

文献紹介

ミスマッチ修復機構の欠損による抗 PD-1 抗体の奏効予測

免疫チェックポイント阻害剤は、内在性の抗腫瘍応答を賦活化する働きを持ち、近年、さまざまな種類の癌治療に用いられている。著者らはこれまでの研究で、ミスマッチ修復機構 (mismatch repair: MMR) の欠損を有する大腸癌において抗 PD-1 抗体が著効することを示してきた。MMR 欠損を有する癌では何千何百もの体細胞遺伝子変異が蓄積され、数多くの腫瘍特異的変異抗原 (mutation-associated neoantigens: MANA) が増加することが明らかとなってきた。著者らは、抗 PD-1 抗体存在下において、MANA 特異的 T 細胞が増え、T 細胞による免疫応答が活性化されるという仮説を提唱した。

本研究では、12 癌腫の MMR 欠損を有する進行癌患者 86 人を対象に、抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブを 2 週間ごとに投与した。その結果、53% の症例で奏効がみられ、うち 21% で完全奏効となり、疾患制御率 (完全奏効 + 部分奏効 + 安定) は 77% を達成した。奏効は持続的であり、12 か月後の無増悪生存期間は 64%、全生存期間は 76% であった。また、測定可能な範囲で客観奏効が得られた 20 人の患者に対して、初期治療開始後 1~5 か月後の間に生検を行った。その結果、12 人で腫瘍細胞の消失がみられ、

腫瘍組織における腫瘍細胞の消失と、無増悪生存期間との相関が示された。

抗 PD-1 抗体の存在下で MANA 特異的 T 細胞が増えるという仮説を実証するため、抗 PD-1 抗体が奏効した症例で治療開始前後の T 細胞受容体のレパトア解析を行った。そのうち 1 例において全エクソーム解析を行い、MANA 特異的 T 細胞の増加やサイトカイン活性を確認し、候補となる MANA の遺伝子変異やペプチド配列を同定した。

本研究は、抗 PD-1 抗体の奏効予測としての MMR 欠損の有用性を明らかにした。さらに、抗 PD-1 抗体の奏効機序に MANA 特異的 T 細胞の増殖が関与する可能性を示した。これらの研究は、今後の個別化免疫療法の発展・開発に役立つ可能性があり、さらなる展開に期待が寄せられる。

Le DT, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**: 409-413, 2017

(慶應義塾大学 齋藤 苑子)