

2014/10/2A

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業
(がん政策研究事業)

わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と
遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 新井 正美

平成27 (2015) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究	1
新井 正美	
II. 分担研究報告	
1. <i>BRCA1/2</i> 遺伝子検査の全国登録データベース構築に関する研究	5
新井 正美、中村 清吾、櫻井 晃洋	
2. <i>BRCA1/2</i> 変異陽性者におけるMRI検診の有用性に関する研究	7
戸崎 光宏、中村 清吾	
3. リスク低減卵巣卵管切除術の実態調査及び安全性・有効性に関する研究	8
青木 大輔、新井 正美	
4. <i>BRCA1/2</i> 遺伝学的検査で明らかな病的変異を認めない遺伝性乳癌卵巣症例における候補遺伝子の解析に関する研究	10
新井 正美、三木 義男	
5. 遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度の構築に関する研究	12
福嶋 義光、高田 史男、櫻井 晃洋	
III. 資料	13
1. 「 <i>BRCA</i> 遺伝子検査に関するデータベースの作成」(分担研究1)	
研究実施計画書、登録研究説明文書、同意書、同意撤回書	
2. 市民公開講座及び医療者向け研修会	
プログラム(抄録)等	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	14
V. 研究成果の刊行物・別刷	15

わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と
遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究

研究代表者 新井 正美 公益財団法人がん研究会有明病院 遺伝子診療部 部長

研究要旨：遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は、乳癌および卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性腫瘍症候群であり、一般集団の約1%がBRCA1/2遺伝子の病的変異を有するとも推測される頻度の高い遺伝性腫瘍である。これまでHBOCの診療は、わが国において一般医療に普及しておらず、HBOCの臨床遺伝学的特徴は十分解明されていない。また、BRCA1/2の遺伝情報を用いて生命予後の改善を目的とした医療介入の現状やその成績は明らかになっていない。そこで、1. わが国のHBOCの臨床的、遺伝学的特徴を明らかにするためにHBOCの全国登録を行い、データベースを作成する。2. HBOCサーベイランスにおけるMRIの有用性を検討する。3. わが国におけるリスク低減卵巣卵管切除術の実態を調査し、その中で安全性・有効性を検討する。4. BRCA1/2遺伝子変異が認められない家族歴のある乳癌患者においてその他の原因遺伝子の変異解析を行う。5. 遺伝性乳癌卵巣癌の診療を行う医療機関の連携、協力を促し、国民にも分かりやすい形の医療を提供するために遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を創設する。という5つの課題に取り組むこととした。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関
における職名

中村清吾・昭和大学医学部, 乳腺外科 教授

福嶋義光・信州大学医学部, 遺伝医学・予防医学 教授

三木義男・東京医科歯科大学, 遺伝医学 教授

青木大輔・慶應義塾大学医学部, 産婦人科学 教授

櫻井晃洋・札幌医科大学医学部, 遺伝医学・内分泌学
教授

高田史男・北里大学大学院医療系研究科, 臨床遺伝医学
教授

戸崎光宏・亀田総合病院・乳腺画像診断 乳腺科部長

A. 研究目的

本研究班全体の大きな目標は以下の3点である。
①わが国のHBOC診療を普及し、一般国民にもわかりやすい形で医療を提供できるようにする。
②わが国のHBOCの臨床的および遺伝学的特徴を明らかにする。
③わが国のHBOCにおいてもリスク低減手術やMRI乳房検診は有効であるかを検証する。
上記3つの目的を遂行するために以下の5つの研究課題を考案した。

【研究1】BRCA遺伝子検査の全国登録データベース構築に関する研究：わが国のHBOCデータベースを構築して、わが国のHBOCの特徴を明らかにする（遺伝子変異の特徴、70歳までに癌を発症するリスク（浸透率）。海外のデータベースとも連携できるようなフォーマットを作成する。

本研究は「がん対策推進基本計画」におけるがん登録の推進とも連携して、癌のハイリスク者の精度

の高いデータを集積する基盤を整備する。

【研究2】BRCA1/2変異陽性におけるMRI検診の有用性に関する研究：海外ではBRCA変異陽性者におけるMRI検診が有効であると報告されている。体型が異なる日本人女性にも同様の結果が得られるのか、またBRCA1/2変異陽性者に発症した乳癌にMRI上で特徴的な所見はみられるのか検証する。

【研究3】リスク低減卵巣卵管切除術の実態調査および安全性・有効性に関する研究：欧米ではリスク低減卵巣卵管切除術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) が日常診療の中で実施され、総死亡率の低減効果が指摘されている。わが国ではここ数年、RRSOが全国の施設で実施されるようになってきたがその実態は明らかになっていない。そこで、この実態調査を実施するとともに、その安全性、有効性、有害事象の有無について成績を総括する。

【研究2】および【研究3】は、HBOC患者に対策が具体的に提示できれば、「健康・医療戦略」におけるEBMに基づく予防技術の確立につながる。

【研究4】BRCA1/2遺伝学的検査で明らかな病的変異を認めない遺伝性乳癌卵巣癌症例における候補遺伝子の解析に関する研究：遺伝性乳癌の原因遺伝子はBRCA1及びBRCA2以外にも存在する可能性が以前より指摘されており、この2つの遺伝子で説明できる家系は、遺伝性乳癌の約50%であるという報告もある。中等度易罹患性遺伝子群に属する遺伝性乳癌の原因遺伝子として報告されているRAD51C, PALB2, BRIP1の3つの遺伝子は、いずれもDNAの2本鎖切断の修復に関わっている。わが国の遺伝性乳癌におけるこれらの遺伝子群の変異頻度を検討し、さらに変異陽性例の臨床的な特徴を明らかにする。

【研究5】遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度の構築に関する研究：HBOCの診療は、多くの診療科がかかわるために関連部門の円滑な連携が必要である。そこで、関連学会が連携してHBOCの診療協力体制を構築するための施設認定制度を創設する。

HBOC総合診療制度によりHBOCの医療を提供できる体制が整備されることにより、健康年齢の上昇と

国民医療費の削減効果が期待できる。

B. 研究方法

【研究1】NPO法人日本HBOCコンソーシアムの登録事業の一環として多施設共同研究の形で本登録事業を実施する。研究事務局はがん研有明病院内に、データセンターは昭和大学医学部乳腺外科内に設置した。登録の手順、入力テンプレートの作成は日本HBOCコンソーシアムの登録委員会で協議して決めた。本登録事業は、多施設共同研究として臨床試験の形で行う。平成26年12月に日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で本研究計画は承認された（「BRCA遺伝子検査に関するデータベースの作成」）。また、BRCA遺伝学的検査を受けた人を登録対象としており、変異陽性率の算定のために、BRCA遺伝子変異陰性者も登録を行う。平成26年度内には全ての登録委員の施設で、本登録事業への参加が所属施設の倫理審査委員会で承認された。

次に平成27年2月までに登録委員の施設で試験予備登録を実施して、テンプレート入力およびデータセンターへの入力情報の送付手続きに関する課題を抽出した。

【研究2】本研究は亀田京橋クリニックにて実施する。また、平成26年度に同施設での倫理審査委員会の承認を得て開始した。聖路加国際病院、昭和大学病院、がん研有明病院における乳癌未発症のBRCA1/2変異陽性者を対象として、年1回のMRI検査を実施する。

そこで、乳癌の発見頻度、マンモグラフィや乳房超音波所見との比較、BRCA1/2変異陽性者に発症した乳癌のMRI所見上の特徴について検討する。

【研究3】卵巣癌患者に含まれるHBOC患者を解析するために、慶應義塾大学医学部産婦人科に通院している卵巣がん罹患患者に対して家系内癌集積性を評価し、HBOC家系の抽出を行った。また、慶應義塾大学医学部産婦人科及びがん研有明病院におけるRRSO症例の臨床病理学的な特徴を検討した。

【研究4】がん研有明病院遺伝子診療部を受診した乳癌の家族歴のある乳癌あるいは卵巣癌の罹患患者であり、かつ以下の条件を満たしている。

- 1) BRCA1/2に病的変異を認めなかった(uncertain variantを含む)
- 2) 原因遺伝子の解析に関して研究同意が得られている。研究同意が得られていない症例は使用しない。

上記を満たす症例においてRAD51C、PALB2およびBRIP1の3つの遺伝子について、PCR-direct sequenceおよびMLPA法により変異解析を行う。

【研究5】日本医学会分科会である日本人類遺伝学会と日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の3学会に加え、日本婦人科腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会を合わせた5学会に働きかけ、施設認定制度の有効性について議論を行った。さらに社会的使命として遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を日本医学会の下で本総合診療制度を創設することを検討した。

(倫理面への配慮)

研究1-4は、診療上の遺伝学的検査の情報を扱うことから「医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドライン」（日本医学会）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、さらに研究4は遺伝子解析を行うことから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した上で実施する（詳細は各分担報告書を参照）。

研究1-4は関連施設の倫理審査委員会で承認後に実施する。

C. 研究結果

【研究1】全国登録のための研究計画書を作成し、日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で承認を得たので、各施設の倫理委員会の承認が得られれば登録を開始できる状況となった。

現在、入力用のテンプレートの小修正を行っている。

【研究2】本研究は亀田京橋クリニックにて実施する。本研究計画の実施は平成26年度に同施設での倫理審査委員会の承認を得て、開始している。初年度は研究実施施設である亀田京橋クリニックで2015年3月現在、2名にMRIを実施した。2名ともにマンモグラフィ及び乳房超音波検査では指摘できない所見がMRIでは描出されている。初期癌の所見の可能性もあり、今後、この所見が変化するか経過を追跡する。

【研究3】慶應義塾大学医学部産婦人科に通院している卵巣がん罹患患者102名に対して家系内癌集積性を評価したところ、9名(8.8%)がHBOCと診断された。慶應義塾大学医学部産婦人科で行ったRRSO例において、術前には同定されていないoccult癌を1例認めた。がん研有明病院で実施した18例のRRSO症例の平均年齢は48.3(43-59)歳、18例のうち17例が乳癌の既往があり、15例で卵巣癌の家族歴を認めた。17例で、子宮合併切除を選択した。RRSOは全例で安全に実施でき、これまで最長30か月の経過観察期間において腹膜癌等の担癌症例はなく、全例生存している(6か月-30か月)。

【研究4】予備解析により条件設定を行い、3つの遺伝子の解析系を構築した。平成27年2月にがん研究会のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て、対象症例の解析を開始した。

【研究5】本研究分担任では日本医学会分科会である日本人類遺伝学会と日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の3学会に加え、日本婦人科腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会を合わせた5学会に働きかけ、遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を日本医学会の下で創設し、遺伝性乳癌卵巣癌の診療体制の整備拡充を推進することについての合意を得た。

D. 考察

【研究1】平成27年度は、まず登録委員の施設で8月までに本登録を行う。その後、データセンターにて、データ解析を行う。

実際にデータの解析を行って初めて明らかになる課題もあることが予想される。そこで、平成27年度はまず登録委員会の委員の所属施設で登録を行う。

また研究計画書および入力テンプレートのフォームは1年に一度見直しを行い、入力項目や手順に変更がある場合には、日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会に再提出して了解を得ることとする。

将来はわが国のデータベースも海外のデータベースにリンクして国際参加も行う予定である。

【研究2】次年度は、関連医療機関からの参加を見込める状況であり、検討症例を増やして本格的に評価を行う。

【研究3】RRSOの研究形態として多施設共同研究の

組織を検討したが、データセンターの必要性の問題などから実現できなかった。今後研究1で検討しているデータベースのデータを用いてretrospectiveなデータの解析を検討している。

【研究4】今後、これら3つの遺伝子に関して、変異頻度、日本人の変異のホットスポットの有無などを明らかにする。変異の頻度が高ければ、BRCA1/2遺伝子変異陰性例に対して診療業務の中で解析を追加する必要がある。また、将来、遺伝性乳癌の遺伝子解析パネルを作成する際の参考となる。

今後2年間で3つの遺伝子変異解析を実施して報告する予定である。

【研究5】乳癌領域、婦人科癌領域、臨床遺伝領域の各専門家の協力が必要なHBOCの診療体制のフレームワークを示すことができたのは大きな成果である。次年度以降、具体的な認定・登録を開始することとしており、HBOCコンソーシアムとの協力のもと、HBOC患者およびHBOC未発症者のデータを蓄積することにより、わが国のHBOCの臨床的特徴、自然歴、適切なスクリーニング方法・リスク低減手術などについて提言できるようになることが期待される。

E. 結論

【研究1】BRCA遺伝子検査を受けた人を対象としたHBOCデータベースの基盤を整備し、登録内容を入力するフォーマットを作成した。本登録事業は多施設共同研究の形で実施し、日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で承認を得た。

平成27年度は登録委員の施設でまず登録を行う。最終平成28年度には一般医療機関も参加した本格的な登録事業を開始する。

【研究2】乳癌未発症のBRCA1/2遺伝子変異保有者を対象に年1回のMRI検査によるサーベイランスを臨床試験として開始した。最終年度にはBRCA1/2変異陽性者におけるMRI検診の有用性について、班研究として見解を示す予定である。

【研究3】これまで慶應義塾大学及びがん研有明病院で実施したRRSO症例を総括すると、わが国でもRRSOはBRCA変異陽性者に安全に実施しうる術式であると考えられる。外科的な卵巣摘出にともなう更年期障害の症状は個人差があるが、ホルモン補充療法を希望した症例はなかった。また、RRSOを希望する症例として、乳癌に罹患しており、また卵巣癌の血縁者がいてそのプロセスを経験している症例が多いことが明らかになった。また子宮合併切除に同意あるいは希望している症例が多いことも判明した。

RRSO実施時の卵巣実質にin situのTP53のfocal stainingを認めたことから、BRCA変異陽性者の高異型度漿液腺癌でも卵管采由来ばかりではなく、卵巣実質が発症母地である症例もあることが確認され、delayed oophorectomyの妥当性は今後の課題である。

【研究4】BRCA1/2以外の遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子として、海外では複数の報告があるRAD51C、PALB2、BRIP1の3つの遺伝子について遺伝学的解析をPCR-direct sequenceおよびMLPAを用いて行う。実施に当たり、所属施設のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得た。今後2年間で3つの遺伝子変異解析を実施して報告する予定である。

【研究5】HBOCの診療には、乳癌領域、婦人科癌

領域、臨床遺伝領域の各専門家の協力体制が必要であることから、HBOCに関係する医療機関を総合診療施設（3領域全ての専門家が在籍）、連携施設（臨床遺伝領域を含む2領域の専門家が在籍）、協力施設（1領域の専門家が在籍）として認定登録し、連携・協力を促す制度を構築し、その統括を、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会で行うことについて日本医学会の了解を得ることができた。

F. 健康危機情報

全ての研究課題につき該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 新井正美. 遺伝性腫瘍診療の現状. 医学のあゆみ250 (5); 353-358, 2014.
- 2) 新井正美, 岩瀬拓士, 高澤豊. わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向. 癌と化学療法41(11); 1333-1339, 2014.
- 3) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂他. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 36(1):43-47, 2015
- 4) 櫻井晃洋. 地域連携モデルとしての「北海道HBOCネットワーク」の設立. 家族性腫瘍 15(1): 39-41, 2015
- 5) 吉田玲子, 明石定子. わが国における乳癌の遺伝外来の現状～予防的乳房切除術の臨床試験. これからの乳癌診療 2014-2015 (福田護他編), pp102-108. 金原出版, 2014.
- 6) 中村清吾. 我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん(HBOC)の現状と今後の対策. 日本遺伝カウンセリング学会誌 36(1): 29-31, 2015.
- 7) 橋本梨佳子, 明石定子, 吉田玲子他. BRCA 遺伝子変異乳癌における乳房内再発と至適手術マネージメント. 日本臨床外科学会雑誌 75:1772-1776, 2014.
- 8) Shigenaga S, Akashi-Tanaka S, Uchida M, et al. BRCA1/2 mutation frequency in HIGH in Japanese triple negative breast cancer patients. Showa Univ J Med Sci 26(3): 219-227, 2014.
- 9) 戸崎光宏. ハイリスクグループのMRI乳癌検診に関して. 日本乳癌検診学会雑誌2015. (印刷中)
- 10) 増田健太, 阪埜浩司, 植木有紗, 平沢晃, 青木大輔: 特集 卵巣がん治療の個別化を目指す新たな局面 遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)への対応 産婦人科の実際 63: 973-980, 2014
- 11) 新井正美, 岩瀬拓士, 高澤豊, 竹島信宏. わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向ー遺伝子検査と予防手術を中心にー. 癌と化学療法 41(11):1333-1339, 2014
- 12) 新井正美. 遺伝性腫瘍診療の現状ーHBOC, Lynch症候群, FAP, MENを中心に. 医学のあゆみ, 250(5):353-358, 2014
- 13) Ishiba T, Nagahara M, Nakagawa T, Sato T, Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K, Miki Y,

Nakanishi A. Periostin suppression induces decorin secretion leading to reduced breast cancer cell motility and invasion. *Sci Rep.* 2014 Nov 17;4: 7069. doi:10.1038/srep07069.

14) Kimura H, Miki Y, Nakanishi A. Centrosomes at M phase act as a scaffold for the accumulation of intracellular ubiquitinated proteins. *Cell Cycle.* 2014;13(12):1928-37.

doi:10.4161/cc.28896.

14) 福嶋義光, 高田史男: 遺伝カウンセリングと診療報酬評価. *日本内科学会雑誌*103 (12): 2962-2967, 2014.

2. 学会発表

1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の臨床における課題と連携の必要性ーHBOC コンソーシアムの登録とリスク低減手術の実施ー. 第 22 回日本乳癌学会学術総会シンポジウム 14「家族性乳癌」, 大阪, 2014

2) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂, 岩瀬拓士, 蒔田益次郎, 中島絵里, 竹島信宏, 谷口智子, 岡村仁. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム2, 大阪, 2014.6.28.

3) 中村清吾. 我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)の現状と今後の対策. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム2, 大阪, 2014.6.28.

4) 櫻井晃洋, 山下啓子, 高橋將人, 大村東生, 齋藤豪. 地域連携モデルとしての「北海道 HBOC ネットワーク」の設立. 第 20 回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム「遺伝性乳がん・卵巣がん」 福島, 2014

5) 戸崎光宏. ハイリスクグループのMRI乳癌検診に関して. 第24回日本乳癌検診学会(前橋)2014. 11. 7

6) 三木義男. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)と遺伝カウンセリング. 遺伝性乳がん原因遺伝子の発見から新しい治療開発への展望. 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム2, 大阪, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし

*BRCA*遺伝子検査の全国登録データベース構築に関する研究

研究分担者 新井 正美、中村 清吾、櫻井 晃洋

研究要旨：わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療は未だ歴史が浅く、日本人独自の臨床遺伝学的データは少ない。そこでNPO法人日本HBOCコンソーシアムの登録事業として、HBOC症例の全国登録を実施する。日本HBOCコンソーシアムに登録委員会を組織して、これまで6回の会合を持ち、登録方法や登録内容（テンプレート）を検討してきた。平成26年12月に日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で本研究計画が承認され、平成26年度内に登録委員の施設でまず試験登録を行い、入力上の問題点、データセンターへのデータ送付など実際の運用面での調整を行った。平成27年度には、登録委員の施設内でまず本登録を行う。最終平成28年度には、一般医療機関の登録を行う予定である。これにより日本人の*BRCA*変異陽性者およびHBOCが疑われながら*BRCA*変異を認めない患者の臨床病理学的特徴が明らかになるものと期待される。

A. 研究目的

現在、乳癌、卵巣癌の累積罹患リスク（浸透率）、遺伝子変異予測アルゴリズム、家族性乳癌における*BRCA1/2*変異陽性者の割合など、日本人の*BRCA*変異陽性者に関する基礎データは存在しない。したがって、日常の遺伝カウンセリングでは欧米のデータを用いてクライアントに説明を行わざるを得ないのが現状である。しかし、よりよい意思決定のためには日本人のデータが必要であり、わが国の実態を解明することは臨床的に重要である。

海外では、既に各国にHBOCのデータベースが構築されており、わが国でも登録システムの整備が望まれる。今後のHBOCに関する臨床研究の基盤を整備する面からもHBOCデータベース作成が望まれている。

B. 研究方法

平成24年から2年間、日本乳癌学会の中村班の研究成果をもとに作成した多施設共同研究の症例登録のテンプレートをもとにして、HBOCの基本データベースを作成する。得られたデータは毎年8月末日を提出期限として各施設で匿名化の上、1年分の入力データを昭和大学内に設置したデータセンターに送付する。データは1年ごとに更新する。本登録事業は、多施設共同試験として臨床試験の形で行う。本研究計画は、平成26年12月に日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で本研究計画は承認された（「*BRCA*遺伝子検査に関するデータベースの作成」）。また、*BRCA*遺伝学的検査を受けた人を登録対象としており、変異陽性率の算定のために、変異陰性者も登録を行う。平成26年度内には全ての登録委員の施設で、本登録事業への参加が所属施設の倫理審査委員会で承認された。

平成27年2月までに登録委員の施設で試験予備登録を実施して、テンプレート入力およびデータセンターへの入力情報の送付手続きに関する課題を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するに当たり、遺伝情報を扱うため、情報の取る録は匿名化にて行う。生年月日は全て15日として登録する。ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドラインを遵守した上で実施する。

C. 研究結果

全国登録のための研究計画書を作成し、日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で承認を得たので、各施設の倫理委員会の承認が得られれば登録を開始できる状況となった。

現在、入力用のテンプレートの小修正を行っている。

D. 考察

試験登録により、登録家庭における諸問題を把握できた（空欄と不明の区別、情報の入手が一般には困難と思えるものの削除、遠隔転移等の必要情報の漏れなど）。また、データセンターでの解析を実際に行い、データのクリーニングを行い、入力した施設への情報の再度提供依頼などの方法について検討している。

平成27年度は、まず登録委員の施設で8月までに本登録を行う。その後、データセンターにて、データ解析を行う。

実際にデータの解析を行って初めて明らかになる課題もあることが予想される。そこで、平成27年度はまず登録委員会の委員の所属施設で登録を行う。

また研究計画書および入力テンプレートのフォームは1年に一度見直しを行い、入力項目や手順に変更がある場合には、日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会に再提出して了解を得ることとする。

将来はわが国のデータベースも海外のデータベースにリンクして国際参加も行う予定である。

E. 結論

*BRCA*遺伝子検査を受けた人を対象としたHBOCデータベースの基盤を整備し、登録内容を入力するフォーマットを作成した。本登録事業は多施設共同研究の形で実施し、日本HBOCコンソーシアムの倫理委員会で承認を得た。さらに登録委員会の登録委員の所属施設での倫理委員会の承認も得ている。

平成27年度は登録委員の施設でまず登録を行う。最終平成28年度には一般医療機関も参加した本格的な登録事業を開始する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 新井正美. 遺伝性腫瘍診療の現状. 医学のあゆみ250 (5) ;353-358, 2014.

2) 新井正美、岩瀬拓士、高澤豊. わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向. 癌と化学療法41(11); 1333-1339, 2014.

3) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂他. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 36(1):43-47, 2015

4) 櫻井晃洋. 地域連携モデルとしての「北海道 HBOC ネットワーク」の設立. 家族性腫瘍 15(1): 39-41, 2015

5) 吉田玲子、明石定子. わが国における乳癌の遺伝外来の現状～予防的乳房切除術の臨床試験. これからの乳癌診療 2014-2015 (福田護他編)、pp102-108. 金原出版、2014.

6) 中村清吾. 我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん(HBOC)の現状と今後の対策. 日本遺伝カウンセリング学会誌 36(1): 29-31, 2015.

7) 橋本梨佳子、明石定子、吉田玲子他. BRCA 遺伝子変異乳癌における乳房内再発と至適手術マネージメント. 日本臨床外科学会雑誌 75:1772-1776, 2014.

8) Shigenaga S, Akashi-Tanaka S, Uchida M, et al. BRCA1/2 mutation frequency in HIGH in Japanese triple negative breast cancer patients. Showa Univ J Med Sci 26(3): 219-227, 2014.

2. 学会発表

1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の臨床における課題と連携の必要性－HBOC コンソーシアムの登録とリスク低減手術の実施－. 第 22 回日本乳癌学会学術総会シンポジウム 14「家族性乳癌」, 大阪, 2014

2) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂, 岩瀬拓士, 蒔田益次郎, 中島絵里, 竹島信宏, 谷口智子, 岡村仁. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム2, 大阪, 2014.6.28.

3) 中村清吾. 我が国における遺伝性乳がん・卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)の現状と今後の対策. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム2, 大阪, 2014.6.28.

4) 櫻井晃洋, 山下啓子, 高橋將人, 大村東生, 齋藤豪. 地域連携モデルとしての「北海道 HBOC ネットワーク」の設立. 第 20 回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム「遺伝性乳がん・卵巣がん」 福島, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし

BRCA1/2変異陽性者におけるMRI検診の有用性に関する研究

研究分担者 戸崎 光宏、中村 清吾

研究要旨：BRCA1/2変異陽性者のサーベイランスにおけるMRI検診の有用性について検討を行う。BRCA1/2変異陽性者で、乳癌未発症者を対象に年1回のMRI検診を亀田京橋クリニックで行う多施設共同臨床試験を行う。2014年8月に、分担研究者の研究実施施設にて本研究計画が倫理審査委員会で承認された。現在、その他の施設でも倫理委員会の審査中であり、承認されればエントリーを行う。乳癌が疑われる所見を得た場合には、同施設または紹介元施設で針生検を実施し、画像診断と病理所見を照合する。

2015年3月時点で、2名をエントリーしてMRI検査を実施した。2名ともにマンモグラフィ及び乳房超音波検査では指摘できない所見がMRIでは描出されている。今後、この所見が変化するか経過観察する。初期癌の所見の可能性もあり、BRCA1/2変異陽性者に発症した乳癌の画像診断上の所見の特徴も明らかにする予定である。

A. 研究目的

BRCA1/2変異陽性者の臨床的なマネジメントとして、リスク低減手術があるが、計画的なサーベイランスが基本であり、がん検診により乳癌の早期発見が可能であれば、サーベイランスの意義は大きい。海外では、BRCA1/2変異陽性者のHBOCのサーベイランスにおいてMRI検査は他の画像診断と比較して感度が高く、早期癌の段階で乳癌を発見できる割合が高いことが既に報告されている。さらにMRI検査は医療被曝を伴わないことも大きな利点であり、NCCNのガイドラインでは、20歳代はMRIによる乳癌検診が推奨されている。一方、わが国ではHBOCにおける画像診断の評価に関する報告は皆無である。

そこで、わが国において、BRCA1/2変異陽性者におけるMRI検診の有用性（発見頻度、他の画像診断との比較）及びBRCA1/2関連乳癌におけるMRI検査上の所見の特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究は亀田京橋クリニックにて実施する。また、平成26年度に同施設での倫理審査委員会の承認を得て開始した。聖路加国際病院、昭和大学病院、がん研有明病院における乳癌が未発症のBRCA1/2変異陽性者を対象として、年1回のMRI検査を実施する。

そこで、乳癌の発見頻度、マンモグラフィや乳房超音波所見との比較、BRCA1/2変異陽性者に発症した乳癌のMRI所見上の特徴について検討する。

C. 研究結果

初年度は研究実施施設である亀田京橋クリニックで2015年3月現在、2名にMRIを実施した。2名ともにマンモグラフィ及び乳房超音波検査では指摘できない所見がMRIでは描出されている。初期癌の所見の可能性もあり、今後、この所見が変化するか経過観察する。次回は、これらの所見に対して、組織診断の必要性についても検討する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究では直接に遺伝情報を扱わないが、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、お

よびMRI検査などの診療上、遺伝情報を扱う場合には、医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドラインを遵守して行う。

D. 考察

今年度は、関連医療機関からの参加を見込める状況であり、検討症例を増やして本格的に評価を行う。

E. 結論

最終年度にはBRCA1/2変異陽性者におけるMRI検診の有用性について、班研究として見解を示す予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 戸崎光宏 ハイリスクグループのMRI乳癌検診に関して、日本乳癌検診学会雑誌2015.（印刷中）

2. 学会発表

1) 戸崎光宏 ハイリスクグループのMRI乳癌検診に関して 第24回日本乳癌検診学会（前橋）2014. 11. 7

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし

リスク低減卵巣卵管切除術の実態調査及び安全性・有効性に関する研究

研究分担者 青木 大輔、新井 正美

研究要旨：HBOCにおける卵巣癌の予防的処置としてリスク低減卵巣卵管切除術(RRSO)の有効性が海外では報告されているが、わが国ではまだ実施され始めたばかりであり、その実際は正確には把握されていない。今年度はRRSOに関する多施設共同研究を検討したが、データセンター等の問題から実施できなかった。次年度以降、retrospectiveなデータ解析を行うことを検討している。今年度は各医療機関でのRRSO症例の検討が行われた。これらを総合すると、RRSOは術中および術後の大きな合併症はなく、安全に実施しうる術式である。また、RRSOを受けた症例はその後、腹膜癌等の発症を認めず、全例生存している。RRSOを受ける平均年齢は48.3歳、多くの症例が乳癌の既往や卵巣癌の家族歴があり、また同時に子宮を合併切除している例が多いことが明らかになった。また、RRSO時に切除された卵巣の病理標本から、TP53の過剰発現をfocalに認めるin situ lesionが観察されたことより、高異型度漿液腺癌の一部は卵管采由来であることは明らかなもの、やはり一部の病変は卵巣由来であることが示され、閉経前に卵管切除を行い、閉経後に卵巣切除を行う2期的なdelayed oophorectomyは慎重に対応すべきであると考えられた。

A. 研究目的

BRCA1/2に変異を有する女性は出産を終えた段階あるいはHBOCと診断された女性に対しては、リスク低減卵巣卵管摘出術(risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)を行うことが米国のガイドラインにより推奨されているが、本邦においては未だ実施可能施設に限られており、本邦での成績は不明である。本邦におけるRRSO症例の臨床的な特徴や患者背景を明らかにする。

B. 研究方法

卵巣癌患者に含まれるHBOC患者を解析するために、慶應義塾大学医学部産婦人科に通院している卵巣がん罹患患者に対して家系内癌集積性を評価し、HBOC家系の抽出を行った。また、慶應義塾大学医学部産婦人科及びがん研有明病院におけるRRSO症例の臨床病理学的な特徴を検討した。RRSOの多施設共同研究の実行可能性について検討をおこなった。

（倫理面での配慮）

RRSOは、慶應義塾大学では倫理審査委員会で承認を得て実施している。がん研有明病院は臨床試験としてプロトコルを施設内倫理委員会で承認を受けて実施している。プロトコルはUMINに登録している（UMIN試験ID: 000005292）。

C. 研究結果

慶應義塾大学医学部産婦人科に通院している卵巣がん罹患患者102名に対して家系内癌集積性を評価したところ、9名(8.8%)がHBOCと診断された。

慶應義塾大学医学部産婦人科で行ったRRSO例において、術前には同定されていないoccult癌を1例認めた。がん研有明病院で実施した18例のRRSO症例の平均年齢は48.3(43-59)歳、18例のうち17例が乳癌の既往があり、15例で卵巣癌の家族歴を認めた。17例で、子宮合併切除を選択した。RRSOは全例で安全に実施でき、これまで最長30か月の経過観察期間において腹膜癌等の担癌症例はなく、全例生存している(6か月-30か月)。切除した卵巣卵管の全割病理標本の検討ではがん研有明病院の症例では明らかなp53signatureやoccult癌は認められなかった。

RRSOの多施設共同研究を検討したが、データセ

ンターの必要性から、今年度は実現できなかった。

D. 考察

次年度以降、日本HBOCコンソーシアムの全国登録のデータをretrospectiveに集計、検討することによりわが国のRRSOの実態調査を行う。

わが国においてもRRSO実施の際に、至適年齢や子宮を合併切除する必要性などについて検討すべき課題である。

漿液腺癌の多くが卵管采由来であるとの報告がみられることから、卵巣機能の温存の目的でまず卵管切除を行い、2期的に卵巣切除を行うdelayed oophorectomyも試験的に実施されている。しかし、RRSO後の切除卵巣標本においてTP53が過剰発現を示すin situの病変が認められていることから、このような症例ではdelayed oophorectomyでは対応できない。その妥当性については今後の課題である。

E. 結論

これまで慶應義塾大学及びがん研有明病院で実施したRRSO症例を総括すると、わが国でもRRSOはBRCA変異陽性者に安全に実施しうる術式であると考えられる。人工的な更年期障害の症状は個人差があるが、ホルモン補充療法を希望した症例はなかった。また、RRSOを希望する症例として、乳癌に罹患しており、また卵巣癌の血縁者がいてそのプロセスを経験している症例が多いことが明らかになった。また子宮合併切除に同意あるいは希望している症例が多いことも判明した。

RRSO実施時の卵巣にin situのTP53のfocal stainingを認めたことから、BRCA変異陽性者の高異型度漿液腺癌でも卵管采由来ばかりではなく、卵巣実質が発症母地である症例もあることが確認され、delayed oophorectomyの妥当性は今後の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 増田健太, 阪埜浩司, 植木有紗, 平沢晃, 青木大輔: 特集 卵巣がん治療の個別化を目指す

新たな局面 遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)への対応 産婦人科の実際 63: 973-980, 2014

- 2) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂, 岩瀬拓士, 蒔田益次郎, 中島絵里, 竹島信宏, 谷口智子. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 36(1):43-47, 2015
- 3) 新井正美, 岩瀬拓士, 高澤豊, 竹島信宏. わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向—遺伝子検査と予防手術を中心に—. 癌と化学療法 41(11):1333-1339, 2014
- 4) 新井正美. 遺伝性腫瘍診療の現状—HBOC, Lynch症候群, FAP, MENを中心に. 医学のあゆみ, 250(5):353-358, 2014

2. 学会発表

- 1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の臨床における課題と連携の必要性—HBOCコンソーシアムの登録とリスク低減手術の実施—. 第22回日本乳癌学会学術総会シンポジウム14「家族性乳癌」, 大阪, (2014. 7. 12), 2014.
- 2) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂, 岩瀬拓士, 蒔田益次郎, 中島絵里, 竹島信宏, 谷口智子, 岡村仁. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 大阪, (2014. 6. 28), 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- いずれも該当なし

*BRCA1/2*遺伝学的検査で明らかな病的変異を認めない遺伝性乳癌卵巣癌症例における候補遺伝子の解析に関する研究

研究分担者 新井 正美、三木 義男

研究要旨：遺伝性乳癌は乳癌症例の7-10%、遺伝性卵巣癌は卵巣癌症例の5%程度と考えられている。このうち、*BRCA1/2*の病的変異により説明できる症例は最近では25-50%程度といわれている。その他にも原因遺伝子の存在が示唆されている。現時点で海外から報告があり原因遺伝子として有力と考えられる*RAD51C*、*PALB2*、*BRIP1*の3つの遺伝子についてこれまで*BRCA1/2*遺伝子に変異のない乳癌あるいは卵巣癌の家族歴を有する乳癌あるいは卵巣癌患者を対象として遺伝子解析を実施する。平成27年2月に所属施設のヒトゲノム・倫理審査委員会の承認を得て、研究を開始した。予備解析により条件設定を行い、3つの遺伝子の解析系を構築した。今後、対象症例を用いて解析を行う予定である。

A. 研究目的

遺伝性乳癌は乳癌症例の7-10%、遺伝性卵巣癌は卵巣癌症例の5%程度と考えられている。このうち、当初、*BRCA1/2*の病的変異により遺伝性乳癌の8割程度が説明できるといわれていた。しかし、最近では浸透率がこれよりも低い乳癌の易罹患性に関わる候補遺伝子（中等度易罹患性遺伝子群）が指摘されており、わが国でもその実態の解明が望まれる。これまでの海外の報告の中で、特に候補遺伝子として臨床的に意義があると考えられる*RAD51C*、*PALB2*、*BRIP1*の3つの遺伝子についてこれまで*BRCA1/2*に病的な変異が認められなかった乳癌、卵巣癌の既往がある症例について遺伝子解析を行う。そして、わが国における病的変異の頻度、変異陽性例の臨床的な特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

がん研有明病院遺伝子診療部を受診した乳癌の家族歴のある乳癌あるいは卵巣癌の罹患者であり、かつ以下の条件を満たしている。

- 1) *BRCA1/2*に病的変異を認めなかった (uncertain variantを含む)
- 2) 原因遺伝子の解析に関して研究同意が得られている。研究同意が得られていない症例は使用しない。

上記を満たす症例において、*RAD51C*、*PALB2*、*BRIP1*の3遺伝子について、PCR-direct sequenceおよびMLPA法により変異解析を行う。

病的変異を有する症例に関しては、乳癌、卵巣癌の臨床病理学的な特徴を明らかにする。

対象症例は100例を目標とする。

（倫理面への配慮）

本研究では、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した上で実施する。本研究の実施をがん研究会ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会承認を得た上で実施する。また遺伝情報の診療上での取り扱いは、医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドラインを遵守して行う。

C. 研究結果

予備解析により条件設定を行い、3つの遺伝子の解析系を構築した。平成27年2月にがん研究会のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て、対象症例の解析を開始した。

D. 考察

今後、これら3つの遺伝子に関して、変異頻度、日本人の変異のホットスポットの有無などを明らかにする。変異の頻度が高ければ、*BRCA1/2*遺伝子変異陰性例に対して診療業務の中で解析を追加する必要がある。また、将来、遺伝性乳癌の遺伝子解析パネルを作成する際の参考となる。

今後2年間で3つの遺伝子変異解析を実施して報告する予定である。

E. 結論

*BRCA1/2*以外の遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子として、海外では複数の報告がある*Rad51C*、*PALB2*、*BRIP1*の3つの遺伝子について遺伝学的解析をPCR-direct sequenceおよびMLPAを用いて行う。実施に当たり、所属施設のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得た。今後2年間で3つの遺伝子変異解析を実施して報告する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 新井正美. 遺伝性腫瘍診療の現状. 医学のあゆみ250 (5) ;353-358, 2014.
- 2) 新井正美、岩瀬拓士、高澤豊. わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向. 癌と化学療法41 (11) ; 1333-1339, 2014.
- 3) 新井正美、芦原有美、喜多瑞穂他. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 36(1):43-47, 2015
- 4) Ishiba T, Nagahara M, Nakagawa T, Sato T, Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K, Miki Y, Nakanishi A. Periostin suppression induces decorin secretion leading to reduced breast cancer cell motility and invasion. Sci Rep. 2014 Nov 17;4: 7069. doi:10.1038/srep07069.
- 5) Kimura H, Miki Y, Nakanishi A. Centrosomes at M phase act as a scaffold for the accumulation of intracellular ubiquitinated proteins. Cell Cycle. 2014;13(12):1928-37. doi:10.4161/cc.28896.

2. 学会発表

1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の臨床における課題と連携の必要性－HBOC コンソーシアムの登録とリスク低減手術の実施－. 第 22 回日本乳癌学会学術総会シンポジウム 14「家族性乳癌」, 大阪, 2014

2) 新井正美, 芦原有美, 喜多瑞穂, 岩瀬拓士, 蒔田益次郎, 中島絵里, 竹島信宏, 谷口智子, 岡村仁. がん専門病院における遺伝性乳がん卵巣がんへの取り組み. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム 2, 大阪, 2014

3) 三木義男, 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) と遺伝カウンセリング 遺伝性乳がん原因遺伝子の発見から新しい治療開発への展望. 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会シンポジウム 2, 大阪, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれも該当なし

遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度の構築に関する研究

研究分担者 福嶋 義光、櫻井 晃洋、高田 史男

研究要旨

遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)は、複数の診療科が臨床に関わるため、各診療科の連携が重要である。本研究分担班では日本医学会分科会である日本人類遺伝学会と日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の3学会に加え、日本婦人科腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会を合わせた5学会に働きかけ、遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を日本医学会の下で創設し、遺伝性乳癌卵巣癌の診療体制の整備拡充を推進することについての合意を得た。

また、HBOCに関係する医療機関を総合診療基幹施設（3領域全ての専門家が在籍）、連携施設（臨床遺伝領域を含む2領域の専門家が在籍）、協力施設（1領域の専門家が在籍）として認定登録し、連携・協力を促す制度を構築し、その統括を、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会で行うことについて日本医学会の了解を得ることができた。

A. 研究目的

HBOCは遺伝性疾患の中では極めて頻度の高い疾患であり、また、早期に医療が介入することにより、生命予後の改善しうる病態である。

HBOCは乳腺外科、化学療法科、婦人科および臨床遺伝関連部門など複数の診療科が診療に関わるため、関連部門の円滑な連携が必要である。

そこで関連学会が連携してHBOCの診療協力体制を構築するための施設認定制度を創設することを目的とする。

B. 研究方法

日本医学会分科会である日本人類遺伝学会と日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の3学会に加え、日本婦人科腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会を合わせた5学会に働きかけ、施設認定制度の有効性について議論を行った。さらに社会的使命として遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を日本医学会の下で本総合診療制度を創設することを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、診療制度の創設にかかわる研究であり、直接に人を対象とした臨床研究を行うことはないため、特に必要ないと考えている。

C. 研究結果

本研究分担班では日本医学会分科会である日本人類遺伝学会と日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の3学会に加え、日本婦人科腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会を合わせた5学会に働きかけ、遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を日本医学会の下で創設し、遺伝性乳癌卵巣癌の診療体制の整備拡充を推進することについての合意を得た。

D. 考察

乳癌領域、婦人科癌領域、臨床遺伝領域の各専門家の協力が必要なHBOCの診療体制のフレームワークを示すことができたのは大きな成果である。次年度以降、規則、細則等を定め、具体的な認定・登録を開始することとしており、HBOCコンソーシアムとの協力のもと、HBOC患者およびHBOC未発症者のデータを蓄積する予定である。わが国のHBOCの臨床的特徴、自然歴、適切なスクリーニング方法・リスク低減手術などについて提言できるよう

になることが期待される。

E. 結論

HBOCの診療には、乳癌領域、婦人科癌領域、臨床遺伝領域の各専門家の協力体制が必要であることから、HBOCに関係する医療機関を総合診療基幹施設（3領域全ての専門家が在籍）、連携施設（臨床遺伝領域を含む2領域の専門家が在籍）、協力施設（1領域の専門家が在籍）として認定登録し、連携・協力を促す制度を構築し、その統括を、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会で行うことについて日本医学会の了解を得ることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 福嶋義光, 高田史男: 遺伝カウンセリングと診療報酬評価. 日本内科学会雑誌103 (12): 2962-2967, 2014.

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

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし

資料

日本 HBOC コンソーシアム

多施設共同研究

研究課題名：BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成

研究実施計画書

研究代表者：中村清吾

昭和大学医学部 乳腺外科

住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8707

FAX：03-3784-8707

E-mail: seigonak@med.showa-u.ac.jp

研究事務局：新井正美

がん研有明病院 遺伝子診療部

住所：〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL：03-3520-0111 (大代表)

FAX：03-3520-0141

E-mail: hboc_registration@ml.jfcr.or.jp

草稿 作成：2014年8月01日

第1.0版 作成：2014年11月12日

概要

1. 目的
2. 背景と研究計画の根拠
 - 2.1. 背景
 - 2.2. 対象
 - 2.3. 研究計画設定の根拠
 - 2.4. 研究の方法と開示
 - 2.5. 研究に伴って予想される利益と不利益
 - 2.6. 予定症例数と研究期間
3. 本研究で用いる規準・定義
4. 被験者選択規準
 - 4.1. 適格規準
 - 4.2. 除外規準
5. 登録
 - 5.1. 登録の手順
 - 5.2. 登録の連絡先と受付時間
 - 5.3. 登録に際しての注意事項
データセンター
6. 評価事項
 - 6.1. 解析評価項目
 - 6.2. 解析項目の追加
7. データ収集
 - 7.1. 症例報告書
 - 7.2. データ収集方法
 - 7.3. データの取扱い
 - 7.4. データ収集項目と情報更新
8. 統計的事項
9. 倫理的事項
 - 9.1. 被験者の保護
 - 9.2. インフォームドコンセント
 - 9.2.1. 被験者への説明
 - 9.2.2. 同意
 - 9.3. 個人情報の保護と被験者識別
 - 9.3.1. 同意の撤回時の情報・データの取扱いについて
 - 9.3.2. 血縁者への配慮
 - 9.3.3. 研究終了後の情報・データの取扱いについて
 - 9.3.4. 研究終了後の情報・データの二次使用について
 - 9.4. プロトコールの遵守
 - 9.5. 施設の倫理審査委員会の承認
 - 9.5.1. 研究参加開始時の承認
 - 9.5.2. 各施設の承認の年次更新
 - 9.6. プロトコールの内容変更について
 - 9.7. 本研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について

9.7.1. 利益相反の自己申告

9.7.2. 利益相反の判断

10. モニタリングと監査

11. 研究組織

11.1. 研究組織

11.2. 研究代表者

11.3. 研究事務局

11.4. 日本 HBOC コンソーシアム事務局

11.5. 参加施設

11.6. 個人情報管理者

11.7. データセンター

11.8. 監査責任者

12. 研究結果の発表と知的財産権の帰属

13. 利益相反 (Conflict of Interest:COI) と研究資金

14. 参考文献

15. 添付資料

1. 目的

遺伝性乳がん卵巣がん症候群のデータベースを構築し、わが国の遺伝性乳がん卵巣がんの臨床的および遺伝学的特徴を明らかにし、当事者の診療に対する保険適応や標準治療（ガイドライン収載）に結び付けていくことを目的とする。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

全がん癌の 5-10%が、遺伝に伴って発症するといわれている。これまでに乳がんおよび卵巣がんの発症に強く関与する遺伝子として、*BRCA1* および *BRCA2* という 2 種類の遺伝子（以後、*BRCA1/2* と記載、またこの 2 つの生殖細胞系列変異を解析する検査を *BRCA* 遺伝子検査と記載する）が知られているが、これらの遺伝子にがん発症の原因となる変異（病的変異）があると、将来、乳がんおよび卵巣がんに罹患するリスクが極めて高くなり、最近では、遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome）とも称されている。そこで、欧米では、主に家族歴の濃厚な患者およびその家族に対して遺伝カウンセリングを施行し、希望者にはこの遺伝子の変異を同定する検査を行い、治療方針決定の他、本症候群に特化した検診や発症予防のプログラムに役立てている。我が国においても、諸外国の家族性乳がんの定義に当てはまる患者は少なくとも 10-15%は存在し、*BRCA* 遺伝子検査を行うと、そのうち 26.7%は陽性（遺伝性乳がん）との報告がある（Cancer Science, 2008;99:1967-1976）。乳がんの家族歴や *BRCA1/2* 遺伝子変異を有する若年がん患者およびその家族に対して、適切な検診・診断、治療のオプションが提示できるような遺伝カウンセリングの体制を構築することは、治療成績の向上、すなわち、乳がん・卵巣がんでの死亡率の低下につながる事が予想される。そして、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性者を把握し、適切な治療、注意深い経過観察ができる体制を作ることが、さらなる治療成績の向上に結び付くものと期待される。

しかし我が国では、遺伝カウンセリングから始まり、*BRCA* 遺伝子検査、さらには、*BRCA1/2* 変異陽性者に有用とされる MRI 検診や、リスク低減手術（両側卵巣摘出術や健側を含む乳房切除術および人工乳房を用いた乳房再建手術）等の、本疾患に対する一連の診療が、すべて保険適用外のため、その対策が著しく遅れている。

現在までの研究状況は、日本乳癌学会班研究（「我が国における遺伝性乳がん患者および未発症者への対策に関する研究」）において 2012 年から 2013 年に、7 施設の共同研究（「昭和大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会」承認済み）で 320 例の登録を実施し、研究成果を公表してきた（参考文献 1）。その研究成果を引き継ぐために、研究組織として特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアム（以下、日本 HBOC コンソーシアム：<http://hboc.jp/> 別紙 1 参照）を整備し、本研究計画を立案した。今後の継続的なデータ集積を実施するために、昭和大学医学部乳腺外科にて使用したデータ入力用のシステムを日本 HBOC コンソーシアムにてバージョンアップして用意している。

2.2. 対象

研究参加の各施設において、遺伝性乳がん卵巣がん症候群が疑われ、遺伝カウンセリングを受けたのちに *BRCA* 遺伝子検査を受検した者を対象とする。本人が乳がんあるいは卵巣がん罹患したか否かを問わない。すなわち、乳がんあるいは卵巣がんは未発症だが、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性者の血縁に当たる者、がんの家族歴が濃厚等の理由で遺伝性乳がん卵巣がん症候群が疑われ *BRCA* 遺伝子検査を受検した者も対象とする。また、男性の *BRCA* 遺伝子

検査の受検者も対象である。男性の場合も本人が男性乳がんや前立腺がんなどのがんに罹患したか否かを問わない。

上記のうち文書による本研究の説明・同意（別紙 2, 3, 4 参照）を得た者が本研究の対象者となる。ただし、すでに死亡している症例や連絡が不能な症例に関しては、所定の説明・同意が得られていない場合でも、連結可能匿名化の上登録を行うので、問題が生じる可能性は極めて少ないと考えられ、対象者とする。なお、日本 HBOC コンソーシアムのホームページ (<http://hboc.jp/>) 所属医療機関のホームページに本研究計画を実施していることを周知の上、連絡が取れない対象者に拒否の機会を提供することとする。

2.3. 研究計画設定の根拠

遺伝性乳がん卵巣がん症候群症例を全国登録することにより、BRCA 遺伝子変異の特徴や変異陽性者のがんの発症率（浸透率）など、日本における HBOC の臨床的および遺伝学的な特徴を明らかにすることができる。また検査で遺伝子変異陽性患者を把握することで、患者およびその家族に対して、適切な検診、診断、治療のオプションが提示できるようになり、乳がん・卵巣がんでの死亡率の低下につながることを予想される。

2.4. 研究の方法と開示

本研究計画は日本 HBOC コンソーシアム登録委員会が作成した。本研究は、日本 HBOC コンソーシアムの HBOC 家系登録事業の一環として行う。日本 HBOC コンソーシアムの会員施設にて本研究計画に準じた研究計画を作成し、各施設の倫理審査委員会等の審査承認が得られた施設による共同研究として実施する。

- 1) 日本 HBOC コンソーシアムが提供する HBOC 家系登録システム（マイクロソフト・アクセス）を用いて、対象者の診療録、カウンセリング記録から対象者およびその血縁者の臨床情報（別紙 5 HBOC 登録項目参照）を入力する。
- 2) 入力したデータを 1 年に 1 回（8 月）に HBOC 家系登録システムからデータファイル（マイクロソフト・エクセル）の形式で抽出し、データファイルを暗号化した後データセンターに送付する。
- 3) 各施設より送付されたデータファイルをデータセンターにて統合し、データ解析を集計した年ごとに行う。
- 4) 登録データより、BRCA1/2 遺伝子変異陽性率、腫瘍のバイオマーカー、家族歴の特徴、フォローアップの状況などを解析することとする。
- 5) 1,000 例以上の情報を収集し、わが国に根ざした信頼度の高いデータベース構築を行う。データベースは昭和大学病院乳腺外科に設置されたデータベースセンターで管理する。実際の参加手順については別紙 6 登録・参加要綱を参照。
- 6) 更に、国際 HBOC 研究機関である CIMBA（The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2）および ABRCA（Asian Hereditary Breast Cancer Consortium）に解析データの一部を登録し、民族間の差異を検討し日本人の特性を明らかにする。
- 7) 解析したデータは日本乳癌学会等の関連学会および専門誌で発表し、社会に還元していく。発表に際し、個別の症例を例示する場合には、患者が特定されないように患者および血縁者の情報の表記に配慮する。

2.5. 研究に伴って予想される利益と不利益

本研究に参加した場合に予想される利益は、乳がんの家族歴や BRCA1/2 遺伝子変異を有す