

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09128

研究課題名(和文) エストロゲン・アンドロゲンシグナルによる転移性前立腺癌のプレジジョンメディシン

研究課題名(英文) Precision medicine for metastatic prostate cancer via estrogen and androgen signal

研究代表者

藤村 哲也 (Fujimura, Tetsuya)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：50376448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法(ADT: androgen deprivation therapy)は癌細胞の増殖に關与するアンドロゲン受容体(AR: androgen receptor)の働きを制御することを目的としている。このADTにて長期生存する症例もあれば、比較的早期に去勢抵抗性前立腺癌(CRPC: castration resistant prostate cancer)となり癌死に至る症例がある。本研究によって前立腺針生検パラフィン標本を用いた転移性前立腺癌症例の癌特異的生存を簡便な手法で予測するノモグラムが作成され、プレジジョンメディシンへの発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究にて診断時のパラフィン標本から比較的簡易にADTの耐久性を診断することができた。ADTの治療効果が低い症例は初期にタキサン系抗癌剤、免疫チェックポイント阻害薬や新規の治療薬の候補となりえる。今後は独立したコホートでの検証や、商用化に向けた妥当性の検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer aims to control the action of androgen receptors (ARs) involved in the growth of cancer cells. In some cases, long-term survival is achieved with this ADT, and in other cases, castration resistant prostate cancer (CRPC) develops relatively early, leading to cancer death. This study created a nomogram that predicts cancer-specific survival of metastatic prostate cancer cases using paraffin specimens of prostate needle biopsy by a simple method, and is expected to develop into precision medicine.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法 (ADT: androgen deprivation therapy)は癌細胞の増殖に関与するアンドロゲン受容体 (AR: androgen receptor)の働きを制御することを目的としている。この治療戦略は長い歴史を有し、最近の新薬もアンドロゲン受容体とそのシグナル伝達の阻害を治療標的としている。この ADT にて長期生存する症例もあれば、比較的早期に去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC: castration resistant prostate cancer)となり癌死に至る症例がある。これまでに我々はレーザーマイクロダイセクション法を用いて、前立腺針生検パラフィン標本から腫瘍細胞、間質細胞を別々に採取して RT-PCR を行い、アンドロゲン・エストロゲンシグナル、幹細胞マーカーの発現様式によって ADT の治療感受性と生命予後を予測できることを示した (Fujimura, et al. Clin Cancer Res, 20: 4625; 2014.)。しかしながら、レーザーマイクロダイセクション法による診断は手技が煩雑であり、“エストロゲン・アンドロゲンシグナルによる転移性前立腺癌のプレジジョンメディシン”を日常臨床で行うためには簡便な手法の確立が急務である。

2. 研究の目的

本研究の目的は前立腺針生検パラフィン標本を用いて転移性前立腺癌症例の癌特異的生存を簡便な手法で予測することである。

3. 研究の方法

先行研究で有効性を確立したエストロゲン・アンドロゲンシグナルマーカー、幹細胞マーカー (*ERalpha*, *AR*, *oct1*, *TRIM36*, *SOX2*, *c-Myc*, *KLF4*) に加えて内性コントロールとして癌由来間質細胞マーカー X, 良性前立腺上皮組織のマーカー Y, および良性間質細胞マーカー Z を加えて、RT-PCR 法を行い臨床病理学的遺伝子との関連を解析した。FFPE RNA Isolation Kit を用いて RNA を抽出し、Nano Drop にて定量を行った。

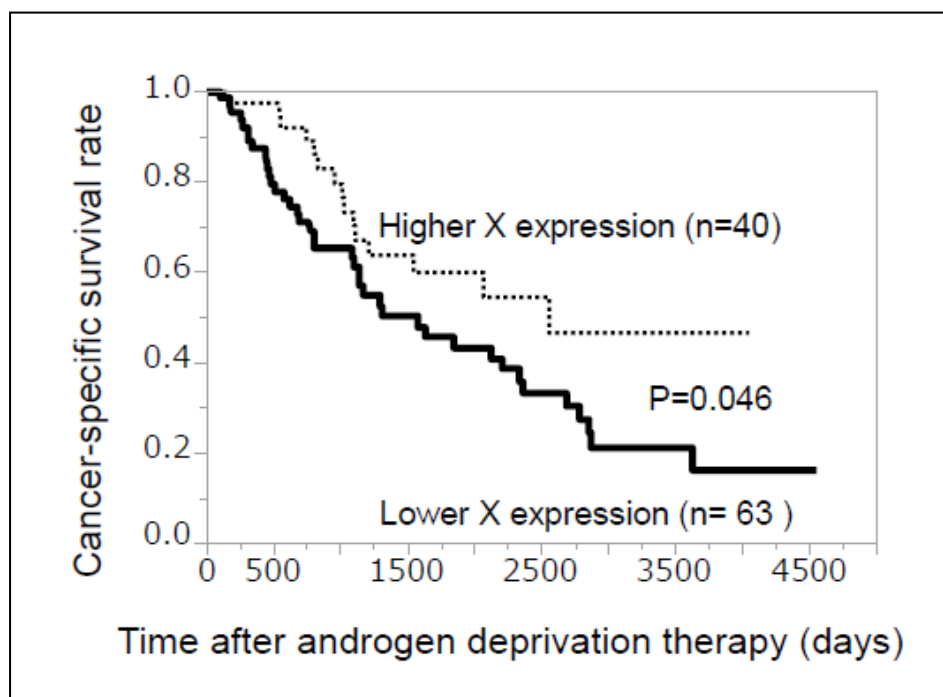
4. 研究成果

対象は未治療の転移性前立腺癌 103 例。年齢の平均値は 69.6 歳、血清 PSA 値の平均値は 1163ng/mL であった。全例にアンドロゲン遮断療法を行った。平均観察期間 1426 日の間に 23 例が再燃なく経過しており、80 例が臨床再燃を来した。そのうち、55 名が癌死した。

RNA 抽出量(平均±標準偏差)は 1805±1249 ng で A260/A280 は 1.93±0.12 であった。

癌特異的生存と関連するマーカーは X, AR であり、血清 PSA 値や LATTITUDE 分類、CHAATED 分類とは相関していなかった。Cox 比例ハザードモデルを用いた解析にて X 発現は Hazard ratio 0.53, 95%信頼区間 0.33-0.89, P= 0.017 であり、有意に癌死のリスクを下げていた。Kaplan-Meier 法生存曲線では X 高発現は有意に予後良好であった (p=0.04) (図)。

本研究にて診断時のパラフィン標本から比較的簡易に ADT の耐久性を診断することができた。ADT の治療効果が低い症例は初期にタキサン系抗癌剤、免疫チェックポイント阻害薬や新規の治療薬の候補となりえる。今後は独立したコホートでの検証や、商用化に向けた妥当性の検討が必要である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takayama KI, Fujimura T, Suzuki Y, Inoue S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Identification of long non-coding RNAs in advanced prostate cancer associated with androgen receptor splicing factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol .	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01120-y.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	高山 賢一 (Takayama Kenichi) (50508075)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・専門副部長 (82674)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関