

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総括研究報告書

小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究

研究代表者 熊本忠史 国立がん研究センター中央病院医長

研究要旨

本研究の目的は、我が国においてがんゲノム医療提供体制を実装するために、特に小児期およびAYA世代に発症する遺伝性腫瘍に焦点を当て、それらを横断的に扱う診療ガイドライン(GL)を整備し、政策として提言することである。これを達成するため、(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGL、(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備を主要研究目標とした。(1)(2)ともにH29年度は遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群(LFS)について研究を開始した。(1)は遺伝カウンセリングの要点をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」と患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。(2)はLFS診療GLのAnalytic FrameworkとClinical Questionを作成し、現在Systematic Reviewを行っている。一方各小児遺伝性腫瘍については、米国がん学会がClinical Cancer Research誌に公表した、推奨がんサーベイランス法を中心とした小児遺伝性腫瘍のフォローアップとケアの基準に関する17件の論文のレビューワークを行った。

研究分担者：

中川原章 佐賀医療センター好生館
理事長
恒松由記子 順天堂大学特任教授
金子安比古 埼玉県立がんセンター
非常勤医員
鈴木茂伸 国立がん研究センター科長
川井章 国立がん研究センター科長
田尻達郎 京都府立医科大学教授
中野嘉子 国立がん研究センター
特任研究員
真部淳 聖路加国際大学医長
高木正稔 東京医科歯科大学教授
服部浩佳 名古屋医療センター室長
宮坂実木子 国立成育医療センター医長
野崎太希 聖路加国際大学臨床准教授
滝田順子 東京大学准教授
船戸道德 長良医療センター医長
伊藤道哉 東北医科薬科大学准教授
田村智英子 FMC東京クリニック部長
田代志門 国立がん研究センター室長
掛江直子 国立成育医療研究センター
室長
濱島ちさと 国立がん研究センター室長

A. 研究目的

我が国においてがんゲノム医療提供体制を実装するために、特に小児期およびAYA世代に発症する遺伝性腫瘍に焦点を当て、それらを横断的に扱う診療ガイドライン(GL)を整備し、政策として提言することである。これを達成するため、(1)小児に遺伝学的

検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGL、(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備を主要研究目標とした。

B. 研究方法

(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGLの整備：

本邦、および、米国の遺伝カウンセラーの資格を持つ田村を主研究担当者としたLFS班(熊本、恒松、中野、田代、掛江)グループ会議において、LFSに対する遺伝カウンセリングの整備を開始した。国内外の遺伝性腫瘍の指針、研究などを吟味して、遺伝カウンセリングの要点をまとめ、また、LFS患者およびその家族に対する説明文書・アセント文書を作成することとした。

(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備：

(2-1)LFSの診療GLの作成：GL作成のエキスパートである濱島の指導の下、LFS班グループ会議でAnalytic Framework (AF)およびClinical Question (CQ)を作成し、有識者会議(全体会議)での評価を経たのちに、Systematic Review (SR)班(濱島他研究協力者3名)においてSRを行い、Evidence Reportを作成する。これに基づいてCQに対する推奨・GLを作成する。

(2-2)遺伝性網膜芽細胞腫(RB)のGL作成：LFSのGL作成手順を参考に(RB)班(鈴木、服部、熊本)グループ会議にてAFとCQを作成、SR班

によるSRの後に、GLを作成する。
(2-3) 多岐にわたる遺伝性腫瘍のGLの整備：米国がん学会がH29年6、7月にClinical Cancer Research誌に公表した小児期/AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の推奨サーベイランス法を中心とした、フォローアップとケアの基準に関する17件の論文のうち15件について、研究協力者を含め26名を担当者として配置し、レビューワークを行った。これらを論文化し邦文雑誌に投稿する。また学会・研究会・講演会などを通して情報発信する。

(3)遺伝性腫瘍診療の実態調査：
当初の研究項目にはあげなかったが、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態を明らかにし、今後の研究課題を探索することを目的に、中野を主研究担当者として、小児がん診療施設を対象にアンケート調査を行うこととした。

(倫理面への配慮)

本研究は主として公開されている既存の文献・web・データベース等の情報の収集・分析と、内外の有識者からの意見・情報聴取、その他、研究代表者・分担者・協力者のexpert opinionに基づいて、小児ならびにAYA世代の遺伝性腫瘍患者および家族を支援するGLを整備することを目的としており、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等の医学研究の各種倫理指針等の適用対象外である。

C. 研究結果

(1)LFSの遺伝カウンセリングの留意事項をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」、および、患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。

(2-1)AFとCQを作成し、SR班にて1,500件を超える文献のAbstract Reviewを行った。現在選択した文献の全文Reviewを実施している。

(2-2)平成30年度に開始予定

(2-3)15件の論文のレビューワークを実施し、有識者会議での評価を終了した。現在、論文化を行っている。

(3)中野、恒松、熊本によりアンケート原案を作成し、有識者会議および本研究班メンバーリスト上での検討を踏まえ最終案を作成した。日本小児血液・がん学会理事会の承認を得た上で、同学会112研修施設施設長に対してアンケート用紙をメール配信した。

現在集計中である。

D. 考察

近年、次世代シーケンサー解析により小児がん患者の約10%に既知のがん易罹患性遺伝子(CPG)の生殖細胞系列病的バリエーションが検出されたとする報告が続き、遺伝的背景を持つ小児がんは従来考えられていたより多いと想定されている。本邦でも研究や個人向けゲノム解析サービス等のパネル診断検査が普及すると、本人および血縁者の、いわゆるIncidental/Secondary findings (IF/SF)例が出現し、アットリスクにある小児が問題となる。またがん以外の疾患の小児のCPG病的バリエーションのIF/SF例も含めるとCPG病的バリエーションを有する小児はわが国でも増加するものと推測される。このような遺伝学的診断技術の進歩に対し、個々の遺伝性腫瘍の診断、治療、フォローアップ体制は未整備である。各学会・研究会における本研究の経過報告では、臨床医の本研究に対する強い興味・期待が明らかとなった。

本研究においては、多岐にわたる小児遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング、診療ガイドラインの整備を目標としているが、小児遺伝性腫瘍において最も高頻度に診断されるであろうLFSを中心にこれらの整備を開始したことは妥当であると考ええる。他の小児遺伝性腫瘍についても米国がん学会の推奨サーベイランス法を中心としたフォローアップ、ケアの基準をレビューし論文化、公表することは、臨床医の遺伝性腫瘍診療に一定の基準を知らしめることとなり、有意義であると考ええる。

E. 結論

LFSの遺伝カウンセリングの留意事項をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」、および、LFS患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。

診療GLの整備研究では、LFSのAFとCQを作成し、SRを実施中である。RBについてはLFSのGL作成を参考にしてGL作成を開始する。各遺伝性腫瘍に対しては、米国がん学会が策定した推奨サーベイランス、ケアの基準のレビューワークを完了し、現在論文化作業中である。

当初の研究計画にはなかったが、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態を明らかにし、今後の研究課題を探索する目的で、小児がん診療施設に対してアンケート調査を実施した。

以上の研究は我が国のゲノム医療診療体制を実装するための基盤整備につながる。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

熊本忠史. 日本小児がん研究グループ(JCCG)総会. 平成29年6月17日. 東京
熊本忠史. 東京小児がん研究グループ(TCCSG)例会. 平成29年7月15日. 東京
熊本忠史. 第23回日本家族性腫瘍学会学

術集会. 平成29年8月4日. 札幌

熊本忠史. 第47回小児血液腫瘍症例検討会. 平成29年9月9日. 東京

熊本忠史. TCCSG例会. 平成29年10月28日. 東京

熊本忠史. JCCG総会. 平成29年11月24日. 名古屋

熊本忠史. TCCSG例会. 平成30年3月3日

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