

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09431

研究課題名(和文) 病理解剖とリキッドバイオプシーによる去勢抵抗性前立腺癌の進展様式の遺伝子学的探索

研究課題名(英文) Genomic analysis of autopsy and liquid biopsy in paired patients with metastatic castration resistant prostate cancer

研究代表者

舩森 直哉 (Masumori, Naoya)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：20295356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺癌の進行に関わる遺伝子発現を前立腺及び各転移巣で解析し、治療に対する反応との関係を検討することである。転移を有するCRPC患者9例を病理解剖し、前立腺及び各転移巣より癌組織を採取し、5例で次世代シーケンサーを用いてゲノム解析を行った。治療反応が不良で転移部位が急速に増大した症例では、癌の進展に関わる遺伝子やがん抑制遺伝子の発現が亢進しており、がん抑制遺伝子の変異遺伝子が増幅している可能性が示唆された。今後、生前に採取(liquid biopsy)した血中の cell free DNAの解析と合わせて、CRPCの進展様式が予測できるか解析する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究でCRPCの進展様式に関わる遺伝子異常が明らかとなり、生前の血中の cell free DNAの liquid biopsyによってその遺伝子異常が同定できれば、CRPCの進展様式が予測できることとなる。それらを標的とした全く新しい治療法の開発への発展や、局所進展を予測し、局所進展によるイベント発生を未然に防ぐ治療方針をたてる事が可能となる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the relationship between gene expression involved in the progression of prostate cancer in the prostate and each metastatic organ, and the response to treatment. Nine patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) underwent autopsy and tissue was obtained from the prostate and all metastatic organs. Five of these cases underwent genomic analysis using next-generation sequencing. In cases where the response to treatment was poor, we observed that the expression of genes involved in the cancer progression and cancer suppressor genes was renewed, indicating that there was a possibility that the mutated genes of cancer suppressor genes were amplified. We plan to analyze whether it is possible to predict the progression of mCRPC using liquid biopsy.

研究分野：去勢抵抗性前立腺癌

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌 リキッドバイオプシー 病理解剖 遺伝子パネル

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌はアンドロゲン依存性に増殖をするため、転移を有する前立腺癌に対してはアンドロゲンを去勢レベルまで抑制するアンドロゲン除去療法が標準治療である。しかし、数か月～数年後に発展する腫瘍の去勢抵抗性獲得が問題となる。現在、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対してアンドロゲン受容体を介するシグナルを阻害する治療が中心であるが、その予後は2 - 3年と限られており、去勢抵抗性獲得機序の解明は治療戦略の構築において急務である。

また、CRPC の治療に対する反応は、前立腺局所と各転移臓器で一様でないことをしばしば経験する。前立腺癌の進展に関わる発現遺伝子は複数報告されているが、各転移臓器における遺伝子異常と治療反応の関連は明らかにされていない。そこで我々は、転移を有する CRPC 患者 1 例に対して、病理解剖を行い、前立腺及び各転移臓器の前立腺癌の進展に関わる遺伝子の発現と治療に対する反応との関連について検討した。治療に対する反応が不良で、急速に増大した転移部位では、前立腺癌の進展に関わる遺伝子及びがん抑制遺伝子の発現が亢進していることを認め、がん抑制遺伝子の変異遺伝子が増幅している可能性を示した。

2. 研究の目的

近年、遺伝子解析により、癌転移巣の細胞は、原発に残存する癌細胞から直接進展する場合や、原発巣から他の転移巣を経由して転移する可能性が報告されている。少数個の転移を有する症例に対する局所治療の有効性の報告もあり、臨床でも原発巣制御の重要性が注目されている。さらに、CRPC の進行に伴い転移巣の増悪だけでなく、局所進展により尿路や直腸閉塞を生じる場合がある。これまでに我々は cT4 が局所進展によるイベントの危険因子であること、局所進展によるイベントは予後に明らかな差を認めなかったことを報告した。局所進展によるイベントは QOL を著しく低下させるため、局所進展を予測し、未然に防ぐ取り組みが必要である。

本研究では、病理解剖で CRPC の前立腺及び各転移巣よりがん組織を採取しゲノム解析することにより、CRPC の腫瘍進展様式を解明し、転移・局所進展様式に関わる遺伝子異常を明らかにすること、さらに生前に血中の cell free DNA (cfDNA) を採取 (liquid biopsy) しておき、その遺伝子異常を同定すること、を確立する。それにより、liquid biopsy で局所進展を予測することで、原発巣制御が必要な症例を明らかにし、CRPC に対する新しい治療戦略の開発へと発展させることを、本研究の目的とする。

3. 研究の方法

初期治療に抵抗性となった転移を有する CRPC 患者を対象とし、生前に末梢血を採取し、cfDNA を凍結保存しておく。対象患者が死亡した際に、病理解剖により前立腺及び各転移巣からがん組織を採取する。

(1) 次世代シーケンサーによる腫瘍進展様式の解明

前立腺及び各転移巣のがん組織を、次世代シーケンサーと前立腺の進展に関わる遺伝子パネル (当科で独自に作成した 49 遺伝子からなるオリジナルパネル) を用いて、ゲノム解析をする。前立腺及び各転移巣の発現遺伝子、遺伝子変異をそれぞれ明らかにする。

(2) 症例の腫瘍進展経過と遺伝子異常の関係性の解析

(1) で明らかになった CRPC の進展に関わる遺伝子異常と、各症例の腫瘍進展経過を比較し、局所進展に関わる遺伝子異常を明らかにする。

(3) デジタル PCR による遺伝子異常の発現の解明

(1) で明らかになった CRPC の進展に関わる遺伝子異常を標的に、画像評価や治療変更の時点、および終末期となった時点の cfDNA にデジタル PCR を用いて解析し、その発現、変異を明らかにできることを確立する。

4. 研究成果

これまでに 9 例の病理解剖を行い、5 例で前立腺及び各転移巣のがん組織を次世代シーケンサーと遺伝子パネルを用いて、ゲノム解析を行った。5 例の解析で、計 13 個の遺伝子異常が検出された。複数症例で検出された遺伝子異常は、BRCA2、ATM、KMT2C、ZFHX3 であった。各転移巣

の遺伝子異常が同様であり、前立腺局所に残存した癌細胞が各転移巣へ直接進展したと考えられる症例もあれば、前立腺及び各転移巣の遺伝子異常の変遷から前立腺局所から他の転移巣を経由して転移したと考えられる症例も認められた。また、治療反応が不良で転移部位が急速に増大した症例では、癌の進展に関わる遺伝子やがん抑制遺伝子の発現が亢進しており、がん抑制遺伝子の変異遺伝子が増幅している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 橋本浩平、舛森直哉	4. 巻 51
2. 論文標題 前立腺がん領域におけるリキッドバイオプシーの現況	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 31-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡部洸、橋本浩平、田端秀敏、進藤哲哉、田中俊明、舛森直哉
2. 発表標題 Genetic analysis of postmortem tissue samples from a patient with castration-resistant prostate cancer: A case study
3. 学会等名 札幌国際がんシンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本浩平
2. 発表標題 前立腺癌領域におけるリキッドバイオプシーについて
3. 学会等名 第7回liquid Biopsy研究会
4. 発表年 2023年

〔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	橋本 浩平 (Hashimoto Kohei) (40404678)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	田端 秀敏 (Tabata Hidetoshi) (40810586)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

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