演題名：低レベル *BCR*::*ABL1* 陽性小児 T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多角的ゲノム解析：*TCR*::*HOXA9* 再構成の同定とクローン構造の評価

演者氏名：江守公平
所属先：関西医科大学小児科学講座

江守公平[1]、大町太一[1]、厚海奈穂[2]、長谷河昌孝[3,4]、吉田健一[3]、福井百合[1]、卜部馨介[1]、山添敬史[1]、山崎夏維[5]、松野良介[1]、金子一成[1]
[1]関西医科大学小児科学講座、[2]関西医科大学病理学講座、[3]国立がん研究センター研究所がん進展研究分野、[4]北海道大学小児科、[5]大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

【背景】近年、小児 T 細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）では、ゲノム解析により複数の分子サブタイプが明らかとなり、病型分類や治療最適化への応用が進んでいる。一方、治療標的となり得る遺伝子異常が検出されても、それが主要白血病クローンを規定するとは限らず、従来の臨床検査のみではその病的位置付けが困難な場合がある。本研究では、低レベルの *BCR*::*ABL1* 陽性と 7 番染色体モノソミー様の異常を認めた小児 T-ALL 症例について、多角的ゲノム解析を行い、主要白血病クローンを同定するとともに、*BCR*::*ABL1* 陽性細胞の臨床的意義を検討した。【方法】対象は、診断時に低レベル *BCR*::*ABL1* 陽性と 7 番染色体モノソミー様異常を認めた 8 歳男児の T-ALL 症例である。診断時および寛解時の骨髄検体を用いてターゲットパネルシーケンスを行い、診断時検体にはアダプティブサンプリングによる Nanopore ロングリードシーケンスを追加した。体細胞変異、構造異常、コピー数異常および DNA メチル化分類を解析し、G-band 法、*BCR*::*ABL1* FISH、major *BCR*::*ABL1* RT-PCR および PCR-MRD の経時的変化と併せて評価した。【結果】G-band 法では 46,XY,-7,+r1 を 17/20 細胞、46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2)を 2/20 細胞に認めた。*BCR*::*ABL1* FISH は骨髄細胞の約 1%で陽性であり、末梢血好中球の一部にも陽性シグナルを認め、RT-PCR でも major *BCR*::*ABL1* を低レベルで検出した。一方、詳細なゲノム解析では *TCR*::*HOXA9* 再構成、*CDKN2A* 両アレル欠失、*IKZF2*、*TP53*、*EZH2* の変異、および *EZH2* を含む 7 番染色体上の 3 領域の欠失を認め、DNA メチル化解析では *HOXA9* 群に分類された。これらの所見から、主要白血病クローンは *TCR*::*HOXA9* 再構成を有する T-ALL と判断した。化学療法後、骨髄中の芽球、PCR-MRD および T-ALL 関連ゲノム異常は消失した一方、major *BCR*::*ABL1* は低レベルで持続した。この経時的動態の乖離から、*BCR*::*ABL1* 陽性細胞は主要 T-ALL クローンとは異なる少数集団である可能性が示唆された。これらの所見を踏まえ、チロシンキナーゼ阻害薬は導入せず化学療法を継続した。現在は維持療法中であるが、T-ALL の分子学的寛解を維持している。【結論】ゲノム解析の進歩により T-ALL の詳細な病型分類が可能となる一方、検出された遺伝子異常が主要白血病クローンを規定するかを見極めることは、適切な治療選択に重要である。本症例では、詳細なゲノム解析と疾患マーカーの経時的動態を統合することで、従来の検査所見のみでは困難であった *BCR*::*ABL1* 陽性細胞の臨床上の位置づけが可能となり、治療方針の決定につながった。精密医療が進展する中、遺伝子異常を「検出」するだけでなく、その臨床的意義を適切に「解釈」することが重要である。