

前立腺癌ホルモン療法感受性遺伝子多型の同定

九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野

助教 塩田 真己

(共同研究者)

九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野 准教授 横溝 晃

はじめに

先進国において、前立腺癌は男性の悪性腫瘍で、最も罹患率の高い癌であり、癌死の原因として2番目に多い悪性腫瘍である。将来的にも、前立腺癌患者数の増加が見込まれ、有効な前立腺癌治療の開発が希求されている。前立腺癌はアンドロゲン依存性の増殖を示すことが知られており、去勢や抗アンドロゲン剤によるホルモン療法が、進行性前立腺癌に対して広く用いられている。しかし、治療開始当初はホルモン療法に感受性を示すアンドロゲン依存性前立腺癌も、数か月から数年の経過の後に再燃し、去勢抵抗性前立腺癌となる。去勢抵抗性前立腺癌に対して、タキサン系抗癌剤による化学療法や新規のホルモン療法が行われるが、それらの有効性は限られており、去勢抵抗性前立腺癌の予後は極めて不良である。一方、少数ではあるが、ホルモン療法の長期奏功症例も認め、ホルモン療法への感受性には大きな個体差があると推測される。

このように、ホルモン療法感受性は、進行性前立腺癌の予後を規定する因子であり、そのホルモン療法感受性を予測する因子の開発が必要とされている。同時に、ホルモン療法感受性の維持が進行性前立腺癌の予後改善に結びつくと期待され、ホルモン療法抵抗性のメカニズムの解明と治療応用が求められている。我々は、悪性度や臨床病期、腫瘍マーカーなどの腫瘍学的な因子のみならず、ホルモン環境などの個体差が、ホルモン療法の感受性に影響していると推測し、ホルモン療法の感受性を規定する遺伝子多型、とりわけアンドロゲンシグナルに関与する遺伝子多型について解析を行った。

結 果

当院ならびに協力施設にて転移性前立腺癌と診断され、ホルモン療法を施行した患者を対象とした。そのうち、同意取得の上、ゲノムDNAを採取した104例を対象とした。対象症例の臨床病理学的因子の背景を表1に示す。

表 1. 患者背景

	n = 104
年齢, 中央値 (四分位範囲)	73 (67-76)
診断時PSA, 中央値 (四分位範囲)	244.0 (85.5-744.3)
生検Gleason score, n (%)	
<7	1 (1.1%)
7	30 (31.6%)
≥8	64 (67.4%)
不明	9
T-stage, n (%)	
cT2	11 (12.2%)
cT3	54 (60.0%)
cT4	25 (27.8%)
不明	14
N-stage, n (%)	
N0	40 (44.0%)
N1	51 (56.0%)
不明	13
M-stage, n (%)	
M0	10 (9.6%)
M1	94 (90.4%)
ホルモン療法	
CAB療法	92 (88.5%)
去勢治療	12 (11.5%)

これらの症例に対して、アンドロゲン代謝酵素である5 α 還元酵素をコードする遺伝子SRD5Aの一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism, SNP) と血清テストステロン値や予後との相関について検討した。

その結果、SRD5A2遺伝子のSNP (rs523349) がGGタイプであった場合、GC/CCタイプと比べて、前立腺癌進行までの期間 (ハザード比 [95%信頼区間], 1.93 [1.14-3.14], $p = 0.019$; 図1) や全生存期間 (ハザード比 [95%信頼区間], 2.14 [1.16-3.76], $p = 0.021$; 図2) が短いことが明らかとなった⁽¹⁾。

図 1

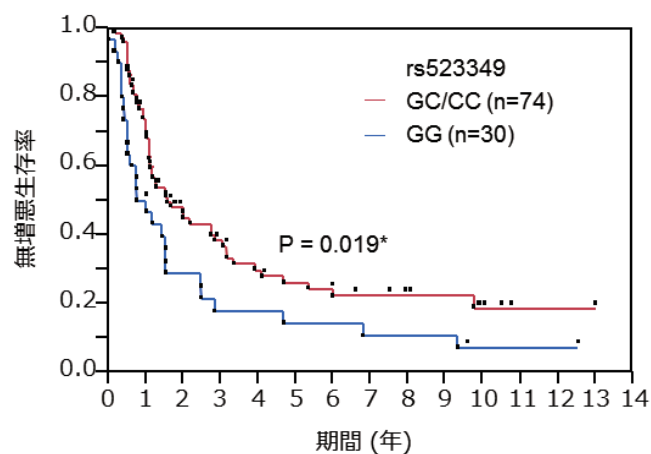
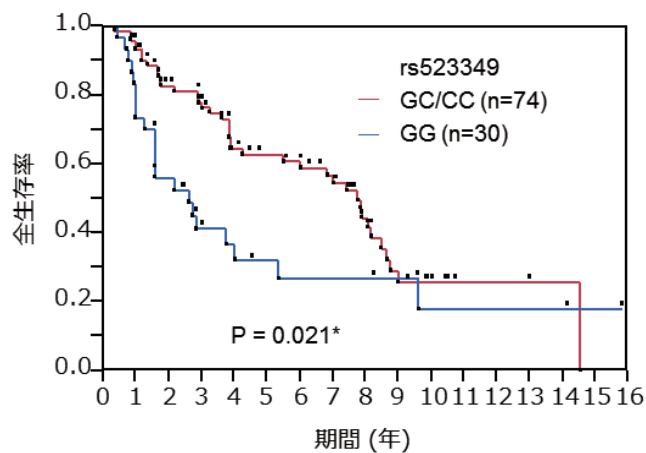
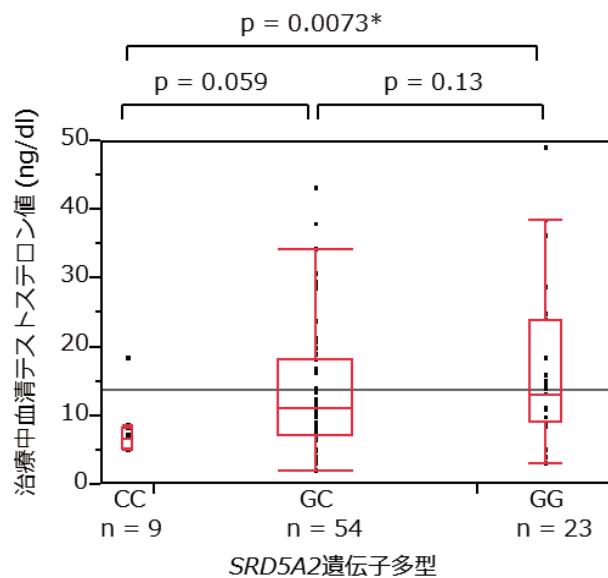


図 2



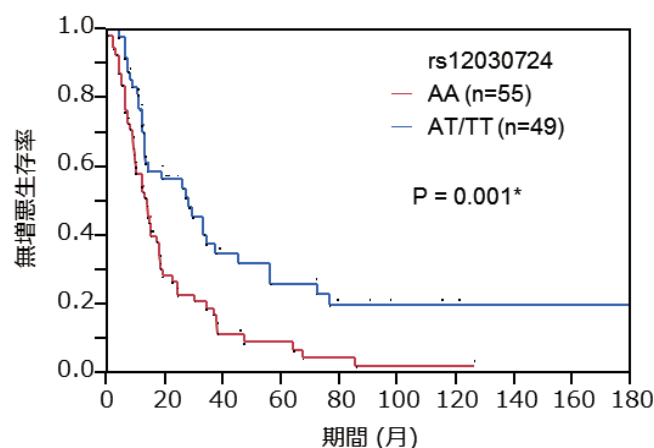
また、*SRD5A* の SNP とホルモン療法中のテストステロン値の相関について、ホルモン療法中のテストステロン値の測定結果の得られた 86 症例において検討した。その結果、*SRD5A2* 遺伝子の SNP (rs523349) が CC タイプの場合、GG/GC タイプと比べて、ホルモン療法中のテストステロン値が低値であることが分かった (図 3) ⁽²⁾。

図 3



さらに、我々は、Y-box binding protein-1 (YB-1) が、アンドロゲン受容体のスプライシング制御因子であることを見出すと同時に、*YB-1* の SNP (rs12030724) が AT/TT タイプの場合、AA タイプの場合と比べて、前立腺癌進行までの期間 (ハザード比 [95%信頼区間], 0.49 [0.32-0.77], $p = 0.001$; 図4) が長いことが明らかとなった⁽³⁾。

図4



考 察

上記のように、いくつかのアンドロゲンシグナルに関与する因子の遺伝子多型が前立腺癌の予後と相関することが明らかになった。また、そのひとつのメカニズムとして、*SRD5A2* の SNP に関しては、ホルモン療法中のテストステロン値の不十分な低下、*YB-1* の SNP に関しては、アンドロゲン受容体のスプライスバリエーションの発現といった機序によるアンドロゲンシグナルの異常活性化が考えられた。

要 約

今後は、他人種を含む別コホートを用いた検証が必要であり、検証実験に取り組むと同時に、より有望なバイオマーカーの同定のために、ゲノムワイド解析を用いた網羅的な解析についても検討したい。

文 献

1. Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, Takeuchi A, Itsumi M, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S. *SRD5A* gene polymorphism in Japanese men predicts prognosis of metastatic prostate cancer with androgen-deprivation therapy. *Eur J Cancer* 51 (14) : 1962-9, 2015.
2. Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, Takeuchi A, Kashiwagi E, Dejima T, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Eto M. The prognostic impact of serum testosterone during androgen-deprivation

- therapy in patients with metastatic prostate cancer and the SRD5A2 polymorphism. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19 (2) : 191-6, 2016.
3. Shiota M, Fujimoto N, Imada K, Yokomizo A, Itsumi M, Takeuchi A, Kuruma H, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Oda Y, Naito S. Potential Role for YB-1 in Castration-Resistant Prostate Cancer and Resistance to Enzalutamide Through the Androgen Receptor V7. *J Natl Cancer Inst* 108 (7) : djw005, 2016.