

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, 以下 HBOC) の臨床遺伝学的特徴を解明すること、および適切に遺伝子情報を用いることにより HBOC 患者の生命予後を改善するために適切な医療を提供可能にするために診療体制の整備を図ることを目的として、今後3年間で以下の5つの課題を検討することを目的としている。

【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 の臨床的および遺伝学的特徴を明らかにする。

【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用性を検討して、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の実態を解明する。

【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。

以下にそれぞれの活動の今年度の進捗を要約する。

【研究1】わが国の HBOC に関する大規模な基礎データはない (各種癌の浸透率、家族歴などの臨床情報からの遺伝子変異予測アルゴリズムなど)。そこで、全国登録を実施することによりわが国の HBOC における臨床遺伝学的特徴を明らかにする。これは NPO 日本 HBOC コンソーシアム (理事長：中村清吾 日本乳癌学会理事長) の登録事業として実施することとした。同コンソーシアム内に登録委員会を立ち上げ (委員長：新井正美)、登録対象者、登録内容、登録手順などの具体的な登録の方法について平成 26 年度は3回にわたり協議を行い、臨床研究として研究計画書を作成して、本登録事業の実施について日本 HBOC コンソーシアムの倫理委員会の承認を得た (2014 年 12 月)。今後、登録委員の施設で IRB 等の倫理審査で承認を受けた後で、まず登録委員会委員の施設で試験登録を行い、個人情報の匿名化の安全性、入力漏れのチェック体制などを確認した後で平成 27 年度中に一般医療施設の登録を開始する予定である。

【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

現在、紹介元となるがん研有明病院および聖路加国際病院での臨床研究審査委員会の申請中である。また、昭和大学では、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。本年度は、2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。2名とも、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が、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。

被験者数 (目標予定100例) を増やすために院内パンフレットを作成して周知する予定である。

【研究3】卵巣がんにおける家族性や遺伝的特性を解析するため、慶應義塾大学産婦人科外来に通院している卵巣がん罹患患者における 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がんもしくは卵巣がんが含まれる卵巣がん罹患患者において、高

率にHBOCが含まれていることが明らかになった。HBOCと診断された女性に対しては、リスク低減卵巣卵管摘出術(risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)を行うことが米国のガイドラインにより推奨されているが、本邦においては未だ実施可能施設が限られており、本邦での実施症例の集積が求められている。そこで本邦において先駆的に本手術を開始し、これまでの実施症例を検討した結果、今後国内においてRRSOの施行年齢や子宮摘出の必要性などの課題が存在することを抽出した。また新規症例に対してはRRSOの実施を行い症例の集積をおこなった。RRSOの多施設共同臨床研究の実施体制を検討したが、現時点ではデータセンター等の問題があり、今後の検討課題とした。さらにHBOCの新規症例、新規家系を集積し、国内におけるデータベースの充実を促すため、他医療機関との協力体制を構築する準備を行っている。

がん研有明病院ではRRSOを18例に実施した。いずれも術後順調に経過しており、特記すべき術後の合併症は、更年期症状以外は現時点では認めていない。18例中17例は乳癌罹患患者であり、15例は卵巣癌の家族歴がある。血縁者の卵巣癌を経験していることが、RRSOを受けることの1つの動機になっていると考えられる。また、RRSO術前術後のアンケート聞き取り調査による心理社会的評価を実施しているが、現時点でRRSO実施により大きな心理社会的な問題が生じている症例はなく、卵巣癌のリスク低減による不安を軽減できる心理的効果は大きいと考えられる。

【研究4】BRCA1/2以外にも乳癌や卵巣癌に罹患しやすい体質に関連する遺伝子が同定されている。本邦ではこの両遺伝子以外の遺伝子変異に関するデータは皆無であり、変異の頻度、変異の特徴は全く知られていない。今回、われわれはRAD51C, PALB2, BRIP1の3つの遺伝子について、BRCA1/2遺伝子変異を認めない乳癌卵巣癌患者を対象として、PCR-direct sequenceおよびMLPA法で解析を行い、日本人のこれら3つの遺伝子変異の頻度及び特徴(hot spotの有無など)を解析することとした。現在、11月に開催されたがん研究会の倫理審査委員会で条件付き承認となり、研究計画の最後の修正を行っている。

【研究5】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・医療供給が喫緊の課題となっている。

本研究分担任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、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。

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基幹施設(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、その統括を日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会で行うことについて日本医学会の了解を得ることができた。

【その他】多くの一般市民およびがん医療従事者がHBOCに対して適切な認識を持ち、そのマネジメントを支援していただくことも本研究の活動の一環として重要である。そこで、日本対がん協会の共催を得て、12月20日に市民公開講座「遺伝性乳がん卵巣がんー遺伝子情報をがんの診療に活用するー」(がん研有明病院)、2015年1月16日に癌医療従事者向け研修会「遺伝性乳癌卵巣癌ー診療の最前線と班研究からの提言ー」(江東区医師会館)を開催した(後者は現時

点で予定)。

2. 前年度までの研究成果

平成26年度採択。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

1) わが国の HBOC の基本的なデータが得られることにより、遺伝カウンセリングの際、遺伝子検査を受けるか、あるいは対策としてのマネジメントをどうするか等の意思決定の際により適切な判断材料を提供することができる。また、リスク低減手術例による予後の改善効果は期待できるのかなどの結論を得るには登録による長期経過観察が不可欠である。

平成 27 年度には全国登録を開始して 1 回目の臨床遺伝学的項目の解析を行う予定である。

2) 日本人は欧米人と遺伝的背景が異なるためMRIの評価が必要なのか改めて検証の必要性がある。今回の検討では、今回の研究の利点の一つは、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る点である。また、被験者の経済的負担を軽減して、今後のサーベイランスのコンプライエンスを落とさないように留意した。

研究に参加された 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、今後乳がんと診断される可能性がある。その場合、乳房MRI検診の意義が証明される可能性があり、今後さらに被験者を増やして継続する予定である。

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る。今後新規症例を集積し、他の医療機関との連携体制を構築することにより、さらなる研究の充実を図る予定である。

4) *BRCA1/2* 遺伝子以外の原因遺伝子の頻度や変異の特徴を把握することにより、今後、わが国でもこれらの遺伝子解析を遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝学的検査を実施する中で導入していく必要があるのかを検討する基礎資料となる。頻度が無視できなければ遺伝性乳癌（卵巣癌）の遺伝学的検査のパネルを構築する必要がある。

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。次年度以降、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連携のもと、HBOC 患者および HBOC 未発症者の登録事業によりデータを蓄積することとリンクして施設認定を開始することを検討している。

4. 倫理面への配慮

1) 全国登録について、臨床研究として実施することにして、研究計画書を作成し、日本 HBOC コンソーシアム倫理委員会で承認を得た。次のステップとして、まず登録委員会の委員の施設で、本研究計画の倫理審査を受けて承認を得た後で試験登録を行う予定である。

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、各施設の倫理委員会で承認を得た後で患者のエントリーを行う予定である。

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)、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(2013年4月)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を行っている。手術標本を用いる研究は、試料等提供者から書面での同意を得た上で研究を行っている。

がん研有明病院のRRSOに関する臨床試験は2011年2月のIRBで承認を受けて実施しており、UMINのサイトからも研究内容を閲覧できる（UMIN5292: BRCA1/2 遺伝子変異に基づくリスク低減両側卵巣卵管切除術(RRSO)の実施における feasibility 等諸問題に関する検討）。

4) 現在、本研究は、がん研究会ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会で条件付き承認となっており、正式承認後、解析を開始する予定である。

5) 制度設計に関する研究であり、倫理的配慮は特に考慮していない。

5. 発表論文

- 1) Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, Yamamoto S, Ohsumi S, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. Breast Cancer. Epub ahead of print. 2014
- 2) 新井正美編著. 癌の遺伝医療. 南江堂出版. (印刷中、2015年2月刊行予定)
- 3) 増田健太, 阪埜浩司, 植木有紗, 平沢晃, 青木大輔: 特集 卵巣がん治療の個別化を目指す新たな局面 遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)への対応 産婦人科の実際 63: 973-980, 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 (12) : 2962-2967, 2014.

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、リスク低減手術の研究計画作成、 <i>RAD51C</i> 等の遺伝子解析	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 分子遺伝分野・教授
青木 大輔	HBOC 卵巣癌の臨床病理学的検討、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	亀田京橋クリニック、画像診断学（同上）	診療部・部長