

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18107

研究課題名（和文）去勢抵抗性前立腺癌の治療効果を予測する糖鎖関連cfDNAマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of glycan-related cfDNA markers to predict therapeutic efficacy in castration-resistant prostate cancer

研究代表者

濱野 逸人（Hamano, Itsuto）

弘前大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：40868064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）は予後不良であるため、その病勢を測るバイオマーカー開発が求められている。本研究では、cfDNAから去勢抵抗性獲得に関与しているバイオマーカーを解析した。CRPC群と非CRPC群を比較すると、CRPC群でcfDNA総量、アンドロゲン受容体増幅が有意に増加していた。しかし、去勢抵抗性獲得に関連するとされるMYCN、AURKA、NCOR2は有意に変化していなかった。CRPC群において糖転移酵素 4GALNT4の発現が有意に低下しており、全生存率が不良であった。糖転移酵素の発現量はCRPCの予後因子である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）は予後不良であるため、その病勢を測るバイオマーカー開発が求められている。本研究では、cfDNAから去勢抵抗性獲得に関与しているバイオマーカーを解析した。本研究では、CRPCと非CRPCを比較し、CRPC群でcfDNA総量、アンドロゲン受容体増幅が有意に増加、糖転移酵素 4GALNT4の発現が有意に低下しており、予後不良であった。本研究から糖転移酵素の発現量はCRPCの予後因子である可能性が示唆されたことより、研究成果の学術的意義や社会的意義は大きいと思われる。

研究成果の概要（英文）：Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is associated with a poor prognosis, and there is a need to develop biomarkers. In this study, we analyzed biomarkers involved in the acquisition of castration resistance from cfDNA, and found that total cfDNA and androgen receptor amplification were significantly increased in the CRPC group compared with non-CRPC. MYCN, AURKA, and NCOR2, which are considered to be associated with the acquisition of castration resistance, were not significantly altered. However, expression of glycosyltransferase 4GALNT4 was significantly decreased in the CRPC group, indicating a poor prognosis. The expression level of glycosyltransferases may be a prognostic factor for CRPC.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：前立腺癌 糖鎖解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

CRPC は予後不良であることに加え、従来の前立腺特異抗原 (PSA) や画像検査ではその病勢の把握に限界がある。そのため、低侵襲かつより鋭敏なバイオマーカーが求められる。また、CRPC 治療の選択肢は増えている一方で、治療効果を予測するバイオマーカーも開発されていない。近年、患者の全身状態のモニタリングが可能となる Liquid biopsy が普及しており、cfDNA、CTC を用いた CRPC バイオマーカーの探索が続いている。現在、cfDNA における AR-amp と治療効果の関連性の報告は散見されるが、CRPC の分子機構を説明するためには、より多彩なキープレイヤーを同定していく必要がある。加えて、CRPC が更に治療抵抗性を持ちより高悪性度となった神経内分泌前立腺癌 (NEPC) に関しては cfDNA を基盤としたバイオマーカーは皆無と言える。このことから、CRPC において cfDNA を用いた診断や効果予測マーカーの発見は治療効果向上および医療費軽減につながる可能性があり、その実用化は急務である。我々はこれまで、各泌尿器科癌における糖鎖の解析を行い、新規バイオマーカーの開発を発表してきた。糖鎖研究の基盤を応用し、cfDNA から去勢抵抗性獲得に関与しているアンドロゲン受容体遺伝子増幅 (AR-amp) に加え、GCNT2、 $\beta$ 4GALNT4、C2GNT1 といった糖転移酵素の発現の意義が検討できると考えた。

### 2. 研究の目的

糖鎖研究の基盤を応用し、CRPC の去勢抵抗性獲得と予後に関わる cfDNA 関連マーカーの開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

前立腺肥大症 10 例、限局性前立腺癌患者 98 例、ホルモン療法中の非 CRPC 患者 246 名、CRPC 患者 115 名から cfDNA を抽出した。抽出された cfDNA における cfDNA 総量、AR-amp を測定した。さらに、一部の症例では PTEN、P53 の変異、各糖転移酵素 (GCNT2、 $\beta$ 4GALNT4、C2GNT1)、神経内分泌癌のマーカーである MYCN-CNV、AURKA CNV、NCOR2 も検討した。

### 4. 研究成果

CRPC 群と非 CRPC 群を比較すると、CRPC 群で cfDNA 総量、AR-amp が有意に増加していた (図 1)。

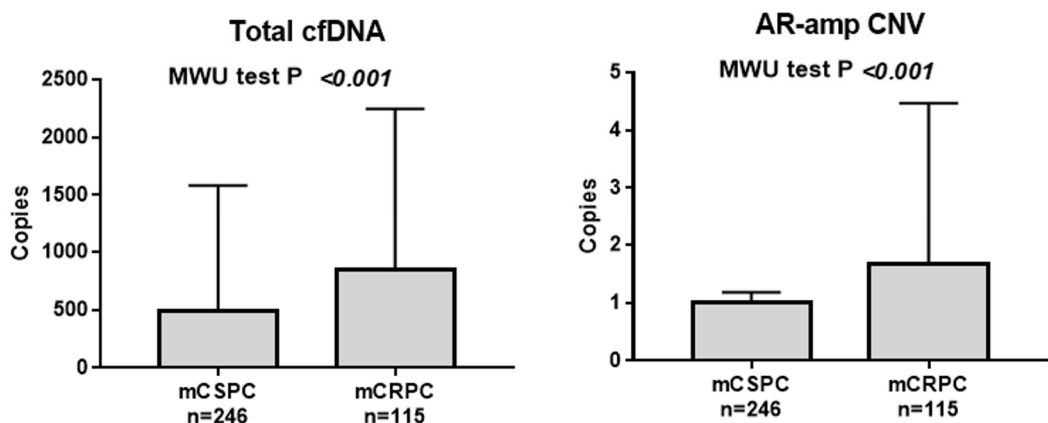


図 1 : cfDNA 総量、アンドロゲン受容体増幅の比較

PTEN、P53 の変異は絶対数が少なく、定量測定は困難であった。

去勢抵抗性獲得に関連するとされる MYCN、AURKA、NCOR2 にも有意な変化は認めなかった (図 2)。神経内分泌腫瘍と診断された 6 例に絞っても有意差は認めなかった (図 3)

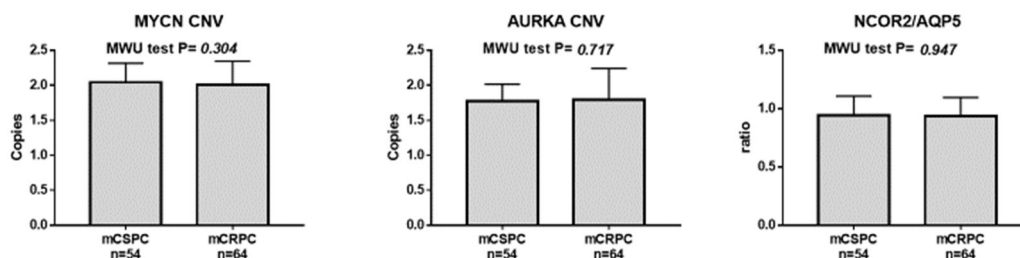


図 2 : MYCN、AURKA、NCOR2 の比較

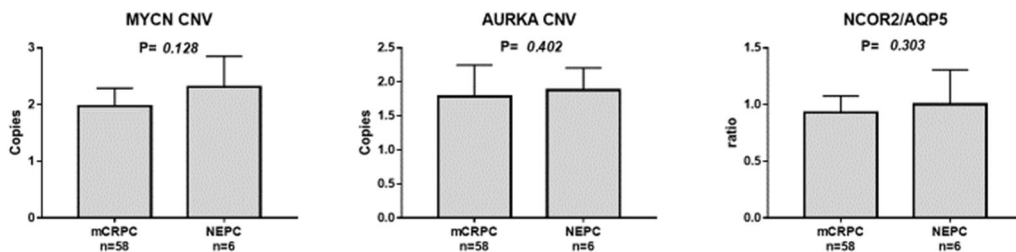


図3：MYCN、AURKA、NCOR2の比較

しかし、CRPC 群において糖転移酵素の発現  $\beta$ 4GALNT4 が有意に低下しており（図4）、全生存率が不良であった（図5）。

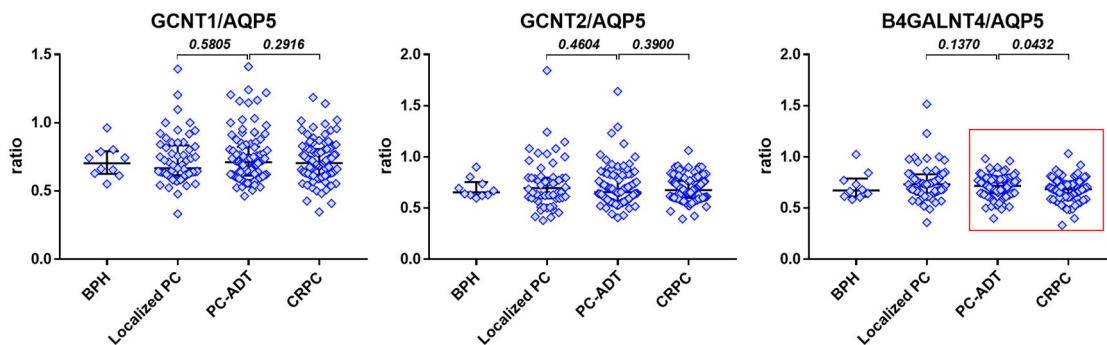


図4：糖転移酵素 cfDNA の発現

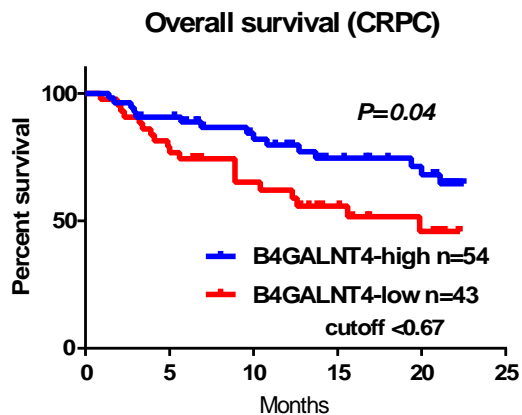


図5：CRPC 群における全生存率

以上より、CRPC 群と非 CRPC 群を比較すると、CRPC 群で cfDNA 総量、AR-amp が有意に増加し、糖転移酵素の発現量は CRPC の予後因子である可能性が示唆された。食道がんでも  $\beta$ 4GALNT4 蛋白高発現は予後不良と相関しており、 $\beta$ 4GALNT4 は TMPRSS2-ERG とも関連する（文献 1,2）ことから、悪性度を反映する共通の機序がある可能性が示唆された。

文献

1 . Baba H, Kanda M, Sato Y, Sawaki K, Shimizu D, Koike M, Motoyama S, Kodera Y, Fujii T. Expression and Malignant Potential of B4GALNT4 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2020 Sep;27(9):3247-3256. doi: 10.1245/s10434-020-08431-8

2 . Pudova EA, Lukyanova EN, Nyushko KM, Mikhaylenko DS, Zaretsky AR, Snezhkina AV, Savvateeva MV, Kobelyatskaya AA, Melnikova NV, Volchenko NN, Efremov GD, Klimina KM, Belova AA, Kiseleva MV, Kaprin AD, Alekseev BY, Krasnov GS, Kudryavtseva AV. Differentially Expressed Genes Associated With Prognosis in Locally Advanced Lymph Node-Negative Prostate Cancer. Front Genet. 2019 Aug 9;10:730. doi: 10.3389/fgene.2019.00730

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iwamura Hiromichi, Hatakeyama Shingo, Momota Masaki, Kojima Yuta, Narita Takuma, Okamoto Teppei, Fujita Naoki, Hamano Itsuto, Togashi Kyou, Hamaya Tomoko, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship of frailty with treatment modality selection in patients with muscle-invasive bladder cancer (FRART-BC study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Andrology and Urology	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tau-20-1351	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 Kubota Yuka, Hatakeyama Shingo, Yoneyama Tohru, Yoneyama Mihoko Sutoh, Hamano Itsuto, Konishi Sakae, Okamoto Teppei, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 39
2. 論文標題 Prognostic significance of total plasma cell-free DNA level and androgen receptor amplification in castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 3265 ~ 3271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00345-021-03649-x	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 Togashi Kyo, Hatakeyama Shingo, Okamoto Teppei, Kojima Yuta, Iwamura Hiromichi, Fujita Naoki, Narita Takuma, Hamano Itsuto, Hamaya Tomoko, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 39
2. 論文標題 Oncologic and patient-reported outcomes after robot-assisted radical prostatectomy in men aged >=75 years	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 729.e17 ~ 729.e25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2020.12.001	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 Hatakeyama Shingo, Hamano Itsuto, Ohyama Chikara	4. 巻 205
2. 論文標題 Editorial Comment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JU.0000000000001325.01	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 Togashi Kyo, Hatakeyama Shingo, Kojima Yuta, Momota Masaki, Narita Takuma, Iwamura Hiromichi, Hamano Itsuto, Hamaya Tomoko, Fujita Naoki, Okamoto Teppei, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 39
2. 論文標題 The effect of frailty on the quality of life and lower urinary symptoms following robot-assisted radical prostatectomy: A longitudinal analysis (FRARP-QL Study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 192.e7 ~ 192.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2020.08.010	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 Kodama Hirotake, Hatakeyama Shingo, Momota Masaki, Togashi Kyo, Hamaya Tomoko, Hamano Itsuto, Fujita Naoki, Kojima Yuta, Okamoto Teppei, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoshikawa Kazuaki, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of frailty and comorbidity on surgical contraindication in patients with localized prostate cancer (FRART-PC Study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 191.e1 ~ 191.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2020.06.019	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Hamaya Tomoko, Togashi Kyo, Okamoto Teppei, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 3
2. 論文標題 Utility of plasma cell free DNA in metastatic castration resistant prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 141 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12172	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 Konishi Sakae, Hatakeyama Shingo, Imai Atsushi, Kumagai Mika, Okamoto Teppei, Okita Kazutaka, Hamano Itsuto, Narita Takuma, Kojima Yuta, Iwamura Hiromichi, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 -
2. 論文標題 A Longitudinal Study of Bidirectional Relationships between Sleep Disorder and Frequency of Nocturia: Results from the Iwaki Health Promotion Project	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Urologia Internationalis	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509976	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 Hamaya Tomoko, Hatakeyama Shingo, Momota Masaki, Narita Takuma, Iwamura Hiromichi, Kojima Yuta, Hamano Itsuto, Fujita Naoki, Okamoto Teppei, Togashi Kyo, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 26
2. 論文標題 Association between the baseline frailty and quality of life in patients with prostate cancer (FRAQ-PC study)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 199 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01798-4	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 Momota Masaki, Hatakeyama Shingo, Soma Osamu, Tanaka Toshikazu, Hamano Itsuto, Fujita Naoki, Okamoto Teppei, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Imai Atsushi, Yoshikawa Kazuaki, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 27
2. 論文標題 Geriatric 8 screening of frailty in patients with prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 642 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14256	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 Konishi Sakae, Hatakeyama Shingo, Imai Atsushi, Kumagai Mika, Okita Kazutaka, Togashi Kyo, Hamaya Tomoko, Hamano Itsuto, Okamoto Teppei, Iwamura Hiromichi, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 13
2. 論文標題 Overactive bladder and sleep disturbance have a significant effect on indoor falls: Results from the community health survey in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms	6. 最初と最後の頁 56 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/luts.12326	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 Okamoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Ando Masataka, Songee Jung, Imai Atsushi, Hamano Itsuto, Fujita Naoki, Okamoto Akiko, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 39
2. 論文標題 The impact of microalbuminuria on overactive bladders: Results from a community based four year longitudinal study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 1567 ~ 1575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24405	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 Okita Kazutaka, Hatakeyama Shingo, Momota Masaki, Soma Osamu, Hamano Itsuto, Tanaka Toshikazu, Iwamura Hiromichi, Fujita Naoki, Okamoto Teppei, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Yoshikawa Kazuaki, Kawaguchi Toshiaki, Ohyama Chikara	4. 巻 27
2. 論文標題 Frailty is significantly associated with the type of urinary diversion in patients with muscle invasive bladder cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 649 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14263	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Fujita Takeshi, Murakami Reiichi, Hamaya Tomoko, Togashi Kyo, Suzuki Yuichiro, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Narumi Shunji, Tomita Hirofumi, Ohyama Chikara	4. 巻 52
2. 論文標題 Living Kidney Transplantation From Marginal Donors Presents Feasible Donor Renal Function Despite Inferior Recipient Renal Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1723 ~ 1728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.01.157	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Fujita Takeshi, Murakami Reiichi, Hamaya Tomoko, Togashi Kyo, Suzuki Yuichiro, Yamamoto Hayato, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Narumi Shunji, Tomita Hirofumi, Ohyama Chikara	4. 巻 52
2. 論文標題 Outcome of ABO Blood Type Incompatible Living-Related Donor Kidney Transplantation Under a Contemporary Immunosuppression Strategy in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1700 ~ 1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.01.152	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Yamamoto Hayato, Fujita Takeshi, Murakami Reiichi, Shimada Michiko, Imai Atsushi, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Saitoh Hisao, Suzuki Tadashi, Tomita Hirofumi, Ohyama Chikara	4. 巻 24
2. 論文標題 Survey on attitudes toward brain-dead and living donor transplantation in medical students: a cross-sectional study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 638 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01878-9	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 Fujita Naoki, Momota Masaki, Horiguchi Hirota, Hamano Itsuto, Mikami Jotaro, Hatakeyama Shingo, Ito Hiroyuki, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Nishimura Shoji, Yoshikawa Kazuaki, Ohyama Chikara	4. 巻 15
2. 論文標題 Combination of Muscle Quantity and Quality Is Useful to Assess the Necessity of Surveillance after a 5-Year Cancer-Free Period in Patients Who Undergo Radical Cystectomy: A Multi-Institutional Retrospective Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1489 ~ 1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15051489	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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------