

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2021年1月に、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。昨年度はその調査結果を解析した結果を関連学会に発表した。本年度においては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、共有するとともにHBOC以外の遺伝性腫瘍についての診療実態把握に繋げていくことを目的とした。

#### 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を経て2022年9月にpublishされた。

また、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。

さらに、一部保険収載化後の現在の診療実態を全国レベルで評価することと、院内がん登録・DPC登録情報を用いた遺伝子検査の実数と統合することで婦人科がん全体における遺伝性腫瘍の割合や診療実態を調査し今後取り組むべき課題を明らかにすることを目的に、日本産科婦人科学会2023年度専門委員会公募小委員会（班研究）研究課題公募に対し「HBOCを中心とした遺伝性卵巣癌診療、及びがんゲノム医療の実態調査」と題した研究課題を提出した。

#### 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

Oda K, Aoki D, Tsuda H, Nishihara H, Aoyama H, Inomata H, Shimada M, Enomoto T: Japanese nationwide observational multicenter study of tumor BRCA1/2 variant testing in advanced ovarian cancer. *Cancer Sci.* 114(1):271-280, 2023.

Kobayashi Y, Masuda K, Hirasawa A, Takehara K, Tsuda H, Watanabe Y, Oda K, Nagase S, Mandai M, Okamoto A, Yaegashi N, Mikami M, Enomoto T, Aoki D, Katabuchi H; Working Group on Clinical Practice for Cancer Genomic Medicine and HBOC, Japan Society of Gynecologic Oncology. Current status of hereditary breast and ovarian cancer practice among gynecologic oncologists in Japan: a nationwide survey by the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO). *J Gynecol Oncol.* 33(5):e61, 2022.

Akahane T, Masuda K, Hirasawa A, Kobayashi Y, Ueki A, Kawaida M, Misu K, Nakamura K, Nagai S, Chiyoda T, Yamagami W, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, Sugano K, Okita H, Kosaki K, Nishihara H, Aoki D. TP53 variants in p53 signatures and the clonality of STICs in RRSO samples. *J Gynecol Oncol.* 33(4):e50, 2022.

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.

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.

Kobayashi Y, Aoki D: Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy (RRSO). *Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Molecular Mechanism and Clinical Practice*: 183-191, 2021.

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. これからの遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療体制を構築する～慶應 HBOCセンターの取り組み～. 小林佑介, 増田健太, 関 朋子, 小坂威雄, 北郷 実, 小野伊久美, 三須久美子, 中村康平, 内田明花, 船越 建, 竹内麻理, 小崎健次郎, 青木大輔: 第60回日本癌治療学会学術集会 (兵庫県神戸市), 2022/10/20-22
2. これからの遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療体制を再考する～当院 HBOCセンターの取り組み～. 小林佑介, 増田健太, 関 朋子, 小坂威雄, 北郷 実, 小野伊久美, 三須久美子, 中村康平, 内田明花, 船越 建, 竹内麻理, 小崎健次郎, 田中守, 青木大輔: 第143回関東連合産科婦人科学会 総会・学術集会 (東京都千代田区), 2022/6/18-19
3. 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
4. がん遺伝子パネル検査でBRCA1遺伝子病的バリエーションが検出された子

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

5. 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
6. 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.
7. 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.
8. 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

9. 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.

10. 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

BRCA遺伝学的検査受検者の全国登録

研究分担者 新井正美 順天堂大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学 教授

研究要旨：遺伝性腫瘍の発症者及び未発症者、遺伝学的検査対象者の国内実態調査

A. 研究目的

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC）はBRCA1/2の病的バリエントに起因する乳癌、卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群である。BRCA1/2遺伝学的検査は、まずPARP阻害薬の適応を考慮するコンパニオン診断として保険収載された。その後、2020年4月に、HBOC診断目的のBRCAAnalysisが保険適用となった。この後、の受検者の実態、動向を明らかにするために、1）今年度もBRCA受検者の全国登録事業を継続する。2）BRCAAnalysisが保険収載後に本検査を受けた人の受検動機、血縁者にその結果を伝えるか、などの実態調査を行うとともに、遺伝子検査の結果開示後の心理社会的評価、及び性格分析を行った。

B. 研究方法

1）BRCA受検者の全国登録事業は、本年も引き続き日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（Japanese Organization of HBOC: JOHBOC）の登録事業として実施した。本制度はJOHBOCの医療機関の施設認定事業とリンクして行われる。本年より登録の対象者はBRCA1/2病的バリエントあるいはVUSと診断された受検者及びその血縁者で癌発症者とした。例年と同じく2022年8月末日までにテンプレートを用いてオンライン入力を行った。

2）保険収載後に、BRCA遺伝学的検査を受検した人、および受検しなかった人を対象に意識調査及び心理社会的評価およびパーソナリティ調査を行った。

遺伝子検査を受検時①、遺伝子検査の結果

説明時②、受検6ヶ月後③において、

それぞれBRCA遺伝子検査に対する意識調査①、POMSを用いた心理調査①②③、NEO-FFIを用いたパーソナリティ検査①、遺伝子検査を受けることの満足度調査③をアンケート形式に実施した。

（倫理面への配慮）

1）の全国登録事業については、JOHBOC登録部会で年1回研究計画の見直しを行い、毎年JOHBOCの倫理部会で承認を得た後に、さらに各医療機関で倫理委員会の承認を得て登録を開始する（順天堂大学倫理委員会M16-0121）。

2）の臨床研究については、実施医療機関である順天堂大学医学系研究倫理委員会で承認を得た後に実施した（M20-0336）。

C. 研究結果

1）2022年8月末日で2022年度分の登録データを集計して基本データを解析している。2022年度より対象者を、BRCA遺伝学的検査を受検し、その結果が病的バリエントあるいはVUSだった方とした（前年度までは結果が変異陰性例も含めて全例登録としていた）。2023年3月集計時点で、全国119の医療機関から対象者15,996名（前年度までの累積分を含む）、登録者（対象者及び癌発症した第2度まであるいはいとこを含む血縁者）52,765名、BRCA1病的バリエント保持者1359例、BRCA2病的バリエント保持者1520名、BRCA1+BRCA2病的バリエント保持者13名を登録した。また遺伝子検査受検時点でがん未発症者についてはフォローアップ検診の結果も入力されている。2023年5月の

JOHBOC学術総会での登録事業報告に向けて基本データの解析中である。

2) BRACAnalysisを受検した29人及び受検しなかった20人を対象にして、以下の調査を行った。

①受検した人の動機：自分の子供や同胞が心配だから、という理由が79.3%と最も多く、保険適用になったから(65.5%)、主治医に勧められたから(51.7%)が続いた(重複回答可)。また保険適用でなくともBRCA遺伝子検査を受けていたか、に対しては14名(48.3%)の人が受けなかったと思う、と回答していた。すなわち保険収載されることにより少なくとも2倍の検査件数の増加が見込まれることになる。また遺伝子検査の結果を家族に伝えるか、という問いには遺伝子検査を受けたときには78.6%が結果に関わらず、家族に伝える、としていたが、開示後6ヶ月の調査では全員が家族(主に夫)に結果を伝えていた。

②BRCA遺伝子検査に関する基本的な知識を調査した。その結果、受検者は受検していない人と比較して有意にスコアが高かった。また一般診療の中で、VUSなどBRCA遺伝学的検査の注意点には説明されている一方でmoderate riskなど他の要因についての理解は十分ではないように思われた。

③パーソナリティ評価：NEO-FFIを用いた5つの特性に関するパーソナリティを比較したが遺伝子検査を受けた人と受けない人で有意な相違は見られなかった。

④POMSを用いた心理社会的評価：遺伝子検査を受けた群で遺伝子検査後に特に有意な抑うつ、不安を認めたケースはなかった(変異陽性例は2例)。一方で、遺伝子検査の前後でPOMSの経時的評価が可能であった27例中12例で点数の上昇(不安、抑うつなどの増加)が認められており、変異が陰性であっても受検者への継続的な医療者の関わりは重要であるケースが少なくないことが示唆された。

#### D. 考察

1) JOHBOCの全国登録事業は継続して実施可能な体制が整備された。また乳癌、卵巣癌に続き、前立腺癌や膵癌もPARP阻害薬の適用となり、今後はこれらの癌からの登録も可能となるように前立腺癌および膵癌の入力項目に

についても検討中である。

2) またBRACAnalysis受検者の急増により2022年からは病的バリエーション及びVUS保持者のみを登録の対象としている。入力の手軽さを考慮したが、変異陰性者の登録は中止したため、今後は変異陽性者と陰性者の比較は難しくなるなど、検討が難しくなる研究テーマもあり、登録事業継続の新たな課題が明らかになった。

2) 単施設でのアンケート調査の限界もあるが、保険適用前後ではほぼ2倍の受検者が増加した。遺伝子検査を受けるか受けないかは、パーソナリティによって受検の傾向があるわけではなく、検討時の知識や周囲の家庭の状況などにも影響を受けることが示された。遺伝子検査を受けなかった人20人のうち3人が治療期間中に遺伝子検査を受けている。さらに3人が将来は遺伝子検査を受けたい、と回答していた。また、遺伝子検査受検前後の心理社会的評価では、特に遺伝子検査の結果に基づく有意な不安、抑うつは認められなかったが、変異が陰性でもPOMSのスコアが受検後悪化しているケースが40%に認められた。これは手術前、娘がいる、乳癌の家族歴があるなどの背景因子との関連が示唆され、乳腺科や関連診療科の継続的な支援も有用であると考えられる。

#### E. 結論

1) JOHBOCの全国登録事業を2022年度も継続して実施した。今後、わが国のHBOCの実態を明らかにする上で有用性の高いデータベースを整備した。

2) BRACAnalysis受検した人と受検しなかった人にアンケート調査及び心理社会的評価、パーソナリティ検査を実施した。検査前の適切な説明が重要であり、また家族のために検査を受け、その結果は家族で共有されていることが明らかになった。

#### 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—主に人材育成の観点から—. 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

MRIを用いた乳癌サーベイランスの有用性の検討

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

前年度の研究では、乳癌サーベイランスを行うにあたり、放射線科医の判定および MRI ガイド下生検が重要であることが確認された。サーベイランス MRI の読影方法の留意点、MRI ガイド下生検の必要性を発信することで、全国で質の高いサーベイランスを行う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

2018年4月～2022年12月までに、昭和大学病院で施行されたMRIガイド下生検症例を対象として、*BRCA1/2*病的バリエント保持者とそれ以外の症例（対象群）と2群を分けて、MRIガイド下生検の当日のキャンセルの割合、MRI所見、カテゴリ判定および病理学的特徴を比較検討した。

（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*群は全体の12%(16/130)であった。全体の年齢の中央値は50歳(25-82歳)で、*BRCA1/2*群と対象群とで年齢の差は認めなかった。

検査当日にMRIガイド下生検が中止となったのは4例であり、*BRCA1/2*群で13%(2/16)、対象群で1.8%(2/114)であった。

病変の形状は*BRCA1/2*群では非腫瘍性病変(non-mass enhancement : NME)が38%で

ある一方、対象群ではNMEが64%と多く、統計学的な有意差を認めた(p=0.04)。BI-RADSカテゴリ分類ごとの陽性的中率は、カテゴリ3で10%(1/10)、カテゴリ4で35%(39/113)、カテゴリ5で100%(3/3)であった。また、*BRCA1/2*群でカテゴリ3が25%(4/16)と、対象群の5.3%(6/114)よりも多く有意差を認めた(p=0.006)。MRIガイド下生検の全体での悪性の頻度は30%(38/126)、*BRCA1/2*群では43%(6/14)、対象群では29%(32/112)であった。組織学的には*BRCA1/2*群では浸潤癌が悪性の中で83%(5/6)と多く、対象群では非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma *in situ*: DCIS)が75%(24/32)と最も多く有意差を認めた(p=0.003)。生検後のfollow up期間は、平均23カ月(0-55カ月)であった。

*BRCA1/2*病的バリエント保持者の内訳は、*BRCA1*が6例、*BRCA2*が10例であった。

*BRCA1*ではMRI所見は小腫瘤(Focus)が1例(16%)、腫瘤(Mass)が3例(50%)、NMEが2例(33%)。カテゴリ3が1例、カテゴリ4が5例であった。検査中止の2例は、いずれもNMEの症例であった。生検病理結果は良性2例(33%)、浸潤癌でトリプルネガティブ乳癌が2例(33%)であった。

*BRCA2*ではMRI所見はFocus3例(30%)、Mass3例(30%)、NME4例(40%)。カテゴリ3が3例、カテゴリ4が7例であった。生検病理結果は良性5例(50%)、浸潤癌3例(30%)、DCIS1例(10%)、atypical lobular hyperplasia1例(10%)であった。4例の乳癌は、Massが2例(いずれもIDC)、NMEが2例(浸潤癌とDCIS)であった。

#### D. 考察

本研究で、*BRCA1/2*群と対象群で最も有意差があったのは、浸潤癌の割合である。(p=0.003)。*BRCA1/2*群でNMEが38%である一方、対象群ではNMEが64%と多くを占めていた(p=0.04)。これは、病変の形状とも関連していると考ええる。*BRCA1/2*群ではFocusやMassの割合が高く、かつ浸潤癌が多いことは、*BRCA1/2*群における特徴であると考えられる。もう一つ、*BRCA1/2*群と対象群で有意差があったのは、カテゴリ評価である(p=0.006)。本来、生検適応となる症例はカテゴリ4以上の症例であるが、今回*BRCA1/2*群で4例がカテゴリ3と判定されており、うち1例で悪性と診断された。4例ともMRIサーベイランスの経過中での新出病変であった。対象群のカテゴリ3の6症例はいずれも良性の結果であったことを考慮すると、*BRCA1/2*病的バリエーションに対するMRIサーベイランス中の新出病変は、画像所見がカテゴリ3であっても、MRIガイド下生検を検討する必要があると考える。

#### 結論

上記研究の症例の中には、平成26年度厚生労働科学研究費補助金「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」で登録された患者が含まれる。サーベイランス開始後7年目にして乳癌が疑われ、MRIガイド下生検を施行し、トリプルネガティブ乳癌と診断された。このことは、サーベイランスを継続的にこなうことと、サーベイランスにはMRIガイド下生検が必須であることを証明していると考ええる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿中

##### 2. 学会発表

峯陽子, 垂野香苗, 戸崎光宏, 吉田玲子, 犬塚真由子, 中村清吾. *BRCA1*陽性乳癌未発症者のサーベイランス中にMRIガイド下生検にて診断されたトリプルネガティブ乳癌の1例, 第18回日本乳癌学会関東地方会. 2022/12/3, 国内, 口頭.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

米国における遺伝カウンセリングの実態調査

研究分担者 西垣昌和 国際医療福祉大学 大学院 教授

研究要旨： 米国のがんハイボリュームセンターにおける遠隔遺伝カウンセリング(GC)の実装状況について、現地の遺伝カウンセラーにインタビューを実施した。クライアントは、利便性の観点から遠隔GCを希望することが多く、米国では遺伝性腫瘍のGCは遠隔が主たる形態となっていた。遠隔GCは、遺伝カウンセラーの自宅とクライアントの自宅等をセキュリティが担保された環境で接続し実施されていた。遺伝学的検査は、唾液キットを用いて遠隔で完結する方法も取られており、結果に応じて電話もしくは遠隔GCで開示していた。日本においても、遠隔GCに関する医療制度を含む体制整備と、実装が求められる。

A. 研究目的

遠隔遺伝カウンセリングは、クライアントの遺伝カウンセリングへのアクセス性の向上と、遺伝カウンセリングの人的資源不足・偏在を解決する手段として有用である。また、遠隔遺伝カウンセリングの効果に関するエビデンスも近年徐々に蓄積され、知識や心理的負担等の遺伝カウンセリングアウトカムについて、従来の対面式の遺伝カウンセリングと非劣性であることが示唆されている(Bracke, 2021)。

このことから、遠隔遺伝カウンセリングは実装段階にあり、実装に向けた課題を整理することが必要である。そこで本研究では、豊富な遺伝性腫瘍遠隔遺伝カウンセリング経験を有する米国のがんハイボリュームセンターにおける実装状況を調査することとした。

B. 研究方法

米国のがんハイボリュームセンター2施設 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), University of Texas Southwestern Medical Center (UTSMC)の遺伝カウンセラー2名に、半構造化インタビューを実施した。インタビューは、Zoomで実施した。質問内容を表1に示す。

C. 研究結果

・基本的な実施体制

MSKCCは18人、UTSMCは25名(うち16人が

腫瘍専門)の遺伝カウンセラー(CGC)が在籍しており、各人が週10~18名のクライアントの遺伝カウンセリングを担当している。両施設とも、新型コロナ感染症の拡大をきっかけとして遠隔遺伝カウンセリングの体制が整備され、MSKCCでは大部分が、UTSMCではほぼすべての遺伝カウンセリングが遠隔で実施されている。いずれの施設においても、スケジューリング・遠隔遺伝カウンセリングの管理担当者がおり、予約管理、接続に関する技術的管理を担当している。

一回の遺伝カウンセリングの時間は初診1時間程度、再診30分-45分、基本とするが、再診について陰性結果開示はメールで行う等、結果に応じて実施形態を変えている。遠隔遺伝カウンセリングはCGCが大部分を単独で実施する形態をとり、主にCGCの自宅から実施している。クライアントは、自宅からが多いが、車中(移動中も含む)や外出先からセッションに参加する場合もあり、その際にはプライバシーが確保された環境であるかを確認のうえ実施している。家族のセッションへの参加は無制限であり、遠方に住んでいる家族でも参加できることが遠隔遺伝カウンセリングの大きなメリットとして挙げられていた。

その他の遠隔遺伝カウンセリング特有のメリットとして、複数の別クライアントへの対応の利便性が挙げられた。例えば、複数の予約枠がある場合に、どのクライエ

ントがすでにスタンバイしているかが画面上で容易にわかること、クライアントが書類の準備をしている間やクライアントのみで検討している間に、他のクライアントに声をかけることができること等が挙げられた。

#### ・セキュリティ対策

遠隔遺伝カウンセリングは、VPNや仮想デスクトップを用いて接続をすることにより、セキュリティを確保している。その環境下で、BlueJeans, Zoom, Teams(電子カルテと連携)等のプラットフォームが使用されている。

#### ・家系図の作成

事前に家系情報を入力するURLを送付し、それに基づいて作成した遠隔遺伝カウンセリング時に確認すること、家系図作成ソフトを使用することにより、作業の効率化が図られている。

#### ・疾患説明

資料を画面共有しての説明は、クライアントによって理解度の差が大きいため、説明は口頭でのみなされている。遺伝子や染色体といった基礎的な知識については、あらかじめ作成した動画をYouTubeで閲覧したうえでセッションに入ってもらうようにしている。

#### ・遺伝学的検査

多くの(UTSMCでは90%以上)クライアントが、自宅に郵送された唾液キットを使って遺伝学的検査を受検することを選択する。検査への同意は、メールに添付した同意書に電子署名ソフトを用いた署名によって取得している。

結果開示について、MSKCCでは、陰性の場合、まず電話で開示し、ファミリーレターを後からポータルで送る。ただし、陰性の場合でも家族歴がある場合には遠隔GCを実施している。陽性、VUSの場合はオンラインGCで開示している。UTSMCでは、検査会社によって方法は多少異なるが、結果に関わらず、まずは電話で結果を伝え、陽性者には対面GCの機会を設定している。結果開

示後には、サマリーレターとファミリーレターを作成し病院と患者を繋ぐポータル上で共有している。

#### ・受診費用関連

米国の費用請求に関する規定は州によって異なり、MSKCC(NY州)では、CGC単独で実施した時間は無料で、医師が参加した時間で請求がされる。対面よりも遠隔のほうが安価に設定されている。UTSMCでは、CGCも請求可能ではあるものの、遠隔の場合は保険償還がされないため、自費での支払いとなる。対面と遠隔で価格の違いはない。両施設とも、支払いはオンラインで完結する。

#### ・対面を必要とするケースの有無

基本的に、クライアントの希望に対面を選択することはあるが、施設側からクライアントの特性によって対面での実施を進めることはない。UTSMCでは、陽性クライアントのフォローアップ遺伝カウンセリングについては対面での実施を進めている。

## D. 考察

今回調査した米国のがんハイボリュームセンター2施設においては、遺伝性腫瘍遺伝カウンセリングはほぼ遠隔に移行していた。元々は、両施設とも対面での遺伝カウンセリングを基本としていたところを、新型コロナウイルス感染症拡大への対応として遠隔へ移行したが、そのアクセス性、利便性の高さから、感染症が落ち着いて意向も継続して実施されている形である。

調査した遠隔遺伝カウンセリングで特徴的なのは、初診から検査、結果開示に至るまで、全て遠隔で完結しうる点である。この形式をとりうるのであれば、がん遺伝カウンセリング実施施設・専門職の偏在による低いアクセス性の抜本的な解決につながりうる。

一方で、クライアントが自宅で採取した検体で検査を実施することの精度管理上の問題への対策が必須である。また、既知のエビデンスからも、今回協力をえた

CGCの印象からも、遺伝カウンセリングのアウトカムが対面として遠隔が劣っているという根拠はないが、それらが日本のクライアントにも外挿しうるかは、日本人クライアントの心理社会的特性を鑑みて改めて評価が必要と考える。

さらに、UTSMCでは陽性結果後のクライアントには対面での遺伝カウンセリングが進められていたことからわかるように、陽性結果をもとにサーベイランスを受けていく場合には、医療機関を受診することは必須となる。遺伝カウンセリングは遠隔で受けられたとしても、その後のサーベイランスを受ける機関へのアクセス性が悪ければ意味はなく、市中病院との遺伝性腫瘍サーベイランスに関する連携体制の構築を合わせて進めていかなければならない。なお、遺伝カウンセラーが自宅から実施する体制については、外部からの病院電子カルテへのアクセスや、そのための予約システムの構築等のコストと、それによって得られるメリットのバランスを考えると、現実的ではないだろう。

## E. 結論

今後拡大するがん遺伝カウンセリング

の需要に対応するためには、クライアントと遺伝カウンセリング実施期間を直接結ぶ遠隔遺伝カウンセリングを実装・普及することの有用性は明らかである。そのためには、遠隔による検査提供体制の整備、遠隔遺伝カウンセリング後のサーベイランス体制の整備、そして日本における遠隔遺伝カウンセリングのクライアントアウトカムへの影響に関するエビデンスの生成が必要である。

G. 研究発表  
発表準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

表1 インタビュー項目

基本的な実施体制	
実施体制・オンライン GC の頻度	
オンライン診療の事前説明や接続の事前サポート	
GC 担当者	
オンライン GC に参加する場所 (CGC)	
オンライン GC に参加する場所 (患者・クライアント)	
オンライン GC への家族の参加の可否	
家族の参加人数の上限	
補足事項	
セキュリティ対策	
使用しているプラットフォーム	
オンライン GC を使用する際に VPN などの有無について	
患者側にセキュリティ対策として配慮してもらっていること	
家系図の作成	
家系図作成時の画面共有	

---

**疾患説明**

疾患説明中の画面共有

オンライン GC 用に作った資料等

**遺伝学的検査**

使用する検体

検体を採取する場所

検査結果の開示および共有方法

同意の取り方

**受診費用関連**

オンライン GC 費用の請求

オンラインと対面での差額の有無

**対面を必要とするケースの有無**

---

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

わが国のがんゲノム医療の定義は「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）」とされている（がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～ 厚生労働省 HP 平成 29 年 6 月 27 日）。

「治療の最適化」についてはがん医療へコンパニオン診断の導入に続き、令和元年 6 月のがん遺伝子パネル検査の保険収載を契機に、個別化治療に到達する道筋が整備されてきた。

一方でがんの約 1 割は生殖細胞系列病的バリエントに起因する遺伝性腫瘍であると考えられており、がん未発症者を含むがん発症予防に対する介入が可能になってはじめて、国民の確実ながん死低減が可能になるといえる

さらに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となってきた。このような中、本研究期間中に、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（2022年3月）」が改訂され、遺伝情報を通常の診療情報と同様に区別せずに取り扱うことの重要性が提唱された。

本研究ではがん未発症も含む遺伝性腫瘍の診療・支援体制の標準化と均てん化に向けた課題を抽出し、最終的に国民が自身のゲノム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の構築を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

1. ゲノム情報に応じたがん予防医療体制の確立に関する課題

わが国が国策としているがんゲノム医療や、今後の臨床実装が開始する全ゲノム解析等の動きのなかで、ゲノム情報に応じたがん予防が有用である遺伝性腫瘍診療の課題と、標準化、均てん化に向けた課題について検討する。

2. 遺伝情報の診療上の取扱いに関する検討

厚生科研「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施設を対象に、診療録における遺伝情報の管理に関する実態調査を行なった。本調査調査期間は令和3年3月と令和5年3月の計2回で、同様の内容の質問を行い、ガイドライン改訂前後間で遺伝情報の取扱いに変化が見られたかの比較を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝関連学会・団体、腫瘍関連学会等と連携し、さらに患者・市民参画 (PPI) も導入することで、倫理的・法的・社会的問題 (ELSI) を含めた課題抽出を行った。

## C. 研究結果

### 1. ゲノム情報に応じたがん予防医療体制の確立に関する課題

「がん予防」は第4期がん対策推進基本計画における重点項目になっており、対策型検診とともに、遺伝情報に基づいたがん予防は科学的根拠に基づく予防法である。またわが国は令和7年度より全ゲノム解析を診療に導入すると国策としているが、バリエーションの集団における頻度から鑑みると全ゲノム解析の結果、がん未発症者も含めた遺伝性腫瘍家系が高頻度で検出されると予測される。今後は国民が、個人の遺伝的特徴として遺伝性腫瘍にかかる情報を手にする可能性が高いが、遺伝性腫瘍の診療体制や社会支援体制は十分に整備されていない。

一方で遺伝性腫瘍の確定診断のための遺伝学的検査 (多遺伝子パネル検査: MGPT を含む) や遺伝性腫瘍診療の大部分が保険未収載である。現在、わが国で保険収載されている遺伝学的検査は5疾患 7遺伝子のみである (網膜芽細胞腫に対する *RBI*, 甲状腺髄様癌 に対する *RET*, 多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 1 型に対する *MEN1*, 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 に対する *BRCA1* および *BRCA2*, 結節性硬化症に対する *TSC1* および *TSC2*) 。

今後、MGPTを含む遺伝性腫瘍診療の保険収載に向けて解決すべき課題は

- ・ 遺伝学的検査の薬機法上の承認
- ・ 遺伝学的検査の適応基準の指針
- ・ バリエーションに応じた管理指針の策定
- ・ 遺伝性腫瘍診療施行の施設基準
- ・ エキスパートパネルの実施
- ・ 臨床情報やバリエーション情報の登録
- ・ 遺伝学的検査と報告書の品質保証
- ・ 病的バリエーション保持者の支援体制

等が挙げられ、本研究班終了後も継続的な検討が必要である。

なおMGPTの実地診療への導入に関しては「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の適用基準の設定と診療ガイドラインへの反映」分担班 (研究分担者 吉田玲子) と連携のもの進めた。

### 2. 遺伝情報の取扱いに関する検討

令和3年の調査では、遺伝カウンセリング記録について、約60%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。一方で、令和5年の調査では、アクセス制限を設けている施設が25%に減少しており、多くの施設で遺伝情報をその他の医療情報と同様に取り扱っていた。

遺伝学的検査の結果報告書の取扱いについては、令和3年の調査では49%の施設がアクセス制限を設けるなど医療従事者の間でも情報共有が困難な状況であったが、令和5年の調査ではアクセス制限を設けている施設が23%に減少していた。

一方で遺伝情報の取り扱いに関する院内講習会の実施状況については、56%の施設が実施済み、もしくは今後予定していると回答したのに対し、実施予定なしと回答したのは44%であった。

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。令和3年の調査では、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。

令和5年度の調査では、遺伝情報を共有することによるデメリットに関するコメン

トはほとんどなく、アクセス制限や匿名化が患者の取り違えや検査の2重オーダーなどのインシデントにつながるリスクについてのコメントがあり、遺伝情報を共有しないことによるデメリットを感じている医療機関が増加していた。

#### D. 考察

遺伝性腫瘍家系をLTFU(Life Time Follow-Up)ですることは、未発症者も含めた早期の医療介入に繋がる。この早期の個人の遺伝因子に応じたきめ細かいがん先制医療を支援することは、国民のがん予防と医療費低減を両立させる、従来にない画期的な施策になる可能性がある。

今後は関連医学学会・団体、関連業界団体・企業、および当局を含めた遺伝性腫瘍の診療体制整備、社会支援体制、研究・開発の体制整備を継続的に議論する場として遺伝性腫瘍に関する協議体の設立も求められる。

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（2022年3月）」の改訂後前後で調査を行うことで、これまでは多くの施設でアクセス制限が設けられていた遺伝学的検査結果や遺伝カウンセリング記録の取り扱いが、通常の医療情報として取り扱うように変化したことが確認できた。その背景には本ガイドラインの改訂が一定の役割を果たしていると考えられる。最近では遺伝情報無くしてがん診療を行うことは困難であり、遺伝情報を共有できないことによる不利益を強く感じる医療者が増えてきたものと考えられる。一方で、遺伝情報の取り扱いに関する講習会を行なっている医療機関は約半数程度であった。遺伝情報の適切な取り扱いは不可欠であり、今後も幅広い医療者への教育が重要だと考えられる。

#### E. 結論

わが国の遺伝性腫瘍の診療および社会支援体制を普及させるため、本研究班終了後

も産官学で協同して体制整備をはかる必要がある。

令和7年度からの全ゲノム解析の実地臨床導入に先立ち、質と信頼性の担保されたゲノム検査としてのMGPTを用いた診療体制の実装が求められる。

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（2022年3月）」の改訂後には、遺伝情報を他の診療情報と区別せずに診療録に保管する動きが進んでいる。しかしながら「遺伝子例外主義」に基づいた対応をしている施設もあり、遺伝診療に関する安全対策セミナーや倫理セミナーの継続的な実施が必要である。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Kang EY, Weir A, Meagher NS, Farrington K, Nelson GS, Ghatage P, Lee CH, Riggan MJ, Bolithon A, Popovic G, Leung B, Tang K, Lambie N, Millstein J, Alsop J, Anglesio MS, Ataseven B, Barlow E, Beckmann MW, Berger J, Bisinotto C, Bösmüller H, Boros J, Brand AH, Brooks-Wilson A, Brucker SY, Carney ME, Casablanca Y, Cazorla-Jiménez A, Cohen PA, Conrads TP, Cook LS, Coulson P, Courtney-Brooks M, Cramer DW, Crowe P, Cunningham JM, Cybulski C, Darcy KM, El-Bahrawy MA, Elishaev E, Erber R, Farrell R, Fereday S, Fischer A, García MJ, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Gilks CB; AOCs Group; Grube M, Harnett PR, Harrington SP, Harter P, Hartmann A, Hecht JL, Heikaus S, Hein A, Heitz F, Hendley J, Hernandez BY, Polo SH, Heublein S, Hirasawa A, Høgdall E, Høgdall CK, Horlings HM, Huntsman DG, Huzarski T, Jewell A, Jimenez-

- Linan M, Jones ME, Kaufmann SH, Kennedy CJ, Khabele D, Kommos FKF, Kruitwagen RFFM, Lambrechts D, Le ND, Lener M, Lester J, Leung Y, Linder A, Loverix L, Lubiński J, Madan R, Maxwell GL, Modugno F, Neuhausen SL, Olawaiye A, Olbrecht S, Orsulic S, Palacios J, Pearce CL, Pike MC, Quinn CM, Mohan GR, Rodríguez-Antona C, Ruebner M, Ryan A, Salfinger SG, Sasamoto N, Schildkraut JM, Schoemaker MJ, Shah M, Sharma R, Shvetsov YB, Singh N, Sonke GS, Steele L, Stewart CJR, Sundfeldt K, Swerdlow AJ, Talhouk A, Tan A, Taylor SE, Terry KL, Tołoczko A, Traficante N, Van de Vijver KK, van der Aa MA, Van Gorp T, Van Nieuwenhuysen E, van-Wagensveld L, Vergote I, Vierkant RA, Wang C, Wilkens LR, Winham SJ, Wu AH, Benitez J, Berchuck A, Candido Dos Reis FJ, DeFazio A, Fasching PA, Goode EL, Goodman MT, Gronwald J, Karlan BY, Kommos S, Menon U, Sinn HP, Staebler A, Brenton JD, Bowtell DD, Pharoah PDP, Ramus SJ, Köbel M. CCNE1 and survival of patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: An Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Cancer*. 2023;129(5):697-713.
2. Okazawa-Sakai M, Yamamoto Y, Futagawa M, Okamura M, Miyawaki S, Nishina T, Takehara K, Kozuki T, Tomida S, Hyodo I, Ohsumi S, Hirasawa A. Handling of Germline Findings in Clinical Comprehensive Cancer Genomic Profiling. *Acta Med Okayama*. 2022; 76(6):673-678.
3. Murumägi A, Ungureanu D, Khan S, Arjama M, Välimäki K, Ianevski A, Ianevski P, Bergström R, Dini A, Kanerva A, Koivisto-Korander R, Tapper J, Lassus H, Loukovaara M, Mägi A, Hirasawa A, Aoki D, Pietiäinen V, Pellinen T, Bützow R, Aittokallio T, Kallioniemi O. Drug response profiles in patient-derived cancer cells across histological subtypes of ovarian cancer: real-time therapy tailoring for a patient with low-grade serous carcinoma. *Br J Cancer*. 2023;128(4):678-690.
4. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci*. 2022 4; 23(1):523.
5. Akahane T, Masuda K, Hirasawa A, Kobayashi Y, Ueki A, Kawaida M, Misu K, Nakamura K, Nagai S, Chiyoda T, Yamagami W, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, Sugano K, Okita H, Kosaki K, Nishihara H, Aoki D. TP53 variants in p53 signatures and the clonality of STICs in RRSO samples. *J Gynecol Oncol*. 2022; 33(4):e50.
6. Ogawa C, Hirasawa A, Sogawa R, Hasuoka K, Tomida S, Futagawa M, Urakawa Y, Kochi M, Yamamoto H, Nakamura K, Masuyama H. Liquid Biopsy Revealed HBOC Pedigree and Led to Medical Management Among the Relatives. *Acta Med Okayama* 2022 76(4):479-483.
7. Ogawa C, Hirasawa A, Ida N, Nakamura K, Masuyama H. Hereditary Gynecologic Tumors and

- Precision Cancer Medicine, *J Obstet Gynaeco Res* 2022 48(5), 1076-1090.
8. Minamoto A, Yamada T, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A, Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M, Kanai M, Muto M, Kosugi S. Current status and issues related to secondary findings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site questionnaire survey. *J Hum Genet* ; 2022 67(10) 557-563.
  9. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. (Review) *I Int J Mol Sci* 2021;23(1):348.
  10. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. (review) *Int J Clin Oncol*. 2021 26(10):1784-1792.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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, Kommos 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.
15. 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
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.

22. 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
23. 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.
24. 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
25. 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.
26. 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
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 平沢 晃. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 日本医事新報 2021; 5058 40-41.
34. 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
35. 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.

#### 学会発表

1. Hirasawa A Cancer Precision medicine, Global Health & Digital Transformatio 国立六大学連携コンソーシアムとUSTP (台北大学連盟) 合同シンポジウム 2022.12.9(web)
2. Hirasawa A, Predisposing germline variants in ovarian cancer. International Society of Precision Cancer Medicine (ISPCM) 2021 2021.9.25-26(Web)
3. 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)
4. 平沢 晃 がん遺伝医療における保険診療の道のりと課題 (シンポジウム ゲノム医療の個別化と均てん化を目指して) 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022. 12. 14-17 (神奈川県)
  5. 二川 摩周, 谷岡 真樹, 浦川 優作, 十川 麗美, 加藤 芙美乃, 山本 英喜, 平沢 晃. 既存の empirical model を用いた BRCA1/2 病的バリエーションのリスク評価の有用性と限界. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022. 12. 14-17 (神奈川県)
  6. 加藤 芙美乃, 山本 英喜, 河内 麻里子, 浦川 優作, 植野 さやか, 十川 麗美, 二川 摩周, 平沢 晃. がん遺伝子パネル検査で Positive Biomarker として検出された RAD51D のバリエーションが生殖細胞系列で VUS と判定された一例. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022. 12. 14-17 (神奈川県)
  7. 十川 麗美, 山本 英喜, 河内 麻里子, 山下 範之, 二川 摩周, 加藤 芙美乃, 浦川 優作, 植野 さやか, 小川 千加子, 片岡 祐子, 重安 邦俊, 菅谷 明子, 長尾 昌二, 早田 桂, 吉本 順子, 阿部 彰子, 植木 有紗, 岡崎 哲也, 木村 香里, 隈元 謙介, 杉本 健樹, 鶴田 智彦, 難波 栄二, 花岡 有為子, 増田 健太, 三浦 清徳, 山口 昌俊, 吉田 玲子, 平沢 晃. 医学生を対象としたオンラインツールを用いた遺伝カウンセリングロールプレイ. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022. 12. 14-17 (神奈川県)
  8. 藤原 有基, 浦川 優作, 坂田 周治郎, 堀口 育代, 矢野 友梨, 米澤 優, 河田 健吾, 和唐 正樹, 高田 雅代, 永坂 久子, 谷本 竜太, 中村 聡子, 中西 美恵, 小笠原 豊, 平沢 晃, 川上 公宏. 多遺伝子パネル検査にて ATM と MSH2 の double heterozygotes を認めた例. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022. 12. 14-17 (神奈川県)
  9. 藤田 裕子, 甲斐 恭平, 平沢 晃, 山本 英喜, 原口 貴裕, 和仁 洋治, 永谷 たみ, 谷口 真紀, 伊藤 絢子, 山根 美代子, 井上 豊子, 田村 和朗. がん遺伝子パネル検査後に行った MGPT でリンチ症候群と診断された副腎皮質癌の症例. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022. 12. 14-17 (神奈川県)
  10. 平沢 晃. 実地診療から考える多遺伝子パネル検査 (MGPT) の有用性と課題. 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腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究」班 (研究代表者: 櫻井晃洋) 第 3 回 厚労科研研究班 Web セミナー (市民公開講座 web) 2022. 11. 23
  11. 平沢 晃. がんゲノム医療における生殖細胞系列遺伝情報に対する対応. 第 60 回日本癌治療学会学術集会 (会長企画シンポジウム) 2023. 10. 20-22 (兵庫)
  12. 平沢 晃. がんゲノム医療と遺伝性腫瘍 市民公開セミナー「がん遺伝子パネル検査のアンケート調査研究」. 厚生労働省科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業 (研究代表者: 瀬戸泰之) 2022. 10. 10(web)
  13. 山本英喜, 加藤芙美乃, 二川摩周, 十川麗美, 浦川優作, 植野さやか, 平沢 晃. 遺伝性腫瘍診断における多遺伝子パネル検査の臨床的有用性と将来展望 第 81 回日本癌学会学術集会 (ミニシンポジウム) 2022. 9. 29-10. 1 (神奈川県)

14. 加藤芙美乃, 山本英喜, 十川麗美, 二川摩周, 浦川優作, 藤原有基, 川上公宏, 牛尼 美年子, 後藤政広, 田辺記子, 平田 真, 吉田輝彦, 菅野康吉, 平沢 晃. STK11 生殖細胞系列バリエントが検出された Peutz-Jeghers 症候群の表現型をもつ乳癌女性の一例. 第 81 回日本癌学会学術集会 2022. 9. 29-10. 1 (神奈川)
15. 藤原有基, 浦川優作, 平沢 晃. 多遺伝子パネル検査によって検出された MSH2 と ATM のダブルヘテロ接合体保因者. 第 81 回日本癌学会学術集会 2022. 9. 29-10. 1 (神奈川)
16. 二川摩周, 中田英二, 十川麗美, 加藤芙美乃, 浦川優作, 植野さやか, 山本英喜, 藤原 智洋, 国定 俊之, 尾崎 敏文, 平沢 晃. がんゲノム医療において遺伝性骨・軟部肉腫を同定する臨床的意義. 第 81 回日本癌学会学術集会 2022. 9. 29-10. 1 (神奈川)
17. 浦川優作, 二川摩周, 植野さやか, 加藤芙美乃, 十川麗美, 二川摩周, 山本英喜, 平沢 晃. HBOC における RRSO は何歳まで考慮すべきか. 第 81 回日本癌学会学術集会 2022. 9. 29-10. 1 (神奈川)
18. 平沢 晃. 遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) についての最近の話題. 第 8 回せとうち ART 研究会. 2022. 9. 3 (岡山)
19. 平沢 晃. がんゲノム医療と遺伝性腫瘍. 第 21 回日本遺伝看護学会学術大会 特別講演 2022. 8. 28 (web)
20. 平沢 晃. 遺伝性腫瘍と細胞診断学. 第 36 回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会 2022. 7. 30 (島根)
21. 平沢 晃. 遺伝性腫瘍の基礎知識と臨床薬理学. 日本臨床薬理学会 第 5 回薬理ゲノミクスセミナー 2022. 7. 26 (web)
22. 平沢 晃. HBOC 診療にかかる保険診療上の課題. ワークショップ 「HBOC の最近の話題」 第 64 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2022. 7. 16 (福岡)
23. 平沢 晃. 婦人科遺伝性腫瘍と多遺伝子パネル検査の意義. モーニングセミナー 「HBOC の最近の話題」 第 64 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2022. 7. 16 (福岡)
24. 平沢 晃. がん医療の中の遺伝性腫瘍. 近畿 「がんプロ」 コンソーシアム 「7 大学連携個別化がん医療実践者養成プラン」 継承事業 「遺伝カウンセリングに強い多職種がん専門医療人養成コース」 2022. 7. 4 (web)
25. 平沢 晃. ゲノム医療実用化 -産婦人科領域における現状と課題-. 第 436 回 神奈川産科婦人科学会. 2022. 7. 3 (神奈川)
26. 平沢 晃. 悪性腫瘍領域遺伝診療における保険診療の現状と課題. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2022. 7. 1 (東京)
27. 平沢 晃. 産婦人科におけるゲノム医療の展開 ～卵巣癌を中心に～. 西部地区産婦人科医会学術講演会 2022. 6. 30 (広島)
28. 平沢 晃. 婦人科腫瘍領域における遺伝診療の現状と課題. 産婦人科領域における遺伝学的アプローチ～臨床応用の現状と未来～. 第 143 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2022. 6. 19 (東京)
29. 平沢 晃. 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 第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 2022. 6. 17-18 (岡山) (最優秀演題賞)

30. 平沢 晃. 中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究グループ. 医療圏横断的な遺伝性腫瘍前向きコホート研究の立ちあげ (中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究). 第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 2022. 6. 17-18 (岡山)
31. 長谷川 功, 田中 秀一, 山本 紘一郎, 高橋 美砂, 中野 靖浩, 本多 寛之, 萩谷 英大, 富田 晃司, 戸田 洋伸, 内田 治仁, 平沢 晃, 大塚 文男. 経過中に難治性高血圧症を合併した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022. 6. 2-4(大分)
32. 平沢 晃. 卵巣がんは遺伝と関係あるの? 卵巣癌市民公開講座 2022. 5. 29(web)
33. 平沢 晃. がんゲノム医療における遺伝性腫瘍の位置づけと HBOC 診療に関する最近の話題第 54 回制癌剤適応研究会 2022. 2. 18 (web)
34. 平沢 晃. がんゲノム医療の現状と課題. 第 71 回日本臨床検査学会 スキルアップセミナー2022. 5. 31 (web)
35. 平沢 晃. わが国が推進するゲノム医療-難病領域を中心に- 第 5 回岡山県難病診療連携拠点病院 ならびに岡山県難病医療連絡協議会合同研修会 2022. 2. 10(web)
36. 平沢 晃. 遺伝性腫瘍診療における細胞診の役割. 大阪府臨床細胞学会学術集会 特別講演 2022. 2. 25(web)
37. 平沢 晃. がんゲノム医療と生殖細胞系列バリエーションへの対応. 埼玉医科大学総合医療センター第 38 回がん診療支援室主催講演会 2022. 1. 19 (web)
38. 平沢 晃. がんゲノム医療の課題-連携の課題- 全国がんプロ協議会・ゲノム医療部会. 2021. 1. 14 (web)
39. 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)
40. 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)
41. 平沢 晃. 卵巣癌における HBOC の現状と課題; 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)
42. 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
43. 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)
44. 平沢 晃. 家族でがんを予防する ~ がん遺伝について~ 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)
45. 平沢 晃. 令和 4 年度診療報酬改定に向けた課題と取組み (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)
46. 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（神奈川県）
47. 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（神奈川県）
48. 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（神奈川県）
49. 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（神奈川県）
50. 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（神奈川県）
51. 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（神奈川県）
52. 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（神奈川県）
53. 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（神奈川県）
54. 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)
55. 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)
56. 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）
57. 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

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 吉田玲子 昭和大学臨床ゲノム研究所 講師

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。HBOCを含む汎がんを対象とした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

国内におけるMGPT検査の動向の調査を行い、実装に向けた課題・問題点について医療者および国民に向けた啓発活動、セミナー開催、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

前年（2021年）刊行の医療者向けであるHBOC診療ガイドライン2021年版を、市民・国民に向けた内容で、HBOC診療ガイドブックを2022年7月に刊行した。

JOHBOC認定施設にアンケート調査を行い得られたMGPTの実態調査結果、MGPTの基礎研究のデータと得られた知見、海外のMGPTの動向調査結果、本邦におけるMGPT診療に役立つ資料作成の内容を、2023年11月23日WEBセミナーにて公開した。医師、コメディカル、非医療者を含め700人以上の視聴者を得た。本セミナーの内容を座談会特集記事で書籍にて発刊した。

MGPTに焦点を当てた本邦初の市民公開講座を2023年3月21日に現地+WEBハイブリッド開催を行った。

D. 考察

JOHBOC認定施設のアンケート調査の結果、43.2%の施設で既にMGPTを施行していた、課題として挙げられたもののうち、検査費用が高い（77.3%）、リスク管理が不明な遺伝子が含まれている（76%）、VUS率が高い（52%）が上位を占めていた。また、国内のMGPTガイドラインの作成および保険収載が90%以上の施設で“必要”であるという結果を得られており、一般診療でMGPTを実装するには、エビデンスに基づく有用性と利便性の両者が必要であると思われた。

E. 結論

がんは国民の半数以上が罹患する疾患である。海外では既に主流となっているMGPTにより、がん罹患リスクに応じた層別化・個別化のがん予防医療の提供が可能となる。本邦でMGPTを一般診療で本格実装するには、MGPTを適切な医療に結び付ける遺伝医療体制やガイドラインの策定、MGPTを扱うことが出来る遺伝医療の人材育成、および保険収載が必須であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. Yoshida R, Nakamura S. Association of TP53 clonal hematopoiesis with indeterminate potential with the development of myeloid neoplasms after rucaparib treatment. Ann Transl Med. 2022 Dec;10(23):1292.

doi: 10.21037/atm-2022-65.

3. Nagashima M, Ishikawa T, Asami Y, Hirose Y, Shimada K, Miyagami S, Mimura T, Onuki M, Morioka M, Izumi M, Yoshida R, Yamochi T, Taruno K, Nakamura S, Sekizawa A, Matsumoto K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for Japanese women with hereditary breast and ovarian cancer: a single-institution 10-year experience. JJCO DOI: 10.1093/jjco/hyad020
  4. 吉田玲子 遺伝性腫瘍の遺伝学的検査「遺伝子医学」44号 vol.13 No.2 p79-86 2023
  5. 櫻井晃洋、平沢晃、鈴木美慧、吉田玲子 Beyond BRCA ～幅広い遺伝性腫瘍と未発症者も対象にした遺伝医療のプレシジョン・メディシンをめざして 月刊インナービジョン 2023年4月号 p69-76
2. 学会発表
1. Yoshida R. The 2nd International Congress of Asian Oncology Society SY4 Cancer predisposition syndrome. Future Genetic Medicine Based On HBOC Phenotype and Genotype. 2022. 6. 16
  2. 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
3. 吉田玲子 シンポジウム2 遺伝子絵腫瘍であるBRCA1/2臨床研究の展開 第2回JOHBOC学術集会 2022. 4. 23
  4. 吉田玲子 シンポジウム3 HBOC診療の拡大を考える第28回遺伝性腫瘍学会 2022. 6. 4
  5. 吉田玲子 シンポジウム5 HBOCの遺伝型と表現型関連の臨床応用第30回日本乳癌学会 2022. 6. 30
  6. 吉田玲子 シンポジウム14 ハイリスク乳がん と 遺伝性乳がん～Beyond BRCAの更なる乳がんの個別化医療に向けて 第30回日本乳癌学会 2022. 6. 30
  7. 吉田玲子 ワークショップ2 遺伝性腫瘍の最適な診療体制は？ 第20回全国遺伝子医療部門連絡会議 2022. 9. 23
  8. 吉田玲子 シンポジウム8 Pathogenicity Assessment of Variants for Breast Cancer Susceptibility Genes Based on BRCAness of Tumor Sample 第81回日本癌学会 2022. 9. 26
  9. 吉田玲子 教育セッション 遺伝性腫瘍症候群とがん診療～ゲノム情報は大事なパラメーターの1つ～第67回日本人類遺伝学会 2022. 12. 15
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

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腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究

研究代表者 櫻井晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

研究協力者 太宰牧子 一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会 理事長

研究要旨： 市民・当事者向け啓発活動および教育、PPI（患者・市民参画）

A. 研究目的

遺伝性腫瘍診療の標準化を目指し、当事者を含む全国民を対象としたがんと遺伝の一般的教育・啓発。意見交換や調査による問題点の抽出。地域毎のHBOC診療課題の抽出と解決に向けた取り組み。急増している未発症保持者を含むHBOC当事者への対策、情報共有、啓発。

B. 研究方法

本研究班を主体とした市民公開講座及びセミナーを実施した。また共催、協力による公開セミナーも実施した。さらに市民向けセミナーや各地域の現状や課題について、患者や地域の医療者との意見交換会を行って課題を共有した。HBOC当事者向けの支援、情報共有、意見交換会の実施。当事者団体と連携し正しい情報共有の持続可能な体制の構築。ホームページ (<https://www.geneticsinfo.jp>)、SNSを活用した研究活動の案内、報告、募集、解説文書の掲示、過去セミナーの動画公開などの活動を通じて社会啓発を展開し、市民向け公開講座も開催した。これらに合わせてアンケート調査も行った。

（倫理面への配慮）

患者市民参画及び市民公開講座、セミナー実施に向けて、調査協力、参加登録は自由意志によるものとし、調査及び参加の目的、方法、結果の処理については事前に告知、資料を用いて説明する。アンケート調査は無記名とし、個人が特定されないように配慮する。事前登録においては収集した

個人情報研究の目的以外には使用しないこと明記し個人が特定されないように配慮する旨、電子媒体または文書によって説明する。研究終了後は紙媒体等のデータは全て破棄し、情報の流出を防止する。

C. 研究結果

1) 本研究事業、啓発活動の主軸となっている市民・患者向けセミナー「いま、伝えたいこと、考えたいこと」を2回に渡って実施した。過年度までは、オンライン配信で実施していたことから、オンライン参加が不可能な層への対策、地域での交流、意見交換の場が充分とは言えなかった。本年度は各地域のHBOC診療に携わる医療従事者との意見交換、交流、連携体制を深めながらセミナーを実施することで、患者、市民の参加者が安心して遺伝医療を受けるための連携体制強化に繋げた。第8回目の開催は、「いま、伝えたいこと、考えたいこと」～遺伝性がんについて正しく知って考えよう～と題し宮城県仙台市で実施。①遺伝性がんの特性や、遺伝子について正しく知ってもらうための講義「がんと遺伝・遺伝子」②遺伝性乳がんについて正しく知ること、地域での診療実施体制について講義「遺伝性乳がんを知ってできること」③「遺伝性乳がん卵巣がんについて考える」では、地域の認定遺伝カウンセラーや患者を交えてトークセッションを実施した。第9回は、「いま、伝えたいこと、考えたいこと」in 沖縄～遺伝性乳がん卵巣がんについて正しく知って考えよう～と題し、沖縄県那覇市で実施した。2) ゲノム医療に関わる社会的課題解決を目指したスピーカ

セッション「Insight」の共催。遺伝医療を受ける側、提供する側に必要不可欠なELSIの取組みから、遺伝に起因する差別や偏見のない社会やゲノム医療への理解を深めるために当事者団体、専門家、多くのメディア関係者等と議論を深めた。Insight#02では、「世界最大規模10万人以上を対象としたBRCA1/2遺伝子の横断的解析で何がわかりますか？研究成果から個別化医療への道のり」と題し、6月に実施した。BRCA1/2遺伝子病的バリエーション保持者から得られた解析で一たによりHBOC当事者へのサーベイランスや医療における影響や、過去には関連がないとされていたがん種への注意点、解析データの読み解き方を市民や当事者にわかりやすく解説。研究の基盤となる保管データや試料についてはバイオバンクジャパンより協力を得て解説することができた。更に、研究、解析データによりどのように個別化医療を実現化されているか現状と今後、患者や市民にとって必要な情報共有の場となった。Insight#03は、「遺伝性腫瘍と生命保険」～国民が安心してゲノム医療を受けることのできる社会へ～と題し1月にオンライン配信で実施。誰もが持つ、遺伝情報やゲノム情報による社会的不利益や差別の防止について様々な場面で議論されているようになって来てはいるものの、生命保険(私保険)の加入や支払いについては不安とされる声が多くあり、同様に保険金支払時に必要な診断書の記入については医療者からも正確な情報が求められていることから、患者、市民、それらの情報を扱う医療従事者を対象としたセミナーを実施した。一般社団法人生命保険協会の協力を得て、生命保険会社、社会学専門家、医師、当事者らと活発な議論と、現在取り扱われている私保険を例に、詳細な解説が行われ大きな反響を呼んだ。3) 研究班オフィシャルサイトでは定期的なブラッシュアップを行い、市民や当事者の視点でわかりやすい、知りたい情報を得られるように 検 討 し た。

(<https://www.geneticsinfo.jp>) 研究事業の取り組みや、HBOCの情報共有に重点を置くサイトとして構築した。安心かつ信頼のできる情報であることを市民、当事者、医療従事者へ拡げることができた。

#### D. 考察

初年度に「がんと遺伝子・遺伝」をテーマにスタートした市民・患者向けオンラインセミナーは、募集間もなくして定員に達し市民の関心の高さを示した。2回目以降、視聴者数も増加し、かつ継続参加される方が多く見られた。前年度には遺伝性乳癌卵巣癌症候群シリーズを完結することができた。しかしながら、HBOC診療体制強化に伴い、HBOCと診断される患者も増加することから、繰り返し継続した情報発信が必要不可欠であるため、一部の録画動画をYouTubeに研究班チャンネルを作成し誰でも視聴可能とし一般公開の場を設けた。(<https://www.youtube.com/channel/UCxDPoB52m0oxdxPUy1b7vWw>) 医療者向けセミナーにおいても、研究班ホームページにリンクを貼ることでいつでも、どこでもいつでも視聴可能とした。新型コロナウイルスの影響でオンライン化が進み、動画配信(WEB)を利用した啓発活動は、地域を限定せずに視聴参加できることは大きなメリットである一方、オンライン視聴が不可能な方も一定数は存在し、市民公開講座の現地開催が望まれていた。本年度は、自粛期間中に叶わなかった現地開催を2地域で企画し、地域の施設や医療者とそれぞれが抱える現場の課題解決、各地域の当事者支援、市民啓発に力を入れることができた。第8回目となるセミナーは東北地方(宮城県仙台市)で開催した。現地の医療者や当事者に企画段階より参画いただくことで地域の特性を活かすことにより、HBOC診療を身近に感じ、相談窓口へアクセスし易い環境を整えるための情報提供や意見交換を実施した。参加者は遺伝性乳癌患者の当事者、乳がん患者、市民、東北各地の認定

遺伝カウンセラー、医療従事者34名が参加した。

第9回目の市民・患者向けセミナー「いま、伝えたいこと、考えたいこと」は沖縄県で開催した。第1部では、遺伝性がんについて考え、情報を整理し、遺伝カウンセリングの役割について解説。第2部では沖縄県内での取り組み、がんの患者さんやご家族のがんのことをどう伝えたら良いか悩んでいる方、遺伝子検査を検討されている方、遺伝性乳癌卵巣癌と診断されて不安な方、ご家族皆さんでご参加いただけるような対話の出来る現地開催のプログラムを実施した。沖縄県内の医療施設や医療従事者にも参加を呼びかけ、沖縄県内での診療体制、連携体制について患者、市民へ伝える機会となった。また、医療従事者間の交流や連携を深めるだけでなく、当事者間の交流に繋がり、沖縄県内で初となる遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）の当事者会支部を設立するきっかけとなった。本土で開催される当事者会へ参加することが困難だった当事者らが気軽に交流し、相談支援を受けることが可能となった。

社会的課題解決の問題点について考える「Insight(インサイト)」では、当事者や患者、市民が抱える医療では解決の出来ない問題点や課題について考え、情報発信、意見交換の場とした。情報を発信するメディアからの視点での考えも共有できたことは、今後の医療提供体制整備における課題解決につながることを期待される。第1回目に開催された、がんゲノム医療や遺伝医療を受けることへの不安はありますか？と問いかけたテーマでは、患者会、法の専門家、医療者らからは、現状のままゲノム医療が進めば、ゲノム医療に関わる法整備や一連の課題解決は急務であるとの声が多くあった。また、法規制ができることで、遺伝や遺伝性疾患に関する国民の理解や認知度が上がることが期待できる。今後ゲノム解析が進むなか誰もが当事者

になり得ることから、具体化・言語化した法の整備は必須であると意見がまとまった。難治性疾患で苦しむ方では様々な壁が待ち受けている。その上差別を受けることがあってはならず、もし法規制でコントロールできることがあるなら実施すべき。患者・市民が安心して医療を受けられるためには社会整備の一つとして法整備が必要等々、ゲノム医療法の必要性を求める声が医療者からも多く寄せられた。

第2回 Insight「世界最大規模10万人以上を対象としたBRCA1/2遺伝子の横断的解析で何がわかりますか？研究成果から個別化医療への道のり」

理化学研究所生命医科学研究センター基盤技術開発研究チー、桃沢幸秀らにより世界最大規模10万人以上を対象としたBRCA1/2遺伝子の横断的解析の結果がリリースされたことを受けて、研究がもたらす意味や、データの解析、研究が長きに渡りどのような方を対象に実施されていたのか、このようなデータをどのように研究所から臨床現場、企業へと渡り活用されるのか解説。報道や公表された情報だけでは、市民や当事者、医療従事者も含めみることは伝えきれないことは多くある。研究結果が示すグラフだけに囚われてしまうことで、BRCA1/2遺伝子病的バリエーション保持者にとっては不安や混乱を招きかねないことも考えられた。特に解析されていないがん種については多くの質問がみられたが、研究を進める上で十分なサンプル数がなく、信頼がおける結果を出せないため、計算をしない、収集データそのものがないことを解説できたことは、不安を拭うだけではなく、今後の研究への積極的参加や協力することで未来の医療への大きな期待へとつながる意識を持たれた視聴者が多く見られた。本研究が10万人以上という多くの患者の協力を得て、他のがん種への影響をみることができたこと、継続して対象遺伝子を拡張し、環境や生活習慣との関連についても研究を広げ、早期発見、発症予防につ

ながる成果となることへの期待を伝えた。専門家、研究者、医療従事者、当事者からは専門性の高い質疑が多かったものの、パネリストがより平易な言葉でわかりやすく伝えることを意識したこともあり、多くの立場の方が研究への理解と必要性についてより身近に感じることができた場であった。研究基盤となるバイオバンクの取り組みや、研究成果が患者の治療へとどのようにつながるか、研究の必要性、過去の事例や、不安になっている市民や患者へ伝える機会となった。事前参加登録者数246名、参加人数182名。

Insight#03「遺伝性腫瘍と生命保険」。国内初の市民や医療従事者へ向けた遺伝性腫瘍に関わるし保険（生命保険）についてセミナーを実施した。これまで遺伝情報・ゲノム情報による社会的不利益や差別に関する調査研究の中から、生命保険に関わる具体的にどのような行為に対してどのような懸念があるのか、また、今後望まれる対策について社会学専門家、医師、生命保険会社、当事者と議論、意見交換、情報提供を実施した。遺伝医療を実施する臨床現場において、医療者間で話題になること、診断書の記載方法や院内での体制、管理、ゲノム医療を取り扱う医療者としての考え方。患者さんや遺伝カウンセリングにおいて受ける相談事例。生命保険協会としての考え方。生命保険の引受・支払実務における遺伝情報の取扱についての周知文書の解説、基本的な考え方。医療従事者が関わる診断書やそれらに関連する問い合わせ事項。ゲノム医療が推進される中で今後考えられる対策や商品について、未来に向けた協会の考え方や一般市民に向けた支援について解説された。多くの視聴者より、重要な情報の提供であったと反響があった。本セミナーにより多くの疑問点の解明につながったことは、今後の施設側の対策

や臨床現場での活用、誤った情報提供（診断書の記述方法や、診断時、加入時の医療者サイドからの回答方法）を軽減することは勿論、医療従事者、生命保険会社と患者がそれぞれの立場で必要な対策や対応について考える機会となった。（添付資料）

#### E. 結論

ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍に関わる様々な取り組みを患者や市民の参画を取り入れつつ、地域医療の発展、体制構築につながった。先制医療を必要とする遺伝性腫瘍の中でも遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療提供体制の均てん化へ向け、地方の特徴に沿った最適かつ個別化性を重視し、市民、当事者医療従事者らとの積極的な意見交換の場や、社会全体に発信する場を今後も継続的に実施する必要がある。

「人と社会、環境」に寄り添った持続可能で安全性にも配慮した遺伝医療・ゲノム医療を国民へ届ける役割は重要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし