

進行固形腫瘍患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損検査ガイドラインに関する研究

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター薬物療法部 部長

研究要旨

切除不能進行・再発症例における DNA ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR)あるいはマイクロサテライト不安定性 (MSI-H)を有する固形腫瘍は、従来の抗癌剤治療に不応である一方、抗 PD-1 抗体薬の有効性が明らかとなった。各癌種で希少フラクションである dMMR/MSI-H 陽性固形腫瘍の適切な診断法と治療体系を臓器横断的に整備し、遺伝カウンセリング等の各施設の医療体制を整備することの妥当性を調査する目的でアンケート調査並びにプロジェクト会議を行った。切除不能進行・再発固形癌患者における dMMR/MSI-H 検査および治療ガイドラインの作成のニーズが確認された。

A. 研究目的

DNAミスマッチ修復機能欠損(dMMR)を有する癌では損傷したDNAを修復する機能に欠けることからマイクロサテライト不安定性(MSI-H)をきたす。これらはミスマッチ修復に関わる蛋白の免疫染色による検出やPCRによるMSI Test、次世代シーケンサーによるゲノム配列検索など、様々な方法で検出することが可能である。最近の報告では、dMMR/MSI-H陽性の腫瘍においては、抗PD-1抗体薬による免疫療法に感受性が高いこと、通常の抗癌剤による治療効果が低いことが明らかとなっている。

2017年5月米国FDAは、癌種を問わず、dMMR/MSI-H陽性と判定されたすべての固形癌の既治療例において、抗PD-1抗体薬（ペムブロリズマブ）を承認した。わが国でも、2018年3月に同様の承認要件を目指して厚生労働省に承認申請がなされ、2018年度中の承認が予測される状況である。承認後は、dMMR/MSI-H陽性固形癌を同定するための検査体制の構築、適応疾患の決定、一連の医療体制構築が求められている。なお、切除不能進行・再発の固形癌がdMMR/MSI-Hの陽性率は子宮内膜癌で10%前後、大腸癌・胃癌で5%未満、肺癌、乳癌で2%未満と非常に低く、各癌種の中での希少フ

ラクションと言えることから、今年度については本研究の一部として扱うこととなった。

来年度以降研究費が獲得できた場合には、別の研究として発展する可能性はあるが、希少癌においてもdMMR/MSI-Hの解析が必要である点においては、今後の検討課題である。いずれにせよ、希少フラクションであるdMMR/MSI-Hの診断と治療を実装化するためには、病理を含む診断体制の整備、診断に用いられたゲノム解析に伴って、incidental findings (IF)/secondary findings (SF)が判明した場合の取扱いや遺伝カウンセリング等の医療体制の整備、診断・治療に関する指針（ガイドラインを含む）等を発信する責務のある癌関連学会の連携、医療現場における臓器横断的な診療体制の強化と整備、など、わが国の医療体制を抜本的に見直ししていくことが必要となる。

B. 研究方法

まずは本研究班を国立がん研究センター、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会を中心に立ち上げ、平成30年3月4日にフクラシア八重洲においてプロジェクト会議が開催された。また、三菱総合研究所を介し、国内の腫瘍内科医にdMMR/MSI-H陽性固形癌に関するアンケート調査が行われた。プロジェク

ト会議では、こうした腫瘍の生物学的特性や検査方法に詳しい識者からの講義を拝聴し、今後の研究対象（小児がんを含むべきかどうか等）について討議した。

C. 研究結果 1—アンケート調査

dMMR/MSI-H陽性腫瘍を同定させて抗PD-1抗体薬の適応を決定することの日常診療への影響に関して、及ぼす影響の大きさは癌種や状況によってわかれた意見となった。まず、dMMR/MSI-H検査の適応としては、大腸癌を含む消化管癌では100%、家族歴がある場合、子宮内膜癌、本邦で抗PD-1抗体薬の適応がない腫瘍、一定の陽性率を超える腫瘍などでは50%の医師が適応と考えた。一定の陽性率のそのレベルに関しては、全医師が2%と回答した。dMMR/MSI-H検査の実施時期については、全医師が全適応疾患について「治療開始前」と回答した。dMMR/MSI-H陽性の場合の治療薬については、ペムブロリズマブとニボルマブが50%ずつであった。dMMR/MSI-H陽性腫瘍の患者の治療方針決定にあたり、臓器別のエビデンスや各種臓器癌ごとのガイドラインが定める治療体系よりもdMMR/MSI-H statusを優先させて、同定の上抗PD-1抗体薬投与を考慮する方針がすべての医師で確認された。これまでに実際に行われた検査件数は大腸癌で160例、胃癌で100例、MSI-H/dMMR陽性例は各々6例であった。MSI-H/dMMR検査の内容としては、MMR蛋白の免疫染色が100%の研究者に採用されているほか、PCRによるMSI testとMulti-gene panelによる検査が半数に採用されていた。MMR蛋白としては全例でMLH1, MSH2, MSH6, PMS2が使用されていた。PCRによるMSI testの検体としてはホルマリン包埋切片が用いられており、検出キットとしてはPromega panelが100%であった。次世代シーケンサーによるMulti-gene panelにおいても検査材料としてホルマリン包埋切片が用いられていた。MSI-H/dMMR検査を行う場合の遺伝カウンセリングのタイミングとしては、全例が陽性と判明した後で実施されていた。

C. 研究結果 2—プロジェクト会議

MSI-H/dMMR陽性腫瘍は、その分子生物学的特性から、遺伝子変異を数多く持ち(high mutation burden)、このために腫瘍特異的新規抗原(neoantigen)を数多く発現する。これを認識するPD-1のために免疫寛容に陥りがちであり、抗体薬によるPD-1の阻害により宿主の腫瘍免疫による抗腫瘍効果を維持することが可能となるというのが抗PD-1抗体薬の効果の機序についての現時点での解釈である。その他、癌種ごとのMSI-H/dMMR陽性腫瘍の頻度に関する研究報告、大腸癌における臨床試験での抗PD-1抗体薬に対する奏効率、無増悪生存期間等の有効性のデータが共有された。現時点でのdMMR/MSI-H検査の方法、各種検査法の利点・欠点、検出キットのシェアの詳細等が報告された。医療経済性も考慮に入れた適切な検査法を検討する必要があること、IF/SFに対して施設での遺伝カウンセリングの整備が必須なこと、診断や治療における各癌種のガイドライン等にどのように反映させていくか、等について議論された。最後に、希少フラクションではあるが、検査も治療も臨床的対応も特殊な疾患体系であるdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の取扱いに関しては、独立したガイドライン等の臨床指針が必要ではないか、という方向性が確認された。

D. 考察

現時点でのNCCNやESMOガイドライン、そしてわが国のガイドラインでは、臓器横断的なdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の検査や治療に十分対応することはできない。今回の国内でのアンケート結果を踏まえ、さらに日本癌治療学会と一足先にFDA認可の降りている米国腫瘍学会(ASCO)との合同アンケート調査を実施することとなった。内容はdMMR/MSI-H検査の適応、検査方法、臨床の現場での浸透度、リンチ症候群への対応、遺伝カウンセリングの現況など、多岐に及ぶことになる。

E. 結論

切除不能進行・再発固形癌患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損の検査および治療ガイドラインを作成することが必要である。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし