

ワークショップ 2: 治療抵抗性泌尿器癌における遺伝子解析と治療

SPOP 変異がもたらす前立腺癌への影響

愛媛大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座

菊川 忠彦*・雑賀 隆史

(受付日: 2022 年 3 月 22 日)

抄録:

前立腺癌の罹患リスクに関連する遺伝子や遺伝的変異について、これまでに多くの報告がなされてきた。この中で、これまでのゲノム解析から前立腺癌患者に多く検出される SPOP 変異が注目されている。SPOP は CUL3-Ub-E3 の基質受容体としての機能を有し、その標的基質は AR のみならず、AR のコファクターである SRC-3 など数多くが挙げられる。標的基質は通常 SPOP と結合し分解されるが、SPOP 変異においては分解不能となり残存した基質が前立腺癌の発症・進展に深く関与する。SPOP 変異は、この基質との結合能を失う loss-of-function に加え、ゲノム不安定獲得という gain-of-function の側面も有している。また、SPOP 変異を有する CRPC 患者はアビラテロンに対し高い奏効率を有するなど、臨床的背景との関連も散見される。このような SPOP 変異に関わる多くの知見は、前立腺癌の発生メカニズム解明、創薬へのブレイクスルーや、予後予測、薬剤選択など個々人への治療提供に資する可能性がある。

(西日泌尿. 84: 621-624, 2022)

キーワード: 前立腺癌, SPOP

はじめに

本邦において 2020 年 12 月に、BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対してオラパリブが使用可能となった。また、腫瘍組織や血液を用いてがんゲノムプロファイル診断が可能となり germline および somatic な遺伝子変異を検索することが可能となった。このように前立腺癌は泌尿器癌の中でも最もゲノム医療が発展しようとしている癌種であり、ゲノム解析については技術の進歩に伴い多くの報告がなされ前述の BRCA 遺伝子を含む DNA 修復に関わる遺伝子変異は進行性前立腺癌の約 20% に存在するといわれている¹⁾。

2012 年に前立腺癌症例の腫瘍検体とそれに対応する正常な組織検体 (合計 112 組) について全エキソームの塩基配列解読が行われ、複数の重要な遺伝子変異が同定されている²⁾。この中で最も高頻度に検出され、6~15% で発生した SPOP 遺伝子変異に対し大きな注目が

集まった。今回、これまでに報告されてきた SPOP 変異に対する機能解析や臨床背景について検証し、今後の展望について考察する。

SPOP 変異のもつ機能

SPOP (speckle-type POZ protein) は、Cullin-3 (CUL3) 型ユビキチン (Ub)-E3 複合体の基質認識受容体であり、標的基質タンパク質と結合しユビキチン化することで基質タンパク質を分解へと導く。SPOP は通常、発癌に関わる様々なタンパク質を分解しがん抑制因子としての機能を有し、変異による多様な癌の腫瘍形成や進展への関わりが示唆されてきた。つまり、野生型 SPOP はアンドロゲン受容体 (AR) や SRC-3 等の基質と結合しユビキチン化し分解しているが、SPOP 変異によりこれらの基質と結合できなくなり腫瘍形成に関わる分子が蓄積するため発癌や腫瘍進展に影響を及ぼすというわけである (Fig. 1)³⁾。SPOP の標的基質タンパク質としては、前立腺癌治療の大きなターゲットである AR や AR のコファクターである SRC-3, ERG, CYCLIN E1, c-MYC など増殖や浸潤に関与するものが多数同定されている (Fig. 2)⁴⁾。最近では、薬剤耐性、細胞老化に関

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358
E-mail: takikuga@m.ehime-u.ac.jp

わる分子に加え PD-L1 などの腫瘍免疫に関わる分子もターゲットになっていることが報告されている⁵⁾。

このような SPOP 変異による loss-of-function については広く理解されていたが、我々のグループは SPOP 変異による新たな機能獲得もあることを最近見出している⁶⁾。AR 陽性前立腺癌細胞において、SPOP 欠失や変異体の一つである F133V 過剰発現により核内・DNA 上のトポイソメラーゼ 2A (TOP2A) や DNA 損傷を示す γ H2AX が増加していた。これらのことは、SPOP 変異が DNA クロスリンク修復機能喪失へ誘導しゲノム不安定性を引き起こすことで癌化および癌の悪性の素地を作ること示唆している。SPOP 変異は既知である基質との結合能を失うという loss-of-function に加え、ゲノム不安定獲得という gain-of-function の側面も有していることが明らかになった⁷⁾。

SPOP 変異の頻度

前立腺癌患者における SPOP 変異の頻度は、これまでの報告から 4.4 ~ 28.6% の範囲とされ他の癌種と比較しても高い^{4)8)~10)}。また、TCGA などの検討によるとコーカサス人に比べアフリカ系アメリカ人は SPOP

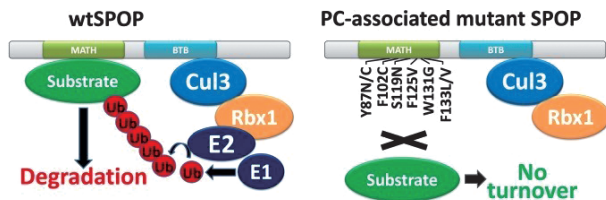


Fig. 1 SPOP 変異による基質との結合阻害
文献 3) より引用

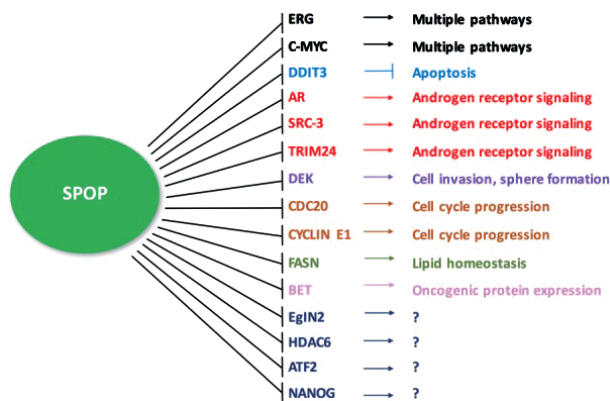


Fig. 2 SPOP が認識対象とする基質群
文献 4) より引用

変異の頻度が高いとされ人種間での違いもあることが指摘されている^{11)~12)}。中国人を対象とした検討では FOXA1 の遺伝子変異が突出して多くみられるのに対し、SPOP 変異は 10% 程度であったと報告されている¹³⁾。日本人前立腺癌患者における SPOP 変異を含めた遺伝子変異の詳細については今後の検証が待たれる。

臨床的背景との関連

García-Flores ら¹⁴⁾ は、265 人の前立腺全摘術後の検体組織を用い、TMPRSS2-ERG 融合遺伝子を有しない 90 例のうち 9 例 (10%) の SPOP 変異を認めた患者群を用いた検討を行った。この中で、SPOP 変異患者群は対象群に比べ、PSA 非再発率、無増悪生存率が有意に低下していたとしている。また、SPOP 変異を有する前立腺癌患者のホルモン治療への影響についての検討がある¹⁵⁾。新規ホルモン感受性前立腺癌患者に対し standard ADT を施行した 121 人の中で、25 人 (21%) の SPOP 変異を有した患者群は、対象群と比較して有意に全生存率や無増悪生存率が良好であった。さらに、去勢抵抗性前立腺癌患者に対するアビラテロン投与時の SPOP 変異の影響が検討されている¹⁶⁾。去勢抵抗性前立腺癌患者に対しアビラテロンが投与された 89 人中 22 人 (25%) が SPOP 変異を有し、SPOP 変異患者群は高い奏効率と投与期間延長を認めている (Fig. 3)。これらの SPOP 変異前立腺癌患者へのホルモン治療の高い有効性は、SPOP 変異によりターゲットとなる AR やコファクターが残存している影響が予想されているが、詳細は不明な点も多く他の治療薬に対する反応性も含めた更なる検証が望まれている。

おわりに

SPOP の前立腺癌に関与する時期については、SPOP 変異と相互排他性を有する TMPRSS2-ERG 融合遺伝子や TP53 変異などが前立腺癌の全ての段階でみられるのに対し、SPOP 変異は早期限局性癌に多くみられる¹⁷⁾。

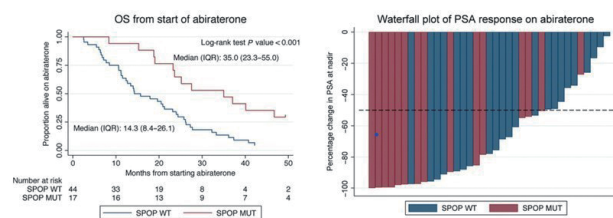


Fig. 3 SPOP 変異の有無で見たアビラテロンの治療効果
文献 16) より引用

これは、早期段階での SPOP 変異により機能解析で判明した標的基質である AR の蓄積や多くの発癌性シグナルが増加することが影響している。この早期に起こる発癌・進展に対し、残存した基質を低分子化合物等により特異的分解誘導を行う試みなど多方面からの様々な治療へのアプローチが進行中である。

SPOP 変異に対する検討は、このような新規治療薬の創出や特徴的な臨床情報を基にした最適な治療選択を提供できる可能性があり、今後の進展が期待される。

文 献

- 1) Robinson, D. et al.: Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. **21**: 1215-1228, 2015.
- 2) Barbieri, C. E. et al.: Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat. Genet.* **20**: 685-689, 2012.
- 3) Kaochar, K. et al.: Can mutant SPOP become an actionable biomarker for precision oncology management of prostate cancer? *Eur. Urol.* **79**: e91-e93, 2021.
- 4) Clark, A. et al.: SPOP and cancer: a systematic review. *Am. J. Cancer Res.* **10**: 704-726, 2020.
- 5) Wang, Z. et al.: The diverse roles of SPOP in prostate cancer and kidney cancer. *Nat. Rev. Urol.* **17**: 339-350, 2020.
- 6) Watanabe, R. et al.: SPOP is essential for DNA-protein cross-link repair in prostate cancer cells: SPOP-dependent removal of topoisomerase 2A from the topoisomerase 2A-DNA cleavage complex. *Mol. Biol. Cell*. **15**: 478-490, 2020.
- 7) Maekawa, M. et al.: The roles of SPOP in DNA damage response and DNA replication. *Int. J. Mol. Sci.* **21**: 7293, 2020.
- 8) Berger, M. F. et al.: The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature*. **470**: 214-220, 2011.
- 9) Kim, M. S. et al.: Mutational and expressional analyses of SPOP, a candidate tumor suppressor gene, in prostate, gastric and colorectal cancers. *APMIS*. **121**: 626-633, 2013.
- 10) Yan, M. et al.: Identification of SPOP related metabolic pathways in prostate cancer. *Oncotarget*. **8**: 103032-103046, 2017.
- 11) Yuan, J. et al.: Integrative comparison of the genomic and transcriptomic landscape between prostate cancer patients of predominantly African or European genetic ancestry. *PLoS Genet.* **14**: e1008641, 2020.
- 12) Koga, Y. et al.: Genomic profiling of prostate cancers from men with African and European ancestry. *Clin. Cancer Res.* **26**: 4651-4660, 2020.
- 13) Li, J. et al.: A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations. *Nature*. **580**: 93-99, 2020.
- 14) García-Flores, M. et al.: Clinico-pathological significance of the molecular alterations of the SPOP gene in prostate cancer. *Eur. J. Cancer*. **50**: 2994-3002, 2014.
- 15) Swami, U. et al.: Association of SPOP mutations with outcomes in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Eur. Urol.* **78**: 652-656, 2020.
- 16) Boysen, G. et al.: SPOP-mutated/CHD1-deleted lethal prostate cancer and abiraterone sensitivity. *Clin. Cancer Res.* **24**: 5585-5593, 2018.
- 17) Rebello, R. J. et al.: Prostate cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers*. **7**: 9, 2021.

IMPACT OF SPOP MUTATIONS IN PROSTATE CANCER

TADAHIKO KIKUGAWA AND TAKASHI SAIKA

Department Urology, Ehime University School of Medicine, Toon, Japan

Abstract :

SPOP is a substrate recognition receptor of the Cullin-3 (CUL3)/RING type ubiquitin E3 complex.

SPOP is one of the most frequently mutated genes in prostate cancer and is also frequently mutated in other solid tumors. Prostate cancer-associated SPOP mutations lose substrate-binding ability and result in failure in degradation of oncogenic substrates, leading to activation of the oncogenic pathway. SPOP mutations also acquire genomic instability. Prostate cancer patients with a mutated SPOP gene have been associated with a higher response to several types of hormonal therapy. SPOP mutations might become a therapeutic target and provide new evidence for clinical decision making in the future.

(Nishinoh J. Urol. **84**: 621-624, 2022)

key words: prostate cancer, SPOP
