

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

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(JHC)の登録事業として、HBOC症例の全国登録を開始した。JHCに登録委員会を組織して、登録方法(システム)や登録内容(テンプレート作成)の検討を行った。全国登録は多施設共同臨床研究として実施することとして平成26年12月にJHCの倫理委員会で承認を得た。平成27年度には4施設で試験登録を実施し、システムの検証を行った後、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8月の第1回集計には7施設よりBRCA遺伝子検査受検者1759名、BRCA1変異陽性者2018名、BRCA2変異陽性者197名、1557家系を登録した。平成29年5月現在で本研究計画に参加申請60施設、このうち各医療機関の倫理委員会で本研究計画が承認されている施設が28施設あり、平成29年8月の第2回集積にはさらに多くの症例が登録され、わが国の臨床病理学的特徴がさらに明らかになると考えられる。

#### A．研究目的

わが国には、BRCA 変異陽性者における乳癌・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BRCAの罹患リスク等(prevalence table)の基礎データは存在しない。従って、現状では日常の遺伝カウンセリングにおいて欧米のデータを用いてクライアントに説明を行っている。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の実態を把握することは臨床的にも急務である。

欧米では、すでに各国にHBOC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わが国のHBOCデータベース作成のシステムを構築することとした。

#### B．研究方法

平成24年から2年間、日本乳癌学会の中村班（「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」）において作成した症例登録のテンプレートをもとにさらに卵巣癌等の情報を入力できるフォーマットを作成した。データセンターは昭和大学病院内に、研究事務局はがん研有明病院内に設置した。入力対象は、BRCA遺伝子検査を受けた人とする。家系情報は第2度近親者まで及びいとこで癌を発症した人の情報をテンプレートに入力する。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、データセンターに送付する。各症例のデータは1年毎に更新する。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（「BRCA 遺伝子検査に関するデータベースの作成」）。平成27年度には試験登録を実施した。また平成28年3月より全国登録を開始して、8月には第1回の全国登録集計を行った。

（倫理面への配慮）

本登録事業を研究として実施するにあたり、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。

本研究計画は、平成26年12月にJHCの倫理委員会で承認を得ている。さらに、登録参加施設は、全て当該医療機関の倫理審査委員会で本研究計画の承認を得た上で実施する。

#### C．研究結果

平成28年8月末日をデータ収集の期限として、第1回の集計作業を行った。今回は7医療機関が参加して、1557家系、7118名、BRCA遺伝子検査の受検者1759名、BRCA1変異陽性者218名、BRCA2変異陽性者197名の登録を行った。

遺伝子検査のうち、病的変異は19.6%で認められた。BRCA1ではL63XおよびQ934Xはそれぞれ41回、13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、5804del4およびR2318Xがそれぞれ10回、9回報告されていたが、その他の多くの変異が2回以下の報告であった。VUSは遺伝子検査の6.7%に認められた。一方、BRCA1のS1655F、BRCA2のI2675Vはdeleteriousおよびsuspected deleteriousと結果の解釈が異なって登録されている変異があった。今後、遺伝子検査の受託会社が多様化するにつれて同様な問題が生じる可能性がある。

臨床的には、一側の乳癌罹患者の場合、対側の乳癌の発症率は、BRCA変異陽性群、陰性群でそれぞれ1.4%/年、0.2%/年であった。さらに予防的手術はRRS0が114例で実施されていた。受検者の平均年齢は49.8歳、またRRS0後平均観察期間は29.4ヶ月でこの間に腹膜癌の発症を1例で認めている。一方、RRMは51例実施されており、44.1歳RRM後に1例で遺残乳腺からの乳癌発症を認めている。潜在癌の頻度はRRS0、RRMでそれぞれ2例、6例であった。

平成29年5月現在で、本研究に参加申込みが64施設あり、倫理審査委員会で承認を受けた施設が28施設である。今年第2回の症例登録を実施する予

定であり、さらに症例が集積される見込みである。

#### D. 考察

第1回目の全国登録により、前年の試験登録と比較して、約1.5倍の症例を収集することができた。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できるので、経時的な変化を追跡することができ、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った。一方で、入力内容が広範囲に渡るために自分の専門領域以外の入力は空欄も認められている。複数の診療科が関わる登録事業の克服すべき案件である。

また、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、全国登録を開始した。平成29年には第2回目の全国登録を実施する予定である。

#### 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.

##### 2. 学会発表

- 1) Yoshida R, Yokoyama S, Watanabe C, Inuzuka M, Yotsumoto J, Arai M, Nakamura S, The 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 14<sup>th</sup> Asian Breast Diseases Assosiation (ABDA) Meeting & Symposium 2016, Fukuoka, 2016.9.2-3.

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（がん政策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

BRCA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BRCA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。対象者はBRCA変異陽性で乳癌未発症者である。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会を設置する。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

3年で22名に対し35回の検査を実施した。平均年齢は42歳（28歳から66歳）である。4例（18%）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1例（4.5%）は、乳癌が強く疑われたため組織生検を施行し乳癌と診断された。他3例は経過観察中であり、良性を疑う。

D．考察

18%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（4.5%）は乳癌であった。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を見込まれる。

G．研究発表

1. 論文発表

1) 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. DOI: 10.2463/mms.cr.2016-0090

2. 学会発表

- 1) 戸崎光宏. ハイリスクグループのMRI乳癌検診について. 第26回日本乳癌検診学会総会. 久留米. 2016.11.4
- 2) 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.
- 3) 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.

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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

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，中村 清吾

研究要旨：研究分担者ら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（JGOG3024）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、がんの発症、生存および病理手順書に基づいたオカルト癌の頻度検出などを行い、本邦におけるリスク低減卵管卵巣摘出術（risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO）の有用性を多面的に評価する。BRCA遺伝子変異情報は研究代表者が委員長を務める特定非営利活動法人HBOCコンソーシアム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、最終的に遺伝情報と環境因子を含めたゲノム疫学的検討により、個人の発がんリスクを同定することを目指した。

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。BRCA 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 BRCA 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ことを目的とした。

B．研究方法

BRCA 遺伝子変異保持者(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。BRCA 遺伝子変異情報は研究代表者（新井）の行っている国際データベース登録事業に協力する。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、卵管癌及び腹膜癌の発生

・ 副次評価項目：

- (1) 卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発生、及び RRSO 施行者における病理組織学的評価によるオカルト癌陽性の発生
- (2) あらゆる原因による死亡
- (3) 卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌による死亡
- (4) RRSO 施行者における病理組織学的評価によるオカルト癌陽性
- (5) RRSO 施行後の期間も含めた卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発生
- (6) RRSO 施行後の期間も含めたあらゆる原因における死亡

・ 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る者。
- 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

本臨床試験は平成26年度より着想を開始し、現在はJGOG臨床試験審査・倫理委員会の審査および慶應義塾大学医学部 倫理委員会の承認を得ている状況である。平成28年10月にはJGOGと東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) が、臨床試験に関連したバイオソースのバンキングを目的としたJGOG/ToMMoバイオバンクを設立し、本試験が同バイオバンク事業の先駆けとなる。今後は引きつづき各施設の倫理委員会の承認の後、平成29年度初頭より全国的に試験を開始する予定である。

### D．考察

RRSOは*BRCA*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*BRCA*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、*BRCA*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

2014年に米国や欧州では*BRCA1/2*変異陽性卵巣癌に対して、poly ADP-ribose polymerase (PARP)阻害薬のOlaparibが適応承認となり、同時に*BRCA1/2*遺伝学的検査がコンパニオン診断として臨床導入された。今後は本邦でも卵巣癌発症者に対する治療法選択の必要性から、産婦人科の実地診療に導入されることが見込まれる。そのため産婦人科の臨床現場は数年以内にどの診療科にも先駆けて、ゲノム医療実用化の最前線に立つことが確実である。ゲノム医療の実現には、本邦独自のphenotype-genotype correlationsのデータに基づく必要があり、そのためには質の高いコホート研究などの長期にわたる臨床情報と、バイオバンク試料由来のゲノム情報が必要である。しかしながら本邦において、卵巣癌高リスク群である*BRCA*変異保持者女性を対象に、がん発症を検討したコホート研究は存在しない。このような背景のもと、本研究は遺伝性卵巣癌を対象とした本邦発の臨床研究基盤を構築するとともに、*BRCA*変異保持者に対する個別化予防法を確立するための端緒となることを目指している。

### F．健康危機情報

該当なし

### G．研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 2.学会発表
- 1) 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)

- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

*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

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発症者で乳癌の家族歴を有する患者100名を対象としてPCR-direct sequence法およびMLPA法により遺伝子解析を実施した。その結果、*RAD51C*には大欠失を1例で、また*BRIP1*において4例（1例はスプライス部位、3例はミスセンス変異）に1塩基置換を認めた。*PALB2*には明らかな病的変異を認めなかった。

#### 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。上記3遺伝子はDNAの相同組換え修復に関わり、近年注目されているPARP阻害薬の適応にもなることが予想され臨床的にもこれらの遺伝子解析は重要であると判断した。

#### 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)症例100例。

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った。

病的変異を有する症例に関しては、乳癌の臨床病理学的な特徴を明らかにする。

(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で承認を得た(平成27年2月)。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」を遵守して行った。

#### C. 研究結果

100例中、RAD51Cに1例、大欠失を認めた。本症例では乳癌だけではなく卵巣癌も家系内に多発していた。また、BRIP1に4例、novel mutationを認めた。このうち1例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た。残りの3例はエクソン内のミスセンス変異であり、HGMDなどの既知の病的変異に関するデータベースには登録されていなかった。また4例中3

例で家系内に男性乳癌の発症者が認められ、これらのBRIP1のvariantが男性乳癌の発症に関与している可能性が示唆された。一方、PALB2では明らかな病的変異は認められなかった。ミスセンス変異として既報でも報告のあるvariantが複数認められたが、これは一般集団のアレル頻度に関するデータベースから病的意義のないSNPであると考えられた。

#### D. 考察

100例と少数例の検討であるが、今回解析を行った3遺伝子について変異の概要を知ることができた。いずれも欧米と比較して変異頻度に大きな違いはないと考えられるが、BRIP1は海外に報告がないvariantが認められ、日本人固有の変異である。またRAD51Cも日本人固有の大欠失が認められた。一方、PALB2では明らかな病的変異は認められず、変異頻度は低い可能性がある。研究の限界として、病的意義が確定できないvariantに対して、血縁者の協力を得て、segregation study等実施することができなかった。

#### 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を用いて行った。その結果、RAD51Cで1例、BRIP1で4例、病的変異と考えられる変異を確認した。今後、マルチ遺伝子パネル検査などが行われることが想定されるが、家族性乳癌の遺伝子解析にはこれら両遺伝子の解析は必須であると考えられる。一方、PALB2は明らかな病的変異を認めなかった。これら3遺伝子について海外とは異なった変異頻度および変異部位が認められ、日本人特有の遺伝学的特徴を明らかにすることができた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

## 2.学会発表

- 1) 新井正美. ゲノムミクス・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.
- 2) 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.
- 3) 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.

## 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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

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

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発症者で乳癌の家族歴を有する患者100名を対象としてPCR-direct sequence法およびMLPA法により遺伝子解析を実施した。その結果、RAD51Cには大欠失を1例で、またBRIP1において4例（1例はスプライス部位、3例はミスセンス変異）に1塩基置換を認めた。PALB2には明らかな病的変異を認めなかった。

#### 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。上記3遺伝子はDNAの相同組換え修復に関わり、近年注目されているPARP阻害薬の適応にもなることが予想され臨床的にもこれらの遺伝子解析は重要であると判断した。

#### 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)症例100例。

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った。

病的変異を有する症例に関しては、乳癌の臨床病理学的な特徴を明らかにする。

（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で承認を得た（平成27年2月）。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」を遵守して行った。

#### C．研究結果

100例中、RAD51Cに1例、大欠失を認めた。本症例では乳癌だけではなく卵巣癌も家系内に多発していた。また、BRIP1に4例、novel mutationを認めた。このうち1例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た。残りの3例はエクソン内のミスセンス変異であり、HGMDなどの既知の病的変異に関するデータベースには登録されていなかった。また4例中3例で家系内に男性乳癌の発症者が認められ、これらのBRIP1のvariantが男性乳癌の発症に関与している可能性が示唆された。一方、PALB2では明らかな病的変異は認められなかった。ミスセンス変異として既報でも報告のあるvariantが複数認められたが、これは一般集団のアレル頻度に関するデータベースから病的意義のないSNPであると考えられた。

#### D．考察

100例と少数例の検討であるが、今回解析を行った3遺伝子について変異の概要を知ることはできた。いずれも欧米と比較して変異頻度に大きな違いはないと考えられるが、BRIP1は海外に報告がないvariantが認められ、日本人固有の変異である。またRAD51Cも日本人固有の大欠失が認められた。一方、PALB2では明らかな病的変異は認められず、変異頻度は低い可能性がある。研究の限界として、病的意義が確定できないvariantに対して、血縁者の協力を得て、segregation study等実施することができなかった。

#### 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を用いて行った。その結果、RAD51Cで1例、BRIP1で4例、病的変異と考えられる変異を確認した。今後、マルチ遺伝子パネル検査などが行われることが想定されるが、家族性乳癌の遺伝子解析にはこれら両遺伝子の解析は必須であると考えられる。一方、PALB2は明らかな病的変異を認めなかった。これら3遺伝子について海外とは異なった変異頻度および変異部位が認められ、日本人特有の遺伝学的特徴を明らかにすることができた。

#### G．研究発表

##### 1.論文発表

- 6) 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)

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

## 2.学会発表

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

## 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

厚生労働科学研究費補助金（がん政策研究事業）  
（分担）研究報告書

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，中村 清吾

研究要旨

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）は極めて頻度の高い常染色体優性遺伝疾患であり、乳癌治療部門、婦人科腫瘍治療部門、および臨床遺伝医療部門等の複数の診療科の関与が必要である。責任遺伝子の遺伝学的検査が可能になったことから、早期発見、早期治療、at risk者へのアプローチが可能になるなど、先制医療のモデルにもなる疾患である。関連学会の協力を得て、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（JOHBOC: Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer）を設立し、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できる体制を構築した。

A．研究目的

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）は遺伝学的検査により変異保有者の診断が可能になったこととあわせて、遺伝子医療（遺伝学的検査・遺伝カウンセリング）を組み合わせた早期発見、早期治療、または発症前の対応により、その生命予後の改善が期待される疾患でもある。このような特性と潜在的な変異保有者の数が多いことから、HBOCに特化した総合診療体制の整備することを目的とした。

B．研究方法

日本医学会の助言を得た上で、遺伝性乳癌卵巣癌の診療に関係する主たる学会である日本人類遺伝学会、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の関係者が原案を作成し、日本婦人科腫瘍学会および日本遺伝カウンセリング学会の了解を得る形で制度設計を行った。

C．研究結果

日本医学会分科会である日本人類遺伝学会、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の3学会が中心となり、日本婦人科腫瘍学会、および日本遺伝カウンセリング学会の協力を得て、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することについて、関連学会の合意を得た。また、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の助言を得ることについても合意された。

本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たの定期的な院内 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

最終的に、遺伝性乳癌卵巣癌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（JOHBOC: Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer）を2016年度に設立した。理事長・理事・監事等の執行部は、乳腺専門医4名、産婦人科専門医5名、臨床遺伝専門医5名により構成されている。施設認定を2017年度から開始するため、JOHBOC施設認定部会でシステム作りを行った。HBOCコンソーシアムが現在行っている教育セミナーと患者登録事業は、それぞれJOHBOC教育部会とJOHBOC登録部会が引き継いで継続実施することとし、個々の受講者の研修認定のためのカリキュラムを作成した。

D．考察

基幹施設および連携施設では、HBOCの遺伝カウンセリング、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たの定期的な院内 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することにより、HBOC の医療の質的向上と均てん化が図られると考える。

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して、他の医療分野においても参考になるものとする。

(倫理面への配慮)

診療体制の整備に関する研究なので、特記すべき倫理的な問題ない。

## E. 結論

日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC: Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer) を設立し、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できる体制を構築した。

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 櫻井晃洋: HBOC 診療と地域連携. 産科と婦人科 82: 655-659, 2015
- 2) 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.
- 3) 福嶋義光: 遺伝子診療【家族性腫瘍学】. 日本臨床 73: 35-39, 2015
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 福嶋義光: 遺伝性乳癌卵巣癌をめぐって【我が国の遺伝医療の動向】. BIO Clinica 30:298-301, 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



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 - 診療の手引き - 」の作成

研究分担者 新井 正美、中村 清吾、青木 大輔、櫻井 晃洋

研究要旨：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC）は乳癌、卵巣癌をはじめとして男性では前立腺癌、さらに膵癌なども関連しているため、複数の診療科が連携する必要がある。癌のゲノム医療を推進するにあたり、HBOCに特化した診療のガイドラインが望まれていた。診療科ごとに診療ガイドラインが存在するが、複数の関連学会が連携して1つの病態に関するガイドラインを作成することに意義があると考えた。また、各診療科のなかでさまざまな様々な用語が用いられているため、このガイドラインで表記、用語の統一も試みる目的もある。まず、乳腺科、婦人科、遺伝科、泌尿器疫学の4つのグループに分かれてCQを設定して、各分野の専門家が1-2のCQを担当した。文献検索は1994年から2016年3月までとした。各CQに対するドラフトは各領域のミーティングで議論を行い、修正を行った。現在、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本人類遺伝学会よりコメントを依頼し、それに基づいて見直しを行っている段階である。今後、さらに外部評価委員会の審議を経て、刊行の予定である。

#### A．研究目的

日常臨床におけるHBOCの診療に関する指針を作成してHBOC医療の標準化を図る。これまでは乳癌診療ガイドラインや卵巣がん治療ガイドラインなど各診療科におけるガイドラインの中でHBOCはその一部として取り扱われてきた。しかし、HBOCという病態を対象とし、また複数の診療科が連携したガイドラインは作成されていない。癌のゲノム医療を推進するためにも典型的な遺伝性腫瘍に関するガイドラインを作成することは意義のあることであり、実地医家にとっても有用である。また遺伝性腫瘍の診療の標準化を試みるためにも1つのモデルとなりうる。さらに、各診療科の中でさまざまな用語が用いられる中で、本書により表記、用語の統一も意図した。

そこで、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本人類遺伝学会の了解のもと、「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 - 診療の手引き - 」を作成することとした。

#### B．研究方法

まず研究代表者が本書の構成を考案した。HBOCの診療を行う実地医家を想定し、HBOCの概要と家系情報の収集法を総論としてまとめた。また、乳腺、婦人科、遺伝子、泌尿器疫学の4領域に分かれて、それぞれのグループリーダーが数名の分担執筆者を選定して以下の作業を行った。研究代表者がCQの原案を作成して各グループでその吟味を行った。乳腺領域で8、婦人科領域7、遺伝子領域10、泌尿器疫学3の計28のCQを選定した。

文献検索は、1994年（BRCA1が同定された年）から2016年3月までとしてPubMedで検索を行った。文献検索は聖路加国際大学学術情報センターおよび慶應義塾大学信濃町メディアセンターに分担して依頼した。これらの情報をもとに各分担執筆者がドラフトを作成してそれぞれのCQに対してこれまでのエビデンスを総括して回答を作成した。CQの評価は推奨グレードを基本として、この評価がそぐわない一部のCQはエビデンスグレードとした。ドラフトが完成した段階で各領域内にて再度吟味を行い、原稿を修正した。

この修正原稿をもとに、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本人類遺伝学

会にコメントを依頼した。現在各学会よりコメントが返却され、これに対応するため原稿の小修正を行っている。今回、システマティックレビューを行っていないので、「ガイドライン」ではなく「診療の手引き」とした。

（倫理面への配慮）

すでに刊行されている情報をもとに本手引きを作成したので特記すべき倫理的な配慮はない。執筆者全員の利益相反状態も申告している。本手引きの中立性を維持するため、外部評価委員会にはさまざまな分野の方に参加していただき、議論していただくこととした。

#### C．研究結果

HBOC全般にわたる教科書的および日常診療に有用なアップデートな情報を効率よく1冊の冊子に総括することができた。

現在、各学会からいただいたコメントをもとに内容の小修正を行い、回答書を作成している段階である。さらに学会の承認を得て、外部評価委員会の意見を伺い、最終修正を行った後に出版予定である。

#### D．考察

HBOCの臨床情報は、症例数が十分確保できない研究が多いこと、ランダム化した前向き研究が倫理的に難しいこと、から現段階では限られた情報の中から評価を行わなくてはならない。またPARP阻害薬の認可が間近に控えておりさらに多くの臨床試験が実施されていることから、今後飛躍的に知見が集まる可能性があり、本手引きは早期の改訂が必要になると考えられる。

#### E．結論

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、小修正を行っている。刊行後は、最新の知見を取り入れ、早期に改訂作業を行う予定である。

#### G．研究発表

1.論文発表

11) 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)

- 12) 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).
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.

## 2.学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 櫻井晃洋: 遺伝情報変える癌診療-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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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

厚生労働科学研究費補助金（がん政策推進総合研究事業）  
（分担）研究報告書

リスク低減手術における医療経済

研究分担者 真野 俊樹、山内 英子

研究要旨：リスク低減手術(リスク低減乳房切除術、リスク低減卵巣卵管切除術、リスク低減乳房切除術+リスク低減卵巣卵管切除術)導入による医療経済効果に関する検討を行った。現在一般的に行われているサーベイランスと各予防的切除術との費用対効果を見ると、いずれの予防的切除術もサーベイランスより費用対効果は良いと分かった。

A．研究目的

本年度より新井班の分担研究として、リスク低減手術(リスク低減乳房切除術、リスク低減卵巣卵管切除術、リスク低減乳房切除術+リスク低減卵巣卵管切除術)導入による医療経済効果を検討する。

B．研究方法

Markov Modelを用いた。様々なリスク低減手段の費用対効果分析先行研究をレビューし、海外でのデータを確認後、新井班における研究モデルを、BRCA に変異があると確定した女性の場合と設定し、35歳から70歳までの費用対効果分析を、35歳からサーベイランスを行なう 35歳でリスク低減乳房切除術を、45歳でリスク低減卵巣卵管切除術を行なう 35歳でリスク低減乳房切除術を行なう 45歳でリスク低減卵巣卵管切除術を行なうを比較するモデルとした。また、日本人におけるモデルとするため、HBOCコンソーシアム登録委員会2015のまとめのデータをできるだけ反映しての設定を行なっている。

(倫理面への配慮)

この研究では必要はない。

C．研究結果

1. QOLの値によって、予防的切除術間の費用対効果の結果は変わってくる。BRCA mutation carriersのQOL値では、BRCA1変異陽性者については、サーベイランス+リスク低減卵巣卵管切除術のリスク低減乳房切除術+リスク低減卵巣卵管切除術に対するICERが223万円で、閾値以下であり、サーベイランス+リスク低減卵巣卵管切除術は

費用対効果がよいとなった。BRCA2変異陽性者については、リスク低減乳房切除術が、費用対効果がよかった。

2. LY(35年シミュレーションの期待生存年)を見ると、BRCA1及びBRCA2ともに、費用対効果の良いのは、リスク低減乳房切除術+リスク低減卵巣卵管切除術であった。
3. いずれの予防的切除術もサーベイランスより費用対効果は良いと分かった。

D．考察

QOL値など、海外データを使用しているところを将来日本のデータに置き換えられればよい。

E．結論

いずれの予防的切除術もサーベイランスより費用対効果は良い。

G．研究発表

- 1.論文発表  
なし
- 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