

平成 31 年 6 月 11 日	発表者 小出 拓人
【Journal】 <i>Science</i> 2019 , 364, 485-491.	
【Title】 Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response	
【Affiliation & Authors】 Rajarsi Mandal, Robert M Samstein, Ken-Wing Lee, Jonathan J Havel, Hao Wang, Chirag Krishna, Erich Y Sabio, Vladimir Makarov, Fengshen Kuo, Pedro Bledua, Apoorva T Ramaswamy, Jennifer N Durham, Bjarne Bartlett, Xioaxiao Ma, Raghvendra Srivastava, Sumit Middha, Ahmet Zehir, Jaclyn F Hechtman, Lue GT Morris, Nils Weinhold, Nadeen Riaz, Dung T Le, Luis A Diaz Jr., Timothy A Chan Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns Hopkins University	
【Abstract】 腫瘍における遺伝子の変異は、がん治療に影響を与える重要な要因の 1 つである。中でも DNA に存在する繰り返し塩基配列であるマイクロサテライトに、高い不安定性（MSI-H）を有する腫瘍は、抗 PD-1 治療の奏効率が比較的高いことが知られている。しかし、MSI-H 腫瘍に対する抗 PD-1 治療は必ずしも奏功するわけではなく、その要因の解明はがん治療の効率化に貢献可能と考えられる。そこで本論文では、MSI-H を有するマウスへの抗 PD-1 治療から、奏効率の上昇に重要な要因をゲノム解析から考察した。初めに筆者らは、CRISPR-Cas9 を用いて MSI-H モデルマウスを作製し、抗 PD-1 治療により腫瘍が縮小することを確認した。さらに腫瘍の治療前後における変異負荷を測定したところ、変異負荷は減少していた。このことから MSI-H 腫瘍は、抗 PD-1 治療後に特定の変異を免疫編集することで免疫寛容を作り出している可能性が示唆された。さらに、この変異負荷を欠損・挿入（インデル変異）または置換（ミスセンス変異）に分類して計測した結果、インデル変異が免疫編集を受けやすいことが示された。さらに、既存のヒト臨床データにおいても同様に、インデル変異の多い MSI-H 腫瘍を有する患者は、抗 PD-1 治療の奏効率が有意に高いことが確認された。以上の結果より、がん患者のゲノムにおける MSI およびインデル変異負荷解析は、抗 PD-1 治療に対する応答性を事前に層別化可能にするバイオマーカーになりうると期待される。	