

別紙3

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

小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインの整備に関する研究  
/各遺伝性腫瘍のレビューワーク

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	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中央病院科長
	川井章	国立がん研究センター中央病院科長
	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	聖路加国際大学聖路加国際病院臨床准教授
	滝田順子	京都大学教授
	船戸道徳	長良医療センター医長
	田村智英子	FMC東京クリニック部長
研究協力者	平林真介	聖路加国際大学聖路加国際病院常勤嘱託医
	矢形寛	埼玉医科大学総合医療センター教授
	嶋田明	岡山大学准教授
	藤井克則	千葉大学講師
	矢尾正祐	横浜市立大学教授
	櫻井晃洋	札幌医科大学教授
	村松秀城	名古屋大学助教
	川久保尚徳	国立がん研究センター中央病院医員
	中山佳子	信州大学講師
	菱木知郎	国立がん研究センター中央病院医長

研究要旨

多岐にわたる小児遺伝性腫瘍の診療ガイドラインを整備することを目的として、米国がん学会が2017年6-7月にClinical Cancer Research誌に17件の論文として公開した、小児遺伝性腫瘍の至適なサーベイランスとケアの基準のレビューワークを実施し、論文化し、日本小児血液・がん学会でのパブリック・コメントを経て最終版を作成した。

A. 研究目的

近年の次世代シーケンサー解析により小児がん患者の約10%に既知のがん素因遺伝子(CPG)の生殖細胞系列病的バリエントが検出されたとする報告が続いており、今後CPG病的バリエントを有する小児はわが国でも増加するものと推測される。2016年10月、米国がん学会(AACR)の分科会としてChildhood Cancer Predisposition Workshop (CCPW)が開催され、Precision Geneticsに基づく遺伝性小児がんの至適なサーベイランスとケアの基準を策定した。本邦においても、この期に本Workshopの基準を吟味し国

内ガイドラインの作成を準備する必要がある。

B. 研究方法

AACR分科会CCPWが策定した遺伝性小児がんの至適なサーベイランスとケアの基準が、2018年6-7月にClinical Cancer Research誌に、17件の論文として公開された。本研究班ではこれらのうち下記の15本の論文に対して、それぞれの分野におけるエキスパートを担当者に置いてレビューワークを実施した。

Clinical Cancer Research 2017;23(11-13)に掲載された論文 (表題のみ記載)

1. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI
2. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions
3. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders
4. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood
5. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome
6. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1
7. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome
8. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood
9. PTEN, DICER1, FH and their Associated Tumor Susceptibility Syndrome s: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood
10. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk
11. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient
12. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance
13. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood
14. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma
15. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood

これらのレビューワークは全体会議で吟味・評価した後に、それぞれの担当者により論文化し、日本小児血液・がん学会でのパブリックコメントを経て最終版を作成する。

#### C. 研究結果

それぞれのレビューワークは平成29年度第1-3回全体会議で提示され、吟味・評価された。H30年度はこれらを論文化し、平成30年12月に小児血液・がん学会のパブリックコメントを公募した。

Li-Fraumeni症候群をはじめ多くの遺伝性疾患のがんサーベイランスは、定期的な診察、血液検査、画像検査などから構成されている。特に画像検査は全身MRIの洗練化が進められており、がん早期発見性能も向上してきている。このようなサーベイランスはがん早期発見を可能としている。また受診ごとの遺伝カウンセリングもすでに指標が定められていることが多い。

一方、このようながんサーベイランスについて、その精度、心理的影響、費用対効果などについては、海外でも未だ解析が困難で、結論が出ていない。今後の研究課題とされていることが理解された。

#### D. 考察

各遺伝性腫瘍の病態を明らかにし、適切な予防、治療、がんサーベイランスや社会心理学的フォローアップの方法を整備するためには、国内で、あるいは、海外と協力してそれぞれの疾患レジストリを作成し、包括的に当該疾患について研究する必要がある。一方でそれぞれの疾患・症候群は希少であり、遺伝性腫瘍診療体制を確立するためには、遺伝性腫瘍患者を集積し、疾患横断的に臨床研究を進め、さらには診療につなげる、といった過程が必要であることが示唆された。また、臨床研究で採用するがんサーベイランス法は、海外と歩調を合わせるためにも、米国がん学会が策定した基準を原則遵守して用いることが必要であることが示唆された。

#### E. 結論

米国がん学会が策定した小児期/AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の推奨するサーベイランス法を中心としたフォローアップ、ケアの基準に関する15件の文献のレビューワークを実施し、論文化した。本邦における遺伝性腫瘍診療の基盤を整備するためにこれらを刊行する。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 熊本忠史. 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. 家族性腫瘍. 2019:19(1);19-23

11月. 広島

2. 学会発表

- 1) 熊本忠史, 中川原章, 恒松由記子, 他. 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. 第61回日本小児血液・がん学会. 2019年

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

