

シンポジウム 2: 前立腺腫瘍学の変遷からひとく進行期前立腺癌治療に求めるもの 進行期前立腺癌の根治は目指せるか?

前立腺がんにおけるゲノム診断と新規治療法の展望

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

塩田 真己*・江藤 正俊

抄録:

2019年6月、本邦で遺伝子パネル検査が薬事承認されて、がんゲノム医療が大きく動き出した。前立腺がんにおいても、遺伝子パネル検査によって治療体系が大きく変わるものと期待される。しかしながら、遺伝子パネル検査により同定された遺伝子異常に対して治療が可能な症例は15%程度と見込まれており、今後遺伝子異常に基づいた新規治療法の開発が必要である。poly ADP-ribose polymerase 阻害剤は、第2相試験(TOPARP試験)および第3相試験(PROfound試験)にて、相同組換え修復遺伝子の異常を有する症例に高い抗腫瘍効果が示されており、近い将来臨床応用が見込まれる。また、マイクロサテライト不安定性を有する固形がんに対するペンブロリズマブ(PD-1阻害剤)やNTRK融合遺伝子陽性固形がんに対するエヌトレクチニブ(TRK阻害剤)が薬事承認された。さらに、様々ながんのドライバー遺伝子異常を標的とした阻害剤もアンブレラ型・バスケット型臨床試験が行われている。ゲノム医療に関する諸問題が山積しているものの、遺伝子パネル検査の薬事承認は、本邦のがん医療のあり方を大きく前進させる起爆剤になると期待される。

(西日泌尿. 82:37-42, 2020)

キーワード: 遺伝子異常, 遺伝子パネル検査, ゲノム医療, プレシジョンメディシン

緒 言

2015年、オバマ前米国大統領が一般教書演説においてPrecision Medicine Initiativeを発表以後、プレシジョンメディシンの実現を目指した取り組みが医療の多方面で進められている。従来の“平均的な患者”に対するがん治療から脱却を図り、遺伝子や環境、ライフスタイルなどの個々人の違いを組み入れたがんの予防法、治療法を確立することを目標に掲げている。プレシジョンメディシンにより、効果が期待できない治療を回避し、高い有効性が期待できる治療を的確に選択できるようになるため、無駄な治療に伴う毒性の回避や医療費の削減が期待される。がん医療の分野においても、プレシジョンメディシンの実現が期待されており、近年では、EGFR変異を有する非小細胞肺癌に対するEGFR阻害剤やALK融合遺伝子陽性肺腺がんに対するALK阻害剤など、肺がんや悪性黒色腫、消化器がんなどの領域では、

個別の遺伝子異常をコンパニオン診断とした治療が登場してきている。ただし、これまでは対象となる遺伝子異常や適応となる疾患に限りがあった。しかしながら、2019年6月、本邦で遺伝子パネル検査が薬事承認され、がんゲノム医療が大きく動き出した。前立腺がんにおいても、遺伝子パネル検査の登場によって治療体系が大きく変わるものと期待される。実際に、遺伝子パネル検査の結果に基づき、それに適合する新規治療を選択することで、従来は考えられなかったような劇的な治療効果が得られた症例も報告されてきている。

そこで、本稿では、前立腺がんにおけるゲノム診断と新規治療法の展望について概説する。

1. 遺伝子パネル検査

腫瘍組織を用いて、数百種類の遺伝子に対して次世代シーケンサーを用いたシーケンスを行い、遺伝子異常(塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、融合遺伝子)を検出する遺伝子パネル検査の開発が進んでいる。本邦では、2019年6月、FoundationOne CDxがんゲノムプロファイルとOncoGuide NCCオンコパネルシステムの

* 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
TEL 092-642-5603, FAX 092-642-5618
E-mail: shiota@uro.med.kyushu-u.ac.jp

表1 保険承認されたがん遺伝子パネル検査の特徴

	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	OncoGuide NCC オンコパネルシステム
解析遺伝子数	324 種類	114 種類
解析方法	キャプチャーシーケンス法	キャプチャーシーケンス法
遺伝子異常の種類	塩基置換、挿入 / 欠失、コピー数異常、融合遺伝子	塩基置換、挿入 / 欠失、コピー数異常、融合遺伝子
解析検体	腫瘍組織	腫瘍組織と血液
Germline finding (二次的所見)	生殖細胞系列異常の可能性のみ判明	生殖細胞系列異常の有無が判断可能
MSI	検査可能	検査不可

2 種類の遺伝子パネル検査が薬事承認された。これらの遺伝子パネル検査は、表1に示すような違いがあるものの、いずれも保険請求額は56,000点（検査実施料8,000点＋検査判断・説明料48,000点）で、対象患者は「標準治療がない、または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了見込みを含む）で、関連学会の化学療法に関するガイドラインなどに基づき、全身状態・臓器機能などから化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者」となっており、一患者につき、1回しか施行できない。2019年6月時点で、全国11カ所の中核拠点病院とそれらと協力して診療を行う連携病院が認定され、さらに2019年9月に34カ所の拠点病院が新たに認定され、がんゲノム医療を行う体制が拡充されてきている。

さらに、診療情報とゲノム情報が患者レポジトリデータとしてがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に登録され、遺伝子パネル検査で得られた貴重なゲノム情報を利活用するための体制が構築されている。

2. 進行性前立腺がんにおけるプレジジョンメディシン

前立腺がんは、他がん種同様、発がんおよびがんの進展の過程において、様々な遺伝子異常を生じることが知られている¹⁾。とりわけ、前立腺がんが去勢治療に抵抗性を獲得する過程で、様々な遺伝子異常が蓄積される¹⁾。いくつかの遺伝子異常については、それをバイオマーカーとした新規治療の有効性が示されており、既に薬事承認されているものと今後承認が見込まれるものについて紹介する。

(1) 相同組換え修復遺伝子の異常

相同組換え修復とは、DNAの2本鎖切断が生じた場合に、それを修復する機構の1つで、BRCA1, BRCA2, ATMなどの遺伝子がよく知られている。相同組換え修復に異常がみられると、遺伝子異常の蓄積を生じ、がんを発症しやすくなる。実際、BRCA1やBRCA2の遺伝子異常を有する場合、乳がん、卵巣が

ん、前立腺がん、膵がんを発症しやすいことが知られている²⁾。これらの相同組換え修復遺伝子は、生殖細胞系列における遺伝子変異に加えて、腫瘍細胞での *de novo* 変異が生じ、BRCA1, BRCA2, ATMの遺伝子異常の頻度は、限局がんでは10%弱、去勢抵抗性前立腺がん（castration-resistant prostate cancer, CRPC）では30%弱と報告されている³⁾。日本人でのデータは限られているが、最近日本人の早期前立腺がん患者の生殖細胞でのBRCA1, BRCA2, ATMの遺伝子異常の頻度は1.8%と報告され、欧米と比べると低い頻度であることが示唆されている⁴⁾。今後、進行がんでの遺伝子異常の頻度や腫瘍細胞での異常の頻度が明らかになると期待される。

Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤は、1本鎖DNAの修復酵素であるPARPを阻害することで、相同組換え修復欠損を有するがん細胞において、合成致死（synthetic lethality）による細胞死を誘導する⁵⁾。ちなみに合成致死とは、細胞の生存に関する特定の機能が2種類の遺伝子によって維持される場合、1つの遺伝子が異常をきたしても生存可能であるが、両方ともに異常が生じると細胞死が誘導される現象をいう⁶⁾。BRCA変異陽性再発乳がんやプラチナ感受性再発卵巣がんに続き、近年、相同組換え修復遺伝子異常を有する前立腺がんに対して、PARP阻害剤の有効性が示されている。転移を有するCRPCに対して、PARP阻害剤（olaparib）による第2相試験（TOPARP試験）が行われ、相同組換え修復欠損を有する症例において、良好な治療効果が報告されている⁷⁾。その結果をもって、第3相試験（PROfound試験）が行われ、主要評価項目であるBRCA1, BRCA2, ATMの遺伝子異常を有する症例での放射線学的非進展生存率の改善が示された。

他にも、BRCA2変異を認める症例で、プラチナ系抗がん剤やラジウム-223治療の有効性が高いといった報告もあり、今後の検証が必要と考えられる^{8) 9)}。

(2) マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability, MSI）

ミスマッチ修復（mismatch repair, MMR）は、DNA

複製の際にある一定の割合で生じるミスマッチ（相補的でない塩基対合）を修復する機構で、ゲノムの恒常性の維持に必須である。MMR機能が低下している状態、つまりMMR deficient (dMMR) があると、1塩基から数塩基の繰り返し配列（マイクロサテライト）の反復回数に変化が生じるMSIがおこりやすい。MSIを高頻度に認める場合をMSI-High、低頻度に認める場合をMSI-Low、MSIを認めない場合をMSI-Stable (MSS)と呼ぶ。MMRに関与する遺伝子（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*）に変異や発現欠損が生じるとMSI-High/dMMRとなり、腫瘍の発生を引き起こすと考えられている。実際、生まれつきMMR遺伝子の異常を有する場合、Lynch症候群を発症し、大腸がんなどを発症しやすいことが知られている。生殖細胞系列の遺伝子異常に加えて、MMR遺伝子は腫瘍細胞での*de novo*変異や発現欠損が生じ、前立腺がんでも約3%にMMR遺伝子の変異がみられると報告されている¹⁰⁾。

近年、MSI-Highを有する固形がんに対して、PD-1阻害剤であるペンブロリズマブが高い有効性を示し、2018年12月、本邦でも薬事承認された。前立腺がんでも、少数であるがMSI-Highを有する症例で、ペンブロリズマブの高い有効性が報告されており、NCCNガイドラインでは、進行がんに対して腫瘍細胞でのMSI-High/dMMR検査が推奨されている^{11) 12)}。FoundationOne CDxがんゲノムプロファイルは、95イントロン領域を評価しMSIの診断を行うが、従来の検査法との一致率が97%前後と報告されている¹³⁾。FoundationOne CDxがんゲノムプロファイルを用いたMSI判定は、現時点ではコンパニオン診断としての適応はないが、厚労省はエキスパートパネルでの判断でコンパニオン診断を改めで行うことなく、当該医薬品を投与してよいとの判断を示している。コンパニオン診断としては、FALCO社のMSI検査が薬事承認を得ている。

(3) PI3K/Akt/mTOR シグナル異常

PI3Kは、増殖因子などの細胞外からのシグナルを細胞内に伝達する重要な酵素である。PI3Kの上流にPTENがあり、PI3Kを抑制的に制御している。また、PI3Kの下流にはAktやmTORがあり、細胞の増殖や生存、代謝などをコントロールしている。多くのがんで、このPI3K/Akt/mTORシグナル経路の活性化がみられ、がんの増殖や生存に大きな役割を果たしていると考えられている。前立腺がんにおいても、PTEN欠損に加えてPI3KサブユニットやAktなどの遺伝子異常が認められる。

これまで、40をこえるPI3K/Akt/mTORシグナル

経路に対する阻害剤が開発され、臨床試験が行われてきており、腎がんに対するmTOR阻害剤のテムシロリムスやエベロリムス、血液腫瘍に対するPI3K阻害剤のidelalisibやcopanlisibが既に臨床応用されている¹⁴⁾。また、前立腺がんにおいては、ATP競合的なAkt阻害剤であるipatasertibの開発が進められており、第2相試験において、PTEN欠損を有するCRPCに対して、アビラテロン治療への上乗せで有意な放射線学的非進展生存率の改善が示され、現在、第3相試験が進められている¹⁵⁾。

(4) その他の遺伝子異常

NTRK 遺伝子ファミリーは、*NTRK1*～3からなり、受容体型チロシンキナーゼであるTNRKA, NRTKB, NTRKCをコードしており、*NTRK*融合遺伝子は、*NTRK1*～3のキナーゼ部分を含む遺伝子の3'側と様々な遺伝子の5'側の融合により形成される。唾液腺分泌がん、乳腺分泌がん、乳児型繊維肉腫、先天性間葉芽腎腫、小児高悪性度神経膠腫といった小児がんや特殊な組織型の悪性腫瘍では、高頻度に*NTRK*融合遺伝子が認められる。また、それ以外の悪性腫瘍においても、頻度は低いものの*NTRK*融合遺伝子が認められると報告されている¹⁶⁾。最近、STARTRK-2試験、STARTRK-1試験、ALKA-372-001試験において、*NTRK*融合遺伝子を有する固形がんに対して、ROS1およびTRKファミリーに対するチロシンキナーゼ阻害剤であるエヌトレクチニブの有効性が示された¹⁷⁾。その結果、先述したMSI-Highの固形がんに対するペンブロリズマブに続き、臓器横断的な適応を有する新規の治療薬として、2019年6月、本邦で薬事承認された。FoundationOne CDxがんゲノムプロファイルでは、様々な*NTRK1*および*NTRK2*の融合遺伝子に加えて、*ETV6-NTRK3*融合遺伝子の検出が可能である。前立腺がんにおける*NTRK*融合遺伝子陽性の頻度やそれに対するエヌトレクチニブの有効性については未知であるが、他の成人固形がん同様、陽性率は低いと予想される。ただし、*NTRK*融合遺伝子陽性の前立腺がんに対しては、保険適応のある高い有効性が期待できる治療として積極的に試みる価値があると考えられる¹⁶⁾。

上記以外にも、増殖因子、細胞内シグナル伝達、細胞周期などに関する様々なドライバー遺伝子異常が報告されている。これらの中には阻害剤などでの治療が可能なものがあり、治療の有効性が期待できる。

3. がんゲノム医療をめぐる諸問題

がんゲノム医療は大きな期待を担って臨床導入された

が、表2に示すような様々な課題が山積しており、今後これらの解決が必要とされている。

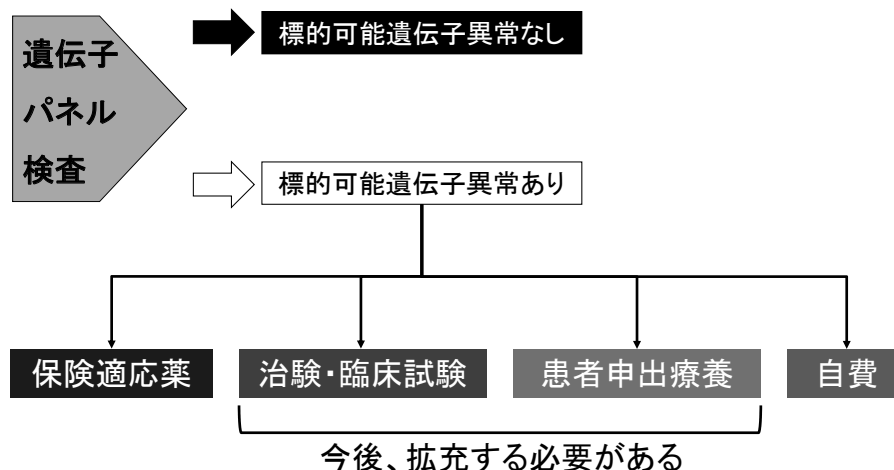
最も大きな課題としては、いかに有効な治療の受療機会を提供するかといった点がある。国立がん研究センターからの報告によると、OncoGuide NCC オンコパネルシステムを実施した患者のうち、遺伝子異常が見つかった頻度は83.4%にものぼり、そのうち、国内の3

表2 がんゲノム医療における諸課題

対象症例に関する課題
対象患者の選定
検査依頼のタイミング
検査回数
検体に関する課題
検体採取方法（生検／手術）
検体採取の時期・病巣部位
検体採取の侵襲性
検体処理の適正化
検査に関する課題
遺伝子パネル検査の選択
高額な検査費用
結果返却までの時間
遺伝子パネル検査の拡充
結果に関する課題
遺伝子異常の意義付け
限られた受療機会
遺伝カウンセリング体制の構築

学会ガイドランスで3A以上（3A：治験、先進医療などを考慮してもよい）の標的可能な遺伝子異常の頻度は58.2%であった^{18) 19)}。それにもかかわらず、実際に治療を受けることができたのはわずか13.4%であり、今後この数字をいかに増やしていくのが重要である。現在、バスケット型／アンブレラ型の臨床試験（MONSTAR SCREEN など）や患者申出療養制度を利用した臨床試験（受け皿試験）などでの体制構築が図られており、今後も受療機会提供の拡充が必要と考えられる（図1）。

進行がんの腫瘍組織の遺伝子異常は、時空間的な多様性を有することが知られており、組織採取の時期や場所によって大きく検査結果が異なる可能性がある。また、針生検の検体や採取時期が古い検体（3年以上前）では、腫瘍組織量や質が十分でないといった理由で、遺伝子パネル検査が実施できないこともある。そのため、推奨される検体の取り扱いなどについて、日本病理学会からゲノム診療用病理組織検体取扱い規定が出されている²⁰⁾。原則として、検査を行う時点で治療が必要な病変（増悪している病変）からできるだけ多くの組織を採取したものを適切に検体処理し、検査に提出することが望ましいと考えられている。しかしながら、前立腺がんにおいては、組織を採取するのに適した病巣がないことも多く、組織採取には一定の侵襲を伴うなど、現実的には、新たな組織採取は容易でないことが多い。そこで近年、循環腫瘍細胞（circulating-tumor cells, CTC）や cell-free DNA（cfDNA）を用いてがん細胞の遺伝子異



具体例

- ・ 遺伝子パネル検査後の患者申出療養（受け皿試験）
- ・ MONSTAR SCREEN（消化器癌・泌尿器癌・婦人科癌・頭頸部癌・皮膚癌）
- ・ LC-SCRUM（肺癌）
- ・ MASTER KEY（希少癌）

図1 標的可能遺伝子異常に対する受療機会拡大に向けた対応

常などを検出するリキッドバイオプシー技術が注目を集めている²¹⁾。実際、既に cfDNA を用いた *EGFR* 変異の診断薬が薬事承認されている。また、FoundationOne Medicine 社は、FoundationOne Liquid という cfDNA を用いた遺伝子パネル検査（70 種類の遺伝子異常）を開発しており、その有用性評価が待たれる。

また、遺伝子パネル検査は、がん細胞における遺伝子異常のみならず、生殖細胞系列での遺伝子異常、すなわち遺伝性疾患の発見につながる可能性を併せ持っている。実際、先述した *BRCA1* や *BRCA2* は遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）の、MMR 遺伝子（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*）は Lynch 症候群の原因遺伝子として知られている。最近の報告では、遺伝子パネル検査により、17.5% もの進行がんの患者に臨床的意義のある生殖細胞系列変異が見つかったと報告されている²²⁾。このような遺伝子異常は、社会的、経済的差別につながる可能性を有していると同時に、患者本人の問題にとどまらず、患者家族にも影響が及んでしまうといった特徴がある。そのため、検査前にはその点を十分説明して遺伝性が疑われる場合の対応を協議しておく必要がある。同時に、遺伝カウンセリング体制の拡充や遺伝子およびゲノム医療に対する医療者と国民の理解を高めていく必要がある。

結 語

このように、前立腺がんにおいても今後ゲノム情報に基づいたプレジジョンメディシンが実現し、新規治療法の開発が進むと期待される。このようなパラダイムシフトに伴い、前立腺がんの診療にあたる我々も、頻度は低いものの高い有効性が期待できる治療を的確に見つけ出し、最適な時期に治療を行うという視点が必要となってくる。その結果、従来、治療法がなかった患者さんにも有効な治療が届けられ、長期生存や根治が得られる症例が出てくると期待される。将来的には、さらにがんゲノム医療が発展し、多くの進行がんが根治可能となる時代が来ることを願ってやまない。

文 献

- 1) Grasso, C. S. et al.: The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. **487**: 239-243, 2012.
- 2) 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業研究班：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
- 3) Mateo, J. et al.: Clinical outcome of prostate cancer patients with germline DNA repair mutations: Retrospective analysis from an international study. *Eur. Urol.* **73**: 687-693, 2018.
- 4) Momozawa, Y. et al.: Germline pathogenic variants in 7,636 Japanese patients with prostate cancer and 12,366 controls. *J. Natl. Cancer Inst.* djz124, 2019.
- 5) Prasanna, T. et al.: Optimizing poly (ADP-ribose) polymerase inhibition through combined epigenetic and immunotherapy. *Cancer Sci.* **109**: 3383-3392, 2018.
- 6) 三木義男：PARP 阻害剤：がん治療における新しい合成致死アプローチ. *実験医学*. **36**: 2543-2552, 2018.
- 7) Mateo, J. et al.: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1697-1708, 2015.
- 8) Cheng, H. H. et al.: Biallelic inactivation of *BRCA2* in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* **69**: 992-995, 2016.
- 9) Isaacsson, V. P. et al.: Efficacy of radium-223 in bone-metastatic castration-resistant prostate cancer with and without homologous repair gene defects. *Eur. Urol.* **76**: 170-176, 2019.
- 10) Le, D. T. et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. **357**: 409-413, 2017.
- 11) Le, D. T. et al.: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* **372**: 2509-2520, 2015.
- 12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline[®]) Prostate Cancer. Version 4.2019-August 19, 2019. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- 13) Vanderwalde, A. et al.: Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* **7**: 746-756, 2018.
- 14) 旦 慎吾：がんにおける PI3K/Akt/mTOR 経路の異常とそれを標的とした治療法の開発. *実験医学*. **36**: 2535-2542, 2018.
- 15) de Bono, J. S. et al.: Randomized phase II study evaluating Akt blockade with ipatasertib,

- in combination with abiraterone, in patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss. *Clin. Cancer Res.* **25**: 928-936, 2019.
- 16) 一般社団法人日本癌治療学会, 公益社団法人日本臨床腫瘍学会: 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン・第2版. 金原出版, 東京, 2019.
 - 17) Demetri, G. D. et al.: Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. ESMO 2018. abstr LBA17.
 - 18) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同: 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (第1.0版). (<http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013.pdf>)
 - 19) Sunami, K. et al.: Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* **110**: 1480-1490, 2019.
 - 20) 一般社団法人日本病理学会: ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. (http://pathology.or.jp/genome_med/)
 - 21) Wyatt, A. W. and Gleave, M. E.: Targeting the adaptive molecular landscape of castration-resistant prostate cancer. *EMBO. Mol. Med.* **7**: 878-894, 2015.
 - 22) Mandelker, D. et al.: Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based germline testing. *JAMA.* **318**: 825-835, 2017.

PROSPECTS REGARDING NOVEL THERAPEUTICS FOR PROSTATE CANCER WITHIN THE FIELD OF GENOMIC MEDICINE

MASAKI SHIOTA AND MASATOSHI ETO

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

Abstract:

In June 2019, targeted next-generation sequencing was approved for health insurance in Japan, and cancer genomic medicine began. In prostate cancer, the therapeutic landscape is expected to change significantly due to targeted next-generation sequencing. Various genetic abnormalities are identified by targeted next-generation sequencing, but it is expected that only about 15% of cases can be treated for such abnormalities, and the development of novel treatments based on genomic abnormalities is required in the future. Poly ADP-ribose polymerase inhibitors have shown a promising outcome in cases with abnormalities in homologous recombination repair genes. In addition, pembrolizumab (PD-1 inhibitor) as a treatment for solid tumors with microsatellite instability and entrectinib (TRK inhibitor) as a treatment for *NTRK* fusion gene-positive solid tumors were approved for health insurance. Moreover, umbrella-type and basket-type clinical trials for inhibitors targeting a variety of cancer driver gene abnormalities are currently ongoing. Although many problems exist within the field of genomic medicine, the insurance approval of targeted next-generation sequencing is expected to serve as a trigger to greatly advance cancer medicine in Japan.

(Nishinohon J. Urol. **82**: 37-42, 2020)

key words : genomic abnormality, targeted next-generation sequencing, genomic medicine, precision medicine