

ゲノムに基づく卵巣がんにおける 治療法の選別

吉原 弘祐

Summary

次世代シーケンサーの普及により、がんのゲノム異常を網羅的に調べることが容易になった。The Cancer Genome Atlas (TCGA)に代表されるゲノム研究により、卵巣がんのゲノム異常も明らかとなり、がんゲノム情報の臨床応用が進められている。特に高異型度漿液性がんでは *BRCA1/2* をはじめとする相同組換え修復関連遺伝子の異常を約半数で認めており、複数の臨床試験で PARP 阻害薬の有効性が示されている。本稿では、がんゲノム情報に基づいた卵巣がんに対する PARP 阻害薬選別について概説する。

Key words

ゲノム
BRCA1/2
PARP 阻害薬
相同組換え修復異常

はじめに

The Cancer Genome Atlas (TCGA) project が高異型度漿液性がんに対する統合ゲノム解析結果を『Nature』誌に報告して9年が経つ¹⁾。その後、明細胞がん、類内膜がん、粘液性がんについてもゲノム結果が報告され²⁾⁻⁴⁾、卵巣がんのゲノム情報は整理されつつある。しかし、同定された多くのがんゲノム情報は、いまだ臨床応用されていないのが現状で、今後のゲノム医療の実践に向けた課題といえる。そのなかで、*BRCA1/2* 変異に代表される相同組換え修復異常 (homologous recombination deficiency ; HRD) は、卵巣がんにおいて最も注目されるゲノム異常であり、治療選択の鍵となっている⁵⁾。

本稿では、HRD に注目し、ゲノムに基づいた卵巣がんの治療法の選択について概説する。

相同組換え (HR) 修復

HR 修復は、内在する複数の DNA 修復機構の1つであり、2本鎖切断を正確に修復することができる⁶⁾。HR 修復に関連する *BRCA1/2*・*RAD51*・*PALB2* などの遺伝子が、変異やコピー数変化などのゲノム異常により機能を喪失してしまうと、HRD が生じる。HRD 陽性細胞において、DNA の1本鎖を修復するポリ ADP リボースポリメラーゼ [poly (ADP-ribose) polymerase ; PARP] の機能が阻害されると、2種類の DNA 修復機構が機能せず、合成致死と呼ばれる細胞死

Kosuke Yoshihara

新潟大学大学院医歯学総合研究科産婦人科学助教