



転移性ホルモン感受性前立腺癌における AR-V7の発現についての検討

小羽田悠貴¹、三上穰太郎¹、阿南剛¹、伊藤淳¹、海法康裕¹、
浅野克敏²、八重樫徹²、中川原寛一²、佐藤信¹

1. 東北医科薬科大学病院 泌尿器科学

2. 株式会社日本遺伝子研究所

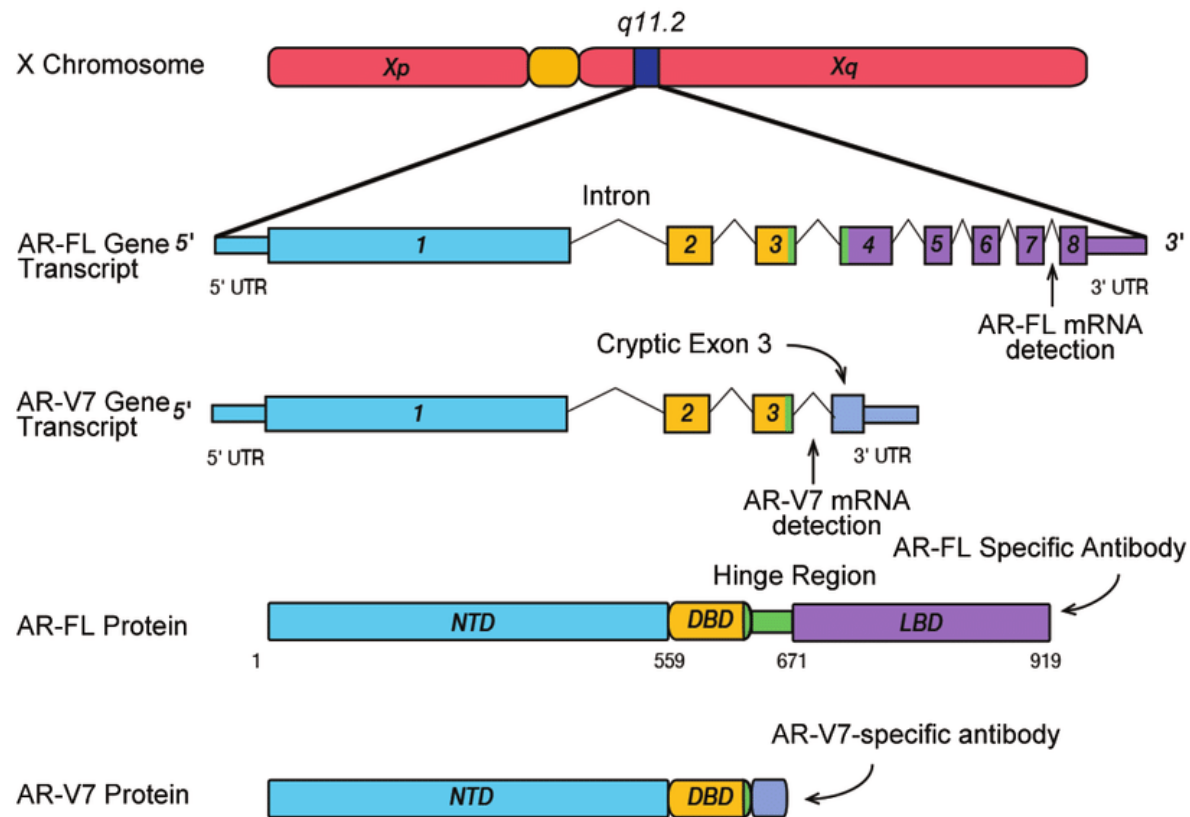
第4回Liquid biopsy研究会 CO I 開示

筆頭発表者名: 小羽田 悠貴

私は今回の演題に関連して、
開示すべきCO Iはありません。

Androgen Receptor Splice variant 7 (AR-V7)

- Androgen Receptor (AR) の splicing variant
→ アンドロゲン非依存性に AR signaling を活性化^{1, 2)}



1) Luo J. *Asian J Androl*. 2016

2) Bosias DA, et al. *Expert Rev Mol Design*. 2018

目的

- AR-V7の発現は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の Abiraterone、Enzalutamideへの抵抗性と関与¹⁾
 - 転移性ホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）での役割は未解明
- mHSPC患者におけるAR-V7の発現について検討

1) Antonarakis ES , et al. *N Engl J Med.* 2014

AR-V7の評価方法

mHSPC患者



末梢血を採取



循環腫瘍細胞
(CTC)を捕捉



免疫染色で
AR-V7を評価¹⁾

1) Scher HI, et al. *JAMA Oncol.* 2016

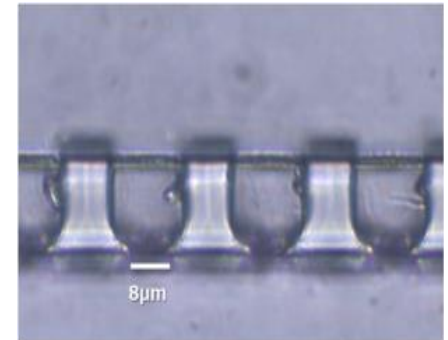
Microfluidic device (CelSee)

● Deformability (変形特性)に着目して捕捉

- ・同径の血液細胞と比較し, CTCは変形しにくい

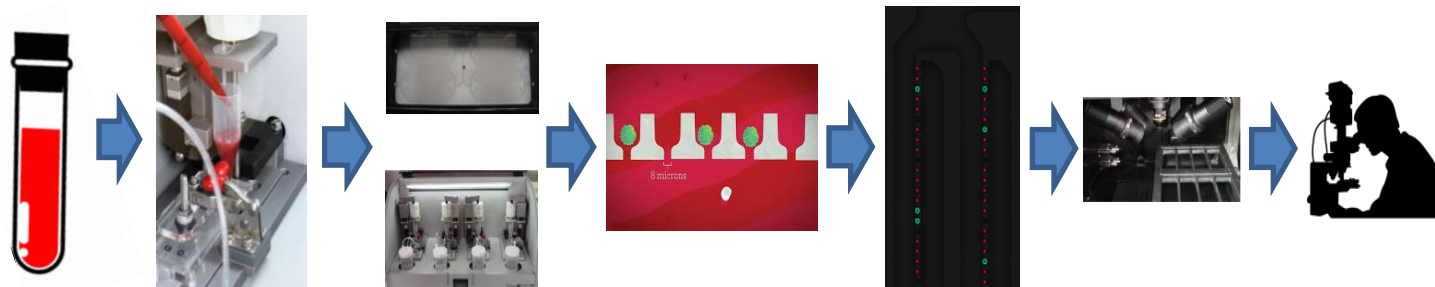
Deformability of Tumor Cells versus Blood Cells, Sci. Rep. 2015; 5: 18542.

= CTCはtrapping chambersに捕捉されるが
血液細胞の多くは8 μ mの間隙をすり抜ける



Trapping chambers

● 過程の大部分がautomation = 再現性高い



血液をpre-treatment bufferで処理 → 56320個のtrapping chambersで捕捉

→ 自動免疫染色 → CTC自動検出 → CTC解析

対象

2019年7月～2019年12月に当院でmHSPCと診断された症例

診断方法；

- ・前立腺生検
- ・造影CT
- ・骨シンチ
- ・Whole body MRI

除外基準

- ・臨床研究参加の同意が得られない場合

対象症例 n=13

治療方法：テガレリクス

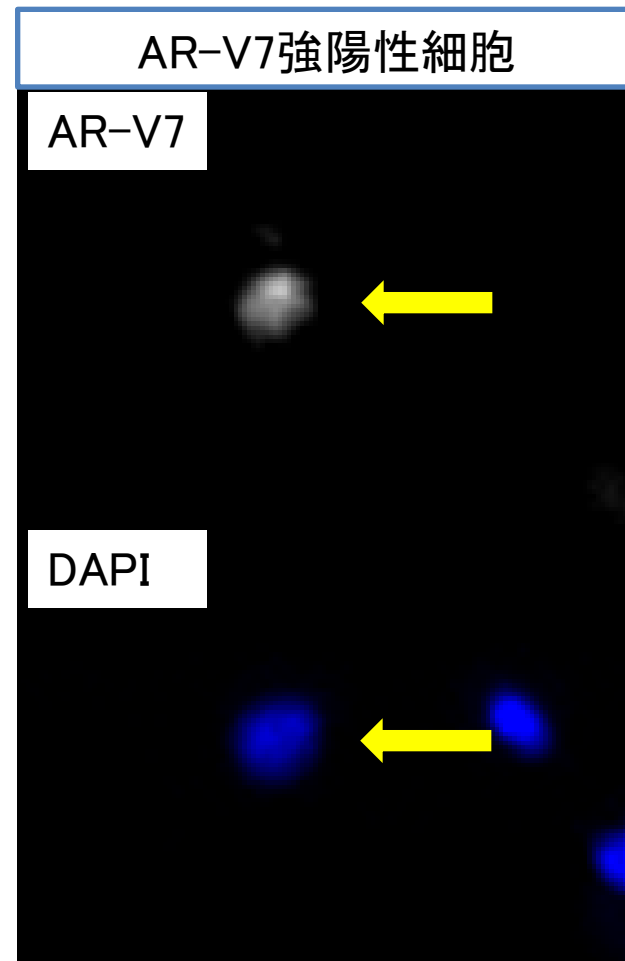
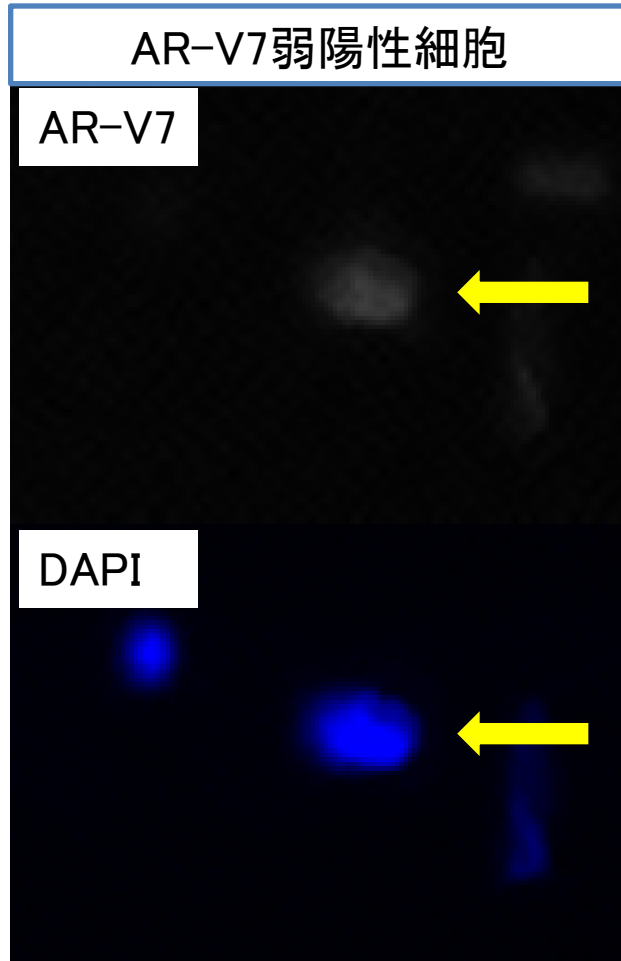
解析

- ・ 名義変数の比較 ⇒ χ^2 検定
- ・ 連続変数の比較 ⇒ Mann-Whitney U 検定

患者背景

		全体 (n=13)
年齢 中央値 歳 (IQR)		73 (70-76)
PSA ng/ml 中央値 (IQR)		85.0 (14.5-618.3)
Gleeson score (%)	8	4 (30.8)
	9	8 (61.5)
	10	1 (7.7)
リンパ節転移 (%)	なし	5 (38.5)
	あり	8 (61.5)
骨転移 (%)	なし	2 (15.4)
	あり	11 (84.6)
CHAARTED trial (%)	low volume	6 (46.2)
	high volume	7 (53.8)
他臓器転移 (%)	なし	12 (92.3)
	あり	1 (7.7)

CTCとAR-V7陽性細胞

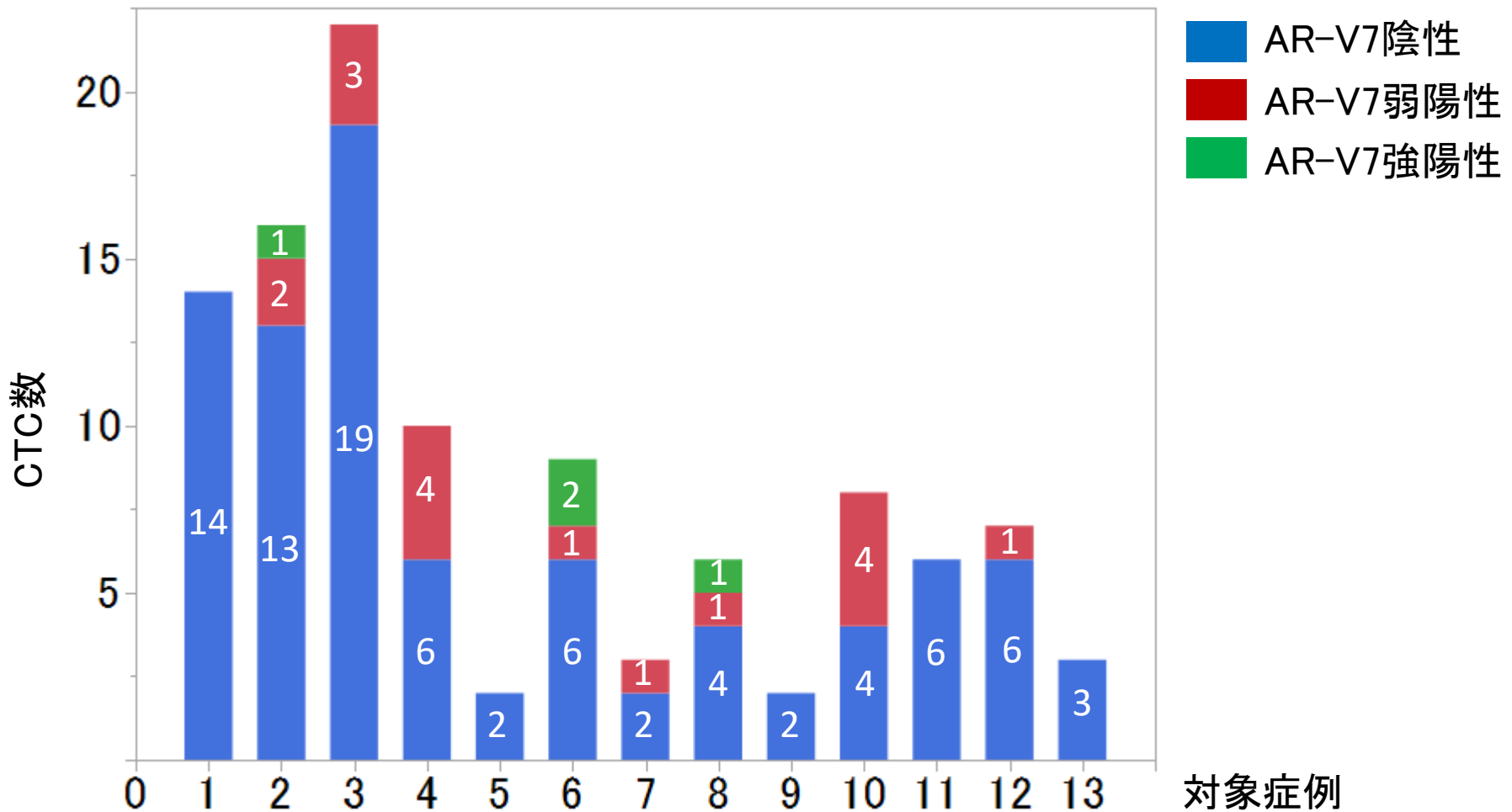


免疫染色:

Rabbit monoclonal (EPR15656) to Androgen Receptor(AR-v7 specific) ¹⁾

1) Scher HI, et al. *JAMA Oncol.* 2016

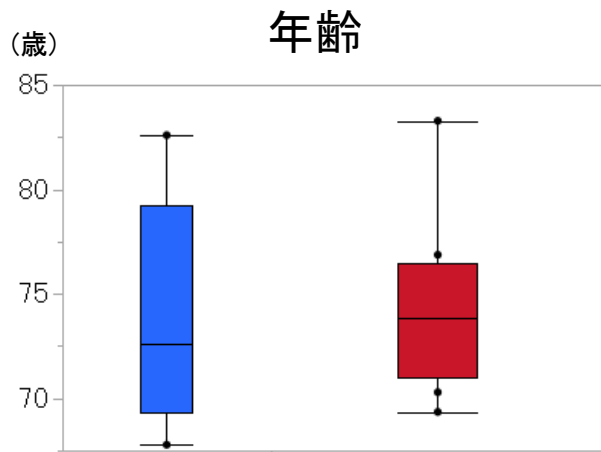
CTCとAR-V7陽性細胞



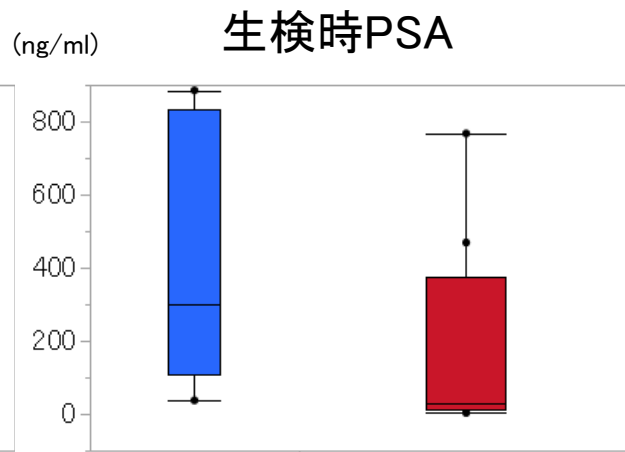
AR-V7 弱陽性 8/13 (61.5%)

AR-V7 強陽性 3/13 (23.1%)

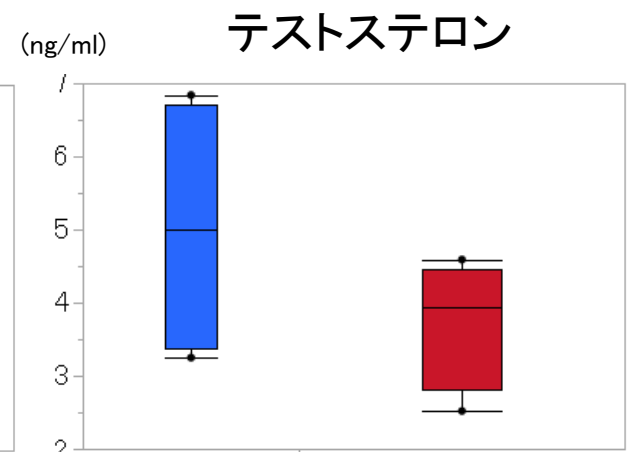
AR-V7と関連因子



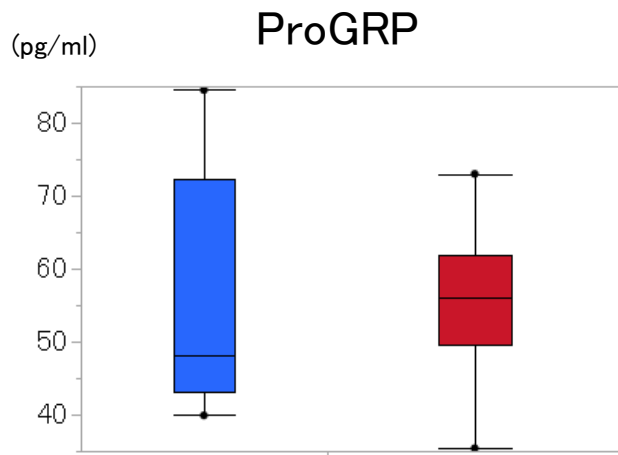
$p=0.661$



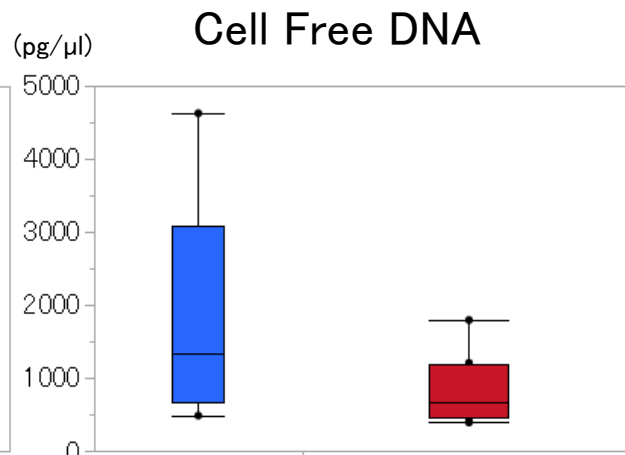
$p=0.092$



$p=0.456$



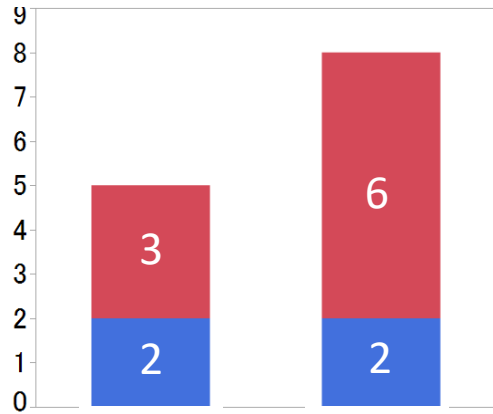
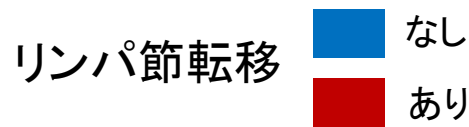
$p=0.927$



$p=0.213$

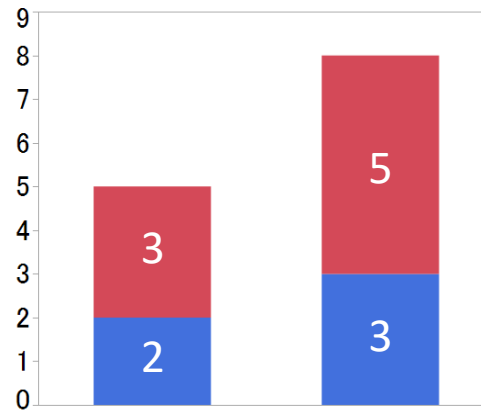
AR-V7陰性
AR-V7陽性

AR-V7と関連因子



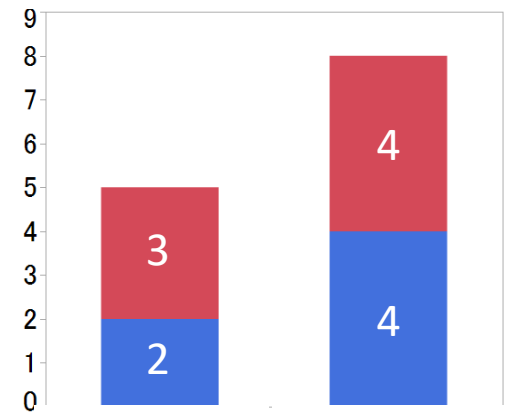
AR-V7陰性 AR-V7陽性

$p = 0.571$



AR-V7陰性 AR-V7陽性

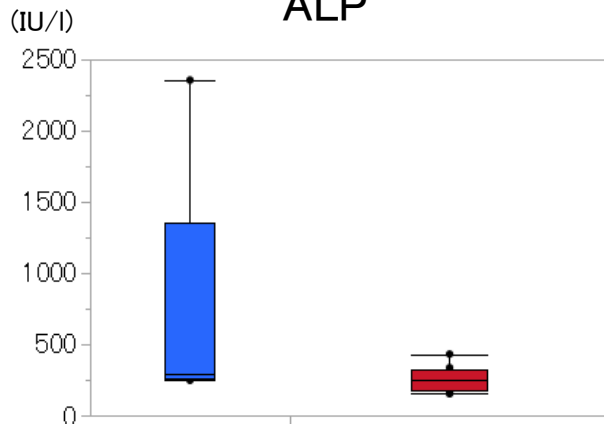
$p = 0.928$



AR-V7陰性 AR-V7陽性

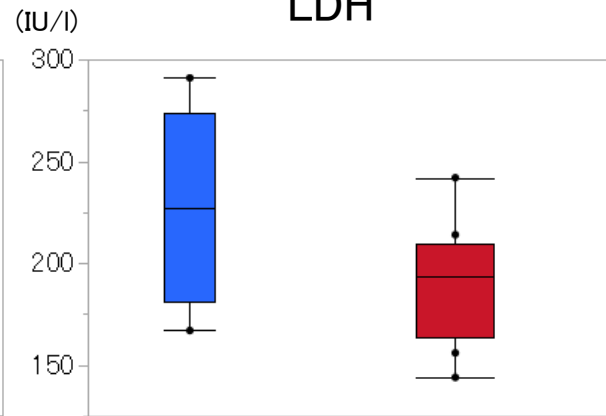
$p = 0.724$

ALP

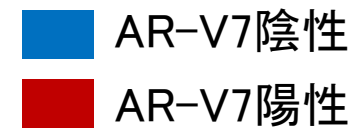


$p = 0.213$

LDH

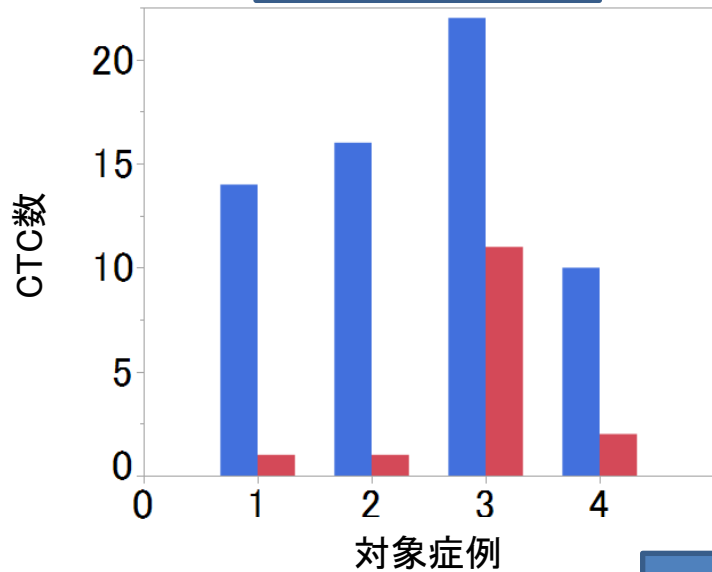


$p = 0.187$

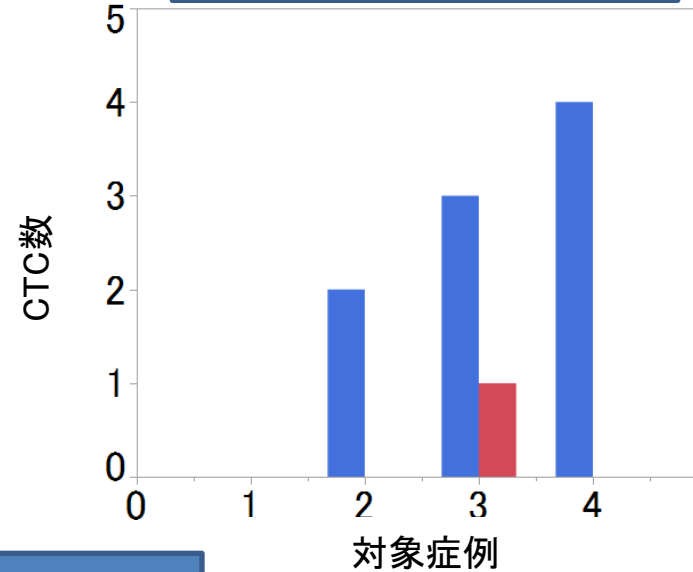


ホルモン療法とAR-V7の推移

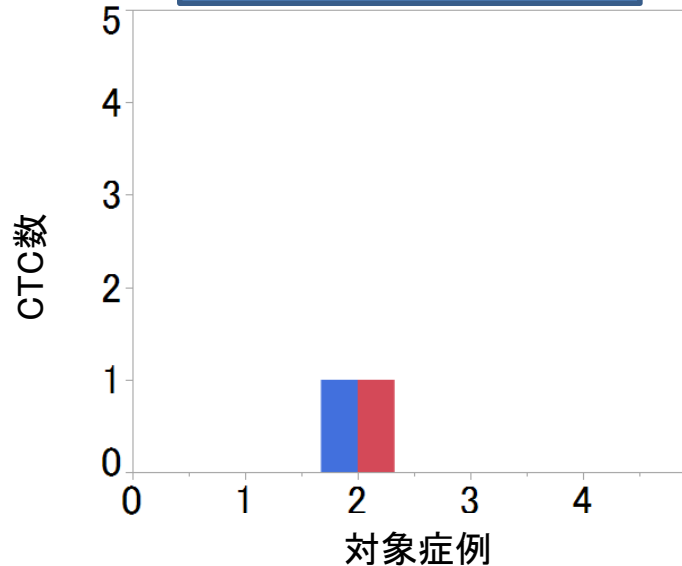
CTC



AR-V7弱陽性細胞



AR-V7強陽性細胞



対象症例：
観察期間3ヵ月以上の4例

■ 治療開始前
■ 治療開始3ヵ月後

AR-V7とPSAの経時的推移

	治療前 PSA (ng/ml)	治療後1ヵ月 PSA (ng/ml)	治療後3ヵ月 PSA (ng/ml)
AR-V7強陽性 →強陽性	62.3	6.26 (-89.9%)	1.68 (-97.3%)
AR-V7弱陽性 →弱陽性	23.0	2.93 (-87.3%)	2.57 (-88.8%)
AR-V7弱陽性 →陰性	37.0	3.13 (-91.5%)	1.57 (-95.8%)
AR-V7陰性 →陰性	1061.0	28.7 (-97.3%)	14.1 (-98.7%)

考 察

本検討では

- 1.mHSPCでもAR-V7は発現
- 2.AR-V7発現と関連する臨床因子はなし
- 3.AR-V7発現とADTによる治療効果に差はなし
- 4.AR-V7の発現はADTによって一部消失

→上記について考察

考 察

1.mHSPCでもAR-V7は発現

▪ qRT-PCRを用いた報告で22%の発現¹⁾

→未治療でもAR-V7は発現

2.AR-V7発現と関連する臨床因子はなし

▪ AR-V7の発現は臨床因子から予測不可

→治療前からの測定が必要

1) Josefsson A, et al. *Acta Oncol.* 2019

考 察

3. AR-V7発現とADTによる治療効果に差はなし

- ・ADTはAR-V7発現の有無にかかわらず有効

4. AR-V7の発現はADTによって一部消失

- ・治療効果に伴いCTCが減少

→AR-V7陽性細胞も減少/消失

→3.4.については

長期経過における発現の推移/治療効果の評価が必要

結 語

- mHSPC患者にてAR-V7の発現が認められた
- 今後観察期間を延長し、発現の推移を観察する