

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 久保田 優花 (くぼた ゆうか)
<p>(論文題目)</p> <p>Prognostic significance of total plasma cell-free DNA level and androgen receptor amplification in castration-resistant prostate cancer</p> <p>(去勢抵抗性前立腺癌における cell-free DNA 総量、アンドロゲン受容体増幅の予後因子としての有効性)</p>	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>【背景】</p> <p>本邦における前立腺癌の罹患数は年々増加しており、男性癌の部位別罹患数で第一位、癌死では第四位である。アンドロゲン除去療法 (androgen-deprivation therapy; ADT) は有効であるが、テストステロンを去勢レベルまで低下させても病勢の進行がみられる去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer; CRPC) への進展は前立腺癌の主な死因であり、未だ解決できない課題である。最適な治療法を選択するためにはバイオマーカーが必要だが、CRPC における前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen; PSA) の有用性には限界があり、病勢を鋭敏に反映するバイオマーカーの開発が求められている。近年、低侵襲で繰り返し施行できるリキッドバイオプシーが注目されており、血中の cell-free DNA (cfDNA) の量や質の変化が癌の治療抵抗性獲得や予後不良と関連することが報告がされている。本研究では、CRPC 患者の血中 cfDNA を解析し、その総量と質的变化(アンドロゲンレセプター遺伝子増幅; AR-amp)を測定することで、CRPC の予後を予測するマーカーとなり得るのではないかと考え、予後との関連について検討した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>健常者 42 例と 2001 年 1 月から 2020 年 2 月までに当院および関連施設で治療を受けた前立腺癌患者 251 例を対象とした。バイアナライザを用いて血中 cfDNA の総量を droplet digital PCR を用いて AR-amp を解析し、後方視的に検討した。cfDNA 変化の全生存率への影響を Kaplan-Meier 曲線と COX 回帰分析を用いた多変量解析によって評価した。また、ROC 曲線を用いて cfDNA の総量、アンドロゲンレセプター遺伝子増幅のカットオフ値を求め、低値、高値に分類してスコア化し CRPC の予後を予測するリスクスコアを開発した。</p> <p>【結果】</p> <p>251 例のうち、57 例が ADT を受けていない限局性前立腺癌、97 例が ADT を受けた去勢感受性前立腺癌 (CSPC-ADT)、97 例が去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) であった。さらに CRPC は、19 例が転移性病変なし (M0CRPC)、78 例が転移性病変あり (M1CRPC) であった。年齢の中央値は 74 歳だった。cfDNA の総量、アンドロゲンレセプター遺伝子増幅の中央値は 387 pg/μL、1.07 copies/μL で、カットオフ値は 600 pg/μL、1.26 copies/μL であった。cfDNA 高値 (>600 pg/μL)、アンドロゲンレセプター遺伝子増幅高値 (>1.26 copies/μL) は CRPC で有意に多く、全生存率の不良とも有意に関連していた。多変量解析でもこれら因子の高値は独立した予後不良因子であることが示された。2 因</p>	

子の高値をそれぞれ 1 ポイントとして 0-2 ポイントでスコア化し予後と比較したところ、高スコアになるほど有意に予後が不良であった。

【考察】

前立腺癌の新規治療薬が多数登場している一方で、その奏効率、奏功期間には限界がある。新規治療薬を十分に臨床応用するためには、個々の症例に適した治療法を選択し、投与の順位を決め、至適投与時期を決めることが求められるが未だ課題は多い。PSA は限局癌に対する手術や放射線治療後のモニタリングにおけるバイオマーカーとして確立されているが、CRPC においては病勢を正確に反映するものではない。最適な治療を選択するためにも、病勢を反映し繰り返し評価可能なバイオマーカーの確立は急務である。

近年注目されているリキッドバイオプシーは、低侵襲に採取可能な血液検体を用いることで複数回の生体情報の検討が可能であり、その有効性が報告されている。一般的には cfDNA を解析し遺伝子変異を用いて腫瘍由来の DNA を特定するが、正常細胞からの情報も多く含まれるため、その解析には多くの資金や労力が必要となる。

本研究では、詳細な遺伝子変異を用いず、生体反応として生じた cfDNA の総量と前立腺癌で頻繁に生じるアンドロゲンレセプター遺伝子増幅を組み合わせることで、次世代シーケンサーなどを用いずとも簡便に CRPC の予後を予測できるかを検討した。その結果、去勢抵抗性前立腺癌において cfDNA 総量とアンドロゲンレセプター遺伝子増幅は前立腺癌の進展で増加し、これら 2 つの因子は予後因子である可能性が示唆された。

後方視研究であること、サンプルサイズや選択バイアス、治療内容のばらつき、バイオマーカーとしての腫瘍特異性などが本研究の限界であるが、本研究は cfDNA 総量の有効性を前立腺癌で検証した初の報告であり、前立腺癌で特徴的かつ簡便に測定できるアンドロゲンレセプター遺伝子増幅と組み合わせた報告も過去にない。本手法は CRPC の予後予測において有効なバイオマーカーとなる可能性がある。

【結語】

cfDNA 総量、アンドロゲンレセプター遺伝子増幅は CRPC のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。今後も更なる検討が必要である。