

ヘムサイト[®] 診断薬を用いた造血器腫瘍のゲノム解析

Genomic Analysis of Hematopoietic Malignancies with HemSight[®] Diagnostics

なん や やす ひと
南 谷 泰 仁
Yasuhito NANNYA

はじめに

2025年2月に、わが国初の造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査ヘムサイト[®]が中医協の承認を得た。固形がんを対象としたNCCオンコパネル[®]やFoundationOne CDx[®]の保険収載から6年遅れた承認となる。造血器のがんパネル検査は、固形がんとは異なる事情や特徴があり、そのためパネル製品、保険算定要件のほか、エキスパートパネル、Fast trackなどの体制についても固形がんとは異なる内容で行われる。本稿では、そのような造血器腫瘍がんパネル検査の特徴について、説明する。

I. 造血器腫瘍のパネル検査の特徴

1. 主要な疾患・病期における検査の必要性と保険承認における算定要件

現在、保険収載されている固形がんに対するパネル検査は、標準治療がない再発・難治がんを対象として遺伝子異常に基づいた分子標的薬の探索をおこなう目的で実施される。一方、血液腫瘍に対するパネル検査の応用範囲はやや広く、「診断」、「治療選択」、「予後予測」の3つに及ぶ。ここでは、その目的について述べる。また、調べるべき遺伝子の種類も固形腫瘍とは大きく異なり、その点も独自のパネル検査が必要な理由である。日本血液学会ゲノム診療委員会は、疾患・病期別パネル検査推奨度を制定してホームページで公開している¹⁾。

以上の情報を学会から要望として提出し、それ

を踏まえて造血器腫瘍パネル検査の算定要件が定められた。ヘムサイト[®]の保険承認における算定要件を表1²⁾に示す。これは同一患者において、同一疾患につき1回のみ算定可能である。そのため、悪性リンパ腫の患者が「悪性リンパ腫」を病名として算定した後に、治療関連性の「骨髄異形成症候群」を生じた場合は、別の疾患として2回目の算定ができる。しかし、「骨髄異形成症候群」から「急性骨髄性白血病」に進展した場合に、それぞれの疾患に対して別の機会に提出して別個の算定ができるかどうかなど、運用において不透明な部分が残る。また、要件イ、エ、オについては、症状詳記に必要性の記載をすることが求められる。

先行する固形腫瘍のパネル検査の目的は、標準的治療の適応にならない患者に対して分子標的治療の候補となる変異を探索することであった。造血器腫瘍においては、診断、予後予測、治療選択のいずれにおいてもパネル検査の有用性があり、広範な目的に用いられる。

2. 検査対象遺伝子プロフィール

ヘムサイト[®]が検査対象としている遺伝子は452遺伝子であり、そのうち381遺伝子は造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン2021年改訂版(日本血液学会ゲノム診療委員会策定)に含まれている。造血器腫瘍は他の固形腫瘍とは臨床上重要な変異遺伝子のプロフィールが大きく異なるという特徴がある。実際にNCCオンコパネル[®]やFoundationOne CDx[®]には造血器腫瘍の診療上重要な遺伝子はほとんど含まれていない。これは、ハードの点(パネルの設計)

表1 造血器腫瘍または類縁疾患ゲノムプロファイリング検査の算定要件

ア 初発時に算定できるもの
① 急性骨髄性白血病 ② 急性リンパ性白血病 ③ 骨髄異形成症候群 ④ 骨髄増殖性腫瘍及びその類縁腫瘍 ⑤ 組織球及び樹状細胞腫瘍
イ 従来の方法による検索が行えない又は他の造血器腫瘍又は類縁疾患と鑑別が困難な場合において、初発時に算定できるもの
① アグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫 ② インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 ③ T細胞非ホジキンリンパ腫 ④ NK細胞非ホジキンリンパ腫 ⑤ 多発性骨髄腫
ウ 再発又は難治時に算定できるもの
① 急性骨髄性白血病
エ 従来の方法による検索が行えない又は他の造血器腫瘍又は類縁疾患と鑑別が困難な場合において、再発又は難治時に算定できるもの
① フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ② インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 ③ T細胞非ホジキンリンパ腫 ④ NK細胞非ホジキンリンパ腫 ⑤ 慢性リンパ性白血病
オ 病期を問わず算定できるもの（既存の検査及び病理診断等で確定診断に至らず、治療方針の決定が困難な場合に限る。）
① 原因不明の著しい血球減少

出典：厚生労働省「『診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について』等の一部改正について」
(<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001428221.pdf>)

文献2) を基に作成

でも固形腫瘍とは別に開発を必要とした理由となる。

3. Fast track 機能と中間報告

ヘムサイト[®]にはコンパニオン診断機能が認められている。そのため、既存のコンパニオン検査と同じ遺伝子変異がパネル検査で検出され、エキスパートパネルが当該異常に関係する医薬品投与を適切と推奨し、かつ主治医が適切であると判断した場合には、当該医薬品の投与が認められる。その運用で問題になるのがTAT（turn around time：検査提出から返却までにかかる時間）の短縮である。特に、造血器腫瘍は進行が速く、パネル検査の結果に基づいて投薬する際には、速やかな結果の返却が必要である。さらに初発患者の寛解治療にパネル検査の結果が反映される場合もある。一方、TATには検体ロジスティクスや検査・解析にかかる時間の他に、エキスパートパネルの開催頻度が規定要因となる。エキスパートパネルは多くの職種が対面で開催されることが条件であり、高頻度の開催は難しい。エキスパートパネルの対面開催が、速やかな結果返却の足かせ

にならないように、Fast track 機能が整備されている。日本血液学会は、Fast track 変異条件として以下の3つを定めた（表2）。これに基づいてヘムサイト[®]では19遺伝子のホットスポット変異をFast track 対象変異と定めた。これらの遺伝子変異は、DNA解析の結果に基づいて検査会社から中間報告が返却されると、対面エキスパートパネルの代わりに持ち回り協議（電子メールやSlackなど）で承認されることで、当該医薬品の投与を推奨することができる。この持ち回り協議が想定されるのは、①分子標的薬の適応決定に関わる遺伝子異常を認める場合、もしくは、②臨床試験参加の適格性に関わる遺伝子異常を認める場合、の2つである。ゲノム診療連携病院の場合は自前で持ち回り協議ができないため、中核拠点病院もしくは拠点病院に持ち回り協議を依頼する必要がある。また、最終報告は対面でのエキスパートパネルにおける承認が必要である。

II. ヘムサイト[®]の解析系の特徴

ヘムサイト[®]は、腫瘍のみではなく正常対照検体も

表2 造血器腫瘍がんパネル検査の fast track 変異の条件

<p>1. 十分に臨床的有用性のエビデンスが確立されている：</p> <p>日本血液学会造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインの「診断」もしくは「予後予測」におけるエビデンスレベルがA、または、「治療法選択」におけるエビデンスレベルがC以上。</p>
<p>2. 迅速な結果返却が臨床的にきわめて有用である：</p> <p>迅速な遺伝子情報の返却が診断や治療法選択（薬剤選択など）等の臨床判断に大きく影響を与え、診療方針の決定に重要である。</p>
<p>3. シークエンス結果の解釈における確実性が担保されており、かつ病的意義が確立している：</p> <p>（ホットスポット変異など）（FLT3-ITDは入れていない）</p>

提出してペア解析を行い、さらに腫瘍のRNAの解析も行う。これは東大オンコパネル（TOP）[®]を元に2023年に保険収載を取得した固形がんを対象としたパネル検査であるGenMineTOP[®]と同様の設計である。

1. 正常対照検体測定とその意義

固形腫瘍は末梢血が良い正常対照検体となるが、造血器腫瘍において末梢血は腫瘍細胞が多く含まれる。そのため、ヘムサイト[®]は正常対照検体として爪、もしくは口腔スワブを用いる。腫瘍細胞のみの解析では、SNPs、コピー数多型、構造異常多型をコールしてしまう可能性があるが、正常対照検体も解析することでこれらの多型を除去できるため、腫瘍細胞のみに生じた変異を効率的に検出できる。一方、正常対照検体を用いたペア解析を行うことで、①発症に関与する生殖細胞変異を検出できない、②正常対照検体への腫瘍細胞の混入の影響がある場合に偽陰性が生じる、③正常対照検体をシーケンスする分、余計にコストがかかる、という問題点がある。①については、近年造血器腫瘍の発症に関わる生殖細胞系列変異が従来想定されていたよりも多く存在するという認識の元、その検出の重要性を増している。これは非ペア解析（腫瘍検体を、レファレンス配列もしくは健常者プールを対象として解析すること）を行うことでほぼ解決する。②に関しては、正常対照検体を口腔スワブにした場合により問題となるが（口腔内出血による白血球の混入、唾液中の白血球の混入によると思われる。スワブ採取前によくうがいをして、速やかに採取する）、爪にした場合にもみられる（爪で皮膚などを搔爬して爪に血液が付着することが原因と思われる）。このような腫瘍

成分の混入によって、正常対照側にも腫瘍細胞の変異が検出されてしまうと、SNPsと間違えてコールされないため、体細胞変異の偽陰性の原因となる。これも非ペア解析を行うことで克服できる。このような工夫によって、体細胞変異の検出感度を高め、生殖細胞系列多型の検出も可能としている。

2. RNA-seqの併用による融合遺伝子の検出

ヘムサイト[®]では、腫瘍検体のRNAを用いて融合遺伝子の検出を行う。発現解析やスプライシング異常の検出は行わない。融合遺伝子は多くの場合ゲノム上のbreakpointをイントロン領域に持つため、融合遺伝子の存在をDNAの解析を用いて行うためには、長いイントロン領域を解析対象に含めなければならない。そのため、スプライシングを受けたRNAを鋳型として解析することで、効率よく融合遺伝子を検出できる。融合遺伝子は検出した場合、特定の疾患に対して特異的な価値を持ち、まれなものを含めて多数のものが知られている。これまでは、主要な融合遺伝子に対してのみPCRによって検出していたが、RNAを用いた検出を行うことで多くの融合遺伝子をカバーすることができるようになってきている。一部の病的な構造異常は、融合遺伝子を形成しない。エンハンサーの置き換えによる発現の亢進や減弱、3'-UTRの短縮による発現の亢進などが、病原性の説明とされている。ヘムサイト[®]では、このような融合遺伝子を形成しないが臨床重要な構造異常を検出するために、*BCL2*, *BCL6*, *MYC*, *CCND1*, *CRLF*, *CD274*, *GATA2-RPN1*, *PDCD1LG2*については、DNAの解析でイントロンまたは上下流領域を含むことで解決している。

Ⅲ. 造血器腫瘍におけるパネル検査の課題

1. 回数の制限

算定要件の項目で説明したように、造血器腫瘍においては（疾患によるが）初発・再発時の両者がパネル検査の対象となる。一方、一人の患者に対して同一疾患で1回しか算定できないという制限がある。急性骨髄性白血病では、初発・再発両方の病期が算定条件に含まれているが、再発時には初診時とは異なる変異が検出され、しかもその変異に対する標的治療が存在することがしばしばみられる。そのような場合に再発時の変異を個別のコンパニオン診断薬を用いて行うことが必要となる。分子標的薬が今後多く承認を得ることが予想されるが、この問題はさらに深刻になる。現実的には、研究として行われるパネル検査を行い、検出された変異に対応するコンパニオン診断薬を用いて確認する、などの対応が行われると思われる。

2. 薬剤到達性

2010年4月から2022年3月に米国で承認された造血器腫瘍の分野で使用される分子標的薬剤について、日米間の drug lag は平均値で29か月（約870日）である³⁾。日本が国際共同第III相臨床試験に参加することで、承認ラグが大幅に短縮されるか、ほぼ解消されることが示されている⁴⁾。しかし、造血器腫瘍を含む希少がん領域では、企業が日本を治験に含めないケースがあり、これが近年の drug lag の原因とされている。また造血器腫瘍特有の原因もある。固形腫瘍にはがん種を超えて共通の変異が見られることが多いが、造血器腫瘍の遺伝子変異のプロファイルは固形腫瘍のそれとは重なりが少ない。そのため、バスケット型臨床試験の対象となりにくい。そのほか、先進医療や患者申し出療養などの制度もあるが、実施されている件数は限られている。

3. 造血器腫瘍における生殖細胞系列多型の検出

がんゲノム検査において、生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されることを二次的所見というが、造血器腫瘍においてはいくつかの特殊

事情が存在する。1つ目は、造血器腫瘍を発症するリスクが高くなる遺伝子群が存在することであり、その遺伝的背景は、固形がんのものとは TP53 (Li-Fraumeni 症候群) など少数の例を除いて異なる。遺伝性造血不全症候群の変異を持つ患者が、その疾患を背景に持ち造血器腫瘍を発症することもある。2つ目は、患者以外にゲノム検査を行う被験者が存在する場合がある、ということである。これには、大きく分けて2つの場合がある。まず1つ目は、血縁者ドナー候補の探索である。造血器腫瘍の発症に関与する生殖細胞系列多型を持つ患者の血縁者ドナーも同じ多型を保有している可能性があり、ドナーが同じ多型を保有しているかどうかを検査することがある。これには保有ドナーからの移植を避ける必要性の有無をまず判断する必要があるが、その判断に十分なエビデンスがなく、さらにドナーが自身の健康にメリットがない場合であってもリスク因子の検査を受けることがある、という問題をはらむ。もう1つは、移植後の患者の検査において、同時にドナーのゲノムも検査してしまうということである。造血幹細胞移植後の患者の造血器は、ドナーと患者両者の細胞が含まれていることがあり、たとえ患者のゲノムを検査する目的であってもドナーのゲノムも検査されてしまう。ドナーは自身のゲノムが検査されることについて説明を受けることが望ましいが、臍帯血ドナーは意思の決定をすることができない。さらにドナーゲノムに二次的所見が検出された際の対応も整備する必要がある。

4. 人材の育成

ヘムサイト®の結果は、日本血液学会のゲノム検査ガイドラインや、ClinVar などのデータベースの情報を加えて報告される。また薬剤到達性については、C-CAT によって現状で使用可能な薬剤のほか、登録条件に合致する治験の紹介が行われる。しかし病原性の判断は遺伝子レベルで行われるのみであり、変異箇所のレベルでは判断されない。エキスパートパネルの資料作成では、これらの情報を参考に患者の変異の病原性や臨床的有用性の判断を行う必要があるが、その作業を行うことができる人材の育成が必要である。また、遺伝カウンセラーにも前項で説明したような造血器腫瘍の特殊な事情を理解して説明可能な能力が求められる。

おわりに

ヘムサイト®の承認を得て一年が経過したが、各施設で実施体制を整え主要な施設では出検が開始された。基本制度上は固形腫瘍のがんパネル検査を踏襲しながらも、造血器腫瘍の特徴に合わせて設計された検査であり、異なる点も多い。本稿では、そのような相違点に重点を置いて解説を行った。造血器腫瘍がんパネル検査が多くの血液内科医・小児血液医にとって身近な存在となり、臨床で役立つことを願う。

文 献

- 1) 日本血液学会ゲノム診療委員会. 日本血液学会造血器腫瘍検査ガイドライン疾患・病期別パネル検査推奨度. 2023. <https://www.jshem.or.jp/genomgl-static/levels.html>. (引用日 2025/12/5)
- 2) 厚生労働省. 「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」等の一部改正について. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001428221.pdf> (引用日 2026/2/6)
- 3) Matsuda K, Nagai S, Sugimoto K. Drug approval delays in hematologic malignancies between Europe and the US and between Japan and the US: a clinical perspective. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53(12): 1125-9.
- 4) Shiga K, Shibata T, Miyata T. Evaluation of drug lag and drug loss in Japan: participation in global phase III oncology trials. *Int J Clin Oncol* 2025; 30(6): 1109-17.