

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

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
横断的に扱ったガイドラインの整備に関する研究

研究分担者	田村智英子	FMC東京クリニック部長
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
研究分担者	恒松由記子	順天堂大学特任教授
	中野嘉子	国立がん研究センター特任研究員
	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

研究要旨

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ガイドラインを整備することを目的に、遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群に対する「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「リー・フラウメニー症候群について」の作成を開始した。国内外の遺伝カウンセリングを吟味しそれぞれの草案を作成した。全体会議での討論を経て最終案を作成し、公表・情報発信する。

A. 研究目的

がん治療における分子標的療法の標的となる遺伝子体病的バリエーションを検出することを目的に、一度に多遺伝子解析を行うクリニカル・シーケンスが普及し始めている。クリニカル・シーケンスの目的は主にがん細胞の体細胞系列病的バリエーションを検出することであるが、Incidental/Secondary findings (IF/SF)としてがん素因遺伝子(CPG)の生殖細胞系列病的バリエーションが検出される、すなわち遺伝性腫瘍と診断される場合がある。遺伝性腫瘍の診療ではとくに未成年者で多くの倫理的・法的・社会的問題(ELSI)があり、さまざまな遺伝性腫瘍を横断的に扱った遺伝カウンセリングの整備することを目的とした。

B. 研究方法

本研究ではまず、遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群(LFS)の小児患者に対する遺伝カウンセリングの整備研究を開始した。LFSに対する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、実際の遺伝カウンセリングの際に使用する説明文書「リー・フラウメニー症候群について」を作成することとした。後者は成人や代諾者に対する説明文書だけでなく、小児を対象としたアセント文書もまた作成する。

IF/SFへの対応などを含む遺伝カウンセリングの際の留意事項については、Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling (Schneider, KA著)、Amer-

ican College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)の指針(Genetics in Med. 2013;15:565, 同2017;19:249)、American Society of Clinical Oncology (ASCO)の指針(J Clin Oncol. 2015;33:3660)、AMEDゲノム医療実用化推進事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(研究開発代表者中釜斉)の研究報告書、AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業「ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究」(研究開発代表者小杉真司)の「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」などを参照した。また小児に対する遺伝カウンセリングの留意事項については、恒松の著書「家族性腫瘍診療・研究の倫理的課題」(家族性腫瘍.2015;15:23)や、「家族性腫瘍学の倫理的・法的・社会的課題」(日本臨床.2015;73(Suppl 6):595)などを参照した。

草案を作成し、全体会議やがんの子どもを守る会での吟味、日本小児血液・がん学会や日本家族性腫瘍学会、日本小児がん研究グループ(JCCG)などでの評価、さらには本研究内で別途研究が進行中の「リー・フラウメニー症候群の診療ガイドライン」と整合性を図った後に最終案を作成し、公表・情報発信する。

C. 研究結果

1. 「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」

草案を作成した。遺伝カウンセリングの留意点として、多様ながん発症リスクを

抱えた人々の気持ちを理解しようとするこの必要性、小児期発症のがんを扱うことの特殊性に配慮、子どもにおける遺伝学的検査、子どもにいつ伝えるか話し合い実行につなげる、遺伝学的検査結果の報告書を渡しておくことの重要性、生命保険等の問題、家族歴が顕著でない状況での配慮、TP53遺伝子の遺伝学的検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合、グリーフ過程の支援を挙げ、それぞれについて解説を加えた。

2. 「リー・フラウメニー症候群について」

草案を作成した。説明項目として、この資料をお読みいただきたい方、発がんの要因とがんの遺伝について、遺伝性腫瘍のいろいろ、遺伝性腫瘍の特徴、遺伝性腫瘍を疑う場合、リー・フラウメニー症候群の特徴、リー・フラウメニー症候群の遺伝、リー・フラウメニー症候群の遺伝学的検査について、TP53遺伝子の検査を実施する状況と予想される結果、リー・フラウメニー症候群と診断することのメリットとデメリット、リー・フラウメニー症候群の方々における治療法、予防策、(11)遺伝学的検査を受けない場合には、を挙げ、それぞれ理解し易い文章で説明を加えた。

D. 考察

LFSは新生児期から成人に至るまで、あらゆる種類のがんを異時性に、時には同時に発症する。発がん物質や放射線照射に対する発がん感受性が高く、LFSであることを知ることは、小児がん患者の治療方針に影響を与える。また発端者のみならず血縁者の生命予後にも影響する。したがって小児がん患者に対するクリニカル・シーケンスにおいて、IF/SFとしてTP53病的バリアントが検出された場合、患者や家族への

結果開示は回避できないものであろう。このようなIF/SF開示への本研究班の見解に対する、各種学会、患者会などの評価が必須である。

LFSは小児期にがんを発症することが多いため、TP53遺伝学的検査は小児期に行うことが推奨される。米国がん学会では出生後早々の遺伝学的検査を推奨している。したがって、遺伝カウンセリングは実際には患者とその親が対象となる。親は子どもが遺伝性腫瘍であることをしばしば子どもに伝えないことがあり、遺伝学的検査前に、子どもが「遺伝」について理解可能な年齢（小学校低学年）になったら遺伝カウンセリングを開始し、定期的にこれを行っていくこと、思春期頃には遺伝学的検査結果の開示すること、あるいは、開示を受ける意思を問うこと、などを説明する必要がある。

E. 結論

国内外の資料を参考に、LFS患者に対する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に対する説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。各種学会、家族会などの評価を経て最終案を作成し、公表・情報発信することは、本邦における遺伝性腫瘍診療の基盤を形成することにつながる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 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