

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) NGS 技術を駆使した遺伝学的解析による家族性乳がんの原因遺伝子同定と標準化医療構築  
(英語) Identification of responsible genes and development of standardized medicine for familial breast cancer by genetic analysis with NGS technology

研究開発担当者 (日本語) 学校法人昭和大学 昭和大学医学部 乳腺外科 教授 中村清吾  
所属 役職 氏名： (英語) Showa University School of Medicine, Division of Breast Surgical Oncology, Department of Surgery, Professor, Seigo Nakamura

実施期間： 平成 28 年 5 月 25 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：  
(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析  
(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：  
(日本語) 学校法人 昭和大学医学部外科学講座乳腺外科学部門 教授 中村清吾  
(英語) Showa University School of Medicine, Department of Surgery, Division of Breast Surgical Oncology, Professor, Seigo Nakamura

分担研究開発課題名：  
(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析  
(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 公益財団法人がん研究会 有明病院 乳腺センター センター長 大野真司

(英語) Breast Oncology Center, The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation For Cancer Research, Center Chief, Shinji Ohno

分担研究開発課題名：

(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析

(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長 山内英子

(英語) St Luke's International Hospital, St Luke's International University, Vice President, Head of Breast Center, Hideko, Yamauchi

分担研究開発課題名：

(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析

(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター がん診断・治療開発部 部長 大住省三

(英語) National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Division of Cancer Diagnosis and Treatment Development Department, Shozo Osumi

分担研究開発課題名：

(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析

(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 学校法人慶應義塾慶應義塾大学 医学部 産婦人科 教授 青木大輔

(英語) Keio University School of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Professor, Daisuke Aoki

分担研究開発課題名：

(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析

(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 社会医療法人博愛会相良病院 乳腺外科 医師 川野純子

(英語) Social Medical Corporation Hakuaiikai Sagara Hospital, Department of Breast Surgery, Junko Kawano

分担研究開発課題名：

(日本語) 家族性乳がん患者およびその近親者のゲノム DNA の収集、臨床データを用いた病的アレルの解析

(英語) Collection and Analysis of genomic DNA from patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター 特任研究員 後藤 理

(英語) The Cancer Precision Medicine Center of Japanese Foundation For Cancer Research, Project Scientist, Osamu Gotoh

分担研究開発課題名：

(日本語) NGS 解析による患者および近親者ゲノム情報の取得

(英語) Acquisition of genomic information of patients with familial breast cancer and their close relatives

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 教授 長崎 正朗

(英語) Tohoku Medical Megabank Organization Tohoku University Professor Masao Nagasaki

分担研究開発課題名：

(日本語) 遺伝学・情報科学的解析による原因遺伝子候補の絞り込み

(英語) Refinement of responsible gene candidates for familial breast cancer through genetic and informatics analysis

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学 教授 松本直通

(英語) Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine Professor Naomichi Matsumoto

分担研究開発課題名：

(日本語) 生物学的解析による原因遺伝子候補の絞り込み

(英語) Refinement of responsible gene candidates for familial breast cancer through genetic and informatics analysis

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 公益財団法人がん研究会 がん研究所 特任研究員 高橋 元子

(英語) The Cancer Institute of Japanese Foundation For Cancer Research, Project Scientist, Motoko Takahashi

分担研究開発課題名：

(日本語) 生物学的解析による原因遺伝子候補の絞り込み

(英語) Refinement of responsible gene candidates for familial breast cancer through biologic analysis

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

### ①患者および家系員への臨床遺伝学的・医学的管理を行う体制の整備

本研究課題では *BRCA1/2* 以外の既知の原因遺伝子変異解析結果を、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 診療ガイドラインに則って、患者に返却することとした。倫理支援ユニットの助言をもとに、海外の現状調査の結果も踏まえながら、診療補助並びにインフォームドコンセントを行うための資料を作成した。カウンセリングならびにインフォームドコンセントを行う体制を整備し、運用を開始した。

### ②家族性乳がん患者およびその家系員のゲノム DNA の収集

家族性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) 患者から採血し、DNA を採取した。*BRCA1/2* 遺伝子変異不明例に対して *BRCA* 変異検査を行った。*BRCA* 変異陰性で、手術を行った症例についてはその乳がん検体を収集した。患者の臨床情報は定期的に整理しながら、チーム内で共通のフォーマットで保管し、データベース化を進めた。近親者については、唾液または血液 DNA を採取した。

### ③NGS 解析による患者および家系員ゲノム情報の取得

*BRCA1/2* 変異陰性患者検体、家系員検体の NGS 解析を進めた。取得した変異アレル情報解析の結果、家族性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) の既知原因遺伝子 (高危険度群 4 遺伝子、中等危険度群 10 遺伝子) の変異を確認した。トランケーションまたは遺伝子変異・疾患データベースである ClinVar で病的変異として登録されている変異、および ClinVar において病的意義が不明の新規変異を検出した。さらにこれらの症例における変異の病的意義を確定する目的で、ターゲットパネルを作成した。検出した変異アレルについて American College of Medical Genetics and Genomics が制定したガイドラインに従い病的変異かどうか判定する独自のパイプラインを構築した。

### ④遺伝学・情報科学的解析による原因遺伝子候補の絞り込み

1 検体あたり 47.3 個の、タンパク機能に対して有害な影響を与えられられるミスセンス変異、ならびに 17.4 個のトランケーションを検出した。この中から原因遺伝子候補を絞り込む目的

で、以下の情報解析を行なった。(1) 情報解析を担当する3機関それぞれのインハウスパイプラインによる高次解析結果の比較を行い、検出方法の均てん化並びに高度化を行った。(2) 2049人の大規模健常人全ゲノムデータベースを利用した統合比較解析を行った。(3) 易罹患性の有無により家系員を可能な限り識別する家族性がん家系集積法に加え、家系員のレアバリエントを効果的に探索する方法の開発を推進し、それらを用いた家系員解析を行う体制を整備し、症例のみの解析については、候補遺伝子内のバリエントの特定に重点を置いた。(4) がん検体が付随する症例においては、生殖細胞系列とがんにおける変異アレル情報を比較し、分子腫瘍学的に変異アレルの絞り込みを行う体制を整備した。

#### ⑤生物学的解析による原因遺伝子同定

患者と同様の変異および完全な不活化変異を、遺伝子編集技術を用いて、乳腺上皮特異的にマウスの当該遺伝子に導入し、その乳腺発がんへの関与を解析するシステムの構築を行なった。また、患者の乳がん組織を免疫不活化マウスに移植してPDX (Patient-Derived Xenograft) マウスを複製するための、PDX樹立法の検討を行った。

#### ⑥臨床データを用いた病的アレルの解析

参加施設の遺伝外来において、変異アレルを有する症例や近親者のフォローアップを行った。NGS解析グループならびに情報解析・実証実験グループと共同で、患者および発症家系員の臨床情報・家系員情報と照合し、統合的に解析することにより、臨床病理学的特徴を抽出するなど、病的アレルの臨床的意義を明らかにするための基盤整備を進めた。

(英文)

#### (1) Installation of clinico-genetic / medical management system for patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome and family members

In this research project, we return results of known causative gene mutation other than *BRCA1/2* to patients following to a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guideline. According to advices by Ethics Support Unit, we also created documents for genetic and medical consultation and informed consent, with taking into account overseas current situation survey. We developed a system to conduct counseling and informed consent, and started the operation.

#### (2) Collection of genomic DNA from familial breast cancer patients and their family members

Blood was collected from patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) and the DNA was extracted. *BRCA* mutation tests were performed on *BRCA1/2* mutation unknown cases. A breast cancer specimen was also collected from *BRCA* mutation-negative cases underwent surgery. Clinical information of patients was collected on a regular basis in a common format within the team, and registered to a clinical information database. For a family member, saliva or blood DNA was collected.

#### (3) Acquisition of patient and family member genome information by NGS analysis

We performed NGS analyses of *BRCA1/2* mutation-negative patient and family member samples. The analyses revealed multiple mutations in known causative genes of HBOC (4 high risk genes, 10 moderate risk genes). These mutations included the ones that were previously registered as a pathogenic mutation or as a variant of unknown significance in ClinVar database, in which a gene mutation is linked with a disease. Novel truncating or missense mutations, which

were not registered yet, were also identified. Furthermore, in order to determine pathogenicity of these mutations, a target panel for sequencing was generated. Based on a guideline by American College of Medical Genetics and Genomics, we constructed a unique pipeline for mutant alleles to determine whether to have pathogenicity.

(4) Refinement of responsible gene candidates for familial breast cancer through genetic and informatics analysis

By exome analyses of *BRCA* mutation negative patient DNA, 47.3 predicted deleterious missense and 17.4 truncating mutations per sample were detected. To narrow down responsible gene candidates, the following informatics analyses were conducted. (i) We developed and uniformed a method to detect germline mutations by comparing the analytical results through in-house pipelines from each of three institutions. (ii) Integrated comparative analysis using 2049 large healthy Japanese genome database was conducted. (iii) We developed a method to effectively accumulate family members by distinguishing whether to have disease susceptibility. We also developed a method to effectively identify rare variants through the family members. (iv) In cases with a cancer specimen accompanied, we developed a system to refine mutant alleles with molecular oncology by comparison of mutant allele information between a germline and cancer sample.

(5) Refinement of responsible gene candidates for familial breast cancer through biologic analysis

We developed a system to introduce a mutation, which is equivalent to that observed in patients, or a complete inactivating mutation into a relevant gene of mouse mammary epithelium specifically using genetic editing technology so as to analyze genetic involvement in mammary carcinogenesis. We tested several methods to establish PDX (Patient-Derived Xenograft), by which a patient's breast cancer tissue is transplanted into an immuno-deficient mouse.

(6) Analysis of pathological alleles using clinical data

We performed follow-up of cases with mutant alleles and their family members at outpatient with genetic counseling of participating institutions. In collaboration with NGS analysis, information analysis and validation experiment groups, we developed a system to collate allele information with clinical and family information, and to perform integrative analysis by extracting clinico-pathological features with clinical significance of an allele.

### Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 12件、国際誌 21件)

(中村清吾)

1. 中村清吾：乳がんにおける Precision Medicine. 最新医学 72 (3) : 356-362、2017.
2. 中村清吾：遺伝性乳がんの遺伝子診断とマネージメント. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 24(1)、2017.
3. 新井正美、大住省三、中村清吾：遺伝情報の取り扱いをめぐる最近の動向 2. 日本 HBOC コンソーシアムの活動状況. 臨床病理レビュー特集号 157 : 9-17、2016.
4. 中村清吾：日本乳癌学会および日本 H B O C コンソーシアムにおける遺伝性乳がん・卵巣がん症候群への取り組み. 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 219-223、2016.
5. 中村清吾：わが国における遺伝性乳癌卵巣癌への取り組み. 産婦人科の実際 65 (6) : 691-694、2016.

(大野真司)

1. Oikawa M, Igawa A, Taguchi K, Baba K, Ishida M, Akiyoshi S, Yano H, Nagayasu T, Ohno S, Tokunaga E. Cytogenetic analysis of metaplastic squamous cell carcinoma of the breast inter- and intratumoral heterogeneity. Breast Cancer. 2017 Mar 18. doi: 10.1007/s12282-017-0768-x.
2. Tamura K, Inoue K, Masuda N, Takao S, Kashiwaba M, Tokuda Y, Iwata H, Yamamoto N, Aogi K, Saeki T, Nakayama T, Sato N, Toyama T, Ishida T, Arioka H, Saito M, Ohno S, Yamauchi H, Yamada K, Watanabe J, Ishiguro H, Fujiwara Y. Randomized phase II study of nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. Cancer Sci. 2017 Mar 3. doi: 10.1111/cas.13221.
3. Koga C, Akiyoshi S, Ishida M, Nakamura Y, Ohno S, Tokunaga E. Chemotherapy-induced amenorrhea and the resumption of menstruation in premenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. Breast Cancer. 2017 Feb 27. doi: 10.1007/s12282-017-0764-1.
4. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, Masuda N, Aogi K, Ohno S, Iwata H, Mukai H, Uemura Y, Ohashi Y. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. Cancer. 2017 Mar 1;123(5):759-768. doi: 10.1002/cncr.30421.
5. Sakai T, Iwase T, Teruya N, Kataoka A, Kitagawa D, Nakashima E, Ogiya A, Miyagi Y, Iijima K, Morizono H, Makita M, Gomi N, Oguchi M, Ito Y, Horii R, Akiyama F, Ohno S. Am J Surg. 2016 Nov 30. pii: S0002-9610(16)30959-X. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.024.

6. Kuba S, Ishida M, Oikawa M, Nakamura Y, Yamanouchi K, Tokunaga E, Taguchi K, Esaki T, Eguchi S, Ohno S. Aromatase inhibitors with or without luteinizing hormone-releasing hormone agonist for metastatic male breast cancer: report of four cases and review of the literature. *Breast Cancer*. 2016 Nov;23(6):945-949.
7. Fukada I, Araki K, Kobayashi K, Shibayama T, Hatano M, Takahashi S, Iwase T, Ohno S, Ito Y. Imatinib could be a new strategy for pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in metastatic breast cancer. *Springerplus*. 2016 Sep 15;5(1):1582. doi: 10.1186/s40064-016-3280-4.
8. Fukada I, Araki K, Kobayashi K, Shibayama T, Takahashi S, Horii R, Akiyama F, Iwase T, Ohno S, Hatake K, Hozumi Y, Sata N, Ito Y. Predictive Factors and Value of ypN+ after Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Lymph Node-Negative Breast Cancer. *PLoS One*. 2016 Sep 15;11(9):e0162616. doi: 10.1371/journal.pone.0162616.
9. Kobayashi T, Tomomatsu J, Fukada I, Shibayama T, Teruya N, Ito Y, Iwase T, Ohno S, Takahashi S. Eribulin-induced liver dysfunction as a prognostic indicator of survival of metastatic breast cancer patients: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2016 Jul 7;16:404. doi: 10.1186/s12885-016-2436-5.
10. Ohno S. Tolerability of Therapies Recommended for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug;16(4):238-46. doi: 10.1016/j.clbc.2016.03.001.
11. Takizawa K, Yamamoto H, Taguchi K, Ohno S, Tokunaga E, Yamashita N, Kubo M, Nakamura M, Oda Y. Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an indicator of malignant phyllodes tumor of the breast. *Hum Pathol*. 2016 Sep;55:30-8. doi: 10.1016/j.humpath.2016.04.007.
12. Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, Yoshimura A, Iwata H, Ohno S, Kojima Y, Tsugawa K, Motomura K, Hayashi N, Yamauchi H, Sato N. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug;16(4):299-304. doi: 10.1016/j.clbc.2016.02.009.

(山内英子)

1. 山内英子. Proactive な乳がん治療:医療のパラダイムシフト. *映像情報メディカル* 49(4); 34-7:2017
2. 喜多久美子、村井美知子、山内英子. HBOC症候群の診断と治療の現況 乳腺外科の立場から. *癌と化学療法* 44(2); 111-115:2017
3. 喜多久美子、山内英子. 乳癌個別化医療の現状と展望. *週刊日本医事新報* 4839号; 54:2016
4. 中川千鶴子、山内英子、中村清吾. 日本の乳癌診療における社会経済的考察. *乳癌の臨床* 31(4); 271-8:2016
5. 北川瞳、矢形寛、吉田敦、青木美智子、大川恵、金井久子、林直輝、山内英子. トリプルネガティブ乳癌における BRCA1/2 遺伝子変異陽性率の検討. *乳癌の臨床* 31(3); 223-7:2016



6. 山内英子. 社会とつながるがんサバイバーシップ Cancer Board Square 2(1):203-5:2016

(大住省三)

1. 大住省三, 婦人科腫瘍 卵巣癌診療の近未来予想図 III. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群について, 2016, 43, 2,

(青木大輔)

1. Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga T, Banno K, Susumu N, Aoki D. Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017, 47 (5), 401-406.
2. Yoshihama T, Hirasawa A, Nomura N, Akahane T, Nanki Y, Yamagami W, Kataoka F, Tominaga T, Susumu N, Mushiroda T, Aoki D. UGT1A1 polymorphism as a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan. *Jpn J Clin Oncol* 2017, 47(2) ,170-174.
3. Adachi M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Kameyama K, Sugano K, Aoki D. Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2016, 43(2),416-420.
4. Yokota M, Makita K, Hirasawa A, Iwata T, Aoki D. Symptoms and effects of physical factors in Japanese middle-aged women. *Menopause* 2016, 23(9) ,974-983.
5. Hirasawa A, Akahane T, Masuda K, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Susumu N, Aoki D. Profiling of Epithelial Ovarian Cancer as BRCAness Status with MLPA Method. *Curr Oncol* 2016, 23(3) , e305.
6. Masuda K, Kobayashi Y, Kimura T, Umene K, Misu K, Nomura H, 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. *Hum Genome Var* 2016; doi: 10.1038/hgv.2016.2. eCollection 2016.
7. 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.
8. 平沢 晃, 山上 亘, 青木大輔. 遺伝性腫瘍. 産婦人科の実際 2016, 65(6) ,653-659.
9. 平沢 晃, 青木大輔. バイオリソースを用いた研究基盤整備に関する国内外の動き; 婦人科がん治療の基軸. 産科と婦人科 2016, 83(1) , 13-19.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(中村清吾)

1. 中村清吾: 遺伝性乳癌診療の実際. 第70回山陽乳腺疾患研究会、岡山、2017.3.4.
2. 中村清吾: 若年性乳がん、遺伝性乳がんについて. ピンクリングサミット2017(若年性乳がんサポート)、東京、2017.1.15.

3. 中村清吾：遺伝性乳がん卵巣がん診療体制の確立を目指して—HBOC 診療の実際：乳腺外科医として。第2回日本産科婦人科遺伝診療学会、京都、2016.12.16-17.
4. Seigo Nakamura: The current status and the future perspectives for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Japan. The 14<sup>th</sup> Asian Breast Diseases Association (ABDA) Meeting & Symposium 2016, Fukuoka, 2016.9.2-3.

(大野真司)

1. BRCA1/2 変異陽性乳癌の臨床病理学的特徴とその現状、ポスター、中島絵里, 北川大, 喜多瑞穂, 芦原有美, 竹内抄與子, 鈴木美慧, 安達容枝, 島田聡子, 照屋なつき, 片岡明美, 坂井威彦, 荻谷朗子, 森園英智, 宮城由美, 堀井理絵, 秋山太, 新井正美, 岩瀬拓士, 大野真司、第24回二本乳癌学術総会 有明ビッグサイト、2016/6/16、国内

(山内英子)

1. 乳がんと遺伝—あなたらしい選択に寄り添って— 口頭 山内英子。第12回日本乳がん看護研究会 教育講演 東京 2016.11.12
2. Support system for AYA(around young adults) cancer survivors - learning from young breast cancer survivors AYA 世代がんサバイバーサポート—若年性乳がん患者サポートを例に。口頭 山内英子 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会 神戸 2016.7.28-30
3. Precision Medicine の時代へHBOC から我々へのChallenge. 口頭 山内英子 第24回日本乳癌学会総会 東京 2016.6.16-18
4. HBOC 診断体制の構築とその実施。口頭 山内英子 第24回日本乳癌学会総会 東京 2016.6.16-18 第24回日本乳癌学会総会 東京 2016.6.16-18

(大住省三)

1. Families who were suspected to be HBOC families but didn't show pathogenic mutations in both *BRCA1* and *BRCA2* in genetic testing, 口頭, Nao Sugimoto, Keika Kaneko, Sachiko Kiyoto, Mina Takahashi, Kenjiro Aogi, Shozo Ohsumi, The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics (ICHG), 2016/04/05, 国内
2. 当院で家族歴聴取(家系図作成)され遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の高リスク群と判定された家系に対する遺伝カウンセリング、遺伝子検査の実施状況について、口頭, 清藤 佐知子, 杉本奈央, 金子 景香, 大住 省三, 高橋 三奈, 青儀 健二郎, 白山 裕子, 小松 正明, 大亀 真一, 竹原 和宏, 第22回日本家族性腫瘍学会学術集会, 2016/06/03, 国内
3. 遺伝性乳がん家系での乳がん検診の実施, 口頭, 大住 省三, 清藤 佐知子, 高橋 三奈, 青儀 健二郎, 杉本 奈央, 金子 景香, 第26回日本乳癌検診学会学術総会, 2016/11/4, 国内

(青木大輔)

1. Hirasawa A, Aoki D. Germ-line mutations of cancer susceptibility genes among Japanese ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer patients. 4th Meeting of the International Ovarian Cancer Consortium. 2017.2.23-25 (口頭, Seoul, Korea, 国外)
2. Hirasawa A, Akahane T, Masuda K, Ninomiya T, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Banno k, Susumu N, Aoki D. Profiling of epithelial ovarian cancer as BRCAness status with MLPA method. The sixth International Symposium on Hereditary Breast and Ovarian Cancer 2016.5.10-13. (口頭, Montréal, Canada, 国外)
3. 平野卓朗, 平沢 晃, 真壁 健, 坂井健良, 赤羽智子, 増田健太, 小林佑介, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 富永英一郎, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. 血縁腫瘍歴聴取票を用いた婦人科関連遺伝性腫瘍のスクリーニングに関する検討. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 2016.12.16-17 (口頭, 京都, 国内)
4. 吉村拓馬, 平沢 晃, 吉浜智子, 赤羽智子, 平野卓朗, 増田健太, 山上 亘, 林 茂徳, 野村弘行, 片岡史夫, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. *BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵巣卵巣摘出術実施例に関する検討. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 2016.12.16-17 (口頭, 京都, 国内)

5. 竹田 貴, 阪埜浩司, 矢野倉恵, 安達将隆, 小林佑介, 山上 亘, 平沢 晃, 富永英一郎, 進 伸幸, 青木大輔. 子宮体癌 206 例の末梢血を用いた DNA ミスマッチ修復遺伝子のメチル化解析. 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 2016. 12. 16-17 (口頭, 京都, 国内)
6. 平沢 晃, 青木大輔. 卵巣がんの遺伝学的特性および臨床薬理学的特徴. 第 37 回日本臨床薬理学会学術集会 (シンポジウム) 2016. 12. 1-3 (口頭, 鳥取, 国内)
7. 平沢 晃, 山上 亘, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. リンチ症候群-その遺伝子型と表現型-. 第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会 (シンポジウム) 2016. 11. 18-19 (口頭, 大分, 国内)
8. 谷本慧子, 平沢 晃, 牧田和也, 岩田 卓, 堀場裕子, 横田めぐみ, 小川真里子, 弟子丸亮太, 柳本茂久, 高松 潔, 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後の QOL に関する検討. 第 31 回日本女性医学学会学術集会 2016. 11. 5-6 (口頭, 京都, 国内)
9. 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性乳がん卵巣がんと女性ヘルスケア. (特別講演) 第 15 回更年期と加齢のヘルスケア学会 2016. 10. 22-23 (口頭, 東京, 国内)
10. 平沢 晃, 青木大輔. 婦人科遺伝性腫瘍の実地臨床. 第 132 回関東連合産科婦人科学会 (専攻医レクチャー) 2016. 10. 15-16 (口頭, 東京, 国内)
11. 平沢 晃, 青木大輔. 婦人科遺伝性腫瘍と予防・治療法の個別化. 第 23 回日本遺伝子診療学会大会 (シンポジウム) 2016. 10. 7 (口頭, 東京, 国内)
12. 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性卵巣癌~HBOC を中心に~ JSAWI 第 17 回シンポジウム 2016. 9. 4 (口頭, 兵庫, 国内)
13. 平沢 晃, 青木大輔. 産婦人科医に知ってほしい乳がんのリスク因子 (家族性腫瘍を含めて) 第 8 回関東産婦人科乳腺医学会 (教育講演) 2016. 7. 24 (口頭, 東京, 国内)
14. 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性卵巣がんの予防と治療. 第 17 回臨床腫瘍夏期セミナー 2016. 7. 22 (口頭, 東京, 国内)
15. 平沢 晃, 青木大輔. HBOC に関する最近の動向 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (ワークショップ) 2016. 7. 8-10 (口頭, 鳥取, 国内)
16. 平沢 晃, 青木大輔. 卵巣摘出術と女性 QOL-更年期症状、脂質異常症、骨粗鬆症などの管理について-第 131 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2016. 6. 18-19 (口頭, 東京, 国内)
17. 平沢 晃, 青木大輔. Lynch 症候群と Cowden 病 婦人科編 北野病院遺伝性腫瘍セミナー 2016. 6. 11 (口頭, 大阪, 国内)
18. 植木有紗, 平沢 晃, 今村知世, 武田祐子, 守屋利佳, 赤羽智子, 増田健太, 中田さくら, 安齋純子, 三須久美子, 阪埜浩司, 小崎健次郎, 谷川原祐介, 青木大輔. がんプロフェッショナル養成基盤推進プランを通じた医療従事者への家族性腫瘍教育の取り組み -HBOC に対する PARP 阻害薬承認を見据えて-. 第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2016. 6. 3-4 (口頭, 愛媛, 国内)
19. 國富晴子, 増田健太, 平沢 晃, 赤羽智子, 小林佑介, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 富永英一郎, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔. 自己記入式がん家族歴聴取票を使用した遺伝高リスク家系の抽出. 第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2016. 6. 3-4 (口頭, 愛媛, 国内)
20. 安達将隆, 阪埜浩司, 植木有紗, 増田健太, 矢野倉恵, 飯島茂異人, 竹田 貴, 小林佑介, 山上 亘, 富永英一郎, 平沢 晃, 菅野康吉, 青木大輔. MSH6 の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 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2016. 6. 3-4 (口頭, 愛媛, 国内)
21. 平沢 晃, 青木大輔. 遺伝性乳がん卵巣がんの現状と本邦での取り組み. 第 57 回日本臨床細胞学会総会 (教育講演) 2016. 5. 28-29 (口頭, 神奈川, 国内)
22. Ninomiya T, Hirasawa A, Akahane T, Masuda K, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Susumu N, Bonno K, Tanaka M, Aoki D. BRCAness status of ovarian cancer with somatic large genomic rearrangement. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 2016. 4. 21-24 (ポスター, 東京, 国内)
23. Iijima M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Adachi M, Nogami Y, Yamagami W, Tominaga E, Hirasawa A, Susumu N, Tanaka M, Aoki D. Mutation of any DNA mismatch gene can cause lower uterine segment cancer with Lynch syndrome. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 2016. 4. 21-24 (ポスター, 東京, 国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 遺伝性乳がんから広がる遺伝医療. 山内英子, Niigata Breast Cancer Conference 新潟 2017. 4. 22
2. ともに、がんサバイバーシップ支援を. 山内英子, 第22回北関東乳腺臨床腫瘍研究会 埼玉 2017. 4. 14
3. 聖路加国際病院におけるHBOC診療体制の構築と課題. 山内英子, Scientific Exchange Meeting in 茨城 つくば市 2017. 3. 2
4. 乳がんを乗り越えて、ますますあなたらしく. 山内英子, 日本医学会公開フォーラム 東京 2017. 12. 24
5. あなたらしく、輝きつづけるために～がんとともに働く～ 山内英子, 女性のためのがんフォーラム 横浜 2016. 12. 17
6. 遺伝性乳癌卵巣癌について. 山内英子, 乳がん市民公開講座 長野 2016. 10. 29

(4) 特許出願

該当なし