

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業

(研究代表) 研究報告書

遺伝性腫瘍診療提供体制の整備に関する検討

研究代表者 平沢 晃 岡山大学学術研究院医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野

研究要旨

遺伝性腫瘍診療における多遺伝子パネル検査 (Multi-Gene Panel Testing: MGPT) や全ゲノム解析の導入にあたっては医療体制の整備と並行して、国民が自らのゲノム情報の意義を理解して健康管理に活用することが可能な社会体制が必要である。本分担課題では、それらの課題と解決策を検討した。本年度は①遺伝性腫瘍診療における遠隔遺伝カウンセリングの検討、②遺伝性腫瘍の当事者を対象とした健康教育プログラムの作成、③遺伝性腫瘍エキスパートパネルの実態調査とあり方に関する検討、④症例・バリエーションの登録、データシェアリングに関する課題、⑤小児遺伝性腫瘍の診療にかかる現状と課題、⑥LTFUのための医療・社会体制の整備に向けた産学官の持続可能な協議と実装、⑦国民の理解と参画・広報、および⑧人材育成のための資材作成、国民向け資料作成、PPIの実施に関する検討等を行った。

研究協力者

①遺伝性腫瘍診療における遠隔遺伝カウンセリングの検討 (植野さやか、浦川優作)

②遺伝性腫瘍の当事者を対象とした健康教育プログラムの作成 (大川 恵、荒木もも子、糸川紅子、高山良子、深野智華、藤田裕子)

③遺伝性腫瘍エキスパートパネルの実態調査とあり方に関する検討 (浦川優作、植野さやか)

④症例・バリエーションの登録、データシェアリングに関する課題 (三田村真)

⑤小児遺伝性腫瘍の診療にかかる現状と課題 (加藤元博、石田悠志)

⑥LTFUのための医療・社会体制の整備に向けた産学官の持続可能な協議と実装 (三田村真、石田秀行、吉田玲子、荒木もも子、藤田裕子、細井侯利)

⑦国民の理解と参画・広報 (荒木もも子、浦川優作、藤田裕子、植野さやか、山下範之、今井芳枝、有賀智之、井ノ口卓彦、大住理沙)

⑧人材育成のための資材作成、国民向け資料作成、PPIの実施 (藤田裕子、井上豊子、大住理沙、加藤英美乃、多田陽香、蓮岡佳代子、平田 真、深野智華、山下範之)

①遺伝性腫瘍診療における遠隔遺伝カウンセリングの検討

全国遺伝子医療部門連絡会議会員施設に対して、国内外の遠隔遺伝カウンセリング実施状況に関するアンケート調査の準備を行った。また国外の実施状況に関する文献調査を行った。国内で遺伝性腫瘍診療に遠隔遺伝カウンセリングを取り入れている施設を対象に、医療者・受診者へのインタビュー調査及び実施体制の実情を調査して、遠隔遺伝カウンセリングの課題を抽出した。

②遺伝性腫瘍の当事者を対象とした健康教育プログラムの作成

下記の課題に向けた文献検討を含む議論を開始した。

- ・「遺伝性腫瘍と診断されたら」の中に含める健康教育資料の作成

- ・市民公開講座の企画運営

遺伝性腫瘍だからこそ知ってほしい、がんから身を守るための生活習慣 ―食事・運動・医療に関する正しい知識― (仮)

③ 遺伝性腫瘍エキスパートパネルの実態調査とあり方に関する検討

遺伝性腫瘍エキスパートパネルをすでに実施している中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究をモデルに、エキスパートパネルで議論する内容、症例、方法等について調査を行った。またがんゲノム中核拠点病院を対象に、遺伝性腫瘍にエキスパートパネルに関するアンケート調査を実施する準備を行った。これらのアンケート調査をもとに、わが国における遺伝性腫瘍エキスパートパネルのあり方に関する提言を作成する準備を行った。

A. 研究目的

本分担課題の目的は、国民の一人一人が自ら保持する遺伝情報のもつ意義を理解してがん予防や治療に役立てるためのしくみを育むとともに、より効果的ながん対策につなげることで、がん未発症者も含めた遺伝性腫瘍に関する診療体制・社会体制を構築するための課題を明らかにすることである。

B. 研究方法

④症例・バリエントの登録、データシェアリングに関する課題

MGPTの臨床導入を目指して、先行する遺伝情報レジストレーション機関へのインタビュー、協議を実施した。新たな登録機関の新設案と比較検証することで、既存ナショナル・データベースの発展的応用拡張が可能であるか検証を行った。

⑤小児遺伝性腫瘍の診療にかかる現状と課題

小児がん分野では日本小児がん研究グループ(JCCG)により遺伝性腫瘍のレジストリ研究が開始されているが、試験的な実施にとどまっている。本研究班では、小児の遺伝性腫瘍の診断における現状を評価するために、まずは海外における小児がん分野のMGPT使用の現状についての文献検索を行った。

⑥LTFUのための医療・社会体制の整備に向けた産学官の持続可能な協議と実装

MGPT検査を臨床実装するに当たって想定される課題を、衛生検査所が主たる実施機関として考慮したうえで抽出した。また遺伝医療、がん医療、臨床検査医学関連等の各学会・団体が公表しているガイドライン、提言類を系統的に概括、整理する準備を行った。

⑦国民の理解と参画・広報

ホームページ(以下HP)・SNS・メディア等を通じた啓発活動、公開講座の企画・開催、班活動内容やガイドライン・コンテンツなどの情報発信を行い、国民及び医療者の理解、行動変容、認知に関して評価を行った。

⑧人材育成のための資料作成、国民向け資料作成、PPIの実施

医療者向けには がんゲノム医療コーディネータ(CGMC)研修、MGPT説明・同意文書、がん相談員向けなどの資料作成と研修企画の準備を行った。また国民向けにも資料作成とHP掲載を行い、PPIの実施法を検討した。

(倫理面への配慮)

医療体制や人材育成体制の構築や国民への情報共有を目指す段階であり、現時点では特記すべき該当事項はない。公開講座のアンケートや、今後PPIなどの検討を開始した際には、研究参加者や協力者の個人情報保護への配慮等を行う。

C. 研究結果

①遺伝性腫瘍診療における遠隔遺伝カウンセリングの検討

国内の遠隔遺伝カウンセリング実施状況調査に関するアンケート案を作成し、倫理申請の準備を完了し、令和6年度中にアンケート実施開始の予定である。また海外における遠隔遺伝カウンセリングに関する文献調査の準備を開始した。また遠隔遺伝カウンセリングの課題抽出のための施設選定に向けて情報収集を開始した。

②遺伝性腫瘍の当事者を対象とした健康教育プログラムの作成

国内外の文献等を探索した結果、遺伝性腫瘍を対象とし、かつ有効性が認められた健康教育プログラムは開発されていないことが判明した。一方、プログラムの検討は少数ながらも施行されており、食事、運動、カウンセリング等が介入として報告が多かった。これらの検討をもとに、健康教育プログラムおよび市民公開講座の柱を「食事」「運動」「正しい医療情報」とした。

③ 遺伝性腫瘍エキスパートパネルの実態調査とあり方に関する検討

岡山大学が研究代表施設となっている中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究に参加の共同研究機関で実施された遺伝性腫瘍エキスパートパネルの内容を検証した。約半数がVUS症例に対する臨床的マネジメントに関する議題であった。一方、バリエント評価については大きく解釈が変更になった症例はなかった。

④症例・バリエントの登録、データシェアリングに関する課題

既存の遺伝情報の取扱いに主眼を置いた機関としてC-CATとMGeNDの成り立ち、役割、機能等を調査し、MGPT導入にかかる課題を検証した。また東北大学東北メディカル・メガバンク(ToMMo)においては地域コホート研究の一環として全ゲノム解析から判明した生殖細胞系列病的バリエントを保持する研究参加者に遺伝情報を回付し、診療へ繋ぐ連携支援事業を実施しており、診療としてのMGPT導入にかかる課題を検証した。

⑤小児遺伝性腫瘍の診療にかかる現状と課題

患者数が少ない一方でゲノム異常が診断補助に有用な小児がん患者に対する遺伝子解析は積極的に行われており、腫瘍・正常検体の両者の解析を同時に行う研究が世界的に多く実施されている。一方で小児においては臨床的な特徴から特異的な遺伝子に集中的な解析が必要になることもあり、本邦の小児先行研究でもそのような症例が散見された。また、小児では説明や結果返却において特有の問題があることが確認された。

⑥LTFUのための医療・社会体制の整備に向けた産学官の持続可能な協議と実装

衛生検査所が将来MGPTの受託を担う場合の課題を抽出した。ゲノム医療に関連した臨床検査に係る指針、提言書などを網羅的に情報収集し、生殖細胞系列に関する記載、またCGPと対比したMGPTについて過去の指針、提言書には記載が無い、またはスコープ外とされていた課題を抽出した。

⑦国民の理解と参画・広報

・班研究HPの作成【資料1】

「日本で最先端の正しい情報をわかりやすく伝える」「行動変容につながる（正しく情報を理解する→自分で実践可能なことを見出す）」「当事者の心理・社会的支援につながる」ことを念頭に第1版を作成し、令和6年3月9日に一般公開した（<http://iden-gan.jp/>）。

・市民公開講座の共催【資料2】

日時：令和6年3月9日（土）13:00～16:30
場所：おかやま未来ホール（岡山県岡山市）
テーマ：岡山大学発「親子で体験！遺伝子とからだのふしぎ」
主催：中国・四国がんプロ養成コンソーシアム
参加数：254人

・市民公開講座の協力【資料3】

日時：令和6年2月17日（土）14:00～16:00
場所：アクリエ姫路（兵庫県姫路市）
テーマ：がんについてもっと知ろう！市民公開講座
がんと遺伝の関係～わたしががんは遺伝しますか？家族のがんは遺伝ですか？～
主催：姫路赤十字病院
参加数：115人

・医療者向けセミナーへの協力【資料4】

日時：令和5年11月11日（土）14:00～16:00
場所：島根大学医学部附属病院（島根県出雲市）
テーマ：「遺伝医療を知り、がん死を減らす！！」シンポジウム
主催：島根大学医学部附属病院
参加数：69人

・啓発フライヤーの作成【資料5】

「遺伝とがんについて知ろう」をテーマにフライヤーを作成、班研究HPのQRコードを掲載

⑧人材育成のための資料作成、国民向け資料作成、PPIの実施

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把握とがんゲノム医療提供体制構築に資する研究班(研究代表者 大津敦)と協力して、

協働でCGMC研修会のためカリキュラム、資料を作成した【資料6から9】。研修会で講演を実施(2024/3/20)した。理解度問題の正答率は研修前12%、研修後9%であった。

MGPT説明・同意文書の第1.0版、国民向け資料の第1.0版を作成した【資料10】。今後研究班HPからダウンロード可能にする計画である【資料11】。PPI実施に向け研究計画書を倫理委員会へ提出した。

D. 考察

①遺伝性腫瘍診療における遠隔遺伝カウンセリングの検討

おおむね当初の予定通りに遂行できている。今後、他診療領域における遠隔診療の実施状況なども踏まえながら、持続可能な遠隔遺伝診療の在り方についての提言としてまとめていく予定である。

②遺伝性腫瘍の当事者を対象とした健康教育プログラムの作成

食事、運動に関する専門家に協力を依頼し、健康教育プログラムの開発に着手する。

市民公開講座として「遺伝性腫瘍だからこそ知ってほしい、がんから身を守るための生活習慣—食事・運動・医療に関する正しい知識—(仮)」を企画する。

③ 遺伝性腫瘍エキスパートパネルの実態調査とあり方に関する検討

遺伝学的検査の結果に応じた臨床的マネジメントに苦慮している症例が一定数存在する。今後発刊予定である遺伝性腫瘍に関する多遺伝子パネル検査の手引きの内容を踏まえた上で、さらに個別の対応が必要な場面があり、エキスパートパネルのような相談ができる環境を整備することが必要であると考えられた。今後全国調査を実施し、遺伝性腫瘍にかかるエキスパートパネルのあり方について検討を進めていく。

④症例・バリエントの登録、データシェアリングに関する課題

C-CATおよびMGeNDが、遺伝性腫瘍に関連した症例・バリエント登録の連携、受け皿となることが可能であるのか検証を継続する。

ToMMoが実施している遺伝情報回付事業では、生殖細胞系列のバリエント情報に基づく医療介入、予防的診療を実施している。ToMMoは地域コホート研究であり、趣旨、目的が異なるが、同事業が今後MGPTの診療導入の参照する事例となりうることが判明した。

⑤小児遺伝性腫瘍の診療にかかる現状と課題(加藤

元博、石田悠志)

海外の研究の動向、及び本邦の先行研究から、小児がんに対するMGPT導入の臨床的ニーズはある一方で、パネル構成や対象者の選定について、小児がん独自の最適化が必要であると考えられた。今後も小児がん分野の学会等と連携し、小児がんに対する最適なMGPT応用に向けた議論を継続する。

⑥LTFUのための医療・社会体制の整備に向けた産学官の持続可能な協議と実装

MGPT検査の品質維持ならびに精度管理についての一定のルール、運用が重要となることから、診断薬関連の業界団体である日本臨床検査薬協会、並びに日本衛生検査所協会との協議を重ね、手順等の確立をはかる。

ゲノム医療における遺伝子情報の取扱いとしてMGPT検査並びに生殖細胞系列バリエーション情報も含めた対応を関係団体とともに検討していく。

⑦国民の理解と参画・広報

HP（第1版）は、国民向けのコンテンツをメインに作成している。第2版に向けて、医療者向けの、診断された方々に対する支援に関するコンテンツの充実化を目指す。公開講座等を開催することで各講座の評価を行い、遺伝性腫瘍が正しく理解されかつ行動変容につながる内容を検討する。

⑧人材育成のための資料作成、国民向け資料作成、PPIの実施

CGMC研修では、担当した事前事後問題の正答率が他の項目より低かったため、受講者の遺伝性腫瘍の理解に向けて来年度の研修内容を検討する。

作成したMGPT説明・同意書などの評価のため、PPI実施に向けて、効果的な方法を検討していく予定である。

E. 結論

関連学会・団体と協力し、MGPTの臨床実装に対する提言に向けた協議・検討体制を構築した。R6年度以降はその検討体制を維持、拡大しつつ具体的な提言に向けた検討を進める予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nakamura W, ..., Hirasawa A, et al. Assessing the efficacy of target adaptive sampling long-read sequencing through hereditary cancer patient genomes. NPJ Genom Med. 2024;9(1):11.
- Kage H, ..., Hirasawa A, et al. Patient survey on cancer genomic medicine in

Japan under the national health insurance system. Cancer Sci. 2024; 115(3):954-962.

- Sogawa R, ..., Hirasawa A. When and how to enlighten citizens on genetics and hereditary cancer: a web survey of online video viewers. J Community Genet. 2023; doi: 10.1007/s12687-023-00663-x.
- Hirakawa T, ..., Hirasawa A, et al. Comprehensive genomic profiling of Japanese patients with thoracic malignancies: A single-center retrospective study. Respir Investig. 2023; 61(6):746-754.
- Nagatani T, ..., Hirasawa A. Proposal for combined macroscopic and microscopic on-site evaluation (cMOSES) of fresh tissue from liver tumor biopsies for histopathological diagnosis and comprehensive genomic panel testing. Pathol Int 2023; doi: 10.1111/pin.13377.
- Saito A, ..., Hirasawa A, et al. A case of ovarian carcinosarcoma with a germline pathogenic variant of BRCA2 involving a perforated appendix with an abscess. J Obstet Gynaecol Res. 2023; doi: 10.1111/jog.15736.
- Mishima S, ..., Hirasawa A, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition. Int J Clin Oncol. 2023; 28(10):1237-1258.
- Naito Y, ..., Hirasawa A, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/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. Int J Clin Oncol. 2023; 28(7):827-840.
- Kage H, ..., Hirasawa A, et al. J Human resources for administrative work to carry out a comprehensive genomic profiling test in Japan. Cancer Sci 2023; 114(7):3041-3049.

2. 学会発表

- Hirasawa A. Navigating the Genetic and Molecular Realms: Insights from *BRCA1/2* Variant Carriers and the Ovarian Cancer Landscape KGOG3055/JGOG3024: Prospective cohort study of variant carriers with *BRCA1/2*. KGOG 2023 Fall Semi-annual meeting 2023.11.4(Inchon, Korea) 海外, 口頭
- 平沢 晃. がんゲノム医療と MGPT -overview - 第 21 回日本臨床腫瘍学会学術集会 合同シンポジウム (日本人類遺伝学会/日本臨床腫瘍学会) 多遺伝子パネル検査 (MGPT) の実地臨床導入に関する課題 2024. 2. 23 (愛知)
- 平沢 晃. 婦人科がん診療における多遺伝子パネル検査 (MGPT) の導入にむけた現状と課題. 第 9 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 シンポジウム HBOC 診療の Up to date. 2023. 12. 15(愛知) , 国内, 口頭.
- 平沢 晃. がんゲノム医療における多遺伝子パネル検査 (MGPT) の導入にむけた現状と課題第 70 回日本臨床検査医学会学術集会 (遺伝子委員会企画) 2023. 11. 17 (長崎) , 国内, 口頭.
- 平沢 晃. 「遺伝を知ることのがんを予防する」～地域医療・家庭医療としてのがん予防 in 島根～ 2023 年度島根大学がん医療従事者研修会 2023. 11. 11 (島根) , 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし