



突然変異の全体像が非小細胞肺がんのPD-1阻害薬に対する感受性を決定する

Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al :
 Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer.
 Science 348 : 124-128, 2015



鳥越 俊彦

札幌医科大学医学部病理学第一講座教授

背景

ヒトのがんが免疫システムによって拒絶されることは100年以上も昔に発見されていたが、免疫チェックポイント阻害薬の登場によって、今日ようやく獲得免疫系を利用したがん治療法が確立しつつある。進行非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer ; NSCLC)に対しても、抗programmed death-1 (PD-1) 抗体の腫瘍縮小効果が証明され、しかも効果が年単位で持続することが報告されている。しかしながら、どのようながんに対して効果があり、どのようながんに対しては効果が低いのか、その詳細な分子機序と指標は不明のままである。

さまざまながん種のなかでも、悪性黒色腫とNSCLCは抗PD-1抗体の効果が高いがん種の代表例である。これら2種のがんは、悪性黒色腫では紫外線が、NSCLCの場合はタバコが、それぞれ発がんを誘発する変異原として知られており、実際にこれらのがん細胞のゲノムには多数の遺伝子変異が認められる。またNSCLCの場合、非喫煙者に発生する肺がんは喫煙者に発生する肺がんと比べて遺伝子変異の数は少ないことが知られている。著者らは、がんゲノム遺伝子変異の多寡が臨床効果と相関する可能性に着目し、がんゲノムのエクソンシーケンシングによって、アミノ酸置換を伴う遺伝子変異(非同義変異(nonsynonymous mutation ; NSM))を網羅的に同定した。そして、進行NSCLCに対して実施した抗PD-1抗体治療成績について、後ろ向き探索研究と前向き検証研究の2つのコホート研究によって、がんゲノムエクソン変異の頻度と臨床効果との相関性を解析した。

結果と考察

1. アミノ酸置換を伴う遺伝子変異数と臨床効果

抗PD-1抗体pembrolizumab治療の対象となった進行NSCLC腫瘍組織34例からがん細胞のゲノムを抽出し、全エクソンシーケンシングを実施した。その結果、1サンプルあたり45~1,732(中央値327)のエクソン変異が見出さ

れ、そのうちアミノ酸置換を伴う遺伝子変異(NSM)は1サンプルあたり11~1,192(中央値200)であった。

後ろ向き探索コホート研究の対象16例に関して、部分寛解(PR)または病勢安定(SD)が6ヵ月以上持続した症例群(持続的臨床効果(durable clinical benefit ; DCB)群)とそれ以外の症例群(no durable benefit(NDB)群)に分けて分析すると、DCB群ではNSM数の中央値が302であったのに対して、NDB群では148と有意な差があることが判明した。また、研究対象16例のNSM数中央値209で2つのグループに分けると、NSM高値群では73%の症例でDCBであったのに対し、NSM低値群では13%の症例しかDCBは認められなかった。NSM高値群と低値群の客観的奏効率(ORR)はそれぞれ63% vs. 0%、無増悪生存期間中央値(mPFS)はそれぞれ14.5ヵ月 vs. 3.7ヵ月と、いずれも有意差が認められた(図1 A, B)。

次に、同様のNSCLC症例18例に対して前向き検証コホート研究を実施した。その結果、DCB群のNSM数中央値は244であったのに対して、NDB群は125と有意な差が認められた。また、NSM数中央値200で分けたNSM高値群と低値群のDCB発現率はそれぞれ83% vs. 22%、mPFSはそれぞれ未到達 vs. 3.4ヵ月と、NSM高値群で有意にDCBが認められた(図1 C, D)。

後ろ向き探索研究の結果から、NSM数のカットオフ値を178に設定した場合に、臨床効果の予測感度と特異度が最も高くなることが判明した(図1 E)。この値を前向き検証研究結果に当てはめると、NSM数178以上の高値群ではDCB発現率75%、178未満の低値群では14%となり、86%の感度(偽陰性率14%)と75%の特異度(偽陽性率25%)で抗PD-1抗体の臨床効果を予測することが可能であった。

少数の例外も見出された。NSM数178以上の高値症例18例のうち5例には臨床効果が認められなかった(図2 ; 症例番号3, 7, 13, 16, 17)。その一方で、NSM数がわずか56しかない極低値症例であっても、DCBの認められる症例が1例だけあった(ただし、効果は8ヵ月まで。図2 ; 症例番号30)。