

シンポジウム 6 : 泌尿器科がんゲノム医療の最前線

ゲノム医療と前立腺癌 — 現状と未来の展望 —

香川大学医学部附属病院 泌尿器・副腎・腎移植外科

土肥洋一郎*

抄録：

前立腺癌の理想的な治療戦略は、ゲノム医療を基盤とした個別化医療の実現である。BRCA などの相同組換え修復関連遺伝子（HRR）や PTEN loss といった prognostic かつ predictive marker を早期に標的とすることで予後改善が期待される。現在、これらを対象とした転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）の臨床試験が進行中である。診断直後のマルチコンパニオン診断による治療標的の同定と早期介入が、mCSPC における個別化治療の鍵となる。

(西日泌尿. 87 : 167-168, 2025)

キーワード：前立腺癌，ゲノム医療，コンパニオン診断，predictive marker，prognostic marker

前立腺癌の患者にとって理想の治療は何であろうか。当然、患者一人一人に最適な医療を提供する、いわゆる個別化医療だろう。この治療法の個別化のゲームチェンジャーが、ゲノム医療であることは間違いない。

このゲノム医療で重要な概念が、predictive marker と prognostic marker である。Predictive marker は特定の治療の効果を予測する指標で、一方 prognostic marker は治療に関わらず予後を予測する指標を示す。例えば、predictive marker で代表的な指標が HRR の BRCA1/2 や ATM である。Profound 試験では BRCA1/2 遺伝子または ATM 遺伝子変異陽性の患者を対象として、PARP 阻害薬であるオラパリブがエンザルタミドまたはアビラテロンと比較して、全生存期間の有意な延長を示した¹⁾。この結果は、predictive marker となり得る遺伝子変異が存在する場合、それを標的とした治療薬が高い有効性を示す可能性を示唆している。オラパリブは、前立腺癌領域における遺伝子変異を基盤とした治療戦略として、初めて日常診療に導入された薬剤であり、個別化医療の重要な一歩と位置付けられる。一方で、prognostic marker としては、臨床因子に基づくもの（例：高 Gleason score、肝転移など）に加え、遺伝子変異に関連する予後因子も複数報告されている。具体的には、TP53、RB1、PTEN loss、BRCA が予後不良、SPOP 変異が予後良好などである^{2,3)}。これらの prognostic marker の存在は予後の層別化に寄与するだ

けでなく、一部には BRCA のように治療標的になりうる predictive marker が存在する。Prognostic marker が治療標的（predictive marker）であれば、疾患の早期段階で適切に対処することで、患者の予後が改善する可能性があると考えられる。実際、mCSPC においては、複数の臨床試験が進行中である。たとえば、BRCA 変異を対象とした TALAPRO-3 試験（タラゾパリブ＋エンザルタミド）（ClinicalTrials.gov identifier : NCT04821622）、HRR 変異を対象とした EvoPAR-PROSTATE01 試験（サルパリブ＋アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI））（ClinicalTrials.gov identifier : NCT06120491）、および PTEN loss を対象とした CAPitello-281 試験（カピバセルチブ＋アビラテロン）（ClinicalTrials.gov identifier : NCT04493853）などが挙げられる。これらの研究から得られるエビデンスは、mCSPC に対して predictive marker を活用した治療の臨床実装を近い将来実現可能なものとするかもしれない。

遺伝子変異を標的とした個別化医療を mCSPC の早期段階で実現するためには、マルチコンパニオン診断が最適な手法であると考えられる。この治療戦略は、ステージ IV 非小細胞性肺癌（NSCLC）の診療方針に基づくものである。NSCLC では、ドライバー遺伝子変異や転座の有無を検査し、陽性の場合にはそれぞれのドライバー遺伝子を標的とした治療が行われる。NSCLC におけるオンコマイン Dx ターゲットテストマルチ CDx システムは、保険点数 18,000 点で実施可能である。同様に、未来の mCSPC における治療戦略としては、診断後にまずマルチコンパニオン診断が実施されることが期待され

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1
TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203
E-mail tohi.yoichiro@kagawa-u.ac.jp

mCSPCの治療の将来像

マルチコンパニオン診断

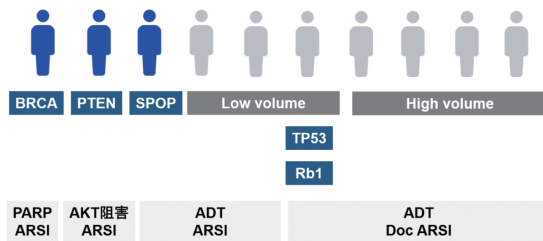


Fig. 1 The author's perspective on future treatment strategies for metastatic castration-sensitive prostate cancer

る。具体的には、BRCA 変異陽性の場合には PARP 阻害剤と ARSI の併用、PTEN loss の場合には AKT 阻害剤と ARSI の併用、SPOP 変異の場合には ARSI と ADT の組み合わせなど、遺伝子変異に基づく個別化治療が行われると考えられる (Fig. 1)。

前立腺癌患者における理想的な治療戦略は、ゲノム医

療を活用した個別化医療の実現にある。特に、診断直後にマルチコンパニオン診断を臨床導入し、予後不良因子となり得る治療標的を早期に同定し、それに基づいた適切な治療を迅速に開始するアプローチが理想と考えられる。このような戦略は、治療効果の最大化および予後の改善に寄与するものと期待される。

文 献

- 1) Hussain M, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* **383**: 2345-2357, 2020.
- 2) Graf RP, et al.: Predictive Genomic Biomarkers of Hormonal Therapy Versus Chemotherapy Benefit in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* **81**: 37-47, 2022.
- 3) Stopsack KH, et al.: Oncogenic Genomic Alterations, Clinical Phenotypes, and Outcomes in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* **26**: 3230-3238, 2020.

GENOMIC MEDICINE AND PROSTATE CANCER : CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVES

YOICHIRO TOHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Abstract

Early targeting of prognostic and predictive markers, such as BRCA and PTEN loss, is expected to improve outcomes for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). The use of multi-companion diagnostics immediately after diagnosis to identify therapeutic targets and enable early intervention is key to advancing personalized treatment strategies for mCSPC.

(Nishinoh J. Urol. **87**: 167-168, 2025)

key words: prostate cancer, genomic medicine, companion diagnosis, predictive marker, prognostic marker