

BRCA 機能不全と PARP 阻害剤感受性

太田 智彦

聖マリアンナ医科大学大学院医学系研究科・応用分子腫瘍学 教授

=====

次世代シーケンサーの普及に伴い、乳がんや卵巣がんはもとより、他のがんにおいても一部の悪性度の高いがんがBRCA機能不全に代表されるDNA相同組換え修復の異常を有することが明らかとなっている。このようながんに対してPARP阻害剤による合成致死の誘導は確立した治療法となりつつあり、日本においても乳がんおよび卵巣がんに対するPARP阻害剤が承認され、適応の拡大や併用療法など、今後の展開が期待されている。一方、臨床応用と並行して、PARP 阻害剤に対する耐性獲得機序の研究も進んでいる。PARP阻害剤による合成致死はPARPによる修復経路とこれを補完するBRCAによる相同組換え修復の2つの経路が絶たれることによるが、*BRCA1/2* 復帰突然変異、*BRCA1*プロモーターメチル化の解除、BRCA変異タンパク質の安定化、53BP1機能不全によるDNA非相同末端再結合の抑制、RAD51の過剰、*PARP1*の変異・失活など、多くの耐性獲得機序があることも明らかとなってきた。これらの耐性機序のほとんどは相同組換え修復能の回復に依存するため、その耐性克服戦略として各種阻害剤と併用して相同組換え修復能をもう一度阻害してPARP阻害剤の効果を高めようとする前臨床研究が行われている。本講演ではPARP 阻害剤に対する耐性獲得のメカニズム、耐性を克服するための新規治療戦略について、一部私たちの知見もふまえて紹介し、また細胞質内DNAによるcGAS-STING経路の活性化を中心にゲノム不安定性と免疫応答活性化のメカニズムおよびPARP阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤との相乗効果について概説する。

太田 智彦 (おおた ともひこ)

【略歴】

昭和 60 年 3 月 聖マリアンナ医科大学医学部医学科卒業
6 月 聖マリアンナ医科大学附属病院第 1 外科研修医
62 年 4 月 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科入学 (臨床医学系外科学 I 専攻)
平成 3 年 3 月 同大学院博士課程修了・医学博士取得
4 月 聖マリアンナ医科大学第 1 外科学助手
9 月 米国 Brown 大学留学
5 年 9 月 聖マリアンナ医科大学第 1 外科学助手
9 年 7 月 米国 North Carolina 大学 Lineberger Cancer Center 留学
11 年 11 月 聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科学 講師
16 年 4 月 聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科学 准教授
17 年 4 月 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学 准教授兼務
22 年 4 月 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学 教授

北海道大学 非常勤講師 (平成 23 年度)

東京工業大学 非常勤講師 (平成 26 年度)

東京医科歯科大学 非常勤講師 (平成 26 年度～現在)

【賞】

平成 11 年 東京生化学研究会奨励賞

平成 12 年 第 6 回日本乳癌学会奨励賞

平成 23 年 第 5 回小林がん学術振興会研究助成受賞

【資格、その他】

日本癌学会・評議員、日本乳癌学会・評議員、日本乳癌学会・理事

関東医歯薬大学ラグビーフットボール連盟理事