

20118010B

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21年度～23年度 総合研究報告書

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21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 西山 正彦

平成24(2012)年3月

目 次

I.	総合研究報告	
	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	
	(資料1) 研究計画書 —全体計画—	23
	(資料2) 研究計画書 —後ろ向き研究—	41
	(資料3) 研究計画書 —前向き研究—	57
	(資料4) 研究計画書 —ゲノム遺伝子解析研究—	96
II.	総合分担研究報告	
1.	ゲノム・遺伝子解析	128
	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	133
	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	137
	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	141
	光富 徹哉・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	146
	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	151
	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	155
	中森 正二	
8.	がん患者情報・検体収集及び病理学的解析	158
	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」に資する後ろ向き研究	163
	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	169
	坊農 秀雅	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	175
IV.	研究成果の刊行物・別刷	189

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、高齢者がん治療アルゴリズムの構築を大目的とし、3年間で、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ことを目的とした。最終年度となる今年度は、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例を追加し、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例をもって3年間にわたる症例の登録を終了した（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）。

目標症例数に達したのものから順次情報解析を開始し、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、①非がん症例の余命、予後との比較から、がん治療を優先すべきこと、②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、がん治療による医療利益を得ること、③高齢者特性（医療者治療前評価）と予後との解析から、a) 同年齢と比較した健康状態の良不良（脆弱性評価）、b) 認知障害の有無（精神状態評価）、c) 食事、トイレ、更衣、排尿・排便の自製の自立性の有無（ADL評価）、d) 買物、食事準備、家事、洗濯、移送の可否（IADL評価）が予後に大きな影響を及ぼすこと、④高齢者特性はperformance status (PS, ECOG)に包含しうる可能性があり、PSと予後とは密接に関連すること、⑤血液検査所見のうち、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、炎症の合併（CRP増加）、腫瘍マーカーの増高（CEA, CA19-9）が予後と関連すること、⑥*GSTP1*, *OPRT*など高齢者の腫瘍組織に特徴的な発現を示す薬剤感受性規定遺伝子が存在し、その発現解析による術後補助療法の選択の可能性があること、などを示唆した。いずれも今後の前向き臨床研究による検証を要するものではあるが、高齢者がんの治療選択アルゴリズムの具体的構築につながりうる有力な「仮説」と考えられる。また、70歳以上の高齢者胃がんにおいて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

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。また、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、大腸がんでは手術適応の客観的指標となりうるステージ別予後予測因子候補も明らかとなった。一方で、80 歳以上の超高齢者症例の胃がん薬物療法において、PS、重篤な合併症の有無などを考慮してレジメン、用量、スケジュールが慎重に選択、調整されていたにもかかわらず、毒性の発現率は高く、治療継続性に問題があることも示されており、有効治療に関して、さらに詳細な年齢階層別の解析が必要であろう。現在、臨床研究による検証へと発展させるため、こうした初期証明仮説を蓄積し、新規治療アルゴリズム案の設定を試みている。

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

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

笹子 三津留

兵庫医科大学・上部消化管外科・教授

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

渡邊 昌彦

北里大学・外科学・教授

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

光富 徹哉 (平成 21~22 年度)

愛知県がんセンター中央病院・胸部外科部長

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

伊藤 志門 (平成 23 年度)

愛知県がんセンター中央病院・呼吸器外科医長

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、

朴 成和

聖マリアンナ医科大学・臨床腫瘍学・教授

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、

大江 裕一郎

国立がん研究センター東病院・副院長

3) 臓器予備能、治療リスク、治療効果の

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

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

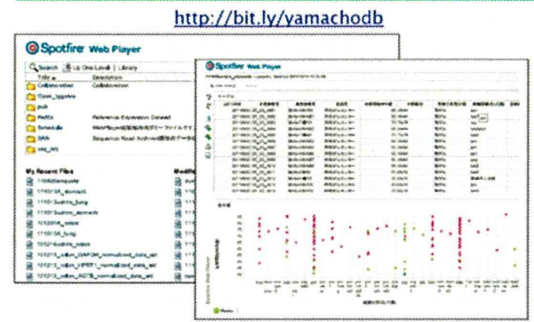
新たに、後ろ向き研究(非がん 94 例)、前向き研究 130 例、ゲノム・遺伝子研究(新規試料 96 例)を登録、3 年間にわたる症例の登録を終了した。最終的な登録数は、後ろ向き研究 1,599 例[がん 835 例, 非がん 764 例]、前向き研究 361 例、ゲノム・遺伝子研究[A 群試料 630 標, 新規試料 250 例]、計 2,840 例となった(対目標症例数比: 84.5%)。臨床情報の検証、ゲノム遺伝子解析をもとにアンケート結果とともにデータベース(下表平成 24 年 2 月 15 日現在、前向き研究、新規試料のデータは今年度末公開予定)を構築し、研究者向け公開した(<http://bit.ly/yamachodb>; 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 症例数					計	
		計	臨床情報	遺伝子 data			アンケート			
				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	49						
非がん	呼吸器	腎臓・腎	330	300					706	
		胃	81	0						
		大腸	106	0						
		肺	174	0						
		腎	67	0	0	0	0	64		
前	大腸	胃	81	0	0	0	0	85	310	
		大腸	106	0	0	0	0	161		
		肺	174	0	0	0	0			
		膵臓	67	0	0	0	0			
		腎	67	0	0	0	0			
ゲノム	新規	大腸	61	0	0	0	0		0	
		肺	122	0	0	0	0			
		胃	187	182	62	60	42			
		大腸	228	217	106	106	95			
		肺	215	107	0	107	0			
A 群	計	胃	2840	2840	2038	168	273	137	310	2348
		大腸								

対目標症例数: 84.5%

臨床情報/ゲノム・遺伝子解析情報



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		

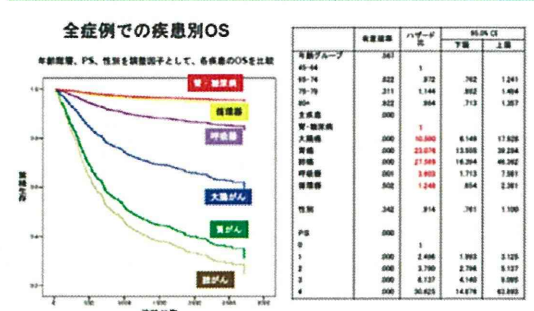
2) 情報解析と初期仮説の設定

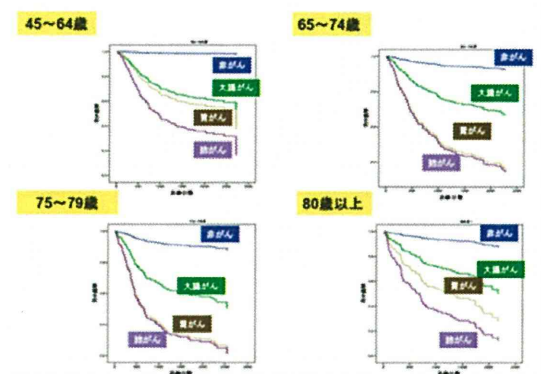
目標症例数に達したのものから順次情報解析を開始し、今後展開されるべき臨床研究のための初期仮説の設定を試みた。

① 余命、がん治療の重みの推定

高齢者治療アルゴリズムの起点は、がん治療を考慮するか否か、「余命中にがん死またはがんの病的状態が発現するか」の評価に始まることから、年齢階層別の予後比較を行った。結果、非がん症例に比較し、いずれのがん腫においても、また、いずれの年齢層においてもがん症例の予後が不良であることが示された。

余命、がん治療の重みの推定





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、

術後化学療法については年齢による交互作用が示唆され、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。

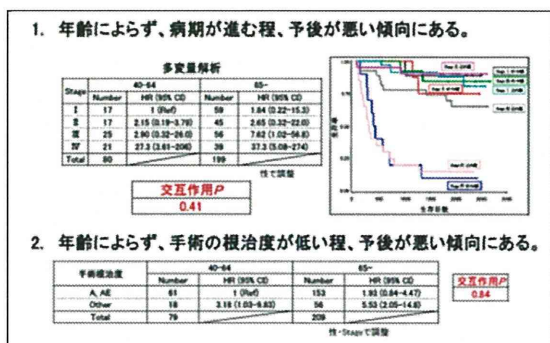
術後化学療法	40-64		65-	
	Number	HR (95% CI)	Number	HR (95% CI)
無	43	1 (Ref)	155	3.41 (1.43-8.10)
有	36	1.74 (0.65-4.65)	54	1.96 (0.79-4.86)
Total	79		209	

交互作用P
0.05

② 治療耐用性

高齢者は多くの併存症を有し、ためにながら治療に対し、個別対応がとられてきたことから、併存症と予後について解析した。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、



予後に反し、

b) 65歳以上では併存症を有する症例の予後が良いむしろ傾向にあること、



などを明らかにした。

③ 高齢者特性と予後

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・排便の自制的自立性、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が示された。

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	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

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

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】

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	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	要支援		
		自立	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)
移乗	226	1 (ref)	1.16	(0.61-2.21)
排泄・排便自製	224	1 (ref)	2.61	(1.34-5.91)

【統合解析結果】

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

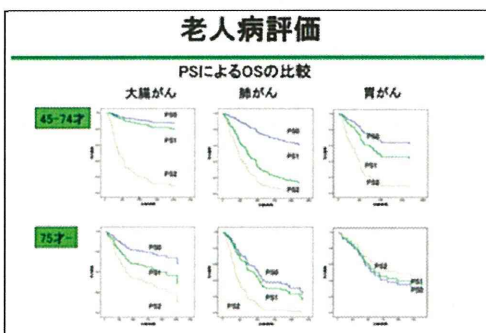
【個別解析結果】相互調整なし

解析項目	解析対象数	不可		
		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	(1.50-5.66)
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。

④ 高齢者特性と performance status (PS, ECOG)

PS と予後の間に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。



老人病評価

PSIによるOSの比較

年齢	大腸がん			肺がん			胃がん		
	PS0-2	PS3+	p-value	PS0-2	PS3+	p-value	PS0-2	PS3+	p-value
45-74
75+

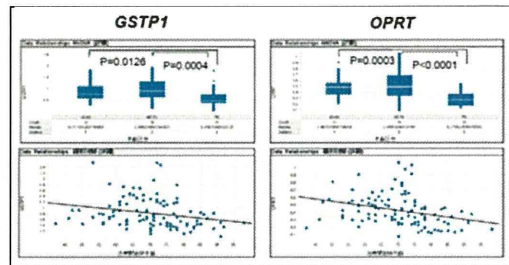
⑤ 血液検査所見と予後

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。

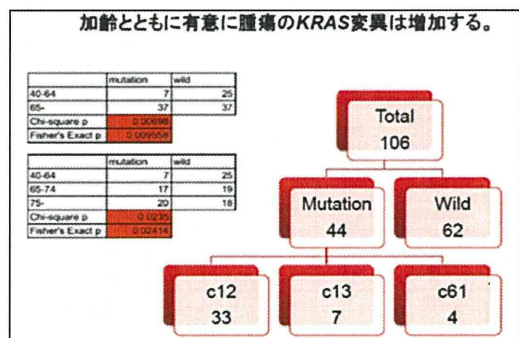
Measurement	45-74		65-74		75+	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
総蛋白 (g/dl)	1.17	(0.97-1.40)	1.30	(0.79-1.36)	1.16	(0.77-1.72)
アルブミン (g/dl)	0.88	(0.69-1.12)	0.88	(0.63-1.22)	0.96	(0.79-1.16)
CRP (mg/dl)	0.87	(0.69-1.10)	1.30	(0.84-1.92)	0.78	(0.59-1.01)
AST (mg/dl)	0.76	(0.49-1.12)	0.82	(0.50-1.36)	1.18	(0.81-1.68)
ALT (mg/dl)	1.37	(0.93-1.98)	1.30	(0.81-1.98)	1.22	(0.90-1.65)
胆红素 (mg/dl)	0.74	(0.54-1.01)	0.81	(0.50-1.30)	0.88	(0.63-1.13)
Na (mEq/L)	1.30	(0.99-1.68)	0.80	(0.53-1.18)	0.74	(0.42-1.30)
AST (U/L)	1.85	(1.22-2.81)	1.48	(0.85-2.51)	1.26	(0.86-1.84)
ALT (U/L)	1.76	(1.22-2.52)	1.41	(0.89-2.20)	1.28	(0.92-1.78)
胆红素 (U/L)	1.24	(0.81-1.90)	1.67	(1.18-2.36)	1.48	(1.09-2.02)
LDH (U/L)	1.33	(1.08-1.71)	1.84	(0.88-2.72)	1.35	(0.87-1.87)
CRP (mg/L)	0.86	(0.66-1.12)	0.88	(0.61-1.17)	0.87	(0.66-1.13)
Na (mEq/L)	0.87	(0.67-1.13)	0.79	(0.59-1.05)	1.14	(0.89-1.47)
AST (mg/L)	1.07	(0.79-1.45)	0.98	(0.71-1.35)	0.77	(0.57-1.03)
ALT (mg/L)	1.01	(0.77-1.34)	1.14	(0.80-1.62)	0.82	(0.62-1.07)
胆红素 (mg/L)	1.31	(0.91-1.88)	0.91	(0.61-1.37)	0.88	(0.70-1.09)
LDH (mg/L)	1.87	(0.88-4.16)	0.70	(0.50-1.00)	0.70	(0.50-1.00)
CRP (mg/L)	1.28	(0.91-1.80)	1.14	(0.81-1.61)	1.08	(0.80-1.47)
Na (mEq/L)	1.40	(1.00-1.92)	1.04	(0.68-1.57)	1.48	(0.80-2.35)
CA19-9	1.30	(0.80-1.80)	1.30	(0.84-1.90)	1.78	(1.14-2.81)

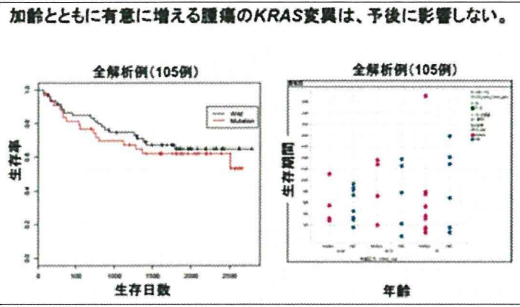
⑥ 大腸がんゲノム・遺伝子解析

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、



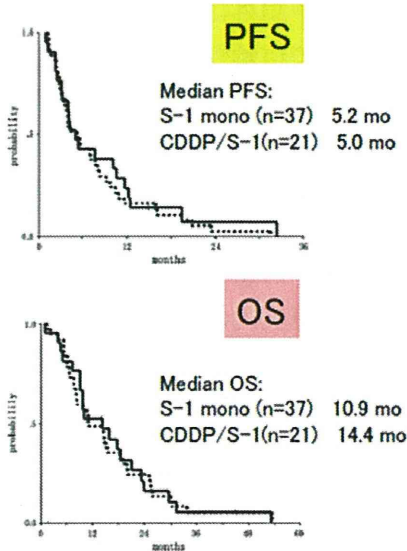


などを見出した。

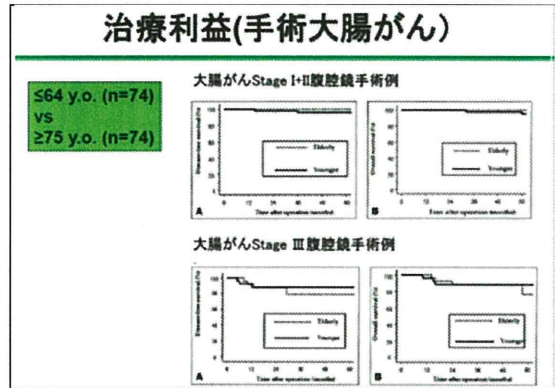
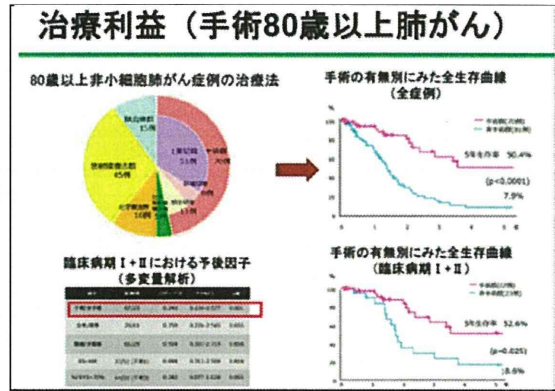
⑦ 治療利益

70 歳以上の高齢者胃がんにおいて 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。

70歳以上切除不能/再発例
S-1 monoTx vs CDDP/S-1



また、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。



大腸がんでは手術適応の客観的指標となりうるステージ別予後予測因子候補も策定した。

一方で、80 歳以上の超高齢者症例の登録は少なく、胃がん化学療法において、PS、重篤な合併症の有無などを考慮してレジメン、用量、スケジュールが慎重に選択、調整されていたにもかかわらず、毒性の発現率は高く、治療継続性に問題があることも示された。

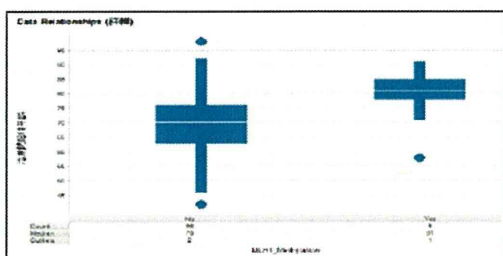
⑧ 高齢者に特有のゲノム・遺伝子情報
大腸がん年齢階層別ゲノム・遺伝子情報解析から、MTHFR 遺伝子多型 677C>T に関し、高齢者 (75 歳以上) とそれ以下の症例で T アレルの頻度に有意な差が認められること、プロモーター部のメチル化によりミスマッチ修復機能が欠損するとされる MLH1 遺伝子において、高齢者 (75 歳以上) ががん症例で有意にメチル化頻度が高いこと、を見出した。

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
NOO1 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
NOO1 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
XRCC1 R399Q	0.73
MTHFR 1298A>G	0.59
MTHFR 677C>T	0.0348
XRCC1 R194W	0.0619
ERCC1 I118C>T	0.871
ERCC2 Lys751Gln	0.34
ERCC2 Asp312Asn	0.787
XRCC3 Met241Thr	0.784
XRCC1-1499delGGCC	0.158

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 $p = 0.01$

3) 検証に資する複数指標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。

- 西山正彦、江口英孝、和田智: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
- 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

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ろう。

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。

そうした制限はあるものの、すでに構

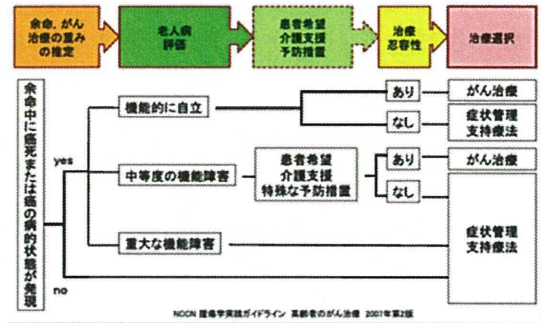
築されたデータベースを用いた情報解析により多くの興味深い結果が示されている。

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り、併存症を有する症例の予後が良い傾向にある、また、同年齢と比較した健康状態の良不良(脆弱性評価)や認知障害の有無(精神状態評価)、また食事、トイレ、更衣、排尿・排便の自制的自立性の有無(ADL評価)や買物、食事準備、家事、洗濯、移送の可否(IADL評価)は予後に大きな影響を及ぼし、これらの特性はPSとして総合的に観察しえ、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、炎症の合併(CRP増加)、腫瘍マーカーの増高(CEA, CA19-9)などの血液検査所見が予後の指標となりうる。また、GSTP1, OPRTなど高齢者の腫瘍組織に特徴的な発現を示す薬剤感受性規定遺伝子が存在し、その発現解析による術後補助療法を選択の可能性もある。

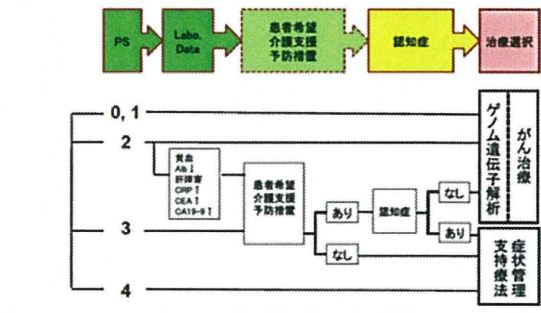
本報告で示したこれらの知見、仮説は、高齢者であっても、また併存症を有していても十分に管理され、ほぼ自立して日常生活を送っている症例では、若年者と同様がん治療による医療利益が得られ、高齢者においては、①がん治療を選択することをその前提とし、②PS、③血液検査所見を指標として、④患者希望、介護支援、予防措置の有無、可否に配慮し、⑤認知症の有無に考慮して、がん治療の適応を確定する、という特有の治療アルゴリズムが成立する可能性を示唆している。これは、より具体的な指標により適応を決定していく点、ゲノム・遺伝子情報による治療法の選択の可能性も示されている点で、現時点と大きく異なっており、検証試験の積み上げにより画期的な高齢者がん治療アルゴリズムが誕生する

可能性があることを意味する。

高齢者がん治療の進め方 (現時点における例)



初期仮説に基づく治療アルゴリズム例



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・経済的な問題などの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、医療は急速に進歩しており、従来の高齢者がん治療の概念も根底から覆される可能性もある。

また、治療オプションも急速に増えていくものと思われる。本報告における

MTHFR 遺伝子多型や MLH1 遺伝子のメチル化などのように解析研究の進展に伴い、高齢者あるいは高齢者がん特有のゲノム遺伝子情報がますます明らかになってくるものと考えられる。これらはさらに治療の領域を広げ、また予防治療という概念を実臨床にもたらし可能性もある。

今後も、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、その積み上げによって高齢者がん治療アルゴリズムの確立を目指してきたい。

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) Nishiyama M, Eguchi H: Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61(5): 402-407.
- 2) Nishiyama M, Eguchi H: Recent advances in Cancer chemotherapy: Current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61(5): 367-368.
- 3) Fumoto S, Tanimoto K, Hiyama E, Noguchi T, Nishiyama M, Hiyama K: *EMP3* as a candidate tumor suppressor gene for solid tumors. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(7): 811-822.
- 4) Kaji S, Murayama K, Nagata I, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohtake A, Iwasa H, Nishiyama M, Okazaki Y, Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M, Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S, Katayama A, Sugimoto S, Fujimoto Y, Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K: Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 2009; 97(4): 292-296.
- 5) Fujita K, Ando Y, Yamamoto W, Miya T, Endo H, Sunakawa Y, Araki K, Kodama K, Nagashima F, Ichikawa W, Narabayashi M, Akiyama Y, Kawara K,

- Shiomi M, Ogata H, Iwasa H, Okazaki Y, Hirose T, Sasaki Y: Association of *UGT2B7* and *ABCB1* genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(2): 251-258.
- 6) Katoh H, Yamashita K, Sato T, Ozawa H, Nakamura T, Watanabe M: Prognostic significance of peritoneal tumour cells identified at surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96(7): 769-777.
- 7) Kikuchi M, Mikami T, Sato T, Tokuyama W, Araki K, Watanabe M, Saigenji K, Okayasu I: High Ki67, Bax, and thymidylate synthase expression well correlates with response to chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancers: proposal of a logistic model for prediction. *Br J Cancer* 2009; 101(1): 116-123.
- 8) Tomida S, Takeuchi T, Shimada Y, Arima C, Matsuo K, Mitsudomi T, Yatabe Y, Takahashi T: Relapse-related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2793-2799.
- 9) Varella-Garcia M, Mitsudomi T, Yatabe Y, et al.: EGFR and HER2 genomic gain in recurrent non-small cell lung cancer after surgery: impact on outcome to treatment with gefitinib and association with EGFR and KRAS mutations in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 318-325.
- 10) Mitsudomi T, Yatabe Y: Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: *EGFR* gene and cancer. *FEBS J* 2009; 277(2): 301-308.
- 11) Koizumi W, Boku N, Yamaguchi K, Miyata Y, Sawaki A, Kato T, Toh Y, Hyodo I, Nishina T, Furuhata T, Miyashita K, Okada Y: Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009 Oct 14. [Epub ahead of print]
- 12) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1063-1069.
- 13) Shimoyama R, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Kojima T, Machida N, Todaka A, Tomita H, Sakamoto T, Tsushima T: Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin. *Gastric Cancer* 2009; 12(4): 206-211.
- 14) Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N,

- Sawada JI: Close Association of *UGT1A9* IVS1+399C>T with *UGT1A1**28, *6 or *60 Haplotype and its Apparent Influence on SN-38 Glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 272-276.
- 15) Kawaishi M, Fujiwara Y, Fukui T, Kato T, Yamada K, Ohe Y, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Nokihara H, Watabe T, Shimoda Y, Arao T, Nishio K, Tamura T, Koizumi F: Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 208-213.
- 16) Tatewaki N, Maekawa K, Katori N, Kurose K, Kaniwa N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Nokihara H, Sekine I, Tamura T, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Genetic variations and haplotype structures of the glutathione *S*-transferase genes, *GSTT1* and *GSTM1*, in a Japanese patient population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 118-126.
- 17) Yamamoto N, Tamura T, Kurata T, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N: A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65: 79-88.
- 18) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, Teramukai S, Ohe Y, Kubota K, Williamson SK, Gautschi O, Lenz HJ, McLeod HL, Lara PN Jr, Coltman CA Jr, Fukuoka M, Saijo N, Fukushima M, Mack PC. Japanese-US Common-Arm Analysis of Paclitaxel Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Model for Assessing Population-Related Pharmacogenomics. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3540-3546.
- 19) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
- 20) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Kurose K, Sugiyama E, Katori N, Kaniwa N, Hasegawa R, Hamaguchi T, Eguchi-Nakajima T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Yamamoto N, Nokihara H, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Matsumura Y, Okuda H, Sawada J: Genetic polymorphisms of copper- and platinum drug-efflux transporters *ATP7A* and *ATP7B* in Japanese cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 565-574.
- 21) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J:

- Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined *HLA-DQA1* and *TERT* genotypes. *Carcinogenesis* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 22) Akita H, Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y, Bepler G: Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene* 2009; 28(32): 2903-2909.
- 23) Osumi D, Takahashi M, Miyoshi E, Yokoe S, Lee SH, Noda K, Nakamori S, Gu J, Ikeda Y, Kuroki Y, Sengoku K, Ishikawa M, Taniguchi N: Core fucosylation of E-cadherin enhances cell-cell adhesion in human colon carcinoma WiDr cells. *Cancer Sci* 2009; 100(5): 888-895.
- 24) Nakazato T, Bono H, Matsuda H, Takagi T: Gendoo: functional profiling of gene and disease features using MeSH vocabulary. *Nucleic Acids Res.* 2009 Jul 1; 37(Web Server issue): W166-169. Epub 2009 Jun 4.
- 25) 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.
- 26) 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(6): 1361-1366.
- 27) 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(20): 15577-15586.
- 28) 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. *Lancet Oncol* 2010; 11(5): 439-449.
- 29) Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(1): 120-129. Epub 2010 Nov 18.
- 30) Onozato W, Yamashita K, Yamashita K, Kuba T, Katoh H, Nakamura T, Sato T, Ihara A, Okayasu I, 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(1): 25-33.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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(4): 245-250.
- 38) 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.
- 39) 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(2): 293-299.
- 40) Sasazuki S, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Plasma levels of C-reactive protein and serum amyloid A and gastric cancer in a nested

- case-control study: Japan Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis* 2010; 31(4): 712-718.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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]
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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]
- 52) 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.
- 53) 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]
- 54) 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]
- 55) 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
- 56) 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.

- 57) 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.
- 58) 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]
- 59) 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]
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Sakamoto H, Yoshida T, Tsugane S. Association between Plasma 25-hydroxyvitamin D and Colorectal Adenoma according to Dietary