

minor *BCR-ABL* mRNA測定の意義

Significance of minor *BCR-ABL* mRNA measurement

かとうもとひろ
加藤元博
Motohiro KATO

はじめに

白血病の診療においてゲノム検査の果たす役割は年々増しており、現在は診断時の標準的な検査としてさまざまなゲノム検査が実施されている。白血病細胞が有するゲノム異常を検出することは、診断に寄与するだけでなく、予後予測、さらには治療標的として有用であり、診療の最初のステップである。中でも *BCR-ABL* は急性リンパ性白血病 (ALL) に生じる最も有名なゲノム異常の一つであり、これまでも診断の補助や治療法の選択に定性的な検査が利用されていたが、定量性も兼ね備えた minor *BCR-ABL* mRNA 測定を行う体外診断キットが2021年11月に保険適用となった。

本稿では、minor *BCR-ABL* mRNA 測定の意義と注意点について概説する。なお、*ABL* ファミリーの遺伝子には *ABL1* と *ABL2* があり、厳密に区別するためには *BCR-ABL1* が正しいが、慣習的な呼称と検査キット名では *BCR-ABL* となっている。

I. *BCR-ABL* 融合遺伝子

白血病を含んだがんの発症にはゲノム異常の蓄積が背景にある。細胞の増殖や分化に関連する遺伝子の質的または量的な異常により、細胞が未分化のまま過度に増殖してしまうことで細胞が「がん化」する。がん細胞に生じるゲノム異常には点変異やコピー数異常などがあるが、白血病においては特に融合遺伝子が重要な役割を果たすことが多い。転座や逆位、微小欠失などによって異なる遺伝子のコード

領域が結合して生じる融合遺伝子は、その融合タンパクが機能獲得や機能喪失をきたすことで白血病の発症に寄与する。

白血病で見られるもっとも有名な融合遺伝子が、22q11 領域にある *BCR* と 9q34 領域にある *ABL1* からなる *BCR-ABL1* である。その由来となる t (9;22) (q34;q11) は Philadelphia 染色体 (Ph1 染色体)¹⁾ と呼ばれ (図 1A)、慢性骨髄性白血病 (CML) ではほぼすべてがこの異常を有し、ALL でも成人では 20-30% で、小児では 3-5% で *BCR-ABL* が陽性となる。

ABL1 は非受容体型のチロシンキナーゼであり、標的分子のチロシンをリン酸化することでシグナル伝達を制御している。*BCR-ABL1* から生じる融合タンパクは *ABL1* の恒常的な活性化をきたしてしまい、細胞に過度な増殖をもたらすことが示されている。

BCR-ABL1 の切断点は主に2つあり、*ABL1* 側はほぼ共通しているが *BCR* 側が異なるため、RT-PCR ではそれぞれを区別して検出することが可能である。Intron 1 の切断点による短い *BCR* と *ABL1* の融合が minor *BCR-ABL* であり、intron12-16 の切断点によるものが major *BCR-ABL* である (図 1B)。それぞれに由来する融合タンパクは p190、p210 と呼ばれる。CML では主に major *BCR-ABL* が、ALL では主に minor *BCR-ABL* がみられるが、major *BCR-ABL* が陽性となる ALL や、minor *BCR-ABL* が陽性となる CML や AML もまれに経験される。*BCR-ABL1* 陽性 ALL では、ほとんどの免疫表現型は B 前駆細胞型であるが、まれに T 細胞型 ALL で *BCR-ABL1* を伴うことが報告されている²⁾。

t (9;22) (q34;q11) / *BCR-ABL1* の検出法は複数あり、G 分染や FISH などでも検出は可能であるが、

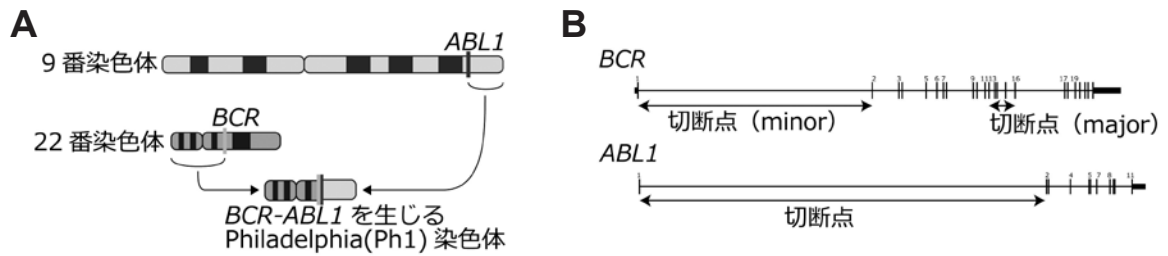


図1 フィラデルフィア染色体と *BCR-ABL*

- A** 9番染色体と22番染色体の相互転座によるt(9;22)のフィラデルフィア染色体から、*BCR-ABL*融合遺伝子が生じる。
B *BCR-ABL*のBCR側の切断点は複数の領域に集中し、それぞれからminor *BCR-ABL* (p190)、major *BCR-ABL* (p210)が転写される。

RT-PCRは直接的に *BCR-ABL1*を検出できることと、検査結果の返却までの時間が早いことなどから広く用いられている。major *BCR-ABL* mRNAの定量測定はすでに診療実装していたが、2021年11月に minor *BCR-ABL*を標的としたmRNAの定量が保険適用となった。

II. minor *BCR-ABL*の検出と治療選択

ALLにおいて minor *BCR-ABL*が陽性になることの治療選択に与える意義は大きい。ALLとの診断の補助になるだけでなく³⁾、*BCR-ABL1*陽性ALLは予後不良であるため、治療強化の対象となり、第一寛解期での造血細胞移植の適応とされていた⁴⁾。しかし、活性化したABL1を直接の標的としたチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるイマチニブやダサチニブが診療に実装されたことで、*BCR-ABL1*陽性ALLに対してはTKI併用化学療法が標準となっており、*BCR-ABL1*は予後予測因子としてだけでなく直接の治療標的としても活用されている^{5~8)}。

さらに近年では、B前駆細胞性ALLに対して導入された二重特異性抗体であるブリナツモマブとダサチニブを合わせ、良好な成績が報告されている⁹⁾。ポナチニブなどのより強力なTKIも実装されており、*BCR-ABL1*陽性ALLの治療成績にはさらなる改善が期待されている。

III. minor *BCR-ABL*を用いた治療反応の評価

CMLにおける major *BCR-ABL* mRNA測定と同様に、ALLにおいても minor *BCR-ABL* mRNA測定が

治療反応の評価の参考となる。*BCR-ABL1*融合遺伝子は正常細胞には存在していないことから、PCRなどにより白血病細胞のわずかな残存(微小残存病変:MRD)を鋭敏かつ定量的に検出することが可能である。

TKI併用化学療法によっても *BCR-ABL1*の残存量がALLの再発率と関連することが複数の報告で示されており^{10,11)}、minor *BCR-ABL* mRNA残存例は同種造血細胞移植の積極的な適応とすることや、TKIの変更など、治療強化の対象とすることが検討される。特に小児では、造血細胞移植による晩期合併症が顕著になることから、治療反応が良好な例に対する移植回避が議論されている¹²⁾。

このように、minor *BCR-ABL* mRNAの定量測定が可能になったことでALLの治療反応の評価にも検査が活用されている(図2)。定量的なMRD評価は minor *BCR-ABL* mRNAのみでなく、白血病細胞が持つ免疫グロブリン(Ig)やT細胞受容体(TCR)の再構成を標的としたPCR-MRDでも実施され、高いエビデンスが創出されている。DNAを用いるIg/TCR PCR-MRDに対し、minor *BCR-ABL* mRNA定量ではRNAを用いることから、残存細胞量の定量的な評価尺度としては劣る可能性があるが、個々の症例へのプライマー設計が不要であり、安価で迅速に検査実施が可能であるという長所がある。また、Ig/TCRによるMRD評価に比べて minor *BCR-ABL*のみが残存するALLの中には、CMLからの急性転化を示唆するCML-like ALLの可能性もあり¹³⁾、*BCR-ABL1*陽性ALLにおいては minor *BCR-ABL* mRNA測定と、Ig/TCRによるPCR-MRDのそれぞれの特徴を理解し、補完的に用いることが望ましい。

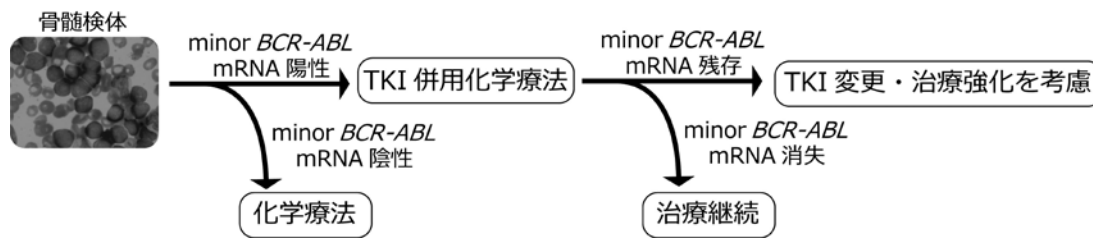


図2 *BCR-ABL1*の検出と治療選択

*BCR-ABL1*の検出は診断や予後予測、薬剤選択や治療反応評価に有用である。
TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

IV. *BCR-ABL1*測定における課題と将来展開

白血病の診療においてゲノム検査はさらに重要なものとなり、研究の進歩による病態の理解が深まるにつれ、検査を行う対象となる遺伝子の数やパターンが増えている。*BCR-ABL1*においても major、minor だけでなく micro、nano などの切断点が存在し、TKI 併用療法への反応が不良の症例については、*ABL1* 部分の体制変異の有無を確認することが必要である。このように、多数の遺伝子を検査することが必要になった現在、同時に 100 以上の遺伝子を解析するゲノムプロファイリング検査の開発が造血器腫瘍にも進められている¹⁴⁾。一つ一つの遺伝子を調べる PCR に比べ網羅性が高いことから、診断時にはゲノムプロファイリング検査が広く実施されるようになると期待するが、定量性には乏しいため、治療反応評価としては minor *BCR-ABL* mRNA 測定が優れている。

また、major *BCR-ABL* mRNA 測定では、その定量値を標準化した国際標準値 (IS 値) での測定法が確立しており、CML の治療効果のモニタリングに有用なことが示されているが、minor *BCR-ABL* mRNA 測定ではまだ標準化した定量値での評価にはなっておらず、治療反応を評価する上での測定タイミングや治療変更のためのカットオフ値についてのエビデンスは限定的である。

おわりに

白血病の治療においてゲノム検査の臨床的な意義は大きく、診断や予後予測、直接の治療標的の検出や治療反応の評価など、多角的な目的に利用されてい

る。ゲノム検査の一つとして minor *BCR-ABL* mRNA 測定が保険診療に実装されたが、検査の長所・短所をよく理解し、他の検査の特性とを総合的に判断する知識が重要である。

文 献

- 1) Nowell, PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *The Journal of clinical investigation*. 2007; 117(8): 2033-2035.
- 2) Sato-Otsubo, A, Osumi, T, Yoshida, M et al. Genomic analysis of two rare cases of pediatric Ph-positive T-ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(3): e29427.
- 3) Arber, DA, Orazi, A, Hasserjian, R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia *ABlood*. 2016; 127(20): 2391-2405.
- 4) Arico, M, Valsecchi, MG, Camitta, B et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 342(14): 998-1006.
- 5) Mizuta, S, Matsuo, K, Maeda, T et al. Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in *BCR-ABL*-positive ALL. *Blood cancer journal*. 2012; 2(5): e72.
- 6) Shen, S, Chen, X, Cai, J et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(3): 358-366.
- 7) 杉浦勇. Ph染色体陽性急性リンパ性白血病. 血液専門医テキスト改訂第2版. 日本血液学会編, 東京: 南江堂;. 2016: 285-287.
- 8) Sugiura, I, Doki, N, Hata, T et al. Dasatinib-based 2-step induction for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia *ABlood Adv*. 2022; 6(2): 624-636.
- 9) Foa, R, Bassan, R, Vitale, A et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2020; 383(17): 1613-1623.
- 10) Cazzaniga, G, De Lorenzo, P, Alten, J et al. Predictive

- value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and *BCR-ABL1* methodologies. *Haematologica*. 2018; **103**(1): 107-115.
- 11) Pfeifer, H, Cazzaniga, G, van der Velden, VHJ et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 *BCR-ABL1*. *Leukemia*. 2019; **33**(8): 1910-1922.
 - 12) Ravandi, F, O'Brien, SM, Cortes, JE et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; **121**(23): 4158-4164.
 - 13) Hovorkova, L, Zaliova, M, Venn, NC et al. Monitoring of childhood ALL using *BCR-ABL1* genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood*. 2017; **129**(20): 2771-2781.
 - 14) Burd, A, Levine, RL, Ruppert, AS et al. Precision medicine treatment in acute myeloid leukemia using prospective genomic profiling: feasibility and preliminary efficacy of the Beat AML Master Trial. *Nature medicine*. 2020; **26**(12): 1852-1858.