

IDH1 遺伝子変異検出キットRGQ「キアゲン」の臨床的有用性

Clinical Utility of RGQ “Qiagen” Detection Reagent for IDH1 Gene Mutations

きよ い ひとし
清 井 仁
Hitoshi KIYOI

はじめに

イソクエン酸脱水素酵素 (isocitrate dehydrogenase, IDH) は、イソクエン酸を α ケトグルタル酸 (α -KG) への変換を触媒する。IDH には 3 つのサブタイプ (IDH1, 2, 3) が知られており、IDH1 は細胞質に、IDH2 と IDH3 はミトコンドリアに存在している¹⁾。このうち、*IDH1/IDH2* の変異がそれぞれ 5 ~ 10% の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) で認められる^{2,3)}。変異 IDH1/IDH2 は、 α -KG を 2-hydroxyglutarate (2-HG) に分解する作用を有し、2-HG は α -KG と競合的に作用することによって、Ten-eleven translocation oncogene family

member 2 (TET2) の機能を阻害する。TET2 は 5-メチルシトシンを 5-ヒドロキシメチルシトシンに変換することによって DNA を脱メチル化する酵素であり、*TET2* 遺伝子変異は、AML の発症に關与する重要な分子異常の一つである。*IDH1/IDH2* 遺伝子変異は結果的に TET2 の機能を阻害するため、TET2 遺伝子変異と同様に、DNA のメチル化が蓄積することで、細胞の分化異常につながると思われる。そのため、AML においては *TET2* 遺伝子変異と *IDH1/IDH2* 遺伝子変異は排他的に存在する。また、2-HG は prolyl hydroxylase (PHD) を阻害することによって hypoxia inducible factor (HIF) 1 α の蓄積をもたらし、悪性腫瘍の発症に關与している (図 1)^{1,4~6)}。2017 年に IDH2 阻害剤で

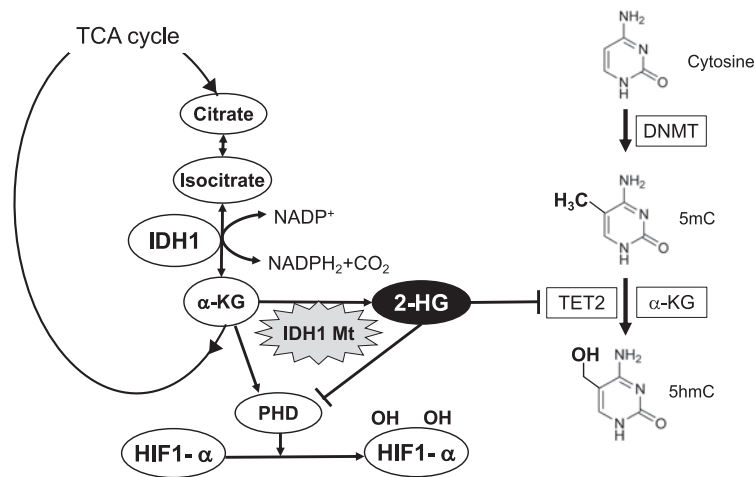


図 1 変異 IDH1 分子の作用機構

変異 IDH1 分子により生じた 2-HG は TET2 の機能を阻害することによって DNA のメチル化が蓄積し、細胞の分化異常につながる。また、2-HG は PHD を阻害することによって HIF1 α の蓄積をもたらし、悪性腫瘍の発症に關与している。

著者より作成

ある enasidenib が、2018 年に IDH1 阻害剤である ivosidenib (IVO) が米国 FDA (Food and Drug Administration) で認可されているが、日本では 2025 年に IVO (ティブソボ[®]) が IDH1 遺伝子変異陽性の AML を対象に製造販売承認を受け、そのコンパニオン診断薬として、IDH1 遺伝子変異検出キット RGQ 「キアゲン」が承認されている。

I. AMLにおけるIDH1遺伝子変異

ヒト IDH1 遺伝子は染色体 2q33 に位置し、414 アミノ酸をコードする。脳腫瘍をはじめとするさまざまな固形がんにおいても、その変異が同定されているが、変異のほとんどは 132 番目のアルギニン残基 (R132) に生じる (図 2)¹⁾。AML においては、71 番目のバリン残基における変異例 (V71I) の報告もあるが、R132 が変異ホットスポットであり、全てミスセンス変異である。塩基変化の種類により、これまでに 5 種類の変異 (R132C, R132S, R132L, R132H, R132G) が同定されている (表 1)⁹⁾。

AML における IDH1 遺伝子変異の臨床的意義は、共存する他の遺伝子変異との重複や治療薬剤によって異なるが、強力化学療法が非適応となる IDH1 変異陽性成人 AML に対しては、IVO と azacitidine (AZA)

の併用療法が NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインにおいて category 1 の治療法として推奨されている⁷⁾。

AZA+IVO 併用療法の有効性を示したピボタル試験 (Pivotal trial) である AGILE 試験では、強力化学療法が適応とならない IDH1 遺伝子変異陽性未治療成人 AML 患者を対象に、AZA+IVO と AZA+placebo (PLC) 治療による無イベント生存率 (EFS) を比較する無作為割り付け臨床第 III 相試験が実施された⁸⁾。72 例が AZA+IVO 治療群、74 例が AZA+PLC 治療群に割り付けられ、AZA+IVO 治療群において有意に EFS が優れている (Hazard ratio, 0.33; 95% confidence interval, 0.16 to 0.69; P = 0.002) ことが示された。全生存期間中央値においても、AZA+IVO 治療群 24.0 か月、AZA+PLC 治療群 7.9 か月で、AZA+IVO 治療群が有意に優れている (Hazard ratio, 0.44; 95% confidence interval, 0.27 to 0.73; P = 0.001) ことが示されている。本試験登録例の IDH1 変異アレル頻度 (variant allele frequency, VAF) 中央値は、AZA+IVO 治療群で 36.8% (range, 3.1 to 50.5)、AZA+PLC 治療群で 35.5% (range, 3.0 to 48.5) であったが、VAF による治療反応性の違いは認められていない。また、解析可能であった 120 症例全例で、少なくとも 1 つ以上の IDH1 以外の



図 2 悪性腫瘍で認められる IDH1 変異

IDH1 遺伝子変異は多くの悪性腫瘍で認められるが、そのほとんどは R132 残基に生じるミスセンス変異である。
▼: AML で認められる変異、▽: AML 以外の腫瘍で認められる変異。

文献 1) を基に作成

表 1 IDH1 遺伝子変異検出キット RGQ 「キアゲン」で検出可能 IDH1 遺伝子変異

変異	塩基変化	最小変異検出感度
R132C	394C>T	2.7%
R132S	394C>A	4.7%
R132G	394C>G	3.2%
R132H	395G>A	1.25%
R132L	395G>T	2.9%

文献 9) を基に作成

遺伝子変異が認められており、特に、*DNMT3A*, *SRSF2*, *RUNX1* 遺伝子変異が高頻度に認められているが、受容体型チロシンキナーゼおよびそのシグナル伝達分子である *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *PTPN11* 遺伝子あるいは *TP53* 遺伝子変異を有する症例においては、AZA+IVO 治療群が AZA+PLC 治療群よりも寛解達成割合が統計学的有意差は認めないが高い傾向が認められている。

II. IDH1 遺伝子変異検出キット RGQ「キアゲン」

日本において、保険診療として IVO を使用する場合には、IDH1 遺伝子変異検出キット RGQ「キアゲン」を用いて AML 細胞における *IDH1* 遺伝子変異の存在を確認する必要がある。このキットは、オリゴヌクレオチド加水分解原理を用いたリアルタイム Polymerase Chain Reaction (PCR) 法により、ゲノム DNA 中の *IDH1* 遺伝子変異を検出する。AML で認められる 5 種類の R132 変異が検出可能となっている⁹⁾。実用上は問題にはならないが、カタログ上、最小検出感度は変異タイプにより異なっていることに留意する必要がある (表1)。

検査検体は、白血病細胞が多く含まれる骨髓液検体が望ましく、白血病細胞割合が少ない末梢血検体での検査は偽陰性のリスクもあることから、末梢血検体の使用は、骨髓液検体の使用が困難な場合に考慮することの注意事項が付記されている。AGILE 試験での結果では、*IDH1* 遺伝子 VAF と IVO の治療効果に相関性は見出されていないが、AML クローンの多様性を評価する上でも、正常細胞混入による AML 細胞中の *IDH1* 遺伝子変異陽性細胞割合の過小評価を最小限にするために白血病細胞割合の高い検体での評価が重要である。

なお、AGILE 試験登録症例の *IDH1* 遺伝子変異検査は、米国 FDA が承認している Abbott RealTime

IDH1 in vitro polymerase-chain-reaction (PCR) assay が用いられている。この検査と *IDH1* 遺伝子変異検出キット RGQ「キアゲン」のブリッジング試験が行われており、骨髓液検体では高い一致率を示している (表2A)。一方、末梢血検体では一致率が 90% を下回っている (表2B) ことから、骨髓液検体での検査が推奨される。

III. AMLにおける包括的ゲノムプロファイリング (Comprehensive genome profile, CGP) 検査

AML の発症・進展過程においては、複数の遺伝子変異が蓄積されており、これまでに多くの遺伝子変異が同定されている (図3)³⁾。このうち、*IDH1* 遺伝子変異陽性症例は 10% 程度の頻度であり、また他の遺伝子変異も同時に獲得している。こうした重複獲得遺伝子変異パターンは、AML の分子病態やクローンの多様性を理解できるだけでなく、臨床的にも治療反応性や予後に相関することが知られている。*IDH1* 遺伝子変異検出キット RGQ「キアゲン」のようなコンパニオン診断キットは、標的薬剤の適応判断に必須であるが、CGP による AML 細胞の分子異常の同定も重要視されている。造血器腫瘍に対する CGP 検査として、2025 年にヘムサイト[®] が保険適用されている。固形がんに対する CGP 検査と異なり、急性白血病などに対しては初診時からの検査が承認されており、また、急性疾患であることへの対応として、その他の結果に先行して返却する遺伝子異常 (Fast-track 対象遺伝子異常) が規定されている^{10,11)}。*IDH1* 遺伝子変異も Fast-track 対象遺伝子に含まれているが、現時点で規定されている変異タイプは R132C、R132L、R132H の 3 種類である。そのため、R132S、R132G 変異を認めた場合でも Fast-track 対象遺伝子異常とはならず、他の遺伝子変異解析結果とともに結果返却がなされることになる。

表2 米国試験で用いられた検査キットと *IDH1* 遺伝子変異検出キット RGQ「キアゲン」との結果一致率⁹⁾

A. 骨髓液検体

	一致割合
全体一致割合	99.10%
陽性一致割合	98.77%
陰性一致割合	99.29%

B. 末梢血検体

	一致割合
全体一致割合	87.50%
陽性一致割合	84.62%
陰性一致割合	100%

文献9) を基に作成

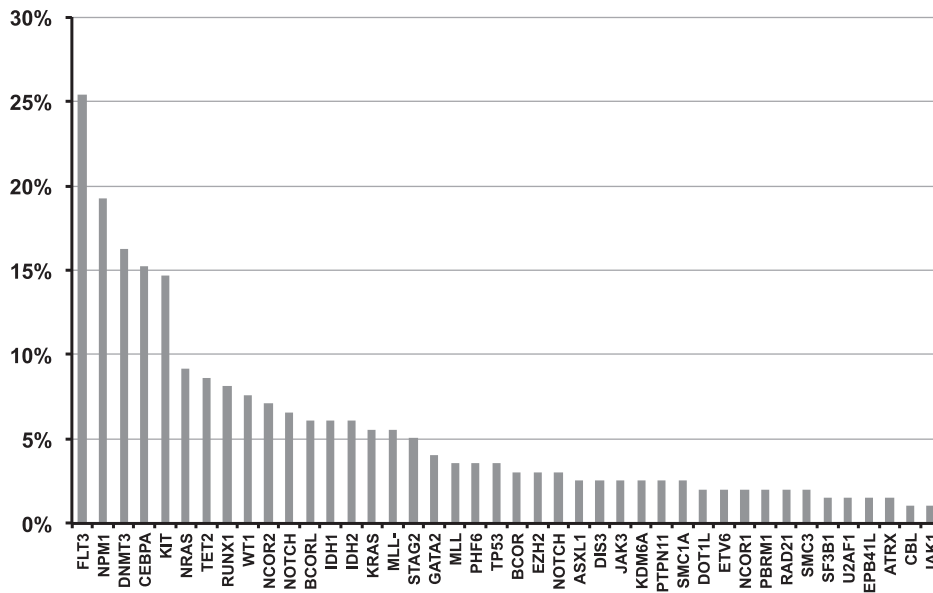


図3 AMLに認められる遺伝子変異と頻度

AML細胞では多くの遺伝子変異が同定されており、*IDH1*変異は約10%程度の症例で認められる(JALSG AML201試験登録症例の解析結果³⁾)。

文献3)より転載

おわりに

現在、悪性腫瘍疾患に対する多くの分子標的薬が臨床応用され、治療成績の向上に寄与している。しかし、AMLにおいては、現時点で日本において承認されている変異分子を標的とした治療薬は、FLT3阻害薬とIDH1阻害薬のみであり、*IDH1*遺伝子変異の検索は有益な治療オプションの選択に貢献することが期待される。

本論文内容に関する利益相反

協和キリン株式会社、大塚製薬株式会社、株式会社ベルセウスプロテオミクス、第一三共株式会社、株式会社CURED、アステラス製薬株式会社（共同研究、受託研究）

全薬工業株式会社、中外製薬株式会社、協和キリン株式会社、住友ファーマ株式会社、アヅヴィ合同会社（奨学寄付金）

アステラス製薬、アヅヴィ合同会社、中外製薬株式会社（講演料）

文 献

- 1) Dang L, Jin S, Su SM. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. *Trends Mol Med* 2010; **16**(9): 387-397.
- 2) Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations

found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009; **361**(11): 1058-1066.

- 3) Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2014; **28**(8): 1586-1595.
- 4) Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; **462**(7274): 739-744.
- 5) Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012; **483**(7390): 474-478.
- 6) Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010; **17**(3): 225-234.
- 7) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines[®]). *Acute Myeloid Leukemia*. 2026V.1.
- 8) Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2022; **386**(16): 1519-1531.
- 9) QIAGEN. IDH1 変異検出キット RGQ「キアゲン」. 添付文書 2025.
- 10) 日本血液学会. 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2023年度版. <https://www.jshem.or.jp/genomgl-static/> (2025年12月14日アクセス)
- 11) 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成」班. 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針. <https://www.jshem.or.jp/medical/cgp-guide/> (2025年12月14日アクセス)