

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
がんのゲノム医療提供体制構築のための基準策定に関する研究
分担研究報告書

サブテーマ 6

小児がんにおけるゲノム医療提供体制に関する提言

分担研究者 松本 公一 国立成育医療研究センター 小児がんセンター センター長
分担研究者 寺島 慶太 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 脳神経腫瘍科医長
分担研究者 加藤 元博 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科医長

研究要旨

広くゲノム診断を必要とする小児がんの対象者数は 2,000-2,500 人と推計される。ゲノム検査の手法としては、多様な遺伝子が解析対象となることから、個々の検査を LDT で行っている現状があり、品質管理と検査体制の確保との両立を進める必要がある。将来的には全ゲノム解析へと移行すると推測されるが、現時点では小児がんに対応した対象遺伝子を組み込んだ多遺伝子パネルによる解析系が確立されることが望ましい。加えて、ゲノム医療を実際に応用する臨床試験体制の整備がなされるべきである。小児がん特有の問題に対応できるような遺伝カウンセリングなどの支援体制を整えることは重要であり、ゲノム医療体制の拠点化の必要性は高い。成人がんに対するゲノム医療提供体制と連携しつつも、小児がんの特殊性を鑑み、小児がんに対応するゲノム医療の提供体制を構築する必要がある。

A. 研究目的

平成 28 年度末までに、我が国における、がんのゲノム医療提供体制に関する提言を行う。具体的には、がんゲノム医療の中核となる医療機関と、中核機関等からの検査結果に基づき医療を行う機関など、ゲノム医療ネットワークとしての分担と連携の中で、それぞれの医療機関が満たすべき要件を抽出する。また、人材育成と確保に必要な体制についても提言を行う。なお、「がんゲノム医療」として予防・先制医療も含めたものとして提言を行う。

特に、小児がんにおいては、その特有の性質ならびに遺伝カウンセリングの特殊性についての問題点も抽出し、小児がんにおけるゲノム医療提供体制に関する提言を含める。

B. 研究方法

がん医療体制の提供に関して、以下のサブテーマ毎に調査・検討を行い、それを元にサブテーマ横断的・全体的議論を重ねるとともに、NCC が連携に関する MOU を取り交わしている英仏米等の先進的がん医療機関等の協力を得て、ゲノム医療提供体制の海外調査を行った。

- ・サブテーマ 1：体細胞変異等クリニカルシーケンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言
- ・サブテーマ 2：生殖細胞系列クリニカルシーケンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言
- ・サブテーマ 3：ゲノム情報に基づくがん予防・先制医療に関する提言
- ・サブテーマ 4：がんクリニカルシーケンシン

グの品質管理・保証に関する提言

・サブテーマ5：Regulatory issues/ ELSI/ 医療経済/ 保険診療導入等に関する提言

・サブテーマ6：小児がんにおけるゲノム医療提供体制に関する提言

本分担研究ではサブテーマ6として、上記サブテーマ1～5に関わる議論の中で、特に小児がんに関する現状と課題をサブテーマ横断的に把握・検討し、解決法に向けた提言を中心にとりまとめた。

C. 研究結果

英仏米等の先進的がん医療機関においても、小児がんを対象としたゲノム医療は公的な保険による体制整備や財源支援は十分に行われておらず、臨床研究の中で行われているのが実情であった。

この点を踏まえて分担者で議論を行った結果をもとに、がんのゲノム医療体制を提供するための現状の課題と提言を、(成人がんも含め)全体を資料としてまとめた。

小児がんに関する課題として検討された事項は以下の通り。

(1) 対象者数の推計

日本小児血液・がん学会登録などのデータからは本邦の新規の小児がん患者は年間2,000-2,500人と推定される。

小児がんにおいては、ゲノム解析結果に基づき分子標的療法を行うことの意義が確認されているような集団はフィラデルフィア染色体陽性白血病など一部であり、30-50人/年とごく少数である。そのスクリーニング検査対象症例としても200-400人/年である。

しかし、成人と異なり、疾患が臓器ごとに(肺がん・胃がんなどのように)区分されず、腫瘍細胞

ごとの特性に応じて診断・治療がなされる(神経芽腫、横紋筋肉腫)。従来の病理組織学的な分類に加え、分子遺伝学的な性質による診断の意義が広く認識されている。加えて、大部分の症例が化学療法に対する反応性を有することから薬物治療の対象となるため、結果的にほぼすべての疾患において鑑別診断および病型診断のためにゲノム診断が必要となる。

そのため、広義にゲノム診断を必要とする小児がんの対象者数は上述の発症者数とほぼ同じ2,000-2,500人と推定される。

(2) 個別化治療に向けたがんゲノム医療提供体制構想の考え方

ゲノム検査の手法

小児がんにおいては直接治療として actionable なゲノム異常を持つ患者の頻度はそれほど高くないと推定される。しかし、近年進歩した全ゲノム解析/全エクソン解析による網羅的なゲノム解析手法での解析結果の蓄積は成人がんに比べてまだ不十分であり、まずは小児がんにおけるゲノム診断提供の意義を検証するための知見を構築することが必要である。

しかし、(1)にも述べたように、直接の治療標的の対象としてのゲノム異常ではなく、診断や予後予測におけるゲノム検査の有用性は高いエビデンスで確立しており、ほぼ全ての小児がん患者においてゲノム診断は実臨床で行われている。現在、小児がんの診療において実際に用いられているゲノム診断等の代表例を以下の表に示す。

疾患	遺伝学的異常	意義
白血病	高二倍体 <i>ETV6-</i> <i>RUNX1</i> <i>BCR-ABL1</i>	治療層別化 治療層別化 治療層別化 治療標的
リンパ腫	<i>IgH-MYC</i> <i>NPM-ALK</i>	診断 診断
神経芽腫	<i>MYCN</i>	治療層別化
神経膠腫	<i>H3F3A</i> <i>BRAF-</i> <i>KIAA1549</i>	診断 診断
横紋筋肉腫	<i>PAX3-</i> <i>FKHR</i>	診断
ユーイング肉腫	<i>EWS-FLI1</i>	診断
ラブドイド腫瘍	<i>SMARCB1</i>	診断

しかし、ゲノム診断の必要性和反し、ゲノム解析を行うにあたり、小児がんの希少性と多様性がゲノム医療の実装において障壁となる。小児期に発症するがんはしばしば「小児がん」とまとめられるが、白血病・神経芽腫・脳腫瘍・肝腫瘍・横紋筋肉腫などの異なる疾患の集合体であり、それぞれにおいて腫瘍の持つゲノム基盤が異なるため、疾患ごとに検査対象とする遺伝子が異なる。さらに、各疾患の症例数が少ないために、検査の医療経済的な効率が極めて悪く、検査系が品質管理された商用ベースになっていないことが多い。

このような状況に対応するために、現在は小児がん研究グループ（Japan Children's Cancer Group：JCCG）により中央診断システムが確立され、国立成育医療研究センターが中心となってがんのゲノム診断を行っている。しかし、その検査は主に各研究機関にて Laboratory Developed Tests（LDT）として行われているため、ゲノム

医療の前提となる品質管理（検体の流通も含めた）や財源の確保については不十分である。一方で、前述のように症例数が少ないことから、それぞれの検査のひとつひとつをすべて CLIA 認定や ISO15189 認定のもとで行う体制を整備することは現時点では困難である。品質の保証と希少疾患に対する検査体制の確保とをいかに両立するかが課題である。

これらのことから、成人と同様に小児がんのゲノム医療においても、品質保証・品質管理を行ったうえでの多遺伝子パネルもしくは全ゲノム解析でのゲノム検査は効率の面でもむしろ望ましいとは考えられるが、成人がんとゲノム検査の対象遺伝子が大きく異なることから、将来的には全ゲノム解析に移行し、その場合は小児がんと成人がんとを区別しない形での網羅的な検査に移行することが想定されるが、現時点では成人がんの遺伝子検査系をそのまま小児に応用することは困難であり、小児がんに対応した対象遺伝子を組み込んだ多遺伝子パネルによる解析系を構築し、その臨床的意義を評価しつつ最適化することが重要な課題である。

二次的所見

多遺伝子パネルでの検査では、解析を行う遺伝子の変異の意義がある程度確立しているものを行うが、将来的に全ゲノム解析に移行した場合、副次的な結果が得られる可能性がある。この点に関する主要な課題や対策については小児に限定したものではないが、小児の場合、検査の同意は患者本人ではなく代諾者から得られていることが多い。このことは将来的に対象者が成人した際に検査結果の告知を行う際には、より慎重な対処が必要になると考えられる。

出口

ゲノム検査に基づく分子標的療法が「ゲノム医療」の最も期待値の高い道筋と考えられるが、多

くの分子標的療法薬剤は小児適応がないことが小児がんにおけるゲノム医療の大きな課題である。そのため、ゲノム医療を行うためには、その出口である分子標的療法を使用可能とするための治験・臨床試験まで含めて準備する必要がある。その遂行にあたっては成人と連携することで、効率的な評価を行うことが望ましい。

さらに、多くの分子標的療法剤の効果は、単剤のみで「治癒」ではなく「生存期間の延長」をもたらすものであるが、治癒率が70%を超えている小児がんでは、生存期間の延長ではなく、治癒率の向上が治療目標であることがほとんどである。小児がん治療における precision medicine としては、従来の化学療法薬剤と分子標的療法の併用療法が必要であり、効果は治癒率の向上や晩期合併症の軽減をもたらすと期待される。その観点では、単剤療法での生存期間延長ではなく、併用療法での治癒率向上を目的とした臨床試験を行う体制を整備する必要性は高い。

さらに、臨床試験を行う上では、治療効果を評価する指標となる historical control の情報が不十分なことも、早期に解決しなければならない課題である。小児がんの治療評価に必要な項目を含み、かつ長期フォローアップが可能ながん登録体制を整備することが重要である。

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングを受ける対象が未成年なこともあることは小児がん特有の課題である。例として、遺伝性腫瘍と診断された患者のきょうだいやこどもが小児であった場合、どのように説明するのか、小児の遺伝カウンセリングの専門医が必要だけでなく、Child Life Specialist や心理士などのサポートが望ましいこともある。しかし、これらの体制が十分に整っている施設は全国でも稀であり、通常の小児がんを診療している施設の中でも十分な情報を持っていないことがある。そ

のため、小児遺伝性腫瘍に関する診療や遺伝カウンセリングについては集約化して行うことが望ましい。

(3) がんゲノム医療の拠点構想

全ゲノム解析が全小児がん患者を対象に行うことができるまでは、個別にゲノム解析を行う、もしくは多遺伝子パネルによる検査が現実的な解析手法である。しかし、これまでに述べたように、小児がんを対象とした場合、成人がんとは異なる遺伝子を対象とするために、検査の品質管理体制やその技術は共有しつつも、独立に構築することが必要と考える。

ゲノム検査を医療に応用するためには、品質の管理は必須であり、検査実績や検査の継続性をゲノム医療提供機関としての要件とすることが想定される。しかし、小児がんにおいては母数がそもそも少ないことから、成人がんの検査拠点と同じ基準では成り立たないため、小児がんゲノム医療提供拠点は別個の基準を策定し、品質と実用性を両立させることが望ましい。

(4) 個別化予防（遺伝性腫瘍）

遺伝性腫瘍に関する課題は成人がんと共通している部分が多いが、小児がん発症者は cancer predisposition syndrome を背景としている割合が成人がん患者に比べて高い。さらに、遺伝性疾患を背景とした患者を抽出することは、放射線照射やアルキル化剤投与を最小限にとどめる、などの治療最適化を考慮するが、二次がんの累積発症率は時間ごとに累積することから、小児にとっては遺伝性腫瘍であることを診断することの必要性はより高い。

D. 考察

小児がんの診療における標準治療は、臨床試験などの治療研究の中で行われていることが多い。そのため、ゲノム医療も臨床研究の一部として行わ

れてきた。しかし、ゲノム医療が一般的な診療として広く用いられるようになり、小児がんの希少性や多様性、さらには小児であることの特性に配慮した体制構築や基準策定がなされることが望ましいと考える。

E. 結論

小児がんに対するゲノム医療の提供において、成人がんと体制や基盤を共有しつつも、疾患の特性や遺伝カウンセリングなど小児がんに特有の課題に配慮しつつ、課題を解決できるような医療提供体制を構築することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし