

Persistent detection of alternatively spliced BCR - ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response

湯田, 淳一郎

<https://hdl.handle.net/2324/2236103>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : CC BY-NC-ND 4.0



氏 名：湯田 淳一郎

論文名： 題 名 Persistent detection of alternatively spliced *BCR-ABL* variant results in a failure to achieve deep molecular response

(慢性骨髄性白血病における *BCR-ABL* スプライシング変異体の出現が深い分子学的奏効の達成を妨げる)

区 分：甲

論文内容の要旨

チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による治療は、慢性骨髄性白血病 (CML) において TKI 抵抗性 *BCR-ABL* 変異体を連続的に誘導し得る。*BCR-ABL* の従来の PCR モニタリングは、疾患の進行を予防するための治療的介入を決定する重要な指標である。近年、TKI 抵抗症例に ABL exon8 と 9 との間に ABL intron8 由来の 35 個塩基が挿入されることで premature termination が誘導され、*BCR-ABL*^{Ins35bp} タンパク質は広範にキナーゼドメイン領域を欠失して、チロシンキナーゼ活性の喪失をもたらす *BCR-ABL*^{Ins35bp} スプライシング変異体が高頻度に検出されることが報告されている。しかしながら PCR 法による *BCR-ABL* 量の定量では、native *BCR-ABL*、*BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体、*BCR-ABL* 突然変異体の量を個別に定量することができない。そのため従来の PCR 法で評価した微小残存腫瘍 (minimal residual disease; MRD) には、キナーゼ活性を喪失した *BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体量が含まれることで MRD が過大評価される可能性がある。

BCR-ABL^{Ins35bp} 変異体は、TKI 治療後に分子遺伝学的奏効 (major molecular response; MMR) を達成できない症例でより高頻度に検出される。我々は第 1 世代 TKI のイマチニブによる 1st line の治療にて suboptimal response を達成できず、第二世代 TKI のニロチニブに切り替えた 37 人の患者 (409 サンプル) を対象として、*BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体の TKI 治療効果に及ぼす影響を明らかにするために、NGS 法を用いた *BCR-ABL* 変態解析を実施した。その結果、ニロチニブ変更前のベースラインにおいて、TKI 耐性突然変異 (E255K, M244V, G250R) が 37 例中 3 人の患者で検出された。一方で、腫瘍増殖能を喪失し、構造変化により TKI に排除されない *BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体が 37 例の全例で検出された。ニロチニブへの切り替え後、分子遺伝学的完全寛解 (CMR) を達成した 3 人では白血病幹細胞の根絶によって native *BCR-ABL* および *BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体が消失した。一方で、残りの 34 人の患者では TKI 耐性変異が出現しないにも関わらず *BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体が連続的に検出された。*BCR-ABL*^{Ins35bp} 変異体が連続的に検出された 5 例では、分子学的応答が過小評価されていた。したがって、TKI による治療効果を正確に評価するため、native *BCR-ABL* 量の評価が重要であることが示された。