

(平成 27 年度研究報告書)

25-A-1 希少がんの発生に関与する遺伝要因の解明のための多施設共同研究体制の構築と関与遺伝子の探索
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

研究の分類・属性

発がん・がん生物学

研究の概要

がんの発生に関与する遺伝要因の解明は、がんの生物学に新たな知見をもたらすとともに、がん予防・早期発見・個別化医療の実現に大きく貢献すると思われる。しかし、希少がんについては、若年発症・多重がん・特徴的な家族歴がある場合など、遺伝要因の関与が強く示唆される症例が見られるにも拘わらず、典型的な家族性腫瘍に合併する場合以外、原因遺伝子が殆ど解明されていない。これは、希少がんゆえにその研究には広範な多施設の参加が必要となるが、倫理的課題が障壁となって多施設での症例集積が進まず、多数症例の比較研究が困難であったことも一因と考えられる。本研究計画は、単一医療機関では症例数が少ないために研究が進みにくい希少がんの遺伝要因解明のために、多施設共同研究体制を構築し、全ゲノムシーケンス時代におけるゲノム解析研究に付随する倫理的問題を克服して、新たな原因遺伝子を探索し同定することを目的とする。

方法として、遺伝子解析の多施設研究や倫理問題に精通した研究分担者による研究組織を構成し、この研究分担者のそれぞれの研究分野における研究協力者を得て、広い共同研究体制を構築する。各分野の関連学会や既存の研究会にも協力を求め、全国レベルのネットワークを構築する。また、各分野における研究遂行上の問題やその解決法を共有し、より効果的な共同研究の実施形態を探る。遺伝疾患のゲノム網羅的解析に対応できる研究プロトコルの雛形を作成し、共同研究遂行に役立てる。

構築された多施設共同研究体制を利用して、遺伝要因の関与を強く疑わせる症例を集積するとともに、研究利用を目的として提供されたバイオバンク試料からも該当症例を抽出する。既知の遺伝性腫瘍症候群を疑わせる症例では、既知の原因遺伝子の変異解析を行い、変異が同定できない症例を集積する。また、既知の遺伝性腫瘍症候群とは別に、若年発症・多重がん・特徴的な家族歴がある場合など、その発生に遺伝要因の関与が強く示唆される症例を集積する。当初は研究分担者の研究実績のある消化器腫瘍、婦人科関連腫瘍、眼科腫瘍、内分泌腫瘍の各領域の希少がんを対象とするが、多施設共同研究体制の確立後は適宜研究分担者を拡充し、対象とする腫瘍を広げる。

以上のような共同研究体制により集積した希少がん症例、及び国立がん研究センターバイオバンクから抽出した症例を用いて、遺伝要因の強い希少がんの原因遺伝子を、エクソーム解析やゲノム網羅的関連解析などにより探索、同定する。

平成 27 年度研究経費

18,288 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名
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	希少がんや小児・若年性がん等の発生に関する遺伝素因の探索とバイオバンクを用いた研究体制の構築と解析
森實 千種	国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科・医員	家族性膵癌の実態調査及び治療開発
高折 恭一	京都大学学際融合教育研究推進センター・特定准教授	家族性膵癌患者の症例登録制度の設立、運営
菅野 康吉	栃木県立がんセンター研究所・がん遺伝子研究室・がん予防研究室・技幹	がんの遺伝相談の実態調査と遺伝性腫瘍症例の集積
櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部・遺伝医学・教授	遺伝性内分泌腫瘍症候群の新規原因遺伝子の探索
梶村 春彦	浜松医科大学・腫瘍病理学講座・教授	遺伝性胃がんの症例集積と臨床的・遺伝学的特徴の解析
青木 大輔	慶應義塾大学医学部・産婦人科学講座・教授	遺伝性腫瘍に関する情報の集計に関する研究と新規原因遺伝子の探索
内藤 陽一	国立がん研究センター東病院・早期・探索臨床研究センター先端医療科・医員	遺伝相談外来を基盤とした症例の集積と解析
渡邊 淳	日本医科大学医学部・生化学・分子生物学(分子遺伝学)・准教授	全ゲノムシーケンス時代の多施設共同研究における倫理課題に関する研究

本間 義崇	国立がん研究センター中央病院・消化器内科・医員	希少がんの臨床情報収集のためのシステム構築
谷内田真一	国立がん研究センター研究所・がんゲノミクス研究分野・ユニット長	家族性膵がんの原因遺伝子の探索
白石 航也	国立がん研究センター研究所・ゲノム生物学研究分野・研究員	若年発症肺がんの遺伝的要因に関する研究
清水千佳子	国立がん研究センター中央病院・乳腺・腫瘍内科・外来・病棟医長	遺伝相談外来と遺伝子検査に関する適切な患者・家族教育のあり方に関する研究
中島 健	国立がん研究センター中央病院内視鏡科・医長	遺伝性大腸癌の症例集積および実態調査
細井 寛子	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科 研究補助員	家族性膵癌登録制度の確立と日本国内の家族性膵癌家系における膵癌発生頻度の検討
平沢 晃	慶應義塾大学医学部・産婦人科・専任講師	希少がんの発生に関与する遺伝的要因の解明のための多施設共同研究体制の構築と関与遺伝子の探索
山田 英孝	浜松医科大学腫瘍病理学講座	遺伝性胃がんの症例集積と臨床的・遺伝学的特徴の解析
岩泉 守哉	浜松医科大学内科学第一・助教	遺伝性胃がんの症例集積と臨床的・遺伝学的特徴の解析
福江 美咲	浜松医科大学医学部附属病院・遺伝子診療部・技術補佐員	遺伝性胃がんの症例集積と臨床的・遺伝学的特徴の解析

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）

全期間

（目的と到達目標）

がんの発生に関与する遺伝要因の解明は、発がん機序について生物学的理解を深めると同時に、がん予防・早期発見・個別化医療の実現に大きく貢献すると思われる。しかし、希少がんについては、若年発症・多重がん・特徴的な家族歴がある場合など、遺伝要因の関与が強く示唆される症例が見られるにも拘わらず、典型的な家族性腫瘍に合併する場合以外、原因遺伝子が殆ど解明されていない。これは、希少がんゆえにその研究には広範な多施設の参加が必要となるが、倫理的課題が障壁となって多施設での症例集積が進まず、多数症例の比較研究が困難であったことも一因と考えられる。

近年、ゲノム網羅的解析技術の発達により、緻密で正確な臨床記録を備えた症例を集めて解析することにより、希少な遺伝疾患の原因遺伝子が同定されるようになった。こうして原因遺伝子が同定された希少疾患には、生殖細胞系列の *de novo* 突然変異によるものもあり、特徴的な家族歴のない若年がんや多重がんの遺伝要因解明にも同様の手法が利用できると考えられる。しかし、全ゲノムシーケンス時代において、被検者に重大な意味をもつ遺伝子変異が偶然発見される可能性は無視できず、その開示をめぐるゲノム研究における深刻な倫理上の課題となっている。

本研究では、希少がんの孤発症例や家系内発症例を相当数集積できる多施設共同研究体制を構築すること、生殖細胞系列遺伝子変異のゲノム網羅的解析に付随する倫理的問題の克服法を考案し多施設で共有すること、及びこれらの体制や国立がん研究センターのバイオバンクなどを利用して、希少がんの発生に関与する原因遺伝子を同定することを目的とする。当初、消化管腫瘍、婦人科関連腫瘍、眼科腫瘍、内分泌腫瘍の各領域の希少がんを対象とするが、多施設共同研究体制の確立後はその他の腫瘍にも対象を広げる。

当初の到達目標は、全ゲノムシーケンス時代におけるゲノム解析研究に付随する倫理的問題を克服できる多施設研究プロトコル雛型の作成、多施設共同研究体制の構築、各分野における希少がんの症例を平均50症例程度集積すること、及び本研究により集積した症例の解析により、遺伝要因となる原因遺伝子を全体で最低1種類同定することとする。

（第3年次評価時点の実績要点）

- 1 平成11年以来、がん研究助成金等を母体にして維持してきたがんの遺伝カウンセリング実施施設の連携による遺伝性腫瘍の遺伝子診断に関する多施設共同研究体を維持・拡大することにより、遺伝性腫瘍の臨床研究基盤を確保した。この研究基盤を活用して獲得した競争的資金の研究班との連携を図る「遺伝性腫瘍研究会」を組織し、平成27年11月27日にはその第7回の会合を開催した。多施設共同研究「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究」は参加予定17施設中15施設でIRB審査が終了し、登録を継続中である。また、40歳以下の若年性肺腺がん症例については、日本肺がんコンソーシアムの活動一環として、223例を収集した。
- 2 網膜芽細胞腫について、遺伝性だとすれば浸透率が低いと考えられる特異な家族歴を有する独立した家系2例から、網羅的遺伝子解析により、新規原因遺伝子変異候補を見出した。
- 3 平成26年度に京都大学で家族性膵癌登録制度を開始し、平成27年度に多施設共同研究として展開した。現時点で、国立がん研究センターを含む複数の施設で倫理審査が通過し、各施設が登録開始準備中である。家族性膵癌患者54例において、これまでに家族性膵がんとの関連性が示唆されている21遺伝子のTargeted Sequencingを行った。その結果、本邦においても13%程度でBRCA関連遺伝子等の生殖細胞系変異のあることを明らかにした。また、家族歴を有する膵がん患者を対象としたプラチナレジメンの臨床試験（FABRIC試験）を5月より開始した。同試験の試験参加者の生殖細胞系の変異の有無を検討する附随研究（FABRIC附随研究）の計画を進めた。

第3年次

(到達目標)

- 1 消化管腫瘍、婦人科関連腫瘍、眼科腫瘍、内分泌腫瘍等の各分野における希少がんの症例を平均 50 症例程度集積する。
- 2 本研究により集積した症例や既知の遺伝子解析結果を、より網羅的・探索的なゲノム解析研究に提供・活用し、遺伝的要因となる原因遺伝子を全体で 1 種類以上同定する。
- 3 平成 26 年度に開始した家族性膵癌登録制度の問題点、改善点を検討し、プロトコールの改訂を行う。平成 27 年度前半に京都大学以外の施設でも倫理審査委員会の承認を受ける。並行して、付随研究（ゲノム解析や早期発見プロジェクトなど）の研究計画を立案する。家族歴・既往歴を有する膵がん患者を対象としたゲムシタピン+オキザリプラチンの臨床試験の登録を開始するとともに、同試験の付随研究として登録患者の生殖細胞系変異の有無と家族歴、治療効果の関連を検討する研究を開始する。家族歴を有する胆道がんの生殖細胞系変異の探索的 targeted sequencing を開始する。

(年次評価時点の実績要点)

上記到達目標に対応し、下記のとおり：

- 1 平成 11 年以来、がん研究助成金等を母体にして維持してきたがんの遺伝カウンセリング実施施設の連携による遺伝性腫瘍の遺伝子診断に関する多施設共同研究体を維持・拡大することにより、遺伝性腫瘍の臨床研究基盤を確保した。この研究基盤を活用して獲得した競争的資金の研究班との連携を図る「遺伝性腫瘍研究会」を組織し、2015 年 11 月 27 日にはその第 7 回の会合を開催した。
 - ・ 栃木県立がんセンター、慶應義塾大学、日本医科大学等を含む全国 16 施設において、希少がんの症例集積とバイオバンク試料からの症例抽出を目的とした多施設共同研究について、国立がん研究センター研究倫理審査委員会に提出したヒトゲノム・遺伝子解析研究実施計画書「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究」をもとに、申請の準備を進め、15 施設で承認を得た。
 - ・ 若年性肺腺がん、家族集積性のある胃がん、多発性内分泌腫瘍症を疑う患者の集積を進めた。40 歳以下の若年性肺腺がん症例については、日本肺がんコンソーシアムの活動一環として、223 例を収集した。また、国立がん研究センターバイオバンクのカタログデータベースについて、若年性症例や希少がんなどを検索できるように開発と試験運用を進めた。
 - ・ 国立がん研究センター中央病院遺伝相談外来と同東病院家族性腫瘍外来の合同カンファレンスを毎月一回開催して、症例毎の遺伝子解析・検査の内容、カウンセリングの内容、遺伝子診断後の対応などについて協議・検討できる場を構築した。
 - ・ PMS2 遺伝子変異解析手法の開発を行った。
- 2 網膜芽細胞腫について、特異な家族歴を有する独立した家系 2 例の網羅的遺伝子解析により、新規原因遺伝子変異候補を見出した。
 - ・ 多発性内分泌腫瘍症、遺伝性乳がん卵巣がん、リンチ症候群、ポイツジェガース症候群を中心に、新規症例の集積と既知の原因遺伝子変異を検索し、変異が同定できない症例について全エクソーム解析を行う準備を進めた。遺伝性膵がん症例について全エクソーム解析を行い、解析パイプラインを構築した。

- ・若年肺腺がん症例に対して行われた全エクソンシーケンスデータを基に、SKATなどの解析パイプラインを用いて検討を行った。
- 3 平成26年度に京都大学で家族性膵癌登録制度を開始し、本年度（平成27年度）は多施設共同研究として展開した。現時点で、国立がん研究センターを含む複数の施設で倫理審査が通過し、各施設が登録開始準備中である。家族性膵癌患者54例において、これまでに家族性膵癌との関連性が示唆されている21遺伝子のTargeted Sequencingを行った。その結果、本邦においても13%程度でBRCA関連遺伝子等の生殖細胞系変異のあることを明らかにした。
- ・家族歴を有する膵がん患者を対象としたプラチナレジメンの臨床試験（FABRIC試験）を5月より開始した。同試験の試験参加者の生殖細胞系の変異の有無を検討する附随研究（FABRIC附随研究）の計画を進めた。研究対象を膵がんのみならず胆道がんにも広げ、濃厚な家族歴を有する胆道がんおよび若年性胆道がん患者の生殖細胞系列の変異の有無を解析・結果の検討を進めた。

研究成果と考察

第3年次評価時点

上記到達目標に対応し、下記のとおり：

- 1 多施設共同研究「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究」は2014年12月11日に事務局である栃木県立がんセンターのIRBで承認され、その後参加予定17施設中15施設でIRB審査が終了し、2016年3月31日の時点で血縁者62例を含め合計194例が登録されている。その内訳は家族性大腸腺腫症33例、Lynch症候群73、その他の遺伝性腫瘍88例であった。

- ・ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色が実施され、リンチ症候群の原因遺伝子であるPMS2蛋白質が単独で発現消失を示した7例に対して遺伝子検査を実施し、そのうちの6例(85.7%)でPMS2遺伝子の病的生殖細胞系列変異が確認された。抗PMS2抗体を使用する免疫組織染色はPMS2遺伝子の生殖細胞系列変異を有するリンチ症候群に特異性の高いスクリーニング法と考えられる。

- 2 網膜芽細胞腫について、遺伝性だとすれば浸透率が低いと考えられる特異な家族歴を有する家系の発端者の網羅的遺伝子解析により、新規原因遺伝子変異候補を見出した。独立した2家系で同一の遺伝子変異が認められており、候補として有望であると考えられるが、既知の機能からは網膜芽細胞腫発症との直接かつ特異的な関連は認められていない。家系内の血縁者の協力を求め、まずは遺伝学的検査による検証を重ねる必要がある。これまで先進医療として国立がん研究センターで実施されてきた網膜芽細胞腫の遺伝子診断であるが、平成28年1月20日付けで先進医療会議で保険導入が適切であると評価され、同1月22日に開催された中医協で優先的に保険導入すべき医療技術として承認された。その後平成28年度の診療報酬改定で保険承認されることとなった。

- ・青木らは遺伝的背景が原因と考えられる婦人科関連腫瘍に罹患した患者を集積し、原因遺伝子の解析を行った。原因遺伝子が特定されなかった患者情報を集積し、次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子探索のための準備を進めた。遺伝性乳がん卵巣がん症例で認められたBRCA1のVariant of uncertain significance (VUS)の情報を多施設で共有し、病的意義の検討を行った。子宮頸がんを発症したポイツジェガス症候群の患者で認められたスプライシングバリエーションについての病的意義の解析を行った。さらに慶應義塾大学医学部産婦人科で治療を行った方を対象としたバイオバンク Keio Women's Health Biobank (KWB)を構築し、血液やがん組織などの試料を収集し次世代シーケンサーを用いた探索的研究に対応可能な基盤を構築した。

・白石らは40歳以下の若年性肺腺がん症例については、日本肺がんコンソーシアムの活動一環として、223例を収集した。また内32症例に関して全エクソシーケンスを行ったが、健常群と比べて統計的に有意差を示すバリエーションは同定できなかった。しかしながら、一部の症例でDNA修復遺伝子にナンセンス変異が認められ、ゲノム不安定性から若年発症に至った可能性が示唆された。今後症例数を増やして検討する予定である。

- 3 高折は日本膵臓学会・家族性膵癌レジストリ委員会 委員長として、京都大学の医の倫理委員会に「疫学研究：家族性膵癌登録制度の確立と日本国内の家族性膵癌家系における膵癌発生頻度の検討」を提出し、平成26年3月18日に承認を受けた。平成27年6月9日には日本膵臓学会家族性膵癌登録制度公聴会を開催した。その後、多施設での登録を円滑に進める事を目的に、さらなるプロトコル改定を行い、平成27年7月15日に承認を受けた。現在、多施設共同研究として展開中である。平成27年8月22日に家族性膵癌登録に関するセミナーを開催した。また、森実はがん研究センター開発費25-A-1の小班会議として、平成28年2月に家族性膵癌登録制度に関する小班会議を開催する予定である。このように、本プロジェクトは繊細な問題を扱うため、スタートアップ後も複数回にわたり会合を設け、実施にあたっての問題点・改善点を各施設で共有している。

・平成26年度に引き続き、森実と谷内田は「日本における若年発症および家族歴を有する膵・胆道癌患者の臨床的特徴と発癌関連遺伝子に関する研究(ゲノム指針)」の研究計画書に則り、国立がん研究センター・中央病院における家族性膵癌患者の後向きコホート研究の結果を行った。バイオバンクに保存されていた家族性膵癌患者の血液由来DNAと手術の際の余剰正常組織(凍結保存)由来DNA(計31例)を用いて、欧米で家族性膵癌との関連性が報告されている21遺伝子の生殖細胞系の変異解析を行った(Targeted Sequencing)。さらに東京女子医科大学の協力を得て、家族性膵臓癌患者の23例の解析を追加した。解析には高速シーケンサー(HiSeq2500)を用いて、サンガー法で検証実験を行った。その結果、合計54例のうち7名(約13%)にBRCA関連遺伝子等の生殖細胞系変異の存在が疑われた。その一方で、原因遺伝子が不明な症例が圧倒的に多かったことから、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム：本邦における家族性膵臓がんの原因遺伝子の探索(研究代表者：谷内田真一)」の支援のもと、国立がん研究センター・中央病院、国立がん研究センター・東病院と東京女子医科大学の3施設で試料を再集積し、全エクソシーケンス解析を行った。具体的には、家族性膵癌患者125名の生殖細胞系変異の解析、家族性膵癌患者23名の体細胞系変異の解析、家族性膵癌家系の未発症者24名の生殖細胞系変異の解析を行った。合計172サンプルの全エクソ解析が終了し、現在(平成27年12月11日)、シーケンス・データの情報解析中である。

・さらに、若年発症(40歳以下)の膵臓癌患者の臨床・病理学的ならびに分子遺伝学的な解析を行った。国立がん研究センター・中央病院を受診した膵臓癌患者908名のうち若年発症(40歳以下)の膵臓癌患者は17名(1.9%)であった。意外なことに、これらの症例のうち膵臓癌の家族歴を有する患者は1名のみであった。これらの症例のうちバイオバンクにDNAが保存されていた9名において、家族性がんに関連する49遺伝子のTargeted Sequencingを行った。しかし、明らかな生殖細胞系変異は認められなかった。すなわち、若年発症の膵臓癌においては、遺伝的素因は少ない可能性が示唆された(Ohmoto et al., Pancreas 2015 in press)。

・5月より開始された家族歴を有する膵がん患者を対象としたプラチナレジメンの臨床試験(FABRIC試験)は平成27年12月現在23施設が倫理審査承認済みの多施設共同研究で、9人が登録されている。同試験の試験参加者の生殖細胞系の変異の有無を検討する附随研究(FABRIC附随研究)については現在研究代表者の所属機関である国立がん研究センターの倫理審査委員会ですばやく審査中である。胆道癌における生殖細胞系の変異解析の研究においては、国立がん研究センター中央病院・東病院で治療を受けた胆道がん272人の家族歴等を検索し、胆道癌・HBOC関連疾患・リンチ関連疾患の家族歴を有する胆道癌や若年性胆道癌患者80人の血液由来DNAを用いてHBOC、リンチ症候群に関連する21遺伝子の生殖細胞系の変異解析を行った(Targeted-Sequencing)。現在報告された遺伝子変異のアノテーションの検討中である

倫理面への配慮

遺伝医療に関する部分は日本医学会「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)を、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する部分は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(2013年4月)をそれぞれ遵守し、必要な審査・許可を得て実施する。生検・手術標本を用いる研究は、基本的に診療後余剰試料を対象とし、試料等提供者から書面での同意を得た上で研究を行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第3年次

(雑誌論文)

Ohmoto A, Yachida S, Kubo E, Takai E, Suzuki M, Shimada K, Okusaka T, Morizane C. Clinicopathologic features and germline sequence variants in young pancreatic ductal adenocarcinoma patients (≤40 years of age). *Pancreas* 2015, in press

Tanakaya, K, Furukawa Y, Nakamura Y, Hirata K, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka C, Yoshida T, Ishida H, Watamabe T, Sugihara K, Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clon Oncol.* 45:307-10, 2015

Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K. Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Res Notes.* 7:835, 2015.

Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, Matsubara N, Ishikawa H, Arai M, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka C, Yoshida T, Moriya Y, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K. Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol.* 45:153-9, 2015

Hashimoto T, Ogawa R, Matsubara A, Taniguchi H, Sugano K, Ushiyama M, Yoshida T, Kanai Y, Sekine S. Familial adenomatous polyposis-associated and sporadic pyloric gland adenomas of the upper gastrointestinal tract share common genetic features. *Histopathology.* 67:689-98, 2015.

菅野康吉 : 家族性腫瘍コーディネーター・家族性腫瘍カウンセラー (FCC) 制度の歩みと今後. *家族性腫瘍* 15: 20-24, 2015.

菅野康吉 : 家族性・遺伝消化器がん(polyposis 以外の大腸癌、胃癌、膵がんなど) 先端医学社 : 分子消化器病 12: 253-263, 2015.

菅野康吉 : 家族性がん-遺伝子診断に基づく治療選択- *Current Therapy* 33 : 1063-1070, 2015.

Keiko Taki, Yuri Sato, Sachio Nomura, Yuumi Ashihara, Mizuho Kita, Ikufumi Tajima, Kokichi Sugano, and Masami Arai. Mutation analysis of MUTYH in Japanese colorectal adenomatous polyposis patients. *Fam Cancer.* 15(2): 261-265, 2016

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. Masuda K, Sugano K, Kobayashi Y, Kimura T, Umene K, Misu K, Nomura H, Hirasawa A, Banno K, Kosaki K, and Aoki D. *Human Genome Variation*. 3,16002;10.1038/hgv2016.2

Gurzu S, Sugimura H, Orłowska J, Szentirmay Z, Jung I. New Insights in Histogenetic Pathways of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1810. doi: 10.1097/MD.0000000000001810.

Bara T Jr, Gurzu S, Jung I, Kadar Z, Sugimura H, Bara T. Single skip metastasis in sentinel lymph node: In an early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 7;21(33):9803-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i33.9803.

Nakamura S, Kahyo T, Tao H, Shibata K, Kurabe N, Yamada H, Shinmura K, Ohnishi K, Sugimura H. Novel roles for LIX1L in promoting cancer cell proliferation through ROS1-mediated LIX1L phosphorylation. *Sci Rep*. 2015 Aug 27;5:13474. doi: 10.1038/srep13474.

Gurzu S, Jung I, Orłowska J, Sugimura H, Kadar Z, Turdean S, Bara T Jr. Hereditary diffuse gastric cancer--An overview.

Pathol Res Pract. 2015 Sep;211(9):629-32. doi: 10.1016/j.prp.2015.06.003. Epub 2015 Jun 11. Review.

Masuda K, Kobayashi Y, Kimura T, Umene K, 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. *Human Genome Variation*, 2015 in press.

Sago H, Sekizawa A, Japan NIPT consortium (Yamada T, Endo T, Hukushima A, Murotsuki J, Kamei Y, Nanba S, Yotsumoto J, Osada H, Kasai Y, Watanabe A, Katagiri Y, Takesita N, Ogawa M, Tanemoto T, Samura O, Kitagawa M, Okai T, Izumi S-I, Hamanoue H, Hirahara F, Haino K, Suzumori N, Hamajima N, Nishizawa H, Okamoto Y, Nakamura H, Kanekawa T, Yoshimatsu J, Sawai H, Tairaku S, Naruse K, Masuyama H, Hyodo M, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Yoshizato T, Miura K, Masuzaki H, Ohba T, Kawano Y, Nishiyama M). Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn*. 2015;35:331-6.

Hara K, Watanabe A, Matsumoto S, Matsuda Y, Kuwata T, Kan H, Yamada T, Koizumi M, Shinji S, Yamagishi A, Ishiwata T, Naito Z, Shimada T, Uchida E. Surgical specimens of colorectal cancer fixed with the PAXgene Tissue System preserve high-quality RNA. *Biopreserv Biobank*. 2015;13, 325-34 .

Koeda M, Watanabe A, Tsuda K, Matsumoto M, Ikeda Y, Kim W, Naing BT, Karibe H, Shimada T, Suzuki H, Matsuura M, Okubo Y. Interaction Effect between Handedness and CNTNAP2 Polymorphism (rs7794745 genotype) on Voice-specific Frontotemporal Activity in Healthy Individuals: An fMRI Study. *Front Behav Neurosci*. (in press)

Iijima O, Miyake K, Watanabe A, Miyake N, Igarashi T, Kanokoda C, Nakamura-Takahashi A, Kinoshita H, Noguchi T, Abe S, Narisawa S, Millán JL, Okada T, Shimada T. Prevention of Lethal Murine Hypophosphatasia by Neonatal Ex Vivo Gene Therapy Using Lentivirally Transduced Bone Marrow Cells. *Hum Gene Ther*. (in press)

Watanabe A, Satoh K, Maniwa T, Matsumoto K-i. Proteomic analysis for the identification of serum

diagnostic biomarkers for joint hypermobility syndrome. *Int J Mol Med* (in press)

Shiraishi K, Honda T, Kohno T. An overview of genetic polymorphism and lung cancer risk. *Adv. Cancer Prev.* 2016. 1:106. doi: 10.4172/acp.1000106

糸賀栄, 渡邊淳, 野村文夫. 第1章実用化に向かう次世代シーケンサーとその周辺 7. 全自動遺伝子解析装置の最新情報. 「ますます臨床利用が進む遺伝子検査—その現状と今後の展望そして課題—」(野村文夫編集) 遺伝子医学MOOK 2015;28:54-61.

渡邊淳, 武田(岡崎) 恵利, 佐々木元子. 第4章遺伝カウンセリングとその周辺 1. 遺伝学的検査を扱う際に知っておくべきガイドラインの概要. 「ますます臨床利用が進む遺伝子検査—その現状と今後の展望そして課題—」(野村文夫編集) 遺伝子医学MOOK 2015;28:222-7.

渡邊淳. 固形腫瘍におけるコンパニオン診断と利用のポイント. 臨床病理 (in press)

・がん研究開発費による成果としての記載はないが、関連するもの

Kobayashi Y, Nakamura K, Nomura H, Banno K, Irie H, Adachi M, Iida M, Umene K, Nogami Y, Masuda K, Kisu I, Ueki A, Yamagami W, Kataoka F, Hirasawa A, Tominaga E, Susumu N, Aoki D: Clinicopathologic analysis with immunohistochemistry for DNA mismatch repair protein expression in synchronous primary endometrial and ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 25(3): 440-446, 2015. 3

Banno K, Iida M, Yanokura M, Irie H, Masuda K, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D: Drug repositioning for gynecologic tumors: A new therapeutic strategy for cancer. *Scientific World Journal*, 2015: 341362, 2015. 3

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. 3

菅野康吉 VUS (variant of unknown significance) *Cancer board of the breast* 2 (1): 66, 2016

菅野康吉 遺伝性乳癌・卵巣癌; *産婦人科の実際* 64 (3): 361-369, 2016

菅野康吉 希少がんの観点からみた遺伝性腫瘍症候群; *腫瘍内科* 17(3): 316-322, 2016

白石航也, 河野隆志 「肺発がんリスクの規定要因を同定するための国際コンソーシアム研究」(編集: 金井弥栄・柴田龍弘) *病理と臨床*. 2016 (34) p725-7

梶村春彦, 山田英孝

病理と臨床 34(臨時増刊号) 癌の分子病理学 家族性腫瘍 胃癌: 43-49, 2016

Sugimura H Susceptibility to human cancer: From the perspective of a pathologist *Pathology International* 2016, in press, doi:10.1111/pin.12418

梶村春彦 遺伝性びまん性胃癌 (HDGC) *臨床画像* 31(10): 145-147, 2015 (謝辞有り)

岩泉守哉、梶村春彦 日本臨床 臓器・領域別家族性腫瘍の臨床 各論 II 胃癌 73(6):441-444, 2015

Iwaizumi, M, Sugimura H., et al. A novel APC mosaicism in a patient with familial adenomatous polyposis. *Human Genome Variation* (2015) 2, 15057; doi:10.1038/hgv.2015.5

(学会発表)

森実千種 平成 27 年 6 月 19 日 日本臓器学会家族性腫瘍登録制度公聴会 家族性腫瘍に対する新規化学療法の開発

菅野康吉: 家族性腫瘍の診療と研究 2015-発症前診断、サーベイランス、予防的介入- 平成 27 年 1 月 30 日 (金) 第 20 回信州遺伝子診療研究会 特別講演「家族性腫瘍の診療と研究 2015 - 発症前診断、サーベイランス、予防的介入 -」

菅野康吉: Bethesda guideline 合致大腸がん症例における PMS2 遺伝子変異の解析 平成 27 年 6 月 5 日 第 21 回日本家族性腫瘍学会家族性腫瘍学会学術集会プレナリーセッション [家族性腫瘍の分子生物学]

青木幸恵、牧島恵子、羽田恵梨、菅野康吉: 家族性大腸腺腫症(FAP)診断後に長期間のサーベイランスが必要であった FAP 家系の経過と支援について 平成 27 年 6 月 5 日 第 21 回日本家族性腫瘍学会家族性腫瘍学会学術集会

菅野康吉、齋藤伸哉、佐藤太、高橋雅博、高井響子、牛尼美年子、吉田輝彦: 次世代シーケンサーを用いたターゲット DNA シークエンス法によるミスマッチ修復遺伝子の遺伝子再構成の検出、平成 27 年 10 月 10 日 第 74 回日本癌学会学術総会 (名古屋)

平沢 晃, 青木大輔: シンポジウム課題: リスク低減手術の現状と展望 分担課題: 発がんリスクの層別化と個別化予防法の確率を目指して. 第 4 回日本 HBOC コンソーシアム学術総会 (東京), 2016.1.24

青木大輔: HBOC におけるリスク低減卵管卵巣摘出術の現状. 第 21 回信州遺伝子診療研究会 (松本), 2016. 2

二宮委美, 平沢 晃, 赤羽智子, 増田健太, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔: MLPA 法を用いた BRCAness 卵巣癌の検出. 第 4 回婦人科がんバイオマーカー研究会 (岐阜), 2016. 2.27

Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Susumu N, Aoki D. Profiling of epithelial ovarian cancer with BRCAness status The 4th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology 2015.11.12-14.(Souel, Korea)

Jeffrey Evans, Thomas Aparicio, Karine Le Malicot, Kenichi Nakamura, Yoshitaka Honma, Robert R. McWilliams, Albert J. Ten Tije, David Alan Anthoney, Ruth Boyd, Judith Dixon-Hughes, Janet Shirley Graham, Timothy Iveson, Jonathan Nicoll, James Paul, Manuel Salto-Tellez, Naureen Starling, Makoto Ueno, Keim Yim, John A. Bridgewater, Richard H. Wilson

GLOBAL BALLAD: An International Rare Cancers Initiative trial to evaluate the potential benefit of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma (IRCI 002). ASCO 2016 TPS4154

植木有紗, 安齋純子, 中田さくら, 麻薙美香, 嶋田恭輔, 久保内光一, 三須久美子, 平沢晃, 阪埜浩司, 菅野康吉, 小崎健次郎, 青木大輔: 一般病院における家族性腫瘍相談外来とハイリスク外来の開設 第 21 回家族性腫瘍学会学術集会 (さいたま市), 2015. 6. 5~6

増田健太, 梅根紀代子, 植木有紗, 安達将隆, 中村加奈子, 飯田美穂, 平沢晃, 富永英一郎, 阪埜浩司, 三須久美子, 武田祐子, 小崎健次郎, 青木大輔, 菅野康吉, 清水千佳子: HBOC 高リスク群に対する *BRCA1/2* 遺伝子検査の陽性率についての検討 第 21 回家族性腫瘍学会学術集会 (さいたま市), 2015. 6. 5~6

赤羽智子, 平沢晃, 増田健太, 片岡史夫, 富永英一郎, 阪埜浩司, 進伸幸, 田中守, 青木大輔: 卵巣がん high-grade 漿液性腺癌/HBOC *BRCA1/2* 遺伝子生殖細胞変異例における良性卵管上皮細胞の p53 蛋白発現と TP53 遺伝子変異の意義 第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会 (横浜), 2015. 4. 9~12

平沢 晃, 青木大輔: ワークショップ課題: HBOC 分担課題: *BRCA1/2* 遺伝子検査と産婦人科臨床. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (盛岡), 2015. 8. 7~9

増田健太, 梅根紀代子, 植木有紗, 入江晴子, 安達将隆, 中村加奈子, 飯田美穂, 平沢 晃, 富永英一郎, 阪埜浩司, 三須久美子, 武田祐子, 小崎健次郎, 青木大輔, 菅野康吉: 遺伝性乳癌卵巣癌の診療における VUS への対応. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 (東京), 2015. 10. 14~17

吉浜智子, 平沢 晃, 野村弘行, 片岡史夫, 増田健太, 岩佐尚美, 中平直希, 二宮委美, 山上 亘, 阪埜浩司, 進伸幸, 青木大輔: 当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術施行例の背景と臨床経過に関する検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 (東京), 2015. 10. 14~17

青木大輔: シンポジウム課題: HBOC の基礎と臨床: 本邦における新しい臨床遺伝学の取り組み JSHG-日本 HBOC コンソーシアム合同企画 分担課題: 産婦人科実地臨床における遺伝性乳癌卵巣癌. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 (東京), 2015. 10. 14~17

Aoki D: ASCO/JSCO Joint Symposiumu 課題: Hereditary Cancer: Genetic Counseling, Diagnosis, and Risk-reducing Surgery 分担課題: Endometrial cancer in women with Lynch syndrome. 第 53 回日本癌治療学会学術集会 (京都), 2015. 10. 29-31

平沢 晃, 牧田和也, 横田めぐみ, 堀場裕子, 岩田 卓, 小川真里子, 柳本茂久, 弟子丸亮太, 高松 潔, 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後の QOL に関する検討. 第 30 回日本女性医学学会学術集会 (名古屋), 2015. 11. 7-8

青木大輔: 遺伝性乳癌卵巣癌の婦人科臨床上の課題と個別化予防・治療法にむけた試み. 第 6 回難治疾患共同研究拠点シンポジウム (東京) 2015. 11. 26

青木大輔: 遺伝性乳癌卵巣癌と *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. 第 1 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (長崎) 2015.12.18-19

横田めぐみ, 平沢 晃, 牧田 和也, 堀場 裕子, 岩田 卓, 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術後のヘルスケアに関する検討. 第 1 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (長崎) 2015.12.18-19

赤羽智子, 平沢 晃, 増田健太, 真壁 健, 坂井健良, 吉浜智子, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔: 婦人科疾患バイオバンクの現状と家族性腫瘍のスクリーニングに関する検討. 第 1 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (長崎) 2015.12.18-19

岩佐尚美, 野村弘行, 片岡史夫, 南木佳子, 吉浜智子, 中平直希, 山上 亘, 平沢 晃, 進 伸幸, 青木大輔: SNP 解析を用いた卵巣癌化学療法の毒性および効果予測. 第 1 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (長崎) 2015.12.18-19

安達将隆, 阪埜浩司, 増田健太, 矢野倉恵, 飯島茂異人, 竹田貴, 山上 亘, 富永英一郎, 平沢 晃, 菅野康吉,
青木大輔: MSH6 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 1 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (長崎) 2015.12.18-19

船越太郎, 堀松高博, 鳥嶋雅子, 平岡弓枝, 秋山奈々, 小杉真司, 羽賀博典, 山田英孝, 梶村春彦, 坂井義、
武藤学 CDH1 生殖細胞変異を認めた遺伝性慢性胃癌の 2 例 第 21 回 日本家族性腫瘍学会学術総会 要
望演題 Y-2-6

渡邊淳 医療現場で PGx 検査を実施する有用性—現状と課題. 第 32 回日本 TDM 学会・学術大会 (松本)
2015. 05

竹越 一博, 小澤 厚志, 渡邊淳, 山田 正信, 櫻井 晃洋 本邦における褐色細胞腫の遺伝的背景の現状 中間報
告 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (千葉) 2015. 06

渡邊淳 PGx 情報の活用に向けた現状と課題 日本遺伝子診療学会第 22 回大会 (横浜) 2015.

(書籍)

「腫瘍内科」16 巻 3 号: 特集/家族性腫瘍・感染による腫瘍に対する取り組み
家族性膵癌の頻度・診断と治療
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 森実千種

月刊 Mebio Vol.33 No.5: 肝胆膵がん治療 2016—家族性膵がん治療の臨床的意義—
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 森実千種

遺伝子医学 MOOK 別冊

シリーズ: 最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング

シリーズ 1 「最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング」(編集: 三木義男)

家族性膵臓がん

国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野 谷内田真一

菅野康吉: 遺伝カウンセリング; がん治療エッセンシャルガイド What's New in Oncology 改訂 3 版; 株
式会社南山堂; 209-219 2015 年 11 月 10 日

日本臨床増刊号 2015 年 8 月号 家族性腫瘍学 石野千加史 編 441-
岩泉守哉, 梶村春彦 III. 臓器・領域別家族性腫瘍の臨床 胃癌

臨床画像 10 月号 Tumor syndromes 山田正信編
遺伝性慢性胃癌 (HDGC) 梶村春彦

植木有紗, 増田健太, 平沢晃, 中田さくら, 青木大輔: 【家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向-】 臓器・領
域別家族性腫瘍の臨床 卵巣癌 日本臨床(0047-1852)73 巻増刊 6 家族性腫瘍学 Page462-466(2015.08)

阪埜浩司, 入江晴子, 青木大輔: 臓器・領域別家族性腫瘍の臨床 家族性腫瘍としての子宮内膜癌 日本臨床
家族性腫瘍学—家族性腫瘍の最新研究動向—, 73 (増刊号 6): 467-470, 2015

平沢晃, 増田健太, 青木大輔: 遺伝性乳癌卵巣癌 臨床画像, 31 (10 増刊号): 220-221, 2015

平沢晃, 増田健太, 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とサーベイランス 産科と婦人科, 82 (6) : 639-642, 2015

植木有紗, 阪埜浩司, 青木大輔 : 家族歴の取り方 家系図の書き方とリスクアセスメント 産科と婦人科, 82 (6) : 619-626, 2015

平沢晃, 増田健太, 青木大輔 : 卵巣癌 遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝子検査 産科と婦人科(0386-9792)82 巻 Suppl. Page202-205(2015.03)

安達将隆, 阪埜浩司, 青木大輔 : 子宮体癌 Lynch 症候群の診断 産科と婦人科(0386-9792)82 巻 Suppl. Page189-193(2015.03)

安達将隆, 阪埜浩司, 増田健太, 植木有紗, 平沢晃, 富永英一郎, 青木大輔 : 遺伝性乳癌・卵巣癌と Lynch 症候群のリスク低減手術 産婦人科の実際, 64(3): 377-383, 2015.

渡邊淳. 1 1. 遺伝子関連検査 1 4. 結合織疾患. 日常診療のための検査値のみかた. 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡榮三郎編集, 中外医学社, 東京, 2015:697-702.

菅野康吉 *BRCA 1 / 2* 遺伝子検査 ; 臨床検査データブック 2015-2016 ; 第1版 株式会社医学書院 ; 685-687 2015年2月1日

菅野康吉 : 遺伝性乳癌・卵巣癌 ; 産婦人科の実際;金原出版株式会社 64 (3): 361-369, 2015

菅野康吉 : 遺伝カウンセリング ; がん治療エッセンシャルガイド What's New in Oncology 改訂3版; 株式会社南山堂 ; (佐藤隆美、藤原康弘、古瀬純司、大山優編) 209~219 2015年11月10日

小宮山哲史, 本間義崇 : がん腫別化学療法「小腸がん」 消化器がん化学療法 2016 31(7): 233-239, 2016.