

次世代シーケンサー(NGS)を用いた *BCR-ABL* 変異解析

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 湯田 淳一郎

【背景/目的】 CML の治療目標は PCR 測定感度限界の *BCR-ABL* 4.5-log reduction の分子学的完全寛解(complete molecular remission: CMR)の早期獲得に設定されている。さらに長期 CMR 達成例に対して TKI を中止する臨床試験が行われており、TKI による CML 幹細胞の根絶、または Treatment free remission(TFR)獲得が治療目標に掲げられており、臨床の現場では PCR 法による minimal residual disease (MRD)評価が極めて重要である。

【方法/結果】

我々は、高感度長鎖 PCR と NGS を組み合わせて、native *BCR-ABL*、"function-dead" *BCR-ABL*^{Ins35bp}、*BCR-ABL* 点突然変異を、それぞれ区別して定量することに成功した。"function-dead" *BCR-ABL*^{Ins35bp} は CMR 未達成例で高率に検出され、そのような症例では MRD が過大に評価されていることが示された。特に興味深いことに、TKI 中止試験において 2 年以上 CMR を維持した症例で、TKI 中止後 3 ヶ月以内に再発した症例では native *BCR-ABL* が検出され、TKI 再投与を要した。一方、TKI 中止後 12 ヶ月前後で再発した症例は、"function-dead" *BCR-ABL*^{Ins35bp} が検出され、MRD は低いレベルで fluctuate して、TKI 再投与を必要としなかった。これらの結果から、NGS 法による *BCR-ABL* 変異解析により"量的"かつ"質的"な MRD 評価が可能となり、より詳細な治療層別化を実現する。