

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

「がん診療連携拠点病院等の実態把握とがん医療提供体制における均てん化と集約化のバランスに関する研究」における分担研究課題「ゲノム拠点病院の検討」

研究分担者 吉田 輝彦 国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門長

研究要旨

本研究課題に関連する研究班である厚生労働科学研究費補助金「がんゲノム医療推進に向けたがん遺伝子パネル検査の実態調査」（瀬戸班）との連携を開始することができ、アンケート調査等によるがんゲノム拠点病院の実態把握の取り組みの状況を把握することができた。そのアンケートのデータに基づき、中核拠点病院等連絡会議のワーキンググループ等で検討され、意見がまとめられると考えられ、引き続き注視・連携が重要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究全体の目的は以下の通り：がん医療の均てん化は、がん対策基本法第2条で定められた基本理念の一つであるものの、実態としては専門医の偏在など地域差の存在は繰り返し指摘されている。均てん化推進のために指定が進められてきたがん診療連携拠点病院についても空白二次医療圏をなくすのは難しく、また院内がん登録、相談支援、がんセンターボード等取組み自体も、施設間差があるとされている。一方で資源は有限であり、最近相次いで開発されている高価な薬物療法は、全患者が使用することは財政的に不可能ともされているし、例えば希少がんの治療を全ての施設で分散すると患者の数が必要な臨床試験は成り立たない。そのため第3期のがん対策推進基本計画では均てん化を推進するとともに、一部集約化すべき事項があると指摘された。しかし、その区別は明確ではなく、本研究の最大の目的はその中で一定の方向性を見出すことにある。

上記の全体目的の中で、今年度の本分担研究課題では、がんゲノム医療中核拠点病院等を対象に、ゲノム拠点病院の「意見収集」を目的とする。

B. 研究方法

がんゲノム医療中核拠点病院の院長およびがんゲノム情報管理センター（C-CAT）センター長を構成員とするがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の議長である東京大学医学部附属病院長の瀬戸泰之先生を班長とする厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「がんゲノム医療推進に向けたがん遺伝子パネル検査の実態調査」（20EA0601、以下「瀬戸班」とよぶ）は、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議をその基盤の一つとして、同会議に報告をしつつ研究を進めている。瀬戸班活動は、本分担研究課題のがんゲノム拠点病院の意見収集を行うためには格好の素材となる

ことから、連携を申し込み、2021年8月30日に会議を開催し、意見・情報交換を行った。本研究側からは国立がん研究センター東先生が概要を紹介され、質疑を受けた。ついで瀬戸班の研究を実際に指揮している東京大学医学部附属病院ゲノム診療部長織田克利先生から研究の概要を御紹介いただき、瀬戸班で実施しているアンケート調査の項目の提供も受けた。

C. 研究結果

- 若尾班の説明に対して、瀬戸班研究者からの質問と、それに対する回答の要点は下記のとおり：
 - ・ 対象はがんゲノム医療中核拠点病院のみで、がんゲノム医療拠点病院やがんゲノム医療連携病院は対象外か？
- あまり細かい分類は考えていない。成人のがんについては現在若尾班しかないので、若尾班で行う。ゲノム医療についても考えつつ、若尾班の中心は成人のがん診療連携拠点病院になるだろう。
- ・ 若尾班には、がんゲノム医療中核拠点病院特有の部分があるので、どこをどのように瀬戸班と分担するか。
- がん診療連携拠点病院については、どの拠点病院でも最低限確保すべき部分を中心に、どちらかと言うと「均てん化」の視点。ゲノムや小児はどちらかと言うと「集約化」の視点になるのではないか。
- ・ あり方検討会に成人・小児・ゲノムとあったが、このゲノムとは中核拠点病院・拠点・連携のことか？がん診療連携拠点病院との関係は？
- ・ がん対策基本法・がん対策推進計画の下では成人・小児・ゲノムの拠点病院が並列と考えてよいか？ゲノムの拠点病院の整備指針見直し関係では若尾班・瀬戸班の両方に調査と意見出しが期待されていると理解している。

○ 瀬戸班の説明に対して、若尾班研究者からの質問とそれに対する回答は下記のとおり：

- ・ アンケート依頼済みで進行中とのこと。対象は？
- 中核は 12、拠点は 33、連携 181 (?) 病院。
- ・ ゲノムの現況報告書で病院の体制整備等は把握できるのか？
- できると考えるが、アンケートに協力してくれない施設が多いと、欠落データになる懸念はある。
- 成人のがん拠点病院の現況報告は公開が前提で、その役目が NCC なので、厚労省からデータももらっている。おそらくゲノムについても厚労省からもらえるのでは？
- 病院の負担になるので、厚労省に相談してみる。
- ・ 若尾班では、個人ではなく、施設単位で回答を求めるアンケートは IRB 対象外と整理された。それでも回答率は 54% 程度。
- ・ 患者へのアンケートは若尾班とは別に行っている。その取りまとめを依頼する各病院を共同研究機関と見なすか、あるいは単なる取次の施設として位置づければ IRB 対象外になるかもしれない。東大の IRB 判断であるが。
- ・ がんゲノムの枠組みの中に居る人へのアンケートはわかるが、潜在的にがんゲノム医療のニーズがある人達、がんゲノム医療へのアクセスへの入り口のところの調査については？
- 重要な点であるが、そのような患者さんや医療者にどのようにアクセスするかが難しそう。若尾班でがんゲノム医療に関する要望や意識などを調べられるか？
- 若尾班で患者アンケートは具体的な予定はないが、実施するときは相談する。
- ・ ゲノム拠点以外のがん診療連携拠点病院で、がんゲノム医療に関する患者ニーズや相談対応・情報提供の状況は把握できるか？
- あまり行っていないが、課題である。
- ・ 12 月のあり方検討会 WG の資料として、アンケート結果の分析等は間に合わなくても、診療 WG 等で議論している課題等を意見として出せるとよいのでは？
- ・ 現況報告では把握しきれないことを聞くのはアンケート調査において重要であろう。しかし現況報告では指定要件に関わる内容なので、必ずしも率直な実態を把握できない可能性がある。

D. 考察

本研究課題に関連する研究班である瀬戸班との連携を開始することができ、若尾班の研究者はがんゲノム拠点病院の実態把握の取り組みと、そのアンケート調査の項目等から、がんゲノム拠点

病院の課題の要点を把握することができた。がんゲノム拠点病院側も、そのアンケートの集計が進めば、そのデータを元に、中核拠点病院等連絡会議のワーキンググループで検討され、意見がまとめられると考えられ、引き続き注視・連携が重要であると考えられる。一方、瀬戸班の研究者は、より長い歴史を持つ成人のがん診療連携拠点病院の整備指針・指定要件の検討の枠組み等の理解が進んだと思われた。

E. 結論

厚労科研「がんゲノム医療推進に向けたがん遺伝子パネル検査の実態調査」班（瀬戸班）との連携を実現することができ、同班で進行中のアンケート調査に基づいた意見・提言等のとりまとめがなされた段階で、本研究による意見収集を進める。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *International Journal of Mol. Sci.* 2021 Jul 26; 22(15):7962. doi:10.3390/jims22157962. PMID: 34360727.
2. Nakagawa M, Kobayashi E, Yamada M, Watanabe T, Hirata M, Tanabe N, Ushiyama M, Sakamoto H, Sato C, Mori T, Yoshida A, Yoshida T, Sugano K and Kawai A. Myxofibrosarcoma harboring an MLH1 pathogenic germline variant associated with Muir-Torre syndrome: a case report. *Hered Cancer Clin Pract*, 2021 Aug 21;19(1):34. doi:10.1186/213053-021-00192-z. PMID: 34419117.
3. Nakano Y, Satomi K, Okada K, Gotoh M, Ushiyama M, Sakamoto H, Yoshida T, Kunihiro N, Hira K, Fukushima H, Inoue K, Hirato J, Ichimura K, Hara J. Malignant brain tumor in an infant showing histopathological features of yolk sac tumor but genetic and epigenetic features of AT/RT. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Sep;68(9): e29192. Doi:10.1002/pbc.29192. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34185381.
4. Ishizu K, Hashimoto T, Naka T, Yatabe Y, Kojima M, Kuwata T,

- Nonaka S, Oda I, Esaki M, Kudo M, Gotohda N, Yoshida T, Yoshikawa T, Sekine S. APC mutations are common in adenomas but infrequent in adenocarcinomas of the non-ampullary duodenum. *J Gastroenterol*. 2021 Nov; 56 (11): 988-998. doi: 10.1007/s00535-021-01823-x. Epub 2021 Sep 12. PMID: 34514550.
5. Yamaguchi K, Kasajima R, Takane K, Hatakeyama S, Shimizu E, Yamaguchi R, Katayama K, Arai M, Ishioka C, Iwama T, Kaneko S, Matsubara N, Moriya Y, Nomizu T, Sugano K, Tamura K, Tomita N, Yoshida T, Sugihara K, Nakamura Y, Miyano S, Imoto S, Furukawa Y, Ikenoue T. Application of targeted nanopore sequencing for the screening and determination of structural variants in patients with Lynch syndrome. *Journal of Human Genetics*, 2021 Nov; 66(11): 1053-1060. doi: 10.1038/s10038-021-00927-9. Epub 2021 May 6.
 6. Shimamoto Y, Ishiguro S, Takeuchi Y, Nakatsuka S, Yunokizaki H, Ezoe Y, Nakajima T, Matsuno K, Nakahira H, Tanaka K, Ishihara R, Takayama T, Yoshida T, Ishikawa H. Gastric neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis: endoscopic and clinicopathological features. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021 Dec; 94(6): 1030-1042. E2. doi: 10.1016/j.gie.2021.06.010. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34146551.
 7. Yasuto Yagi, Naoko Abeto, Junichi Shiraishi, Chieko Miyata, Satomi Inoue, Haruka Murakami, Moeko Nakashima, Kokichi Sugano, Mineko Ushiyama, Teruhiko Yoshida and Kazuki Yamazawa. A novel pathogenic variant of the FH gene in a family with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Human Genome Variation*. 2022 Jan 17;9(1): 3. doi: 10.1038/s41439-021-00180-8. Published online: 17 January 2022. PMID: 35034951.
 8. Suzuki K, Igata H, Abe M, Yamamoto Y, small RNA based cancer classification project (including Yoshida T). Multiple cancer type classification by small RNA expression profiles with plasma samples from multiple facilities. *Cancer Sci*. 2022 Feb 26. Doi: 10.1111/cas.15309. Online ahead of print. PMID: 35218669.
2. 学会発表
 1. 吉田 輝彦, 菅野 康吉, 平田 真, 田辺 紀子, 渡辺 智子, 坂本 裕美, 後藤 政広, 牛尼 美年子, 小高 陽子, 白石 航也, 白石 友一. 「全ゲノム解析等実行計画」概観と遺伝性腫瘍の取り組み. 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 口演 (シンポジウム), 2021/6/19&オンデマンド配信期間1回目2021/6/20~2021/6/27, 2回目2021/6/29~2021/7/15 (WEB開催) S6-1.
 2. 藤本 祐美, 箱崎 優美, 小林 進, 牛尼 美年子, 平岡 弓枝, 原野 謙一, 古川 孝弘, 藤井 誠志, 桑田 健, 吉田 輝彦, 大橋 紹宏, 向原 徹. B RCA2遺伝子のnon-coding領域変異が原因と考えられたHBOCの一家系の報告. 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 口演, オンデマンド配信期間1回目2021/6/20~2021/6/27, 2回目2021/6/29~2021/7/15 (WEB開催) 04-1.
 3. 勝部 暢介, 佐治 重衡, 岡野 舞子, 石野 敦, 高橋 昌一, 野水 整, 菅野 康吉, 吉田 輝彦. 家族性血管肉腫の1家系. 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 口演, オンデマンド配信期間1回目2021/6/20~2021/6/27, 2回目2021/6/29~2021/7/15 (WEB開催) 05-7.
 4. 山田 真善, 田辺 紀子, 牛尼 美年子, 平田 誠, 後藤 政広, 中川 亮, 小林 栄介, 吉田 朗彦, 斎藤 豊, 吉田 輝彦, 菅野 康吉. 粘液線維肉腫と皮脂腺系腫瘍を短期間に発症したMuir-Torre亜型のリンチ症候群の1例. 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 示説, オンデマンド配信期間1回目2021/6/20~2021/6/27, 2回目2021/6/29~2021/7/15 (WEB開催) P1-10.
 5. 平岡 弓枝, 東樹 京子, 吉岡 貴裕, 向原 徹, 吉田 輝彦, 桑田 健. がんゲノム医療における多職種での遺伝性腫瘍の二次的所見対応について. 第27回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 示説, オンデマンド配信期間1回目2021/6/20~2021/6/27, 2回目2021/6/29~2021/7/15 (WEB開催) P4-13.
 6. 関根 悠哉, 平田 真, 松田 浩一, 菅野 康吉, 吉田 輝彦, 村上 善則, 福井 智洋, 赤松 秀輔, 小川 修, 中川 英刀, 沼倉 一幸, 成田 伸太郎, 羽瀧 友則, 桃沢 幸秀. 腎細胞がんの組織型によって寄与する遺伝子が異なることを示した大規模ゲノム解析. 第80回日本癌学会学術総会. 口演. 2021/9/30 パシフィコ横浜 J7-2-1.
 7. 津田 昇, 新井 恵吏, 藏本 純子, 田 迎, 牧内 里美, 尾島 英知, 高橋 順子, 平岡 伸介, 吉田 輝彦, 金井 弥栄. 非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんの組織学的多様性に関わるエピゲノム異常. 示説. 第80回日本癌学会学術総会. 2021/9/30 パシフィコ横浜 P 9-1-7.
 8. 藤本 真央, 新井 恵吏, 西山 直隆, 前島 亜希子, 藤元 博行, 北村 寛, 久野 敦, 吉田 輝彦, 金井 弥栄. レクチン染色による尿路上皮がんにおける糖鎖発現異常の検討. 第80回日本

- 癌学会学術総会. 示説. 2021/9/30 パシフィコ横浜 P11-1-1.
9. 北爪 賀子、新井 恵史、松田 厚志、角田 修一、尾原 健太郎、前島 亜希子、久野 敦、吉田 輝彦、金井 弥栄. 腎発がん過程におけるタンパク質の糖鎖修飾変化. 第80回日本癌学会学術総会. 口演. 2021/10/2 パシフィコ横浜 J11-4-2.
 10. 菅野 康吉、白石 友一、平田 真、吉田 輝彦. 癌の遺伝的易罹患性-遺伝カウンセリング外来で行われる遺伝的形質の探究. 口演 (シンポジウム). 第80回日本癌学会学術総会. 2021/10/2 パシフィコ横浜 SST6-1.
 11. 小松 将之、市川 仁、千脇 史子、坂本 裕美、小松崎 理恵、吉田 輝彦、竹下 文隆、佐々木 博己. 転移性胃がんにおける腫瘍抑制シグナルARHGAP-RhoAの失活は参謀接着が惹起するアポトーシスの回避に必須である. 第80回日本癌学会学術総会. 示説. 2021/10/2 パシフィコ横浜 P4-4-3.
 12. 千脇 史子、小松 将之、坂本 裕美、高橋 真美、小松崎 理恵、松下 弘道、朴 成和、平岡 伸介、竹下 文隆、市川 仁、吉田 輝彦、松崎 圭祐、佐々木 博己. 170人の患者の腹水からの239株の腹膜転移性癌細胞株の樹立とその特徴. 第80回日本癌学会学術総会. 示説. 2021/10/2 パシフィコ横浜 P11-12-4.
 13. 吉田 輝彦. 我が国のがんゲノム医療概観：遺伝性腫瘍を中心に. 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(ハイブリッド開催). 口演 (スイーツセミナー1). 2021/10/14 パシフィコ横浜、オンデマンド配信2021/10/14~11/30, ライブ録画配信2021/10/28~11/30, SS1-1.
 14. 吉岡 貴裕、塚田 祐一郎、伊藤 雅昭、坂東 英明、吉野 孝之、木村 香里、平岡 弓枝、菅野 康吉、吉田 輝彦、桑田 健. 国立がん研究センター東病院におけるcStageII/III大腸癌1221例におけるリンチ症候群のユニバーサルスクリーニング結果. 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(ハイブリッド開催). 口演 2021/10/15 パシフィコ横浜、オンデマンド配信2021/10/14~11/30, ライブ録画配信2021/10/28~11/30, B0-2.
 15. 椎野 翔、田辺 記子、垣本 看子、渡辺 智子、渡瀬 智佳史、村田 健、神保 健二郎、吉田 輝彦、松下 弘道、首藤 昭彦、高山 伸. 当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療外来の現状と今後の課題. 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合同開催(ハイブリッド開催). 口演 2021/10/15 パシフィコ横浜、オンデマンド配信2021/10/14~11/30, ライブ録画配信2021/10/28~11/30, 05-5.
 16. 山澤 一樹、矢木 康人、猜都 尚子、白石 淳一、宮田 知恵子、井上 沙聡、村上 遙香、中嶋 萌子、菅野 康吉、牛尼 美年子、吉田 輝彦. FH遺伝子に新規の病的バリエーションを同定した遺伝性平滑筋腫症-腎細胞がん症候群の1家系 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(ハイブリッド開催). 示説. 2021/10/15 パシフィコ横浜、オンデマンド配信2021/10/14~11/30, ライブ録画配信2021/10/28~11/30, P25-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし