

## 臨床トピックス

# 造血器腫瘍遺伝子パネル検査「ヘムサイト<sup>®</sup>」

石川 裕一\*

## はじめに

近年のゲノム解析技術の進歩は、造血器腫瘍領域における診断や治療戦略に大きな変革をもたらしている。次世代シークエンサー(NGS)の登場によって、従来は個別に行われていた遺伝子検査を包括的に実施可能となり、疾患概念の再編や予後予測モデルの刷新に直結した。急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)、骨髓増殖性腫瘍などの骨髓性腫瘍に加え、急性リンパ性白血病(ALL)、悪性リンパ腫や多発性骨髓腫などのリンパ系腫瘍でも遺伝子異常の診断的・予後の意義が解明されつつある。造血器腫瘍では、WHO分類、International Consensus Classification(ICC)などの分子病態に基づく疾患分類の細分化・再編が進められており、さらに、従来の染色体異常のみならず、併存する遺伝子変異が各ガイドラインにおける予後層別化分類に活用されている<sup>1~3)</sup>。

しかし、国内においては、固形腫瘍の遺伝子パネル検査が保険適用される一方で、造血器腫瘍に特化したパネルは長らく整備されていなかった。この状況を解決するため、日本血液学会のガイドライン整備と並行し、大塚製薬と国立がん研究センターを中心とした共同研究コン

ソーシアムにより造血器腫瘍遺伝子パネル検査「ヘムサイト<sup>®</sup>」が開発され、2025年3月1日に国内初の造血器腫瘍ゲノムプロファイリング検査として保険適用が開始された(表)。

## 1. ヘムサイト<sup>®</sup>の概要

造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の意義として、ゲノム異常に基づく診断・診断補助、予後予測、治療選択が挙げられる。ヘムサイト<sup>®</sup>での解析対象となるのは、452遺伝子であり、造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン2021年度一部改訂版に掲載されている遺伝子のうち381遺伝子が含まれている。腫瘍細胞からDNA、RNAを抽出し、DNAからは329遺伝子の点変異(SNV)/短い挿入・欠失(Indel)、構造異常を検出し、RNAからは197遺伝子を標的とした融合遺伝子の検出を行う。また、腫瘍部のみならず、爪もしくは口腔粘膜を用いた正常部DNAを並行して行うペア解析によって、腫瘍細胞特異的な体細胞変異を検出する。本検査は、十分な体制が整備された施設で行うこととされており、固形がんでの遺伝子パネル検査同様に、「がんゲノム医療中核拠点病院」「がんゲノム医療拠点病院」「がんゲノム医療連携病院」でのみ実施可能であり、結果解釈、データの取扱には高度な専門知識が求められ、造血器腫瘍や遺伝性疾患に精通した構成員からなるエキスパートパネルでの検討を経た上で、担当医を通じて患者への結果報告がされる。また、急性白血病など急速な病勢進行を特徴とする造血器腫瘍では、より早期の診断、治療開始が予後の改善に繋がると考えられ、ヘム

### —Key words—

造血器腫瘍、遺伝子パネル検査、ヘムサイト<sup>®</sup>、ゲノム医療、生殖細胞系列変異

\* Yuichi Ishikawa：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 講師

表 ヘムサイト<sup>®</sup>が保険適用となる疾患と病期

A. 初発時に算定できるもの
①急性骨髓性白血病 ②急性リンパ性白血病 ③骨髓異形成症候群 ④骨髓増殖性腫瘍及びその類縁腫瘍 ⑤組織球及び樹状細胞腫瘍
B. 従来の方法による検索が行えない又は他の造血器腫瘍又は類縁疾患と鑑別が困難な場合において、初発時に算定できるもの
①アグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫 ②インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 ③T細胞非ホジキンリンパ腫 ④NK細胞非ホジキンリンパ腫 ⑤多発性骨髓腫
C. 再発又は難治時に算定できるもの
①急性骨髓性白血病
D. 従来の方法による検索が行えない又は他の造血器腫瘍又は類縁疾患と鑑別が困難な場合において、再発又は難治時に算定できるもの
①フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ②インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 ③T細胞非ホジキンリンパ腫 ④NK細胞非ホジキンリンパ腫 ⑤慢性リンパ性白血病
E. 病期を問わず算定できるもの(既存の検査及び病理診断等で確定診断に至らず、治療方針の決定が困難な場合に限る。)
①原因不明の著しい血球減少

([https://www.otsuka-elibrary.jp/pdf\\_viewer/index.html?f=/news/1119/YB2601.pdf](https://www.otsuka-elibrary.jp/pdf_viewer/index.html?f=/news/1119/YB2601.pdf)より作成)

サイト<sup>®</sup>による精緻な網羅的な診断や治療選択につながる解析結果が、より迅速に得られるとの臨床的意義は大きく、日本血液学会作成「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」では、迅速結果返却が望ましい遺伝子異常について、現状の検査体制も考慮した上で、「Fast-track 対象遺伝子異常」が定義されている<sup>4)</sup>。ヘムサイト<sup>®</sup>では、「Fast-track 対象遺伝子異常」に含まれる 19 遺伝子の特定のアミノ酸変化について中間報告を実施し、分子標的薬の適応に対応している。臨床試験参加の適格性に関わる遺伝子異常については、対面式のエキスパートパネルではなく、メール回覧などによる「持ち回り協議」を経て報告され、迅速な臨床判断を可能としている。

## 2. ヘムサイト<sup>®</sup>の臨床的有用性

造血器腫瘍の遺伝子パネル検査の保険診療下での臨床実装に向け、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(班長:赤司浩一)が作成した、「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」において、各造血器腫瘍における初発時、再発時などの病期別でのパネル検査推奨度が示され、種々の造血器疾患において有用である<sup>5)</sup>。ヘムサイト<sup>®</sup>が保険適用となる疾患と病期について、表に示した。AML(急性骨髓性白血病)、MDS(骨髓異形成症候群)では、欧米では遺伝子変異に基づいた骨髓系腫瘍の診断、予後層別化、治療選択が標準的となっており、AMLでは、第一寛解期における同種造血幹細胞移植の実施適応を考慮する上で予後層別化が必要不可欠であるが、従来の染色体異常による予後分類では予後中間群と扱われた染色体正常核型 AML における遺伝子異常に基づく更なる層別化、G 分染法などの従来法

では検出されなかった融合遺伝子の同定なども期待される。また、悪性リンパ腫や多発性骨髓腫にも遺伝子検査パネルは臨床的有用性を持ち、B細胞リンパ腫では *MYD88*, *CD79B*, *EZH2*, *CREBBP*, *KMT2D* などが病型分類の理解に役立ち、*MYD88* 変異は原発性中枢神経系リンパ腫、Waldenström マクログロブリン血症に特徴的である。*EZH2* 変異は *EZH2* 阻害薬の適応に関連し、*CD79B* 変異は B 細胞受容体シグナル異常と結びつく。T/NK 細胞リンパ腫では *TET2*, *DNMT3A*, *RHOA*, *STAT3* 変異が病型の裏付けとなり、特に血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫で高頻度に認められる。病理学的診断が困難な場合などにおいても、これら遺伝子変異の存在が、診断や治療選択の一助となると考えられる。

また、ヘムサイト<sup>®</sup>による解析では、正常組織由来試料を用いることにより、造血器腫瘍に限らず様々な病態に関連する遺伝性疾患に関連する生殖細胞系列変異を検出し、うち、ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics)ステートメント、造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン、がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示推奨度別リスト(厚生労働省科学研究費補助金 倫理的法的・社会的課題研究事業 小杉班作成)といった関連ガイドラインに基づいた 62 遺伝子について参考情報として報告をしている<sup>4,6,7)</sup>。これら、生殖細胞系列におけるバリアントの二次的所見が見出される可能性等について、事前に患者又は代諾者に説明し、適切に文書で同意を取得し、開示についての患者希望に基づいての報告書開示が行われている。しかしながら、その病的意義に関する取扱については、個々のエキスパートパネルの判断に委ねられているのが現状である。家族性素因のもと発症する造血器腫瘍に関連する遺伝子として、*DDX41*, *RUNX1*, *CEBPA*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2* などが挙げられ、これら遺伝子の胚細胞変異が関わる造血器腫瘍は、WHO分類第 5 版では myeloid neoplasms with germline predisposition, ICC 分類では hematologic neoplasms with germline predisposition といった疾患カテゴリーに含まれている。特に *DDX41* に

ついては、他の家族性造血器腫瘍と比べ、発症年齢中央値が概ね 60~70 歳と高齢であり、骨髓性腫瘍の 5~10% で認められるとされている。日本血液学会ゲノム検査ガイドラインでは、「造血器腫瘍における germline findings の取り扱いガイド」が示され、生殖細胞系列バリアントへの対応、一部の遺伝子については、頻度、発症リスクのみならず健常バリアント保因者マネジメント(サーベーランス)に関する推奨、ならびに造血器腫瘍では問題となり得る、バリアント保因者の造血細胞移植におけるドナー選択についても触れられている。今後、本パネル検査にて同定されうる生殖細胞系列変異に対する対応の更なる標準化ならびに確立が必要である。

### 3. 現状の課題

また、ヘムサイト<sup>®</sup>は造血器腫瘍の診断、治療選択における画期的な検査ではあるが、いくつかの課題も考えられる。結果報告までに要する時間についても課題の一つであり、本検査の結果報告までには、エキスパートパネルでの検討が不可欠であることから、中間報告でも 10 日前後、最終レポート報告まで 3 週間以上を要するのが現状である。この期間は、急速な病勢進行を特徴とする急性白血病の初回治療選択には臨床上の制約となり、治療薬剤選択に関わる *PML-RARA*, *BCR-ABL1*, *FLT3-ITD* 変異の診断には RT-PCR 法や既存のコンパニオン診断薬などによる補完が必要である。

現在、造血器腫瘍においても、診断時から従来の治療と分子標的薬の併用療法の臨床開発が行われており、今後、結果返却の迅速化がより重要となるであろう。また、現時点では、造血器腫瘍又は類縁疾患の同一疾患につき 1 回のみ算定が可能であり、造血器腫瘍で生じる、診断時から再発・難治時の多様なクローニング変化、薬剤耐性クローニング出現を把握、考慮した治療選択には不十分であり、同定された遺伝子変異に対して有効と考えられる未承認薬剤の使用に向けた体制整備も求められる。

## 今後の展望

ヘムサイト<sup>®</sup>は国内初の造血器腫瘍ゲノムプロファイリング検査として臨床実装が始まったばかりであるが、その意義は極めて大きい。承認・保険適用に際しては、厚生労働省の先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、学会ガイドラインでの臨床的有用性の明確化と多施設共同研究による検証が重なり、開発から保険収載までが短期間で実現した。この点は今後の新規検査や分子標的薬導入にも波及効果を持つと考えられ、検査結果返却の迅速化、欧米と規制、基準を統一し標準化した国際共同研究への展開が期待される。また、全国規模での症例集積とリアルワールドデータ解析による、新たなバイオマーカーや治療効果予測因子の確立、分子異常による精緻な疾患分類、分子情報に基づく層別化治療の確立や新規治療薬の開発などを通じて、真の個別化医療の実現とともに、造血器腫瘍の予後の向上が期待される。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO Classification of Tumours, 5th edition. Haematolymphoid Tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2024.
- 2) Arber DA, et al : International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022 ; 140(11) : 1200-1228.
- 3) Campo E, et al : The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. Blood 140 2022 ; 1229-1253.
- 4) 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン作成委員会：造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2023年度版. 日本血液学会. 2023年12月. <http://www.jshem.or.jp/genomgl/> (参照 2025-10-18)
- 5) 日本血液学会 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. 2025年10月18日閲覧, <https://www.jshem.or.jp/medical/cgp-guide/>
- 6) Lee K, et al : ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2025; 27(8):101454.
- 7) 国立がん研究センター がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 二次的所見ワーキンググループ (SFWG) :「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2\_20231003) 2025年10月18日閲覧, [https://www.ncc.go.jp/jp/c\\_cat/jitsumushya/030/Potentially\\_Actionable\\_SF\\_Gene\\_List\\_Ver4.2\\_20231003.pdf](https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Potentially_Actionable_SF_Gene_List_Ver4.2_20231003.pdf).