

Clinical Trials 2

dMMR および MSI

三島沙織 SAORI MISHIMA 国立がん研究センター東病院消化管内科

はじめに

近年、がんに対する免疫療法、とくに免疫チェックポイント分子を標的とした抗細胞傷害性Tリンパ球抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4: CTLA-4)抗体, 抗 PD-1(programmed death 1)抗体や PD-1 のリガンドであるPD-L1 に対する抗体などの開発進歩が著しい。とくに、これら免疫チェックポイント阻害剤がdMMRまたはMSI-H腫瘍に対して有効であることが示され、2017年5月には標準治療抵抗性もしくは標準治療のないdMMRあるいはMSI-H固形癌に対してベムプロリズマブが臓器横断的に米国食品医薬局(Food and Drug Administration: FDA)より承認された。ニボルマブ単剤療法についても、2017年8月にフルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行したMSI-HまたはdMMR転移性大腸癌に対してFDAで承認された。本稿では、ミスマッチ修復(mismatch repair: MMR)statusと免疫チェックポイント阻害剤の開発の現状、今後の方向性について概説する。

マイクロサテライト不安定性

マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)とは、DNA複製の際に生じる誤った塩基対合(ミスマッチ)を修復する(DNA mismatch repair: MMR)機能の低下により、1-数塩基の繰り返し配列であるマイクロサテライトが腫瘍細胞において正常細胞と異なる反復回数を示す現象である。5種類のマーカーを用いて検査され、2種類以上のマーカーでマイクロサテ

ライト長の変化を認める場合をMSI-H、1種類のみで認められる場合をMSI-L、いずれも認めない場合をMSS (microsatellite stable)とする。一方、免疫染色によりミスマッチ修復遺伝子の産物であるMLH1・MSH2・MSH6・PMS2蛋白発現消失が認められるなどのMMR機能欠損状態をdMMR (MMR deficient)、MMR機能が保たれている状態をpMMR (MMR proficient)とする。リンチ症候群はミスマッチ修復遺伝子である*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*の生殖細胞系列の変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患で、家族内に大腸癌・子宮内膜癌をはじめとした悪性腫瘍が発生するリスクが高まる。このほか、MSI-HはMMR遺伝子異常のみではなく、そのほかの因子からも誘発される。*MLH1*のプロモーター領域の後天的なメチル化を原因とする散発性大腸癌でMSI-Hは認められる。喫煙によるMSI誘発も報告されている¹⁾。MSI-H大腸癌では、ミスマッチ修復遺伝子の機能低下によりMSS/MSI-L大腸癌と比較すると高頻度に体細胞変異が起こる。MSI-H例を含む大腸癌に対するベムプロリズマブの効果を検討した報告では、全エクソンシーケンスでの検討が行われており、MSI-H腫瘍では体細胞変異が腫瘍あたり1,782カ所、MSS/MSI-Lでは腫瘍あたり73カ所と有意にMSI-H腫瘍での体細胞変異数が多かった²⁾。変異の大部分がアミノ酸を変異させ、その一部が抗原ペプチドとしてヒト白血球型抗原(human leukocyte antigen: HLA)提示される。それらの遺伝子変異由来の抗原(ネオアンチゲン)は非自己として認識されるために腫瘍組織におけるTh1/CTLが活性化され、ネガティブフィードバックとしてさまざまな免疫チェックポイント分子の発現が誘導される(図1)³⁾。これにより、がん増殖進展への免疫寛容へ関