

研究課題名：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

課題番号：H26-がん政策-一般-012

研究代表者：がん研有明病院遺伝子診療部 部長 新井 正美

1. 本年度の研究成果

本研究班では、わが国における遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) の特徴を解明し、適切な医療を提供するために、以下の5つの課題に取り組んでいる。

【研究1】*BRCA1/2*変異陽性者の全国登録を実施して、わが国のHBOCのデータベースを作成する。

【研究2】*BRCA1/2*変異陽性者のMRI検診の有用性を検討する。

【研究3】リスク低減手術の有効性を検証する。

【研究4】*BRCA1/2*以外の遺伝性乳癌卵巣癌に関するわが国の原因遺伝子の変異を解明する。

【研究5】HBOCの遺伝医療を担う人材育成および施設認定の体制を構築する。

以下、各課題の進捗を要約する。

【研究1】本登録事業に関して、今年度はpreliminary registrationとして、まず登録委員が所属する4施設で過去3年間に遺伝子検査を受けたクライアントについて登録を試験的に行い、あわせて入力作業、登録のプロセスに課題はないか、などを検討した。

その結果、827家系986人の*BRCA1/2*遺伝子検査受検者及びその血縁者を各施設で匿名化の上、登録した。このうち*BRCA1*変異保有者は135名、*BRCA2*変異保有者は119名であった。発端者827人の*BRCA*遺伝子検査では20%のケースで*BRCA1/2*の変異が認められた。また、全検査の6.6%で病的な意義が確定できないvariant of uncertain significance (VUS)の結果であった。乳癌の術式決定のために術前に*BRCA1/2*遺伝子検査を行った症例では、*BRCA1/2*に病的変異を認めた場合、温存手術が選択されていたのは11.8%であった。また、リスク低減卵巣卵管切除術 (RRSO) およびリスク低減乳房切除術 (RRM) はそれぞれ62、28例で実施されていた。術後の病理検索で初めて癌の存在が明らかとなる潜在癌の存在は、RRSOで3.2%、RRMで7.1%であり、諸外国の報告とほぼ同様の結果が得られた。

【研究2】本年度は、6名の被験者が研究に参加して亀田京橋クリニックで検査を施行した。6名中2名は、マンモグラフィおよび超音波検査では指摘できない、乳房MRIだけで描出される疑わしい病変が発見された。現在、紹介元の病院で経過観察中であり、病理組織学的診断はなされていない。次回の検査にて病変の再評価を行い、組織診断の必要性を判断する予定である。今後、さらに被験者数を増やすために、関連学会に周知、協力を依頼した。

【研究3】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。同試験では遺伝性卵巣癌を対象にコホートを組んで、とくに卵巣癌未発症の*BRCA1/2*遺伝子保持者に関しては、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。当初の評価項目は下記の通りとする。

- ・ 主要評価項目：予後評価 (生存、がん発生・再発)

・ 副次評価項目：①*BRCA1/2*遺伝子変異情報の登録、②病理組織学的評価（オカルト癌陽性率）、③外科的閉経に伴うQOL低下の評価（諸症状の出現率）、④医療経済学的評価（増分費用効果比、QOL（効用）値・期待QALY、期待費用）、⑤遺伝診療に関する評価

【研究4】DNAの相同組み換え修復に関わる遺伝子が*BRCA1/2*以外の遺伝性乳癌卵巣癌の候補遺伝子として複数同定されている。本研究では、わが国における*BRCA1/2*遺伝子に変異が認められない家族性の乳癌卵巣癌患者を対象に、*RAD51C*、*PALB2*、*BRIP1*の3つの遺伝子についてこれらの遺伝子変異を明らかにする。本年度では15症例を用いてPCR-direct sequence法により各遺伝子のexonおよびexon-intron境界部の遺伝子解析を行った。その結果、1例で*BRIP1*にミスセンス変異を認めた。これは病的意義が不明であるがin silico解析では病的変異の可能性が認められた。今後は症例数をさらに増やすと共にシーケンス解析を外部に委託して作業の効率化を図る予定である。

【研究5】遺伝性乳癌卵巣癌の診療体制の整備拡充を図るために、遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）総合診療制度を立案し、これ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することになった。この件を日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会で検討した結果、今後、新法人の活動については逐時「遺伝子・健康・社会」検討委員会に報告し、助言を得ることとなった。

本診療制度は、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。また、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

2. 前年度までの研究成果

【研究1】本登録事業はNPO法人日本HBOCコンソーシアム(JHC)の組織に登録委員会を設置して、全国登録に向けて登録項目の吟味、テンプレート入力などの登録方法、一般医療機関参加の手順などを前年度まで6回の登録委員会を開催して議論を重ねた。全国登録はJHCの多施設共同研究として「BRCA遺伝子検査に関するデータベースの作成」という研究課題として研究計画書を作成して、2014年12月にJHCの倫理委員会で承認を得た。本登録事業のデータセンターは昭和大学病院内に、また研究事務局はがん研有明病院内に置いた。

【研究2】亀田京橋クリニックで乳房MRI検診の前向き臨床試験を行うために、以下の課題名で亀田総合病院での臨床研究審査委員会の承認を得て、研究体制を整備した。

課題名：*BRCA1/2*変異陽性者の乳房MRI検診の有用性の検討（研究代表者：戸崎光宏）

紹介元となるがん研有明病院での臨床研究審査委員会の申請も承認された。また、昭和大学等では、臨床研究審査委員会での申請が不要であることが事前審査で判断された。被験者数を増やすために、院内パンフレットを作成して関連学会にアナウンスをした（目標100例）。

【研究3】HBOCの高リスク患者に対して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すすめた。また卵巣癌における家族性や遺伝的特性を解析するため、産婦人科受診例におけるHBOC家系の抽出、解析を行った。その結果、第一度近親者および第二度近親者に乳癌あるいは卵巣癌が含まれる卵巣癌罹患者において、高率にHBOCが含まれていることが明らかになった。RRSOの実施症例を検討し安全性や女性医学的観点からのQOLについて検討した。

【研究4】2015年3月までにがん研究会有明病院においてcancer board、IRB、ヒトゲノム倫理

審査委員会の承認を得た。また3遺伝子の塩基配列解読のための実験体制を整備した。また *RAD51C*, *PALB2*, *BRIP1*の3遺伝子において塩基配列の測定系を構築した。

【研究5】 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。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

【研究1】 今年度、preliminary registrationを行い、わが国のHBOCの概要を把握し、登録作業の実際の検証を行うことができた。来年度は、さらにわが国のHBOC診療の実態を明らかにするために、一般医療機関を対象として本格的な登録事業を開始する。すなわち、今までわが国では公開されていなかったリスク低減乳房切除術やリスク低減卵巣卵管切除術の実施の実態や *BRCA* 遺伝子検査の実施状況などが明らかになることが期待される。

【研究2】 日本人は欧米人と体格が異なるためMRI検査が必要なのか改めて検証の必要がある。今回の研究の利点は、1施設に集約してMRI検査を行うことにより、画像診断評価を均一に行うことができ、また経済的負担を軽減してコンプライエンスを維持できる点にある。

研究に参加された6名中2名の被験者は、乳房MRIだけで描出される疑わしい病変が発見されており、今後乳癌と診断される可能性がある。乳房MRI検診の有効性が証明される可能性がある。

【研究3】 本研究は今後の産婦人科診療におけるHBOCに対する診療の指標となる研究であり、今後はJGOGの臨床試験を通して新規症例を集積し、日本からのエビデンス発信をおこなうとともに本邦における遺伝性卵巣癌の臨床における戦略を構築する予定である。

【研究4】 わが国の *BRCA1/2* 以外の原因遺伝子による遺伝性乳癌の頻度が多ければ遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝学的検査に *RAD51C*, *PALB2*, *BRIP1* の遺伝子検査を追加する必要がある。さらに罹患リスク等臨床的特徴が明らかになれば予防的手術の妥当性等が明らかになる。

【研究5】 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、2015年度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今年度中に正式に決定する予定である。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が実施されることが期待される。

4. 倫理面への配慮

【研究1】 本研究はJHCの研究計画「*BRCA* 遺伝子検査に関するデータベースの作成」として2014年12月にJHCの倫理委員会で承認を得た後、さらに各医療機関の倫理委員会で承認を得た上で登録事業を実施している。本研究計画は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（2014年12月）を遵守して作成されている。

【研究2】 MRI臨床研究に際して2014年8月に亀田総合病院での臨床研究審査委員会の承認を得ている。参加施設では、施設ごとにIRB等の指示に従って患者のエントリーを開始した。

【研究3】 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年2月）等を遵守し、施設内倫理委員会の審査・許可を得た範囲内で実施している。

【研究4】 本研究は2015年2月にがん研究会のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会で本研究

計画の承認を得た上で実施している。

【研究5】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はない。

5. 発表論文

- 1) 新井正美編著. 癌の遺伝医療. 南江堂、2015.
- 2) 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. (in press)
- 3) 谷口智子, 新井正美, 喜多瑞穂, 野村秀高, 的田真紀, 岡本三四郎, 近藤英司, 尾松公平, 加藤一喜, 竹島信宏. 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, 15(2)53-57, 2015.
- 4) Adachi M, Banno K, Yanokura M, Iida M, Nakamura K, Nogami Y, Umene K, Masuda K, Kisu I, Ueki A, Hirasawa A, Tominaga E, Aoki D. Risk-reducing surgery in hereditary gynecological cancer: Clinical applications in Lynch syndrome and hereditary breast and ovarian cancer. Mol Clin Oncol, 3(2): 267-273, 2015.
- 5) 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.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
新井正美	HBOC データベース全国登録、遺伝子解析	がん研究会有明病院遺伝子診療部、腫瘍遺伝学 (同上)	遺伝子診療部・部長
中村清吾	HBOC データベースの構築、サーベイランスプログラムの策定	昭和大学医学部、乳腺外科 (同上)	乳腺外科・教授
福嶋義光	適切な遺伝診療体制の構築に関する検討	信州大学医学部、遺伝医学・予防医学 (同上)	遺伝医学・予防医学・教授
三木義男	分子生物学的・遺伝学的解析	東京医科歯科大学、遺伝医学 (同上)	難治疾患研究所・教授
青木大輔	リスク低減卵巣卵管切除術のデータ解析	慶應義塾大学医学部、産婦人科学 (同上)	婦人科・教授
櫻井晃洋	適切な遺伝診療体制の構築に関する検討	札幌医科大学医学部、遺伝医学・内分泌学 (同上)	遺伝医学・教授
高田史男	適切な遺伝診療体制の構築に関する検討	北里大学大学院医療系研究科、臨床遺伝医学 (同上)	臨床遺伝医学・教授
戸崎光宏	サーベイランスにおけるMRI 導入の意義に関する検討	相良病院附属プレストセンター診療部、画像診断学 (亀田京橋クリニック)	放射線科・部長