

201324091A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援,

新たな治療開発に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成26(2014)年3月

# 研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総括研究報告	5
多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援, 新たな治療開発に関する研究	7
櫻井 晃洋	
参考資料	17
1. 研究班会議議事録	19
平成25年度第1回班会議議事録	19
平成25年度第2回班会議議事録	23
2. MENの疾患概要	29
3. 「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の概要	33
4. MEN重症度分類	43
5. 患者・家族の会および市民公開講座関連資料	53
第19回日本家族性腫瘍学会市民公開講座	55
多発性内分泌腫瘍症シンポジウム	59
III. 分担研究報告	61
1. MENの遺伝子解析に関する研究	63
内野 眞也	
2. 診療ネットワーク構築に関する研究	68
今井 常夫	
3. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブックの作成・公開と重症度分類	71
岡本 高宏	
4. MENの遺伝カウンセリングで求められる対応についての研究	73
小杉 眞司	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	87

# 研究班構成員名簿

平成25年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究

研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学	教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学医学部 乳腺内分泌外科	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	執印 太郎	高知大学医学部 泌尿器科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	福島 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
研究協力者	佐藤 智佳	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	鳥嶋 雅子	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	堀内喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科	准講師
	村上 裕美	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	山崎 雅則	信州大学医学部 創薬科学	准教授
	伊東 幸子	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	会長
	殿林 正行	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	副会長

厚生労働科学研究費補助金

平成25年度 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

## 研究要旨

### ①臨床データベースの解析，維持，更新

- これまでに収集した症例データを解析し，順次更新作業を進めた。
  - 海外においてもデータベースは多数構築されているが，アジア人患者を対象としたデータベースは本研究班のものが現在でも唯一のものである。
- 登録データの解析により日本人患者の臨床的特徴を明らかにした。
  - これらの成果は研究期間中に数編の英語論文として報告した。

### ②診療指針の作成・公開・改訂

- 上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成し，公開した。さらに治療や遺伝医療，サーベイランスにも言及した診療ガイドブックを刊行した。

### ③診療ネットワークの充実と可視化

- 全国を網羅する診療ネットワークの基盤構築を進めた。
  - 本症の内科・外科診療に精通した医師が複数おり，遺伝医療対応も可能である医療機関を中心に，それぞれの地区での診療連携体制を構築するための取組みを行った。

### ④遺伝学的検査と機能解析の実施

- 日本人患者の遺伝子変異データベースを構築した。
  - すでに遺伝学的検査を実施済みの患者の遺伝情報を収集するとともに，新たな登録患者や検査未実施の患者に対する遺伝学的検査を積極的に推進した。

### ⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

- 患者から提供された試料から細胞株を樹立し，これを医薬基盤研究所に提供した。
  - 現在医薬基盤研究所のホームページで「分譲試料一覧」の中で公開されて，多くの研究者が利用可能となっている。

### ⑥患者・家族支援，社会への発信

- 患者・家族会との密な連携や支援を継続し，市民公開講座や患者・家族を対象とした勉強会を開催した。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学	教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学医学部 乳腺内分泌外科	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	執印 太郎	高知大学医学部 泌尿器科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	福嶋 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授

## A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍や機能異常が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、病型からMEN1とMEN2に分類される。本症の原因遺伝子は明らかにされているが、変異によって特定の臓器にのみ病変が発生する理由や一部の病変が悪性化する機序についてはいまだ不明な点が多い。現在のところ本症の腫瘍発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにとどまる。しかし罹患臓器が多岐にわたるため、患者は度重なる手術が必要となり、負担が大きい。稀少疾患であるため国内の診療実態が明らかでなく、かつ診療の標準化もなされていないことに加え、特徴的な病変がないため多くの患者は正しい診断を受けていないと推測される。また本症は遺伝性疾患であり、患者本人だけでなく血縁者全体の問題として、さまざまな悩みも抱える。何よりも複数の病変を有する遺伝性疾患患者に対する全人的診療の視点がいまだ不十分である。

本研究の目的はMENについて、1) 実態把握ならびに診断・治療の標準化を実現し、2) 患者・家族が不安なく病気と向き合い生活できる医療体制と支援環境を整え、3) 根治療法のない本症の克服に向けた研究の基盤を整備する、ことにある。

具体的には、1) を実現するために、診療実態の把握とデータの蓄積、データから得られるエビデンスに基づいた診療指針の作成を行うこと、2) を実現するために、全国数か所に本症の包括的な診療が可能な拠点病院を置き、さらに都道府県程度の範囲に個別の病変に対して対応可能な準拠点病院を置くネットワーク体制を整備し、これを公開して医療者、患者の利便をはかるとともに、病態の複雑な本症患者の紹介が円滑かつ情報の遺漏なく行えるよう、紹介フォーマットを作成する。また、こうした医療ネットワークの有用性について継続的に評価を行い、改善

をはかること、さらには患者・家族に対する支援と情報提供の体制を構築すること、3) を実現するために、患者の生体試料を収集する体制を構築し、細胞株樹立や組織バンクの構築をはじめとした、本症の新たな治療法開発のために必要な研究基盤を整える、ことを目的とする。

## B. 研究方法

上記研究目的に記載した個々の目標をいくつかのカテゴリーにまとめ、以下に具体的な研究方法を述べる。

### ①臨床データベースの解析、維持、更新

日本人患者の臨床的特徴と、わが国における診療実態を明らかにするため、先行研究から継続して全国の専門医に、学会や研究班ホームページ (<http://men-net.org>) を通じて症例登録を依頼した。メール、ホームページ等を通じて症例についての連絡があった場合、詳細な臨床情報を記入する登録フォーマットを送付し、個人識別符号によって匿名化されたデータの返送を依頼した。

返送されたデータは信州大学に設置した独立のコンピュータに整理・保管し、このデータを櫻井、今井、内野、岡本、小杉、鈴木が項目を分担して解析を行った。

### ②診療指針の作成・公開・改訂

平成24年度には本症の診断指針を作成し、公開したが、さらに本症の遺伝医療や治療、サーベイランスについての標準的な指標を提示する目的で、診療ガイドブックを刊行することとし、研究分担者が中心となって執筆した。

### ③診療ネットワークの充実と可視化

本症は病変が多臓器におよび、関与する専門医も多分野にわたるので、全国の専門医に本症患者の受け入れ可否を調査し、集約的な診療が可能となる「ハブ&スポーク型」ネットワークを構築することとした。全国をいくつかのブロックに分け、それぞれの地域で本症診療の中心となる拠点病院



についてはすでに確保できている。より充実した体制整備を実現するために専門領域について患者を受け入れる準拠点病院については、個別病変の内科診療、外科診療、遺伝医療の受け入れの可否について追加調査を行った。

#### ④遺伝学的検査と機能解析の実施

日本人患者の遺伝子変異データベースを構築・維持するため、新規登録患者や血縁者に対する遺伝学的検査を引き続き推進した。該当者があった場合、規定のルールに基づいて試料に匿名番号が付与され、その上で研究分担者の内野が解析を行った。直接シーケンス法によって *MEN1* 遺伝子に変異が同定されない場合は、MLPA法による検索、さらに *CDKN1B*、*CDKN2C* 遺伝子の解析も行った。

#### ⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

独立行政法人医薬基盤研究所との連携により、患者の生体試料収集を進めた。研究班員および研究班の呼びかけに応じて提供された試料を医薬基盤研究所で保管し、広く研究者に提供する体制を整えた。

#### ⑥患者・家族支援、社会への発信

先行研究班から継続して患者・家族会と密な連携や支援を行っており、共通のホームページ運営や患者手帳作成を達成してきた。また市民向けシンポジウムの開催などを支援し、また年1回患者会との共催で、患者・家族のための勉強会を開催した。

#### 倫理面への配慮

本研究では患者の臨床情報が医療機関の枠組みをこえて収集されるため、個人情報の保護が重要な課題となる。研究の内容については、信州大学医倫理審査委員会に対して以下の倫理審査申請を行い、すべて承認を得ている。

#### C. 研究結果

上記研究目的に記載した個々の目標につ

いて、以下の成果を得た。

#### ①臨床データベースの解析、維持、更新

• *MEN1* 582例、*MEN2* 516例の詳細な臨床情報を収集し、登録した。

▶ この症例数は、*MEN1*はフランス・ベルギー両国の研究者によるデータベースに次いで世界第2位、*MEN2*は世界最大の規模であり、登録される内容も詳細であることから、本症の臨床像を把握するための貴重な資料となっている。また、海外のデータベースは多数構築されているが、アジア人患者を対象としたデータベースは本研究班のものが唯一であり、臨床像の人種差に関する比較検討、診療実態や治療成績の比較を行う上でも不可欠な資料といえる。また、本データベースの構築と運営方法については、海外の研究者も関心を示している。

▶ 登録データの解析により日本人患者の臨床的特徴を明らかにし、英語論文として報告した。

#### ②診療指針の作成・公開・改訂

• 上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」を刊行した。

#### ③診療ネットワークの充実と可視化

• 全国を網羅する診療ネットワークの基盤構築を進めた。

▶ 本症の診療基盤となる医療機関として、札幌医科大学（北海道地区、平成25年度以降稼働予定）、福島県立医科大学（東北地区）、東京女子医科大学（関東地区）、信州大学（北信越地区）、名古屋大学（中部東海地区）、京都大学（近畿地区）、高知大学（中四国地区）、野口病院（九州地区）を選定した。これらの医療機関には本症の内科・外科診療に精通した医師が複数おり、遺伝医療対応も可能である。今後は、都道府県単位で本症患者を受け入れ可能な準基幹病院をリストアップし、全国どこに居住しても標準的な本症の診療が受けられる体制を完成させる必要がある。

#### ④遺伝学的検査と機能解析の実施

- 日本人患者の遺伝子変異データベースを構築した。

➤ すでに遺伝学的検査を実施済みの患者の遺伝情報を収集するとともに、新たな登録患者や検査未実施の患者に対する遺伝学的検査を積極的に推進し、データベース登録患者における遺伝学的検査実施率は約80%に達した。これまでに*MEN1*遺伝子で約80種類、*MEN2*の*RET*遺伝子で20種類の変異を同定し、特に*MEN1*では過去に報告されていない病的変異も累計で9種類同定した。*MEN1*における病的意義の不明なミスセンス変異に対しては、独自のタンパク安定性解析によりその病原性を明らかにし、論文報告を行った。

#### ⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

- 患者から提供された試料から細胞株を樹立した。

➤ 信州大学において患者から提供された末梢血より細胞株を樹立した。これを医薬基盤研究所に提供することとし、平成25年度には約20症例のリンパ球細胞株を広く研究者に提供できるよう公開した。本研究班のデータベースに登録された遺伝子型と詳細な臨床情報が付随した生体試料を用いた基礎研究は、本症の病態解明、創薬の研究に非常に有用な研究資源といえる。

#### ⑥患者・家族支援、社会への発信

- 患者・家族会との密な連携や支援を継続した。

➤ 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会（2013年7月、別府市）の市民公開シンポジウムにおいて、本症および本研究班の活動について紹介した。

➤ 患者・家族や一般市民を対象とした「多発性内分泌腫瘍症シンポジウム」を開催し、本症および本研究班の活動について紹介した（2013年9月、東京）。

➤ 患者・家族会の年次総会に参加し、本症の診断治療における最近の動向を紹介し

た。

➤ 本症を紹介するリーフレット（A4両面、三つ折）を作成し、医療機関等に配布した。

#### D. 考察

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器に腫瘍や過形成を生じる常染色体優性遺伝性疾患であり、患者の子は50%の確率で変異遺伝子を受け継ぎ、浸透率はほぼ100%である。発症病変の組合せによりMEN1とMEN2に分類されているが、両者は特定の複数の内分泌腫瘍が家族性に発症するという共通点はあるものの、その臨床像も原因遺伝子も異なる別個の疾患である。MEN1とMEN2はそれぞれ3-4万人にひとり程度の罹病率と推定されているが、実際に診断が確定している患者はそれよりかなり少ないと思われる。その理由としては、内分泌疾患の多くが特徴的な臨床症状を呈さず、症候の治療のみに終始してその背景にある内分泌疾患の診断治療に至らない症例が少なくないこと、MENは多臓器にまたがる複数の病変の確認をもって臨床的に診断が可能となることから、初発病変の診断の際に適切な全身検索がなされないと本症の診断に至らないこと、また家族歴聴取が十分に行われないうえに家系内に罹患者がいてもその情報が患者の早期発見に生かされないこと、などが考えられる。

MENは1990年代に原因遺伝子が明らかにされて以降、その診断法や治療対応が大きく変化してきた。本症の診断と治療に関するガイドラインは2001年に欧米の研究グループによって発表されたのが最初であるが、その根拠になったデータのほとんどは単一施設での経験などに基づくものであった。遺伝医療に関する記載についても、明確なエビデンスに基づいてはいなかった。MENに限らず、稀少疾患の診療の質を高めるためには、多施設の経験を一か所に集積して解析し、その情報を共有することが必要である。このため、その後、特にヨーロッパを中心に患者登録システムの構築と充実が進められ、データベースの解析によって多くの知見が報告されるよ

うになり、わが国においても本研究班によって日本人患者の臨床像に関する信頼できるデータベース構築の取り組みがなされた。

本研究班ではさまざまな活動を行っているが、その基本にある理念は「ネットワーク」である。稀少疾患の情報を適切に収集・解析し、そこから信頼できるエビデンスを導きだし、すべての医療者が参照できるような標準的医療の形を提示できること、すべての患者が等しく質の高い医療を受けられるようにすること、これらの実現のためには多くの医療者、多くの医療機関が協同するネットワークが不可欠である。

ネットワークには「情報」のネットワーク、「診療」のネットワーク、「研究」のネットワーク、「人材」のネットワークが想定される。本研究班では、「情報」のネットワークとして、患者データバンクの構築と解析や遺伝学的検査の実施、診療指針の作成を進めてきた。「診療」のネットワークとしては、診療実態調査とともに、地区ごとの診療のハブ&スポーク化を進めている。これはまだ未完成であり、今後完成させる必要がある。「研究」のネットワークとしては、本症の発症機序を明らかにし、有効な治療法、病因に即した有効な治療薬の開発のための基礎研究の推進を目的として、患者から提供された末梢血より細胞株を樹立し、多くの研究者が利用できるようにした。「人材」のネットワークとしては、特に患者・家族のネットワーク化支援をここで強調しておきたい。本研究班では患者調査のほか、患者会の活動の支援、さらに一般市民も対象とした勉強会などを開催し、本症の認知度を高めるよう努めてきた。

本研究班の活動終了後もこうした活動は継続していく必要があり、基礎研究の推進と両輪のごとく進めていくことによって、将来の本症患者に対するよりよい医療の提供が可能となる。

#### E. 結論

本研究班では日本内分泌学会をはじめ

とした関連学会の支援を受け、世界最大級のMEN臨床データベース構築、遺伝子解析の推進を順調に遂行できた。稀少疾患といえども科学的根拠に基づいた診療指針を提示することが重要であり、こうした成果を診断指針や診療ガイドブックに反映させることができた。また本症の啓発を目的としたシンポジウムの開催や患者・家族会との連携など、いずれも順調に推進することができた。今後は患者の経過を長期的に追跡し、長期予後を明らかにしていくとともに、本症の克服に向けた基礎研究に対する支援体制の維持が重要である。

#### F. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A; MEN Consortium of Japan. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol.* 168: 683–687, 2013.
2. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A: Thymic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78: 248–254, 2011.
3. Takeda A, Sakurai A, Imoto S, Nakamura H: Parasitic leiomyomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Obstet Gynaecol Res*, 58: 560–563, 2013.
4. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, Imamura M: Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine

- neoplasia type 1. Surg Today, 43: 229-236, 2013.
5. 櫻井晃洋: MEN1診療のネットワーク構築. 家族性腫瘍 14: 2-6, 2014.
  6. 伊藤亜希子, 内野眞也, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎: MEN診療体制の現状と課題. 家族性腫瘍 14: 7-11, 2014.
  7. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症(MEN). 日本内科学会雑誌 103: 932-939, 2014.
  8. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型にともなう消化器神経内分泌腫瘍. 臨牀消化器内科 28: 81-86, 2013.
  9. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムが牽引する“ALL JAPAN”ネットワーク. 日本遺伝カウンセリング学会誌 34:45-47, 2013.
  10. 櫻井晃洋: 「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」発刊にいたるまで. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 92-95, 2013.
  11. 岡本高宏: 診断アルゴリズム. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 96-97, 2013.
  12. 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症1型 疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 98-101, 2013.
  13. 鈴木眞一: 多発性内分泌腫瘍症1型 治療, サーベイランス. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 102-105, 2013.
  14. 内野眞也: 多発性内分泌腫瘍症2型 疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 106-110, 2013.
  15. 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症2型 治療, サーベイランス. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 110-113, 2013.
  16. 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌疾患の診療体制—遺伝性腫瘍症候群を例に. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37: 460-466, 2013.
  17. 内野眞也: 小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期. 最新医学 68: 1867-1873, 2013.
  18. 名取恵子, 坂口智一, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂本明子, 堀内喜代美, 岡本高宏: 予防的甲状腺全摘術を行った多発性内分泌腫瘍症(MEN)2Aの1例. 日本甲状腺学会雑誌 4: 60-61, 2013.
  19. 鳥嶋雅子, 小杉眞司: 家族性膵癌の遺伝カウンセリング. 胆と膵 34: 565-568, 2013.
  20. 和田敬仁, 小杉眞司: 遺伝子診断の指針. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37: 474-478, 2013.
- 2) 学会発表
1. 竹内孝子, 鎌崎穂高, 木澤敏毅, 津川毅, 要藤裕孝, 堤裕幸, 長屋朋典, 近藤敦, 荻野次郎, 長谷川匡, 櫻井晃洋, 阿南佐和: HRPT2遺伝子変異を認めた原発性副甲状腺機能亢進症の一男児例. 第34回北海道小児内分泌研究会 札幌, 2013年
  2. 福島俊彦, 中野恵一, 大河内千代, 竹之下誠一, 鈴木眞一: 当科における遺伝性甲状腺髄様癌の検討. 第85回日本内分泌学会学術集会 仙台, 2013年
  3. 内野眞也: わが国におけるMEN診療MEN2の発症前診断と甲状腺全摘の時期. 第85回日本内分泌学会学術集会 仙台, 2013年
  4. 河村理恵, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉眞司, 玉置知子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 涌井敬子, 加藤光広, 小泉二郎, 加賀俊裕, 福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 川崎, 2013年
  5. 古庄知己, 鳴海洋子, 関島良樹, 櫻井晃洋, 丸山孝子, 佐藤瞳, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 河村理恵, 涌井敬子, 福嶋義光: 遺伝

- 性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築:信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 川崎, 2013年
6. 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響. 第20回日本遺伝子診療学会大会 浜松, 2013年
  7. 山崎六志, 佐藤吉泰, 野村威雄, 佐藤文憲, 内野眞也, 三股浩: MEN 2Bに合併した甲状腺髄様癌副腎転移およびparagangliomaの1例. 第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形, 2013年
  8. 今井常夫: わが国におけるMEN診療MEN2の褐色細胞腫 コドン634変異における高い浸透率について. 第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形, 2013年
  9. 内野眞也, 木原実, 岡本高宏, 宇留野隆, 宮部理香, 今井常夫: MENコンソーシアムデータに基づく日本におけるMEN2の現状. 第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形, 2013年
  10. 大石一行, 内野眞也, 小田瞳, 渡邊紳, 高橋広, 野口志郎: 遺伝性髄様癌 (MEN2A)に乳頭癌を合併した8例の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  11. 小田瞳, 内野眞也, 渡邊紳, 高橋広, 野口志郎: 縦隔副甲状腺腺腫が遺残したMEN1型の2症例. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  12. 脇屋滋子, 内野眞也, 渡邊陽子, 伊藤亜希子, 首藤茂, 野口志郎: MEN1遺伝子診断の先進医療承認. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  13. 西岡加奈, 古長嘉美, 島崎晴美, 菅田瑠美, 河野沙織, 樋口まる美, 首藤茂, 内野眞也: 家族性疾患看護チームの活動報告. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  14. 木村渚, 工藤義美, 森田直美, 吉村歩, 植村佐弥香, 渡辺弘子, 首藤茂, 内野眞也: 家族性腫瘍患者との関わりを通してRET遺伝学検査を受けた患者の思い. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  15. 工藤義美, 木村渚, 森田直美, 吉村歩, 植村佐弥香, 渡辺弘子, 首藤茂, 内野眞也: 家族性腫瘍患者の受診行動について. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  16. 河野沙織, 古長嘉美, 島崎晴美, 菅田瑠美, 西岡加奈, 樋口まる美, 首藤茂, 内野眞也: 看護師の家族歴聴取の運用・看護師の立場から家族性疾患を拾い上げるための現状と問題点. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  17. 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  18. 鳥嶋雅子, 佐藤智佳, 浦尾充子, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍(MEN1, 2) MENと診断された方やご家族が医療(者)や遺伝カウンセリングに望むこと インタビュー調査を通して. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  19. 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
  20. 片井みゆき, 西井裕, 山内恵史, 中田伸司, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)に伴うPNET, 肝・リンパ節転移に対するエベロリムス著効例. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年

21. 堀内喜代美, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂口智一, 名取恵子, 坂本明子, 岡本高宏:当科におけるMEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績手術術式とその予後. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
22. 武内大, 都島由希子, 中西賢一, 林裕倫, 菊森豊根, 今井常夫:多発性内分泌腫瘍症1型における原発性副甲状腺機能亢進症の手術術式と成績の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
23. 菊森豊根, 都島由希子, 武内大, 中西賢一, 林裕倫, 今井常夫:多発性内分泌腫瘍症2型における甲状腺髄様癌に対するリンパ節郭清範囲の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
24. 片井みゆき, 西井裕, 山内恵史, 中田伸司, 櫻井晃洋:PNET, 肝・リンパ節転移で発見された多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の長期生存例の報告. 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会 京都, 2013年
25. 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 塚田俊彦, 櫻井晃洋:多内分泌腺腫瘍症1型の診断におけるMEN1ミスセンス変異体の細胞内安定性評価の有用性. 第72回日本癌学会学術総会 横浜, 2013年
26. 中野恵一, 鈴木眞一, 村上祐子, 鈴木野聖子, 氏家大輔, 立花和之進, 福島俊彦, 竹之下誠一: MEN2Aによる両側褐色細胞腫, 甲状腺髄様癌に対する治療症例. 第51回日本癌治療学会学術集会 京都, 2013年
27. 福島俊彦, 中野恵一, 芦澤舞, 村上祐子, 竹之下誠一, 鈴木眞一: 遺伝性甲状腺髄様癌の検討. 第51回日本癌治療学会学術集会 京都, 2013年

G. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## 班会議議事録

平成 25 年度第 1 回班会議議事録

平成 25 年度第 2 回班会議議事録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 25 年度第 1 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 7 月 27 日（日）17:00-19:00

場所：別府ビーコンプラザ

議事

## 1. 今年度の研究費について

以下の事項につき研究班班長より説明があった。

### 1) 厚生労働科学研究費補助金

- ・交付は今年度が最終であり、交付額 585 万円（うち間接経費 135 万円）である。
- ・福嶋義光先生（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座）への配分 180 万円は、松本の研究班事務担当者の人件費に充てる予定である。
- ・執印太郎先生（高知大学泌尿器科学）も新たに研究者に加わった。

### 2) 国立がん研究センター 平成 25 年度がん研究開発費

- ・同センター塚田俊彦先生により申請された研究費が採択された。当研究班班長が共同研究者として加わっており、配分された研究費は患者からの試料収集とバイオバンク構築に充てる予定である。

## 2. MEN 関連腫瘍治療薬に関する臨床試験について

バンデタニブの治験に関して、エントリーは終了しており現在進行中であること、中間報告はまだなされていないことが確認された。

## 3. 患者支援について

2013 年 9 月 21 日(土) 東京 YWCA 会館（お茶ノ水）カフマンホールにて開催される多発性内分泌腫瘍症シンポジウムについて、7 月 29 日以降に関係者へのポスター発送、研究班メンバーの出欠確認を行う予定であることが確認された。

## 4. MEN に関する論文について

班長より MEN に関する最近の論文報告につき紹介があった。臨床に直結するものは



少ない印象である。MEN1に関しては、膵NETについては次世代シーケンサーで全ゲノムを検索してみると *MEN1* 遺伝子の体細胞変異が多いと報告されている。4 割位の膵NETに *MEN1* 体細胞変異があるという報告を考慮すると、*MEN1* 遺伝子の生殖細胞変異のデータを扱っている当研究班から発信する基礎的・臨床的情報は、多くの点で大きなメッセージとなり得る。MEN2については、バンデタニブや変異コドンと褐色細胞腫の浸透率に関する MEN コンソーシアムのデータ、母体血出生前診断、MEN2 の頻度に関する報告がなされている。

#### 5. 医療技術評価提案書の提出について

保険収載を目的として *MEN1* 遺伝学的検査および *RET* 遺伝学的検査に関する医療技術評価提案書が人類遺伝学会に提出され、8 月 26 日にヒアリングが行われる予定である（班長および他 1 名出席）ことが報告された。

#### 6. 患者データベースの改訂について

審議の詳細は以下のとおり。

- ・血液型、膵NETに関するWHO病理分類（2010年）、治療薬としてのmTOR阻害薬、耐糖能異常（糖尿病）の情報を追加項目とする。
- ・必須項目の無記入が避けられる方法はないかとの意見が出され、ファイルメーカーの機能を確認することとなった。
- ・新バージョンのフォーマットの作成およびデータの記載はファイルメーカーver 11を使用して行うことで合意した。
- ・新バージョンのフォーマット案を紙ベースでメンバーに送付の上本年8月末までにチェックコメントを求めることとした。これに先立ち、班長よりEメールにてフォーマットのチェックに関して周知することとなった。

#### 7. 論文執筆について

Human Gene Mutation Database より *MEN1* 遺伝子の新規変異に関する問い合わせと登録の依頼があったが、論文化を先行させることとした。現在、小杉先生に準備していただいている。

#### 8. 基礎研究に関する連携推進について

まず班長から以下のような説明があった。

- ・「治療の開発」を中心に据えた研究の推進が必要とされる。生体試料バンクをつくることを前回の班会議で確認したが、既に信州大学において過去に樹立した患者由来細胞株の医薬基盤研究所への寄託に関する審査が行われ承認済である。
- ・今後は、遺伝子型が判明している患者の組織サンプルを同研究所に送って作成された細胞株を生体試料としてストックするとともに、基礎研究グループに試料を提供することでMEN関連の共同研究を推進する。これに関して、まず札幌医科大学にて申請を行い、承認を受けて各施設で共同研究としての審査を依頼する予定である。
- ・① 何を送るか ② 搬送ルートをどうするか、が問題点であり、今後同研究所と話し合いを行って詰めていく予定である。

審議の詳細は以下のとおり。

- ・過去のサンプルに関しても倫理審査で承認が得られれば使用可能か、との質問がなされた。これに対して、最新のヒトゲノム研究の参照指針によると過去のサンプルに関しても連結可能匿名化で使用可能となっているが、なるべく患者本人からの新たに同意を取得する努力が必要であると、班長よりコメントがなされた。
- ・血球およびDNAだけでなく、凍結手術組織（可能であればパラフィン包埋標本も）を加えたバンキングを検討すること、そして既存の試料としてはレアな遺伝子変異を有するもののみでなく、臨床情報を有するものを幅広く収集することで合意した。また、収集の開始に合わせて、患者用パンフレットや説明文書、同意書を各メンバーに配布することを確認した。
- ・メンバーが試料提供のメリットを知ることが重要であるという指摘があり、今後の研究計画への理解を深める方法については班長を中心に検討することとなった。

## 9. 来年度以降の活動について

### 1) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

班長より上記に関する説明会で配布された資料に基づいて詳細な説明がなされた。今後は領域別臨床研究分野において研究を推進することが想定されるが、MEN研究をどこに位置づけるかについては検討が必要である。また、疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究における MEN 研究の位置づけについても同様に検討を要する。学会との連携を密にした研究も必要となることが考えられる。

### 2) MEN コンソーシアム

今後はコンソーシアムの運営を継続しながら研究を進めていくことが確認された。

## 10. その他

総まとめ班会議は、2014年1月11日 札幌にて開催される予定である。

(追記：後日、2014年1月12日 東京での開催に変更となった。)

文責 山崎雅則

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 25 年度第 2 回班会議 議事録

日時：平成 26 年 1 月 12 日（日）17:00-19:00

場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター 5 階 小会議室

出席者：

研究代表者：櫻井晃洋

研究分担者：今井常夫，内野眞也，岡本高宏，小杉眞司，鈴木眞一

研究協力者：堀内喜代美，山崎雅則

患者会代表：伊東幸子，土橋紀久子，永友恵美子

議事

### 1. 前回班会議審議内容の確認

添付資料の議事録を参照のこと。

### 2. 厚労科研事後評価について

平成 24 年度より継続している当研究事業も今年度で終了するため事後評価が必要であり、その報告書案が示された。1) 臨床データベースの維持・改良、長期的追跡 2) 診療指針の作成・公開 3) 重症度分類の作成・改訂 4) 診療ネットワークの充実と可視化 5) 遺伝学的検査と機能解析の実施 6) 生体試料のバンクと基礎研究の基盤整備 7) 患者支援と患者ネットワーク構築の支援が内容として盛り込まれた。また、①診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂 ②研究開発の基盤整備 ③研究成果の普及、活用に係る活動に関しての成果の一覧も併せて示された。

### 3. 重症度分類について

重症度分類 Ver. 1.1 を基に医師側、患者側より以下のような意見が提出された。

#### 【医師側】

##### 1) 個々の病変の評価および個人評価表の作成について

- ・原発性副甲状腺機能亢進症に関して、前半部（症状の観点からの評価）と後半部（術後副甲状腺機能低下症に関する評価）で統一性がなく分かりにくい。術後では生化学