論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	渡　邉　達　夫
論文審査担当者	主　査　　小泉　知展 副　査　　関島　良樹　・　工　穣

論　文　題　目

Follow-up System for Childhood Cancer Survivors Via Germline Clinical Sequencing

小児がん経験者に対する生殖細胞系列のクリニカルシークエンスを用いたフォローアップシステム

（論文の内容の要旨）

〔背景と目的〕

近年、小児がんの治癒率が向上したことにより、小児がん経験者の晩期合併症が問題となっている。中でも二次がんは、長期生命予後にもっとも大きな影響を与える晩期合併症である。そのため、小児がん経験者の二次がんを早期に発見することが、長期生命予後の改善に重要と考えられる。二次がんの危険因子として、抗がん剤や放射線治療などが以前より指摘されているが、がん素因遺伝子の生殖細胞系列の病的バリアントも重要な因子であることが近年報告されている。しかし、小児がん経験者に対する現行の二次がんサーベイランスでは、遺伝学的要素は一部のがんでしか考慮されていない。

本研究では、小児がん経験者に対する生殖細胞系列のクリニカルシーケンスを用いた二次がんサーベイランスシステムを構築し、その有効性および心理的影響について評価することを目的とした。

〔方法〕

信州大学医学部倫理委員会の承認を得たうえで、信州大学医学部附属病院小児科長期フォローアップ外来に通院している小児がん経験者の中で本研究への参加に同意が得られた人を対象とした。臨床遺伝専門医、小児血液腫瘍科医、認定遺伝カウンセラーから成る診療チームで本研究について説明し、同意を得た後に検体を採取した。採取した検体から DNA を抽出し、独自に作成した 165 種のがん素因遺伝子のパネルを用いて次世代シーケンサーで解析した。また、小児がん経験者に病的バリアントが多いと報告されている *TP53* 遺伝子については、multiplex ligation-dependent probe amplification 法を併用した。これらの解析結果を、臨床遺伝専門医、分子遺伝学者、小児血液腫瘍科医から成るエキスパートパネルで検討して、病的意義を判断した。解析結果は、認定遺伝カウンセラー同席のもとで小児がん経験者および保護者に伝えた。病的バリアントが見付かった場合の二次がんサーベイランスとして、National Comprehensive Cancer Network のガイドラインや各種文献をもとに、それぞれの遺伝子毎のフォローアップ体制を用意した。さらに、このシステムが小児がん経験者や保護者に与える心理的影響を評価することを目的として、検査前後で二次がんおよびサーベイランスに関するアンケートを実施した。

〔結果〕

2021 年 3 月までに、16 名が本研究に参加した。一次がんの種類は急性白血病が 13 名と大多数を占め、それ以外は神経芽腫 2 名、腎芽腫 1 名だった。16 名の年齢中央値は 22 歳（15～42 歳）であり、その中の 4 名が既に二次がんを発症していた。遺伝学的検査の結果、病的意義不明なバリアントは 10 名に認められたものの、病的バリアントは検出されなかった。二次がんサーベイランスは、*MUTYH* 遺伝子にヘテロ接合性のバリアントを認めた 1 名に提案した。

このバリアントはデータベースの情報に基づき病的意義不明と判定したが、「良性」から「病原性あり」まで評価が分かれていた。さらに、抗がん剤投与と全身放射性照射の治療歴もあったため、二次がんサーベイランスを提案した。

本研究の心理的影響に関するアンケート結果では、検査前後で大きな心理的変化はみられなかったが、病的意義不明なバリアントが見付かった 10 名のうち 4 名が、検査後に二次がんへの不安が増大したと回答した。

〔結論〕

我々は小児がん経験者に対し、がん素因遺伝子の生殖細胞系列の病的バリアントの有無を調べ、病的バリアントが見付かった場合に個別のサーベイランスを行うという新規のシステムを構築した。本研究の目的は、小児がん経験者に対する二次がんサーベイランスの有効性を示すことであったが、研究期間中に病的バリアントが検出されなかったため、有効性を示すことはできなかった。その理由としては、参加人数が少なかったことと、参加者の一次がんが白血病に偏っていたことが考えられた。本サーベイランスシステムの有用性を評価するためには、より多岐にわたる小児がん経験者を対象としたさらなる評価が必要と考えられた。また、本サーベイランスシステム前後でのアンケートの結果からは、病的意義不明なバリアントでさえも小児がん経験者にとっては二次がんの不安が増強する可能性が示された。そのため、慎重な遺伝カウンセリングが必要と考えられた。