

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症候群患者への遺伝カウンセリングに用いることを想定した患者説明文書「リー・フラウメニー症候群についてご理解いただくために」と、これを使用する医療者向け手引書「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」を作成した。「リー・フラウメニー症候群診療ガイドライン」等とともに刊行する予定である。

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を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ご理解いただくために」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」(研究開発代表者中益斉)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眞司)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」

H29年度に草案を作成し、H30年度は改訂を重ね、R元年度に作成した「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」と整合することにより、最終版を作成した。

2. 「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」

H29年度、H30年度は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。R元年度は、同年度内に完成しつつあった「リー・フラウメニ症候群診療ガイドラインとの整合性を図り、最終案を作成。がんの子どもを守る会での評価を経て最終版を作成した。

説明項目として、1)この資料をお読みいただきたい方、2)がんの原因と遺伝の関わり、3)遺伝性のがん、4)リー・フラウメニ症候群とその遺伝形式、5)リー・フラウメニ症候群の遺伝学的検査、6)TP53遺伝子の検査を実施する状況と予想される結果、7)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、8)遺伝学的検査を受ける前に考えておきたいこと、9)リー・フラウメニ症候群の治療、10)リー・フラウメニ症候群を有する方における健康管理、11)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」として記載した。

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。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を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った。二次的所見としてLFSと診断される人が増えてきている。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ご理解いただくために」を作成した。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. 4th International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
 - 2) 田村智英子. 第57回日本癌治療学会. 令和元年10月. 福岡

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