

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（総括）研究報告書

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BRCA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。本年度は研究班の最終年度に当たる。癌の領域においてゲノム医療を推進する動きが活発になっているため従来の5つの研究に加えて、6.本研究班でHBOCの診療の標準化、診療科の連携を目指した「遺伝性乳癌卵巣癌診療の手引き」を作成すること、および7.リスク低減手術の医療経済効果を試算する研究の2つを追加して実施した。

従来の5つの研究については以下のごとく総括した。1.日本HBOCコンソーシアムの登録委員会を母体としてBRCA受検者のデータベースを作成する。本年度は全国登録事業を開始し、BRCA変異陽性者415名を登録した。2.乳癌未発症のBRCA変異陽性者を対象として、サーベイランスに年1回MRI検査を導入した。3年間で22例35回のMRI検査を実施した。1例でMRI検査でのみ乳癌が発見された。3.わが国におけるリスク低減卵巣卵管切除術(RRSO)の有効性を検証するために日本婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)において、コホート研究を行う体制を整備した。4.BRCAに変異を認めない家族性乳癌患者に、相同組換え修復に関わるRAD51C, PALB2, BRIP1の3つの遺伝子変異の解析を行い、わが国の変異頻度や特徴を明らかにする。5.日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: JOHBOC)を設立して、HBOCの診療が適切に実施されるような認定制度、教育システム、登録などの体制を構築した。

さらに新規課題については以下の結論を得た。6.HBOC診療における標準化と疾患概念の普及を目的に「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 - 診療の手引き -」を作成し、ほぼ完成した。7.リスク低減卵巣卵管切除術およびリスク低減乳房切除術は、サーベイランスと比較して費用対効果が優れていた。

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・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
真野俊樹・多摩大学医療・介護ソリューション研究所 教授

山内英子・聖路加国際大学 研究センター 教授

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医療を提供する。
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の高いデータを集積する基盤を整備する。

【研究2】BRCA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BRCA変異陽性者におけるMRI検診の感度が高く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BRCA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患者に対する策が具体的に提示できれば、「健康・医療戦略」に

におけるEBMに基づく予防技術の確立につながる。

【研究4】BRCA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、BRCA1/2の2つの遺伝子で説明できる家系は、遺伝性乳癌の約50%であるという試算もある。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、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。

まもなくわが国でもPARP阻害薬が承認される可能性がある。その際に相同組換え修復にかかわるこれらの遺伝子変異を有する家族性乳癌の頻度、特徴を明らかにすることはPARP阻害薬の拡大適応にも関連する重要な遺伝子と考えて解析を先行させた。

【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。

【研究6】「遺伝性乳癌卵巣癌症候群-診療の手引き-」の作成：HBOC診療には複数の診療科が関わり、連携が必要である。わが国におけるHBOC医療の標準化のために診療の手引きを作成する。

【研究7】リスク低減手術における医療経済：BRCA変異陽性者がリスク低減手術を受けた場合に、サーベイランスと比較しての医療経済を検討する。日常診療の一環としてリスク低減手術を導入する際の基礎データを提供する。

B. 研究方法

【研究1】NPO法人日本HBOCコンソーシアム(The Japanese HBOC consortium: JHC)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27年度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。そこで登録作業の実際についての問題点を点検した。平成28年3月から全国登録を開始した。平成28年8月末日に第1回の登録を終了してデータの集計作業を行った。

【研究2】本研究は3医療機関におけるBRCA変異陽性者のうち乳癌未発症の対象者に、亀田京橋クリニック、AIC八重洲クリニックにて年1回、MRI検査およびマammography(MMG)と乳房超音波検査(US)

をセットで実施する。画像診断で悪性所見が疑われた場合には、吸引細胞診あるいは針組織生検を実施して病理学的に診断する。評価には中央評価委員を設置する。統計学的評価はMMG、USに対するMRIの有用性を、感度(検出率)、特異度により行う。また発見時のstage、生命予後についても検討する。さらに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】BRCA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日本婦人科悪性腫瘍研究機構(Japanese gynecologic Oncology Group: JGOG)において実施する体制を整えた(JGOG3024)。RRSO実施者を対象として予後調査、病理手順書に基づいたオカルト癌の頻度検出などを行う。さらにバイオバンクと連携して試料を保管する。本研究の主要評価項目は、卵巣癌、卵管癌および腹膜癌の発生であり、副次評価項目は、オカルト癌の発生、総死亡、である。

【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患者であり、かつBRCA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及び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、総合診療制度を運営するための法人、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(Japanese organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: JOHBOC)を設立した。

【研究6】「遺伝性乳癌卵巣癌症候群-診療の手引き-」の作成：まず、乳腺、婦人科、遺伝、泌尿器疫学の4領域に分かれて、グループリーダーのもとで執筆者の人選、各領域のCQの吟味を行った。各執筆者が1-2のCQを担当してドラフトを作成した。さらに各グループ内でディスカッションを行い、CQに対する推奨度、エビデンスレベルを決めた。修正したドラフトを関連学会にコメントを求め、その要請に従って、原稿を修正している段階である。

【研究7】リスク低減乳房切除術およびリスク低減卵巣卵肝切除術の医療経済効果を試算した。Markov modelを用いて、35歳から70歳までの費用対効果を、35歳からサーベイランスを行う、35歳でRRM、45歳でRRSOを行う、35歳でRRMを行う、45歳でRRSOを行う、を比較する。日本人のモデルとするために平成27年度に実施した試験登録のデータを用いた。

(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。

研究5-7は機構の設立や公開された情報をもとに行う研究であるのでCOIの管理を行った。

C. 研究結果

【研究1】平成28年度には全国7施設で登録を実施した。その結果、1557家系からBRCA遺伝子検査受検者1759名、うちBRCA1変異陽性者218名、BRCA2変異陽性者197名を登録した。実施した遺伝子検査の19.6%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

41回報告されていた。またRRSOは114例、RRMは51例で実施されており、潜在癌はそれぞれ2例、6例で認められた。

【研究2】2016年3月までに乳癌未発症のBRCA変異陽性者22名を対象として35回のMRI検査を実施した。その結果、4例(18%)でMRIだけに描出される病変が認められた。このうち1例は生検の結果、乳癌であることが判明して手術となった。他3例は経過観察中であるが良性病変と考えている。

【研究3】本臨床試験は研究体制を整備した後に、JGOGおよび慶應義塾大学の倫理委員会の承認を得ている段階である。

【研究4】対象者100例において、1例でRAD51Cに大欠失を認めた。本症例では家系内に乳癌のみならず卵巣癌も複数発症していた。またBRIP1に4例、novel mutationを認めた。このうち1例では、スプライス部位の1塩基置換であり、病的変異の可能性が高いと考えられる。残りの3例はエクソン内の非同義置換であり、既存の変異データベースには登録されていなかった、またBRIP1の変異4例のうち3例で家系内に男性乳癌が認められており、BRIP1のvariantが乳癌の易罹患性に関与する可能性が示唆された。一方で、PALB2については明らかな病的変異を認めなかった。

【研究5】JOHBOCを設立して、以下の3事業を行うこととした。1)施設認定事業、HBOC診療を行う施設を基幹施設、連携施設、協力施設の3種に分けて認定制度を作る。2)教育事業、HBOCの医療者への普及および最新の情報を提供する。3)登録事業、1)と連携して継続的に実施する。

1)-3)について規則、細則を策定した。また教育カリキュラムを作成した。

【研究6】「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 - 診療の手引き -」の原稿をほぼ完成し、今後外部評価委員会の評価を経た上で、刊行する予定である。

【研究7】1. BRCA1変異陽性者のQOL値では、BRCA1についてはサーベイランス+RRSOの費用対効果がよい。BRCA2変異陽性者ではRRMが費用対効果がよい。2. LY(35年シミュレーション)の期待生存率を見ると、BRCA1およびBRCA2ともに費用対効果がよいのはRRSO+RRMであった。3. いずれの予防手術もサーベイランスより費用対効果はよい。

D. 考察

【研究1】平成28年度の全国登録により、前年の試験登録と比較して約1.5倍の症例を収集できた。本登録は年1回更新して当該患者および血縁者の情報を収集して、経時的な変化を追跡、更新でき、また前年度に漏れている登録内容を確認できるなどの利点がある。一方、卵巣癌の化学療法のレジメンなど専門的な内容はなかなか入力されていないことが多く、専門医師による入力が必要と考えられた。

今後、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】エントリー症例が少ないため、さらに本

臨床試験を継続して検討する必要があると考える。

【研究3】RRSOは現在、HBOCにおいて卵巣癌に対して最も確実な対策と考えられている。わが国においてはBRCA変異保持者における卵巣癌発症リスクの層別化およびRRSOの有用性評価が遅れている。また、BRCA遺伝子変異部位と卵巣癌リスクの相関など今後、本臨床試験の中で明らかにする。

【研究4】上記3遺伝子の解析では海外ではこれまでに報告のない日本人特有のvariantが認められている。その他にも多くのミスセンス変異があり、一般集団のアレル頻度から多くは病的意義のないSNPと考えている。一方、判断が難しいvariantもあり、これらは血縁者に協力していただき segregation studyを行うことが望ましいが、実施が難しく今後の課題である。

【研究5】JOHBOCの創設により、わが国においても国際標準のHBOC診療が実施されることが期待される。本研究の取り組みは、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なりうると思われる。

【研究6】HBOCの臨床試験は、症例数が十分に確保できないこと、倫理的にランダム化した前向き試験が難しいことからデータに制約がある。またわが国でもPARP阻害薬の認可を控えて、多くの臨床試験が計画、実施中であることから飛躍的に知見が集積する可能性があり、本診療の手引きは早期の改訂が必要となる。さらに次回改訂ではシステムティックレビューを実施して正規のガイドラインを作成することが望まれる。

【研究7】QOL値など一部海外データを持ちて算出している。将来はわが国独自のデータをもとに試算が行われることが望まれる。

E. 結論

【研究1】BRCA遺伝子検査を受けた人を対象としたHBOCデータベース作成を多施設共同研究の体制を整備して平成28年度には全国の7医療機関が参加して第1回の登録を実施した。平成29年8月末を期限として第2回目の全国集計を行う予定である。

【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。MRI検査と同時にMMG、USを実施した。MRI検査でのみ所見が得られた乳癌を1例に認めたが症例数が少ないため、今後さらに症例数を重ねて検討を行うこととした。

【研究3】JGOGの中でRRSOのコホート研究を立ち上げた(JGOG3024)。本試験によりgenotype-phenotypeの相関やバイオバンクを活用した臨床試験が展開することが期待される。

【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、遺伝子解析をPCR-direct sequenceおよびMLPAにより行った。いずれも病的変異の頻度は低いと思われるが、RAD51Cで1例に大欠失を、またBRIP14例に病的変異を疑うミスセンス変異を認めた。わが国ではBRIP1の変異頻度は低いが病的意義を有する可能性が示唆され、男性乳癌の発症とも関連する可能性がある。一方、PALB2には明らかな病的変異は認められなかった。

【研究5】日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(JOHBOC)を創設し、国際標準のHBOCに対する適

切な診断と治療、マネジメントが実施できる体制を構築した。

【研究6】HBOC診療に携わる実地医家を対象に「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 - 診療の手引き -」を作成しており、今後外部評価委員会の承認を得た上で刊行予定である。

【研究7】RRSOおよびRRMともにサーベイランスよりも費用対効果がよいことが明らかとなった。

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) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al. Establishment of the hereditary breast and ovarian cancer registration system in Japan: Clinical and pathological features in Japanese HBOC-Report of trial registration. (In submission)
- 2) Shigehiro, M., Kita, M., Takeuchi, S., Ashihara, Y., Arai, M., Okamura, H. Study on the 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.
- 3) Taira, N., Arai, M., Ikeda, M., Iwasaki, M., Okamura, H., Takamatsu, K., Nomura, T., Yamamoto, S., Ito, Y., Mukai, H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for epidemiology and prevention of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer*, 23(3): 343-356, 2016.
- 4) Arai M, Yoshida R, Nomura H, et al. The present status of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Japan. *Juntendo Medical Journal*, (in press).
- 5) 新井正美, 大住省三, 中村清吾. 臨床病理レビュー特集第157号: 日本 HBOC コンソーシアムの活動状況, 東京, 克誠堂 p.9-17, 2016.
- 6) 新井正美. 婦人科腫瘍の遺伝診療: わが国におけるHBOCデータベース整備への取り組み. *産婦人科の実際*, 65 (6): 695-700, 2016.
- 7) 吉田玲子, 新井正美. 産業と行政 遺伝性乳がん卵巣がんの臨床と今後の課題. *バイオサイエンスとインダストリー*, 74 (6): 530-534, 2016.
- 8) 中村清吾: ゲノム解析に基づく固形がん個別化治療. *最新医学* 72 (3): 356-362, 2017.
- 9) 中村清吾: 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング (第2章) 遺伝性腫瘍研究・診療各論. *遺伝子医学Mook* 1349-2527, 2016.
- 10) 青木大輔, 富田尚裕, 中村清吾, 三木義男, 武藤香織: 遺伝性腫瘍 本邦における診療基盤の確立を考える. *日本医師会雑誌* 145 (4): 677-689, 2016.
- 11) 中村清吾: わが国における遺伝性乳癌卵巣癌への取り組み. *産婦人科の実際* 65 (6): 691-694, 2016.
- 12) Tozaki M, Nakamura S, Kitagawa D, Iwase T, Horii R, Akiyama F, Arai M. Ductal carcinoma *in situ* detected during prospective MR imaging screening of a woman with a BRCA2 mutation: The first case report in Japan *Magn Reson Med Sci*. 2017, in press
- 13) Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga T, Banno K, Susumu N, Aoki D. Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017; <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx019> (in press)
- 14) Yoshihama T, Hirasawa A, Nomura N, Akahane T, Nanki Y, Yamagami W, Kataoka F, Tominaga T, Susumu N, Mushiroda T, Aoki D. UGT1A1 polymorphism as a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47(2):170-174.
- 15) Adachi M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Kameyama K, Sugano K, Aoki D. Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 43(2):416-420.
- 16) Yokota M, Makita K, Hirasawa A, Iwata T, Aoki D. Symptoms and effects of physical factors in Japanese middle-aged women. *Menopause* 2016;23(9):974-983.
- 17) Hirasawa A, Akahane T, Masuda K, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Susumu N, Aoki D. Profiling of Epithelial Ovarian Cancer as BRCAness Status with MLPA Method. *Curr Oncol* 2016; 23(3): e305.
- 18) Masuda K, Kobayashi Y, Kimura T, Umene K, Misu K, Nomura H, Hirasawa A, Banno K, Kosaki K, Aoki D, Sugano K. Characterization of the STK11 splicing variant as a normal splicing isomer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome harboring genomic deletion of the STK11 gene. *Hum Genome Var* 2016; doi: 10.1038/hgv.2016.2. eCollection 2016.
- 19) 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性乳がん卵巣がん; 遺伝性腫瘍-実地臨床での対応を目指して *日本医師会雑誌* 2016; 145(4): 705-709.
- 20) 平沢 晃, 山上 亘, 青木大輔. 遺伝性腫瘍. *産婦人科の実際* 2016; 65(6): 653-659.
- 21) 平沢 晃, 青木大輔. バイオリソースを用いた研究基盤整備に関する国内外の動き; 婦人科がん治療の基軸. *産科と婦人科* 2016; 83(1): 13-19.
- 22) Sato K, Koyasu M, Nomura S, et al. Mutation status of RAD51C, PALB2, and BRIP1 in 100 Japanese familial breast cancer cases without BRCA1 and BRCA2 mutations. (In submission)
- 23) Taki, K., Sato, Y., Nomura, S., Ashihara, Y., Kita,

- M., Tajima, I., Sugano, K., Arai, M. Mutation analysis of MUTYH in Japanese colorectal adenomatous polyposis patients. *Fam. Cancer*, 15 (2): 261-5, 2016.
- 24) Yamaguchi, K., Nagayama, S., Shimizu, E., Komura, M., Yamaguchi, R., Shibuya, T., Arai, M., Hatakeyama, S., Ikenoue, T., Ueno, M., Miyano, S., Imoto, S., Furukawa, Y. Reduced expression of APC-1B but not APC-1A by the deletion of promoter 1B is responsible for familial adenomatous polyposis. *Sci. Rep.*, 6: 26011. Doi: 10.1038/srep26011, 2016.
 - 25) Takaoka M, Ito S, Miki Y, Nakanishi A. FKBP51 regulates cell motility and invasion via RhoA signaling. *Cancer Sci.* 2017 Mar; 108(3):380-389. doi: 10.1111/cas.13153.
 - 26) Malik S, Saito H, Takaoka M, Miki Y, Nakanishi A. BRCA2 mediates centrosome cohesion via an interaction with cytoplasmic dynein. *Cell Cycle*. 2016 Aug 17;15(16):2145-2156.
 - 27) 櫻井晃洋：HBOC 診療と地域連携．産科と婦人科 82: 655-659, 2015
 - 28) 櫻井晃洋：遺伝子情報に基づいたがんの個別化医療．日本体質医学会雑誌 78: 44-47, 2016.
 - 29) 福嶋義光：遺伝子診療【家族性腫瘍学】．日本臨床 73：35-39, 2015
 - 30) 福嶋義光：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
 - 31) 福嶋義光：再発率の推定と確率情報の伝え方．産婦人科の実際 64:323-328, 2015
 - 32) 福嶋義光：遺伝性乳癌卵巣癌をめぐる【我が国の遺伝医療の動向】．*BIO Clinica* 30:298-301, 2015
 - 33) 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」研究班 編集．「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 診療の手引き」(金原出版より刊行予定)
 - 34) Arai M, Yoshida R, Nomura H, et al. The present status of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Japan. *Juntendo Medical Journal*, (in press).
 - 35) 櫻井晃洋：遺伝子情報に基づいたがんの個別化医療．日本体質医学会雑誌 78: 44-47, 2016.
 - 36) 櫻井晃洋：遺伝医療部門の役割 - 診療，研究の支援と連携 - *臨牀小児医学* 64: 3-6, 2017.
 - 37) 櫻井晃洋：遺伝学が変える医療と社会．*沖縄産婦人科学会雑誌* 39: 5-8, 2017.
- registration committee of The Japanese HBOC consortium. Clinical analysis of founder mutation of BRCA1 and BRCA2 in the Japanese population. The 13th International Congress of Human genetics (ICHG), Kyoto, Japan, 2016.4.
- 2) Yotsumoto J, Yokoyama S, Inuzuka M, Yoshida R, Watanabe C, Arai M, Nakamura S, The registration committee of The Japanese HBOC consortium. Variants of uncertain significance in BRCA: Experience from the Japanese HBOC consortium trial survey. The 13th International Congress of Human genetics (ICHG), Kyoto, Japan, 2016.4.
 - 3) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Nomizu T, Sakurai A, Sekine M, Nomura H, Okawa M, Yotsumoto J, Enomoto T, Nakamura S. Establishment of the HBOC registration system in Japan. The sixth International symposium on hereditary breast and ovarian cancer. Montreal, Canada, 2016.6.
 - 4) Masami Arai. Clinical genetic oncology of Japan and future prospects- in particular, present status in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Japan- "5th International academic joint symposium Juntendo University - Peking University, Tokyo, Japan, 2016.9.
 - 5) 新井正美. 遺伝性乳がん卵巣がんにおける臨床の現状と今後の対応. 第 57 回日本臨床細胞学会(シンポジウム、横浜)、2016.5.
 - 6) 喜多瑞穂, 横山士郎, 渡邊知映, 中村清吾, 新井正美, 日本 HBOC コンソーシアム登録委員会 我が国における BRCA1/2 遺伝子変異検出率の検討-日本コンソーシアムデータ報告-第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会(口演、松山)、2016.6.
 - 7) 新井正美. 日本 HBOC コンソーシアムにおける全国登録事業. 第 24 回日本乳癌学会学術集会 (シンポジウム、東京)、2016.6.
 - 8) 新井正美. "癌の遺伝医療の意義と診療の現状 - 遺伝性乳癌卵巣癌と遺伝性大腸癌を中心に -" 第 24 回日本がん検診・診断学会総会 (シンポジウム、東京). 2016.9.
 - 9) 新井正美. HBOC 診療の実際：がんの臨床遺伝専門医として. 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会(教育シンポジウム、京都) 2016.12.
 - 10) 新井正美. 遺伝学的検査における遺伝カウンセリングの実際. 第 23 回日本産婦人科乳腺医学会 (教育講演、東京) 2017.3.
 - 11) 中村清吾：遺伝性乳がん卵巣がん診療体制の確立を目指して HBOC 診療の実際：乳腺外科医として. 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会、京都、2016.12.16-17.
 - 12) Seigo Nakamura: The current status and the future perspectives for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Japan. The 14th Asian Breast Diseases Association (ABDA) Meeting & Symposium 2016, Fukuoka, 2016.9.2-3.
- 2.学会発表
- 1) Yoshida R, Yokoyama S, Watanabe C, Inuzuka M, Yotsumoto J, Arai M, Nakamura S, The

- 13) 戸崎光宏. ハイリスクグループのMRI乳癌検診について.第26回日本乳癌検診学会総会.久留米.2016.11.4
- 14) 中村清吾:乳癌ハイリスクグループに対する検診.第26回日本乳癌検診学会学術総会、久留米、2016.11.4-5.
- 15) 中村清吾:乳癌高リスク群の予防と対策.第54回日本癌治療学会学術集会、横浜、2016.10.20-22.
- 16) Hirasawa A, Aoki D. Germ-line mutations of cancer susceptibility genes among Japanese ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer patients. 4th Meeting of the International Ovarian Cancer Consortium.2017.2.23-25 (Seoul, Korea)
- 17) Hirasawa A, Akahane T, Masuda K, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno k, Susumu N, Aoki D. Profiling of epithelial ovarian cancer as BRCAness status with MLPA method. The sixth International Symposium on Hereditary Breast and Ovarian Cancer 2016.5.10-13. (Montréal, Canada)
- 18) 平沢 晃, 牧田和也, 岩田 卓, 堀場裕子, 林茂徳, 野村弘行, 片岡史夫, 富永英一郎, 青木大輔. がん個別化予防法としてのRRSOと女性QOL. 第5回日本HBOCコンソーシアム学術総会 2017.1.21-22 (北海道)
- 19) 平野卓朗, 平沢 晃, 眞壁 健, 坂井健良, 赤羽智子, 増田健太, 小林佑介, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 富永英一郎, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. 血縁腫瘍歴聴取票を用いた婦人科関連遺伝性腫瘍のスクリーニングに関する検討. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 2016.12.16-17 (京都)
- 20) 吉村拓馬, 平沢 晃, 吉浜智子, 赤羽智子, 平野卓朗, 増田健太, 山上 亘, 林 茂徳, 野村弘行, 片岡史夫, 阪埜浩司, 進 伸幸, 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実施例に関する検討. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 2016.12.16-17 (京都)
- 21) 平沢 晃, 青木大輔. 卵巣がんの遺伝学的特性および臨床薬理学的特徴. 第37回日本臨床薬理学会学術集会(シンポジウム)2016.12.1-3 (鳥取)
- 22) 平沢 晃, 山上 亘, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. リンチ症候群-その遺伝子型と表現型-. 第55回日本臨床細胞学会秋期大会(シンポジウム)2016.11.18-19(大分)
- 23) 谷本慧子, 平沢 晃, 牧田和也, 岩田 卓, 堀場裕子, 横田めぐみ, 小川真里子, 弟子丸亮太, 柳本茂久, 高松 潔, 青木大輔. 遺伝性乳癌卵巣癌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31回日本女性医学学会学術集会 2016.11.5-6 (京都)
- 24) 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性乳がん卵巣がんと女性ヘルスケア.(特別講演) 第15回更年期と加齢のヘルスケア学会 2016.10.22-23(東京)
- 25) 平沢 晃, 青木大輔. 婦人科遺伝性腫瘍の実地臨床. 第132回関東連合産科婦人科学会(専攻医レクチャー)2016.10.15-16 (東京)
- 26) 平沢 晃, 青木大輔. 婦人科遺伝性腫瘍と予防・治療法の個別化. 第23回日本遺伝子診療学会大会(シンポジウム) 2016.10.7 (東京)
- 27) 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性卵巣癌~HBOCを中心に~ JSAWI 第17回シンポジウム 2016.9.4 (兵庫)
- 28) 平沢 晃, 青木大輔. 産婦人科医に知ってほしい乳がんのリスク因子(家族性腫瘍を含めて) 第8回関東産婦人科乳腺医学会(教育講演)2016.7.24 (東京)
- 29) 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性卵巣がんの予防と治療. 第17回臨床腫瘍夏期セミナー 2016.7.22 (東京)
- 30) 平沢 晃, 青木大輔. HBOCに関する最近の動向 第58回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(ワークショップ)2016.7.8-10 (鳥取)
- 31) 平沢 晃, 青木大輔. 卵巣摘出術と女性QOL-更年期症状、脂質異常症、骨粗鬆症などの管理について-第131回関東連合産科婦人科学会学術集会 2016.6.18-19(東京)
- 32) 平沢 晃, 青木大輔. Lynch 症候群と Cowden 病 婦人科編 北野病院遺伝性腫瘍セミナー 2016.6.11 (大阪)
- 33) 植木有紗, 平沢 晃, 今村知世, 武田祐子, 守屋利佳, 赤羽智子, 増田健太, 中田さくら, 安齋純子, 三須久美子, 阪埜浩司, 小崎健次郎, 谷川原祐介, 青木大輔. がんプロフェッショナル養成基盤推進プランを通じた医療従事者への家族性腫瘍教育の取り組み -HBOCに対するPARP阻害薬承認を見据えて-. 第22回日本家族性腫瘍学会学術集会 2016.6.3-4 (愛媛)
- 34) 國富晴子, 増田健太, 平沢 晃, 赤羽智子, 小林佑介, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 富永英一郎, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. 自己記入式がん家族歴聴取票を使用した遺伝高リスク家系の抽出. 第22回日本家族性腫瘍学会学術集会 2016.6.3-4 (愛媛)
- 35) 安達将隆, 阪埜浩司, 植木有紗, 増田健太, 矢野倉恵, 飯島茂異人, 竹田 貴, 小林佑介, 山上 亘, 富永英一郎, 平沢 晃, 菅野康吉, 青

- 木大輔. MSH6 の生殖細胞系列変異により Lynch 症候群と診断された体下部発生子宮体癌の 1 例. 第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2016.6.3-4 (愛媛)
- 36) 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性乳がん卵巣がんの現状と本邦での取り組み. 第 57 回日本臨床細胞学会総会 (教育講演) 2016.5.28-29 (神奈川)
- 37) Ninomiya T, Hirasawa A, Akahane T, Masuda K, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Susumu N, Bonno K, Tanaka M, Aoki D. BRCAness status of ovarian cancer with somatic large genomic rearrangement. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 2016.4.21-24 (東京)
- 38) Iijima M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Adachi M, Nogami Y, Yamagami W, Tominaga E, Hirasawa A, Susumu N, Tanaka M, Aoki D. Mutation of any DNA mismatch gene can cause lower uterine segment cancer with Lynch syndrome. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 2016.4.21-24 (東京)
- 39) 横田めぐみ, 牧田和也, 平沢 晃, 堀場裕子, 岩田 卓, 小川真里子, 柳本茂久, 弟子丸亮太, 田中 守, 青木大輔. 子宮体癌術後患者における卵巣欠落症状と QOL に及ぼす影響に関する検討. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 2016.4.21-24 (東京)
- 40) 新井正美. ゲノミクス・メタボロミクスのがん検診への応用 癌の遺伝医療の意義と診療の現状 遺伝性乳癌卵巣癌と遺伝性大腸癌を中心に. 第 24 回日本がん検診・診断学会総会(シンポジウム、東京), 2016.9.
- 41) 瀧景子, 野村幸男, 田島郁文, 菅野康吉, 新井正美. APC 遺伝子の生殖細胞系列変異陰性多発大腸腺腫症例における MUTYH 遺伝子変異の解析. 第 75 回日本癌学会学術総会(ポスター、横浜), 2016.10.
- 42) 三木 義男、中西 啓 . HBOC 発症の分子機構と新規治療戦略 . 第 24 回日本乳癌学会総会 (シンポジウム、東京) 2016.6.
- 43) 新井正美. 厚生労働科学研究における遺伝性乳がん卵巣癌へのわれわれの取り組み . 第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会(松山)、2016.6.
- 44) 新井正美 . "癌の遺伝医療の意義と診療の現状 - 遺伝性乳癌卵巣癌と遺伝性大腸癌を中心に - " 第 24 回日本がん検診・診断学会総会 (シンポジウム、東京) . 2016.9.
- 45) 櫻井晃洋 : 遺伝情報が変える癌診療-今, 何が必要か? 第 24 回日本乳癌学会学術総会(イブニングセミナー 東京) 2016.6.
- 46) 櫻井晃洋 : 新生児マススクリーニングと臨床遺伝医療 - 車の両輪として - . 第 43 回日本マススクリーニング学会学術集会(特別講演 札幌) 2016.8.
- 47) 櫻井晃洋 : 遺伝学が変える医療と社会 . 第 90 回北海道医学検査学会(招待講演 室蘭) 2016 .9 .
- 48) 櫻井晃洋 : 遺伝学が変える医療と社会 . 第 43 回沖縄産婦人科学会(特別講演 那覇) 2016 .9 .
- 49) 櫻井晃洋 : 遺伝性腫瘍に対する分子標的薬 . 日本薬物動態学会第 31 回年会 (日本薬物動態学会・日本人類遺伝学会合同シンポジウム、松本) 2016.10.
- 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