

平成 21～23 年度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）
総合分担研究報告書

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

高齢者がん治療アルゴリズムの構築を目的とし、ゲノム遺伝子解析研究に資する A 群試料を有する症例につき、年齢、ステージごとに分類して必要とされる臨床情報、社会・生活情報が確定している大腸がん 188 例、胃がん 187 例、肺がん 105 例を抽出、試料とともにこれを連結不可能匿名化して全例を登録した。また、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、これを補足、確定、検証した。

A. 研究目的

高齢者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、国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、平成21年12月11日付で国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より承認されたことを受け、2002年9月1日から2005年8月31日まで、治療を行った大腸がん、胃がん、肺がん症例のうち、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）を有する症例をデータベースより抽出、年齢（40歳～64歳、65歳～74歳、75歳以上）、病期（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期）毎の12グループより各15例を登録する予定で症例のリストアップを行った。これらの候補の中から①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②年齢、性別、ステージ、治療内容、治療応答（1）治療の最良総合効果（best overall response）（RECIST）〔薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的病変）を有する場合〕、2）再発・再燃確認日、3）治療による合併症・有害事象の有無・程度〔（NCI-CTCAE v3.0）によるgrading〕、4）その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）、予後（5年以上：死亡例では死亡時まで）が明らかな症例を選択した。結果、大腸がん188例、胃がん187例、肺がん105例がこれに適応し、連結不可能匿名化した試料と臨床

情報とともに全例を登録した。

また、遺伝子ゲノム解析研究につき、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

高齢者がん治療例は稀ではないが、研究の対象期間である2002年9月1日から2005年8月31日にA群試料として正常組織、腫瘍組織を提供していただいた肺がん症例数は予定数に満たなかった。

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

健康被害はない。

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

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 平成 21 年度は、「高齢者におけるがん治療アルゴリズムの開発」を目的とした本研究班の基本的研究計画立案に寄与するため、ガイドポスト・データベースの構築方法について検討した。様々な制約の中で「高齢者におけるがん治療アルゴリズムの開発」という本研究班の研究目的を達成するには、前向きに情報を集める方法と後ろ向きに情報を集める方法の長所・短所を踏まえたうえで、相補的なガイドポスト・データベースを構築することが望ましいと考えられた。そこで、まず比較的容易に収集可能な後向きの情報を基にガイドポスト・データベースを構築し、探索的な後向き研究を行うこととした。その後、後向き研究から得られた仮説を前向き研究で検証することとした。平成 22 年度は、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臨床の状態や大腸がんの主たる治療法である手術療法における臨床的選択が、予後に与える影響について検討した。65 歳以上の高齢大腸がん患者においても、40-64 歳の大腸がん患者と同様に、治療開始時における病期が進んでいる程、また手術療法が選択された患者においてはその根治度が低い程、予後が悪い傾向にあった。平成 23 年度は、同じく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、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。加えて、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、認知症の有無、ADL の 4 項目、IADL の 5 項目であった。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。平成 22～23 年度の分担研究結果を基に「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おける治療アルゴリズムが適応でき、65 歳以上の高齢大腸がん患者における治療アルゴリズムに重要な影響を及ぼすのは、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、本分担研究の結論とする。今後、本分担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

【平成 21 年度】「高齢者におけるがん治療アルゴリズムの開発」を目的とした本研究班の基本的研究計画立案に寄与するため、ガイドポスト・データベースの構築方法について検討した。

【平成 22～23 年度】「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臨床の状態（病期および併存症の有無）や大腸がんの主たる治療法である手術療法における臨床的選択（根治度および術後化学療法の有無）が予後に与える影響、
2) 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、
3) 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について検討した。

B. 研究方法

【平成 21 年度】「高齢者におけるがん治療アルゴリズムの開発」に資するガイドポスト・データベースを構築するにあたり、前向きに情報を集める方法と後ろ向きに情報を集める方法を想定した。それぞれの方法の長所・短所を研究的側面および倫理的側面から整理し、比較検討したうえで、ガイドポスト・データベースの構築方法を決定した。

【平成 22～23 年度】「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にあたり、「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) および 2) については、本研究班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、大腸がん患者の治療開始時における臨床的状态（病期および併存症の有無）や大腸がんの主たる治療法である手術療法における臨床的選択（根治度および術後化学療法の有無）が予後に与える影響および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、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 3) 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）

「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行った大腸がんの後向きコホート研究は、「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

【平成21年度】前向きに情報を集めてガイドポスト・データベースを構築する場合、得られる知見の質は高くなるが、十分な情報を得るまでに相当な時間が必要になると考えられた。また、倫理面への配慮がより必要になってくると考えられた。一方、後向きに情報を集めて構築する場合、情報の収集は容易となり、匿名化した情報のみを扱う事で、ガイドラインに沿った倫理面への配慮が可能になると考えられた。しかし、後向き研究から得られた知見は、前向き研究で確認することが必要であると考えられた。

【平成22～23年度】

1) 年齢による層別化解析を行う前に、大腸がん患者の治療開始時における臨床的状態が予後に与える影響について検討したところ、治療開始時に第IV病期の症例群は第I病期の症例群と比較し、ハザード比(HR)が20.9と上昇しており、その95%信頼区間(95%CI)は9.37-46.7であった。また、治療開始時に併存症のある症例群はない症例群と比較し、HRが0.62と低下していた(95%CI:0.41-0.93)。一方、大腸がんの主たる治療法である手術療法における臨床的選択が予後に与える影響について検討したところ、根治度が低い症例群(B若しくはBE以下)は高い症例群(A若しくはAE)と比較し、HRが2.88と上昇していた(95%CI:

1.36-6.10)。また、術後化学療法を行った症例群は行わなかった症例群と比較し、HRが0.81であった(95%CI:0.51-1.30)。

年齢による層別化解析を行ったところ、術後化学療法の影響を除き、前述の解析結果とほぼ同様の結果が得られ、年齢による交互作用は見られなかった(交互作用 $p > 0.40$)。術後化学療法については、境界域の交互作用が示唆された(交互作用 $p = 0.05$)。40-64歳で術後化学療法を行わなかった症例群を対照(HR = 1.00)とすると、65歳以上で術後化学療法を行わなかった症例群はHR = 3.41(95%CI:1.43-8.10)であったが、40-64歳で術後化学療法を行った症例群のHR = 1.74(95%CI:0.65-4.65)と65歳以上で術後化学療法を行った症例群のHR = 1.96(95%CI:0.79-4.86)とはほぼ同等であった。

2) 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であった(95% CI : 0.35-0.92)。

3) 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

【平成21年度】様々な制約の中で「高

齢者におけるがん治療アルゴリズムの開発」という本研究班の研究目的を達成するには、前向きに情報を集める方法と後ろ向きに情報を集める方法の長所・短所を踏まえたうえで、相補的なガイドポスト・データベースを構築することが望ましいと考えられた。

【平成22~23年度】大腸がん治療における臨床的経験と一致し、治療開始時における病期が進んでいる程、また手術療法が選択された患者においてはその根治度が低い程、予後が悪い傾向にあった。逆に、併存症を有する症例群で予後が良い傾向がみられたことは、大腸がん治療における臨床的経験と一致しなかった。術後化学療法については、手術療法が選択された全大腸がん症例(288例)を対象として検討したところ、予後に明らかな影響は与えると言う結果は得られなかったが、年齢による層別化解析を行ったところ、65歳以上で術後化学療法を行った高齢患者において予後が改善する傾向がみられた。

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た。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た。

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た。

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。

本分担研究は、「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、本分担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。

本分担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

【平成21年度】「高齢者におけるがん治療アルゴリズムの開発」という本研究班の目的を達成するために、まず比較的容易に収集可能な後向きの情報を基にガイドポスト・データベースを構築し、探索的な後向き研究を行うこととした。その後、後向き研究から得られた仮説を前向き研究で検証することとした。

【平成22～23年度】「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おける治療アルゴリズムが適応でき、65歳以上の高齢大腸がん患者における治療アルゴリズムに重要な影響を及ぼすのは、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、本分担研究の結論とする。今後、本分担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

健康被害はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 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. 学会発表

- 1) 山地太樹、岩崎基、笹月静、澤田典絵、津金昌一郎、鈴木雅裕、森山紀之、武藤倫弘、若林敬二. 内臓脂肪体積と大腸腺腫との関連. がん予防学術大会、札幌. 2010年7月
- 2) 島津太一、井上真奈美、笹月静、岩崎基、澤田典絵、山地太樹、津金昌一郎. イソフラボン摂取と肺がんリスク (JPHC Study). がん予防学術大会、札幌. 2010年7月
- 3) Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin in the early stage of colorectal carcinogenesis. 第69回日本癌学会学術総会、大阪. 2010年9月
- 4) 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
- 5) 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

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 高齢者の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

高齢者の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

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

健康被害はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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]
- 3) 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.

- 4) 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) Eli Kaminuma, Yuichi Kodama, Satoshi Saruhashi, Takeshi Konno, Takako Mochizuki, Hidemasa Bono, Hideaki Sugawara, Kousaku Okubo, Toshihisa Takagi, Yasukazu Nakamura DDBJ Read Archive and DDBJ Read Annotation Pipeline: An Archive Database and an Analytical Tool for Next-Generation Sequence Data T003/P120 [Poster/Talk] The 20th International Conference on Genome Informatics (GIW2009) 12.14-16, Yokohama
- 2) 小野浩雅、坊農秀雅、加野浩一郎 ブタ成熟脂肪細胞および顆粒層細胞における脱分化ならびに多能性獲得機構の統合トランスクリプトミクス (Integrated transcriptomics for dedifferentiation and acquisition of multipotency in porcine mature adipocytes and follicular granulosa cells) 2W5-3(2P-0630) [口頭発表、ポスター] 第32回日本分子生物学会年会、横浜、12/9-12
- 3) 坊農秀雅、白石幸太郎、大久保公策、高木利久 次世代シーケンサーによる配列としての発現データの解析パイプラインと可視化手段の開発 (Practical analysis pipeline and visualization tools for transcript

- sequences as gene expression data) 2P-0049 [ポスター] 第 32 回日本分子生物学会年会、横浜、12/9-12
- 4) 仲地豊、徳澤佳美、水野洋介、坊農秀雅、岡崎康司 Identification of non-coding transcripts during mouse adipocyte/osteoblast differentiation 4P-0251 [ポスター] 第 32 回日本分子生物学会年会、横浜、12/9-12
- 5) 八木研、徳澤佳美、山下泉、仲地豊、二階堂愛、坊農秀雅、二宮裕一、八塚由紀子、穂田真澄、茂木浩未、若菜茂晴、野田哲生、Fred Sablitzky、荒井重紀、黒川理樹、福田亨、片桐岳信、Christian Schoenbach、須田立雄、水野洋介、岡崎康司 Genome network analyses reveal Id4 as a molecular switch promoting mouse osteoblast differentiation 4P-0633 [ポスター] 第 32 回日本分子生物学会年会、横浜、12/9-12
- 6) 山本泰智、山口敦子、坊農秀雅、高木利久 Text-Related Services in DBCLS [ポスター] 第 32 回日本分子生物学会年会、横浜、12/9-12
- 7) Hidemasa Bono Functional analysis pipeline of transcript sequences as gene expression data 第 7 回がんとハイポキシア研究会、京都、12/5-6
- 8) Hidemasa Bono, Kousaku Okubo, and Toshihisa Takagi Functional organization of transcript sequences as gene expression data. GENOME INFORMATICS, October 27 - 30, 2009, Cold Spring Harbor, New York (USA)
- 9) Hidemasa Bono, Eli Kaminuma, Yuichi Kodama, Yasukazu Nakamura, Kousaku Okubo, and Toshihisa Takagi Systematic organization of gene expression data in Japan. 12th International MGED Meeting, focusing on translational genomics and high throughput sequencing October 5 - 8, 2009, Phoenix, Arizona, USA
- 10) 小野浩雅、大久保公策、高木利久、坊農秀雅 遺伝子発現リファレンスデータセット『RefEx』の構築および低酸素発現制御研究への応用 第 8 回がんとハイポキシア研究会 札幌 2011. 1. 29-30
- 11) 小野浩雅、坊農秀雅、加野浩一郎 プ成熟脂肪細胞および卵胞顆粒層細胞における脱分化ならびに多能性獲得機構の統合トランスクリプトミクス 第 8 回がんとハイポキシア研究会 札幌 2011. 1. 29-30
- 12) 坊農秀雅、白石幸太郎、大久保公策、高木利久 配列としての遺伝子発現データの解析とその可視化第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010. 12. 7-10
- 13) 小野浩雅、大久保公策、高木利久、坊農秀雅 転写制御解析のための遺伝子発現リファレンスデータセット『RefEx』第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010. 12. 7-10
- 14) 仲地豊、徳澤佳美、水野洋介、坊農秀雅、岡崎康司 脂肪細胞分化および骨芽細胞分化における機能的アンチセンス転写物の探索 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010. 12. 7-10
- 15) 仲里猛留、坊農秀雅、高木利久 次世

- 代シーケンサデータを活用するための目次サイトの構築 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010.12.7-10
- 16) 山本泰智、山口敦子、岩崎渉、坊農秀雅、高木利久 ライフサイエンス統合データベースセンターで提供している生命科学系英文執筆支援サービス 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010.12.7-10
- 17) Hiromasa Ono, Kosaku Okubo, Toshihisa Takagi, and Hidemasa Bono RefEx: Reference Expression Dataset for Functional Curation of Transcriptomes Biocuration2010, Tokyo 2010.10.11-14
- 18) 坊農秀雅 遺伝子発現参照データセット RefEx を活用したがん関連分子標的の解析 [口頭発表] 第69回日本癌学会学術総会 大阪 2010.9.22-24
- 19) Hidemasa Bono, Hiromasa Ono, Kousaku Okubo, Toshihisa Takagi RefEx: Reference expression dataset for practical use of gene expression data Genome Informatics, 2010.9.15-19, Hinxton (UK)
- 20) Takeru Nakazato, Hidemasa Bono, Toshihisa Takagi Functional indexing and curation of next-generation sequencing data Genome Informatics, 2010.9.15-19, Hinxton (UK)
- 21) Yuichi Kodama, Eli Kaminuma, Takako Mochizuki, Hidemasa Bono, Hideaki Sugawara, Toshihisa Takagi, Kousaku Okubo, Yasukazu Nakamura DDBJ Omics Archive with web-based read annotation pipeline: Data repository and high-throughput analysis for quantitative information from next-generation sequencers MGED13: High Throughput Sequencing, Genome Informatics, 2010.9.15-19, Hinxton (UK)
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Takeru Nakazato, Tazro Ohta, Akinori Yonezawa, Hidemasa Bono SRAs: The Survey of Read Archives Genome Informatics, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA 2011.11.2-5
- 33) 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
- 34) 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
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	<u>Nishiyama M</u> , Eguchi H	Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy	Adv Drug Deliv Rev	61(5)	402-407	2009
2	<u>Nishiyama M</u> , Eguchi H	Recent advances in Cancer chemotherapy: Current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics	Adv Drug Deliv Rev	61(5)	367-368	2009
3	Fumoto S, <u>Nishiyama M</u> , et al.	<i>EMP3</i> as a candidate tumor suppressor gene for solid tumors. Expert Opin Ther Targets	Expert Opin Ther Targets	13(7)	811-822	2009
4	Kaji S, <u>Okazaki Y</u> , <u>Nishiyama M</u> , et al.	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	97(4)	292-296	2009
5	Fujita K, <u>Okazaki Y</u> , et al.	Association of <i>UGT2B7</i> and <i>ABCB1</i> genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer	Cancer Chemother Pharmacol	65(2)	251-258	2010

6	Katoh H, <u>Watanabe M</u> , et al.	Prognostic significance of peritoneal tumour cells identified at surgery for colorectal cancer	Br J Surg	96(7)	769-777	2009
7	Kikuchi M, <u>Watanabe M</u> , et al.	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	101(1)	116-123	2009
8	Tomida S, <u>Mitsudomi</u> <u>T</u> , et al.	Relapse-related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis	J Clin Oncol	27(17)	2793-2799	2009
9	Varella- Garcia M, <u>Mitsudomi</u> <u>T</u> , 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	4	318-325	2009
10	<u>Mitsudomi</u> <u>T</u> , Yatabe Y	Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: <i>EGFR</i> gene and cancer	FEBS J	277(2)	301-308	2009

11	Koizumi W, <u>Boku N</u> , et al.	Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer (G-SOX study)	Ann Oncol	2009 Oct 14. [Epub ahead of print]		
12	<u>Boku N</u> , et al.	Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: randomised phase 3 study	Lancet Oncol	10(11)	1063-1069	2009
13	Shimoyama R, <u>Boku N</u> , et al.	Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin	Gastric Cancer	12(4)	206-211	2009
14	Saito Y, <u>Ohe Y</u> , et al.	Close Association of <i>UGT1A9</i> IVS1+399C>T with <i>UGT1A1</i> *28, *6 or *60 Haplotype and its Apparent Influence on SN-38 Glucuronidation in Japanese	Drug Metab Dispos	37	272-276	2009
15	Kawaishi M, <u>Ohe Y</u> , et al.	Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel	J Thorac Oncol	4	208-213	2009

16	Tatewaki N, <u>Ohe Y</u> , et al.	Genetic variations and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, <i>GSTT1</i> and <i>GSTM1</i> , in a Japanese patient population	Drug Metab Pharmacok inet	24	118-126	2009
17	Yamamoto N, <u>Ohe Y</u> , et al.	A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer	Cancer Chemother Pharmacol	65	79-88	2009
18	Gandara DR, <u>Ohe Y</u> , et al.	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	27	3540-3546	2009
19	Mok TS, <u>Ohe Y</u> , et al.	Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxe l in Pulmonary Adenocarcinoma	N Engl J Med	361	947-957	2009
20	Fukushima- Uesaka H, <u>Ohe Y</u> , et al.	Genetic polymorphisms of copper- and platinum drug-efflux transporters <i>ATP7A</i> and <i>ATP7B</i> in Japanese cancer patients	Drug Metab Pharmacok inet	24	565-574	2009
21	Kohno T, <u>Ohe Y</u> , et al.	Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined <i>HLA-DQA1</i> and <i>TERT</i> genotypes	Carcinoge nesis	2010 Jan 8. [Epub ahead of print]		