

令和元年6月25日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09044

研究課題名(和文) 早期癌における予後不良因子の推定と予後関連遺伝子の解析

研究課題名(英文) Prognostic factor analysis and genomic prognostic factor analysis for early staged cancers

研究代表者

柴田 健雄 (Shibata, Takeo)

東海大学・健康学部・講師

研究者番号：30366033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：SEER(Surveillance Epidemiology and End Results)の日系人の解析では、乳癌では日系人の方が重症度が低く、ホルモン受容体を有する率が低かったり、直腸結腸癌では日系人の方が病理学的重症度が低いなど、様々ながんで特徴が抽出された。ICGC(International Cancer Genome Consortium)データベースについては乳癌データを基に、遺伝子発現量のデータについて、早期癌の予後に影響力が強い病理グレードと各遺伝子発現量との関連を調べるために、Kruskal-Wallis検定を用いて解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全体的に予後が良い早期癌の中でも早期に再発・転移して亡くなるケースがある。海外には大規模ながんデータベースがあり、それらを網羅的に解析することでその原因因子を推定することが期待できる。それらの因子がわかれば、早期癌においても積極的に補助療法を行うべきかどうか考慮することができる。また、原因遺伝子がわかれば、検査によって予後を推定したり、それをターゲットにした治療法の開発を試みるなど、早期癌で短時間で亡くなる人を減少させるための医学の進歩に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Japanese characteristics were analyzed with SEER(Surveillance Epidemiology and End Results) cancer database.

Relationships between pathological grades and gene expression levels were analyzed with ICGC (International Cancer Genome Consortium) breast cancer database.

研究分野：臨床疫学

キーワード：予後因子 癌 遺伝子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

米国国立がん研究所は米国人のがん登録データを Surveillance Epidemiology and End Results(以下 SEER)としてまとめ、研究者向けにそのデータベースを公開している。データベースに登録されているのは約 870 万(8,689,771)レコードにのぼり、世界最大のがんデータベースである。また、International Cancer Genome Consortium (以下 ICGC) ががん患者におけるゲノムデータと臨床データを取りまとめ、研究用途に公開している。

研究代表者は東京医科歯科大学の大学院生の頃に国立がんセンター研究所がん情報研究部に研修員として所属し、乳癌や食道癌について共同研究を行ってきた。また、東海大学医学部の教員となった後 SEER データを用いた乳癌の予後予測モデルについての研究で当時大学院生として所属していた遠藤有人氏を指導し、発表論文は Bio Medical Fuzzy System 学会より最優秀論文賞を授与された。

乳癌と直腸・結腸癌を対象に、日系人と白人との人種差解析を網羅的に行ってきた。また、原発巣乳癌からの再発・遠隔転移のパターンについての解析を行ったが、時系列解析ではコンピュータの能力が不足しており、最近 10 年間のデータを切り分けて解析に用いていた。

### 2. 研究の目的

過去に応募者が国立がんセンター中央病院における乳癌患者データをもとに、早期乳癌においてわずかながらも早い時期に再発・転移を起こしてその後短期間に死亡にいたるケースの存在に気づき、これに関連する因子を解析した結果、病理検査の 3 項目が予後不良因子と推定された。米国がん登録データベースでは約 820 万ケースにのぼり、このような早期癌に潜む予後不良群を抽出し、その予後因子解析を行うことを本研究の第一の目的とする。また、がん患者におけるゲノムデータと臨床データを取りまとめ、研究目的で利用できる ICGC のデータを元に、早期癌における遺伝子に起因した予後不良因子の推定を試みることを第二の目的とする。また、SEER の登録数も年々増加してきており、日系人の登録数も増えてきていることから、人種間の比較解析によって日系人の性質について解析する。

### 3. 研究の方法

SEER の早期乳癌を対象とし、半年ごとの状態遷移確率を算出し、特に再発から半年以内に死亡に至る状態遷移に着目して早期癌に潜む予後が悪い集団を特定する(図1)。がんデータベースは部位ごとに別ファイルとなっているが、他癌のファイルと連結して時系列に並べて調査してみると、原発巣以外のものも多く含まれており、全癌のファイルを連結して時系列に並べ替えを行った。

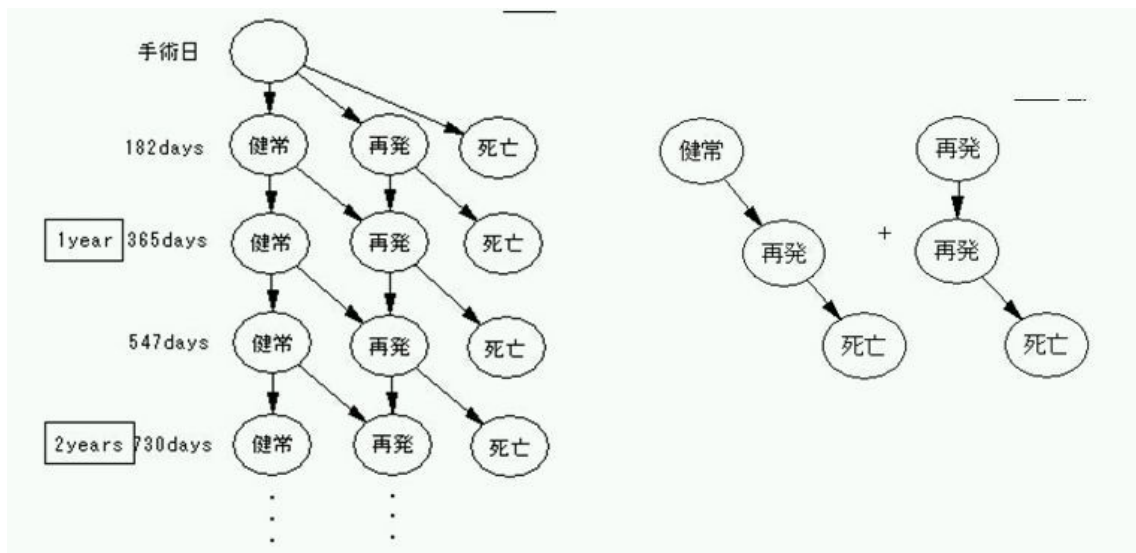


図 1. 状態遷移モデルと状態遷移ルートの切り分け

早期癌における予後不良群の原因因子を推定するため、ロジスティック回帰分析を用いて原因因子を探索する。回帰分析においては、データベースの項目数が多いため単変量解析(Mann-Whitney's U 検定またはカイ 2 乗検定)で有意差が認められた変数を投入変数とする。その中で関連が強そうな組み合わせについては交絡因子の検証を行う。

ICGC のデータについて、まずは乳癌データについて回帰分析による予後因子解析のためのデータセットを作成するデータマイニングを行う。早期 Stage に対象を絞って、病理グレードとの関連を Kruskal-Wallis 検定で解析し、Kaplan-Meier 法または Cox 回帰分析を用いて予後関連因子の解析を行う。

SEER データにおいて、日系人を抽出し、比較解析を行うために Mann-Whitney's U 検定またはカイ 2 乗検定を行い、有意差が認められた変数を用いてロジスティック回帰分析を行う。また、日本人のデータとの統合と比較を試みる。

#### 4. 研究成果

SEER データベースに関して、全癌のデータセットを連結し、時系列にソートして再発と転移のレコードの切り分けを行った。原発巣が乳癌、大腸癌、子宮癌などについて切り分けて時系列に沿ってデータを組み直し、予後解析のためのデータセットを構築した。初発から半年ごとの状態遷移確率を算出しようとしたが、再発日が死亡日と同日だったり死亡日の後に転移していたり再発や転移の確認日のデータが不自然なケースが多く見られ、信頼性のある状態遷移確率が得られなかった。

ICGC(International Cancer Genome Consortium)データベースについては乳癌データを基に、関連分析や回帰分析を実行するためのデータ形式に再構成することを試みた。特にシークエンスによる Gene expression レベルデータが巨大であり、128GB メモリを搭載できるコンピュータを構築してデータ解析を行った。ICGC に登録されている乳癌データベースには臨床データが含まれていなかったため、TCGA データベースの ID と ICGC の ID を照合して、TCGA データベースから取得した臨床データを連結させた。ICGC の乳がんデータにおいて、遺伝子発現量について統計解析用にデータマイニングを行い、miRNA の normalized read count と somatic mutation データについて、統計解析用のデータマイニングを行い、早期癌の予後に影響力が強い病理グレードと各遺伝子発現量との関連を調べるために、Kruskal-Wallis 検定を用いて解析を行った。膨大な変数で、複雑な相互作用も予測されるため、有意差が認められた変数を投入する機械学習を用いて病理グレードの予測モデルを作成することを試みた。Weka ソフトウェアのセットアップを行ったが、端末の能力に限界があり、クラウド上の機械学習モジュールの Azure ML などを用いるべきか検討中である。

日本のがんデータベースについて、子宮頸癌、卵巣癌、外陰癌などについて予後解析を行い、論文投稿し、国際学会に演題投稿を行った。特に外陰癌はまれな癌であり、1092 例を有する本データベースによって予後規定因子の解析を行ったことは意義深く、貴重な成果であると考えられる。SEER データベースとの統合比較はデータ構造が異なっており困難だった。

SEER の日系人の解析では、乳癌では日系人の方が重症度が低く、ホルモン受容体を有する率が低かったり、直腸結腸癌では日系人の方が病理学的重症度が低いなど、様々ながんで特徴が抽出された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- 1.Mikami M, Shida M, Shibata T, Katabuchi H, Kigawa J, Aoki D, Yaegashi N. Impact of institutional accreditation by the Japan Society of Gynecologic Oncology on the treatment and survival of women with cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018. 29(2):e23. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e23.
- 2.Matsuo K, Tanabe K, Ikeda M, Shibata T, Kajiwara H, Miyazawa M, Miyazawa M, Hayashi M, Shida M, Hirasawa T, Roman Lynda D, Mikami M. Fully sialylated alpha-chain of complement 4-binding protein (A2160): a novel prognostic marker for epithelial ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2018. 297(3):749-756.
- 3.Ajimi J, Nishiyama J, Masuda R, Shibata T, Furuya H, Hosoi S, Soejima A, Suzuki T. Usefulness of the Universal Adapter for Smartphones in a Mannequin Study. *Tokai J Exp Clin Med*. 2018 Dec 20;43(4):139-142.
- 4.Ajimi J, Nishiyama J, Masuda R, Shibata T, Suzuki T. Airtraq DL and AWS-200 for Double-lumen Endotracheal Tube Intubation: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Tokai J Exp Clin Med*. 2018. 20;43(4):161-167.
- 5.Yamamuro H, Ichikawa T, Hashimoto J, Ono S, Nagata Y, Kawada S, Kobayashi M, Koizumi J, Shibata T, Imai Y. Congenital anomalies of the left brachiocephalic vein detected in adults on computed tomography. *Jpn J Radiol*. 2017. 35(10):597-605.
- 6.Shibata T, Kanayama M, Haida M, Fujimoto S, Oroguchi T, Sata K, Mita N, Kutsuzawa T, Ikeuchi M, Kondo M, Naito K, Tsuda M, Nishizaki Y, Ishii N. *Lactococcus lactis* JCM5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. *J Funct Food*. 2016. 24:492-500.

〔学会発表〕(計 1 件)

- 1.Mikami M, Shida M, Shibata T, Katabuchi H, Kigawa J, Aoki D, Yoshikawa H, Yaegashi N. Implementation and quality assurance of training institutions for gynecologic oncologists in Japan. Annual Meeting on Women's Cancer 2017.

〔図書〕(計 1 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称:

発明者:

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：遠藤 有人

ローマ字氏名：Arihito Endo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。