

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 新井 正美 順天堂大学大学院医学研究科 臨床遺伝学 教授

研究要旨: 以下の2つの研究を実施する。1)BRCA 遺伝学的検査の受検者の全国登録によりわが国の HBOC 診療の実態を調査した。2)BRCA 遺伝学的検査が保険収載後に本検査を受けた人に受検や今後の健康管理の意識調査を行うとともに、受検に関するパーソナリティ分析を行う。

A. 研究目的

1. わが国のBRCA変異保持者の臨床病理学的特徴及びHBOC診療の実態を把握するために、われわれは2015年より全国登録事業の体制を整備して実施してきた。2020年度は、5回目の全国集計を行いBRCA遺伝子検査やリスク低減手術の実施の現状を明らかにする。
2. 2020年4月よりBRCA遺伝学的検査やリスク低減手術が保険収載された。その後、BRCA遺伝学的検査の受検者は急増している。保険収載後にBRCA遺伝学的検査を受けた人の受検の動機、その後の健康管理に対する意識調査、パーソナリティ分析、BRCA検査後の心理評価を行う。

B. 研究方法

1. 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。8月末日を期限として当該年度の集計を行った。
2. 研究計画を作成した。「保険収載後にBRCA遺伝学的検査を考慮した乳癌卵巣癌発症者における遺伝学的検査およびその後の医療対応に関する実態調査」

(倫理面への配慮)

1. 2020年度の研究計画については、2019年に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。
2. 本研究計画について、順天堂大学医学部倫理委員会で承2021年3月に承認を得た。

C. 研究結果

1. 2020年度は、対象者7780人、BRCA1変異陽性者726人、BRCA2変異保持者645人を登録した。これは前年比約1.8倍に相当し、遺伝学的検査が急速に診療に浸透していることが

伺える。登録総数は28,896人となった(資料:本報告書106ページ)。コンパニオン診断も1298例、クリニカルシーケンスから4例登録された。全体のBRCA陽性率は19.4%、VUSは5.3%であるが、2020年検査例に限ると3.6%であった。現在のBRCA遺伝学的検査の診断基準の各項目は20%以上の陽性率である。また、遺伝子検査の結果にVUSの他にinconclusiveという結果が散見されることがわかった。しかもBRCA1のVUSの中ではexon21-24のinconclusiveは2番目の頻度である。乳癌および卵巣癌の臨床病理学的特徴は例年の傾向と変化はなかった。未発症者の乳癌発症は年間4.6%であった。RRMは120例、RRSOは289例登録されていた。

2. 本研究は、次年度より開始予定である。

D. 考察

1. 1)現在のBRCA遺伝学的検査の基準は妥当である。2)VUSの中にinconclusiveという新たな解釈が散見される。実態の解明が急がれる。3)RRSO実施例でもBRCA1変異例65例中8例、BRCA2変異例63例中11例に対側乳癌が発症しており、全体の頻度よりもむしろ高い。4)BRCA変異陽性家系の血縁者であっても乳癌発症者で20%、卵巣癌発症者で8%の人はBRCA変異保持者ではないことから、病的変異が確認されている家系で乳癌や卵巣癌を発症していてもキャリア診断で確認しておく必要がある。5)RRM,RRSO後の病理学的検索で確認された潜在癌は、RRMで7.2%、RRSOで3.0%であった。
2. 2021年度実施予定。

E. 結論

1. BRCA受検者の全国登録について、2020年度は5回目の集計を行った。2019年の2倍近い症例を登録した。また、コンパニオン診断は全登録検査の16.9%を占めた。50歳以上の乳がん発症者で、乳癌卵巣癌の家族歴がなくても9.7%もあり、BRCA遺伝学的検査で確

認する意義はある。乳癌および卵巣癌の臨床病理学的特徴は昨年と著変を認めなかった。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。

2. 2021年度実施予定。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaoru Nakano, Hiroshi Kawachi, Akiko Chino, Mizuho Kita, Masami Arai, Daisuke Ide, Shoichi Saito, Shoichi Yoshimizu, Yusuke Horiuchi, Akiyoshi Ishiyama, Toshiyuki Yoshio, Toshiaki Hirasawa, Tomohiro Tsuchida, Junko Fujisaki. Phenotypic variations of gastric neoplasms in familial adenomatous polyposis are associated with the endoscopic status of atrophic gastritis. *Digestive Endoscopy*. 2020;64(12): 547-556.
2. Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N, Ohtake T, Yokoyama S, Arai M, Nakamura S. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. *J Hum Genet*. 2020 Oct 12. Online ahead of print. 2021 Mar;66(3):307-314.
3. 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*. 2020 Oct 9. Online ahead of print. 2021 Apr;66(4):379-387.
4. Inuzuka M, Watanabe C, Yokoyama S, Kuwayama T, Akashi-Tanaka S, Arai M, Nakamura S; Registration Committee of the Japanese HBOC consortium. A Retrospective Analysis of the Relationship Between the Result of BRCA1/2 Genetic Testing and Surgical Method Selection in Japan. *Clin Breast Cancer*. 2020; 21: e48-e52.

5. Mitamura T, Sekine M, Arai M, Shibata Y, Kato M, Yokoyama S, Yamashita H, Watari H, Yabe I, Nomura H, Enomoto T, Nakamura S; Registration Committee of the Japanese HBOC Consortium. Risk factors for lymph node metastasis of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer in hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Dec 16;50(12):1380-1385.
6. Horimoto Y, Thinzar Hlaing M, Saeki H, Kitano S, Nakai K, Sasaki R, Kurisaki-Arakawa A, Arakawa A, Otsuji N, Matsuoka S, Tokuda E, Arai M, Saito M. Microsatellite instability and mismatch repair protein expressions in lymphocyte-predominant breast cancer. *Cancer Sci*. 2020 Jul;111(7):2647-2654.
7. Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H, Ohsumi S, Ohno S, Aoki D, Baba S, Kawano J, Miki Y, Matsumoto N, Nagasaki M, Yoshida R, Akashi-Tanaka S, Iwase T, Kitagawa D, Masuda K, Hirasawa A, Arai M, Takei J, Ide Y, Gotoh O, Yaguchi N, Nishi M, Kaneko K, Matsuyama Y, Okawa M, Suzuki M, Nezu A, Yokoyama S, Amino S, Inuzuka M, Noda T, Nakamura S. Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with *BRCA1/2*-wildtype hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *NPJ Breast Cancer*. 2020 Jun 12;6:25.

2. 学会発表

1. HBOC epidemiology. Current status of hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) in Korea and Japan. Joint Session in GBCC and JBCS, The 28th Annual Meeting of The Japanese Breast Cancer Society, web, 2020.10.9-31

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

研究要旨: 婦人科がん治療医の HBOC 診療に関する実態調査

A. 研究目的

2020年4月より、乳がんもしくは卵巣がんを発症したHereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) 患者に対するリスク低減乳房切除術 (Risk Reducing Mastectomy: RRM) およびリスク低減卵巣摘出術 (Risk Reducing Salpingo-Oopherctomy: RRSO) が保険適用された。また、HBOCが疑われる乳がん、卵巣がん患者に対するBRCA1/2遺伝学的検査も保険適用とされている。このように、HBOC診療に関する社会状況が大きく変化する中で、婦人科がん治療医に求められる役割も拡大してきているのが現状である。一方で、急速に進んだ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。そこで本研究では、HBOC診療の一部保険収載を踏まえて、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。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。

B. 研究方法

日本婦人科腫瘍学会がんゲノム医療、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(資料:本報告書131ページ)。

(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匿名化し倫理面に十分に配慮し取り扱った。

C. 研究結果

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。

D. 考察

HBOC診療の普及に関する質問には、都道府県ごとに回答数の偏りがあったもののHBOC診療の普及度に大きな地域間の

差は見受けられなかった。所属機関とHBOC診療の普及には顕著な傾向は見られず、どの機関においてもHBOC診療の普及について、「あまりそう思わない」という回答が多く得られた。所属施設における遺伝診療部門の有無とHBOC診療の普及にも顕著な傾向は見えず、遺伝診療部門の有無にかかわらず、HBOC診療の普及について、「あまりそう思わない」という回答が多く得られた。これらの結果より、地域や所属施設、施設環境に関わらず本邦全体の問題としてHBOC診療が普及していない現状が浮き彫りとなった。一方で、今回の保険収載によりHBOC診療が普及すると答えた回答者が90%を超えており、経済的側面がこれまでの普及に影響していたことも明らかとなった。

回答者のHBOC診療に割けるエフォートは0~10%が90%以上を占めており、日常臨床において多くの時間を割けない状況にあると考えられる。また、医師としての経験年数とHBOC診療に割ける時間の割合の間には、負の相関がみられており、これら時間的制約の中でHBOC診療を行っていく上で、遺伝医療を専門とする医療者からのサポートなどの人的資源、患者にわかりやすく説明できる文書やパンフレットなどの診療支援ツールが必要とされていた。さらに、68%の回答者が、HBOC診療に関するこれまでの教育機会を不十分に感じていた。学会主催のe-learning / WEBセミナーや、学術集会でのHBOCに関するセッションを望んでおり、学会主導の教育コンテンツの拡充が求められていることが明らかとなった。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H, Ohsumi S, Ohno S, Aoki D, Baba S, Kawano J, Miki Y, Matsumoto N,

Nagasaki M, Yoshida R, Akashi-Tanaka S, Iwase T, Kitagawa D, Masuda K, Hirasawa A, Arai M, Takei J, Ide Y, Gotoh O, Yaguchi N, Nishi M, Kaneko K, Matsuyama Y, Okawa M, Suzuki M, Nezu A, Yokoyama S, Amino S, Inuzuka M, Noda T, Nakamura S: Prevalence of Disease-Causing Genes in Japanese Patients With *BRCA1/2*-wildtype Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *NPJ Breast Cancer*, 6:25, 2020.

2. Yoshihara K, Enomoto T, Aoki D, Watanabe Y, Kigawa J, Takeshima N, Inomata H, Hattori K, Jinushi M, Tsuda H, Sugiyama T: Association of *gBRCA1/2* mutation locations with ovarian cancer risk in Japanese patients from the CHARLOTTE study. *Cancer Sci*, 111(9): 3350 -3358, 2020.
3. Saotome K, Chiyoda T, Aimono E, Nakamura K, Tanishima S, Nohara S, Okada C, Hayashi H, Kuroda Y, Nomura H, Susumu N, Iwata T, Yamagami W, Kataoka F, Nishihara H, Aoki D: Clinical implications of next-generation sequencing-based panel tests for malignant ovarian tumors. *Cancer Med*, 9(20):7407-7417, 2020.
4. 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.
5. 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.
6. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, Nakatani K, Aoki D, Kuwata T, Yoshino T: Real-world data on microsatellite instability status in

various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci*,112(3) :1105-1113, 2021.

2. 学会発表

1. 卵巣癌に対するBRCA1/2 遺伝学的検査の適用、PARP 阻害薬の適応、効果、マネジメント.【シンポジウム】千代田達幸, 青木大輔 : 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 , 2020/08.
2. BRCA1 VUS 保持卵巣癌例におけるバリエントの病的意義に関する検討. 赤羽智子, 西原広史, 平沢 晃, 井本逸勢, 増田健太, 坂本一平, 野原祥夫, 谷嶋成樹, 青木大輔 : 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 , 2020/08.
3. PALB2 および NBN の病的バリエントを認めた家族生膜癌家系の一例:阿部紘大, 植木有紗, 浦川優作, 北郷 実, 吉浜智子, 南木佳子, 北川雄光, 青木大輔, 小崎健次郎, 平沢 晃:第 79 回日本癌学会学術総会, 2020/10.
4. HBOC 診療保険収載;産婦人科臨床現場で今起きていること、今後求められること.【シンポジウム】青木大輔:日本人類遺伝学会第 65 回大会 , 2020/11.
5. 体腔液より作成したセルブロックを用いてがん遺伝子パネル検査を行った 3 症例の検

討. 吉浜智子, 千代田達幸, 中村康平, 四十物絵里子, 同前 愛, 平野卓朗, 黒田由香, 吉村拓馬, 小林佑介, 西尾 浩, 山上 亘, 青木大輔 : 第 59 回日本臨床細胞学会秋期大会 , 2020/11.

6. 卵巣悪性腫瘍における遺伝子プロファイルの検討. 早乙女啓子, 千代田達幸, 四十物絵理子, 中村康平, 谷嶋成樹, 黒田由香, 吉村拓馬, 同前 愛, 南木佳子, 野村弘行, 山上 亘, 片岡史夫, 西原広史, 青木大輔:第 62 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2021/01.
7. 卵巣癌の治療戦略と遺伝性乳癌卵巣癌症候群. 青木大輔 :2020 年度臨床遺伝医学セミナー「対遺伝性乳癌卵巣癌の医学研究・医療の最近の進展と課題」(文部科学省 多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン「がん最適化医療を実現する医療人育成」特別講演会, 2021/ 02.

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、未発症BRCA病的バリエント保持者の研究に先駆けて、乳癌既発症BRCA病的バリエント保持者のサーベイランスデータから、造影MRIと超音波の乳癌検出感度を後ろ向きに検証する。また、そこから得られるサーベイランスMRIに関する知見、読影方法の留意点を全国に発信する。

B. 研究方法

昭和大学および相良病院における乳癌既発症BRCA病的バリエント保持者のサーベイランスデータから、造影MRIと超音波の乳癌検出感度を比較検証する。そこから得られた知見やサーベイランスMRIの読影に関する留意点を教育セミナーとして配信する(資料:本報告書139ページ)。

(倫理面への配慮)

教育セミナーで使用する症例、画像は全て匿名化した状態で配信する。

C. 研究結果

造影MRIと超音波の乳癌検出感度の比較検証は、現在データ解析中であり、昭和大学のデータは本年度の乳癌学会にて乳癌外科から発表予定である。

教育セミナーは、2021年3月13日にweb開催した。当日のライブ視聴341名、その後の17日間のアーカイブ配信で216名、ライブおよびアーカイブの両方視聴81名、合計638名が視聴した。その後のアンケートでは86名の回答を得た。アンケート結果は別紙を添付する(資料:本報告書140ページ)。

D. 考察

アンケート結果から、サーベイランスに関する医学的管理、BRCA病的バリエント保持者のサーベイランスMRIの読影方法、MRIガイド下生検の手技や体制構築は、全国で必要とされている情報と考えられた。これは、2020年に既発症BRCA病的バリエント保持者のサーベイランスが保険収載されたことに関連しており、正確なMRIの読影方法やMRIガイド下生検手技の普及において、継続した教育活動が重要と考えられた。

E. 結論

乳癌既発症BRCA病的バリエント保持者のサーベイランスデータを解析し、得られた知見を全国に普及させることは、今後急速に増加すると予想されるサーベイランスMRIの精度管理に直結すると考えられる。同時に、乳癌未発症BRCA病的バリエント保持者のサーベイランスが精度高く行われることにも寄与し、将来の保険収載の可能性を探求するデータ蓄積に繋がると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究要旨: 遺伝性乳がん医療の課題を明らかにすることを目的に、当事者インタビュー調査を実施した。その結果、一次施設のリスク評価・紹介機能の向上、専門施設間・施設内の連携強化、そして遺伝性乳がん患者への偏見をなくすための一般市民の啓発が挙げられた。

A. 研究目的

乳がんは、日本人女性の9人にひとりが罹患する頻度の高いがんである。乳がんの中には、生殖細胞系列の遺伝子の病的バリエーションが原因によって生じる遺伝性乳がんが7~10%を占めるといわれている。中でもBRCA1, BRCA2を原因遺伝子とする遺伝性乳癌卵巣癌症候群(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)は、遺伝性乳がんの中でも頻度が高く、浸透率が高い疾患である。近年、HBOC医療の進展は目覚ましく、BRCA1/2病的バリエーションを有する一部の乳がん患者に対する分子標的薬オラパリブおよびコンパニオン診断としてのBRCA1/2遺伝学的検査が2018年7月に保険適用になったほか(卵巣がん初回治療後の維持療法に対する適応は2019年6月)、2020年4月には、乳がんもしくは卵巣がんを発症したHBOC患者に対するリスク低減乳房切除術(Risk Reducing Mastectomy: RRM)およびリスク低減卵管卵巣摘出術(Risk Reducing Salpingo-Oopherctomy: RRSO)が保険適用された。また、これらの治療・リスク低減法に加え、HBOCが疑われる乳がん、卵巣癌患者に対するBRCA1/2遺伝学的検査も保険適用とされている。

上記のように、HBOCが疑われるがん患者に対する医療体制は着実に整備され始めている。それによって、これまで遺伝医療を専門とする医療職(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等)が主たる担い手となっていたHBOC(疑い含む)患者とその血縁者への医療は、乳腺外科、婦人科といった診療科の主治医に一部をタスクシフトすることが期待される。しかしながら、急速に進んだこれらの医療体制整備に、臨床現場が適切に対応し、タスクシフトが実現しているかどうかは検討する必要がある。実際に、本邦に先んじてオラパリブやリスク低減手術が実施されている米国の研究においては、卵巣がん患者の多くが適切な

HBOC医療の利益を享受できていなかったことが明らかにされている(Hoskins, 2017)。同様のunmet needsは本邦でも存在しうる問題であり、本研究は(1)現時点でHBOC(疑い含む)患者とその血縁者にどのようなニーズが存在し、(2)それらニーズへの対応がどの程度適切になされているかを明らかにすることを目的とする。これらは、急速に進むHBOC医療の適切な実装のために不可欠である。

B. 研究方法

本研究では、患者とその血縁者に対するインタビュー調査、およびそれをもとにした横断調査(→令和3年度)を実施する(資料:本報告書125ページ)。本報告書では、インタビュー調査について報告する。

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

*遺伝性乳がんと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うオプトイン方式とした。

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

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。

(倫理面への配慮)

Webサイト上に研究説明文書を掲示し、インタビュー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。インタビュー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行った。

C. 研究結果

6名の対象者にインタビューを実施した。対象者の平均年齢は47.8±4.7歳、全員女性乳がん患者であった。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=5)、若年(n=5のうちトリプルネガティブ4)、両側(n=2)で、すべての患者が、HBOCを主治医あるいは患者自身が疑ってBRCA1/2遺伝子検査を受検していた。保険適用のもとに受検したのは2名であった。2名がリスク低減乳房切除術とリスク低減卵巣・卵管切除術をうけており、2名とも同時手術であった。1名は、保険適用のもとにリスク低減手術を受けていた。

遺伝性乳がん医療をうけることとなったきっかけ

6名の対象者に、主治医からすすんでHBOCの可能性について話をうけたことがきっかけであったものはいなかった。6名中4名が、自らがSNS・インターネットや患者会等で自分がHBOCである可能性を知り、主治医に対して自身がHBOCではないか、と疑問を向けたことが遺伝子診療部門における遺伝医療につながるきっかけとなっていた。

“クリニックでは、家族のことを聞かれはしたけれども遺伝性乳がん卵巣がんのことはちょっと。〈ID1〉”

“たぶん先生も(遺伝性だと言おうと思ってたんだと思うの。なので、私が「遺伝性ですね」って言ったら「そうだね」って。〈ID3〉”

遺伝性乳がん医療の経験

本研究の対象者は、全員が遺伝子診療部門にて遺伝カウンセリングを受けていた。遺伝子医療部門のみならず、乳がん治療にかかわるスタッフの関わりも、患者の遺伝医療の経験において重要な位置づけがされていた。

“化学療法室の看護師さんが、私が遺伝カウンセリングを受けているとか、陽性の遺伝子があるとかって全部知ってくださっていて、ちょっとフォロー的なお絵かきをしてくださったのはすごく話しやすくて。なんか悶々としているときに、点滴を受けながら気軽にちょっと気持ち聞いてもらえるっていうのもありがたいかった〈ID1〉”

“(リスク低減手術について希望をいうことが)自分の中の心の葛藤みたいなのがあって。なんかわがままかな、でも受けて、と思いながら病院に行ったときに、看護師さんにその気持ちを最初に言ったら、何か「そういうのをご自身で調べられてここまでたどり着いてくださったんですね」っていうふうに言っていたのはまず入り口としてすごく安心しました〈ID4〉”

“一番時間をとって話を聞いてくれたのは薬剤師さん。治療中は時間もあつたし、いろんな情報を薬剤師さんみんなと共有してくれていて、何かいけば他の人に伝えてくれる、という安心感があつた〈ID6〉”

遺伝性乳がん医療において応えられたニーズ

対象者が抱いていたニーズとして最も多く語られたのは、リスク低減手術に関することであった。遺伝学的検査を受検するモチベーションにも、リスク低減手術が関与していた。

“はやく卵巣をとりたい、っていうのがあって。先に進めるには検査をうける必要があつて。結果が出たときには、「これで卵巣とれる」みたいな気持ちでしたね〈ID1〉”

施設によっては、患者の遺伝学的検査や予防的切除への慎重な姿勢が、クライアントニーズが満たされていないという思いを引き起こしていた。

“主治医に(検査の希望を)いったら3回目ですぶしぶ紹介してくれて。(遺伝カウンセリングでは)検査を受けるのに、カウンセリングを2回受けてくださいっていわれて、延々とデメリットばかり強調されて。これでもうけます”

か？みたいな。〈ID2〉”

遺伝性乳がん医療において応えられなかったニーズ

前述のように、患者のほとんどは自ら主治医にニーズを表出しない限り、遺伝医療部門につながることはなかった。また、表現型からはHBOCの可能性を疑うべき患者であっても、乳がん一次施設では対応されていない事例がみられた。

“クリニックでは、家族のことを聞かれはしたけれども遺伝性乳がん卵巣がんのことはちっとも。(略)クリニックから、転院先を探すときに、できるだけ早く手術ができる場所、ということで選択肢に挙がったのがたまたま大学病院で、結果的に遺伝子のことをやってもらえたのでよかった…〈ID1〉”

クライアントは、診断や治療、予防のニーズだけでなく、心理的な支援や、他の家系員に関するニーズも実在的・潜在的に有しているが、それらのニーズの充足が不十分な現状が語られた。特に、潜在的にニーズについては、その存在が検査前に引き出されていないことが語られた。

“遺伝カウンセリングは、カウンセリングではなくて、遺伝説明会だった。確かにまずは説明会をしてほしいけど、心のケアまでたどり着いてなかった。〈ID2〉”

“ただ術式選択のため、って(主治医に)説明を受けて検査をうけて、いざ陽性、ってでたら他のいろんな問題があるっていう情報を(インターネットやSNSで得て)パニックになったりとか〈ID4〉”

遺伝性乳がん医療への要望

医療体制への要望では、医療機関間の連携、医療機関内での部署間の連携、乳がん医療に携わる遺伝を専門としない医療者におけるHBOCに関する啓発が、要望として挙げられた。さらに、患者が安心して遺伝性乳がん医療を受けるためには一般社会の人々の理解も必要であることが語られた。

“もし遺伝性が疑われるなどと思ったら、その医療が可能な病院を紹介してくださるのが大事〈ID1〉”

“一番は、リスク低減手術やサーベイランスが一つの医療機関でできること。検査はする

けど、そのあとのフォローができないというのは困る。〈ID4〉“

“再建の手術や、特にリスク低減手術は、乳がんの手術じゃないけどお休みを取る、っていうことを職場になんていえばいいのか難しい。隠したいけど隠せない。”〈ID1〉

“予防的切除をやったことを(友人が)ブログに書いたんです。そしたら同じ乳がんの人で、その人は遺伝性ではないみたいなんですけど、「そういうことをするのが国の医療費を圧迫する」というようなコメントをもらったらしいんですね。(略)正しい認知を求めます〈ID3〉”

D. 考察

本インタビュー調査の対象者は、全員がBRCA1/2遺伝子検査、遺伝カウンセリング、そしてリスク低減手術を含む遺伝医療を経験していた。BRCA1/2遺伝学的検査やリスク低減手術の保険適用を転機に、確実に普及していることがうかがえる。

一方で、一次施設におけるHBOCが疑われる患者への初期対応や、フォローアップ体制の施設間・施設内連携においては、患者のニーズが充足されていない可能性が示唆された。遺伝子診療部門においても、治療・予防を明確に意識した診療科との連携と、クライアントへの対応について改善すべき点があるといえる。

これらの課題を解決するべく、一次対応施設における適切なリスク評価とそれに基づいて適切な医療機関に患者を紹介する機能を強化すること、HBOC患者に十分な医療を提供するための専門施設間・施設内連携の強化することが重要である。そのためには、それぞれの段階で患者に関与する医療スタッフの専門職間連携とそのための教育が必須といえる。また、遺伝性乳がん患者が常日頃から安心な療養生活を送るためには、一般市民の啓発も重要である。

E. 結論

遺伝性乳がん医療の課題として、一次施設のリスク評価・紹介機能の向上、専門施設間・施設内の連携強化、そして一般市民の啓発が挙げられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

7. なし

2. 学会発表

2. なし

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 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: 領域5 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抽出, 実践活動, 提言

A. 研究目的

がん予防は本来, 発症前からの一次予防が望ましい。令和2年度の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, 同保険給付対象は乳癌, 卵巣癌既発症者のみである。そこで本研究ではがん未発症 *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者に対する診療の標準化, 均てん化に向けて, 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できる社会を構築することを目指す。

B. 研究方法

1. 保険未収載事項に関する検討

保険未収載事項に関して課題を抽出して各種学会・団体との連携, 当局との情報共有を行った。

2. 遺伝情報の活用と「遺伝子例外主義に対する対応」

本班会議または学会・団体等から指針を策定することを念頭に, 遺伝情報の取り扱いに関する現状調査を行う準備を行った。

3. 当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書の作成

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を作成し, 公表する準備を行った。

(倫理面への配慮)

関連学会, JOHBOC 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た。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 診療の実施普及に資するものであり, 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している。

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・団体との連携し, 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。

2. 遺伝情報の活用と「遺伝子例外主義に対する対応」

がんゲノム医療中核拠点病院に人材育成で連携する, がんゲノム医療拠点病院およびがんゲノム医療連携病院およびがんゲノム医療準備中の医療機関に, 遺伝情報の取り扱いに関してアンケートを施行する準備を行った。

3. 当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書の作成

当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書の作成の準備として, 本研究班の組織を中心に, 遺伝性腫瘍診療, HBOC 診療に関する説明同意文書の提供のお願いする準備を行った。具体的には

・*BRCA1/2* 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などを調査する。

D. 考察

HBOCはBRCA1/2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、乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌などのがん発症はあくまでも表現型のひとつであるという考え方のもとで、HBOC診療の環境整備を進めて行くことが肝要である。

E. 結論

がん未発症者とがん既発症者で対応を区別する事自体が意味を持たない。今後は未発症者に対する医療介入環境を整備することが必要である。

さらに当事者が血縁者や医療者と共に遺伝情報を活用するためには遺伝子例外主義から脱却して、国民と共に環境整備を進めていく必要がある。その一歩として、本研究班では当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書作成は必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H, Ohsumi S, Ohno S, Aoki D, Baba S, Kawano J, Miki Y, Matsumoto N, Nagasaki M, Yoshida R, Akashi-Tanaka S, Iwase T, Kitagawa D, Masuda K, Hirasawa A, Arai M, Takei J, Ide Y, Gotoh O, Yaguchi N, Nishi M, Kaneko K, Matsuyama Y, Okawa M, Suzuki M, Nezu A, Yokoyama S, Amino S, Inuzuka M, Noda T, Nakamura S. Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with BRCA1/2-wildtype hereditary breast and ovarian cancer syndrome. NPJ Breast Cancer. 2020; 6: 25.
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. 2020; 51: 213-217.

3. Tsuchiya M, Yamada T, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: a nationwide survey of clinical genetics professionals in Japan. *J Hum Genet* 2020; 65(12):1045-1053.
4. Naito Y, Mishima S, Akagi K, Igarashi A, Ikeda M, Okano S, Kato S, Takano T, Tsuchihara K, Terashima K, Nishihara H, Nishiyama H, Hiyama E, Hirasawa A, Hosoi H, Maeda O, Yatabe Y, Okamoto W, Ono S, Kajiyama H, Nagashima F, Hatanaka Y, Miyachi M, Kodera Y, Yoshino T, Taniguchi H. Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. *Int J Clin Oncol*. 2020;25: 403-417.
5. Matsubara T, Soh J, Morita M, Uwabo T, Tomida S, Fujiwara T, Kanazawa S, Toyooka S, Hirasawa A. DV200 Index for Assessing RNA Integrity in Next-Generation Sequencing. *Biomed Res Int* 2020 Article ID 9349132, <https://doi.org/10.1155/2020/9349132>,
6. Sakai K, Tanikawa C, Hirasawa A, Chiyoda T, Yamagami W, Kataoka F, Susumu N, Terao C, Kamatani Y, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Kubo M, Fuse N, Takai-Igarashi T, Shimizu A, Fukushima A, Kadota A, Arisawa K, Ikezaki H, Wakai K, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Aoki D, Matsuda K. Identification of a

- novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population. *Sci Rep.* 2020;10(1):1197.
7. Akahane T, Hirasawa A, Imoto I, Okubo A, Itoh M, Nanki Y, Yoshihama T, Tominaga E, Aoki D. Establishment and characterization of a new malignant peritoneal mesothelioma cell line, KOG-1, from the ascitic fluid of a patient with pemetrexed chemotherapy resistance. *Hum Cell* 2020; 33(1): 272-282.
 8. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, Ikeda M, Maeda O, Muro K, Nishihara H, Nishiyama H, Takano T, Tsuchihara K, Yatabe Y, Koderu Y, Yoshino T. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25: 217-239.
 9. Ueki A, Hirasawa A. Molecular Features and Clinical Management of Hereditary Gynecological Cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(24), 9504 (review)
 10. 植木有紗, 平沢 晃 遺伝性腫瘍 産婦人科専門医のための必修知識 2020 年度版 日本産科婦人科学会編集・監修 2020; D176-D180.
 11. 平沢 晃. HBOC 女性における卵巣摘出と乳がんリスク. 婦人科がんサバイバーのヘルスケアガイドブック 日本婦人科腫瘍学会・日本産婦人科乳腺医学会・日本女性医学会編 診断と治療社 2020; 19-21
 12. 中田はる佳, 平沢 晃. フィンランドにおけるゲノム情報・医療情報の利活用のための基盤整備. *遺伝子医学* 2020; 10 (3)151-157.
 13. 平沢 晃. がんゲノム医療と遺伝性腫瘍. *日本産科婦人科学会雑誌* 2020; 72(12) 1710-1712.
 14. 坂井美佳, 竹原和宏, 平沢 晃. がん遺伝子パネル検査結果の取り扱いと解釈 Germline findings の取り扱い 産婦人科の実践 2020;69(7) 721-727.
 15. 柳井広之, 都地知紘, 谷口恒平, 西田賢司, 井上博文, 松岡博美, 平沢 晃, 河内麻里子, 山本英喜, 富田秀太, 遠西大輔. 岡山大学のエキスパートパネル. *ゲノム医療におけるエキスパートパネル 病理と臨床* 2020; 38(6)527-530
 16. 平沢 晃. がんクリニカルシーケンスと生殖細胞系列バリエーションへの対応 *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2020; 38(2) 101-105.
 17. 平沢 晃. 卵巣がんに対するコンパニオン診断の使い方 *臨床婦人科産科* 2020; 74(4) 317-323.
 18. 平沢 晃. がんゲノム医療と女性ヘルスケア. 更年期診療 update *医学のあゆみ* 2020;85-88.
 19. 中谷 中, 平沢 晃, 谷田部 恭, 宮地 勇人. がんゲノム医療時代の幕開け. *モダンメディア* 2020; 66: 1-23.
 20. 平沢 晃. がんゲノム医療が婦人科実地臨床に本格導入される際の留意点は? *日本医事新報* 2020; 5008: 58-59.
 21. 平沢 晃. がんゲノム医療実用化 岡山大学病院臨床遺伝子診療科の紹介. *岡山医学会雑誌* 2020;132: 25-28.
 22. 平沢 晃. 遺伝性腫瘍とがん予防. *岡山医学会雑誌* 2020;131: 83-87.
 23. 平沢 晃. マイクロサテライト不安定性検査. やさしくわかる産科婦人科検査マスターブック *産科と婦人科* 2020; 87: 118-120.
 24. 平沢 晃. がんゲノム医療における遺伝子パネル検査と遺伝性腫瘍. *Urology Today* 2020; 27: 8-12.
 25. 富田秀太, 森田瑞樹, 山下範之, 平沢 晃, 豊岡伸一. ゲノム医療におけるデータサイエンティストの役割と育成. *YAKUGAKU ZASSHI* 2020; 40(5): 657-661.
2. 学会発表
 1. Shigeyasu K, Teraishi F, Futagawa M, Kagawa S, Hirasawa A, Fujiwara T. Preoperative surveillance is essential for Lynch syndrome patients. The CGA Annual Meeting. 2020.11.14 (Web)

2. 平沢 晃. がんゲノム医療の実地診療における課題 第41回日本臨床薬理学会学術集会(教育講演) 2020.12.3(福岡)
3. 平沢 晃. がん遺伝子パネル検査と産科婦人科遺伝診療. 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会. 2020.12.13(石川)
4. 井上博文, 松岡博美, 實平悦子, 松岡昌志, 富田秀太, 平沢 晃, 柳井広之. がんゲノム医療に順応する細胞診検査態勢～Rapid on-site evaluation:ROSE への対応～ 第59回日本臨床細胞学会秋期大会 2020.11.21-22 (神奈川)
5. 十川麗美, 河内麻里子, 二川摩周, 加藤英美乃, 蓮岡佳代子, 浦川優作, 坂井美佳, 山本英喜, 遠西大輔, 富田秀太, 平沢 晃. がんゲノム医療外来で遺伝性腫瘍が疑われた症例に関する課題と検討. 日本人類遺伝学会第65回大会 2020.11.18-21 (webb)
6. 二川摩周, 浦川優作, 十川麗美, 加藤英美乃, 坂井美佳, 河内麻里子, 山本英喜, 富田秀太, 平沢 晃. FoundationOne CDx から病的意義不明として検出されるバリエーションに対する病的意義の再検討 日本人類遺伝学会第65回大会 2020.11.18-21 (愛知)
7. 阿部紘大, 植木有紗, 浦川優作, 北郷実, 吉浜智子, 南木佳子, 北川雄光, 青木大輔, 小崎健次郎, 平沢 晃. *BRCA1/2, PALB2, ATM* 病的バリエーション保持者における腭病変とそのサーベイランス. 日本人類遺伝学会第65回大会 2020.11.18-21 (愛知)
8. 小林明理, 山田崇弘, 吉岡正博, 近藤知大, 金井雅史, 木下一郎, 青木洋子, 織田克利, 植木有紗, 森川真紀, 佐藤友紀, 小川昌宣, 東川智美, 武藤学, 平沢 晃, 小杉眞司. 保険収載されたがん遺伝子パネル検査における実施状況と, 生殖細胞系列バリエーションへの対応状況に関する現状調査と課題提起 日本人類遺伝学会第65回大会 2020.11.18-21 (愛知)
9. 甲畑宏子, 長神風二, 武藤香織, 飯田香緒里, 秦 健一郎, 田中敏博, 丸山英二, 平沢 晃, 信國宇洋, 相澤弥生, 長谷川冬雪, 宮原麗子, 竹本 暁, 川澄みゆり, 木村恵子, 吉田雅幸. 国内バイオバンクに関する利活用ハンドブックの作成を通じたゲノム研究開発活性化の試み. 日本人類遺伝学会第65回大会 2020.11.18-21 (愛知)
10. 大塚勇輝, 西村義人, 原田洸, 岡浩介, 長谷川功, 小川弘子, 三好智子, 花山宜久, 枝園忠彦, 平沢 晃, 大塚文男. 血清 ALP 異常高値から発見された MEN1 異所性副甲状腺機能亢進症の1例. 第30回臨床内分泌代謝 Update 2020.11.13-14 (東京)
11. 平沢 晃. Cancer precision medicine and germline variants in gynecologic tumors. 第58回日本癌治療学会学術集会 (臓器別シンポジウム) 2020.10.22-24 (京都, web)
12. 植木有紗, 三須久美子, 中村康平, 長妻晶子, 四十物絵理子, 今井美穂, 林秀行, 持田かおり, 藤倉知花, 谷嶋成樹, 平沢 晃, 菅野康吉, 西原広史. がん遺伝子パネル検査における germline findings の頻度と遺伝学的診療への導入. 第58回日本癌治療学会学術集会 2020.10.22-24 (京都, web)
13. 平沢 晃. 耳鼻咽喉科の新規医療 がんゲノム医療 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 2020.10.6-7(岡山)
14. 平沢 晃. ゲノム医療の現状と課題-がんゲノム医療と生殖細胞系列バリエーションに対する対応. 第28回日本乳癌学会学術総会 (パネルディスカッション) 2020.10.9 (web)
15. 宮本理史, 奥田浩人, 武田達明, 難波志穂子, 黒田 智, 平沢 晃, 千堂年昭, 四方賢一. がんゲノム医療における CRC の取り組みと役割. 第20回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2020.10.3-4 (長崎)
16. 山本 英喜, 久保寿夫, 富田秀太, 遠西大輔, 豊岡伸一, 平沢 晃. がん遺伝子パネル検査によるがん個別化医療と遺伝性腫瘍への実効果. 第79回日本癌学会学術総会 2020.10.1-3(広島)
17. 阿部紘大, 植木有紗, 浦川優作, 北郷実, 吉浜智子, 南木佳子, 北川雄光, 青木大輔, 小崎健次郎, 平沢 晃.

- PALB2* および *NBN* の病的バリエントを認めた家族生腫瘍家系の一例. 第 79 回日本癌学会学術総会 2020.10.1-3(広島)
18. 山本利枝, 西阪 隆, 服部 結, 土井美帆子, 篠崎勝則, 石川暢久, 山本英喜, 平沢 晃, 原 鐵 晃, 板本敏行. がん遺伝子パネル検査によって検出された正常多型が推定される *MUTYH* スプライシングバリエント. 第 79 回日本癌学会学術総会 2020.10.1-3(広島)
 19. 土屋実央, 山田崇弘, 赤石理奈, 井本逸勢, 梅村啓史, 清水健司, 浜之上はるか, 平沢 晃, 吉田晶子, 吉橋博史, 四元淳子, 渡辺淳, 小杉眞司. ゲノム医療における二次的所見の取り扱いに関する実態調査 - 遺伝医療専門家を対象とした質問票調査より倫理問題検討委員会報告 - 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2020.7.3-5 (Web)
 20. 河内麻里子, 山本英喜, 坂井美佳, 梶原友記子, 笹原麻子, 十川麗美, 二川摩周, 浦川 優作, 岩本高行, 枝園忠彦, 平 成人, 土井原 博義, 平沢 晃. がん遺伝子パネル検査を施行した乳癌症例の Germline findings に関する検討. 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 2020.8.21-31 (Web)
 21. 山本英喜, 河内麻里子, 十川麗美, 二川摩周, 浦川優作, 井上博文, 遠西大輔, 久保寿夫, 中田英二, 田端雅弘, 亀田雅博, 黒住和彦, 柳井広之, 嶋田明, 平沢 晃. AYA 世代発症の肉腫・希少がんに対するがん遺伝子プロファイリング検査の意義. 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 2020.8.21-31 (Web)
 22. 坂井美佳, 岡村弥妃, 松山裕美, 横山貴紀, 藤本悦子, 山本弥寿子, 大亀真一, 小林成行, 堀 伸一郎, 大住省三, 平沢 晃, 竹原和宏. 遺伝性乳がん卵巣がん診療の課題. 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 2020.8.21-31 (Web)
 23. 梶原友紀子, 枝園忠彦, 藤原みわ, 鈴木陽子, 嶋野みなみ, 笹原麻子, 十川麗美, 二川摩周, 浦川優作, 河内麻里子, 山本英喜, 岩本高行, 平成人, 平沢 晃, 土井原博義. 家族歴と血縁者の MSI-High 大腸癌から Lynch 症候群を疑い *MLH1* が VUS であった大腸癌・乳癌の重複癌の 1 例. 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 2020.8.21-31 (Web)
 24. 平沢 晃. 遺伝性乳がん卵巣がん診療の最新動向 (シンポジウム 遺伝診療のアップデート) 第 139 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2020.6.23(web)
 25. 平沢 晃 がんゲノム医療と遺伝性腫瘍. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 (生涯教育セミナー), 口頭, 2020.4.23-28
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究要旨: 本研究課題のうち、研究2:遺伝学的検査の対象者を抽出する基準と提供すべき検査の標準化、研究3:サーベイランスの有用性と費用対効果の評価を担当した。

A. 研究目的

研究2:癌発症者および血縁者に対し、多遺伝子パネル検査等の適切な遺伝学的検査・遺伝医療が提供できる体制の指針の策定を行う。

研究3:BRCA病的変異保持の癌発症者および血縁者に対するサーベイランスの必要性と有用性を実証し、わが国の遺伝医療体制下での実装化に向けた提言を行う。

B. 研究方法

研究2:MINDSにのっとり、ガイドラインの作成を行なった。

研究3:BRCA病的変異保持者に対する乳房サーベイランスの国内の現状の報告と適切な乳房サーベイランス方法について、教育セミナーにおいて診療ガイドラインに関して周知することとした。

(倫理面への配慮)

患者を対象とした研究ではなく特に問題なし

C. 研究結果

研究2:2021年7月に発刊予定のHBOC診療ガイドラインを作成中である。

研究3:開催した教育セミナー(WEB)には600人以上が参加し、幅広い領域分野に啓発活動を行う事ができた。

D. 考察

研究2:厚生労働科学研究(がん対策推進総合研究事業)の研究班「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」(研究代表者 新井正美)が組織され、研究班の研究成果の1つとして「遺

伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の手引き2017年版」作成された。保険適応や遺伝医療の診療現場への積極的導入などの変化から、HBOCに関するニーズが広く認識されるようになり2021年版は、Minds「診療ガイドライン作成マニュアル2017」の作成方法を遵守し、BRCA病的バリエーション保持者と医療者が多様な価値観を反映した上で、意思決定をする際に活用できるようなガイドラインを目指す方針とした。推奨決定会議は医師だけでなく、遺伝看護専門看護師1名、認定遺伝カウンセラー1名、当事者の立場の代表者3名にも加わっていただいた。推奨作成にはGRADEシステムのEtD frameworksを用いた。様々な視点からCQを包括的に評価した。

研究3:多くの方が参加し、非常に関心が高いことがわかり、ガイドラインもその期待に応えるべく作成を進めたい。

E. 結論

2021年7月出版に向けて引き続きガイドラインの作成を行い、広く周知することに努める。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究要旨: 本研究課題のうち、研究2:遺伝学的検査の対象者を抽出する基準と提供すべき検査の標準化、研究3:サーベイランスの有用性と費用対効果の評価を担当した。

A. 研究目的

研究2: 癌発症者および血縁者に対し、多遺伝子パネル検査等の適切な遺伝学的検査・遺伝医療が提供できる体制の指針の策定を行う。

研究3: BRCA病的変異保持の癌発症者および血縁者に対するサーベイランスの必要性と有用性を実証し、わが国の遺伝医療体制下での実装化に向けた提言を行う。

B. 研究方法

研究2: 国内の遺伝性腫瘍に関する多遺伝子パネル検査の動向を収集し、課題・問題点の抽出およびガイドラインへの反映を行う。

研究3: BRCA病的変異保持者に対する乳房サーベイランスの国内の現状の報告と適切な乳房サーベイランス方法について、教育セミナーを開催する。

(倫理面への配慮)

昨年度は患者を対象とした研究報告ではなかったが、今年度以降は多数の施設の患者情報を収集していく予定のため、個人情報保護には最大限の配慮をする。

C. 研究結果

研究2: 2021年に発刊予定のHBOC診療ガイドラインに多遺伝子パネル検査の適応案を反映させた。また、各種学会および紙上でわが国の多遺伝子パネル検査の動向についての報告を行った(資料:本報告書115ページ)。

研究3: 開催した教育セミナー(WEB)には600人以上が参加し、幅広い領域分野に啓発活動を行う事ができた(資料:本報告書140ページ)。

D. 考察

研究2: 多遺伝子パネル検査は、国内では自費診療であり、欧米に比べて一般診療としての周知が低い事、BRCA以外の遺伝性腫瘍関連の遺伝子変異保持者に対する国内のガイドラインが必要であると思われる。

研究3: 教育セミナーのアンケート結果より、乳腺領域以外の関心がまだ低いこと、乳腺以外の領

域にも啓発対象を拡大していくことが必要であると思われた。

E. 結論

わが国の遺伝医療体制下で自費診療となる、多遺伝子パネル検査、未発症血縁者に対するサーベイランス、乳癌以外のサーベイランスについて、実装化における課題の抽出と指針の策定が必要だと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida R. Breast Cancer

- 2020 Aug 29. doi: 10.1007/s12282-0 Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis20-01148-2. Epub ahead of print.

2. 学会発表

- 吉田玲子 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2020.7.5 シンポジウム「がんゲノム医療」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
- 吉田玲子 第26回遺伝性腫瘍学会 2020.8.21 わが国のHBOC診療の展開と発展について考える～遺伝診療側から～
- 吉田玲子 第28回日本乳癌学会 2020.10.13 パネルディスカッション1. 遺伝性乳がん診療の現状と今後取り組むべき課題
- 吉田玲子 第28回日本乳癌学会 2020.10.13 Joint session in GBCC and JBCS. Progress of HBOC Practice in Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし