

15-16 がんの遺伝相談実施施設の連携による遺伝性腫瘍の解析及び診断の精度の向上に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 吉田 輝彦

研究成果の要旨

多施設共同研究による遺伝性大腸がんの症例登録と、家系追跡情報・遺伝子解析情報のデータベース化を継続することを中核に、遺伝性腫瘍の適切な臨床を我が国に確立するための多様な課題を総合的に検討する。①FAP 及び HNPCC の原因遺伝子大領域欠失を検出する方法として、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法の有用性を示唆した。②大腸がん手術予定症例の便中細胞から DNA を抽出、APC、ras、p53 の遺伝子変異及び MSI の検索を行い、感度 71%、特異度 88% を得た。③生涯・世代を考慮した適切な遺伝診療の基盤情報を得るため過去 13 年間の FAP 登録例について解析し、(a)死亡時平均年齢が 42.5 歳から 46 歳に改善、(b)大腸がん死亡が減少、(c)大腸術後デスマイド発生は 10%以上、(d)直腸温存療法術後直腸がん発生は 10 年で 12%、15 年で 23%、(e)大腸全摘が長期的には最も安定した生存曲線を示す、等を明らかにした。遺伝相談外来受診までの過程でのクライアントの不安の把握と軽減のためのアンケート調査を行った。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
吉田 輝彦	国立がんセンター研究所 部長	家族性大腸腺腫症の遺伝子解析及び診断の精度の向上に関する研究、及び総括
岩間 毅夫	杏雲堂病院 副院長	生涯・世代を考慮した遺伝性消化管腫瘍の適正な診断・追跡・治療および遺伝相談のあり方の研究
内野 真也	野口病院 部長	家族性大腸ポリープ・Cowden 病の甲状腺腫瘍における遺伝子異常の解析及び診断の精度の向上に関する研究
菅野 康吉	栃木県立がんセンター 副主幹医長・特別研究員	遺伝性腫瘍の遺伝子診断の精度向上に関する研究
藤田 伸	国立がんセンター中央病院 医長	遺伝性大腸腫瘍の効率的サーベイランス法の確立
武田 祐子	慶應義塾大学 助教授	遺伝性腫瘍患者および家族への長期的支援を目指した遺伝相談のあり方と評価に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

現在、主たる家族性腫瘍症候群は臨床的にはほぼ把握されており、その原因遺伝子の多くが連鎖解析等によりすでに同定されている。遺伝性腫瘍の研究は臨床現場で被検者への結果開示を含む研究の段階に入っており、商業

化への動きも急速である。このような状況において、我が国のがん臨床に家族性腫瘍症候群の遺伝子診断を適切に導入するためには、以下のような重要な検討課題が残されている。日本人における病像の把握と適切な臨床診断基準、高度な allele heterogeneity に基づく、多彩な genotype-phenotype 関係を精度良く臨床現場において予測するための基盤情報、不完全浸透に関する情報、一

般集団中のアレル頻度、modifier gene に関する知見、適切な遺伝相談・カウンセリングの在り方と、それを確立するための根拠となる情報、生活習慣・環境因子が phenotype に与える影響、適切なサーベイランス及び予防法・治療法。本研究では、多施設共同研究による症例登録と、家系追跡情報・遺伝子解析情報のデータベース化を継続して実施することを中核に、上記に挙げた遺伝性腫瘍の臨床が抱える主たる問題点に回答を与えていくことを目的とする。具体的には、大腸がんをまず標的として、主として遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）と家族性大腸腺腫症（FAP）を対象とする全国に渡る多施設共同研究組織を構築し、研究を実施する。今年度は、①MLPA 法による家族性大腸腺腫症（FAP）及び遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）の遺伝子診断の研究、②遺伝性大腸がん症候群におけるがんのサーベイランス法の開発、③患者及び家族への長期的支援を考慮した遺伝相談のあり方の検討に関する研究を行った。

2 研究成果

本年度の成果は以下のとおり。

①MLPA 法による家族性大腸腺腫症（FAP）及び遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）の遺伝子診断の研究：

当研究組織の FAP またはそれを疑われる症例に対する、従来の PTT 法による APC 遺伝子変異の検索での変異検出率は 102 人中 58 人（約 57%）である。変異が検出できなかった 39 例に遺伝子大領域欠失を検出する Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, Schouten JP, .et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification. NAR 30:e57, 2002）を導入・評価した。MLPA では 100ng のゲノム DNA に対して、各エクソンに特異的に結合し、末端に共通の PCR プライマー結合配列を持つ 5' 端及び 3' 端プローブをハイブリダイズさせて、ライゲースにより連結させた後、そのプローブ配列を PCR で増幅する。各エクソンからの PCR 産物を区別できるよう、3' 端プローブには特定の長さの stuffer 配列が挿入されている。PCR 自体は共通のプライマーで行われるので、定量性良く、PCR template の、すなわちエクソンのコピー数が比較定量できる。APC 遺伝子の MLPA 用解析試薬はオランダの MRC-Holland 社から購入した。従来の PTT 法＋塩基配列解析法では変異が検出できなかった 39 名の FAP 症例に MLPA 法を適用し、6 人（15%）に大領域欠失を同定できた。その結果、全体の変異検出率は、他の

検索法もあわせて 102 名中 66 名、65%となった。

FAP においても大領域欠失例が 6%程度存在することがわかり、MLPA 法はその有力なスクリーニング法であると考えられる。APC においては、MLPA で欠失が同定された 6 例のうち、1 例を除いて全例が、検索した全エクソンが欠失していた。これは次に記載する MSH2 及び MLH1 に関する検討では一部のエクソンが欠失していることが多いという結果と対照的であった。APC については FISH 等の臨床検査導入も今後検討すべきであると考ええる。一方、PTT＋塩基配列決定法に MLPA 法を加えても変異が同定できない例がまだ 30%程度残り、APC 検査法についてはさらなる検討が必要である。APC については FISH 等の臨床検査導入も今後検討すべきであると考ええる。HNPCC 症例についても、これまでの解析から MLH1 および MSH2 に大領域欠失あるいは重複が証明されている 4 家系より得られたゲノム DNA を用いて解析を行ったところ、MLH1 遺伝子の Exon5 の欠失、Exon12-13 の欠失、Exon 3-7 の重複について MLPA 法で該当する exon 由来のシグナルの減少あるいは増幅等を生じることが確認され、血縁者由来のゲノム DNA を用いた解析でも、変異の有無に一致して異常が認められ、家系内の segregation の判定にも応用可能であった。さらに RT-PCR 法でスプライシング異常が認められたが当該 exon に変異が認められなかった症例（n=3）あるいはアムステルダム基準等の診断基準に合致するが従来の解析で変異が認められなかった症例（n=5）を対象として MLPA 法を実施したところ、8 例中 5 例で異常を検出した。MLPA 法は HNPCC においても、ゲノム大領域欠失のスクリーニング法として有用と考えられた。

②遺伝性大腸がん症候群におけるがんのサーベイランス法の開発：

国立がんセンター研究所支所の松村保広先生が開発した便から効率良く生細胞を分別する方法を応用して、大腸がん手術予定の症例 116 名と、健常対照 83 名の便中生細胞から DNA を抽出、APC、ras、p53 の遺伝子変異及び MSI の検索を行った。その結果、がん患者 93 例に遺伝子異常があり、そのうち 82 例に便中に遺伝子異常を検出した。感度は検討症例に対しては 71%であるが、遺伝子異常がある症例に限れば 88%であった。一方、健常者 83 例中 10 例の便中に遺伝子異常があり、特異度は 88%であった。現在さらに検討症例を増やすとともに、さらに効率的な遺伝子変異の検出法を検討中である（松村先生との共同研究）。

また、FAP 患者に発生する甲状腺乳頭がんは通常の乳

頭がんとは異なる特徴的な病理組織像を呈し、cribriform-morula variant of papillary thyroid carcinoma (CMPTC) と呼ばれている。野口病院でこれまでに経験した CMPTC 症例は 11 例であり、5 例に FAP の合併が認められ、そのうち 2 例は大腸治療後に甲状腺がんが発見され、他の 3 例は甲状腺がん治療後に FAP が発見された。FAP 症例における甲状腺がんの合併頻度等の基礎的情報を得るため、多施設共同研究として、「家族性大腸腺腫症における甲状腺超音波スクリーニング」計画書を策定した。具体的には、FAP 患者に対して、同意を得た上で甲状腺スクリーニングを行い、その結果を調査用紙に記入し集計を行い、CMPTC の頻度を明らかにしていこうとするものである。これにより診断法の検討・診断精度の向上をはかり、ひいては治療法・予後に関する検討まで行えるのではないと思われる。現在 FAP 12 例の超音波診断の結果が報告されており、cyst を含めて少なくとも 6 例に腫瘍がみつき、うち 1 例は石灰化を伴う腫瘍、1 例は両葉多発性の腫瘍であり、さらに精査を要すると思われる。また腫瘍のみられなかった 6 例中 1 例に甲状腺外胸鎖乳突筋内に腫瘍を認めている。このデータからも FAP 患者の超音波検査では腫瘍の発見される可能性は高いことが予想される。今後さらに共同研究参加施設から症例数を増やしてデータを集積する。

③患者及び家族への長期的支援を考慮した遺伝相談のあり方の検討に関する研究：

FAP は放置すればほぼ 100% 大腸がんを発生する疾患であり、大腸切除が適応であるが、その時期と術式、その術後の管理のあり方は確立していない。FAP は大腸術後も残存大腸のみでなく、大腸外臓器においてもがんの危険が高いためである。この疾患についてがんの予防と良好な QOL を得るためには、FAP の自然史を理解し、適正な治療管理を確立することが必要で、生涯・世代を視野に入れた適正な遺伝子診断、治療、追跡、カウンセリング、自助組織等を含めた医療戦略確立の基盤となる。FAP の自然経過・治療経過を調査し、時代による推移を明らかにする目的で過去 13 年間の FAP 登録例の臨床的事項について解析し、(a)男女比は一般人口と差が無くなった、(b)死亡時平均年齢が 42.5 歳から 46 歳に改善した、(c)大腸がん発生部位は一般大腸癌における大腸内分布とほぼ等しい、(d)大腸がん死亡が減少した、(e)大腸術後デスマイド発生は 10%であったが、把握されないものを含めると更に多い、(f)直腸温存療法術後直腸がん発生は 10 年で 12%、15 年で 23%、(g)大腸全摘が長期的には最も

安定した生存曲線を示した。

また、遺伝相談外来に至るまでの過程において、疾患や遺伝に関する知識不足や遺伝相談外来に関する情報不足から、受診までに不安が生じていたり、動機や目的が曖昧なままに受診して戸惑いを感じたりする例がしばしば認められる。クライアントの不安の把握と軽減を目指して、診療科医師より遺伝相談外来を紹介された時点で看護師が個別にクライアントの動機や目的を確認、不安の程度を把握すると共に遺伝相談外来に関する情報提供を行う相談システムの基本設計を行い、資料・記録様式の作成等を進めた。また、遺伝性であることが診断された後に、その情報を配偶者や家族と共有していくことに困難を感じる場合もある。そして、一度の説明では時間の経過と共に内容が不明確になってしまい正確な情報が伝わりにくいことが推察される。そこで集団を対象とした効果的な情報提供法の確立を目的として、患者会や専門施設での診療患者を対象として、複数回のセッションから構成される視聴覚教材を用いた教育プログラムを作成・実施・評価を行う。その第一段階として、FAP 患者会において「FAP における心理社会的状況と看護の立場からのサポートを考える」（2005 年 1 月）、「遺伝的特質を受け継ぎ、引き継ぐことの意味」（2005 年 3 月）をテーマとした講演会を実施し、情報に関するアンケート調査を実施した。アンケートは FAP の情報等に関する 12 項目であり、27 名から回答が得られた。情報に対する要求は高いが、診断時に十分な説明が得られているとは限らず、患者会から発信される情報が有用であった。一方、インターネット活用についてはバラツキがある現状が示された。また、情報量によって不安を感じる程度は様々であり、家族に情報をもっと知って欲しいかどうかについても「どちらともいえない」が多く、個別の状況を十分に評価しながら情報提供していく必要性が示された。

3 倫理面への配慮

本研究班では、遺伝性腫瘍が疑われる全ての症例とその血縁者に対して、各施設の倫理審査委員会の審査・機関長の承認を得た研究計画に従って、説明を行い同意を得、必要かつ十分な遺伝相談を実施した上で遺伝子解析や質問紙による調査等を行うことを原則とする。また、研究報告においてはクライアントやその家族のプライバシーや人権の保護に厳重な注意をはらいつつ行う。

研究成果の刊行発表

別葉の「研究成果の刊行に関する一覧表」の通り。

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
Mori K, <u>Yoshida T</u> , et al.	Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritonea washings. Biochem Biophys Res Commun. 313:913-917		2004
Sai K, <u>Yoshida T</u> , et al.	UGT1A1 Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 75:501-515		2004
Fukushima-Uesaka H, <u>Yoshida T</u> , et al.	Haplotypes of CYP3A4 and Their Close Linkage With CYP3A5 Haplotypes in a Japanese Population. Human Mutation. Mutation in brief, #681:Online		2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
Miyakura Y, <u>Yoshida T</u> , et al.	Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. Clin Gastroenterol Hepatol. 2:147-156		2004
Kuwahara Y, <u>Yoshida T</u> , et al.	Alternative mechanisms of gene amplification in human cancers. Genes, Chrom & Cancer, 41:125-132		2004
Fukushima-Uesaka H, <u>Yoshida T</u> , et al.	Genetic variation of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. Drug Metabol Pharmacokin SNP26(320)-32(326)		2004
Sato Y, <u>Yoshida T</u> , et al.	Designing a multistage, SNP-based, genome screen for common diseases. J Human Genet. 50:62-68		2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
Hichiya H, <u>Yoshida T</u> , et al.	Functional Characterization of Five Novel CYP2C8 Variants, G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, found in a Japanese population. Drug Metabolism and Disposition ,in press		2005
Liu Y, <u>Yoshida T</u> , et al.	Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples. J Human Genet. 50:62-68		2005
Miyakura,Y., <u>Yoshida T.</u> , et al.	Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. Clin Gastroenterol Hepatol. 2:147-156		2004
			2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
Murakami Y, <u>Yoshida T</u> , et al.	Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Cancer 101:395-403		2004
Hatanaka K, <u>Yoshida T</u> , et al.	Interferon a and antisense K-ras combination gene therapy against pancreatic cancer. J. Gene Med. 6:1139-1148		2004
<u>Yoshida T</u> , et al.	Development of gene therapy to target pancreatic cancer. Cancer Sci. 95:283-289		2004
Miura Y, <u>Yoshida T</u> , et al.	Intraperitoneal injection of adenovirus expressing antisense K-ras RNA suppresses peritoneal dissemination of hamster syngeneic pancreatic cancer without systemic toxicity. Cancer Lett. 218:53-62		2005

第3号様式の(2)

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
<u>Iwama T</u>	A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. Int J Clin Oncol 9:308-316		2004
Tamura K, <u>Iwama T</u>	Mechanism of carcinogenesis in familial tumors. Int J Clin Oncol 9:232-245		2004
Utsunomiya J, <u>Iwama T</u>	A historical perspective on familial cancer: results and vision of the Polyposis Center project. Int J Clin Oncol 9:215-231		2004
<u>岩間毅夫</u>	家族性大腸腺腫症の手術時期と術式に対する最近の考え方. 胃と腸 39:1137-1140		2004
<u>岩間毅夫</u>	家族性大腸腺腫症の治療と成績 日本大腸肛門誌 57:859-863		2004

第3号様式の(2)

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名（雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順）	刊 行 者 （書籍のみ）	刊 行 年
<u>内野眞也</u>	家族性大腸ポリポース（FAP）に合併する甲状腺乳頭癌、ホルモンと臨床：分子甲状腺学の進歩 2004 第 52 巻 第 3 号、267-270		2004
<u>内野眞也</u>	家族性大腸腺腫症に合併した特殊な病理組織像を呈する甲状腺乳頭癌の 1 例、胃と腸、第 39 巻 第 8 号、1159-1163		2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
Miyakura,Y., <u>Sugano,K.</u> , et al.	Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. Clin Gastroenterol Hepatol, 2: 147-56		2004
<u>Sugano,K.</u> , <u>Yoshida T.</u> , et al.	Outpatient clinic for genetic counseling and gene testing of retinoblastoma. Int J Clin Oncol, 9: 25-30		2004
Murakami,Y., <u>Sugano,K.</u> , et al.	Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Cancer, 101: 395-403		2004
Maekawa,M., <u>Sugano,K.</u> , et al.	Methylation of mitochondrial DNA is not a useful marker for cancer detection. Clin Chem, 50: 1480-1		2004
Maekawa,M., <u>Sugano,K.</u> , et al.	Three-dimensional microarray compared with PCR – single-strand conformation polymorphism analysis/DNA sequencing for mutation analysis of k-ras codons 12 and 13. Clin Chem, 50: 1322-7		2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
Yanagihara,K., <u>Sugano,K.</u> , et al.	Establishment of two cell lines from human gastric scirrhous carcinoma that possess the potential to metastasize spontaneously in nude mice. Cancer Sci, 95: 575-82		2004
Tomita,N., <u>Sugano,K.</u> , et al.	The novel germline mutation of the hMLH1 gene in a case of suspected hereditary non-polyposis colorectal cancer(HNPCC) in a patient with family history of cancer. Jpn J Clin Oncol, 34: 556-560		2004
Ozawa,S., <u>Sugano,K.</u> , et al.	High resolution for single-strand conformation polymorphism analysis by capillary electrophoresis. Anal Chem, 76: 6122-9		2004
Banno.K., <u>Sugano.K.</u> , et al.	Met688Ile and Leu390Phe of the MSH2 gene are not funvtional mutations, but polymorphisms in Japanese individuals. Cancer Genet Cytogenet, 155: 92		2004
村上好恵、 <u>菅野康吉</u> 、 et al.	癌遺伝カウンセリングにおけるコミュニケーション. 家族性腫瘍、4: 33-38		

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
平田智嗣、 <u>菅野康吉</u> 、 et al.	蛍光強度波形データベースを用いた DNA 塩基配列決定方法．電子情報通信学会論文誌、87：303-317		2004
<u>菅野康吉</u>	癌の遺伝子診断と遺伝カウンセリング．ゲノム医学、4：19-22		2004
<u>菅野康吉</u>	遺伝性腫瘍 病理診断における分子生物学．病理と臨床、22：193-200		2004
武田祐子、 <u>菅野康吉</u> 、 et al.	網膜芽細胞腫の遺伝カウンセリングの展開- ロールプレイにSPIKESを取り入れたグループワークの発表内容から-．家族性腫瘍、4：64-68		2004
村上好恵、 <u>菅野康吉</u> 、 et al.	家族性腫瘍のクライアントとのコミュニケーションに対する自信．家族性腫瘍、4：69-75		2004
<u>菅野康吉</u>	ロールプレイ用カウンセリングツール『がんと遺伝子の相談室 Ver. 0.3 08/28/03』第6回家族性腫瘍カウンセラー養成セミナー版についての解説．家族性腫瘍、4：81-84		2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名(雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順)	刊 行 者 (書籍のみ)	刊 行 年
<u>菅野康吉</u>	リサーチレビュー「遺伝(子)情報-何がどこまでわかるのか」		2004
	家族性腫瘍としての子宮体癌分子遺伝学的側面から、第56回日本産科婦人科学会生涯研修プログラム・卒後研修プログラム。日産婦誌、56:608-611		2004
<u>菅野康吉</u>	遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)の分子遺伝学。週刊医学のあゆみ、211:238-244		2004
<u>菅野康吉</u>	各遺伝子診療部の取り組みがん専門病院における遺伝性腫瘍の診療。SRL宝函、28:70-72		2004
小林恵子、 <u>菅野康吉</u> 、 et al.	大腸癌を合併しない比較的高齢な家族性大腸腺腫症の1例。胃と腸、39:1153-1158		2004
<u>菅野康吉</u> 、 市川明、 et al.	がんの再発リスクを予測する遺伝子検査システムの開発。日立評論、86:745-748		2005
佐久間威之、 <u>菅野康吉</u> 、 et al.	hMLH1の遺伝子変異が明らかとなったHNPCCの1例。家族性腫瘍、5:45-50		

第3号様式の(2)

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名（雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順）	刊 行 者 （書籍のみ）	刊 行 年
<u>菅野康吉</u>	遺伝性消化器疾患の取り扱い－ 遺伝子解析研究と診療に関する 倫理的問題 消化器病診療-良 きインフォームド・コンセント に向けて.	財団法人日本 消化器病学会	2004
<u>菅野康吉</u>	癌の遺伝相談、一般外来で遺伝 の相談を受けたとき.	医学書院	2004
<u>菅野康吉</u>	遺伝性非ポリポーシス大腸癌 （HNPCC）、大腸癌・炎症性腸疾 患 専門医から学ぶ最新治療	メジカルビュー ー社	2004

第3号様式の(2)

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名（雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順）	刊 行 者 （書籍のみ）	刊 行 年
藤田 伸, 森谷 宜皓	S 状結腸切除術. 手術. 58, 899-904		2004
藤田 伸, 森谷 宜皓, 赤須孝 之, 山本聖一郎	直腸癌側方郭清に意義はあるか - 意義ありとする立場から Frontiers in Gastroenterology. 9, 120-127		2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著 者	刊行書籍又は雑誌名（雑誌の場合、論題、雑誌名、巻・頁の順）	刊 行 者 （書籍のみ）	刊 行 年
<u>武田祐子</u>	家族性腫瘍の人々への支援を探る－看護の立場から－、家族性腫瘍5(1)、14－17		2005
村上好恵、 <u>武田祐子</u> 、菅野康吉	家族性腫瘍のクライアントとのコミュニケーションに対する自信、家族性腫瘍、4(2)、69－75		2004
<u>武田祐子</u> 、吉田輝彦、内野眞也、菅野康吉	網膜芽細胞腫の遺伝カウンセリングの展開－ロールプレイにSPIKESを取り入れたグループワークの発表内容から－、家族性腫瘍4(2)、64－68		2004
<u>武田祐子</u>	乳がん看護実践ガイド、射場典子監修、第2章 看護師編 乳がんの遺伝に関する相談, p163-168	PILAR PRESS (東京)	2005