



腫瘍遺伝子変異量 (TMB) と免疫チェックポイント阻害剤

洞澤智至¹⁾ 中村能章¹⁾²⁾

IRYO Vol. 74 No. 10 (451-454) 2020

【キーワード】 腫瘍遺伝子変異量, 免疫チェックポイント阻害薬, 血中循環腫瘍DNA

はじめに

近年, がん領域における免疫療法はめざましい進歩を遂げており, とくに抗programmed cell death-1 (PD-1) 抗体, 抗programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 抗体, 抗cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) 抗体といった免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitors ; ICI) はさまざまながん種に有効性が示されている。

以前より腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutational burden ; TMB) が高い (TMB-H) 腫瘍において ICI の有効性が示唆されていたが, マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability ; MSI) を引き起こす DNA ミスマッチ修復機能欠損 (mismatch repair deficiency ; dMMR) を有する固形腫瘍に対する抗PD-1 抗体薬の Pembrolizumab (Pem) の高い奏効割合 (overall responsive rate; ORR) が報告され¹⁾²⁾, 高頻度に MSI を認める (high frequency of MSI ; MSI-H) または dMMR の進行悪性固形腫瘍患者に対して Pem が迅速承認された。その後, MSI-H/dMMR を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん (mCRC) に対しても

Nivolumab (Nivo) が承認され, さらに近年, MSI-H/dMMR を有する mCRC の 1 次治療における Pem や TMB-H の進行悪性固形腫瘍患者に対する Pem の有効性が示され, 米国ではこれらの薬剤の承認も進んでいる。本稿では TMB と ICI について概説する。

腫瘍遺伝子変異量 (TMB) について

がん細胞は, 紫外線, 喫煙, または DNA 修復機構に関連する遺伝子の先天的または後天的異常等の原因により, 正常細胞と比較して多くの遺伝子変異を有する特徴を持つ³⁾。TMB とは, がん細胞が持つアミノ酸置換をともなう遺伝子変異の量で, 百万個の塩基 (メガベース) 当たりの遺伝子変異数 (mut/Mb) を単位として表される。

TMB はがん種によって 100 mut/Mb を超えるもの (メラノーマ, 肺癌) から 0.1 mut/Mb と少ないもの (小児がん) までさまざまであり, 同一がん種内でも 1,000 倍以上の違いを認める⁴⁾。TMB-H を示す腫瘍は予後が悪いこともいくつかのがん種で示

国立がん研究センター東病院 1) 臨床研究支援部門トランスレーショナルリサーチ推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室, 2) 消化管内科 †薬剤師

著者連絡先: 洞澤智至 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門トランスレーショナルリサーチ推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

e-mail : shorasaw@east.ncc.go.jp

(2020年7月1日受付, 2020年9月11日受理)

Tumor Mutational Burden and Immune Checkpoint Inhibitors

Satoshi Horasawa¹⁾, Yoshiaki Nakamura¹⁾²⁾, National Cancer Center Hospital East, 1) Translational Research Support Section, Translational Research Management Division, Clinical Research Support Office, 2) Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology

(Received Jul. 1, 2020, Accepted Sep. 11, 2020)

Key Words : tumor mutational burden, immune checkpoint inhibitor, circulating tumor DNA

されている⁵⁾⁶⁾。

前臨床研究において、がん細胞のパッシェンジャー遺伝子変異の中でもDNAの変異によってアミノ酸が置換され生じた新規のペプチドが、新しく抗原提示され抗腫瘍免疫反応を引き起こすことが知られている⁷⁾⁸⁾。また、多くの固形腫瘍において、免疫細胞溶解活性が遺伝子変異個数と関連していることも示されている⁹⁾。これらの知見より、TMB-H腫瘍は免疫原性が高く、ICIの治療効果が期待されてきた。

最近ではTMBをターゲットシーケンスのパネルで予測することが可能となっている。Foundation Medicine Inc. (FMI) が開発したFoundationOne CDx (F1CDx) は約1.1Mbの領域に及ぶターゲットシーケンスパネルであり、F1CDxで測定したTMBは全エクソームシーケンスで測定したTMBと高い相関を示した¹⁰⁾。

● TMB-Hと免疫チェックポイント阻害剤

dMMR/MSI-Hを有する腫瘍もミスマッチ修復機構の欠損により遺伝子変異個数が多く、免疫原性が高いことが示唆されてきた¹⁰⁾。実際、MSI-H/dMMRを有する固形腫瘍に対するPemの有効性が報告され¹⁾²⁾、Pemが日本や米国で薬事承認された。

MSI-H/dMMRを有する固形腫瘍に対するPemの有効性を検証した臨床試験であるKEYNOTE (KN)-016, KN-164, KN-012, KN-028, KN-158 試験を統合した結果からも、39.6%と高いORRが認められた。MSI-H/dMMRを有するmCRCを対象に抗PD-1抗体薬のNivolumab (Nivo) の有効性を検証したCheckMate142試験においても31.1%と高いORRが認められ¹¹⁾、Nivoも日本や米国で薬事承認された。2020年の米国臨床腫瘍学会では、MSI-H/dMMRを有する未治療のmCRCに対してPemと薬物療法を比較したランダム化比較試験が報告され、結果としてPem群が主要評価項目である無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) を有意に延長した (中央値 : 16.5カ月 vs. 8.2カ月, ハザード比0.60, $p=0.0002$)。この結果を受けて、米国食品医薬品局はMSI-H/dMMRを有する未治療のmCRCに対してPemを承認した。

TMBとICIの有効性の関連に関する臨床研究もこれまでいくつか報告されてきた¹²⁾¹³⁾。未治療の非小

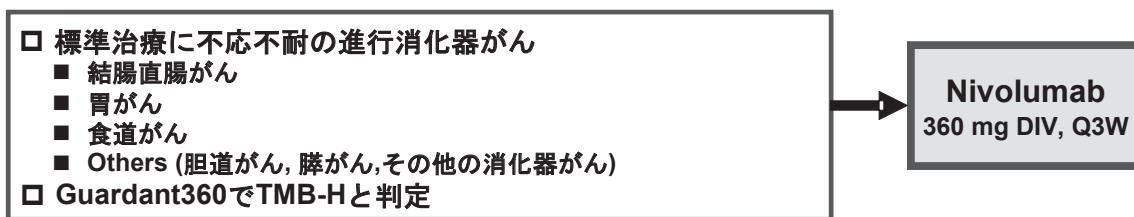
細胞肺癌を対象にNivo + Ipilimumabと薬物療法を比較したCheckMate-227試験では、TMB-Hの患者群において、Nivo + Ipilimumabが有意にPFSを延長した (中央値 : 7.2カ月 vs. 5.5カ月, ハザード比0.58, $p<0.001$)¹⁴⁾。その他の固形腫瘍においても、TMBとICIの効果が相関することが示唆されており¹⁵⁾¹⁶⁾、TMB-Hと評価された腫瘍に対してICIの有用性が期待されていた。2019年の欧州臨床腫瘍学会では、進行悪性固形腫瘍を対象にバイオマーカーによるPemの効果を評価した多施設複数コホート非無作為化第II相試験であるKN-158試験におけるTMB-Hの固形腫瘍におけるデータが報告された¹⁷⁾。KN-158試験では、F1CDxで解析されたTMBが10mut/Mb以上の症例がTMB-Hとして定義された。TMBが評価された755例のうち、120例 (15.9%) がTMB-Hであり、主要評価項目のORRはTMB-H症例で28.3%であったのに対して、TMB-low (TMB<10 mut/Mb) の症例では6.5%とTMB-H症例でより高い効果がみられた。この結果を受けて、米国食品医薬品局はTMB-H固形腫瘍に対するPemを承認した。

● ctDNA解析による腫瘍遺伝子変異量 (TMB) の検出

従来のTMBの算出には腫瘍組織の解析が用いられている。そのため切除不能となる以前の手術検体等しか入手できない場合、F1CDxによるTMB解析は全身療法を行う時点の腫瘍環境を反映できていない可能性がある。

一方で、血液由来の循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) 解析を用いたTMB評価も試みられている。ICIの治療を受けた69人の固形がん患者において、ctDNAの解析系の一つであるGuardant360で血液由来のctDNAが解析された。その結果、variant of unknown significance (VUS) が3を超える症例は有意にPFSが長かったことが示された¹⁸⁾。非小細胞肺癌を対象にドセタキセルに対するアテゾリズマブの優越性を検証したOAK試験およびPOPLAR試験では、FMIのctDNA解析でblood TMBが16以上の症例で、もっともアテゾリズマブの効果が高いことが示されている¹⁹⁾。

ctDNA解析は腫瘍組織解析と比較して、解析所要時間が短く²⁰⁾、また腫瘍内の遺伝子学的不均一性を捉えられる可能性が指摘されている²¹⁾。そのためctDNA解析は迅速かつ低侵襲であり、腫瘍内の遺



試験デザイン : 介入, 非ランダム化, オープンラベル, 無対照
主要評価項目 : 奏効率 (RECIST v1.1)
副次評価項目 : 全生存期間, 無増悪生存期間 (RECIST v1.1), 奏効期間 (RECIST v1.1), 病勢制御率 (RECIST v1.1), 有害事象発生割合

図1 TMB-H basket試験概要

Guardant360を用いたスクリーニングでTMB-Hと判定された消化器がん患者を対象としたバスケット型の医師主導治験である。国立がん研究センター東病院を代表に全国8施設で実施している。

伝子学的不均一性を捉えることで、より最適な治療へ導く可能性を秘めている。国立がん研究センター東病院を中心に、Guardant360でTMB-Hと判定された消化器がん患者を対象に、医師主導治験である『TMB-Hの治癒切除不能な進行・再発の消化器悪性腫瘍患者に対するNivo単独療法の有効性および安全性を評価する多施設共同第II相臨床試験(TMB-H basket)』(UMIN試験ID; UMIN000033182)を実施している(図1)。

今後ctDNA解析でTMB-Hと評価された症例のエビデンスが集積されていくことが望まれる。

まとめ

がん領域における免疫療法はMSI-H/dMMR症例を中心に、めざましい進歩を遂げている。TMB-H症例もMSI-H/dMMR症例と同じようにICIが有効な可能性が高く、今後のエビデンスの集積が期待されている。とくにctDNA解析によって評価されたTMBは、腫瘍組織検査よりも最適な治療へ導く可能性を秘めており、今後の治療開発が期待される。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

1) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer : Results From the Phase II

KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2020 ; 38 : 1-10.
 2) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 2020 ; 38 : 11-9.
 3) Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013 ; 500 : 415-21.
 4) Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al. Mutational Heterogeneity in Cancer and the Search for New Cancer-Associated Genes. Nature 2013 ; 499 : 214-8.
 5) Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P et al. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. Breast Cancer Res Treat 2014 ; 146 : 211-20.
 6) Miller A, Asmann Y, Cattaneo L et al. High somatic mutation and neoantigen burden are correlated with decreased progression-free survival in multiple myeloma. Blood Cancer J 2017 ; 7 : e612.
 7) Castle JC, Kreiter S, Diekmann J et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. Cancer Res 2012 ; 72 : 1081-91.
 8) Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Nature 2012 ; 482 : 400-4.
 9) Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ et al. Molecular and

- genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015 ; **160** : 48–61.
- 10) Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017 ; **9** : 34.
 - 11) Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142) : an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 ; **18** : 1182–91.
 - 12) Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014 ; **371** : 2189–99.
 - 13) Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017 ; **376** : 2415–26.
 - 14) Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A. Nivolumab Plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018 ; **378** : 2093–104.
 - 15) Goodman AM, Kato S, Bazhenova L et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017 ; **16** : 2598–608.
 - 16) Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 2500–1.
 - 17) Aurelien M, Marwen F, Juanita L et al. 1192O- Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumours treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2019 ; **30** : v477-8.
 - 18) Khagi Y, Goodman AM, Daniels GA et al. Hypermutated Circulating Tumor DNA : Correlation with Response to Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2017 ; **23** : 5729–36.
 - 19) Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M et al. Blood-based Tumor Mutational Burden as a Predictor of Clinical Benefit in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Atezolizumab. *Nat Med* 2018 ; **24** : 1441–8.
 - 20) Bachet JB, Bouche O, Taieb J et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2018 ; **29** : 1211–9.
 - 21) Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med* 2019 ; **25** : 1415–21.