

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：がん研究会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、対象者に適切な医療を提供するために以下の7課題に取り組んでいる。

【研究1】*BRCA*遺伝子検査の受検者を対象として全国登録を実施して、わが国のHBOCデータベースを作成する。

【研究2】*BRCA*変異陽性者のMRI検診の有用性を検討する。

【研究3】リスク低減卵管卵巣摘出術(Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)の有効性を検討する。

【研究4】*BRCA*以外の遺伝性乳癌卵巣癌の易罹患性に関わる3遺伝子を解析する。

【研究5】HBOCの遺伝医療を担う人材育成及び施設認定の体制を構築する。

今年度は最終年度であるが、さらに以下の2課題を追加して検討を行った。

【研究6】「HBOC診療の手引き」を作成する。

【研究7】リスク低減手術実施の医療経済効果を明らかにする。

以下、各課題の進捗を要約する。

【研究1】NPO法人日本HBOCコンソーシアム(JHC)の登録事業として、2016年3月より8月末日を初年度の登録期限として全国登録を実施した。今回は、全国51施設より全国登録の申請があり、各施設の倫理審査委員会で承認後、7施設が登録を行った。

その結果、1557家系1759人の*BRCA*遺伝子検査受検者の登録を行った。うち*BRCA1*変異陽性者が218名、*BRCA2*変異陽性者が197名であり、昨年度の試験登録と比較して1.9倍の家系、1.8倍の*BRCA*受検者を登録した。*BRCA*遺伝子検査の病的変異は19.6%で、またVUSは6.7%で認められた。リスク低減手術もリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)が113例、リスク低減乳房切除術(risk reducing mastectomy: RRM)は51例で実施されていた。また、RRSO術後の腹膜癌、RRM後の乳癌発症もそれぞれ1例ずつに認められた。

【研究2】*BRCA*変異陽性で乳癌未発症者を対象に年1回MRI検査を乳癌サーベイランスの中に導入して有用性を検討する多施設共同研究を継続している。現在、*BRCA*変異陽性者21名に対して計24回のMRI検査を実施した。21名中4例(19%)でMRIだけで描出される疑わしい病変が認められた。そのうち*BRCA2*変異陽性者1例(4.8%)は超音波ガイド下生検を施行して乳癌と確定診断されて手術を施行した。術後の病理学的検査では病変は非浸潤性乳管癌であり、早期発見が可能であった。

【研究3】*BRCA*遺伝子変異保持者女性を対象としたコホート研究：*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子変異保持者を対象としたコホート研究を計画しており、本年度はプロトコルの作製とバイオバンクの構築を行った。本計画は婦人科悪性腫瘍に関する臨床試験グループである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)の臨床試験として行う(*BRCA1/2*遺伝子変異保持者女性を対象としたコホート研究: JGOG3024)。

【研究4】*BRCA*遺伝子に変異を認めない日本人女性乳癌患者101名を対象に、*RAD51C*、*PALB2*、*BRIPI1*の3遺伝子の変異解析(PCR-direct sequenceおよびMLPA)を実施した。その結果、*RAD5*

ICにexon単位の大欠失、およびBRIP1にスプライス部位の1塩基置換を認めた。この2例は明らかな病的変異と判断した。その他に公開データベースに登録のないミスセンス変異を3例認めている。

【研究5】 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(JOHBQC:Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer)を設立した。施設認定を2017年度から開始するため、JOHBQC施設認定部会でシステム作りを行った。

【研究6】 一般医療者に広くHBOCを周知すること、およびHBOC診療の標準化を目的として「診療の手引き」を作成することとした。本書の構成は大きく、1. 総論、2. 遺伝子診断、遺伝カウンセリング領域、3. 乳癌領域、4. 婦人科領域、5. その他の領域（前立腺癌や生活習慣）の5領域に分けて各グループリーダーの統括により、各領域のCQを作成してそれぞれに対する文献検索を行い、解説文を作成して推奨グレードを決めた。また関連領域のガイドラインとの整合性、用語の統一にも配慮した。11月現在、ほぼドラフトが完成した。今後、学会ホームページによるパブリックコメントの募集、外部評価委員会を経て2017年3-4月を目途にガイドラインを刊行する予定である。

【研究7】 まずはMARKOV MODELを利用して、予防手術（リスク低減乳房切除術、リスク低減卵巣卵管切除術）をした場合としない場合の比較の費用効果分析モデルを構築した。リスク低減手段の生命予後への影響や費用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、BRCA に変異があると確定した女性の場合、35歳から70歳までの費用効果分析を、①35歳からサーベイランスを行なう②35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③35歳でリスク低減乳房切除術を行なう④45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。

## 2. 前年度までの研究成果

【研究1】 昨年度までに全国登録のシステムを構築してその過程を確認するため、登録委員の4施設において過去3年間のBRCA遺伝子検査を受けた人を対象に、試験登録を実施した。その結果、827家系986人のBRCA受検者およびその血縁者を各施設で匿名化の上登録した。データの送付、解析の過程を含めて再検討を行い、今年度の本登録の準備を行った。

【研究2】 前年度に所属機関および共同研究機関3施設の臨床研究審査委員会の承認を得て、本研究を開始した。画像検査実施施設を2施設に増やして被験者の受け入れ体制を整備した。

【研究3】 HBOCの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た。またRRS0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。RRS0前後における患者の心理社会的評価を実施しており、その中間報告を行った。その結果、乳癌や卵巣癌に罹患するのではないかという不安や遺伝子変異陽性時の心的衝撃は有意に減少していることが示された。

【研究4】 昨年度は対象となる3遺伝子の解析系を構築した。対象症例のほぼ半数の解析を終えたが、この時点では明らかな病的変異はBRIP1のスプライス部位の1例のみであった。3遺伝子の変異頻度が低いため、さらに全体の症例数を100例として最終評価を行うこととした。

【研究5】 HBOCの医療の質的向上と均てん化を図ることを目的として、JOHBQCの規則・細則を作成し、基幹施設、連携施設、協力施設の要件を定めた。

【研究6、7】 前年度なし。今年度新規に取り組む課題である。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

【研究1】わが国の HBOC の臨床及び遺伝学的特徴と HBOC 診療の実態を把握することは、今後の HBOC 診療をより向上させるために必須である。また、RRSO や RRM の先進医療承認などにも基礎データとなりうる。今後、さらに多くの医療機関が参加して、総合診療制度と連携して登録事業を拡大することを予定している。

【研究2】本研究では MRI のみで診断可能であった HBOC の非浸潤性乳管癌症例を確認して、日本人症例として初めて報告した。今後、更に症例を増やして MRI 検出乳癌の頻度を調査して *BRCA* 変異陽性者における効率的なサーベイランス方法を整備する際の基礎資料とする。

【研究3】婦人科領域においては *PAPR* 阻害薬 *Olaparib* の適応承認を前に、今後 *BRCA1/2* 遺伝学的検査や遺伝子診療に対するニーズが急速に広がってくることは確実である。JGOG3024 では *BRCA1/2* 遺伝子変異保持者のバイオリソースを収集して探索的評価を行うことを予定している。

【研究4】わが国の遺伝性乳癌患者において *BRCA* 以外の原因遺伝子の変異頻度が高ければ、遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝学的検査に今回検討した 3 遺伝子の遺伝子解析を追加する必要がある。さらにこれらの遺伝子変異陽性者の乳癌罹患リスク等臨床的特徴が明らかになればマネジメントの方針を決める上でも有用な情報となりうる。

【研究5】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。

【研究6】HBOC 診療に関するエビデンスを総括することにより、わが国の HBOC 診療に有用な指針を示す。これは HBOC 診療の標準化、均てん化に資することにもなる。

【研究7】医療経済の試算を行うことにより、リスク低減手術の一般医療化に向けての経済面の根拠となりうる。

### 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 月の JHC 倫理委員会で承認を得た。さらに各医療機関の倫理審査委員会で承認を得た上で登録事業を実施している。

【研究2】研究開始に際して 2014 年 8 月に亀田総合病院で、2016 年 2 月に相良病院で臨床研究審査委員会の承認を得ている。参加 3 施設でも臨床研究審査委員会の承認を得ている。

【研究3】RRSO 実施に関しては、各医療機関の倫理委員会の承認を得た上で実施している。JGOG 臨床試験関係者を対象に、倫理的諸問題に関する検討を行う予定である。

【研究4】本研究は、2015年2月にかん研学会のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会で承認を得た後に実施している。

【研究5、6、7】該当なし。

### 5. 発表論文

1. 新井正美. 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
2. Mitsuhiro Tozaki, Seigo Nakamura, Dai Kitagawa, Takuji Iwase, Rie Horii, Futoshi Akiyama, and Masami Arai. Ductal carcinoma in situ detected during magnetic resonance

imaging screening in a Japanese woman with a BRCA2 mutation: a case report, Magnetic Resonance in Medical Sciences, in press.

3. 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.
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.
5. 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.

#### 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	研究の統括、HBOCデータベース作成・全国登録、遺伝子解析、ガイドライン作成	がん研有明病院、腫瘍遺伝学 (同上)	遺伝子診療部 部長
中村 清吾	HBOCデータベース作成、施設認定、ガイドライン作成	昭和大学医学部、乳腺外科 (同上)	教授
福島 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)	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)	教授
青木 大輔	リスク低減卵管卵巣摘出術例に関する検討、ガイドライン作成、臨床試験の実施	慶應義塾大学医学部、産婦人科学 (同上)	教授
櫻井 晃洋	適切な遺伝診療体制の構築に関する検討、全国登録、ガイドライン作成	札幌医科大学医学部、遺伝医学・内分泌学 (同上)	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・臨床遺伝学 (同上)	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	相良病院附属ブレストセンター、画像診断学 (亀田京橋クリニック)	医師 (放射線科部長)
真野 俊樹	リスク低減手術導入による医療経済効果に関する検討	多摩大学医療・介護ソリューション研究所 (同上)	教授
山内 英子	リスク低減手術導入による医療経済効果に関する検討	聖路加国際大学、研究センター (聖路加国際病院 乳腺外科)	乳腺外科部長