

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	大阪市立大学講師
	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
研究協力者	山崎文登	慶應大学助教

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 Gene

tic Counseling (Schneider, KA著)、American 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齊)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(JCOG)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」

H29年度に草案を作成した。「リー・フラウメニ症候群について」を作成した後にこれとの整合性をとり、最終案とする。

2. 「リー・フラウメニ症候群について」

LFSグループ会議、全体会議での評価を経て、第1.6版まで作成した。説明項目として、この資料をお読みいただきたい方、がんの原因と遺伝の関わり、遺伝性のがん、リー・フラウメニ症候群とその遺伝形式、リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査、TP53遺伝子の検査を実施する状況と予想される結果、TP53遺伝子の病的バリエーションがある方の血縁者の遺伝学的検査、遺伝学的検査を受ける前に考えておきたいこと、リー・フラウメニ症候群を有する型におけるがん対策、遺伝学的検査を受けない場合には、とした。文章は患者に理解しやすいよう、また、本文書の倫理的側面を配慮して、がんの子どもを守る会のレビューを受けた。

本文書を作成する上で、最大の懸案事項は、やはり、「本邦では未だがんサーベイランスの実施体制が整備されていない」ことであった。このため、海外で行われているサーベイランス法を「モデル」として記載するかどうかについてはまだ結論が出ていない。本研究班内で作成中のLFS診療ガイドラインとの整合性をとり、最終結論を出す。

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。このため、米国がん学会が策定したLFSの診療方針で

は、TP53遺伝学的検査はLFSが疑われる場合は早急に実施することを推奨している。これは、未だ研究段階ではあるとはいえ、海外ではがんサーベイランスなどのフォローアップ体制を構築することを目的とした様々な臨床研究が行われているので、診断を推奨できるのである。令和元年度、がんクリニカルシーケンスが保険適用となる。二次的所見としてLFSと診断される人は必ず出てくる。ゲノム医療の「出口」としてがんサーベイランスを整備することは必須であり、臨床研究の立案・実施など早急な対応が必要である。

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・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」に従い、患者およびその家族に対する説明文書「リー・フラウメニ症候群について」を作成している。がんサーベイランスなどLFSフォローアップ体制が整備されていない現状で、がんゲノム医療が先行することは危うい。LFS診療体制を構築するための臨床研究を早々に立ち上げる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) Tamura, C. Obstacles in health management of Li-Fraumeni syndrome patients and families in Japan: we may need to have political strategies. 2018.4.26. Toronto, Canada

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