

令和2年度がんサバイバーシップ研究助成金

研究報告書  
(年間)

令和4年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 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)

住所 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号

研究者氏名 平沢 晃

(研究課題)

遺伝性乳癌卵巣癌症候群サバイバーおよびプレバイバーに対する情報提供と  
意思決定支援を目指した医療圏連携体制の構築

令和2年9月4日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたので  
ご報告いたします。

## 【背景】

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は *BRCA1* または *BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを原因とする常染色体顕性 (優性) 遺伝性疾患である。*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者では乳癌・卵巣癌・膵癌・前立腺癌などの生涯発症リスクが総集団と比較して高頻度である。海外の前向き大規模コホート研究では *BRCA1* 病的バリエーション保持者女性の約 72%、*BRCA2* では約 69% が 80 歳までに乳癌を発症し、*BRCA1* 病的バリエーション保持者女性の約 44%、*BRCA2* では約 17% が 80 歳までに卵巣癌を発症すると報告されている。

遺伝性腫瘍の原因遺伝子病的バリエーションを保持しているものの、まだ関連がん発症していない状況を現す言葉として海外では HBOC を中心に「プレバイバー」という名称が用いられる。HBOC プレバイバーに対しては適切なサーベイランスによってがん予防策を講じることでがん死低減に結びつけることが可能である。とくにリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) は卵巣癌、乳癌のリスク低減効果のみならず全がん死低減効果があるため、国内外のガイドラインにおいて「推奨」とされている。

本邦では令和 2 年 4 月より HBOC 診療の一部が保険収載された。今後は本邦の HBOC 家系が同定されてくる事が明らかであり、HBOC 関連がん発症・未発症、すなわちサバイバー・プレバイバーに対して、情報提供と意思決定支援を行う横断的な連携体制の構築が喫緊の課題である。

## 【研究内容】

### ① 医療圏の連携による HBOC サバイバーおよびプレバイバー支援体制の構築

令和 2 年 4 月より HBOC 診療の一部保険診療化が開始されたものの、本邦における HBOC 診療は医療機関において均てん化されているとは言い難い。当事者側は目の前のがん治療とその後の再発に対する不安等からも提供された情報の受け止め方には著しい個人差がみられ、関連がんのサーベイランスやリスク低減手術施行の意思決定支援にも大きな差がみられる。

さらに遺伝情報 (バリエーション) は血縁者や地域・集団で共有している事から「究極の地域医療・家庭医療」であるともいえる。海外のデータでは集団の約 400 人に 1 人が *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者であるといわれており、例えば人口 1,100 万人の中国・四国医療圏では 27.5 万人の *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者が居住していることが予測される。申請者らはすでに主に中国・四国地方の遺伝性腫瘍診療を行っている施設で連携して遺伝性腫瘍の病的バリエーション保持者を対象としたコホート研究 (中央西日本遺伝性腫瘍コホート) を構築している (図 1)。本研究はこの枠組みも活用して中国・四国医療圏全体で HBOC サバイバーおよびプレバイバー支援体制を構築する。

### ② がんと遺伝に関する情報発信

近年、初等・中等教育にがん教育が導入され、医学部卒前遺伝医学教育モデルカリキュラムや看護学教育モデル・コア・カリキュラムにも遺伝学が加えられた。しかしながらこれらの成果を全国民や全医療者が実社会で活用するには時間を要する。自らの遺伝情報に向き合うことで確実にがん死低減が可能となる HBOC のサバイバーおよびプレバイバーに対して情報提供を行うことは喫緊の課題である。

そこで本研究では医療者および HBOC サバイバーおよびプレバイバーを対象に、ゲノム医療のリテラシー向上を目指した双方向の情報発信を行う。

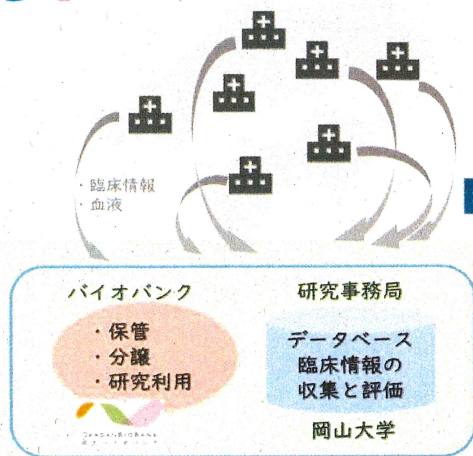
当初の予定では対話型の市民公開講座を複数回行うことを予定していたが、新型コロナ対策により現地開催を 1 回のみとした (令和 3 年 2 月 13 日に香川県立図書館 健やか生活応援講座 おしえて! がんゲノム医療「わが家ってがん家系? 家族で考えるがん予防」香川県高松市)。

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) の HP に HBOC に関する情報ツールを作成した。



## 中央西日本遺伝性腫瘍コホート

医療圏に根差した前向きコホート研究



- ・遺伝性腫瘍バリエント保持者を登録し、3) マネージメントに関するエビデンスを構築
- ・バイオバンクに登録  
研究・開発基盤を構築
- ・医療者・当事者で「遺伝情報を知るメリット」を共有  
国民と対話をしながらがん死低減策を探る

### 遺伝性腫瘍エキスパートパネルの開催

#### 評価項目

- ・関連腫瘍の発症
- ・全生存率
- ・関連腫瘍特異的生存率
- ・マネージメントに関する評価
- ・QOL調査
- ・データシェアリング
- ・臨床病理学的評価
- ・ゲノム疫学的解析
- ・その他

観察期間10年

図1：中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究

主に中国四国地方の遺伝診療施設を中心に、遺伝性腫瘍病的バリエント保持者を対象とした前向きコホート研究を開始し、令和3年3月25日にキックオフミーティングを行い、令和4年4月時点で32施設が参加している。研究協力施設は継続的に募集中である。

### ③ 「伝える」のではなく「伝わる」説明・同意ツールの作成

遺伝性腫瘍のサバイバーおよびプレバイバーに対するマネージメントには当事者の意思決定が重要となる。そのため説明同意のためのツールは誰もが理解可能であると同時に、当事者が理解して参加する同意過程を構築する事が重要である。本研究では患者市民参画 (Patient and Public Involvement : PPI) を導入して、医療者目線で「伝える」説明から脱却してサバイバーおよびプレバイバーに「伝わる」、説明・同意ツールを作成にむけた準備を行った。

### ④ 診療録における遺伝情報の扱いに関する検討

ゲノム医療は日常診療の一部になり、医療現場において遺伝情報を扱う機会は今後ますます増えつつあるため、遺伝情報を適切に取り扱うことは必要不可欠である。

そこで岡山大学 (がんゲノム中核拠点病院) と連携するがんゲノム拠点病院、がんゲノム連携病院の計42施設を対象として、診療録における遺伝情報の扱いを調査した。

その結果、約6割の施設で遺伝学的検査の結果報告書や遺伝カウンセリング記録について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いた。またそのために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多かった。

一方で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。さらに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。

#### 【まとめ】

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書 (平成29年) は、がんゲノム医療を「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防をおこなう医療。未発症者も対象とすることがある。またゲノム以外のマルチオミックス情報も含める」と定めている。「治療の最適化」に関しては2019年6月の保険収載を契機に急速に実装された、一方で遺伝性腫瘍の原因遺伝子を知ることががんの個別化医療に寄与するのみならず、未発症者にとってもがん予防に有用となるため、遺伝性腫瘍はがんゲノム医療実装化の代表といえる。すなわち「未発症者」「プレバイバー」に対する医療介入環境の整備は焦眉の急

の課題であり、未発症者に対する医療介入が整備されてこそ真の国民のがん死低減に寄与するといえる。

さらに国民が血縁者や医療者と共に遺伝情報を活用するためにはゲノム情報を安全に共有可能な環境整備を進めていく必要がある。2022年3月に日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が11年ぶりに改訂された。本ガイドラインでは遺伝や遺伝情報を特別なものとして扱わないことを考えに基づき、遺伝情報の特性を十分に理解し、遺伝学的検査・診断を実施し、診療記録として共有することの重要性を提唱している。今後は関連学会と連携し各医療機関と情報共有し、遺伝情報を有効に活用できる体制構築に向けた実装を進める計画であり、その一步として本研究の目的とする遺伝性乳癌卵巣癌症候群サブタイプおよびプレバインバーに対する情報提供と意思決定支援を目指した医療圏連携体制の構築が重要となる。

## 1. 論文発表

1. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. (Review) *I Int J Mol Sci* 2021;23(1):348.
2. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. (review) *Int J Clin Oncol*. 2021 26(10):1784-1792.
3. 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.
4. 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.
5. Ueki A, Sugano K, Misu K, Aimonio 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.
6. Kang EY, Millstein J, Popovic G, Meagher NS, Bolithon A, Talhouk A, Chiu DS, Anglesio MS, Leung B, Tang K, Lambie N, Pavanello M, Da-Anoy A, Lambrechts D, Loverix L, Olbrecht S, Bisinotto C, Garcia-Donas J, Ruiz-Llorente S, Yagüe-Fernandez M, Edwards RP, Elishaev E, Olawaiye A, Taylor S, Ataseven B, du Bois A, Harter P, Lester J, Høgdall CK, Armasu SM, Huang Y, Vierkant RA, Wang C, Winham SJ, Heublein S, Kommoss FKF, Cramer DW, Sasamoto N, van-Wagensveld L, Lycke M, Mateoiu C, Joseph J, Pike MC, Odunsi K, Tseng CC, Pearce CL, Bilic S, Conrads TP, Hartmann A, Hein A, Jones ME, Leung Y, Beckmann MW, Ruebner M, Schoemaker MJ, Terry KL, El-Bahrawy MA, Coulson P, Etter JL, LaVigne-Mager K, Andress J, Grube M, Fischer A, Neudeck N, Robertson G, Farrell R, Barlow E, Quinn C, Hettiaratchi A, Casablanca Y, Erber R, Stewart CJR, Tan A, Yu Y, Boros J, Brand AH, Harnett PR, Kennedy CJ, Nevins N, Morgan T, Fasching PA, Vergote I, Swerdlow AJ, Candido Dos Reis FJ, Maxwell GL, Neuhausen SL, Barquin-Garcia A, Modugno F, Moysich KB, Crowe PJ, Hirasawa A, Heitz F, Karlan BY, Goode EL, Sinn P, Horlings HM, Høgdall E, Sundfeldt K, Kommoss S, Staebler A, Wu AH, Cohen PA, DeFazio A, Lee CH, Steed H, Le ND, Gayther SA, Lawrenson K, Pharoah PDP, Konecny G, Cook LS, Ramus SJ, Kelemen LE, Köbel M. MCM3 is a novel proliferation marker associated with longer survival for patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Arch*. 2021. 480(4) 855-871.

7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. 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.
16. 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
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 平沢 晃. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 日本医事新報 2021; 5058 40-41.
26. 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
27. 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.