

Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas

Touat M, Li YY, Boynton AN, Spurr LF, et al

Nature 580 : 517-523, 2020

がん免疫療法 PD-1 抗体は、体細胞変異の数 (tumor mutation burden : TMB) が多い腫瘍において奏効する。これは、遺伝子変異により出現した分子を免疫細胞が外来抗原と認識し、強い免疫応答が誘導されるからと考えられている。DNA のミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 能力が欠損している (dMMR) がんで、TMB も多く PD-1 抗体が奏効することが確認され、米国では dMMR または高度マイクロサテライト不安定性を示す固形がんに対して PD-1 抗体ペムブロリズマブの投与が承認されている。Glioma においても TMB が多い hypermutator phenotype (HMP) の存在が知られており、PD-1 抗体の効果が期待されるが、疾患頻度が低く、その病態はわかっていなかった。

本研究では 10,294 例の症例から 558 例 (5.4%) の HMP を抽出し解析している。HMP の発生機序として、初めから MMR や DNA ポリメラーゼの遺伝子異常があるものと、化学療法に感受性のあった glioma がテモゾロミド (TMZ) 投与後に dMMR による治療耐性を獲得するものの 2 種があることがわかった。後者の疾患頻度が高く、TMZ 投与回数が多い患者や、化学療法感受性が高い MGMT メチルの腫瘍 (特に oligodendroglioma) で TMZ 治療後の患者に HMP の頻度が高い傾向を示した。次に、*in vitro* の実験で dMMR をもつ glioma 細胞株に TMZ を投与すると抵抗性を示し hypermutation になること、抵抗性を獲得するまで化学療法感受性のある glioma 細胞株に TMZ 投与を続けると MMR 遺伝子の 1 つである *MSH6* 変異を獲得し hypermutation になることも確認された。また dMMR の glioma では、dMMR でない glioma と比して予後が悪い傾向にあり、腫瘍内浸潤している免疫細胞が増えておらず、腫瘍内の不均一性が高いことがわかった。11 例と少数の検討だが、dMMR の glioma には PD-1 抗体の効果が低いことも確認された。著者らは、大腸癌など他の dMMR がんで発生初期に dMMR を来すが、glioma では治療抵抗性獲得の過程で dMMR を来したものが多く、そのタイミングの違いが抗腫瘍免疫の違いにつながり得ると指摘している。

【コメント】従来 TMZ 投与後の HMP に関する報告は散見されていたが、本論文ではさらに膨大な解析が行われ、その理解が深まった。この結果を踏まえても、脳腫瘍の免疫治療に対しては他がん腫に行われている免疫治療の応用ではなく、drastic な治療の研究が求められる。

(九州大学脳神経外科 波多江龍亮)

What predicts poor outcome after successful thrombectomy in late time windows?

Heit JJ, Mlynash M, Christensen S, Kemp SM, Lansberg MG, Marks MP, Olivot JM, Gregory AW

J NeuroIntervent Surg 2020 17 June

doi : 10.1136/neurintsurg-2020-016125 [Online ahead of print]

現在、急性期脳梗塞に対する血栓回収療法は標準治療となっており、その治療成績も年々向上してきている。また、DAWN trial や、DEFUSE 3 trial の結果を受けて、時間的適応も拡大している。しかし、有効再開通にもかかわらず、良好な転帰を得られない症例が多く存在するのも事実である。本論文では、DEFUSE 3 trial 内で有効再開通 (TICI 2b~3) が得られたが、poor outcome (mRS 3~6) であった症例について解析が行われた。

DEFUSE 3 trial は、最終健常確認時刻から 6~16 時間の内頸動脈および M1 閉塞による急性期脳梗塞のうち、RAPID (Rapid Processing of Perfusion and Diffusion) により target mismatch を有すると判定された症例を対象とした RCT であるが、その中で有効再開通が得られた 70 例を転帰良好群 (mRS 0~2)、転帰不良群 (mRS 3~6) とに分けて比較を行った。転帰不良群では、有意に年齢が高く (73.5 vs. 66.5)、女性が多く (68% vs. 39%)、baseline の NIHSS が高く (20 vs. 13)、脳組織の灌流低下を示す hypoperfusion intensity ratio が高かった (0.48 vs. 0.35)。また、穿刺から再開通までの時間も転帰不良群で長かった。出血性梗塞に関しては、その程度にかかわらず転帰不良群で有意に多く、オッズ比は 3.3 倍 (95% CI 1.67~5.0, $p=0.001$) であった。

【コメント】急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の時間的適応が拡大していく中で、よりよい結果を得るために、適切な症例の選別が必要である。また、再灌流までの時間短縮や出血性脳梗塞の予防が転帰にかかわっており、術前・術中・術後のそれぞれの段階で良好な転帰を得るためのポイントがあると考えられる。

(九州大学脳神経外科 岩城克馬)