

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究

研究代表者 櫻井晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

研究要旨： 単一遺伝子疾患としてはきわめて罹患者数の多い遺伝性乳癌卵巣癌（以下 HBOC）のわが国における実態調査と診療の標準化と均てん化，先制医療実装を実現するため，わが国において必要な診療連携体制の整備，エビデンス構築を行うとともに，社会に向けた情報発信を展開することを目的として以下の研究を実施した。

- ①症例登録事業の完成：今年度も前年度に引き続き症例登録を継続し，より信頼度の高いエビデンスを構築すべく解析を進めた。
- ②診療連携体制の構築：日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(JOHBCC)と連携して施設認定制度を運用し，参加施設がさらに増加した。
- ③リスク低減治療や未発症者のサーベイランスの効果の評価：MRI については2年間の観察期間を終え，腫瘍の早期検出の有用性を確認した。
- ④HBOC に対する先制医療の費用対効果の検証をおこなった。
- ⑤VUS と判断される日本人特有のバリエーションの病原性を確認するための in vitro 実験系の開発をおこなった。
- ⑥診療ガイドラインの改訂：先行研究班の成果として「遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療の手引き」を2017年に公開したが，すでに改訂が必要な点が多数生じていたため，一部の改訂を行うとともに，全面改訂作業に着手した。
- ⑦遺伝医療提供体制の評価：乳癌卵巣癌診療施設もしくは HBOC 診療関連施設の遺伝医療専門職もしくは遺伝医療従事者を対象としたアンケート調査を行った。
- ⑧市民啓発活動：前年度に引き続き，市民公開講座を開催した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

青木大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学・教授
新井正美	順天堂大学大学院医学研究科・先任准教授
高田史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学・教授
戸崎光宏	相良病院附属ブレストセンター・部長
中村清吾	昭和大学医学部乳腺外科・教授
平沢 晃	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
福嶋義光	信州大学医学部・特任教授
真野俊樹	中央大学大学院・戦略経営研究科・教授
三木義男	東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授
山内英子	聖路加国際病院ブレストセンター・部長

A. 研究目的

本研究の目的は，単一遺伝子疾患としてはきわめて罹患者数の多い遺伝性乳癌卵巣癌（以下HBOC）のわが国における認知度を高め，診療の標準化，先制医療を実現することにより，当事者により良い医療を提供し，当事者が健康で幸福な日常生活を営むことができる医療と社会環境を実現することである。本疾患のこうした取り組みは他のより頻度の低い遺伝性疾患の診療体制整備のモデルとなりうるものである。

B. 研究方法

本研究班では，それぞれ分担研究者が担当する研究課題について，以下のような方法で研究を進めた。

①症例登録事業の全国展開

先行研究（平成26-28年度厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「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」では、日本HBOCコンソーシアムが主体となり、2015年より全国登録事業を開始した。以後、年1回の集計作業を行っている。登録対象はBRCA遺伝学的検査を受けた人（対象者）及びその第2度血縁者あるいはいとこで癌を発症した人である。

本研究ではさらにこれを発展させ、2019年より日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）の事業として発展、普及させることとし、これまで昭和大学にあったデータセンターをNational Clinical Database (NCD)に移転した。これまで昭和大学データセンターに登録されている症例のうち、将来の登録事業に同意が得られている症例はNCDにデータを移行した。分担研究者である新井は日本HBOCコンソーシアム及びJOHBOC登録委員会の委員長として実際の登録事業を行った。登録対象者には、いわゆる典型的なHBOCの遺伝カウンセリングを受けているクライアントのみならず、2018年からはCDX（コンパニオン診断）CLS（クリニカルシーケンス）でBRCA遺伝学的検査を受けた人も含んでいる。

②診療連携体制の構築

全国どこに住居していても質の高いHBOC診療を受けることができるよう、全国を網羅するHBOC診療ネットワークを構築するため、一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (JOHBOC)）との連携のもと、全国のHBOC診療に従事可能な医療機関をその機能によって「基幹施設」「連携施設」「協力施設」という3カテゴリーに分け、それぞれが密に地域で連携するハブ&スポーク型の連携体制体系を構築し、全国の医療機関に参加を募った。その結果、基幹施設45、連携施設18、協力施設69となった（2020年4月～）。

③観察・治療効果および安全性の評価

BRCA1/2変異保持者で乳癌未発症者に対するMRI検診の有用性が海外で報告されているが、わが国においてはそのエビデンスが存在していないため、本研究班で変異保

持者を対象とした乳房MRI検診を実施し、経過中の乳癌検出についてのデータを集積した。

リスク低減治療・サーベイランスの効果を評価するため、新たな臨床試験としてJGOG(婦人科悪性腫瘍研究機構)において臨床試験JGOG3024「BRCA1/2遺伝子バリエントとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発症を対象としたバイオバンク・コホート研究」を構築した。BRCA1/2遺伝子（BRCA1及びBRCA2のいずれか一方又は両方）の病的バリエント例、及びvariant of uncertain significance (VUS)の女性を対象に、本邦のBRCA1/2病的バリエント保持女性における卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発症率と発症リスク因子を明らかにすることを主目的とした。その他にリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)のリスク低減効果や適切なサーベイランスの間隔や内容を明らかとすることも目的とし、目標症例数は600例と設定して登録を開始した。

④医療経済学的検討

先行研究において、BRCA変異保持者に対するリスク低減手術の費用対効果についてまとめ、報告を行ったが、本研究班ではサーベイランスの方法について検討を加えることとし、その方法を海外の研究を参考に検討した。

⑤遺伝子機能解析研究

日本人特有の意義不明のバリエントの病原性を明らかにするためのin vitroの検討系の構築を進めた。

⑥診療ガイドライン改訂

HBOCの診療の手引きは先行研究班によって2017年に刊行されたが、HBOC診療における急速な進歩にかんがみ、改訂版の作成を急ぐ必要があることから、重要性の高いクリニカルクエスチョンから順次改訂することとし、そのための資料収集と執筆を行い、一部を改訂するとともに、全文をオンライン上で参照できるようにした。

⑦HBOCに対する遺伝医療提供体制の評価

HBOC診療を提供している医療機関は今

後その数を急速に増すと考えられることから、現時点で診療現場における問題、特に遺伝医療に関連した課題を早急に抽出し、その解決策を提示する必要がある。このため、主たる医療機関を対象としたアンケート調査を行った。

がんゲノム施策本格始動前から、始動後の激動するHBOC診療の変遷を捉えるため、2017年4月から2019年9月を調査対象期間とした。第1回アンケート調査は2017年度（2017年4月～2018年3月）を対象とし、2018年7月にアンケートを対象施設に送付し、同年8月までの返信を研究対象とした。第2回アンケート調査は2018年度・2019年度（2018年4月～2019年9月）を対象とし、2019年11月にアンケートを対象施設に送付し、同年12月までの返信を研究対象とした。この第2回アンケート調査については、2018年6月より乳癌を対象としたBRCAAnalysis診断システムが保険適用となり、2019年6月より対象が卵巣癌にも拡大され、同年同月よりがん遺伝子パネル検査の保険適用も開始されるなど、大きな医療政策上の変更が組み入れられたため、2018年4月～2019年3月の1年間（2018年度）と、2019年4月～同年9月までの半年間（2019年度）の2期間に分けての調査・分析とした。

アンケート送付施設は、乳癌及び卵巣癌診療施設またはHBOCに対する診療を実施する施設として、以下の施設認定をもつ施設とした：がん診療連携拠点病院（国立がん研究センター、都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、特定領域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院）、全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員施設、日本HBOCコンソーシアム カウンセリング・検査施設、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）認定施設。第1回は502施設、第2回は533施設にアンケートを送付した。回答対象者は、臨床遺伝専門医、CGC、もしくは資格を有さないがHBOC診療に従事している者とした。

⑧ 市民啓発活動

HBOCおよび遺伝性腫瘍について、一般市

民の認識を高め、正しい知識を広める目的で、市民公開講座を開催した。

2018年度までは、より多数の市民を対象に市民公開講座を行ってきた。一方で2019年度より50名程度からなる「中規模で参加者と会話が出来る」公開講座を、同じ場所と同様のメンバーで繰り返し行うことで、双方向対話型による、課題提案と課題解決を目指した。

（倫理面への配慮）

本研究では多数の施設の患者情報を収集するため、個人情報保護には最大限の配慮をしている。登録事業については先行研究においても日本HBOCコンソーシアムおよび参加医療機関における倫理審査委員会での承認を受けており、本研究においても参加機関には倫理審査申請と承認を要件として求めている。

情報管理と倫理問題への配慮については、わが国における多くの倫理指針・ガイドラインの策定に参画した研究分担者（福岡）が、研究全体における倫理的問題の有無について監視、評価ならびに必要な対応を行うこととし、本年度の活動においては問題なく適切に研究が遂行されていることを確認している。

C. 研究結果

① 症例登録事業の全国展開（資料1-3）

2019年8月の登録では、62の医療機関が本登録事業に参加した。対象者3,929人、登録者15,612人、3,629家系の登録を行った。この中でBRCA1変異陽性者は398人、BRCA2変異陽性者は299人、BRCA1及びBRCA2の両方に変異を有する人は6人であった。

全体のBRCA遺伝学的検査変異陽性率は19.9%、VUSは6.9%であったが、過去3年間のVUSの経時的な陽性率は漸減傾向にあり、2019年の検査実施例に限ると5.3%であった。また、PARP阻害薬の適用を判断するためにコンパニオン診断としてBRCA遺伝学的検査を受けた人は298例、またパネル検査でHBOCの診断がついていた症例は3例であった。

2019年に「HBOC診療の手引き」のBRCA遺伝学的検査の項目を改訂したのに伴い、こ

の検査基準の各項目を検討した。その結果、卵巣癌の既往歴、および乳癌あるいは卵巣癌の家族歴の2項目は単独でも変異陽性率は10%を超えていたが、その他は単項目では変異陽性率は10%以下であった。一方、これらの2項目以上を満たしている場合には変異陽性率は20%を超えていた。登録された症例のうち、RRSOは184例、RRMは90例で実施されていた。術後の腹膜癌あるいは遺残乳腺からの乳癌は、それぞれ1例、2例で認められている。

②診療連携体制の構築（資料4, 5）

2017年10月からJOHBOCと協同で基幹施設申請の受付を行っている。2018年3月時点では基幹23施設、連携13施設、協力24施設であったが、2019年3月にはそれぞれ31施設、16施設、70施設に増加した。2020年4月より、基幹施設45、連携施設18、協力施設69を認定し、ホームページ上に公表した。

傾向としては、基幹施設と協力施設は順調に増加したが連携施設が少ないことがあげられる。理由としては遺伝診療体制の整備が進まないために基幹施設の要件を満たさない施設が多いためと考えられた。

③観察・治療効果および安全性の評価（資料6）

これまでに2年間の経過観察期間を終えたBRCA1/2変異保持者22症例（BRCA1:18名、BRCA2:4名）において、2例（9%）がMRIを契機に乳癌と診断されて手術を施行した。現在Breast Cancer誌に投稿中である。この研究からも、海外と同様に乳房MRI検診ならびにMRIガイド下生検は必須であると考えられた。2018年の4月にMRIガイド下生検が保険収載されたが、手技が浸透していない為に施行出来る施設が少なく、啓発を目的としたCG動画を作成した。

検診学会で3回目となるアンケート調査を行い、今回はいくつか項目を追加した。ハイリスクグループ対象の乳房MRI検診ガイドラインについての認知度は例年と横ばいで、普及度には明らかな進展はなかった。そこで、今年度から新たなガイドラインの作成を行っており、このガイドラインに本研究の結果およびMRIガイド下生検の必要性を記述する予定である。

JGOG(婦人科悪性腫瘍研究機構)において臨床試験JGOG3024「BRCA1/2遺伝子バリエーションとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発症を対象としたバイオバンク・コホート研究」への登録受付を開始した。2019年8月末で91例の症例が登録済みとなっており、予定登録ペースよりやや遅れているものの堅実に登録を得ている。本研究の主要評価項目である卵巣癌、卵管癌および腹膜癌の発生について、副次評価項目であるRRSO施行者における病理組織学的評価によるオカルト癌の発生や、RRSO施行後の期間も含めた卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発生ならびにあらゆる原因における死亡などについてデータを集積中であり、今後はRRSO施行例が75例に達した時点又は登録開始後5年のいずれか早いほうの時点で中間解析を行う。

④医療経済学的検討

先行研究では、HBOC患者に対するリスク低減手術の医療経済的効果を、マルコフモデルを用いて分析し、その有効性を明らかにして論文として報告したが、本研究ではサーベイランス手法の有用性を検討することとし、今年度は海外の研究についての調査を行い、それをもとに本研究班で実施する検討内容を確定した。今回はBRCA陽性の40歳代女性に対し、MRI費用がかかるということで下記①と②の費用対効果分析を行った。

1)マンモグラフィとMRIの検査を1年に1回ずつと行っていく

2)マンモグラフィと超音波を1年に1回と、その6か月後に超音波をやる(比較対象)

BRCA陽性というだけで、乳がん未発症であってもQOLが0.87と、1から下がる(Perfect wellから下がる)。乳がんを診断されると0.84、また再発をすると0.47となり、最終的に0はdeathということになる、それぞれの状態におけるマルコフモデルを組んだ。LimitationとしてBRCA1/2陽性の方のMRIのサーベイランスデータは日本人のデータはないため、海外のデータを用いた。また、超音波でのサーベイランスのデータは国内外でもないため東北

大学の犬内先生が40歳代の健常女性に対する乳がんのスクリーニングとしての超音波の効果を見たデータを仮に用いた。マンモグラフィとMRIをBRCA陽性者にサーベイランスを行ったときに、どのくらいのステージの方がどれくらい見つかるかはPhiとWarnerのデータを用いた。Phiはメタアナリシスを用いており、Warnerは1studyでのデータ(それでもBRCA陽性者は1000名以上)。結果については、BRCA1と2で分けて計算した。またPhiとWarnerでは、MRIのサーベイランスで見つかるステージの%が微妙に違ってくるため両方で計算を行った。BRCA1についてはPhiのデータを使用して、超音波とMRIを行った場合、超音波を用いたものの方がコストも低く、効果も高い結果となった。Warnerを使用した場合は、MRIがWarnerの方が早いステージで見つかるというデータになっているため、MRIの方が効果はあるが、コストはかかるということになり、(ICERの計算で)費用効果的とは言えないという結果となった。BRCA2の場合も同様にMRIの方が効果はあるが、コストはかかるということになり、Phiを使ってもWarnerを使っても費用効果的とは言えない結果となった。MRIを既存として超音波を使用するとcost-effectiveというカテゴリーとなる。反対に超音波を既存としてMRIを使用するとnot cost-effectiveとなった。

⑤ 遺伝子機能解析研究 (資料7)

BRCA1/2遺伝子のVUSの機能解析について説明。日本人登録症例の中でVUSの症例は6.5%ほどで、アメリカなどでは3%ほどであるのに比べて高いレベルにとどまっており、これらのVUSの機能を解析するとともに、その病的意義を解明するためのシステムを構築している。

解析対象VUSは、BRCA1/2のコーディング領域に存在するVUSで日本HBOCコンソーシアムに登録され、ClinVarやBICに登録されていない日本人特有と考えられるバリエーションを優先度の高いものとした。最初BRCA1の相同組換え修復能(HR)解析のため構築したCRISPR-Cas9による方法では、BRCA2のHR測定は、非常に不安定で精度

が低いため、DR-GFP、フローサイトメトリーを用いたHR活性の測定法に変更した。VUSのHR機能測定により、機能が正常に維持されているか、または、低下しているか判断できれば、PARP阻害剤やDNA障害型抗がん剤に対する感受性診断が可能である。VUSが病的バリエーションであるかは、機能解析の結果を中心に、in silico機能予測プログラム、population databaseなど、種々の情報から総合的に評価し、その意義を判定する必要がある。そこで、本研究では、第1段階として、BRCA2のDNA二本鎖切断相同組換え修復(HR)活性の、フローサイトメトリー法によるハイスループットなアッセイ法を構築し、評価した。本法では、バリエーションを導入したBRCA2発現ベクターを作製、BRCA2欠損細胞にトランスフェクションする機能レスキュー法を使用した。

これまでに、JOHBOCに登録されているBRCA2のVUSは約80種、その大部分のVUS導入BRCA2発現ベクター構築は終了し、現在、38種のVUSのHR活性測定スクリーニングが終了している。病的バリエーションと報告済のW31RのHR活性0.24を閾値とし、それ以下で病的の可能性が高い3種バリエーション、0.5以下でHR機能低下と考えられる6種バリエーション、合計9種バリエーションを同定した。本法により、JOHBOCに登録されているBRCA1、BRCA2の約150種のVUSのHR活性を評価する予定である。

⑥ 診療ガイドライン改訂 (資料2, 8)

2017年10月にHBOC診療の手引きを刊行したところであるが、乳癌学会の診療ガイドラインが刊行されたり、コンパニオン診断が始まったりしたのを受けて改訂版を作っていくこととした。また先行研究班で刊行したガイドラインを電子化し、iPad、iPhone、アンドロイド、PCということで金原出版の臓器別のガイドラインと同様に、電子的に見ることが可能になった。

改訂する項目には1番に必要なのは、今BRCAについて保険診療などを踏まえた上で一体どのような人に遺伝カウンセリングと検査の適応があるか(手引きCQ-1)を練り直した。桃沢らの論文に基づいて、資料に示す条件を満たすクライアントに対して、BRCAの遺伝学的検査を提供するこ

とが推奨されるとした。

オラパリブの治療の適応基準のガイドラインについて関連学会と情報共有していく。また、RRM, RRSOの切り出しについて、MRIガイド下生検のガイドラインについても改訂の方針とし、MIND2017ガイドラインの作成マニュアルにのっとった体制を構築し、56名の改訂ガイドライン制作委員を人選したのちに、2020年3月28日にWebによる会議を開催した。

⑦HBOCに対する遺伝医療提供体制の評価(資料9)

(1) 回答施設の基本属性について
第1回アンケート調査では155施設、第2回アンケート調査では130施設より回答を得た(回収率はそれぞれ30.1%, 24.4%)。回答施設の基本属性を表1に示す。回答施設のうち、がん診療連携拠点病院は、第1回141施設(91.0%)、第2回102施設(78.5%)であった。また2018年以降に指定された、がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院・がんゲノム医療連携病院は、第1回49施設(31.6%)、第2回2018年度:48施設(36.9%)、2019年度:54施設(41.5%)であった。JOHBOC認定施設は、第1回38施設(24.5%)、第2回2018年度:25施設(19.2%)、2019年度:35施設(26.9%)であった。

(2) 新規癌患者数と遺伝医療専門職の在籍状況

回答施設にて診断された新規乳癌患者合計数は2017年度13,563名、2018年度16,707名、新規卵巣癌患者合計数は2017年度2,678名、2018年度3,053名であった(表2)。遺伝診療部門のある施設が2017年度67施設(43.2%)、2018年度49施設(37.7%)、2019年度58施設(44.6%)、遺伝診療部門のない施設が86施設(55.5%)、2018年度81施設(62.3%)、2019年度72施設(55.4%)であった。

HBOC関連診療科の設置状況を表3に示す。乳腺科・婦人科共に開設している施設が2017年度101施設(65.2%)、2018年度101施設(77.7%)、2019年度103施設(79.2%)であった。

遺伝医療専門職の在籍状況を表4に示す。臨床遺伝専門医が在籍する施設は2017年

度96施設(63.2%)、2018年度74施設(60.2%)、2019年度76施設(61.8%)であった。CGCが在籍する施設は2017年度59施設(38.8%)、2018年度45施設(36.3%)、2019年度52施設(41.9%)であった。CGCについては、遺伝科所属が約7割で、その半数は非常勤勤務であった。乳腺科・婦人科に所属するCGCは1割未満であり、大半が非常勤勤務であった。

(3) HBOCに関する拾い上げと遺伝学的検査の実施状況

HBOCに関する拾い上げと遺伝学的検査の状況を表5に示す。HBOC拾い上げ件数の合計数は2017年度1,232件、2018年度977件であった。また年間のBRCA1/2遺伝学的検査の初回遺伝カウンセリング(GC)の実施件数は2017年度1,014件、2018年度677件であり、HBOC拾い上げ合計件数に対する初回GCの割合はそれぞれ82.3%、69.3%であった。一次拾い上げにより、遺伝診療部門に紹介されても受診されない理由には、受診にかかる費用が高額、原疾患憎悪のため、本人がHBOCに関心がないなどの回答があった。年間のBRCA1/2遺伝学的検査の実施件数の合計数は2017年度708件、2018年度478件であった。結果の内訳は、2017年度陽性143件(20.2%)、陰性530件(74.9%)、VUS35件(4.9%)、2018年度陽性119件(24.9%)、陰性344件(72.0%)、VUS15件(3.1%)であった。HBOC拾い上げ合計件数に対する遺伝学的検査実施合計数の割合はそれぞれ57.5%、48.9%であった。GC後に検査を受けないことを選択した理由には、「高額な検査費用」、「遺伝リスクを知ることの抵抗感」、「HBOCのリスクが低いと感じた」、「コンパニオン診断システム開始を待つ」等の回答があった。

(4) HBOCに関するサーベイランス状況

HBOCのサーベイランス状況を表6に示す。BRCA1/2遺伝学的検査で陽性であったHBOC者のうち、サーベイランスへ移行または実施が行われていたのは、2018年度88件、2019年度55件であり、サーベイランス実施率はそれぞれ73.9%、70.0%であった。また、VUSのうち、サーベイランスへ移行または実施が行われていたのは、2018年度10件、2019年度4件であり、サーベイランス実施率はそれぞれ66.7%、66.7%であった。

(5) コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査の実施体制の状況

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査が2018年6月から保険診療となったことを受け、第2回アンケート調査にて2018年度(2018年4月-2019年3月)と2019年度(2019年4月-9月)のコンパニオン診断の実施状況を130施設から回答を得た。

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査を実施している施設は、2018年度88施設、2019年度は107施設、実施していない施設は2018年度37施設、2019年度19施設であった。未実施施設において、実施していない理由は、サーベイランス・予防切除等の実施施設との連携ができていないという回答が最も多く、続いて乳腺や婦人科腫瘍の専門医がいない、臨床遺伝専門医がいない、CGCがいないなどが続いた。また、実施に向けて準備中であるという回答もあった。未実施施設において、コンパニオン診断システム適応患者がいた場合、実施施設へ紹介していると回答した施設は2018年度19施設(51.4%)、2019年度16施設(84.2%)であった。

(6) コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査の実施状況

コンパニオン診断の検査前説明を、乳腺科・婦人科の各診療科で実施していると回答した施設が2018年度92.0%、2019年度91.5%、遺伝診療部門で実施していると回答した施設が2018年度19.3%、2019年度17.9%であった。その他に、遺伝相談外来で実施しているなどの回答があった。

検査前説明を行っている職種は、乳腺科主治医(87.7%)、婦人科主治医(59.4%)、臨床遺伝専門医(20.8%)、CGC(22.6%)、乳がん看護認定看護師(5.7%)、がん看護専門看護師(3.8%)、遺伝看護専門看護師(0.9%)、その他に遺伝性腫瘍専門医、がん薬物療法専門医、看護師であった。コンパニオン診断のBRCA遺伝学的検査状況を表7に示す。BRCA遺伝学的検査の実施件数の合計数は2018年度667件、2019年度998件であった。2018年度の結果の内訳は、陽性97件(14.5%)、陰性538件(80.7%)、VUS 32件(4.8%)、2019年度の結果の内訳は、陽性144件(14.4%)、陰性826件(82.8%)、VUS 28件(2.8%)であった。

陽性の結果開示について表8に示す。遺伝診療部門で結果開示をした施設が2018年度7施設11件(11.3%)、2019年度10施設17件(11.8%)、自科でHBOCの告知をし、遺伝診療部門へ紹介した施設が2018年度22施設43件(44.3%)、2019年度35施設84件(58.3%)であった。また自科でHBOC告知をしたが、遺伝診療部門へ未紹介となっている件数が2018年度15施設29件(29.9%)、2019年度19施設39件(27.1%)であった。

遺伝診療部門へ未紹介となっている件数のうち、検査実施施設内に遺伝診療部門を持つ施設での未紹介件数は2018年度46件中12件(26.1%)、2019年度96件中20件(20.8%)であり、検査実施施設内に遺伝診療部門を持たない施設での未紹介件数は2018年度51件中17件(33.3%)、2019年度48件中19件(39.6%)であった。

陽性であった患者の血縁者に対し、遺伝診療部門への紹介などの対応が行われた件数は、2018年度26件(26.8%)、2019年度39件(27.7%)であり、血縁者はいるが未対応の件数は、2018年度26件(26.8%)、2019年度39件(27.7%)であった。

⑧ 市民啓発活動(資料10, 11)

2020年2月(高松市)に市民啓発を目的とした公開講座を開催した。2018年度までは多人数の市民に参加してもらうことを目指したが、2019年度より50名程度からなる「中規模で参加者と会話が出来る」公開講座を同じ場所(香川県立中央病院)・同様のメンバーで繰り返し行うことで、双方向対話型による課題提案と課題解決を目指した。

岡山大学病院では2019年度よりHBOC当事者会特定非営利活動法人クラヴィスアルクスに依頼してPPI活動を実践して、その成果をHBOC診療に反映した。ほぼ毎月のPPI活動を通して、臨床研究のデザインのみならず、「伝える」のではなく「伝わる」HBOC関連の説明・同意文書を作成した。このようなPPI活動を通してHBOC診療に携わる医療者と市民の双方向型の人材育成を行った。

香川県立中央病院(高松市)は2018年度より同病院スタッフが一丸となって県民

のゲノムリテラシーの向上に尽力しており、遺伝性腫瘍に関する市民公開講座を定期的実施している。医師、認定遺伝カウンセラー、遺伝性腫瘍当事者会代表らが繰り返し講演を行ってきた。令和元年度は本科研費主催となり、事前に現地患者会との十分な意見交換会を行うことで、県内におけるHBOC診療に関する問題点、患者会の活動について情報交換を実施した。令和2年2月11日の市民公開講座実施前に前回参加者のアンケート、患者会に公開質問をもとに香川県立中央病院のスタッフ、医療者、患者会、演者合同での会議を行い、公開講座で丁寧に県民に伝えた（予定）。

さらに近年患者・市民参画（Patient and Public Involvement：PPI）はプロトコル型の治験・臨床試験から導入されてきているが、当事者の意志決定が大切となるゲノム医療でも重要となる。本研究ではPPI活動を通してHBOC診療に携わる医療者と市民の、双方向型の人材育成を目指した。

D. 考察

HBOCは単一遺伝子疾患としては極めて罹患者数が多く、また海外では罹患者や未発症変異保有者に対する有用性の証明された治療法やリスク低減法が広く実施されるようになってきていることから、わが国においても日本人患者のエビデンスを集積するとともに、治療法やリスク低減治療の有用性を確認することが急がれる。特に未発症者に対する先制医療については、本疾患がわが国の医療におけるモデルケースとなりうるものと考えられる。遺伝医療においても、これまでの遺伝医療は比較的患者数の少ない希少疾患を中心とした医療が提供されてきたが、HBOCは従前の対応では質的にも量的にも十分な医療の提供は不可能であり、一般診療における遺伝医療の位置づけそのものをも変える影響力を持つものである。さらには、2018年に抗腫瘍薬オラパリブの適用判断としてBRCA遺伝学的検査がコンパニオン診断として保険収載されたことや、がんのマルチゲノムパネル検査実施施設が急速に増え、これも2019年度には保険収載されたことなど、今後はこれまでのように家族歴や本人の発症年齢、臨床像によって診断されるのではなく、

薬剤選択を目的とした検査によってHBOCと診断される患者が増えてくることが予想される。本研究班ではこうした状況の中で、HBOC診療の標準化のみならず、広く遺伝性腫瘍診療の標準化も視野にいれながら研究を遂行している。

実際米国の最近の報告によれば、癌のクリニカルシーケンスによって癌関連遺伝子の生殖細胞系列変異が同定され、遺伝性腫瘍と診断された患者のうち約半数は、従来の拾い上げ基準や診断基準のみでは診断に至ることができなかったという。こうした「拾い上がり」症例では遺伝医療もこれまでの患者とはおのずから異なる対応が必要となる。また診断の場も、たとえば肺癌患者のクリニカルシーケンスにおいてBRCA変異が同定されるなど、これまでの乳腺外科、婦人科、遺伝医療部門以外である状況も生じてくる。本疾患の診療に従事する診療科の医療関係者は言うに及ばず、癌診療に従事する医療関係者に広くHBOCの基本認識を共有できるよう、情報公開や啓発活動に努めるのも、本研究班の重要な課題のひとつであると認識している。

エビデンス構築にあたっては患者情報の集積が不可欠であり、これは一研究班の取り組みでは限界があるが、HBOCにおいては日本HBOCコンソーシアムやJOHBOCとの連携により、比較的短期間に解析に耐える十分な症例数の登録を得ることができた。今後はさらに一般社団法人National Clinical Databaseの乳癌登録、NPO法人婦人科悪性腫瘍研究機構の症例登録などとの連携・データ共有を進めることでより汎用性が高くデータが有効活用されるような体制強化をはかっていく必要がある。

本研究において、実臨床におけるHBOCの一次拾い上げの7～8割が、遺伝診療部門等による二次評価へと至っており、BRCA遺伝子変異陽性率はおよそ20～25%であった。本研究に含まれると推定されるHBOC患者数のおよそ1割が一次拾い上げからHBOC診断に至っていた。乳腺科・婦人科に在籍する臨床遺伝専門医は増加傾向であり、HBOC診療の拡大に伴う一次拾い上げの底上げが期待される。

2019年12月13日、HBOCを疑う乳癌や卵巣・

卵管癌患者について、BRCA検査及び診断の過程を通じた遺伝カウンセリングを含めて、対側乳房切除や卵巣・卵管切除等を保険適用とする旨が、中央社会保険医療協議会にて了承された。このことから、今後HBOCの遺伝カウンセリング及び遺伝学的検査は益々増加すると予想され、拾い上げから診断、更にはサーベイランス・リスク低減手術等までの一連のHBOCネットワーク型診療について、乳腺科・婦人科・遺伝診療部門間での早急な体制構築が課題と考える。これにより、わが国全体のHBOC診療体制の均てん化につながる事が期待できる。

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査は、2018年度の開始から検査実施施設数、実施件数共に急速に増加していた。検査前説明はほとんどの施設が各診療科で主治医によって行われており、検査陽性患者に対しては、HBOCとしての対応整備に施設間のばらつきが見られた。今後益々増加すると予測されるコンパニオン診断について、適切な検査前説明が実施されるよう、主治医をサポートできる遺伝医療専門職の人員確保及び陽性時のHBOCとしての支援に向けた施設内外の体制構築が急務の課題と考える。

E. 結論

HBOCに関するエビデンスを構築するための症例の集積は順調に進んでおり、全国の診療連携体制も稼働を始めたことから、今後さらに症例集積は進むものと予測している。今後はさらに質の高いエビデンス創出、先制医療実装に向けての医療体制の課題抽出や医療経済学的検討を進めていく。またこれまでとは異なる形でのHBOC診断例が増えていくことをふまえて、医療現場や一般市民に向けた啓発活動を展開していく必要を認識している。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Deng Y, Miki Y, Nakanishi A.

Estradiol/GPER affects the integrity of mammary duct-like structures in vitro. *Sci Rep.* 10:1386, 2020.

2. Suzuki H, Seki A, Hosaka T, Matsumoto N, Tomita M, Takahashi M, Yamauchi H. Effects of a structured group intervention on obesity among breast cancer survivors. *Breast Cancer.* 27: 236-242, 2020.
3. Kawase K, Yamashita H, Iwase H, Akashi-Tanaka S, Iijima K, Ishida T, Takeishi Y, Tanaka F, Doihara H, Nakano S, Yamauchi H, Masuda S. Current conditions and issues of physicians and working conditions at institutions accredited by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer.* 27: 159-165, 2020.
4. Iioka Y, Iwata T, Yamauchi H. Developing a checklist for breast cancer patients receiving endocrine therapy-examining reliability and validity. *Breast Cancer.* 27: 100-110, 2020.
5. Nagura N, Hayashi N, Takei J, Yoshida A, Ochi T, Iwahira Y, Yamauchi H. Breast reconstruction after risk-reducing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer.* 27: 70-76, 2020.
6. Iioka Y, Iwata T, Yamauchi H. Symptoms and QOL in breast cancer patients receiving hormone therapy in Japan. *Breast Cancer.* 27: 62-69, 2020.
7. 大川恵, 横山士郎, 渡邊知映, 金井久子, 青木美紀子, 竹井淳子, 吉田敦, 山内英子, 日本HBOCコンソーシアム登録委員会. 遺伝性乳がん卵巣がんにおける家系員の遺伝学的検査受検率および背景因子に関する分析 日本HBOCコンソーシアム登録事業における試験登録データより. *家族性腫瘍* 19: 61-65, 2020.
8. Komatsu H, Yagasaki K, Komatsu Y, Yamauchi H, Yamauchi T, Shimokawa T, Doorenbos AZ. Falls and

- Functional Impairments in Breast Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 6: 253-260, 2019.
9. Kitano A, Shimizu C, Yamauchi H, Akitani F, Shiota K, Miyoshi Y, Ohde S. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialists *ESMO open* 4: e000459, 2019.
 10. Namura M, Tsunoda H, Kobayashi D, Enokido K, Yoshida A, Watanabe T, Suzuki K, Nakamura S, Yamauchi H, Hayashi N, The Loss of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytology-proven axillary node-positive primary breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 19: 278-285, 2019.
 11. Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, Tsunoda H, Nakamura S, Yamauchi H. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today.* 49: 224-230, 2019.
 12. Hayashi N, Tsunoda H, Namura M, Ochi T, Suzuki K, Yamauchi H, Nakamura S. Magnetic Resonance Imaging Combined With Second-look Ultrasonography in Predicting Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 19: 71-77, 2019.
 13. Ochi T, Bianchini G, Ando M, Nozaki F, Kobayashi D, Criscitiello C, Curigliano G, Iwamoto T, Niikura N, Takei H, Yoshida A, Takei J, Suzuki K, Yamauchi H, Hayashi N. Predictive and prognostic value of stromal tumour-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy in triple negative and HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 118: 41-48, 2019.
 14. Low SK, Chin YM, Ito H, Matsuo K, Tanikawa C, Matsuda K, Saito H, Sakurai-Yageta M, Nakaya N, Shimizu A, Nishizuka SS, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Takezaki T, Suzuki S, Naito M, Wakai K, Kamatani Y, Momozawa Y, Murakami Y, Inazawa J, Nakamura Y, Kubo M, Katagiri T, Miki Y. Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population. *Sci Rep.* 9:17332, 2019.
 15. Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, Arai M, Enomoto T, Takeshima N, Nakamura S. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *International J Clin Oncol* 24: 1105-1110, 2019.
 16. Yoshida Y, Watanabe C, Yokoyama S, Inuzuka M, Yotsumoto J, Arai M, Nakamura S, Registration Committee of the Japanese HBOC Consortium. Analysis of clinical characteristics of breast cancer patients with the Japanese founder mutation BRCA1 L63X. *Oncotarget* 10: 3276-3284, 2019.
 17. Shimada S, Yoshida R, Nakashima E, Kitagawa D, Gomi N, Horii R, Takeuchi S, Ashihara Y, Kita M, Akiyama F, Ohno S, Saito M, Arai M. Five screening-detected breast cancer cases in initially disease-free BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer.* 26: 846-851, 2019.
 18. Liu Y, Ide Y, Inuzuka M, Tazawa S, Kanada Y, Matsunaga Y, Kuwayama T, Sawada T, Akashi-Tanaka S, Nakamura S. BRCA1/BRCA2 mutations in Japanese women with ductal

- carcinoma in situ. *Mol Genet Genomic Med* 7: e493, 2019.
19. Murakami W, Tozaki M, Nakamura S, Ide Y, Inuzuka M, Hirota Y, Murakami K, Takahama N, Ohgiya Y, Gokan T. The clinical impact of MRI screening for BRCA mutation carriers: the first report in Japan. *Breast Cancer* 26: 552-561, 2019.
 20. Kamitani T, Yabuuchi H, Kanemaki Y, Tozaki M, Sonomura T, Mizukoshi W, Nakata W, Shimono T, Urano M, Yamano T, Kato F, Kuchiki M, Shiraga N, Yanagita H, Katsuda E, Kataoka M, Yamaguchi K, Horikoshi T, Gomi T, Nozaki M, Shiotani M, Amano M, Saigusa H, Sadaoka S, Kamiya H, Kubo M, Yamashita N, Yamamoto H, Honda H. Effects of menstrual cycle on background parenchymal enhancement and detectability of breast cancer on dynamic contrast-enhanced breast MRI: A multicenter study of an Asian population. *Eur J Radiol* 110: 130-135, 2019.
 21. 小峯真理子, 川口莉佳, 高田史男. わが国における遺伝性乳癌卵巣癌総合診療の標準化へ向けた実態調査研究. *日本遺伝カウンセリング学会雑誌*. 40: 173-181, 2019.
 22. 犬塚真由子, 渡邊知映, 桑山隆志, 沢田晃暢, 明石定子, 中村清吾. BRCA1/2 遺伝子に病的変異を有する乳癌患者における対側リスク低減乳房切除術に対する意向調査. *乳癌の臨床* 34: 241-257, 2019.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし