

19. Nakaoka H, Inoue I. Meta-analysis of genetic association studies: methodologies, between-study heterogeneity and winner's curse. *J Hum Genet* 54, 615-623, 2009.
20. Saeki T., et al., Pharmacokinetic analysis of a combined chemoendocrine treatment with paclitaxel and toremifene for metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 16:113-120 2009
- 21 .Saeki T., et al., Evaluation of the safety and tolerability of oral TAS-108 in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 20(5):868-873 2009
22. Saeki T., et al., Physiological and oncogenic aurora-pathway. *International Journal of Biological Sciences* 5(7):722-726 2009
23. Okita A., Saeki T., et al., Efficacy and tolerability of weekly paclitaxel combination with high-dose toremifene citrate in patients with metastatic breast cancer. *Acta Medica Okayama* 63(4):187-194 2009
24. Omokawa Y., Saeki T., et al., In vitro and in vivo anti-tumor effects of novel Span 80 vesicles containing immobilized Eucheuma serra agglutinin. *International Journal of Pharmaceutics*, in press, 2010
- 25.. Okada H, Tajima A, Shichiri K, Tanaka A, Inoue I, Tanaka K. Genome-wide expression of azoospermia testes demonstrates a specific profile and implicates ART3 in genetic susceptibility. *PLoS Genet.*4(2):1-14,2008.
26. Banzai C., Yahata T., Sasahara J., Kashima K., Fujita K., Nishikura K., Ajioka Y., Motoyama T Kenichi Tanaka..Advanced Malignant Rhabdoid Tumor of the Ovary Effectively Responding to Chemotherapy: A Case Report and Review of the Literature. and *Gynecologic Oncology*, 2008, 105: 261-270
27. Yahata, T., Numata, M., Kashima, K., Sekine, M., Fujita, K., Yamamoto, T Tanaka, K..Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2008 109:49-52
28. Yahata T, Kawasaki T, Serikawa T, Suzuki M Tanaka K. Adenocarcinoma arising from respiratory ciliated epithelium in benign cystic teratoma of the ovary: a case report with analyzes of the CT, MRI, and pathological findings. **J Obstet Gynaecol Res. 2008;34(3):408-412**
29. Kashima K, Yahata T, Fujita K Tanaka K . Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma associated with pregnancy. **Int J Gynecol Cancer. 2008;18(5):908-12.**
30. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of

- magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. **Eur J Gynaecol Oncol.** 2007;28(3):193-5.
31. Noda K, Tanaka K 他 15 人, Phase II Clinical Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Müllerian Carcinoma (Epithelial Ovarian Carcinoma, Primary Carcinoma of Fallopian Tube, Peritoneal Carcinoma) Having a Therapeutic History of Platinum-based Chemotherapy: A Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. **J. J. of Clin. Oncol.** Advance Access published online on October 16, 2008
32. Takehiro Serikawa, Akira Kikuchi, Susumu Sugaya, Norio Suzuki, Hiroshi Kikuchi, Kenichi Tanaka. In vitro and in vivo evaluation of novel cationic liposomes utilized for cancer gene therapy. and: **Journal of controlled release** 113 255-260, 2007
33. Bilguvar K, Yasuno K, Niemela M, Ruigrok YM, Fraunberg M, Duijn CM, Berg LH, Mane S, Mason C, Choi M, Gaaal E, Bayri Y, Kolb L, Arlier Z, Ravuri S, Ronkainen A, Tajima A, Laakso A, Hata A, Kasuya H, Koivisto T, Rinne J, Ohman J, Breteler MMB, Wijmenga C, State MW, Rinkel GJE, Hernesniemi J, Jaaskelainen JE, Palotie A, Inoue I, Lifton RP, Gunel M. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in Europe and Japanese populations. *Nat Genet* 40, 1472-1477, 2008.
34. Nishida N, Koike A, Tajima A, Ogasawara Y, Ishibashi Y, Uehara Y, Inoue I, Tokunaga K. Evaluating the performance of Affymetrix SNP Array 6.0 platform with 400 Japanese individuals. *BMC Genomics* 9, 431, 2008.
35. Saigo K, Yoshida K, Ikeda R, Sakamoto Y, Murakami Y, Urashima T, Asano T, Kenmochi T, Inoue I. Integration of hepatitis B virus DNA into the MPP (mixed lineage leukemia) 4 gene and rearrangements of MLL4 in human hepatocellular carcinoma cells. *Hum Mutat* i29 703-708 2008.
36. Akagawa H, Narita A, Yamada H, Tajima A, Krschek B, Kasuya H, Hori T, Kubota M, Saeki N, Hata A, Mizutani M, Inoue I. Systematic screening of lysyl oxidase-like (LOXL) family genes demonstrates that *LOXL2* is a susceptibility gene to intracranial aneurysms. *Hum Genet* 121, 377-387, 2007.
37. Nishino K, Sekine M, Kodama S, Sudo N, Aoki Y, Seki N, Tanaka K. Cigarette smoking and glutathione S-transferase M1 polymorphism associated with risk for uterine cervical cancer. **J Obstet Gynaecol Res.** 2008 34:994-
38. Vascular endothelial growth factor mediates intracrine survival in hum-

an breast carcinoma cells through internally expressed VEGFR1/FLT1. Lee TH, Seng S, Sekine M, Hinton C, Fu Y, Avraham HK, Avraham S. PLoS Med. 2007 4(6):e186

(2) 学会発表

1. 田嶋敦、吉原弘祐、井ノ上逸朗、田中憲一: 漿液性卵巣癌における DNA コピー数および遺伝子発現量変化に関する統合ゲノミクス解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会. 東京. 2009.9.23-26.

2. Yoshihara K, Tajima A, Adachi S, Komata D, Yamamoto T, Kodama S, Fujiwara H, Suzuki M, Onishi Y, Hatae M, Sueyoshi K, Fujiwara H, Kudo Y, Inoue I, Tanaka K: Gene expression profile identified novel subclasses in advanced-stage serous ovarian cancers and revealed *ZEB2* expression as the prognostic marker. AACR 100th Annual Meeting 2009, Denver, USA. April 18-22, 2009.

3. 吉原 弘祐、山口 雅幸、安達 聡介、田中憲一、子宮内胎児発育遅延の病態解明を目的とした胎盤血管での発現遺伝子群の解析. 2009 年 4 月 5 日日本産科婦人科学会(京都市)

4. . Kosuke Yoshihara, Atsushi Tajima, Mitsuki Suzuki, Yoshitaka Onishi, Masayuki Hatae, Kazunobu Sueyoshi, Kenichi Tanaka. Gene expression profiling of advanced-stage serous

ovarian cancers revealed *ZEB2* expression as the prognostic marker. 2009 年 10 月 2 日 日本癌学会 第 68 回学術集会

5. Allelic alterations in epithelial ovarian carcinomas uncovered by Affymetrix SNP Array 5.0 ASHG 58th Annual Meeting (Nov 13, 2008) 発表

6. K Yoshihara¹, A Tajima², I Inoue², S Kodama, H Fujiwara, M Suzuki, and K Tanaka¹. Gene expression profile of ovarian serous adenocarcinomas: Identification of two subclasses of advanced stage associated with different prognoses 2008 年 4 月 15 日 AACR 99th annual meeting (San Diego)

7. K Yoshihara, M Sekine, A Tajima, I Inoue and K Tanaka. Two subclasses of advanced serous ovarian adenocarcinoma with different gene expression profilings by hierarchical clustering and non-negative matrix factorization. 2007 年 4 月 17 日 AACR 98th annual meeting (Los Angeles)

H. 知的所有権の出願・取得状況
(予定を含む)

現在、予定を含めて特になし。

卵巣癌患者様用アンケート用紙

ID()

ご家族に関するアンケートのお願い

ご家族の中に乳癌、卵巣癌、前立腺癌の患者様がいらっしゃるかどうかをお尋ねするアンケートです。胃癌、肺癌など他の癌の患者様についてはお尋ねしておりません。

質問1. あなた様についてお教え下さい。

- ・現在の年齢はおいくつですか？ ()才
- ・卵巣癌の治療はいつされましたか？()年()月
それは何才の時ですか。()才発症
- ・乳癌にもかかったことがありますか？ なし・あり
ある場合は、何才の時ですか。()才発症

質問2. ご家族についてお教え下さい。

- ・ご兄弟・姉妹の人数をお教え下さい
兄()人、弟()人、姉()人、妹()人
- ・お子様がいらっしゃいましたら、人数、性別をお教え下さい
()人、性別(, , , ,)

質問3. ご家族に乳癌、卵巣癌、前立腺癌になられた方はいらっしゃいますか？

ご家族とは「両親、兄弟・姉妹、子供、祖母・祖父、おじ・おば、めい・おい、いとこ」を指します。

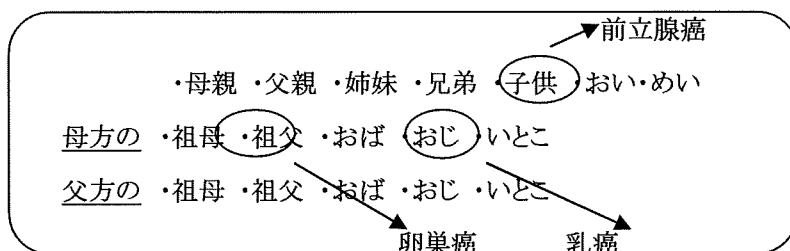
- いない → アンケート終了です。ありがとうございました。
- いる → 質問4へお進み下さい。

質問4. 乳癌、卵巣癌、前立腺癌になられた方の、あなたとのご関係は？

※ 下記のように該当する方に○をつけ、乳癌か卵巣癌か前立腺癌かを記入してください

※ 複数いらっしゃる場合は、その人数だけ○をつけてください

記入例



・母親・父親・姉妹・兄弟・子供・おい・めい

母方の・祖母・祖父・おば・おじ・いとこ

父方の・祖母・祖父・おば・おじ・いとこ

質問 5. 質問4で、母親または母方のご家族に○をつけた方は以下の質問にお答えください。

母親のご兄弟・姉妹(あなたのおじ・おば)の人数を教えてください。

おじ()人、おば()人

母親のご兄弟・姉妹の子供(あなたのおじ・おば)の人数・性別を教えてください。

いとこ:男性()人、女性()人

母方のいとこの方が乳癌、卵巣癌、前立腺癌であった場合、その方はあなたのおじ・おばどちらの子供ですか？

・おじの子供 ・おばの子供

また、その母方のいとこの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください

兄弟()人、姉妹()人

質問6. 質問4で、父親または父方のご家族に○をつけた方は以下の質問にお答えください。

父親のご兄弟・姉妹(あなたのおじ・おば)の人数を教えてください。

おじ()人、おば()人

父親のご兄弟・姉妹の子供(あなたのいとこ)の人数・性別を教えてください。

いとこ:男性()人、女性()人

父方のいとこの方が乳癌、卵巣癌、前立腺癌であった場合、その方はあなたのおじ・おばどちらの子供ですか？

・おじの子供 ・おばの子供

また、その父方のいとこの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください

兄弟()人、姉妹()人

質問7. 質問4でおい、めいに○をつけた方は以下の質問にお答えください。

そのおい、めいの方は、あなたのご兄弟の子ですかご姉妹の子ですか？

・兄弟の子 ・姉妹の子

そのおい、めいの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください。

兄弟()人、姉妹()人

質問8. まれに男性も乳癌にかかるといわれていますが、ご家族の男性で

乳癌にかかった方はいらっしゃいますか？

・いる ・いない

→「いる」に○をつけた方、その男性とあなた様のご関係は？(○をおつけ下さい)

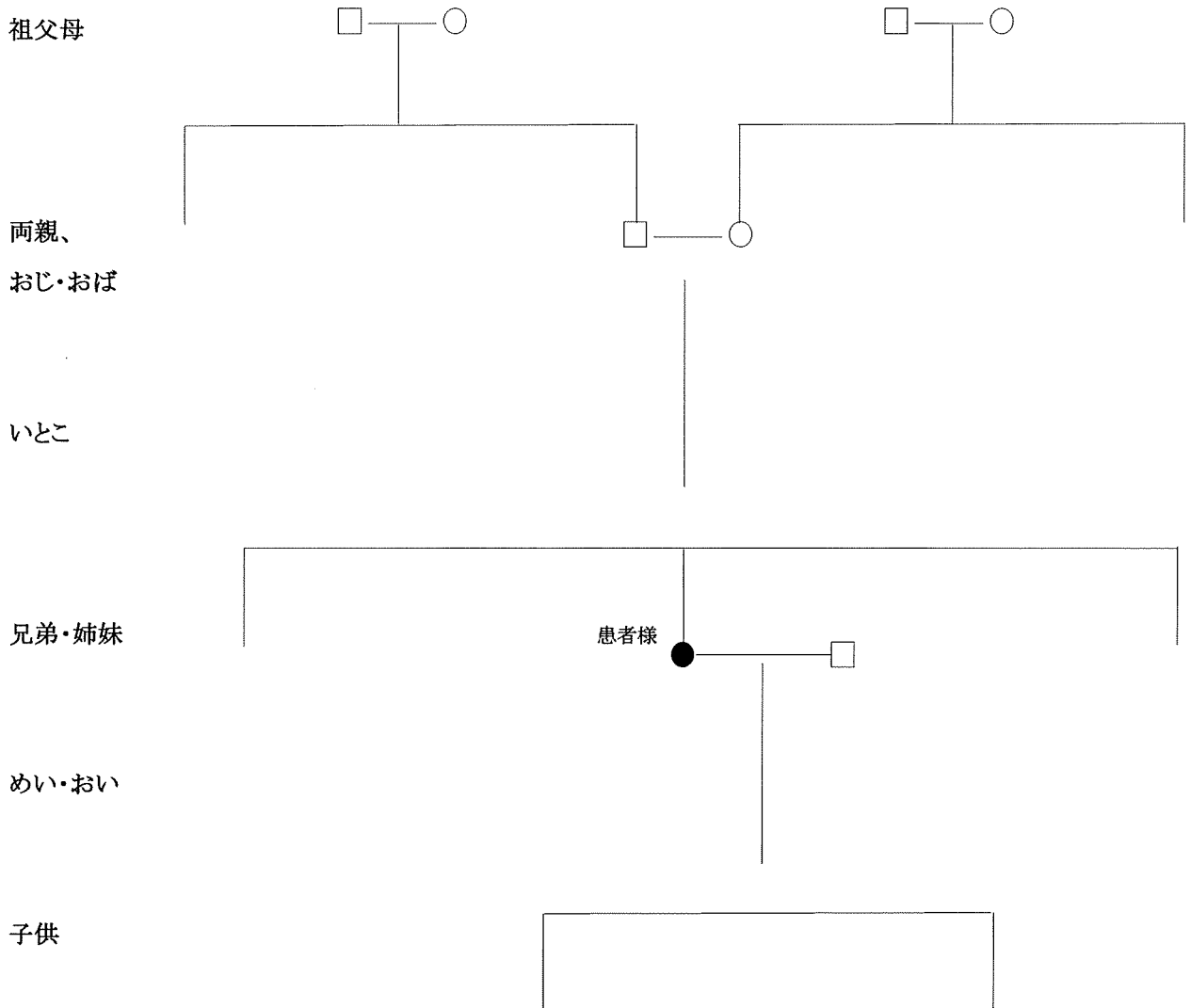
・父親 ・兄弟 ・祖父(母方・父方) ・おじ(母方・父方) ・おい(母方・父方) ・いとこ(母方・父方)

以上で質問は終わりです。

ご協力まことにありがとうございました。

医師記入用

<患者さまのご家系>



1. 過去、5年間の卵巣がんの患者様についてお願い申し上げます。
(胚細胞性腫瘍、明らかな転移性腫瘍は除きます。)
2. ご多忙中申し訳ありませんが、右の家系図に記入していただき、家族関係がわかるようにお願い致します。
3. ご家族とは患者様の「両親、兄弟・姉妹、子供、祖母・祖父、おじ・おば、めい・おい、いとこ」まで含みます。

健常人用アンケート用紙

医歯学総合病院職員用

ご家族に関するアンケートのお願い

ご家族の中に乳がん、卵巣がんの患者様がいらっしゃるかどうかをお尋ねするアンケートです。
(胃がん、肺がんなど他のがんについてはお尋ねしていません。)

あなたの現在のお歳はおいくつですか。 ()歳 (男性 女性)

40歳以上の女性の方

- ①卵巣がん・乳がんの既往ありますか。
ある 発症年齢は ()歳
ない
- ②お母さまは何歳ですか。 ()歳 健康・死亡
卵巣がん・乳がんの既往はありますか。
ない
ある 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症したときの年齢は ()歳
- ③ご姉妹は何人いらっしゃいますか。
()人
卵巣がん・乳がんの既往のある方はいらっしゃいますか。
いない
いる 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症年齢は ()歳
(複数いらっしゃる場合は下の空白部にお書き込み下さい。)

40歳未満の女性および男性の方

- ①お母さまは何歳ですか。 ()歳 健康・死亡
卵巣がん・乳がんの既往ありますか。
ある 発症年齢は ()歳
ない
- ②母方のおばあさまは何歳ですか。 ()歳 健康・死亡
卵巣がん・乳がんの既往はありますか。
ない
ある 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症したときの年齢は ()歳
- ③お母さまのご姉妹(母方のおばさん)は何人いらっしゃいますか。
()人
卵巣がん・乳がんの既往のある方はいらっしゃいますか。
いない
いる 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症年齢は ()歳
(複数いらっしゃる場合は下の空白部にお書き込み下さい。)

ご協力ありがとうございました。

乳がん患者様用アンケート用紙

ご家族に関するアンケート調査

■ ご質問1. あなた様について

(日) いまの年齢をお教え下さい。 ()才

(月) 乳がんを発症されたのはおいくつの時ですか? ()才

(火) 卵巣がんにもかかったことがありますか? (○をおつけ下さい)

・ある ・ない

ある場合発症されたのはおいくつの時ですか? ()才

(水) あなた様の兄弟・姉妹の人数を教えてください。

兄()人、弟()人、姉()人、妹()人

(木) お子様がいらっしゃいましたら、人数と性別をお教えください。

()人、性別(, , ,)

■ ご質問2. ご家族について(○をおつけ下さい)

※ ご家族とは、両親、兄弟・姉妹、子供、祖父母、おじ・おば、おい・めい、いとこをさします。

(日) あなたのご家族の中で乳がんにかかった方はいらっしゃいますか?

・いる ・いない

(月) あなたのご家族の中で卵巣がんにかかった方はいらっしゃいますか?

・いる ・いない

■ ご家族の中に乳がん、卵巣がんにかかった方がいらっしゃらない方は、これでアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。

■ 質問2で「いる」に○をつけた方は、質問3へお進みください。



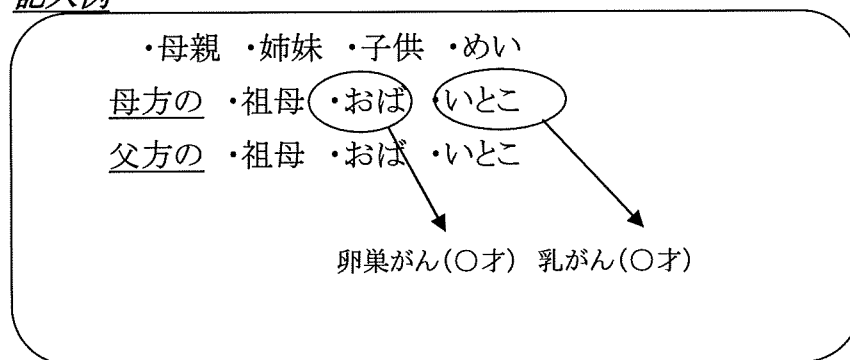
ご質問3. 乳がん、卵巣がんになられた方の、あなたとのご関係は？

※ 下記のように該当する方に○をつけ、乳がんか卵巣がんかを記入してください。

※ 複数いらっしゃる場合は、その人数だけ○をつけてください。

※ また乳がん、卵巣がんになられた時の年齢も書いてください。

記入例



・母親 ・姉妹 ・子供 ・めい

母方の ・祖母 ・おば ・いとこ

父方の ・祖母 ・おば ・いとこ

■ ご質問4. 質問3で、母親または母方のご家族に○をつけた方は以下の質問にお答えください。

母親のご兄弟・姉妹(あなたのおじ・おば)の人数を教えてください。

おじ()人、おば()人

母親のご兄弟・姉妹の子供(あなたのおいとこ)の人数・性別を教えてください。

いとこ: 男性()人、女性()人

母方のいとこの方が乳がんまたは卵巣がんであった場合、その方はあなたのおじ・おばどちらの子供ですか？

・おじの子供 ・おばの子供

また、その母方のいとこの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください。

兄弟()人、姉妹()人

- ご質問 5. 質問 3 で、父方のご家族に○をつけた方は以下の質問にお答えください。

父親のご兄弟・姉妹(あなたのおじ・おば)の人数を教えてください。

おじ()人、おば()人

父親のご兄弟・姉妹の子供(あなたのいとこ)の人数・性別を教えてください。

いとこ:男性()人、女性()人

父方のいとこの方が乳がんまたは卵巣がんであった場合、その方はあなたのおじ・おばどちらの子供ですか？

・おじの子供 ・おばの子供

また、その父方のいとこの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください。

兄弟()人、姉妹()人

- ご質問 6. 質問 3 でめいに○をつけた方は以下の質問にお答えください。

そのめいの方は、あなたのご兄弟の子ですかご姉妹の子ですか？

・兄弟の子 ・姉妹の子

そのめいの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください。

兄弟()人、姉妹()人

- ご質問 7. まれに男性も乳がんにかかるといわれていますが、ご家族の男性で

乳がんにかかった方はいらっしゃいますか？

・いる ・いない

→「いる」に○をつけた方、その男性とあなた様のご関係は？(○をおつけ下さい)

・ 父親 ・ 兄弟 ・ 祖父(母方・父方) ・ おじ(母方・父方) ・ おい(母方・父方) ・ いとこ(母方・父方)

以上で質問は終わりです。

ご協力まことにありがとうございました。

表1 乳癌家族歴を有する患者（乳癌患者）の頻度

第一度近親者：	8.2% (109/1328)
第二度近親者：	11.4% (152/1328)
第二度近親者までに乳癌家族歴を有する患者の頻度：	19.7% (261/1328)
対照群（非乳癌患者）：	4.6% (25/548)

※ 乳癌患者および一般集団における乳癌家族歴に関する報告
米国における大規模study (Egan et.al. Lancet 1996)

乳癌患者の第一度近親者における乳癌家族歴の頻度：
17.9% (1186/6611)

一般集団における第一度近親者家族歴の頻度：
11.3% (1017/9026)

日本人一般集団における第一度近親者家族歴の頻度 (Hirose et. al.)
4.3% (630/15331)

表2 Prevalence of Patients with a $\geq 10\%$ Risk of a *BRCA1* and *BRCA2* Mutation

Personal history	Prevalence (%)
Breast cancer	44/626 (7.0)
Ovarian cancer	25/289 (8.7)
Total	69/915 (7.5)
No cancer	1/548 (0.2)

腫瘍組織における片親性ダイソミーの同定(表3)

1. 同一人における正常と腫瘍の比較 :T&N paired analysis
2. Affymetrix GeneChip SNP array 5.0
3. Software: Partek Genomic Suite v6.4
4. アルゴリズム: Hidden Markov Model
(genomic marker >3、Copy Number Variation > 1kb Nature Rev Genet 2006)

BRCA1 mutation
8 samples (8 families)

【1家系に対し1サンプル】

VS

Sporadic ov. ca.
28 samples

BRCA1 ovarian cancer-related UPD (表4)

Cytoband	Start (Mb)	Length (Kb)	BRCA1	Sporadic	Overlapping genes
6q12	65.8	1482.0	3/8 (37.5%)	0/28 (0%)	<i>EGFL11</i>
8p23.3	0.2	20.5	3/8 (37.5%)	0/28 (0%)	-
16p12.2	22.5	848.8	3/8 (37.5%)	0/28 (0%)	<i>HS3ST2,</i> <i>USP31,</i> <i>SCNN1G,</i> <i>SCNN1B,</i> <i>COG7</i>

Sporadic ovarian cancer-related UPD(表5)

Cytoband	Start (Mb)	Length (Kb)	<i>BRCA1</i>	Sporadic	Overlapping genes
4q13.2	69.2	193.0	0/8 (0%)	9/28 (32.1%)	<i>UGT2B15</i>
4q13.3	72.8	67.8	0/8 (0%)	11/28 (39.3%)	<i>GC</i>
10q26.3	131.9	104.4	0/8 (0%)	9/28 (32.1%)	-
11p14.3	25.6	395.6	0/8 (0%)	7/28 (25.0%)	<i>TMEM16C</i>
13q13.3	36.8	280	0/8 (0%)	8/28 (28.6%)	<i>FREM2</i>
21q21.3	30.2	77.6	0/8 (0%)	9/28 (32.1%)	<i>GRIK1</i>

BRCA1 vs Sporadic (表6)

Cytoband	Start (Mb)	Length (Kb)	BRCA1 (n = 8)	Sporadic (n = 28)	P-value
8p22	15.1	6.3	5/8 (62.5%)	2/28 (7.1%)	0.0026
12q24.11	107.5	153.4	8/8 (100%)	11/28 (39.2%)	0.0033
6q14.2	84.1	62.5	5/8 (62.5%)	3/28 (10.7%)	0.0064
8p21	28.7	44.2	6/8 (75.0%)	6/28 (21.4%)	0.0090

表7 50%以上の症例で共通して認めるUPD領域

4例以上のBRCA1症例で共通して認められるUPD領域 3159 regions (19.8%)

14例以上のSporadic症例で共通して認められるUPD領域群 755 regions (3.8%)

QC report (表8)

Sample: BRCA1女性84人、Normal女性49人、Sporadic ov.ca.女性42人

Software: Affymetrix Genotyping Console 4.0

Reference: HapMap 22 samples (Japanese female, 不死化リンパ球由来DNA)

	IN	OUT
BRCA1	17	67
Normal	5	44
Sporadic	0	42

“Bounds: out” … MAPD>0.35

※MAPD>0.35以上のサンプルは、解析から除外することが推奨されている。
(同一ラボで取得されたサンプルの場合、MAPD>0.30で除外)

MAPD: the Median of the Absolute values of all Pairwise Differences between log2 ratios for a given chip

QC report (表9)

Sample: BRCA1女性84人、Normal女性49人、Sporadic ov.ca.女性42人

Software: Affymetrix Genotyping Console 4.0

Reference: HapMap 270 samples (male & female, 不死化リンパ球由来DNA)

	IN	OUT
BRCA1	45	39
Normal	22	27
Sporadic	0	42

“Bounds: out” … MAPD>0.35

※MAPD>0.35以上のサンプルは、解析から除外することが推奨されている。
(同一ラボで取得されたサンプルの場合、MAPD>0.30で除外)