

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592377

研究課題名(和文) レーザーマイクロダイセクションを応用した前立腺癌の治療個別化に関する研究

研究課題名(英文) Individualized medicine in the treatment of human prostate cancer using laser-captured microdissection technique

研究代表者

藤村 哲也 (Fujimura, Tetsuya)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50376448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：骨転移を有する前立腺癌76例(試験集団46例、検証集団30例)。PSA再燃を遺伝子解析の組み合わせを用いて順序ロジスティック解析で予測した(AUC=1.0)。10個の予後因子(PSA値、GS、EOD、間質細胞のAR、Klf4、ER、癌細胞のOct1、TRIM36、Sox2、c-Mycの発現)が同定され、それらを有する個数により46例を3群、favorable 0-3, intermediate 4-7, poor 8-10に分けたところ、3群の5年生存率はそれぞれ90、32、12%であり群間に有意差を認めた。

研究成果の概要(英文)： We developed models to predict CR using biopsy samples from a training set of 46 and independent validation set of 30 patients with treatment-naïve PC with bone metastasis. Cancerous and stromal tissues were separately collected by laser-captured microdissection. Logistic analyses to predict PSA recurrence showed an area under the curve (AUC) of 1.0 in both sets for Sox2, Her2, and CRP expression in cancer cells; AR and ER expression in stromal cells; and clinical parameters. We identified 10 prognostic factors for cancer-specific survival (CSS): Oct1, TRIM36, Sox2, and c-Myc expression in cancer cells; AR, Klf4, and ER expression in stromal cells; and PSA, Gleason score, and extent of disease. On the basis of these factors, patients were divided into favorable-, intermediate-, and poor-risk groups according to the number of factors present. Five-year CSS rates for the 3 groups were 90%, 32%, and 12% in training set and 75%, 48%, and 0% in validation set, respectively.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 内分泌療法 アンドロゲン エストロゲン 幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

アンドロゲン遮断療法により再燃を示す状態(CRPC)には最近 stem cell-like cell の関与が示されてきており、元々腫瘍細胞中に存在する stem cell-like cell がアンドロゲン遮断療法により増加し再燃が起こってくることを示唆されている。

また、前立腺癌の進行にはアンドロゲン受容体、エストロゲン受容体などが関与しており、前立腺上皮細胞、間質細胞においてそれぞれ発現、作用がことなることが知られている。

## 2. 研究の目的

骨転移を有する前立腺癌患者の治療前の生検標本を用いることでアンドロゲン遮断療法の耐久性、癌特異的生存率を予測できるか検討した。

## 3. 研究の方法

パラフィン固定された前立腺生検標本をレーザーマイクロディセクション法、にて癌細胞、癌細胞周囲の間質細胞を別々に採取。RNA を抽出し cDNA を作成し qRT-PCR を施行し、臨床病理学的背景因子との関連を解析。プライマーはアンドロゲン受容体関連、幹細胞関連マーカー、エストロゲン受容体、その他の前立腺癌関連遺伝子を設定した。

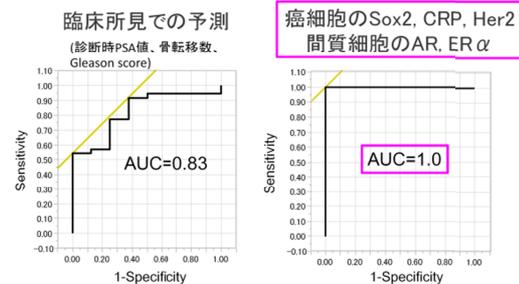
## 4. 研究成果

全例にアンドロゲン遮断療法が施行され、試験集団の 46 名中 9 名が PSA 再燃せず経過観察中、15 例が再発あり加療中、22 例が癌死。検証集団では 5 名が PSA 再燃せず経過観察中、13 例が再発あり加療中、12 例が癌死した。

PSA 再燃を順序ロジスティックで予測できるか検討した。年齢、PSA 値、T,N 分類、EOD などの臨床パラメータを用いてある程度 PSA 再燃を予

測することは可能であったが (AUC=0.83) これらの臨床パラメータに間質細胞での AR、ER の発現、癌細胞での Sox2, Her2, CRP の発現を加えると高率 (AUC=1.0) に PSA 再燃を予測することができた。これらは検証集団でも妥当性が確認された

### PSA再燃の予測



Clin Cancer Res, 2014

次に癌特異的生存との関係を検討したところ、10 個の予後因子 (PSA 値、GS、EOD、間質細胞の AR、Klf4、ER、癌細胞の Oct1、TRIM36、Sox2、c-Myc の発現が同定された。

### 癌特異的生存に関連する予後因子

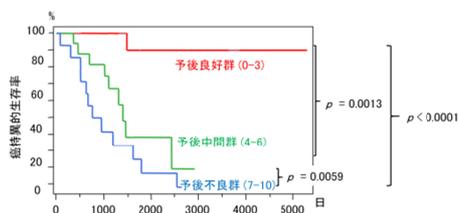
	ハザード比	95% index	p 値
<b>臨床所見</b>			
血清PSA値	2.7	1.1-6.5	0.027
Gleason score	3.5	1.0-22	0.046
骨転移の広がり	2.9	1.2-7.0	0.016
<b>癌細胞由来遺伝子</b>			
Oct1	2.6	1.1-6.4	0.031
TRIM36	2.9	1.2-7.3	0.015
Sox2	3.0	1.0-13	0.045
c-Myc	2.7	1.2-6.8	0.022
<b>間質細胞由来遺伝子</b>			
AR	3.8	1.4-13	0.0067
Klf4	4.1	1.7-11	0.0014
ER $\alpha$	2.5	1.1-6.1	0.0034

Clin Cancer Res (2014)

10 個の予後因子を有する個数により 46 例を 3 群、favorable 0-3, intermediate 4-7, poor 8-10 に分けたところ、3 群の 5 年生存率はそれぞれ 90、32、12% であり群間に有意差を認めた。検証集団でも同様に妥当性を確認した。

### 予後因子数による予後分類

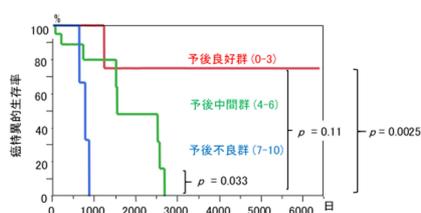
試験集団 (n = 46)



Clin Cancer Res (2014)

### 予後因子数による予後分類

検証集団 (n = 30)



Clin Cancer Res (2014)

## 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)

1. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Takayama K, Sugihara T, Obinata D, Yamada Y, Kumagai J, Kume H, Ouchi Y, Inoue S, Homma Y. Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers to predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res. 20: 4625-4635; 2014.
2. 藤村哲也. 転移を有する前立腺癌の臨床再燃、癌特異的生存をアンドロゲン、エストロゲンシグナルおよび幹細胞マーカーの遺伝子発現にて予測する. 「性の健康」 16-17; 2014  
〔雑誌論文〕(計 2 件)  
〔学会発表〕(計 4 件)

1. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kume H, Takayama K, Murata T, Yamada Y, Obinata D, Inoue S, Homma Y. Prediction of androgen deprivation therapy response using laser captured microdissection technique in patients with metastatic prostate cancer. 32nd SIU Congress, Fukuoka, Japan. Podium.
2. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kume H, Takayama K, Murata T, Yamada Y, Obinata D, Inoue S, Homma Y. Expression of androgen and estrogen signaling and stem cell markers predicts cancer progression and cancer specific survival. 33rd SIU Congress, Vancouver, Canada. Podium.
3. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kume H, Takayama K, Murata T, Yamada Y, Obinata D, Inoue S, Homma Y. Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers is highly predictive of cancer progression of metastatic prostate cancer. 29th European Association of Urology, Stockholm. Moderated Poster.
4. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kume H, Takayama K, Murata T, Yamada Y, Obinata D, Inoue S, Homma Y.

Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer American Urological Association 2014, Orland. Moderated Poster.

浦野友彦  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20334386

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤村 哲也 (Tetsuya Fujimura)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50376448

### (2) 研究分担者

本間 之夫 (Yukio Homma)  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：40165626

井上 聡 (Satoshi Inoue)  
東京大学・医学部附属病院・特任教授  
研究者番号：40251251