸がん患者全体で検討したところ、検査値の上昇が良好な予後と統計学的有意に関連していたのはヘモグロビン・総蛋白・Naの3項目で、各検査値を対数変換した分布の標準偏差を一単位としたハザード比(HR)はそれぞれ0.78・0.68・0.80であった。一方、不良な予後と統計学的有意に関連していたのはAST・ALT・ALP・LDH・CRP・CEA・CA19-9の7項目で、各検査値を対数変換した分布の標準偏差を一単位としたHRはそれぞれ1.42・1.30・1.48・1.46・1.77・1.33であった。

次に、年齢による層別化解析を行ったところ、アルブミンで強い交互作用が示唆された(交互作用 $p = 0.004$ )。40-64歳ではアルブミンと予後とは関連していなかったが、65歳以上では良好な予後と統計学的有意に関連していた。65歳以上の結果を数値で示すと、アルブミン値を対数変換した分布の標準偏差を一単位としたHRは0.57、その95%信頼区間(95%CI)は0.35-0.92であった。

高齢大腸がん患者の治療開始時における脆弱性が予後に与える影響について統合解析を行ったところ、脆弱性が有りの症例群は無しの症例群と比較し、HRが0.91であった(95%CI: 0.54-1.51)。個別解析では、治療開始時に同年齢と比較して健康状態が不良と回答した症例群はそれ以外の回答をした症例群と比較し、HRが2.37と上昇していた(95%CI: 1.17-4.78)。

次に、高齢大腸がん患者の治療開始時におけるうつ症状または認知症の有無が予後に与える影響について解析したところ、うつ症状が有りの症例群は無しの症例群と比較し、HRが1.16であった(95%CI: 0.40-3.38)。一方、認知症が有りの

症例群は無しの症例群と比較し、HR が 2.22 と上昇していた (95% CI : 1.10-4.48)。

更に、高齢大腸がん患者の治療開始時における ADL が予後に与える影響について統合解析を行ったところ、要支援の症例群は自立の症例群と比較し、HR が 1.15 であった (95% CI : 0.61-2.17)。個別解析では、6 項目のうち 4 項目 (食事・トイレ・更衣・排尿排便自制) で統計学的有意に HR が上昇していた。

最後に、高齢大腸がん患者の治療開始時における IADL が予後に与える影響について統合解析を行ったところ、IADL 不可の症例群は IADL 可の症例群と比較し、HR が 2.02 と上昇していた (95% CI : 1.09-3.74)。また、個別解析では、8 項目のうち 5 項目 (買い物・食事準備・家事・洗濯・移送) で統計学的有意に HR が上昇していた。

#### D. 考察

治療開始時に測定した 20 項目の臨床検査値と予後との関連について検討した結果、統計学的有意に良好な予後との関連が示されたヘモグロビン・総蛋白・Na は、大腸がん患者の栄養状態を初めとした全身状態を反映している指標であると考えられる。一方、統計学的有意に不良な予後との関連が示された 7 項目のうち、AST・ALT・ALP・LDH は逸脱酵素、CRP は炎症マーカー、CEA と CA19-9 は腫瘍マーカーであることから、今回の結果は臨床的にも妥当な結果であると考えられる。

年齢による層別化解析を行ったところ、アルブミンで強い交互作用が示され、65 歳以上の高齢大腸がん患者でより強く予後と関連していたことは、高齢大腸がん患者で栄養状態を初めとした全身状態をより良く反映している臨床検査値が、血中蛋白の中でもアルブミンである可能性

を示唆しているものと考えられる。

個別解析の結果、高齢大腸がん患者の予後と関連していることが示唆されたのは、脆弱性の 1 項目 (自己評価に基づく健康状態)、認知症の有無、ADL の 4 項目 (食事・トイレ・更衣・排尿排便自制)、IADL の 5 項目 (買い物・食事準備・家事・洗濯・移送) であった。ADL と IADL については、関連する項目の過半数で高齢大腸がん患者の予後との関連が示唆されたが、統合解析で関連がみられたのは IADL のみであった。

本研究は、「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムの開発」に資する基本的検証仮説を得ることを目的としており、個別解析や統合解析で明らかとなった高齢者特性が、どのような機序で高齢大腸がん患者の予後と関連しているかは不明である。また、本研究は後向きコホート研究のデザインで行われているため、収集された収集に予期せぬ偏りが生じている可能性もある。

本研究の限界点を踏まえると、今回の結果を前向き研究で検証していくことが、今後の「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムの開発」において重要であると考えられる。

#### E. 結論

昨年度の研究で、65 歳以上の高齢大腸がん患者においても、40-64 歳の大腸がん患者に対する治療アルゴリズムが適応できる可能性が示唆された。これに本研究の結果を加味し、「高齢者における大腸がん治療アルゴリズムに重要な影響を及ぼすのは、年齢よりも治療開始時におけるアルブミン値を指標とした全身状態と高齢者特性である」との基本的検証仮説を提唱して、本研究の結論とする。今後、本研究から得られた仮説を、現在進行中

の大腸がん前向き研究において検証する計画である。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach 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.
- 4) 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.

##### 2. 学会発表

- 1) 山地太樹、岩崎基、笹月静、坂本裕美、吉田輝彦、津金昌一郎. 血漿ビタミンD濃度およびビタミンDレセプター遺伝子多型と大腸腺腫との関連. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋. 2011年10月
- 2) 長谷部孝裕、岩崎基、明石-田中 定子、柴田龍弘、藤原康弘、木下貴之、津田均. 異型腫瘍間質線維芽細胞。術前薬物療法乳癌症例の予後因子としての重要性. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋. 2011年10月

#### 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  
〔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〕

研究分担者 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

**研究要旨** 高齢者がん治療アルゴリズムの構築に必要な不可欠な高齢者がん基盤情報を集めそれらを統合した高齢者がん基盤情報データベースを作成し今後の治療に生かすために、治療前および治療終了後に行うアンケートデータの入力システムを構築し、登録データのデータベース化をすすめた。また、本研究で得られた様々な貴重な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においてコンピュータで自動処理できるように、データの注釈付けが容易に行え、かつ共同研究者の間でデータを共有できる仕組みを構築した。さらに、データ解析手段の検討を行った。

**A. 研究目的**

高齢者がん治療アルゴリズムの構築に必要な不可欠な高齢者がん基盤情報を集め、それらを統合したデータベースを作成する。

**B. 研究方法**

集積されたゲノム・遺伝子解析データに、対応する患者の臨床情報、ならびに疫学的調査による社会・生活情報を付与し、統合的な解析が可能となるようなデータベースを構築・維持・管理する。

**（倫理面への配慮）**

分担者レベルでは匿名化されたデータのみを扱っている。

**C. 研究結果**

前年度構築した治療前および治療終了後に行うアンケートによって得られるデータの入力システムを用いて実際にデータ入力を行い、得られたデータに関して

後のデータ解析に使いやすいようにデータクレンジングを行った。また、臨床情報データをはじめとした本研究で得られた様々な貴重な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 TIBCO Spotfire Web Player を利用したデータ共有サーバーを運用し、データの注釈付けが容易に行え、共同研究者の間でデータが共有可能な仕組みを構築、維持管理した。さまざまなデータ可視化を行い有効なデータ解析手段を検討し、それらをデータ共有サーバーから共同研究者間で共有できるようにした。

**D. 考察**

アンケートを入力するシステムは入力者の負担を減らすために選択式の部分などに入力支援の仕組みを設けたものの、レコードの重複等、そのままでは使えない部分もあり手動でデータ修正を行う必

要があった。データ共有サーバーのシステムは、製薬会社等でも広く用いられている TIBCO Spotfire Web Player を用いることで、汎用的なツールによるシステム構築でコストが低く抑えられたばかりでなく、安定なデータ共有の仕組みを提供することが可能となった。また、それは登録データを実際に受け渡しする場としても利用可能となった。

## E. 結論

昨年度に構築した治療前および治療終了後に行うアンケートによって得られるデータの入力システムを使ってデータを蓄積し、それ以外のゲノム・遺伝子解析データに関してもデータベース化を行い、それらのデータ解析手段を検討した。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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]
  - 2) 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.
  - 3) 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) Hidemasa Bono Integrated database biology with well-curated and well-circulated knowledge 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011. 12. 13-16
  - 2) Hiromasa Ono, Yuki Naito, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono RefEx: Reference Expression Dataset for functional analysis of transcriptomes 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011. 12. 13-16
  - 3) Tazro Ohta, Takeru Nakazato, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono Kusarinoko: developing the public next generation sequencing data search interface that works 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011. 12. 13-16
  - 4) Yuki Naito, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono GGRNA: fast and convenient universal search engine for genes and transcripts 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011. 12. 13-16
  - 5) Takeru Nakazato, Tazro Ohta, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono Functional interface for quick access to disease-relevant NGS data 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011. 12. 13-16
  - 6) Yutaka Nakachi, Yoshimi Tokuzawa, Yosuke Mizuno, Hidemasa Bono, Yasushi Okazaki: Identification and functional analysis of natural antisense transcripts during mouse adipocyte/osteoblast differentiation 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011. 12. 13-16
  - 7) 坊農秀雅 公共遺伝子発現データを

- 利用した低酸素応答遺伝子の生物種  
横断解析第9回がんとハイポキシア  
研究会 東京 2011.11.26-27
- 8) Tazro Ohta, Hiromasa Ono, Yuki  
Naito, Takeru Nakazato, Akinori  
Yonezawa and Hidemasa Bono For the  
age of open-source biology:  
development of the tools for  
large-scale public databases.  
CBI/JSBi2011 合同年会 神戸  
2011.11.8-10
- 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) 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
- 13) 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  
transcriptsQMB 2011& QMB  
Bioinformatics, Rydges Hotel  
Queenstown, NewZealand  
2011.8.29-9.2
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Sano H, <u>Nishiyama M</u> , et al.	Quantitative prediction of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: novel marker genes and prediction model using the expression levels	Breast Cancer	19(1)	37-45	2012
2	Hagiwara K, <u>Okazaki Y</u> , et al.	Homozygosity Mapping on Homozygosity Haplotype Analysis to Detect Recessive Disease-Causing Genes from a Small Number of Unrelated, Outbred Patients	PLoS One	6(9)	e25059	2011
3	Ohte S, <u>Okazaki Y</u> , et al.	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	407(1)	213-218	2011
4	Hishida T, <u>Okazaki Y</u> , et al.	Indefinite Self-Renewal of ES Cells through Myc/Max Transcriptional Complex-Independent Mechanisms	Cell Stem Cell	9(1)	37-49	2011

5	Kodera Y, <u>Sasako M</u> , et al.	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	41(2)	283-286	2011
6	Iinuma H, <u>Sasako M</u> , et al.	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	20(12)	1547-1555	2011
7	Takahari D, <u>Sasako M</u> , et al.	Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer	Cancer Chemother Pharmacol	67(6)	1423-1428	2011
8	Miyashiro I, <u>Sasako M</u> , et al.	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	14(3)	212-218	2011

9	Kosaka Y, <u>Sasako M</u> , et al.	Clinical Significance of Molecular Detection of <i>Matrix metalloproteinase-1</i> in Bone Marrow and peripheral Blood in Patients with Gastric Cancer	Ann Surg Oncol	2011 Jul 15. [Epub ahead of print]		
10	<u>Sasako M</u> , Sakuramoto S, et al.	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	29(33)	4387-4393	2011
11	<u>Sasako M</u>	Gastric Cancer Eastern Experience	Surg Oncol Clin N Am	21(1)	71-77	2012
12	Ooki A, <u>Watanabe M</u> , et al.	Therapeutic potential of PRL-3 targeting and clinical significance of <i>PRL-3</i> genomic amplification in gastric cancer	BMC Cancer	11	122	2011
13	Kato H, <u>Watanabe M</u> , et al.	Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer	Ann Surg Oncol	18(9)	2432-2441	2011
14	Sato T, <u>Watanabe M</u> , et al.	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	79(3)	677-683	2011

15	Kaneda M, <u>Ito S</u> , et al.	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	<u>Boku N</u>	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	41(12)	1315-1321	2011
17	Bang YJ, <u>Boku N</u> , et al.	Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer	Invest New Drugs	29(6)	1449-1458	2011
18	Doi T, <u>Boku N</u> , et al.	Phase I study of conatumumab, a pro-apoptotic death receptor 5 agonist antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors	Cancer Chemother Pharmacol	68(3)	733-741	2011
19	Hamaguchi T, <u>Boku N</u> , et al.	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	14(3)	226-233	2011

20	Satoh T, <u>Boku N</u> , et al.	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, <u>Boku N</u> , et al.	HERC2 interacts with Claspin and regulates DNA origin firing and replication fork progression	Cancer Res	71(17)	5621-5625	2011
22	Tomita H, <u>Boku N</u> , et al.	Leptomeningeal carcinomatosis associated with gastric cancer	Int J Clin Oncol	2011 Aug 17. [Epub ahead of print]		
23	Satoh T, <u>Boku N</u> , et al.	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, <u>Boku N</u> , et al.	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, <u>Boku N</u> , et al.	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, <u>Boku N</u> , et al.	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, <u>Boku N</u> , et al.	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, <u>Ohe Y</u> , et al.	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]