

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 前立腺癌患者を対象としたホルモン治療による治療効果と遺伝子多型の関連に関する臨床研究  |
| Author(s)    | 山田, 武   |
| Citation     | 大阪大学, 2011, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/58560">https://hdl.handle.net/11094/58560</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

過剰な治療は避け、終末期の患者のQOLを向上するべく、患者の意思を尊重した症状緩和を行うべきであり、今後、緩和ケアを受ける患者の感染症治療薬による有用性をさらに検討し、終末期がん患者におけるエビデンスに基づいた感染症治療ガイドライン等の作成を目指していく必要があることを示した。次に、2章では神経障害性疼痛に用いられたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬SNRI(ミルナシبران)による初の有害事象症例について、文献調査をもとに詳細に検討し、ミルナシبرانによるセロトニン症候群である可能性を示した。最後に3章では、多発性骨髄腫治療薬ボルテゾミドBORによる末梢神経障害PNが出現した複数症例について検討し、PNのためBORを中止された事例の頻度は高く、臨床試験時よりも重篤なPNが高頻度で発現している可能性があることや、これまでの報告より、治療早期から出現し、急激に重篤化する場合があることを示した。また、治療の選択肢としてオピオイドが奏功する可能性を示した。

以上より、終末期においては、侵襲的な治療によって、かえって、患者のQOLを損なう可能性があることから、医療者は、患者の意向を尊重しながら、患者の病期を見極め、残された時間の中で、がん治療より症状緩和を優先することで、患者のQOL向上を目指すアプローチを行っていくことが重要であると考察している。

本研究は臨床上、多くの示唆に富んでおり、有用性が高く、博士論文として十分な内容であると全員一致で合意した。

論文内容の要旨

前立腺癌の薬物治療の中心は血中テストステロン値を下げることであり、本邦では脳下垂体視床下部に作用してアンドロゲン産生を抑制するLHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) アナログに抗アンドロゲン薬を上乗せするMaximum Androgen Blockade (MAB)治療が初回ホルモン治療(1st line androgen-deprivation therapy; 1st line ADT)として広く用いられている。1st line ADT導入時には前立腺癌の病状コントロールが得られるものの、経過とともに1st line ADTでは病状コントロールができないホルモン治療抵抗性の病態 (Castration Resistant Prostate Cancer; CRPC) へ移行する。一旦CRPCの病態に陥った症例の生存期間は約1-2年と報告されており、予後不良である。近年、CRPCの状態にある癌組織由来の癌細胞が、*in vitro*でホルモン依存性に細胞増殖能を示すことが明らかになった。このことは、ホルモン治療に対する反応性は、遺伝子変異などの癌細胞自律的な要因のみならず、個体の内的要因あるいは個体のおかれている環境要因に影響をうける可能性を示唆する。そこで我々は前立腺癌患者のアンドロゲン合成酵素などの癌細胞外の要素の遺伝子多型、特に一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms; SNP)と前立腺癌ホルモン治療に対する反応性との関連性について探索的後ろ向き多施設case-control試験を実施した。調査対象とするSNPは、ホルモン治療抵抗性獲得機序との関連が報告されているステロイド合成・代謝酵素、ステロイドレセプターおよびcoactivator、アンドロゲンに依存しないgrowth signal pathwayに着目し、また近年前立腺癌増悪因子として報告されている遺伝子から合計48SNPsを選択した。なお、本研究実施に際しては大阪大学ヒトゲノム倫理審査委員会および各参加医療施設の倫理委員会の承認を得た。合計223例の前立腺癌患者から書面による同意を得て、そのうち多型判定不能例、除外基準適応例の9例を除く214例を解析対象とした。全解析対象患者の観察期間中央値の43カ月時点までにCRPCに移行した患者を高リスク群、43カ月時点ではCRPCに移行していなかった患者を低リスク群として、患者背景情報によって調整したadjusted logistic回帰分析を用いて高リスク・低リスク2群と遺伝子多型の相関を解析した結果、CYP17A1中のrs743572、rs6162、rs6163およびrs1004467について統計学的有意な相関を確認した。また、rs6162、rs6163並びにrs743572は遺伝学的に連鎖していた。CYP17A1は、テストステロン合成のrate limiting enzymeである。rs743572GG型患者はAA/AG型患者に比してCRPC移行リスクが低かった ( $p=0.01$ , Odds-Ratio 0.30, 95% Confident Interval 0.12-0.79)。rs743572のAアレルをもつ日本人健康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Gアレルをもつ男性より増加していたとの報告があり、rs743572のAアレルがCYP17A1活性をあげることによりCRPC移行リスクが高まった可能性が考えられる。本遺伝子多型によるテストステロン濃度上昇の薬理的機序は不明だが、rs743572と遺伝的に連鎖していたrs6163のCアレルはexonic splicing enhancerモチーフとしての機能が示唆されており、CYP17A1の発現量増加に寄与した可能性がある。なお、rs6162については薬理的機能に関する報告はないが、rs743572およびrs6163と連鎖していたことがCRPC移行リスクとの相関が見られた理由と考察される。CYP17A1

【5】

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | やま だ たけし<br>山 田 武                                     |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (臨床薬学)   |
| 学位記番号      | 第 24533 号   |
| 学位授与年月日    | 平成23年3月25日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>薬学研究科応用医療薬科学専攻                        |
| 学位論文名      | 前立腺癌患者を対象としたホルモン治療による治療効果と遺伝子多型の<br>関連に関する臨床研究        |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 藤尾 慈<br>(副査)<br>教授 松田 敏夫 教授 上島 悦子 教授 辻川 和丈 |

rs1004467は高血圧患者を対象としたGenome-wide研究において拡張期血圧変動と相関したとの報告があり、17 $\alpha$ -hydroxylase activityへの影響が考察されている。本研究の結果からも本遺伝子多型が17 $\alpha$ -hydroxylase activityへ影響し、その結果CRPC移行リスクに影響した可能性が考えられた。

次にサブスタディとして、ホルモン治療中再燃後に抗アンドロゲン剤中断により短期間の臨床効果が得られる現象 (anti-androgen withdrawal syndrome(AWS)) に対する反応性と遺伝子多型の相関をadjusted-logistic回帰分析を用いて解析した。その結果、*NCOA2* (nuclear receptor co-activator 2) rs2228591と*EGFR*(epidermal growth factor receptor) rs2293347でAWS反応性との有意な相関が認められた。また、CRPC移行までの治療期間が長い群は有意にAWS反応性が高かった。長期間の抗アンドロゲン薬の使用によってアンドロゲン受容体に変異し、抗アンドロゲン薬がagonisticに作用して前立腺癌を悪化させるとの仮説があるが、我々の結果は本仮説と矛盾しない結果であった。 *NCOA2*は転写を活性化する転写共役活性化因子の一つであり、前立腺癌細胞増殖やアンドロゲンレセプター転写活性促進に作用することが報告されている。AWS反応性と相関を示したrs2228591はmissense SNPであり、アミノ酸置換が*NCOA2*の機能に影響した可能性が考えられるが、その機能については十分に解明されておらず、今後の機能解析が期待される。 また、*EGFR* rs2293347と肺癌発症リスクとの関連を示した臨床研究報告があり、本遺伝子多型と癌細胞増殖シグナルとの相関が示唆される。癌細胞増殖シグナルへの影響が*EGFR*とアンドロゲンレセプターのcross-talkを介してAWS反応性と相関した可能性が考えられる。

さらに、サブスタディとして、AWS後に抗アンドロゲン薬を変更する2nd line ADTへの反応性と遺伝子多型の相関を検討した。*CYP17A1* rs10883783、*CYP24A1* rs2296239 ならびに*ESR1* rs1801132で有意な相関が見られたが、有意水準の境界線上の結果であり、これら遺伝子多型と2nd line ADTとの相関の意義については慎重に解釈すべきと考える。

さらに今回の探索的なcase-control試験で得られた知見を臨床的に応用するため、「進行性転移性前立腺癌患者における*CYP17A1*遺伝子多型とLHRHアナログおよび抗アンドロゲン薬併用治療の奏功期間との相関に関する前向き長期的観察研究」のプロトコールをデザインした。

癌領域におけるpharmacogenomics studyは癌細胞のゲノム薬理学的解析を中心としてきたが、細胞以外の遺伝子多型に着目したcase-control試験の結果、我々はテストステロン合成のrate limiting enzymeである*CYP17A1*遺伝子多型とCRPC移行リスクが相関することを見出した。また、CRPC移行期間とAWS反応性との相関、ならびに*NCOA2*および*EGFR*の遺伝子多型とAWS反応性との相関を見出した。これらの情報は長期にわたる前立腺癌1st line ADTにおいて、治療戦略上重要な情報になると期待される。たとえば、CRPC移行リスクが高い患者に対しては、診察頻度を高めてCRPC移行時期をより早期に診断し、次の治療を開始することが推奨される。また、高リスク患者に対して、MAB治療へさらに薬剤を上乗せする治療法の開発についても検討の意義は高い。一方、これらの遺伝子多型情報を臨床的に利用するには、前向き試験による検証が必要である。次のステップとして、今回得られた情報をもとにデザインした前向き観察研究の実施を提案したい。

本論文は、前立腺癌におけるホルモン治療反応性の個体差の成因を解明するために、ホルモン治療をうけた前立腺癌患者を対象に

- ① ホルモン治療抵抗性前立腺癌 (Castration-Resistant Prostate Cancer;CRPC) への移行リスクと遺伝的背景の関連についての検討
- ② サブスタディとして、CRPC移行後の治療に対する反応性を規定する因子の探索を行ったものである。その結果、テストステロン合成のrate limiting enzymeである*CYP17A1*遺伝子多型とCRPC移行リスクが相関することを見出した。また、前立腺癌再燃後の抗アンドロゲン薬中断による臨床効果(Anti-androgen withdrawal syndrome; AWS)と抗アンドロゲン薬の治療期間が相関すること、ならびにAWS反応性と*NCOA2*および*EGFR*遺伝子多型が相関することを見出した。これらの知見に基づいて、遺伝子多型情報の臨床利用を目指して、進行性転移性前立腺癌患者を対象とした前向き観察研究の実施を提案した。

これらの成果は、遺伝子多型の情報に基づく前立腺癌の個別化適正治療に向けた第一歩として重要な知見と評価される。これまで癌領域におけるファーマコゲノミクス研究は、癌細胞での遺伝子発現、変異に焦点をあてるものがほとんどであった。本研究は、癌細胞の周辺環境を形成する体細胞の遺伝的背景が癌細胞の治療反応性を決定する可能性を示唆するものであり、極めてチャレンジングな研究といえる。

以上から、本論文の内容は博士の学位を授与するに相応しいと考える。