

遺伝性乳癌卵巣癌症候群の関連疾患としての 前立腺の最新の話題

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室 講師 小坂 威雄

BRCA1/BRCA2 生殖系列変異陽性前立腺癌について

遺伝的な前立腺癌リスクとして **BRCA1/BRCA2** 生殖系列変異陽性の遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) が前立腺癌と深く関係することは欧米では知られてきた。DNA 修復遺伝子 **BRCA1** および **BRCA2** の生殖細胞変異に関連して、HBOC 症候群は通常、複数の乳癌、卵巣癌、および膵臓癌と診断された家族、特に早期のがん発症の家族に見られる。本邦においても **BRCA1/BRCA2** 変異陽性前立腺癌患者が一定の割合で存在し、特に前立腺癌においては生殖系列のみならず体細胞系列変異として、転移や薬剤耐性に関連することが明らかになってきている⁽¹⁻⁶⁾。欧米からの報告では原発性 PC 患者の一般集団の中で前立腺癌生殖細胞系 **BRCA1/BRCA2** 変異を有する患者の割合は 1~2%とされてきた⁽⁷⁻⁹⁾。**BRCA1** 変異を有する男性の前立腺癌の RR は約 2 倍、**BRCA2** の変異では 4-5 倍とされ、65 歳未満の前立腺癌の罹患リスクは **BRCA1/BRCA2** 変異保因者ではそれぞれ 1.8-3.75 倍と 2.5-8.6 倍であり、65 歳までの罹患率は **BRCA1/BRCA2** 変異保因者ではそれぞれ 8.6%、15%と報告されている⁽⁷⁻¹⁰⁾。近年観察期間の延長から、**BRCA2** 変異保因者では 75 歳まで 27%、85 歳まで 60%、**BRCA1** 変異保因者では 75 歳まで 21%、85 歳まで 29%の発がんのリスクと報告されている⁽¹⁰⁾。

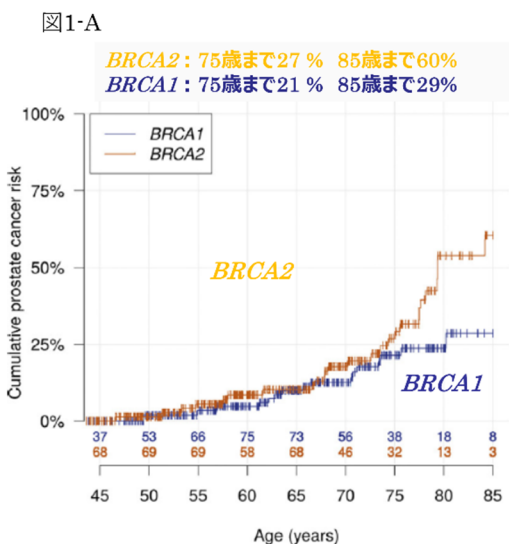
転移性前立腺癌患者を対象とした生殖細胞系列変異の解析から、約 12% に DNA 修復遺伝子等の生殖細胞系列変異が検出され、特に **BRCA2** の病的バリエントが最も頻度が高く、**BRCA1** と合わせると約 5%で、一般集団の変異の割合より多いことが報告され、一定数の悪性度の高い転移性前立腺癌において治療介入しうる視点から **BRCA1/BRCA2** 生殖系列変異への注目が高まった^(11, 12)。

KeyWords: 遺伝性乳癌卵巣癌症候群、**BRCA2**, **BRCA1**, PARP 阻害剤

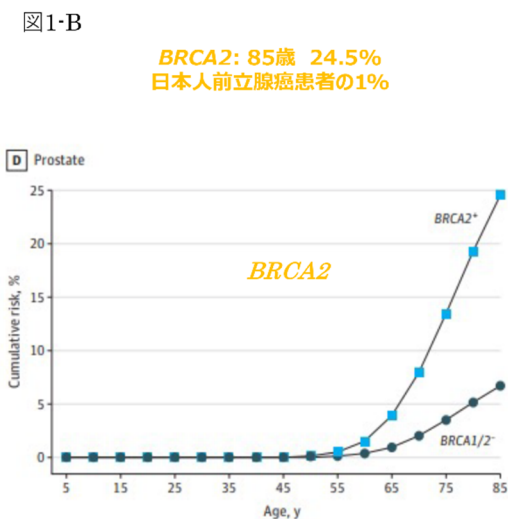
本邦における **BRCA1/BRCA2** 生殖系列変異陽性前立腺癌

筆者は以前、転移性前立腺がん患者とその近親者である子から、日本人で

初めての HBOC 関連の生殖系列 *BRCA2* バリエント陽性親子症例（親：前立腺神経内分泌がん、子：男性乳癌）を報告したが、本邦においては近年まで生殖系列変異の割合は不明であった⁽¹³⁾。前立腺癌を含む一般的な疾患症例の DNA 配列情報および疾患情報が登録された BioBank Japan より、前立腺癌患者 7,744 例と、癌の既往歴および家族歴が確認されていない年齢 ≥ 60 歳の 12,520 例のデータから遺伝性前立腺癌と関連することが示唆されている *ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*HOXB13* などの変異割合が報告された。この中で *BRCA1* と *BRCA2* はそれぞれ 0.1%、1.1% でした。欧米と比較して同等の保持率であり、本邦においても一定の割合で存在することが明らかになった⁽¹⁴⁾。本邦の *BRCA2* 変異保因者のまた 65 歳未満で発症した比較的若年の前立腺癌症例で *BRCA2* の生殖系列病的バリエント保持率が高い傾向があること、経年的な前立腺癌罹患リスクが報告され、85 歳までで 24.5% と報告された^(14, 15)。（図 1 A,B）



Nyberg T et al. Eur Urol. 2020



Momozawa Y et al. JAMA Oncol 2022.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインでは高リスク群、所属リンパ節または遠隔転移症例、*BRCA1* あるいは *BRCA2* 変異、MMR 遺伝子変異の家族歴を有する症例において生殖系列の遺伝学的検査を推奨している。60 歳未満で中リスク以上の前立腺癌と診断された、あるいは前立腺癌罹患やがん死した近親者が複数いるという家族歴を有する場合などにも遺伝子検査が推奨されている。cribriform pattern を含む腺癌や、IDC-P、前立腺導管癌においても考慮されると記載されている。これらの欧米からのガイドラインを参考にする形で 2021 年の本邦の HBOC ガイドラインにおける FQ1) どのような前立腺癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査が推奨されるか? において、

- ①血縁者に *BRCA1* または *BRCA2* の病的バリエーション保持者が確認されている。
- ②血縁者の中で 2 名以上に HBOC 関連（乳癌・卵巣癌・膵癌・メラノーマ等）の発癌が確認されている。
- ③遠隔転移またはリンパ節転移を有する転移性前立腺癌を列記している。

当院においても、自費ではあるが、遠隔転移またはリンパ節転移を有する転移性前立腺癌においては、患者が希望された場合にゲノムユニット、遺伝子診療部と連携して遺伝子パネル検査（生殖系列や体細胞系列については個別に相談）を実施している。また転移性前立腺癌で、IDC-P を含んだり、転移性前立腺導管癌症例においては、薬剤耐性化が早期に予想されるため、保険診療における遺伝子パネル検査を早期のタイミングで施行することを念頭に診療に当たっている。

進行前立腺癌におけるプレジジョン医療としての *BRCA1/BRCA2* 変異への治療介入

次世代シーケンサーの解析精度の向上により、薬剤耐性となった CRPC 症例において *BRCA2* を含む DDR 系の遺伝子異常の陽性症例が比較的多く存在し、治療標的としての可能性が議論され始めた^(11, 16)。Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets : MSK-IMPACT 研究では手術検体における前向きな体細胞系列および生殖系列の遺伝子解析がなされている。進行前立腺において体細胞系列と生殖系列が解析され、*BRCA2* 変異陽性のうち、生殖系列由来が 8.6%で、体細胞系列由来 7.7%、*BRCA1* 変異陽性のうち、生殖系列由来が 0.9%で、体細胞系列由来 0.9%であり、生殖系列と体細胞系列由来の変異の割合が約半数ずつであったことが報告された（図 2）。前立腺癌以外の HBOC 関連癌の臨床におけるバリエーション検索の入り口は生殖系列変異からであるが、前立腺がん臨床では *BRCA1/BRCA2* のバリエーションの由来については、体細胞系列のみではなく、体細胞系列由来である可能性が約半数であることは乳癌、卵巣癌と相違点で特徴的である。患者にはがん組織で体細胞変異を調べたつもりでも、2 次的に家系的要因としての遺伝性が発見され得ることをあらかじめ説明しておくことは重要である⁽⁵⁾。

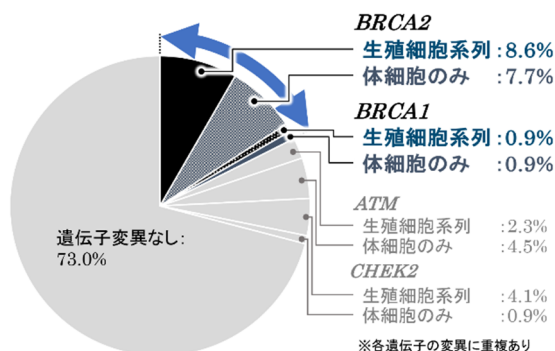
薬剤応答性に関連して、アンドロゲン受容体シグナル経路を標的とした新たな薬剤が 2014 年以降上程しているが、生殖系列と体細胞系列含む DNA 修復遺伝子の病的バリエーションを有する前立腺癌症例は去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) 進展までの期間が有意に短いことが報告されており、アンドロゲン除去療法の奏効期間が短い症例は早い

段階での、*BRCA*遺伝学的検査がオプションとして考慮される。再発した時やCRPCになって、慌ててゼロから遺伝子パネル検査の話をして、患者によっては混乱され、理解や同意を得ることが困難、あるいは時間を要することが推測されるため、初診時から患者には情報提供しておくことが大切である⁽⁵⁾。

図2

進行前立腺癌における遺伝子変異の頻度¹⁾

検討遺伝子: *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*



Abida W, et al. JCO Precis Oncol. 2017;PO.17.00029.

PARP 阻害薬の承認に至った、グローバル第Ⅲ相試験として、PROfound 試験、PROPEL 試験、TRAPRO2 試験に基づき^(1, 4, 17, 18)、オラパリブ・タラゾパリブの適応を判断するコンパニオン診断として 2024 年 10 月現在、生殖細胞系列由来 (germline) の遺伝子変異を検出対象とした遺伝学的検査の「BRACAnalysis®診断システム」腫瘍組織内に生じた遺伝子変異を検出対象とした「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」(FoneCDx)及び全血検体中の血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を用いて腫瘍に生じた遺伝子変異を検出対象とした「FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル」(F1LiquidCDx) が承認されている。

BRACAnalysis®をコンパニオン診断として用いる主治医は、*BRCA*遺伝子を含む生殖細胞系列変異の病態を理解し、変異が検出された場合、血縁者にも影響することから、遺伝カウンセリングを職能とする資格である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーと連携する体制をあらかじめ構築しておく必要がある。

FoneCDx と F1LiquidCDx は、体細胞由来及び生殖細胞系列由来の両方の変異を捉えるが、変異の割合が多い場合など、生殖細胞系列変異などの偶発的所見・二次的所見の可能性が疑われることがあるため、BRACAnalysis®診断システムと同様に臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーと連携する体制をあらかじめ構築しておく必要がある。

FoneCDx と F1LiquidCDx は、オラパリブ・タラゾパリブをはじめとする特定の薬剤の使用対象患者への適応を調べる「コンパニオン診断」の機能だけでなく、がん発症や増大・薬剤耐性等に関係する324の遺伝子を包括的に調べる「がんゲノムプロファイリング検査」の機能も有する「がん遺伝子パネル検査」であり、適切な検体処理、解析、臨床的意義づけなど高い専門性が求められる。それらを適切に実施できる高度な機能を有する施設として、「がんゲノム医療中核拠点病院」、「がんゲノム医療拠点病院」、「がんゲノム医療連携病院」が指定されており、これらの病院でのみ保険償還が可能となっているため、これらの指定病院以外の医療機関の患者で対象となる場合、上記の病院との連携を検討する。

PROfound 試験の対象患者は、ARSI による前治療が無効になった、*BRCA* 遺伝子をはじめとする HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者であったが、その後に PARPi の有効性が PROpel 試験や TRAPRO2 の対象患者は、ARSI による治療歴のない mCRPC 患者であったことを反映して、JUA の見解書では、【*BRCA* 遺伝子変異陽性症例へのオラパリブの適応の可否を早い段階で判断するため、転移性去勢感受性前立腺癌 (mCSPC)、非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (nmCRPC) または mCRPC に対して ARSI 治療を開始する患者に対しては、ARSI 治療開始の段階からコンパニオン診断を検討し、ARSI 使用後の mCRPC では積極的に *BRCA* 遺伝子検査を実施すべきである。また ARSI 治療歴のない mCSPC 患者に対しては、CRPC となった時点で速やかに *BRCA* 遺伝子検査を実施することが望ましい。】と、前倒しの遺伝子検査の推奨が記載されている。

最後に

遺伝的な前立腺癌リスクとして内分泌腫瘍である *BRCA1/BRCA2* 生殖系列変異陽性の遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) が前立腺癌と深く関係することは欧米では知られてきたが、本邦においても *BRCA1/BRCA2* 変異陽性前立腺癌患者が一定の割合で存在し、特に前立腺癌においては生殖系列のみならず体細胞系列変異として、転移や薬剤耐性に関連することが明らかになり、PARP 阻害剤の臨床実装も始まった。今後、内分泌腫瘍としての前立腺癌に対する本邦におけるリアルワールドデータから、乳癌や卵巣癌との相違が、癌種横断的に議論されるようになり、内分泌学の新たな発展が想起・期待される分野であると考えられる。

参考文献

1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2091-102.
2. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):162-74.
3. Matsubara N, Nishimura K, Kawakami S, Joung JY, Uemura H, Goto T, et al. Olaparib in patients with mCRPC with homologous recombination repair gene alterations: PROfound Asian subset analysis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2022;52(5):441-8.
4. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(10):1094-108.
5. Ueki A, Yoshida R, Kosaka T, Matsubayashi H. Clinical risk management of breast, ovarian, pancreatic, and prostatic cancers for BRCA1/2 variant carriers in Japan. *J Hum Genet*. 2023;68(8):517-26.
6. Finch A, Clark R, Vesprini D, Lorentz J, Kim RH, Thain E, et al. An appraisal of genetic testing for prostate cancer susceptibility. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):43.
7. Dite GS, Whittemore AS, Knight JA, John EM, Milne RL, Andrulis IL, et al. Increased cancer risks for relatives of very early-onset breast cancer cases with and without BRCA1 and BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2010;103(7):1103-8.
8. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1230-4.
9. Vazina A, Baniel J, Yaacobi Y, Shtriker A, Engelstein D, Leibovitz I, et al. The rate of the founder Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer patients in Israel. *Br J Cancer*. 2000;83(4):463-6.
10. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A

- Prospective Cohort Study. *European urology*. 2020;77(1):24-35.
11. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
12. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(18):1697-708.
13. Kosaka T, Hongo H, Aimonio E, Matsumoto K, Hayashida T, Mikami S, et al. A first Japanese case of neuroendocrine prostate cancer accompanied by lung and brain metastasis with somatic and germline BRCA2 mutation. *Pathol Int*. 2019;69(12):715-20.
14. Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(4):369-76.
15. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA oncology*. 2022;8(6):871-8.
16. Cancer Genome Atlas Research N. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011-25.
17. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;383(24):2345-57.
18. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*. 2024;30(1):257-64.