

PARP 阻害薬のバイオマーカー

Biomarker development of PARP inhibitors

清水 俊雄

Toshio Shimizu

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門講師

KEY WORDS	◆ PARP 阻害薬	◆ 乳がん感受性遺伝子	
	poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) inhibitor	breast cancer susceptibility gene (<i>BRCA</i>)	
	◆ 合成致死	◆ 相同組み換え修復遺伝子変異	◆ 精密医療
	synthetic lethality	homology-directed repair (HDR) gene mutation	precision medicine

SUMMARY *BRCA* 遺伝子変異がんに対する合成致死 (synthetic lethality) が2005年に報告されて以来, *BRCA* 遺伝子変異を有する進行固形がん, 特に乳がん・卵巣がんなどを主対象に olaparib (AZD-2281), veliparib (ABT-888), rucaparib, niraparib, talazoparib (BMN 673) などの PARP 阻害薬の臨床開発は進行中である。Precision medicine (精密医療) の一環として, *BRCA1/2* 遺伝子変異以外にも, 相同組み換え修復 (HDR) 遺伝子変異

などの PARP 阻害薬の感受性を規定する可能性を有するバイオマーカーの探索的同定開発が急務とされている。①コンパニオン診断薬として期待される相同組み換え修復不全 (HRD) アッセイの評価, ②新規 HRD (“*BRCAness*”) 因子の同定を起点とした適応拡大, ③主に非臨床レベルで明らかにされてきた PARP 阻害薬耐性機構の臨床的検証, ④ PARP 阻害薬の新しい作用機序の分析などが今後の PARP 阻害薬開発において重要な課題である。

There are two conceptually independent ways in which PARP inhibitors are thought to act as anti-cancer agents. First, PARP inhibitors work as single agents that target homologous recombination (HR) deficient cancers through synthetic lethality. Second, PARP inhibitors also act as chemotherapy or radiotherapy sensitizers in the absence of single agent activity. There is ample awareness of the urgent need to define reliable biomarkers that can predict clinical efficacy with PARP inhibitors.

● PARP 阻害薬 —作用機序と開発戦略—

Poly[ADP-ribose] polymerase (PARP) は, NAD^+ を基質としてポリ ADP-リボシル化により蛋白質に PAR を結合させる作用 (ADP-リボース残基を鎖状に付加重合する翻訳後修飾) をもつ酵素であり, 現在までに17種類の PARP ファミリー分子が同定されている。なかでも, PARP-1 は DNA 修復過程において重要な役割を担うことが判明しており, 塩基除去および DNA 一本鎖/二本鎖切断 (single/double strand break; SSB/DSB) 修復に機能する。PARP 阻害薬は PARP 活性を阻害するだけでなく, PARP-1 が結合した DNA 切断端を安定化させ DNA 修復を阻害する機序をも有しており, PARP 阻害薬によって細胞内の PARP 活性が低下すると塩基除去修復 (base excision repair; BER) 経路が機能低下し, 細胞内に DNA 損傷が蓄積してアポトーシスが誘導される。

家族性乳がんや卵巣がんの原因遺伝子として知られる *BRCA* はがん抑制遺伝子の1つであり, 近年の研究ではエストロゲン, プロゲステロンの2つのホルモン受容体ならびにヒト上皮成長因子受容体 (HER) 2のすべてが陰性であるトリプルネガティブ乳がん (triple negative breast cancer; TNBC) において, *BRCA1* 遺伝子変異を有する率が高いこ

とが報告されている。*BRCA* は DNA 修復や細胞周期, 転写を調節する機能を持ち, *BRCA* に異常をきたすと DNA 修復経路に異常が発生し DNA 損傷が蓄積されるため, 乳がんや卵巣がんを罹患する率が高くなると考えられている。治療効果の観点からは, *BRCA1/2* 遺伝子変異を有するがんでは, プラチナ製剤, マイトマイシン C やトポイソメラーゼ阻害薬といった DNA 損傷を引き起こす薬剤への感受性が高く, 同様に PARP 阻害薬に対する感受性が高いことも期待されている。

PARP-1 は転写制御およびエピジェネティック制御にも関わる。PARP-2 も DNA 修復および転写制御に関わり, PARP 阻害薬の標的 PARP ファミリー分子と考えられている。PARP 阻害薬の作用機序としては, これまで DNA 修復阻害により致死的 DNA 損傷を与えることが主作用と考えられてきた。一方で, 転写制御およびエピジェネティック制御の阻害が作用点の1つであることが示唆されはじめています。また, PARP-1 によって生ずる PAR 鎖を特異的に認識する APLF, ALC1, CHFR などを経る PAR 依存性シグナル伝達経路が PARP 阻害薬によって遮断されることも作用点として考えられている。

BRCA 遺伝子変異などを有するがんに対し, PARP 阻害薬は単剤での臨床試験において有効性が示され, アルキル化薬などの化学療法や放射線療法の効果増強薬としても基