

2026年3月5日

報道関係者各位

慶應義塾大学
東京慈恵会医科大学

前立腺がんの新たな個別化医療へ：BRCA1/2変異タイプがオラパリブ治療成績を左右 — BRCA1変異は予後不良、BRCA2欠失は予後良好を示唆 —

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座の飯田和樹（博士課程1年）、松井裕也（薬学科6年）、齋藤義正教授、東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座の占部文彦助教、木村高弘教授らの研究グループは、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に登録された転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）5,893例の大規模リアルワールドデータ^{*1}を解析し、BRCA1/2病的変異^{*2}の頻度と臨床的意義、ならびにPARP阻害薬^{*3}オラパリブによる前立腺がん治療後の予後が遺伝子変異タイプにより大きく異なることを明らかにしました。

特に、オラパリブの治療例においてBRCA1病的変異はBRCA2病的変異に比べて全生存期間（Overall Survival:OS）が短かった一方で、BRCA2欠失（以下BRCA2 loss）を有する集団では予後良好であることが示されました。

以上の結果をもとに、遺伝子変異タイプに基づいた新たながん個別化医療への応用が期待されます。

本研究成果は2026年2月26日（日本時間）にNature Portfolioの専門誌である『npj Precision Oncology』に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・全国規模のC-CATデータ（5,893例）を用い、前立腺がんのHRR（相同組換え修復）遺伝子群およびBRCA1/2の病的変異の全体像を提示した（HRR病的変異：37.4%、BRCA1/2病的変異：13.4%）。
- ・HRR病的変異を有する集団は、病的変異を有さない集団に比べて1次治療開始からの全生存期間が短いことを示した。
- ・オラパリブ治療例では、BRCA1病的変異を有する集団はBRCA2病的変異の集団に比べてオラパリブ治療開始後の全生存期間が有意に短かった（中央値：8.1か月 vs 17.5か月）。
- ・BRCA2病的変異の中でも、BRCA2 lossを有する集団ではオラパリブ治療開始後の生存が最も良好であり、変異サブタイプに基づく層別化の重要性が示唆された（中央値：24.3か月）。

2. 研究の背景

転移性去勢抵抗性前立腺がん（以下、mCRPC^{*4}）は予後不良の疾患であり、アンドロゲン受容体経路阻害薬やタキサン系化学療法など治療選択肢が拡大する一方で、患者ごとに薬の効き目（治療反応性）や生存に与える影響が異なる点が課題となっています。DNA修復に関わるHRR^{*5}遺伝子（BRCA1/2、ATM、CDK12など）の異常は、前立腺がんの治療における分子標的の一つであり、BRCA1/2病的変異を有する患者ではPARP阻害薬オラパリブが適応となっています。しかし、実臨床においてBRCA1とBRCA2の違いや、同じBRCA2でも変異タイプ（欠失、ナンセンス変異、フ

レームシフト変異など) によって治療成績が異なるかどうかは、これまで十分に検証されていませんでした。

3. 研究の内容・成果

本研究グループは、C-CAT に登録された mCRPC 患者 5,893 例の包括的ゲノムプロファイリング (CGP) ※6 の結果と臨床情報を過去にさかのぼって (後ろ向きに) 解析しました (図 1)。HRR 関連 12 遺伝子 (*BRCA1/2*, *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C/D*, *BRIP1*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCL*) について、病的 (Pathogenic / Likely Pathogenic 等) と判断された変異を抽出し、頻度と臨床転帰を評価しました。

その結果、HRR 遺伝子に少なくとも 1 つの病的変異を有する集団では 2,203 例 (37.4%) であり、*BRCA1/2* 病的変異は 792 例 (13.4%) に認められました (図 2)。また、HRR 病的変異を有する患者は、病的変異を有さない患者に比べて 1 次治療開始からの全生存期間が短いことが示されました (図 3)。

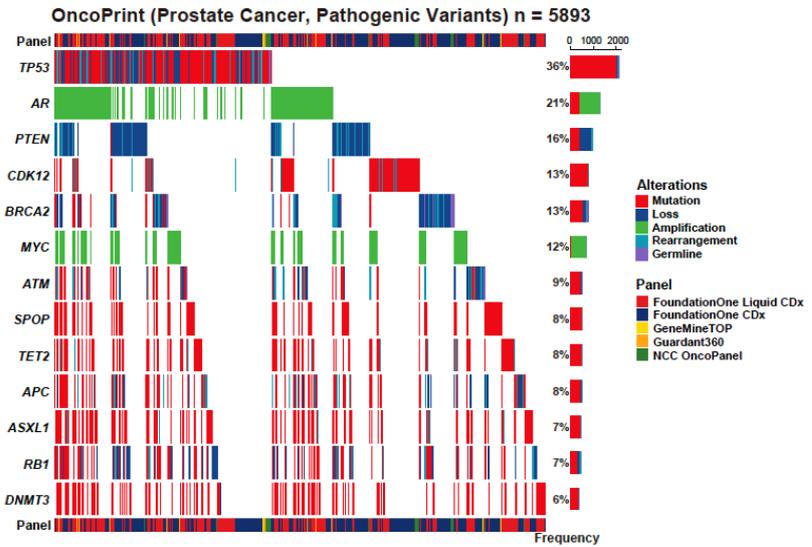


図 1 mCRPC 患者 5,893 例の包括的ゲノムプロファイリング

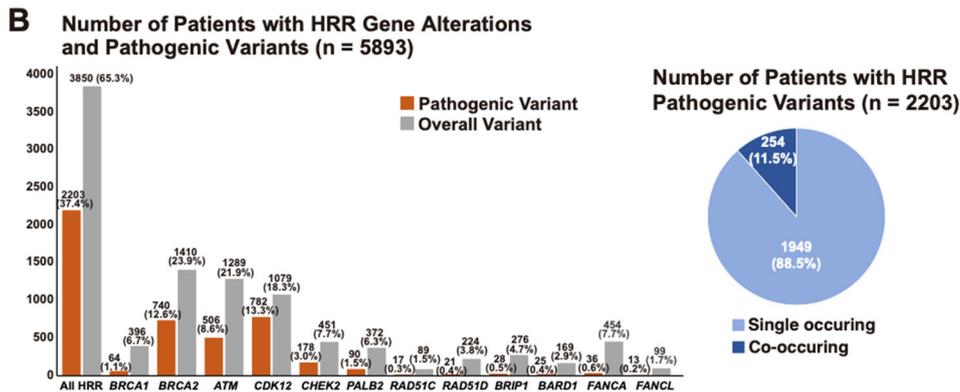


図 2 mCRPC 患者における HRR 遺伝子病的変異の頻度

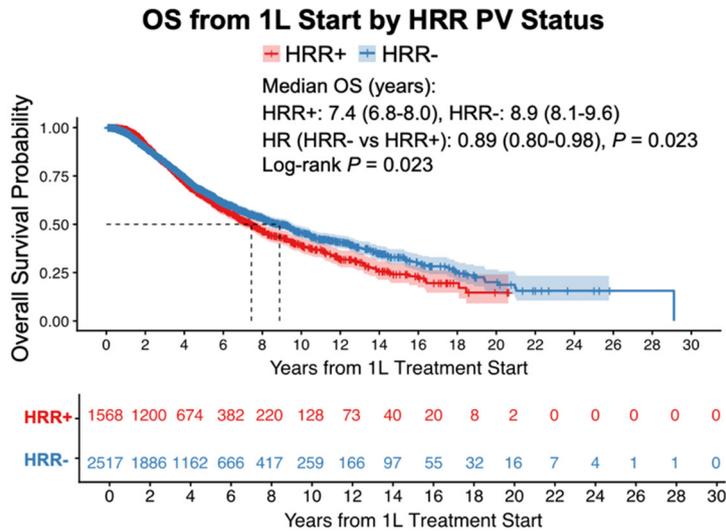
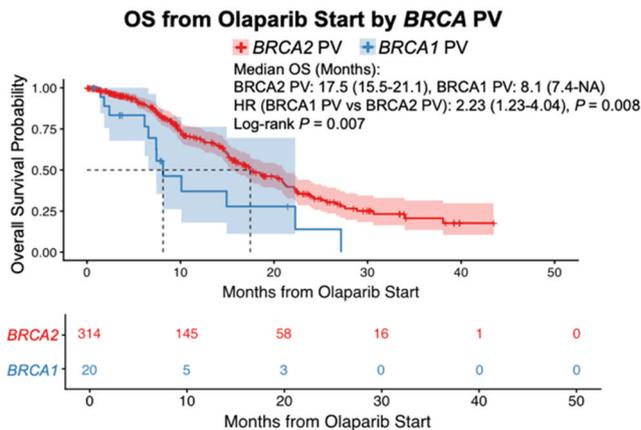


図3 mCRPC患者における1次治療開始からの全生存期間：HRR病的変異の有無による比較

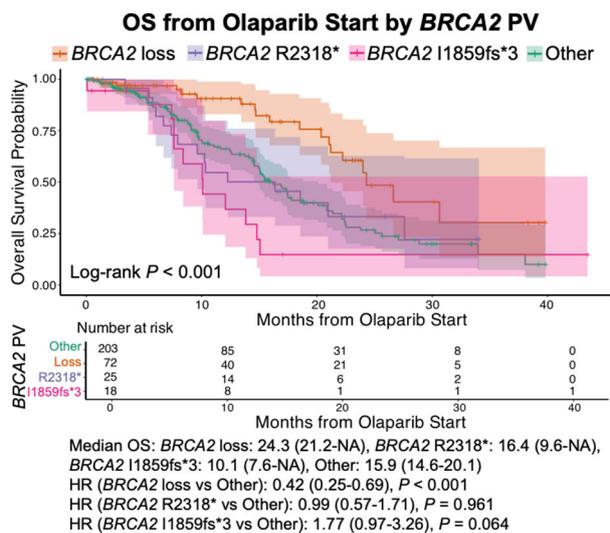
さらに、エキスパートパネル（Molecular Tumor Board; MTB）^{※7}でオラパリブの使用が推奨されたBRCA1/2病的変異患者のうち、実際に同様の治療を受けた389例を対象に、オラパリブ治療開始後の全生存（以下、OS_olaparib）を解析しました。その結果、BRCA1病的変異群（20例）のOS_olaparib中央値は8.1か月であり、BRCA2病的変異群（314例）の17.5か月より有意に短く、BRCA1病的変異が独立した予後不良因子であることが多変量解析でも確認されました（図4）。



Variable	n	Hazard Ratio (95% CI)	P value
BRCA Variant			
BRCA2	314	Reference	
BRCA1	20	2.38 (1.29, 4.37)	0.005
Age _{≥65}			
<65	76	Reference	
≥65	258	1.00 (0.69, 1.46)	0.992
at Registration			
PS			
0	218	Reference	
1	105	1.39 (0.97, 1.99)	0.077
2≤	7	1.91 (0.68, 5.38)	0.221
Unknown	4	1.54 (0.35, 6.70)	0.564
Metastasis			
LN only	39	Reference	
Bone ±LN	222	0.82 (0.49, 1.38)	0.461
Visceral (Liver)	26	1.20 (0.59, 2.46)	0.616
Visceral (Lung)	30	0.71 (0.34, 1.49)	0.363
Other	17	0.65 (0.21, 1.97)	0.446
Prior Therapy			
AATT only	99	Reference	
Chemotherapy-exposed	235	1.67 (1.12, 2.50)	0.012

図4 mCRPC患者におけるオラパリブ治療開始からの全生存期間：BRCA1変異またはBRCA2変異による比較

続いて、BRCA2病的変異をさらに細かなサブタイプ別に解析すると、遺伝子の一部が失われているBRCA2 lossを有する集団（72例）はOS_olaparib中央値24.3か月と最も良好で、その他のBRCA2変異群（203例）に比べて死亡リスクが低いことが示されました。一方、特定の変異（BRCA2 I1859fs*3）を有する集団では生存が短い傾向がみられ、同じBRCA2の変異であっても、そのタイプごとに薬への反応性が異なることを示唆しました（図5）。



Variable	n	Hazard Ratio (95% CI)	P value
BRCA2 Variant			
Others	203	Reference	
BRCA2 loss	72	0.42 (0.25, 0.69)	<0.001
BRCA2 R2318*	25	1.01 (0.58, 1.77)	0.96
BRCA2 I1859fs*3	18	1.53 (0.81, 2.92)	0.19
Age≥65			
<65	70	Reference	
≥65	248	1.04 (0.70, 1.54)	0.84
PS			
0	207	Reference	
1	100	1.36 (0.94, 1.96)	0.11
2≤	7	2.28 (0.79, 6.56)	0.13
Unknown	4	1.98 (0.45, 8.69)	0.36
Metastasis			
LN only	38	Reference	
Bone ±LN	211	0.87 (0.51, 1.47)	0.60
Visceral (Liver)	24	0.98 (0.46, 2.08)	0.97
Visceral (Lung)	28	0.80 (0.37, 1.75)	0.58
Other	17	0.71 (0.23, 2.22)	0.55
Prior Therapy			
AATT only	94	Reference	
Chemotherapy-exposed	224	1.73 (1.14, 2.63)	0.01

図5 mCRPC患者におけるオラパリブ治療開始からの全生存期間：BRCA2変異サブタイプによる比較

4. 今後の展開

本研究は、前立腺がんにおけるBRCA1/2病的変異の詳細なアノテーションが、オラパリブ治療の予後予測や、患者ごとの治療戦略の最適化において重要である可能性を示しました。今後は、より長期的な追跡データや他コホートでの検証により、個々の変異タイプに基づく最適な治療シーケンス（PARP阻害薬、タキサン系化学療法）の確立、および耐性機序（reversion変異など）の解明につながることを期待されます。

5. 論文情報

(タイトル) Genomic landscape and clinical impact of BRCA1/2 pathogenic variants in metastatic castration-resistant prostate cancer

(著者名) Kazuki Iida#, Fumihiko Urabe#, Yuya Matsui, Kojiro Tashiro, Kentaro Yoshihara, Yusei Urabe, Takaaki Ishikawa, Juntaro Matsuzaki, Takahiro Kimura, Yoshimasa Saito (#共同筆頭著者)

(雑誌) npj Precision Oncology

(DOI) 10.1038/s41698-026-01339-8

<用語説明>

※1 リアルワールドデータ：日常の実臨床の中で得られる医療データの総称であり、様々な患者の健康状態や医療利用の実態、治療経過などを反映している。

※2 BRCA1/2病的変異：DNA修復に関わる遺伝子の機能不全を引き起こし、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がんなどの発症リスクを著しく高める遺伝的特徴

※3 PARP阻害薬：DNA修復に関わるPARPを阻害し、HRR（※6参照）不全腫瘍に対して合成致死を誘導する分子標的薬。オラパリブは世界初のPARP阻害薬であり、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵がんの治療に使用される経口分子標的薬となる。

※4 mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺がん。ホルモン療法に抵抗性となり進行した前立腺がん。

※5 HRR (Homologous Recombination Repair) : DNA 二本鎖切断の修復機構の一つ。HRR 関連遺伝子の異常は DNA 修復不全をもたらす。

※6 包括的ゲノムプロファイリング (Comprehensive Genome Profile : CGP) : がん関連遺伝子を網羅的に解析し、治療選択に役立つ分子情報を得る検査。

※7 MTB (Molecular Tumor Board) : ゲノム情報に基づく治療方針を検討する多職種カンファレンス。日本では、エキスパートパネルと呼ばれる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・ 研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学薬学部 薬物治療学講座 教授 齋藤 義正 (さいとう よしまさ)

TEL : 03-5400-2647 FAX : 03-5400-2647 E-mail : ysaito@keio.jp

東京慈恵会医科大学 泌尿器科学講座 助教 占部文彦 電話 03-3433-1111 (代)

・ 本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (宮崎) TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課 電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp