

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・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を作成した。(2)はLFSに関連する文献のシステマティックレビューからエビデンスレポートを作成し、これに基づいて「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。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を行い、「小児遺伝性腫瘍診療ガイドライン」を作成した。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	聖路加国際病院医長
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
山崎文登	慶應義塾大学助教
寺澤晃彦	藤田保健衛生大学

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・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を作成した。後者はがんの子どもを守る会のレビューを受けた。

(2-1) ガイドライン作成班(GL班)によりAFとCQを作成し、SR班にて10,000件を超える文献のSystematic Reviewを行い、Evidenceを抽出・統合したEvidence Report作成した。GL班はこれに基づいて、「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。CQに対する推奨に対する合意形成は研究分担者・研究協力者による投票にて行い、GLの外部評価は日本小児血液・がん学会および日本遺伝性腫瘍学会のパブリックコメント公募により実施した。

(2-2) (2-1)の作成が遅れたため研究を実施

できなかった。

(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。日本小児血液・がん学会でのレビューを受け、「小児遺伝性腫瘍診療ガイドライン」とした。

(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)にて発表し、また、英文雑誌Pediatric Blood & Cancerに投稿し掲載された。

D. 考察

がんゲノム医療の普及に伴い、クリニカルシークエ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。最近の遺伝子パネル検査の報告では小児がん患者の10%弱が遺伝的背景を有することがわかってきている。しかし、本研究で行なった実態調査によると、本邦には遺伝学的検査やがんサーベイランスが保険適用になく、また小児遺伝性腫瘍患者やその家族への遺伝カウンセリング、心理学的ケアなどの指針がないので、遺伝性腫瘍と診断されても、その対応に苦慮していることがわかった。このような現状に対し、本研究班が遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLFSを対象に作成した「リー・フラウメニ症候群の遺伝カウンセリングの手引き」および「リー・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」は遺伝性腫瘍患者への遺伝カウンセリング、心理学的ケアに役立つものと考えられる。

小児遺伝性腫瘍のフォローアップ法として、がんサーベイランスが重要である。米国がん学会では小児期に5%以上の確率でがんを発症する約60種の遺伝性腫瘍について、推奨がんサーベイランス法を策定した。今後、海外ではこれらが小児遺伝性腫瘍のフォローアップ法の基準となることが示唆される。本研究班ではこれらを和訳して紹介する「小児遺伝性腫瘍診療ガイドライン」を作成した。加えてLFSについては、厳密なシステマティックレビューを行なった後に、Evidence Report、さらには、「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。これらは本邦における小児遺伝性腫瘍の包括的診療体制整備の第一歩として役立つものと考えられる。

各々の小児遺伝性腫瘍は希少疾患である。実態調査では、本邦にはそれぞれの遺伝性腫瘍の専門家は限られており、多くの

施設では少数の遺伝性腫瘍患者を施設独自の方法で診療していることがわかった。今後より良い診療体制を整備するためには、前方視的に遺伝性腫瘍発端者およびその血縁者の遺伝学的情報、および、臨床情報を定期的に収集し、専門家による解析結果を担当医療者や患者にフィードバックすることが可能なシステムの構築が必要である。また、遺伝性腫瘍の基礎医学的研究の拡充も必要である。このような情報の収集先となる患者登録システムや検体保存システムを構築した上で、遺伝学的検査、遺伝カウンセリング、がんサーベイランスを小児遺伝性腫瘍診療の骨格として、前方視的に実行していくことが必要である。

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・フラウメニ症候群についてご理解いただくために」を作成した。

診療GLの整備研究では、「小児遺伝性腫瘍診療ガイドランス」および「リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン」を作成した。

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、結果を英語論文にて公表した。

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。また、以下を政策提言する。

政策提言

ゲノム医療の時代においてLFSをはじめとする遺伝性腫瘍の診断は回避できない。遺伝性腫瘍診断の影響は発端者のみならず近親者へも波及する。がん発症の有無に関わらず、遺伝性腫瘍と診断された人がいつでも受けることができる臨床研究を準備し、この結果に基づいて包括的診療体制を整備していく。臨床研究を実施するために、以下を政策提言する。

- 1) 遺伝性腫瘍レジストリの構築
- 2) 遺伝性腫瘍を専門とする遺伝カウンセリングの育成
- 3) *TP53*をはじめとするがん易罹患性遺伝子の遺伝学的検査、がんサーベイランスに要する費用に対する公的補助

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 熊本忠史. 偶発的/二次的所見の展望 Li-Fraumeni症候群を見逃さないために. 医学の歩み. 260巻. 973-976. 2017
- 2) Sano H, Goto R, Hamashima C: Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? PLoS ONE. 12(7):e0180819. (2017.7.13)
- 3) Hamashima C, Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers. BMC Cancer. 17:740, (2017.11.9.)
- 4) Hamashima C, Sano H: Association between age factors and strategies for promoting participation in gastric and colorectal cancer screening. BMC Cancer. 18:345, (2018.03.27.)
- 5) 熊本忠史. 遺伝性腫瘍(Li-Fraumeni症候群). 小児内科. 50巻増刊. 640-641. 2018
- 6) 熊本忠史. 遺伝性腫瘍の診断とフォローアップ. 臨床血液. 59巻. 2451-2458. 2018
- 7) Kumamoto T, Aoki Y, Sonoda T, Tamamishi M, Arakawa A, et al. A case of recurrent histiocytic sarcoma with MAP2K1 pathogenic variant treated with the MEK inhibitor trametinib. Int J Hematology. 2018;109:228
- 8) Hamashima C: Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 48(3):278-286 (2018.1.5.) doi: 10.1093/jjco/hyx190.
- 9) Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C: Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese woman: A systematic review and meta-analysis. Cancer Science. (2018.03.31.) doi: 10.1111/cas.13549
- 10) 熊本忠史. 小児がんの素因となる遺伝性腫瘍. がん分子標的治療. 17巻. 25-30. 2019
- 11) 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. 19巻. 19-23. 2019
- 12) 熊本忠史. 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・がん学会雑誌. 56巻118-125. 2019
- 13) 服部浩佳. Li-Fraumeni症候群 臨床的側面からみた現況と展望. 癌と化学療法. 46巻. 1103-1108
- 14) Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F,

- Manabe A, Nakagawara A, Hiyama E, et al. Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey. *Pediatr Blood Cancer*. 2019:e27937.
- 15) Lopes G, Stern MC, Temin S, Sharara AI, Cervantes A, Costas-Chavarri A, Engineer R, Hamashima C, Ho G F, Huitzil FD, Moghani MM, Nandakumar G, Shah MA, Teh C, Manjarrez S E, Verjee A, Yantiss R, and Correa MC: Early Detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *Journal of Global Oncol*. 5: 1-22 (2019.02.25.) doi: 10.1200/JGO.18.00213.
- 16) Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Correa MC, Engineer R, Hamashima C, Ho G F, Huitzil FD, Moghani MM, Sharara AI, Stern MC, Teh C, Vázquez Manjarrez SE, Verjee A, Yantiss R, and Shah MA: Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *Journal of Global Oncol*. 5: 1-19 (2019.02.25.) doi: 10.1200/JGO.18.00214.
- 17) 金子安比古, 春田雅之. WT1 生殖細胞変異型 Wilms 腫瘍患者の晩期障害と治療後長期フォローアップ. *日本小児血液がん学会雑誌*. 2019;56(3):334
- 18) Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, et al. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia*. 2019;33:1773
- 19) 濱島ちさと: 「胃内視鏡検診における ABC リスク層別化の可能性について」. 臨床医に必要な対策型胃内視鏡検診の知識. *消化器内視鏡*. 東京医学社. 31(12):1873-1875. (2019.12)
- 20) Terasawa T, Hamashima C, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, Nishida H: Helicobacter pylori eradication treatment for gastric carcinoma prevention in asymptomatic or dyspeptic adults: systematic review and Bayesian meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(9):e026002. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026002.
- 21) 濱島ちさと: 胃癌検診のエビデンスと展望、癌検診の展望. *臨床雑誌外科*. 南江堂. 81(8):857-860. (2019.7.1)
- 22) 熊本忠史. 遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制. *小児科診療*. 83 巻. 2020
2. 学会発表
- 1) 熊本忠史. 第23回日本家族性腫瘍学会学術集会. 平成29年8月4日. 札幌
- 2) Hamashima C: Quality assurance of evidence-based gastric cancer screening in Japanese communities. The Cancer and Primary Care Research International Network. (2017.4.19) Edinburgh, England
- 3) Hamashima C: Oversupply of CT and MRI equipment, but undersupply of mammography equipment in Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 22nd Annual International Meeting. (2017.5.23.) Boston, USA
- 4) Hamashima C, Goto R: Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
- 5) Hamashima C, Shabana M, Osaki Y, Okada K: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening: 6-years follow-up of a population-based cohort study. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
- 6) Hamashima C, Narisawa R: Overdiagnosis on endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA.
- 7) Hamashima C: Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. 12th World Congress of the International Health Economics Association. (2017.7.7-11.) Boston, USA
- 8) Hamashima C: Rapid dissemination of H. pylori eradication for chronic gastritis among asymptomatic people. 5th International Preventing Overdiagnosis Conference. (2017.8.17) Quebec, Canada.

- 9) Hamashima C: The policy of HPV Vaccine in Japan. HPV Vaccine and Cervical Cancer Prevention Control Forum. (2017.9.9) Tainan, Taiwan.
 - 10) Hamashima C: ROC analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody tests. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
 - 11) Hamashima C: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening based on a population-based cohort study. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
 - 12) Hamashima C: Screening Strategies for NCDs in Japan: New screening system for gastric cancer screening. 2017 Global Health Forum in Taiwan. (2017.10.22.), Taipei, Taiwan
 - 13) Hamashima C: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distribution of detected gastric cancer. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20th Annual European Congress. (2017.11.6.), Glasgow, Scotland
 - 14) 濱島ちさと: Gastric cancer screening: Current issues and future perspective、教育講演3「胃癌の予防と検診：現状と展望」、第90回日本胃癌学会総会 (2018.3.8)、東京
 - 15) Tamura, C. 4th International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
 - 16) Funato, M. 4th International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
 - 17) Yamazaki, F. 4th International LFS Association Symposium. 2018.4.26. Toronto, Canada
 - 18) 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
 - 19) 熊本忠史. JCCG総会. 平成30年6月15日. 名古屋
 - 20) Hamashima C: Systematic review of overdiagnosis in cervical cancer screening: How should we define overdiagnosis in cervical cancer screening? Preventing Overdiagnosis Conference 2018. (2018.8.21) Copenhagen, Denmark
 - 21) Hamashima C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S: ROC analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody tests. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Asia Pacific 2018. (2018.9.8-11.) Tokyo, Japan
 - 22) Hamashima C: Overdiagnosis and its excess cost for cancer screening. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Asia Pacific 2018. (2018.9.11.) Tokyo, Japan
 - 23) 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
 - 24) Kumamoto, T. International Meeting of Cancer Predispositions. 2018.11.16. Kyoto
 - 25) 濱島ちさと: システムティックレビュー. 国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) 日本部会第14回学術集会. (2018.12.25)、東京
 - 26) 熊本忠史. 第122回日本小児科学会. 平成31年2月. 金沢
 - 27) 中野嘉子. 第25回日本家族性腫瘍学会. 令和元年7月
 - 28) 熊本忠史. 第25回日本癌治療学会教育セミナー. 令和元年10月. 福岡
 - 29) 田村智英子. 第57回日本癌治療学会. 令和元年10月. 福岡
 - 30) 熊本忠史. 第61回日本小児血液・がん学会. 平成31年11月. 広島.
 - 31) 中野嘉子. 第61回日本小児血液・がん学会. 平成31年11月. 広島.
 - 32) 田村智英子. 第61回日本小児血液・がん学会. 平成31年11月. 広島.
- 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

