

## 治療関連骨髄系腫瘍 15 例のゲノム解析と液体生検によるファウンダークロンの後方視的追跡

近藤 幹也

東京大学医科学研究所 分子療法分野

専門分野・キーワード：白血病，次世代シーケンス，液体生検

自己紹介：白血病を含む血液悪性腫瘍の遺伝子異常や，液体生検（リキッド・バイオプシー）の研究をしています。ご興味を持たれた方は是非お声かけいただければと思います。



治療関連骨髄系腫瘍（t-MNs）は抗癌剤治療の稀な合併症だが，ゲノム変異の知見は限られている。我々は過去に血液悪性腫瘍に対して抗癌剤治療を行い，後に t-MNs を発症した 15 症例に関して次世代シーケンスでドライバー変異を同定した。*TP53* やエピジェネティック関連遺伝子（*KMT2D/KDM6A/ASXL1/ASXL2*）の変異がそれぞれ 33.3% ずつ，次いでシグナル伝達に関わる遺伝子（*MPL/BRAF/FLT3-TKD/KRAS*）の変異が 26.7% と多かった。

その内 7 症例に関しては診断前の骨髄検体（BM）や，血清から抽出した腫瘍循環 DNA（ctDNA）を用いて診断までのクローン進化動態を調べることができた。特に興味深い例として，症例 5 は悪性リンパ腫への抗癌剤治療後に t-MNs として骨髄異形成症候群（MDS）を発症し，*ETV6* の変異をドライバー変異として同定した。診断前の検体で追跡を行ったところ，臨床的に MDS と診断される 7 ヶ月前に既に 0.06% の頻度（VAF）で ctDNA が認められ（図 1 青矢頭），興味深いことに血球減少に対する顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用で ctDNA の VAF が 0% から 47.0% に増加し，中止で速やかに 1.2% まで低下した。症例 10 は正常核型の急性骨髄性白血病への抗癌剤治療後に発症した MDS で 4 つのドライバー変異を同定した。同様の追跡を行うと，一般検査では初診時は正常核型であったにもかかわらず，*inv(3)* ctDNA が高い頻度で認められた（図 2 赤矢頭）。対照的に，他の 3 つのドライバー変異（*MLL* の再構成，*del(20q)*，*WT1* の変異）は MDS 診断の 4 ヶ月前まで全く認められなかった。

抗癌剤の細胞毒性だけでなく，治療開始前における骨髄系腫瘍クローンの存在や G-CSF の選択圧も病態形成に深く関わっていることが示唆された。

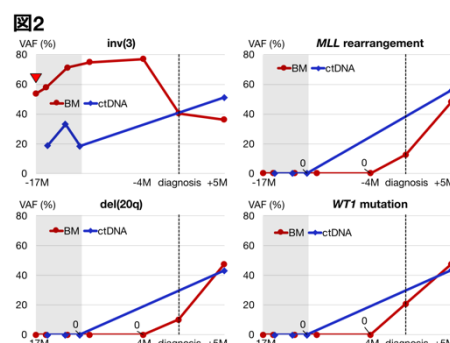
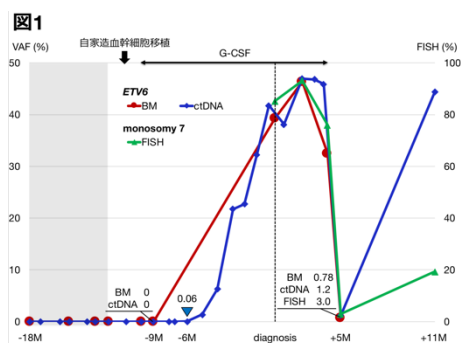


図 BM, ctDNA の VAF の推移（図 1：症例 5，図 2：症例 10）。灰色部分は抗癌剤治療期間。  
M: months, VAF: variant allele frequency