

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：34533

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790515

研究課題名（和文）前立腺癌の個別化適正ホルモン療法確立のための科学的基盤構築

研究課題名（英文） The association between genetic polymorphism and risk of progression to castration-resistant prostate cancer in Japanese men receiving androgen deprivation therapy.

研究代表者

南 畝 晋平 (NONEN SHINPEI)

兵庫医療大学・薬学部・講師

研究者番号：40467527

研究成果の概要（和文）：

“ホルモン療法”が前立腺癌に対する第一選択として適応されているが、有効性を示す期間が患者により異なる。本研究では、患者の遺伝子情報からホルモン治療の有効期間の個人差を予測することを目的とした。

検討の結果、テストステロン合成の律速段階にある酵素をコードする遺伝子 CYP17A1 上に存在する 4 つの遺伝子多型 rs743572 GG 群(p=0.01)、rs6162 AA 群(p=0.01)、rs6163 AA 群(p=0.01)、rs1004467 CC 群(p=0.03)で、高リスク群の割合が低かった。

研究成果の概要（英文）：

The hormone ablation therapy is the standard therapy for prostate cancer; however, there is a large individual difference in the duration of response to the therapy. In this study, we have investigated the association between genetic polymorphic variations in steroidogenesis-related genes and risk of progression to Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) in Japanese patients after androgen deprivation therapy.

The different genotypes were analyzed according to case-control status of progression to CRPC at 43 months after diagnosis that is a median duration of hormonal therapy in this cohort.

In the androgen deprivation therapy, the genetic polymorphisms in CYP17A1 are associated with a risk of progression to CPRC with statistic significance. The genetic backgrounds for CYP17A1 genes could influence the progression of prostate cancer to CRPC after androgen deprivation therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：前立腺癌, ホルモン療法, 遺伝子多型, アンドロゲン除去症候群

1. 研究開始当初の背景

米国男性において、前立腺癌は最も発現頻

度の高い癌であり、近年日本においても増加傾向にある。前立腺癌治療において、ゴナド

トロピン放出ホルモン(GnRH)アナログにより、アンドロゲンの作用を抑制するホルモン療法は、有効率の高さから非常に広く受け入れられている治療法のひとつである。すなわち、前立腺癌細胞の多くは、アンドロゲン依存性に増殖するため、ホルモン療法によりアンドロゲンの作用を抑制することで癌の縮小を認める。しかし、ホルモン療法の弱点のひとつとして、治療を継続するうちに、癌細胞がホルモン非依存性の増殖能を得るため、ホルモン療法の有効性が損なわれることが知られている。特に臨床的には、ホルモン療法に対して感受性を示していた前立腺癌が抵抗性を獲得するまでの時間には、2年から10年と大きな個体差が存在しており、前立腺癌治療の最適化を行う上で重要な問題点となっている。

また、GnRHアナログを休薬することで前立腺癌のマーカーであるPSAや腫瘍自体が小さくなる「アンチアンドロゲン除去症候群」の有無にも個人差が知られている。

一方、薬物反応性や副作用発現の個人差を予測する手段として、患者のゲノム情報を調べるという「ファーマコゲノミクス」が注目されている。これまでに、前立腺癌のリスクファクターを探索する目的でのゲノム研究は行われているが、前立腺癌治療反応性の予測を試みたゲノム研究はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究は、前立腺癌患者を対象に、(1)「ホルモン治療抵抗性を示すまでの期間」と「前立腺癌のシグナル伝達に関わる遺伝子上に存在する遺伝子多型」との関連を検討し、ホルモン治療有効性予測遺伝子多型を探索すること、(2)「アンチアンドロゲン除去症候群の有無」と「前立腺癌のシグナル伝達に関わ

る遺伝子上に存在する遺伝子多型」との関連を検討し、アンチアンドロゲン除去症候群の個人差に関わる遺伝子多型を探索することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 被験者の登録及びゲノム検体の収集

現在ホルモン療法を行っている前立腺癌患者、もしくは以前にホルモン療法を受けていたが、ホルモン療法が無効となり現在別の治療を受けている前立腺癌患者を被験者として登録した。被験者から末梢血を取得し、ゲノムDNAの抽出に用いた。

(2) ゲノムDNAの抽出

採取された末梢血からゲノムDNAの抽出を行った。抽出は、QIAamp DNA blood Kitを用いて行った。抽出したゲノムDNAは、解析に使いやすいよう一定の濃度に調整した。

(3) 解析遺伝子多型の選出

前立腺癌の発症に関する遺伝子、アンドロジェンシグナルに関わる遺伝子を文献検索により選出した。

(4) 被験者における、ホルモン治療抵抗性になるまでの期間及びアンチアンドロゲン除去症候群の有無の決定

ホルモン治療開始後、低下したPSAが再び4ng/mlを超えたとき、ホルモン治療抵抗性に移行したと判断した。ホルモン治療開始日からホルモン治療抵抗性に移行した日までの期間を診療情報から記録した。アンチアンドロゲン除去症候群の有無は、担当医の判断に委ねた。

(5) 統計解析

全被験者の平均追跡期間は43ヶ月であったことから、43ヶ月未満でホルモン治療抵抗性になった患者を「高リスク群」、43ヶ月経過後にホルモン治療抵抗性になった患者を「低リスク群」とした。遺伝子型別に高リスク群/低リスク群の割合を比較し、有意に割合が異なる遺伝子多型を「ホルモン治療抵抗性関連遺伝子多型」とした。割合の比較にはロジスティック回帰分析を用いた。また、ホルモン治療抵抗性になるまでの期間と遺伝子型との関連を生存曲線により確認した。

4. 研究成果

214名の前立腺患者を登録できた。また、全例で採血を行い、ゲノムDNAを取得することができた。

ホルモン治療抵抗性獲得の機序について、①アンドロゲン合成・代謝酵素の発現量増加、②副腎由来アンドロゲンによるLHRHアナログによるsystemicなcastration効果の脆弱化、③Steroid receptor-coactivatorによるアンドロゲン転写活性の増強、④アンドロゲンレベルに依存しないgrowth signaling pathwayによる癌細胞活性化シグナルの増強、⑤TMPRSS2等の近年前立腺癌増悪因子として報告されているタンパク質、などが関与している可能性が挙げられる。これらを考慮して、解析する遺伝子を選択した。選択した遺伝子を下記に示す。

ステロイド合成関連：CYP17A1, HSD3B1, SRD5A1, SRD5A2, HSD17B3, CYP11A1, CYP24A

ホルモン受容体及び共役転写因子：AR, NCOA1, NCOA2, NCOA3, ERS1

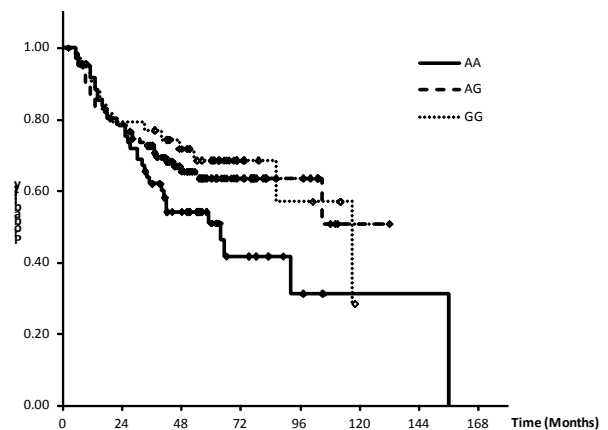
癌細胞活性化シグナル関連：MAPK, ERK, AKT1, EGFR, HER2, IGF

その他：TMPRSS2, PMEPA1

これらの遺伝子上に存在する計48遺伝子多型を、データベースから抽出した。

被験者の遺伝子多型を判定し、統計解析を行った結果、テストステロン合成の律速段階にある酵素をコードする遺伝子CYP17A1上に存在する4つの遺伝子多型rs743572 GG群、rs6162 AA群、rs6163 AA群、rs1004467 CC群で、高リスク群の割合が低かった{rs743572 A > G (p=0.01, GG vs. AA/AG, OR (Odds-Ratio) 0.28, 95%CI (Confident Interval) 0.10-0.77), rs6162 G > A (p=0.01, AA vs. GG/GA, OR 0.28, 95% CI 0.10-0.77), rs6163 C > A (p=0.01, AA vs. CC/CA, OR 0.28, 95% CI 0.10-0.77) and rs1004467 T > C (p=0.03, CC vs. TT/TC, OR 0.19, 95% CI 0.04-0.82)}。

また、ホルモン治療抵抗性獲得をイベントとした生存分析においても、同様の内容が確認できた(下図参照)。



図：CYP17A1 rs743572 遺伝子型とホルモン治療抵抗性獲得との関連。GG型とAA型を比べると、GG型の方がイベント発生率すなわちホルモン治療抵抗性を獲得する率が低いことが分かる(年齢、診断時の病気、PSA値で補正したCox回帰分析：p=0.02)。

アンチアンドロゲン除去症候群の有無については、71名しか確認することができなかったが、その有無の個人差については、前立腺癌細胞で強発現する転写因子 NCOA2 及び細胞増殖のシグナル伝達に關与する EGFR 上の遺伝子多型が關連していた {NCOA2 rs2228591 G > C (p=0.02, GG vs. CC/CG, OR 0.27, 95%CI 0.09-0.82), EGFR rs2293347 G > A (p < 0.01, GG/GA vs. AA, OR 0.16, 95%CI 0.04-0.60)}。

CYP17A1 rs6162, rs6163, rs743572 の3つの遺伝子多型は連鎖不平衡の關係にある。CYP17A1 rs743572 の AA をもつ健常人男性の血清テストステロン濃度および血清アンドロステンジオン濃度は GG をもつ男性よりも高いとの報告があり、A アレルがテストステロン濃度増加に關与することによって、A アレルを持つ患者においてホルモン治療抵抗性を獲得しやすくなっていると考えられる。

NCOA2 rs2228591 G > C は missense SNP であり、G->C の多型によってメチオニンからイソロイシンへのアミノ酸変更を生じる。このアミノ酸置換がアンドロゲンレセプターの機能に影響することにより、アンチアンドロゲン除去症候群の発現に影響を与えた可能性が考えられる。

今回關連が認められた遺伝子多型がどのようにホルモン治療抵抗性及びアンチアンドロゲン除去症候群の発現に關わっているかを明らかにしていくのが、今後の課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① Takeshi Yamada, Masashi Nakayama, Tomohito Shimizu, Shinpei Nonen et al.

Genetic polymorphisms of CYP17A1 in steroidogenesis pathway are associated with risk of progression to castration-resistant prostate cancer in Japanese men receiving androgen deprivation therapy. *Int J Clin Oncol*. 2012 in press. DOI: 10.1007/s10147-012-0430-8, 査読有

[学会発表] (計 2 件)

① 清水智仁, 前立腺癌患者におけるホルモン治療反応性と遺伝子多型の關連について, 第 31 回日本臨床薬理学会年会, 2010 年 12 月 1 日~3 日, 京都

② Takeshi Yamada, Genetic Polymorphisms combine to the efficacy of the 1st androgen ablation therapy in Japanese men with prostate cancer, 2010 年 9 月 22 日~24 日, 大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南 敏 晋平 (NONEN SHINPEI)

兵庫医療大学・薬学部・講師

研究者番号: 40467527

