

(研究報告書)

2022-A-5 家族性/遺伝性膵癌家系における膵癌早期発見に関する基盤研究・バイオバンキング  
森實千種  
中央病院 肝胆膵内科

**研究の分野名**

発がん・がん生物学分野

**研究の概要**

予後不良な難治癌である膵癌において、「膵癌に罹患した一対以上の第一度近親者がいる家系」で定義される家族性膵癌や、遺伝性膵癌の概念は発がん機序解明、早期発見、治療開発などの研究基盤として関心を集めている。1994年に米国の Johns Hopkins 大学が中心となって設立された The National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPT)以降、国際的に関心は高まり、日本でも2014年から日本膵臓学会家族性膵癌登録制度(略称 JFPCR)の運用が開始した。さらに JFPCR に関連した附随研究として膵癌高リスク個人に対するサーベイランスの早期診断能を評価することを目的に、多施設共同前向き試験 (DIAMOND 試験) が進行中である。

我々は日本におけるこれらの研究を促進し、それぞれの試験の参加施設における臨床医ならびに基礎研究者を横断的に結びつけ、革新的医療技術創出起点のコアファシリテーターとして研究活動を行う。また、高リスクな個人の血液等のバイオバンクを設立し、トランスレーショナル・リサーチも予定している。国際共同研究への参入や企業等との協働も視野に入れる。

本研究は下記3項目の研究計画からなる。

**研究計画 1. 日本における家族性膵癌登録制度 (JFPCR) の解析**

日本膵臓学会が主導する家族性膵癌登録制度 (JFPCR) の研究全体の流れは以下のとおりである。被験者に対する研究に関する説明・同意ののち、登録者本人・家族の病歴や嗜好などの情報を質問票で収集し、匿名化したうえでこれらの情報を日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会事務局のサーバーに入力する。年一回、登録された家系の連絡担当者に手紙で追跡調査用紙を送付、返信にて近況報告 (家族内に癌の発症者がいないかなどの情報) を受ける。JFPCR における主たる解析は「登録された膵癌患者の家族において研究期間中に膵癌発症の有無を追跡調査し、家族性膵癌家系および、それ以外の家系における膵癌発生頻度を算出・比較する」であり、本研究班でこの解析を支援する。

**研究計画 2. 膵癌高リスク個人に対するサーベイランス (DIAMOND 試験) について**

JFPCR に関連した附随研究として国立がん研究センター中央病院が中心になり膵癌高リスク個人に対するサーベイランスの早期診断能を評価することを目的に、多施設共同前向き試験 (DIAMOND 試験: UMIN000039779) が進行中である。本研究では超音波内視鏡検査、MRI/MRCP を初回は両者、その後は交互に実施し、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9)、アミラーゼ、HbA1c を含む血液検査も併せてサーベイランスを実施する。主要評価項目はサーベイランスの介入により発見された膵癌患者のうち、切除可能膵癌患者の割合である。本研究では DIAMOND 試験の情報発信および希望者の研究参加へのアクセス改善 (患者市民への情報共有の促進、登録促進) を目指す。

**研究計画 3. DIAMOND 試験の附随研究について**

DIAMOND 試験では EUS と MRI を用いたサーベイランスを提案しその臨床的意義を評価するものである。DIAMOND 試験は膵癌発症のリスクが高い個人が年2回病院に通院して採血、検査を受け、さらにそれらの個人に対し膵癌の発症の有無を現状における最高レベルの精度で定期的に評価する状況が作られている。これは新たなバイオマーカー研究開発の基盤としては極めて貴重な環境となる。そのため今後の技術革新に資する基盤として、DIAMOND 試験の参加者を対象に血液サンプル等のバイオバンクの設立を計画する。

**研究経費**

11,197千円

## 研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
森實 千種 (研究代表者)	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長	研究の統括
肱岡 範	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長	Diamond study
谷内田 真一	国立がん研究センター研究所 ゲノム医科学分野 分野長	Diamond studyの附随研究
高折 恭一	市立長浜病院/一般社団法人日本膵臓学会 院長/JFPCR委員会委員長	JFPCR
古谷 佐和子	特定非営利活動法人パンキャン ジャパン 理事	JFPCR, Diamond study

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### 全期間

#### (目的と到達目標)

#### (目的と到達目標)

#### (目的)

#### 研究計画1 JFPCR

JFPCR のプロトコールに記載されている研究目的のうち、「登録された膵癌患者の家族において研究期間中に膵癌発症の有無を追跡調査し、家族性膵癌家系および、それ以外の家系における膵癌発生頻度を算出・比較する」の部分の支援を本研究班での目的とする。

#### 研究計画2 DIAMOND 試験

研究の目的を登録進捗の推進とする。

#### 研究計画3 DIAMOND 試験の附随研究

研究の目的を膵癌高リスクな個人に対するバイオマーカー探索基盤の確立とする。

#### (到達目標)

#### 研究計画1 JFPCR

初年度に JFPCR の解析に向け、統計家と打ち合わせ、解析計画の立案を行う。また、参加施設への登録例の臨床情報の EDC 入力と呼びかける。2 年次で JFPCR の解析計画書の固定、各施設による臨床情報の EDC 入力、EDC に登録されたデータのクリーニング、クエリ発行、参加施設によるクエリ対応を行う。

さらに 3 年次で JFPCR の EDC 登録データの固定、統計解析、結果を班会議で共有、結果の解釈・考察を議論する。また、試験自体の継続の可否を議論する。結果の学会発表、論文化を進める。

## 研究計画 2 DIAMOND 試験

登録進捗促進に向け、最初の 2 年間で下記を予定する。

- ・参加施設の web 会議
- ・参加施設への被験者への研究概要の説明用資材として 5 分程度のビデオ作成。必要に応じて、タブレットの提供。
- ・参加施設をハブとして、近隣施設へ案内する資料作成。
- ・市民公開講座などの開催

1 年目、2 年目の活動により登録進捗が推進されているかを評価、活動の改善点の有無を確認。必要に応じて手法を改善する。

## 研究計画 3 DIAMOND 試験の附随研究

初年度に附随研究の研究計画書作成、研究実施体制の整備（試料運搬・核酸抽出を実施する検査会社の選定、契約、保管場所の整備）、研究計画書の倫理審査委員会での承認、国立がん研究センター中央病院単施設での症例登録開始を到達目標とする。2 年次で附随研究の研究計画書作成、研究実施体制の整備（試料運搬・核酸抽出を実施する検査会社の選定、契約、保管場所の整備）、研究計画書の倫理審査委員会での承認、国立がん研究センター中央病院単施設での症例登録開始を到達目標とする。

多施設共同研究として附随研究の症例登録を継続する。DIAMOND 本体試験は 45 施設が参加する大規模な多施設共同研究であり、参加施設によっては検体の採取、収集が施設のリソースの問題で難しい場合も想定されるため、DIAMOND 本体試験の登録数の半数の登録を目標とする。

## 当該年次

### (到達目標)

#### 研究計画 1 JFPCR

JFPCR の解析に向け、統計家と打ち合わせ、解析計画の立案を行う。また、参加施設への登録例の臨床情報の EDC 入力と呼びかける。

#### 研究計画 2 DIAMOND 試験

登録進捗促進に向け、下記を予定する。

- ・参加施設の web 会議
- ・参加施設への被験者への研究概要の説明用資材として 5 分程度のビデオ作成。必要に応じて、タブレットの提供。
- ・参加施設をハブとして、近隣施設へ案内する資料作成。
- ・市民公開講座などの開催

#### 研究計画 3 DIAMOND 試験の附随研究

附随研究の研究計画書作成、研究実施体制の整備（試料運搬・核酸抽出を実施する検査会社の選定、契約、保管場所の整備）、研究計画書の倫理審査委員会での承認、国立がん研究センター中央病院単施設での症例登録開始を到達目標とする。

### (年次評価時点の実績要点)

#### 研究計画 1 JFPCR

JFPCR のプライマリーエンドポイントの主たる解析に向け、統計家との打ち合わせののち、2022 年 11 月 11 日にデータベース管理者、JFPCR 委員長及び事務局、研究責任者とコアメンバー会議を実施、データキュレーションの計画を立案した。データ解析に向け、第一段階として登録された家系の家系図作成に向け、家系情報の確認、収集が必要と考えられた。2022 年 12 月 4 日に〔令和 4 年度第 1 回日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会・森實班「家族性/遺

伝性膵癌家系における膵癌早期発見に関する「基盤研究・バイオバンキング」合同班会議を開催した。JFPCRにおける主たる解析「登録された膵癌患者の家族において研究期間中に膵癌発症の有無を追跡調査し、家族性膵癌家系および、それ以外の家系における膵癌発生頻度を算出・比較する」について、3年計画で達成する解析計画について共有し、コンセンサスを得た。今後の対応にむけ各施設担当者の選定を行った。

## 研究計画2 DIAMOND 試験

DIAMOND 試験の Study protocol の英語論文を投稿、採択された。患者登録の促進を図り、DIAMOND 試験のロゴを作成した。PANCAN Japan との共催として2023年1月14日にWebセミナー「家族性膵癌サミット」を計画している。2022年12月4日にDIAMOND 試験のboost up 会議を実施、各参加施設と進捗や取り組みの共有、今後の課題について議論を行った。また、DIAMOND 試験の出口戦略として、本班研究の班長（森實千種）の発案により、日本膵臓学会 社会保険審議委員会（委員長：北野雅之、委員：森實千種）の活動として、R6 診療報酬改定における「生殖細胞系列BRCA1/2 病的バリエーション保持者に対する膵癌サーベイランスの保険適応」を提案する予定で、関係学会に呼びかけ、共同提案の準備を進めている。

第2回 家族性膵癌サミット

5年生存率 伸長へのとびらを開く

2023 1/14(土) 開演13:00~

参加無料 (定員150名)

親子または兄弟姉妹に2人以上の膵臓がん患者さんのいる家系に発症する「家族性膵癌」。日本では、2013年に家族性膵癌レジストリ委員会が設立され、多施設共同研究が加速しています。本サミットでは、遺伝子変異やリスクなどの研究が進む家族性膵癌の最新情報をお知らせします。

ご興味のある方はどなたでもご参加いただけます

Webセミナー Zoomによるオンライン開催

お申し込み <https://ws.formzu.net/fgen/S18461016/>

共催：DIAMOND studyチーム、国立がん研究センター研究開発費 森實班  
NPO法人パンキャンジャパン  
後援：日本膵臓学会 家族性膵癌レジストリ委員会

(主催・問合せ先) NPO法人パンキャンジャパン  
メール [info@pancan.jp](mailto:info@pancan.jp) HP <https://www.pancan.jp>

医療フォーラム (後援)

13:00 開会挨拶  
開会費— 日本膵臓学会 家族性膵癌レジストリ委員会 委員長 / 国立長病院 院長  
後援：森實班、真藤班等 NPO法人パンキャンジャパン

13:10 講演1 家族性膵がん登録制度の目標と課題  
高井賢一 国立長病院 院長

13:20 講演2 ハイリスク群に対する膵がんドック  
藤田裕子 札幌山手大学 消化器内科 内科学第二講座 講師

13:40 講演3 家族性膵がんゲノム —どこまで解明が進んでいるか—  
阿部俊也 九州大学大塚院 臨床-腫瘍外科 助教 10分間休憩

14:20 講演4 家族歴・遺伝学背景による罹患リスクと早期発見に向けたサーベイランス  
池澤賢治 大阪国際がんセンター 肝臓科 部長

14:20 講演5 家族性膵がんに対するサーベイランス研究 DIAMOND試験の紹介  
飯岡 龍 国立がん研究センター中央病院 肝臓科 部長

15:00 講演6 家族性膵がんに対する薬物療法の現状  
森實千種 国立がん研究センター中央病院 肝臓科 部長

15:20 講演7 安心して情報を受け取るには —遺伝カウンセリング—  
田辺辺子 国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門 認定遺伝カウンセラー 15分間休憩

患者交流会

第1部

15:55 交流会 患者・家族・遺族と医療関係者による意見交換会 8グループ10名

第2部

16:55 閉会挨拶 真藤班等 NPO法人パンキャンジャパン 理事長



図2 DIAMOND 試験のロゴ (図1にも使用)

図1 PANCAN JAPAN と共催の家族性膵癌サミットの案内

## 研究計画3 DIAMOND 試験の附随研究

DIAMOND 試験の附随研究としてバイオバンク計画を立案した。目的は家族性膵癌家系または遺伝性腫瘍症候群に対する早期膵癌発見を目指したサーベイランス方法の確立に関する試験 (DIAMOND study) に参加する被験者の血液サンプルを保存し、将来のバイオマーカー研究に活用することである。具体的にはDIAMOND 試験に参加した被験者に文書による同意を取得したのち、ビジットごとにEDTA 2K で血液検体を採取し、速やかに4℃保管、冷蔵下に回収、血漿分離、DNA 抽出を行い、国立がん研究センター中央病院に凍結保存する。プロトコールおよび説明同意文書を作成、DIAMOND 試験の参加施設に配布、参加施設の研究者によるレビューを行った。2022年12月4日にDIAMOND 試験のBoost up 会議と同時開催でDIAMOND 附随研究の研究提案、デザイン等の議論を行った。研究の意義についてはコンセンサスが得られ、各施設での検体回収ロジについて課題があげられた。

## 研究成果と考察

### 当該次時評価時点

1年次は、本研究班で計画している研究計画・解析計画を班員及び各研究に参加している研究者に共有、理解を得ることに注力した。

また、家族性/遺伝性膵癌に関する正確な情報は一般市民には十分届いておらず、一方で膵癌の予後不良、難治がんとしての側面が広く認知されている。そのため膵癌発症のハイリスク状態に関連した不完全な情報は不安や恐怖の対象となりうる。そのため患者家族、一般市民への啓蒙、情報交換が極めて重要である。本研究班では患者市民団体である PANCAN Japan と研究者が班研究立ち上げの時期から密に情報交換し・協同して活動を行ってきた。共催で市民向けの家族性膵癌関連の Web セミナーの開催を計画していることは画期的な取り組みといえる。また、希少フラクションを対象としたサーベイランス研究である DIAMOND 試験も、開始当初は被験者の登録が難渋することが懸念されていたが、被験者登録の推進を積極的に推し進めることにより、予定を上回る集積が得られた(図3)。さらに、膵癌のハイリスク状態にある個人が6ヶ月ごとに定期的に外来通院し、EUSやMRIを実施する環境は早期診断の研究開発の観点からは極めて貴重な機会であり、附随研究を並行して実施することの重要性は計り知れない。初年度 DIAMOND 試験の参加施設の研究者に附随研究実施の重要性についてコンセンサスが得られたことは意義が大きかった。

### 研究計画1 JFPCR

JFPCR の解析においては、統計家との打ち合わせやデータベース管理者、JFPCR 委員長及び事務局、研究責任者とのコアメンバー会議により、解析に先立ちデータのキュレーションを実施する方針が確認された。また、異動などによる担当者変更など、長期間実施する研究ならではの現状・課題も見えてきた。2022年12月4日に開催した〔令和4年度第1回日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会・森實班「家族性/遺伝性膵癌家系における膵癌早期発見に関する基盤研究・バイオバンキング」合同班会議〕によりこれらの課題が共有され、新たな施設担当者などの確認ができた。解析計画についても参加施設のコンセンサスが得られ、日本における家族性膵癌の実態解明の方向性が固まった。本研究班の3年次は JFPCR 開始後10年目となり、解析実施や結果の公表のみならず、その後の JFPCR 自体の進め方についても議論する必要がある、今後の合同班会議でその点の協議の場も提供する予定である。

### 研究計画2 DIAMOND 試験

DIAMOND 試験は当初登録進捗が伸び悩んでいたが、2021年に PANCAN Japan が主催した家族性膵癌サミットや、2021年、2022年の日本膵臓学会などでの DIAMOND 試験の研究紹介、DIAMOND 試験の Study protocol の英語論文、ロゴ作成といった種々の活動により徐々に改善し現在では予定集積速度を上回っている(図1)。2022年11月30日時点で133例目が登録、登録進捗は当初の予定を上回っている。2023年1月14日に予定している家族性膵癌サミット(図2)においても家族性膵癌やサーベイランスに関する正確な情報提供、市民からの要望収集など情報交換に努め、さらに DIAMOND 試験の認知度を上げ市民のアクセス向上を目指す。本研究を完遂することで、「ハイリスク患者にサーベイランスを行うことで発見時の切除可能割合を高めることができるか」といった臨床的クエスチョンについて明らかになる。一方、膵癌発症ハイリスク状態にある未発症者に対するサーベイランスは保険適用となっていないため、本プロジェクトにおいては出口戦略も重要である。その点を考慮すると、日本膵臓学会 社会保険審議委員会からの、R6 診療報酬改定における「生殖細胞系列 BRCA1/2 病的バリエーション保持者に対する膵癌サーベイランスの保険適応」の提案は、ハイリスク状態にある膵癌患者の家族などに保険診療としてサーベイランスができない日本の現状に一石を投ずる重要な活動であり、引き続き活動を続けていく。

# 症例登録進捗状況 (2019.7-2022.11月末現在)

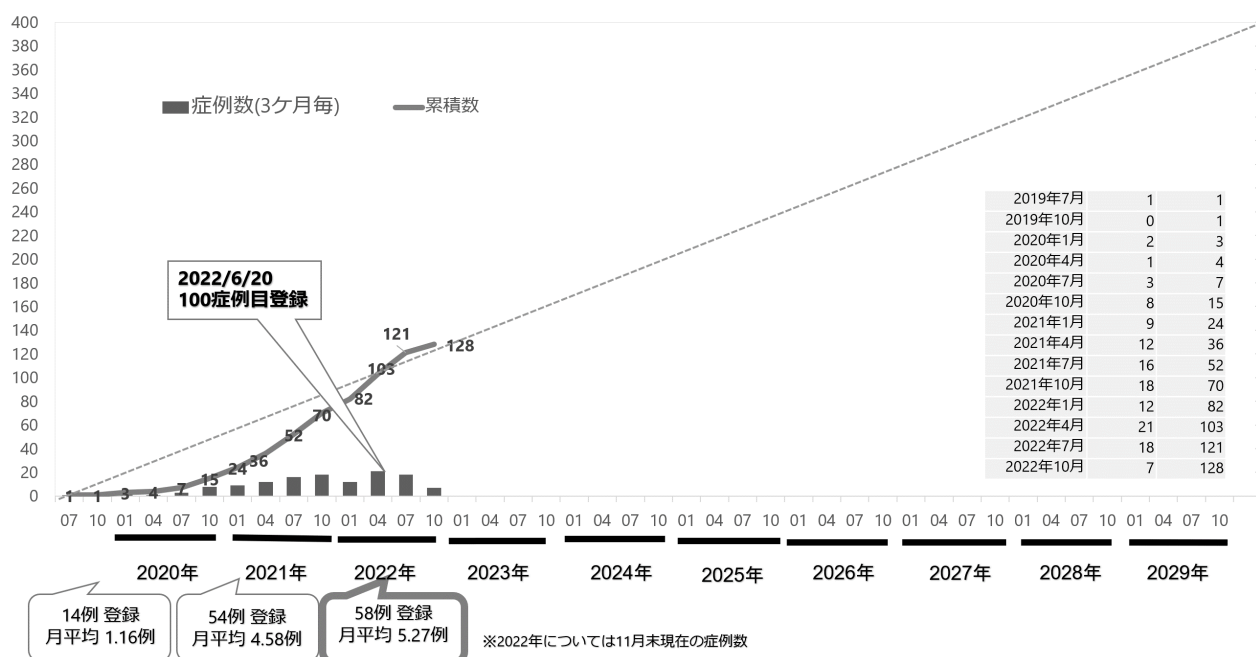


図3 DIAMOND試験の症例登録進捗状況

## 研究計画3 DIAMOND試験の附随研究

DIAMOND試験の附随研究としてバイオバンク計画を立案した。目的はDIAMOND studyに参加する被験者の血液サンプルを保存し、将来のバイオマーカー研究に活用することである。具体的にはDIAMOND試験に参加した被験者に文書による同意を取得したのち、ビジットごとにEDTA 2Kで血液を採取、4℃保管、冷蔵下の回収、血漿分離、DNA抽出を行い、国立がん研究センター中央病院に凍結保存する。研究デザインについては、バンキングではなく現時点で報告されている最も有望な検査方法を評価するタイプのバイオマーカー研究の在り方も検討され、そのデザインのほうが被験者および参加する研究者のモチベーションも保ちやすいとの意見も出た。一方16年に及ぶ長期間の研究であり、研究終了時点で技術革新が進んでいる可能性も高いため、バイオバンクとして検体を保管する研究デザインのほうが適切と結論した。プロトコールおよび説明同意文書を作成しDIAMOND試験の参加施設に配布し、2022年12月4日に開催されたWebミーティングで、DIAMOND附随研究の研究提案、デザイン等の議論をWebミーティングの形態で行った。研究の意義についてはコンセンサスが得られ、各施設での検体回収ロジについて課題が挙げられた。

### 倫理面への配慮

(1) 遵守すべき研究に関する指針等

- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- 臨床研究法
- 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 動物実験等の実施に関する基本指針
- その他の指針等 (指針等の名称: )

(2) 本研究開発期間中に予定される臨床研究の有無

- 有
- 無

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

### 当該年次

#### ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記入されているもの

1. Study protocol for a multi-institutional prospective surveillance study among kindreds with familial pancreatic cancer and individuals with hereditary pancreatic cancer syndrome: The Diamond Study. Hijioka S, Morizane C, Takaori K, Okusaka T. *Pancreatology*. 2022 May;22(4):534-538. doi: 10.1016/j.pan.2022.04.006. Epub 2022 Apr 15.
2. Whole-exome Sequencing Reveals New Potential Susceptibility Genes for Japanese Familial Pancreatic Cancer. Takai E, Nakamura H, Chiku S, Kubo E, Ohmoto A, Totoki Y, Shibata T, Higuchi R, Yamamoto M, Furuse J, Shimizu K, Takahashi H, Morizane C, Furukawa T, Yachida S. *Ann Surg*. 2022 Apr 1;275(4):e652-e658. doi: 10.1097/SLA.0000000000004213.
3. Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system. Yachida S, Totoki Y, Noë M, Nakatani Y, Horie M, Kawasaki K, Nakamura H, Saito-Adachi M, Suzuki M, Takai E, Hama N, Higuchi R, Hirono S, Shiba S, Kato M, Furukawa E, Arai Y, Rokutan H, Hashimoto T, Mitsunaga S, Kanda M, Tanaka H, Takata S, Shimomura A, Oshima M, Hackeng WM, Okumura T, Okano K, Yamamoto M, Yamaue H, Morizane C, Arihiro K, Furukawa T, Sato T, Kiyono T, Brosens LAA, Wood LD, Hruban RH, Shibata T. *Cancer Discov*. 2022 Mar 1;12(3):692-711. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0669.

#### ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記入はないが、関連するもの

1. Germline variants in cancer-predisposing genes in pancreatic cancer patients with a family history of cancer. Terashima T, Morizane C, Ushiyama M, Shiba S, Takahashi H, Ikeda M, Mizuno N, Tsuji K, Yasui K, Azemoto N, Satake H, Nomura S, Yachida S, Sugano K, Furuse J. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Oct 6;52(10):1105-1114. doi: 10.1093/jjco/hyaa110.
2. 家族性膵癌と膵癌登録. 高折恭一, 森実千種, 福田晃久, 川口喬久, 北野雅之, 肱岡 範, 松林宏行, 谷内田真一, 亀井敬子, 竹山宜典. *日本臨床*. 2023年2月増刊号(印刷中)
3. Design and implementation of a hybrid cloud system for large-scale human genomic research, Nagasaki M, Sekiya Y, Asakura A, Teraoka R, Otokozawa R, Hashimoto H, Kawaguchi T, Fukazawa K, Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, Mizuhara T, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F. , *Human Genetic Variation*, 査読あり, 2023 Feb 8;10(1):6.

#### (学会発表)

1. Familial Pancreatic Cancer. Takaori K, Morizane C\*, Hijioka S\*. The 54th European Pancreatic Club Meeting. 2022 June 22-25; Kiev, Ukraine (web). \*Collaborators
2. Updates on familial pancreatic cancer. Morizane C, Hijioka S, Kitano M, Takaori K, The 26th International Association of Pancreatology (IAP)/The 53rd Annual Meeting of Japan Pancreatic Society (JPS) 2022 国内, 2022/06/07, 口頭.
3. Performance and Current Status of BRACAnalysis for Pancreatic Cancer, Ikeda G, Morizane C, Maruki U et al., The 26th International Association of Pancreatology (IAP)/The 53rd Annual Meeting of Japan Pancreatic Society (JPS) . 国内, 2022/06/11, 口頭.
4. Current Status of BRACAnalysis for Pancreatic Cancer - A single institution early experience, 池田剛, 森実千種, 北村英俊, 山田夏美, 村嶋佑美, 川崎佑輝, 竹下宏太郎, 佐竹智行, 前原耕介, 丸木雄太, 大場彬博, 永塩美邦, 肱岡範, 近藤俊輔, 上野秀樹, 松下弘道, 奥坂拓志, 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会, 国内, 2022/2/17, 口頭.

#### (書籍)

該当なし

#### (知的財産権)

該当なし

#### (政策提言 (寄与した指針等))

該当なし

(その他)

1. 「3-4 研究費の必要性」の(1年次)で市民公開講座開催費用等が予定されており、該当の催事は「第2回 家族性膵癌サミット」の名称で、2023年1月14日(土)に開催の予定。11月より講師の人選、告知ちらし等の作成、配送を終了。(2023年初旬 プレスリリース等、広報の予定。)