

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11145

研究課題名(和文) ゲノムワイドSNPアレイによる転移性前立腺癌治療の個別化医療の確立と最適化

研究課題名(英文) Development of precision medicine for the therapy to metastatic prostate cancer using genome-wide SNP array

研究代表者

塩田 真己 (Shiota, Masaki)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：20635445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対して、ホルモン療法が広く行われる。しかしながら、その効果は、個人間で大きな違いがみられる。そこで、ホルモン療法の治療効果と関連する個人間の遺伝背景を明らかにするため、遺伝子多型とホルモン療法の効果の関連について研究を行った。その結果、いくつかのアンドロゲン代謝に関連する遺伝子の多型が治療効果と関連することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、ホルモン療法中のアンドロゲン代謝の個人差がホルモン療法の治療効果に影響していることが示された。また、今後のゲノムワイド解析の結果を含めて、遺伝子多型がホルモン療法の個別化治療に応用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Hormone therapy is widely used for prostate cancer. However, the effect varies greatly among individuals. Therefore, in order to clarify the genetic background among individuals related to the therapeutic effect of hormone therapy, we investigated the relationship between gene polymorphism and the effect of hormone therapy. As a result, it was revealed that polymorphisms of some genes related to androgen metabolism are associated with therapeutic effect.

研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：転移性前立腺癌 一塩基多型 個別化医療

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

転移性前立腺癌の治療は、長年にわたりホルモン療法が唯一の標準治療として行われてきたが、近年、一次治療としてドセタセキル治療やアビラテロンなどの新規ホルモン剤の併用により予後の延長が得られることが明らかになった。しかしながら、ドセタセキル治療や新規ホルモン剤の併用により恩恵を受ける患者集団は転移性前立腺癌患者の一部に限られると予想されるが、その患者背景は明らかではない。遺伝子一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism, SNP) は、個人間の遺伝的相違による治療感受性の違いをもたらす要因であり、治療感受性予測の分子マーカーとして有望であると考えられる。

### 2. 研究の目的

上記背景に基づいて、SNP を用いた新規診断法の開発を通じて、転移性前立腺癌に対する一次治療の最適化と個別化医療の確立を目指し、本研究を行った。

### 3. 研究の方法

転移性前立腺癌に対するホルモン療法の効果について検討する前向き臨床試験 (KYUCOG-1401 試験) の付随研究 (KYUCOG-1401-A 試験; UMIN000022852) として、125 例の症例を登録し、ゲノム DNA の採取を行った。このゲノム DNA について、ジャポニカアレイ®を用いてゲノムワイドな SNP 解析を行った。

また、既に転移性前立腺癌に対するホルモン療法を行った 104 症例について、個別遺伝子の遺伝子多型とホルモン療法やアビラテロン治療の予後の関係についての解析を行った。

### 4. 研究成果

前向きコホートとして、KYUCOG-1401-A 試験において 125 例のゲノムワイド SNP 解析を行った。2020 年 6 月に予後データの集計が行われるため、今後、臨床情報との照合を行い、解析結果を報告予定である。

また、後ろ向きコホートとして、転移性前立腺癌に対するホルモン療法を行った症例において、CYP19A1 や AKR1C3、ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor, MR) の遺伝子多型や sex hormone-binding globulin (SHBG) および HSD3B1 のミスセンス変異を生じる遺伝子多型において、遺伝子多型がホルモン療法の予後と関連することが分かった。さらに、HSD3B1 や SRD5A2 の遺伝子多型が、アビラテロン治療における治療効果や予後と関連することが明らかになった。さらに、ホルモン療法に抵抗性となった前立腺癌組織においては、同様な体細胞遺伝子変異が生じており、HSD3B1 のミスセンス変異がホルモン療法抵抗性の獲得に大きく関与していることが示唆された。とりわけ、HSD3B1 の一塩基多型については、高活性型の遺伝子多型 (変異型) を有する場合、ホルモン療法での治療効果が不良であるが (図 1)、アビラテロン治療では、ホルモン療法の効果とは逆に治療効果が良好であった (図 2)。

以上より、アンドロゲン代謝に関連する遺伝子の個人間での違いが、前立腺癌に対するホルモン療法の治療効果に影響を与える可能性が示唆された。ゲノムワイド SNP 解析の結果を待つ必要があるが、個別化治療に寄与する可能性が期待された。

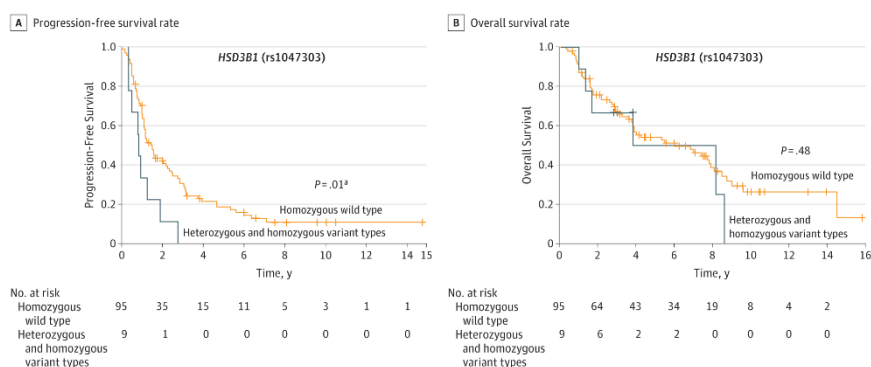


図 1. HSD3B1 の遺伝子多型とホルモン療法における (A) 非進展生存率と (B) 全生存率 (Shiota M, Narita S, Akamatsu S, et al. Association of Missense Polymorphism in HSD3B1 With Outcomes Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy or Abiraterone. JAMA Netw Open. 2019;2(2):e190115 より引用)

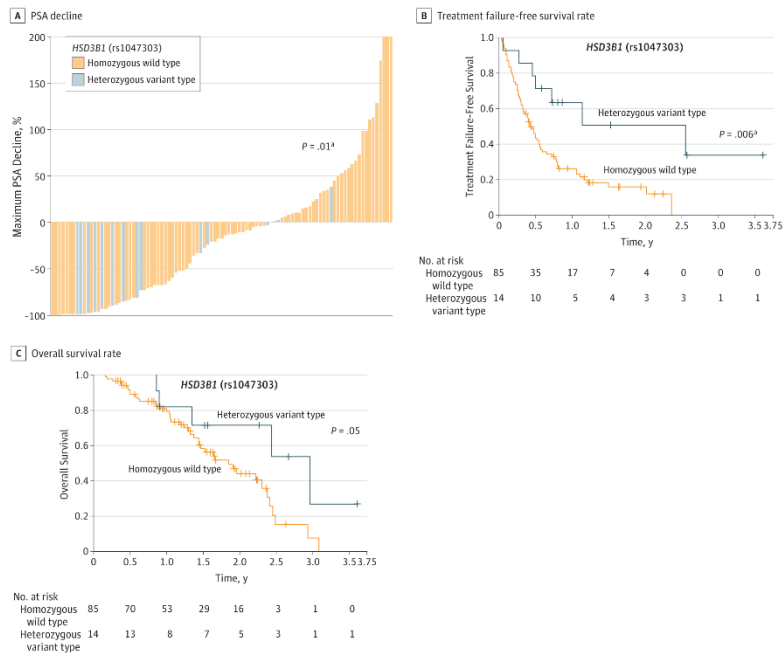


図2. HSD3B1 の遺伝子多型とアビラテロン治療における (A) PSA 低下率、(B) 治療継続生存率と (C) 全生存率 (Shiota M, Narita S, Akamatsu S, et al. Association of Missense Polymorphism in HSD3B1 With Outcomes Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy or Abiraterone. JAMA Netw Open. 2019;2(2):e190115 より引用)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shiota M, Fujimoto N, Tsukahara S, Ushijima M, Takeuchi A, Kashiwagi E, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiyama T, Eto M	4. 巻 17
2. 論文標題 Genetic Polymorphism in Sex Hormone-binding Globulin With a Prognosis of Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Prostate Cancer Among Japanese Men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e387-e393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clgc.2019.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiota M, Fujimoto N, Tsukahara S, Ushijima M, Takeuchi A, Kashiwagi E, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiyama T, Eto M	4. 巻 83
2. 論文標題 The impact of genetic polymorphism on CYP19A1 in androgen-deprivation therapy among Japanese men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 933-938
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-019-03811-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiota M, Narita S, Akamatsu S, Fujimoto N, Sumiyoshi T, Fujiwara M, Uchiyama T, Habuchi T, Ogawa O, Eto M	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of Missense Polymorphism in HSD3B1 With Outcomes Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy or Abiraterone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e190115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2019.0115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiota Masaki, Fujimoto Naohiro, Higashijima Katuyoshi, Imada Kenjiro, Kashiwagi Eiji, Takeuchi Ario, Inokuchi Junichi, Tatsugami Katsunori, Kajioka Shunichi, Uchiyama Takeshi, Eto Masatoshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Mineralocorticoid receptor signaling affects therapeutic effect of enzalutamide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 1052
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pros.23661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Dejima Takashi, Yamamoto Yoshiaki, Takeuchi Ario, Imada Kenjiro, Kashiwagi Eiji, Inokuchi Junichi, Tatsugami Katsunori, Kajioka Shunichi, Uchiumi Takeshi, Eto Masatoshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Collateral resistance to taxanes in enzalutamide-resistant prostate cancer through aberrant androgen receptor and its variants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3224 ~ 3234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Kashiwagi Eiji, Murakami Tomohiko, Takeuchi Ario, Imada Kenjiro, Inokuchi Junichi, Tatsugami Katsunori, Eto Masatoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Serum testosterone before and during androgen-deprivation therapy, and prognosis between cigarette smokers and nonsmokers with metastatic prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Andrologia	6. 最初と最後の頁 e13119 ~ e13119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/and.13119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Kashiwagi Eiji, Murakami Tomohiko, Takeuchi Ario, Imada Kenjiro, Inokuchi Junichi, Tatsugami Katsunori, Eto Masatoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Serum testosterone level as possible predictive marker in androgen receptor axis-targeting agents and taxane chemotherapies for castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 180.e19 ~ 180.e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2018.10.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Narita Shintaro, Akamatsu Shusuke, Fujimoto Naohiro, Sumiyoshi Takayuki, Fujiwara Maki, Uchiumi Takeshi, Habuchi Tomonori, Ogawa Osamu, Eto Masatoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of Missense Polymorphism in HSD3B1 With Outcomes Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy or Abiraterone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e190115 ~ e190115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2019.0115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Fujimoto Naohiro, Tsukahara Shigehiro, Ushijima Miho, Takeuchi Ario, Kashiwagi Eiji, Inokuchi Junichi, Tatsugami Katsunori, Uchiumi Takeshi, Eto Masatoshi	4. 巻 83
2. 論文標題 The impact of genetic polymorphism on CYP19A1 in androgen-deprivation therapy among Japanese men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 933 ~ 938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-019-03811-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiota M, Fujimoto N, Takeuchi A, Kashiwagi E, Dejima T, Inokuchi J, Tatsugami K, Yokomizo A, Kajioka S, Uchiumi T, Eto M.	4. 巻 199
2. 論文標題 The Association of Polymorphisms in the Gene Encoding Gonadotropin-Releasing Hormone with Serum Testosterone Level during Androgen Deprivation Therapy and Prognosis of Metastatic Prostate Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 734-740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.juro.2017.09.076.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto N, Shiota M, Tomisaki I, Minato A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Gene Polymorphism-related Individual and Interracial Differences in the Outcomes of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 337-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2017.01.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 塩田真己、藤本直浩、塚原茂大、牛島美保、武内在雄、柏木英志、猪口淳一、立神勝則、内海健、江藤正俊
2. 発表標題 日本人転移性前立腺癌におけるCYP19A1遺伝子多型とホルモン療法の予後
3. 学会等名 第3回リキッドバイオブシー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田真己、成田伸太郎、赤松秀輔、藤本直浩、住吉崇幸、藤原真希、内海健、羽瀨友則、小川修、江藤正俊
2. 発表標題 HSD3B1 遺伝子多型の一次ホルモン療法およびアピラテロン治療における意義
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田真己、赤松秀輔、成田伸太郎、住吉崇幸、藤原真希、内海健、小川修、羽瀨友則、江藤正俊
2. 発表標題 アピラテロン代謝酵素HSD3B1とSRD5A2による去勢抵抗性前立腺癌に対するアピラテロン治療の予後予測
3. 学会等名 第5回日本泌尿器腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田真己、成田伸太郎、赤松秀輔、藤本直浩、羽瀨友則、小川修、江藤正俊
2. 発表標題 前立腺癌薬物療法の個別化医療に向けた遺伝子多型研究
3. 学会等名 第28回泌尿器科分子・細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiota M, Eto M
2. 発表標題 Treatment resistance due to aberrant androgen signaling in advanced prostate cancer
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田真己
2. 発表標題 ゲノム診断と 新規治療法の展望
3. 学会等名 第71回日本泌尿器科学会西日本総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田真己
2. 発表標題 アンドロゲン代謝システムに着目した 前立腺癌の進展・薬物応答の研究最前線
3. 学会等名 第35回前立腺シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiota M, Fujimoto N, Imada K, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, Tatsugami K, Kajioka S, Eto M
2. 発表標題 Missense polymorphism in HSD3B1 in Japanese men treated with primary androgen-deprivation therapy for metastatic prostate cancer
3. 学会等名 2018 ASCO Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田真己、藤本直浩、塚原茂大、牛島美保、武内在雄、柏木英志、猪口淳一、立神勝則、内海健、江藤正俊
2. 発表標題 転移性前立腺癌におけるCYP19A1遺伝子多型とホルモン療法中の血清テストステロン値およびホルモン療法の予後
3. 学会等名 第24回国際個別化医療学会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 塩田真己
2. 発表標題 前立腺癌薬物療法の個別化医療に向けた遺伝子多型解析
3. 学会等名 第5回前立腺生物学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki Shiota, Masatoshi Eto
2. 発表標題 Up-to-date on the mechanism of castration resistance in prostate cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田真己
2. 発表標題 前立腺癌薬物療法の個別化医療
3. 学会等名 第70回日本泌尿器科学会西日本総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田真己、成田伸太郎、赤松秀輔、藤本直浩、羽瀨友則、小川修、江藤正俊
2. 発表標題 前立腺癌薬物療法の個別化医療に向けた遺伝子多型研究
3. 学会等名 第28回泌尿器科分子・細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki Shiota
2. 発表標題 Precision medicine in metastatic castration-sensitive prostate cancer
3. 学会等名 2017 International Conference of Clinical and Basic Research for Prostate Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩田真己
2. 発表標題 泌尿器癌のPrecision Medicine の確立に向けた取り組み
3. 学会等名 第69回日本泌尿器科学会西日本総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shiota M, Fujimoto N, Takeuchi A, Kashiwagi E, Dejima T, Inokuchi J, Tatsugami K, Yokomizo A, Uchiyama T, Eto M
2. 発表標題 The association of polymorphism in gonadotropin releasing hormone with serum testosterone level during androgen-deprivation therapy and prognosis in metastatic prostate cancer
3. 学会等名 2017 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩田真己、藤本直浩、今田憲二郎、柏木英志、武内在雄、猪口淳一、立神勝則、梶岡俊一、内海健、江藤正俊
2. 発表標題 転移性前立腺癌におけるHSD3B1多型とホルモン療法の予後
3. 学会等名 第2回リキッドバイオプシー研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shiota M, Fujimoto N, Imada K, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, Tatsugami K, Kajioka S, Uchiumi T, Eto M
2. 発表標題 Independent validation of missense polymorphism in HSD3B1 in Japanese men treated with primary androgen-deprivation therapy for metastatic prostate cancer
3. 学会等名 2018 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Masaki Shiota	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 350
3. 書名 Hormone Therapy and Castration Resistance of Prostate Cancer	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 膀胱癌治療におけるBCG膀胱内注入療法に対する抵抗性を予測するためのバイオマーカー	発明者 塩田真己, 江藤正俊	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、182173	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	江藤 正俊  (Eto Masatoshi)  (90315078)	九州大学・医学研究院・教授   (17102)	