



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