

| 遺伝子             | 関連する遺伝子発現 | 対象となる薬物療法（薬剤）                              |
|-----------------|-----------|--|
| <i>GSTP</i>     | 低発現→高感受性  | シスプラチン, オキサリプラチン                           |
| <i>DPYD</i>     | 低発現→高感受性  | 5-フルオロウラシル                                 |
| <i>OPRT</i>     | 低発現→低感受性  | 5-フルオロウラシル                                 |
| <i>TYMS</i>     | 低発現→高感受性  | 5-フルオロウラシル, カペシタビン                         |
| <i>EGFR</i>     | 低発現→低感受性  | ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ                     |
| <i>TOP1</i>     | 低発現→低感受性  | イリノテカン                                     |
| <i>Her2/neu</i> | 低発現→低感受性  | ハーセプチン                                     |
| <i>ABCB1</i>    | 低発現→高感受性  | ドキシソルピシン, ビンクリスチン, イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン |
| <i>ABCC1</i>    | 低発現→高感受性  | ビンクリスチン, ドキシソルピシン                          |
| <i>ABCC2</i>    | 低発現→高感受性  | メソトレキセート, イリノテカン                           |
| <i>ABCG2</i>    | 低発現→高感受性  | トポテカン, メソトレキセート                            |
| <i>ERCC1</i>    | 低発現→高感受性  | シスプラチン, オキサリプラチン                           |
| <i>BCL-2</i>    | 低発現→低感受性  | 5-フルオロウラシル                                 |

#### 4) 網羅的遺伝子発現解析情報

あなたのがんの細胞における約4万種類の遺伝子の働き方を解析します。

#### 5) 追加解析

4)の結果、高齢者のがんで特異的な働き方を示す遺伝子や薬物療法においてがんの縮小効果や有害事象（副作用に関連する遺伝子が見つかった場合、あるいは研究期間中に新たにこれらに関わる重要な遺伝子が他の研究で示唆された場合、その遺伝子の働き方や形の違いについて解析する可能性があります。解析を追加する場合は、倫理委員会に申請し、承認を受けてから、それらの遺伝子の解析をします。

#### 4-2. 臨床情報の収集

あなたの年齢、性別、ステージ、予後、治療内容、治療応答等、カルテに記載されている医学的情報を収集します。これらの情報はカルテから必要な部分のみを書き出し、定められた書式 (GRF) にまとめられ、あなたのものとは絶対に分からないようにして、データセンターである一般社団法人 先進医療開発推進機構に送付され、遺伝子解析の結果とあわせて、データ解析に必要な形にまとめられます。

データベースセンター/登録センター：

一般社団法人 先進医療開発推進機構

〒160-0023 東京都新宿区西新宿7-17-7 廣田ビル403

TEL: 03(6431)8220

FAX: 03(6431)8221

E-mail: dofmet-office@umin.ac.jp

理事長：山本 康彦

#### 4-3 データの解析

遺伝子解析と臨床情報がまとめられたデータは、遺伝子のかたちの違い・変化やあらわれ方とあなたの治療の効果や副作用のあらわれ方について、高齢者になるにつれて特徴的な変化があるかなど、国立がんセンター・がん予防検診センターならびに大学共同利用機関法人 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において、統計学的な解析がなされます。

ご希望があれば、この研究の研究計画書の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意いたします。

## 5. 共同研究機関名・研究責任者

この研究は、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）において承認された研究班（H21-3次がん一般-010）が共同して行います。参加研究機関ならびに研究責任者は下記の通りです。

### 参加研究機関名

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター  
埼玉医科大学国際医療センター  
国立がんセンター/中央病院 胃外科/外科  
国立がんセンター東病院/呼吸器内科  
北里大学医学部外科/北里大学病院 消化器外科  
北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科  
愛知県がんセンター中央病院/遺伝子診断部  
愛知県がんセンター中央病院/胸部外科  
静岡県がんセンター/消化器内科  
国立病院機構大阪医療センター/外科  
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・腫瘍病理  
国立がんセンター/がん予防検診センター  
大学共同利用機関法人 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

### 研究責任者

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ部門  
教授 西山正彦

## 6. 予測される研究結果と危険、利益と不利益

この研究により、高齢者を含む大腸がん・胃がん・肺がんのがんの細胞で起こっている遺伝子のかたちの違いや変化や、もともと両親から受け継いだ遺伝子のわずかな違いと、特定の薬物療法の治療効果や副作用のあらわれ方の関係が明らかになり、将来、特に高齢者の治療方針をひとりひとりにあわせた形で決定する際に、有用な情報が得られることが期待されます。

この研究に参加することにより、あなたの治療行為・方針が変わることはありません。また、血液や手術・生検で取り出された組織についても、検体をいただくためだけの手術や検査を行ったり、不必要に余分な採取をしたり、身体に大きく負担を掛けるようなことは決していたしません。病理診断に影響することも全くありません。

遺伝子を調べる研究を行うため、将来、就職・結婚・保険への加入などに関して現時点では予測できないような不利益をこうむる可能性を完全には否定できません。そこで、本研究においては、研究施設の責任で、遺伝カウンセリングについて、ご希望に応じて紹介する体制を整えています。遺伝子を調べますと、お子さんやお孫さんなど、子孫に受け継がれるような健康や病気に関連する情報がわかることがあります。しかしながら、この研究では健康や病気に関連する情報がすぐに得られる可能性は極めて低いと考えられます。しかし、将来研究が進んだ場合、そのような情報が明らかにならないとは断言できません。そこで、病気や健康、そして遺伝子に関わる情報を決して外部に漏れないように厳重に管理するために必要な対応策を以下の通り整えております。

## 7. プライバシーの保護の方法、個人情報管理者

遺伝子を調べる研究は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、取り扱いを慎重に行う必要があります、国が定めるガイドラインに従って行われます。あなたの血液などの試料や診療情報は、解析をする前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日電話番号など個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにします。これを匿名化（とくめいか）と呼びます。手術の際に取り出した検体、血液サンプル、そこから取り出した遺伝子サンプル、そしてあなたの診療記録の一部は、それぞれの病院の担当者（個人情報管理者）の責任の下、あなたのものとは分からないような符号を付けて匿名化されます。あなたの個人情報と匿名化によって新たに付けられた符号との関係をまとめた対照表は、この研究に参加しない医師など職務上知り得た情報の守秘義務が刑法によって課せられている個人情報管理者によって厳重に管理されます。これを連結可能匿名化と呼びます。あなたの個人を特定する情報は、あなたが試料を提供した医療機関外に出ることは決してありません。

実際の遺伝子解析研究をする際には、個人を特定する情報を一切除いた、匿名化された試料や医学的情報を扱うので、どこのだれの試料・情報を扱っているのか研究者には全く分かりません。また研究者はあなたの診療情報が書かれた報告書を見ることがありますが、報告書からあなたのお名前や、あなたとわかる個人情報は特定できないようになっています。

今回の研究を行ううえで、あるいは医学の進歩のために必要だと認められた場合にのみ、あなたの個人情報と照らし合わせます。

試料・臨床情報を収集する各医療機関における個人情報管理者は下記の通りです。

|    |                            |    |       |             |
|----|----------------------------|----|-------|-------------|
| 所属 | 兵庫医科大学下部消化管外科              | 氏名 | 松原長秀  | （個人情報管理者）   |
| 職名 | 講師                         |    |       |             |
| 所属 | 兵庫医科大学臨床遺伝部                | 氏名 | 斎藤優子  | （個人情報分担管理者） |
| 職名 | 臨床講師                       |    |       |             |
| 所属 | 北里大学東病院                    | 氏名 | 菊池史郎  | （個人情報管理者）   |
| 職名 | 病院長                        |    |       |             |
| 所属 | 北里大学病院 消化器外科               | 氏名 | 井原 厚  | （個人情報分担管理者） |
| 職名 | 専任講師                       |    |       |             |
| 所属 | 愛知県がんセンター中央病院集中治療部         | 氏名 | 波戸岡俊三 | （個人情報管理者）   |
| 職名 | 部長                         |    |       |             |
| 所属 | 静岡県がんセンター麻酔科               | 氏名 | 玉井 直  | （個人情報管理者）   |
| 職名 | 副院長                        |    |       |             |
| 所属 | 国立がんセンター東病院                | 氏名 | 木下 平  | （個人情報管理者）   |
| 職名 | 副院長                        |    |       |             |
| 所属 | 国立がんセンター東病院臨床開発センター        | 氏名 | 大津 敦  | （個人情報分担管理者） |
| 職名 | センター長                      |    |       |             |
| 所属 | 国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部 |    |       |             |

職名 部長 氏名 松村 保広（個人情報分担管理者）

所属 国立病院機構大阪医療センター外科  
職名 研究助手 氏名 盛本 浩二（個人情報管理者）

この研究では、臨床情報集約したデータベースや提供された検体に個人情報が含まれていないことを確認するために、データベースの内容ならびに検体について、この研究に参加しない医師に確認を求め、個人情報は一切含まれていないことを確認したのち、解析を開始します。この任務に当たる医師の名前は下記の通りです。

所属 埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科  
職名 助教 氏名 鈴木智成

## **8. 研究結果の公表**

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人であるあなたやそのご家族の氏名など個人を特定する情報が絶対に明らかにならないように匿名化した上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

## **9. 遺伝子解析情報・臨床情報の開示について**

現在のところ、遺伝子の情報を使って、この研究で調べられる治療の効き目や安全性を十分実用的に予測できる方法はありません。そのため、遺伝子を調べた結果について説明することがあなたにとって役にたつケースはほとんど無いと考えられます。したがって、遺伝子を調べた結果をこちらからお知らせすることは原則として致しません。ただし、あなたからの希望があらかじめ同意文書に記載されてあれば、あなただけにその結果をお知らせします。もし研究期間中に、開示のご希望を持たれた方は、その旨主治医までお知らせください。文書にてその意志を確認した上で、開示いたします。あなたの遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、研究期間終了時まで申し出て下さい。それ以後は、あなたの遺伝子解析結果とあなたを結びつける対照表が破棄されることにより、その結果をお返しできない場合があります。

また、将来研究が進み、その結果として子孫に受け継がれるような健康や病気に関連する重大な情報が明らかになったとき、倫理委員会の決定に基づきあなたにその情報をお知らせする場合があります。その際は専門的な相談窓口（遺伝カウンセラー）をご紹介させていただきます。

あなたの臨床情報については全てカルテに記載されている情報を抽出したもののので、開示を行う場合には、各医療機関で定められたカルテ開示の方法に従っていただく必要がございます。詳しくは主治医あるいは下記の問い合わせ先までお問い合わせください。

## **10. 遺伝子解析研究の期間**

この遺伝子解析研究の期間は各施設倫理委員会の承認日から2012年3月31日までを予定しております。研究期間の延長が必要な場合は、改めて各施設の倫理審査委員会に申請を行い、承認が得られた場合にのみ研究期間の延長を行います。

## **11. 研究試料・臨床情報の保管・廃棄について**

あなたの血液や組織から得られた試料ならびにそこから取り出したDNA・RNAは、研究期間終了時まで、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター内に保管します。原則として本研究のために用いさせていただき、研究期間終了と共に塩酸処理を行った後、廃棄いたします。また、研究期間終了時まで、臨床情報は、一般社団法人 先進医療開発推進機構内に保管し、研究終了時に定められた方法に従って、回復不可能な状態にしてから、適切に廃棄いたします。もし、あなたが同意してくだされば、試料から抽出したDNAやRNA試料の一部は、遺伝子を調べた結果および臨床情報とともに、将来の新たなゲノム遺伝子解析を含む医学研究に使用する目的で、研究期間終了後5年間、上記の場所で引き続き保管させていただきます。この場合も保管期間が終了した場合は上記の方法により廃棄いたします。

## **12. 遺伝カウンセリングについて**

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、その際は専門的な相談窓口（遺伝カウンセラー）を紹介させていただきます。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。ご希望の際には主治医にその旨申し出てください。

## **13. 試料等の提供は任意であり、提供に同意しないことにより不利益を受けないこと**

この研究への試料・臨床情報の提供の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。また、この研究への参加・不参加によってあなたの治療内容が変わることは全くありません。

## **14. 同意はいつでも撤回できること、撤回により不利益を受けないこと**

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は採取した血液・組織、そこから取り出されたDNAやRNA、遺伝子を調べた結果は廃棄され、集められた臨床情報などもそれ以降は用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文やデータベースなどで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。研究を開始していても、参加を取りやめたくなくなった時には遠慮なく担当医師にお話ください。定められた同意撤回文書にて撤回の意志を受け付けます。遺伝子解析研究への参加中止の申し出をされた場合でも、その後の診療については責任を持って対応いたします。

## **15. 遺伝子解析研究にかかる費用**

この遺伝子解析研究に参加していただくことに対して、謝礼をお支払いすることはありません。また、研究に使われる血液試料の提供も無償でお願いしており、対価は発生しません。遺伝子解析研究に要する費用は全て厚生労働省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）によってまかなわれます。

## **16. 知的財産権について**

提供された試料や情報を使って行われた研究によって、将来、特許などの知的財産を生じる場合があるかもしれません。このような権利は全て研究者ならびに所属する研究機関に属し、あなたには属しません。

また、その特許権などをもともととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとは言えません。

## 17. 将来のゲノム・遺伝子解析を含む医学研究のため試料と臨床情報を保管・使用すること

将来、提供いただいた試料ならびに臨床情報を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認ならびに承認を受けた上で利用します。将来の研究において分かった遺伝子の新たな情報については、その情報があなたに医学的に重大な影響を及ぼす場合に限り、倫理審査委員会における審査を経て、さらにあなたの知りたいという希望を確認した上で、報告致します。

医学のさらなる発展のため、将来行なわれる、ゲノム遺伝子解析を含む新たな医学研究のため、ご提供いただいた試料ならびに医学的情報を使用させていただけますよう、重ねてお願いいたします。

## 18. 研究に関する問い合わせ先・連絡先

本研究についてご質問、ご要望、個人情報の訂正や同意の撤回等の問い合わせがございましたら、主治医あるいは下記の研究責任者までご連絡下さい。

### 遺伝子解析研究について

西山正彦 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター  
トランスレーショナルリサーチ部門 教授  
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1  
Tel: 042 (984) 4544 Fax: 042 (984) 4741  
E-mail: yamacho@saitama-med. ac. jp

### 提供する試料や臨床情報に関すること

笹子 三津留 兵庫医科大学医学部外科学（上部消化管）/教授  
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号  
Tel: 0798-45-6767 Fax: 0798-45-6764  
E-mail: msasako@hyo-med. ac. jp

渡邊昌彦 北里大学医学部外科/教授  
〒228-8555 相模原市北里1-15-1  
Tel & Fax: 042-778-8735  
E-mail: gekaw@med. kitasato-u. ac. jp

光富徹哉 愛知県がんセンター中央病院/胸部外科/副院長兼部長  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1  
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963  
E-mail: mitsudom@aichi-cc. jp

朴 成和 静岡県がんセンター/消化器内科/部長  
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007  
Tel: 055-989-5222 Fax: 055-989-5634  
E-mail: n. boku@scchr. jp

大江 裕一郎 国立がんセンター東病院/呼吸器内科/通院治療部長  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1  
Tel & Fax: 04-7134-6916  
E-mail: yohe@east. ncc. go. jp

中森正二

国立病院機構大阪医療センター/外科/総括診療部長  
〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14  
Tel: 06-6942-1331 Fax: 06-6943-6467  
E-mail: nakamori@onh.go.jp

説明者: \_\_\_\_\_

日付: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

## 同意書（保管用）

課題名：「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-」

研究責任者 ○○ ○○殿

研究責任者 西山 正彦殿

私 \_\_\_\_\_（患者）は、 \_\_\_\_\_（医師）から、この研究に関する説明を別紙（患者さまに対する説明書）により、次のことについて説明を受けました。

1.  遺伝子解析研究について
2.  研究の目的
3.  研究の対象者、同意者、代諾者
4.  遺伝子解析研究の方法
5.  共同研究機関名・研究責任者
6.  予測される研究結果と危険、利益・不利益
7.  プライバシーの保護の方法、個人情報管理者
8.  研究結果の公表
9.  遺伝子解析情報・臨床情報の開示について
10.  遺伝子解析研究の期間
11.  研究試料・臨床情報の保管・廃棄について
12.  遺伝カウンセリングについて
13.  試料等の提供は任意であり、提供に同意しないことにより不利益を受けないこと
14.  同意はいつでも撤回できること、撤回により不利益を受けないこと
15.  遺伝子解析研究にかかる費用
16.  知的財産権について
17.  将来のゲノム・遺伝子解析を含む医学研究のため試料と臨床情報を保管・使用すること
18.  研究に関する問い合わせ先・連絡先

私は以上のことを十分に良く理解したうえで、自分自身の意思によりこの研究に参加することに同意します。さらに、

1. 提供する検体がこの遺伝子解析研究に利用されることに同意します。  
( ) はい ( ) いいえ
2. 本研究の遺伝子解析に提供した検体は、ゲノム遺伝子解析研究を含む将来の新たな医学的研究に利用されること、そのために本研究終了後も提供試料を保存することに同意します。  
( ) はい ( ) いいえ
3. 遺伝子解析結果は原則開示されないことを理解しましたが、万一健康や病気に関する重大な情報が明らかになった時には、その遺伝子情報の開示を、  
( ) 希望します ( ) 希望しません
4. 3. で希望しますと印をつけられた場合、不安や悩みの相談をするためのカウンセリングシステムの利用を、  
( ) 希望します ( ) 希望しません

同意年月日                      平成                      年                      月                      日

患者氏名(自署)                      \_\_\_\_\_ 印



(患者が有効なインフォームドコンセントを与えることができないときのみ)

代諾者氏名(代諾者自署) \_\_\_\_\_ 印 (患者本人との続柄: \_\_\_\_\_ )

説明者(署名) \_\_\_\_\_ 印

## 同意取り消し文書（保管用）

課題名：「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-」

研究責任者 ○○ ○○殿

研究責任者 西山 正彦殿

私は、この研究に関する説明を担当医師  
から、別紙（説明文書 「高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定-ゲノム・遺伝子解析研究-」へのご協力のお願）  
によって受け、上記ゲノム・遺伝子解析研究への参加に同意しました。さらに、

- 提供する検体がこの遺伝子解析研究に利用されること
  - 提供した検体は、ゲノム・遺伝子解析研究を含む将来の新たな医学研究のために本研究終了後も保管され使用されること
- について同意し、

また、万一健康や病気に関連する重大な情報が明らかになったときにはその遺伝子情報の開示を

- 希望する  希望しない

遺伝子情報の開示を希望しますと印をつけた場合、不安や悩みの相談をするためのカウンセリングシステムの利用を、

- 希望する  希望しない

として、

平成 年 月 日に同意文書に署名いたしましたが、

- 本ゲノム・遺伝子解析研究への参加同意を撤回します。
- 提供する検体がこの遺伝子解析研究に利用されることの同意を撤回します。
- 提供した検体は、将来の新たな医学研究のために本研究終了後も保管され使用されることの同意を撤回します。

万一健康や病気に関連する重大な情報が明らかになったときには、その遺伝子情報の開示を

- 希望します  希望しません

遺伝子情報の開示を希望しますと印をつけた場合、不安や悩みの相談をするためのカウンセリングシステムの利用を、

- 希望します  希望しません

平成 年 月 日

患者氏名（自署） \_\_\_\_\_ 印

患者さんが署名出来ない場合

代諾者氏名（代諾者自署） \_\_\_\_\_ 印 続柄 \_\_\_\_\_

## 高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と 必須情報及びその推定モデルの策定 (ゲノム・遺伝子解析)

研究分担者 岡崎 康司 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 教授

### 研究要旨

研究代表者 西山正彦と共同して、大腸がん A 群試料のゲノム・遺伝子解析と臨床情報との照合研究を行った。結果、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の *GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していること、加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異率は有意に高まるが、予後には大きく影響しないこと、また、*MTHFR* 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* 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         |
| <i>CTNNB1</i> ( $\beta$ -catenin) | 3q21.3-p22 | 点突然変異        | 大腸がん         |
| <i>ERBB2</i> ( <i>HER2</i> )      | 7q12-q13   | 遺伝子増幅/再構成/変異 | 乳がん          |
| <i>CMYC</i>                       | 8q24       | 遺伝子増幅        | 肺がん          |
| <i>KRAS</i>                       | 12p12.1    | 高突然変異        | 大腸がん、胃がん、肺がん |
| <i>ERBB2</i>                      | 17q21      | 遺伝子増幅/変異     | 胃がん          |
| <i>CCNE1</i> ( <i>Cyclin E1</i> ) | 19q12      | 遺伝子増幅        | 大腸がん、胃がん     |
| <i>AURKA</i> ( <i>Aurora-A</i> )  | 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     |
| <i>TP53</i> ( <i>p53</i> )        | 17p13.1 | 失活変異       | 大腸がん、胃がん |
| <i>APC</i>                        | 5q21.1  | 失活変異(メチル化) | 大腸がん、胃がん |
| <i>RNF18</i>                      | 13q14.2 | 失活変異       | 肺がん      |
| <i>CDH1</i> ( <i>E-cadherin</i> ) | 16q22.1 | 失活変異(メチル化) | 胃がん      |
| <i>MLH1</i>                       | 3p21.3  | 失活変異(メチル化) | 大腸がん、肺がん |
| <i>TP53</i>                       | 17q13.1 | 失活変異       | 大腸がん、胃がん |
| <i>P16</i>                        | 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, トボテカン, ゲフィチニブ |
| CYP3A5 | *1, *3, *6 など                                 | イホスファミド, タモキシフェン, パクリタキセル                               |
| UGT1A1 | *6, *7, *28                                   | イリノテカン  |
| DPYD   | *2A   | 5-フルオロウラシル  |
| ABCB1  | 1236C>T, 3435C>T                              | イリノテカン  |
| ABCC1  | 2012G>T                                       | ドネソルピシン   |
| ABCC2  | 1271A>G, 3972C>T                              | メソトレキセート, イリノテカン  |

### ②薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子多型・変異情報

| 遺伝子       | 関連する遺伝子多型・変異   | 対象となる薬物療法（薬剤）                  |
|-----------|--|--------------------------------|
| GSTP1     | 105 A>G, *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               |
| GSTW1     | 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               |
| NUD1      | *2, *3, 609C>T, 465C>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           |
| TYMS      | 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  | ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ         |
| ABCB1     | 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T  | イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン        |
| ABCC1     | 1286C>T, 1299G>T   | ビンクリスチン, ドネソルピシン               |
| ABCC2     | 184C>T, 399G>A   | オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法 |
| ERCC1     | 118C>T など  | プラチナム併用療法                      |
| ERCC2/XPD | 312G>A   | オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法 |
| ERCC2     | 241T>C   | プラチナム併用療法                      |

### ③薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子発現情報

| 遺伝子        | 関連する遺伝子発現 | 対象となる薬物療法（薬剤）                             |
|------------|-----------|---|
| GSTP1      | 低発現→高感受性  | シスプラチン, オキサリプラチン                          |
| DPYD       | 低発現→高感受性  | 5-フルオロウラシル                                |
| OPRT       | 低発現→低感受性  | 5-フルオロウラシル                                |
| TYMS       | 低発現→高感受性  | 5-フルオロウラシル, カベシタピン                        |
| EGFR       | 低発現→低感受性  | ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ                    |
| TOP1       | 低発現→低感受性  | イリノテカン                                    |
| Mer 2/tnfr | 低発現→低感受性  | ハセプチン                                     |
| ABCB1      | 低発現→高感受性  | ドネソルピシン, ビンクリスチン, イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン |
| ABCC1      | 低発現→高感受性  | ビンクリスチン, ドネソルピシン                          |
| ABCC2      | 低発現→高感受性  | メソトレキセート, イリノテカン                          |
| ERCC1      | 低発現→高感受性  | トボテカン, メソトレキセート                           |
| ERCC2      | 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                                |
| ANW1       | 低発現→高感受性  | ジェムシタピン (ジェムシタピン/シスプラチン)                  |

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など本研究に関連する法規、指針のすべてを遵守し、全研究計画について、研究参加全施設の倫理審査委員会の承認のもとにこれを実施する[埼玉医科大学倫理審査委員会平成 21 年 10 月 19 日付承認（申請番号 582）、埼玉医科大学組換え DNA 実験安全委員会平成 22 年 1 月 13 日付承認第 862 号および平成 22 年 12 月 1 日付承認第 938 号など]。

### C. 研究結果

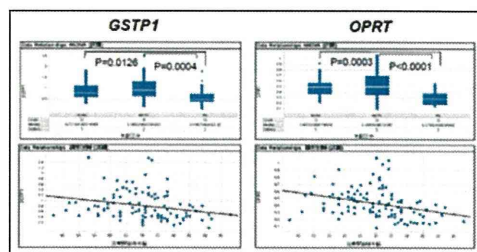
大腸がん A 群試料を用いたゲノム・遺伝子解析を推し進め、臨床情報との照合研究から

- a) 高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在すること、

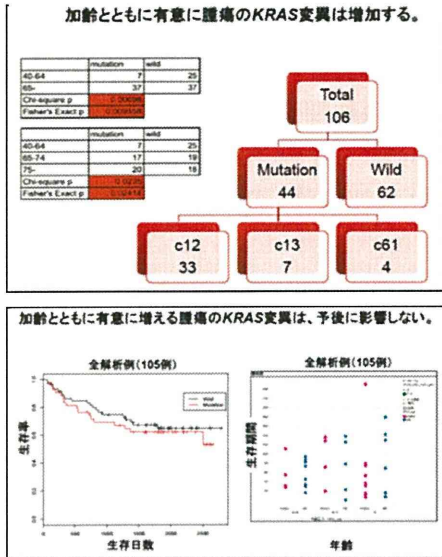
**高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在する。**

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

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



- c) 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、



- d) 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、

| 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                      |
| UGT1A1 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.218-237G>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>C        | 0.59                       |
| MTHFR 677C>T         | 0.0346                     |
| XRCC1 R194W          | 0.0619                     |
| ERCC1 118C>T         | 0.871                      |
| ERCC2 Lys751Gln      | 0.34                       |
| ERCC2 Asp312Asn      | 0.787                      |
| XRCC3 Met241Thr      | 0.784                      |
| XRCC1-1499delGGCC    | 0.158                      |

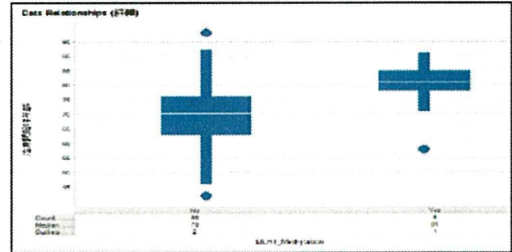
プロモーター部のメチル化によりミスマッチ修復機能が欠損するとされる MLH1 遺伝子において、高齢者（75 歳以上）がん症例で有意にメチル化

頻度が高いこと、を見出した。

## 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

- e) また、高齢者特性に関連する遺伝子を同定する目的で、骨粗鬆症関連遺伝子の解析や関連するゲノム遺伝子情報を効率的に抽出するためのバイオインフォマティクスの開発研究を行い、Id4 遺伝子の抽出や whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data を用いた Aquantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm を策定した。
- f) 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 onHomozygosity Haplotype Analysis)。



## D. 考察

高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在すること、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* や *OPRT* の発現が加齢とともに減少していること、加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異は増加するがその予後には影響しないこと、はいずれも高齢者がん治療アルゴリズムの確立に資する知見と考えられる。

特に、*GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していることは、現時点における大腸がん術後補助化学療法が、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬を中心とするものであることを考えれば、高齢者においても、これらの薬物療法が有用であり、その効果は65歳以下の症例よりもむしろ高いものとなる可能性を示唆する。年齢による不用意な治療選択は症例の利益を損なう可能性があり、また、高齢者を含めて、これらのゲノム遺伝子情報により有用な治療が選択しうることを示唆するものでもある。これらの仮説の検証が待たれる。

高齢者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* 667C>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の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発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在すること、高齢者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、ゲノム遺伝子情報による治療選択や、予防や治療法の開発に結び付く可能性を示唆する結果と考えている。

## 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) 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.
- 2) 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.
  - 3) 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 (*ALEXI*) gene is transcriptionally regulated by CREB and Wnt/beta-catenin signaling. *Cancer Sci* 2010; 101(6): 1361-1366.
  - 4) 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, Kamiyo 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.
  - 5) Hagiwara K, Morino H, Shiihara 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. 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 (MRCO) 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
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

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、人口高齢化が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

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に限定する)。

#### 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。

##### 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」

##### 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

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（TGFBR2, 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、昨年の東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

健康被害はない。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 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; 20(12): 1547-1555.
- 3) 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.

#### 2. 学会発表

なし

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

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（Kato 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）（Kato H et al, Br J Surg, 2010）、術前閉塞（Kato 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（Kato 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（Kato H et al, Anticancer Res, 2009; Onozato W et al, J Surg Oncol,