

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のためのエビデンス構築をめざした臨床観察研究」における
遺伝性内分泌腫瘍症候群の遺伝子解析に関する研究

担当責任者 櫻井 晃洋 所属 役職 札幌医科大学医学部 遺伝医学 教授

研究要旨 多発性内分泌腫瘍症（MEN）診療の標準化実現および未知の関連遺伝子の同定を目的とし、MENと診断された患者もしくはMENが疑われる患者の遺伝子解析を実施した。MEN1 遺伝子およびRET 遺伝子の検査実施数はMEN1 遺伝学的検査 14 例、RET 遺伝学的検査 13 例である。また遺伝学的検査の質保証の向上を目指し、遺伝学的検査精度管理の検討、他施設依頼の検査実施体制の整備、結果報告書記載方法の検討を行った。

A. 研究目的

本研究では多発性内分泌腫瘍症（MEN）診療の標準化実現および未知の関連遺伝子の同定を目的とし、当院および関連施設においてMENを疑う症例を対象としたMEN1遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査の実施、症例の登録および情報更新を行った。さらに、遺伝学的検査に関する全工程において質保証のために必要な管理体制について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 当院症例を対象とした検査

当院症例については、遺伝カウンセリングを行い、同意取得後に採血、連結可能匿名化を行った上で遺伝学的検査を行った。MEN1遺伝学的検査ではMEN1遺伝子のexon 2-10のシーケンス解析を実施し、症例によってはMLPA法による大規模欠失の探索も行った。RET遺伝学的検査では、RET遺伝子のexon 8, 10, 11, 13, 14-16のシーケンス解析を実施した。結果の説明は、医師より文書および口頭にて説明し、その際説明用資料としてシーケンスデータとアミノ酸-コドン対応表を用いた。変異陽性症例については上記資料に加えて正常配列のシーケンスデータを用いて説明することで、変異の存在を視覚的に捉え易いよう配慮した。

遺伝学的検査の結果、MEN1あるいはMEN2と確定した当院症例については定期検査や追跡調査に伴う登録情報の更新を継続して行っている。

2) 他施設からの依頼検査

他施設の症例については次のような流れで両遺伝

学的検査を実施した。①研究分担者と依頼元医師とで症例についての情報・検体輸送方法・検体受付から結果報告までの流れについて確認、②検体到着後、検体および検査内容の確認、③依頼元医師へ連絡し、検体および検査内容の照合、④連結可能匿名化、⑤遺伝子解析、⑥解析終了後、依頼元医師への解析終了の連絡および結果報告書類の送付。

依頼元医師への結果報告は書面にて行い、解析結果報告書とシーケンスデータ、場合によっては参考文献を添付し送付した。

3) 遺伝学的検査の質保証向上のための環境整備

遺伝学的検査精度管理の検討（検体処理、解析機器、データ解析）、他施設依頼の検査実施体制の整備（依頼受付から結果報告までの手順書作成）、依頼元医師において理解しやすい結果報告書記載方法の検討を行った。

（倫理面への配慮）

1) 当院症例を対象とした検査

遺伝カウンセリングを実施し、文書にて同意を得た上で遺伝学的検査を実施した。採血後、連結可能匿名化を行うことで個人情報を守り、遺伝情報の結びつけは患者への結果説明時のみとした。

2) 他施設からの依頼検査

検体到着後、まず連結可能匿名化を行った。遺伝情報の管理については当院症例を対象とした遺伝学的検査と同様である。依頼元医師へは必ず書面にて結果報告を行うこととし、結果報告書類を送付した。送付時には医師、検査担当者、家族性腫瘍コーディネーターにより慎重に報告書の確認を行った。

C. 研究結果

今年度のはMEN1遺伝学的検査14例、RET遺伝学的検査13例の解析を行った。このうちMEN1遺伝子変異は9例、RET遺伝子変異は6例に認められ、MENの診断が確定した。

このうち、RET遺伝子について、これまで良性多型と考えられている塩基置換を持つ症例を経験した。Y806C変異は同一アレル上にV804M変異と併存するとMEN2Bの原因となるが、単独では病原性はないとされていた。今回解析した症例は甲状腺髄様癌を発症していたために遺伝子解析を行ったが、Y806C変異はあるがV804M変異は認められなかった。V804M以外の未知の変異が併存するために髄様癌を発症する可能性を否定するため、RET遺伝子の全領域をシーケンスしたが、他に変異はなく、これによりY806C変異が恐らく浸透率の低い甲状腺髄様癌原因遺伝子であることを明らかにした。

D. 考察

稀少疾患ではコアセンターにおいて集中的にデータを集積することが、国内における疾患の全体像を把握するのに最も有効な方法といえる。MENに関しては我々が遺伝子解析を臨床情報の収集を行うことにより、日本人患者の臨床像や遺伝学的特徴を明らかにできると考える。

今年度はこれまで病原性がないと考えられていた既知の変異が病原性であることを証明した。こうした知見は同じ変異を有する患者に対して提供する情報を一変させるとともに、血縁者への影響も及ぶことからきわめて重要なものである。

V804M+Y806C変異を有するRETタンパクは強いキナーゼ活性を有することが知られているがY806Cの活性は相対的に弱く、これまでにY806C変異単独で甲状腺髄様癌やMEN2を発症した症例は報告されていない。しかしながら、Y806アミノ酸はRETタンパクの自己リン酸化部位であり、バンデタニブに対するRETキナーゼ活性の感受性にも関与していることが知られており、今回のわれわれの結果はY806Cの病原性を証明するものであり、来年度中には論文報告の予定である。これにより、国内外の変異データベースにおける本塩基置換の臨床的意味づけは変更されると考えられ、患者への情報も大きく変わることになる。

E. 結論

MEN患者およびMENが疑われる患者を対象に遺伝

子解析を進めた。これによりこれまで病原性がないと考えられていた塩基置換が病原性変異であることを証明した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazaki M, Hanamura T, Ito K-i, Uchino S, Sakurai A, Komatsu M: A newly identified missense mutation in RET codon 666 is associated with the development of medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 61: 1141-1144, 2014.
2. 柴田有亮, 石井宏明, 武井真大, 大岩亜子, 熊谷美恵子, 山崎雅則, 佐藤吉彦, 伊藤研一, 吉澤明彦, 内野眞也, 櫻井晃洋, 駒津光久: CDC73変異で診断された副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群の一例. *日本内分泌学会雑誌* 90 suppl: 42-44, 2014.
3. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症と遺伝子異常. *B I O Clinica* 29: 1071-1075, 2014.

2. 学会発表

1. Katai M, Yanagibori R, Horiuchi K, Midorikawa S, Yamazaki M, Okamoto T, Sakurai A: Gender-related differences in MEN1 lesion: analysis of 560 cases from the database of the MEN Consortium of Japan. 14th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and other rare endocrine tumors Vienna, Austria, September 25-27.
2. 内野眞也, 櫻井晃洋, 小杉眞司, MENコンソーシアム: 遺伝性甲状腺髄様癌の発症前診断と甲状腺全摘の時期. 日本人類遺伝学会第59回大会 シンポジウム「遺伝性腫瘍の発症前診断とサーベイランスおよび予防的介入」 東京, 2014年11月20-22日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のための
エビデンス構築をめざした臨床観察研究」における
症例登録、試料・情報の収集と臨床遺伝学的・分子遺伝学的分析

担当責任者 青木大輔・教授・慶應義塾大学医学部産婦人科学

研究要旨 本研究は、がんの遺伝診療を実施する専門外来を持つ全国約 15 の医療機関のネットワークを基盤として、遺伝性腫瘍の遺伝診療の現場において多施設共同臨床観察研究を行い、①我が国における遺伝子型-表現型関連に関する情報の集積・分析と、②未知の原因遺伝子・修飾遺伝子の探索を行う。さらにこれらの知見に基づき、③遺伝性腫瘍あるいはそれが疑われる症例・家系を的確に捕捉・診断・説明（遺伝カウンセリング）する方法と、④個別化された予防医療の確立に貢献することを目的としている。

研究分担者は、主に婦人科関連腫瘍における遺伝性腫瘍の診療を行い、新規症例の集積とそれらの症例における既知の原因遺伝子の変異解析を進め、原因遺伝子が特定できない症例はその集積を行った。また、遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対するリスク低減卵巣卵管摘出術を施設内倫理委員会の承認のもとで本邦において先駆的に行っており、その症例の集積及び摘出組織を用いて発癌過程における重要な遺伝子変異の解析を行い、情報を集積した。

A. 研究目的

遺伝性腫瘍は個人の発がんの固定リスクで規定される超高危険度群である。小児・若年期から生涯続く多発・重複がんリスクや血縁者への遺伝等、多くの特徴的な苦悩を抱える。我が国では保険償還される遺伝子検査はなく、個別化予防・治療のエビデンス基盤となるべき遺伝子型-表現型関連の知見の集積は未だ不十分である。また、20-30%の症例では原因変異が同定できていない。本研究において遺伝性腫瘍の遺伝診療の現場における多施設共同臨床観察研究を行い、①我が国における遺伝子型-表現型関連に関する情報の集積・分析と、②未知の原因遺伝子・修飾遺伝子の探索を行う。さらにこれらの知見に基づき、③遺伝性腫瘍あるいはそれが疑われる症例・家系を的確に捕捉・診断・説明（遺伝カウンセリング）する方法と、④個別化された予防医療の確立に貢献する。

B. 研究方法

H11年度より、厚生省（当時）がん研究助成金及びその後継の国立がん研究センターがん研究開発費等の支援により維持されている、がんの遺伝診療部門を持つ全国約15の医療機関のネットワークを基盤として、遺伝性腫瘍の「診療」と、次世代シーケンサーとデータベース構築を含めた「研究」を統

合的に行う前向きヒトゲノム・遺伝子解析研究「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究」のプロトコールを作成し、以下の研究を行う。

・遺伝子検査結果を含めた遺伝診療情報の収集、分析を行う

・既知の原因遺伝子の病的変異が確定できなかった場合は、次世代シーケンサーによる生殖細胞系列のゲノム異常の検索を行う

（倫理面への配慮）

遺伝性腫瘍の疑いで外来を受診した症例に対しては「遺伝学的検査に関するガイドライン」（遺伝医学関連10学会）、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会）、「医療介護関係事業者における個人情報適切な取扱いのためのガイドライン」（厚生労働省）に従い適切な診療を行なう。ヒトゲノム・遺伝子解析研究として実施される部分は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）を遵守し、倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき実施する。

C. 研究結果

遺伝子型-表現型に関する情報の集積・分析と未知の原因遺伝子の探索を多施設間で行うため、国立がん研究センターにおいて承認された研究プロトコルを参考にして、施設内でのプロトコル申請を進め、登録体制を整備した。同時に施設内での遺伝診療を継続し、主に婦人科関連腫瘍における遺伝性腫瘍の診療を行い、新規症例の集積とそれらの症例における既知の原因遺伝子の変異解析を進め、原因遺伝子が特定できない症例はその集積を行った。また、遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対するリスク低減卵巣卵管摘出術を、施設内倫理委員会の承認のもとで本邦において先駆的かつ低侵襲に行っており、その症例の集積を行った。またリスク低減卵巣卵管摘出術により摘出された組織の解析を行ったところ、卵管上皮細胞におけるp53タンパクの蓄積やp53遺伝子変異を同定した。

D. 考察

遺伝性腫瘍に対する予防手術は、遺伝診療における予防医療の一つである。遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対するリスク低減手術は、発症率の低下や全生存期間の延長が認められることから各種欧米のガイドラインでも推奨されている治療である。しかしその実施に際しては、外科的閉経に伴うリスク、生殖に関する希望、心理的側面などさまざまな問題について遺伝カウンセリングを行う必要がある。今後も症例を集積することにより個別化された予防医療へ貢献できると考える。また遺伝性腫瘍患者から摘出した非がん組織による解析は、がんの発生機序の解明や治療法の開発に役立つ資源として有効利用できると可能性がある。

E. 結論

本研究により、遺伝性腫瘍の症例を集積し、既知の原因遺伝子の変異解析、その集積をすすめることができた。また原因遺伝子が特定できない症例の集積を行い、多施設間により未知の原因遺伝子・修飾遺伝子の探索的解析を行う準備をすすめることができた。本研究は、発がん超高危険度群に対する個別化予防・治療のエビデンス構築に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

増田 健太, 阪埜 浩司, 植木 有紗, 平沢 晃, 青木 大輔 【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巻7号 Page973-980(2014.07)

Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ueki A, Yokota M, Tsuruta T, Nomura H,

Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Makita K, Susumu N, Sugano K, Kosaki K, Kameyama K, Aoki D. Family history and *BRCA1/BRCA2* status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a *BRCA1* mutant case. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jan;44(1):49-56.

Kobayashi Y, Masuda K, Kimura T, Nomura H, Hirasawa A, Banno K, Susumu N, Sugano K, Aoki D. A tumor of the uterine cervix with a complex histology in a Peutz-Jeghers syndrome patient with genomic deletion of the *STK11* exon 1 region. *Future Oncol*. 2014 Feb;10(2):171-7.

Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Nomura H, Hirasawa A, Tominaga E, Aoki D. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Mol Clin Oncol*. 2014 Nov;2(6):909-916.

2. 学会発表

赤羽 智子, 富永 英一郎, 平沢 晃, 片岡 史夫, 野村 弘行, 増田 健太, 阪埜 浩司, 進 伸幸, 吉村 泰典, 青木 大輔 婦人科悪性腫瘍・最近の話題 *BRCA1/2*遺伝子変異例における卵管上皮細胞のP53の特性に関する検討 第66回日本産科婦人科学会学術集会(4月18日~20日 2014年 東京)

増田 健太, 小林 佑介, 植木 有紗, 野村 弘行, 平沢 晃, 阪埜 浩司, 青木 大輔, 三須 久美子, 小崎 健次郎, 牛尼 美年子, 吉田 輝彦, 斎藤 伸哉, 菅野 康吉 Peutz-Jeghers syndrome患者に認められた *STK11* 遺伝子スプライシング異常の病的意義についての検討 第20回日本家族性腫瘍学会学術集会 (6月13日~14日 2014年福島市)

中村 加奈子, 阪埜 浩司, 小林 佑介, 野村 弘行, 矢野倉 恵, 飯田 美穂, 安達 将隆, 野上 侑哉, 梅根 紀代子, 増田 健太, 植木 有紗, 山上 亘, 平沢 晃, 進 伸幸, 青木 大輔 子宮体部・卵巣同時発生重複癌におけるDNAミスマッチ修復タンパクの免疫組織化学染色による解析 第20回日本家族性腫瘍学会学術集会 (6月13日~14日 2014年福島市)

安達 将隆, 阪埜 浩司, 矢野倉 恵, 飯田 美穂, 中村 加奈子, 梅根 紀代子, 野上 侑哉, 増田 健太, 植木 有紗, 木須 伊織, 山上 亘, 富永 英一郎, 進 伸幸, 青木 大輔 乳がん術後の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)投与後に発症した子宮体がんの臨床病理学的特徴 第20回日本家族性腫瘍学会学術集会 (6月13日~14日 2014年福島市)

中村 加奈子, 阪埜 浩司, 小林 佑介, 野村 弘行, 矢野倉 恵, 飯田 美穂, 安達 将隆, 野上 侑哉, 梅根 紀代子, 増田 健太, 植木 有紗, 山上 亘, 平沢 晃, 富永 英一郎, 進 伸幸, 青木 大輔 DNAミスマッチ修復タンパクの免疫組織化学による子宮体部・卵巣同時発生重複癌の検討 第55回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (9月27日~29日 2014年松本市)

赤羽 智子, 平沢 晃, 片岡 史夫, 増田 健太, 富永 英一郎, 阪埜 浩司, 進 伸幸, 亀山 香織, 青木 大輔 *BRCA1/2*遺伝子変異保持者の卵管上皮細胞におけるp53とMDM2の発現の検討 第55回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (9月27日~29日 2014年松本市)

平沢 晃, 増田 健太, 赤羽 智子, 片岡 史夫, 富永 英一郎, 阪埜 浩司, 進 伸幸, 菅野 康吉, 小崎 健次郎, 青木 大輔 *BRCA1/2*遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵巣卵管切除術 第59回日本人類遺伝学会(11月19日~22日 2014年 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のための
エビデンス構築をめざした臨床観察研究」における
家族性膵癌に関する研究

担当責任者 森実 千種 (独)国立がん研究センター中央病院、肝胆膵内科
谷内田真一 (独)国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野

研究要旨 家族性膵癌患者の生殖細胞系列の関連遺伝子検索を行い、本邦においても20%程度でBRCA 関連遺伝子の生殖細胞系変異のあることを明らかにした。

A. 研究目的

家族性膵癌の実態調査を行い、我が国の遺伝診療のエビデンス基盤の一部とする。

B. 研究方法

国立がん研究センター中央病院で2002年1月～2014年12月に外来受診した膵癌患者のうち家族性膵癌の定義（第一度近親に2名以上の膵癌）に合致するものの生殖細胞系変異の有無をTargeted Sequencingで検討した。

（倫理面への配慮）

本試験は国立がん研究センターの倫理審査委員会で承認を得たうえで、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準じて行った。研究に使用した臨床情報及び試料は、研究への利用について国立がん研究センターの包括的同意が既に得られているものである。

C. 研究結果

家族性膵癌患者26例におけるTargeted-Sequencingを行い、約20%でBRCA関連遺伝子の生殖細胞系変異が認められた。

D. 考察

家族性膵癌におけるBRCA関連遺伝子の生殖細胞系変異の頻度は欧米のそれと同等以上である。今回の結果を受けて、対象患者数を増やし、全エクソン解析を予定している。

E. 結論

本邦においても家族性膵癌の定義に合致する膵癌患者においては20%程度でBRCA関連遺伝子の生殖細胞系変異があることが判明した。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 1. 第20回日本家族性腫瘍学会学術集会O7-5. わが国における家族性膵癌登録制度立ち上げにむけた Johns Hopkins 大学病院研修の報告 鳥嶋 雅子, 村上裕美, 高折恭一, 森実千種, 谷内田真一, 和田慶太, 水本雅巳, 鈴木雅美, 細井寛子, 小杉真司
 2. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会O3-13-5. Clinical features of young patients (age≤40 years) with pancreatic ductal adenocarcinoma, Ohmoto A, Morizane C, Kubo E, Shimada K, Okusaka T, Yachida S
 3. 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium abstr 199, Clinical features of young patients (below age 40) with pancreatic ductal adenocarcinoma. Ohmoto A, Morizane C, Kubo E, Shimada K, Okusaka T, Yachida S

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
- 3.その他:なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のための
エビデンス構築をめざした臨床観察研究」における
若年性肺がんに関する研究

担当責任者 白石航也 国立がん研究センターゲノム生物学的研究分野

研究要旨 本研究では、39歳以下の肺腺がんを発症した症例の正常組織由来のDNAを用いて全エクソンシーケンスを実施し、浸透度の高い単一遺伝子変異が認められるかどうかを検討する。

A. 研究目的

肺がんの平均発症年齢である60歳と比べて、39歳以下の肺腺がん症例は全肺がん発症の0.1%程度と非常に発症頻度が低い。恐らく一般的な肺腺がん発症とは異なる発症リスク（浸透度の高い単一遺伝子もしくは少数遺伝子の変異）が存在している可能性がある。報告されている症例数も少ないため、実際にそのような稀な遺伝子変異が胚細胞系列で起きているかどうかは不明である。しかしながら、欧米人を対象とする全ゲノム関連解析により約1%の頻度ではあるが、BRCA1遺伝子においてStop gainを伴うバリエントが肺扁平上皮がんの発症リスクに関わることが明らかとなった。またこのバリエントは乳がんなどの発症リスクには関与しないことから、バリエントやがん種によって発症リスクが異なることが示されている。そこで、国立がん研究センター病院において、39歳以下で肺腺がんを発症した症例を抽出し、一部の症例について、全ゲノムシーケンスを行った。

B. 研究方法

国立がん研究センター病院において、39歳以下で肺腺がんを発症した32症例に対して、全エクソンシーケンスを行った。バリエントコールはGATKを用いて行った。一般集団におけるアレル頻度は、JPHCコホートで行われた全エクソンシーケンス193例並びに京都大学の松田文彦博士が公開している1,208検体に対する全エクソンシーケンス解析結果を参考とした。

（倫理面への配慮）

「ゲノム倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果・考察

今回の解析結果より、一般的に知られている浸透度の高い単一遺伝子にバリエントが、一部の症例において認められた。しかしながら、症例数が少ないために複数の症例で同じバリエントは認められなかった。従って今後は、多施設共同研究などを通して、多数の症例を集積し、そのバリエントの評価を行う予定である。

D. 結論

今回の全ゲノムシーケンスにより、浸透度の高い単一遺伝子にバリエントが、一部の症例で認められた。今後は複数の症例において、同じバリエントが認められるか検討を行う。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III. 学会等発表実績

学会等発表実績

委託業務題目「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のためのエビデンス構築をめざした臨床観察研究（H26-革新的がん一般-096）」

機関名 国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
腎細胞がんが発現する新規融合遺伝子の同定	後藤政広、市川仁、新井恵史、知久季倫、坂本裕美、藤元博行、平本正樹、南茂隆生、安田和基、吉田輝彦、金井弥栄	第73回日本癌学会学術総会	2014/9/26	国内
Lung invasive mucinous adenocarcinoma における治療標的となる新規遺伝子融合	中奥敬史、市川仁、白石航也、坂本裕美、江成政人、萩原秀明、軒原浩、岡山洋和、金永学、三嶋理晃、横田淳、吉田輝彦、河野隆志	第73回日本癌学会学術総会	2014/9/26	国内
第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 一般演題	Akihiro Ohmoto, Chigusa Morizane, Emi Kubo, Kazuaki Shimada, Takuji Okusaka, Shinichi Yachida	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014/07/17-19	国内
第52回日本癌治療学会学術集会 ポスター	高橋秀明、森実千種、桑原明子、奥山浩之、大野泉、清水怜、光永修一、林直美、篠原旭、小林美沙樹、近藤俊輔、上野秀樹、奥坂拓志、古瀬純司、池田公史	第52回日本癌治療学会学術集会	2014/8/28-30	国内
国立がん研究センター東病院における遺伝診療科/家族性腫瘍外来開設と問題点の提起 (ポスター掲示 GP-2-094-04)	内藤 陽一 渡邊 淳 桑田 健 中村 友美 佐々木 政興 松原 伸晃 細野 亜古 米山 公康 和田 徳昭 向井 博文 源 典子	第22回日本乳癌学会学術総会	2014. 7. 11	国内
国立がん研究センター東病院における遺伝診療科/家族性腫瘍外来開設と問題点の提起 (ポスターセッション P1-28-7 チーム医療1)	内藤 陽一	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014. 7. 17	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・ 外の別
Expression and Clinical Significance of Genes Frequently Mutated in Small Cell Lung Cancers Defined by Whole Exome/RNA Sequencing	223. Reika Iwakawa, Takashi Kohno, Yasushi Totoki, Tatsuhiro Shibata, Katsuya Tsuchihara, Sachiyo Mimaki, Koji Tsuta, Yoshitaka Narita, Ryo Nishikawa, Masayuki Noguchi, Curtis C. Harris, Ana I. Robles, Rui Yamaguchi, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Hirohiko Totsuka, Teruhiko Yoshida, Jun Yokota.	Carcinogenesis	2015	国外
Comprehensive exploration of novel chimeric transcripts in clear cell renal cell carcinomas using whole transcriptome analysis.	2. Gotoh M, Ichikawa H, Arai E, Chiku S, Sakamoto H, Fujimoto H, Hiramoto M, Nammo T, Yasuda K, Yoshida T and Kanai Y	Genes, Chromosomes & Cancer	2014	国外
Analysis of gene expression profiles of soft tissue sarcoma using a combination of knowledge-based filtering with integration of multiple statistics	Anna Takahashi, Robert Nakayama, Nanako Ishibashi, Ayano Doi, Risa Ichinohe, Yoriko Ikuyo, Teruyoshi Takahashi, Shigetaka Marui, Koji Yasuhara, Tetsuro Nakamura, Shintaro Sugita, Hiromi Sakamoto, Teruhiko Yoshida, Tadashi Hasegawa, and Hiro Takahashi	PLoS ONE	2014	国外

Application of a combination of a knowledge-based algorithm and 2-stage screening to hypothesis-free genomic data on irinotecan-treated patients for identification of a candidate single nucleotide polymorphism related to an adverse effect.	Hiro Takahashi, Kimie Sai, Yoshiro Saito, Nahoko Kaniwa, Yasuhiro Matsumura, Tetsuya Hamaguchi, Yasuhiro Shimada, Atsushi Ohtsu, Takayuki Yoshino, Toshihiko Doi, Haruhiro Okuda, Risa Ichinohe, Anna Takahashi, Ayano Doi, Yoko Odaka, Misuzu Okuyama, Nagahiro Saijo, Jun-ichi Sawada, Hiromi Sakamoto, and Teruhiko Yoshida.	PLoS ONE	2014	国外
Association between serum organochlorines and global methylation level of leukocyte DNA among Japanese women: a cross-sectional study	5. Hiroaki Itoh, Motoki Iwasaki, Yoshio Kasuga, Shiro Yokoyama, Hiroshi Onuma, Hideki Nishimura, Ritsu Kusama, Teruhiko Yoshida, Kazuhito Yokoyama, Shoichiro Tsugane.	Science of the Total Environment	2014	国外
ACTN4 copy number increase as a predictive biomarker for chemoradiotherapy of locally advanced pancreatic cancer.	Watanabe T, Ueno H, Watabe Y, Hiraoka N, <u>Morizane C</u> , Itami J, Okusaka T, Miura N, Kakizaki T, Kakuya T, Kamita M, Tsuchida A, Nagakawa Y, Wilber H, Yamada T, Honda K.	Br J Cancer. [Epub ahead of print]	2015 Jan 20	国外
A retrospective analysis of factors associated with selection of end-of-life care and actual place of death for patients with cancer.	Kondo S, Shimazu T, <u>Morizane C</u> , Hosoi H, Okusaka T, Ueno H.	BMJ Open. 4(5):e004352.	2014	国外
クリニカルシーケンスの現状と課題	山田 遥子 内藤 陽一	腫瘍内科	2014;13(4):550-5	国内
Utility of Clinical Sequence	Naito Y	JSM Clin Oncol Res	2014;2:1035	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

委託業務題目「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のためのエビデンス構築をめざした臨床観察研究」

機関名 栃木県立がんセンター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Rad51は大腸癌においてtopoisomeraseI阻害剤の感受性予測マーカーおよび癌治療のターゲットとなる。・口演	田原 真紀子 井上 剛志 佐藤 太 宮 倉 安幸 堀 江 久永 安 田 是和 菅 野 康吉	第34回日本分子腫瘍マーカー研究会	2014年9月24日	国内
Poly(ADPribose) polymerase inhibitor laparib (AZD2281) potentiates SN-38 cytotoxicity in colon cancer cells.・口演	Makiko Tahara, Takeshi Inoue, Yasuyuki Miyakura, Hisanaga Horie, Yoshikazu Yasuda, Kokichi Sugano.	第73回日本癌学会学術総会	2014年9月25日	国内
Germline PMS2 mutations detected by long RT-PCR/direct sequencing analysis using puromycin-treated blood samples.・口演	Kokichi Sugano, Sinya Saitou, Shigeki Sekine, Takeshi Nakajima, Mineko Ushima, Teruhiko Yoshida.	第73回日本癌学会学術総会	2014年9月26日	国内
遺伝性腫瘍の発症前診断とサーベイランスおよび予防的介入 / シンポジウム	菅野 康吉 斎藤 伸哉 高橋 雅 博 松岡 千咲 青 木 幸恵 牧島 恵子 田中屋 宏 爾 中島 健 生	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会	2014年11月21日	国内
リンチ症候群の拾い上げとその後内視鏡検査によるサーベイランスの実際 / シンポジウム	中島 健 関 根 茂樹 中 島 好美 坂 本 琢 松本 美野里 松田 尚久 菅野 康吉 牛尼 美年子 吉田 輝彦 斎藤 豊	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会	2014年11月21日	国内
BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵巣卵管切除術 / シンポジウム	平沢 晃 増 田 健太 赤 羽 智子 片岡 史夫 冨永 英一郎 阪埜 浩司 進 伸幸 菅野 康吉 小崎 健次郎 青木 大輔	日本人類遺伝学会第59回大会	2014年11月21日	国内

網膜芽細胞腫の早期発見と遺伝子検査の意義 /シンポジウム	鈴木 茂伸 吉田 輝彦 牛尼 美年子 菅野 康吉	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会	2014年11月1日	国内
がん家系症候群（リンチ症候群）の沿革と周縁および現代的意義.	菅野 康吉	第1回リンチ症候群研究会	2014年11月29日	国内
家族性腫瘍の診療と研究2015 -発症前診断、サーベイランス、予防的介入-	菅野 康吉	第20回 信州遺伝診療研究会	2015年1月30日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.	Tanakaya K, Furukawa Y, Nakamura Y, Hirata K, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka G, Yoshida T, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K.	Jpn J Clin Oncol. 45:307-10, 2015.	2015年3月	国内
Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers.	Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K.	BMC Res Notes. 7:835, 2015.	2014年11月	国外
Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.	Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, Matsubara N, Ishikawa H, Arai M, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka G, Yoshida T, Moriya Y, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K.	Jpn J Clin Oncol. 45:153-9, 2015.	2015年2月	国内
家族性腫瘍コーディネーター・家族性腫瘍カウンセラー(FCC)制度の歩みと今後.	菅野康吉	家族性腫瘍 15: 20-24, 2015.	2015年2月	国内
遺伝カウンセリング・遺伝子検査；	菅野康吉	乳癌診療アプリケーションノート. 株式会社南山堂；2014年7月15日 96-101	2014年7月15日	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

委託業務題目「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のためのエビデンス構築をめざした臨床観察研究 ～ 若年性・家族集積性胃がんの解析」
 機関名 浜松医科大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
DNA adductomics in human tissue: a clue toward the origin of human cancer?	Haruhiko Sugimura	4th Asian Conference on Environmental Mutagens (India)	12-Dec-14	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Cytological Features of a Variant NUT Midline Carcinoma of the Lung Harboring the NSD3-NUT Fusion Gene : A Case Report and Literature Review.	Kuroda S, Suzuki S, Kurita A, Muraki M, Aoshima Y, Tanioka F, Sugimura H.	Case Rep Pathol.	2015	国外
TCGA output and practice of gastric cancer.	Sugimura H.	Translational Gastrointestinal Cancer	2014 秋	国外
Gastric cancer in young vs old Romanian patients: immunoprofile with emphasis on maspin and mena protein reactivity.	Gurzu S, Kadar Z, Sugimura H, Bara T, Bara T Jr, Halmaciu I, Jung I.	APMIS	2015	国外
Commentary: Sexy Small Copy Numbers in Hereditary Gastric Carcinogenesis.	Yamada H, Sakamoto H, Sugimura H.	J of Gastrointestinal & Digestive System	2014 秋	国外
NSD3-NUT-expressing midline carcinoma of the lung: First characterization of primary cancer tissue.	Suzuki S, Kurabe N, Ohnishi I, Yasuda K, Aoshima Y, Naito M, Tanioka F, Sugimura H.	Pathol Res Pract.	2014	国外

Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence.	Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Hayashida M, Ikeda K.	J Pharmacol Sci.	2014	国外
Extensive goblet cell metaplasia of the peripheral lung may harbor precancerous molecular changes: comparison of two cases.	Tajima S, Kurabe N, Okudela K, Yajima K, Takahashi T, Neyatani H, Sugimura H, Koda K.	Pathol Int.	2014	国内
Human DNA glycosylase enzyme TDG repairs thymine mispaired with exocyclic etheno-DNA adducts.	Goto M, Shinmura K, Matsushima Y, Ishino K, Yamada H, Totsuka Y, Matsuda T, Nakagama H, Sugimura H	Free Radic Biol Med.	2014	国外
Robust quantitative assessments of cytosine modifications and changes in the expressions of related enzymes in gastric cancer.	Du C, Kurabe N, Matsushima Y, Suzuki M, Kahyo T, Ohnishi I, Tanioka F, Tajima S, Goto M, Yamada H, Tao H, Shinmura K, Konno H, Sugimura H.	Gastric Cancer	2014	国外
PLK4 overexpression and its effect on centrosome regulation and chromosome stability in human gastric cancer.	Shinmura K, Kurabe N, Goto M, Yamada H, Natsume H, Konno H, Sugimura H.	Mol Biol Rep.	2014	国外
Radiation-induced breast angiosarcoma with a confirmative feature of c-MYC amplification.	Tajima S, Mochizuki R, Sugimura H, Hoshi S.	Jpn J Clin Oncol.	2014	国内
RSPO fusion transcripts in colorectal cancer in Japanese population.	Shinmura K, Kahyo T, Kato H, Igarashi H, Matsuura S, Nakamura S, Kurachi K, Nakamura T, Ogawa H, Funai K, Tanahashi M, Niwa H, Sugimura H.	Mol Biol Rep.	2014	国外
Impaired 8-hydroxyguanine repair activity of MUTYH variant p.Arg109Trp found in a Japanese patient with early-onset colorectal cancer.	Shinmura K, Goto M, Tao H, Kato H, Suzuki R, Nakamura S, Matsuda T, Yin G, Morita M, Kono S, Sugimura H.	Oxid Med Cell Longev.	2014	国外

YB-1 promotes transcription of cyclin D1 in human non-small-cell lung cancers.	Harada M, Kotake Y, Ohhata T, Kitagawa K, Niida H, Matsuura S, Funai K, Sugimura H, Suda T, Kitagawa M.	Genes Cells.	2014	国内
A rare Japanese case with a NUT midline carcinoma in the nasal cavity: a case report with immunohistochemical and genetic analyses.	Suzuki S, Kurabe N, Minato H, Ohkubo A, Ohnishi I, Tanioka F, Sugimura H.	Pathol Res Pract.	2014	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

委託業務題目「症例登録、試料・情報の収集と臨床遺伝学的・分子遺伝学的分析」

機関名 日本医科大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
病院における薬理遺伝学的な取り組み。（口頭・シンポジウム）	渡邊 淳	第24回日本医療薬学会年会（名古屋）	2014年9月	国内・外の別

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Interaction Effect between Handedness and CNTNAP2 Polymorphism (rs7794745 genotype) on Voice-specific Frontotemporal Activity in Healthy Individuals: An fMRI Study.	Koeda M, Watanabe A, Tsuda K, Matsumoto M, Ikeda Y, Kim W, Naing BT, Karibe H, Shimada T, Suzuki H, Matsuura M, Okubo Y.	Front. Behav. Neurosci.	(in press)	国外
BRAF, KIT, and NRAS mutations and expression of c-KIT, pERK and pAKT in Japanese melanoma patients.	Oyama S, Funasaka Y, Watanabe A, Takizawa T, Kawana S, Saeki H.	J. Dermatol.	(in press)	国外
がんを対象としたエクソーム解析の実用化と倫理的課題.	渡邊 淳	臨床病理レビュー第153号 コンパニオン診断の進展 2014-2015	2014	国内
Associations Between Keloid Severity and Single Nucleotide Polymorphisms: Importance of rs8032158 as a Biomarker of Keloid Severity.	Ogawa R*, Watanabe A*, Naing BT, Sasaki M, Fujita A, Akaishi S, Hyakusoku H, Shimada T. (* These authors contributed equally)	J. Invest. Dermatol. 134:2041-2043	2014	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

委託業務題目「ゲノム情報で規定される超高リスク群の臨床観察研究における症例の集積と遺伝
機関名 北海道公立大学法人 札幌医科大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Gender-related differences in MEN1 lesion: analysis of 560 cases from the database of the MEN Consortium of Japan. (口頭)	Katai M, Yanagibori R, Horiuchi K, Midorikawa S, Yamazaki M, Okamoto T, Sakurai A	14th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and other rare endocrine tumors	2014.9	国外
遺伝性甲状腺髄様癌の発症前診断と甲状腺全摘の時期	内野真也, 櫻井晃洋, 小杉真司	日本人類遺伝学会第59回大会	2014.11	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
CDC73変異で診断された副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群の一例	柴田有亮, 石井宏明, 武井真大, 大岩亜子, 熊谷美恵子, 山崎雅則, 佐藤吉彦, 伊藤研一, 吉澤明彦, 内野真也, 櫻井晃洋, 駒津光久	日本内分泌学会雑誌	2014.9	国内
多発性内分泌腫瘍症と遺伝子異常		B I O Clinica	2014.11	国内
A newly identified missense mutation in RET codon 666 is associated with the development of medullary thyroid carcinoma.	Yamazaki M, Hanamura T, Ito K-i, Uchino S, Sakurai A, Komatsu M	Endocr J	2014.12	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「ゲノム情報で規定される超高リスク群の診断と、層別化・個別化予防のためのエビデンス構築をめざした臨床観察研究」

機関名 慶應義塾大学医学部産婦人科学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
BRCA1/2遺伝子変異保持者の卵管上皮細胞におけるp53とMDM2の発現の検討	赤羽 智子, 平沢 晃, 片岡 史夫, 増田 健太, 富永 英一郎, 阪埜 浩司, 進 伸幸, 亀山 香織, 青木 大輔	第55回日本組織細胞化学会総会・学術集会	9月27日～29日2014年	国内
BRCA1/2遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵巣卵管切除術	平沢 晃, 増田 健太, 赤羽 智子, 片岡 史夫, 富永 英一郎, 阪埜 浩司, 進 伸幸, 菅野 康吉, 小崎 健次郎, 青木 大輔	第59回日本人類遺伝学会	11月19日～22日2014年	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
【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	増田 健太, 阪埜 浩司, 植木 有紗, 平沢 晃, 青木 大輔	産婦人科の実際63巻7号 Page973-980	2014年7月	国内
遺伝性婦人科腫瘍	青木大輔	日本産科婦人科学会雑誌66巻8号 Page1997-2006	2014年8月	国内
Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review).	Nakamura K, Bannio K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Nomura H, Hirasawa A, Tominaga E, Aoki D	Mol Clin Oncol. 2014 Nov;2(6):909-916.	2014 Nov	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。