

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)はLi-Fraumeni症候群(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」を作成中である。(2)はLFSに関連する文献のシステマティックレビューを終え、現在エビデンスレポートを作成中である。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件の論文についてのレビューワーク、論文化を終え、現在小児血液・がん学会(JSPHO)のレビューを受けている。また、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態調査を行い論文化した。

研究分担者：

中川原章 佐賀国際重粒子線がん治療財団理事長  
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 大阪市立大学講師  
真部淳 北海道大学教授  
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 京都大学教授  
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 帝京大学教授

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グループ(熊本、恒松、中野、田代、掛江、山崎)会議において、LFS患者・家族に対する遺伝カウンセリングで使用するLFSの説明文書、また、医療者用SOPを作成する。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るとともに、(2)の結果と統合する。

(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い論文文化した。日本小児血液・がん学会でのレビューを経て公表する。

### (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、恒松、熊本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い、結果を論文文化した。

#### (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」を作成中である。後者は現在ver.1.6まで作成し、現在(2-1)で作成中のEvidence Reportと統合中である。

(2-1) AFとCQを作成し、SR班にて5,000件を超える文献のSystematic Reviewを行った。現在Evidence Report作成がほぼ終了した。

(2-2) 令和元年度に開始予定

(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後、論文文化した。現在日本小児血液・がん学会でのレビューを受けている。

(3) 中野、恒松、熊本によりアンケート(資料)を作成し、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。82施設より返信があり、結果を本研究班主催の国際会議 'International Meeting

of Pediatric Cancer Predispositions' (資料)にて発表するとともに、論文文化した。現在英文雑誌の投稿しMajor reviseを得た。

## D. 考察

がんゲノム医療の普及に伴い、クリニカルシーケンスなどの網羅的遺伝学的検査の二次的所見として遺伝性腫瘍と診断される患者の増加が見込まれているが、本邦にはがんサーベイランスや遺伝カウンセリングなど遺伝性腫瘍患者に対する包括的診療体制が整備されていない。このような状況下で遺伝性腫瘍の診断が先行してしまうと、実際の臨床現場に混乱を招くこととなる。

海外ではカナダ、アメリカ、イギリス、ブラジルなど6カ国で、12のLFSがんサーベイランスプログラムが進行中である。採用されているがんサーベイランス法のほとんどが、カナダの「トロント・プロトコル」を基盤として、全身MRIを中心に定期的な画像検査、血液検査などが行われている。これらは臨床研究として実施されており、がんサーベイランスがLFS患者の予後にどのような影響を及ぼすかは未確定である。しかし、高陽性率であることに改善の余地はあるものの、がん検出率は高く、また、検出されるがんの多くが早期がんで、早期治療につなげることが可能であるとの報告は多く、がんサーベイランスが有効である可能性は否定できない。本邦においても本研究結果をもとに、がんサーベイランスや遺伝カウンセリングを含めた包括的な前方視的臨床試験を立案・実施し、遺伝性腫瘍診療体制構築につなげなければならない。

## 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」を作成中である。

診療GLの整備研究では、LFSのAFとCQを作成し、SRを終了、Evidence Report作成をほぼ終了した。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行い論文文化した。近日中に公開する予定である。

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、結果を公表、論文文化した。

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

遺伝性腫瘍の診断とフォローアップ,  
臨床血液, 2018;59:2451-2458  
小児期に発症する遺伝性腫瘍に対する  
がんゲノム医療実装のための研究: Ped  
iatric Hereditary Tumor Study Grou  
p (PAHTY) / 日本家族性腫瘍学会 Li-  
Fraumeni症候群(LFS)部会, 日本家族  
性腫瘍学会誌, in press  
リー・フラウメニ症候群に対するがん  
サーベイランス, 日本小児血液・がん  
学科誌, in press

2. 学会発表

Tamura, C. 4<sup>th</sup> International LFS Ass  
ociation Symposium. 2018.4.26. Toro  
nto, Canada  
Funato, M. 4<sup>th</sup> International LFS Ass  
ociation Symposium. 2018.4.26. Toro  
nto, Canada

Yamazaki, F. 4<sup>th</sup> International LFS A  
ssociation Symposium. 2018.4.26. To  
ronto, Canada

熊本忠史. 第8回HBOCコンソーシアム教  
育セミナー. 平成30年5月20日. 東京

熊本忠史. 第24回日本家族性腫瘍学会.  
平成30年6月8日. 神戸

熊本忠史. JCCG総会. 平成30年6月15日.  
名古屋

熊本忠史. TCCSG教育セミナー. 平成30年  
10月27日. 横浜

熊本忠史. 第9回HBOCコンソーシアム教  
育セミナー. 平成30年11月11日. 東京

熊本忠史. 第60回日本小児血液・がん学  
会. 平成30年11月14日. 京都

Kumamoto, T. International Meeting  
of Cancer Predispositions. 2018.11.1  
6. Kyoto

熊本忠史. JCCG総会. 平成30年12月14日.  
名古屋

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

