

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) ゲノム・エピゲノム統合解析による再発/転移性乳がんの創薬標的の同定
(英語) Study on identification of therapeutic targets for recurrent/
metastatic breast cancer by integrated genomic and epigenomic
analysis.
- 研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授 三木 義男
所属 役職 氏名 : (英語) Medical Research Institute, Tokyo Medical & Dental University
Professor, Yoshio Miki
- 実施期間 : 平成 28 年 5 月 25 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 再発/転移性乳がんのゲノム・エピゲノム情報解析と創薬標的の探索
開発課題名 : (英語) Analysis of genomic/epigenomic data and search for therapeutic
targets of recurrent/metastatic breast cancer.
- 研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授 三木 義男
所属 役職 氏名 : (英語) Medical Research Institute, Tokyo Medical & Dental University
Professor, Yoshio Miki
- 分担研究 (日本語) 再発/転移性乳がん対象患者の選定及び臨床検体・情報の収集と管理
開発課題名 : (英語) Selection of patients with recurrent/metastatic breast cancer and
management of clinical specimens / information
- 研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会有明病院 乳腺外科部長 岩瀬 拓士
所属 役職 氏名 : (英語) The Cancer Institute Hospital of JFCR, Breast Surgical Oncology
Department, Department Director, Takushi Iwase

分担研究 (日本語) 再発/転移性乳がん対象患者の選定及び臨床検体の病理診断・解析支援
開発課題名: (英語) Selection of patients with recurrent/metastatic breast cancer and support for pathological diagnosis/analysis of clinical specimens

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会有明病院 臨床病理担当・部長 秋山 太
所属 役職 氏名: (英語) The Cancer Institute Hospital of JFCR, Clinicopathology Center, Chief of Clinicopathology, Futoshi Akiyama

分担研究 (日本語) 再発/転移性乳がんのゲノム・エピゲノム解析及び情報解析
開発課題名: (英語) Genomic/epigenomic analysis and data analysis of recurrent/metastatic breast cancer

研究開発分担者 (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 次世代がん研究シーズ育成プロジェクト プロジェクトリーダー 森 誠一
所属 役職 氏名: (英語) The Cancer Precision Medicine Center of JFCR, Project for Development Of Innovative Research on Cancer Therapeutics, Project Reader, Seiichi Mori

II. 成果の概要（総括研究報告）

乳がんの再発を抑制する手法や再発/転移性乳がんの新規治療法の開発という目標を達成するため、「患者モニタリングシステムを導入した検体収集」、「経時的にマルチサンプリングされた既存検体」、「P-DIRECT 成果の検証」につき、統合的に研究開発を進めた。特に、平成 28 年度は、各種倫理指針を遵守するための承認手続きを完了させ、本研究を遅滞なく実行する体制を構築した。

（1）乳がん術後観察症例の再発/転移巣及び ctDNA の採取、ゲノム・エピゲノム解析

①現在、がん研有明病院乳腺センターで経過観察中の乳がん患者を選定し、定期的によりキットバイオプシーにより、ctDNAを指標に再発・転移をモニタリングする。この中の約15%は、2～3年以内に再発/転移が生じると予測される。そこで、患者を本研究にリクルートし、検体を採取する体制として、具体的には、Japan Clinical Oncology Group: JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）の乳がんグループが設置した「再発高リスク乳癌術が患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験（Intensive vs. standard post-operative surveillance in high risk breast cancer patients: INSPIRE試験）に登録された乳がん術後患者を、本研究にも登録するシステムを構築、検体の収集を開始した。INSPIRE試験では、標準的フォローアップ群もインテンシブフォローアップ群も根治手術が実施できた、再発高リスク乳がん患者を対象に、手術後3年目までは3カ月毎、4～5年までは6カ月毎にフォローアップし、両グループの検査項目を異にし、全生存期間における優越性を検証する。そこで、この患者を本研究にも登録し、6か月ごとにctDNA用の採血を行い、臨床的に再発が認められた時、生検及びctDNA用採血を行う体制を構築した。本研究で得られるctDNA等の情報は、INSPIRE試験及び患者フォローアップ側では使用しない。平成28年度目標は、同一症例の正常組織、原発巣、再発/転移巣を10組の採取・解析であり、これまでに10症例の検体を収集しており、順次、全エクソンシーケンス解析、DNAメチル化解析を進めた。また、INSPIRE試験に伴う対象乳がん術後患者の登録及び採血も順調に進んでいる。

②TCGAデータベース及びこれまでに我々が蓄積してきた乳がんゲノムの構造異常情報から、140種の解析候補遺伝子を選定、targeted resequencingによる解析システムを構築した。ctDNAの変異解析及びモニタリングに必要な原発巣変異情報の取得に使用している。

（2）各種治療が施行された再発/転移性乳がんの全エクソンシーケンス解析

再発/転移性乳がんに対し各種抗がん剤療法・ホルモン療法が施行された症例の中から、原発巣、再発/転移巣、治療後の再発/転移巣が経時的に採取保存（FFPE）されている症例の全エクソンシーケンス解析を行い、再発/転移過程や治療の影響によるがんの進化の理解と併せ再発/転移を規定する遺伝子変異の探索・同定を目指す。平成 28 年度は、解析プロトコルを調整後、目標である 10 症例 20 検体を選定し、全エクソンシーケンス解析を進めた。

（3）「再発性乳がんの特徴的な新規遺伝子変異の同定」結果の検証及び統合的解析

P-DIRECT の中で、「再発性乳がんの特徴的な新規遺伝子変異の同定」を進め、肺転移巣特異的な変異ドライバー遺伝子 3 種、肝転移巣特異的な変異ドライバー遺伝子 2 種、骨転移巣特異的な変異ドライバー遺伝子 5 種を同定した。そこで、これらの遺伝子の転移に関連する機能を培養細胞株による解析を開始した。

In order to achieve the goal of suppressing the recurrence of breast cancer, we systematically studied on "collecting breast cancer specimens with monitoring system", and " samples that were multi-sampled and stored over time", and " validation of P-DIRECT Results". In 2016, we completed the approval procedure to comply with various ethical guidelines and established a system to execute this research without delay.

(1) Collecting recurrence/metastasis lesions and ctDNA in postoperative patients with breast cancer, and genomic/epigenomic analysis.

①We select postoperative patients with breast cancer currently observed at Breast Center, the Cancer Institute Hospital, and monitor the recurrence/metastasis using ctDNA as an indicator by liquid biopsy. For recruiting patients to this research and collecting specimens, we specifically developed a flow to register post-operative patients with breast cancer registered in the "Intensive vs. standard post-operative surveillance in high risk breast cancer patients: INSPIRE trial" established by the breast cancer group in Japan Clinical Oncology Group: JCOG. We started collecting samples with this system. In the INSPIRE trial, both the standard and the intensive follow-up groups follow-up the breast cancer patients with curative surgery and high risk of recurrence every 3 months until the third year after surgery and every 6 months until 4-5 years. We constructed a system to register these patients also in this study, and perform blood sampling for ctDNA every 6 months and obtain biopsy and blood samples when recurrence is observed clinically. In 2016, we planned to collect and analyze 10 pairs of normal tissue, primary tumor, recurrent/metastatic lesion of the same patient. We have collected samples from 10 cases so far, and sequentially analyzed exome sequence and DNA methylation. Registration and blood collection of the breast cancer patients in the INSPIRE trial is going good so far.

②We selected 140 candidate genes based on the TCGA database and our results of genome analysis of breast cancer. We determined the method of targeted resequencing, and use this method to obtain mutation data on the primary tumor for detecting ctDNA.

(2) Exome sequence analysis of recurrent/metastatic breast cancer with various treatments.

We analyze the exome sequence of FFPE collected in primary tumor and recurrence/metastatic lesion of breast cancer after various treatments. Next we search for genetic mutations that regulate the recurrence/metastasis process as well as the understanding of cancer evolution. In 2018, we determined the analyzing protocols, and selected 20 samples of 10 cases, and analyzed exome sequence.

(3) Validation of the results "Identification of novel gene mutations characteristic of recurrent breast cancer"

In P-DIRECT, we identified 3 mutant driver genes specific to lung metastasis, 2 mutant driver genes specific to liver metastasis, 5 mutant driver genes specific to bone metastasis. We started analyzing the functions related to metastasis of these genes in vitro.

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 8件、国際誌 20件)

1. Takaoka M, Ito S, Miki Y, Nakanishi A. FKBP51 regulates cell motility and invasion via RhoA signaling. *Cancer Sci.* 2017 Mar;108(3):380-389.
2. Osumi H, Shinozaki E, Suenaga M, Matsusaka S, Konishi T, Akiyoshi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Fukunaga Y, Ueno M, Mise Y, Ishizawa T, Inoue Y, Takahashi Y, Saiura A, Uehara H, Mun M, Okumura S, Mizunuma N, Miki Y, Yamaguchi T. RAS mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. *Int J Cancer.* 2016; 139(4):803-11.
3. Hosoya K, Matsusaka S, Kashiwada T, Suzuki K, Ureshino N, Sato A, Miki Y, Kitera K, Hirai M, Hatake K, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Detection of KRAS Mutations in Plasma DNA Using a fully Automated Rapid Detection System in Colorectal Cancer Patients. *Pathol Oncol Res.* 2017. [Epub ahead of print]
4. Malik S, Saito H, Takaoka M, Miki Y, Nakanishi A. BRCA2 mediates centrosome cohesion via an interaction with cytoplasmic dynein. *Cell Cycle.* 2016; 15(16):2145-2156.
5. Tozaki M, Nakamura S, Kitagawa D, Iwase T, Horii R, Akiyama F, Arai M. Ductal Carcinoma in situ Detected during Prospective MR Imaging Screening of a Woman with a BRCA2 Mutation: The First Case Report in Japan. *Magn Reson Med Sci.* 2017, [Epub ahead of print]
6. 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. Surgical excision without whole breast irradiation for complete resection of ductal carcinoma in situ identified using strict, unified criteria. *Am J Surg.* 2016; pii: S0002-9610(16)30959-X.
7. 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; 11(9): e0162616.
8. Fukada I, Araki K, Kobayashi K, Kobayashi T, Horii R, Akiyama F, Takahashi S, Iwase T, Ito Y. Therapeutic effect of taxanes on metastatic breast cancer of various immunohistochemical subtypes. *Oncol Lett.* 2016; 12(1):663-669.
9. 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; 16(4):299-304.
10. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukada I, Horii R, Takahashi S, Akiyama F, Iwase T, Hozumi Y, Yasuda Y, Hatake K. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today.* 2016; 46(7):821-6.
11. Horii R, Akiyama F. Histological assessment of therapeutic response in breast cancer. *Breast Cancer.* 2016; 23(4):540-5.

12. Shien T, Tanaka T, Tanabe M, Okumura Y, Masuda N, Yoshida A, Arima N, Komoike Y, Tanaka S, Iwase T, Taguchi T, Nakatsukasa K, Inaji H, Ishitobi M; Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society. Evaluation of ALDH1 expression in ipsilateral breast cancer recurrence. *Oncol Lett.* 2017; 13(3):1071-1077.
13. 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; 5(1):1582.
14. 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; 16:404.
15. Ishida N, Araki K, Sakai T, Kobayashi K, Kobayashi T, Fukada I, Hosoda M, Yamamoto M, Ichinokawa K, Takahashi S, Iwase T, Ito Y, Yamashita H. Fulvestrant 500 mg in postmenopausal patients with metastatic breast cancer: the initial clinical experience. *Breast Cancer.* 2016; 23(4):617-23.
16. Hiyoshi Y, Akiyoshi T, Inoue R, Murofushi K, Yamamoto N, Fukunaga Y, Ueno M, Baba H, Mori S, Yamaguchi T. Serum miR-143 levels predict the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Oncotarget.* 2017. [Epub ahead of print]
17. Chen L, Jenjaroenpun P, Pillai AM, Ivshina AV, Ow GS, Efthimios M, Zhiqun T, Tan TZ, Lee SC, Rogers K, Ward JM, Mori S, Adams DJ, Jenkins NA, Copeland NG, Ban KH, Kuznetsov VA, Thiery JP. Transposon insertional mutagenesis in mice identifies human breast cancer susceptibility genes and signatures for stratification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(11): E2215-E2224.
18. Murakami R, Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K, Tanabe H, Nakai H, Yamanoi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Yamaguchi K, Baba T, Koshiyama M, Enomoto T, Okamoto A, Murphy SK, Mori S, Mikami Y, Minamiguchi S, Konishi I. Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes. *Am J Pathol.* 2016; 186(5):1103-13.
19. Inoue M, Toki H, Matsui J, Togashi Y, Dobashi A, Fukumura R, Gondo Y, Minowa O, Tanaka N, Mori S, Takeuchi K, Noda T. Mouse models for ROS1-fusion-positive lung cancers and their application to the analysis of multikinase inhibitor efficiency. *Carcinogenesis.* 2016; 37(5):452-60.
20. Liew EL, Araki M, Hironaka Y, Mori S, Tan TZ, Morishita S, Edahiro Y, Ohsaka A, Komatsu N. Identification of AIM2 as a downstream target of JAK2V617F. *Exp Hematol Oncol.* 2016; 5:2.
21. 黒井 克昌, 戸井 雅和, 大野 真司, 中村 清吾, 岩田 広治, 増田 慎三, 佐藤 信昭, 津田 均, 黒住 昌史, 秋山 太. 術前化学療法を施行したホルモンレセプター陽性乳癌におけるリンパ節転移の予後因子としての意義. *JBCRG-01、JBCRG-02、JBCRG-03 のプール化解析. 乳癌の臨床.* 2016, 31 巻, 5 号, 413-422.

22. 後藤 與四成, 田辺 真彦, 伊藤 良則, 高橋 俊二, 堀井 理絵, 秋山 太, 岩瀬 拓土. 乳腺の再発化生癌に対する化学療法の検討. 乳癌の臨床. 2016, 31 巻, 4 号, 289-295
23. 後藤 與四成, 木村 聖美, 蒔田 益次郎, 堀井 理絵, 秋山 太, 岩瀬 拓土. 病理切り出し面の間に埋没した非触知乳癌の 1 例. 外科. 2016, 78 巻, 2 号, 181-184
24. 堀井 理絵, 井上 謙一, 秋山 太. 【乳腺腫瘍の組織分類はどうあるべきか?】 浸潤性乳管癌についての考察. 診断病理. 2016, 33 巻, 1 号, 15-18
25. 貴志 美紀, 岩瀬 拓土. 【乳癌局所療法における手術の役割】 皮膚温存乳房切除術(SSM)および乳頭温存乳房切除術(NSM) 病理学的考察を含めて. 手術. 2017. 71 巻, 3 号, 253-260
26. 岩瀬 拓土. 外科標準術式 若手外科医のために 乳腺外科 人工物による同時再建を考慮に入れた乳房切除術. 日本外科学会雑誌. 2016, 117 巻, 3 号, 260-262
27. 中島 直美, 小口 正彦, 岩瀬 拓土. 【放射線治療・最近の動向と展望】 乳癌への放射線治療. カレントセラピー. 2016, 34 巻, 5 号, 455-461
28. 岩瀬 拓土. 乳癌検診の不利益を考える. 東京都医師会雑誌. 2016, 69 巻, 4 号, 323-331

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 合成致死性とがん治療: PARP 阻害剤から学ぶ DNA 損傷修復機能を標的とした新規がん治療戦略、口頭、三木 義男、第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会、愛媛県(松山市)、2016 年 6 月 3 日-4 日、国内
2. 日本の HBOC 診療の未来を展望する HBOC 発症の分子機構と新規治療戦略、口頭、三木 義男、中西 啓、第 24 回日本乳癌学会総会、東京都(江東区)、2016 年 6 月 16 日-18 日、国内
3. 機能ネットワークに基づいた Stathmin1 と Survivin 発現による予後予測診断、ポスター、大石 陽子、黒田 一、浅野 大輔、藤原 直人、野谷 啓之、川村 徹、佐藤 康、密田 亜希、中嶋 昭、三木 義男、第 24 回日本乳癌学会総会、東京都(江東区)、2016 年 6 月 16 日-18 日、国内
4. M 期染色体における BRCA2 タンパク質のインタラクトーム解析、口頭、大塚 菜央、高岡 美帆、中西 啓、三木 義男、第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6 日 - 8 日、国内
5. 様々な癌の血液中における circulating tumor RNA (ctRNA)中の programmed death ligand 1 (PD-L1)の発現解析、ポスター、石場 俊之、Usher Joshua、西岡 良薫、三木 義男、植竹 宏之、Danenberg Kathleen、第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6 日 - 8 日、国内
6. BRCA 機能とそれらを標的にした新規がん治療法の開発、口頭、三木 義男、第 37 回 日本臨床薬理学会学術総会、シンポジウム、米子市、2016 年 12 月 1 日、国内
7. 悪性葉状腫瘍の臨床病理学的検討、ポスター、菊池 順子、長瀬 慈村、秋山 太、第 24 回日本乳癌学会学術総会(東京) 2016/6/16-18, 国内.
8. 神経内分泌分化を示す粘液癌の 2 例、ポスター、武藤 信子、堀井 理絵、岩瀬 拓土、大野 真司、秋山 太、第 24 回日本乳癌学会学術総会(東京) 2016/6/16-18, 国内.
9. 乳癌個別化診断への多様なアプローチ HER2 個別化診断における Gene-protein assay の可能性、口頭、堀井 理絵、秋山 太、第 24 回日本乳癌学会学術総会(東京) 2016/6/16-18, 国内.

10. 命にかかわらない乳癌をいかに見極められるか ステレオガイド下吸引式乳房組織生検で悪性とされなかった非触知石灰化病変の長期予後, 口頭, 米倉 利香, 堀井 理絵, 大迫 智, 五味 直哉, 岩瀬 拓土, 大野 真司, 秋山 太, 第 24 回日本乳癌学会学術総会 (東京) 2016/6/16-18, 国内.
11. 命にかかわらない乳癌をいかに見極められるか 乳腺における「過剰診断」, 口頭, 秋山 太, 第 24 回日本乳癌学会学術総会 (東京) 2016/6/16-18, 国内.
12. 乳腺細胞診の鑑別診断と遺伝子変異 乳腺分泌癌および類似組織型における鑑別マーカーと細胞診断学的特徴, 口頭, 大迫 智, 竹内 賢吾, 池畑 浩一, 堀井 理絵, 坂井 威彦, 森園 英智, 岩瀬 拓土, 秋山 太, 第 57 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (横浜), 2016/5/28-29, 国内.
13. 術前化学療法後に肉腫が残存した乳癌, ポスター, 鈴木 高祐, 宇野 美恵子, 内田 士朗, 野寄 史, 秋山 太, 第 105 回日本病理学会総会 (仙台), 2016/5/12-14, 国内.
14. ER および HER2 陰性乳癌における PgR の臨床的重要性(Clinical importance of PgR in breast cancer negative for both ER and HER2), 口頭, 本間 尚子, 堀井 理絵, 深澤 由里, 赤坂 喜清, 三上 哲夫, 秋山 太, 第 105 回日本病理学会総会 (仙台), 2016/5/12-14, 国内.
15. 乳腺病理診断における Tripartite motif-containing protein 29(TRIM29)検索の有用性, 口頭, 堀井 理絵, 岩瀬 拓土, 大野 真司, 秋山 太, 第 105 回日本病理学会総会 (仙台), 2016/5/12-14, 国内.
16. 乳腺における『過剰診療』, 口頭(ランチョンセミナー), 秋山 太, 第 35 回日本画像医学会学術大会 (東京), 2016/2/26-27, 国内.
17. 浸潤性微小乳頭癌(IMPCa)の予後についての検討, ポスター, 高畑 史子, 坂井 威彦, 照屋 なつき, 片岡 明美, 中島 絵里, 北川 大, 荻谷 朗子, 森園 英智, 宮城 由美, 堀井 理絵, 秋山 太, 大野 真司, 岩瀬 拓土, 第 24 回日本乳癌学会学術総会 (東京) 2016/6/16-18, 国内
18. 細胞診断が乳腺内の広がり評価に有用であった Paget 病の 1 例, ポスター, 吉田 和世, 坂井 威彦, 池畑 浩一, 森園 英智, 堀井 理絵, 古田 則行, 小松 京子, 杉山 裕子, 岩瀬 拓土, 第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会 (別府), 2016/11/18-19, 国内.
19. 乳癌の外科治療、激動の時代を体験して, 口頭, 岩瀬 拓土, 第 24 回日本乳癌学会学術総会 (東京) 2016/6/16-18, 国内.
20. 子宮・卵巣がん肉腫の包括的ターゲットリシーケンス解析, ポスター, 後藤 理, 杉山 裕子, 竹島 信宏, 高澤 豊, 長谷川 幸清, 藤原 恵一, 野田 哲生, 森 誠一, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2016/10/6-8, 国内.
21. 子宮体癌の組織発生からみた 2 種類の類内膜腺癌, 口頭, 杉山 裕子, 後藤 理, 荷見 勝彦, 高澤 豊, 野田 哲生, 森 誠一, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2016/10/6-8, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. HBOC の最新知見—HBOC の分子診断と病態に基づく治療戦略—, 三木 義男, 厚生労働科学研究「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」[主催] 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 ◆ 公益財団法人 日本対がん協会 がん対策推進総合研究推進事業、長野市東部文化ホール (長野県長野市)、2016/10/29、国内

2. 知っておきたいがんと遺伝の正しい知識～乳がん・卵巣がんから学ぶ～、三木 義男、平成28年度東京医科歯科大学公開講座『健康を考える』、東京医科歯科大学M&Dタワー第1講義室（東京都文京区）、2016/11/16、国内

(4) 特許出願
該当なし。