

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の遺伝子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診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

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。

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。
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診療を提供できるようにする。

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。

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

【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、マンモグラフィー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 sequencing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ー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に關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 - 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

12) 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

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 - 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

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

