

ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究

研究分担者 青木大輔 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室 教授

研究要旨：婦人科がん治療医の HBOC 診療に関する実態調査解析結果の関連学会などへの還元

A. 研究目的

HBOC関連腫瘍を診療する婦人科医を始めとする臨床医を取り巻く環境は、2020年4月にHBOC診療のうち乳癌、卵巣癌既発症者に対する診療が保険収載され、また、PARP阻害薬の臨床応用が進んできていることを背景に大きく変化してきている。一方で、急速に拡大するHBOC診療に臨床現場が適切に対応できているかを把握し、診療体制整備に必要な施策を行っていくことも重要な課題である。そこで昨年度は、今後のHBOC診療の普及と均てん化を図るべく、婦人科がん治療医のHBOC診療に関する診療実態調査を行った。本年度はその調査結果を解析した結果を、関連学会に発表を通して還元するとともに、その内容を論文文化することで本邦のHBOC診療の課題点と解決策を国内外に発信、共有することを目的とした。

B. 研究方法

日本婦人科腫瘍学会がゲノム医療、HBOC診療の適正化に関するWGと連携し、日本婦人科腫瘍学会会員に対してHBOC診療に関する診療実態についてGoogle Formによるアンケート（質問計25問 回答所要時間15分程度）によりデータ収集を行った。その結果を解析し、関連学会で報告した。さらに解析結果を英文論文文化し婦人科腫瘍学の英文誌に投稿した。また、婦人科遺伝診療の臨床現場から得られた症例を収集しその臨床的意義を学会発表、論文発表した。

（倫理面への配慮）

HBOC診療実態調査は学会会員に対する診療実態調査であり、個人情報や遺伝情報などの要配慮個人情報は収集データに含まれていない。また臨床症例については倫理委員会承認のもとで倫理面に十分に配

慮し取り扱った。

C. 研究結果

HBOC診療実態調査では666名から有効回答を得た。回答者の80.1%が本邦でのHBOC診療は十分に普及していないと答え、普及させるためには遺伝診療を専門とする医療者などの人的資源(71.3%)、HBOC診療に関する情報共有・教育機会(67.3%)が必要としていた。これまでのHBOC診療に関する教育機会が十分だったとの回答は32.1%に留まり、今後の教育機会として学会主催のe-learning/WEBセミナーが82.6%と最も多く望まれていた。心理的負担を感じる診療行為として癌未発症者へのBRCA遺伝学的検査(76.6%)やBRCA遺伝学的検査の結果説明(56.0%)などが挙げられており、心理的負担を取り除くためにHBOC診療に関わる十分な時間の確保(69.0%)、患者に分かりやすく説明できる資料(68.4%)が求められていた。

上記解析結果を、第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会ならびに日本人類遺伝学会学術講演会で発表し、学会会員に報告、周知し課題点を共有した。さらに、Journal of Gynecologic Oncology誌(IF 4.401)に投稿し、minor revisionとして現在は修正対応中である。

さらに、日本乳癌学会を中心とした乳癌領域でも同様の診療実態調査を実施する計画があり我々が実施したGoogle Formによるアンケート内容についての情報供与の依頼があったため共有した。

D. 考察

本邦のHBOC診療は臨床現場に普及しているとは言えず、人的資源、教育コンテンツ、診療支援ツールなどの診療インフラの拡充と現場配置が急務であることを関連学会で報告した。その際の質疑応答では、人的資源の地域偏在について議論が重ね

られ、臨床遺伝専門医だけでなく認定遺伝カウンセラーの拡充やオンライン遺伝診療の是非についても今後早急に検討すべきだとの意見も多く寄せられた。また、教育コンテンツについては学会主導の最近の取り組みは評価されるもののさらなる拡充を求める声が上がっていた。英文科学誌Journal of Gynecologic Oncologyに投稿した際の査読においては、今回のHBOC診療実態調査が日本のHBOC診療の現状と課題点を明らかにしたとの評価が高く、今後の日本にHBOC診療の普及と均てん化が期待された。

E. 結論

婦人科がん治療医のHBOC診療に関する診療実態調査は、関連学会においてその解析結果による本邦HBOC診療の課題点を明らかにしたことが評価された。今後は人的資源、教育コンテンツ、診療支援ツールなどの診療インフラの拡充と現場配置について関連学会と協議し、具体策の実施が求められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe K, Ueki A, Urakawa Y, Kitago M, Yoshihama T, Nanki Y, Kitagawa Y, Aoki D, Kosaki K, Hirasawa A: Familial pancreatic cancer with PALB2 and NBN pathogenic variants: a case report. Hered Cancer Clin, Pract 19(1): 5, 2021.
2. Kobayashi Y, Hirasawa A, Chiyoda T, Ueki A, Masuda K, Misu K, Kawaida M, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, Kosaki K, Aoki D: Retrospective evaluation of risk-reducing salpingo-oophorectomy for BRCA1/2 pathogenic variant carriers among a cohort study in a single institution. Jpn J Clin Oncol, 51(2): 213 - 217, 2021.

3. Kobayashi Y, Aoki D: Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy (RRSO). Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Molecular Mechanism and Clinical Practice: 183-191, 2021.
4. Masuda K, Satake M, Aoki D: Hereditary Ovarian Cancer. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Molecular Mechanism and Clinical Practice: 93-106, 2021.

2. 学会発表

1. リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) の現状と今後の課題. 【シンポジウム】小林佑介, 青木大輔: 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 (Web), 2021/06, 国内, 口頭
2. がん遺伝子パネル検査でBRCA1遺伝子病的バリエントが検出された子宮頸癌の1例. 安康真由香, 植木有紗, 小林佑介, 西尾 浩, 三須久美子, 高橋孝幸, 増田健太, 四十物絵理子, 中村康平, 今井光穂, 林 秀幸, 阪埜浩司, 西原広史, 小崎健次郎, 青木大輔: 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 (Web), 2021/06, 国内, 口頭
3. 婦人科がん治療医の遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療に関する実態調査から見えてきたこと. 小林佑介, 高橋孝幸, 増田健太, 平沢 晃, 竹原和宏, 津田 均, 渡部 洋, 織田克利, 永瀬 智, 万代昌紀, 岡本愛光, 八重樫伸生, 三上幹男, 榎本隆之, 青木大輔: 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (大阪府大阪市・Hybrid), 2021/07, 国内, 口頭
4. 本邦の遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の課題点 ~婦人科がん治療医の実態調査から見えてきたこと~. 小林佑介, 増田健太, 平沢 晃, 竹原和宏, 津田 均, 渡部 洋, 織田克利, 永瀬 智, 万代昌紀, 岡本愛光, 八重樫伸生, 三上幹男, 榎本

- 隆之, 青木大輔 : 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催 (神奈川県横浜市・Hybrid), 2021/10, 国内, 口頭.
5. がん遺伝子パネル検査を通じた子宮体癌における *BRCA* バリエーション頻度の検討. 今枝慶蓉, 小林佑介, 増田健太, 中村康平, 四十物絵理子, 植木有紗, 千代田達幸, 山上 亘, 阪埜浩司, 西原広史, 田中 守, 青木大輔 : 第142回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 (神奈川県横浜市・Hybrid), 2021/11, 国内, 口頭.
 6. TP53 sequence analysis revealed distinct characteristics of p53 signatures in RRSO samples. Masuda K, Akahane T, Kobayashi Y, Chiyoda T, Kouji B, Aoki D : The 7th Biennial Meeting of the Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2021) (Bangkok, Thailand・Virtual Conference), 2021/11, 国内, ポスター
 7. Towards precision medicine in ovarian cancer: current status and future perspectives. Aoki D: The 7th Biennial Meeting of the Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2021) (Bangkok, Thailand Virtual Conference), 2021/11, 国内, 口頭.
 8. 遺伝性卵巣がん. 青木大輔 【公開講演】: 第28回日本産婦人科乳腺医学会 (WEB), 2020/03, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究要旨： BRCA 遺伝学的検査の受検者を全国登録してわが国の HBOC の遺伝学的および臨床病理学的特徴を明らかにする。2015 年より登録事業を開始して、2021 年は第 6 回目の集計作業を行った。BRCA 遺伝学的検査及びリスク低減手術が保険収載されたことにより、HBOC 診療の動向も注目される。

A. 研究目的

わが国のBRCA病的バリエント保持者の遺伝学的および臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的として、BRCA遺伝学的検査の受検者の全国登録システムを構築した。毎年1回、集計作業を行っている。

B. 研究方法

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、JOHBOCに事務局を、National Clinical Database（NCD）にデータセンターを設置した。入力用のテンプレートを作成してオンライン登録を行う。8月末日を期限として当該年度の集計を行った。

（倫理面への配慮）

令和3年度の研究計画については、令和2年JOHBOCの倫理部会で承認を得た。その後、主施設である昭和大学の倫理委員会で承認を得たあと、全国の登録事業参加施設の各医療機関の倫理委員会で得た後に、症例の登録を実施している。

C. 研究結果

令和3年8月末日までに入力されたデータを用いて、第6回目の全国登録集計を行った。対象者（BRCA遺伝学的検査を受検した人）は、14,157人、登録者（対象者+第2度近親者まであるいはいところでがんを発症した人）は、48,038人、13,414家系を登録した。BRCA1またはBRCA2病的バリエント保持者は、それぞれ1,062人、1,094人、両者に病的バリエントを有する人11人を登録した。

発端者のBRCA遺伝学的検査の結果、病的バリエント陽性率は16.4%（コンパニオン診断を含む）、またVUSは3.6%であった。昨年の集計ではVUSは5.3%、令和元年では6.9%と、着実に低下している。特にコンパニオン診断に限るとVUSは2.8%であった。また、病的バリエントの中にも、BRCA1のc.5096G>A(p.R1699Q)のように浸透率が低い”special interpretation”とする病的バリエントが認められた、またMyriad社が採用しているBART法では結論が出せない”inconclusive”という結果報告が散見されるなど現在の遺伝子診断システムに課題もみられた。

現在のBRCAAnalysisの保険適用基準について、変異検出率を調べたところ、卵巣癌や男性乳癌では10%以上であったが、乳癌に関する小項目を1つしか単独で満たさない場合は、家族歴以外はいずれも10%以下であった。しかし、各小項目を満たしているか否かで検討すると、いずれの項目も全ての項目で20%以上の陽性率であった。登録された乳癌の中で、BRCA1病的バリエント保持者の乳癌は、69.3%がトリプルネガティブ乳癌であった（変異陰性者の乳癌では21.9%）。登録された卵巣癌でも、BRCA1変異陽性者の卵巣癌は80.6%が漿液腺癌であった。また境界悪性は0.005%と稀であった。（変異陰性例では、それぞれ58.7%、1.5%）。

乳癌発症者の対側乳癌発症率はBRCA1病的バリエント陽性、BRCA2病的バリエント陽性、陰性者でそれぞれ年間2.6%、1.8%、0.28%であった。また、BRCA遺伝学的検査実施時の

癌未発症者274名の平均観察期間2.2年で乳癌発症者は40例あり、年間6.5%の発症率であった。さらに長期の経過観察が必要と考えられる。

RRSO症例は559例(前年度から270例増加)、RRM症例は188例(前年度から68例増加)登録された。潜在癌の頻度はRRSOで1.8%、RRMで7.0%であった。また、RRSO後腹膜癌の発症は1例、RRM後に乳癌の発症は3例に認められた。

BRCA1/2変異陽性家系において血縁者にシングルサイトを実施した変異検出率では、未発症者が47%は妥当なデータであるが、卵巣癌あるいは乳癌の既発症者であってもそれぞれ81%、91%であった。

D. 考察

令和2年4月の診療報酬改定に伴い、本登録データおよび厚労省の社会医療診療行為別統計から、BRCA受検者は約2倍程度増加していると推測された。

BRCA遺伝学的検査数が急増しているため、また病的バリエント保持者やVUS保持者のフォローアップデータの重要性を考慮して、令和4年の全国集計では、病的バリエント保持者あるいはVUSのみを登録対象とした。

近年VUSが低下傾向にあるのは、コンパニオン診断が増加していることと相関があるようにもみえる。コンパニオン診断ではBRCA病的バリエント検出率が低い。これにともなってVUS陽性率が低下しているということは、VUSの中には病低意義と関連しているバリエントが含まれていることを示唆している。

対側乳癌の発症率や未発症者の乳癌発症率は海外の先行研究と比較して高い傾向にある。結論とするには、さらに長期の経過観察が必要と考える。

E. 結論

BRCA受検者の全国登録について、2021年度は第6回目の集計を行った。BRCA遺伝学検査の受検者14,157人、BRCA1、BRCA2病的バリエント保持者それぞれ1,062人、1,094人を登録した。これは2020年の約1.8倍の症例数である。また、コンパニオン診断は全登録検査の18.5%を占めた。この割合は漸増している。発端者の変異検出率は16.4%とコンパニオン診断増加の影響もありやや低下している。さらにVUSも3.6%と低下傾向にある。BRCA Analysis実施のためのわが国の基準は、

変異検出率が20%以上であり、保険適用の判断基準として妥当と考えられる。

乳癌および卵巣癌の臨床病理学的特徴は海外の先行研究と類似の所見であった。RRM後乳癌発症は120例中2例(0.5%/年)、RRSO後腹膜癌の発症は289例中1例(0.1%/年)であった。

新倫理指針に準拠して次年度からは、全国の登録事業参加医療機関の倫理審査を中央一括審査で行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Masami Arai, The Registration Committee of the Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (JOHBOC). Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Database in Japan. Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Springer. 2021;243-257.
2. Yoshimura A, Yokoyama S, Iwata H, takaiso N, Nomizu T, Arai M, Nakamura S. Incidence of contralateral and ipsilateral breast cancers and prognosis in BRCA1/2 pathogenic variant carriers based on the Japanese HBOC Consortium registration. J Hum Genet. 2021 Apr;66(4):379-387.
3. Hatamori H, Chino A, Arai M, Ide D, Saito S, Igarashi M, Kita M, Nakajima T, Kawachi H, Fujisaki J. Malignant potential of colorectal neoplasms in Lynch syndrome: an analysis of 325 lesions endoscopically treated at a single institute. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(5):737-743.
4. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, Hinoi T, Miyakura Y, Hasegawa H, Takayama T, Ishikawa H, Nakajima T, Chino A, Shimodaira H, Hirasawa A, Nakayama Y, Sekine S, Tamura K, Akagi K, Kawasaki Y, Kobayashi H, Arai M, Itabashi M,

- Hashiguchi Y, Sugihara K, Japanese Society for Cancer of the Colon, Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. Int J Clin Oncol. 2021; 26:1353-141.
5. Sekine M, Enomoto T, Arai M, Yokoyama S, Nomura H, Nishino K, Ikeuchi T, Kuriyama Y, Nakamura S; Registration Committee of the Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Correlation between the risk of ovarian cancer and BRCA recurrent pathogenic variants in Japan. J Hum Genet. 2022 May;67(5):267-272.
6. Sekine M, Enomoto T, Arai M, Den H, Nomura H, Ikeuchi T, Nakamura S, and the Registration Committee of the Japanese organization of hereditary breast and ovarian cancer. Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: Optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy. J Gynecol Oncol. 2022 Mar 31. in press.
2. 学会発表
1. 新井正美. 2020年度登録事業の概要と今後の展望. 第1回JOHBOC学術総会、2021年5月8日、昭和大学. 東京
 2. 新井正美、齊藤光江. 癌のゲノム医療における現状と課題ー主に人材育成の観点からー. 第29回日本乳癌学会学術総会. 2021年7月2日. パシフィコ横浜.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究

研究分担者 戸崎光宏 相良病院 放射線科主任部長

研究要旨：未発症 *BRCA* 病的バリエント保持者および *BRCA* 以外の病的バリエント保持者を対象として、造影 MRI を用いた群と造影 MRI を用いない群、及びサーベイランス未施行群による比較検討を行う

A. 研究目的

本年度は、昭和大学のデータを後ろ向きに解析し、サーベイランスMRIの現状や課題を抽出する。そこから得られる知見をまとめ、MRIガイド下生検の必要性、サーベイランスMRIの読影方法の留意点を全国に発信する。

B. 研究方法

2010年1月から2020年12月まで昭和大学病院にて*BRCA1/2*遺伝学的検査を施行した乳癌既発症患者のうち、*BRCA1*または2のいずれかに病的バリエントを認めた患者の初回乳癌術後のサーベイランスに関して診療録をもとに後方視的に検討を行った。

（倫理面への配慮）

使用する症例、画像は全て匿名化した状態で解析を行い、発表時も匿名化した状態で行う。

C. 研究結果

*BRCA1/2*遺伝学的検査受検者は696人であり、遺伝学的検査診断時乳癌既発症者が639人、うち病的バリエント保持者が123人（*BRCA 1*:71人、*BRCA 2*:52人、*BRCA 1*かつ*2*:1人）であった。昭和大学で術後経過観察を行っていたのは81例で、このうち9.9%（8例；*BRCA1* 5例、*BRCA2* 3例）に同側乳房内再発または対側乳癌が診断された。乳癌の診断における発見契機は、MRIが4例、USが3例、自己発見が1例であった。MRI発見症例の4例中3例は、マンモグラフィや超音波では指摘困難な病変であり、MRIガイド下生検にて診断された。また、MRI画像をretrospectiveに読影を行うと、乳癌診断における発見契機は、MRIが6例、USが2例、

自己発見が0例に変更となった。

D. 考察

MRIの再評価後では、MRI発見乳癌は4例から6例に、超音波発見乳癌は3例から2例に、自己発見乳癌は1例から0例に変更され、*BRCA*関連乳癌の知識を持った放射線科医の判定が重要と考えられた。さらにMRIガイド下生検で診断された症例が3例あり、サーベイランスを行うにあたりMRIガイド下生検が重要であることが国内で初めて確認された。

E. 結論

NCCNガイドラインに準拠したMRIサーベイランスは、日本人においても*BRCA1/2*病的バリエント保持者における乳癌早期発見に重要であると考えられる。そのためには、MRIガイド下生検が実施できる環境が必須であり、国内での早急な整備が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし（執筆中）

2. 学会発表

ハイリスク検診におけるMRI読影の留意点、戸崎光宏、第31回日本乳癌画像研究会、2022/2/6、国内、口頭。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究要旨： HBOC 当事者インタビューおよびツイト分析から、当事者が経験した HBOC 医療の問題点を明らかにした。乳癌一次施設と HBOC 医療を担当する二次施設との連携強化、未発症血縁者への医療体制強化、主科・一次施設の医療者における HBOC 医療マインドの向上、検査結果(特に陰性)について正しく当事者が理解することを促進するための説明能力の向上、が重要な課題としてあげられた。

A. 研究目的

従来の遺伝性腫瘍医療では、事前の遺伝カウンセリングのちに患者(とその血縁者)が遺伝学的検査を受検することを選択し、その結果をもとにして、本人の治療・リスク管理や、家系員へのアプローチにつながる、というタイムラインが一般的であり、これら一連の医療は遺伝医療部門で提供されていた。

ところが、代表的な遺伝性腫瘍である遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)においては、コンパニオン診断としてのBRCA1/2遺伝学的検査を皮切りに、HBOC診断目的でのBRCA1/2遺伝学的検査、HBOC患者に対するリスク低減手術や乳房MRIサーベイランスが相次いで保険適用となり、HBOC医療を保険医療として提供する体制が急速に整備されてきた。それに伴い、遺伝医療ではなく、乳がん医療、婦人科がん医療において、HBOC医療が提供される機会が増えている。

HBOC医療がそれを必要とするより多くの人々に提供されうようになったことは、望ましいことである。一方で、患者の診断・治療を主目的とするがん医療の現場において、従来遺伝医療部門で提供されてきたような意思決定支援、心理社会的支援、未発症家系員への対応をすることは容易ではない。むしろ、現在の遺伝性腫瘍医療のタイムラインにおいては、一般がん医療には遺伝医療への入り口として機能することが求められる。しかし、HBOC医療が保険診療化されて間もない現状において、その機能が果たされているかどうかは定かではない。

そこで本研究では、現在HBOC医療を実際

に受けている患者やその血縁者が、どのような経験をしているかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

①インタビュー調査

患者やその血縁者の経験の詳細を明らかにすることを目的とするため、インタビュー調査を実施した。

対象：遺伝性乳がん*の診断および疑いで医療を受けた患者およびその血縁者

*遺伝性乳がんに関連する他部位のがん(膵がん、卵巣がん、前立腺がん等)をきっかけに遺伝性乳がんを疑われた者も含む。以下同じ。

除外基準：未成年者、日本語によるコミュニケーションが不可能なもの

リクルート手順：本研究班セミナーおよびwebサイトでの公募、当事者団体でのメール配信により募集文書を配布し、参加希望者に登録をしてもらおうオプトイン方式とした。その際、(1)HBOC診断目的に遺伝学的検査を受けた患者、(2)コンパニオン診断のために遺伝学的検査を受けた患者、(1)(2)の血縁者、および遺伝学的検査を受けた結果が陰性であった患者のそれぞれについてリクルートを試みた。

データ収集方法：webプラットフォーム(主にZOOM)による半構造化インタビューを実施した。半構造化インタビューは、下記のインタビューガイドについて実施した

インタビューガイド

1. 基礎情報(病歴、家族歴)
2. 遺伝性乳がん医療を受けることとなっ

たきっかけ

3. 遺伝性乳がん医療の経験

4. 遺伝性乳がん医療に対して抱いていたニーズ

応えられたニーズ, 応えられなかったニーズ

5. 遺伝性乳がん医療への要望

分析方法: 逐語録を作成し, 意味内容をもとに断片化し, テーマ分析の手法をもちいて, 対象者がうけた遺伝性乳がん医療の実態を, ニーズへの対応を中心に記述した。

②Twitter分析

インタビュー調査のみでは, 遺伝学的検査を受検した結果陰性の結果を得た対象者へのアプローチが困難であった。そのため, 別ソースとして, Twitterにおける遺伝学的検査陰性に関連するツイートを収集し, 内容分析の手法を用いて分析した。

対象: 2009年1月から2021年12月の間に「HBOC」「BRCA」「遺伝性乳がん」「遺伝性卵巣がん」「遺伝性乳癌」「遺伝性卵巣癌」のいずれかを含む日本語のツイート

方法: Twitter APIを用いて収集。収集対象期間外のツイートについては, Twitter Web Siteを検索して個別に収集。収集したツイートの内容を確認し, 「HBOC」「BRCA」が遺伝性乳癌卵巣癌とその原因遺伝子以外の意味で使われているツイート, HBOC患者の疾患に無関係な日常ツイート等は除外した。

ツイート本文から遺伝学的検査について述べている部分を抽出し, 1つの意味内容ごとに分割しオープンコーディングにてコード化した。その後コードをカテゴリー化し, スーパービジョンの元, カテゴリーの分類を確定した。各カテゴリーの表現を含む対象数を集計した。各カテゴリーについて患者特性別, 検査時期別に集計した。

(倫理面への配慮)

インタビュー調査は, Webサイト上に研究説明文書を掲示し, インタビューは開始前に口頭にて研究参加意思を確認し, 同意の記録を作成した。Twitter分析は同様にオプトアウト文書を掲示した。双方とも,

データからは個人情報情報を削除したうえで分析を実施した。国際医療福祉大学 倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

①インタビュー調査

11名の対象者にインタビューを実施した(表1)。対象者の平均年齢は 49.8 ± 6.7 歳, 10名が女性乳がん患者, 1名が患者の血縁者であった。平均診断時年齢は 42.8 ± 3.1 歳で, 全員BRCA1/2遺伝子検査を受検し, 10名に病的バリエーションが検出されていた。HBOCに関連する表現型としては, 家族歴(n=9), 若年(n=6 うちトリプルネガティブ5), 両側(n=2)であった。保険適用のもとにBRCA1/2遺伝学的検査を受検したのは5名であった。4名がリスク低減卵管・卵巣切除術を受けており, そのうち3名はリスク低減乳房切除術と同時手術であった。4名中3名が保険適用のもとにリスク低減手術を受けていた。

対象者は「患者ニーズの把握と対応」「HBOC医療の連携体制」「相談できる環境」「医療以外のサポート」についてはニーズが満たされていたと語ったが, 一方で「患者の希望が尊重されない」「主科におけるHBOC医療マインドの不足」「医療者側のHBOC対応が不均一(属人的)」「一次施設におけるHBOC医療マインドの不足」「遺伝カウンセリングの実践内容が不十分」「HBOC医療に関連した情報提供不足」「HBOC医療の体制整備不足」「一般人・一般社会へのHBOC啓発不足」といった不満が挙げられた。

それらを受け, HBOC医療への要望として「患者の希望に則した管理体制の整備」「適切なHBOC医療をうけられる体制」「未発症血縁者のための医療体制整備」「HBOC医療の啓発と教育」「医療者の遺伝医療脂質の向上」が挙げられた。

②ツイート分析

HBOC患者の総ツイート数は2932件, このうち, 遺伝学的検査を受検し陰性開示後のツイート数は598件であった。このうち, 陰性結果が患者にもたらす心理社会的影響を反映するツイート270件(コンパニオン

診断保険適用前19件、コンパニオン診断保険適用後からHBOC診断目的の検査保険適用前50件、HBOC診断目的の検査保険適用後201件)を分析対象とした。

270のツイートの構成概念を明らかにするために内容分析を行い、41の小カテゴリーからさらに17の中カテゴリーに集約し、最終的に7の大カテゴリー、「コミュニケーション」「満足感」「安堵感」「葛藤」「不満」「不安」「苦悩」を生成した。このうち、「葛藤」82(30.4%)、「安堵感」70(25.9%)、「不安」63(23.3%)が特に多く認められた(表2)。

「葛藤」には、HBOCでなかったということに喜ばしく思う一方で、全摘やリスク低減手術といったリスク管理手段を取りたいと考えていたのにそれらができなくなった、というアンビバレンスな感情が認められた。

「安堵感」の中でもっとも多かったのは「遺伝性ではなかったと認識して安心する」であった(38/70)。「不安」は、遺伝性の有無によらず乳がんの原因が不明なことに由来するものが、59/63と多くを占めていた。「満足感」は、全て治療選択に対するもので、16(5.9%)にとどまった。「苦悩」のほとんどは治療選択に対するものであった。

D. 考察

HBOC医療において、施設間・他科との十分な連携がとれていることが、対象者のニーズを満たすうえで最重要要素であった。HBOCと診断されることにより、複数臓器のリスク管理が必要となることは、患者にとっては煩雑である。そのため、施設間の連携強化は当然のこととして、家系員のリスク管理も含めて、可能な限り単一施設で一貫した管理体制が整備されていることを求めており、HBOCセンターの設立など、各科の専門医が横断的に診療できるような密な連携体制を整えることが必要である。

未発症血縁者への医療体制について、満たされたニーズはほとんど挙がってこず、反対に要望は多数見られた。当事者の目からは、未発症血縁者への対応が不十分であ

ることが明らかであり、重点的な体制整備が求められる。

整備すべき体制として、一次施設の医療者の遺伝性乳がん医療に関する資質向上や、二次施設との連携不足の解消の優先順位が高い。HBOC医療を担う二次施設の医療者や初期対応を行う一次施設医療者の教育啓発が必要である。また、対象者にはHBOCであることへの偏見を感じている人もおり、医療体制だけでなく、一般人・一般社会へのHBOC啓発が必要といえる。

遺伝性腫瘍の遺伝学的検査が「陰性」という結果は、ターゲットとなる遺伝性疾患ではない可能性が高いことを意味し、その検査を受けたクライアントにとっては喜ばしい結果ととらえられる。しかし、本研究で対象とした遺伝性乳癌患者の反応として一番多いのが「葛藤」であった。陰性という結果によって、陽性であった場合よりも対処せねばならない不確かさが増すことの影響が考えられる。特に、術式選択を目的とした Treatment Focused Genetic Testingの場合、その他の様々な検査や術前治療を受けながら、限られた時間内で多くの選択をしないといけない。自身の治療に直結する内容が重視され、遺伝学的検査の解釈についても治療に関連することが重要視されている。HBOC検査を受検する患者は情報過多な状態になっており、患者が遺伝学的検査結果の意味について正確に把握するのは困難な状況であると考えられた。

「安堵感」において、「遺伝性でなかったことに安心」という発言は、検査したのが *BRCA1/2*のみであるにもかかわらず、遺伝性乳癌であること全体が否定されたものととらえていることを意味する。このような誤った認識に至るのに、結果開示のされ方が大きく影響することが推察される。この他にも、「遺伝性でないので再発しない」といった誤認や、卵巣がんでオラパリブのコンパニオン診断目的で検査が実施されていると考えられる患者で、「陰性で良かった」(2/7名)といった、本来の目的に即さない反応を示す者もいた。「不満」のツイート内容からは、医療従事者の

説明不足が推察され、説明能力の向上が必要である。

E. 結論

HBOC当事者インタビューおよびツイート分析から、当事者が経験したHBOC医療の問題点が明らかとなった。特に、乳癌一次施設とHBOC医療を担当する二次施設との連携、未発症血縁者への医療体制、主科・一次施設の医療者におけるHBOC医療マインドの向上、そして検査結果(特に陰性)の適切な説明をするための資質の向上は、解決優先順位の高い問題である。

G. 研究発表

投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 対象者属性

ID	性別	年齢		疾患	居住地	遺伝学的検査		Phenotype	リスク低減手術		きっかけ
		現在	診断時			遺伝子	費用		RRM	RRSO	
1	F	40代	-2	乳がん	甲信越	<i>BRCA2</i>	自費	家族歴, 若年	予定	予定	紹介先の主治医から
2	F	50代	-4	乳がん	関西	<i>BRCA2</i>	自費	家族歴	自費	自費	主治医に自分で
3	F	50代	-11	乳がん	東海	<i>BRCA1</i>	自費	家族歴, 若年, 両側, TN	-	未	主治医に自分で
4	F	40代	-11	乳がん	関東	<i>BRCA2</i>	保険	家族歴, 若年, TN	保険	保険	主治医に自分で
5	F	50代	-10	乳がん	関東	<i>BRCA2</i>	自費	家族歴, 若年, 両側, TN	-	-	Recontact
6	F	40代	-1	乳がん	関西	<i>BRCA1</i>	保険	若年, TN	未	未	主治医に自分で
7	F	40代	-2	乳がん	関東	<i>BRCA1</i>	自費	家族歴, TN	保険	保険	主治医との会話の中で
8	F	50代	未発症	未発症	東海	<i>BRCA1</i>	自費	家族歴	未	未	ID3の妹, 未発症
9	F	60代	-2	乳がん	関東	<i>negative</i>	保険	家族歴	-	-	主治医から
10	F	40代	-6	乳がん	東海	<i>BRCA2</i>	保険	再発	未	未	コンパニオン
11	F	50代	-20	乳がん	九州沖縄	<i>BRCA2</i>	保険	家族歴	未	保険	主治医に自分で

TN: Triple Negative, RRM: リスク低減乳房切除術, RRSO: リスク低減卵巣卵管切除術

表2 ツイート分析

大カテゴリー	中カテゴリー
満足感 (16)	明確な治療選択、手術選択ができたことに対する満足感 (16)
安堵感 (70)	遺伝性ではなかったと認識して安心する (38)
	思い込むことで安心 (8)
	短絡的な安心感 (6)
葛藤 (82)	患側乳房全摘、RRM、RRSOを回避できた安堵感 (18)
	温存と全摘、両側と片側のジレンマ (25)
	アンビバレントな心情 (12)
	戸惑い (22)
	罪悪感 (12)
	折り合いをつける (11)
不満 (18)	医療従事者の説明不足 (18)
不安 (63)	他の遺伝性に対する不安 (36)
	遺伝性以外の乳がんの原因が不明なことへの不安 (23)
	有効な治療薬が使用できない、有効な医療を受けられないことへの不安 (4)
苦悩 (19)	有効な治療薬が使用できない、有効な医療を受けられないことへの悔しさ (13)
	劣等感 (6)
コミュニケーション (2)	陰性結果の価値 (2)

ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究

研究分担者 平沢 晃

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座
（臨床遺伝子医療学分野） 教授

研究要旨： 未発症者を含む遺伝性腫瘍診療の標準化、均てん化に向けた課題と提言

A. 研究目的

令和2年度診療報酬改定では遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の傷病名が追加され、*BRCA1/2* 遺伝学的検査、サーベイランス、リスク低減手術などの HBOC 診療が一部保険診療された。遺伝性疾患としての HBOC とがん発症高リスク群に対する予防医療を国民が享受する機会が拡大したが、同保険給付対象は現時点で乳癌、卵巣癌既発症者のみである。しかしながらがん予防は本来、発症前からの一次予防が望ましく、HBOC やその他の遺伝性腫瘍では確実ながん予防効果が示されている。本研究グループメンバーが中心となって作成した遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2021 年版では HBOC を「*BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群」と定義し、がん未発症者と既発症者を区別していない。本研究ではがん未発症も含む遺伝性腫瘍の病的バリエーション保持者に対する診療の標準化、均てん化に向けた課題を抽出し、最終的に国民が自身の遺伝情報を有効に活用し、がん予防・がん死低減を目指すための環境整備を構築することを目的とした。

B. 研究方法

1. 保険未収載事項に関する検討

保険未収載事項を解決するための課題を抽出して各種学会・団体や当局等と意見交換および情報共有を行った。

2. 遺伝情報の取扱いに関する検討

ゲノム医療は日常診療の一部になり、医

療現場において遺伝情報を扱う機会は今後ますます増えつつあることから、遺伝情報を適切に取り扱うことは必要不可欠である。本分担班では、まず診療録における遺伝情報管理に関する実態調査を行なった。本調査は、厚労科研「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」班（小杉眞司班）と合同で、岡山大学（がんゲノム中核拠点病院）と連携するがんゲノム拠点病院、がんゲノム連携病院の計42施設を対象とした。

3. 当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書に関する検討

遺伝性腫瘍標準化・均てん化を目標に遺伝性腫瘍診療に関する説明同意書のモデル文書作成を目指して、本班研究参加施設を中心に、自施設で使用している説明・同意文章に関する調査を行った。

（倫理面への配慮）

関連学会・団体等と連携し、リスク低減治療の実施に関する倫理的・法的・社会的問題（ELSI）を含めた課題抽出を行い、全研究期間を通して継続的に医療者、当事者、および国民との対話の機会を設ける。抽出された課題を教育プログラムや遺伝医療の提供体制の構築に寄与することで HBOC 診療の実施普及に努める。とくにリスク低減手術は疾患未発症の臓器の摘出という倫理的課題を含んでおり、保険収載の前後で変えてはならない課題であり、国民の合意形成に向けた議論を継続する。

C. 研究結果

1. 保険未収載事項に関する検討

保険未収載事項に関して課題を抽出して各種学会・団体等と連携し、令和4年度診療報酬改定に向けた課題抽出と情報共有を行った。しかしながら令和4年度診療報酬改定では乳癌・卵巣癌未発症者に対するHBOC診療の保険収載はかなわなかった。

2. 遺伝情報の取扱いに関する検討
遺伝学的検査の結果報告書や遺伝カウンセリング記録については、約6割がアクセス制限を設けるなど通常の医療情報とは異なる扱いをしており、医療者間での情報共有が妨げられるという不利益を感じている施設が少なくなかった。遺伝情報の特徴を理解し、診療録上で情報共有することで診療に有効活用できる環境を整えていくことの必要性は多くの医療機関で共通の認識であった。一方で医療機関側にも遺伝情報の取り扱いや課題や不安があり、学会の提言や指針を求める意見があった。また、医療を受ける側が遺伝情報を適切に理解することが難しい点から、差別や偏見に繋がる恐れを抱いているという意見もあった。

3. 当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書に関する検討

本研究班班員の施設を中心に、下記の説明同意文書を調査した。

- ・BRCA 1/2 遺伝学的検査 (HBOC診断およびコンパニオン診断) 説明同意書
- ・血縁者診断・シングルサイト検査 説明同意書
- ・遺伝学的検査全般または多遺伝子パネル検査 説明同意書
- ・RRSO, RRMに関する説明同意書
- ・その他 遺伝診療に関する説明同意書

今後はこれらの資料を基にわが国における遺伝性腫瘍にかかる説明・同意文書の均てん化を目指す。

D. 考察

遺伝性腫瘍は関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーション保持を原因とする遺伝性疾患であり、発症したがんはあくまでも表現型のひとつであるといえ、わが国にお

ける遺伝性腫瘍診療の環境整備を進めて行くことが肝要である。まずは令和6年度診療報酬改定に向けて乳癌・卵巣癌発症の有無に関わらずHBOC診療の保険収載に向けた継続的な検討が必要といえる。

E. 結論

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書(平成29年)は、がんゲノム医療を「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防をおこなう医療。未発症者も対象とすることがある。またゲノム以外のマルチオミックス情報も含める」と定めている。「治療の最適化」に関しては、2019年6月の保険収載を契機に急速に実装された。

一方で遺伝性腫瘍の原因遺伝子を知ることとはがんの個別化医療に寄与するのみならず、未発症者にとってもがん予防に有用となるため、遺伝性腫瘍はがんゲノム医療実装化の代表といえる。すなわち「発症予防」「未発症者」に関する医療環境の整備は焦眉の急の課題であり、未発症者に対する医療介入が整備されてこそ、真の国民のがん死低減に寄与するといえる。

さらに国民が血縁者や医療者と共に遺伝情報を活用するためにはゲノム情報を安全に共有可能な環境整備を進めていく必要がある。2022年3月に日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が11年ぶりに改訂された。本ガイドラインでは遺伝や遺伝情報を特別なものとして扱わないことを考えに基づき、遺伝情報の特性を十分に理解し、遺伝学的検査・診断を実施し、診療記録として共有することの重要性を提唱している。今後は関連学会と連携し各医療機関と情報共有し、遺伝情報を有効に活用できる体制構築に向けた実装を進める計画であり、その一歩として、当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書作成が必要であるといえる。

G. 研究発表

1. 論文発表

5. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. (Review) *I Int J Mol Sci* 2021;23(1):348.
6. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. (review) *Int J Clin Oncol*. 2021 26(10):1784-1792.
7. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, Hinoi T, Miyakura Y, Hasegawa H, Takayama T, Ishikawa H, Nakajima T, Chino A, Shimodaira H, Hirasawa A, Nakayama Y, Sekine S, Tamura K, Akagi K, Kawasaki Y, Kobayashi H, Arai M, Itabashi M, Hashiguchi Y, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon, Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(8):1353-1419.
8. Futagawa M, Yamamoto H, Kochi M, Urakawa Y, Sogawa R, Kato F, Okazawa-Sakai M, Ennishi D, Shinozaki K, Inoue H, Yanai H, Hirasawa A. Retroperitoneal leiomyosarcoma in a female patient with a germline splicing variant RAD51D c.904-2A > T: a case report. *Hered Cancer Clin Pract* 2021;19(1):48.
9. Ueki A, Sugano K, Misu K, Aimono E, Nakamura K, Tanishima S, Tanaka N, Mikami S, Hirasawa A, Ando M, Yoshida T, Oya M, Nishihara H, Kosaki K. Germline Whole-Gene Deletion of FH Diagnosed from Tumor Profiling. (case report) *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7962.
10. Kang EY, Millstein J, Popovic G, Meagher NS, Bolithon A, Talhouk A, Chiu DS, Anglesio MS, Leung B, Tang K, Lambie N, Pavanello M, Da-Anoy A, Lambrechts D, Loverix L, Olbrecht S, Bisinotto C, Garcia-Donas J, Ruiz-Llorente S, Yagüe-Fernandez M, Edwards RP, Elishaev E, Olawaiye A, Taylor S, Ataseven B, du Bois A, Harter P, Lester J, Høgdall CK, Armasu SM, Huang Y, Vierkant RA, Wang C, Winham SJ, Heublein S, Kommoss FKF, Cramer DW, Sasamoto N, van-Wagensveld L, Lycke M, Mateoiu C, Joseph J, Pike MC, Odunsi K, Tseng CC, Pearce CL, Bilic S, Conrads TP, Hartmann A, Hein A, Jones ME, Leung Y, Beckmann MW, Ruebner M, Schoemaker MJ, Terry KL, El-Bahrawy MA, Coulson P, Etter JL, LaVigne-Mager K, Andress J, Grube M, Fischer A, Neudeck N, Robertson G, Farrell R, Barlow E, Quinn C, Hettiaratchi A, Casablanca Y, Erber R, Stewart CJR, Tan A, Yu Y, Boros J, Brand AH, Harnett PR, Kennedy CJ, Nevins N, Morgan T, Fasching PA, Vergote I, Swerdlow AJ, Candido Dos Reis FJ, Maxwell GL, Neuhausen SL, Barquin-Garcia A, Modugno F, Moysich KB, Crowe PJ, Hirasawa A, Heitz F, Karlan BY, Goode EL, Sinn P, Horlings HM, Høgdall E, Sundfeldt K, Kommoss S, Staebler A, Wu AH, Cohen PA, DeFazio A, Lee CH, Steed H, Le ND, Gayther SA, Lawrenson K, Pharoah PDP, Konecny G, Cook LS, Ramus SJ, Kelemen LE, Köbel M. MCM3 is a novel proliferation marker associated

- with longer survival for patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Arch.* 2021. 480(4) 855-871.
11. Iwasa-Inoue N, Nomura H, Kataoka F, Chiyoda T, Yoshihama T, Nanki Y, Sakai K, Kobayashi Y, Yamagami W, Morisada T, Hirasawa A, Aoki D. Prospective feasibility study of neoadjuvant dose-dense paclitaxel plus carboplatin with bevacizumab therapy followed by interval debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2021; 27(2):441-447
 12. Makabe T, Yamagami W, Hirasawa A, Miyabe I, Wakatsuki T, Kikuchi M, Takahashi A, Noda J, Yamamoto G, Aoki D, Akagi K. Incidence of germline variants in Lynch syndrome-related genes among Japanese endometrial cancer patients aged 40 years or younger. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(9):1767-1774.
 13. Taniguchi K, Yanai H, Kaji T, Kubo T, Ennishi D, Hirasawa A, Yoshino T. Secretory carcinoma of the skin with lymph node metastases and recurrence in both lungs: A case report. *J cutan pathol* 2021; 48(8) 1069-1074.
 14. Inoue H, Tomida S, Horiguchi S, Kato H, Matsuoka H, Sanehira E, Matsuoka M, Yanai H, Hirasawa A, Toyooka S. Best practices for the extraction of genomic DNA from formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue for cancer genomic profiling tests. *Pathol Int.* 2021; 71(5):360-364.
 15. Sakurai Y, Kikuchi S, Shigeyasu K, Kakiuchi Y, Tanaka T, Umeda H, Sakamoto M, Takeda S, Yano S, Futagawa M, Kato F, Sogawa R, Yamamoto H, Kuroda S, Kondo Y, Teraishi F, Kishimoto H, Nishizaki M, Kagawa S, Hirasawa A, Fujiwara T. SMAD4 Germline Pathogenic Variant-Related Gastric Juvenile Polyposis with Adenocarcinoma Treated with Laparoscopic Total Gastrectomy: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e932241.
 16. Nakano Y, Iwata N, Ogura-Ochi K, Hasegawa K, Hirasawa A, Otsuka F. Preclinical diagnosis and identification of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene in two pediatric cases of a Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertens Res* 2021 ;44(7):891-893.
 17. Abe K, Ueki A, Urakawa Y, Kitago M, Yoshihama T, Nanki Y, Kitagawa Y, Aoki D, Kosaki K, Hirasawa A. Familial pancreatic cancer with *PALB2* and *NBN* pathogenic variants: a case report. *Hered Cancer Clin Pract* 2021; 19(1):5.
 18. Yoshihama T, Hirasawa A, Sugano K, Yoshida T, Ushiyama M, Ueki A, Akahane T, Nanki Y, Sakai K, Makabe T, Yamagami W, Susumu N, Kameyama K, Kosaki K, Aoki D. Germline multigene panel testing revealed a *BRCA2* pathogenic variant in a patient with suspected Lynch syndrome. *Int Can Conf J* 2021 ; 10 : 6-10
 19. Kobayashi Y, Hirasawa A, Chiyoda T, Ueki A, Masuda K, Misu K, Kawaida M, Hayashi S,

- Kataoka F, Banno K, Kosaki K, Aoki D. Retrospective evaluation of risk-reducing salpingo-oophorectomy for *BRCA1/2* pathogenic variant carriers among a cohort study in a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 213-217.
20. 平沢 晃, 浦川 優作 HBOC 遺伝性乳癌卵巣癌(Hereditary breast and ovarian cancer:HBOC) 遺伝子医学 別冊(遺伝性腫瘍の基礎知識) 92-98 2022年1月
 21. 坂井美佳, 平沢 晃. がん薬物療法分子標的薬剤-PARP 阻害剤. 診断と治療社「婦人科がん薬物療法パーフェクトガイド 2021; 6-10.
 22. 浦川優作, 平沢 晃. 遺伝性腫瘍-最近の動向. 妊孕性温存のすべて 柴原浩章編. 中外医学社. 2021. 80-87
 23. 平沢 晃. ポストコロナ時代の産婦人科医療 遺伝医療. 産婦人科の実際 2021; 70(7) 741-744.
 24. 中田英二, 藤原智洋, 国定俊之, 尾崎敏文, 遠西大輔, 富田秀太, 平沢 晃, 二川摩周, 武田達明. 肉腫におけるがんゲノム医療の意義. 別冊整形外科 79: 75-83. 2021.
 25. 坂井美佳, 竹原和宏, 平沢 晃. がん遺伝子パネル検査を行うにあたっての患者説明. 臨床婦人科産科 2021; 75(4) 354-361.
 26. 坂井美佳, 竹原和宏, 平沢 晃. コンパニオン診断を行うにあたっての患者説明. 臨床婦人科産科 2021; 75(4) 362-369.
 27. 坂井美佳, 平沢 晃. HBOC~婦人科の立場から Cancer Board of the Breast 2021; 6 (2) 53-57.
 28. 平沢 晃. 婦人科診療におけるがんゲノム医療およびコンパニオン診断と生殖細胞系列バリエーションの扱い 日本産科婦人科学会雑誌 2021; 73(4) 559-565.
 29. 平沢 晃. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 日本医事新報 2021; 5058 40-41.
 30. 平沢 晃. 生殖細胞系列バリエーションの扱いとその考え方. 腫瘍内科 2021; 27 (1) 43-46
 31. 坂井美佳, 竹原和宏, 平沢 晃. 婦人科腫瘍領域における遺伝診療総論 産科と婦人科 2021; 88(1) 65-72.
2. 学会発表
 1. Hirasawa A, Predisposing germline variants in ovarian cancer. International Society of Precision Cancer Medicine (ISPCM) 2021 2021.9.25-26(Web)
 2. Hirasawa A, Futagawa M, Ogawa C, Aoki D, Imoto I, Matsuo K, Tsuda H, Minegishi N, Shimada M, Enomoto T. Prospective Cohort Study and Biobanking with Japanese *BRCA1/2* Pathogenic Variant Carriers by the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) (JGOG3024) 2021 BRCA Symposium 2021.5.4-7(Web)
 3. 平沢 晃. がんゲノム医療における生殖細胞系列の遺伝情報 がんゲノム医療と臨床薬理学. 第42回日本臨床薬理学会学術総会(シンポジウム) 2021.12.9-11(宮城)
 4. 平沢 晃. がんゲノム医療における保険収載にかかる課題 がんゲノム診療に関わる諸問題: 遺伝子検査から遺伝子診療へ 第42回日本臨床薬理学会学術総会(シンポジウム) 2021.12.9-11(宮城)
 5. 平沢 晃. 卵巣癌における HBOC の現況と課題; 泌尿器科との交差点. もう知らないとは言わせない HBOC. 第109回日本泌尿器科学会総会(ワークショップ) 2021.12.7(神奈川県)
 6. 平沢 晃. いま, 医療者に知っておいて欲しい「遺伝性腫瘍の基礎知識」

- 島根大学がん医療従事者研修会
2021. 11. 29
7. 平沢 晃 遺伝性腫瘍 (要望演題)
第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会
2021. 11. 20-21(鳥取)
 8. 平沢 晃. 家族でがんを予防する ～
がんと遺伝について～ 第 12 回が
ん診療連携拠点病院共催市民講演会
2021. 10. 15-30 (市民公開講座) (広
島市 web)
 9. 平沢 晃. 令和 4 年度診療報酬改定
に向けた課題と取り組み (悪性腫瘍領
域) 日本人類遺伝学会第 66 回大
会・第 28 回日本遺伝子診療学会大
会 (シンポジウム) 2021. 10. 13-16
(神奈川)
 10. 二川 摩周, 河内 麻里子, 十川 麗
美, 加藤 芙美乃, 浦川 優作, 山本
英喜, 平沢 晃 Double
heterozygote として BRCA1/2 の
germline pathogenic variants
(GPV) を認めた卵巣癌の 1 例 日本
人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回
日本遺伝子診療学会大会 (シンポジ
ウム) 2021. 10. 13-16 (神奈川)
 11. 浦川 優作, 二川 摩周, 十川 麗美,
加藤 芙美乃, 植野 さやか, 河内
麻里子, 山本 英喜, 平沢 晃. 遺伝
情報の診療録における取り扱いに関
するアンケート調査から見えた課題
日本人類遺伝学会第 66 回大会・第
28 回日本遺伝子診療学会大会 (シン
ポジウム) 2021. 10. 13-16 (神奈
川)
 12. 加藤 芙美乃, 山本 英喜, 十川 麗
美, 二川 摩周, 浦川 優作, 植野
さやか, 河内 麻里子, 遠西 大輔,
富田 秀太, 平沢 晃. がん遺伝子パ
ネル検査で ATM の Presumed
Germline Pathogenic
Variant (PGPV) が検出された 3 例.
日本人類遺伝学会第 66 回大会・第
28 回日本遺伝子診療学会大会 (シン
ポジウム) 2021. 10. 13-16 (神奈
川)
 13. 小杉 眞司, 平沢 晃, 矢部 一郎,
多田 寛, 桑田 健, 植木 有紗, 織
田 克利, 平田 真, 東川 智美, 久
島 周, 金井 雅史, 佐藤 友紀, 加
藤 芙美乃, 小川 昌宣, 福田 博政
OncoGuide NCC オンコパネルシステ
ムの改定に伴う二次的所見開示推奨
度に関するアンケート調査日本人類
遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本
遺伝子診療学会大会 (シンポジウ
ム) 2021. 10. 13-16 (神奈川)
 14. 小林 佑介, 増田 健太, 平沢 晃,
竹原 和宏, 津田 均, 渡部 洋, 織
田 克利, 永瀬 智, 万代 昌紀, 岡
本 愛光, 八重樫 伸生, 三上 幹男,
榎本 隆之, 青木 大輔. 本邦の遺伝
性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の課
題点 ～婦人科がん治療医の実態調
査から見えてきたこと～ 日本人類
遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本
遺伝子診療学会大会 (シンポジウ
ム) 2021. 10. 13-16 (神奈川)
 15. 二川摩周, 浦川優作, 十川麗美, 河内
麻里子, 山本英喜, 平沢 晃. 認定遺
伝カウンセラーからみた遺伝性腫瘍
を有する患者・家族へのサポート体
制. 第 80 回日本癌学会学術総会 (シ
ンポジウム) 2021. 9. 30-10. 2 (神奈
川)
 16. 浦川優作, 二川摩周, 十川麗美, 加藤
芙美乃, 植野 さやか, 河内 麻里子,
山本 英喜, 平沢 晃. 遺伝情報の診
療録の取り扱いに関する課題. 第 80
回日本癌学会学術総会 2021. 9. 30-
10. 2 (神奈川)
 17. 十川麗美, 山本英喜, 河内 麻里子, 二
川摩周, 浦川優作, 遠西大輔, 富田秀
太, 平沢 晃. がんゲノム医療で見つ
かる PGPVs の特徴. 第 80 回日本癌
学会学術総会 2021. 9. 30-10. 2 (神
奈川)
 18. 平沢 晃. 婦人科がんゲノム医療.
第 73 回中国四国産科婦人科学会.
2021. 9. 18-19(岡山)
 19. 平沢 晃 遺伝性腫瘍に関わるコンパ
ニオン診断の現状と今後の課題 第

- 45 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（シンポジウム） 2021. 7. 2-4(web)
20. 平沢 晃. 婦人科における HBOC 診療の現状と課題. 第 149 回東北連合産科婦人科学会学術講演会（教育セミナー） 2021. 6. 12-13（福島・web）
21. 平沢 晃. 卵巣癌と遺伝子関連検査 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会 2021. 4. 23（新潟）
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究要旨： 発症者および血縁者に対する BRCA 検査およびマルチ遺伝子検査（MGT）の適用基準の設定と診療ガイドラインへの反映

A. 研究目的

がん診療の一部となっているゲノム情報から得られる遺伝情報および遺伝診療の適切な実装を目指す。代表的な遺伝性腫瘍腫瘍症候群ある HBOC 以外の遺伝性腫瘍症候群に対する遺伝医療の実装に向けて準備を行う。

B. 研究方法

遺伝性腫瘍のうち、遺伝医療が既に一部保険収載されている HBOC について、遺伝診療の指針であるガイドライン刊行のための執筆および、幅広い医療者に向けて適切な遺伝医療の遂行のセミナーによる啓発を行った。更に HBOC 以外の遺伝性腫瘍症候群に対する診療拡大を目指して、国内における MGPT 検査の動向を収集し、これからの課題・問題点について各種学会発表・論文発表を行った。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

2021年7月に邦初となる遺伝性乳癌卵巣癌診療ガイドラインを発刊した。2021年8月同ガイドライン発刊に伴い、各領域リーダーによる CQ の解説 WEB セミナーを行った。当日の LIVE およびアーカイブ視聴の延べ人数は 1380 人であった。参加者からの全質問に対し、本研究班の HP 上で回答掲載した。関連団体である JOHBOC の HP 上でガイドラインの WEB 掲載を行った。

MGPT の基礎研究のデータと海外の MGPT 診療の状況および、本邦における MGPT 臨床応用に関する課題について、遺伝関連学会、がん診療関連学会にて発表および論文作成を行った。

D. 考察

上記 WEB セミナーの参加者が 1000 人を超えることは、本邦においても HBOC 診療が拡大していること、関心を持つ医療者が多いことがあげられる。また、参加者のアンケート結果から、医師だけではなく看護師や認定遺伝カウンセラー、検査技師等幅広い医療者が参加しており、遺伝診療が認知されていることが伺えた。更に、今後本研究で取り上げて欲しい内容について、HBOC 以外の遺伝性腫瘍症候群や、未発症者を含む遺伝診療体制が最多あり、現時点で保険未収載領域の遺伝診療に対する関心が高いことが伺えた。

E. 結論

国内における HBOC 診療更なる拡充と均てん化と、HBOC 以外の遺伝性腫瘍症候群に対する遺伝医療の実装を、JOHBOC を初めとする関連団体、遺伝性腫瘍の基礎研究・臨床研究と連携し、本邦におけるエビデンスおよび診療体制の構築が急務ある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉田玲子, 平沢晃, 山内英子, 中村清吾, 櫻井晃洋 生殖細胞系列多遺伝子パネル検査による遺伝性腫瘍診断の有用性 日本遺伝カウンセリング学会誌 42(3): 241-248 2021
2. 吉田玲子 遺伝性腫瘍のマネージメント 臨床遺伝専門医テキスト5 臨床遺伝学腫瘍領域 p69-75 2021
3. 吉田玲子 HBOC を含む遺伝性乳癌に対する現状と今後 乳癌の臨床 vol.37 No.1 p53-60
4. 吉田玲子 多遺伝子パネル検査の利

活用の実際 遺伝子医学別冊 遺伝性腫瘍の基礎知識 p325-332 2022

2. 学会発表

1. 吉田玲子 シンポジウム ハイリスク乳癌の課題～CureとCare 第1回 JOHBOC学術集会 2021/5/9
2. 吉田玲子 共催セミナー(Myriad) 遺伝性腫瘍のアプローチの変遷～表現型と遺伝型 第29回日本乳癌学会 2021/7/1
3. 吉田玲子 パネルディスカッション HBOC診断とHBOC診療 第80回日本癌学会 2021/10/2

4. 吉田玲子 シンポジウム Trends in clinical introduction of multi-gene panel testing (MGPT) in hereditary cancer diagnosis 第59回日本癌治療学会 2021/10/22
5. 吉田玲子 シンポジウム プレシジョンオンコロジーにおける遺伝性腫瘍症候群の医学的管理 第19回日本臨床腫瘍学会 2022/2/19

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし