前立腺癌に対するネオアジュバント療法の治療効果に関するバイオマーカーを特定

遺伝子の変異と発現を解析

Clin Cancer Res. 2017

高リスクの限局性前立腺癌に対するネオアジュバント療法後のゲノムおよびトランスクリプトームの解析から、治療抵抗性を早期に判定するバイオマーカーに関する知見が得られたとする研究結果が「Clinical Cancer Research」8 月 25 日オンライン版に掲載された。

ドセタキセル投与とアンドロゲン遮断療法（ADT）を併用する化学内分泌療法は、最近ホルモン療法未施行の進行期前立腺癌患者に対する標準治療に位置づけられるようになった。しかし、その治療奏効性を予測する分子バイオマーカーはなく、治療抵抗性の生じ始める機序を示すデータもほとんど示されていない。

一方、第 III 相 CALGB 90203 試験は、高リスクの限局性前立腺癌患者 788 例を対象として、根治的前立腺切除術の施行前にドセタキセル投与および ADT を行う群と行わない群に割り付けて比較し、こうした患者におけるネオアジュバント化学内分泌療法の臨床的有効性を検討した試験であった。

そこで今回、米ワイルコーネル大学の Himisha Beltran 氏らは、同試験の参加者のうち 1 カ所の大学病院で登録された 52 例について、治療前後のゲノムおよびトランスクリプトームの解析を実施した。ベースライン時の臨床データ、針生検、手術標本を用いて病理検査を行ったほか、前立腺癌に関連するとされるアンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達に関わる遺伝子など 72 個の遺伝子を標的として腫瘍細胞および生殖細胞系の DNA シーケンシングを行い、さらに 163 個の遺伝子について侵襲性や治療抵抗性に関わる発現プロファイリングを実施した。

患者 52 例中 3 例では、手術時に微小限局性腫瘍の残存が認められた。解析の結果、特に多く認められたのは TMPRSS2-ERG 遺伝子の融合（32 例）、TP53 遺伝子の変異または欠失（11 例）、PTEN 遺伝子の欠失（6 例）、FOXA1 遺伝子の変異（6 例）、SPOP 遺伝子の変異（4 例）であった。

ネオアジュバント治療の実施後、AR 遺伝子の増幅や変異はみられなかったが、トランスクリプトーム解析では患者により程度の差はあるものの AR シグナル伝達が抑制されていることが分かり、AR と AR-V7 にアップレギュレーションが認められた。さらに、同様の傾向を示す神経内分泌系遺伝子のサブセットも見つかった。

このように、ネオアジュバント療法を実施する高リスクの限局性前立腺癌では、特定の遺伝子を標的としたゲノムおよびトランスクリプトームの解析を実施できることが分かった。Beltran 氏らは「本研究では病理検査と DNA シーケンシング、mRNA プロファイリングを組み合わせることで、化学内分泌療法の開始早期における分子応答に関する知見を得たほか、予後を予測するバイオマーカーを特定するための有望なヒントを得ることができた」と述べている。

(1) メディカルカスタムコンテンツ は、AJ Advisers LLC が制作、株式会社プロウェーブが編集（編集協力 AJ Advisers LLC）した記事です。情報の正確性については万全を期しておりますが、各制作・編集社は、利用者が本記事の情報を用いて行う一切の行為について何ら責任を負うものではありません。
(2) 本記事の内容及びメディカルカスタムコンテンツのロゴの無断転載・配布も禁じます。
(3) 掲載されている薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。

提供：光製薬株式会社　制作：エイ・ジェイ・アドバイザーズ LLC　編集・発行：株式会社プロウェーブ　KSB0042　1711