PRESS RELEASE

東京大学

“治療抵抗性”とされてきた *BRCA* 野生型卵巣がんに有効な治療標的を発見

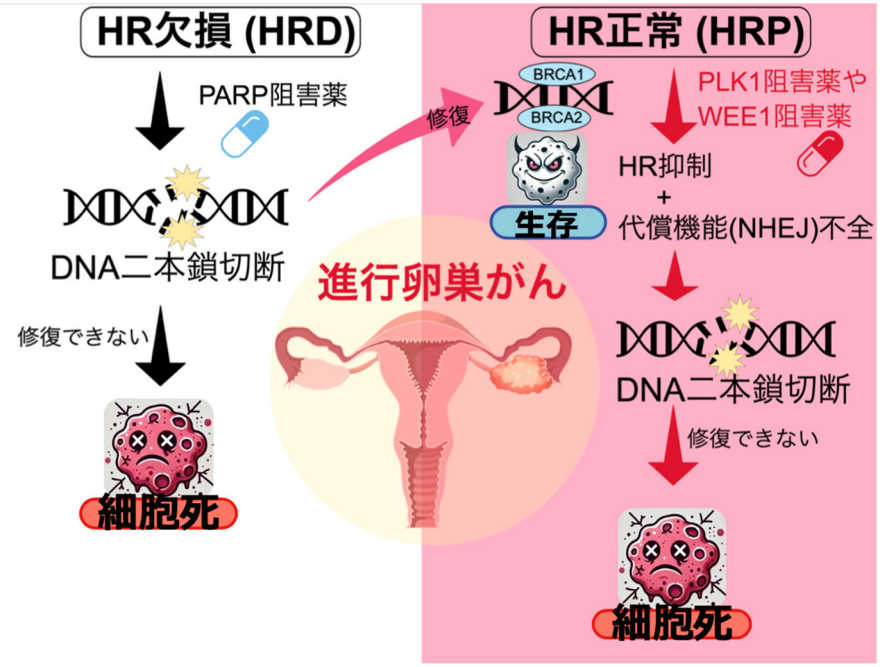
――PLK1/WEE1 阻害により DNA 修復の弱点を狙い撃ち――

発表のポイント

◆*BRCA* 遺伝子に異常がないタイプで HR（相同組換え修復機構）が保持された高異型度漿液性卵巣がんにおいて、PLK1 または WEE1 阻害薬が高い治療効果を示すことを発見しました。

◆これらの薬は、細胞周期制御を破綻させ、DNA 修復機構（相同組換え修復）を抑制することでがん細胞の分裂異常と細胞死を引き起こすことを解明しました。

◆本研究により、PARP 阻害薬をはじめとする既存治療の抵抗性指標と考えられてきた HRP（相同組換え修復正常）を、逆に治療感受性を示す新たなバイオマーカーとして活用できる可能性が示されました。



本研究の概要図

概要

東京大学医学部附属病院の織田克利教授、国田朱子特任講師、同大学院医学系研究科の Qian Xi （シー　チェン）大学院生（研究当時）らによる研究グループは、*BRCA1/2* 野生型高異型度漿液性卵巣がん（以下 *BRCA* 野生型卵巣がん）（注 1）に対して、PLK1 または WEE1 阻害が有効であることを明らかにしました。

本研究では細胞周期（注 2）の G2/M 期チェックポイントを担う酵素である PLK1 や WEE1 を阻害すると、*BRCA* 野生型卵巣がん（HRP：相同組換え修復正常、注 3）では主要な二本鎖 DNA 修復機構である相同組換え修復（HR）が抑制され、DNA 損傷が蓄積して細胞死が誘導されることを明らかにしました。一方、*BRCA* 変異型卵巣がん（HRD：相同組換え修復欠損、注

3）では、非相同末端結合（NHEJ）という別の修復経路が強く働くため、PLK1/WEE1 阻害に耐性を示しました。

さらに、患者由来腫瘍（PDX）モデル（注 4）においても、PLK1 と WEE1 の両阻害薬が HRP 腫瘍に選択的に抗腫瘍効果を示しました。本研究はこれまで「薬剤抵抗性の指標」とされてきた HRP を、治療感受性を示すバイオマーカーとして活用できる可能性を示しました。本成果は、*BRCA* 野生型卵巣がんに対する新たな治療戦略として期待されます。

発表内容

＜研究の背景＞

高異型度漿液性卵巣がん（HGSOC）は進行卵巣がんの約 80%を占め、極めて予後不良な病態です。HGSOC の約半数は、*BRCA* 遺伝子（注 5）の変異などにより相同組換え修復（HR）能が欠損しており HR 欠損（HRD）に分類されます。この群ではプラチナ製剤や PARP 阻害薬（注 6）が有効です。一方、残り半数を占める *BRCA* 野生型で HR 機能が保持された HRP 腫瘍では PARP 阻害薬が効きにくく、治療開発が大きな課題となっていました。また、もともと HRD であった腫瘍が薬剤耐性を獲得し、HRP に置き換わってしまうこともしばしば生じます。

本研究グループはこれまでに、サイクリン E1 というタンパク質が高発現する卵巣がん（HRP が多い）では、細胞周期の進行を制御する酵素である PLK1 キナーゼおよび WEE1 キナーゼの阻害に高い感受性を示すことを報告しました（※）。これらのキナーゼは DNA 損傷応答や HR 修復にも関与するため、阻害により DNA 損傷が蓄積することが示唆されていましたが、*BRCA* 野生型卵巣がんと *BRCA* 変異型卵巣がんで治療反応性がどのように異なるかは明らかではありませんでした。

（※）「Cyclin E1 高発現を標的とした卵巣がんの新規治療法の開発」
Xi Q, Kunita A, Ogawa M, Ka M, Tanimoto S, Tsuchimochi S, Nagai S, Matsunaga A, Fukuda T, Watanabe K, Sone K, Shinozaki-Ushiku A, Kawana K, Ushiku T, Osuga Y, Katayama K, Kage H, Oda K*（*責任著者）Cyclin E1 overexpression sensitizes ovarian cancer cells to WEE1 and PLK1 inhibition. *Oncogene* 44, 1375–1386 (2025).
URL：https://www.nature.com/articles/s41388-025-03312-4

＜研究の内容＞

本研究では、*BRCA* 野生型（HRP）・*BRCA* 変異型（HRD）の複数の HGSOC 細胞株と患者由来腫瘍（PDX）モデルを用い、PLK1 阻害薬（volasertib）および WEE1 阻害薬（adavosertib）の効果を詳細に解析しました。その結果、*BRCA* 野生型卵巣がんが PLK1/WEE1 阻害に強い感受性を示すことがわかりました。阻害により HR 修復能が低下し、DNA 損傷（DNA 二本鎖切断、注 7）の指標である γH2AX（リン酸化したヒストンの一種で DNA 損傷応答マーカー）が著しく増加しました（図 1）。

さらに、PLK1 阻害では紡錘体形成異常やゲノム多倍体化、WEE1 阻害では細胞周期チェックポイント破綻による早期 M 期進入が生じ、いずれも分裂期細胞死が誘導されました。一方、*BRCA* 変異型卵巣がんでは、もともと HR が破綻しているため、代償機構として DNA 依存性プロテインキナーゼ（DNA-PKcs）を中心とした NHEJ 修復経路が恒常的に活性化しており、NHEJ により PLK1/WEE1 阻害に対して抵抗性を示しました。実際に DNA-PKcs 阻害薬を併用すると *BRCA* 変異型卵巣がんにも感受性が生じ、DNA 修復経路の使い分けが治療反応性を規定する重要な要因であることが示されました。

さらに PDX モデルにおいても、*BRCA* 野生型卵巣がんではいずれの阻害薬も顕著な腫瘍縮小効果を示したのに対し、*BRCA* 変異型卵巣がんでは腫瘍縮小は認められず、治療抵抗性が再現されました（図 2）。

これらの結果から、*BRCA* 変異のない HRP 腫瘍では PLK1/WEE1 阻害によって主要な修復機構である HR が抑制され、NHEJ が代償しきれないため DNA 損傷が蓄積して細胞死が誘導される一方、*BRCA* 変異のある HRD 腫瘍では NHEJ が恒常的に活性化しており、DNA 損傷が修復され薬剤に耐性を示し生存する、というメカニズムが考えられました（図 3）。

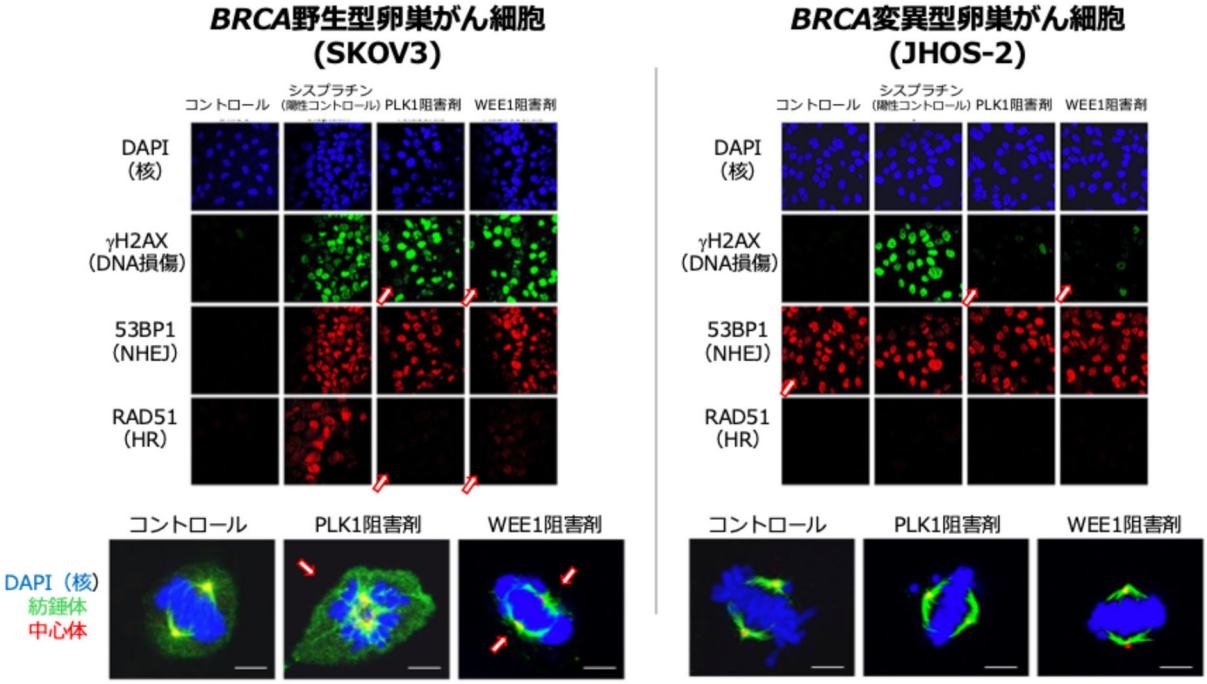


図 1：PLK1/WEE1 阻害による *BRCA* 野生型卵巣がんにおける HR 修復不全と紡錘体形成異常

BRCA 野生型卵巣がんでは PLK1 阻害薬および WEE1 阻害薬を添加しても HR（RAD51）が誘導されず、DNA 損傷が蓄積し（上段左）、紡錘体形成異常→細胞死に至る（下段左）。一方、*BRCA* 変異型卵巣がんでは、常に NHEJ（53BP1）が恒常的に誘導されており、PLK1 阻害薬および WEE1 阻害薬を添加しても DNA 損傷が蓄積せず（上段右）、紡錘体形成は正常で、細胞死に至らない（下段右）。

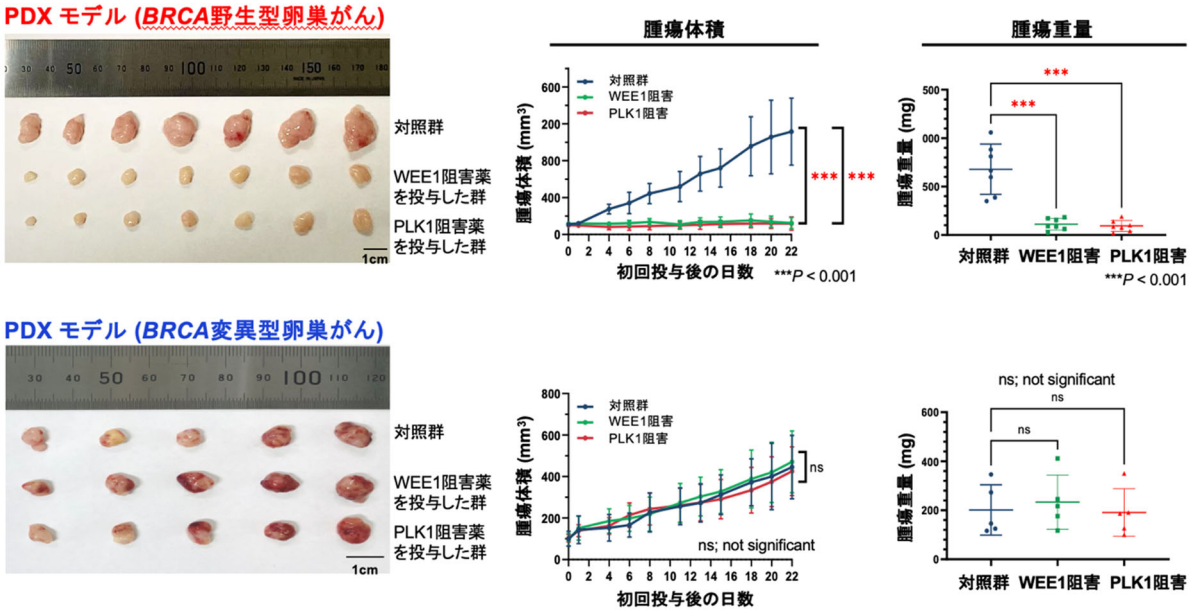


図 2：患者由来（PDX）モデルでの PLK1/WEE1 阻害による抗腫瘍効果

患者由来（PDX）モデルでも PLK1/WEE1 阻害が *BRCA* 野生型卵巣がんに選択的に抗腫瘍効果を示す。

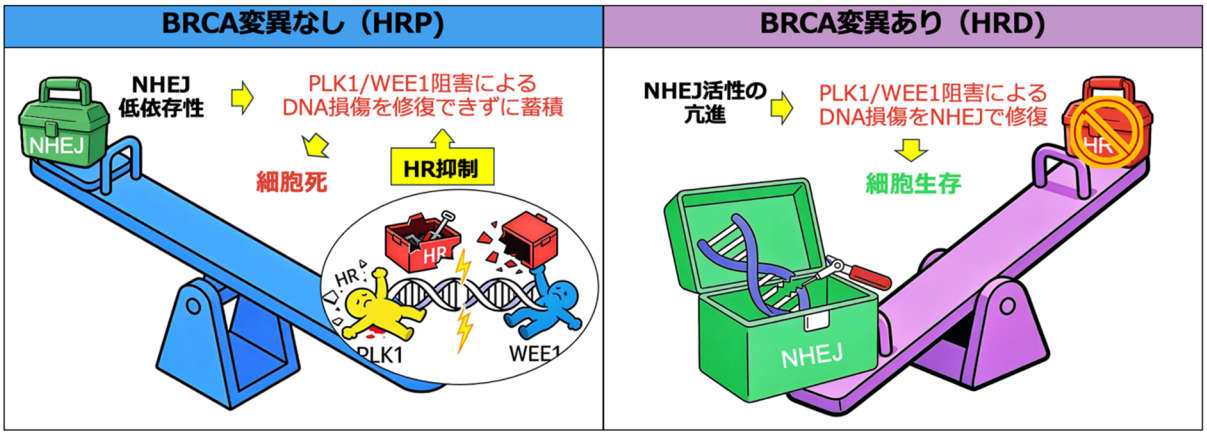


図 3：本研究により示された、HRP 腫瘍が PLK1/WEE1 阻害に脆弱となるメカニズム

BRCA 野生型（HRP）と *BRCA* 変異型（HRD）で異なる DNA 修復経路依存が治療反応を左右する。

＜社会的意義・今後の展望＞

本研究は、これまで有効な治療が乏しかった *BRCA* 野生型（HRP）卵巣がんに対し、細胞周期チェックポイントを標的として HR 修復機構を選択的に阻害する新たな治療戦略を示したものです。本アプローチは治療選択肢を広げる可能性を持ち、今後は HR 状態を指標とした患者層別化や臨床応用が期待されます。

なお、本研究は東京大学における動物実験審査委員会の承認のもと実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学
　大学院医学系研究科
　　生体物理医学専攻　医用生体工学講座　統合ゲノム学
　　織田　克利　教授
　　兼：東京大学医学部附属病院　ゲノム診療部　部長
　　シー　チェン　医学博士課程（研究当時）
　　現：中山大学腫瘍予防治療センター　研修医

　　次世代プレシジョンメディシン開発講座
　　（東京大学医学部附属病院　22 世紀医療センター　次世代プレシジョンメディシン開発講座）
　　国田　朱子　特任講師

論文情報

雑誌名：Cell Death & Disease
題　名：PLK1 or WEE1 inhibition targets homologous recombination repair proficiency in BRCA1/2 wild-type high-grade serous ovarian cancer
著者名：Qian Xi, Akiko Kunita*, Miho Ogawa, Masanori Kawakami, Saeko Nagai, Anh Quynh Duong, Ayumi Taguchi, Kousuke Watanabe, Tomohiko Fukuda, Kenbun Sone, Aya Shinozaki-Ushiku, Tetsuo Ushiku, Yasushi Hirota, Hidenori Kage, Kazuhiro Katayama, Katsutoshi Oda*（*責任著者）
DOI：10.1038/s41419-025-08324-2

研究助成

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（科研費）「基盤研究（B）卵巣癌／子宮体癌における薬剤感受性メチル化診断キットの開発と Liquid Biopsy への応用（課題番号：24K02584）」、日本医療研究開発機構（AMED）ゲノム創薬基盤推進研究事業［ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム］「マルチオーム解析によるがんゲノム医療の精緻化（課題番号：JP21km0908001）」の支援、およびコニカミノルタ株式会社との共同研究費により実施されました。

用語解説

（注 1）*BRCA1/2* 野生型高異型度漿液性卵巣がん（ビーアールシーエー1/2 やせいがたこういけいどしょうえきせいらんそうがん）：
卵巣がんの中で最も一般的で悪性度の高い組織型である高異型度漿液性卵巣がん（HGSOC）のうち、*BRCA1/2* 遺伝子（*BRCA* 遺伝子）に病的な変異を持たない（野生型）タイプ。HGSOC の約 7～8 割を占め、その多くは相同組換え修復（HR）機能が保たれているため、PARP 阻害薬などの既存治療薬の効果が限定的であり、予後不良となる。新たな治療戦略の開発が求められている患者群である。

（注 2）細胞周期：
細胞が分裂する際に進む一連の過程で、DNA 複製準備の G1 期、DNA 複製を行う S 期、分裂準備の G2 期、細胞分裂を実行する M 期から構成される。各段階には「チェックポイント」があり、DNA 損傷が検出されると次の段階への進行を一時停止し、修復が完了するまで待機する安全機構が働く。本研究で着目した G2/M チェックポイントは、DNA 損傷が修復されるまで M 期への移行を停止する重要な関門である。

（注 3）HRP と HRD：
HRP（Homologous Recombination Proficient；相同組換え修復正常）は *BRCA* 遺伝子などが正常に機能し、DNA 二本鎖切断を高精度に修復できる状態。
HRD（Homologous Recombination Deficient；相同組換え修復欠損）は主に *BRCA* 遺伝子の変異やエピジェネティックな変化により、この修復機能が破綻した状態。HRD 腫瘍はプラチナ製剤や PARP 阻害薬に高い感受性を示すが、HRP 腫瘍ではこれらの薬剤の効果が限定的である。

（注 4）PDX モデル：
患者の腫瘍組織を免疫不全マウスに移植して作製するがんモデル。患者の腫瘍の遺伝子変異、組織構造、薬剤反応性などの特性を高い精度で維持するため、薬剤反応性の評価に広く用いられる。

（注 5）*BRCA1*、*BRCA2*：
BRCA1 および *BRCA2* 遺伝子は相同組換え修復（HR）の中心的役割を担うがん抑制遺伝子。これらの遺伝子に病的変異があると相同組換え修復(HR）機能が破綻し、DNA 損傷が蓄積しやすくなるため、プラチナ製剤や PARP 阻害薬に高い感受性を示す。*BRCA* 変異は乳がん、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ことが知られている。

（注 6）PARP 阻害薬：
DNA 一本鎖切断の修復に関わる PARP（ポリ ADP リボースポリメラーゼ）酵素を阻害する分子標的薬。PARP 阻害により DNA 損傷が蓄積し、通常は相同組換え修復（HR）で修復されるが、*BRCA* 変異などにより HR 機能が欠損している細胞（HRD）では修復できず、がん細胞が選択的に死滅する（合成致死）。卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がんなどの *BRCA* 変異陽性または HRD 腫瘍の治療薬として承認されており、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブなどがある。

（注 7）DNA 二本鎖切断：
DNA の二本鎖が同時に切断される最も重篤な DNA 損傷の一つ。適切に修復されないと染色体異常やがんの原因となり得る。一方で、放射線治療やプラチナ製剤などの抗がん剤は、この損傷をがん細胞に意図的に誘発することで治療効果を発揮する。修復経路には主に 2 つあり、相同染色体を鋳型として正確に修復する相同組換え修復（HR）と、切断端を直接結合する非相同末端結合（NHEJ、修復ミスが生じやすい）がある。

問合せ先

<研究内容について>
東京大学大学院医学系研究科
（東京大学医学部附属病院　ゲノム診療部）
教授　織田　克利（おだ　かつとし）

<機関窓口>
東京大学医学部附属病院　パブリックリレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel：03-5800-9188　E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp