

201507011A

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業

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27年度 総括研究報告書

研究代表者 新井 正美

平成28 (2016) 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>BRCA</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	7
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	9
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	11
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	15
新井 正美、三木 義男	
5. 適切な遺伝診療体制の構築に関する研究	17
福嶋 義光、櫻井 晃洋、高田 史男	
III. 資料	19
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. 研究成果の刊行物・別刷	83
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	85

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検査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(RRSO)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

福岡義光・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・相良病院附属プレストセンター・画像診断
学(亀田京橋クリニック), 放射線科 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乳房検査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*変異陽性者におけるMRI検診の有用性に関する研究：海外では*BRCA1/2*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検査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、RRSO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がある*RAD51C*、*PALB2*、*BRIPI1*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、多くの診療科が関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コンソーシアムの事業の一環として全国登録を多施設共同研究の形で実施する。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、変異陽性率の算定のために、BRCA遺伝学的検査を受けた人全員を登録対象とした。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年には登録委員が所属する4医療機関で試験登録を実施した。そこで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て本登録の前にさらに登録システムを改善した。試験登録で収集したデータの解析を行った。

【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】BRCA1/2変異陽性者に実施されるRRSO実施に関する多施設共同研究をNPO婦人科悪性腫瘍研究機構（Japanese gynecologic Oncology Group: JGOG）において実施する。また慶応義塾大学医学部産婦人科では術後切除標本の病理学的な検討を、またがん研有明病院ではRRSO前後の心理社会的評価を実施した。

【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者であり、かつBRCA1/2に病的変異を認めなかった（uncertain variantを含む）症例を対象として、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】平成27年度には4施設で試験登録を実施した。その結果、846家系からBRCA遺伝子検査受検者986名、うちBRCA1変異陽性者135名、BRCA2変異陽性者119名を登録した。実施した遺伝子検査の20%で病的変異が認められた。日本人にはホットスポットはないと思われるが、BRCA1変異例のL63Xは比較的高頻度に認められる変異であった。またRRSOは62例、RRMは28例で実施されており、頻度は低いが発見も認められた。

平成28年3月より全国登録を開始した。

【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、15名17回にMRI検査を実施した。その結果、1例で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が、MRI検査で発見された乳癌症例（DCIS）を認めている。

【研究3】JGOGにおいてBRCA1/2変異保有者を対象に予後調査、潜在癌の検出頻度、外科的閉経に伴うQOL調査などを行い、RRSOの有用性を多面的に評価するコホート研究を立案してJGOG理事会で承認を得た。

慶應義塾大学医学部産婦人科で実施したRRSO症例で卵巣上皮にin situに発生した潜在癌を認めており、このような卵巣癌の頻度がどの程度あるかが、欧米で検討されている卵管切除を先行させる二次的手術が可能かに影響を与えると思われる。

またがん研有明病院にてRRSO前後の心理社会的評価の検討を行っている。RRSOを受けた16名を対象としてインタビューおよびアンケートを用いた中間解析では、卵巣癌を発症することへの不安の軽減や遺伝子検査で変異陽性の心的衝撃の改善が認められた。

【研究4】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。平成27年度末で47例の解析を終了した。その結果、PALB2、BRIP1の2つの遺伝子に病的変異を否定できないミスセンス変異を認めたが、現時点ではその変異頻度は低いと考えられた。

【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、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。今年度は施設認定、登録事業、教育事業の規則、催促の原案を作成した。

D. 考察

【研究1】平成27年度は、まず登録委員の施設で試験登録を実施してデータの基本的な解析を行った。

平成28年3月より一般医療機関にも参加を呼びかけて、全国登録を開始した。平成28年度中に第1

回目のデータ集計解析を行う予定である。

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】最終年度はさらに関連医療機関からの参加を依頼して検討症例を増やして論文化を行う。

【研究3】JGOGにおけるRRSOの臨床研究を進める。各医療機関でのRRSOの検討を継続する(RRSO切除標本の病理学的検討、RRSO前後の心理社会的評価)。

【研究4】今後、BRCA1/2変異陰性の家族性乳癌症例100例を目標に解析を行い、上記3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。現時点では変異頻度は低いことが予想されるが、将来、遺伝性乳癌の遺伝子解析パネルを作成する際に重要な知見となりうる。

【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。今後、具体的な認定・登録を開始することとしており、日本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】BRCA1/2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にて承認を得た。

平成27年度は登録委員の施設でまず試験登録を実施した。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。15例17回のMRI検査において1例でMRI検査のみで指摘される乳癌症例を認めた。最終年度にはBRCA1/2変異陽性者におけるMRI検査の有用性について、班研究として見解を示す予定である。

【研究3】今後JGOGの中でRRSOのコホート研究を開始する予定である。

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。

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。RRSO前後の心理社会的評価からも不安の軽減や遺伝子変異陽性時の心的衝撃の軽減効果が期待される。

【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後、BRCA1/2遺伝子変異陰性の家族性乳癌47例の解析を行ったところ、PALB2、BRIP1に病的変異を否定できないミスセンス変異を同定したが、現時点では変異の頻度は低いことが予想される。

【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た。すなわち遺伝性乳癌卵巣癌の総合診療制度機構を3学会が中心となって設立して、日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の助言を得て活動することとなった。

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) Shigehiro M, Kita M, Takeuchi S, Ashihara Y, Arai M, Okamura H. Study on psychosocial aspects of risk-reducing salpingo-oophorectomy(RRSO) in BRCA1/2 mutation carriers in Japan: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol. 2016. 46(3):254-259.
- 2) Kwong A, Shin V Y, Nakamura S, et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. J. Medical Genetics, 2015, DOI 10.1136/jmedgenet-2015-103132.
- 3) 新井正美他. 遺伝性乳癌と遺伝学的検査. 遺伝カウンセリング. 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編, 金原出版, 東京, 2015, pp92-102.
- 4) 新井正美. がんの遺伝医療と遺伝カウンセリング. 医学のあゆみ, 2015, 254(9):642-647.
- 5) 谷口智子, 新井正美, 喜多瑞穂, 他. BRCA1/2変異を確認され、当院で卵巣・卵管がんを治療した10例の臨床経過について. 家族性腫瘍, 2015, 15(2)53-57.
- 6) 新井正美, 谷口智子, 岩瀬拓士, 他. HBOCに対する診療の流れ. 産科と婦人科, 2015, 6(19):611-617.
- 7) 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, 2015, 36(1):43-47.
- 8) 新井正美, 野村幸男. 11. 遺伝子関連検査—9 家族性腫瘍—. 日常診療のための検査値のみかた 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡榮三朗・編, 中外医学社, 東京, 2015, pp657-667.
- 9) 新井正美 編著. 癌の遺伝医療 南江堂, 東京, 2015.
- 10) Taira N, Arai M, Ikeda M, et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical pra

- ctice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. *Breast Cancer*. 2015, 22(1): 16-27.
- 11) Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, et.al. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer* 2015, 22(5):462-468.
 - 12) 中村清吾. 遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント8. HBOCに対するチーム医療・各診療科との連携を中心に. *産科と婦人科* 2015, 82:645-649.
 - 13) 高橋将人, 池田由加利, 櫻井晃洋, 他. 北海道での若年者検診状況と HBOC (遺伝性乳癌卵巣癌症候群) への対策の現状. *日本乳癌検診学会誌* 2015, 24: 224-227.
 - 14) 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* 2015, 15: 39-41.
 - 15) 櫻井晃洋. HBOC診療と地域連携. *産科と婦人科* 2015, 82:655-659.
 - 16) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔. Tumor syndrome ; 遺伝性乳癌卵巣癌, *臨床画像*. 2015, 31(10): 220-221.
 - 17) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔. *BRCAl/2* 遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術とサーベイランス; 遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント. *産科と婦人科* 2015, 82(6): 639-643.
 - 18) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔. 遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝子検査. *産科と婦人科* 2015, 82(Sup): 202-205.
 - 19) 福嶋義光. 遺伝子診断 (検査) 医学のあゆみ 2014, 249:390-390.
 - 20) 福嶋義光. 「我が国の遺伝医療の動向」専門家集団の取り組み *Bio Clinica* 2014, 29:1334-1338.
 - 21) 福嶋義光. 生命倫理とゲノム解析技術 *日本医師会雑誌* 2014, 143:1159-1163.
 - 22) 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*. 2014, 103:2962-2967.
 - 23) 福嶋義光. 「我が国の遺伝医療の動向」遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) をめぐって. *Bio Clinica*. 2015, 30:197-200.
 - 24) 福嶋義光. 遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント 臨床遺伝専門医, 認定遺伝カウンセラーの家族性腫瘍へのかかわり. *産科と婦人科* 2015, 82:661-665
- 2.学会発表
- 1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の最近の動向. 第23回日本乳癌学会学術総会, 東京.2015.7.2
 - 2) 新井正美. 遺伝性腫瘍のがん予防. 第53回日本癌治療学会学術集会, 京都. 2015,.10.31
 - 3) 新井正美. 日本HBOCコンソーシアムの活動状況. 日本遺伝子診療学会:遺伝子診断・検査技術推進フォーラム, 東京. 2015.12.11
 - 4) 中村清吾. 遺伝カウンセリングのあり方 乳癌の診断と治療—最近の話題より—.第67回日本産婦人科学会学術講演会 生涯研修プログラム 横浜、2015.4.9-12.
 - 5) Nakamura S. Genetic Counselin in Asia. Global Breast Cancer Conference 2015 & 4th International Breast Cancer Symposium Jeju, 2015.4.23-24.
 - 6) 中村清吾. 遺伝性乳がん・卵巣がん (HBOC) のスクリーニングの現状. 第21回日本家族性腫瘍学会学術総会, さいたま, 2015.6.5-6.
 - 7) 中村清吾. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 総合診療施設認定制度. 第13回全国遺伝子医療部門専門会議, 東京, 2015.10.17-18.
 - 8) 小倉拓也, 川端英孝, 新井正美, 他. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対する当院の取り組み. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.5
 - 9) 北川大, 喜多瑞穂, 新井正美, 他. がん専門病院としての遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) への取り組みと現状. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.6
 - 10) 櫻井晃洋. 遺伝情報を活用したがんの個別化医療. 第65回日本体質医学会総会, 札幌. 2015.7.4-5
 - 11) 櫻井晃洋. 遺伝性腫瘍診療の重要性. 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会, 札幌. 2015.7.16-18
 - 12) 九富五郎, 里見露乃, 櫻井晃洋, 他. 当院における家族性腫瘍に対する新たな取り組み. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.5-6
 - 13) 戸崎光宏. 乳がんハイリスク群に対する乳房MRIスクリーニング. 第43回日本磁気共鳴医学会, 東京. 2015.9.10
 - 14) Hirasawa A, Aoki D. Ovarian cancers with *BRCAl/2* mutations. The 31st Nagoya International Cancer Treatment Symposium, Aichi, Japan. 2016.2.13-14.
 - 15) Hirasawa A, Aoki D. Collaboration and future clinical trial of hereditary gynecologic cancer. 2016 Korean Society of Gynecologic Oncology; Hereditary Gynecologic Cancer Symposium. Souel, Korea. 2016.1.9
 - 16) Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Susumu N, Aoki D. Profiling of epithelial ovarian cancer with BRCAness status The 4th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. Souel, Korea. 2015.11.12-14
 - 17) 平沢 晃, 青木大輔. 発がんリスクの層別化と

個別化予防法の確立を目指して. 第4回日本
HBOC コンソーシアム学術総会, 東京.
2016.1.24

- 18) 横田めぐみ, 平沢 晃, 青木大輔, 他. 遺伝性
乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出
術後のヘルスケアに関する検討. 第1回日本
産科婦人科遺伝診療学会学術講演会, 長崎.
2015.12.18-19
- 19) 吉浜智子, 片岡史夫, 青木大輔, 他. 当院にお
ける *BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対する腹
腔鏡下でのリスク低減卵管卵巣摘出術の実施
経験. 第28回日本内視鏡外科学会総会, 大阪.
2015.12.10-12
- 20) 平沢 晃, 牧田和也, 青木大輔, 他. *BRCA1/2*
遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵管卵
巣摘出後のQOLに関する検討. 第30回日本
女性医学学会学術集会, 愛知. 2015.11.7-8
- 21) 横田めぐみ, 平沢 晃, 青木大輔, 他. リスク
低減卵管卵巣摘出術後の卵巣欠落症状に対す
る漢方療法に関する検討. 第35回産婦人科漢
方研究会学術集会, 東京. 2015.9.13
- 22) 平沢 晃, 青木大輔. *BRCA1/2* 遺伝子検査と
産婦人科臨床 第57回日本婦人科腫瘍学会学
術講演会(ワークショップ), 岩手. 2015.8.7-9
- 23) 増田健太, 梅根紀代子, 青木大輔, 他.
HBOC 高リスク群に対する *BRCA1/2* 遺伝子
検査陽性率についての検討. 第21回日本家族
性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.5-6
- 24) 赤羽智子, 平沢 晃, 青木大輔. *BRCA1/2* 遺伝
子生殖細胞変異例における良性卵管上皮細胞
のp53蛋白発現と *TP53* 遺伝子変異の意義. 第
67回日本産科婦人科学会学術講演会 (ミニワ
ークショップ), 神奈川. 2015.4.9-12

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9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26-27年度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28年3月より一般医療機関の登録事業への参加を開始し、平成28年度中に初回の集計解析を行う予定である。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BRCA1/2に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、現状では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。しかし、より適切な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HBOCの実態を解明することは臨床的にも急務である。

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、BRCA1/2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4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。さらに平成28年3月より一般医療機関の登録事業への参加も開始した。

（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、データの登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

4施設で登録システムの構築を検証するため試験登録を実施した。過去3年間各施設の遺伝カウンセリング外来でBRCA1/2遺伝子検査の受検者を対象とした。その結果、発端者846家系からBRCA受検者986名、うちBRCA1変異陽性者135名、BRCA2変異陽性者119名を登録した。遺伝子検査のうち、病的変異は20%で認められた。BRCA1ではL63XおよびQ934Xはそれぞれ26回、6回報告されていたが、その他の多くの変異が2回以下の報告であり、病的変異は遺伝子全体に認められた。BRCA2も同様の傾向を認めており、5804del14および1506del1Aがそれぞれ8回、5回報告されていたが、その他のほとんどの変異が2回以下の報告であった。Myriad Tableとして変異をまとめると男性乳癌を含むGroupV以外はこれまでの報告と同様に欧米よりもわが国のほうが変異陽性リスクが高いことが示された。またBRCA1/2変異保有者が片側乳癌に罹患した場合に対側乳癌に罹患するリスクは約1%/年であり、欧米のデータに近い結果であった。さらにRRSO及びRRMは62例、28例で実施されていた。また頻度は低いが、病理学的検索によって明らかにされた潜在癌もそれぞれで指摘されており、さらに登録症例を重ねて検討する必要がある。

D. 考察

試験登録により、登録過程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も経験して入力漏れが多い項目を把握でき一部改善した。

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登録事業にも参加を検討する予定である。

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、実際に登録委員が所

属する4施設で試験登録を実施した。

平成28年3月より一般医療機関も参加した本格的な登録事業を開始しており、平成28年度中に1回目のデータ解析を実施する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shigehiro M, Kita M, Takeuchi S, Ashihara Y, Arai M, Okamura H. Study on psychosocial aspects of risk-reducing salpingo-oophorectomy(RRSO) in BRCA1/2 mutation carriers in Japan: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol.* 46(3):254-259, 2016
- 2) Kwong A, Shin V Y, Nakamura S, et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J. Medical Genetics*, 2015, DOI 10.1136/jmedgenet-2015-103132.
- 3) 新井正美他. 遺伝性乳癌と遺伝学的検査. 遺伝カウンセリング. 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編, 金原出版, 東京, 2015, pp92-102
- 4) 新井正美. がんの遺伝医療と遺伝カウンセリング. *医学のあゆみ*, 2015, 254(9):642-647
- 5) 谷口智子, 新井正美, 喜多瑞穂, 他. BRCA1/2変異を確認され、当院で卵巣・卵管がんを治療した10例の臨床経過について. *家族性腫瘍*, 2015, 15(2):53-57.
- 6) 新井正美, 谷口智子, 岩瀬拓士, 他. HBOCに対する診療の流れ. *産科と婦人科*, 2015, 6(19):611-617.
- 7) 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*, 2015, 36(1):43-47.
- 8) 新井正美, 野村幸男. 11. 遺伝子関連検査—9 家族性腫瘍—. *日常診療のための検査値のみかた* 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡榮三朗・編, 中外医学社, 東京, 2015, pp657-667.
- 9) 新井正美 編著. *癌の遺伝医療* 南江堂, 東京, 2015.
- 10) Taira N, Arai M, Ikeda M, et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. *Breast Cancer*. 2015, 22(1): 16-27.
- 11) Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, et al. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer* 2015, 22(5):462-468.
- 12) 中村清吾. 遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント 8. HBOCに対するチーム医療-各診療科との連携を中心に. *産科と婦人科* 2015, 82: 645-649.
- 13) 高橋将人, 池田由加利, 櫻井晃洋, 他. 北海道での若年者検診状況と HBOC (遺伝性乳癌卵巣癌症候群) への対策の現状. *日本乳癌検診学会誌* 2015, 24: 224-227.

- 14) 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* 2015, 15: 39-41
- 15) 櫻井晃洋. HBOC 診療と地域連携. *産科と婦人科* 2015, 82:655-659.

2. 学会発表

- 1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の最近の動向. 第23回日本乳癌学会学術総会, 東京. 2015.7.2
- 2) 新井正美. 遺伝性腫瘍のがん予防. 第53回日本癌治療学会学術集会, 京都. 2015.10.31
- 3) 新井正美. 日本 HBOC コンソーシアムの活動状況. 日本遺伝子診療学会: 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム, 東京. 2015.12.11
- 4) 中村清吾. 遺伝カウンセリングのあり方 乳癌の診断と治療—最近の話題より—. 第67回日本産婦人科学会学術講演会 生涯研修プログラム 横浜, 2015.4.9-12.
- 5) Nakamura S. Genetic Counselin in Asia. *Global Breast Cancer Conference 2015 & 4th International Breast Cancer Symposium Jeju*, 2015.4.23-24.
- 6) 中村清吾. 遺伝性乳がん・卵巣がん (HBOC) のスクリーニングの現状. 第21回日本家族性腫瘍学会学術総会, さいたま, 2015.6.5-6.
- 7) 中村清吾. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 総合診療施設認定制度. 第13回全国遺伝子医療部門専門会議, 東京, 2015.10.17-18.
- 8) 小倉拓也, 川端英孝, 新井正美, 他. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対する当院の取り組み. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.5
- 9) 北川大, 喜多瑞穂, 新井正美, 他. がん専門病院としての遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) への取り組みと現状. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.6
- 10) 櫻井晃洋. 遺伝情報を活用したがんの個別化医療. 第65回日本体質医学会総会, 札幌. 2015.7.4-5
- 11) 櫻井晃洋. 遺伝性腫瘍診療の重要性. 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会, 札幌. 2015.7.16-18
- 12) 九富五郎, 里見露乃, 櫻井晃洋, 他. 当院における家族性腫瘍に対する新たな取り組み. 第21回日本家族性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.5-6

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：海外ではBRCA1/2変異陽性未発症者の早期乳癌発見に乳房MRIが有効であることが報告されている。海外女性同様に日本人女性のBRCA1/2変異陽性未発症者に対しても乳房MRIサーベイランスが有効であるかを検証する。

A. 研究目的

BRCA1/2変異陽性者に年1回の乳房MRIを導入して、乳癌発見率（感度）を既存の検診方法（マンモグラフィおよび乳房超音波検査）と比較検討することである。

B. 研究方法

主な参加施設は、がん研有明病院、昭和大学病院、聖路加国際病院であり、画像検査の実施施設は、亀田京橋クリニック、AIC八重洲クリニックである。年1回、画像検査実施施設にて乳房MRIをマンモグラフィおよび乳房超音波検査とセットで施行する。検査実施施設において撮影されたMMG、USおよびMRIの読影は、所属する放射線科医が行う。画像検査にて悪性病変が疑われた場合、穿刺吸引細胞診あるいは針組織生検を実施し病理学的に診断をつける。客観性を担保するため中央評価委員を設置する。後日、臨床情報をふせて、それぞれの匿名化された臨床画像データを各医師が別々に判定を行う。中央評価委員の判定結果を解析し、試行者間の一致率を算出することで、臨床画像データの判定に関する客観的な評価を行う。統計学的解析については、参加施設の全データを解析し、既存の検診方法であるMMG、USに対するMRIの有用性の比較を、感度（検出率）、特異度を算出することにより行う。また、発見時のstage、生命予後に与える影響の予測など臨床情報を収集し、これらについても解析する。

（倫理面への配慮）

本研究で実施する臨床検査は日常診療で行われている画像検査であり、それによって患者に大きな不利益が生じることは少ない。

紹介元施設において、それぞれの施設の同意書を用いた上で、本研究の意義、目的、方法などを十分に説明して同意書への記載を依頼する。自由意志のもと自署によって同意を得ている。

C. 研究結果

現在16例を実施した。平均年齢は42歳（28歳から66歳）である。4例（25%）で乳房MRIだけに描出される疑わしい病変が認められた。そのうち3例は厳重な経過観察を施行しており、残りの1例は乳癌を強く疑う症例であり、現在マンモトーム組織生検を実施した結果、乳癌であることが確認されて手術の方針となった。

D. 考察

25%に乳房MRIだけで描出される病変が認められ、そのうち1例は乳癌の可能性が強い。症例数が未だ少ないため、引き続き症例数を重ねて検討する必要があると考える。

E. 結論

症例は少ないものの、日本人のBRCA1/2変異陽性未発症者に年1回の乳房MRI検査を行うことによって、乳癌発見率が既存の検診法（マンモグラフィおよび乳房超音波検査）に比して改善されることが期待される。BRCA1/2変異陽性者に発症する乳癌は、比較的若年期に発症が多くみられるが、これらの人々に適切なスクリーニング方法を提示できるとともに、乳癌の早期発見により、乳癌死亡率を低下させることが可能となることが見込まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

戸崎光宏. 乳がんハイリスク群に対する乳房MRIスクリーニング. 第43回日本磁気共鳴医学会. 東京. 2015. 9. 10

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

リスク低減卵管卵巣摘出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：本年度は特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構（Japanese Gynecologic Oncology Group: JGOG）において臨床試験を開始する準備を行った。同試験では卵巣癌未発症のBRCA1またはBRCA2（BRCA1/2）遺伝子変異保持者を対象にコホートを組んで、RRSO施行群と同非施行群に分けて予後調査、病理手順書に基づいたオカルト癌の頻度検出、外科的閉経に伴うQOL調査、遺伝診療に関する評価、医療経済学的評価などを行い、本邦におけるRRSOの有用性を多面的に評価する。BRCA1/2遺伝子変異情報は特定非営利活動法人HBOCコンソーシアムの登録委員会に協力して、国際データベースに登録するための情報提供を行う。さらに本コホートにおいてJGOGバイオバンクに試料を保管し探索的評価を行う。

A. 研究目的

BRCA1/2 遺伝子変異保持者は卵巣癌発症リスクが高く、卵巣がん一次予防策の構築は喫緊の課題である。BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対しては、リスク低減卵管卵巣摘出術（risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO）が現時点で最も効果が高い卵巣癌一次予防法であり、近年は実地臨床医家のみならず一般社会においても注目されてきている。しかしながら BRCA1/2 遺伝子変異保持者内での妊孕性や卵巣摘出後のヘルスケアを鑑みると、RRSO 施行時期には個別の対応が求められる。さらに本邦独自の予後調査や医療経済評価などは未踏の領域である。

このような背景のもと、本成果を通して本邦における発がん予防のための実践的介入を通じた個別化予防法に直結させ、最終的に卵巣癌発症のat risk日本人女性のがん死を低減することを目指す。

B. 研究方法

BRCA1/2 遺伝子変異保有者（RRSO 施行例および非施行例）を対象に予後調査、病理手順書に基づいたオカルト癌の頻度検出、外科的閉経に伴うQOL調査、遺伝診療に関する評価、医療経済学的評価などを行い、本邦におけるRRSOの有用性を多面的に評価する。BRCA1/2 遺伝子変異情報は国際データベース登録事業を行っている研究代表者（新井）に提供する。さらに質の高いコホート研究はバイオバンクとの連携が必要不可欠となっており、本コホートにおいてもバイオリソースを収集してJGOG バイオバンクに試料を保管し探索的評価を行う。当初の評価項目は下記の通りとする。

・ 主要評価項目：

卵巣癌（卵管癌・腹膜癌を含む）発生率

・ 副次評価項目：

卵巣癌（卵管癌・腹膜癌を含む）特異的死亡率
全死因死亡率

病理組織学的評価（オカルト癌陽性率）

QOLの評価

医療経済学的評価

遺伝診療に関する評価

BRCA1/2 遺伝子変異情報の登録

・ 探索的評価項目：

ゲノム解析

ゲノム疫学的検討

適格規準：

- 1) 適切な遺伝カウンセリングのもと、適切な遺伝学的検査を受け、BRCA1/2 遺伝子の病的変異と診断された遺伝子変異保持者。
- 2) リスク低減手術施行例は十分な遺伝カウンセリングのもとに同意が得られた者、およびプロトコールに準拠した病理組織学的評価が可能で、病理組織標本の提出が可能な者。
- 3) 本試験参加について文書にて本人からの同意が得られた者。

除外規準：

- 1) 卵巣癌（卵管癌、腹膜癌を含む）の既発症者。
- 2) 本研究参加に同意が得られなかった者。
- 3) 登録後、RRSO 施行前に卵巣癌（卵管癌・腹膜癌を含む）が認められた例。

その他：

- 1) 乳癌の既往・発症・有症の有無は問わない。
- 2) RRSO の施行年齢は問わない。
- 3) BRCA1 と BRCA2 の両遺伝子の変異を有する者も含む。

C. 研究結果

本年度はコホート研究の立案を行い、JGOG理事会における承認を得て、HBOCコンソーシアムにおいてもアナウンスを行った。

D. 考察

RRSO は BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する乳癌発症リスク低減、卵巣癌による死亡率低減、乳癌

による死亡率低減および全死亡率低減の効果を有することが確実である。RRSO は本邦においても2008年に施行したのを皮切りに、実地臨床に導入されてきている。NCCNガイドラインはBRCA1/2変異保持者に対して、理想的には35~40歳でのRRSOを推奨し、家系内でさらに若年の卵巣癌発症者がいる場合には、その年齢を施行時期として考慮すべきとされている。一方で2014年まで同ガイドラインにおいては、RRSOを施行しない場合は半年ごとの経膈超音波検査と血清CA125検査が勧められていたが、最新の2015年版では「経膈超音波とCA125によるスクリーニングを積極的に進めるだけのデータはない」と記載され、よりRRSOのがん予防効果をより強調し推奨する内容になった。

RRSO時の摘出検体において卵管や卵巣に偶発的に癌細胞が検出されることがあり(オカルト癌)、またRRSO施行後は短期的に身体的及び社会的機能を含めたQOLが低下する。RRSOが実地臨床で汎用されるのが確実な現状において、その対象・時期・方法などの個別化が必要である。しかしながら本邦においては、BRCA1/2遺伝子変異保持者に対する卵巣癌発症リスクの層別化およびRRSOの有用性評価が著しく遅れている。例えばBRCA1/2遺伝子のどの部位の変異が卵巣癌あるいは乳癌を引き起こしやすいか、さらにBRCA1/2遺伝子以外の低-中感受性遺伝子(modifier gene)変異との組み合わせによるがん感受性の程度が明らかになれば、がん発症リスクの層別化に基づいたリスク低減手法の個別化が可能となる。2015年にCIMBA(The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2)は世界33か国の約2万人のBRCA1/2遺伝子変異保持者を対象とした解析からBRCA1 exon 11とBRCA2 exon 11の変異例で卵巣癌発症が高頻度であることを明らかにしたが、同解析に日本人は一例も含まれていなかった。このような背景のもと、本研究を通じた成果が求められる。

E. 結論

現在、遺伝性腫瘍診療の根拠となるエビデンスやガイドラインの多くは海外発のデータに基づいている。RRSO施行施設が増加している本邦においても、各種エビデンス創出を行うための取り組みは喫緊の課題であり、そのためにはBRCA1/2遺伝子変異保持者に対する質の高い臨床研究が必須となる。本研究は遺伝性卵巣癌を対象とした本邦初の臨床研究基盤を構築するものである。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔. Tumor syndrome ; 遺伝性乳癌卵巣癌, 臨床画像. 2015, 31(10): 220-221.
- 2) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔. BRCA1/2遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術とサーベイランス; 遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント. 産科と婦人科 2015,

82(6): 639-643.

- 3) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔. 遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝子検査. 産科と婦人科 2015, 82(Sup): 202-205.
- 4) Shigehiro M, Kita M, Takeuchi S, Ashihara Y, Arai M, Okamura H. Study on psychosocial aspects of risk-reducing salpingo-oophorectomy(RRSO) in BRCA1/2 mutation carriers in Japan: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol. 46(3):254-259, 2016

2. 学会発表

- 1) Hirasawa A, Aoki D. Ovarian cancers with BRCA1/2 mutations. The 31st Nagoya International Cancer Treatment Symposium, Aichi, Japan. 2016.2.13-14.
- 2) Hirasawa A, Aoki D. Collaboration and future clinical trial of hereditary gynecologic cancer. 2016 Korean Society of Gynecologic Oncology; Hereditary Gynecologic Cancer Symposium. Souel, Korea. 2016.1.9
- 3) Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Susumu N, Aoki D. Profiling of epithelial ovarian cancer with BRCAness status The 4th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. Souel, Korea. 2015.11.12-14
- 4) 平沢 晃, 青木大輔. 発がんリスクの層別化と個別化予防法の確立を目指して. 第4回日本HBOC コンソーシアム学術総会, 東京. 2016.1.24
- 5) 横田めぐみ, 平沢 晃, 青木大輔, 他. 遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術後のヘルスケアに関する検討. 第1回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会, 長崎. 2015.12.18-19
- 6) 吉浜智子, 片岡史夫, 青木大輔, 他. 当院における BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対する腹腔鏡下でのリスク低減卵管卵巣摘出術の実施経験. 第28回日本内視鏡外科学会総会, 大阪. 2015.12.10-12
- 7) 平沢 晃, 牧田和也, 青木大輔, 他. BRCA1/2 遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出後のQOLに関する検討. 第30回日本女性医学学会学術集会, 愛知. 2015.11.7-8
- 8) 横田めぐみ, 平沢 晃, 青木大輔, 他. リスク低減卵管卵巣摘出術後の卵巣欠落症状に対する漢方療法に関する検討. 第35回産婦人科漢方研究会学術集会, 東京. 2015.9.13
- 9) 平沢 晃, 青木大輔. BRCA1/2 遺伝子検査と産婦人科臨床 第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(ワークショップ), 岩手. 2015.8.7-9

- 10) 増田健太, 梅根紀代子, 青木大輔, 他.
HBOC 高リスク群に対する BRCA1/2 遺伝子
検査陽性率についての検討. 第 21 回日本家族
性腫瘍学会学術集会, さいたま. 2015.6.5-6
赤羽智子, 平沢 晃, 青木大輔. *BRCA1/2* 遺伝
子生殖細胞変異例における良性卵管上皮細胞
の p53 蛋白発現と *TP53* 遺伝子変異の意義.
第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会(ミニ
ワークショップ), 神奈川. 2015.4.9-12

H. 知的財産権の出願・登録状況
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%程度といわれており、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遺伝性乳癌の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、*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。今年度47例の解析を終了したが、現時点では変異頻度は低いと考えられる。

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、わが国におけるこれらの3遺伝子の病的変異の頻度、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*BRCA1/2*に病的変異を認めなかった(uncertain variantを含む)

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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「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にて承認を得た（平成27年2月）。また遺伝情報診療上の取り扱いは、「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。平成28年3月末までに47例の解析を終了した。現時点でこれら3遺伝子の変異頻度は低いことが予想される。

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。変異の頻度によっては、*BRCA1/2*遺伝子変異陰性例に対して日常臨床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重要な知見となる。

最終年度で3つの遺伝子変異解析を終了して論文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。現段階では病的変異が否定できないミスセンス変異が認められているが変異の頻度は低いと考えられる。最終年度では残りの約50例を解析する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi J, Sato Y, Arai M, et al. A novel deletion in the splice donor site of MLH1 exon 6 in a Japanese colon cancer patient with Lynch syndrome. *Jpn J Clin Oncol*. 2015, 45(10):993-997.
- 2) 山口潤也, 新井正美. 原因遺伝子 SMAD4, BMPR1A. 家族性腫瘍学・家族性腫瘍の最新研究動向・日本臨床, 東京, 2015, pp311-316.
- 3) 新井正美他. 遺伝性乳癌と遺伝学的検査. 遺伝カウンセリング. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編, 金原出版, 東京, 2015, pp92-102

2. 学会発表

- 1) 新井正美. 遺伝性乳癌卵巣癌の最近の動向. 第23回日本乳癌学会学術総会イブニングセミナー5. 東京, 2015

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

適切な遺伝診療体制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、社会的使命として遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を創設し、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。さらに、この制度を運営するための新たな法人組織（遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構、仮称）を3学会（日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会）が中心となって設立し、日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の助言を得て活動することとなった。

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、婦人科および臨床遺伝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創設することを検討した。

C. 研究結果

遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度の特色の一つは、遺伝性乳癌卵巣癌の診療を行う施設を基幹施設、連携施設、協力施設の3つに分類しそれぞれの要件を定めたことである。とくに、基幹施設（臨床遺伝専門医、乳腺専門医、婦人科腫瘍専門医、3領域全ての専門医が勤務している）、および連携施設（臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラー、および乳腺または婦人科腫瘍専門医が勤務している）においては、HBOCの遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の実施、サーベイランス、リスク低減手術実施体制の整備、関係する全診療科スタッフが一堂に集まっての定期的な院内HBOCカンファレンスの実施、そしてHBOC講習会への参加を必

須としている。

遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度を円滑に推進するために下記の規則・細則の原案を作成した。

1. 施設認定事業規則・施設認定事業施行細則
2. 教育事業規則・教育事業施行細則
3. 登録事業規則・登録事業施行細則

D. 考察

日本人類遺伝学会、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の各理事会で、新たな法人組織設立についての具体案が承認され、近日中に新法人が設立される見込みである。HBOC コンソーシアムと連携し、教育事業および登録事業を継続実施することについても合意を得ている。HBOC 総合診療制度の創設により、わが国においても国際標準の遺伝性乳癌卵巣癌に対する適切な診断と治療、サーベイランスおよび発症前診断陽性者に対するリスク低減医療が適切な形で実施されるようになっていくものと考えられる。本研究の取り組みは、現在、日本医療研究開発機構が中心となって進めている「ゲノム医療実現推進」の先制医療、予測医療の具体的なモデルとして、他の医療分野においても参考になるものと考えられる。

E. 結論

国際標準の遺伝性乳癌卵巣癌に対する適切な診断と治療、サーベイランスおよび発症前診断陽性者に対するリスク低減医療が適切な形で実施するための遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度のフレームワークを構築することができた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 福嶋義光 遺伝子診断(検査) 医学のあゆみ 249:390-390, 2014
- 2) 福嶋義光 「我が国の遺伝医療の動向」 専門家集団の取り組み Bio Clinica 29:1334-1338, 2014
- 3) 福嶋義光 生命倫理とゲノム解析技術 日本医師会雑誌 143:1159-1163, 2014
- 4) 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 103:2962-2967, 2014
- 5) 福嶋義光 「我が国の遺伝医療の動向」 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)をめぐって Bio Clinica 30:197-200, 2015
- 6) 福嶋義光 遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント

臨床遺伝専門医, 認定遺伝カウンセラーの家族性腫瘍へのかかわり 産科と婦人科 82:661-665, 2015

- 7) 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: 39-41, 2015.
- 8) 櫻井晃洋: HBOC診療と地域連携. 産科と婦人科 82: 655-659, 2015.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

改訂：2015年8月26日

2016年2月18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