

(平成 23 年度研究報告書)

21 分指-9-② がんの遺伝子相談実施施設の連携による遺伝性腫瘍の診断と、
長期予後および QOL 改善に関する研究

菅野 康吉 栃木県立がんセンター研究所

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

本研究班では、がんの遺伝子相談を実施している全国の医療機関の参加により遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)、家族性大腸腺腫症(FAP)等の遺伝性腫瘍を対象として遺伝カウンセリングと遺伝子診断を行なう多施設共同研究を行ってきた。これまでに 800 例以上の症例を対象として検査前後の遺伝カウンセリングの実施と遺伝子診断、その後のフォローアップ等が行われ、日本人の遺伝性腫瘍の病態についての情報が集積されつつある。また、本研究班の多施設共同研究を通じて、がんの遺伝子相談が実施可能な施設の活動が活性化され、その結果、遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)を対象とする BRCA1/2 遺伝子検査と予防的手術実施のための診療体制の整備、多発性内分泌腺腫症(MEN)あるいは網膜芽細胞腫等(RB)の遺伝子診断が先進医療として承認される等の研究成果が達成されてきた。今後は、本研究班で培われた成果を踏まえ、さらに多種類の遺伝性腫瘍について遺伝カウンセリングと遺伝子検査、家系を対象とする高リスク群に対する予防医学的アプローチが、がん診療の中に導入されていく必要があるものと考えられる。

平成 23 年度研究経費

8,928 千円

研究班の組織

菅野 康吉	栃木県立がんセンター・技幹	日本人における遺伝性非ポリポーシス大腸がん(HNPCC)の臨床像の解明
青木 大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室・教授	婦人科領域の遺伝性腫瘍に関する検討
新井 正美	がん研究有明病院遺伝子診療センター・医長	大腸ポリポーシスにおける適正な遺伝子診断システム確立に関する研究
内野 眞也	医療法人野口記念会野口病院・外科部長	多発性内分泌腫瘍症の遺伝子検査
小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・教授	家族性腫瘍患者および血縁者のニーズに合わせた支援方法を検討し、充実を図る
吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野・分野長	がんの遺伝相談実施施設における遺伝性大腸がん及び網膜芽細胞腫の遺伝子診断の臨床導入に関する研究

織田 信弥	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部・腫瘍遺伝学研究室室長	所属施設の遺伝子相談体制の整備
田中屋 宏爾	独立行政法人国立病院機構岩国医療センター・統括診療部長	Lynch症候群 (HNPCC) の診断法に関する研究
増田 春菜	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・家族性腫瘍相談室・認定遺伝カウンセラー	遺伝性腫瘍家系の患者の意識とその支援のあり方に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

遺伝性腫瘍は複数の診療科に関連した多種類の癌に認められ、若年発症、多重多発がんへの罹患、特定の腫瘍の家系内多発等の特徴を示す。本研究班では遺伝性腫瘍が疑われる症例に対して、遺伝カウンセリングと遺伝子診断およびその後の継続的な支援を実施し、発端者と高リスクの血縁者を対象とするがんの早期発見、早期治療と予防を目指した医療の実現を目的とする。遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)および家族性大腸腺腫症(FAP)等の疾患について多施設共同研究を実施し、日本人におけるこれらの疾患に関するエビデンスを集積してきた。遺伝子検査の適応となる症例に対する診断基準の作成、遺伝子型と臨床症状との相関、遺伝性消化管腫瘍に関連するその他の遺伝子異常の解析、がんの遺伝カウンセリングにおけるリスク評価法の開発、未発症血縁者のフォローアップと二次予防等についての情報を集積する(菅野、吉田、新井、青木、田中屋、増田、織田)。先進医療として承認された多発性内分泌腺腫症 II 型(MEN2)の遺伝子診断の実施例を集積し、保険収載を目指す。多発性内分泌腺腫症 I 型 (MEN1) の遺伝子診断についても日本人のエビデンスを集積し、先進医療申請を目指す(内野)。H21 年度に先進医療として承認された網膜芽細胞腫に引き続き、家族性大腸腺腫症等の遺伝子診断についても検査技術の開発と調整、遺伝子型-表現型データベースの構築等を行い先進医療への展開と標準的医療の臨床検査としての確立・導入を目指す(吉田)。日本人の遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)症例に対する *BRCA1/2* 遺伝子検査の結果が明らかにされ、日本人でも非アッシュケナー系米国人と同等以上に高率に *BRCA1/2* 遺伝子変異が認められることが明らかとなった。HBOC 症例を対象とする遺伝カウンセリングと遺伝子診断および変異陽性例に対する予防的手術やその他の臨床試験への登録等を一般診療として進めるための方法を検討する(青木、菅野、増田)。未発症血縁者に対する発症前診断は遺伝的素因に基づくがん予防対策に重要な役割を果たす。遺伝子検査で変異陽性となった発端者(クライアント)から血縁者に遺伝的リスクが伝えられる際の意思決定のプロセスと情報伝達に関する遺伝カウンセリングのニーズについての探索的調査を行い、情報伝達の促進要因と抑制要因について検証する。その結果をもとに、臨床で実現可能な情報伝達の支援の方法を提案する(小杉)。

(第3年次評価時点の実績要点)

1. HNPCC の遺伝子診断と日本人に特有な創始者変異等を含む臨床像の解明
2. FAP と関連疾患における *APC* 遺伝子、*MYH* 遺伝子変異の解析
3. 多発性内分泌腺腫症 I 型(MEN1)、網膜芽細胞腫および多発性内分泌腺腫症 II 型 (MEN2) の遺伝子検査の実施態勢の整備と先進医療申請
4. 日本人における遺伝性乳がん卵巣がんのハイリスク症例における遺伝子検査費用軽減のための研究計画の作成
5. 遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングと遺伝子検査の実施に必要な態勢の整備

研究成果と考察

1. 全国 13 施設の参加した多施設共同研究で HNPCC(Lynch 症候群)の原因遺伝子である *MLH1* 遺伝子の生殖細胞系列変異を 47 家系に認め、その内 5 家系(11%)は *MLH1* 遺伝子の Exon5 の 1.2-kb の genomic deletion であった。4 家系は関西に集中しており、関西以西の *MLH1* 遺伝子変異の約 20% を占めていた。瀬戸内地方で遺伝子検査を実施した Lynch 症候群 15 家系中、12 家系にミスマッチ修復遺伝子の病的変異を認め、*MLH1* 遺伝子の Exon5 1.2-kb del

変異は変異陽性例の 58%を占める高頻度変異であり、日本における Lynch 症候群の創始者変異のひとつと考えられた。血縁者 15 例中 8 例に発端者と同様の遺伝子変異が認められ、同一遺伝子変異を持つ家系の検討で、時代変遷に伴って胃癌よりも大腸癌の増加が認められた。同一の遺伝子型を持つ場合であっても、発癌には環境要因の影響を受けること、生活習慣の改善による発癌の予防の可能性があることなどが示唆された（田中屋、菅野）。

2. 通常の解析で APC に変異を認められなかった大腸ポリポーシス症例について、さらに解析を行った。MLPA 法により、APC の全領域欠損、exon1-5 の重複の 2 例の異常を同定した。また、大腸癌部の APC 解析により、病的変異をまず確認してから、その変異が解析したほぼすべての大腸腺腫で同じ変異が明らかになった症例が 2 例あった (exon15, codon805, CGA→TGA および codon1198-1199TCAAAG→TCAG の 2 塩基欠失)。これは体細胞モザイクである可能性が示唆される。これは無視できない頻度であるため、APC に病的変異が認められない症例に対しては、体細胞モザイクの可能性を検討しておく必要があると思われた（新井）。
3. 網膜芽細胞腫発端者累計 96 名のうち、臨床的に遺伝性と考えられる症例では、FISH 検査による RB1 遺伝子変異の検出率が 10% (39 名中 4 名) であったのに対して、FISH 検査と複数の遺伝子検査を組み合わせた場合の感度は 93% (57 名中 53 名) と大きく改善した。また、病的変異が確定された 47 家系の血縁者 89 名に遺伝子検査を実施し 7 家系 11 名に発端者と同じ変異が確認された。このうち 10 家系 11 名は臍帯血による検査であり、発端者と同様の変異が 3 名に認められた。網膜芽細胞腫患者と血縁者に対する RB1 遺伝子検査は、疾患の早期発見・早期治療による予後・QOL の改善や、保因者でないことが確定した場合の眼底検査等の検診が不要になる、二次がんや遺伝に関する不安が軽減がされる等の効果が期待され、「網膜芽細胞腫の遺伝子診断（網膜芽細胞腫患者又は遺伝性網膜芽細胞腫の患者の血縁者に係るものに限る）」として先進医療で承認され、施設倫理審査委員会の承認を得て本年度より開始した（吉田）。先進医療として承認された MEN2 に対する RET 遺伝子検査を継続して実施し、実績を厚生労働省に報告するとともに、MEN1 遺伝子診断を先進医療として申請し、2011 年 2 月に受理されたが、7 月に「薬事承認されていない試薬の使用のため」の理由により書類返戻となった。その後 2012 年 5 月に再申請し承認された（内野）。
4. 『若年乳癌患者とその家族およびハイリスク若年女性に対する包括的支援プログラムのモデル構築に関するパイロット研究』（がん研究振興財団：主任研究者 清水千佳子 国立がん研究センター乳腺グループ）との共同研究で、日本人の HBOC が疑われるハイリスク症例を対象に、日本人症例の BRCA1/2 遺伝子変異の約 90%の変異が集中している領域を解析する N-セットの有用性を検討する研究プロトコル『日本人の遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)症例に対する BRCA1/2 遺伝子検査—遺伝子検査費用の軽減と高リスク群同定に関する研究—』を作成し、本研究班参加施設による多施設共同研究として開始した。本研究では BRCA1/2 遺伝子検査費用のうち、N-set の料金のみが自己負担となり、残りの領域の解析をがん研究振興財団に寄せられた寄付金から支援することにより従来の約 6 割の費用で BRCA1/2 遺伝子変異のフルシーケンス検査を提供することが可能であり、本研究の結果により、高リスク群を対象とする BRCA1/2 遺伝子変異のスクリーニング費用の軽減に役立つことが期待される。遺伝カウンセリングの際に使用する本研究プロトコルを説明するための資料として、遺伝カウンセリング用ツール「がんと遺伝子の研究室 Ver 0.35」を開発した（菅野）。
5. 婦人科領域での遺伝性腫瘍に関する情報提供の一助として、Karen H. Lu 編『遺伝性婦人科癌—リスク・予防・マネジメント』の日本語版を刊行するとともに、リスク低減手術施行後の卵巣欠落症状に対する対応できる態勢を確立した（青木）。2010 年度に初回治療目的で入院した乳がん患者 408 例に対して遺伝カウンセラーによる家族歴聴取を行い、96 例 (23.5%) で第 1 度・2 度近親者内で乳がんまたは卵巣がんの家族歴が認められた。また、そのうち 81 例 (19.9%) は日本人における遺伝子変異検出確率のデータに基づき変異検出確率が 10%以上と推定されることが示された。一方、これらのリスクを有する患者の約 80%は、第 1 度近親者内には発端者を含めて 2 人の乳がんのみを認めかつ 40 才未満発症乳がんや両側乳がんを含まないことが示され、第 2 度近親者までの家族歴聴取の重要性が示唆された（増田）。

倫理面への配慮

遺伝性腫瘍の疑いで各医療機関の遺伝相談外来を受診した症例に対しては『遺伝学的検査に関するガイドライン』（遺伝医学関連 10 学会）、『医療介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン』（厚生労働省）に従い適切な診療を行なう。遺伝子解析研究として実施される場合には、『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）に従い、施設倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき、研究についての説明の実施と同意を取得する。その他の二次予防に関する観察研究あるいは介入を伴う研究については『疫学研究に関する倫理指針』あるいは『臨床研究に関する倫理指針』等に従う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

【2011 年度】

- Miyakura Y, Sugano K, Nomizu T, et al. Pathogenicity of A600V variant in exon 12 of the *MSH2* gene detected in a Japanese kindred with Lynch syndrome. *Jpn J Clin Oncol.* 42:78-82, 2012.
- 菅野康吉: 家族性腫瘍の研究-最近の発展 家族性腫瘍-遺伝子診断の実施の方法と問題点 *Biotherapy.* 25:565-73, 2011.
- 菅野康吉: 家族性腫瘍の遺伝子学的検査とその倫理的問題点 *病理と臨床.* 29:731-35, 2011.
- 津田均、関根茂樹、菅野康吉: マクロ、ミクロで家族性腫瘍を疑った場合、病理医はどうすればよいか *病理と臨床.* 29:736, 2011.
- 平沢晃、鶴田智彦、阪埜浩司、進伸幸、三須久美子、矢崎久妙子、武田祐子、菅野康吉、青木大輔: 産婦人科臨床における遺伝性乳癌卵巣癌の位置づけ 家族性腫瘍. 11:48-51, 2011.
- 菅野康吉: 遺伝性腫瘍-その概念および臨床における課題について: 産科と婦人科 78:1043-49, 2011.
- 中村加奈子、平沢 晃、赤羽智子、鶴田智彦、富永英一郎、阪埜浩司、藤井多久磨、進 伸幸、青木大輔、吉村泰典: 家系内の遺伝子検査が契機となり早期介入に至ったリンチ症候群の1例. *日本産科婦人科学会東京地方部会会誌.* 60:293-97, 2011.
- 平沢 晃、青木大輔: 遺伝性乳癌・卵巣癌の取扱いとリスク低減卵管卵巣摘出術. *産科と婦人科.* 78:1064-68, 2011.
- 平沢 晃、鶴田智彦、青木大輔: 婦人科疾患と遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際.* 60:1331-38, 2011.
- 平沢 晃、青木大輔: 遺伝性腫瘍の基礎知識と遺伝子診断および予防法 -遺伝性乳がん卵巣がんに着目して-. *がん看護.* 16:631-35, 2011.
- 平沢 晃、鶴田智彦、阪埜浩司、進 伸幸、三須久美子、矢崎久妙子、武田祐子、菅野康吉、青木大輔: 特集: 癌と遺伝カウンセリング 産婦人科臨床における遺伝性乳癌卵巣癌の位置づけ. 家族性腫瘍. 11:48-51, 2011.
- 平沢 晃、青木大輔: 婦人科における遺伝性腫瘍の取扱いの実際 遺伝性乳癌卵巣癌の取扱いとリスク低減卵管卵巣摘出術. *産科と婦人科.* 78:1064-68, 2011.
- Ishii N, Arai M, Koyama Y, Ueno M, Yamaguchi T, Kazuma K, Muto T. : Factors affecting encouragement of relatives among families with Lynch syndrome to seek medical assessment. *Fam Cancer.* Epub ahead of print, 2011.
- 島田義也、森岡孝満、西村まゆみ、澤井知子、岩田健一、尚奕、平野しのぶ、今岡達彦、東海林裕、新井正美、柿沼志津子: 発癌機序 放射線と大腸発癌 (治療後の二次発癌を含めて). *日本臨床.* 69:126-32, 2011.
- Shibata K, Arai M, Matuura M, Uno K, Yoshida T, Momose T, Ohtomo K. : Relationship of detection rate of PET cancer screening examinees and risk factors: analysis of background of examinees. *Ann Nucl Med* 25: 261-67, 2011.
- 内野眞也: MEN1、日本臨床. 69:686-89, 2011.
- 内野眞也: 特集 MEN コンソーシアム MEN 2 の現状、内分泌外科. 28:12-16, 2011.
- 内野眞也: 甲状腺髄様癌における *RET* 遺伝子変異、病理と臨床. 63:861-66, 2011.
- 榎本圭佑、内野眞也: 特集 甲状腺・副甲状腺疾患の診療-最近の話題 副甲状腺機能亢進症の術前局在診断、JOHNS. 27:1000-05, 2011.
- 内野眞也: 特集 甲状腺・副甲状腺疾患の診療-最近の話題 甲状腺髄様癌と *RET* 遺伝子、JOHNS. 27:977-80, 2
- 内野眞也: 特集 甲状腺外科の進歩 甲状腺良性腫瘍の診断と治療戦略、外科治療. 105:325-31, 2011
- Sakurai A, Kosugi S, Uchino S, et al. : Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database. : *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Sep 27. (in press)
- Yoshida R, Oda S et al. : Concurrent genetic alterations in DNA polymerase proofreading and mismatch repair in human colorectal cancer. *Eur J Hum Genet.* 19: 320-25, 2011
- Sakurai Akihiro, Suzuki Shinichi, Kosugi Shinji, Uchino Shinya, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicenter Database. *Clin Endocrinology (Oxf).* 10 : 1365-2265, 2011.
- Masayuki Imamura, Shinji Kosugi, et al. : Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol.* 17:1343-53, 2011.
- 小杉眞司: Wermer 症候群 症候群ガイドブック. 447, 2011.
- 小杉眞司: 総論: 遺伝カウンセリングに関するガイドライン 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 : 38-43, 2011.
- 小杉眞司: 総論: 遺伝情報の特殊性 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 : 44-46, 2011.

- ・ 小杉眞司：基礎編：遺伝学的検査の有用性の評価 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」：160-61, 2011.
- ・ 小杉眞司：資料編：関連学会（遺伝カウンセリングを含む） 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」：359-60, 2011.
- ・ 村上裕美、小杉眞司：基礎編：遺伝カウンセリングスキルと技術：遺伝情報における守秘義務と情報共有 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」：268-56, 2011.
- ・ 荒井優気、小杉眞司：基礎編：カンファレンスと情報管理：遺伝カウンセリング記録（京都大学）。遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」：225-27, 2011
- ・ 小野晶子、小杉眞司：基礎編：カンファレンスと情報管理：研究と倫理委員会。遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」：232-33, 2011.
- ・ 荒井優気、小杉眞司：資料編：遺伝カウンセリング記録（京都大学）。遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」：388-391, 2011.
- ・ 小杉眞司：乳がんレビュー2011 遺伝性乳癌と遺伝カウンセリング・BRCA1/2 遺伝学的検査
- ・ Sato Y, Yoshida T, et al. : Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. J Thorac Oncol. 6:132-38, 2011.
- ・ Saeki N, Yoshida T, et al. : A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene. Gastroenterology. 140:892-902, 2011.
- ・ Totoki Y, Yoshida T, et al. : High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. Nat Genet. 43:464-69, 2011.
- ・ Shibata K, Arai M, Yoshida T, et al. Relationship of detection rate of PET cancer screening examinees and risk factors: analysis of background of examinees. Ann Nucl Med. 25:261-67, 2011.
- ・ Katori N, Yoshida T, et al. : Genetic variations of orosomucoid genes associated with serum alpha-1-acid glycoprotein level and the pharmacokinetics of paclitaxel in Japanese cancer patients" J. Pharmaceutical Sciences, in press.
- ・ Ono H, Yoshida T, et al. : Prostate stem cell antigen, a presumable organ-dependent tumor suppressor gene, is down-regulated in gallbladder carcinogenesis. Genes, Chromosomes and Cancer, in press.
- ・ 田中屋宏爾：Lynch 症候群（HNPCC）患者に認められた多発性残胃癌の1例 家族性腫瘍. 11：26-23, 2011

【2010 年年度】

- ・ 萱野康吉：家族性腫瘍 - 一遺伝子診断によるがんの予防戦略 日本医師会雑誌. 139:593-95, 2010.
- ・ Koyamastu Y., Sugano K., et al. : Gene expression profiles and microsatellite instability in uterine corpus endometrioid adenocarcinoma J. Obstet. Gynaecol. Res. 36 : 336-43, 2010.
- ・ 萱野康吉：【HNPCC】診断とその問題点 大腸癌 FRONTIER. 3：37-40, 2010.
- ・ 萱野康吉：“HNPCC”をめぐり名称の変換 - Cancer Family Syndrome から Lynch 症候群まで - 大腸癌 FRONTIER. 3：41-42, 2010.
- ・ 萱野康吉：日本人の遺伝性腫瘍に関するエビデンスの構築 - 研究から医療への展開 - 家族性腫瘍. 10：54-58, 2010.
- ・ 牛尼美年子、萱野康吉、鈴木茂伸、坂本裕美、吉田輝彦：網膜芽細胞腫の遺伝学的検査の臨床導入に向けて 家族性腫瘍. 10：65-70, 2010.
- ・ Wolff, EM, Sugano, K et al. : Unique DNA methylation patterns distinguish noninvasive and invasive urothelial cancers and establish an epigenetic field defect in premalignant tissue Cancer Res. 70：8169-78, 2010.
- ・ 萱野康吉：家族性腫瘍 - 遺伝子診断の実施方法と問題点 Biotherapy. 25：565-73, 2011.
- ・ 堀場裕子、平沢 晃、牧田和也、松村聡子、小川真里子、岩田 卓、弟子丸亮太、柳本茂久、青木大輔：閉経前両側卵巣摘出例における骨密度と FRAX の特徴に関する検討. Osteoporosis Japan. 18：461-65, 2010.
- ・ 平沢 晃、野村弘行、青木大輔：遺伝性乳癌卵巣癌 - 婦人科の視点より - 乳癌の臨床. 25：523-27, 2010.
- ・ 新井正美：遺伝性乳癌の遺伝カウンセリング. 乳癌の臨床. 25:403-11, 2010.
- ・ 新井正美、加藤洋、平澤俊明、岡田和久、千野晶子、比企直樹、中下学、安井信隆、高瀬康雄、松浦正明、上野雅資、山口俊晴、元井紀子、山本智理子、五十嵐正広、武藤徹一郎：消化管病変を伴う遺伝性腫瘍症候群とその遺伝子医療. 消化器内視鏡. 22:1134-43, 2010.
- ・ 新井正美、小川大志、千野晶子、倉岡賢輔、山本頼正、藤崎順子、五十嵐正広、上野雅資、藤本佳也、黒柳洋弥、大矢正敏、

比企直樹, 福永哲, 大山繁和, 佐野武, 加藤薫, 土田知宏, 元井紀子, 鹿取正道, 山本智理子, 加藤洋, 石川雄一, 山口俊晴, 武藤徹一郎: Lynch 症候群のサーベイランスにおける大腸内視鏡および上部消化管内視鏡による病変の発見頻度と病理学的所見に関する検討. 家族性腫瘍. 10: 32-38, 2010.

- Enomoto K, Uchino S., et al.: The Surgical Strategy and the Molecular Analysis of Patients with Parathyroid Cancer. World J Surg. 34:2604-10, 2010.
- Jung J, Uchino S., et al.: A Korean family of familial medullary thyroid cancer with Cys618Ser RET germline mutation. J Korean Med Sci. 25:226-29, 2010.
- 脇屋滋子, 内野眞也, 他: 甲状腺髄様癌における RET 遺伝子診断の先進医療、家族性腫瘍 10: 59-64, 2010.
- 内野眞也, 他: 特集 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」を読み解く 4. 組織別治療方針—髄様癌一、内分泌外科. 27: 167-70, 2010.
- 大久保千恵, 小杉眞司: 親対象の「ストレスとこころの健康についての研修」の有効性の検討 帝塚山大学心理福祉学部紀要. 2010
- 小杉眞司, 小野晶子: 臨床遺伝学の基礎: 遺伝性疾患の遺伝形式、家系図の記載のしかた、発症リスクの予測 日本医学会雑誌 特集: 臨床遺伝学の進歩と日常診療. 139: 553-57, 2010.
- 福嶋義光, 櫻井晃洋, 涌井敬子, 玉井真理子, 丸山英二, 小杉眞司, 沼部博直: ゲノム医学研究成果の医療への応用に関する研究 平成 16 年度～平成 21 年度 科学研究費補助金 特定領域研究成果報告書, ゲノム情報にもとづく医学, 微生物学の新展開 (略称: 応用ゲノム). : 164-69, 2010.
- 小杉眞司: 遺伝学的検査: 遺伝学的検査の有用性の評価 日本臨床「増刊号: 遺伝子診療学」. 68: 159-63, 2010.
- 小杉眞司: 研究から診療に向けた社会的基盤整備: 遺伝子関連検査標準化ガイドライン 日本臨床「増刊号: 遺伝子診療学」. 68: 289-93, 2010.
- 小杉眞司: 遺伝性の癌「がん抑制遺伝子とがん遺伝子」、「大腸がん」、「多発性内分泌腺腫症」、「家族性乳がん・卵巣がん」、「神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病)」、「結節性硬化症」、「網膜芽細胞腫」、「色素性乾皮症 (XP)」六訂版 家庭医学大全科 法研. : 2765-70, 2010.
- 小杉眞司: 各論IV ゲノム医科学の分子予防医学への統合 2. 遺伝性疾患の遺伝子診断ガイドライン 分子予防環境医学 (改訂版). : 760-68, 2010.
- 小杉眞司: 遺伝子診療の展開—稀少疾患の遺伝子検査の現状と課題 臨床検査. 54: 1615-21, 2010.
- International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Yoshida T, et al.: International network of cancer genome projects. Nature. 464:993-98, 2010.
- Sai K, Yoshida T. et al.: Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients. Cancer Chemother. Pharmacol. 66:95-105, 2010.
- Andoh M, Yoshida T et al.: Detection of inappropriate samples in association studies by an IBS-based method considering linkage disequilibrium between genetic markers. J Hum Genet. 55:436-40, 2010.
- Yoshida T, et al.: Genome-wide germline analyses on cancer susceptibility and GeMDBJ database: gastric cancer as an example. Cancer Sci. 101:1582-89, 2010.
- Low S-K, Yoshida T, et al.: Genome-wide association study of pancreatic cancer in Japanese population. PLoS One. 5: e11824, 2010.
- Sugiyama E, Yoshida T et al.: Population pharmacokinetics of gemcitabine and its metabolite in Japanese cancer patients: Impact of genetic polymorphisms. Clinical Pharmacokinetics. 49: 549-58, 2010.
- Sai K, Yoshida T, et al.: Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. Br J Clin Pharmacol. 70: 222-33, 2010.
- Sangrajrang S, Yoshida T et al.: Genetic polymorphisms in folate and alcohol metabolism and breast cancer risk a case-control study in Thai women. Breast Cancer Res Treat. 123:885-93, 2010.
- Sato Y, Yoshida T. et al.: Biostatistic tools in pharmacogenomics—advances, challenges, potential. Curr Pharm Des. 16:2232-40, 2010.
- Saeki N, Gu J, Yoshida T et al.: Prostate Stem Cell Antigen: A Jekyll and Hyde Molecule? Clin Cancer Res. 16: 3533-38, 2010.

【2009 年年度】

- 菅野康吉: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Lynch 症候群) の遺伝学 家族性腫瘍. 9: 69-74, 2009.
- Miyake M, Sugano K, et al.: Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in voided urine is a useful diagnostic marker and significant indicator of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. Cancer Sci. 101: 250-58, 2009.

- Naruse H, Sugano K, et al. Determination of splice-site mutations in Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) patients using functional splicing assay. *Fam Cancer*. 8:509-17, 2009.
- Miyake M, Sugano K, et al. siRNA-mediated knockdown of the heme synthesis and degradation pathways: modulation of treatment effect of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in urothelial cancer cell lines. *Photochem Photobiol*. 85:1020-27, 2009.
- Iwama T, Yoshida T, Sugano K, et al. Identification of somatic APC mutations in recurrent desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis to determine actual recurrence of the original tumor or de novo occurrence. *Fam Cancer*. 8:51-54, 2009.
- Banno K, Aoki D, et al.: Endometrial cancer as HNPCC associated tumor. *Journal of Familial Tumors*. 9: 64-68, 2009
- Sakurai A, Uchino S, et al. : Unusual clinical and pathological presentation of a neuroendocrine tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J*. 56:887-95, 2009.
- Sakurai A, Uchino S, et al. : Unusual Clinical- and Pathological Presentation of a Neuroendocrine Tumor in a Patient with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocr J*. 56 : 887-95, 2009.
- Hiromu Naruse, Masami Arai, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida et al. : Determination of splice-site mutations in Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) patients using functional splicing assay. *Fam Cancer*. 8:509-17, 2009.
- Keisuke Tanaka, Masami Arai, et al. : Abnormal collagen deposition in fibromas from patient with juvenile hyaline fibromatosis. *Journal of Dermatological Science*. 55 : 197-200, 2009.
- 新井正美 : 【患者目線のがん医療 プライマリ・ケア医が知っておきたい最新治療と周辺情報】一次予防と二次予防がんの遺伝と家族性腫瘍. 治療. 91 : 2368-74, 2009.
- 鈴木眞一、櫻井晃洋、内野眞也、他 : 特集1 MEN および副腎疾患の診療をめぐる諸問題 MEN コンソーシアムの設立からみた本邦のMEN1について、内分泌外科. 26 : 208-12, 2009.
- 内野眞也 : MEN および副腎疾患の診療をめぐる諸問題先進医療「甲状腺髄様癌におけるRET 遺伝子診断」、内分泌外科. 26 : 213-17, 2009.
- 内野眞也 : 甲状腺髄様癌と RET 遺伝子、*Medical Technology*. 37 : 1135-36, 2009.
- 内野眞也 : 多発性内分泌腫瘍症2型 遺伝カウンセリングの実際、ホルモンと臨床. 57 : 47-52, 2009.
- Fujii K, Oda S, et al. : Simulation-based analyses reveal stable microsatellite sequences in human pancreatic cancer *Cancer Genet Cytogenet*. 189: 5-14, 2009.
- Ohba T, Oda S, et al. : Expression of an X-family DNA polymerase, pol lambda, in the respiratory epithelium of non-small cell lung cancer patients with habitual smoking. *Mutati Res*. 677: 66-71, 2009.
- Shinji Kosugi. : Ethical Problems and genetic counseling for gene tests. *Clinical Application of Molecular Diagnosis -Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases-2009* (Eds. Eiso Hiyama and Keiko Hiyama) Transworld Research Network, Kerala, India. : 1-8, 2009.
- 小杉眞司 : 遺伝性内分泌腫瘍の遺伝子診断の実際 (2009)ホルモンと臨床(別冊: 遺伝性内分泌腫瘍の基礎と臨床—遺伝カウンセリングに必要な知識—) : 205-10, 2009.
- 本城弘貴, 武田佳久, 安田誠一, 西川忠男, 寺村康史, 馬場重樹, 山田英二, 小杉眞司, 鳥嶋雅子, 菅野康吉, 橋田修平, 赤松 信 : 遺伝性非ポリポーシス大腸癌と診断された原発性小腸二重癌の1例 *消化器外科* : 32:1911-17, 2009.
- Ueno H, Yoshida T et al. : Homozygous CDA*3 is a major cause of life-threatening toxicities in gemcitabine-treated Japanese cancer patients. *Br J Cancer*. 100:870-73, 2009.
- Yamaji T, Yoshida T, et al. : Methionine synthase A2756G polymorphism interacts with alcohol and folate intake to influence the risk of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 18:267-74, 2009.
- Iwama T, Yoshida T, et al. : Identification of somatic APC mutations in recurrent desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis to determine actual recurrence of the original tumor or de novo occurrence. *Fam Cancer*. 8:51-4, 2009.
- Sato Y, Yoshida T et al. : A new statistical screening approach for finding pharmacokinetics-related genes in genome-wide studies. *Pharmacogenomics J*. 9:137-46, 2009.
- Kobayashi M, Yoshida T, et al. : Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphisms of NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 and risk of colorectal cancer: A hospital-based case-control study in Japan. *Scand J Gastroenterol*. 44:952-59, 2009.
- Hiura Y, Yoshida T, et al. : Identification of Genetic Markers Associated With High-Density Lipoprotein-Cholesterol by Genome-Wide Screening in a Japanese Population. *Circ J*. 73:1119-26, 2009.

- Naruse H, Arai M, Sugano K, Yoshida T et al. : Determination of splice-site mutations in Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) patients using functional splicing assay. *Fam Cancer*. 8:509-17, 2009.
- Sangrajrang S, Yoshida T et al. : Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer*. 125:837-43, 2009.
- Wu X, Yoshida T, et al. : Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet*. 41:991-95, 2009.
- Tatewaki N., Yoshida T. et al. : Genetic variations and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTT1 and GSTM1, in a Japanese patient population. *Drug Metab. Pharmacokinet*. 24: 118-26, 2009.
- Fukushima-Uesaka H, Yoshida T, et al. : Genetic polymorphisms of copper- and platinum drug-efflux transporters ATP7A and ATP7B in Japanese cancer patients. *Drug Metabol. Pharmacokinet*. 24: 565-74, 2009.
- Kobayashi M, Yoshida T, et al. : Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphisms of NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 and risk of stomach cancer: a hospital-based case-control study in Japan. *Gastric Cancer*. 12:198-205, 2009.

(学会発表)

【2011 年度】

- 菅野康吉、他 : *MLH1* 遺伝子 Exon 5 のゲノム欠失は日本人リンチ症候群家系における主要な創始者変異である 第 70 回日本癌学会学術集会 平成 23 年 10 月 3 日 (月) - 5 日 (水) 名古屋国際会議場 (愛知県)
- 菅野康吉、他 : がん医療と遺伝医療の融合『家族性腫瘍コーディネーター・家族性腫瘍カウンセラー制度の発足を記念して』 第 49 回日本癌治療学会学術集会 平成 23 年 10 月 27 日 (木) -29 日 (土) 名古屋国際会議場 (愛知県)
- 新井正美 : がん治療の最前線-がんの遺伝と家族性腫瘍診療の意義-。パネリスト。がん医療フォーラム (読売正力厚生会), 2011. 11. 10 東京
- 新井正美. BRCA 遺伝子検査により診断が困難であった症例への取り組み。一般口演。第 17 回日本家族性腫瘍学会, 2011. 6. 17-6. 19 京都
- Arai M. : Clinical Significance of FDG-PET Examinations for Surveillance in Patients with Lynch Syndrome. Oral Presentation, 4th InSiGHT, Texas, US, 2011. 3. 30-4. 2
- 小杉眞司 : 遺伝医療と倫理。第 2 回遺伝医学セミナー入門コース。千里ライフサイエンスセンター 2011 (吹田市)
- 小杉眞司 : 医療倫理の基本的な考え方と遺伝医療・ゲノム科学の今後への展望。第 21 回遺伝医学セミナー。三井ガーデンホテル千葉 2011 (千葉市)
- Tanakaya K et al. : High incidence of multiple gastric cancers in Japanese lynch syndrome patients 9th International Gastric Cancer Congress. April 2011 Seoul, Korea
- 田中屋宏爾, 他 : 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) の関連がん死は避けられるか? 第 111 回日本外科学会定期学術集会 2011 年 5 月 東京
- 田中屋宏爾, 他 : Lynch 症候群関連がん発生の経時代変遷。第 66 回日本消化器外科学会総会 2011 年 7 月 名古屋
- 田中屋宏爾, 他 : Lynch 症候群 (HNPCC) における多発胃癌の検討第 73 回日本臨床外科学会総会。2011 年 11 月 東京
- 増田春菜 : 「遺伝性乳がん卵巣がんの遺伝カウンセリング-四国がんセンターの取り組みから-」 第 51 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2011. 11. 26
- 増田春菜 : 「遺伝性乳がん、臨床現場で何をすればよいか: 新ガイドラインが目指すもの」 第 19 回日本乳癌学会学術総会 2011. 9. 3
- 増田春菜 : 「がんセンターにおける遺伝カウンセラーの役割」 遺伝医学合同学術集会 2011 2011. 6. 18

【2010 年度】

- 菅野康吉 : がんの遺伝カウンセリング 第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010 年 7 月 9 日 (金) 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター (新潟県)
- 新井正美, 田中屋宏爾, 吉田輝彦, 菅野康吉 : Lynch 症候群患者のサーベイランスにおける FDG-PET 検査導入の意義 (最終報告) 第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010 年 7 月 9 日 (金) 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター (新潟)

- ・ 新井正美 : Lynch 症候群患者のサーベイランスにおける FDG-PET 検査の有用性に関する検討. 一般口演. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010. 10. 28-10. 30 京都
- ・ 新井正美 : Lynch 症候群患者のサーベイランスにおける FDG-PET 検査導入の意義 (最終報告). 一般口演. 第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会, 新潟 2010. 7. 9-7. 10 新潟
- ・ 新井正美, 他 : 遺伝性乳癌・卵巣癌の遺伝子診療における現状と課題 : ワークショップ. 第 18 回日本乳癌学会学術総会, 札幌 2010. 6. 24-6. 25 札幌
- ・ 小杉眞司 : 認定遺伝カウンセラーについて. 第 17 回日本遺伝子診療学会・シンポジウム 4. 三重県医師会館. 2010 (津市)
- ・ 小杉眞司 : 分子遺伝学的検査. 第 1 回遺伝カウンセリング研修会. 京都大学医学部 2010 (京都市)
- ・ 田中屋宏爾, 他 : 本邦 Lynch 症候群 (HNPCC) における胃癌の意義. 第 82 回日本胃癌学会総会 2010 年 3 月 新潟
- ・ 田中屋宏爾, 他 : 本邦 Lynch 症候群 (HNPCC) における胃癌の臨床的特徴と胃サーベイランスの意義. 第 110 回日本外科学会定期学術集会 (サージカルフォーラム) 2010 年 4 月 名古屋
- ・ 田中屋宏爾 : ~興味深い症例の提示~ 皮下腫瘍が主訴の 1 例と肝機能異常が診断契機になった 1 例. 兵庫県消化器外科研究会 2010 2010 年 5 月 兵庫
- ・ 田中屋宏爾, 他 : Lynch 症候群 (HNPCC) における胆管癌の検討. 第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010 年 6 月 東京
- ・ 田中屋宏爾, 他 : 遺伝性乳がんに対する遺伝子検査 : 一般市中病院における体制構築の諸問題. 第 18 回日本乳癌学会学術総会 2010 年 7 月 札幌
- ・ 増田春菜 : 「遺伝性乳がん卵巣がんの患者・家族へのサポート」 第 7 回日本乳癌学会中四国地方会セミナー 2010. 9. 25

【2009 年度】

- ・ 菅野康吉, 吉田輝彦, 他 : 日本人の遺伝性腫瘍に関するエビデンスの構築-研究から医療への展開- 第 15 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2009 年 6 月 13 (土) 秋葉原コンベンションホール (東京都)
- ・ 菅野康吉 : がんの遺伝的素因と遺伝カウンセリング モーニングセミナー 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 2 日 (金) パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ・ Kokichi Sugano, Daisuke Aoki, Teruhiko Yoshida, et al. : Cross-sectional study of BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected of hereditary breast/ovarian carcinoma BRCA: Fifteen Years of Progress October 14-16, 2009 Montreal (Canada)
- ・ 菅野康吉 : 遺伝カウンセリング 第 47 回日本癌治療学会総会 2009 年 10 月 23 日 (土) パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ・ 新井正美, 他. Lynch 症候群のサーベイランスにおける大腸・上部消化管内視鏡検査の意義. シンポジウム 第 15 回日本家族性腫瘍学会学術集会, 2009. 6. 12-6. 13 東京
- ・ 田中屋宏爾, 他 : 本邦 Lynch 症候群 (HNPCC) における関連がんの特徴. 第 109 回日本外科学会定期学術集会 2009 年 4 月 福岡
- ・ 田中屋宏爾, 他 : Lynch 症候群 (HNPCC) に対する未発症保因者診断. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2009 年 5 月 西宮
- ・ Tanakaya K, et al. : Clinicopathological features of gastric cancers in Japanese Lynch syndrome family. -is surveillance gastroscopy useful for affected individuals in Japan?- The 3rd conference of international society for hereditary gastrointestinal tumours 2009 年 6 月 Dusseldorf
- ・ 田中屋宏爾, 他 : Lynch 症候群 (HNPCC) 家系の関連がんに関する検討-家系内腫瘍スペクトラムとマイクロサテライト不安定検査 Lynch 症候群におけるサーベイランスの問題点. 第 15 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2009 年 6 月 東京
- ・ 田中屋宏爾, 他 : Lynch 症候群の関連がんにおけるマイクロサテライト不安定性解析. 第 64 回日本消化器外科学会定期学術総会 2009 年 7 月 大阪
- ・ 田中屋宏爾, 他 : 乳がんは本邦 Lynch 症候群の関連がんか? 第 17 回日本乳癌学会学術総会 2009 年 7 月 東京

(書籍)

【2011 年度】

- ・ 菅野康吉 : *hMLH1* (human mut L homolog 1) 解説編; 病理と臨床 Vol. 29 臨時増刊号 281-284 株式会社文光堂 2011

年4月23日

- ・ 菅野康吉 hMLH1 (human mut L homolog 1) 診断編;病理と臨床 Vol.29 臨時増刊号 285-288 株式会社文光堂 2011年4月23日
- ・ 菅野康吉 遺伝子検査の有効性と将来像 がんから身を守る予防と検診 154-165 株式会社ヤクルト本社 広報室 文藝春秋企画出版部 2011年9月
- ・ 菅野康吉、羽田恵梨 遺伝性卵巣癌の遺伝的リスク評価: BRCA1 および BRCA2 遺伝子 遺伝性婦人科癌-リスク・予防・マネジメント 第1版第1刷 199-214 株式会社医学書院 2011年11月15日
- ・ 青木大輔 (監訳): 遺伝性婦人科癌 リスク・予防・マネジメント, 医学書院 (東京), 2011
- ・ 青木大輔, 平沢 晃 (訳): 遺伝性卵巣癌の臨床的意義.
- ・ 遺伝性婦人科癌 リスク・予防・マネジメント (監訳 青木大輔): 1-12, 医学書院 (東京), 2011
- ・ 田中屋宏爾、森谷亘皓: 本邦における臨床的事項の把握・遺伝性非ポリポーシス大腸癌. 「腫瘍病理鑑別診断アトラス 大腸癌」(八尾隆史、藤盛孝博、編集) pp251-245、文光堂、東京 2011
- ・ 増田春菜: 「遺伝カウンセリングハンドブック『基礎編3.-3』-③家族性腫瘍」メディカル・ドゥ

【2010年度】

- ・ 菅野康吉 遺伝相談(遺伝カウンセリング) 大腸疾患診療のStrategy 第1版第1刷、441-445 株式会社日本メディカルセンター 2010年5月13日
- ・ 菅野康吉 がん遺伝子解析から遺伝子診断(臨床応用)へのニーズと問題点 体外診断用医薬品の開発と承認申請～医療現場のニーズにマッチした開発戦略とは何か～ 278-85 株式会社技術情報協会 2010年8月31日
- ・ 菅野康吉 BRCA1/2 遺伝子検査 臨床検査データブック 2011-2012 671-672 株式会社医学書院 2011年2月15日
- ・ 新井正美: 遺伝性乳癌卵巣癌: 遺伝カウンセラーのための臨床遺伝学講義ノート(千代豪昭・監), オーム社, 東京, pp127-137, 2010.
- ・ 新井正美: 家族性大腸腺腫症. 遺伝カウンセラーのための臨床遺伝学講義ノート(千代豪昭・監), オーム社, 東京, pp119-127, 2010.
- ・ 新井正美: 母親にも、姉にも乳癌があり、遺伝のことをとても心配されています。どのように対応したらよいでしょうか? 乳癌診療こんなときどうする Q&A (伊藤良則, 岩瀬拓士・編), 中外医学社, 21-24, 2010

【2009年度】

- ・ 菅野康吉 家族性乳癌の最新知見 これからの乳癌診療 2009～2010 第1版第1刷発行、102-109 金原出版株式会社 2009年6月30日
- ・ 菅野康吉 遺伝カウンセリング What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 1版1刷 112-118 株式会社南山堂 2009年9月10日
- ・ 菅野康吉 家族性大腸腺腫症 今日の消化器疾患治療指針 第3版 第3版第1刷 506-508 株式会社医学書院 2010年3月15日
- ・ 新井正美: HNPCCにおけるMSIの意義. 大腸疾患NOW2009 (武藤徹一郎・監, 杉原健一, 藤盛孝博, 五十嵐正広, 渡邊聡明・編), 日本メディカルセンター, 63-72, 2009.

(知的財産権)

(政策提言(寄与した指針等))

- ・ 小杉真司: 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会, 2011)
- ・ 小杉真司: 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン (日本臨床検査標準協議会, 2010)
- ・ 小杉真司: 稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン (日本人類遺伝学会, 2010)