

## 学位論文の要旨

# Multiomic molecular characterization of the response to combination immunotherapy in MSS/pMMR metastatic colorectal cancer

マイクロサテライト安定/ミスマッチ修復機能保持大腸癌における併用免疫療法への治療効果に関する分子学的特性のマルチオミック解析

September 2024  
(2024年9月)

**Shogo Takei**  
武井 将伍

Department of Gastroenterological Surgery  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻  
消化器・腫瘍外科学 Next Generation Oncologist 養成コース

(Doctoral Supervisor: Itaru Endo, Professor)  
(指導教員：遠藤 格 教授)

# Multiomic molecular characterization of the response to combination immunotherapy in MSS/pMMR metastatic colorectal cancer

(MSS/pMMR 大腸癌における併用免疫療法への治療効果に関する分子学的特性のマルチオミック解析)

<https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008210>

## 【背景・目的】

マイクロサテライト安定 (MSS) またはミスマッチ修復機能保持 (pMMR) の切除不能進行大腸癌は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 単剤に対する効果が限定的であることが知られている (Le et al., 2015; O'Neil et al., 2017). 本研究の目的は、MSS/pMMR 切除不能進行大腸癌の患者において、レゴラフェニブとニボルマブの併用療法 (REGONIVO 療法) および TAS-116 とニボルマブの併用療法 (TASNIVO 療法) に対する治療効果を予測するバイオマーカーを同定し、今後の免疫療法の開発に貢献することである。

## 【実験材料と方法】

本研究では、医師主導試験のもと REGONIVO 療法と TASNIVO 療法が施行され、かつ試験治療以前に ICI 治療を受けていない 22 名 (REGONIVO 療法) および 23 名 (TASNIVO 療法) の MSS/pMMR 切除不能進行大腸癌患者の治療開始前の検体を用いて全エクソームシーケンス (WES), RNA シーケンス (RNA-seq), および蛍光多重免疫染色 (mIHC) による多層オミックス解析を行った。

本研究は国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会により承認されている (ID: 2022-041)。

## 【結果】

RNA-seq において、REGONIVO 療法へのレスポンドー群では、上皮間葉転換経路および癌関連線維芽細胞に関連する遺伝子がアップレギュレートされ、TASNIVO 療法へのレスポンドー群では G2M チェックポイント経路がアップレギュレートされていることが明らかになった。また、REGONIVO 療法のノンレスポンドー群では MYC 経路がアップレギュレートされていた。REGONIVO 療法において、consensus molecular subtype (CMS) 4 の症例で他のサブタイプと比べてレスポンドーの割合が高く、無増悪生存期間が有意に長かった ( $p=0.035$ ,  $p=0.006$ )。mIHC

では, REGONIVO 療法のレスポンドー群で腫瘍組織における CD8 陽性 T 細胞, 制御性 T 細胞, M2 マクロファージの密度が有意に高かった. WES で得られたデータでは, TASNIVO 療法のレスポンドーと *POLE* 遺伝子の変異が有意に関連していたが, その他の変異や腫瘍遺伝子変異量とは有意な差は見られなかった.

#### 【考察】

本研究は, MSS/pMMR 切除不能進行大腸癌における併用免疫療法の治療効果予測因子を特定するために包括的なバイオマーカー解析を行った最初の報告である. 本研究により, REGONIVO 療法および TASNIVO 療法への反応する分子学的特徴, 特に腫瘍微小環境 (TME) に関連する特徴が明らかになった. 特に, 上皮間葉転換経路がアップレギュレートされ, 癌関連線維芽細胞が多く存在し, CD8 陽性 T 細胞が浸潤しているが, 抑制系免疫細胞により免疫応答を抑制されている CMS4 大腸癌に対しレゴラフェニブを併用することで TME が変化しニボルマブが抗腫瘍効果を発揮した可能性が示唆された. 一般的に治療抵抗性で予後不良なサブタイプとされている CMS4 が, REGONIVO 療法では他のサブタイプと比べ良好な臨床転帰と関連していたことは重要な発見である.

#### 【結語】

MSS/pMMR 切除不能進行大腸癌における REGONIVO 療法および TASNIVO 療法の治療効果と関連する分子学的特徴を特定した. これらの知見は, MSS/pMMR 切除不能進行大腸癌における将来的な併用免疫療法や個別化医療の開発において重要な発見であると考えられる.

## 引用文献

Le, D.T., Uram, J.N., Wang, H., Bartlett, B.R., Kemberling, H., Eyring, A.D., Skora, A.D., Lubber, B.S., Azad, N.S., Laheru, D., Biedrzycki, B., Donehower, R.C., Zaheer, A., Fisher, G.A., Crocenzi, T.S., Lee, J.J., Duffy, S.M., Goldberg, R.M., Chappelle, A. de la, Koshiji, M., Bhaijee, F., Huebner, T., Hruban, R.H., Wood, L.D., Cuka, N., Pardoll, D.M., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Zhou, S., Cornish, T.C., Taube, J.M., Anders, R.A., Eshleman, J.R., Vogelstein, B., Diaz, L.A. (2015), PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency, *New Engl J Medicine*, 372, 2509–2520.

O’Neil, B.H., Wallmark, J.M., Lorente, D., Elez, E., Raimbourg, J., Gomez-Roca, C., Ejadi, S., Piha-Paul, S.A., Stein, M.N., Razak, A.R.A., Dotti, K., Santoro, A., Cohen, R.B., Gould, M., Saraf, S., Stein, K., Han, S.-W. (2017), Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma, *PLoS ONE*, 12, e0189848.

論文目録

I 主論文

Multimic molecular characterization of the response to combination immunotherapy in  
MSS/pMMR metastatic colorectal cancer

Takei S., Tanaka Y., Lin Y., Koyama S., Fukuoka S., Hara H., Nakamura Y., Kuboki Y., Kotani D.,  
Kojima T., Bando H., Mishima S., Ueno T., Kojima S., Wakabayashi M., Sakamoto N., Kojima M.,  
Kuwata T., Yoshino T., Nishikawa H., Mano H., Endo I., Shitara K., Kawazoe A.

雑誌名 : Journal for ImmunoTherapy of Cancer Vol.12, No.2, e008210, 2024